

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0157342

(43) 공개일자 2023년11월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/18 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *C07D 209/16* (2006.01)
C12N 9/10 (2006.01) *C12N 9/88* (2006.01)
C12P 17/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 209/18 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7031136
- (22) 출원일자(국제) 2022년02월11일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년09월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2022/050206
- (87) 국제공개번호 WO 2022/170438
 국제공개일자 2022년08월18일
- (30) 우선권주장
 63/149,001 2021년02월12일 미국(US)
 63/247,881 2021년09월24일 미국(US)
- (71) 출원인
 인벤텍 바이오사이언시스 캐나다 인크.
 캐나다 앨버타 티2엘 1와이8 캘거리 3655 36 스트리트 엔더블유
- (72) 발명자
 헤이글, 질리언 엠
 캐나다, 앨버타 티3지 1피3, 캘거리, 랜치뷰 드라이브 엔더블유 2210-6651
 파치니, 피터 제이
 캐나다, 앨버타 티3지 1더블유1, 캘거리, 랜치리지 드라이브 엔더블유 155
 링, 창천
 캐나다, 앨버타 티3지 3엠9, 캘거리, 호크우드 드라이브 엔더블유 235
- (74) 대리인
 특허법인에이아이피

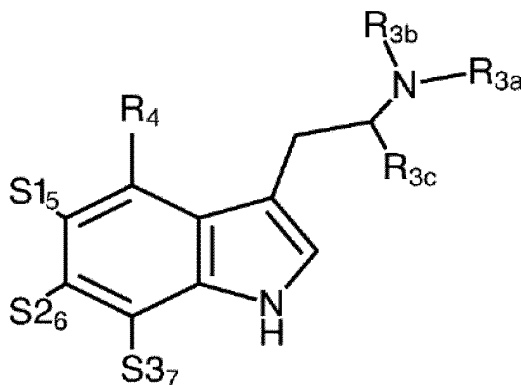
전체 청구항 수 : 총 134 항

(54) 발명의 명칭 다중 치환기 실로시빈 유도체 및 사용 방법

(57) 요약

신규한 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약학적 및 기분전환용 약물 제형이 개시된다. 화합물은 반응물 실로시빈 유도체를 치환기 함유 화합물과 반응시킴에 의해 생성될 수 있다.

대표도 - 도7a



(52) CPC특허분류

A61P 25/18 (2018.01)

C07D 209/16 (2013.01)

C12N 9/1029 (2013.01)

C12N 9/1085 (2013.01)

C12N 9/88 (2013.01)

C12P 17/10 (2013.01)

C12Y 205/01 (2013.01)

C12Y 401/0102 (2013.01)

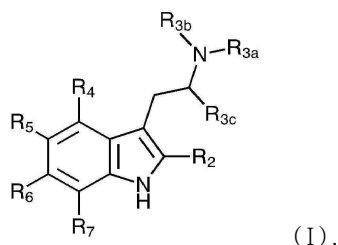
C12Y 401/01028 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염:



여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

청구항 2

제1항에 있어서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 선택된 치환기인, 화학적 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 3개로부터 선택된 치환기인, 화학적 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_4 가 치환기로 치환되지 않은 경우, R_4 는 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_4 및 R_5 는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_6 및 R_7 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R_4 및 R_5 는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠

원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_4 및 R_6 는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R_4 및 R_6 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_4 및 R_6 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자이고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R_4 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_5 및 R_6 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R_4 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_4 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자이고, R_2 , R_5 및 R_6 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R_5 및 R_6 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_5 및 R_6 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자이고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_5 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠

원자이고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R_6 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_2 , R_4 및 R_5 는 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R_6 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택되고, R_6 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자이고, R_2 , R_4 및 R_5 는 수소 원자인, 화학적 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기, 및 (iii) 니트릴기로부터 선택되고, 제2 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택되고, 여기서 제1 및 제2 치환기는 서로 다른 기로부터의 것인, 화학적 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 프레닐기이고, 제2 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 니트릴기이고, 제2 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, 및 (viii) 프레닐기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기, 및 (iii) 니트릴기로부터 선택되고, 제2 치환기는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, 및 (vi) 알데히드 또는 케톤기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는 (i) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (ii) 니트릴기, (iii) 니트로기, (iv) 하이드록시기

및 (v) 프레닐기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 프레닐기이고, 제2 치환기는 (i) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (ii) 할로젠, 및 (iii) 하이드록시기로부터 선택된, 화학적 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는 프레닐기인, 화학적 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, R_2 는 수소이고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 니트릴기이고, 제2 치환기는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기인, 화학적 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, R_5 는 카르복실기 또는 아세틸기이고, R_7 은 아미노기, 니트릴기, 하이드록시기 또는 할로젠인, 화학적 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, R_5 는 아세트아미딜기이고, R_7 은 알데히드기, 카르복실기 또는 카르복시에스테르인, 화학적 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R_5 는 아세트아미딜기이고, R_6 은 아미노기, 니트로기 또는 할로젠이고, R_7 은 알데히드기, 카르복실기 또는 카르복시에스테르인, 화학적 화합물.

청구항 29

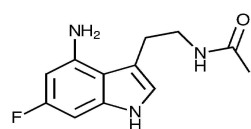
제1항에 있어서, R_5 는 카르복시-메틸기 또는 아미드기이고, R_7 은 니트로기, 및 아미노기 또는 할로젠인, 화학적 화합물.

청구항 30

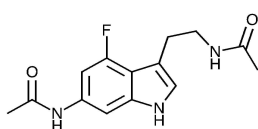
제1항에 있어서, R_4 는 글리코실옥시기이고, R_5 는 카르복시-메틸기 또는 아미드기이고, R_7 은 니트로기, 및 아미노기 또는 할로젠인, 화학적 화합물.

청구항 31

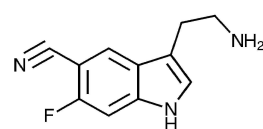
제1항에 있어서, 화학적 화합물 (I)은 화학식 (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL), (XLI), (XLII), (XLIII), (XLIV), (XLV), (XLVI), (XLVII), (XLVIII), (XLIX), (L), (LI), (LII), (LIII), (LIV), 또는 (LV)을 갖는 화합물로부터 선택되는, 화학적 화합물:



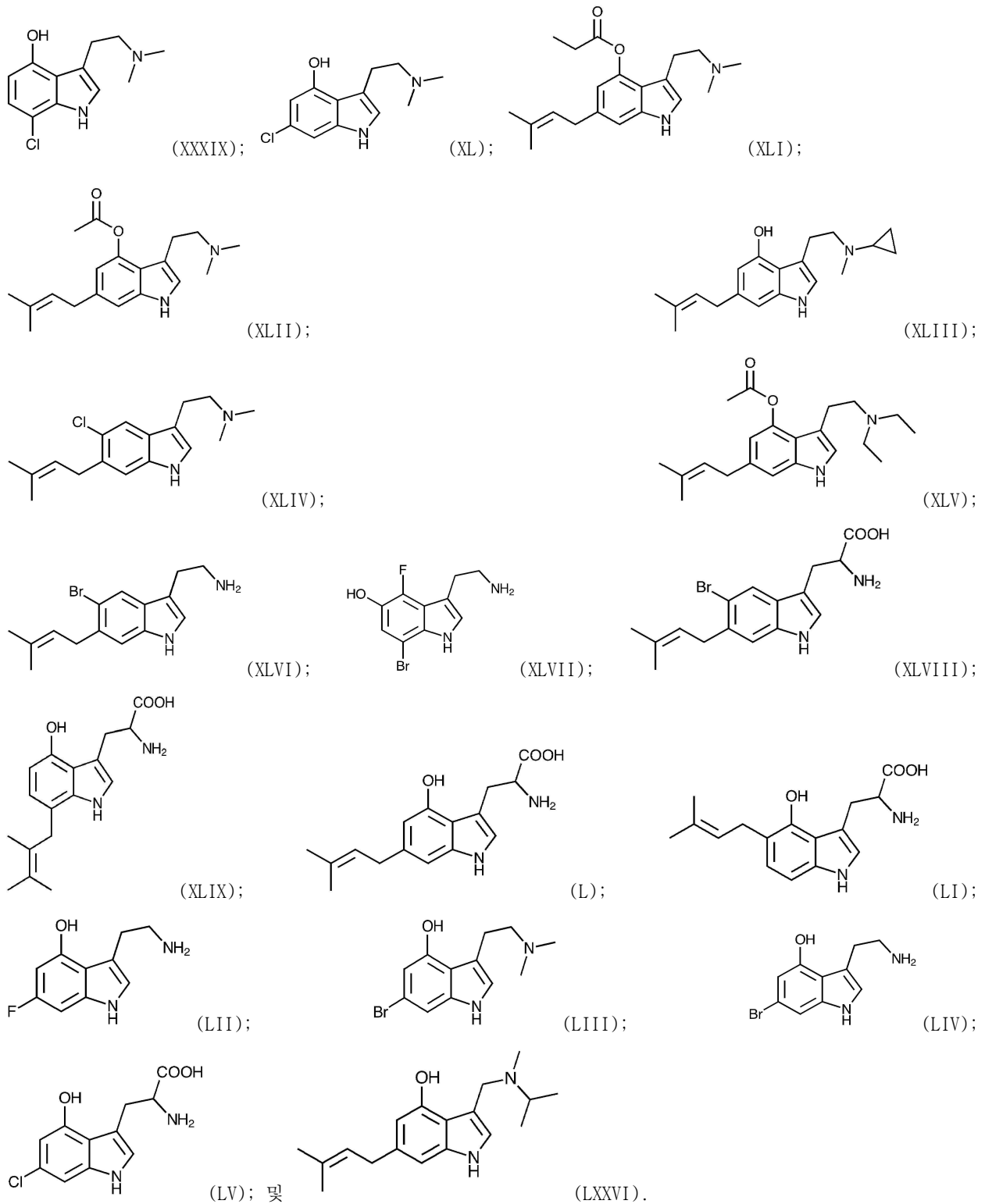
(IX);



(X);



(XI);



청구항 32

제1항에 있어서, 화학적 화합물 (I)이 도 13a, 도 13b 및 도 13c에 도시되고 그 안에서 13A-3, 13A-4, 13A-5, 13A-6, 13A-7, 13A-8, 13A-9, 13A-10, 13B-3, 13B-4, 13B-5, 13B-6, 13B-7, 13B-8, 13B-8, 13C-6, 13C-7, 13C-8, 13C-9, 13C-10, 또는 13C-11로 표지된 화합물 중 어느 하나인, 화학적 화합물.

청구항 33

약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 유효량의 제1항에 따른 화학적 화합물을 포함하는 약학적 또는 기분전환용 약물 제형.

청구항 34

정신 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항에 따른 화학적 화합물을 포함하는 약학적 제형을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약학적 제형은 상기 대상체에서 정신 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 장애는 5-HT_{2A} 수용체 매개된 장애, 또는 5-HT_{1A} 수용체 매개된 장애인, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 약 0.001mg 내지 약 5,000mg의 용량이 투여되는, 방법.

청구항 37

5-HT_{2A} 수용체 또는 5-HT_{1A} 수용체를 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 5-HT_{2A} 수용체 또는 5-HT_{1A} 수용체를 제1항에 따른 화학적 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

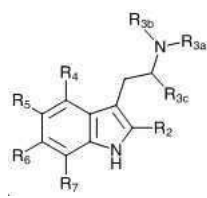
제37항에 있어서, 반응 조건은 시험관내 반응 조건인, 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 반응 조건이 생체내 반응 조건인, 방법.

청구항 40

제1항에 따른 실로시빈 유도체 화합물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체:



(II),

를 치환기 함유 화합물과 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자 또는 알코올기이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, 하이드록시기, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기이고,

여기서 치환기 함유 화합물에서 치환기는 화학식 (I)을 갖는 실로시빈 치환기 또는 이의 염을 형성하기에 충분한 반응 조건 하에서 (i) 할로겐 함유 화합물, (ii) 하이드록시기 함유 화합물, (iii) 니트로기 함유 화합물, (iv) 글리코실옥시기 함유 화합물, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기 함유 화합물, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체 함유 화합물, (vii) 알데히드 또는 케톤기 함유 화합물, (viii) 프레닐기 함유 화합물, 및 (ix) 니트릴기 함유 화합물로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 니트로기이고, 치환기 함유 화합물은 카르복실산 유도체 아세트산 무수물(Ac₂O)이고, 반응물 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물은 프리들-크라프

트 아실화 반응에서 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트로기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아세틸기인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-3으로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제1 실로시빈 유도체는 반응하여 아세틸기를 산화시키고 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트로기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-4로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시키고 아미노기, 및 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미노기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-5로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 아질산염과 반응하여 디아조늄염에서 아미노기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 중간체 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 디아조늄기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-6으로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 니트릴 함유 화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트릴기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-7로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 51

제47항에 있어서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 하이드록시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-8로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 53

제47항에 있어서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 할로겐 함유 화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 할로겐 원자이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-9 또는 13A-10으로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 55

제40항에 있어서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 메톡시카르보닐기이고, 치환기 함유 화합물은 할로겐 함유 화합물 N-할로-숙신이미드이고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자인, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, N-할로-숙신이미드는 N-클로로-숙신이미드이고, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-3으로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 57

제40항에 있어서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 메톡시카르보닐기이고, 치환기 함유 화합물은 니트로 함유 화합물 니트로늄 테트라플루오로보레이트이고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-4로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 59

제40항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제1 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-5로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 61

제57항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-6으로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 63

제59항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-7로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제4 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-8로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제6 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및 식 (I)을 갖는 제7 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 형성된 제7 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-9로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 69

제40항에 있어서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 아세트아미딜기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 할로겐 함유 화합물 N-할로-숙신이미드이고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, N-할로-숙신이미드는 N-브로모-숙신이미드(NBS)이고, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-6으로 표시된 화합물인, 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 아세트아미딜기이고, 치환기 함유 화합물은 디메틸 포름아미드이고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 중간체 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 메탄올기이고, 여기서 중간체 실로시빈 유도체는 추가로 반응하여 메탄올기를 산화시켜 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복시기인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 중간체 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-5**로 표지된 화합물이고, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-7**로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 알코올과 반응하여 카르복시기를 에스테르화하여 에스테르 및 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-8**로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 니트로기 함유 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-9**로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제4 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미노기인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-10**으로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 79

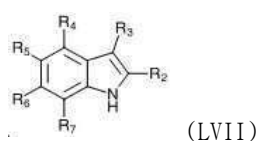
제77항에 있어서, 식 (I)을 갖는 형성된 제5 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기 및 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복시에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미도기인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 **도 13c**에 도시되고 **13C-11**로 표지된 화합물인, 방법.

청구항 81

다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물:



을 실로시빈 유도체 전구체 화합물의 효소 촉매된 전환을 허용하는 반응 조건 하에서 촉매적 양의 실로시빈 생

합성 효소 보체와 접촉시켜 제1항에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는 것을 포함하고,

여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우, R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기, 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자 또는 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 인, 방법

청구항 82

제81항에 있어서, 반응 조건은 시험관내 반응 조건인, 방법.

청구항 83

제81항에 있어서, 반응 조건은 생체내 반응 조건인, 방법.

청구항 84

제81항 또는 제83항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물 및 치환기 함유 화합물은 숙주 세포에서 실로시빈 생합성 효소 보체와 접촉되며, 여기서 숙주 세포는 작동가능하게 연결된 구성요소로서:

(i) 숙주 세포에서 발현을 조절하는 핵산 서열; 및

(ii) 실로시빈 생합성 효소 보체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 키메라 핵산 서열을 포함하고,

상기 숙주 세포는 성장하여 실로시빈 생합성 효소 보체를 발현하고 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 생산하는, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 적어도 하나의 효소를 포함하는, 방법:

(f) 서열번호: 1, 서열번호: 3, 서열번호: 5, 서열번호: 7, 서열번호: 9, 서열번호: 11, 서열번호: 13, 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 서열번호: 21, 서열번호: 23, 서열번호: 25, 및 서열번호: 48;

(g) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(h) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(i) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

(j) 서열번호: 2, 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 8, 서열번호: 10, 서열번호: 12, 서열번호: 14, 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 서열번호: 22, 서열번호: 24, 서열번호: 26, 및 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2, 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 8, 서열번호: 10, 서열번호: 12, 서열번호: 14, 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 서열번호: 22, 서열번호: 24, 서열번호: 26, 및 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 86

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

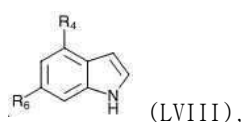
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함하고,

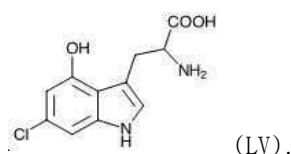
여기서 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R_4 는 하이드록시기이고, R_6 은 염소 원자이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LV)을 갖는, 방법:



청구항 88

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

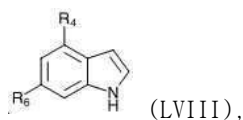
(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

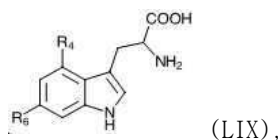
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 89

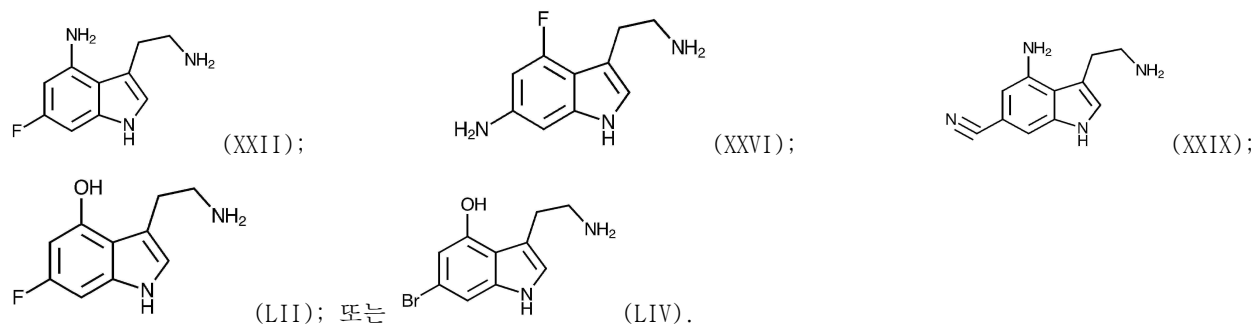
제88항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지며:



여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기, 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이며, 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXII), (XXVI), (XXIX), (LII) 또는 (LIV)를 갖는, 방법:



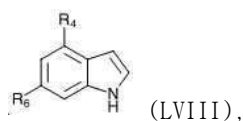
청구항 90

제88항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

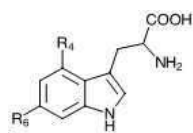
- (a) 서열번호: 9;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 91

제90항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:

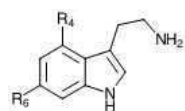


여기서 R_4 는 아세트아미딜기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지고:



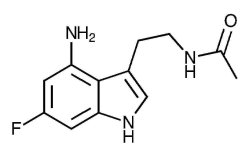
(LIX),

여기서 R_4 는 아세트아미딜기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이며, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LX)을 가지고:

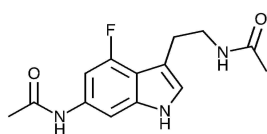


(LX),

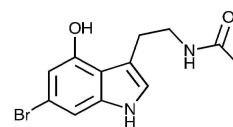
여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (IX), (X), (XVIII), (XXI), (XXV) 또는 (XXVIII)을 갖는, 방법:



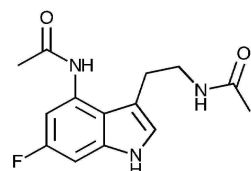
(IX);



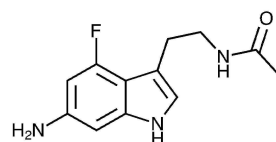
(X);



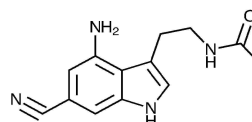
(XVIII);



(XXI);



(XXV); 또는



(XXVIII).

청구항 92

제88항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하며, 여기서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

(a) 서열번호: 11 및 서열번호: 13;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

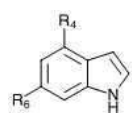
(e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 93

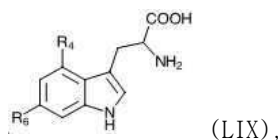
제92항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:



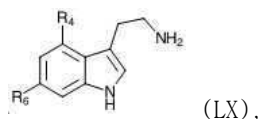
(LVIII),

여기서 R_4 는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자이며, 제1 형성된 다중

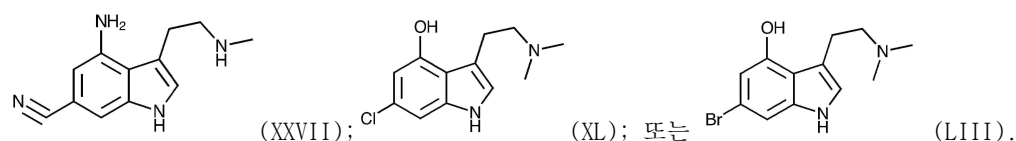
치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지고:



여기서 R_4 는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_5 은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자이며, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LX)을 가지고:



여기서 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXVII), (XL) 또는 (LIII)을 갖는, 방법:



청구항 94

제88항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

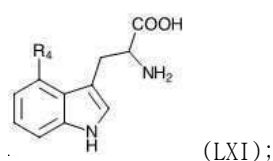
- (a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 프레닐 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고,

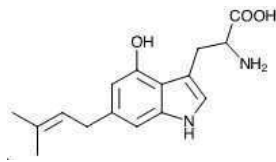
여기서, 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 이고, 여기서 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기이고, R_{3c} 는 수소 원자인, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R_4 는 하이드록시기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (L)을 갖는, 방법:



(L).

청구항 96

제94항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

- (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

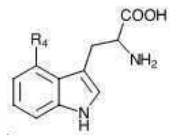
청구항 97

제96항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

- (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

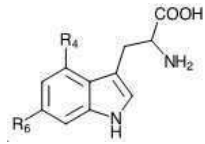
청구항 98

제97항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물이고:



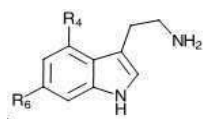
(LXI),

여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지고:



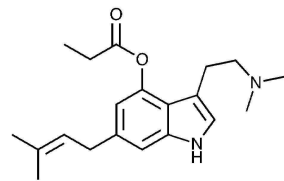
(LIX),

여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이고, R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 다음 식을 가지고:

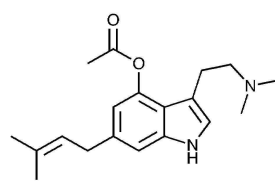


(LX),

여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이고, R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLI) 또는 (XLII)을 갖는, 방법:



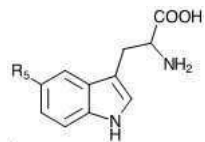
(XLI); 또는



(XLII).

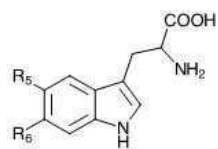
청구항 99

제94항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXII)을 갖는 화학적 화합물이고:



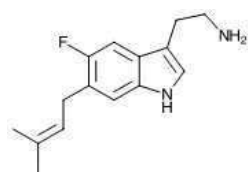
(LXII),

여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지고:

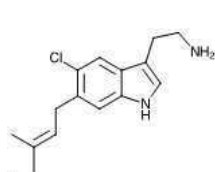


(LXIII),

여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이고, R_6 은 프레닐기이며, 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XXXVI) 및 (XXXVIII)을 갖는, 방법:



(XXXVI); 및



(XXXVIII).

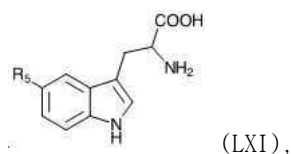
청구항 100

제96항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하기 위해 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

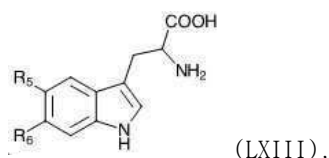
- (a) 서열번호: 9;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 101

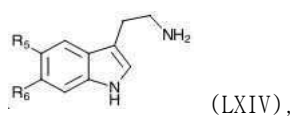
제100항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물이고:



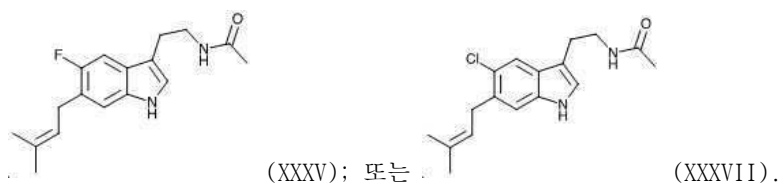
여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지고:



여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이고, R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIV)을 가지고:



여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이고, R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXV) 또는 (XXXVII)을 갖는, 방법:



청구항 102

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

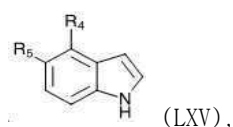
- (a) 서열번호: 1;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함하고,

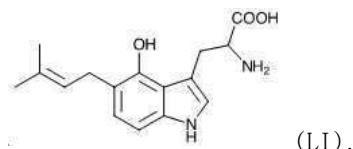
여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 여기서 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, R_{3c} 가 카르복실기인, 방법.

청구항 103

제85항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_5 는 프레닐기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LI)을 갖는, 방법:



청구항 104

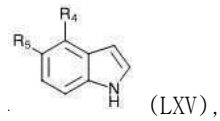
제102항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

- (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵

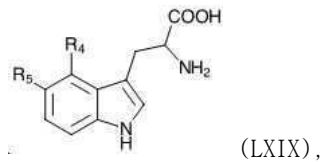
산 서열.

청구항 105

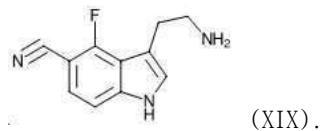
제104항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R₄는 불소 원자이고 R₅는 니트릴기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIX)을 가지고:



여기서 R₄는 불소 원자이고 여기서 R₅는 니트릴기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XIX)을 갖는, 방법:



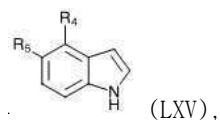
청구항 106

제104항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

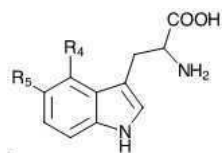
- (a) 서열번호: 9;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 107

제106항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물이고:

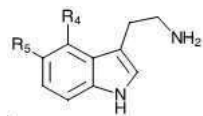


여기서 R₄는 불소 원자이고 R₅는 하이드록시기 또는 니트릴기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIX)을 가지고:



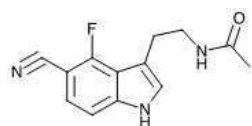
(LXIX),

여기서 R₄는 불소 원자이고 여기서 R₅는 하이드록시기 또는 니트릴기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXII)을 가지고:

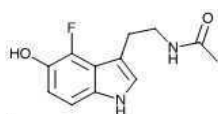


(LXXII),

여기서 R₄는 불소 원자이고, 여기서 R₅는 하이드록시기 또는 니트릴기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XVII) 또는 (XX)을 갖는, 방법:



(XVII); 또는



(XX).

청구항 108

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

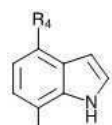
- (a) 서열번호: 1;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함하고,

여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R₃은 수소 원자이고, 그리고 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되며, 여기서 R_{3c}가 카르복실기인, 방법.

청구항 109

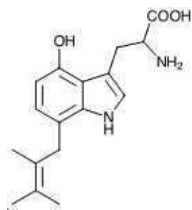
제108항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물이고:



(LXVI),

여기서 R₄는 하이드록시기고, R₇은 프레닐기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XLIX)

을 갖는, 방법:



(XLIX).

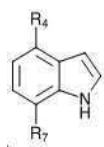
청구항 110

제108항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

- (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

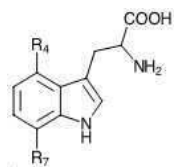
청구항 111

제110항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물이고:



(LXVI),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_7 은 니트릴기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지고:



(LXX),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 여기서 R_7 은 니트릴기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XXIV)을 갖는, 방법:



(XXIV).

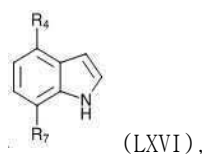
청구항 112

제110항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

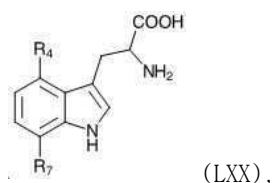
- (a) 서열번호: 9;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 113

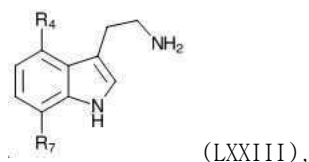
제112항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물이고:



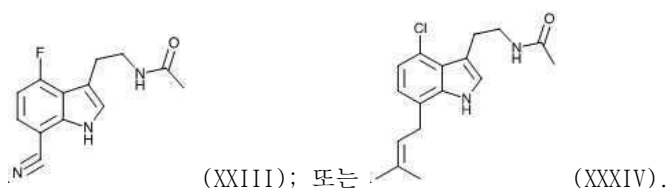
여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지고:



여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 여기서 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIII)을 가지고:



여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 여기서 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이며, 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXIII) 또는 (XX)을 갖는, 방법:



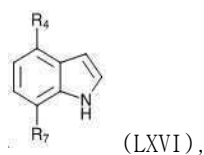
청구항 114

제110항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

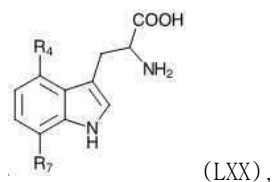
- (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 115

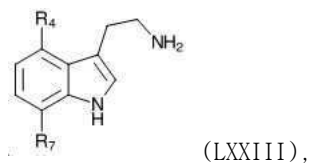
제114항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물이고:



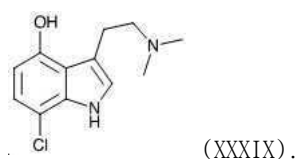
여기서 R_4 는 염소 원자이고 R_7 는 하이드록시기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지고:



여기서 R_4 는 하이드록시기고, 여기서 R_7 는 염소 원자이며, 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIII)을 가지고:



여기서 R_4 는 하이드록시기고, 여기서 R_7 는 염소 원자이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXIX)을 갖는, 방법:



청구항 116

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

- (a) 서열번호: 1;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함하고,

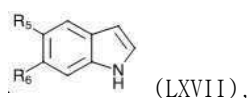
여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서, R_3 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 $R_3-CH_2-CHNH_2COOH$ 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이며, 트립토판 데카르복실라제는

- (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

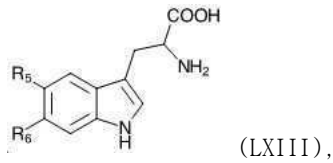
로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법.

청구항 117

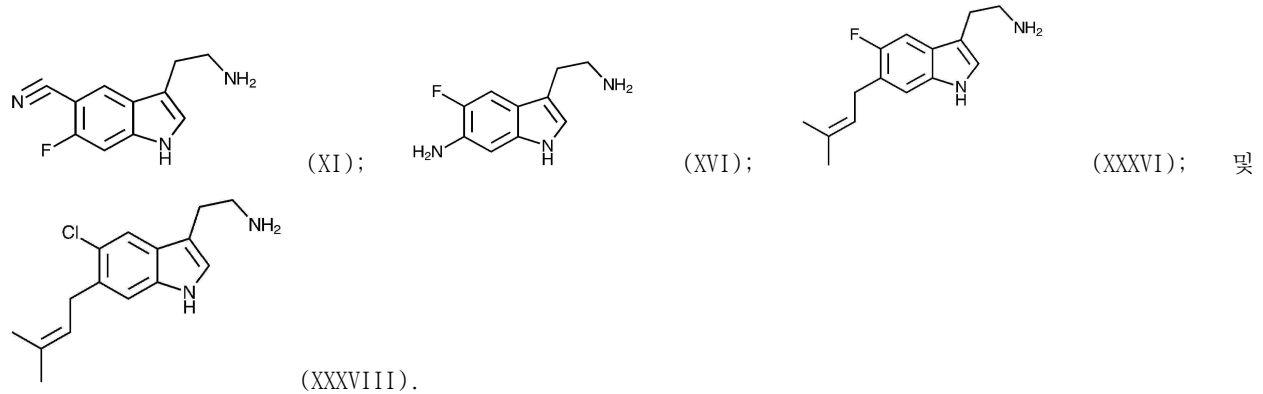
제116항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R_5 는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지고:



여기서 R₅는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, 여기서 R₆은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XI), (XVI), (XXXVI) 또는 (XXXVIII)을 갖는, 방법:



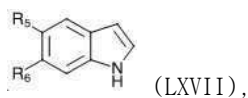
청구항 118

제116항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

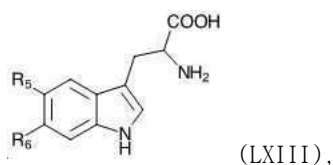
- (a) 서열번호: 9;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 119

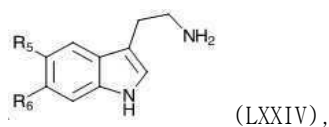
제118항에 있어서, 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물이고:



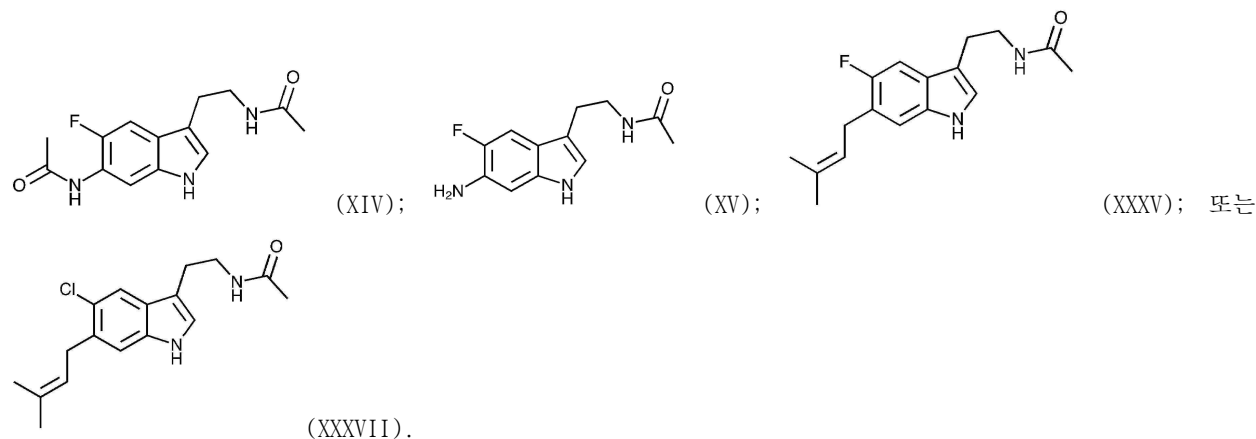
여기서 R₅는 불소 원자 또는 염소 원자이고 R₆은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이며, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지고:



여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 여기서 R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIV)을 가지고:



여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 여기서 R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XIV), (XV), (XXXV) 또는 (XXXVII)을 갖는, 방법:



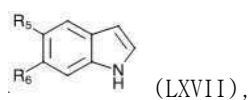
청구항 120

제116항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, 또는 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

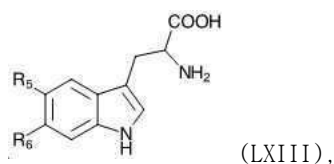
- (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 121

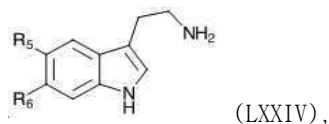
제120항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물이고:



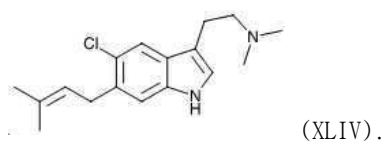
여기서 R_5 는 염소 원자이고 R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지고"



여기서 R_5 는 염소 원자이고, 여기서 R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIV)을 가지고:



여기서 R_5 는 염소 원자이고, R_6 은 프레닐기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLIV)을 갖는, 방법:



청구항 122

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

- (a) 서열번호: 1;
- (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함하고,

여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는

- (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

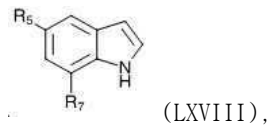
(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

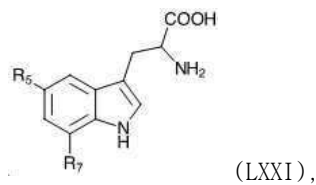
로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법.

청구항 123

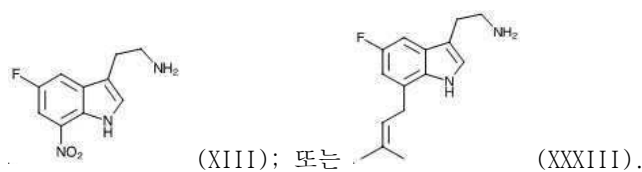
제122항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:



여기서 R₅는 불소 원자이고, R₇는 니트로기 또는 프레닐기이며, 여기서 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXI)을 가지고:



여기서 R₅는 불소 원자이고, 여기서 R₇는 니트로기 원자 또는 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XIII) 또는 (XXXIII)을 갖는, 방법:



청구항 124

제122항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩되는, 방법:

(a) 서열번호: 9;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

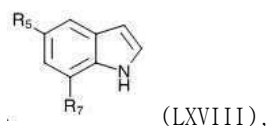
(e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

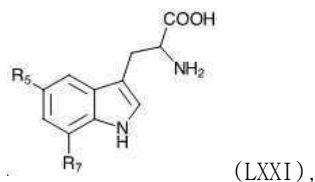
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

청구항 125

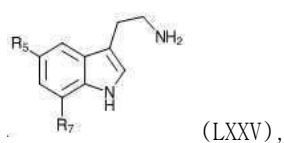
제124항에 있어서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물이고:



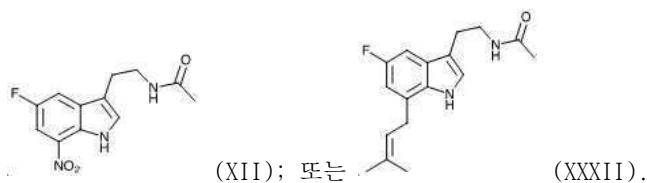
여기서 R_5 는 불소 원자이고, R_7 은 니트로기 또는 프레닐기이며, 여기서 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXI)을 가지고:



여기서 R_5 는 불소 원자이고, 여기서 R_7 은 니트로기 원자 또는 프레닐기이며, 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXV)을 가지고:



여기서 R_5 는 불소 원자이고, 여기서 R_7 은 니트로기 또는 프레닐기이며, 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XII) 또는 (XXXII)을 갖는, 방법:



청구항 126

제85항에 있어서, 실로시빈 생합성 효소 보체는

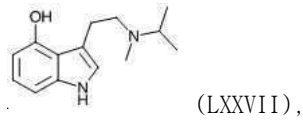
- (a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;
- (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- (e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- (f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열

로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩된 프레닐 트랜스퍼라제를 함유하고,

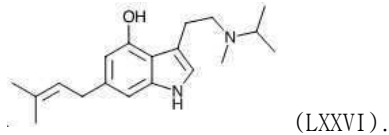
여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이며, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 여기서 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실 기 또는 수소 원자인, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 식 (LXXVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물:



및 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXVI)을 갖는, 방법:



청구항 128

제81항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 숙주 세포 및/또는 숙주 세포 배지로부터 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 분리하는 것을 포함하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 129

제81항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포는 미생물인, 방법.

청구항 130

제81항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포는 박테리아 세포 또는 효모 세포인, 방법.

청구항 131

제81항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포는 *대장균* 세포 또는 *사카로마이세스 세레비시애* 세포인, 방법.

청구항 132

약학적 또는 기분전환용 약물 제형의 제조에 있어서의 제1항에 따른 화학적 화합물의 용도.

청구항 133

제132항에 있어서, 제조는 부형제, 희석제 또는 담체와 화학적 화합물을 제형화하는 것을 포함하는, 화학적 화합물의 용도.

청구항 134

약학적 또는 기분전환용 약물 제형으로서 희석제, 담체 또는 부형제와 함께 제1항에 따른 화학적 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원

[0002] 본 출원은 2021년 2월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 63/149,001 및 2021년 9월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 63/247,881의 이익을 주장하며; 특허 출원 번호 63/149,001 및 63/247,881의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 개시내용의 분야

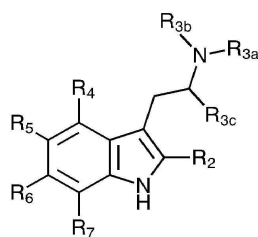
[0004] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법은 실로시빈으로 알려진 화학적 화합물에 관한 것이다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법은 특히 다중 치환기를 포함하는 실로시빈의 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 다음 단락은 본 개시내용에 대한 배경의 방식으로 제공된다. 그러나 이는 거기에서 논의된 어떤 것이 선행 기술이거나 해당 기술 분야의 숙련자의 지식의 일부라는 인정은 아니다.
- [0006] 살아있는 유기체의 세포에서 생화학적 경로는 일차 대사의 일부 또는 2차 대사의 일부인 것으로 분류될 수 있다. 세포의 일차 대사의 일부인 경로는 에너지 생산을 위한 이화작용이나 세포에 대한 빌딩 블록 생산을 위한 동화작용에 관여된다. 반면에, 2차 대사산물은 명백한 동화작용이나 이화작용 기능 없이 세포에 의해 생성된다. 2차 대사산물이 치료적 화합물을 포함하여 많은 관점에서 유용할 수 있다는 것이 오랫동안 인식되어 왔다.
- [0007] 예를 들어, 실로시빈은 분류학적으로 균계의 담자균류 부문에 속하는 것으로 분류될 수 있는 특정 버섯에 의해 자연적으로 생성되는 2차 대사산물이다. 실로시빈을 생산할 수 있는 버섯 종은 예를 들어 *실로사이베 아주레센스*, *실로사이베 세미란시아타*, *실로사이베 세르비카*, *실로사이베 멕시카나* 및 *실로사이베 시아네센스*와 같은 *실로사이베* 속에 속하는 종을 포함한다. 실로시빈에 대한 당업계는 관심이 잘 확립되어 있다. 따라서, 예를 들어 실로시빈은 항정신성 화합물이고 따라서 기분전환용 약물로 사용된다. 더욱이, 실로시빈은 정신병 장애에서의 행동 및 신경-영상 연구에서 연구 도구로 사용되고, 말기 암 환자에서의 불안을 치료하는 것(Grob, C. 등, Arch. Gen. Psychiatry, 2011, 68(1) 71-78) 및 치료-내성 우울증의 증상을 완화하는 것(Cathart-Harris, R.L. 등, Lancet Psychiatry, 2016, 3: 619-627)을 포함한, 정신 건강 상태의 치료(Daniel, J. 등, Mental Health Clin/, 2017 ;7(1): 24-28)에서 그 임상적 잠재력에 대해 평가되었다.
- [0008] 실로시빈의 독성은 낮지만, 때때로 함께 또는 개별적으로 "나쁜 여행"으로 지칭되는, 예를 들어 공황 발작, 편집증 및 정신병 상태를 포함하는 부작용은 기분전환용 실로시빈 사용자에게 의해 드물게 경험되지 않는다.
- [0009] 따라서 개선된 실로시빈 화합물에 대한 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

- [0010] **발명의 요약**
- [0011] 다음 문단은 독자에게 보다 상세한 설명을 소개하기 위한 것이지만, 본 개시내용의 청구된 대상물을 정의하거나 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0012] 일 양태에서, 본 개시내용은 실로시빈 및 이의 유도체 화합물에 관한 것이다.
- [0013] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 실로시빈 유도체 화합물 및 이들 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0014] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물에 관한 것이다.
- [0015] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서의 교시에 따라 적어도 하나의 실시형태에서, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



(I),

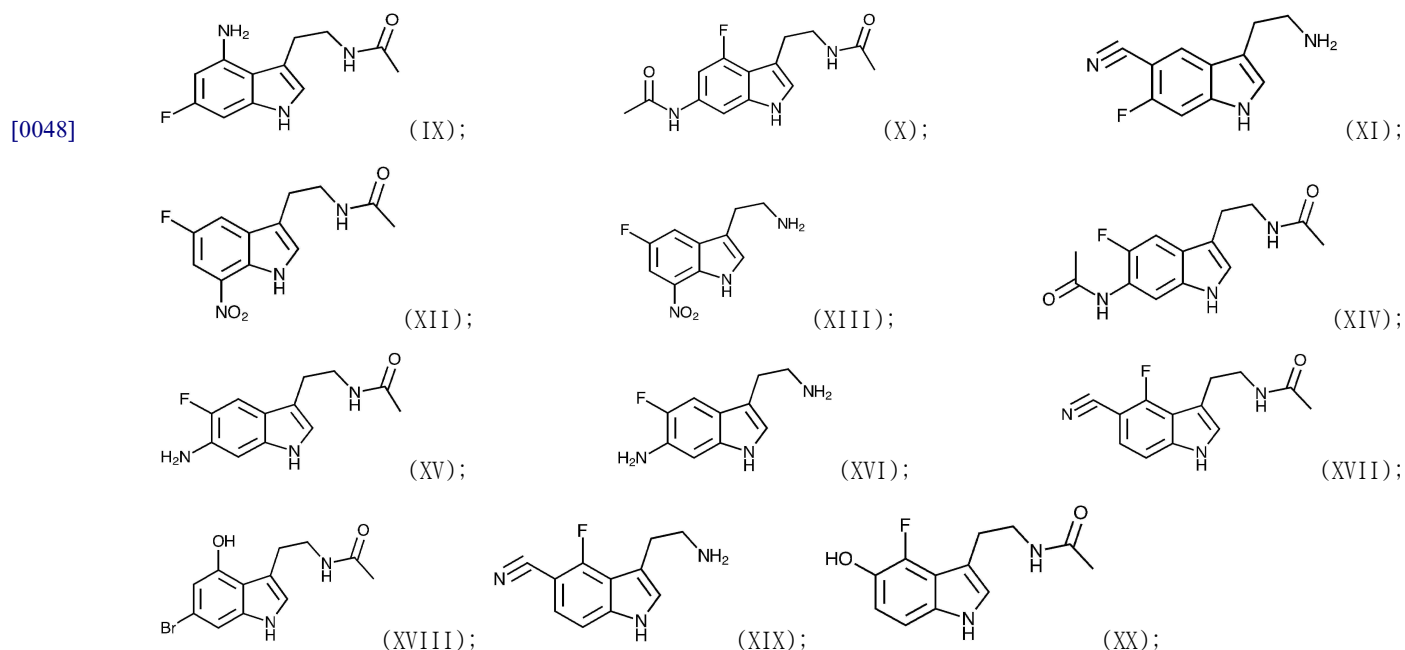
- [0017] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임.

- [0018] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기일 수 있다.
- [0019] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 3개로부터 독립적으로 선택된 치환기일 수 있다.
- [0020] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 가 치환기로 치환되지 않는 경우, R_4 는 수소 원자일 수 있다.
- [0021] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_5 는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_6 및 R_7 은 수소 원자일 수 있다.
- [0022] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_5 는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_4 및 R_5 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로겐 원자일 수 있고, R_2 , R_6 및 R_7 은 수소 원자일 수 있다.
- [0023] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_6 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자일 수 있다.
- [0024] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_6 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_4 및 R_6 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로겐 원자일 수 있고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자일 수 있다.
- [0025] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_7 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_5 및 R_6 은 수소 원자일 수 있다.
- [0026] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 및 R_7 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_4 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로겐 원자일 수 있고, R_2 , R_5 및 R_6 은 수소 원자일 수 있다.
- [0027] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 및 R_6 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_4 및 R_7 은 수소 원자일 수 있다.
- [0028] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_5 및 R_6 중 적어도

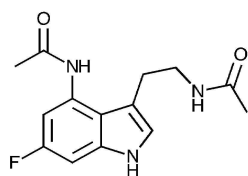
하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자일 수 있고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자일 수 있다.

- [0029] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자일 수 있다.
- [0030] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_5 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자일 수 있고, R_2 , R_4 및 R_6 은 수소 원자일 수 있다.
- [0031] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_6 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_2 , R_4 및 R_5 은 수소 원자일 수 있다.
- [0032] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_6 및 R_7 은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택될 수 있고, R_6 및 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기 또는 할로젠 원자일 수 있고, R_2 , R_4 및 R_5 은 수소 원자일 수 있다.
- [0033] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기, 및 (iii) 니트릴기이고, 제2 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택되고, 여기서 제1 및 제2 치환기는 서로 다른 기에 속한다.
- [0034] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는: (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택된다.
- [0035] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 프레닐기이고, 제2 치환기는: (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택된다.
- [0036] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 니트릴 원자이고, 제2 치환기는: (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, 및 (viii) 프레닐기로부터 선택된다.
- [0037] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기, 및 (iii) 니트릴기로부터 선택되고, 제2 치환기는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, 및 (vi) 알데히드 또는 케톤기로부터 선택된다.
- [0038] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는: (i) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (ii) 니트릴기, (iii) 니트로기, (iv) 하이드록시기 및 (v) 프레닐기로부터 선택될 수 있는 것으로부터 선택된다.

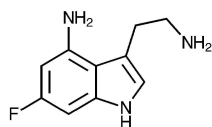
- [0039] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 단 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 프레닐기이고, 제2 치환기는: (i) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (ii) 할로젠, 및 (iii) 하이드록시기로부터 선택되며, 여기서 R_2 는 수소 원자일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있다.
- [0040] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 할로젠 원자이고, 제2 치환기는 프레닐기이다.
- [0041] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_2 는 수소일 수 있고, R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개만이 치환되며, 여기서 제1 치환기는 니트릴기이고, 제2 치환기는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기이다.
- [0042] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 는 카르복실기 또는 아세틸기일 수 있고, R_7 은 아미노기, 니트릴기, 하이드록시기 또는 할로젠일 수 있다.
- [0043] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 는 아세트아미딜기일 수 있고, R_7 은 알데히드기, 카르복실기, 또는 카르복시에스테르일 수 있다.
- [0044] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 는 아세트아미딜기일 수 있고, R_6 은 아미노기, 니트로기 또는 할로젠일 수 있고, R_7 은 알데히드기, 카르복실기 또는 카르복시에스테르일 수 있다.
- [0045] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_5 는 카르복시-메틸기 또는 아마이드기일 수 있고, R_7 은 니트로기, 아미노기 또는 할로젠일 수 있다.
- [0046] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, R_4 는 글리코실옥시기일 수 있고, R_5 는 카르복시-메틸기 또는 아마이드기일 수 있고, R_7 은 니트로기, 및 아미노기 또는 할로젠일 수 있다.
- [0047] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 화학적 화합물(I)은 화학식 (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII), (XXXIII), (XXXIV), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XXXIX), (XL), (XLI), (XLII), (XLIII), (XLIV), (XLV), (XLVI), (XLVII), (XLVIII), (XLIX), (L), (LI), (LII), (LIII), (LIV), (LV) 또는 (LXXVI)를 갖는 화합물로부터 선택될 수 있다:



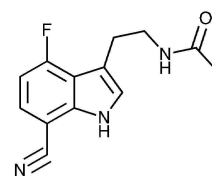
[0049]



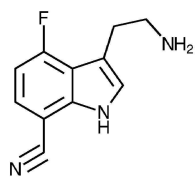
(XXI);



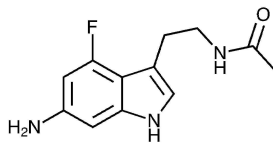
(XXII);



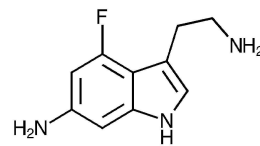
(XXIII);



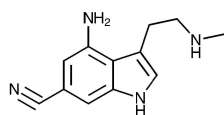
(XXIV);



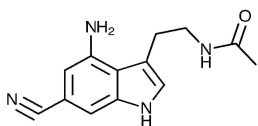
(XXV);



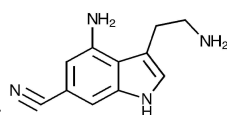
(XXVI);



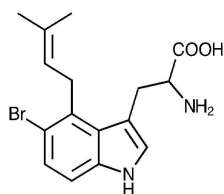
(XXVII);



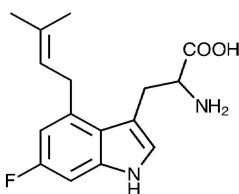
(XXVIII);



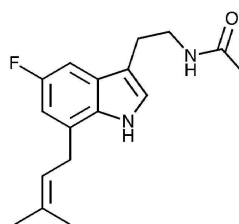
(XXIX);



(XXX);

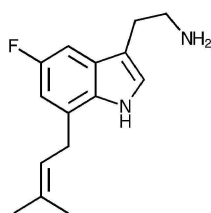


(XXXI);

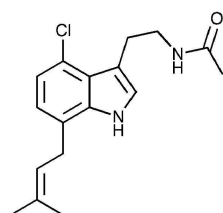


(XXXII);

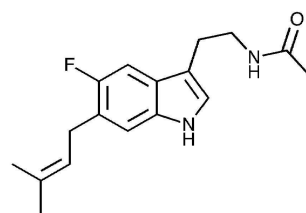
[0050]



(XXXIII);

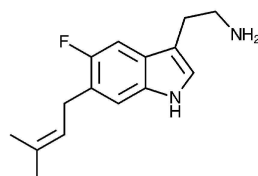


(XXXIV);

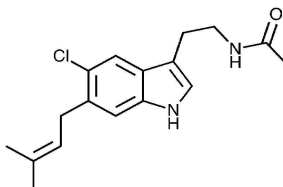


(XXXV);

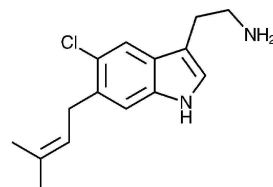
[0051]



(XXXVI);

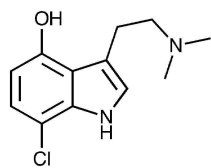


(XXXVII);

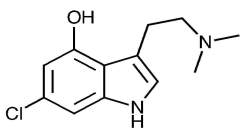


(XXXVIII);

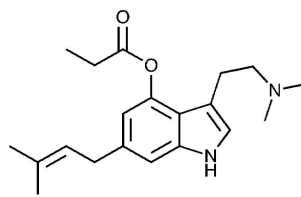
[0052]



(XXXIX);

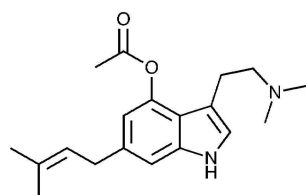


(XL);

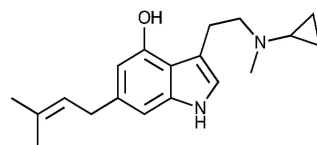


(XLI);

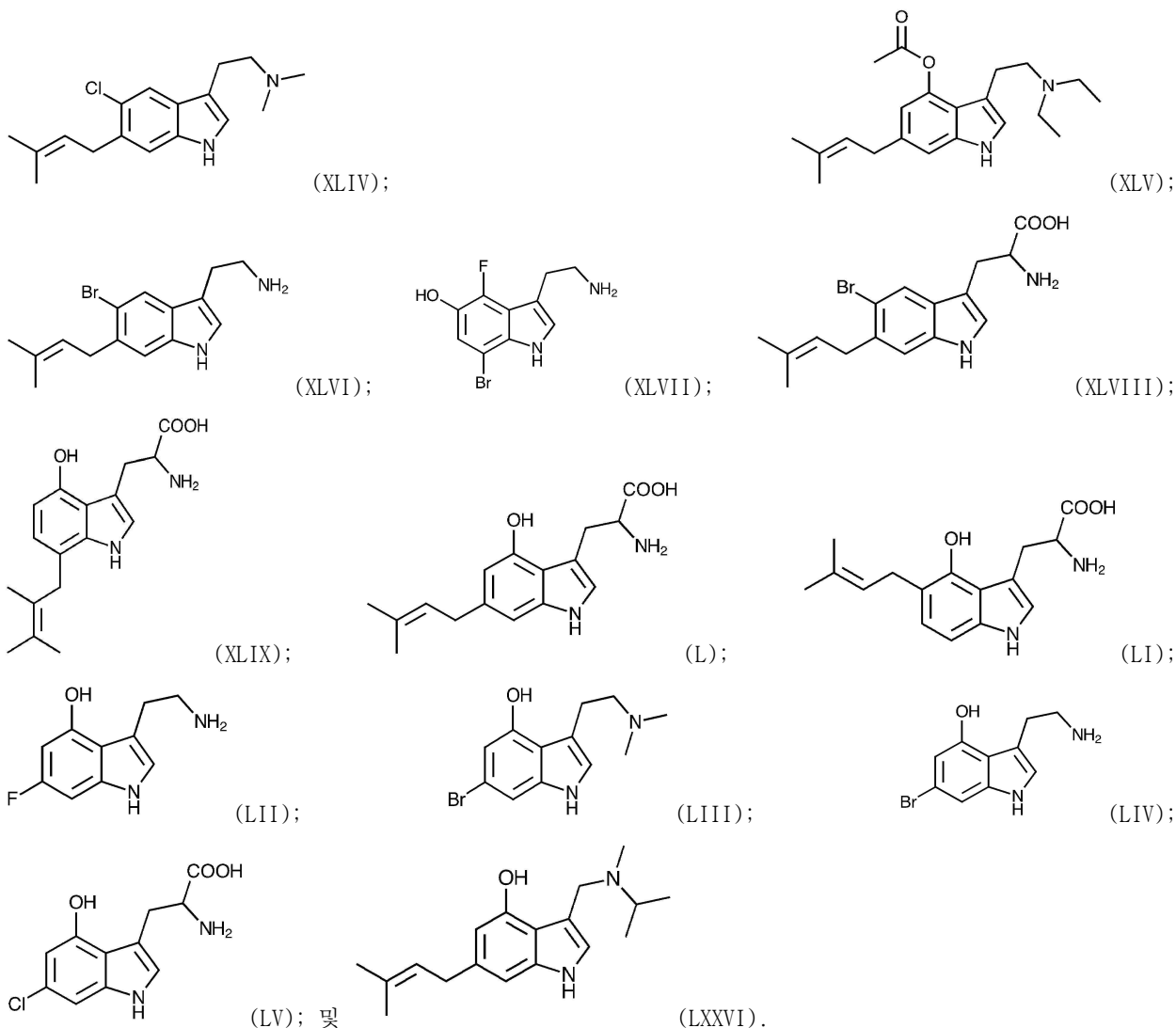
[0053]



(XLII);

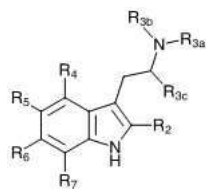


(XLIII);



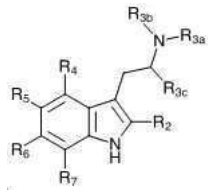
[0054] 적어도 하나의 실시형태에서, 화학적 화합물(I)은 도 13a, 도 13b 및 도 13c에 도시되고 그 안에서 13A-3, 13A-4, 13A-5, 13A-6, 13A-7, 13A-8, 13A-9, 13A-10, 13B-3, 13B-4, 13B-5, 13B-6, 13B-7, 13B-8, 13B-8, 13C-6, 13C-7, 13C-8, 13C-9, 13C-10, 또는 13C-11로 표시되어 있는 화합물 중 어느 하나일 수 있다.

[0055] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 실로시빈 유도체 화합물을 포함하는 약학적 및 기분전환용 약물 제형에 관한 것이다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 실시형태에서, 유효량의 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염을, 약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학적 또는 기분전환용 약물 제형을 제공한다:



[0056] 여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0058] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 정신 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 개시내용은 일 실시형태에서, 정신 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 제형을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



[0059] (I),

[0060] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기이고, 여기서 약학적 제형은 대상체에 서 정신 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여된다.

[0061] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 장애는 5-HT_{2A} 수용체 매개된 장애, 또는 5-HT_{1A} 수용체 매개된 장애일 수 있다.

[0062] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 약 0.001mg 내지 약 5,000mg의 용량이 투여될 수 있다.

[0063] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 실시형태에서, 5-HT_{2A} 수용체 또는 5-HT_{1A} 수용체를 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 5-HT_{2A} 수용체 또는 5-HT_{1A} 수용체를 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염 과 접촉시키는 것을 포함한다:



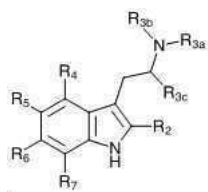
[0064] (I),

[0065] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기이다.

[0066] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 반응 조건은 시험관내 반응 조건일 수 있다.

[0067] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 반응 조건은 생체내 반응 조건일 수 있다.

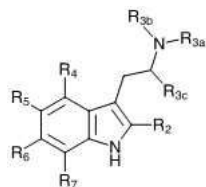
[0068] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 실시형태에서, 식 (I)을 갖는 실로시빈 유도체 또는 이의 염을 제조하는 방법을 제공하며:



[0069] (I),

[0070] 여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기이고, 상기 방법은:

[0071] 화학식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체:



[0072] (II),

[0073] 를 치환기 함유 화합물과 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자 또는 알코올기이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 하이드록시기, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기이고,

[0074] 여기서 치환기 함유 화합물에서 치환기는 화학식 (I)을 갖는 실로시빈 치환기 또는 이의 염을 형성하기에 충분한 반응 조건 하에서 (i) 할로젠 함유 화합물, (ii) 하이드록시기 함유 화합물, (iii) 니트로기 함유 화합물, (iv) 글리코실옥시기 함유 화합물, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기 함유 화합물, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체 함유 화합물, (vii) 알데히드 또는 케톤기 함유 화합물, (viii) 프레닐기 함유 화합물, 및 (ix) 니트릴기 함유 화합물로부터 선택된다.

[0075] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 니트로기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 카르복실산 유도체 아세트산 무수물(Ac_2O)일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물은 프리들-크라프트 아실화 반응에서 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트로기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아세틸기이다.

[0076] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-3으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0077] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제1 실로시빈 유도체는 반응하여 아세틸기를 산화시키고 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트로기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0078] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-4로 표시된 화합물일 수 있다.

[0079] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시키고 아미노기, 및 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미노기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0080] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-5로 표시된 화합물일 수 있다.

[0081] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 아질산염과 반응하여 디

아조늄염에서 아미노기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 중간체 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 디아조늄기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0082] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-6으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0083] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 니트릴 함유 화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 니트릴기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0084] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-7로 표시된 화합물일 수 있다.

[0085] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 하이드록시기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0086] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-8로 표시된 화합물일 수 있다.

[0087] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 할로겐 함유 화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 할로겐 원자일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실기일 수 있다.

[0088] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-9 또는 13A-10으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0089] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 메톡시카르보닐기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 할로겐 함유 화합물 N-할로-숙신이미드일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자일 수 있다.

[0090] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, N-할로-숙신이미드는 N-클로로-숙신이미드일 수 있고, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-3으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0091] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 메톡시카르보닐기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 니트로 함유 화합물 니트로늄 테트라플루오로보레이트일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기다.

[0092] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-4로 표시된 화합물일 수 있다.

[0093] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제1 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자일 수 있다.

[0094] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-5로 표시된 화합물일 수 있다.

- [0095] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시카르보닐기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기일 수 있다.
- [0096] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-6으로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0097] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자일 수 있다.
- [0098] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-7로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0099] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제4 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기이다.
- [0100] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-8로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0101] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제6 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및 식 (I)을 갖는 제7 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미도기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기일 수 있다.
- [0102] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제7 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-9로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0103] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 아세트아미딜기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 할로겐 함유 화합물 N-할로-숙신이미드일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 할로겐 원자일 수 있다.
- [0104] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, N-할로-숙신이미드는 N-브로모-숙신이미드(NBS)일 수 있고, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-6으로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0105] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체에서 치환기는 아세트아미딜기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 디메틸 포름아미드일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 식 (I)을 갖는 중간체 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 메탄올기일 수 있으며, 여기서 중간체 실로시빈 유도체는 반응하여 메탄올기를 산화시킬 수 있고, 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복시기일 수 있다.
- [0106] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 중간체 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-5로 표지된 화합물일 수 있고, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-7로 표지된 화합물일 수 있다.
- [0107] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 알코올과 반응하여 카르

복시기를 에스테르화하여 에스테르 및 식 (I)을 갖는 제3 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르일 수 있다.

[0108] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-8로 표시된 화합물일 수 있다.

[0109] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제3 실로시빈 유도체는 니트로기 함유 화합물과 반응하여 식 (I)을 갖는 제4 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기일 수 있다.

[0110] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-9로 표시된 화합물일 수 있다.

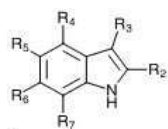
[0111] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제4 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및 식 (I)을 갖는 제5 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복실 에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미노기이다.

[0112] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제5 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-10으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0113] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 식 (I)을 갖는 형성된 제5 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기 및 식 (I)을 갖는 제6 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아세트아미딜기일 수 있고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 카르복시에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미도기일 수 있다.

[0114] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-11로 표시된 화합물일 수 있다.

[0115] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 추가 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 양태에서, 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물:



(LVII)

[0117] 을 실로시빈 유도체 전구체 화합물의 효소 촉매된 전환을 허용하는 반응 조건 하에서 촉매적 양의 실로시빈 생합성 효소 보체와 접촉시켜, 식 (I)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는 것을 포함하고,

[0118] 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우, R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기, 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자 또는 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이고,



(I),

여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기이다.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 반응 조건은 *시험관내* 반응 조건일 수 있다.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 반응 조건은 *생체내* 반응 조건일 수 있다.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물과 치환기 함유 화합물은 숙주 세포에서 실로시빈 생합성 효소 보체와 접촉될 수 있으며, 여기서 숙주 세포는 작동가능하게 연결된 구성요소로서:

(i) 숙주 세포에서 발현을 조절하는 핵산 서열; 및

(ii) 실로시빈 생합성 효소 보체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 키메라 핵산 서열을 포함할 수 있고,

숙주 세포는 성장하여 실로시빈 생합성 효소 보체를 발현하고 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 생산할 수 있다.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 적어도 하나의 효소를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1, 서열번호: 3, 서열번호: 5, 서열번호: 7, 서열번호: 9, 서열번호: 11, 서열번호: 13, 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 서열번호: 21, 서열번호: 23, 서열번호: 25, 및 서열번호: 48;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2, 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 8, 서열번호: 10, 서열번호: 12, 서열번호: 14, 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 서열번호: 22, 서열번호: 24, 서열번호: 26, 및 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2, 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 8, 서열번호: 10, 서열번호: 12, 서열번호: 14, 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 서열번호: 22, 서열번호: 24, 서열번호: 26, 및 서열번호: 49에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

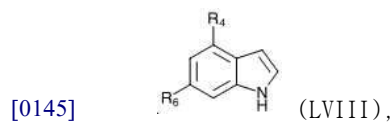
(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

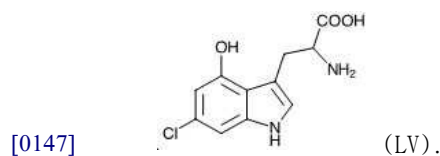
- [0140] (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0141] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0142] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

[0143] 여기서 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다.

[0144] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



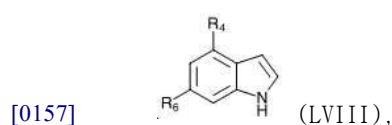
[0146] 여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_6 은 염소 원자이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LV)를 가짐:



[0148] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함할 수 있고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

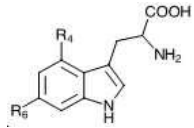
- [0149] (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- [0150] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- [0151] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0152] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0153] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0154] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0155] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0156] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



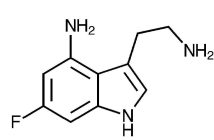
[0158] 여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이

고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지며:

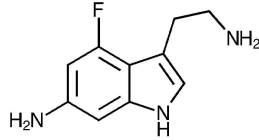


(LIX),

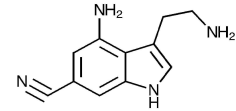
여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기, 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이고, 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXII), (XXVI), (XXIX), (LII) 또는 (LIV)를 가짐:



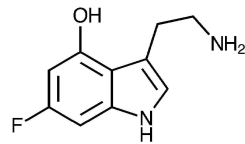
(XXII);



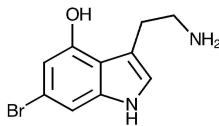
(XXVI);



(XXIX);



(LII); 또는



(LIV).

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 9;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

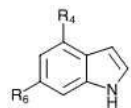
(d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

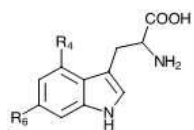
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



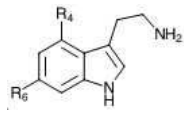
(LVIII),

여기서 R_4 는 아세트아미달기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지며:



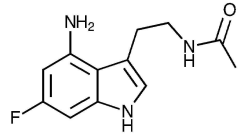
(LIX),

여기서 R_4 는 아세트아미달기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자이고, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LX)을 가지고:

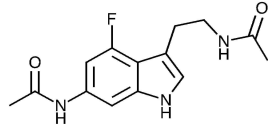


[0175] (LX),

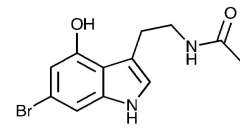
[0176] 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (IX), (X), (XVIII), (XXI), (XXV) 또는 (XXVIII)을 가짐:



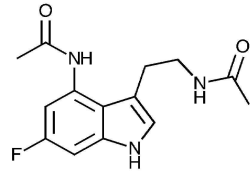
[0177] (IX);



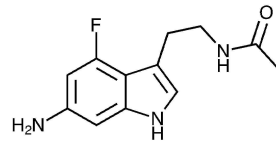
(X);



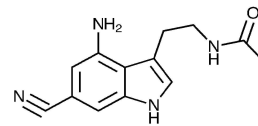
(XVIII);



(XXI);



(XXV); 또는



(XXVIII).

[0178] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R₃에서 R₃ 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 메틸기이거나, R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0179] (a) 서열번호: 11 및 서열번호: 13;

[0180] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0181] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

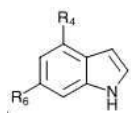
[0182] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

[0183] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0184] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

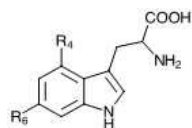
[0185] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0186] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



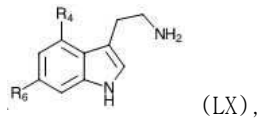
[0187] (LVIII),

[0188] 여기서 R₄는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R₆은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지며:

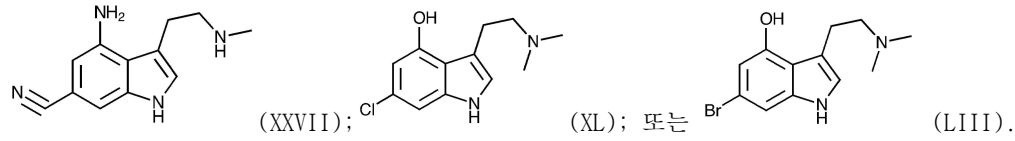


[0189] (LIX),

[0190] 여기서 R₄는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R₆은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자이고, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LX)를 가지며:



그리고 여기서 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXVII), (XL) 또는 (LIII)을 가짐:



적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 프레닐 트랜스퍼라제를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

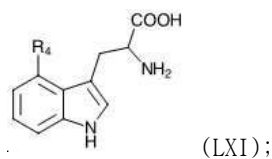
(e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

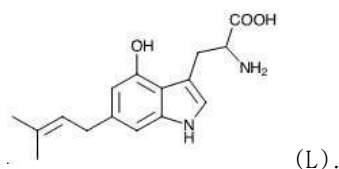
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

여기서, 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 이고, 그리고 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 프레닐기이고, R_{3c} 은 수소 원자인, 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성됨.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



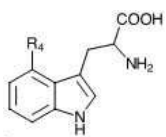
여기서 R_4 는 하이드록시기고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (L)을 가짐:



적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함할 수 있고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

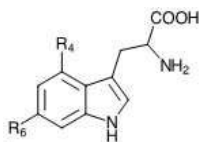
(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

- [0209] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- [0210] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0211] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0212] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0213] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0214] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.
- [0215] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:
- [0216] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;
- [0217] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- [0218] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0219] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0220] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0221] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0222] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.
- [0223] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



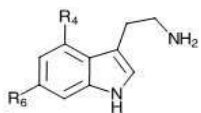
(LXI),

- [0224] 여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 가지며:



(LIX),

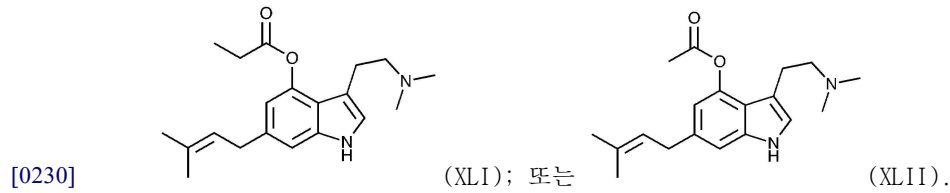
- [0227] 여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이고, R_6 은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 다음 식을 가지며:



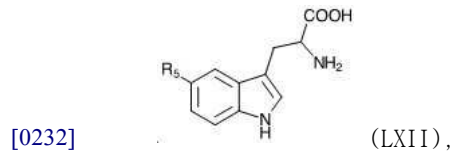
(LX),

[0228]

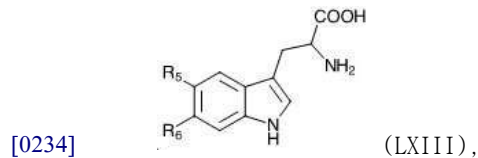
[0229] 여기서 R_4 는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이고, R_6 은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLI) 또는 (XLII)을 가짐:



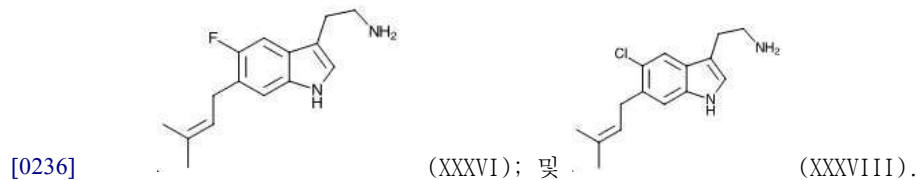
[0231] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0233] 여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지며:



[0235] 여기서 R_5 는 염소 또는 불소 원자이고, R_6 은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XXXVI) 및 (XXXVIII)을 가짐:



[0237] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하기 위해 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0238] (a) 서열번호: 9;

[0239] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0240] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

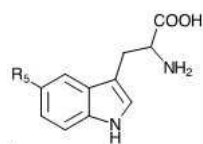
[0241] (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

[0242] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0243] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

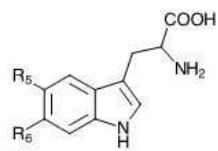
[0244] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0245] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



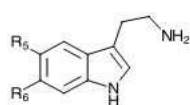
[0246] (LXI),

[0247] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지며:



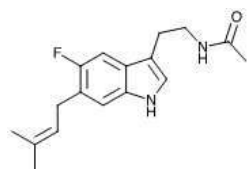
[0248] (LXIII),

[0249] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, R₆은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIV)을 가지며:

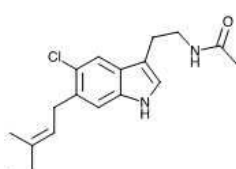


[0250] (LXIV),

[0251] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, R₆은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXV) 또는 (XXXVII)을 가짐:



[0252] (XXXV); 또는



(XXXVII).

[0253] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

[0254] (a) 서열번호: 1;

[0255] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0256] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

[0257] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

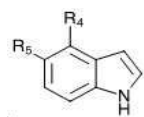
[0258] (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0259] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0260] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

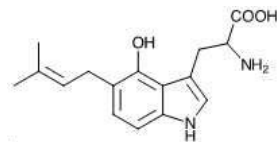
[0261] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서 R₃은 수소 원자이고, 그리고 여기서 R_{3c}가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다.

[0262] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



(LXV),

여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_5 는 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LI)을 가짐:



(LI).

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 - $\text{CH}_2\text{-CHNH}_2\text{COOH}$ 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함할 수 있고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

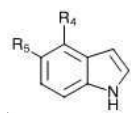
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

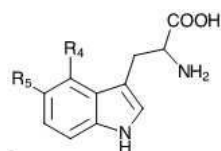
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



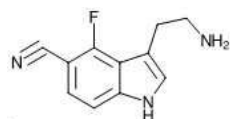
(LXV),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_5 는 니트릴기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIX)을 가지며:



(LXIX),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 여기서 R_5 는 니트릴기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XIX)을 가짐:



(XIX).

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체

를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 9;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

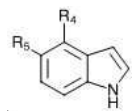
(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

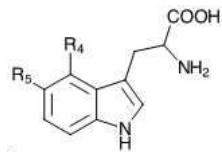
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



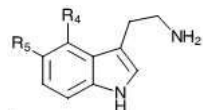
(LXV),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_5 는 하이드록시기 또는 니트릴기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIX)을 가지며:



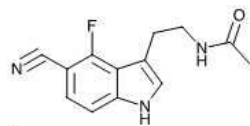
(LXIX),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 여기서 R_5 는 하이드록시기 또는 니트릴기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXII)을 가지며:

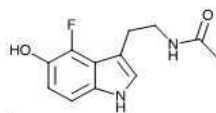


(LXXII),

여기서 R_4 는 불소 원자이고, 여기서 R_5 는 하이드록시기 또는 니트릴기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XVII) 또는 (XX)을 가짐:



(XVII); 또는



(XX).

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

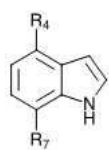
(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0302] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0303] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

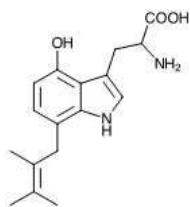
[0304] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 그리고 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다.

[0305] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0306] (LXVI),

[0307] 여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_7 은 프레닐기이고, 그리고 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XLIX)을 가짐:



[0308] (XLIX).

[0309] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 - CH_2 - $CHNH_2COOH$ 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함할 수 있고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0310] (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

[0311] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0312] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

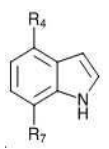
[0313] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

[0314] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0315] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

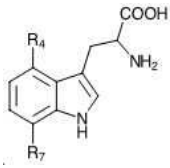
[0316] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0317] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



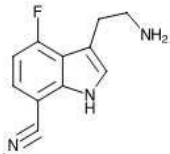
[0318] (LXVI),

[0319] 여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_7 은 니트릴기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지며:



[0320] (LXX),

[0321] 여기서 R_4 는 불소 원자이고 여기서 R_7 은 니트릴기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XXIV)을 가짐:



[0322] (XXIV).

[0323] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0324] (a) 서열번호: 9;

[0325] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0326] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

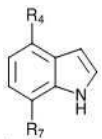
[0327] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

[0328] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0329] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0330] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0331] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



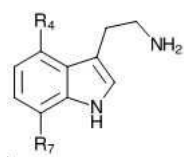
[0332] (LXVI),

[0333] 여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지며:



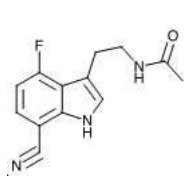
[0334] (LXX),

[0335] 여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 여기서 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIII)을 가지며:



[0336] (LXXIII),

[0337] 여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 여기서 R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXIII) 또는 (XX)을 가짐:



[0338] (XXIII); 또는 (XXXIV).

[0339] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 추가로 화학식 (I)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다 음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0340] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;

[0341] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0342] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

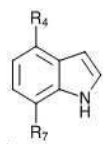
[0343] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

[0344] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0345] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0346] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0347] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



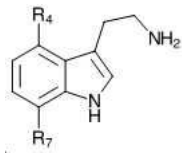
[0348] (LXVI),

[0349] 여기서 R_4 는 염소 원자이고 R_7 은 하이드록시기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 가지며:



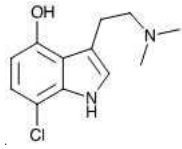
[0350] (LXX),

[0351] 여기서 R_4 는 하이드록시기이고, 여기서 R_7 은 염소 원자이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIII)을 가지며:



[0352] (LXXIII),

[0353] 여기서 R_4 는 하이드록시기고, 여기서 R_7 은 염소 원자이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXIX)을 가짐:



[0354] (XXXIX).

[0355] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

[0356] (a) 서열번호: 1;

[0357] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0358] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

[0359] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

[0360] (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0361] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0362] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

[0363] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서, R_3 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R_3 - CH_2 - CHNH_2COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자이며, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0364] (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

[0365] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0366] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

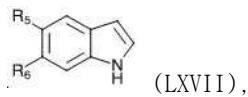
[0367] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

[0368] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0369] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0370] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

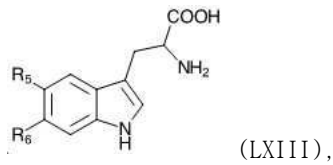
[0371] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0372]

[0373]

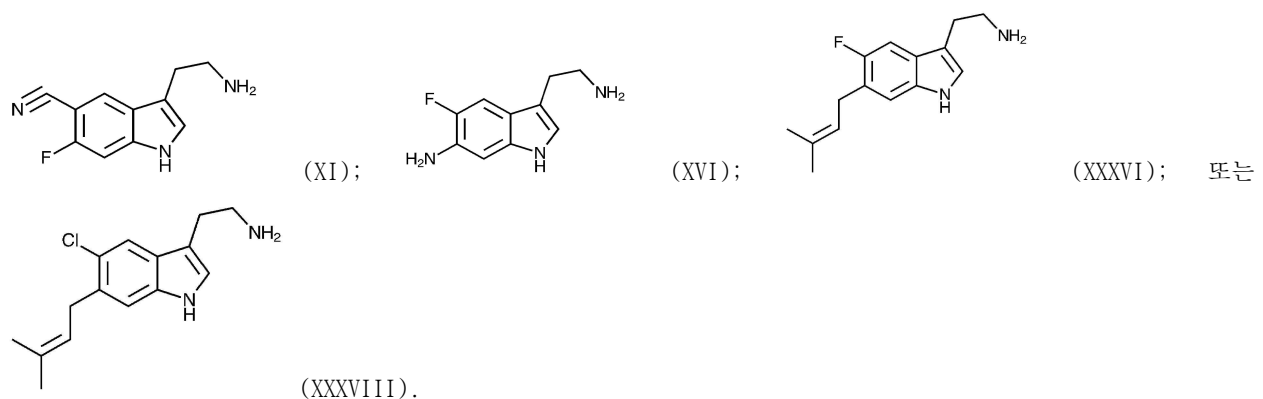
여기서 R₅는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, R₆은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지며:



[0374]

[0375]

여기서 R₅는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, 여기서 R₆은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XI), (XVI), (XXXVI) 또는 (XXXVIII)을 가짐:



[0376]

[0377]

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0378]

[0379]

[0380]

[0381]

[0382]

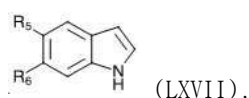
[0383]

[0384]

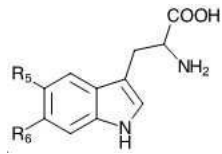
[0385]

[0386]

[0387]

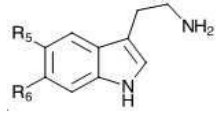


여기서 R₅는 불소 원자 또는 염소 원자이고 R₆은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 가지며:



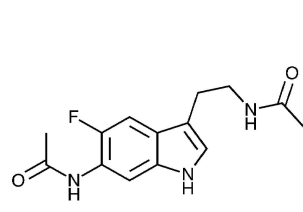
[0388] (LXIII),

[0389] 여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 여기서 R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIV)을 가지며:

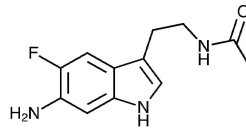


[0390] (LXXIV),

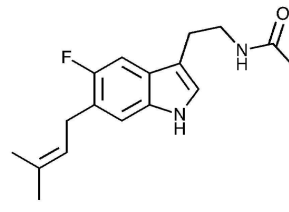
[0391] 여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, 여기서 R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XIV), (XV), (XXXV) 또는 (XXXVII)을 가짐:



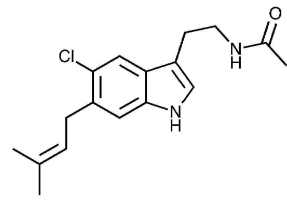
[0392] (XIV);



(XV);



(XXXV); 또는



(XXXVII).

[0393] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, 또는 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0394] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;

[0395] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0396] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

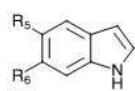
[0397] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

[0398] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0399] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0400] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

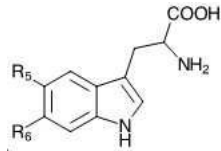
[0401] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0402] (LXVII),

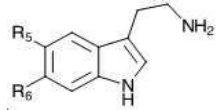
[0403] 여기서 R_5 는 염소 원자이고 R_6 은 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을

가지며:



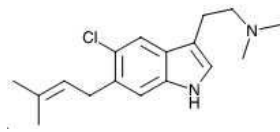
(LXIII),

여기서 R₅는 염소 원자이고, 여기서 R₆은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXIV)을 가지며:



(LXXIV),

여기서 R₅는 염소 원자이고, R₆은 프레닐기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLIV)을 가짐:



(XLIV).

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이며, 여기서 R₃은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c}가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R₃ -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키기 위한 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

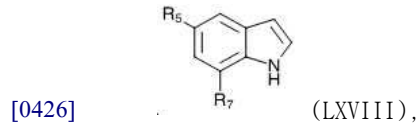
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0423] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0424] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

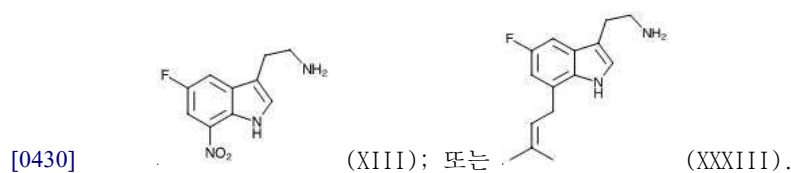
[0425] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0427] 여기서 R5는 불소 원자이고, R7은 니트로기 또는 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXI)을 가지며:



[0429] 여기서 R5는 불소 원자이고, 여기서 R7은 니트로기 원자 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XIII) 또는 (XXXIII)을 가짐:



[0431] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하기 위한 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함할 수 있고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성하며, 여기서 R3a는 수소 원자이고 R3b는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0432] (a) 서열번호: 9;

[0433] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0434] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

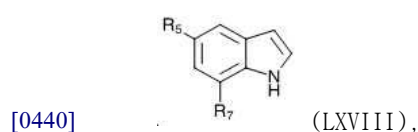
[0435] (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

[0436] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0437] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0438] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0439] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



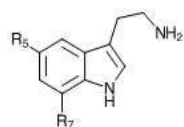
[0441] 여기서 R5는 불소 원자이고, R7은 니트로기 또는 프레닐기이고, 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물

은 식 (LXXI)을 가지며:



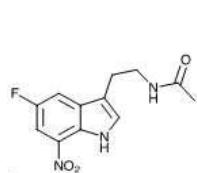
[0442] (LXXI),

[0443] 여기서 R₅는 불소 원자이고, 여기서 R₇은 니트로기 원자 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXV)을 가지며:

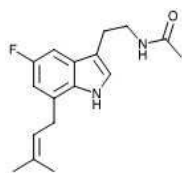


[0444] (LXXV),

[0445] 여기서 R₅는 불소 원자이고, 여기서 R₇은 니트로기 또는 프레닐기이고, 그리고 여기서 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XII) 또는 (XXXII)을 가짐:



[0446] (XII); 또는



(XXXII).

[0447] 적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩된 프레닐 트랜스퍼라제를 함유할 수 있다:

[0448] (a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;

[0449] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0450] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

[0451] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

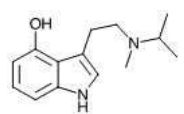
[0452] (e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0453] (f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0454] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

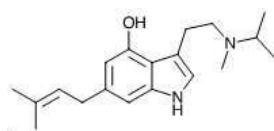
[0455] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 클리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이며, 여기서 R₃은 수소 원자이고, 여기서 R_{3c}가 카르복실 기 또는 수소 원자인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다.

[0456] 적어도 하나의 실시형태에서, 식 (LXXVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물:



[0457] (LXXVII),

[0458] 및 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXXVI)을 갖는다:



(LXXVI).

[0459]

[0460]

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 방법은 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 숙주 세포 및/또는 숙주 세포 배지로부터 분리하는 것을 포함하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0461]

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 숙주 세포는 미생물일 수 있다.

[0462]

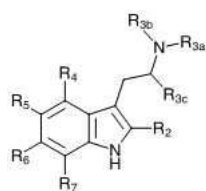
적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 숙주 세포는 박테리아 세포 또는 효모 세포일 수 있다.

[0463]

적어도 하나의 실시형태에서, 양태에서, 숙주 세포는 대장균 세포 또는 사카로마이세스 세레비시애 세포일 수 있다.

[0464]

또 다른 양태에서 본 개시내용은, 적어도 하나의 실시형태에서, 의약품 또는 기분전환용 약물 제형의 제조에서, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다:



(I),

[0465]

[0466]

여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0467]

적어도 하나의 실시형태에서 제조는 부형제, 희석제 또는 담체와 화학적 화합물을 제형화하는 것을 포함할 수 있다.

[0468]

또 다른 양태에서 본 개시내용은, 적어도 하나의 실시형태에서, 의약품 또는 기분전환용 약물 제형으로서 희석제, 담체 또는 부형제와 함께, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다:



(I),

[0469]

[0470]

여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0471]

다른 특징과 장점은 다음 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명은 개시내용의 바람직한 구현을 나타내는 하지만, 개시내용의 사상 및 범주 내에서 다양한 변경 및 변형이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이기 때문에, 단지 예시로서만 제공되는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0472]

개시내용은 첨부된 도면과 관련하여 예로서 기술되는 이하 제공된 단락에 있다. 본 명세서에 제공된 도면은 예시적인 실시형태를 더 잘 이해하고 다양한 실시형태가 어떻게 효과적으로 실행될 수 있는지 더 명확하게 보여주기 위해 제공된다. 도면은 본 개시내용을 제한하려는 의도가 아니다.

도 1은 실로시빈의 화학 구조를 도시한다.

도 2는 실로시빈 및 실로시빈 유도체 화합물, 즉 인돌의 특정 원형 구조를 도시한다. 특정 탄소 및 질소 원자는 인돌 구조 내의 그 위치, 즉 N₁, C₂, C₃ 등을 참조하여 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 적절한 원자 넘버링이 표시되어 있다.

도 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k 및 3l은 특정 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,5-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3a), 2,5-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3b), 2,6-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3c), 2,6-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3d), 2,7-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3e), 2,7-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3f), 5,6-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3g), 5,6-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3h), 5,7-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3i), 5,7-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3j), 6,7-디-S1,S2-실로시빈 유도체(도 3k) 및 6,7-디-S2,S1-실로시빈 유도체(도 3l)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1 및 S2 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다. 각각의 도 3a - 3l에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 4a, 4b, 4c, 4d, 4e 및 4f는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,5,6-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체(도 4a), 2,5,6-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체(도 4b), 2,5,6-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체(도 4c), 2,5,6-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체(도 4d), 2,5,6-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체(도 4e), 및 2,5,6-트리-S2, S3,S1-실로시빈 유도체(도 4f)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1, S2 및 S3 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다. 각각의 도 4a - 4f에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 4g, 4h 및 4i는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,5,6-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체(도 4g), 2,5,6-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체(도 4h), 및 2,5,6-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체(도 4i)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 각각의 S1 및 S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다. 각각의 도 4g - 4i에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 5a, 5b, 5c, 5d, 5e 및 5f는 특정 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,5,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체(도 5a), 2,5,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체(도 5b), 2,5,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체(도 5c), 2,5,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체(도 5d), 2,5,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체(도 5e), 및 2,5,7-트리-S2, S3,S1-실로시빈 유도체(도 5f)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1, S2 및 S3 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다. 각각의 도 5a - 5f에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 5g, 5h 및 5i는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,5,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체(도 5g), 2,5,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체(도 5h), 및 2,5,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체(도 5i)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1 및 S2 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다. 각각의 도 5a - 5i에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이

인지된다.

도 6a, 6b, 6c, 6d, 6e 및 6f는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,6,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체(도 6a), 2,6,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체(도 6b), 2,6,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체(도 6c), 2,6,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체(도 6d), 2,6,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체(도 6e), 및 2,6,7-트리-S2, S3,S1-실로시빈 유도체(도 6f)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1, S2 및 S3 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다. 각각의 도 6a - 6f에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 6g, 6h 및 6i는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 2,6,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체(도 6g), 2,6,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체(도 6h), 및 2,6,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체(도 6i)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1 및 S2 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다. 각각의 도 6g - 6i에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 7a, 7b, 7c, 7d, 7e 및 7f는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 5,6,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체(도 7a), 5,6,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체(도 7b), 5,6,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체(도 7c), 5,6,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체(도 7d), 5,6,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체(도 7e), 및 5,6,7-트리-S2, S3,S1-실로시빈 유도체(도 7f)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1, S2 및 S3 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다. 각각의 도 7a - 7f에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 7g, 7h 및 7i는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 5,6,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체(도 7g), 5,6,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체(도 7h), 및 5,6,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체(도 7i)의 화학 구조를 도시한다. 전술한 S1 및 S2 각각은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다. 각각의 도 7g - 7i에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f 및 8g는 특정한 예의 실로시빈 유도체, 특히 0-알킬화된 실로시빈 유도체, 특히 4-0-메틸-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8a), 4-0-에틸-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8b), 4-아세톡시-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8c), 4-프로피오닐옥시-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8d), 4-하이드록시-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8e), 4-포스포-5-클로로-실로시빈 유도체(도 8f) 및 5-클로로-실로시빈 유도체(도 8h)의 화학 구조를 도시한다. 각각의 도 8a - 8g에서, R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기일 수 있다는 것이 인지된다.

도 9는 질화된 실로시빈 유도체를 합성하기 위한 예의 화학 반응, 특히 4-0-메틸-실로시빈 유도체가 황산의 존재에서 질산과 반응하여 4-0-메틸-5-니트로-실로시빈 유도체를 형성하는 반응을 도시한다.

도 10은 글리코실화된 실로시빈 유도체를 합성하기 위한 예의 화학 반응, 특히 4-하이드록시-실로시빈 유도체가 글리코실 화합물과 반응하여 4-글리코실-실로시빈 유도체를 형성하는 반응을 도시한다.

도 11a, 11b 및 11c는 후속 N-치환으로 아미노화된 실로시빈 유도체를 합성하기 위한 특정 예의 화학 반응, 특히 4-0-메틸-5-니트로-실로시빈 유도체가 목탄 상의 팔라듐의 촉매작용 하에 수소와 반응하여 4-0-메틸-5-아미노-실로시빈 유도체를 형성하는 반응을 도시한다(도 11a). 5-위치에서 형성된 아미노기는 그 다음 아세트산 무수물로 아실화와 같은 다른 기로 치환될 수 있다. 아미노 기는 또한 알데히드(예컨대 아세트알데히드)와의 축합

에 이어서 수소화붕소로 중간체 이민의 환원에 의해 알킬화될 수 있다(도 11b). 도 11c는 촉매의 도움으로 H_2O_2 및 $NH_3 \cdot H_2O$ 로 가능한 방향 아미노화 방법을 도시한다.

도 12a, 12b, 12c 및 12d는 반응물로서 4-하이드록시-실로시빈 유도체를 사용한 4-하이드록시-5-카르복실 실로시빈 유도체(도 12a); 반응물로 아릴할라이드-실로시빈 유도체를 사용한 4-하이드록시-7-카르복실 실로시빈 유도체(도 12b); 시약으로 보호된 실로시빈 유도체를 사용한 카르복실화된 보호된 실로시빈 유도체(도 12c), 및 시약으로 카르복실화된 실로시빈 유도체를 사용한, 카르복실화된 실로시빈 유도체의 나트륨염(a); 에스테르를 형성하는 OH 치환된 카르복실기; (b) 또는 아미드를 형성하는 OH 치환된 카르복실기(c)(도 12d)의 형성을 보여주는 예의 화학 반응을 도시한다.

도 13a, 13b, 13c 및 13d는 실로시빈 유도체를 제조하기 위한 예의 화학 반응을 도시한다. 도 13a는 처음에 합성된 7-질화된 실로시빈 유도체가 C_5 및 C_7 원자에서 2가지 유형의 기를 함유하는 다른 실로시빈 유도체로의 변환을 도시하며, 특히 C_5 원자에서의 기는 케토 기 또는 카르복실산이고, C_7 원자에서의 기는 니트로, 아민, 니트릴, 하이드록실, 요오드화물 또는 불화물이다. 도 13b는 처음에 합성된 5-카르복시 실로시빈 유도체를 사용하여 C_5 원자 및 C_7 원자에서 2가지 유형의 기를 함유하는 다른 0-4-글리코실화된 실로시빈 유도체로의 예의 화학적 변환을 도시하며, 특히 C_5 원자에서 기는 에스테르 또는 아미드이고 C_7 원자에서의 기는 니트로 또는 아민이다.

도 13c는 C_5 , C_6 및 C_7 탄소 원자에서 최대 3개 유형의 기를 함유하는 5,6,7-트리-치환된 실로시빈 유도체를 형성하기 위해 처음에 합성된 5-질화된 실로시빈 유도체의 추가 예의 화학적 변환을 도시한다. C_5 탄소 원자에 부착된 기는 니트로, 아미노, 또는 N-아세트아미도기일 수 있는 반면, C_6 탄소 원자에 부착된 기는 할라이드, 니트로기 또는 아미노기일 수 있고, C_7 탄소 원자에 부착된 기는 포밀, 카르복시 또는 아미드기일 수 있다. 도 13-d는 그 다음 프레닐 트랜스퍼라제를 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 프레닐화되어, 예를 들어, 화합물 13-D4의 C_6 프레닐화된 유도체를 형성할 수 있는 하이드록시-실로시빈 유도체(화합물 13-D4)의 제조를 도시한다. 도 13a - 13d에서 특정 화합물은 13A-1, 13A-2 등(도 13a), 13B-1, 13B-2 등(도 13b); 13C-1, 13C-2 등(도 13c) 및 13D-1, 13D-2 등(도 13d)으로 표지되어 있다는 것이 인지된다.

도 14a, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f 및 14g는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물, 특히 S_{14} 및 S_{26} 치환기를 보유하는 예의 화합물(도 14a), S_{14} 및 S_{26} 프레닐기를 보유하는 예의 화합물(도 14b), S_{15} 및 S_{26} 프레닐기를 보유하는 예의 화합물(도 14c), S_{14} 및 S_{25} 치환기를 보유하는 예의 화합물(도 14d), S_{14} 및 S_{27} 치환기를 보유하는 예의 화합물(도 14e), S_{15} 및 S_{26} 치환기를 보유하는 예의 화합물(도 14f), 및 S_{15} 및 S_{27} 치환기를 보유하는 예의 화합물(도 14g)을 생합성적으로 제조하기 위한 특정 경로를 도시한다. 각각의 도 14a - 14g에서 예의 화합물에 인접한 로마 숫자는 본 개시내용에서 그렇게 넘버링된 예의 화합물을 지칭한다.

도 15a, 15b, 15c, 15d, 15e, 15f, 15g 및 15h는 본 명세서에 제시된 화학식 (IX)을 갖는 예의 프레닐화된 실로시빈 유도체의 효능을 평가하기 위한 실험적 검정, 특히 화학식 (IX)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체에 대한 세포 생존성 검정(도 15a); 5-HT_{2A} 수용체에서 [³H]케탄세린에 대한 포화 결합 검정(도 15b); 양성 대조군(결합)으로서의 실로신에 대한 경쟁 검정(패널 A); 및 음성 대조군(결합 없음)으로서 트립토판에 대한 경쟁 검정(패널 B)(도 15c); "IX"로 지정된, 식 (IX)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물에 대한 경쟁 검정(도 15d, 명확성을 위해 2개의 서로 다른 Y-축, 패널 A 및 패널 B로 플롯됨); +5HT_{1A} 세포 및 -5HT_{1A} 세포에서 일정한(4 μM) 포스콜린의 존재에서 그리고 증가하는 농도의 실로신으로 cAMP 검정(도 15e); 일정한(4 μM) 포스콜린 및 10 μM 세로토닌의 존재에서, 그리고 증가하는 농도의 세로토닌 +5HT_{1A} 세포 및 -5HT_{1A} 세포로 cAMP 검정(도 15f); 일정한(4 μM) 포스콜린의 존재에서 cAMP 검정, 및 +5HT_{1A} 세포 및 -5HT_{1A} 세포에서 증가하는 농도의 트립토판으로 cAMP 검정(도 14g); 및 +5HT_{1A} 세포 및 -5HT_{1A} 세포에서 "IX"로 지정된, 식 (IX)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 증가하는 농도로, 그리고 일정한(4 μM) 포스콜린에서의 cAMP 검정(도 15h)의 수행에서 얻어진 다양한 그래프를 도시한다.

도 16a, 16b 및 16c는 본 명세서에 제시된 화학식 (X)을 갖는 예의 프레닐화된 실로시빈 유도체의 효능을 평가하기 위한 실험적 검정, 특히 화학식 (IX)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체에 대한 세포 생존을 분석(도 16a); "IX"로 지정된, 화학식 (IX)을 가진 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물에 대한 경쟁 검정(도 16b); 및

+5HT_{1A} 세포 및 -5HT_{1A} 세포에서 "X"로 지정된, 식 (X)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 증가하는 농도로, 그리고 일정한(4 μM) 포스포클린에서의 cAMP 검정(도 15h)의 수행에서 얻어진 다양한 그래프를 도시한다.

도 17 및 17b는 질량 분석 데이터의 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서의 표현(도 17a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XII)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 17b)을 도시한다.

도 18a 및 18b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XIV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 18a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XII)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 18b)을 도시한다.

도 19a 및 19b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 19a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XV)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 19b)을 도시한다.

도 20은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XVII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 21a 및 21b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XVIII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 21a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XVIII)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 21b)을 도시한다.

도 22a 및 22b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXI)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 22a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XXI)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 22b)을 도시한다.

도 23a 및 23b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXIII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 23a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XXIII)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 23b)을 도시한다.

도 24는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 25a 및 25b는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXVIII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(도 25a); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XXVIII)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(도 25b)을 도시한다.

도 26은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XX)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 27은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XIII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 28은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XVI)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 29는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XIX)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 30은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 47은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (LII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 48은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (LIII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 49는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (LIV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 50은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXX)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 51은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XXXI)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 52는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XLI)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 53은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XLII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 54는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XLV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

도 55a 및 **55b**는 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (XLIV)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현(**도 55a**); 및 본 명세서에 제시된 화학식 (XLIV)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하기 위한 실험의 수행에서 얻은 추가 질량 분석 스펙트럼의 형태에서 질량 분석 데이터의 표현(**도 55b**)을 도시한다.

도 56은 크로마토그램, 특히 본 명세서에 제시된 화학식 (LXVII)을 갖는 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 합성하기 위한 실험의 수행에서 얻은 크로마토그램의 형태에서 추가 질량 분석 데이터의 표현을 도시한다.

다음의 상세한 설명과 함께 도면은 개시내용이 실제로 어떻게 구현될 수 있는지를 당업계의 통상인에게 명백하게 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0473] 다양한 구성, 시스템 또는 프로세스가 각각의 청구된 주제의 실시형태의 예를 제공하기 위해 아래에 기술될 것이다. 아래에 기술된 어떠한 실시형태도 임의의 청구된 주제를 제한하지 않고 임의의 청구된 주제는 아래에 기술된 것과 다른 프로세스, 구성 또는 시스템을 커버할 수 있다. 청구된 주제는 아래에 기술된 어느 하나의 구성, 시스템 또는 프로세스의 모든 특징을 갖는 구성, 프로세스 또는 시스템에 제한되지 않고, 아래에 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스의 다수 또는 모두에 공통된 특징으로 제한되지 않는다. 아래에 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스는 임의의 청구된 주제의 실시형태가 아닌 것이 가능하다. 본 문서에서 청구되지 않은 아래 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스에 개시된 임의의 주제는 다른 보호적 장치, 예를 들어 계속되는 특허 출원의 주제일 수 있고, 출원인, 발명자 또는 소유자는 이 문서에서의 그 공개에 의해 임의의 그러한 주제를 포기하거나, 부인하거나 대중에게 한정할 의도는 없다.

[0474] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, "a", "an" 및 "the"와 같은 단수형은 문맥상 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수형을 포함하고 그 반대도 마찬가지이다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 달리 나타내지 않는 한, "포함하다", "포함한다" 및 "포함하는"은 배타적이 아닌 포괄적으로 사용되어, 언급된 정수 또는 정수의 군은 하나 이상의 다른 언급되지 않은 정수 또는 정수의 군을 포함할 수 있다.

[0475] 다양한 구성, 시스템 또는 프로세스가 각각의 청구된 주제의 실시형태의 예를 제공하기 위해 아래에 기술될 것이다. 아래에 기술된 어떠한 실시형태도 임의의 청구된 주제를 제한하지 않고 임의의 청구된 주제는 아래에 기술된 것과 다른 프로세스, 구성 또는 시스템을 커버할 수 있다. 청구된 주제는 아래에 기술된 어느 하나의

구성, 시스템 또는 프로세스의 모든 특징을 갖는 구성, 프로세스 또는 시스템에 제한되지 않고, 아래에 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스의 다수 또는 모두에 공통된 특징으로 제한되지 않는다. 아래에 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스는 임의의 청구된 주제의 실시형태가 아닌 것이 가능하다. 본 문서에서 청구되지 않은 아래 기술된 구성, 시스템 또는 프로세스에 개시된 임의의 주제는 다른 보호적 장치, 예를 들어 계속되는 특허 출원의 주제일 수 있고, 출원인, 발명자 또는 소유자는 이 문서에서의 그 공개에 의해 임의의 그러한 주제를 포기하거나, 부인하거나 대중에게 헌정할 의도는 없다.

[0476] 본 명세서에서 분자량과 같은 물리적 특성 또는 화학식과 같은 화학적 특성에 대해 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위-조합과 그 안의 특정 실시형태가 포함되는 것으로 의도된다. 조작하는 실시예에서, 또는 다르게 표시된 경우를 제외하고, 본 명세서에 사용된 성분 또는 반응 조건의 양을 나타내는 모든 수치는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 수치 또는 수치 범위를 언급할 때 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험 변동성 내(또는 통계적 실험 오류 내)에서의 근사치이고 따라서 수치 또는 수치 범위는 문맥상 쉽게 인식할 수 있는 바와 같이 명시된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15% 사이에서 달라질 수 있음을 의미한다. 더욱이 본 명세서에 기술된 임의의 값의 범위는 범위의 제한 값, 및 주어진 범위 내의 임의의 중간 값 또는 하위-범위를 구체적으로 포함하도록 의도되고, 모든 이러한 중간 값 및 하위-범위는 개별적으로 구체적으로 개시된다(예를 들어, 1 내지 5의 범위는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4 및 5를 포함한다). 유사하게, 본 명세서에 사용된 "실질적으로" 및 "대략적으로"와 같은 정도의 다른 용어는 최종 결과가 유의하게 변경되지 않을 정도로 변형된 용어의 합리적인 정도의 편차를 의미한다. 이들 정도의 용어는 이 편차가 변형되는 용어의 의미를 부정하지 않는 경우 변형된 용어의 편차를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0477] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 기술된 제형과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어는 당업계의 통상인에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가져야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시형태를 설명하기 위해 목적이고, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아니다.

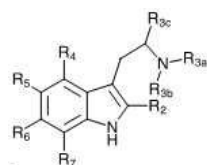
[0478] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 그 전체가 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0479] 용어 및 정의

[0480] 용어 "실로시빈"은 도 1에 제시된 구조를 갖는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0481] 용어 "인돌 원형 구조"는 도 2에 도시된 화학 구조를 지칭한다. 인돌 원형 구조에서 특정 탄소 원자와 질소 원자는 넘버링되어 있음이 인지된다. 본 명세서에서는 이들 탄소 및 질소 수, 예를 들어, C₂, C₄, N₁ 등이 참조될 수 있다. 더욱이, 동일한 넘버링에 따라 인돌 원형 구조에 부착된 화학기, 예를 들어 각각 C₄ 및 C₆ 원자에 부착된 R₄ 및 R₆ 참조 화학기가 참조될 수 있다. 부가하여, R_{3a} 및 R_{3b}는 이 점에서 원형 인돌 구조의 C₃ 원자로부터 차례로 연장되는 에틸-아미노기로부터 연장되는 참조 화학기다.

[0482] 본 명세서에 사용된 용어 "실로시빈 유도체"는 실로시빈으로부터 유도체화될 수 있는 화합물을 지칭하며, 여기서 이러한 화합물은 식 LX(XVIII)을 갖는 인돌 원형 구조 및 C₃ 에틸아민 또는 에틸아민 유도체기를 포함한다:

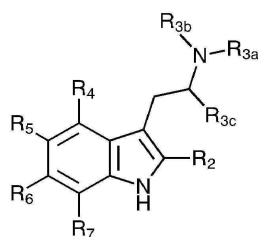


[0483] (LXXVIII),

[0484] 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기이다. 실로시빈 유도체는 각각의 C₂, C₄, C₅, C₆ 및 C₇에서 하나 이상의 치환기를 함유하는 화합물을 포함한다. 따라서, 화학식 (LXXVIII)에서, C₂, C₄, C₅, C₆ 및 C₇은 각각, 예를 들어, (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프렌닐기, 및 (ix) 니트릴기, (x) O-알킬기, (xi) (xii) O-아실기, (xiii) 포스페이트기, 또는 (xiv) 수소 원자 중 임의의 것일 수 있다.

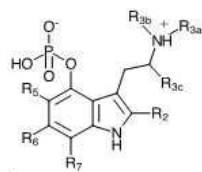
[0485] 용어 "다중 치환기 실로시빈 유도체"는 실로시빈 또는 실로시빈 유도체에 2개 이상의 치환기 실체가 결합된 실

로시빈 유도체 화합물을 지칭한다. 치환될 수 있는 특정 탄소 원자에 대해 참조될 수 있다. 더욱이, 치환기 실체는 S1, S2, S3 또는 S4로 지칭될 수 있으며, 여기서 S1, S2, S3 및 S4 각각은 서로 다른 치환기 실체를 지칭한다. 예를 들어, 5,7-S1,S2-디-실로시빈 유도체는 탄소 원자 번호 5와 탄소 원자 번호 7(인돌 원형 구조에서 식별됨) 각각이 서로 다른 치환기 실체를 보유하는 실로시빈 유도체를 지칭하거나, 유사하게 2,5,6-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체는 탄소 원자 번호 2,5,6(인돌 원형 구조에서 식별됨)이 서로 다른 치환기 실체(또는 3개의 치환기 중 적어도 2개는 상이함)를 보유하는 실로시빈 유도체를 지칭한다. 또 다른 예로서, 2,5,6-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체는 탄소 원자 번호 2,5,6(인돌 원형 구조에서 식별됨) 각각이 치환기 실체를 보유하는 실로시빈 유도체를 지칭하며, 치환기 실체는 탄소 원자 번호 5 및 6이 동일하게 되도록 보유한다. S1, S2, S3 및 S4는 본 명세서에서 S1₅, S3₆, S4₇ 등과 같은 수치 첨자를 추가로 포함할 수 있다는 것을 인지한다. 그러한 수치 값이 포함되는 경우, 이들은 원형 인돌 구조의 넘버링된 C 원자를 참조한다. 따라서, 예를 들어, S1₅는 인돌 고리 구조의 C₅ 원자로부터 신장하는 치환기 실체이고, S3₇은 인돌 고리 구조의 C₇ 원자로부터 신장하는 치환기 실체이고, 등등이다. 용어 다중 치환기 실로시빈 유도체는 화학식 (I)을 갖는 화합물을 추가로 포함한다:



(I),

여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임. 용어 다중 치환기 실로시빈 유도체는 추가로 또한 식 (IV)을 갖는 화합물을 포함한다:



(IV)

여기서, R₂, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임. 용어는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 다중 치환기 실로시빈의 염을 추가로 포함한다.

본 명세서에 사용된 용어 "할로젠", "할로젠화된" 및 "할로-"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I)로 구성된 화학 원소의 부류를 지칭한다. 따라서 할로젠화된 화합물은 "불소화된", "염소화된", "브롬화된" 또는 "요오드화된" 화합물을 지칭할 수 있다.

본 명세서에 사용된 용어 "포스페이트기" 또는 "포스포기"는 4개의 산소 원자에 공유적으로 결합된(3개의 단일 결합 및 1개의 이중 결합), 인 원자 1개를 함유하는 분자이다. 4개의 산소 원자 중 하나의 산소 원자는 하이드록시기일 수 있고, 비-하이드록실화된 산소 원자 중 하나는 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다.

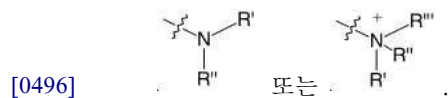
본 명세서에 사용된 용어 "하이드록시기" 및 "하이드록시"는 하나의 수소 원자에 결합된 하나의 산소 원자를 함유하고 식 -OH를 갖는 분자를 지칭한다. 그 산소 원자를 통해 하이드록시기는 다른 실체에 화학적으로 결합될

수 있다.

[0493] 본 명세서에 사용된 용어 "니트로기" 및 "니트로"는 2개의 산소 원자에 결합된 하나의 질소 원자를 함유하고 식 $-NO_2$ 를 갖는 분자를 지칭한다. 그 질소 원자를 통해 니트로기는 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다. 더욱이, 니트로기에 부착된 실체는 본 명세서에서 "질화된" 실체로서 지칭될 수 있으며, 예를 들어 질화된 실로시빈 유도체는 니트로기를 보유하는 실로시빈 유도체이다는 것이 인지된다.

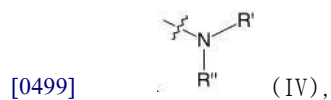
[0494] 본 명세서에 사용된 용어 "아미노기" 및 "아미노"는 수소 원자에 결합된 하나의 질소 원자를 함유하고 식 $-NH_2$ 를 갖는 분자를 지칭한다. 아미노기는 또한 양성자화되어 식 $-NH_3^+$ 를 가질 수 있다. 아미노기는 그 질소 원자를 통해 다른 실체와 화학적으로 결합될 수 있다. 더욱이, 아미노기에 부착된 실체는 본 명세서에서 "아미노화된" 실체로서 지칭될 수 있으며, 예를 들어 아미노화된 실로시빈 유도체는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기를 보유하는 실로시빈 유도체이다는 것이 인지된다.

[0495] 본 명세서에 사용된 용어 "N-치환된 아미노기"는 수소 원자 중 적어도 하나가 다른 원자 또는 기, 예컨대, 예를 들어 알킬기, 아실기, 아릴기, 설폰닐기 등에 의해 치환된 아미노기를 지칭한다. N-치환된 아미노기는 또한 양성자화될 수 있고, 아미노기는 그 질소 원자를 통해 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다. 따라서, N-치환된 아미노기는 본 명세서에서 다음과 같이 표현될 수 있다:



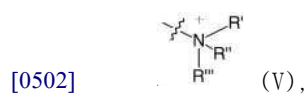
[0497] 더욱이 N-치환된 아미노기는 다음을 포함한다:

[0498] 화학기(IV)(알킬기, 아릴기):



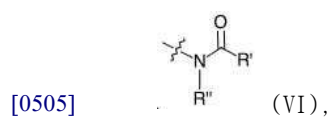
[0500] 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기 및 아릴기로부터 선택되지만, 그러나 단 R' 및 R'' 중 적어도 하나는 수소 원자가 아님;

[0501] 화학기(V):



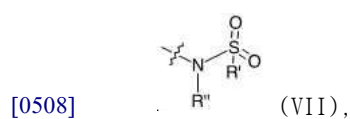
[0503] 여기서 R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기 및 아릴기로부터 선택되지만, 그러나 단 R', R'' 및 R''' 중 적어도 하나는 수소 원자가 아님;

[0504] 화학기(VI)(아실기):



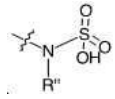
[0506] 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기 및 아릴기로부터 선택됨;

[0507] 화학기(VII)(설폰닐기):



[0509] 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기 및 아릴기로부터 선택됨; 및

[0510] 화학기(VIII)(설폰네이트기):

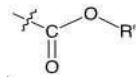


(VIII),

여기서 R''는 수소 원자, 알킬기, 및 아릴기로부터 선택됨. 화학기 (VI), (VII) 및 (VIII)의 질소 원자는 또한 양성으로 하전되고 H 또는 R'''로 추가로 치환될 수 있다. R', R'' 및 R'''는 본 명세서에서 5a, 6b, 7b 등과 같은 수치 아래 첨자를 추가로 포함할 수 있으며, 예를 들어 각각 R'_{5a}, R''_{6b} 또는 R'''_{7a}로 표현될 수 있다는 것이 인지된다. 이러한 수치 값이 포함된 경우, 이는 원형 인돌 구조의 그렇게 넘버링된 C 원자로부터 차례로 신장하는 아미노기로부터 신장하는 화학적 실체를 나타낸다. 따라서, 예를 들어 R'_{5a}는 인돌 고리 구조의 C₅ 원자에 부착된 아미노화된 기로부터 신장하는 화학적 실체이고, R'_{2a}는 인돌 고리 구조의 C₂ 원자에 부착된 아미노화된 기로부터 신장하는 화학적 실체이고, 등등이다. 더욱이, N-치환된 아미노기에 부착된 실체는 본 명세서에서 "아미노화된" 실체로서 지칭될 수 있고, 예를 들어, 아미노화된 실로시빈 유도체는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기를 보유하는 실로시빈 유도체이라는 것이 인지된다.

본 명세서에 사용된 용어 "카르복실기", "카르복실" 및 "카르복시"는 산소 원자에 결합된 하나의 탄소 원자 및 하이드록시기를 함유하고 식 -COOH를 갖는 분자를 지칭한다. 카르복실기는 탈양자화된 카르복실기, 즉 식 -COO⁻를 갖는 카르복실 이온을 포함한다. 그의 탈양자화된 형태에서 카르복실기는 카르복실 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 카르복실 염, 또는 유기 카르복실 염을 형성할 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에서 COO⁻M⁺로 표현될 수 있다. 카르복실기는 그 탄소 원자를 통해 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다는 것을 추가로 이해해야 한다. 더욱이, 카르복실기에 부착된 실체는 본 명세서에서 "카르복실화된" 실체로 지칭될 수 있으며, 예를 들어 카르복실화된 실로시빈 유도체는 카르복실기 또는 OH-치환된 카르복실기를 보유하는 실로시빈 유도체이라는 것이 인지된다.

본 명세서에 사용된 용어 "카르복실산 유도체"는 카르복실기의 하이드록시기가 또 다른 원자 또는 기, 예컨대, 예를 들어 -OR" 기 또는 -NR'R'"기에 의해 치환된 카르복실기를 지칭한다. 따라서 카르복실산 유도체는 화학기 (III)을 포함한다:



(III),

여기서, R'은 알킬기, 아릴기 및 수소 원자임. 화학기(III)은 에스테르이라는 것이 인지된다. R'는 본 명세서에서 3c, 6b, 7b 등과 같은 수치 아래첨자를 추가로 포함할 수 있고, 예를 들어 각각 R'_{3c}, R'_{6b} 또는 R'_{7a}로 표현될 수 있다는 것이 인지된다. 그러한 수치 값이 포함된 경우, 이는 원형 인돌 구조의 그렇게 넘버링된 C 원자로부터 차례로 카르복실기로부터 신장하는 화학적 실체를 언급한다. 따라서, 예를 들어, R'_{5a}는 인돌 고리 구조의 C₅ 원자에 부착된 카르복실화된 기로부터 신장하는 화학적 실체이고, R'_{2a}는 인돌 고리 구조의 C₂ 원자에 부착된 카르복실화된 기로부터 신장하는 화학적 실체이고, 등등이다. 더욱이, 카르복실산 유도체에 부착된 실체는 본 명세서에서 "카르복실화된" 실체로서 지칭될 수 있으며, 예를 들어, 카르복실화된 실로시빈 유도체는 카르복실기 또는 OH-치환된 카르복실기를 보유하는 실로시빈 유도체이라는 것이 인지된다.

본 명세서에 사용된 용어 "알데히드" 또는 "알데히드기"는 산소 원자에 이중 결합되고 수소 원자에 결합된 하나의

탄소 원자를 함유하고, 추가로 대안적으로 본 명세서에서는 -CHO로 표현될 수 있는 화학식: 을 갖는 분자를 지칭한다. -CHO기는 또한 본 명세서에서 포르밀기로 지칭될 수 있다. 알데히드는 그 탄소 원자를 통해 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

본 명세서에 사용된 용어 "케톤" 또는 "케톤기"는 산소 원자에 이중 결합된 제1 탄소 원자, 및 제2 탄소 원자에

추가로 결합된 제1 탄소 원자인, 2개의 탄소 원자를 함유하고, 화학식: 을 갖는 분자를 지칭하며, 여기서 R은 R에 결합된 탄소 원자가 그의 통상적인 원자가를 달성하도록 함께 취해지는 임의의 실체 또는 복수의 실체이다. 따라서, 예를 들어, R은 3개의 수소 원자를 표현할 수 있거나, R은 2개의 수소 원자와 메틸기를 표현할

수 있다. 케톤은 그 첫 번째 탄소 원자를 통해 알킬렌기 (C_1-C_6)-알킬렌과 같은 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

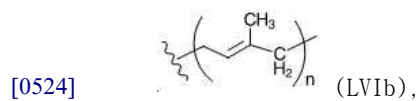
[0519] 본 명세서에 사용된 용어 "니트릴기" 및 "니트릴"은 질소 원자에 결합된 하나의 탄소 원자를 함유하고 화학식 $-C\equiv N$ 을 갖는 분자를 지칭한다. 니트릴기는 그 탄소 원자를 통해 다른 실체에 화학적으로 결합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 더욱이, 니트릴기에 부착된 실체는 본 명세서에서 "니트릴화된" 실체로서 지칭될 수 있으며, 예를 들어 니트릴화된 실로시빈 유도체는 니트릴기를 보유하는 실로시빈 유도체이라는 것이 주목된다.

[0520] 본 명세서에 사용된 용어 "글리코실화된" 또는 "글리코실"은 피라노스 또는 푸라노스 형태에서, α 또는 β 배좌에서의 그 아노머 탄소로부터 결합될 수 있거나 결합된 모노-, 디-, 트리-, 올리고-, 또는 폴리-사카라이드기와 같은 사카라이드기를 지칭한다. 산소 원자를 통해 그 아노머 탄소를 통한 다른 실체에 결합되는 경우, 산소 원자를 포함하는 결합된 사카라이드기는 본 명세서에서 "글리코실옥시" 기로 지칭될 수 있다. 예의 모노사카라이드기는 펜토실, 헥소실 또는 헵토실기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 글리코실옥시기는 또한 다양한 기로 치환될 수 있다. 이러한 치환은 저급 알킬, 저급 알콕시, 아실, 카르복시, 카르복시아미노, 아미노, 아세트아미도, 할로, 티오, 니트로, 케토 및 포스파틸 기를 포함할 수 있으며, 여기서 치환은 사카라이드 상의 하나 이상의 위치에 있을 수 있다. 용어 글리코실에는 글리코실옥시기의 추가 입체이성질체, 광학 이성질체, 아노머 및 에피머가 포함된다. 따라서, 예를 들어 6탄당 기는 알도스 또는 케토스 기일 수 있고, D- 또는 L-배열일 수 있고, α 또는 β 배좌를 취할 수 있으며, 평면-편광에 관하여 우-회전 또는 좌-회전일 수 있다. 예의 글리코실옥시기는 제한 없이, 글루코실기, 글루쿠론산기, 갈락토실기, 푸코실기, 자일로스기, 아라비노스기 및 람노스기를 추가로 포함한다.

[0521] 본 명세서에 사용된 용어 "프레닐기" 및 "프레닐"은 구조 (LVI)를 갖는 화학기를 지칭하고:



[0523] 다음 구조를 갖는 폴리-프레닐 화합물을 추가로 포함한다:



[0525] 여기서 n 은 2 이상의 값을 갖는 정수, 예를 들어 2, 3, 4, 5 등임. 더욱이, 용어 "프레닐 화합물"은 반응성 프레닐기, 즉 다른 실체에 의해 수용될 수 있는 프레닐기이거나, 실질적으로 이것이거나, 또는 이를 보유하는 화학적 화합물을 지칭한다. 프레닐 화합물은, 예를 들어 게라닐 피로포스페이트(GPP), 디메틸알릴 디포스페이트(DMAPP), 파르네실 피로포스페이트(FPP) 및 게라닐게라닐 피로포스페이트(GGPP)를 포함한다.

[0526] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬기"는 1 내지 "p"개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및/또는 분지쇄, 포화된 알킬 라디칼(C_1-C_p -알킬)을 지칭하고, "p"의 정체에 의존하여, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸, 2,2-디메틸부틸, n-펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, n-헥실 등을 포함하며, 여기서 변수 p는 알킬 라디칼에서 최대 탄소 원자의 수를 나타내는 정수이다. 알킬기는 제한 없이, 메틸기($-CH_3$), 에틸기($-C_2H_5$), 프로필기($-C_3H_7$) 및 부틸기($-C_4H_9$)를 포함한, 화학식 $-C_nH_{2n+1}$ 을 갖는 사슬에 배열된 탄화수소기를 추가로 포함하고 또한 시클로-프로판, 시클로-부탄, 시클로-펜탄, 시클로-헥산 및 시클로-헵탄을 포함한 환형 알킬기를 추가로 포함한다.

[0527] 용어 "시클로알킬"은 (C_3-C_{20}), (C_3-C_{10}), 및 (C_3-C_6) 시클로알킬기를 포함하고 시클로-프로판, 시클로-부탄, 시클로-펜탄, 시클로-헥산 및 시클로-헵탄을 추가로 포함하는 환형 알킬기를 지칭한다.

[0528] 본 명세서에서 사용된 용어 "O-알킬기"는 화학식 $-O-C_nH_{2n+1}$ 을 갖는 사슬로 배열된 탄화수소기를 지칭한다. O-알킬기는 제한 없이, O-메틸기($-O-CH_3$), O-에틸기($-O-C_2H_5$), O-프로필기($-O-C_3H_7$) 및 O-부틸기($-O-C_4H_9$)를 포함한다.

[0529] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴기"는 방향족 고리로 배열된 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어 C_6-C_{14} -아릴, C_6-C_{10} -아릴일 수 있다. 아릴기는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 페난트레닐, 비페닐레닐, 인다닐, 톨릴, 크

실릴 또는 인데닐 기 등을 추가로 포함한다.

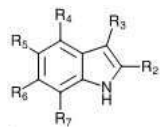
- [0530] 본 명세서에 사용된 용어 "아실기"는 산소에 이중 결합되고 알킬기에 단일 결합된 탄소 원자를 지칭한다. 탄소 원자는 추가로 다른 실체에 결합될 수 있다. 아실기는 화학식: $-C(=O)-C_nH_{2n+1}$ 로 기술될 수 있다.
- [0531] 본 명세서에 사용된 용어 "0-아실기"는 탄소 원자가 추가의 산소 원자에 단일 결합된 아실기를 지칭한다. 추가 산소 원자는 다른 실체에 결합될 수 있다. 0-아실기는 화학식: $-O-C(=O)-C_nH_{2n+1}$ 로 기술될 수 있다. 더욱이, 탄소 사슬에 의존하여, 길이 특정 0-아실기는 아세톡시기($n=1$), 프로파노일옥시기($n=2$), 부티릴옥시기($n=3$), 펜타노일옥시기($n=4$) 등으로 명명될 수 있다.
- [0532] 본 명세서에 사용된 용어 "알코올기" 또는 "하이드록실알킬"은 화학식 $C_nH_{n+1}OH$ 를 갖는 사슬로 배열된 탄화수소기를 지칭한다. 탄소 사슬에 의존하여 길이 특정 알코올기는 메탄올기($n=1$) 또는 하이드록시메틸, 에탄올기($n=2$) 또는 하이드록시에틸, 프로판올기($n=3$) 또는 하이드록시프로필, 부탄올기($n=4$) 또는 하이드록시부틸 등으로 명명될 수 있다.
- [0533] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{2A} 수용체"는 신경전달물질 및 말초 신호 매개체 세로토닌에 대한 수용체 계열의 하위클래스를 지칭한다. 5-HT_{2A} 수용체는 세로토닌의 다수의 중추 및 말초 생리적 기능을 중재할 수 있다. 중추 신경계 효과는 환각성 화합물의 환각성 효과의 매개를 포함할 수 있다.
- [0534] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{2A} 수용체를 조절하는 것"은 5-HT_{2A} 수용체의 기능을 변경하는 본 명세서에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. 5-HT_{2A} 수용체 조절제는 5-HT_{2A} 수용체의 활성을 활성화할 수 있거나, 5-HT_{2A} 수용체에 노출된 화합물의 농도에 의존하여 5-HT_{2A} 수용체의 활성을 활성화하거나 억제할 수 있거나, 5-HT_{2A} 수용체의 활성을 억제할 수 있다. 이러한 활성화 또는 억제는 신호 전달 경로의 활성화와 같은 특정 이벤트의 발생에 따라 달라질 수 있으며/있거나 특정 세포 유형에서만 나타날 수 있다. 용어 "5-HT_{2A} 수용체를 조절하는 것"은 또한 5-HT_{2A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성되어 다량체를 형성할 확률을 증가시키거나 감소시킴에 의해 5-HT_{2A} 수용체의 기능을 변경시키는 것을 지칭한다. 5-HT_{2A} 수용체 조절제는 5-HT_{2A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 이러한 복합체가 형성될 확률을 증가시킬 수 있으며, 5-HT_{2A} 수용체에 노출된 화합물의 농도에 의존하여 5-HT_{2A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 증가시키거나 감소시킬 수 있으며, 그리고 또는 5-HT_{2A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 감소시킬 수 있다. 프레닐화된 실로시빈 유도체는 5-HT_{1A} 수용체의 작용제 또는 길항체로서 작용함에 의해 5-HT_{2A} 수용체의 기능을 변경할 수 있고, 본 개시내용에 따른 프레닐화된 실로시빈 유도체는 하나 이상의 다른 분자 실체와 직접 상호작용하거나 이에 결합함에 의해, 또는 이를 통해 간접적으로 상호작용함에 의해 5-HT_{2A} 수용체의 기능을 변경할 수 있다는 것이 추가로 인지된다.
- [0535] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{2A} 수용체-매개된 장애"는 비정상적인 5-HT_{2A} 수용체 활성을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 5-HT_{2A} 수용체-매개된 장애는 5-HT_{2A} 수용체를 조절함에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 특히, 5-HT_{2A} 수용체-매개된 장애는 5-HT_{2A} 수용체의 조절이 기저 장애에 일부 영향을 초래하는 장애, 예를 들어 5-HT_{2A} 수용체 조절제의 투여가 치료되어 지는 대상체 중 적어도 일부에서 어느 정도 개선을 초래하는 장애이다.
- [0536] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{1A} 수용체"는 신경전달물질 및 말초 신호 매개체 세로토닌에 대한 수용체 계열의 하위클래스를 지칭한다. 5-HT_{1A} 수용체는 세로토닌의 다수의 중추 및 말초 생리 기능을 중재할 수 있다. 5-HT_{1A}에서의 리간드 활성화는 일반적으로 환각과 연관되지 않지만, 많은 환각유발성 화합물이 5-HT_{1A} 수용체를 조절하여 복잡한 생리학적 반응을 부여하는 것으로 알려져 있다(Inserra 등, 2020, Pharmacol Rev 73: 202).
- [0537] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{1A} 수용체를 조절하는 것"은 5-HT_{1A} 수용체의 기능을 변경하는 본 명세서에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. 5-HT_{1A} 수용체 조절제는 5-HT_{1A} 수용체의 활성을 활성화할 수 있거나, 5-HT_{1A} 수용체에 노출된 화합물의 농도에 의존하여 5-HT_{1A} 수용체의 활성을 활성화하거나 억제할 수 있거나, 5-HT_{1A} 수용체의

활성을 억제할 수 있다. 이러한 활성화 또는 억제는 신호 전달 경로의 활성화와 같은 특정 이벤트의 발생에 따라 달라질 수 있으며/있거나 특정 세포 유형에서만 나타날 수 있다. 용어 "5-HT_{1A} 수용체를 조절하는 것"은 또한 5-HT_{1A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성되어 다량체를 형성할 확률을 증가시키거나 감소시킴에 의해 5-HT_{1A} 수용체의 기능을 변경시키는 것을 지칭한다. 5-HT_{1A} 수용체 조절제는 5-HT_{1A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 이러한 복합체가 형성될 확률을 증가시킬 수 있으며, 5-HT_{1A} 수용체에 노출된 화합물의 농도에 의존하여 5-HT_{1A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 증가시키거나 감소시킬 수 있으며, 그리고 또는 5-HT_{1A} 수용체와 천연 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 감소시킬 수 있다. 프레닐화된 실로시빈 유도체는 5-HT_{1A} 수용체의 작용제 또는 길항제로서 작용함에 의해 5-HT_{1A} 수용체의 기능을 변경할 수 있고, 본 개시내용에 따른 프레닐화된 실로시빈 유도체는 하나 이상의 다른 분자 실체와 직접 상호작용하거나 이에 결합함에 의해, 또는 이를 통해 간접적으로 상호작용함에 의해 5-HT_{1A} 수용체의 기능을 변경할 수 있다는 것이 추가로 인지된다.

[0538] 본 명세서에 사용된 용어 "5-HT_{1A} 수용체-매개된 장애"는 비정상적인 5-HT_{1A} 수용체 활성을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 5-HT_{1A} 수용체-매개된 장애는 5-HT_{1A} 수용체를 조절함에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 특히, 5-HT_{1A} 수용체-매개된 장애는 5-HT_{1A} 수용체의 조절이 기저 장애에 일부 영향을 초래하는 장애, 예를 들어 5-HT_{1A} 수용체 조절제의 투여가 치료되어 지는 대상체 중 적어도 일부에서 어느 정도 개선을 초래하는 장애이다.

[0539] 본 명세서에서 사용되는 용어 "반응물 실로시빈 유도체 화합물"은 합성 또는 생합성 반응에서 반응하여 이에 의해 또 다른 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있는 실로시빈 유도체 화합물을 지칭하고, 일반적으로 반응물을 함유하는 인돌 구조를 포함한다. 용어 "반응물 실로시빈 유도체 화합물"은 용어 "실로시빈 유도체 전구체 화합물"을 포함한다.

[0540] 본 명세서에서 사용된 용어 "실로시빈 유도체 전구체 화합물"은 다중 치환기 실로시빈 유도체의 합성 또는 생합성에서 전구체 화합물로 작용할 수 있는 화학적 화합물을 지칭하고, 인돌 원형 구조를 포함하는 화합물, 예를 들어, 트립토판 및 트립타민을 포함하고, 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 추가로 포함한다:



(LVII)

[0541] 여기서 R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a}는 수소 원자 또는 -CH₂-CHNH₂COOH 또는 -CH₂-CH₂NH₂임.

[0543] 본 명세서에 사용된 용어 "실로시빈 생합성 효소 보체"는 단독으로 또는 함께 실로시빈 유도체 전구체 화합물의 화학적 전환을 촉진할 수 있고 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는 하나 이상의 폴리펩티드를 지칭한다. 실로시빈 생합성 효소 보체는, 예를 들어, 트립토판 신타제 B 폴리펩티드, 트립토판 데카르복실라제, N-아세틸 트랜스퍼라제, N-메틸 트랜스퍼라제 및 프레닐 트랜스퍼라제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0544] 본 명세서에 사용된 용어 "트립토판 신타제 B 폴리펩티드"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 2를 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0545] 본 명세서에 사용된 용어 "트립토판 데카르복실라제"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8을 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실

질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 데카르복실라제를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0546] 본 명세서에 사용된 용어 "N-아세틸 트랜스퍼라제"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 10을 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 아세틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 아세틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0547] 본 명세서에 사용된 용어 "N-메틸 트랜스퍼라제"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 12 및 서열번호: 14를 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 N-메틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0548] 본 명세서에 사용된 용어 "프레닐 트랜스퍼라제"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22를 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 프레닐 트랜스퍼라제를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0549] 본 명세서에 사용된 용어 "PsiH"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 24를 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 PsiH 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 PsiH를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0550] 본 명세서에 사용된 용어 "CPR"은 (i) 예를 들어, 서열번호: 26을 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 CPR 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 CPR을 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0551] 본 명세서에 사용된 용어 "PsiK"는 (i) 예를 들어, 서열번호: 49를 포함하여, 본 명세서에 제시된 임의의 PsiK를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 PsiK를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 효소를 지칭한다.

[0552] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어, 서열번호: 1을 포함하여, 트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. 트립토판 신타제 B 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 트립토판 신타제 B 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 신타제 B 폴리펩티드 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0553] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "트립토판 데카르복실라제를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어, 서열번호: 3, 서열번호: 5 및 서열번호: 7을 포함하여, 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 트립토판 데카르복실라제 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0554] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "N-아세틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "N-아세틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어, 서열번호: 9를 포함하여, N-아세틸 트랜

스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. N-아세틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 N-아세틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 N-아세틸 트랜스퍼라제 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0555] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "N-메틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어 서열번호: 11 및 서열번호: 13을 포함하여, N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 N-메틸 트랜스퍼라제 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0556] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "프레닐 트랜스퍼라제를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어, 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21을 포함하여, 프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. 프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 프레닐 트랜스퍼라제 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0557] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "PsiH를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "PsiH 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어 서열번호: 23을 포함하여, PsiH를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. PsiH 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 PsiH 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 PsiH 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0558] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "CPR을 인코딩하는 핵산 서열" 및 "CPR 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어 서열번호: 25를 포함하여, CPR을 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. CPR 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 CPR 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 CPR 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0559] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "PsiK를 인코딩하는 핵산 서열" 및 "PsiK 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은, 예를 들어 서열번호: 48을 포함하여, PsiK를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. PsiK를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 본 명세서에 제시된 PsiK 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 본 명세서에 제시된 임의의 PsiK 핵산 서열에 혼성화하거나 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0560] 본 명세서에 사용된 용어 "핵산" 또는 "핵산 서열"은 자연적으로 발생하는 염기, 당 및 당간(백분) 연결로 구성된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 단량체의 서열을 지칭한다. 용어는 또한 비-자연적으로 발생하는 단량체 또는 이의 일부를 포함하는 변형된 또는 치환된 서열을 포함한다. 본 개시내용의 핵산은 데옥시리보핵 핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)일 수 있고 아데닌, 구아닌, 시토신, 티미딘 및 우라실을 포함하는 자연적으로 발생하는 염기를 포함할 수 있다. 핵산은 또한 변형된 염기를 함유할 수 있다. 이러한 변형된 염기의 예는 아자 및 테아자 아데닌, 구아닌, 시토신, 티미딘 및 우라실, 그리고 크산틴 및 하이포크산틴을 포함한다. 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 단량체의 서열은 폴리뉴클레오티드 서열, 핵산 서열, 뉴클레오티드 서열, 또는 뉴클레오시드 서열로 지칭될 수 있다.

[0561] 본 명세서에서 참조 서열번호와 연계하여 사용된 용어 "폴리펩티드"는 (i) 그러한 참조 서열번호를 갖는 폴리펩티드를 구성하는 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나, 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 그러한

참조 서열번호를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화할 수 있는 핵산 서열에 의해 인코딩되지만, 동의어 코돈의 사용을 위한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 임의의 및 모든 폴리펩티드를 지칭한다. 아미노산 잔기의 서열은 아미노산 서열, 또는 폴리펩티드 서열로 지칭될 수 있다.

[0562] 본 명세서에서 참조 서열번호와 연계하여 사용된 용어 "폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열"은 그러한 참조 서열번호를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 및 모든 핵산 서열을 지칭한다. 참조 서열번호와 연계하여, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 추가로 (i) 그러한 참조 서열번호를 갖는 폴리펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 인코딩하거나; 또는 (ii) 적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 그러한 참조 서열번호를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 핵산 서열에 혼성화하거나, 적어도 적당히 엄격한 조건 하에서 이에 혼성화할 수 있지만 동의어 코돈의 사용을 위한 임의의 및 모든 핵산 서열을 포함한다.

[0563] 용어 "실질적으로 동일한"은 2개의 아미노산 서열이 바람직하게는 적어도 70% 동일하고, 보다 바람직하게는 적어도 85% 동일하고, 가장 바람직하게는 적어도 95% 동일하고, 예를 들어 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일함을 의미한다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성의 백분율을 결정하기 위해, 이러한 2개 서열의 아미노산 서열은 예를 들어 Smith and Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2: 482)에 의해 개정된 Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol., 1970, 48: 443)의 정렬 방법을 사용하여 정렬되어, 두 서열 사이에 최고 차수 일치가 얻어지고 두 서열 사이에서 동일한 아미노산의 수가 결정된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율을 계산하는 방법은 일반적으로 당분야에서 인식되고 있고, 예를 들어 Carillo and Lipton (SIAM J. Applied Math., 1988, 48:1073)에 의해 기술된 것과 Computational Molecular Biology, Lesk, e.d. Oxford University Press, New York, 1988, Biocomputing: Informatics and Genomics Projects에 기술된 것을 포함한다. 일반적으로 이러한 계산에는 컴퓨터 프로그램이 이용될 것이다. 이와 관련하여 사용될 수 있는 컴퓨터 프로그램은 GCG (Devereux 등, Nucleic Acids Res., 1984, 12: 387) BLASTP, BLASTN 및 FASTA (Altschul 등, J. Mol. Biol., 1990:215:403)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 두 폴리펩티드 사이의 동일성 백분율을 결정하기 위한 특히 바람직한 방법은 10의 갭 개방 페널티와 0.1의 갭 확장 페널티를 사용하는 BLOSUM 62 스코어링 매트릭스(Henikoff S & Henikoff, J G, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919와 함께 Clustal W 알고리즘(Thompson, J D, Higgins, D G and Gibson T J, 1994, Nucleic Acid Res 22(22): 4673-4680을 포함하여, 두 서열 사이에서 최고 차수 일치 얻어지며 여기서 두 서열 중 하나의 전체 길이 중 적어도 50%가 정렬에 포함된다.

[0564] "적어도 적당히 엄격한 혼성화 조건"이란 용액에서 2개의 상보성인 핵산 분자 사이의 선택적 혼성화를 촉진하는 조건이 선택됨을 의미한다. 혼성화는 핵산 서열 분자의 전부 또는 일부에 대해 발생할 수 있다. 혼성화 부분은 전형적으로 길이가 적어도 15(예를 들어, 20, 25, 30, 40 또는 50) 뉴클레오티드이다. 당업계의 통상인은 핵산 이중체 또는 하이브리드의 안정성이 나트륨 함유 완충액에서 나트륨 이온 농도 및 온도의 함수인 T_m 에 의해 결정된다는 것을 인식할 것이다($T_m = 81.5^\circ\text{C} - 16.6 (\text{Log}_{10} [\text{Na}^+]) + 0.41(\% (\text{G}+\text{C}) - 600/1)$ 또는 유사한 방정식). 따라서, 하이브리드 안정성을 결정하는 세정 조건의 매개변수는 나트륨 이온 농도와 온도이다. 공지된 핵산 분자와 유사하지만 동일하지는 않은 분자를 식별하기 위해, 1% 불일치는 T_m 에서의 약 1°C 감소를 초래하는 것으로 가정될 수 있으며, 예를 들어 >95% 동일성을 갖는 핵산 분자가 모색되는 경우, 최종 세정 온도는 약 5°C 정도 감소할 것이다. 이들 고려 사항에 기반하여 당업계의 통상인은 적절한 혼성화 조건을 쉽게 선택할 수 있을 것이다. 바람직한 실시형태에서, 엄격한 혼성화 조건이 선택된다. 예로서, 엄격한 혼성화를 달성하기 위해 다음 조건이 이용될 수 있다: T_m (상기 방정식에 기반함) -5°C 에서 $5 \times$ 염화나트륨/구연산나트륨(SSC)/ $5 \times$ 덴하르트 용액/1.0% SDS에서의 혼성화, 이어서 60°C 에서 $0.2 \times \text{SSC}/0.1\%$ SDS의 세정. 적당히 엄격한 혼성화 조건은 42°C 에서 $3 \times \text{SSC}$ 에서 세정하는 단계를 포함한다. 그러나 대체 완충액, 염, 및 온도를 사용하여 동등한 엄격성이 달성될 수 있다는 것이 이해된다. 혼성화 조건에 관한 추가 지침은 Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y., 1989, 6.3.1.-6.3.6 및: Sambrook 등, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Vol. 3에서 찾을 수 있다.

[0565] 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드와 관련하여 본 명세서에서 사용된 용어 "기능적 변이체"는 언급된 참조 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드와 동일한 기능을 수행할 수 있는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 서열번호: 2에 제시된 폴리펩티드의 기능적 변이체는 서열번호: 2에 제시된 폴리펩티드와 동일한 기능을 수행할 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다. 기능적 변이체는 언급된 참조 폴리펩티드에 비하여, 변형이 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 첨가를 포함하는 변형된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치환은 하나의 아미노산의 유사한 특성을 갖는 아미노산으로의 대체를 초래하는 것이다. 이러한 치환은 제한 없이, (i) 글루탐산 및 아스파르트산; (ii) 알라닌, 세린 및 트레오닌; (iii) 이소류신, 류신 및 발린, (iv) 아스파라긴 및 글루타민, 및 (v) 트립토판, 티로신 및 페닐알라닌을 포함한다. 기능적 변이체는 강화된 실

로시빈 생합성 생체활성을 유지하거나 나타내는 폴리펩티드를 추가로 포함한다.

- [0566] 본 명세서에서 핵산의 맥락에서 사용된 용어 "키메라"는 자연적으로 연결되지 않은 적어도 2개의 연결된 핵산을 지칭한다. 키메라 핵산은 다양한 천연 기원의 연결된 핵산을 포함한다. 예를 들어, 식물 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산에 연결된 미생물 프로모터를 구성하는 핵산은 키메라로 간주된다. 키메라 핵산은 자연적으로 연결되어 있지 않다면 동일한 천연 기원의 핵산을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 특정 세포-유형으로부터 얻은 프로모터를 구성하는 핵산은 그 동일한 세포-유형으로부터 얻은 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산에 연결될 수 있지만, 일반적으로 프로모터를 구성하는 핵산에는 연결되지 않는다. 키메라 핵산은 또한 임의의 비-자연적으로 발생하는 핵산에 연결된 임의의 자연적으로 발생하는 핵산을 포함하는 핵산을 포함한다.
- [0567] 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적 제형"은 그 안에 함유된 향정신성 성분을 포함하는 활성 성분이 효과적인 치료를 제공하도록 하고, 과잉의 독성, 알레르기 반응, 자극 또는 합리적인 위험/이익 비율에 상응하는 기타 부작용을 야기하는 임의의 기타 성분을 함유하지 않는 형태의 제제를 지칭한다. 약학적 제형은 부형제, 담체, 희석제 또는 보조제와 같은 다른 약학적 성분을 함유할 수 있다.
- [0568] 본 명세서에서 사용된 용어 "기분전환용 약물 제형"은 그 안에 함유된 향정신성 성분이 기분전환용 약물로서 투여에 효과적일도록 하고, 과잉의 독성, 알레르기 반응, 자극 또는 합리적인 위험/이익 비율에 상응하는 기타 부작용을 야기하는 임의의 기타 성분을 함유하지 않는 형태의 제제를 지칭한다. 기분전환용 약물 제형은 부형제, 담체, 희석제 또는 보조제와 같은 기타 성분을 함유할 수 있다.
- [0569] 본 명세서에서 사용된 용어 "기분전환용 약물로서 투여에 효과적인"은 투여 시 대상체가 비-의학적 목적으로 향정신성 효과를 자발적으로 유도하도록 하는 형태, 일반적으로 자가-투여의 형태의 제제를 지칭한다. 효과는 의식, 만족, 즐거움, 행복감, 지각 왜곡 또는 환각의 변화된 상태를 포함할 수 있다.
- [0570] 본 명세서에 사용된 용어 "유효량"은 예방적 효과를 포함하고 추가로 향정신성 효과를 포함하여, 원하는 생물학적 또는 치료적 효과를 유도하기에 충분한 활성제, 약학적 제형 또는 기분전환용 약물 제형의 양을 지칭한다. 이러한 효과는 장애, 또는 질환의 징후, 증상 또는 원인 또는 생물학적 시스템의 임의의 기타 원하는 변경과 관련된 효과를 포함할 수 있다. 유효량은 예를 들어 건강 상태, 손상 단계, 장애 단계 또는 질환 단계, 치료되는 대상체의 체중 또는 성별, 투여 시기, 투여 방식, 대상체의 연령, 등에 의존하여 다양할 수 있으며, 이 모두는 당업계의 통상인에 의해 결정될 수 있다.
- [0571] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료" 등은 바람직한 생리학적, 약리학적 또는 생물학적 효과를 얻는 것을 의미하는 것으로 의도되고, 예방적 및 치료적 치료를 포함한다. 효과는 장애, 또는 장애에 기인할 수 있는 질환, 또는 정신 및 정신과 질환 및 장애를 포함하는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 억제, 약화, 개선 또는 역전을 초래할 수 있다. 예방이나 치료의 임상적 증거는 장애, 또는 질환, 대상체, 선택된 치료에 따라 달라질 수 있다.
- [0572] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 약학적 또는 기분전환용 약물 제형에서의 다른 물질과 상용성이 있고, 과도한 독성, 알레르기 반응, 자극 또는 합리적인 위험/이익 비율에 상응하는 기타 부작용 없이 대상체와 접촉하여 사용하기에 적합한 합리적인 의학적 판단의 범주 내에 있는 부형제, 담체, 희석제 또는 보조제를 포함하는 물질을 지칭한다.
- [0573] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있는 용어 "실질적으로 순수한" 및 "단리된"은 자연적으로 수반되는 성분으로부터 분리된 화합물, 예를 들어 실로시빈 유도체를 기술한다. 전형적으로, 화합물은 샘플에서 (부피, 습윤 또는 건조 중량, 몰 퍼센트 또는 몰분율에 의해) 전체 물질의 적어도 60%, 더 바람직하게는 적어도 75%, 더 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 96%, 97% 또는 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%가 관심있는 화합물일 때 실질적으로 순수하다. 순도는 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 크로마토그래피, 겔 전기영동 또는 HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0574] 효소, 단백질 또는 화학적 화합물과 관련하여 본 명세서에서 사용된 용어 "회수된"은 효소, 단백질 또는 화학적 화합물의 다소 순수한 형태를 지칭한다.
- [0575] 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 제조하는 방법과 관련하여 본 명세서에서 사용된 용어 "생체내"는 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물로 전환시키기 위해, 예를 들어, 성장 배지에서 배양된 세포, 예를 들어, 세포 또는 미생물 내에서 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 전환시킬 수 있는 효소와 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 지칭한다. 세포는 일반적으로 예를 들어, 이중으로 발현된 트립토판 신타제 B 폴리펩티드, 트립토판 데카르복실라제, N-아세틸 트랜스퍼라제, N-메

틸 트랜스퍼라제 및 프레닐 트랜스퍼라제를 포함하는 실로시빈 생합성 효소 복합체를 발현한다.

[0576] 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 제조하는 방법과 관련하여 본 명세서에서 사용된 용어 "시험관내"는 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물로 전환시키기 위해, 세포 외부에서, 예를 들어, 마이크로웰 플레이트, 튜브, 플라스크, 비이커, 탱크, 반응기 등에서 실로시빈 유도체 전구체를 전환시킬 수 있는 효소와 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 지칭한다.

[0577] 일반 구현

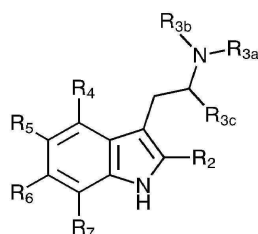
[0578] 본 명세서에서 이전에 언급된 바와 같이, 본 개시내용은 실로시빈 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 신규한 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제공한다. 일반적으로, 본 명세서에 제공된 조성물은 실로시빈의 기능적 특성에서 벗어나는 기능적 특성을 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 다중 치환기 실로시빈 유도체는 실로시빈에서 벗어나는 약리학적 특성을 나타낼 수 있다. 더욱이, 다중 치환기 유도체는 실로시빈 유도체가 실로시빈과 다른 물리-화학적 특성을 나타낼 수 있다. 따라서, 예를 들어 다중 치환기 실로시빈 유도체는 용매, 예를 들어 수성 용매에서 우수한 용해도를 나타낼 수 있다. 이 관점에서 다중 치환기 실로시빈 유도체는 약학적 및 기본전환용 약물 제형의 제형에서 유용하다. 일 실시형태에서, 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체는 화학적으로 및/또는 생합성적으로 편리하게 생산될 수 있다. 이 방법의 실행은 버섯으로부터 실로시빈의 추출과 다중 치환기 유도체를 얻기 위한 후속 화학 반응의 수행을 피할 수 있다. 더욱이, 버섯의 성장을 피할 수 있고 따라서 기후 및 날씨에 대한 의존도를 제한하고 향정신성 화합물을 함유한 버섯의 재배와 연관된 잠재적인 법적 및 사회적 문제를 제한한다. 방법은 상당량의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 효율적으로 생산할 수 있다.

[0579] 다음에서는 선택된 실시형태가 도면을 참조하여 기술된다.

[0580] 처음으로 예의 다중 치환기 실로시빈 유도체가 기술될 것이다. 이후 다중 치환기 실로시빈 유도체를 사용하고 제조하는 예의 방법이 기술될 것이다.

[0581] 따라서, 일 양태에서 본 개시내용은 화학 구조가 도 1에 도시된 실로시빈으로 알려진 화합물의 유도체를 제공한다. 본 명세서에서 제공되는 유도체는 특히 2개 이상의 치환기 실체를 보유하는 실로시빈 유도체를 포함하는 다중 치환기 유도체이다.

[0582] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서의 교시에 따라 적어도 하나의 실시형태에서 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 제공한다:



(I),

[0584] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0585] 따라서, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물에 관해, 처음으로 본 명세서의 양태에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 선택된 치환기 실체이다는 것이 인지된다. 따라서, 본 개시내용의 양태에 따르면, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 치환기 실체이다는 것이 이해되어야 한다. 치환기 실체는 각각 독립적으로 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및

(ix) 니트릴기로부터 선택되고, 그리고 2개(그러나 2개 이하)의 치환기 실체가 선택된 경우 그것은 동일하지 않고, 3개 이상의 치환기 실체가 선택된 경우 선택된 치환기 실체 중 적어도 2개가 동일하지 않다.

[0586] 본 명세서의 양태에서, 실시형태에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 선택된 치환기일 수 있다.

[0587] 본 명세서의 양태에서, 실시형태에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 3개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 3개로부터 선택된 치환기일 수 있다.

[0588] 계속해서 식 (I)을 갖는 화합물을 언급하면, 본 명세서의 추가 양태에서, R_4 는 포스페이트기 또는 수소 원자일 수 있다.

[0589] 계속해서 식 (I)을 갖는 화합물을 언급하면, 본 명세서의 추가 양태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있다. 따라서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자일 수 있거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 장쇄 알킬기와 같은 알킬기일 수 있거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 아실기거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 아릴기일 수 있다. 더욱이, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아릴기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아릴기일 수 있다.

[0590] 계속해서 식 (I)을 갖는 화합물을 언급하면, 본 명세서의 추가 양태에서, 각각의 비치환된 기 R_2 , R_5 , R_6 또는 R_7 은 수소 원자일 수 있다. 더욱이, 본 명세서에서 이전에 언급된 바와 같이, R_4 는 또한 수소 원자일 수 있다.

[0591] 본 명세서에 따르면, 양태에서, 2개 또는 3개의 치환기를 포함하는 다중 치환기 실로시빈 유도체가 본 명세서에 개시된다. 이들 각각의 예는 선택된 도면을 참조하여 다음에 논의될 것이다. 특히, 2개의 치환기를 포함하는 다중 치환기 실로시빈 유도체를 포함하는 예를 **도 3a-3i**를 참조하여 논의되고; 3개의 치환기를 포함하는 다중 치환기 실로시빈의 예를 **도 4a-4i**, **5a-5i**, **6a-6i** 및 **7a-7i**를 참조하여 논의된다. 명확성을 위해, 이들 도면 각각에서, 예를 들어 S_{15} , S_{25} 및 S_{17} 과 같은 표기는 각각 5-위치(C_5)에 있는 제1 치환기 S_1 , 5-위치(C_5)에 있는 제2 치환기 S_2 , 및 7-위치(C_7)에 있는 제1 치환기 S_1 을 나타낸다는 것이 인지된다. 유사하게, 특정 도면에서, 예를 들어 S_{22} 및 S_{26} 과 같은 동일한 화학적 화합물 내의 표기는 화합물의 2-위치(C_2)에 있는 제2 치환기 S_2 및 6 위치(C_6)에 있는 그 동일한 제2 치환기를 나타낸다(참조: 예를 들어, **도 6i**).

[0592] 따라서, **도 3a-3i**에 대해 다음에 참조하면, R_2 , R_5 , R_6 또는 R_7 중 2개가 치환기인, 본 명세서에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체의 예는 다음과 같다: **도 3a**에 도시된 2,5-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체, **도 3b**에 도시된 2,5-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체, **도 3c**에 도시된 2,6-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체, **도 3d**에 도시된 2,6-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체, **도 3e**에 도시된 2,7-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체, **도 3f**에 도시된 2,7-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체, **도 3g**에 도시된 5,6-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체, **도 3h**에 도시된 5,6-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체, **도 3i**에 도시된 5,7-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체, **도 3j**에 도시된 5,7-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체, **도 3k**에 도시된 6,7-디- S_1 , S_2 -실로시빈 유도체 및 **도 3l**에 도시된 6,7-디- S_2 , S_1 -실로시빈 유도체. 전술한 것으로부터 분명한 바와 같이, 각각의 **도 3a-3i**에서, S_1 및 S_2 는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 두 개 중에서 선택된다.

[0593] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 일 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있고, 이들 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기, 및 (iii) 니트릴기이고, R_4 , R_5 , R_6 ,

또는 R_7 중 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기일 수 있으며, 그러나 단 2개의 치환기는 동일하지 않고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시예에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기 및 (iii) 니트릴기로부터 선택될 수 있고, S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택될 수 있거나, 또는 반대로 S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 프레닐기 및 (iii) 니트릴기로부터 선택될 수 있고, S1은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택될 수 있다.

[0594] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 할로젠 원자이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, (viii) 니트릴기로부터 선택된 치환기일 수 있고, 그리고 R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 할로젠 원자일 수 있고 S2는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택될 수 있거나, 또는 반대로 S2는 할로젠 원자일 수 있고, S1은 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, 및 (viii) 니트릴기일 수 있다.

[0595] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 할로젠 원자이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 아미노기, (ii) 니트릴기, (iii) 니트로기, (iv) 하이드록시기 및 (vii) 프레닐기로부터 선택된 치환기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 할로젠 원자일 수 있고 S2는 (i) 아미노기, (ii) 니트릴기, (iii) 니트로기, (iv) 하이드록시기 및 (vii) 프레닐기로부터 선택될 수 있거나, 또는, 반대로 S2는 할로젠 원자일 수 있고, S1은 (i) 아미노기, (ii) 니트릴기, (iii) 니트로기, (iv) 하이드록시기, 및 (v) 프레닐기일 수 있다.

[0596] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 할로젠 원자이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 프레닐기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 할로젠 원자일 수 있고 S2는 프레닐기일 수 있거나, 또는, 반대로 S2는 프레닐기일 수 있고 S1은 할로젠 원자일 수 있다.

[0597] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 프레닐기이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 할로젠 원자, 및 (viii) 니트릴기로부터 선택된 치환기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 프레닐기일 수 있고, S2는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 할로젠 원자, 및 (viii) 니트릴기일 수 있거나, 또는, 반대로 S2는 프레닐기일 수 있고, S1은 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 할로젠 원자, 및 (viii) 니트릴기일 수 있다.

[0598] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중

2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 프레닐기이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (ii) 할로겐 원자, 및 (iii) 하이드록시기로부터 선택된 치환기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 프레닐기일 수 있고 S2는 (i) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (ii) 할로겐 원자 및 (iii) 하이드록시기로부터 선택될 수 있거나, 또는, 반대로 S2는 프레닐기일 수 있고, S1은 (i) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (ii) 할로겐 원자, 및 (iii) 하이드록시기일 수 있다.

[0599] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 니트릴기이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, (viii) 할로겐 원자로부터 선택된 치환기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 그러한 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 니트릴기일 수 있고 S2는 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기 및 (viii) 할로겐 원자로부터 선택될 수 있거나, 또는, 반대로 S2는 니트릴기일 수 있고, S1은 (i) 하이드록시기, (ii) 니트로기, (iii) 글리코실옥시기, (iv) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (v) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vi) 알데히드 또는 케톤기, (vii) 프레닐기, 및 (viii) 할로겐 원자일 수 있다.

[0600] 따라서, 예를 들어, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 치환기일 수 있으며, 이들 중 하나는 니트릴기이고, R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기일 수 있고, R_2 및 비치환된 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소 원자이다. 따라서, 예의 실시형태에서, **도 3a-3l**을 참조하면, S1은 니트릴기일 수 있고, S2는 아미노기 또는 N-치환된 아미노기일 수 있으며, 반대로, S2는 니트릴기일 수 있고, S1은 아미노기 또는 N-치환된 아미노기일 수 있다.

[0601] 이제 3개의 치환기를 포함하는 다중 치환기 실로시빈 유도체로 돌아가, **도 4a - 4f**, **4g - 4i**, **5a - 5f**, **5g - 5i**, **6a - 6f**, **6g - 6i**, **7a - 7f**, **7g - 7i**를 참조하면, 본 명세서에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체의 예가 여기에 도시되어 있으며, 여기서 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개는 치환기이다. **도 4a - 4f**, **5a - 5f**, **6a - 6f**, 및 **7a - 7f**에 도시된 예에서, 3개의 치환기는 3개의 서로 다른 치환기 S1, S2, S3이라는 것이 인지된다. **도 4g - 4i**, **5g - 5i**, **6g - 6i**, 및 **7g - 7i**에 도시된 예에서, 3개의 치환기는 3개의 치환기 중 2개가 동일하도록, 즉 S1, S2, S2가 되도록 선택된다. 이와 관련하여 예는 특히 다음과 같다: **도 4a**에 도시된 2,5,6-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체, **도 4b**에 도시된 2,5,6-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체, **도 4c**에 도시된 2,5,6-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체, **도 4d**에 도시된 2,5,6-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체, **도 4e**에 도시된 2,5,6-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체, 및 2,5,6-트리-S2,S3,S1-실로시빈 유도체(**도 4f**). 전술한 내용으로부터 분명한 바와 같이, 각각의 **도 4a - 4f**에서, S1, S2 및 S3은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다.

[0602] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 **도 4g**, **4h** 및 **4i**에, 특히 **도 4g**에 도시된 2,5,6-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체, **도 4h**에 도시된 2,5,6-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체, 및 **도 4i**에 도시된 2,5,6-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 전술한 것으로부터 분명한 바와 같이, 각각의 **도 4g - 4i**에서 S1 및 S2는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다.

[0603] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 **도 5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e** 및 **5f**에, 특히 **도 5a**에 도시된 2,5,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체), **도 5b**에 도시된 2,5,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체, **도 5c**에 도시된 2,5,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체, **도 5d**에 도시된 2,5,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체, **도 5e**에 도시된 2,5,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체, **도 5f**에 도시된 2,5,7-트리-S2,S3,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 전술한 것으로부터 분명한 바와 같이 각각의 **도 5a - 5i**에서 S1, S2 및 S3은 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르

복식산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다.

[0604] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 도 5g, 5h 및 5i에, 특히 도 5g에 도시된 2,5,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체, 도 5h에 도시된 2,5,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체, 및 도 5i에 도시된 2,5,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 전술한 것으로부터 분명한 바와 같이 각각의 도 5g - 5i에서, S1 및 S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다.

[0605] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 도 6a, 6b, 6c, 6d, 6e 및 6f에, 특히 도 6a에 도시된 2,6,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체, 도 6b에 도시된 2,6,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체, 도 6c에 도시된 2,6,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체, 도 6d에 도시된 2,6,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체, 도 6e에 도시된 2,6,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체, 및 2,6,7-트리-S2,S3,S1-실로시빈 유도체(도 6f)로 도시되어 있다. 도 6a - 6i에서, S1, S2 및 S3은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다는 것이 전술한 것으로부터 분명한 것이다.

[0606] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 도 6g, 6h 및 6i에, 특히 도 6g에 도시된 2,6,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체, 도 6h에 도시된 2,6,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체, 및 도 6i에 도시된 2,6,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 도 6a - 6i에서, S1 및 S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다는 것이 전술한 것으로부터 분명한 것이다.

[0607] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 도 7a, 7b, 7c, 7d, 7e 및 7f에, 특히 도 7a에 도시된 5,6,7-트리-S1,S2,S3-실로시빈 유도체, 도 7b에 도시된 5,6,7-트리-S1,S3,S2-실로시빈 유도체, 도 7c에 도시된 5,6,7-트리-S3,S1,S2-실로시빈 유도체, 도 7d에 도시된 5,6,7-트리-S2,S1,S3-실로시빈 유도체, 도 7e에 도시된 5,6,7-트리-S3,S2,S1-실로시빈 유도체, 및 도 7f에 도시된 5,6,7-트리-S2,S3,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 도 7a - 7f에서, S1, S2 및 S3은 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 3개로부터 선택된다는 것이 전술한 것으로부터 분명한 것이다.

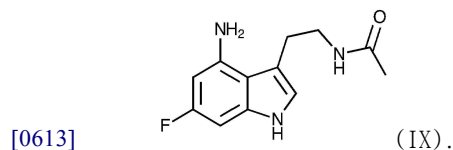
[0608] R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 3개가 치환기인 추가 예가 도 7g, 7h 및 7i에, 특히 도 7g에 도시된 5,6,7-트리-S1,S2,S2-실로시빈 유도체, 도 7h에 도시된 5,6,7-트리-S2,S1,S2-실로시빈 유도체, 및 도 7i에 도시된 5,6,7-트리-S2,S2,S1-실로시빈 유도체로 도시되어 있다. 각각의 도 7g - 7i에서, S1 및 S2는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 2개로부터 선택된다는 것이 전술한 것으로부터 분명한 것이다.

[0609] 더욱이, 도 3a - 3l, 4a - 4i, 5a - 5i, 6a - 6i 및 7a - 7i에 도시된 각각의 예의 실시형태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기일 수 있다는 것이 인지된다. 따라서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 수소 원자일 수 있거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기, 에틸기, 프로필기 또는 장쇄 알킬기와 같은 알킬기일 수 있거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 아실기일 수 있거나, R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 아릴기일 수 있다. 더욱이, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 수소 원자일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아릴기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아릴기일 수 있다. R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 알킬기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아실기일 수 있고, R_{3a} 및 R_{3b} 중 하나는 아릴기일 수 있다.

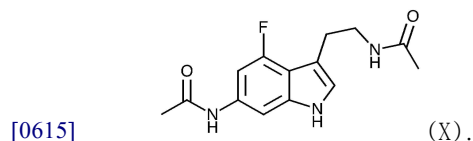
[0610] 본 명세서의 추가적인 양태에서 도 3a - 3l, 4a - 4i, 5a - 5i, 6a - 6i 및 7a - 7i에 도시된 예의 실시형태의 각각에서, R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복시기일 수 있다는 것이 인지된다.

[0611] 본 명세서의 추가적인 양태에서 도 3a - 3l, 4a - 4i, 5a - 5i, 6a - 6i 및 7a - 7i에 도시된 예의 실시형태의 각각에서, R₄는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기일 수 있다는 것이 인지된다.

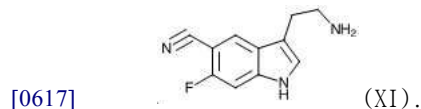
[0612] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (IX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



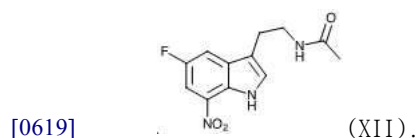
[0614] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (X)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



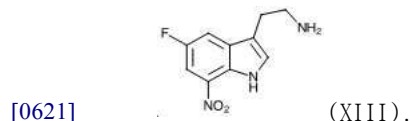
[0616] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



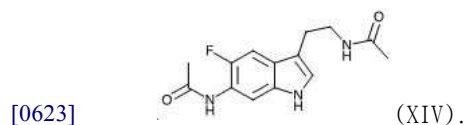
[0618] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0620] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



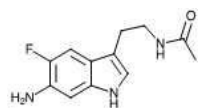
[0622] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XIV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0624] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (X)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:

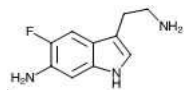
[0625] (X).

[0626] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



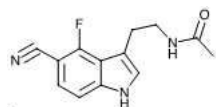
[0627] (XV).

[0628] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



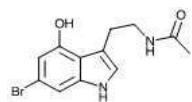
[0629] (XVI).

[0630] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



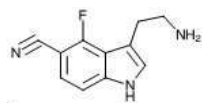
[0631] (XVII).

[0632] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



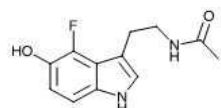
[0633] (XVIII).

[0634] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XIX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



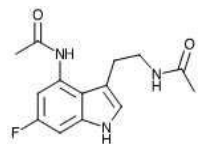
[0635] (XIX).

[0636] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



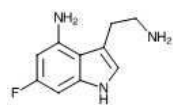
[0637] (XX).

[0638] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



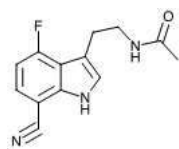
[0639] (XXI).

[0640] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0641] (XXII).

[0642] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:

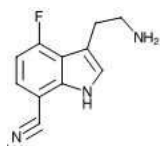


[0643] (XXIII).

[0644] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (X)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:

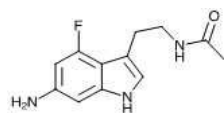
[0645] (X).

[0646] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXIV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



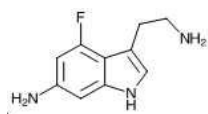
[0647] (XXIV).

[0648] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



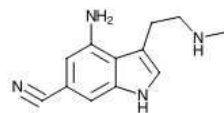
[0649] (XXV).

[0650] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



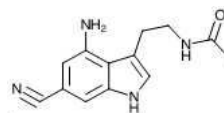
[0651] (XXVI).

[0652] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



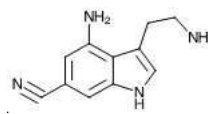
[0653] (XXVII).

[0654] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



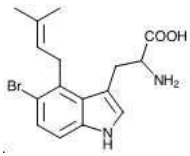
[0655] (XXVIII).

[0656] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXIX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



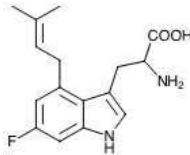
[0657] (XXIX).

[0658] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



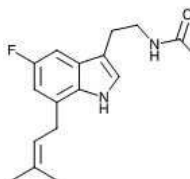
[0659] (XXX).

[0660] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



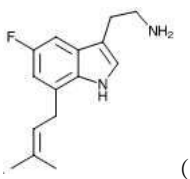
[0661] (XXXI).

[0662] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



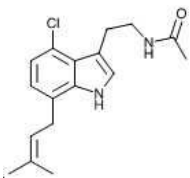
[0663] (XXXII).

[0664] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



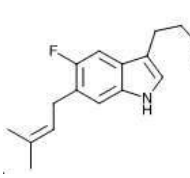
[0665] (XXXIII).

[0666] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXIV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



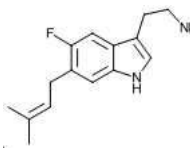
[0667] (XXXIV).

[0668] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



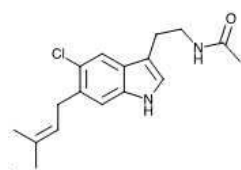
[0669] (XXXV).

[0670] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



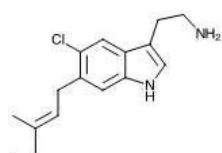
[0671] (XXXVI).

[0672] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



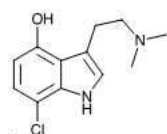
[0673] (XXXVII).

[0674] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



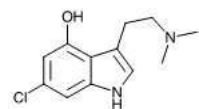
[0675] (XXXVIII).

[0676] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XXXIX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



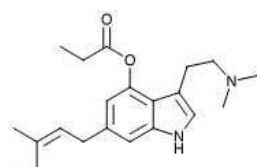
[0677] (XXXIX).

[0678] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XL)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



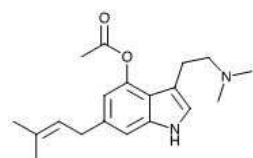
[0679] (XL).

[0680] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



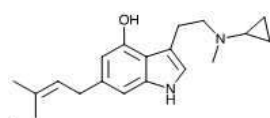
[0681] (XLI).

[0682] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0683] (XLII).

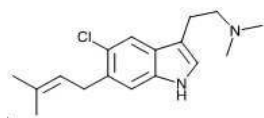
[0684] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0685] (XLIII).

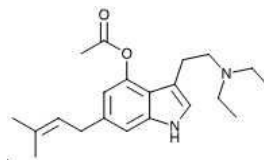
[0686] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLIV)을 갖는 화학

적 화합물일 수 있다:



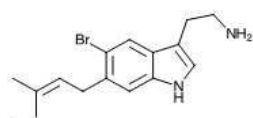
[0687] (XLIV).

[0688] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



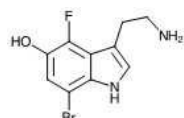
[0689] (XLV).

[0690] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



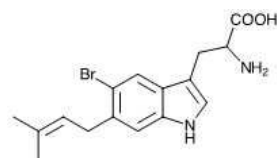
[0691] (XLVI).

[0692] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



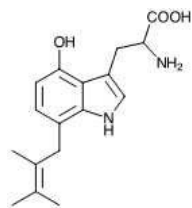
[0693] (XLVII).

[0694] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



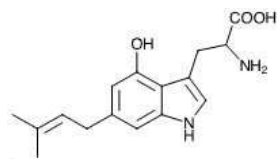
[0695] (XLVIII).

[0696] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (XLIX)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



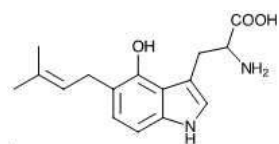
[0697] (XLIX).

[0698] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (L)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



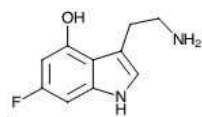
[0699] (L).

[0700] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



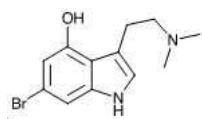
[0701] (LI).

[0702] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



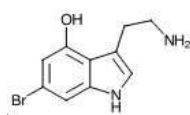
[0703] (LII).

[0704] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



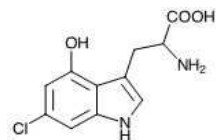
[0705] (LIII).

[0706] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LIV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



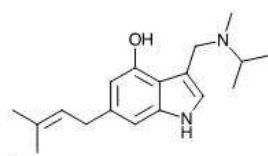
[0707] (LIV).

[0708] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0709] (LV).

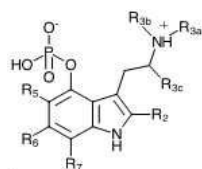
[0710] 더욱이, 하나의 예의 실시형태에서, 본 개시내용에 따른 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LXXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



[0711] (LXXVI).

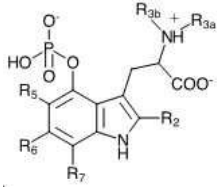
[0712] 더욱이, 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체는 약학적으로 허용가능한 염을 비롯한 이의 염을 포함한다는 것이 인지된다. 따라서, C_3 원자로부터 차례로 신장하는 에틸-아미노기의 질소 원자는 양성자화될 수 있고, 양전하는 예를 들어 염화물 또는 황산염 이온에 의해 균형을 이루어 이에 의해 염화물염 또는 황산염을 형성할 수 있다. 더욱이, R_4 가 포스페이트기인 화합물에서 포스페이트기는 탈양성자화될 수 있고 음전하가 예를 들어 나트륨 이온 또는 칼륨 이온에 의해 균형을 이루어 나트륨염 또는 칼륨염을 형성할 수 있다.

[0713] 더욱이, R_4 가 포스페이트기인 경우, 용어 프레닐화된 실로시빈 유도체는 또한 식 (IV)을 갖는 화합물을 포함한다는 것이 인지된다:



[0714] (IV)

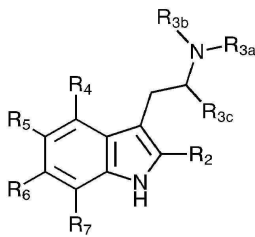
[0715] 여기서, R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 여기서 R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임. R_{3c} 가 카르복시기인 경우, 식 (Iva)을 갖는 화합물이 추가로 포함된다:



[0716] (Iva).

[0717] 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 식 (IV) 및 (Iva)을 갖는 프레닐화화된 실로시빈 유도체의 염이 추가로 포함된다.

[0718] 따라서, 간단히 요약하자면, 본 개시내용은 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제공한다. 개시내용은 특히 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 제공한다:



[0719] (I),

[0720] 여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0721] 또 다른 실시형태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, (C_1-C_{20}) -알킬기, (C_6-C_{14}) -아릴기, 또는 $-C(=O)(C_1-C_{20})$ -알킬기이다. 또 다른 실시형태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, (C_1-C_{10}) -알킬기, (C_6-C_{10}) -아릴기, 또는 $-C(=O)(C_1-C_{10})$ -알킬기이다. 또 다른 실시형태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, (C_1-C_6) -알킬기, 페닐기, 또는 $-C(=O)(C_1-C_6)$ -알킬기이다. 또 다른 실시형태에서, R_{3a} 및 R_{3b} 는 수소 원자, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 페닐기, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, 또는 $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 이다.

[0722] 또 다른 실시형태에서, R_{3a} 및/또는 R_{3b} 는 (C_1-C_{20}) -시클로-알킬기, 또는 (C_1-C_{10}) -시클로-알킬기, (C_1-C_{10}) -시클로-알킬기이고, 또는 (C_1-C_{10}) -시클로-알킬기이다. 일 실시 형태에서, R_{3a} 및/또는 R_{3b} 는 시클로-프로판기, 시클로-부탄기, 시클로-펜탄기, 또는 시클로-헥산기다.

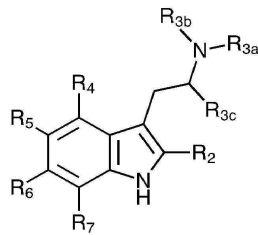
[0723] 일 실시형태에서, 개시내용의 식의 임의의 정의에서 알킬기(O-알킬 포함)는 C_1-C_{20} -알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬기는 C_1-C_{10} -알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬기는 C_1-C_6 -알킬이다. 다른 실시 형태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이다.

[0724] 일 실시형태에서, 개시내용의 화학식의 임의의 정의에서 아실기(O-아실 포함)는 C_1-C_{20} -아실(또는 C_1-C_{20} -아실-O-)이다. 다른 실시 형태에서, 알킬기는 C_1-C_{10} -아실(또는 C_1-C_{10} -아실-O-)이다. 다른 실시 형태에서, 알킬기는 C_1-C_6 -아실(또는 C_1-C_6 -아실-O-)이다. 다른 실시 형태에서, 아실기는 O-아실기, 메타노일, 에타노일, 프로파노일,

부타노일 또는 펜타노일이다.

[0725] 일 실시형태에서, 개시내용의 화학식의 임의의 정의에서 아릴기는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₄-아릴이다. 또 다른 실시형태에서, 아릴기는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀-아릴 또는 페닐이다. 또 다른 실시형태에서, 아릴기는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 페난트레닐, 비페닐레닐, 인다닐 또는 인데닐 등이다.

[0726] 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체는 약학적 또는 기분전환용 약물 제형을 제조하는데 사용될 수 있다. 따라서 일 실시형태에서, 본 개시내용은 또 다른 양태에서, 다중 치환기 실로시빈 유도체를 포함하는 약학적 및 기분전환용 약물 제형을 추가로 제공한다. 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 추가 실시형태에서 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 포함하는 약학적 또는 기분전환용 약물 제형을 제공한다:



[0727] (I),

[0728] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0729] 약학적 또는 기분전환용 약물 제형은 액체, 정제, 캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 경피 패치, 젤, 폼, 오일, 에어로졸, 나노미립자, 분말, 크림, 에멀전, 미셀 시스템, 필름, 스프레이, 소란, 주입제, 차, 달인약, 좌제 등으로 제조될 수 있고, 부형제와 함께 니트릴화된 실로시빈 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "부형제"는 개시내용의 화학적 화합물 이외의 임의의 성분을 의미한다. 당업자가 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 부형제의 선택은 당업자에게 쉽게 명백한 특정 투여 방식, 본 개시내용의 화학적 화합물의 용해도에 대한 부형제의 효과 및 그의 제조에 대한 방법과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 이러한 조성물 및 그의 제조에 대한 방법은, 예를 들어 "Remington's Pharmaceutical Sciences", 22nd Edition(Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at the University of the Sciences, 2012)에서 찾아볼 수 있다.

[0730] 본 개시내용의 화합물을 사용할 때 용량은 넓은 한도 내에서 다양할 수 있고, 관례적이고 당업자에게 공지된 바와 같이, 용량은 각각의 개별 사례에서 개별 조건에 맞춰질 수 있다. 용량은, 예를 들어 치료되어 지는 질환의 특성 및 중증도, 환자의 상태, 이용된 화합물, 또는 급성 또는 만성 질환 상태를 치료되거나 예방이 실시되는지 여부, 화합물의 전달 방식, 또는 본 개시내용의 화합물에 부가하여 추가 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 달라진다. 본 발명의 대표적인 용량은 약 0.001mg 내지 약 5000mg, 약 0.001mg 내지 약 2500mg, 약 0.001mg 내지 약 1000mg, 약 0.001mg 내지 약 500mg, 약 0.001mg 내지 약 250mg, 약 0.001mg 내지 약 100mg, 약 0.001mg 내지 약 50mg, 및 약 0.001mg 내지 약 25mg을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용의 대표적인 용량은 약 0.0001 내지 약 1,000mg, 약 10 내지 약 160mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 40mg, 약 80mg 또는 약 160mg을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 상대적으로 많은 양이 필요하다고 간주되는 경우, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량과 같은 다중 용량이 하루 동안 투여될 수 있다. 대상체에 따라 그리고 환자의 의사나 간병인이 적절하다고 판단하는 경우 본 명세서에 기술된 용량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0731] 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 포함하는 약학적 및 약물 제형은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 화합물이 입에서 직접적으로 혈류로 들어가는 구강 또는 설하 투여가 이용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형은 고체 및 액체 제형 둘 모두를 포함한다.

[0732] 고체 제형은 정제, 캡슐(미립자, 액체, 마이크로캡슐 또는 분말 함유), 로젠지(액체-충진된 로젠지 포함), 츄어

블, 다중- 및 나노-미립자, 젤, 고형제, 리포솜 제형, 마이크로캡슐화된 제제, 크림, 필름, 소란, 좌약 및 스프레이를 포함한다.

- [0733] 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐에서 충전제로 이용될 수 있고 전형적으로 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함할 수 있다. 액체 제형은 또한, 예를 들어, 사세로부터 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.
- [0734] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집성 특성을 부여하는데 사용된다. 적합한 결합제는 미세결정질 셀룰로오스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전호화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다.
- [0735] 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스(일수화물, 분무-건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로오스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 이수화물을 함유할 수 있다.
- [0736] 정제는 또한 선택적으로 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트 80과 같은 표면활성제를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 표면활성제는 정제의 0.2%(w/w) 내지 5%(w/w)를 구성할 수 있다.
- [0737] 정제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘과 라우릴황산나트륨의 혼합물과 같은 윤활제를 추가로 함유할 수 있다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25%(w/w) 내지 10%(w/w), 0.5%(w/w) 내지 3%(w/w)를 구성한다.
- [0738] 다중 치환기 실로시빈 유도체에 부가하여, 정제는 붕해제를 함유할 수 있다. 붕해제의 예는 전분 글리콜산 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 저급 알킬 치환 하이드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 전호화 전분 및 알긴산 나트륨을 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 복용량 형태의 1%(w/w) 내지 25%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 20%(w/w)를 구성할 것이다.
- [0739] 다른 가능한 보조 성분은 향산화제, 착색제, 향미제, 방부제 및 맛 차폐제를 포함한다.
- [0740] 정제 복용량 형태의 경우, 화학적 화합물의 원하는 유효량에 따라, 본 개시내용의 화학적 화합물은 복용량 형태의 1%(w/w) 내지 80%(w/w), 보다 전형적으로 복용량 형태의 5%(w/w) 내지 60%(w/w)를 구성할 수 있다.
- [0741] 예시적인 정제는 최대 약 80%(w/w)의 화학적 화합물, 약 10%(w/w) 내지 약 90%(w/w) 결합제, 약 0%(w/w) 내지 약 85%(w/w) 희석제, 약 2%(w/w) 내지 약 10%(w/w) 붕해제, 및 약 0.25%(w/w) 내지 약 10%(w/w) 윤활유를 함유한다.
- [0742] 정제의 제형은 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1 - Vol. 3, by CRC Press (2008)에 논의되어 있다.
- [0743] 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 포함하는 약학적 및 기분전환용 약물 제형은 또한 혈류, 근육 또는 내부 기관 안으로 직접적으로 투여될 수 있다. 따라서, 약학적 및 기분전환용 약물 제형은 비경구적으로(예를 들어, 피하, 정맥내, 동맥내, 척수강내, 뇌실내, 두개내, 근육내 또는 복강내 주사에 의해) 투여될 수 있다. 비경구 제형은 전형적으로 염, 탄수화물 및 완충제(일 실시형태에서는 pH 3 내지 9)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수성 용액이지만, 일부 적용의 경우 멸균수와 같은 적합한 비히클과 연계하여 사용되어 지는 멸균 비-경구 용액 또는 건조된 형태로서 더 적합하게 제형화될 수 있다.
- [0744] 비경구 투여를 위한 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 포함하는 제형은 즉시 및/또는 변형 방출되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그래밍 방출을 포함한다. 따라서, 개시내용의 화학적 화합물은 활성 화합물의 변형 방출을 제공하는 이식된 저장소로서 투여하기 위해 고체, 반-고체 또는 요변성 액체로 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물-코팅된 스텐트 및 폴리(dl-락틱-코글리콜)산(PGLA) 미세구를 포함한다.
- [0745] 본 개시내용의 약학적 또는 기분전환용 약물 제형은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉 피부로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 이 목적을 위한 예의 약학적 및 기분전환용 약물 제형은 젤, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 분진 분말, 화장품, 오일, 점안제, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜도 사용될 수 있다. 예의 담체는 알코올, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증강제가 합체될 수 있다(예

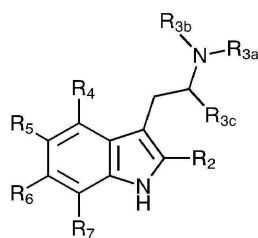
를 들어, Finnin, B. and Morgan, T.M., 1999 J. Pharm. Sci, 88 (10), 955-958 참조).

[0746] 국소 투여의 다른 수단은 전기천공법, 이온영동법, 음파영동법, 초음파영동법 및 미세바늘 또는 바늘-없는(예를 들어, Powderject™, Bioject™ 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.

[0747] 흡입 또는 통기용 약학적 및 기분 전환용 약물 제형은 약학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이의 혼합물 및 분말에 용액 및 현탁액을 포함한다. 액체 또는 고체 약학적 조성물은 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 약학적으로 허용가능한 용매에서의 약학적 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무화된 용액은 분무 장치에서 직접적으로 흡입될 수 있거나 분무 장치는 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 약학적 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 예를 들어 구강으로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0748] 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 기분전환용 약물로서 사용되는 추가 실시형태에서, 화합물은 음식 또는 식품, 음료, 식품 조미료, 개인 케어 제품, 예컨대 화장품, 향수 또는 목욕 오일 또는 오일류(마사지 오일과 같은 국소 투여용, 화상 또는 에어로졸화용 둘 모두)와 같은 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용의 화학적 화합물은 또한 니코틴 및 향료와 같은 다른 약물을 또한 포함할 수 있는, "전자담배" 제품에 포함될 수 있다.

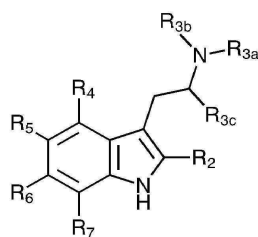
[0749] 따라서 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 약학적 또는 기분전환용 약물로 사용될 수 있다는 것이 분명해질 것이다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 실시형태에서, 식 (I)을 갖는 화학적 화합물의 용도를 제공한다:



[0750] (I),

[0751] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0752] 본 개시내용의 화학적 화합물을 포함하는 약학적 제형은 대상체를 치료하고, 특히 대상체에서의 정신 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 추가 실시형태에서 정신 장애를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 포함하는 약학적 제형을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다:



[0753] (I),

[0754] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우

R₄는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임.

[0755] 치료될 수 있는 정신 장애는 예를 들어 지적 장애, 전반적인 발달 지연, 의사소통 장애, 자폐 스펙트럼 장애 및 주의력-결핍 과잉행동 장애(ADHD)와 같은 신경발달 장애; 조증 및 우울증 에피소드와 같은 양극성 및 관련된 장애; 범불안장애(GAD), 광장공포증, 사회불안장애, 특정 공포증(예를 들어 자연 사건, 의학적, 동물, 상황적), 공황 장애 및 분리 불안 장애와 같은 불안 장애; 급성 스트레스 장애, 적응 장애, 외상후 스트레스 장애(PTSD) 및 반응성 애착 장애와 같은 스트레스 장애; 해리성 기억상실, 해리성 정체감 장애, 및 이인화/현실감상실 장애와 같은 해리성 장애; 신체 증상 장애, 질환 불안 장애, 전환 장애, 및 인위성 장애와 같은 신체형 장애; 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 반주 장애, 이식장애, 및 폭식 장애와 같은 섭식 장애; 기면증, 불면증 장애, 파다수면, 호흡-관련된 수면 장애, 사건수면 및 하지 불안 증후군과 같은 수면 장애; 도벽, 방화광, 간헐적 폭발 장애, 품행 장애, 및 적대적 반항 장애와 같은 파괴성 장애; 파괴적 기분 조절부전 장애, 주요 우울 장애, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유발된 우울증 장애, 산후 우울증, 및 다른 의학적 상태, 예를 들어, 생명을 위협하는 암 상황 내에서의 정신 및 실존적 고통에 의해 야기된 우울 장애와 같은 우울 장애(ACS Pharmacol. Transl. Sci. 4: 553-562; J Psychiatr Res 137: 273-282); 알코올-관련된 장애, 대마초 관련된 장애, 흡입제-사용 관련된 장애, 각성제 사용 장애 및 담배 사용 장애와 같은 물질-관련된 장애; 심망과 같은 신경인지 장애; 정신 분열증; 강박 장애(OCD), 신체 기형 장애, 축적 장애, 발모병 장애, 피부 벗겨짐 장애, 물질/약물 유발된 강박 장애, 및 다른 의학적 상태와 관련된 강박 장애와 같은 강박 장애; 및 반사회적 인격 장애, 회피성 인격 장애, 경계성 인격 장애, 의존성 인격 장애, 히스테리성 인격 장애, 자기애성 인격 장애, 강박성 인격 장애, 편집성 인격 장애, 정신분열형 인격 장애, 분열형 인격 장애와 같은 인격 장애를 포함한다.

[0756] 일 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 5-HT_{2A} 수용체와 접촉되어 이에 의해 5-HT_{2A} 수용체를 조절하는데 사용될 수 있다. 이러한 접촉시키는 것은 예를 들어 5-HT_{2A} 수용체를 함유하는 샘플, 예를 들어 정제된 5-HT_{2A} 수용체를 함유하는 샘플, 또는 5-HT_{2A} 수용체를 포함하는 세포를 함유하는 샘플에 화합물을 도입함에 의해 *시험관내* 조건 하에서 본 개시내용의 화합물과 5-HT_{2A} 수용체를 함께 가져오는 것을 포함한다. *시험관내* 조건은 본 명세서의 실시예 1에 기술된 조건을 추가로 포함한다. 접촉시키는 것은 *생체내* 조건 하에서 본 개시내용의 화합물과 5-HT_{2A} 수용체를 함께 가져오는 것을 추가로 포함한다. 이러한 *생체내* 조건은, 예를 들어, 화합물이 본 명세서에 이전에 기재된 바와 같이 약학적으로 활성인 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 제형화되는 경우, 약학적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물의 동물 또는 인간 대상체에 대한 투여를 포함하며, 이에 의해 대상체를 치료한다. 5-HT_{2A} 수용체와 접촉하면, 화합물은 5-HT_{2A} 수용체를 활성화하거나 5-HT_{2A} 수용체를 억제할 수 있다.

[0757] 따라서, 추가 양태에서, 본 명세서에 따라 치료될 수 있는 상태는 임의의 5-HT_{2A} 수용체 매개된 장애일 수 있다. 이러한 장애는 정신분열증, 정신병 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 자폐증 및 양극성 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0758] 일 양태에서, 본 개시내용의 화합물은 5-HT_{1A} 수용체와 접촉되어 이에 의해 5-HT_{1A} 수용체를 조절하는데 사용될 수 있다. 이러한 접촉시키는 것은 예를 들어 5-HT_{1A} 수용체를 함유하는 샘플, 예를 들어 정제된 5-HT_{1A} 수용체를 함유하는 샘플, 또는 5-HT_{1A} 수용체를 포함하는 세포를 함유하는 샘플에 화합물을 도입함에 의해 *시험관내* 조건 하에서 본 개시내용의 화합물과 5-HT_{1A} 수용체를 함께 가져오는 것을 포함한다. *시험관내* 조건은 본 명세서의 실시예 1에 기술된 조건을 추가로 포함한다. 접촉시키는 것은 *생체내* 조건 하에서 본 개시내용의 화합물과 5-HT_{1A} 수용체를 함께 가져오는 것을 추가로 포함한다. 이러한 *생체내* 조건은, 예를 들어, 화합물이 본 명세서에 이전에 기재된 바와 같이 약학적으로 활성인 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 제형화되는 경우, 약학적으로 유효량의 본 개시내용의 화합물의 동물 또는 인간 대상체에 대한 투여를 포함하며, 이에 의해 대상체를 치료한다. 5-HT_{1A} 수용체와 접촉하면, 화합물은 5-HT_{1A} 수용체를 활성화하거나 5-HT_{2A} 수용체를 억제할 수 있다.

[0759] 따라서, 추가 양태에서, 본 명세서에 따라 치료될 수 있는 질환은 임의의 5-HT_{1A} 수용체 매개된 장애일 수 있다. 이러한 장애는 정신분열증, 정신병 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 자폐증 및 양극성 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

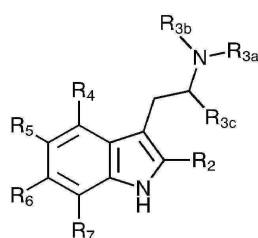
[0760] 일부 실시형태에서, 5-HT_{1A} 수용체 및 5-HT_{2A} 수용체와 접촉된 후, 화합물은 5-HT_{1A} 수용체를 조절, 예를 들어 5-HT_{1A} 수용체를 활성화 또는 억제할 수 있지만, 화합물은 동시에 5-HT_{2A} 수용체를 조절하지 않을 수 있다.

[0761] 일부 실시형태에서, 5-HT_{2A} 수용체 및 5-HT_{1A} 수용체와 접촉된 후, 화합물은 5-HT_{2A} 수용체를 조절, 예를 들어 5-HT_{2A} 수용체를 활성화 또는 억제할 수 있지만, 화합물은 동시에 5-HT_{1A} 수용체를 조절하지 않을 수 있다.

[0762] 이제 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 방법으로 돌아가면, 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체는 임의의 유기 화학적 합성 방법, 생합성 방법, 또는 이의 조합을 포함하는 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다는 것이 처음에 언급된다. 다음으로, 처음에 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 화학적으로 제조하기 위한 예의 방법이 논의될 것이다. 그 후, 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하기 위한 예의 생합성 방법이 논의될 것이다.

[0763] 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 하나의 적합한 방법은 처음에 반응물 실로시빈 유도체 화합물을 선택 및 획득하거나 제조하고, 치환기 함유 화합물을 선택 및 획득하거나 제조하고, 그 후 반응물 실로시빈 유도체 화합물과 치환기 함유 화합물을 화학적으로 또는 생화학적으로 반응시켜 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 얻는 것을 포함한다. 반응물 실로시빈 유도체 화합물이 이미 적어도 하나의 치환기를 보유하지 않는 본 명세서의 실시형태에서, 비치환기 반응물 실로시빈 유도체 화합물(즉, 일반적으로 R₂, R₅, R₆ 및 R₇이 각각 수소 원자인 인돌 구조 함유 반응물)은 일반적으로 적어도 2개의 치환기 함유 화합물과 순차적으로 반응될 수 있다는 것이 인지된다. 그 예가 도 13a - 13c(2개 이상의 치환기를 보유하는 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 후속 예의 반응을 묘사함)와 연계하여 도 9, 10, 11a - 11c, 및 12a - 12d(단일 치환기를 보유하는 제1 실로시빈 유도체를 형성하기 위한 예의 반응을 묘사함)에 도시되어 있다. 다른 실시형태에서, 반응물 실로시빈 유도체 화합물은 적어도 하나의 치환기를 보유할 수 있고, 적어도 하나의 추가 치환기 함유 화합물(예컨대 도 8a - 8g에 묘사됨)과 반응된다.

[0764] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 실시형태에서 식 (I):

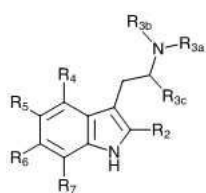


[0765] (I),

[0766] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 적어도 2개는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R₂, R₅, R₆, 또는 R₇은 수소 원자이고, R₄가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R₄는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 R_{3c}는 수소 원자 또는 카르복실기임

[0767] 을 갖는 실로시빈 유도체 또는 이의 염을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은:

[0768] 화학식 (II):



[0769] (II),

[0770] 여기서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는

는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자 또는 알코올기이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 하이드록시기, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임

[0771] 을 갖는 반응물 실로시빈 유도체 화합물을, 화학식 (I)을 갖는 실로시빈 치환기 또는 이의 염을 형성하기에 충분한 반응 조건 하에서, 치환기 함유 화합물과 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 치환기 함유 화합물에서 치환기는 (i) 할로겐 함유 화합물, (ii) 하이드록시기 함유 화합물, (iii) 니트로기 함유 화합물, (iv) 글리코실옥시기 함유 화합물, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기 함유 화합물, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체 함유 화합물, (vii) 알데히드 또는 케톤기 함유 화합물, (viii) 프레닐기 함유 화합물, 및 (ix) 니트릴기 함유 화합물로부터 선택된다.

[0772] 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체 화합물은 복수의 화합물을 포괄한다. 일반적으로, 식 (II)을 갖는 반응물 실로시빈 유도체 화합물은 처음에 원하는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 식별하고, 그 안에서의 치환기를 결정하고, 그 후에 식 (II)을 갖는 적절한 반응물 실로시빈 유도체 화합물을 선택함에 의해 선택될 수 있다. 따라서, 예를 들어, $S1_4$, $S2_6$ 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 것이 바람직한 경우, $S1_4$ 반응물 실로시빈 유도체 화합물이 선택되고 $S2$ 치환기 함유 화합물과 반응되어 원하는 $S1_4$, $S2_6$ 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있거나, 또는 $S1_5$, $S2_6$ 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 것이 바람직한 경우, $S1_5$ 반응물 실로시빈 유도체 화합물이 선택되고 $S2$ 치환기 함유 화합물과 반응되어 $S1_5$, $S2_6$ 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다. 따라서, 더욱이 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 화학 반응의 수행은 일반적으로 다른 탄소 원자, 즉 C_2 , C_4 , C_5 , C_6 및/또는 C_7 원자에서의 치환을 포함한다고 말할 수 있다.

[0773] 따라서, 일례의 실시형태에서, $S1_5$ 가 염소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 $S2_2$, $S2_6$ 또는 $S2_7$ 인 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위해, 반응물 실로시빈 유도체는 R_4 가 O-알킬기이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 수소 원자이고, R_5 가 염소 원자이고, R_{3a} 및 R_{3b} 가 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기인 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, **도 8a** 및 **8b**에 도시된 반응물 실로시빈 유도체가 되도록 선택될 수 있다.

[0774] 하나의 추가 예의 실시형태에서, $S1_5$ 가 염소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 $S2_2$, $S2_6$ 또는 $S2_7$ 인 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위해, 반응물 실로시빈 유도체는 R_4 가 O-아실기이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 수소 원자이고, R_5 가 염소 원자이고, R_{3a} 및 R_{3b} 가 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기인 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, **도 8c** 및 **8d**에 도시된 반응물 실로시빈 유도체가 되도록 선택될 수 있다.

[0775] 하나의 추가 예의 실시형태에서, $S1_5$ 가 염소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 $S2_2$, $S2_6$ 또는 $S2_7$ 인 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위해, 반응물 실로시빈 유도체는 R_4 가 하이드록실기이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 수소 원자이고, R_5 가 염소 원자이고, R_{3a} 및 R_{3b} 가 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기인 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, **도 8e**에 도시된 반응물 실로시빈 유도체가 되도록 선택될 수 있다.

[0776] 하나의 추가 예의 실시형태에서, $S1_5$ 가 염소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 $S2_2$, $S2_6$ 또는 $S2_7$ 인 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위해, 반응물 실로시빈 유도체는 R_4 가 포스페이트기이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 수소 원자이고, R_5 가 염소 원자이고, R_{3a} 및 R_{3b} 가 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기인 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, **도 8f**에 도시된 반응물 실로시빈 유도체가 되도록 선택될 수 있다.

[0777] 또 하나의 추가 예의 실시형태에서, $S1_5$ 가 염소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 $S2_2$, $S2_6$ 또는 $S2_7$ 인 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하기 위해, 반응물 실로시빈 유도체는 R_4 가 수소 원자이고, R_2 , R_6 및 R_7 이 수소 원자이고, R_5 가 염소 원자이고, R_{3a} 및 R_{3b} 가 수소 원자, 알킬기, 아실기 또는 아릴기인 화학적 화합물, 예컨대, 예를 들어, **도 8g**에 도시된 반응물 실로시빈 유도체가 되도록 선택될 수 있다.

[0778] 반응물 실로시빈 유도체 화합물은 다소 화학적으로 순수한 형태로, 예를 들어 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 99.9%의 순도를 갖는 실로시빈 유도체 제조의 형태로

제공될 수 있다. 실로시빈 유도체는 화학적으로 합성되거나, 예를 들어 Sigma-Aldrich®(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)와 같은 정밀 화학 제조업체로부터 얻을 수 있다.

[0779] 치환기 함유 화합물은 선택된 반응물 실로시빈 유도체 화합물과 반응할 수 있는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기를 포함하는 임의의 화합물일 수 있다.

[0780] 치환기 함유 화합물은, 예를 들어 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 99.9%의 순도를 갖는 다소 화학적으로 순수한 형태로 제공될 수 있다. 니트릴 함유 화합물은 합성 또는 정제될 수 있거나, 예를 들어 Sigma-Aldrich®(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)와 같은 정밀 화학 제조업체로부터 편리하게 얻을 수 있다.

[0781] 예로서, 초기 질화된(도 9), 글리코실화된(도 10), 아미노화된(도 11a - 11c) 및 카르복실화된(도 12a - 12d) 실로시빈 유도체를 형성하는 예의 반응이 도 9, 10, 11a - 11c, 12a - 12d, 및 13a - 13c에 도시되어 있다. 각각의 수득된 화합물은 후속적으로 그 다음 예로서 도 13a -13c에 도시된 바와 같이 추가 치환기 함유 화합물과 후속적으로 반응될 수 있다.

[0782] 따라서, 도 13a를 참조하면, 그 안에서 처음에 합성된 7-질화된 실로시빈 유도체(참조: 화합물 13A-2)에 대한 C₅ 및 C₇ 탄소 원자에서 2가지 유형의 기를 함유하는 다른 5,7-디-치환된 실로시빈 유도체로의 예의 화학적 변환이 도시되어 있다. 예를 들어, 화합물 13A-2로 Friedel-Crafts 아실화는 위치선택적으로 C₅ 탄소에서 아세틸기를 설치하여 화합물 13A-3을 제공할 것이며, 이는 차례로 요오도포름 반응을 통해 상응하는 5-카르복시 유도체(화합물 13A-4)로 추가로 산화될 수 있다. 7-니트로기는 그 다음 포름산을 수소 공급원으로 사용하는 팔라듐-매개된 환원을 통해 상응하는 7-아미노-실로시빈 유도체(화합물 13A-5)로 환원될 수 있다. 7-아미노기는 산성 조건 하에서 아질산나트륨을 시약으로 사용하여 반응성이고 다용도인 7-디아조늄 염(화합물 13A-6)으로 추가로 전환될 수 있다. 반응성 7-디아조늄 염 중간체 화합물 13A-6으로부터, 7-니트릴(화합물 13A-7), 7-하이드록시기(화합물 13A-8), 7-플루오르화물기(화합물 13A-9) 또는 7-요오드화물기(화합물 13A-10)를 추가적으로 함유하는 상응하는 5-카르복시-실로시빈 유도체가 수득될 수 있다.

[0783] 일례의 실시형태에서, 양태에서, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-3으로 표시된 화합물과 같은 아세틸기를 보유하는 화합물일 수 있다. 다른 예에서, R₂, R₄, 또는 R₆ 또는 R₇은 아세틸기를 보유할 수 있다.

[0784] 따라서, 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 형성된 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 추가로 반응하여 추가적인 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있다는 것이 명백해질 것이다. 따라서, 예를 들어, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-3으로 표시된 화합물, 또는 R₂, R₄, R₅, R₆, 및 R₇의 다른 조합이 니트로기 및 아세틸기를 보유하는 화합물일 수 있다. 이 형성된 제1 실로시빈 유도체는 반응하여 아세틸기를 산화시켜, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 니트로기이고, 그리고 R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있고, 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-4로 표시된 화합물인, 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다.

[0785] 계속해서 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시키고 아미노기, 및 R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 아미노기이고, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 제3 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다. 형성된 제3 실로시빈 유도체는 도 13a에 도시되고 13A-5로 표시된 화합물일 수 있다.

[0786] 계속해서 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 아질산염과 반응하여 디아조늄 염에서의 아미노기를 전환시키고, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 디아조늄기이고, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 중간체 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다. 중간체 형성된 실로시빈 유도체는, 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-6으로 표시된 화합물일 수 있다.

[0787] 계속해서 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 니트릴 함유

화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 니트릴기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 제4 실로시빈 유도체, 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-7로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0788] 계속해서 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 하이드록시기, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 제5 실로시빈, 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-8로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0789] 계속해서 도 13a 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 중간체 형성된 실로시빈 유도체는 할로젠 함유 화합물과 반응하여 디아조늄기를 전환시키고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 할로젠 원자이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실기인, 제6 실로시빈 유도체, 예를 들어 도 13a에 도시되고 13A-9 및 13A-10으로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0790] 다음으로 도 13b를 참조하면, 그 안에서 처음에 합성된 5-카르복시 실로시빈 유도체(화합물: 13B-1 참조)를 사용하여 탄소 원자 C_5 및 C_7 에서 2가지 유형의 기를 함유하는 다른 0-4-글리코실화된 실로시빈 유도체로의 예의 화학적 변환이 도시되어 있다. 따라서, 화합물 13B-1로 시작하여, 5-카르복시 작용기는 Fisher 에스테르화 조건 하에 메탄올에서 선택적으로 에스테르화되어 화합물 13B-2를 제공할 수 있으며, 이는 각각 상응하는 7-클로로(화합물 13B-3) 및 7-니트로(화합물 13B-4) 유도체를 합성하는데 사용될 수 있다. 화합물 13B-3 및 13B-4 둘 모두는 퍼-0-아세틸화된 글리코실 브로마이드로 0-4 위치에서 글리코실화될 수 있고 모든 0-아세테이트를 제거한 후 상응하는 4-0-글리코실화된 유도체 화합물 13A-5 및 13A-6이 수득될 수 있다. 양 화합물의 5-에스테르 작용기는 아미노분해 반응을 통해 5-아미도기로 추가로 전환되어 각각 4-0-글리코실화된 실로시빈 유도체 화합물 13B-7 및 13B-8을 제공할 수 있다. 화합물 13B-8의 7-니트로기는 포름산을 수소 공급원으로 사용하는 팔라듐-매개된 환원을 통해 추가로 환원되어 화합물 13B-9를 제공할 수 있다.

[0791] 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 치환기를 함유하는 반응물 실로시빈 유도체 화합물이 치환기 함유 화합물과 반응하고 초기 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는데 사용될 수 있으며, 이는 차례로 추가적인 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는데 사용될 수 있다는 것이 명백해질 것이다. 따라서, 예를 들어, 반응물 실로시빈 유도체에서의 치환기는 메톡시카르보닐기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 할로젠 함유 화합물 N-할로-숙신이미드일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 할로젠 원자인 제1 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13b에 도시되고 13B-3으로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0792] 계속해서 도 13b 및 식 (I) 및 (II)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 반응물 실로시빈 유도체는 메톡시카르보닐기를 보유할 수 있고, 치환기 함유 화합물은 니트로 함유 화합물 니트로늄 테트라플루오로보레이트일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물은 반응하여 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 니트로기인 제2 실로시빈 유도체를 형성할 수 있고, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-4로 표지된 화합물일 수 있다.

[0793] 계속해서 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제1 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 메톡시 카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 할로젠 원자인 제3 실로시빈, 예를 들어, 도 13b에 도시되고 13B-4로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0794] 계속해서 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 아세틸화된 글리코실 화합물과 반응하고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 메톡시카르보닐기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 니트로기인 제4 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다. 예를 들어, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 도 13b에 도시되고 13B-6으로 표지된 화합물일 수 있다.

[0795] 계속해서 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응

하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 할로겐 원자인 제5 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13b에 도시되고 13B-7로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0796] 계속해서 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기에서의 메톡시카르보닐기를 전환시키고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 니트로기인 제6 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13b에 도시되고 13B-8로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0797] 계속해서 도 13b 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 참조하면, 형성된 제6 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아미도기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 글리코실옥시기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 니트로기인 제7 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13b에 도시되고 13B-9로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0798] 따라서, 도 13c를 참조하면, 그 안에서 합성된 5-절화된 실로시빈 유도체(참조: 화합물 13C-2)의 최대 3가지 유형의 치환기를 함유하는 5,6,7-트리-치환된 실로시빈 유도체로의 보다 많은 예의 화학적 변환이 도시되어 있다. 예를 들어, 5-니트로기는 수소 공급원으로 포름산의 존재에서 팔라듐-매개된 환원을 통해 5-아미노 유도체(화합물: 13C-3)를 생산하도록 환원될 수 있다. 화학-선택적 N-아세틸화가 메탄올에서 수행되어 상응하는 5-아세트아미노 실로시빈 유도체 화합물 13C-4를 제공할 수 있으며, 이는 그 다음 탄소 원자 C7에서 포르밀화되어 시약으로 DMF- POCl_3 를 사용하여 7-알데히드 화합물 13C-5를 얻을 수 있다. N-브로모숙신이미드를 사용한 추가 브로마는 5-아세트아미노-6-브로모-7-포르밀-실로시빈 유도체 화합물 13C-6을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화합물 13C-5를 기질로 사용하여, 7-포르밀기는 시약으로 탄산은을 사용한 온화한 조건 하에서 산화되어 7-카르복시 유도체 화합물 13C-7을 제공할 수 있으며, 이는 Fisher 에스테르화 조건을 사용하여 에스테르화되어 화합물 13C-8을 얻을 수 있다. 화합물 13C-8을 니트로소늄 테트라플루오로보레이트와 반응시킴에 의해, 니트로기가 탄소 원자 C_6 에 위치되어 그의 6-니트로기가 환원되어 화합물 13C-10을 형성할 수 있고 이후에 아미노분해 반응을 거쳐 7-에스테르기를 아미드로 전환시킬 수 있는 5,6,7-삼치환된 실로시빈 유도체 화합물 13C-9를 제공할 수 있다. 이는 신규한 5,6,7-트리-치환 실로시빈 유도체 화합물 13C-11을 제공한다.

[0799] 도 13c 및 식 (I) 및 (II)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 치환기를 함유하는 반응물 실로시빈 유도체 화합물이 치환기 함유 화합물과 반응하고 초기 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는데 사용될 수 있으며, 이는 차례로 추가적인 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는데 사용될 수 있다는 것이 명백해질 것이다. 따라서, 예를 들어, 반응물 실로시빈 유도체에서의 치환기는 아세트아미딜기일 수 있고, 치환기 함유 화합물은 할로겐 함유 화합물 N-할로-숙신이미드(예를 들어, N-브로모-숙신이미드(NBS))일 수 있고, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 할로겐 원자인 제1 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13c에 도시되고 13C-6으로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0800] 도 13c 및 식 (I) 및 (II)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 반응물 실로시빈 유도체 화합물은 아세트아미딜기를 보유할 수 있고, 치환기 함유 화합물은 디메틸 포름아미드일 수 있으며, 반응물 실로시빈 유도체와 치환기 함유 화합물은 반응하여 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나 또는 적어도 하나는 메탄올기인 중간체 실로시빈 유도체를 형성할 수 있고, 여기서 중간체 실로시빈 유도체는 반응하여 메탄올기를 산화시키고 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복시인 제2 실로시빈 유도체를 형성한다. 예를 들어, 중간체 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-5로 표지된 화합물일 수 있고, 형성된 제2 실로시빈 유도체는 도 13c에 도시되고 13C-7로 표지된 화합물일 수 있다.

[0801] 도 13c 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면 식 (I)을 갖는 형성된 제2 실로시빈 유도체는 알코올과 반응하여 카르복시기를 에스테르화하여 에스테르, 및 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는

아세트아미딜기고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실 에스테르인 제3 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13c에 도시되고 13C-8로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0802] 도 13c 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 형성된 제3 실로시빈 유도체는 니트로기 함유 화합물과 반응하고 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실 에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 니트로기인 제4 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13c에 도시되고 13C-9로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0803] 도 13c 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 반응하여 니트로기를 환원시켜 아미노기 및, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복실 에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미노기인 제5 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13c에 도시되고 13C-10으로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

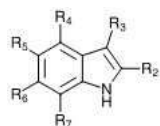
[0804] 도 13c 및 식 (I)을 갖는 화학적 화합물을 추가로 참조하면, 형성된 제4 실로시빈 유도체는 암모니아와 반응하여 아미도기 및, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 아세트아미딜기고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나 또는 적어도 하나는 카르복시에스테르이고, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 아미도기인 제6 실로시빈 유도체, 예를 들어, 도 13c에 도시되고 13C-11로 표지된 화합물을 형성할 수 있다.

[0805] 따라서, 일반적으로 반응물 실로시빈 유도체가 제공되고, 반응물 실로시빈 유도체는 다중 치환기 실로시빈 유도체의 형성을 초래하는 화학 반응에서 반응하도록 이용된다.

[0806] 도 9, 10, 11a - 11c, 12a - 12d, 및 13a - 13c에 도시된 예의 반응과 같은 반응은 임의의 적합한 반응 용기 (예를 들어, 튜브, 병)에서 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 용매는 예를 들어 물, 알코올(예컨대 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로푸란(THF), 디클로로메탄, 아세톤, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 용매의 조합이다. 예를 들어, 적절한 온도는, 예를 들어 약 20°C 내지 약 100°C 범위일 수 있다. 더욱이, 반응 시간은 다양할 수 있다. 당업자가 쉽게 인식할 수 있듯이, 반응 조건은, 예를 들어, 여러 실로시빈 유도체 반응물 제제를 제조하고 이를 다른 반응 조건, 예를 들어 다른 온도에서, 다른 용매를 사용하여, 다른 촉매 등을 사용하여 다른 반응 용기에서 반응시키고, 수득된 다중 치환기 실로시빈 유도체 반응 생성물을 평가하고, 반응 조건을 조정하고, 원하는 반응 조건을 선택함에 의해 최적화될 수 있다.

[0807] 다음에 본 개시내용의 다중 치환기 화합물을 제조하기 위한 생합성 방법으로 넘어가면, 이러한 방법은 일반적으로 실로시빈 유도체 전구체 화합물의 전환을 효소적으로 촉매화하고 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하기 위한 실로시빈 생합성 효소 보체의 사용을 포함한다. 실로시빈 생합성 효소 보체에 포함된 효소는 도 14a, 14b 및 14c에 도시된 특정 예의 효소 및 예의 화합물을 참조하여 이하에서 논의되는 바와 같이 다양할 수 있다.

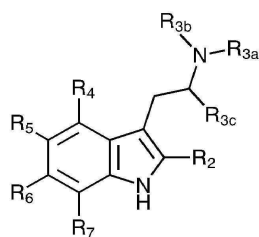
[0808] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 방법은 식 (LVII):



(LVII),

[0809] 여기서 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 하나는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, O-알킬기, O-아실기 또는 포스페이트기이고, R_3 은 수소 원자 또는 $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2\text{COOH}$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 임,

[0811] 을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물을, 실로시빈 유도체 전구체 화합물의 효소 촉매된 전환을 허용하는 반응 조건 하에서 촉매량의 실로시빈 생합성 효소 보체와 접촉시켜 식 (I)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성하는 것을 포함한다:



(I),

여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

반응 조건은 시험관내 반응 조건, 생체내 반응 조건, 또는 이의 조합일 수 있다.

시험관내 합성

시험관내 합성은 일반적으로 처음에 전구체 실로시빈 유도체 화합물 및 기타 반응물을 포함하는 시약을 다소 순수한 형태로 제공하는 것을 포함한다. 따라서, 반응물은 실질적으로 순수한 형태에서의 미립자로서 제공될 수 있거나, 물 또는 완충액과 같은 적합한 용매 또는 희석제에 다소 순수한 형태로 용해될 수 있다. 그런 다음 시약은 튜브, 비이커, 플라스크 등과 같은 적합한 반응 용기에서, 또는 더 큰 규모에서는 일반적으로 바람직하게는, 필요에 따라 물, 완충액과 같은 희석제를 더 포함하여 제조될 수 있는, 액체 형태에서의 탱크 또는 반응기에서 조합되고 서로 접촉될 수 있다. 조합된 시약은 일반적으로, 예를 들어, 실험실 크기 자기 교반기(예를 들어, Fisher Scientific®에 의해 제작됨) 또는 휴대용 또는 산업용 믹서와 같은 적합한 교반 또는 혼합 장치를 사용하여 부드럽게 교반함에 의해 혼합되어 혼합물을 형성할 수 있다. 시약의 상대량과 절대량을 원하는 대로 선택될 수 있다. 절대량은 전형적으로, 예를 들어, 실험실 규모(예를 들어, 1L 미만, 100mL 미만, 10mL 미만 또는 1mL 미만 규모), 또는 예를 들어, 상업적 생산 규모(예를 들어, 100L 초과, 1,000L 초과 또는 10,000L 초과 규모)에서와 같이 반응을 수행하려는 규모에 의존할 것이다. 시약의 상대량은 다양할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 일 실시형태에서, 전구체 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물 각각의 화학량론적 양은 촉매적 양의 효소와 혼합될 수 있다. 원하는 경우, 시약의 비-화학량론적 양, 예를 들어 1:0.95; 1:0.9; 1:0.75; 또는 1:1.05, 1:1.1 또는 1:1.25의 실로시빈 전구체 유도체 대 치환기 함유 화합물의 물비가 선택될 수 있다.

당업자가 이해하는 바와 같이, 몰량 관점에서, 효소는 촉매제로서 작용하고 전구체 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물과는 달리 효소는 반응에서 소모되지 않기 때문에 소량의 효소가 반응을 수행하는데 충분하다. 따라서, 일반적인 관점에서, 촉매적 양은 전구체 실로시빈 유도체 및 치환기 함유 화합물을 전환하고 바람직한 양의 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하는데 필요한 적어도 최소한의 효소 양으로 생각될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 0.1 내지 1,000 효소 단위(예를 들어, 0.1 효소 단위, 1 효소 단위, 10 효소 단위, 50 효소 단위, 100 효소 단위, 250 효소 단위, 500 효소 단위, 또는 1,000 효소 단위)가 반응 혼합물에 포함될 수 있으며, 여기서 당업자에게 공지된 바와 같이, 1 효소 단위는 분당 1 μ 몰의 기질(즉, 실로시빈 전구체 화합물)을 촉매작용하는 효소의 양이다. 더욱이, 시험관내 반응 조건은 다양할 수 있으며, 예를 들어 약 18°C 내지 약 37°C의 범위인 온도 및 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.5의 범위인 pH를 포함할 수 있다. 더욱이, 촉매작용을 촉진하기 위해 다른 제제, 예를 들어 희석제(예를 들어, 물 또는 완충액), 염 및 pH 변형제가 포함될 수 있다. 시험관내 반응 조건은, 예를 들어, 다른 작동 조건, 예를 들어, 다른 상대적인 양의 시약 등을 포함하는, 다른 양의 효소를 포함하는, 다른 온도, 다른 pH에서 각각 반응되는 복수의 샘플을 준비하고, 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체를 검출함에 의해 조정되고 최적화될 수 있다.

생체내 합성

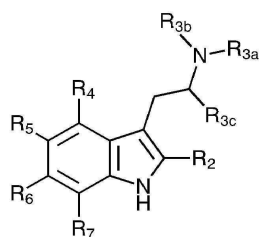
일 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물 및 치환기 함유 화합물은 숙주 세포에서 실로시빈 생합성 효소 보체와 접촉될 수 있으며, 여기서 숙주 세포는 작동가능하게 연결된 성분으로서:

(i) 숙주 세포에서 발현을 조절하는 핵산 서열; 및

- [0821] (ii) 실로시빈 생합성 효소 보체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 키메라 핵산 서열을 포함하고,
- [0822] 숙주 세포는 실로시빈 생합성 효소 보체를 발현하고 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 생산하도록 성장된다.
- [0823] 적합한 키메라 핵산 서열은 실로시빈 생합성 효소 보체, 예컨대, 예를 들어, 본 명세서에서 이후 추가로 기술된 바와 같은, 하나 이상의 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드, 트립토판 데카르복실라제, N-아세틸 트랜스퍼라제, N-메틸 트랜스퍼라제 및 프레닐 트랜스퍼라제를 인코딩하는 서열에 작동가능하게 연결된 숙주 세포에서의 발현을 제어하는 핵산 서열을 포함하는 임의의 핵산 서열을 포함한다.
- [0824] 본 명세서에서 사용될 수 있는 숙주 세포에서 생합성 효소 보체를 인코딩하는 핵산 서열의 발현을 제어할 수 있는 핵산 서열은 숙주 세포에서 폴리펩티드의 발현을 제어할 수 있는 임의의 전사 프로모터를 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에 따라 박테리아 숙주를 선택할 때는 박테리아 세포로부터 수득된 프로모터를 사용하는 반면, 진균 숙주 세포를 선택할 때는 진균 프로모터를 사용하고, 식물 세포를 선택할 때는 식물 프로모터를 사용하는 등의 방식으로 된다. 예를 들어, 효모 세포에서의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정 예는 Gal10/Gal 1 프로모터와 같은 갈락토스 유도성 프로모터, 또는 *대장균* 세포에서의 발현을 위한 베타-갈락토시다제 프로모터를 포함한다. 숙주 세포에서 발현을 제어할 수 있는 추가 핵산 요소는 전사 종결자, 인핸서 등을 포함하며, 이들 모두는 본 개시내용의 키메라 핵산 서열에 포함될 수 있다.
- [0825] 키메라 핵산 서열은 숙주 세포에서의 우수한 발현을 보장하는 재조합 발현 벡터 안으로 합체될 수 있으며, 여기서 발현 벡터는 숙주 세포에서의 발현에 적합하다. 용어 "숙주 세포에서의 발현에 적합한"은 재조합 발현 벡터가 세포에서 발현을 달성하는데 필요한 유전적 요소에 연결된 키메라 핵산 서열을 포함한다는 것을 의미한다. 이와 관련하여 발현 벡터에 포함될 수 있는 유전적 요소는 전사 종결 영역, 마커 유전자를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열, 하나 이상의 복제의 기점 등을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 발현 벡터는, 예를 들어 숙주 세포의 게놈에 벡터 또는 이의 일부의 합체에 필요한 유전적 요소를 추가로 포함한다. 식물 숙주 세포를 사용하는 경우 식물의 핵 게놈 안으로의 합체를 촉진하는 T-DNA 좌우 경계 서열이 사용된다.
- [0826] 본 개시내용에 따르면, 발현 벡터는 마커 유전자를 추가로 함유할 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 마커 유전자는 모든 선택가능하고 스크리닝가능한 마커 유전자를 포함하여 비-형질전환된 세포로부터 형질전환된 세포의 구별을 허용하는 모든 유전자를 포함한다. 마커 유전자는 내성 마커 예컨대, 예를 들어, 카나마이신 또는 암피실린에 대한 항생제 내성 마커, 또는 영양요구성 마커, 예를 들어 leu 마커(Sikorski and Hieter, 1989, Genetics 122(1): 19-27) 또는 ura 마커(Rose and Winston, 1984, Mol. Gen. Genet. 193(3): 557-560)일 수 있다. 육안 검사를 통해 형질전환체를 식별하기 위해 이용될 수 있는 스크리닝가능한 마커는 β -글루쿠로니다제(GUS)(미국 특허 번호 5,268,463 및 5,599,670) 및 녹색 형광 단백질(GFP)(Niedz 등, 1995, Plant Cell Rep., 14:403)을 포함한다.
- [0827] 본 문서에 따라 다양한 숙주 세포가 사용될 수 있다. 선택된 숙주 세포는 실로시빈 화합물 또는 이의 유도체를 자연적으로 생성할 수 있거나 세포는 실로시빈 화합물 또는 이의 유도체를 자연적으로 생성하지 못할 수 있다. 숙주 세포는 키메라 핵산 서열의 도입 시 실로시빈 생합성 효소 보체를 이중적으로 발현할 수 있다고 말할 수 있다.
- [0828] 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 미생물 세포, 예를 들어 박테리아 세포 또는 효모 세포일 수 있다. 본 명세서에 따라 사용될 수 있는 예의 박테리아 세포는 *대장균* 세포이다. 본 명세서에 따를 수 있는 예의 효모 세포는 *사카로마이세스 세레비시iae* 세포 또는 *야로위아 리피티카* 세포이다.
- [0829] 추가 실시형태에서, 숙주 세포는 식물 세포 또는 조류 세포일 수 있다.
- [0830] 본 개시내용의 키메라 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함하는, 핵산 서열을 세포에 도입하고 발현을 달성하기 위해 숙주 세포를 조작하는 다양한 기술 및 방법론이 존재하고 당업자에게 널리 공지되어 있다. 이들 방법은, 예를 들어 양이온 기반 방법, 예를 들어 리튬 이온 또는 칼슘 이온 기반 방법, 전기천공, 바이오리스틱스 및 글라스 비드 기반 방법을 포함한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 선택된 숙주 세포에 의존하여, 숙주 세포에 핵산 물질을 도입하는 방법론은 다양할 수 있고, 더욱이 방법론은, 예를 들어, 상이한 조건을 사용하여 핵산 물질의 흡수를 비교함에 의해 숙주 세포에 의한 핵산 물질의 흡수에 최적화될 수 있다. 자세한 지침은 예를 들어, Sambrook 등, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012, Fourth Ed에서 찾아볼 수 있다. 키메라 핵산은 비-자연적으로 발생하는 키메라 핵산 서열이고 숙주 세포에 대해 이중성이라고 말할 수 있다는 것이 인지된다.

- [0831] 편리하게 사용될 수 있는 숙주 세포의 일 예는 *대장균*이다. *대장균* 박테리의 제조는 제한 단리, 결찰, 겔 전기영동, DNA 서열분석, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및 기타 방법론과 같은 일반적으로 알려진 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 재조합 발현 박테리를 준비하는데 필요한 필수 단계를 수행하기 위해 광범위한 클로닝 박테리아 이용가능하다. *대장균*에서 복제 시스템 기능을 갖는 박테리 중에는 pBR322, pUC 시리즈의 박테리, M13 mp 시리즈의 박테리, pBluescript 등과 같은 박테리아가 있다. *대장균*에서 사용하기에 적합한 프로모터 서열은, 예를 들어, T7 프로모터, T5 프로모터, 트립토판(trp) 프로모터, 락토스(lac) 프로모터, 트립토판/락토스(tac) 프로모터, 지질단백질(Ipp) 프로모터 및 λ 파지 PL 프로모터를 포함한다. 전형적으로, 클로닝 박테리는 마커, 예를 들어 암피실린 또는 카나마이신 내성 마커와 같은 항생제 내성 마커를 함유하여, 형질전환된 세포를 선택할 수 있게 한다. 핵산 서열은 이들 박테리아에 도입될 수 있고, 박테리는 적절한 세포를 제조하거나, 전기천공 또는 당업자에게 잘-알려진 다른 방법론을 사용함에 의해 *대장균*에 도입될 수 있다. *대장균*은 Luria-Broth 배지와 같은 적절한 배지에서 성장되고 수확될 수 있다. 재조합 발현 박테리는 세포를 수확하고 용리할 때 세포로부터 쉽게 회수될 수 있다.
- [0832] 편리하게 사용될 수 있는 또 다른 예의 숙주 세포는 효모 세포이다. 사용될 수 있는 예의 효모 숙주 세포는 *칸디다*, *클루이베로마이세스*, *사카로마이세스*, *스키조사카로미세스*, *피치아*, *한세울라* 및 *야로위아* 속에 속하는 효모 세포이다. 구체적인 예의 실시형태에서, 효모 세포는 *사카로마이세스 세레비시애* 세포, *야로위아 리폴리티카* 세포, 또는 *피치아 파스토리스* 세포일 수 있다.
- [0833] 효모 숙주 세포에서 재조합 단백질의 발현을 위한 다수의 박테리아 존재한다. 효모 숙주 세포에 사용될 수 있는 박테리아의 예는, 예를 들어, Yip 유형 박테리아, Yep 유형 박테리아, Yrp 유형 박테리아, Ycp 유형 박테리아, pGPD-2, pA0815, pGAPZ, pGAPZ α , pHIL-D2, pHIL-S1, pPIC3.5K, pPIC9K, pPICZ, pPICZ α , pPIC3K, pHWO10, pPUZZLE 및 2 μ m 플라스미드를 포함한다. 이러한 박테리아는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 Cregg 등, Mol Biotechnol. (2000) 16(1): 23-52에 기술되어 있다. 효모 숙주 세포에 사용하기에 적합한 프로모터 서열은 또한 공지되어 있으며, 예를 들어 Mattanovich 등, Methods Mol. Biol., 2012, 824:329-58 및 Romanos 등, 1992, Yeast 8: 423-488에 기술되어 있다. 효모 숙주 세포에 사용하기에 적합한 프로모터의 예는 트리오포스페이트 이소머라제(TPI), 포스포글리세레이트 키나제(PGK), 글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소효소(GAPDH 또는 GAP) 및 이의 변이체, 락타제(LAC) 및 갈락토시다제(GAL) 같은 해당 효소의 프로모터, *P. 파스토리스* 글루코스-6-포스페이트 이소머라제 프로모터(PPGI), 3-포스포글리세레이트 키나제 프로모터(PPGK), 글리세롤 알데히드 포스페이트 탈수소효소 프로모터(PGAP), 번역 신장 인자 프로모터(PTF), *S. 세레비시애* 에놀라제(ENO-1), *S. 세레비시애* 갈락토키나제(GAL1), *S. 세레비시애* 알코올 탈수소효소/글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소효소(ADH1, ADH2/GAP), *S. 세레비시애* 트리오포스페이트 이소머라제(TPI), *S. 세레비시애* 메탈로티오네인(CUP1)), *S. 세레비시애* 3-포스포글리세레이트 키나제(PGK) 및 말타제 유전자 프로모터(MAL)를 포함한다. 효모 숙주 세포에 사용하기에 적합한 마커 유전자도 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 암피실린 저항성 마커와 같은 항생제 내성 마커는 효모뿐만 아니라, 예를 들어, 류신(LEU2), 트립토판(TRP1 및 TRP2), 우라실(URA3, URA5, URA6), 히스티딘(HIS3) 등과 같은 필수 영양소에 대한 유전적 기능을 제공하는 마커 유전자에 사용될 수 있다. 박테리를 효모 숙주 세포 안으로 도입하는 방법은, 예를 들어 S. Kawai 등, 2010, Bioeng. Bugs 1(6): 395-403에서 찾아볼 수 있다.
- [0834] 추가로, 발현 박테리아의 제조 및 *대장균* 세포, 효모 세포 및 기타 숙주 세포를 포함한 숙주 세포 안으로 이의 도입에 관한 지침은 예를 들어 Sambrook 등, Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012, Fourth Ed에서 찾아볼 수 있다.
- [0835] 다음으로 도 14a - 14g를 참조하면, 그 안에서 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 제조하기 위한 예의 생합성 경로가 도시되어 있으며, 예로서 특히 도 14a는 예의 S₁₄, S₂₆ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 추가 예로서 도 14b는 추가 예의 S₁₄, S₂₆ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 추가 예로서 도 14c는 추가 예의 S₁₅, S₂₆ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 예로서 도 14d는 예의 S₁₄, S₂₅ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 예로서 도 14e는 예의 S₁₄, S₂₇ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 예로서 도 14f는 예의 S₁₅, S₂₆ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 또 추가 예로서 도 14g는 예의 S₁₅, S₂₇ 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 어떻게 생합성적으로 제조될 수 있는지를 예시한다. 도 14a - 14g에 도시된 경로, 효소 및 화합물에 부가하여, 다른 생합성 경로를 사용하여, 탄소 원자 R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개 이상이 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드

록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기를 보유하는, 다중 치환기를 포함하며, 예를 들어 **도 3a - 3l**, **4a - 4i**, **5a - 5i**, **6a - 6i**, 및 **7a - 7f**에 도시된 다중 치환기 화합물을 추가로 포함하고, 그리고 식 (I)을 갖는 임의의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 추가로 포함하는, 다른 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 제조할 수 있음이 이해되어야 한다:



(I),

여기서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 적어도 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기 중 적어도 2개로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 각각의 비치환된 R_2 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 은 수소 원자이고, R_4 가 임의의 전술한 치환기로 치환되지 않은 경우 R_4 는 수소 원자, 0-알킬기, 0-아실기 또는 포스페이트기이고, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬기, 시클로알킬기, 아실기 또는 아릴기이고, 그리고 여기서 R_{3c} 는 수소 원자 또는 카르복실기임.

도 14a - 14g에 도시된 예를 참조하는 것을 포함하여, 본 명세서에 제시된 교시를 따라, 당업자는 본 개시내용의 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 생합성적으로 제조하기 위해 적절한 실로시빈 전구체 화합물, 실로시빈 생합성 효소 보체 효소를 선택할 수 있을 것이다.

따라서, **도 14a** 및 실로시빈 유도체 전구체 화합물(LVII)을 추가로 참조하면, 실로시빈 생합성 효소 보체는, 예를 들어, 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

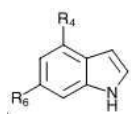
(d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

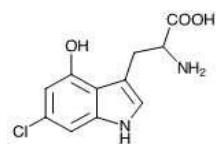
R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개가 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자인 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체 전구체 화합물이 사용될 수 있다. R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성될 수 있다. 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII):



(LVIII),

여기서 R_4 는 하이드록시기고, 그리고 R_6 은 염소 원자임,

을 갖는 화학적 화합물일 수 있고, 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LV)을 가지고:



(LV).

트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드에 의해 촉매되는 *생체내* 또는 *시험관내* 반응에서 형성될 수 있다.

계속해서 도 14a를 참조하면, 실로시빈 생합성 효소 보체는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화하여 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하는 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함할 수 있으며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

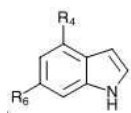
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

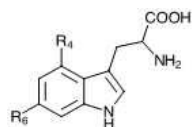
계속해서 도 14a를 참조하면, 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII):



(LVIII),

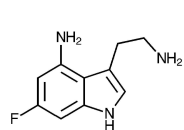
여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기, 또는 하이드록시기이고, 여기서 R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자임,

을 갖는 화학적 화합물일 수 있고, 제1 다치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LIX)을 갖는다:

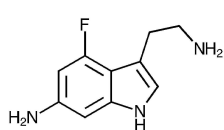


(LIX),

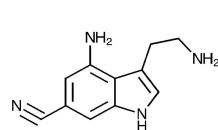
여기서 R_4 는 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, 여기서 R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자가 형성될 수 있다. 제1 다중 치환기 실로시빈은 탈카르복실화될 수 있고, 제2 다중 치환기 실로시빈, 예를 들어 식 (XXII), (XXVI), (XXIX), (LII) 또는 (LIV)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체가 형성될 수 있다):



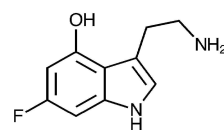
(XXII);



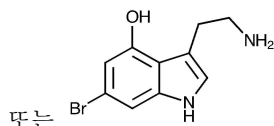
(XXVI);



(XXIX);



(LII);



(LIV).

[0868] 실로시빈 생합성 효소 보체는, 예를 들어, N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기다. N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있다:

[0869] (a) 서열번호: 9;

[0870] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0871] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

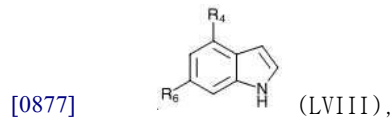
[0872] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

[0873] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0874] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

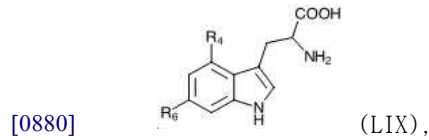
[0875] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0876] 따라서, 계속해서 도 14a를 참조하면, 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있다:



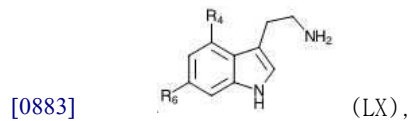
[0878] 여기서 R_4 는 아세트아미딜기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, 여기서 R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자임,

[0879] 식 (LIX)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:

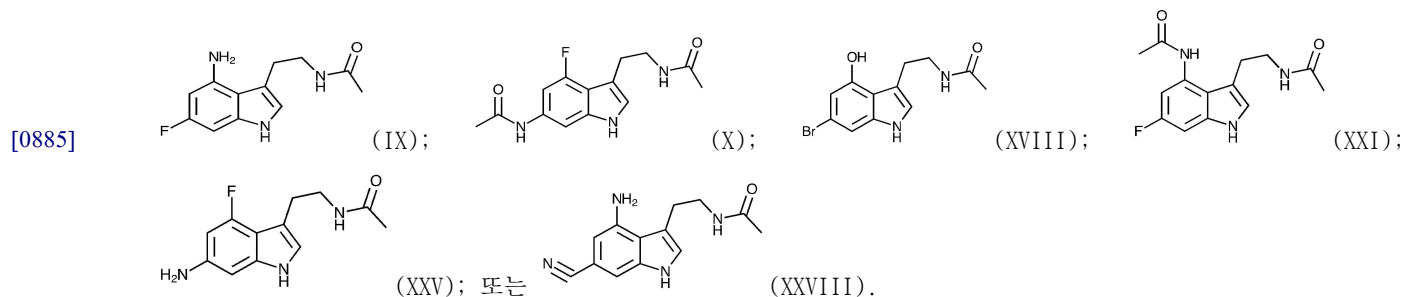


[0881] 여기서 R_4 는 아세트아미딜기, 불소 원자, 아미노기 또는 하이드록시기이고, 여기서 R_6 은 불소 원자, 아미노기, 니트릴 또는 브롬 원자임,

[0882] 이 형성될 수 있다. 그 다음 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체는 탈카르복실화될 수 있고, 식 (LX)를 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체:



[0884] 가 형성될 수 있다. 그 후, 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 아세틸화될 수 있고, 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체, 예를 들어 식 (IX), (X), (XVIII), (XXI), (XXV) 또는 (XXVIII)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체가 형성될 수 있다:



[0886] 본 명세서에 따른 실로시빈 생합성 효소 보체는, 예를 들어, N-메틸 트랜스페라제를 추가로 포함하여 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 화학식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이다. N-메틸 트랜스페라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있다:

[0887] (a) 서열번호: 11 및 서열번호: 13;

[0888] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0889] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

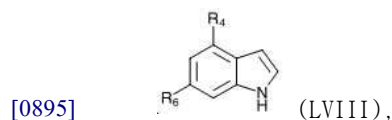
[0890] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

[0891] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

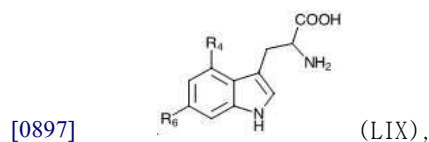
[0892] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0893] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0894] 계속해서 도 14a를 참조하면, 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:

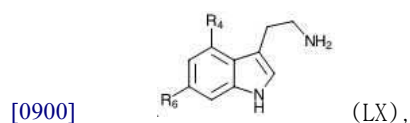


[0896] 여기서 R_4 는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자임, 그리고 식 (LIX)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:

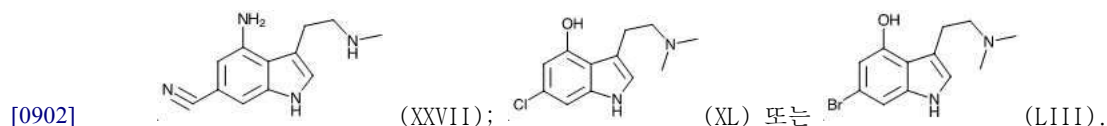


[0898] 여기서 R_4 는 아미노기 또는 하이드록시기이고, R_6 은 염소 원자, 니트릴기 또는 브롬 원자임,

[0899] 이 형성될 수 있다. 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 탈카르복실화되어 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있으며, 여기서 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 식 (LX)를 갖는다:



[0901] 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 메틸화되어 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체, 예를 들어 식 (XXVII), (XL) 또는 (LIII)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있다:

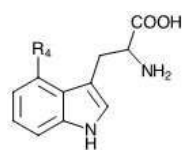


[0903] 본 명세서에 따라, 실로시빈 생합성 효소 보체는 추가의 예의 실시형태에서, 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 코딩되는 프레닐 트랜스페라제를 포함할 수 있다:

[0904] (a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;

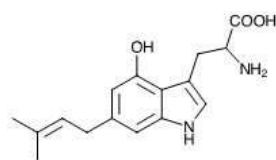
[0905] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

- [0906] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0907] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0908] (e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0909] (f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0910] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.
- [0911] 이와 관련하여 다음에 도 14b를 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LX I)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[0912] (LXI);

- [0913] 여기서 R₄는 하이드록시기임, 그리고 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물, 예를 들어 식 (L)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성될 수 있다:

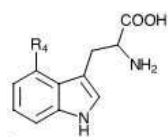


[0914] (L).

- [0915] 계속해서 도 14b를 참조하면, 실로시빈 생합성 효소 보체는 추가의 예의 실시형태에서, 트립토판 데카르복실라제를 포함하여 R₃-CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화하고 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이다. 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있다:

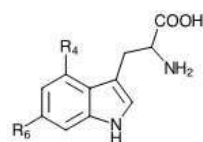
- [0916] (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;
- [0917] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- [0918] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0919] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0920] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0921] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0922] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.
- [0923] 실로시빈 생합성 효소 보체는 추가의 예의 실시형태에서, N-메틸 트랜스퍼라제를 포함하여 R₃에서 R₃ 아미노기를 메틸화하고 식 (I)을 갖는 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b}는 각각 메틸기이거나, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 메틸기이다. 핵산 서열에 의해 인코딩된 N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택될 수 있다:
- [0924] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;
- [0925] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

- [0926] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0927] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;
- [0928] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0929] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0930] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.
- [0931] 계속해서 도 14b를 참조하면, 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



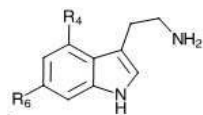
(LXI),

- [0932] 여기서 R₄는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기임, 그리고 식 (LIX)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



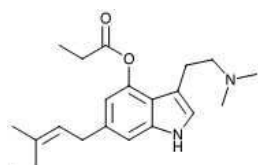
(LIX),

- [0933] 여기서 R₄는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기이고, R₆은 프레닐기임,
- [0934] 이 형성된다. 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 탈카르복실화되어 하기 식을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다:

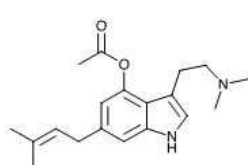


(LX)

- [0935] 여기서 R₄는 프로피오닐옥시 또는 아세톡시기고, R₆은 프레닐기임. 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체는 메틸화되어 식 (XLI) 또는 (XLII)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체가 될 수 있다:

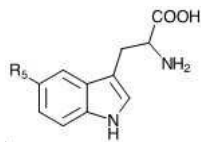


(XLI); 또는



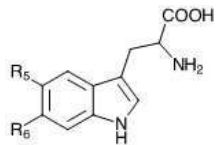
(XLII).

- [0939] 도 14b를 더 참조하면, S1₄ 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 프레닐화하기 위해, 디메틸알릴 피로포스페이트 (DMAPP)가 치환기 함유 화합물로 사용될 수 있다는 것이 인지된다. 게라닐 피로포스페이트(GPP), 파르네실 피로포스페이트(FPP) 및 게라닐게라닐 피로포스페이트(GGPP)와 같은 다른 프레닐 함유 화합물이 대안적으로 치환기 함유 화합물로서 사용될 수 있다. 도 14b에 추가로 도시된 바와 같이, DMAPP 자체는 선택적으로 Couillaud 등, 2019, ACS, Omega, 4, 7838 - 7859에 추가로 기술된 바와 같이 산 포스파타제 및 이소펜테닐 포스페이트 키나제를 촉매 효소로 사용하여 디메틸알릴 알코올 DMAOH로부터 생합성적으로(시험관내 또는 생체내) 형성될 수 있다.
- [0940] 다음에 도 14c를 참조하면, 추가 예의 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[0942] (LXII),

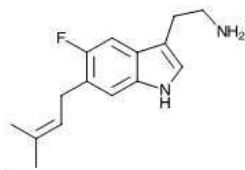
[0943] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자임, 그리고 식 (LXIII)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



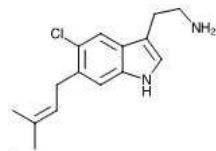
[0944] (LXIII),

[0945] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, R₆은 프레닐기임

[0946] 이 형성될 수 있다. 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체는 탈카르복실화되어 식 (XXXVI) 또는 (XXXVIII)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있다:



[0947] (XXXVI); 및



(XXXVIII).

[0948] 하나의 추가 예의 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a}는 수소 원자이고 R_{3b}는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0949] (a) 서열번호: 9;

[0950] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0951] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

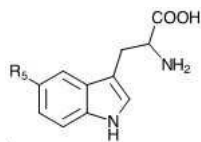
[0952] (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

[0953] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[0954] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

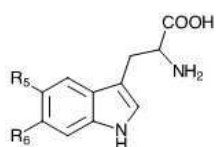
[0955] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0956] 계속해서 도 14c를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 추가 예의 실시형태에서 식 (LXII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[0957] (LXI),

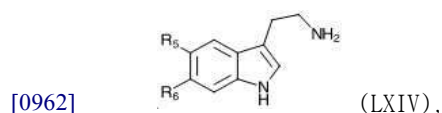
[0958] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자임, 그리고 식 (LXIII)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



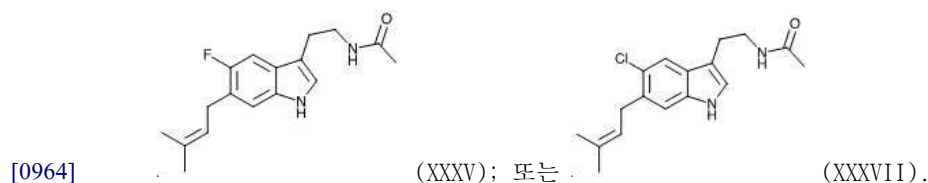
[0959] (LXIII),

[0960] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, R₆은 프레닐기임

[0961] 이 형성될 수 있다. 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 탈카르복실화되어 식 (LXIV)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있다:



[0963] 여기서 R₅는 염소 또는 불소 원자이고, R₆은 프레닐기임. 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 아세틸화되어 식 (XXXV) 또는 (XXXVII)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다:

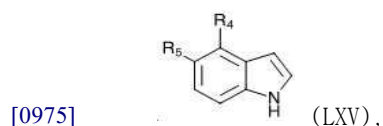


[0965] 도 14c를 더 참조하면, 도 14b에 묘사된 생합성 경로와 유사하게, 도 14c에 도시된 S1₅ 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 프레닐화하기 위해, 디메틸알릴 피로포스페이트(DMAPP)가 치환기 함유 화합물로 사용될 수 있다.

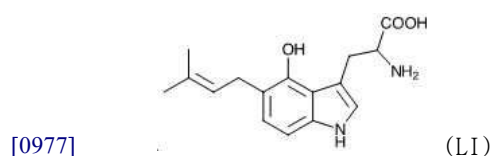
[0966] 다음에 도 14d, 및 식 (LVII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물을 참조하면, 실로시빈 생합성 효소 보체는 예를 들어, 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩된 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

- [0967] (a) 서열번호: 1;
- [0968] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;
- [0969] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;
- [0970] (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;
- [0971] (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;
- [0972] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및
- [0973] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0974] R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, R₃은 수소 원자인 식 (I)을 갖는 제1 실로시빈 유도체 전구체 화합물이 사용될 수 있다. R_{3c}가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성될 수 있다. 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[0976] 여기서, R₄는 하이드록시기고, R₅는 프레닐기임, 그리고 식 (LI)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[0978] 이 형성될 수 있다.

[0979] 실로시빈 생합성 효소 보체는 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하여 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화하고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0980] (a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

[0981] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0982] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

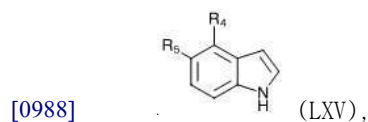
[0983] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

[0984] (e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

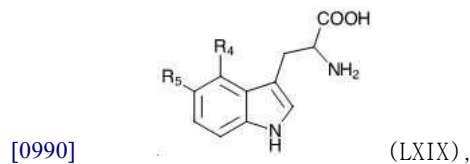
[0985] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[0986] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[0987] 계속해서 도 14d를 참조하면, 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:

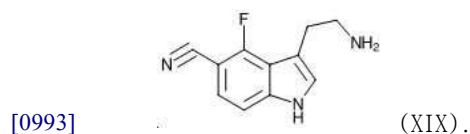


[0989] 여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_5 는 니트릴기임, 그리고 식 (LXIX)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[0991] 여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_5 는 니트릴기임

[0992] 이 형성될 수 있다. 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 그 다음 제1 다중 치환기 유도체 화합물을 탈카르복실화에 의해 형성될 수 있으며, 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (XIX)을 갖는다:



[0994] 추가 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이며, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[0995] (a) 서열번호: 9;

[0996] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[0997] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

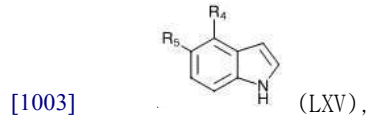
[0998] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

[0999] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

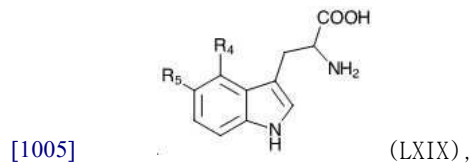
[1000] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[1001] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1002] 계속해서 도 14d를 참조하면, 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXV)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:

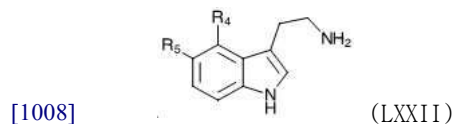


[1004] 여기서 R4는 불소 원자이고 R5는 하이드록시기 또는 니트릴기임, 그리고 식 (LXIX)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



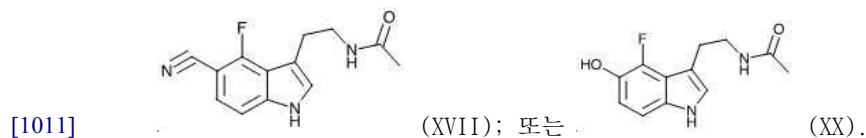
[1006] 여기서 R4는 불소 원자이고 R5는 하이드록시기 또는 니트릴기임

[1007] 이 형성될 수 있다. 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체는 탈카르복실화되어 식 (LXXII)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 형성할 수 있다:



[1009] 여기서 R4는 불소 원자이고, R5는 하이드록시기 또는 니트릴기임.

[1010] 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체는 그 다음 아세틸화되어 식 (XVII) 또는 (XX)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있다:



[1012] 다음에 도 14e를 참조하면, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

[1013] (a) 서열번호: 1;

[1014] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1015] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

[1016] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

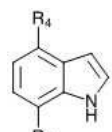
[1017] (e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1018] (f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[1019] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

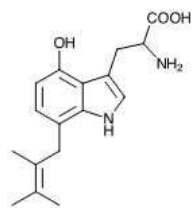
[1020] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R2, R4, R5, R6, 또는 R7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터

독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 그리고 여기서 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다. 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



(LXVI),

여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_7 은 프레닐기임, 그리고 식 (XLIX)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



(XLIX),

이 형성될 수 있다.

추가 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하여 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키고 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

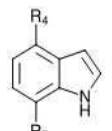
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

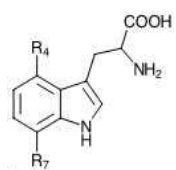
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

계속해서 도 14e를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



(LXVI),

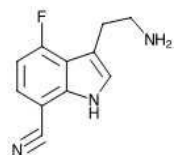
여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_7 은 니트릴기임, 그리고 식 (LXX)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



(LXX),

여기서 R_4 는 불소 원자이고 R_7 은 니트릴기임,

[1038] 이 형성될 수 있다. 식 (XXIV)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1039] (XXIV),

[1040] 이 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물을 탈카르복실화함에 의해 형성될 수 있다.

[1041] 추가 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이며, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[1042] (a) 서열번호: 9;

[1043] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1044] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

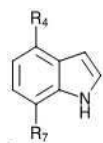
[1045] (d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

[1046] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1047] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[1048] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1049] 계속해서 도 14e를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[1050] (LXVI),

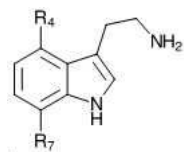
[1051] 여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기임, 그리고 식 (LXX)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1052] (LXX),

[1053] 여기서 R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기임

[1054] 이 형성될 수 있다. 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 탈카르복실화 시, 식 (LXXIII)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1055] (LXXIII),

[1056] 여기서, R_4 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, R_7 은 프레닐기 또는 니트릴기임,

[1057] 이 형성될 수 있다. 아세틸화에 이어서, 식 (XXIII) 또는 (XX)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체:



[1058] (XXIII); 또는 (XXXIV),

[1059] 가 형성될 수 있다.

[1060] 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 R_3 에서 R_3 아미노기를 메틸화하고 추가로 화학식 (I)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 는 각각 메틸기이거나, 또는 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[1061] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;

[1062] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1063] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

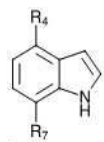
[1064] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

[1065] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1066] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

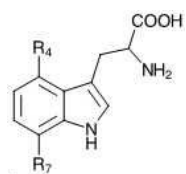
[1067] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1068] 일 실시형태에서, 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVI)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



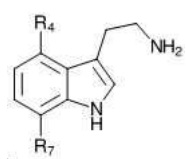
[1069] (LXVI),

[1070] 여기서 R_4 는 염소 원자이고 R_7 은 하이드록시기임, 그리고 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXX)을 갖는다:



[1071] (LXX),

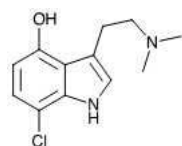
[1072] 여기서 R_4 는 하이드록시기고 R_7 은 염소 원자가 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (LXXIII)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1073] (LXXIII),

[1074] 여기서 R_4 는 하이드록시기고, R_7 은 염소 원자임

[1075] 이 형성될 수 있다 메틸화에 이어서 식 (XXXIX)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체:



(XXXIX)

가 형성될 수 있다.

다음에 도 14f를 참조하면, 다른 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩되는 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R_3 은 수소 원자이고, 그리고 R_{3c} 가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하여 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R_3 -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키고, 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

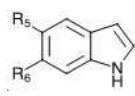
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

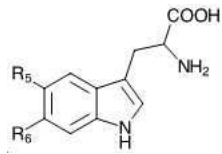
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

계속해서 도 14f를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



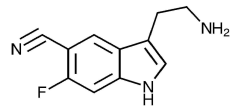
(LXVII),

여기서 R_5 는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기임, 그리고 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 갖는다:

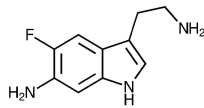


(LXIII),

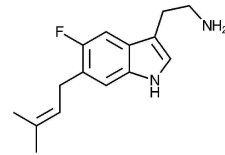
여기서 R_5 는 불소 원자, 염소 원자 또는 니트릴기이고, R_6 은 불소 원자, 아미노기 또는 프레닐기임, 이 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (XI), (XVI), (XXXVI) 또는 (XXXVIII)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



(XI);

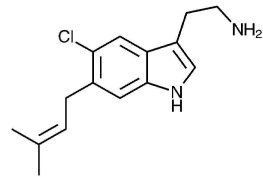


(XVI);



(XXXVI);

및



(XXXVIII),

이 형성될 수 있다.

실로시빈 생합성 효소 보체는 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R_{3a} 는 수소 원자이고 R_{3b} 는 아세틸기이고, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 9;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

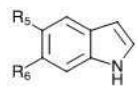
(d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

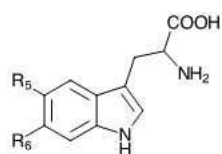
(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

계속해서 도 14f를 참조하면, 일 실시형태에서, 예를 들어, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



(LXVII),

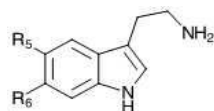
여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고 R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기임, 그리고 식 (LXII I)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



(LXIII),

여기서 R_5 는 불소 원자 또는 염소 원자이고, R_6 은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기임

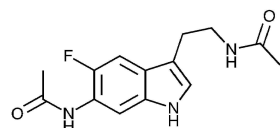
[1114] 이 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (LXXIV)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



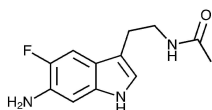
[1115] (LXXIV),

[1116] 여기서 R5는 불소 원자 또는 염소 원자이고, R6은 아미노기, 아세트아미딜기 또는 프레닐기임

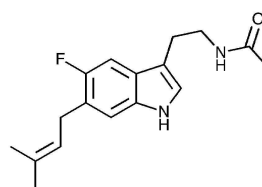
[1117] 이 형성될 수 있다. 아세틸화에 이어서, 식 (XIV), (XV), (XXXV), 또는 (XXXVII)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체:



[1118] (XIV);

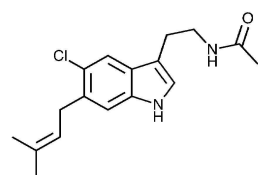


(XV);



(XXXV);

또는



(XXXVII),

[1119] 가 형성될 수 있다.

[1120] 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-메틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 R3에서 R3 아미노기를 메틸화하고 추가로 화학식 (I)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성할 수 있으며, 여기서 R3a 및 R3b는 각각 메틸기이거나 또는 R3a는 수소 원자이고 R3b는 메틸기이고, N-메틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[1121] (a) 서열번호: 11, 및 서열번호: 13;

[1122] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1123] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

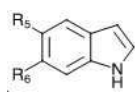
[1124] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보성인 핵산 서열;

[1125] (e) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1126] (f) 서열번호: 12 및 서열번호: 14에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

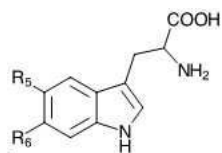
[1127] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1128] 계속해서 도 14f를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXVII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



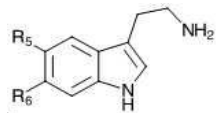
[1129] (LXVII),

[1130] 여기서 R5는 염소 원자이고 R6은 프레닐기임, 그리고 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 식 (LXIII)을 갖는다:



(LXIII),

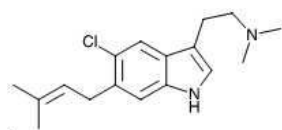
여기서 R₅는 염소 원자이고 R₆은 프레닐기가 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (LXXIV)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



(LXXIV),

여기서 R₅는 염소 원자이고, R₆은 프레닐기임

이 형성될 수 있다. 메틸화에 이어서, 식 (XLIV)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체:



(XLIV),

가 형성될 수 있다.

다음에 도 14g를 참조하면, 다른 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩된 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 포함할 수 있다:

(a) 서열번호: 1;

(b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

(d) (a)의 핵산 서열에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

(f) 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

(g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R₂, R₄, R₅, R₆, 또는 R₇ 중 2개는 (i) 할로젠 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 독립적으로 선택된 치환기이고, 여기서 R₃은 수소 원자이고, 그리고 R_{3c}가 카르복실기인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성되고, 실로시빈 생합성 효소 보체는 트립토판 데카르복실라제를 추가로 포함하여 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물의 R₃ -CH₂-CHNH₂COOH 기를 탈카르복실화시키고 이에 의해 식 (I)을 갖는 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체를 형성하며 여기서 R_{3a} 및 R_{3b} 각각은 수소 원자이고, 트립토판 데카르복실라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

(a) 서열번호: 3, 서열번호: 5, 및 서열번호: 7;

(b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

(c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

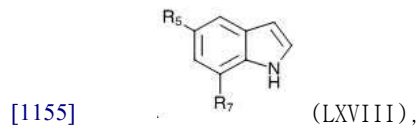
(d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

(e) 서열번호: 4, 서열번호: 6, 서열번호: 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

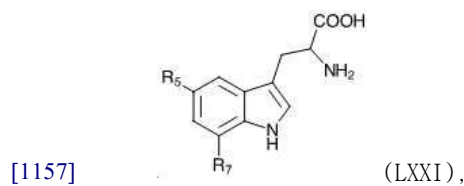
[1152] (f) 서열번호: 4, 서열번호: 6 및 서열번호: 8에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[1153] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1154] 계속해서 도 14g를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은, 예를 들어, 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:

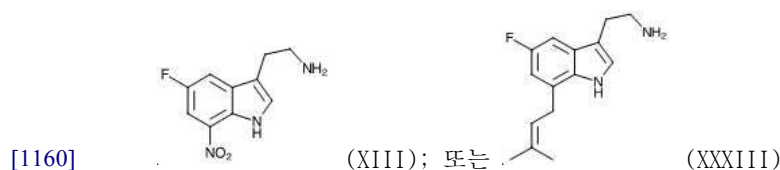


[1156] 여기서 R5는 불소 원자이고, R7은 니트로기 또는 프레닐기임, 식 (LXXI)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1158] 여기서 R5는 불소 원자이고, R7은 니트로기 원자 또는 프레닐기임

[1159] 이 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (XIII) 또는 (XXXIII)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1161] 이 형성될 수 있다.

[1162] 일 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 N-아세틸 트랜스퍼라제를 추가로 포함하여 화학식 (I)을 갖는 제2 실로시빈 유도체를 아세틸화하고 이에 의해 화학식 (I)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈을 형성할 수 있으며, 여기서 R3a는 수소 원자이고 R3b는 아세틸기이며, N-아세틸 트랜스퍼라제는 다음으로부터 선택된 핵산 서열에 의해 인코딩된다:

[1163] (a) 서열번호: 9;

[1164] (b) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1165] (c) (a)의 핵산 서열과 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

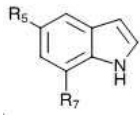
[1166] (d) (a)의 핵산 서열에 상보성인 핵산 서열;

[1167] (e) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1168] (f) 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

[1169] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열.

[1170] 계속해서 도 14g를 참조하면, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은, 예를 들어, 식 (LXVIII)을 갖는 화학적 화합물일 수 있고:



[1171] (LXVIII),

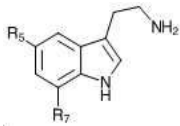
[1172] 여기서 R₅는 불소 원자이고, R₇은 니트로기 또는 프레닐기임, 식 (LXXI)을 갖는 제1 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1173] (LXXI),

[1174] 여기서 R₅는 불소 원자이고, R₇은 니트로기 원자 또는 프레닐기임

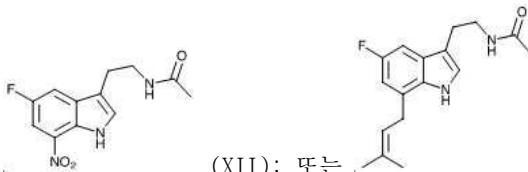
[1175] 이 형성될 수 있다. 탈카르복실화에 이어서, 식 (LXXV)을 갖는 제2 형성된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1176] (LXXV),

[1177] 여기서 R₅는 불소 원자이고, R₇은 니트로기 또는 프레닐기임

[1178] 이 형성될 수 있다. 이의 아세틸화에 이어서 식 (XII) 또는 (XXXII)을 갖는 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체:



[1179] (XII); 또는 (XXXII),

[1180] 가 형성될 수 있다.

[1181] 본 명세서에서 이전에 언급된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 다중 치환기 실로시빈 유도체는 합성 방법과 생합성 방법의 조합을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 도 13d를 참조하면, 화합물 13-D4는 도 13d에 도시된 합성 도식에 따라 (그리고 본 명세서에서 실시예 42에서 추가로 기술된 바와 같이) 합성적으로 제조될 수 있다. 화합물 13-D4는 그 다음 프레닐 트랜스퍼라제를 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 프레닐화되어, 예를 들어, 화합물 13-D4의 C₆ 프레닐화된 유도체를 형성한다.

[1182] 따라서, 일 실시형태에서, 실로시빈 생합성 효소 보체는 다음으로부터 선택된 핵산에 의해 인코딩된 프레닐 트랜스퍼라제를 함유할 수 있다:

[1183] (a) 서열번호: 15, 서열번호: 17, 서열번호: 19, 및 서열번호: 21;

[1184] (b) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일한 핵산 서열;

[1185] (c) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나와 실질적으로 동일하지만 유전자 코드의 변성에 대한 핵산 서열;

[1186] (d) (a)의 핵산 서열 중 어느 하나에 상보적인 핵산 서열;

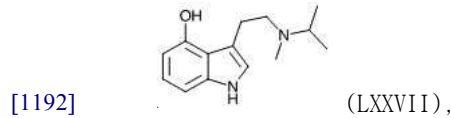
[1187] (e) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열;

[1188] (f) 서열번호: 16, 서열번호: 18, 서열번호: 20, 및 서열번호: 22에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 기능적 변이체를 인코딩하는 핵산 서열; 및

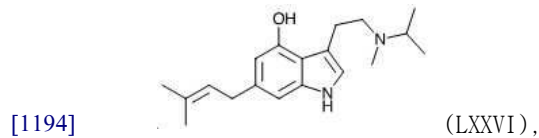
[1189] (g) 엄격한 조건 하에서 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)에 제시된 핵산 서열 중 어느 하나에 혼성화하는 핵산 서열,

[1190] 여기서 식 (LVIII)을 갖는 실로시빈 유도체 전구체 화합물에서, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 또는 R_7 중 하나는 (i) 할로겐 원자, (ii) 하이드록시기, (iii) 니트로기, (iv) 글리코실옥시기, (v) 아미노기 또는 N-치환된 아미노기, (vi) 카르복실기 또는 카르복실산 유도체, (vii) 알데히드 또는 케톤기, (viii) 프레닐기, 및 (ix) 니트릴기로부터 선택된 치환기이고, R_3 은 수소 원자이고, 그리고 여기서 R_{3c} 가 카르복실기 또는 수소 원자인 식 (I)을 갖는 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물이 형성된다.

[1191] 일 실시형태에서, 실로시빈 유도체 전구체 화합물은 식 (LXXVII)을 가질 수 있고:



[1193] 그리고 식 (LXXVI)을 갖는 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물:



[1195] 이 형성될 수 있다.

[1196] 상당히 다양한 상이한 실로시빈 전구체 화합물이 선택될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이와 관련하여 도 14a 및 14g는 지침을 제공하고 당업자가 적절한 실로시빈 유도체 전구체 화합물 및 매칭되는 실로시빈 생합성 효소 보체를 선택할 수 있게 한다.

[1197] 본 개시내용의 방법에 따라 숙주 세포에 의한 다중 치환기 실로시빈 화합물의 생산 시, 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 숙주 세포 현탁액으로부터 추출될 수 있고, 배지 성분 및 세포 파편과 같은 숙주 세포 현탁액 내의 다른 성분으로부터 분리될 수 있다. 분리 기술은 당업자에게 공지되어 있을 것이고, 예를 들어, 용매 추출 (예를 들어, 부탄, 클로로포름, 에탄올), 컬럼 크로마토그래피 기반 기술, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 예를 들어, 및/또는 역류 분리(CCS) 기반 시스템을 포함한다. 회수된 다중 치환기 실로시빈 유도체 화합물은 다소 순수한 형태로 얻어질 수 있으며, 예를 들어, 적어도 약 60%(w/w), 약 70%(w/w), 약 80%(w/w), 약 90%(w/w), 약 95%(w/w), 약 96%(w/w), 약 97%(w/w), 약 98%(w/w) 또는 약 99%(w/w) 순도의 다중 치환기 유도체 실로시빈 화합물의 제제가 얻어질 수 있다. 따라서, 이 방식으로, 다소 순수한 형태에서의 다중 치환기 실로시빈 유도체가 제조될 수 있다.

[1198] 이제 전술한 것으로부터 신규한 다중 치환기 실로시빈 유도체뿐만 아니라 다중 치환기 실로시빈 유도체를 제조하는 방법이 본 명세서에 개시된다는 것이 명백해질 것이다. 다중 치환기 실로시빈 화합물은 의약품 또는 기분 전환용 약물로 사용하기 위해 제형화될 수 있다.

[1199] 서열의 요약

[1200] 서열번호: 1은 PfTrpB-B0A9로 명명된 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드를 인코딩하는 *피로코커스 푸리오* 서스 핵산 서열을 제시한다.

[1201] 서열번호: 2는 PfTrpB-B0A9로 명명된 *피로코커스 푸리오* 서브유닛 B 트립토판 신타제 서브유닛 B 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.

[1202] 서열번호: 3은 BaTDC로 명명된 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *바실러스 아트로페아우스* 핵산 서열을 제시한다.

[1203] 서열번호: 4는 BaTDC로 명명된 *바실러스 아트로페아우스* 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.

[1204] 서열번호: 5는 ClostrSporTDC로 명명된 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *클로스트리디움 스포리디움* 핵산 서열을 제시한다.

[1205] 서열번호: 6은 ClostrSporTDC로 명명된 *클로스트리디움 스포리디움* 트립토판 데카르복실라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.

- [1206] 서열번호: 7은 PsiD 폴리펩티드를 인코딩하는 *실로시베 쿠벤시스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1207] 서열번호: 8은 *실로시베 쿠벤시스* PsiD 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1208] 서열번호: 9는 PmsF로 명명된 N-아세틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 *스트렙토마이세스 그리세오포스쿠스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1209] 서열번호: 10은 PmsF로 명명된 *스트렙토마이세스 그리세오포스쿠스* N-아세틸 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1210] 서열번호: 11은 EsNMT로 명명된 N-메틸 트랜스퍼라제를 인코딩하는 *에페드라 시니카* 핵산 서열을 제시한다.
- [1211] 서열번호: 12는 EsNMT로 명명된 *에페드라 시니카* N-메틸 트랜스퍼라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1212] 서열번호: 13은 PsiM 폴리펩티드를 인코딩하는 *실로시베 쿠벤시스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1213] 서열번호: 14는 *실로시베 쿠벤시스* PsiM 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1214] 서열번호: 15는 7DMATS로 명명된 트립토판 7-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *아스퍼길러스 푸미가투스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1215] 서열번호: 16은 7DMATS로 명명된 *아스퍼길러스 푸미가투스* 트립토판 7-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1216] 서열번호: 17은 PriB로 명명된 6-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *스트렙토마이세스 sp. RM-5-8* 핵산 서열을 제시한다.
- [1217] 서열번호: 18은 PriB로 명명된 *스트렙토마이세스 sp. RM-5-8* 6-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1218] 서열번호: 19는 SC07467로 명명된 트립토판 5-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *스트렙토마이세스 코엘리컬러* 핵산 서열을 제시한다.
- [1219] 서열번호: 20은 SC07467로 명명된 *스트렙토마이세스 코엘리컬러* 트립토판 5-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1220] 서열번호: 21은 FgaPT2로 명명된 트립토판 4-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드를 인코딩하는 *아스퍼길러스 푸미가투스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1221] 서열번호: 22는 FgaPT2로 명명된 *아스퍼길러스 푸미가투스* 트립토판 4-프레닐 트랜스퍼라제 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1222] 서열번호: 23은 PsiH 폴리펩티드를 인코딩하는 *실로시베 쿠벤시스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1223] 서열번호: 24는 *실로시베 쿠벤시스* PsiH 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1224] 서열번호: 25는 CPR 폴리펩티드를 인코딩하는 *실로시베 쿠벤시스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1225] 서열번호: 26은 *실로시베 쿠벤시스* CPR 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1226] 서열번호: 27은 XII-4::TADH1-PsiH-HA-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1로 명명된 합체 카세트로 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1227] 서열번호: 28은 XII-5::TADH1-PsiK-V5-PPGK1-PTDH3-PsiM-FLAG-TCYC1로 명명된 합체 카세트로 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1228] 서열번호: 29는 pMM1-PTDH3-ClostSporTDC-His-TCYC1로 명명된 합체 카세트로 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1229] 서열번호: 30은 PGK1_promoter로 명명된 프로모터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1230] 서열번호: 31은 TDH3_promoter로 명명된 프로모터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1231] 서열번호: 32는 CLN1_promoter로 명명된 프로모터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.

- [1232] 서열번호: 33은 UGA1_promoter로 명명된 프로모터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1233] 서열번호: 34는 pMM1로 명명된 벡터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1234] 서열번호: 35는 pCDM4로 명명된 벡터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1235] 서열번호: 36은 pET28a(+)로 명명된 벡터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1236] 서열번호: 37은 pET23(+)으로 명명된 벡터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1237] 서열번호: 38은 HA-태그로 명명된 태그로서 유용한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 인공 핵산을 제시한다.
- [1238] 서열번호: 39는 HA-태그로 명명된 태그로서 유용한 인공 폴리펩티드 서열을 제시한다.
- [1239] 서열번호: 40은 c-myc-tag로 명명된 태그로서 유용한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 인공 핵산 서열을 제시한다.
- [1240] 서열번호: 41은 c-myc-tag로 명명된 태그로서 유용한 인공 폴리펩티드 서열을 제시한다.
- [1241] 서열번호: 42는 FLAG-tag로 명명된 태그로서 유용한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 인공 핵산 서열을 제시한다.
- [1242] 서열번호: 43은 FLAG-tag로 명명된 태그로서 유용한 인공 폴리펩티드 서열을 제시한다.
- [1243] 서열번호: 44는 V5-태그로 명명된 태그로서 유용한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 인공 핵산 서열을 제시한다.
- [1244] 서열번호: 45는 V5-태그로 명명된 태그로서 유용한 인공 폴리펩티드 서열을 제시한다.
- [1245] 서열번호: 46은 His-태그로 명명된 태그로서 유용한 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 인공 핵산 서열을 제시한다.
- [1246] 서열번호: 47은 His-태그로 명명된 태그로서 유용한 인공 폴리펩티드 서열을 제시한다.
- [1247] 서열번호: 48은 PsiK 폴리펩티드를 인코딩하는 *실로시베 쿨벤시스* 핵산 서열을 제시한다.
- [1248] 서열번호: 49는 *실로시베 쿨벤시스* PsiK 폴리펩티드의 추론된 아미노산 서열을 제시한다.
- [1249] 서열번호: 50은 X-3::TADH1-BaTDC-Flag-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1로 명명된 합체 카세트로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1250] 서열번호: 51은 Xii-2::TADH1-PPGK1-PTDH3-Pr iB-His-TCYC1로 명명된 합체 카세트로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1251] 서열번호: 52는 X-3::TADH1-ClostSporTDC-Flag-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1로 명명된 합체 카세트로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1252] 서열번호: 53은 Xii-2::TADH1-PPGK1-PTDH3-Af-7DMATS-His-TCYC1로 명명된 합체 카세트로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1253] 서열번호: 54는 pET26b(+)로 명명된 벡터로서 유용한 인공 핵산을 제시한다.
- [1254] **서열**
- [1255] 서열번호: 1
- [1256] ATGTGGTTTCGGTGAGTTTGGTGGACAATATGTGCCAGAGACTTTAGTGGGTCTCTTAAGGAATTGGAAGGCATATAAAGGTTCAAGGACGATGAGGAGTTCAACAGGCAACTAACTATTATTGAAGACATGGGCCGTAGACCAACGCCCTTGTTATTATGCTAAGAGGTTAACTGAAAAGATTGGCGGCGCGAAAGTGATCTGAAAAGAGAAGACCTAGTTTCATGGTGGAGCACACAAGACAAATAATGCCATTGGACAAGCACTATTGGCAAAGCTAATGGGTAAACTAGATTGATAGCTGAGACAGGAGCGGGTCAACATGGGGTCGCGACAGCGATGGCTGGTGCACTACTGGGGATGAAGGTAGATATTACATGGGTGCTGAGGACGTTGAGCGTCAGAACTAAATGTCTTCAGGATGAAGCTATTAGGTGCCAATGTTATACCTGTAATTTCTGGCTCAAGAACACTAAAGGACGCCTTCGACGAGGCTCTTAGAGACTGGGTTGCCACTTTCGAGTATACTCATTACTTGATCGGTTCACTGGTTGGACCACATCCATACCCAACCATCGTTAGGGACTTTCAGAGCGTGATTGGTAGAGAGGCTAAGGCACAGATCTTAGAAGCAGAGGGACAGCTACCTGACGTCATAGTTGCCTGCGTCGGCGGTGGCTCTAACGCAATGGGTATATTCTATCCATTTCGTTAATGACAAGAAGGTTAAATTAGTAGGAGTCGAAGCTGGCGGAAAGGGTTAGAGTCGGGTAAACACTCAGCAAGCTTAAATGCAGGACAGGTAGGGGTGTGCCACGGCATGTTGTCGTATTTCTTGCAAGACGAGGAAGGTCAGATAAAGCCAAGTCATTCAATGCTCCAGGCCTTGACACCCCGGTGTTGGTCCAGAGCAGCTTACTTAAAGAAGATTCAAAGGCGGAGTACGTCGCTGTAACAGACGAAGGCATTGAAAGCTTCCATGAGCTATCCAGAAGTCTAGAGGGGATTATACCCGCCCTTGAGTCTGCCCATGCTGTGGCGTACGCCATGAAGTTAGCTAAAGAGATGTCGCGTACGAAATCATCATTGTAAATCTATCAGGGAGAGGA

GACAAGGATTGGACATTGTATTGAAGGCAAGCGGAAATGTTTGA

[1257] 서열번호: 2

[1258] MWFGEFGQYVPETLVGPLKELEKAYKRFKDDDEEFNRQLNYYLKTWAGRPTPLYAKRLTEKIGGAKVYLKREDLVHGGAHKTNNAIGQALLAKLMGKTRLIAETGAGQHG VATAMAGALLGMKVDIYMGAEDEVQRKLNVRMKLLGANVIPVNSGSR TLKDAFDEALRDWVATFEYTHYLIGSVVGPHPYPTIVRDFQSVIGREAKAQILEAEGQLPDVIVACVGGGSNAMGIFYPFVNDKKVKLVGVEAGGKLESGKHSASLNAGQVGVSHGMLSYFLQDEEGQIKPSHSIAPGLDHPGVGPEHAYLKKIQRAEYVAVTDEEALKA FHEL SRTEGIIPALES AHAVAYAMKLAKEMSRDEIIIVNLSGRGDKDLDIVLKASGNV

[1259] 서열번호: 3

[1260] ATGATGTCTGAAAATTTGCAATTGTCAGCTGAAGAAATGAGACAATTGGGTTACCAAGCAGTTGATTGATCATCGATCACATGAACCATTGAAGTCTAAGCCAGTTTCAGAAACAATCGATTCTGATATCTTGAGAAATAAGTTGACTGAATCTATCCCAGAAAATGGTTCAGATCCAAAGGAATTGTTGCATTTCTTGAACAGAAACGTTTTTAATCAAATTACACATGTTGATCATCCACATTTCTTGGCTTTTGTTCAGGTCCAAATAATTACGTTGGTGTGTTGCAGATTTCTTGGCTTCTGGTTTTAATGTTTTTCCAATGCATGGATTGCTGGTGCAAGTGTGAACAAATCGAATTGACTACAATTAATTGGTTGAAATCTATGTTGGGTTTTCCA GATTGAGTGAAGGTTTATTTGTTTCTGGTGGTTCAATGGCAAAATTTGACAGCTTTGACTGTTGCAAGACAGGCTAAGTTGAACAACGATATCGAAAATGCT GTTGTCTTACTTCTGATCAACACATTTCTCAGTTGATAGAGCATTGAAGGTTTTAGGTTTTAAACATCATCAAACTGTAGAATCGAAACAGATGAACAT TTGAGAATCTCTGTTTCAGCTTTGAAGAAACAAATTAAGAAGATAGAACTAAGGGTAAAAAGCCATTCTGTGTATTGCAATGCTGGTACTACAATTTGT GGTGCTGTTGATTCTTTGAACGAATTAGCAGATTTGTGAACGATGAAGATGTTGGTTGCATGCTGATGGTTCTTATGGTGTCCAGCTATCTTGTCTGAA AAGGGTTCAGCTATGTTGCAAGGTATTCATAGAGCAGATTTCTTGAATTTAGATCCACATAAGTGGTTGTTCCAACCATACGATGTTGGTTGTGTTTTGATC AGAACTCTCAATATTTGTCAAAGACTTTTAGAATGATGCCAGAATACATCAAGGATTCAGAAACTAACGTTGAAGGTGAAATTAATTTCCGTGAATGTGGT ATCGAATTGCAAGAAGATTGAGAGCTTTGAAGGTTGGTTGTCTTTTAAAGTTTCGGTGTGCTGCTTTTAGACAAGCAATCGATCATGGTATCATGTTA GCAGAACAGTTGAAGCATTTTTGGGTAAAGCAAAAGATTGGGAAGTTGTTACACCAGCTCAATTGGGTATCGTTACTTTTAGATACATTCATCTGAATTG GCATCAACAGATACTATTAATGAAATTAATAAGAAATTTGGTTAAGGAAATCACACATAGAGGTTTCGCTATGTTATCTACTACAGAATTGAAGGAAAAGGTT GTTATTAGATTGTGTTCAATTAATCCAAGAACTACAATGAAGAAATGTTGCAATCATGATGAAGATTAAAGCATTGGCTGAAGAAGTTTCTATTTCATAC CCATGTGTTGCTGAATAA

[1261] 서열번호: 4

[1262] MMSENQLSAEEMRQLGYQAVDLIIDHMHLSKSPVSETIDSDILRNKLTESIPENGSDPKELLHFLNRNVFNQITHVDHPHFLAFVPGPNNYGVVADFLA SGFNVFPTAWIAGAGAEQIELTTINWLKSM LGFPD SAEGLFVSGGS MANLTALTVARQAKLNNDIENAVVYFSDQTHFSVDRALKVLGFKHHQICRIETDEH LRI SVSALKKQIKEDRTKGKKPFCVIANAGTTNCGAVDSLNELADLCNDEDVWLHADGSYGAPAILSEKGSAM LQGIHRADSLTLDPHKWLFPYDVGCVLIRNSQYLSKTRFRMPEYIKDSETNVEGEINFGECGIELSRRFRALKVWLSFKVFGVAEFRQAIDHGI MLAEQVEAFLGKAKDWEVVT PAQLGI VTFRYIPSEL ASTDTINEINKKL VKEITHRGFAMLSTELKEKVVIRLCSINPRTTTEMLQIMMKIKALAEVSI SYPCVAE

[1263] 서열번호: 5

[1264] ATGAAGTTCTGGAGAAAGTACACACAACAAGAAATGGATGAAAAGATTACTGAATCTTTGGAAGAACTTTGAACTACGATAACACTAAGACAATCGGTATT CCAGGTACTAAGTTGGATGATACAGTTTCTATGATGATCATTCTTTCGTTAAGCATTACCCATACTTGAGAACTTTTATTCAAAACCCAAACCATATCGGT TGTACATACTTATGATAAGGCTGATATCTTGTTCGGTGGTACATTCGATATCGAAAGAGAATTAATCCAATTGTTAGCAATCGATGTTTTGAACGGTAACGAT GAAGAATTTGATGGTTACGTTACTCAAGGTGGTACAGAAGCTAACATCCAAGCAATGTTGGGTTTACAGAACTACTTCAAGAAAGAAAGAAAGGCTAAGCAT GAAGAAATCGCTATCATCACTTCAGCAGATACACATTACTCTGCATACAAGGTTTCAGATTTGTTGAACATCGATATTATTAAGGTTCCAGTTGATTTTTAT TCAAGAAAAATTCAAGAAAAATACATTGGATTCAATTGTTAAAGAAGCTAAAGAAATTTGGTAAAAAGTACTTCATCGTTATCTCTAACATGGGTACTACAATG TTTGGTTTCAGTTGATGATCCAGATTTGTACGCTAACATCTTCGATAAGTACAATTTGGAATACAAAATTCATGTTGATGGTGCATTTGGTGGTTTTATATAT CCAATTGATAATAAGGAATGTAAAAGTATTCTCTAATAAGAAGCTTTCTTCAATCACATTAGATGGTCATAAGATGTTGCAAGCTCCATACGGTACTGGT ATCTTCGTTTCAAGAAAGAAATTTGATCCATAACACTTTGACAAAGGAAGCAACTTACATCGAAAATTTGGATGTTACATTGTCTGGTTCAAGATCTGGTTCA AATGCTGTTGCAATTTGGATGGTTTTAGCTTCTTATGGTCCATACGGTTGGATGGAAGAAATTAATAAGTTGAGAAATAGAACTAAATGGTTGTGTAAGCAA TTGAACGATATGAGAATTAATATTACAAGAAGATTCAATGAATATTGTTACAATTGAAGAACAATATGTTAATAAGGAAATCGCTGAAAAGTACTTTTTTA GTTCCAGAAGTTCATAACCCAACTAACAACTGGTACAAGATCGTTGTTATGGAACATGTTGAATTGGATATCTTGAACCTTTGGTTTACGATTTGAGAAAG TTTAATAAGGAACATTTGAAGGCAATGTAA

[1265] 서열번호: 6

[1266] MKFWRKYTQEMDEKITESLEKTLNYDNTKTI GIPGTKLDDTVFYDDHSFVKHSPYLRTFIQNPNIHGCHTYDKADILFGGTFDIERELIQLLAIDVLNGND EEFDGYVTQGGTEANI QAMWVYRNYFKKERKAKHEEIAIITSADTHYSAYKGSDDLNI DIKVPVDFYSRKIQENTLDSI VKEAKEIGKKYFIVISNMGTTM FGSVDDPDLYANIFDKYNLEYKIHVDGAFGGFIYPIDNKECKTDFSNKNVSSITLDGHKMLQAPYGTGIFVSRKNLIHNTLTKEATYIENLDVTLSGSRSGS NAVA IWMVLASYGPYGWMEKINKLRNRKTKWLCKQLNDMRIKYYKEDSMNI VTI EEQYVNKEIAEKYFLVPEVHNPTNNWYKIVMEHVELDILNSLVYDLRK

FNKEHLKAM

[1267] 서열번호: 7

[1268] ATGCAGGTGATACCCGCGTGCAACTCGGCAGCAATAAGATCACTATGTCTACTCCCGAGTCTTTAGAAACATGGGATGGCTCTCTGTACAGCATGCGGTC
TACAGCGAGTTATAGGAGAGTTGGCTACCCGCGCTTCCAATCGAAATTACTCCAACGAGTTCGGCCTCATGCAACCTATCCAGGAATTCAAGGCTTTCATT
GAAAGCGACCCGGTGGTGACCAAGAATTTATTGACATGTTGAGGGCATTACAGGACTCTCCAAGGAATTATCAGGAACTATGTAATATGTTCAACGATATC
TTTCGCAAAGCTCCCGTCTACGGAGACCTTGGCCCTCCCGTTTATATGATTATGGCCAAATTAATGAACACCCGAGCGGGCTTCTCTGCATTACAGAGACAA
AGGTTGAACCTTCACTTCAAAAACTTTTCGATACCTGGGGATTGTCTGTCTTCGAAAGATTCTCGAAATGTTCTGTGGCCGACCAGTTCGACGACAGA
CATTGCGGCTGGTTGAACGAGCGGGCTTGTCTGTATGGTTAAACATTACAATGGACGCGCATTGTATGAAGTCTTCTCTGCGATAAAAAATGCCCCATAC
TACGGCTTCAACTCTTACGACGACTTCTTAATCGCAGATTTCGAAACCGAGATATCGACCGACCTGTAGTCGGTGGAGTTAACAACACCACCCTCATTCT
GCTGCTTGCGAATCACTTTCCTACAACGTCTCTTATGACGTCCAGTCTCTCGACACTTTAGTTTTCAAAGGAGAGACTTATTCGCTTAAGCATTGTCTGAAT
AATGACCCTTTCACCCACAATTTCGAGCATGGGAGTATTCTACAAGGATTCTTGAACGTACCCGCTTACCACCGATGGCAGCACCCGCTCAATGGGACAATC
GTCAAAATCATCAACGTTCAGGTACCTACTTTGCGCAAGCCCCGAGCAGATTGGCGACCTTATCCCGATAACGATTACGACCCACCTCCTTACCTTAAG
TCTCTGTCTACTTCTCTAATATTGCCGCAAGGCAAATTATGTTTATTGAAGCCGACAACAAGGAAATTGGCCTCATTTTCTTGTGTTTCATCGCATGACC
GAAATCTCGACATGTGAAGCCACGGTGTCCGAAGGTCAACACGTCAATCGTGGCGATGACTTGGGAATGTCCATTTCCGTGGTTCTTCGTTTCGCGCTTGGT
CTGAGGAAGGATTGCAGGCGAGATCGTTGAAAAGTTCACCGAACCCGGAACAGTGATCAGAATCAACGAAGTCGTCGCTGCTCTAAAGGCTTAG

[1269] 서열번호: 8

[1270] MQVIPACNSAAIRSLCPTPESFRNMWLSVSDAVYSEF IGELATRASNRNYSNEFGLMQPIQEKFAF IESDPVVHQEF IDMFEG IQDSPRNYQELCNMFNDI
FRKAPVYDGLGPPVYIMAKLMNTRAGSAFTRQRLNLHFKKLFDTWGLFLSSKDSRNV LADQFDDRHCWLNERNAL SAMVKHYNGRAFDEVFLCDKNAPY
YGFNSYDDFFNRRFRNRDIDRPVVGVNNTTLISAACESLSYNVSYDVQSLDTLVFKGETYSLKHLNNDPFTPQFEHGS ILQGLFNVTAHYRWHPVNGTI
VKI INVPGTYFAQAPSTIGDPIPDNDYDPPYKLSLVYFSNIAARQIMF IEADNKE IGLIFLV IGMTEISTCEATVSEGHVNRGDDLGMFHFHGGSSFALG
LRKDCRAEIVEKFTEPGTVIRINEVVAALKA

[1271] 서열번호: 9

[1272] ATGAACACCTTCAGAACAGCCACTGCCAGAGACATACCTGATGTAGCAGCAACTCTTACGGAAGCCTTCGCAACTGATCCACCCACGAGTGGGTGTTCCCC
GACGGTACTGCCCGCTCAGCAGGTTCTTTACACATGTTGCAGATAGGGTTCACACGGCCGGTGGTATTGTTGAGCTACTACCAGACAGAGCCGCCATGATT
GCATTGCCACCACACGTGAGGCTGCCAGGAGAAGCTGCCGACGGAAGGCAGGCGGAAATTCAGAGAAGGCTGGCAGACAGGCACCCGCTGACACCTCACTAC
TACCTGCTGTTTTACGGAGTTAGAACGGCACACCAGGGTTCGGGATTGGGCGGAAGAATGCTGGCCAGATTAAGTAGCAGAGCTGATAGGGACAGGGTGGGT
ACATATACTAGGATCCACCTGGCGTGGCGCTAGACTGATGCTGAGACATGGATTCCATGCTACAAGGCCACTAAGATTGCCAGATGGACCCAGCATGTTT
CCACTTGGAGAGATCCAATCCATGATCATTCTGAT

[1273] 서열번호: 10

[1274] MNTFRTATARDIPDVAATLTEAFATDPPTQWVPDGTAAVSRFFTHVADRVHTAGGIVELLPDRAAMIALPPHVRLPGEAADGRQAEIQRRLADRHLPTPHY
YLLFYGVRTAHQSGSLGGRMLARLTSRADRDVGYTEASTWRGARMLLRHGFHATRPLRLPDGPSMFPLWRDP IHDHSD

[1275] 서열번호: 11

[1276] ATGGGATCCATGGAAGAAGCAAAAAATGGCGACCCCTGGGCGGTGCGTCTATGCGATGATTGTGAAAACGATGATGCGCTCTCTGGAAGCAAACTGATTCCG
GATTTTGTGCTGCGTCGCTGACGCGTATCTGTCTGGCTAGTCGCTGAACTGGGTATTAAGCAGACCGCTGAAGTGAAGTGGCGGATCTGATGTCATTC
GTTGCGTGTGTAAGACGATGCCGATTGCCCTGTGCACCGAAGAAGCAAGGGTCAGCATTACGAACTGCCGACCAGCTTTTCAAAGTGGTCTGGGCAAA
CATCTGAAGTATAGCTCTGCCTACTTTTCTGAACACACCCGTACGCTGGATGAAGCGGAAGAAGCCATGCTGGCACTGTATTGCGAACGCGCCAAAATTGAA
GATGGTCAGAAGATTCTGGACATCGGCTGTGGTTGGGGCAGTTTTCCTGTATGTGGCAGAACGTTACCCGAAATGCGAAATTACGGGCTGTGTAACAGT
TCCACCCAAAAAGCCTTCATCGAACAGCAATGCAGCGAAGCTCGCTGTGTAATGTTACCATTTATGCAGATGACATCAGCACCTTTGATACGGAATCTACC
TACGACCGCATTATCAGCATCGAAATGTTTGAACACATGAAGAACTACAGTACGCTGCTGAAGAAAATTAGCAAGTGGATGAATCAGGAATGCCTGCTGTTT
GTCCATTATTTCTGTACAAAACCTTTGCGTACCACTTCGAAGATGTGGACGAAGATGACTGGATGGCTCGTTATTTCTTTACCGGCGGCACCATGCCGGCG
TCATCGCTGTGCTGACTTTCAGGATGACGTCTCAGTGGTTGATCATTGGCTGATTAACGGTAAACACTATGCTCAAACCTCGGAAGAATGGCTGAAGCGT
ATGGACCACAATCTGAGCTCTATTCTGCCGATCTTTAACGAAACGTATGGCGAAAATGCGGCCAAAAAGTGGCTGGCATACTGGCGCACCTTTTTCATCGCA
GTTGCTGAAGTGTCAAATACAACGATGGCGAAGAATGGATGGTGTCCACTTCCTGTTCAAAAAGAAATAA

[1277] 서열번호: 12

[1278] MGSMEEAKMATLGGASYAMIVKTMRSLEANLIPDFVLRRLTRILLASRLKLYKQTAEQLADLMSFVASLKTMPIALCTEEAKGQHYELPTSFFKLVLGK
HLKYSSAYFSEHTRTLDEAEEMALALYCERAKIEDGQKILDIGCGWGSFSLYAERYPKCEITGLCNSSTQKAFIEQQCSERRLCNVTIYADDISTFDTEST

YDRIISIEMFEHMKNYSTLLKKISKWMNQECCLFVHYFCHKTFAYHFEDVDEDDWMARYFFTGGTMPASSLLLYFQDDVSVVDHWL INGHYAQTSEEWLKR
MDHNLSSILPIFNETYGENAAKKWLAYWRTFFIAVAELFKYNDGEWMVSHFLFKKK

[1279] 서열번호: 13

[1280] ATGCATATCAGAAATCCTTACCGTACACCAATTGACTATCAAGCACTTTCAGAGGCCTTCCCTCCCCTCAAGCCATTTGTGTCTGTCAATGCAGATGGTACC
AGTTCTGTTGACCTCACTATCCCAGAAGCCCAGAGGGCGTTACGGCCGCTCTTCTTCATCGTGACTIONCGGGCTACCATGACCATACCAGAAGACCGTCTG
TGCCCAACAGTCCCCAATAGGTTGAACTACGTTCTGTGGATTGAAGATATTTCAACTACACGAACAAAACCTCGGCCTGTGGATGACCGTCTATTAAA
GGCGTTGATATTGGTACAGGAGCCTCCGAATTTATCTATGCTTGCTGTGCTCGGTTCAAGGCATGGTCTATGGTTGGAACAGAGGTCGAGAGGAAGTGC
ATTGACACGGCCCGCTCAATGTCGTCGCGAACAATCTCCAAGACCGTCTCTCGATATTAGAGACATCCATTGATGGTCTATTCTCGTCCCCATTTTCGAG
GCGACTGAAGAATACGAATACGAGTTTACTATGTGTAACCTCCATTCTACGACGGTGTGCCGATATGCAGACTTCGGATGTGCCAAAGGATTGGATT
GGCGTGGGCGCTCCCCATTCTGGAACAGTATCGAAATGTCGACTGAGGGAGGTGAATCGGCTTTCGTCGCTCAGATGGTCCGTGAGAGCTTGAAGCTTCGA
ACACGATGCAGATGGTACGAGTAACCTGGGAAAGCTGAAATCCTTGAAGAAATAGTGGGGCTGTGAAAGAACTTGAGATAAGCAACTATGCCATTAA
GAATACGTTACAGGGTCCACACGTCGTTATGCCGTTGCGTGGTCTTTCCTGATATTCAACTGCCTGAGGAGCTTTCGTCCTCTAACCCCGAGCTCAG
TCTCTTTTCTAG

[1281] 서열번호: 14

[1282] MHIRNPYRTPIDYQALSEAFPLKPFVSVNADGTSSVDLTIPAEQRAFTAALLHRDFGLTMTIPEDRLCPTVPNRLNYVLWIEDIFNYTNKTLGLSDDRP
IKGVDIGTGASAIYPLACARFKAWSMVGTEVERKCIDTARLNVVANLQDRLSILETSIDGPILVPIFEATEEYEFYMCNPPFYDGAADMQTSDAAKGFGF
GVGAPHSGTVIEMSTEGGESAFVAQMVRESLKLRTCRWYTSNLGKLKSLKEIVGLLKELEISNYAINEYVQGSTRRYAVAWSFTDIQLPEELSRPSNP
ELSLF

[1283] 서열번호: 15

[1284] ATGTCCATCGGAGCCGAGATCGATTGCTGGTTCCTGTCCACCGGGCTCAACGGCACCCTGCGGGCTATCCAGCCAAGACGCGAGAAGGAGTTAAGCAAC
GGAGACTTTGACGCGACGATGGTCTTTCTTGCACAACCTGACACCGTACGATGCTTGACGGCTGCACTTCCGCTGCCGGCTCCGGCTTCGAGCACAGGG
TTCTGGTGGCGGAGACGGGCCCTGTTATGAGCAAGCTTTTGGCCAAGCGAACTACCTCTTTACACTCATTACAAGTACCTTATGTTATACCATACCCAT
ATTCTCCCATTTGTTGGGACCTCGACCGCGCTCGAGAACTCGACGACCCGTCGCCGAGTAACGCGCGTGAGGTCTCTTCTGACAGACGACTTCACTCG
CTCGAGCGAGCTGGAACGTGAACGGAACTCGGAAGCAGACAGACAAATCCGTCTTGGTATTGAACCTATAGGCTTTGAAGCCGGGGCTCGAGCGGACCCA
TTCAACCAAGCTGCCGTGACGAGTTCATGCACTCATAAGAGCAACCGAAGTCGGTGCCACGCTGACGCTGTTTCGAGCACTTCCGCAACGACATGTTTGT
GGCCCAGAAACGTACGCTGCGTTAAGAGCGAAGATACCAGAAGCGAGCATACCACACAGAGTTTCTGGCGTTGACCTGGACGCGGGTCTGTACACCACA
AAGGCGTACTTTTCCCGATTCTCATGTCGTTGAAAACCTGGACAGAGCAACAAAGGTGGTCTCTGATTCCATTCTGCATCTAGCGCTGAAGAGTGAGGTG
TGGGGTGTGACAGCATCGCCGCGATGTCGGTATGAGGCGTGGATAGGTAGCTACGGTGGCGCGGCAAGACGGAGATGATCAGCGTCGATTGCGTGAAC
GAGGCAGACTCTCGGATCAAGATATACGTGCGGATGCCACATACCTTGCAGAAGGTAAGAGAGGCGTACTGCTTAGTGCGGGCTTGACAGACGAGAAC
ACAAAGGAGGGCTGAAGCTGTGACGAGCTGTGAGGACGGTCTTCCGGATCGACGACGAGGACGCGGAGCTGCCACAGAAATAGCCATCGCACCGCAGGC
ACAATATTCAATTCGAGCTGAGGCCAGGGAATGGTTCCCGAGCCCAAGGTATACCTGCCCGTCCGACACTACTGTGAAAGTGATATGCAGATTGCTAGT
CGGCTACAAACGTTCTTTGGAAGGCTCGGATGGCACAACATGGAGAAAGATTATTGAAGCATCTGGAAGATTGTTTCCCATCATCCACTGTCTCTGTC
ACGGGCACACACACCTTTCTCTCATTTTCGTATAAGAAGCAGAAGGGGTCTATATGACCATGTATTATAATCTCCGGGTGTACAGCACCTAA

[1285] 서열번호: 16

[1286] MSIGAEIDSLVPAPPGLNGTAAGYPAKTQKELSGDFDAHDGLSLAQLTPYDVLTAALPLPAPASSTGFWWRETGPVMSKLLAKANYPLYTHYKYLMLYHTH
ILPLLGRPLENSTHPSNAPWRSFLTDDFTPLEPSWNVNGNSEAQSTIRLGIPIGFEAGAAADPFNQAAVTQFMHSYEATEVGATLTLFEHFRNDMFV
GPETYAALRAKIPGEHTTQSFLAFDLDAGRVTTKAYFFPILMSLKTGQSTTKVSDSILHLALKSEVWGVQTI AAMSVM EAWIGSYGGA AKTEMI SVDCVN
EADSR IKIYVRMPHTSLRKVKEAYCLGGRLTDENTKEGLKLDELWRTVFGIDDEDAELPQNSHRTAGTIFNFELRPGKWFPPEPKVYLPVRHYCESDMQIAS
RLQTFFGRLGWHNMEKDYCKHLEDLFPHPPLSSSTGHTFTLSFSYKKQKGVYMTMYNLRVYST

[1287] 서열번호: 17

[1288] ATGGGAGGTCGATGAGCGGTTTCCATTTCGGGGGAGGCGCTGCTCGGTGACCTGCCACCGGTACGTGACCAGGCTGTGCGAGGTGGCGGGGCTGACCGAG
GCCGACACGGCGCGCTACACGGGGTGTGATCGAAAGTCTGGGACGTGCGCGGACGCGCGTGTCTCCGTGCCACCCCGCTCGCGGACCTTTCTCTCCGAC
GACCACACCCCGTGGAGTTCTCCCTGGCTTCTGCGGGACGCGACCGCACCTGCGGGTCTGTTGGAACCGGGTGTCTCCAGCGGCGACGACCTGGCG
GAAAACGGCCGGGCGGTCTGCGGGCGGTCCACACCATGGCGGACCGTGGGATTCTCCACCGAGCAACTCGACCGCTGGAGGACCTGTTCTTCCCTCC
TCCCCGAGGGCCCGCTGGCCCTGTGGTGCGCCCTGGAGCTCCGCTCCGGTGGGTGCCGGGGTGAAGGTCTACCTCAACCCCGCGGCAATGGCGCCGAC
CGGGCCCGGAGACGGTACGCGAGGCGCTGGCCAGGCTGGGCCACCTGCAGGCGTTCGACGCGCTGCCCCGGGCGACGGCTTCCCGTTCTCGCCCTGGAC
CTCGGCGACTGGGACGCCCCGCGGTGAAGATCTACCTCAACACCTCGGCATGTCCGCCCGGACGCGGGCTCCCTCCCCCGGATGTGCCCCGACCGAGC

CGGGAGCAGCTGGAGGAGTTCTTCGCAACCGCCGGTGACCTCCCGGCCCCGGGAGACCGGGGCCACCGAGGACACCGGCCGGCTCGCCGGGCGCCCCGCC
CTCAGCTGCCACTCCTTCACGGAGACGGCGACCGGGCGGCCAGCGGCTACACCTCCACGTGCCGGTCCGCGACTACGTCCGGCACGACGGCGAGGCACGG
GACCGGGCGGTGGCCGTGCTGCGCAACATGACATGGACAGTGCGGCACTGGACCGGGCGCTGGCCGCCGTGAGCCCCCGCCGCTGAGTGACGGGGTGGGC
CTGATCGCCTATCTGGCACTGGTCCACCAGCGCGGCCGCGACACGGGTGACCGTCTACGTCTCCTCCGAGGCGTACGAGGTGCGGCCGCCCGCGAGACG
GTCCCCACCGCGACCGGGCGCGGGCACGGCTGTGA

[1289] 서열번호: 18

[1290] MGGPMSGFHSGEALLGDLATGQLTRLCEVAGLTEADTAAYTGVLIESLGTSAGRPLSLPPPSRTFLSDDHTPVEFSLAFLPGRAPHRLVLEPGCSSGDDLA
ENGRAGLRAVHTMADRWGFSTEQLDRLEDLFFPSSPEGPLALWCALELRSGGVPGVKVYLNPAANGADRAAETVREALARLGHQLAFDALPRADGFPFLALD
LGDWDAPRVKIYKHLGMSAADAGSLPRMSPAPSREQLIEFFRTAGDLPAPGDPGTEDTGRLAGRPALCHSFTEATGRPSGYTLHVPVRDYVRHDEAR
DRAVAVLREHMDMSAALDRALAAVSPRPLSDGVGLIAYLALVHQGRPRTRTVYVSSEAYEVRPPRETVPTRDRARARL

[1291] 서열번호: 19

[1292] ATGAGGGCCGCGTCGACGGGCGCGGACCCGACAGGACGCATCCACGCTCGGCTCTTACCAGGCGGCCAGTTGCGAAGACTCGGCTCGGTCGCCGGTCTGTCC
CGCGCCGACGTCGAGACCTACGCACAGGTCTGACCGACGATTTGGGCCCGGTGGCCAGCGGCCGCTGAGCCTGGCGCCGCCACCCGACCTTCTGTCTG
GACGACCACACCCCGTGGAGTTCTCCTCTCCTTCCGGCCCCGGGCGCGCCGCCATGCGGGTCTCTGTGAACCGGGCTCGGCTGCGACAGCCTGGCC
GACAACGGCCGTGCCGGTCTTGGCGGTCCGCACGATGGCGCGGCGTGGCACTTACCACCGACGCCCTCGACGAACCTCTGGACCTGTTCTGCCGCC
GCTCCGACAGGGCCCCCTCGCCCTGTGGTGGCGCCCTGGAACCTAGGCCCGGGGTGTACCGGGCGTCAAGGTCTATCTGAACCTGCGGTGGCGGGGAGGAA
CGTTCGCCCGCGACGGTGGCGAGGCCCTGCGCCGGCTCGGGCACACAGGCTTGCAGACCTCCCCAGGCGAGTGATACCGTTCTCTGCCCTGGAC
CTCGGAACCTGGACGGAGCCCCGGCGAAGGTCTACCTGCGCCACGACAACCTACGGCCGTGGGCGGCACGGCTGTCCCGGACGAGCTCGGGCTCGTG
CCGACCGCGGTGAGGGTTTCTTCCGACCGCGCGGGTCCGGCTCCGACGCGGGTGGGCTCGACGGGCGGCTGCTCAGTCTGCCACTCTTACCAGAC
CCCGGCGGAGCGGCCGAGCGGCTTACCCTGTACATCCCGTTCTGTACTACGTCGGCATGACGGGAGGCCCTGGCGGGGCGTCCACCGTGTGCAC
CACCACGGCATGGACGCTCCGTGCTCCACCGCGCCCTGCGCGCCCTACCGAGCGCGGCCGAGGACGGGTGGGCTGATCGCTACCTGGCCCTCGCC
GGCCAAACGGGACAGCCGCCGCGGGTGACGGCTACCTCTCTCGGAGGCTACACGGTCCGGCCCGCGGTCTGTGGAGACCGTCCGCCAACCGCTGTGGTG
GGCTGA

[1293] 서열번호: 20

[1294] MRAASTGADPDASTLGSFTGGQLRRLGVSAGLSRADVETYAQVLTALGPVQRPLSLAPPTRTFLSDDHTPVEFSLSFRPGAAPAMRVLVEPGCGATSLA
DNAGRAGLEAVRTMARRWHFTTDLDELDDLFLPPAPQGPLALWCALELRPGGVPGVKVYLNPAVGGGEERSAATVREALRRLGHHQAFDSLPGSGYPFLALD
LGNWTEPRAKVYLRHDLTAGRAARLSRTDGLVPTAVEGFRTAAGPGSDAGGLDRPAQSCHSFTDPAERPSGFTLYIPVRDYVRHDEALARASTVLH
HHGMDASVLHRLAALTEPPEDGVGLIAYLALAGQRDQPPRVTAIYLSSEAYTVRPPVETVRQPLSVG

[1295] 서열번호: 21

[1296] ATGAAGGCAGCAATGCCTCCAGTGCGGAGGCTATCGAGTTCTTAGTCGCGCTTTAGATTGATAATGAAGATCAGAAGCTGTGGTGGCACAGCACTGCC
CCGATGTTTGCAAAAATGCTGGAACTGCCAACTACACCACACCTTGTCTAGTATCAATACCTCATCACCTATAAGGAGTGCGTAATCCCAGTCTCGGATGC
TATCCGACCAACAGCGCCCCCGCTGGTTGAGCATCCTCACTCGATACGGCACTCCGTTGCAATTGAGCCTAAATTGCTCTAATCAATAGTGAGATACACA
TTCGAGCCGATCAATCAACATACCGAACAGATAAAGACCCATTAATACGCACGCCATCTGGGAGAGCTGCAGCACCTGCTCCACTGGAGAAGAGCATT
GATCTGGAGTGGTTCCGCCACTTCAAGCACGATCTACCCCTCAACAGTGAAGAATCTGCTTTTCTGGCTCATAATGATCGCCTCGTGGGCGGCACTATCAGG
ACGACAGAACAGCTCGGCTCGATCTGAAGGATGGCCGCTTGCCTTAAGACGTACATATACCGGCTCTCAAAGCTGTGCTACCGGCAAGACAATTCAT
GAGTTGGTCTTTGGCTCAGTCCGCCGCTGGCAGTGAGGGAGCCCCGAATCTTGCCCCACTCAACATGCTGGAGGAATACATCCGATCACGCGGTTCCAAG
AGCACTGCCAGTCCCCGCTAGTGTCTGTGATCTGACAGTCTCGCAAGTCGAGAATCAAGATCTACCTGCTGGAGCAGATGGTTTCTACTAGAAGCCATG
GAGGACCTGTGGACTCTGGGCGGACGGCGGAGACGCTTCCACTTTAGAGGGGCTCTCTGTTGCGTGAGCTTTGGGATCTGATCCAATGTGCGCGGGA
TTGAAGTCTATCCGGCGCGTATCTGCCTCTCGGGGTTATCCAGACGAGAGGCTCGCGCTTATGGCCAATTTACCTGCACAGAAATGACCCGGTCCCA
GAGCCGCAAGTATATTTACAACCTTCGGCATGAACGACATGGCGGTGGCGGATGCCCTGACGACGTTCTTCGAGCGCGGGGTGGAGTGAAATGGCCCGC
ACCTACGAACTACTTTGAAGTCGTAACCCCATGCGGATCATGACAACTTAACCTACCTCCACGCTACATATCTTCTCTACAGGACCGTACCCCT
TATCTGAGTGCTATCTTCAATCCTTCGAGACAGGGGACTGGGCAAGTTGCAAACTTATCCGAATCAAAGGTCAAGTGTGAGGATGCGGCTGTCAACCCACA
GCTTTACCTCCAGATCTGTCAAAGACAGGGGTATATTATCCGGTCTCCACTGA

[1297] 서열번호: 22

[1298] MKAANASSAEAYRVL SRAFRFDNEDQKLWWHSTAPMFAKMLETANYTTPCQYQYLITYKECVIPSLGCPYNTNSAPRWLSILTRYGTPFELSLNCSNSIVRYT
FEPINQHTGTDKDPFNTHAIWESLQHLLPLEKSIDLEWFRHFKHDLTLNSESAFLAHNDRLVGGTIRTONKLALDLKDRFALKTYIYPALKAVVTGKTIH
ELVFGSVRRALAVREPRILPPLNMLEEYIRSRGSKSTASPRLVSCDLTSPAKSRKIYVLEQMVSLAMEDLWTLGGRRRDASTLEGLSLVRELWDLIQLSPG

LKSYAPYPLPLGVIPDERLPLMANFTLHQNDPVPEPQVYFTTFGMNDMAVADALTTFFERRGWSEMARYETTLKSYYPHADHDKLNYLHAYISFSYRDRTPLSVYLQSFETGDWAVANLSESKVKQDAACQPTALPPDLSTGVVYSGLH

[1299] 서열번호: 23

[1300] ATGATCGCTGACTATTCTCCTTCGTCATTGCAGGATGCATATACTACATCGTTTCTCGTAGAGTGAGGCGGTCGCGCTTGCCACCAGGGCCGCTGGCATT
CCTATTCCCTTCATTGGGAACATGTTTGATATGCCTGAAGAATCTCCATGGTTAACATTTCTACAATGGGGACGGGATTACAGTCTGTCTTGCCGCGTTGAC
TTCTAATATATGAACAGCTAATATATTGTCAGACACCGATATTCTCTACGTGGATGCTGGAGGGACAGAAATGGTTATTCTTAACACGTTGGAGACCATTAC
CGATCTATTAGAAAAGCGAGGGTCCATTTATTCTGGCCGGTGAGCTGATGTTGAGTTTTTTGCAATTGAATTTGTGGTCACACGTTTCCAGACTTGAGAGTA
CAATGGTCAACGAACCTTATGGGTGGGAGTTGACTTAGGGTTCATCACATACGGCGACAGGTGGCGCGAAGAAAGGCGCATGTTCCGCAAGGAGTTCAGTG
AGAAGGGCATCAAGCAATTTGCCATGCTCAAGTAAAGCTGCCATCAGCTTGTCCAACAGCTTACAAAACGCCAGACCGCTGGGCACAACATATTGCC
AGTAAGTACTACTTGAGGAAAATAGCGTACGCTTCGCTGACCGGTCCGTACATCAAAGTCAGATAGCGGCAATGTCAGTGGATATTGGTTATGGAATTGATC
TTGCAGAAGACGACCCTTGCGTGAAGCGACCCATTGGCTAATGAAGCGCTCGCCATAGCATCAGTGCCGGGCAAAATTTGGGTGCGATTGTTCCCTTCTC
GTGAGCATCCTTCTCTATGTAGGAAGGAAGGAGTCTAACAGTGTTAGTAAAATACCTTCTGCTTGGTTCAGGTGCTGTCTTAAGCGCAAAGCGAA
GGTCTGGCGAGAAGCGCCGACCATATGGTTGACATGCCTTATGAACTATGAGGAAATTAGCAGTTAGTCAAAATGCGTTCTCCCGTATTTTTCAATACT
CTAATTCAGCTCACAGCCTCAAGGATTGACTCGTCCGTGATGCTTCAGCTCGTTCGAGCCATGGATCTCAACGGTGACCTTGAGCATCAAGAACACG
TAATCAAGAACACAGCCGAGAGTTAATGTCGGTAAGTCAAAGCGTCCGTGCGCAATTCAAATTCAGGCGCTAAAGTGGGTCTTCTACCAAGGTGGAG
GCGATACTGTAAGGATTTCTCAATCGTTAGAGTATAAGTGTCTAATGCAGTACATACTCCACCAACCAGACTGTCTCTGCTATGTCTGCGTTTCATCTGGC
CATGGTGAAGTACCTGAGGTCCAGCGAAAGGTTCAAGCGGAGCTTGATGCTGACCAATAACGGCCAAATTCCTGACTATGACGAAGAAGTACTCCTT
GCCATACCTACCGCATGTATCAAGGAGCTTTCCGGTGAATCAAATCGCACCCCTCGCTATACCGCACAAATTAATGAAGACGACGTGTACCGCGGTGA
TCTGATTCCCAAGACACTCTAGTCTTCGAAACACCTGGTGAGGCTGTCCATTATTCTAGTACATCCGTTGCCCTACTAATAGCATCTTGATAACAGGG
CAGTATTAACGATCCAGAAGTCTATCCAGATCCCTCTGTGTTCCGCCAGAAAGATATCTTGGTCTGACGGGAAGCCTGATAACACTGTACGCGACCCAC
GTAAAGCGGCATTGGCTATGGACGACGAAATTGGTAAGTGGCTTTGAGAACCCCCCTCCGTTGACTAGTGCCATGCGCGCATACAATATCGCTATTGA
TCTGATATAACTTCCCTGCGGCATTTATTTTGGCATTCTTTAGTCCCGGAATTCATCTAGCGCAGTTCGACGGTTTGATTGACAGGGGCAACCCTCTTATCA
GCGTTCAATATCGAGCGACTGTGATCAGAATGGGAAGCCATTGACATACCGGCTGATTTTACTACAGGATTTCTCAGGTAGCTAATTTCCGCTTTTGTG
TGCATAATACCCCTAACGACGACGTTTACCTTTTGTAAAGACACCCAGTGCCTTTCCAGTGCAGGTTTGTCTCGAACAGAGCAAGTCTCACAGTCGGT
ATCCGGACCCCTGA

[1301] 서열번호: 24

[1302] MIAVLFSFVIAGCIYYIVSRRVRRSRLPPGPPGPIPIFIGNMFDMPESPWLFLQWGRDYNIDILYVDAGGTEMVILNLTETITDLEKRGSIYSGRLEST
MVNELMGWEFDLGFITYGDRWREERRMFAKEFSEKGIKQFRHAQVKAHQLVQQLTKTPDRWAQHIRHQIAAMSLDIGYIDLAEDDPWLEATHLANEGLAI
ASVPGKFVWDSFSLKYLPAWFPGAVFKRKAKVWREAADHMVDMPYETMRKLAPQGLTRPSYASARLQAMDNLNGDLEHQEHVINKNTAAEVNNGGDDTTVSAM
SAFILAMVKYPEVQRKVQAEALDALTNNQIPDYDEEDDSLPLYTACIKELFRWNQIAPLAIPHKLMDVYRGYLIKNTLVFANTWAVLNDPEVYPDPVSF
RPERYLGPDKPDNTVRDPRKAAFYGRNCPGIHLAQSTVWVAGATLLSAFNIERPVDQNGKPIDIPADFTTGFFRHPVPFQCRFVPRTEQVSQSVSGP

[1303] 서열번호: 25

[1304] ATGGCTTCTAGTTCTTCCGATGCTCTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTGCCTTGATATCTTCAGAGACCAATTATTCGCTGCTTCTAAGCCAAAAG
GTGGCTCCAGTTTCCACTACGAAGCCTGCCAACGGTTCGCTAACCCAGAGACTTCATCGCCAAGATGAAACAAGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTAC
GGTTCTAAACTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTGCTTTGGCTAAGGAAGCTAAGCAAAAGTTCGGTCTAGCCTCCTTGGTTTGATCCAGAAGAATAC
GATTTTGAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTTCTCGTCGTTGTACCTATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTG
CAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCAATTTCTCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTGAGGTTTGAAGTACGTTGTTTTGGTCTGGGTAACAAGACCTACGAACAT
TACAACCTCATTGGGAGAACTGTTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGAAGGTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAA
GACTACTTGGAATGGAAGGATGTTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTGAAGAAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTTCGTCGTTTCCGAA
TTGGAATCTACCCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTAGAGCTTTAAACAAAACCAAGGATTCACGACGCTAAGAATCCTTTTGTGCT
CCAATTGCGGTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAACTGTGTCACGTCGAATTCAACATTGAAGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGT
GACCACGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTGTGTTGTTGTTTGTGTTTGTAGGTTAGCTGAAAAGAGAGATGCTGTCTCCTATTGAA
TCCTTAGACCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCACTACTTACGGTGTGTTGAGACACTACATTGACATCTCTGCTGTGCGCGGTAGACAA
ATCTTGGGTACTTTGTCCAATTCGCTCCAACCCAGAGCTGAAGCTTTCTTGAGAACTTGAACACTAACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGCTAAC
GGTTGTTGAAATGGGTGAAATTTTGCAAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCCCACTACTGCCAACACCACCAATGGCCAATTCATTTCGAC
ATCATGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACTCTATCTTCTTCCCCAAAATTCATCCAACACCATCCAGCTACCGTTGTTGTGCTC
AAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTACGGTGTGCGGTAGTAACCTTCTGTTGAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACCA
GTTCCATACATCACTCAAAATGGCGAACAAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGCTGGTCCAGTGGTTCTTACAAGACTGAATCTTCTACAAGGCT

CCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGGTACTGGTGTGCGCCCATTCAGAGGCTTC
GTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGCCAGAAAGATCCATCGAAAAGAACGGTCTGACTCTTTGGCTGACTGGGGTCGTATTTCCTTGTTCTACGGTTGTAGAAGA
TCCGACGAAGACTTCTTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGGGTAAGTTCAAGTTGCACTGTGCTTTCTCCAGACAAAACACAAG
CCAGACGGTTCTAAGATTTACGTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATGCCATCTTAAACGGTAAGGGTTACGTCTACATCTGCGGT
GAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAGCCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAAGGTGTTGCTGAAGTCAAG
TTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTCTAGG

[1305] 서열번호: 26

MASSSDVFLGLGVLAALYIFRDQLFAASKPKVAPVSTTKPANGSANPRDFIAKMKQGKKRIVIFYGSQTGTAEYAIRLAKEAKQKFLASLVCDPEEY
DFEKLDPEDSIAFFVATYGEGETDNAVQLQLQDESFEFSSGERKLSGLKYVVFGLGNKTYEHYNIIGRTVDAQLAKMGAIRIGERGEDDDKSMEE
DYLEWKDGMWEAFATAMGVEEGQGDADFVSELESHPEKVYQGEFSARALTKTKGIHDAKNPFAAPIAVARELFQSVVDNRNCVHVEFNIIEGSGITYQHG
DHVGLWPLNPDVEVERLLCVLGLAEKRDAVISIESLDPALAKVPFPVPTYGAVLRHYIDISAVAGRQILGTLSKFAPTPEAEAFRLNLNKEEYHNVAN
GCLKLGEILQIATGNDITVPPTTANTTKWPIPFDIIVSAIPRLQPRYYSISSPKIHPNTIHATVVVLKYENVPTPIPRKWVYGVGSNFLNLKYAVNKEP
VPYITQNGEQRVGVPEYL IAGPRGSYKTESFYKAPIHVRRTSTFLPTNPKSPVIMIGPGTGAVPFRGFVQERVALARRSIEKNPDSLADWGRISLFYGCRR
SDEDFLYKDEWPQYEAELKGFKLHCAF SRQNYKPDGSKIYVQDLIWEDREHIADAILNGKGYVYICGEAKSMSKQVEEVLAAILGEAKGSGPVEGVAEVK
LLKERSRLMLDVWS

[1307] 서열번호: 27

GTATCCGGCTGTTCCCTCATAGCCCTTTCAATGAACGTTGCAGCCCTTTGAAGATTGGCCATTTTGTGAGGACTCGAGCCTGACAGTTGGACCAACGCAACT
TTAATTTTTGTGAAAGAATCTTCGAAGCACTCATACTGGCGATCTTCACGCCCTCTGCTATTACAAAAGCTGTGTTTTTACAAGAATCAAAATTAAGTTAG
CAAGATATTATACACATTATTGATAATTTCAATATCGTGTTCTGACCTGATGACGTATCTGTGCATTGATAAGGCCCGCATGGTTTCAGAAAAGCAGAGCGG
AACGATTCCAAATTAGTGGCCTTGTGCTTTGCATGTCAATTGTGTTACCTTCAGCTCGTGGATTGTTTTATCAATACACAGCTTACAGTCAAGAATTTTTT
TTATCAAATTTTGCCTTCGAGCGTATAAAATAGCCGCTGTAGCTACTTAAGTTCCGTTCAGCGATAGTTTTTTCCATCACAGCTACTATGGCAATTAAGT
CCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTT
CGTTTTAAAACTAAGAGTCACTTTAAATTTGTATACACTTATTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTA
GAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTAGGCGTAGTCTGGAACGTGATGGGTATGGACCAGAGACGGATTGAGAACTGTGTCGG
TTCTTGGGACGAATCTACATTGGAATGGAACGGGTGCCTGAAGAAACAGTGGTGAATCAGCTGGGATGTCAATTGGCTTACCGTTTTGGTCAACTGGTC
TTTCAATGTTGAAAGCAGACAACAAAGTAGCACCGCAATCCAAACAGTAGATTGAGCTAGGTGAATACCTGGGCAGTTTCTTCTACCGTAACCGAAAGCAG
CCTTTCTTGGGTCTCTAACAGTGTGTCTGGTTTACCATCAGGACCCAGTATCTTTCTGGACGGAAAACGGATGGATCTGGATAGACTTCTGGGTCAATCA
AAACTGCCAGGTGTTAGCAAAAACCAATGTGTTCTTTGGAATCAAATAACCTCTGTAAACATCATCCTTCATCAATTTATAGGGATGGCTAATGGAGCAA
TTTGGTTCCATCTGAATAATTCCTTGATACAAGCGGTCAAATATGGGAGTGAGTCGCTTCTCTCATCGTAGTCAGGGATTGACCGTTGTTGGTCAAAGCAT
CCAATTCAGCTTGAACTTTCTTTGCACTTCTGGGTATTAAACCATGGCCAATATGAAGCGGACATAGCAGAGACGGTAGTGTGCCACCACCAACGTAA
CTTCAGCAGCAGTGTCTTGATAACATGTTCTTGGTGTCTAAATCACCGTTCAAGTCCATAGCTTGTAATCTAGCAGAAGCGTAAGATGGTCTGGTTAGAC
CTTGTGGAGCAACTTTCTCATAGTTTTCGTATGGCATGTCAACCATGTGGTCAGCGGCTTCTCTCCAGACCTTGGCCTTACGCTTGAAGACGGCACCTGGGA
ACCAAGCTGGCAAGTACTTCAAAGATGGGAAGGAGTCAACCCAGAACTTACCTGGAACACATAGCAATGGCCAAACCTTCGTTGGCTAAGTGGGTAGCTTCTA
ACCATGGGTCACTTCTCGGTAGATCGATACCGTAACCAATGTCCAAAGACATAGCAGCGATTGTATGTCTGATGTGTTGAGCCACCGGTCCGGAGTCTTGG
TCAATGTTGAACCAATTTGGTGAGCAGCTTGACTTGAGCGTGTCTGAATTGCTTGATACCTTTTCAGAGAATTCCTTAGCAAACATTCTTCTTCTCTC
TCCAACGGTCACCGTAAGTGATAAAACCCAGATCAAATCCCAACCATCAATTCATTGACCATAGTGGATTCCAATCTACCGGAGTAGATGGAACACGTT
TTTCCAAGAGATCCGTGATAGTTTCCAAGGTGTTTAAATGACCATTTCGGTACCACCAGCATCTACGTACAAGATATCAGTGTGTAGTCACGACCCATT
GCAAGAAAGTCAACCATGGAGATTCTTCTGGCATGTGCAACATGTTACCAATAAATGGGATTGGAATTCCTGGTGGACAGGTGGCAATCTGGATCTACGAA
CTCTTCTGGAGACGATGTAGTAAATACAACAGCAATGACGAAAGAGAAACAAGACAGCAATCATTGTTTTATATTGTTGTAAGAAAGTAGATAATTACTTCC
TTGATGATCTGTAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAACTACGAATTAGAAAAAGACCAATATGTATTTCTTGCAATTGACCAATTTATGC
AAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAACTAAACCACCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTGTTGTCA
CACGATTTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAAC
CCTTTCCCGCATTCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTGTTGTGACGAAATGGAAGCTGCAATCAATAGGA
AGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTGTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTTAA
GCTGGCATCCAGAAAAAAAAGAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCCAAACCATCAGTTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAG
GGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCT
CATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAATTATCCCTACTTGACTA
ATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAACTTCTTAAATCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTTAA
ACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAACAAATGGCTTCTAGTTCTCCGATGTCTTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTGCCT

TGTATATCTTCAGAGACCAATTATTCGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTTCCACTACGAAGCCTGCCAACGGTTCCGCTAACCCAAGAGACTTCA
TCGCCAAGATGAAACAAGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTACGGTTCTCAAAGTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTCGTTTGGCTAAGGAAGCTAAGC
AAAAGTTCCGCTCTAGCCTCCTTGGTTTGTGATCCAGAAGAATACGATTTTGAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTTCTTCGTCGTTGCTA
CCTATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATTCTCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTT
TGAAGTACGTTGTTTTTGGTCTGGGTAAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAACTGTTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAA
TCGGTGAAAGAGGTGAAGGTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAAGACTACTTGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTG
AAGAAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTTCGTCGTTTCCGAATTGGAATCTCACCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTCTGCTAGAGCTTTAA
CCAAAACCAAGGGTATTACGACGCTAAGAATCCTTTTGTGCTCCAATTGCGGTTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGCTGATAGAACTGTGTCCACG
TCGAATTCAACATTGAAGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGTGACCACGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTTGTTGTGTG
TTTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGAGATGCTGTCATCTCCATTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCAGTCCCACTACTTACGGTGCTG
TGTTGAGACACTACATTGACATCTCTGCTGTCGCCGGTAGACAAATCTTGGGTACTTGTGCCAAATTTCGCTCCAACCCAGAAAGTGAAGCTTTCTTGAGAA
ACTTGAACACTAACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGTAACGGTTGTTTGAATTTGGGTGAAATTTTGCAAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCC
CACCAACTACTGCCAACACCACCAATGGCCAATTCCATTGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACTCTATCTCTTCTTCCC
CAAAAATTCATCCAAACACCATCCACGCTACCGTTGTTGTGCTCAAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTACGGTGTGCGTA
GTAATCTCTGTTGAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACGAGTTCCATACATCACTCAAAATGGCGAACAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTG
CTGGTCCACGTGGTTCTTACAAGACTGAATCTTTTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCA
TCATGATTGGTCCAGGTACTGGTGTGCCCCATTACAGAGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGCCAGAAGATCCATCGAAAAGAACGTCCTGACTCTT
TGGCTGACTGGGGTCGATTTTCTTGTCTACGTTGTAGAAGATCCGACGAAGACTTCTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGG
GTAAGTTCAAGTTGCACTGTGCTTTCTCCAGACAAAACCTACAAGCCAGACGGTTCTAAGATTACGTCCAAGATTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTG
CCGATGCCATCTTAAACGGTAAGGGTTACGTCATACCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAG
CCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAAGGTGTGCTGAAGTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGCTGGTCTGAACAAAAGTTAATTT
CTGAAGAAGATTGGAATGAATCGCGTGCTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCTATTATTTTTTTATAGT
TATGTTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTCTGTACAGACGCGTGACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAA
GGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTCCCAATTGCGCTATAGTGAGTCGATTACGCGCGCTCACTGGCGCTGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACC
CTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGTGAGGCATTAATAGTTTACTCAATCTTGAAGCCAATTGTGACAATTCCCCATTAGAGTCAAATAAAGGATGCC
TCACGGAGGTATGTTACCCGCGCTATTTACATGGCTCATTGAATTAGAGGTGGAATTTGGTGTACCCTCCCCTCCTCATCTGATGAAGTAGTGATCCGACA
ATTCTTAAAAGTTGTAGACATTACTTTTACCACCAACTAAGTTGATTTATATTGCTACCCTTATCCTTTTATATCTAACTAGCGCTCATAAGGTTGGGGCA
ATACTAAAACGTGTCTTATTCAACTCATTAAATACGTGGCAGTACGTACCCTATTAGAAAACAATAGGAAACAGCAGAGTCGGAAGAAGCCAAATGCCAGA
TTTGAAGTCCAAACCTTGTCAAGCCAATCTTTGGGAGCGGCTATTCTCCAGAAAATTGTGTACCAATACTTACATACCAGTTTAGGGATTGTTAAGAAA
TGACCATCCAGGTACGGCAGAAA

[1309] 서열번호: 28

[1310] CAATCTGGCGGCTTGAGTTCTCAACATGTTTTATTTTTACTTATATTGCTGGTAGGGTAAAAAATATAACTCCTAGGAATAGGTTGTCTATATGTTTTTG
TCTTGCTTCTATAATTGTAACAAACAAGGAAGGGAAAACTAGGGGTGTAAGGCCATTGAGTCAAGTTAGGTCATCCCTTTTATACAAAATTTTTCAATTT
TTTTTCCAAGATTCTGTACGATTAATTTATTTTTTTTTCGCTCTACAGCGTGATGAAATTTTCGCTGCTGCAAGATGAGCGGGAACGGGCGAAATGTGC
ACGCGCACAACTTACGAACCGCGATGAGTCACTGACAGCCACCGCAGAGGTTCTGACTCCTACTGAGCTCTATTGGAGGTGGCAGAACCGGTACCGGAGGA
GGCCGCTATAACCGGTTTGAATTTATTGTACAGTGTACATCAGCATTAAAGTCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATA
CCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTAAAACCTAAGAGTCACTTTAAAATTTGTATACACTTATTTTTT
TTATAACTTATTTAATAATAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTGAGGTGGA
GTCCAAACCAACAAAGGATTGGAATTGGCTTACCGGAGTGAGGATTTCCTTTAGCAACGTGGAAGTGATTTCACCGTTGTCGTTGTTACCTCTAGCATC
GTGGAAGCAGCAACACCCCTTCTAACAAGTTGATTCTTTCTTCTTCAAGACCCATTGCATGAAGTCAGTCCACATAACAATGTGAGCGGCGATACCAGC
GGTAACCTTGGCGTAGTTGATGGAATGCTTGAAGTACGGGCGTAAGATTGCAAGTAAGCTTGTCTCATGGTTGTACCAACTTGTTCGCTTGAATCTGCT
AATCAAGTAACAGTCACCCAAGAAGTAACCCAAATCCAATGAAGCTGGACCGTACTTACACAATTCCCAGTCTAAGATGTAGATCTTTGCAACTTAGATGG
GTTACCTTCTCAAGTTGCAACAAGATGTTCCAGACCACAAGTCAGCCATGACCAAGTTTCTTCGGAGTGCATAACATCGTCAACTAGATCCTTGACAAC
AGTTGGCAACAATGGATCATCGACGCGTATTTAGCGGCGTTTGGGATAATAGTTTGGTACAATTTGGTCAGAGGTGGTTCTACCGACAATGTTACCAGAGAA
GAACCTGAATTTCTGGGTGCTCTCTTCTTCTACCTATGTTGTGAATCTGGCGACGAAACCAATCTCGGTACCAACCAATCTAGCAATATCGGTAGC
CAAAGGTGGCTTAGCAGTAACGTAGTCTAATAAGGTCTTCAATTTACCAGACATCTTGCAATCAAAAGCATTGTTTCCAAGTCATAGTTGAGACCTTCTGG
AACAGAGACAATACCATCAACACCACCCAAAACCTCTCTGTTAGCCATCATCAACTTGATAGCTTGGTATTCTGAGACAGAACGTTCAACACCGATTTTGAA
ATCTTCATCAGTAGACATGTGTGGTTGAGCGTGCTCAAAATGATAGAAGTGTGACCTTGGTATGGAGCGTTCAATTTAATACGCCAGGTGACGTTAACGAA
ACCACCGGATAATCTCTTGACACCAGAAGTGAACATCTAAAGACAATGCTTGGTCAAAATAGGTGATTAAACCGCTTCTAGTCTTCAAGTCAAAGGCCAT
TGTTTTATATTTGTTGTAAGGATAGATAATTACTTCTTGTATGATCTGTAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAATTTGAAAAACTACGAATTAGAAA

AGACCAAATATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAACTAAACCACCCCTTGGTT
AGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACACGATTTCGGACAATTCTGTTTGAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTGTCTCT
GGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACC
TTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTCAGTTTTGTCTTTTTGCAAAACACAGTTTATT
CCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTAAAGCTGGCATCCAGAAAAAAGAAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTACCAACCATCAGT
TCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAAT
GATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGAAAAAAAGGT
TGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAA
ATTCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTTAAAAACCAAGAAGCTTAGTTTGAATAAACACACATAAAACAAACAAATGCATATCAGAAACCCATA
TAGAACTCCAATTGACTACCAAGCTTTGTCTGAAGCTTTCCACCATTTGAAGCCATTGTTTCCGTTAACGCTGATGGTACCTCCTCAGTTGACTTGACCAT
TCCAGAAGCCCAAAGAGCTTTTACCGCTGCCCTTTTGCACAGAGACTTCGGCTTGACTATGACTATCCCAGAAGATCGTTTGTGTCCAACCGTTCCAAACAG
ATTGAACTACGTTTTGTGGATTGAAGACATTTCAACTACACCAACAAGACTTTGGGTTTATCTGACGACCGTCAATCAAGGGTGTGTATATCGGTACCGG
TGCTTCTGCCATTTACCAATGTGGCTTGCGCCAGATTCAAGGCTTGGTCCATGGTGGTACTGAAGTTGAAAGAAAGTGTATCGACACTGCTAGATTAAA
CGTTGTGTCTAACAACTTGCAAGATCGTCTATCCATCTTGGAACCTCTATTGACGGTCCAATTTTAGTCCCAATTTTGAAGCTACCGAAGAATACGAATA
CGAATTCACCATGTGTAACCCACCTTTCTACGATGGTGCCGTGACATGCAAACTAGCGATGCTGCAAGGGTTTTGGTTTCGGTGTGGTGTCTCCACTC
TGGTACAGTCATCGAAATGTCTACTGAAGGTGGTGAATCCGCTTTCTGTTGGCTCAAATGGTTAGAGAATCTCTTAAGTTGAGAACAGATGTAGATGGTACAC
TTCTAACTTAGGTAAGTTGAAATCTTTGAAGGAAATGTGGGTTTGTGAAGGAATTAGAAATCTCTAATTACGCCATCAACGAATATGTCCAAGGTTCCAC
TAGAAGATACGCTGTGCTTGGAGTTTCACTGATATCCAATTGCCAGAAGAATTGTCCAGACCATCTAATCCTGAATTGTCTCTTTGTTGCGACTACAAGGA
TGACGATGACAAATGAATCGCGTGCATTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCTATTTATTTTTTATAGTTATG
TTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTT
TTGGGACGCTCGAAGATCGCGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGCTGACTGGGAAAACCTG
GCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATGCAACTCAGAAGTTTGACAGCAAGCAAGTTCATCATTGGAACCTAGCCTATTGTTTTAGTTTCACTG
ACAGCGAACTGCCGTACTCGATGCTTTATTTCTACGGTAGAGCGGAAGAACAGATAGGGGCAGCGTGAGAAGAGTTAGAAAGTAAATTTTTATACGCTCTG
AAGTATTCTTATTCATAGGAAATTTTGAAGGTTTTTAGCTCAATAACGGGCTAAGTTATATAAGGTGTTACGCGATTTTCTTGTATGTATACCTCTTC
TCTGAGGAATGGTACTACTGTCTGATGTAGGCTCCTTAAATGGTGGGCAAGAATAACTTATCGATATTTGTATATTGGTCTTGGAGTTACACCAGTAAT
GCCTGTTTAAGACCATCAGTTAACTCTAGTATTATTTGGTCTTGGCTACTGGCCGTTTGCTATTATTCAAGTCTTTTGTGCTTCCCGTCGGGTAAGGGAGT
TATTTAGGGATACAGAATCTAACGAAAACCTAAATCTCAATGATTAACCTCTATTTAATCCTTTTTTGAAAGGCAAAAGAGGTCCTTGTCACTTACAACGTT
CTTAGCCAAATTCGCTTATCACTTACTCTTACGATATACAGAAGTAAAAACATATAAAAAAGATGTCTGTTTGTAGCCATCACAAAAGGTATCGCAG

[1311] 서열번호: 29

[1312] TGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCTTGATGATCTGTAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAA
AGACCAAATATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAACTAAACCACCCCTTGGTT
AGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACACGATTTCGGACAATTCTGTTTGAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTGTCTCT
GGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACC
TTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTCAGTTTTGTCTTTTTGCAAAACACAGTTTATT
CCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTAAAGCTGGCATCCAGAAAAAAGAAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTACCAACCATCAGT
TCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAAT
GATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGAAAAAAAGGT
TGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAA
ATTCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTTAAAAACCAAGAAGCTTAGTTTGAATAAACACACATAAAACAAACAAAGGATCCATGATGAAGTTCTG
GAGAAAGTACACACAACAAGAAATGGATGAAAGATTACTGAATCTTTGGAAAGACTTTGAACTACGATAACACTAAGACAATCGGTATTCCAGGTACTAA
GTTGGATGATACAGTTTTCTATGATGATCATTCTTTCGTTAAGCATTACCATACTTGAGAACTTTTATTCAAAACCCAAACCATATCGGTTGTACATACTTA
TGATAAGGCTGATATCTTGTTCGGTGTGATTCGATATCGAAAGAGAATTAATCCAATTGTTAGCAATCGATGTTTTGAACGGTAACGATGAAGAATTTGA
TGGTTACGTTACTCAAGGTGGTACAGAAGCTAACATCCAAGCAATGTGGGTTTACAGAACTACTTCAAGAAAGAAAGAAAGGCTAAGCATGAAGAAATCGC
TATCATCACTTCAGCAGATACACATTACTCTGCATACAAAGGTTTCAGATTTGTTGAACATCGATATTATTAAGGTTCCAGTTGATTTTTATTCAAGAAAAAT
TCAAGAAAAATACATTGGATTCAATTGTTAAAGAAGCTAAAGAAATTTGGTAAAAAGTACTTTCATCGTTATCTCTAACATGGGTACTACAATGTTTGGTTCACT
TGATGATCCAGATTTGTACGCTAACATCTTCGATAAGTACAATTTGGAATACAAAAATCATGTTGATGGTGCATTGTTGGTTTTATATATCCAATTGATAA
TAAGGAATGTAAACTGATTTCTCTAATAAGAAGCTTTCTTCAATCACATTAGATGGTCATAAGATGTTGCAAGCTCCATACGGTACTGGTATCTTCGTTTC
AAGAAAGAAATTTGATCCATAACACTTTGACAAAGGAAGCAACTTACATCGAAAAATTTGGATGTTACATTGTCTGGTTCAAGATCTGGTTCAAATGCTGTGTC
AATTTGGATGGTTTTAGCTTCTTATGGTCCATACGGTTGGATGGAAAAGATTAATAAGTTGAGAAATAGAACTAAATGGTTGTGAAGCAATTGAACGATAT
GAGAATTAATATTACAAGAAGATTCAATGAATATTGTTACAATTGAAGAACAATATGTTAATAAGGAAATCGCTGAAAAGTACTTTTTAGTTCCAGAAGT

TCATAACCCAACTAACAACTGGTACAAGATCGTTGTTATGGAACATGTTGAATTGGATATCTTGAACCTTTGGTTTACGATTGAGAAAAGTTTAATAAGGA
ACATTGTAAGGCAATGCATCATCATCATCATTAACCGCGGTAGCTAAGATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGCTAGGTCC
CTATTTATTTTTTATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTCTTTTTTCTGTACAGACGCGGTACGCATGTAACATTATAC
TGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGAGAGGCGGTTTTCGCTATTGGGCGCTCTT
CCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTCGCTCGGTCGTTCCGGTGTGCGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGG
ATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACG
AGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTCG
TTCCGACCCTGCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGG
TCGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCAGAACCCCCGTTACGCCGACCGCTGCGCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACAG
ACTTATCGCCACTGGCAGCAGCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTAACTACGGCTACA
CTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAACAAACCCGCTGGTAGCG
GTGGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAA
ACTCAGCTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCTTTTAAATTAATAAAGATTAAATCAATCTAAAGTATATATG
AGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCTGTTTATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGT
AGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGC
CAGCCGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCCGCGAGTTA
ATAGTTTGCACAAGCTTGTGTCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTGGTATGGCTTCATTAGCTCCGGTTCACACGATCAAGGCGAG
TTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTATCACTCATGGTTATGG
CAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGTAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGAC
CGAGTTGCTCTTGGCCGCGTCAATACGGGATAATACCGGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGAAAAAGCTTCTTCGGGGGCAAACTCT
CAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGACCCCACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAA
AAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATGAAGCATTATCAGG
GTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAAGGGGTTCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAACGAAGCA
TCTGTGCTTCATTTTGTAGAACAAAAATGCAACGCGAGAGCGCTAATTTTCAAACAAGAAATCTGAGCTGCATTTTACAGAACAGAAATGCAACGCGAAA
GCGCTATTTTACCAACGAAGAATCTGTGCTTCATTTTGTAAAAACAAAATGCAACGCGAGAGCGCTAATTTTCAAACAAAGAATCTGAGCTGCATTTTAA
CAGAACAGAAATGCAACGCGAGAGCGCTATTTTACCAACAAAGAATCTATACTTCTTTTGTCTACAAAAATGCATCCCGAGAGCGCTATTTTCTAACA
AAGCATCTTAGATTACTTTTTTCTCCTTTGTGCGCTCTATAATGCAGTCTCTTGATAACTTTTGCAGTGTAGGTCCGTTAAGGTTAGAAGAAGGCTACTT
TGGTGTCTATTTTCTTCCATAAAAAAAGCCTGACTCCACTTCCCGCGTTTACTGATTACTAGCGAAGCTGCGGGTGCATTTTTCAGATAAAGGCATCC
CCGATTATATTCTATACCGATGTGGATTGCGCATACTTTGTGAACAGAAAGTGATAGCGTTGATGATTCTTCATTGGTCAGAAAAATTGAACGGTTTCTTC
TATTTTGTCTCTATATACTACGTATAGGAAATGTTTACATTTTCTGATTGTTTTCGATTCACTCTATGAATAGTTCTTACTACAATTTTTTGTCTAAAGAG
TAATACTAGAGATAAACATAAAAAATGTAGAGGTCGAGTTTAGATGCAAGTTCAAGGAGCGAAAGGTGGATGGGTAGGTATATAGGGATATAGCACAGAGA
TATATAGCAAAGAGATACTTTTGAGCAATGTTGTGGAAGCGGATTTCGCAATATTTTAGTAGCTCGTTACAGTCCGGTGCCTTTTGGTTTTTGAAGTG
CGTCTTCAGAGCGCTTTTGGTTTTTCAAAGCGCTCTGAAGTTCCTATACTTTCTAGAGAATAGGAACTTCGGAATAGGAACTTCAAAGCGTTTCCGAAAACG
AGCGCTTCCGAAAATGCAACGCGAGCTGCGCACATACAGCTCACTGTTACGTCGCACCTATATCTGCGTGTGCTGTATATATATATACATGAGAAGAAC
GGCATAGTGCCTGTTTATGCTTAAATGCGTACTTATATGCGTCTATTTATGTAGGATGAAAGGTAGTCTAGTACCTCCTGTGATATTATCCCATTCCATGCG
GGGTATCGTATGCTTCTTCAGCACTACCTTTAGCTGTCTATATGCTGCCACTCTCAATTGGATTAGTCTCATCTTCAATGTATCATTTCTTTTGAT
ATTGGATCATACTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAA
AACCTCTGACATGCACTCCCGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGCGGGG
TGTGCGGGCTGGCTTAACATATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGACCATATTTACACCCGCATAGATCCGTCGAGTTCAAGAGAAAAAAAAGA
AAAAGCAAAAAGAAAAAGGAAAGCGCGCTCGTTCAGAATGACAGTATAGAATGATGCATTACCTTGCATCTTCAGTATCATACTGTTCTGTATACATAC
TTACTGACATTATAGGTATACATATATACATATATATATATCGTATGCTGCAGCTTTAAATAATCGGTGTCACTACATAAGAACACCTTTGGTGGAGGG
AACATCGTTGGTACCATTGGGGCAGGTGGCTTCTCTTATGGCAACCGCAAGAGCCTTGAACGCACTCTCACTACGGTGATGATCATTTCTGCTCGCAGACA
ATCAACGTGGAGGGTAATTCTGCTAGCCTCTGCAAGCTTTCAAGAAAAATGCGGGATCATCTCGCAAGAGAGATCTCCTACTTTCTCCCTTTGCAACCAAG
TTCGACAACCTGCGTACGGCTGTTGCAAGATCTACACCGCTCTGGAAGTGCCATCCAAAGGCGCAAAATCCTGATCCAAACCTTTTTACTCCACGCAC
GGCCCTAGGGCCTCTTTAAAGCTTGACCGAGAGCAATCCCGAGTCTTCAGTGGTGTGATGGTCTGATGTGAAGTACCAATGCACTCAACGATTAG
CGACCAGCCGAATGCTTGGCCAGAGCATGTATCATATGGTCCAGAAACCTTACCTGTGTGGACGTTAATCACTTGGGATTGTGTGGCCTGTTCTGTCTAC
TGCTTCTGCCTCTTTTCTGGGAAGATCGAGTGTCTATCGTATAGGGGACACCTTTAAAGAGATCGCAATCTGAATCTTGGTTTTATTGTAATACGCTT
TACTAGGGCTTTCTGCTCTGTCTATCTTGCCTTCGTTTATCTTGCCTGCTCATTTTTTAGTATATTCTTGAAGAAATCACATTACTTTATATAATGTATAA
TTCATTATGTGATAATGCCAATCGCTAAGAAAAAAAAGAGTATCCGCTAGGTGAAAAAAAATGAAAAATCATTACCGAGGCATAAAAAATATAGAG
TGTACTAGAGGAGGCCAAGAGTAATAGAAAAAGAAATTCGGGAAAGGACTGTGTTATGACTTCCCTGACTAATGCCGTGTTCAAACGATACCTGGCAGTG
ACTCCTAGCGCTACCAAGCTCTTAAACAGGGAATTTATGGTGCCTCTCAGTACACGCGCCAGATCTGTTAGCTTGCCTCGTCCCGCGGGTACCCGG

CCAGCGACATGGAGGCCAGAATACCTCCTTGACAGTCTTGACGTGCGCAGCTCAGGGGCATGATGTGACTGTGCCCCGTACATTTAGCCCATACATCCCC
ATGTATAATCATTGTCATCCATACATTTTGATGGCCGCACGGCGCAAGCAAAATACGGCTCCTCGCTGCAGACCTGCGAGCAGGGAAACGCTCCCCCTCA
CAGACGCGTTGAATTGTCCCCACGCCGCGCCCTGTAGAGAAATATAAAAGGTTAGGATTTGCCACTGAGGTTCTTCTTTCATATACTTCTTTTAAAAATCT
TGCTAGGATACAGTTCTCACATCACATCCGAACATAAACACCATGGGTAAAGAAAAGACTACAGTTTCGAGGCCGCGATTAAATTCACATGGATGCTGA
TTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTGCGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGATTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACA
TGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTAC
TCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGGCAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCT
GGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTGATTCCTGTTTGAATTTGCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAA
CGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAGAAATGCATAAGCTTTTGCCATTCTACCGGATTC
AGTCGTCACCTCATGGTGATTTCTCATTGATAACCTTATTTTACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATA
CCAGGATCTTGCCATCCTATGGAATGCCTCGGTGAGTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAA
ATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTCTAATCAGTACTGACAATAAAAAGATTCTGTGTTTCAAGAACTTGTCATTGTATAGTTTCTTTATATT
GTAGTTGTTCTATTTTAATCAATGTTAGCGTGATTTATATTTTTTTTTCGCCCTCGACATCATCTGCCAGATGCGAAGTTAAGTGCAGAGAAAGTAATATCA
TGCGTCAATCGTATGTGAATGCTGGTCGCTATACTGCTGCGATTGCTACTAACGCCGCCATCCAGTGTGCAATTCGCCATTTCAGGCTGCGCAACTGTTGG
GAAGGCGATCGGTGCGGCCCTCTCGCTATTACGCCAGCTGAATTGGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACT
CAAGAATAAGAATTTTCGTTTAAAAACCTAAGAGTCACTTTAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAAATCATAATCATAA
GAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGATTTGACCCTTTCCATCTTTTCGTAAATTTCTGGCAAGGTAGACAAGCCGACAACCTT
GATTGGAGACTTGACCAACCTCTGGCGAAGAATTGTTAATTAAGAGCTCAGATCTTTTTCGCGCCGC

[1313] 서열번호: 30

[1314] GTTTGCAAAAAGAACAAACTGAAAAACCCAGACACGCTCGACTTCCTGTCTTCTATTGATTGCAGCTTCCAATTCGTCACACAACAAGGTCCTAGCGA
CGGCTCACAGGTTTTGTAACAAGCAATCGAAGGTTCTGGAATGGCGGGAAAGGTTTAGTACCACATGCTATGATGCCACTGTGATCTCCAGAGCAAAGTT
CGTTCGATCGTACTGTTACTCTCTCTTTCAAACAGAATTGTCCGAATCGTGTGACAACAACAGCCTGTTCTCACACACTCTTTCTTCTAACCAAGGGGG
TGGTTTAGTTTAGTAGAACCTCGTGAACCTTACATTACATATATATAAACTGCAATAAATGGTCAATGCAAGAAATACATATTGGTCTTTTCTAATTCG
TAGTTTTTCAAGTTCTTAGATGCTTTCTTTTCTCTTTTACAGATCATCAAGGAAGTAATATCTACTTTTTACAACAAATATAAAACA

[1315] 서열번호: 31

[1316] ACAGTTTATCTCGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTAAAGCTGGCATCCAGAAAAAAGAATCCAGCACCAAAATATTGTTTCTTCACC
AACCATCAGTTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCC
TGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTCTTCTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGA
AAAAAAGGTTGAAACAGTTCCCTGAAATTATCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTA
AACTTCTAAATCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTTAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAAACAAACAA

[1317] 서열번호: 32

[1318] GCTGGATTGAGCTGAATGGTGCCAGGTGAGGCTGGGAGGGAGACTAACTCGAAAGTGACGAAGACTCGAAAATTAAGAAAAAGATACTGCAGAAGGCAAG
ATTGAGAATGGAGTAAAGGCAGCGTGGGTCCCTGTGGAACCCGAGTTTCTGCGCCAAGTGGTACCGGTGCGAGTGACGAATTAATCTCTCGATATTT
TCTTAGTATCTCTTTTATATAAGAATATATTTGGAATTGGTAATGCTTATCTTCAATAGTTTCTTAGTGAATGCACACTTAAGAGCAAATTGGCCAAGG
AGTTCTTCGTTGCTTTAATTTATTTCTGGTTATTGTCAATTTATTCATCCATCTCCCCAGGATAGAAGAAATAGTGTAATTTGCTGACAATACATTT
TAACGACGATAACAATAAGCAATTAATAAAATAGCACTACCACCACTCCACTGCTCGTTAGCTATTTCTGTAAAAATAATAAAGATC

[1319] 서열번호: 33

[1320] ATTCGCGCTATCTCGATTTCTACCTATATAGTTAATCTCTGTACAAAAACAATCTTTCCAATATCCATTAATCATAGTATATTATCAGCGTCGGCGATTTT
ACCACGCTTGACAAAAGCCGCGGGCGGGATTCTGTGGGTAGTGGCACCGGCAGTTAATCTAATCAAAGCGCTTGAAGGAAGAGATAGATAATAGAACAAA
GCAATCGCCGCTTTGGACGGCAATATGTTTATCCATTGGTGCGGTGATTGGATATGATTGTCTCCAGTAGTATAAGCAAGCGCCAGATCTGTTTACTGTA
AAATTAAGTGAGTAATCTCGCGGATGTAATGATTTAAGGAATCTGGTTACAGTTTTCACATATATTGTATATAAGGCCATTTGTAATTTCAATAGTTT
AGGATTTTTCTTCTCCCAAAATACTCACTTACTGTGTTACATTACAGAAAGAACAGACAAGAAACCGTCAATAAGAAATATACTAAGAACA

[1321] 서열번호: 34

[1322] CAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAA
TGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTTGCTTCTCTGTTTTGCTCACC
CAGAAACGCTGGTGAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTC
GCCCCGAAGAACGTTTTCAATGATGAGACTTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCA

TACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCA
TGAGTGATAACACTGCGGCCAATTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTG
ATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCG
AACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTGGTTTA
TTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGG
GGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTTGGTAACCTGTGACACCAAGTTTACTCATATATAC
TTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTAAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTAACGTGAGTTTTCGTTCC
ACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGTTGCAAAACAAAAAACCCGCTACCAG
CGGTGGTTTGTGTCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTAGTTCTTCTAGTGTAGCCGT
AGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCTGTTACCAGTGGCTGTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGCTTA
CCGGTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTCCGGCTGAACGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCG
AACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGAGGGTCGGAACAGGAGAGC
GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGG
GGCGGAGCCTATGGA AAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTACATGTCTTTCTCGCTTATCCCTGATT
CTGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCC
CAATACGCAAAACCGCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATATGCAGCTGGATCTTCGAGCGTCCCAAAACCTTCTCAAGCAAGTTTTTCAGTATAATGT
TACATGCGTACACGCGTCTGTACAGAAAAAAGAAAAATTTGAAATATAAATAACGTTCTTAATACTAACATAACTATAAAAAATAAATAGGGACCTAGA
CTTCAGGTGTCTAACTCCTTCTTTTCGGTTAGAGCGGATCTTAGCTAGCCGCGGTACCAAGCTGGTGGATCCTTTGTTGTTTATGTGTGTTTATTCGAA
ACTAAGTTCTTGGTGTTTTAAACTAAAAAAGACTAACTATAAAAGTAGAATTTAAGAAGTTTAAAGAAATAGATTTACAGAATTACAATCAATACCTACC
GTCTTTATATACTTATTAGTCAAGTAGGGGAATAATTTACGGAACTGGTTTCAACCTTTTTTTTCAGCTTTTTCCAAATCAGAGAGAGCAGAAGGTAATAG
AAGGTGTAAGAAAATGAGATAGATACATGCGTGGGTCAATTGCCTTGTGTATCATTTACTCCAGGCAGGTGCATCACTCCATTGAGGTTGTGCCCGTTTT
TTGCCGTGTTGTGCCCTGTTCTCTGTAGTTGCGCTAAGAGAATGGACCTATGAACGTGATGGTGGTGAAGAAAAAATATTTGGTGTGGGATTCTTTTT
TTTTCTGGATGCCAGCTTAAAAAGCGGGCTCCATTATATTAGTGGATGCCAGGAATAAACTGTTGTTTGCAAAAAGAACAAAACCTGAAAAACCCAGACAC
GCTCGACTTCTGTCTTCTATTGATTGCAGCTTCCAATTTCTGCACACAACAAGGTCTTAGCGACGGCTCACAGGTTTTGTAAACAGCAATCGAAGGTTCT
GGAATGGCGGGAAGGGTTAGTACCACATGCTATGATGCCACTGTGATCTCCAGAGCAAAAGTTCGTTGATCGTACTGTTACTCTCTCTTTCAAACAG
AATTGTCCGAATCGTGTGACAACAACAGCCTGTTCTCACACACTCTTTTCTTCTAACCAAGGGGGTGGTTAGTTTAGTAGAACCTCGTGAACCTTACATTT
ACATATATATAAACTTGCATAAATTGGTCAATGCAAGAAATACATATTTGGTCTTTTCTAATTCGTAGTTTTTCAAGTTCTTAGATGCTTTCTTTTCTCTT
TTTTACAGATCATCAAGGAAGTAATTAATCTACTTTTTTACAACAATATAAAACAGCGGCCGCAAAAGATCTGAGCTCTTAATTAACAATCTCTCGCCAGAGG
TTTGGTCAAGTCTCAATCAAGGTTGTGCGCTGTCTACCTTGCAGAAATTTACGAAAAGATGGAAGGGTCAAACTGTTGGTAGATACGTTGTTGACAC
TTCTAAATAAGCGAATTTCTTATGATTTATGATTTTTATTATTAATAAGTTATAAAAAAATAAGTGTATACAAATTTTAAAGTGACTCTTAGGTTTTAAA
ACGAAAAATCTTATTCTTGAGTAACTCTTCTCTGATAGGTGAGTTGCTTTCTCAGGTATAGCATGAGGTGCTCCAATTCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGG
CCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCTGAATGGCGAATTCGACACTGGATGGCGGCGTTAGTATCGAATCGACAGCAGTATAGCGACCAGCA
TTCACATACGATTGACGCATGATTAATCTTCTGCGCACTTAACCTCGCATCTGGGCAGATGATGTCGAGGCGAAAAAATAAATACAGCTAACATTTG
ATTAATAAGAACAACTACAATATAAAAAAATATACAAATGACAAGTTCTTGAACAAGAATCTTTTTATTGTCTAGTACTGATTAGAAAACTCATCGAG
CATCAATGAACTGCAATTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTTGAAGAAAGCGGTTTCTGTAATGAAGGAGAAAACTACCGAGGCAGTTCCA
TAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACTATTAATTTCCCTCGTCAAAAAATAAGGTTATCAAGTGAGAA
ATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGCTTATGCATTTCTTTCCAGACTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATC
ACTCGCATCAACCAACCGTTATTCAATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCTGTTAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAA
CCGGCGCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTACCTGAATCAGGATATCTTCTAATACCTGGAATGCTGTTTTGCGGGGATCGCAGTGGTGAG
TAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTCGGAAGAGGCATAAATCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATT
GGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACCTGCGCATCGGGCTCCCATACAATCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATCGCGAGC
CCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGGCTCGAAACGTGAGTCTTTTCTTACCCATGGTTGTTTATGTTGCGATGTGATG
TGAGAACTGTATCCTAGCAAGATTTTAAAGGAAGTATATGAAAGAAGAACCTCAGTGGCAAACTCTAACCTTTTATATTTCTCTACAGGGGCGGGCGTGG
GGACAATTCAACGCGTCTGTGAGGGGAGCGTTTCCCTGCTCGCAGGTCTGCAGCGAGGAGCGTAATTTTTGCTTCCGCGCGTGGCGCCATCAAAATGTATG
GATGCAAAATGATTATACATGGGGATGTATGGGCTAAATGTACGGGCGACAGTCACATCATGCCCCGAGCTGCGCACGTCAGACTGTCAAGGAGGGTATTC
TGGGCTCCATGTGCTGGCGGGTGACCCGGCGGGGACGAGGCAAGCTAAACAGATCTGGCGCGTGTACTGAGAGTGACCCATAAATCCCGTTTTAAGAG
CTTGGTGAGCGTATGAGTCACTGCCAGGTATCGTTGAACACGGCATTAGTCAGGGAAGTCATAACACAGTCTTTCCCGCAATTTTCTTTTCTATTACT
CTTGGCTCCTCTAGTACACTCTATATTTTTTATGCCTCGGTAATGATTTTCATTTTTTTTTTCCACCTAGCGGATGACTCTTTTTTTTCTTAGCGATT
GGCATTATCATAATGAATTATACATTATATAAGTAATGTGATTTCTTGAAGATATACTAAAAATGAGCAGGCAAGATAACGAAGGCAAGATGAC
AGAGCAGAAAGCCCTAGTAAAGCGTATTACAAATGAACCAAGATTCAGATTGCGATCTCTTTAAAGGGTGGTCCCTAGCGATAGAGCACTCGATCTTCCC
AGAAAAAGAGGCAGAAGCAGTAGCAGAACAGGCCACACAATCGCAAGTGATTAACGTCCACACAGGTATAGGGTTTCTGGACCATATGATACATGCTCTGGC

CAAGCATTCGGCTGGTCGCTAATCGTTGAGTGCATTGGTGACTTACACATAGACGACCATCACACCACTGAAGACTGCGGGATTGCTCTCGGTCAAGCTTT
TAAAGAGGCCCTAGGGGCGGTGCGTGGAGTAAAAAGGTTTGGATCAGGATTTGCGCCTTTGGATGAGGCATTTCCAGAGCGGTGGTAGATCTTTCGAACAG
GCCGTACGCAGTTGTGAACTTGGTTTGCAAAGGGAGAAAGTAGGAGATCTCTCTTGCAGAGATGATCCCGCATTTTCTTGAAAGCTTGCAGAGGCTAGCAG
AATTACCCTCCACGTTGATTGTCTGCGAGGCAAGAATGATCATCACCGTAGTGAGAGTGCCTTCAAGGCTCTTGCAGTGGCATAAGAGAAGCCACCTCGCC
CAATGGTACCAACGATGTTCCCTCCACCAAGGTTTCTTATGTAGTGACACCGATTATTTAAAGCTGCAGCATACGATATATATACATGTGTATATATGTA
TACCTATGAATGTCAGTAAGTATGTATACGAACAGTATGATACTGAAGATGACAAGGTAATGCATCATTTCTATACGTGTCATTCTGAACGAGGCGCGCTTC
CTTTTTCTTTTTGCTTTTTCTTTTTTTTTCTCTTGAACGACGATCTATGCGGTGTGAAATATGGTGCACCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCGCAT
AGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGA
GCTGCATGTGTGAGAGTTTTCACCGTCATACCGAAACGCGGAGACGAAAGGGCTCGTGATACGCCATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAATAGG
TTTCTTAGTATGATCCAATATCAAAGGAAATGATAGCATTGAAGGATGAGACTAATCCAATTGAGGAGTGGCAGCATATAGAACAGCTAAAGGGTAGTGCTG
AAGGAAGCATACGATACCCCGCATGGAATGGGATAATATCACAGGAGGTACTAGACTACCTTTCATCCTACATAAATAGACGCATATAAGTACGCATTTAAG
CATAAACACGCACTATGCCGTTCTTCTCATGTATATATATATACAGGCAACACGCAGATATAGGTGCGACGTGAACAGTGAGCTGTATGTGCGCAGCTCGCG
TTGCATTTTCGGAAGCGCTCGTTTTCGGAAACGCTTTGAAGTTCCTATTCCGAAGTTCCTATTCTCTAGAAAGTATAGGAACCTCAGAGCGCTTTTGAAAA
CAAAAGCGCTCTGAAGACGCACTTTCAAAAAACCAAAACGACCGGACTGTAAAGCTACTAAAAATATGCGAATACCGCTTCCACAAACATTGCTCAAA
AGTATCTCTTTGCTATATATCTCTGTCTATATCCCTATATAACCTACCCATCCACCTTTTCGCTCCTTGAACCTGCATCTAACTCGACCTCTACATTTTTT
ATGTTTATCTCTAGTATTACTCTTTAGACAAAAAATTGTAGTAAGAACTATTCATAGAGTGAATCGAAAAACAATACGAAAAATGTAAACATTTCTATACGT
AGTATATAGAGACAAAATAGAAGAAACCGTTCATAATTTCTGACCAATGAAGAATCATCAACGCTATCACTTTCTGTTTACAAAGATGCGCAATCCACAT
CGGTATAGAATATAATCGGGATGCCTTTATCTTGAAAAATGCACCCGAGCTTCGCTAGTAATCAGTAAACGCGGGAAGTGGAGTCAGGCTTTTTTTATG
GAAGAGAAAATAGACACCAAGTAGCCTTCTTAACCTTAACGGACCTACAGTGCAAAAAAGTTATCAAGAGACTGCATTATAGAGCGCACAAAGGAGAAAA
AAAGTAATCTAAGATGCTTTGTTAGAAAAATAGCGCTCTCGGGATGCATTTTGTAGAACAAAAAGAGTATAGATTCTTTGTTGGTAAAAATAGCGCTCTC
GCGTTGCATTTCTGTTCTGTAAAAATGCAGCTCAGATTCTTTGTTTGAAAAATTAGCGCTCTCGCGTTGCATTTTGTGTTTACAAAAATGAAGCACAGATTC
TTCGTTGGTAAAAATAGCGCTTTCGCGTTGCATTTCTGTTCTGTAAAAATGCAGCTCAGATTCTTTGTTTGAAAAATTAGCGCTCTCGCGTTGCATTTTGTG
CTACAAAATGAAGCACAGATGCTTCGTT

[1323] 서열번호: 35

[1324] GCTAACAGCGCATTTGCTGGTGACCAATGCGACCAGATGCTCCACGCCAGTCGCGTACCGTCTTCATGGGAGAAAATAATACTGTTGATGGGTGTCTGG
TCAGAGACATCAAGAAATAACGCCGAACATTAGTGACAGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCAGCCCACTGACG
CGTTGCGGAGAGAAGATTGTGACCGCGCTTTACAGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCGTGGCAGCCAGTTGATCGGCGGAGAT
TTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCGCAGTTGTTGTGCCACGCGG
TTGGGAATGTAATTCAGTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCTTTTCGAGAAACGTGGCTGGCTGGTTACCACGCGGGAACGGTCTGATAA
GAGACACCGCATACTCTGCGACATCGTATAACGTTACTGGTTTACATTCACCACCTGAATTGACTCTCTTCCGGGCGCTATCATGCCATACCGCGAAAG
GTTTTGCGCCATTGATGGTGTCCGGATCTCGACGCTCTCCCTTATGCGACTCCTGCATTAGGAAGCAGCCAGTAGTAGGTTGAGGCCGTTGAGCACCGC
CGCCGCAAGGAATGGTGCATGCAAGGAGATGGCGCCACAGTCCCGGCCACGGGCTGCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGTCTATGAGCCGAA
GTGGCGAGCCGATCTTCCCATCGGTGATGTCGGCGATATAGGCGCCAGCAACCGACCTGTGGCGCCGGTATGCCGGCCAGATGCGTCCGGCGTAGCC
TAGGATCGAGATCGATCTCGATCCCGGAAATTAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCTCTAGAAAATAATTTGTTTAACTT
TAAGAAGGAGATACATATGGCAGATCTCAATTGGATATCGGCGGCCACGCGATCGTGACGTCGGTACCCTCGAGTCTGGTAAAGAAACCGTCTGTGCG
AAATTGAACGCCAGCACATGGACTCGTCTACTAGTCGACGCTTAATTAACCTAACTGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAACCCCTTGGGGCTC
TAAACGGTCTTGAGGGGTTTTTGTAGCGAAAGGAGAGTCGACACTGCTTCCGGTAGTCAATAAACCGGTAAACCAGCAATAGACATAAGCGGCTATTT
AACGACCTGCCCTGAACCGACGACCGGTCATCGTGCCGATCTTGCGGCCCTCGGCTTGAACGAATTGTTAGACATTATTGCGGACTACCTTGGTGA
TCTCGCTTTACGTTAGTGACAAATTTCTCAACTGATCTGCGCGGAGGCCAAGCGATCTTCTTGTGTTCAAGATAAGCCTGTCTAGCTTCAAGTATGA
CGGGTGATACTGGGCCGCGAGCGCTCCATTGCCAGTCGCGACGACATCCTCGGCGGATTTTGCCGGTTACTGCGCTGTACCAATGCGGGACAACG
TAAGCACTACATTTGCTCATCGCCAGCCAGTTCGGCGCGAGTTCCATAGCGTTAAGGTTTCAATTTAGCGCCTCAAATAGATCTGTTAGGAACCGGAT
CAAAGAGTTCTCCGCGCTGGACCTACCAAGGCAACGCTATGTCTCTTGCTTTTGTGACAGATAGCCAGATCAATGTGATCGTGGCTGGCTCGAAGA
TACCTGCAAGATGTCATTGCGCTGCCATTCTCAAATTGCAGTTCGCGCTTAGCTGGATAACGCCACGGAATGATGTCGTCGTGCACAACATGGTGA
CTACAGCGCGGAGAAATCTCGCTCTTCCAGGGGAAGCCGAAGTTTCCAAAAGGTCGTTGATCAAAGCTCGCCGCGTTGTTTCAATCAAGCCTTACGTCACCG
TAACAGCAAATCAATATCACTGTGTGGCTTCAGGCGCCATCCACTGCGGAGCCGTACAAATGTACGGCCAGCAACGTCGGTTGAGATGGCGCTCGATGA
CGCCAACTACCTCTGATAGTTGAGTCGATACTTCGGCGATCACCGCTTCCCTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTC
TCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGCCAGCTCACTCGGTGCTACGTCGCGGCGTGAGACTGCGGCGGGCGCTGCGGA
CACATACAAAGTTACCCACAGATTCCGTGGATAAGCAGGGGACTAACATGTGAGGCAAAACAGCAGGGCCGCGCGGTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCC
TCCTGCCAGAGTTACATAAACAGACGCTTTTCCGGTGCATCTGTGGAGCCGTGAGGCTCAACCATGAATCTGACAGTACGGCGAAACCCGACAGGACTT
AAAGATCCCCACCGTTTCCGGCGGTGCTCCCTCTTGCGCTCTCTGTTCCGACCTGCGGTTTACCGGATACCTGTTCCGCTTTCTCCCTTACGGGAAG

TGTGGCGCTTCTCATAGCTACACACTGGTATCTCGGCTCGGTGTAGGTCGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTAAGCAAGAACTCCCCGTTACGCCGACTGC
TGCGCCTTATCCGGTAACGTTCACCTTGTAGTCAACCCGAAAAAGCACGGTAAACGCCACTGGCAGCAGCCATTGGTAACGGGAGTTGCGAGAGGATTTG
TTAGCTAAACACGCGGTTGCTCTTGAAGTGTGCGCCAAAGTCCGGCTACACTGGAAGGACAGATTGGTTGCTGTGCTCTGCGAAAGCCAGTTACCACGGT
TAAGCAGTTCCTCAACTGACTTAACCTTCGATCAAAACACCTCCCCAGGTGGTTTTTTCGTTTACAGGGCAAAAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAA
GAAGATCCTTTGATCTTTTCTACTGAACCGCTCTAGATTTCAGTGCAATTTATCTCTTCAAATGTAGCACCTGAAGTCAGCCCCATACGATATAAGTTGTAA
TTCTCATGTTAGTCATGCCCCGCGCCACCGGAAGGAGCTGACTGGGTTGAAGGCTCTCAAGGGCATCGGTGAGATCCCGGTGCCTAATGAGTGAGCTAAC
TTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCGCTTCCAGTCGGGAAACCTGTGTCGTCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGGGGAGAGCGGTTTGC
GTATTGGGCGCCAGGGTGGTTTTTCTTTTACCAGTGAGACGGCAACAGCTGATTGCCCTTACCAGCTGGCCCTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACG
CTGGTTTGGCCAGCAGGCGAAAATCCTGTTTGTATGGTGGTTAACGGCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCGGTATCGTCGTATCCCACTACCGAGATGTCC
GCACCAACGCGCAGCCCGACTCGGTAATGGCGCGATTGCGCCAGCGCCATCTGATCGTTGGCAACCAGCATCGCAGTGGGAACGATGCCCTCATTACAGC
ATTTGTCATGGTTTGTGAAAACCGGACATGGCACTCCAGTCGCCCTCCCGTTCGGCTATCGGCTGAATTTGATTGCGAGTGAGATATTATGCCAGCCAGCC
AGACGCGACGCGCGAGACAGAACTTAATGGGCC

[1325] 서열번호: 36

[1326] ATCCGGATATAGTTCCTCTTTCAGCAAAAAACCCCTCAAGACCGGTTAGAGGCCCAAGGGTTATGCTAGTTATTGCTCAGCGGTGGCAGCAGCCAACT
CAGCTTCCTTTGCGGCTTTGTTAGCAGCCGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCAGTGGCGCCGAAGCTTGTGACGGAGCTCGAATTCGGATCCG
CGACCATTTGCTGTCCACAGTCATGCTAGCCATATGGCTGCCGCGCGCACAGGCCGCTGCTGTGATGATGATGATGGTGTGCTGCCATGGTATAT
CTCCTTCTTAAAGTTAAACAAAATTATTTCTAGAGGGGAATTGTATCCGCTCACAATTCCTTATAGTGAGTCGTATTAATTTGCGGGATCGAGATCTCG
ATCCTCTACGCCGAGCATCGTGGCCGGCATCCGCGGCCACAGGTGCGGTTGCTGGCGCTATATCGCCGACATACCGATGGGAAGATCGGGCTCGC
CACTTCGGGCTCATGAGCGCTTTTTCGGCGTGGGTATGGTGGCAGGCCCGTGGCCGGGGACTGTTGGGCGCCATCTCCTTGATGACCATTCCTTGCG
GCGGCGGTGCTCAACGGCTCAACCTACTACTGGGTGCTTCTAATGCAGGAGTCGCATAAGGGAGAGCGTCGAGATCCCGACACCATCGAATGGCGCAA
AACCTTTGCGGTATGGCATGATAGCGCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGTGGTGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGAGAGTATGCCGGTGT
CTCTTATCAGACCGTTTCCCGCTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTTCGCAAAACGCGGGAAGGTGAAGCGCGGATGGCGAGCTGAATACATTC
CAACCGGTGGCACAACAACTGGCGGGCAACAGTCGTTGCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACGCGCGCTCGCAAATTTGTCGCGCGAT
TAAATCTCGCGCGATCAACTGGGTGCCAGCGTGGTGGTGTGATGGTAGAACGAAGCGCGTCGAAGCTGTAAAGCGCGGTGCACAATCTTCTCGCGCA
ACGCGTCAGTGGGTGATCATTAATATCCGCTGGATGACCAGGATGCCATTGCTGTGGAAGCTGCCTGCACTAATGTTCCGCGCTTATTTCTTGATGTCTC
TGACCAGACACCATCAACAGTATTATTTCTCCATGAAGACGGTACGCGACTGGCGGTGGAGCATCTGGTGCATTGGGTACACAGCAATCGCGCTGTT
AGCGGGCCCATTAAGTTCTGTCTCGCGCGCTCTGCGTCTGGTGGTGGCATAAATATCTCACTCGCAATCAAATTCAGCCGATAGCGGAACGGGAAGCGCA
CTGGAGTGCCATGTCGGGTTTCAACAAACCATGCAATGCTGAATGAGGGCATCGTTCCCACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGGCGCTGGGCGC
AATGCGCGCATACCGAGTCCGGGTGCGGCTGGTGGGATATCTCGGTAGTGGGATACGACGATACCGAAGACAGCTCATGTTATATCCCGCGTTAAC
CACCATCAACAGGATTTTCGCTGTGGGGCAACAGCGTGGACCGTCTGCTGCAACTCTCTCAGGGCCAGCGGTGAAGGGAATCAGCTGTTGCCGCT
CTCACTGGTGAAGAAAAACACCCCTGGCGCCCAATACGCAAAACCGCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCG
ACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTAAGTTAGCTACTCATTAGGCACCGGATCTCGACCGATGCCCTTGAGAGCTTCAACCCAGTCA
GCTCCTTCCGGTGGGCGCGGGCATGACTATCGTCGCCCACTTATGACTGTCTTCTTTATCATGCAACTCGTAGGACAGGTGCCGCGAGCGCTCTGGGTCA
TTTTCGGCGAGGACCGCTTTCGCTGGAGCGCGACGATGATCGGCTGTGCTTGGGTTATTCGAATCTTGCACGCCCTCGCTCAAGCCTTCGTCAGTGGTC
CCGCCACAAACGTTTCGGCGAGAAGCAGGCCATTATCGCGCATGGCGCCCCACGGTGGCGATGATCGTCTCTGTGCTTGGAGACCGCGTAGGCT
GGCGGGTTGCCCTTACTGGTTAGCAGAAATGAAATCACCAGATACGCGAGCGAACGTGAAGCGACTGTGCTGCAAAACGCTTGCAGCTGAGCAACAACATGAA
TGGTCTTCCGTTTCCGTGTTTCGTAAGTCTGGAACGCGGAAGTCAGCGCCTGCACCATTAATGTTCCGGATCTGCATCGCAGGATGCTGCTGGCTACCCT
GTGGAACACCTACATCTGTATTAACGAAGCGCTGGCATTGACCTGAGTGATTTTCTCTGGTCCCGCCGATCCATACCGCCAGTTGTTTACCCTCACAAC
GTTCCAGTAACCGGGCATGTTATCATCAGTAACCCGATCTGAGCATCTCTCTCGTTTCATCGGTATCATTACCCCCATGAACAGAAATCCCCCTTACA
CGGAGGCATCAGTGACCAACAGGAAAAACCGCCCTTAACATGGCCGCTTATCAGAAGCCAGACATTAACGCTTCTGGAGAACTCAACGAGCTGGACG
CGGATGAACAGGCAGACATCTGTGAATCGCTTACGACCACGCTGATGAGCTTTACCGCAGCTGCCTCGCGGTTTCGGTGATGACGGTGAACCTCTGAC
ACATGCACTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGCG
CAGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGAGTGATACTGGCTTAACATGCGGCATCAGAGCAGATTGTAAGTGAAGTGCACCATATATGCGGTGTGAA
ATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAAATACCGCATCAGCGGCTCTTCCGCTTCTCGCTCACTGACTCGTGCCTCGGTGCTTCCGCTGCGGCGAGCGGTA
TCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGAGGAAAGACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAA
AAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA
AGATACAGGCGTTTCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCTGTTCCGACCTGCCGTTACCGGATACCTGTCCGCTTCTCTCCTTCGGAAGCGGTG
GCGCTTCTCATAGCTCAGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCGTTACGCCGACCGCTGC
GCCTTATCCGGTAACATCTGTGTTAGTCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTA
GGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGAAAA

[illegible]

ATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCTAAAGGGAGCCCCGATTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAG
AAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACAGCTGCGCGTAACCACCACCCGCCGCTTAATGCGCCGCT
ACAGGGCGCGTCCCATTTCGCCA

- [1329] 서열번호: 38
- [1330] TACCCATACGACGTTCCAGACTACGCC
- [1331] 서열번호: 39
- [1332] YPYDVPDYA
- [1333] 서열번호: 40
- [1334] GAACAAAAGTTAATTTCTGAAGAAGATTTGGAA
- [1335] 서열번호: 41
- [1336] EQKLISEEDL
- [1337] 서열번호: 42
- [1338] GACTACAAGGATGACGATGACAAA
- [1339] 서열번호: 43
- [1340] DYKDDDDK
- [1341] 서열번호: 44
- [1342] GGTAAGCCAATTCCAATCCTTTGTTGGGTTTGGACTCCACC
- [1343] 서열번호: 45
- [1344] GKPIPNPLLGLDST
- [1345] 서열번호: 46
- [1346] CATCATCATCATCATCAT
- [1347] 서열번호: 47
- [1348] HHHHHH
- [1349] 서열번호: 48
- [1350] ATGGCGTTCGATCTCAAGACTGAAGACGGCCTCATCACATATCTCACTAAACATCTTTCTTTGGACGTCGACACGAGCGGAGTGAAGCGCCTTAGCGGAGGC
TTTGTCAATGTAACCTGGCGCATTAAGCTCAATGCTCCTTATCAAGGTCATACGAGCATCATCCTGAAGCATGCTCAGCCGCACATGTCTACGGATGAGGAT
TTTAAGATAGGTGTAGAAGCTTCGGTTTACGAATACCAGGCTATCAAGCTCATGATGGCCAAATCGGAGGTTCTGGGAGGCGTGATGGCATAGTTTCTGTG
CCAGAAGGCCTGAACCTACGACTTAGAGAATAATGCATTGATCATGCAAGATGTCGGGAAGATGAAGACCCCTTTAGATTATGTCACCGCCAAACGCCACTT
GCGACGATATAGCCGCCTTGTGGACAGAAATTGGGGGTTCTGTTGCCAGACTCCATAACATAGGCCGCGAGAGGCGAGACGATCCTGAGTTCAAATTC
TTCTCTGGAAATATTGTGCGAAGGACGACTTCAGACCAGCTGTATCAAACCATCATACCCAACGAGCGAAATATGGCGTCGATGACCCCTTGCTGCCTACT
GTGGTTAAGGACCTTGTGGACGATGTATGCACAGCGAAGAGACCCCTTGTCATGGCGGACCTGTGGAGTGGAAATATTCTTCTCCAGTTGGAGGAGGGAAAC
CCATCGAAGCTGCAGAAGATATATCCTGGATTGGGAACCTTGCAAGTACGGCCCAGCGTCGTTGGACCTGGGCTATTTCTTGGGTGACTGCTATTTGATA
TCCCGCTTTCAAGACGAGCAGGTCGGTACGACGATGCGGCAAGCCTACTTGCAAAGCTATGCGCGTACGAGCAAGCATTTCGATCAACTACGCCAAAGTCACT
GCAGGTATTGCTGCTCATATTGTGATGTGGACCGACTTTATGCAGTGGGGGAGCGAGGAAGAAAGGATAAATTTGTGAAAAAGGGGTAGCTGCCTTTTAC
GACGCCAGGGGAACAACGACAATGGGGAAATTACGTCTACCTTACTGAAGGAATCATCCACTGCGTAA
- [1351] 서열번호: 49
- [1352] MAFDLKTEDGLITYLTKHLSLDVDTSGVKRLSGGFVNVWTRIKLNAPYQGHTSIILKHAQPHMSTDEDFKIGVERSVYEQAIKLMMANREVLGGVDGIVSV
PEGLNYDLENNALIMQDVGKMKTLLDYVTAKPPLATDIARLVGTEIGGFVARLHNI GRERRDDPEFKFFSGNIVGRTTSDQLYQTIIPNAAKYGVDDPLLPT
VVKDLVDDVMHSEETLVMA DLWSGNILLQLEEGNPSKLQKIYILDWELCKYGPASLDLGYFLGDCYLISRFQDEQVGTMRQAYLQSYARTSKHSINYAKVT
AGIAAHI VMWTFMQWGSEERIN FVKKGVAAFHDARGNNDNGEITSTLLKESSTA

[1353] 서열번호: 50

[1354] CGAGATCTTTGTGTTTCGGTTACCCGGCTCAGATCCTAACTTCTTCTTTTGGTATGTTTATTCGTATAAGTTACTGTTGTCCACAGGCAATACTCTGCAGAAA
ATTAACACGGCATTAATGCTAGGACAACAGAATTGTTACTACTGTATGTGCGATAGTTGATAACTGCAACATTATGCCCGGTATATTCTCAAAAAACCTTA
TTACTGCATACGAAGAAATCGCAAGAGAAATCTTTCGGTTTGGAAAAGCTCACTGTGAGGTTCTTGGAGCCAATAGTAATACAGCACAATCCAAGGAAAAA
TCTGGCCTATATGCAAGGAAGGAGAGATAGTCAAAAGCATTCTTCCCCTAGAAGTTGGTGCATATATGGCATCGTTAAACATATTACCCCCAAAATTTCT
TCTCTAAACGATGTGCTTGGCCTTTGTTTGGTTTTTGATGTGCGTCGTTTGAAGCCCCCTGCGGAAAATCGAGATCGCCGAATGGCAGCGGAGGAAGGA
AATAAGGTTTAAAGGCACTGAAACAATAGGCAAGAAGTAGGCGAGAGCCGACATACGAGACTAAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGAT
GAGCGACCTCATGTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTAAACCTAAGAGTCACTTTAAATTT
TGTATACACTTATTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTAACAACGTATCTACCAACGGAAT
GCGTGCAGATTCAATTGTGCATCGTCATCCTTAGTCTTCAGCAACACATGGGTATGAAATAGAAACTTCTTCAGCCAATGCTTTAATCTTCATCATGATTG
CAACATTTCTTCAGTTGTAGTTCTTGGATTAATTGAACACAATCTAATAACAACCTTTTCTTCAATTCTGTAGTAGATAACATAGCGAAACCTCTATGTGT
GATTTCTTAACCAATTTCTTATTAATTTCAATTAATAGTATCTGTTGATGCCAATTCAGATGGAATGTATCTAAAAGTAACGATACCCAATTGAGCTGGTGT
AACAACCTTCCAATCTTTTGCTTTACCCAAAATGCTTCAACTGTCTGCTAACATGATACCATGATCGATTGCTTGTCTAAAAGCAGCAACACCGGAAAAAC
TTTAAAAGACAACCAACCTTCAAAGCTCTGAATCTTCTTGACAATTCGATACCACATTCACCGAAATTAATTTACCTTCAACGTTAGTTTCTGAATCCTT
GATGTATTCTGGCATCATTTAAAAGTCTTTGACAAATATTGAGAGTTCTGATCAAAACACAACCAACATCGTATGGTTGGAACAACCACTTATGTGGATC
TAAAGTCAAAGAATCTGCTCTATGAATACCTTGCAACATAGCTGAACCCCTTTTCAGACAAGATAGCTGGAGCACCATAAGAACCATCAGCATGCAACCAAC
ATCTTCATCGTTACACAAATCTGCTAATTCGTTCAAAGAATCAACAGCACCACAATTTGTAGTACCAGCATTTGCAATAACACAGAATGGCTTTTACCCCT
AGTTCTATCTTCTTAATTTGTTTCTTCAAAGCTGAAACAGAGATTCTCAATGTTCATCTGTTTCGATTCTACAGATTTGATGATGTTTAAACCTAAAAAC
CTTCAATGCTCTATCAACTGAGAAATGTGTTTGTATCAGAGAAGTAAACAACAGCATTTCGATATCGTTGTTCAACTTAGCCTGTCTTGCACAGTCAAAGC
TGTCAAATTTGCCATTGAACCACCAGAAACAAATAAACCTTCAGCTGAATCTGGAACCAACATAGATTTCAACCAATTAATTGTAGTCAATTCGATTG
TTCAGCACCTGCACCAGCAATCCATGCAGTTGGAACCAATTAACCAAGCAAGCAAGAAATCTGCAACAACCAACGTAATTTATTTGGACCTGGAACAAA
AGCCAAGAAATGTGGATGATCAACATGTGTAATTTGATTAAAAACGTTTCTGTTCAAGAAATGCAACAATTCCTTTGGATCTGAACCATTTTCTGGGATAGA
TTCAGTCAACTTATTTCTCAAGATATCAGAATCGATTGTTTCTGAACTGGCTTAGACTTCAATGGTTCATGTGATCGATGATCAATCAACTGCTTGGTA
ACCCAATTGTCTCATTTCTTCAGCTGCAATTGCAATTTTCAGACATTTGTTTATATTTGTTGTAAGTAGATAATTACTTCTTGATGATCTGTAAAA
AAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTGAAAACTACGAATTAGAAAAAGCAAAATATGTATTTCTTGCAATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGT
AAATGTAAGTTTACGAGGTTCTACTAACTAAACACCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTGTTGTGCACAGATTCCGACAATT
CTGTTTGAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTGTCTGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCTTTCCCGCCATTCC
AGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTGTGTGACGAAATGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGC
GTGCTCGGGTTTTTTCAGTTTGTCTTTTTGCAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAA
AAAAAGAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCAACCAACCATCAGTTCATAGGTCCTTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAA
AAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTATTTCTTACACCTT
CTATTACCTTCTGCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGAAAAAAAGGTTGAAACAGTTCCTGAAATTAATCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGAC
GGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAACTTCTTAAATCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTAGTTTTAAACACCAAGAACTTAGT
TTCGAATAAACACACATAAACAAACAAAATGGCTTCTAGTTCTCCGATGTCTTCGTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTGGTGCCTTGTATATCTTCAGAGA
CCAATTATTCGTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTCCACTACGAAGCTGCCAACGGTTCCGCTAACCCAAGAGACTTCATCGCCAAGATGAAACA
AGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTACGGTCTCAAACCTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTCGTTTGGCTAAGGAAGCTAAGCAAAAGTTCGGTCTAGC
CTCCTTGGTTTGTGATCCAGAAGAATACGATTTGAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTCTTCGTCGTTGCTACCTATGGTGAAGGTGA
ACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATTTCTCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTGAGGTTGAAGTACGTTGTTTT
TGGTCTGGGTAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAAGTGTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGA
AGGTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAAGACTACTTGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTGAAGAAGGTCAAGGTGG
TGACTCCGCTGATTTCGTCGTTTCCGAATTGGAATCTCACCCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTCTGCTAGAGCTTTAACCAAAAACCAAGGGTAT
TCACGACGCTAAGAATCCTTTTGTGCTCCAATTGCGGTTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAAAAGTGTGTCACGTCGAATTCACATTGA
AGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGTGACCAGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTTGTTGTGTGTTTTAGGTTTAGCTGA
AAAGAGAGATGCTGTCATCTCCATTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCACTACTTACGGTGTGTGTTGAGACACTACAT
TGACATCTCTGCTGTGCGCGGTAGACAAATCTGGGTACTTTGTCCAAATTCGCTCCAACCCAGAAAGCTGAAGCTTTCTTGAGAACTTGAACACTAACAA
GGAAGAATACCACAACGTCGTCGCTAACGGTTGTTGAAATTTGGGTGAAATTTTGCAAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCCCAACCTACTGCCAA
CACCACCAATGGCAATTCATTCGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACTCTATCTCTTCTCCCAAAAATTCATCCAAA
CACCATCCACGCTACCGTTGTTGTGCTCAAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTACGGTGTGCGTAGTAACCTTCTGTTGAA
TTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACAGTTCCATACATCACTCAAATGGCGAACAAGAGTGGTGTCCCGGAATACTTGATTGCTGGTCCACGTGGTTC
TTACAAGACTGAATCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGG

TACTGGTGTGCCCCATTAGAGGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATCCATCGAAAAGAACGGTCTGACTCTTTGGCTGACTGGGGTCG
TATTTCTTGTCTACGGTTGTAGAAGATCCGACGAAGACTTCTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGGGTAAGTTCAAGTTGCA
CTGTGCTTTCTCCAGACAAAACCTACAAGCCAGACGGTTCTAAGATTTACGTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATGCCATCTTAAA
CGGTAAGGGTTACGTCTACATCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAGCCAAAGGTGGTCCGG
TCCAGTTGAAGGTGTGCTGAAGTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTCTGAACAAAAGTTAATTTCTGAAGAAGATTTGGA
ATGAATCGCGTGCATTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCTATTTATTTTTTATAGTTATGTAGTATTAAGA
ACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTGGGACGCTCG
AAGATCGCGTCCCAATTGCGCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCCTGC
AGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACCACTTTTCAATGAAACGGATATTGATATGCTAGTAAAAGGACGAGCTCAAGAGCGAAAATATAAGTAAAGAATTGGA
GTGCACTTGCTCCATGCAGCAAGATTTTATATGAGTCTTTTTTATCTTTTACTTTTTACATTACAGATATGCACTTTATGAAAATTTAACGAGGTGGA
AGCCGGATAATCAACCAAAATCAGGCACGAAGGCACACTCGTATATGCATGTTGTTGAAACTCTGTTACGCTGAACTAACAATCACACATGTAGAGGTACC
GGGAAAAGTTGCGACCCCATGGAAGGTGATCTCTTCGTTTGGCTTGTGCTGGCGGCATTGCGCTTCTCGCTTATACCCGCTCTTGACGCTCGAGC
TCGTTCAATTGAGATACCTTTATCTTGACATTTTCTGGCTTTTTCTGCTACTCGGGTACATGTAATCATGCACAGAAGGTGCTGTAGGGTGAAAGTTCC
TTTGCTGTCGTTGTTTTTAATGCCAAACTTTCCGGTGATCAATAACCACTC

[1355] 서열번호: 51

[1356] CGGCATGCAAACTCTACACAATTAGCAAGGGCAATCCATATTTTGTCTTTTCGCGCCCTGGAAAGGCCTAAGTAATGTCGTAAACGCATTCTATCTGACT
TCAACTCTCTCTGTGCATTGGTTTGTGCAATCACATTTTACGATACTGCCAGATATATGCAAAAAGAGAAAACCAAGGGACCAGAACAAAGCAAAATTAC
GATATTTCTGAATTCCTTCGTGCTTGACTAAGACAAAGGGATGGACGTAGCGATTTTTAGCGGGCAAGAACTGGTTCCGAAAAAGCACAGGTACACCGAA
CCCTCAGCTAAGGAGGGACAGCACCGATGCGGAAGGACAACTTTCTTTTTCGCTATCACAGTATCTTATCGAGCTAACTATTTTCGACACACATGAAAAAG
CAGAAATATTAACGAAAAAGAAAAGAAAGACCATGTCATGTACGGGCAATCAGAATCTGTAACAAGCGCCATTTTTTTTTCTGTATCGGGCCCTCCTTACTG
CTCTCCTTCGCTGTAACGCGTTATGAAATTAAGTCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGAC
CTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTAAAACTAAGAGTCACTTTAAATTTGTATACACTTATTTTTTTATAACTTATTTAATAAT
AAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTGTTTTATATTTGTTGTAAGTAGAT
AATTACTTCTTGATGATCTGTAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAACTACGAATTAGAAAAAGCAAAATATGTAATTTCTTGCAATTGAC
CAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAATGTAAGTTTACGAGGTTCTACTAACTAAACACCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCT
GTTGTGTGACACGATTTCGACAATTCTGTTTGAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTGTCTTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGT
GGTACTAAACCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTGTGTGAGCAAAATGGAAGCTGCA
ATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAAACACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCC
CGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAGAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTACCAACCATCAGTTTATAGTCCATCTCTTAGCGCAACTA
CAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCGCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCAT
GTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTGATTGGAAAAAGCTGAAAAAAAGGTTGAAACAGTTCCCTGAAATATTCCCC
TACTTGACTAATAAGTATATAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAACTTCTTAAATCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTT
TAGTTTTAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAACAAATGGGAGGTCCGATGAGCGGTTTCCATTCCGGGGAGGCGCTGCTCGGT
GACCTCGCCACCGGTGAGCTGACCAGGCTGTGCGAGGTGGCGGGGCTGACCGAGGCCGACACGGCGGCTACACGGGGGTGCTGATCGAAAGTCTGGGGACG
TCGGCCGACGCGCGTTGTCCTGCCACCCCGTCGCGGACCTTTCTCTCGACGACCACACCCCGTGAGTTCTCCTGGCTTCTGCGGGACGCGCA
CCGCACTGCGGGTCTGGTGAACCGGGTGTCTCAGCGGCGACGCTGCGGGAACCGCGGGCGGCTGCGGGCGGTCCACACCATGGCGGACCGC
TGGGATTCTCCACCGAGCAACTCGACCGGTGAGGACCTGTTCTTCCCTCTCCCCGAGGGCCGCTGGCCCTGTGGTGCGCCCTGGAGCTCCGCTCC
GGTGGGTGCGGGGTGAAGTCTACCTCAACCCCGCGCGAATGGCGCGACCGGGCCGCGAGACGCTACGCGAGGCGTGGCCAGGTGGCCACCTG
CAGGCGTTTCGACGCGTCCCCGGGCGGACGCTTCCCGTTCTCGCCCTGGACCTCGGCGACTGGGACGCCCGCGGGTGAAGATCTACCTCAACACCTC
GGCATGTCCGCCCGGACGCGGGCTCCCTCCCCGATGTCGCCCGACCGAGCGGGAGCAGCTGGAGGAGTTCTTCGCAACCGCGGTGACCTCCCGGCC
CCGGGAGACCCGGGGCCACCGAGACACCGGCGGCTCGCGGGCGCCCGCCTACCTGCCACTCCTTACGGAGACGGCGACCGGGCGGCCAGCGGC
TACACCTCCACGTGCCGTCCGCGACTACGTCCGCGACGCGCGAGGACCGGGCGGTGGCCGTGCTGCGCGAACATGACATGGACAGTGGCGCA
CTGGACCGGGCGCTGGCCCGGTGAGCCCCCGCCGCTGAGTGACGGGTGGGCCTGATCGCTATCTGGCACTGGTCCACCAGCGCGGCCGCGACACGG
GTGACCGTCTACGTCTCTCCGAGGCGTACGAGGTGCGCGCGCCCGCGAGACGCTCCCCACCGCGACCGGGCGCGGCACGGGTGCATCATCATCAT
CATGTAATCGCGTGCATTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTATAGTTATGTAGTATTA
GAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTGGGACGCT
CGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCCT
GCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACGACTCTCTCGAAATTTTTCTTAAACGCTCCTTGTACTGCGTCTAACGCTTTTGCACTTGGATTCTATTATAGG
AAATAGTCTCACTTACTGGGCGACGAATTTTCGCGTTTTGATGAAGCACAGGAAGATTTCTTTTTTTTTTGGCTTCTTGGTTCGTTTTTACGCGCAC
AAATCTAAAAAAGAAATAATTATAACCTAGTCTCGAAAATTTTCATCGATCCATTGTTCTTTTTTCGATTTTTTCAGATCAAAATCTTGTTTCTTTTC

TTGTCTTAGTTTATATTTAAAGATATTTTGATTTTACTCCTGAACTATTTATCTTTCTAAGAAGGCCAGAACACTACAGCTGTTTAAACCGACTACGAAG
TTCTCCATTCTGAACACTAGCCTTCATTTACCAACAGGAAGTAGCGTATATCATTAGTCCTTATTCGAAAAGAGATTGGTAGATATTTATTGTAGTTTGT
GAGAAGGAGAAAATACTGTCATTGGACTGATAGTTAGAGGACATTAACCTCTCTTACGTTTCGCTCA

[1357] 서열번호: 52

[1358] CGAGATCTTTGTGTTTCGGTTACCCGGCTCAGATCCTAACTTCTTCTTTTGGTATGTTTATTCGTATAAGTTACTGTTGTCCACAGGCAATACTCTGCAGAAA
ATTAACACGGCATTAAATGCTAGGACAACCAGAATTGTTACTACTGTATGTGCGATAGTTGATAACTGCAACATTATGCCCGGTATATTCTCAAAAAACCTTA
TTACTGCATACGAAGAAATCGCAAGAGAAATCTTTCGGTTTGAAAAAGCTCACTGTGAGGTTCTTGGAGCCAATAGTAATACAGCACAATCCAAGGAAAA
TCTGGCCTATATGCAAGGAAGGAGAGATAGTCAAAAGCATTCTTTCCCTAGAAAGTTGGTGCATATATGGCATCGTTAAACATATTACCCCCAAAATTCT
TCTCTAACGATGTGCTTGGCCTTTGTTTGGTTTTTGATGTGCGTCGTTTGGGCCCTTGCGGAAAAATCGAGATCGCCGAATGGCACGCGAGGGAAGGGA
AATAAGGTTTAAAGGCACTGAAACAATAGGCAAGAAGTAGGCGAGAGCCGACATACGAGACTAAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGAT
GAGCGACCTCATGTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAAATTTTCGTTTAAAAACCTAAGAGTCACTTTAAAT
TGTATACACTTATTTTTTTTATACTTATTTAATAATAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGCAACAACGTATCTACCAACGGAAT
GCGTGCGATTCAATTTGTCATCGTCATCCTGTAGTCCATTGCGCTTCAATGTTCCTTATTAACCTTTCTCAAATCGTAAACCAAGAGTTCAAGATATCCAA
TTCAACATGTTCCATAACAACGATCTTGTACCAGTTGTTAGTTGGGTTATGAACCTCTGGAATAAAAGTACTTTTCAGCGATTTCCTTATTAACATATTG
TTCTTCAATTGTAACAATATTCATTGAATCTTCTTGTAAATTTAATTCATATCGTTCAATTGCTTACACAACCTTATAGTTCTATTTCTCAACTATT
AATCTTTTCCATCCAACCGTATGGACCATAAGAAGCTAAACCATCCAAATTGCAACAGCATTTGAACAGATCTTGAACAGACAATGTAACATCCAAATT
TTCGATGTAAGTTGCTTCTTTGTCAAAGTGTATGGATCAAATCTTCTTGAACGAAGATACCAGTACCGTATGGAGCTTGCAACATCTTATGACCATC
TAATGTGATTGAAGAAACGTTCTTATTAGAGAAATCAGTTTACATTCTTATTATCAATTGGATATATAAAACCACCAATGCACCATCAACATGAATTTT
GTATTCCAAATTGTACTTATCGAAGATGTTAGCGTACAAATCTGGATCATCACTGAACCAACATTGTAGTACCCATGTTAGAGATAACGATGAAGTACTT
TTTACCAATTTCTTTAGCTTCTTTAACAATTGAATCCAATGTATTTCTTGAATTTTCTTGAATAAAAAATCACTGGAACCTTAATAATATCGATGTTCAA
CAAATCTGAACCTTTGTATGCGAGTAATGTGTATCTGCTGAAGTGATGATAGCGATTCTTCATGCTTAGCCTTTCTTTCTTCTTGAAGTAGTTTCTGTA
AACCACATTTGCTTGGATGTTAGCTTCTGTACCACCTTGAGTAACGTAACCATCAAATCTTCATCGTTACCGTTCAAAACATCGATTGCTAACAATTGGAT
TAATCTCTTTTCGATATCGAATGTACCACCAACAAGATATCAGCCTTATCATAAGTATGACAACCGATATGGTTTGGGTTTTGAATAAAAGTTCTCAAGTA
TGGTGAATGCTTAACGAAGAATGATCATCATAGAAAATGTATCATCAACTTAGTACCTGGAATACCGATTGTCTTAGTGTATCGTAGTTCAAAGTCTT
TTCCAAAGATTCAAGTAATCTTTTCATCCATTCTTGTGTGTGTAATTTCTCCAGAATTCATTGTTTTATTTGTTGTAAAAAGTAGATAAATACTTCCT
TGATGATCTGTAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAATATGTATTTCTGCAATTGACCAATTTATGCA
AGTTTATATATATGTAATGTAAGTTTACGAGGTTCTACTAACTAAACACCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCAC
ACGATTCCGACAATTTCTGTTTGAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAATTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACC
CTTTCCCGCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTGTGTGACGAAATGGAAGCTGCAATCAATAGGAA
GACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTGTCTTTTGAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCGCTTTTTAAG
CTGGCATCCAGAAAAAAAAGAAATCCAGCACCAAAATATTGTTTCTTACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGG
GGCACAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGATGTATCTATCTC
ATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTGATTTGAAAAAGCTGAAAAAAAGGTTGAAACAGTTCCCTGAAATTTATCCCTACTTGACTAA
TAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATCTGTAAATCTATTTCTTAACTTCTTAAATCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTAAAA
CACCAGAATCTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAACAAATGGCTTCTAGTTCTTCCGATGTCTCGTTTTGGGCTAGGTGTTGTTTTGGTGCCTT
GTATATCTTCAGAGACCAATTATTGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTTCCACTACGAAGCCTGCCAACGGTTCCGCTAACCAAGAGACTTCAT
CGCCAAGATGAAACAAGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTACGGTTCTCAAACTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTGCTTTGGCTAAGGAAGCTAAGCA
AAAGTTCCGCTAGCCTCCTTGGTTTGTATCCAGAAGAATACGATTTTGAAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTCTTCGTCGTTGTAC
CTATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATTCTCCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTTT
GAAGTACGTTGTTTTTGGTCTGGGTAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAACTGTTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAAT
CGGTGAAGAGGTGAAGGTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAAGACTACTTGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTGA
AGAAGGTCAAGGTGGTGAATCCGCTGATTTGTCGTTTCCGAATTGGAATCTCACCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTAGAGCTTTAAC
CAAAACCAAGGTTATTCAGACGCTAAGAATCCTTTTGTGCTCCAATTGCGGTTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAACTGTGTCCAGT
CGAATTCAACATTGAAGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGTGACCAGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTTGTTGTGTGT
TTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGAGATGCTGTCTATCTCCATTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCACTACTTACCGTGCTGT
GTTGAGACTACATTGACATCTCTGCTGTGCGCGGTAGACAAATCTGGGTACTTTGTCCAAATTCGCTCCAACCCAGAAAGCTGAAGCTTCTTGTAGAAA
CTTGAACACTAACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGTAACGGTTGTTTGAATTTGGGTGAAATTTTGCAAAATCGTACCGGTAACGACATTACTGTCCC
ACCAACTACTGCCAACACCACCAAAATGGCCAATTCCATTGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACTCTATCTCTTCTTCCC
AAAAATTCATCCAAACACCATCCAGCTACCGTTGTTGTGCTCAAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTACGGTGTGCGTAG
TAACCTCTTGTGTAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACAGTTCCATACATCACTCAAAATGGCGAACAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGC

TGGTCCACGTGGTTCCTTACAAGACTGAATCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCAT
CATGATTGGTCCAGGTACTGGTGTGCCCCATTTCAGAGGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATCCATCGAAAAGAACGGTCTGACTCTTT
GGCTGACTGGGGTCGTATTTCTTGTCTACGGTTGTAGAAGATCCGACGAAGACTTCTTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGGG
TAAGTTCAAGTTGCACGTGTGCTTTCTCCAGACAAAACCTACAAGCCAGACGGTTCTAAGATTTACGTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACATTGC
CGATGCCATCTTAAACGGTAAGGGTTACGCTACATCTCGGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAGC
CAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAAGGTGTTGCTGAAGTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTCTGAACAAAAGTTAATTC
TGAAGAAGATTTGGAATGAATCGCGTGCATTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTATAGTT
ATGTTAGTATTAAGAAGCTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACTTGCTTGAGAAG
GTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCC
TGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACCACCTTTTCAATGAACGGATATTGATATGCTAGTAAAAGGACGAGCTCAAGAGCGAAAAATAT
AAGTAAAGAATTTCGAGTGCACCTTGTCTCCATGCAGCAAGATTTATATGAGTCTTTTTTATCTTTTTTACTTTTTACATTACACGATATGCACTTTATGAAAA
TTTAACGAGGTTGGAAGCCGGATAATCAACCAAAATCAGGCACGAAGGCACACTCGTATATGCATGTTGTTGAAACTCTGTTACGCTGAACATAACAATCACA
CATGTAGAGGTCACCGGAAAAAGTTGCGACCCCATGGAAGGTCGATCTCTCGTTTGGCTTGTGCTGGCTGGCGGCTTGGCTTCTCGCTTATACCCGTC
TCTTGACGCTCGAGCTCGTTCATTGAGATACCTTTATTCTGCACATTTTCTGGCTTTTTCTGCTACTCGGGTACATGTAATCATGCACAGAGGTGCTG
TAGGGTGAAGTTCCCTTTGTGCTGTCGTTTGTTTTAAATGCCAACTTTCCGGTGATCAATAACCACTC

[1359] 서열번호: 53

[1360] CGGCATGCAACATCTACACAATTAGCAAGGGCAATCCATATTTTGTCTTTTCGCGCCCTGGAAAGGCCTAAGTAATGTCGTAACGCATTCTATCTGACT
TCAACTCTCCTCTGTGCATTGGTTTGTGCAAAATCACATTTTACGATACTGCCAGATATATGCAAAAAGAGAAAACCAAGGACCAGAACAAAGCAAAATTAC
GATATTTCTTGAATTCTTTCGTGCTTGACTAAGACAAGGGATGGACGTAGCGATTTTATAGCGGGCCAAGAACTGGTTCCGAAAAAGCACAGGTACACCGAA
CCCTCAGCTAAGGAGGGACAGCACCGATGCGGAAGGACAACTTTCTTTTTGCTATCACAGTATCTTATCGAGCTAACTATTTTCGACACACATGAAAAAG
CAGAAATATTAACGAAAAAGAAAAGAACCATGTATGTACGGGCAATCAGAATCTGTAACAAGCGCCATTTTTTTTTCTGTATCGGGCCCTCCTTACTG
CTCTCCTTCCGTGTAACGCGTTATGAAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGAC
CTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACTAAGAGTCACTTTAAATTTGTATACACTTATTTTTTTATAACTTATTTAATAAT
AAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTGTTTTATATTTGTTGTAAGTAGAT
AATTACTTCTTGATGATCTGTAAGAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAAGACCAATATGTATTTCTTGCATTGAC
CAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAACTAAACCACCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCT
GTTGTTGTACACAGATTCCGACAATTTCTGTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACCTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGT
GGTACTAAACCCCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCA
ATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTGTCTTTTTGCAAAACACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCC
CGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAGAATCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTACCACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTAGCGCAACTA
CAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCAT
GTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTGATTGGAAGAAAGCTGAAAAAAGGTTGAAACAGTTCCCTGAAATTTATCCCC
TACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTTCTGTAATCTATTTCTTAACTTCTTAAATTTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTT
TAGTTTTTAAACACCAAGAACTTAGTTTCAATAAACACACATAAACAAACAAAATGTCCATCGGTGCTGAAATTGACTCTTTGGTTCCAGCTCCACCAGGT
TTGAACGGTACCGTGTGTTTACCCAGCCAAGACTCAAAAGGAATTGTCTAACGGCGATTTGATGCTCACGATGGTCTGTCTTGGCTCAATTGACTCCA
TACGATGTTTTAACCGCTGCTTTGCCATTGCCAGCGCCAGCTTCTAGTACTGGTTTCTGGTGGAGAGAACTGGTCCAGTTATGTCTAAGCTCTTGGCTAAA
GCCAACTACCCATTGTACACCCATTACAAGTATTTAATGTTGTACCACACTCACATTTTACCTTTGTTAGGTCCAAGACCACCTTTGGAATTTCTACCCAC
CCATCTCCATCAAATGCTCCTTGAGATCCTTCTTGACCGATGACTTACCCCATTAAGAACCATCTTGAAACGTTAACGGTAACCGTAACGACACAATCCACT
ATCAGATTGGGTATTGAACCAATTGGTTTCGAAGCCGCTGCTGCTGCCGACCATTAACCAAGCTGCCGTCACCCAATTCATGCACTCTACGAAGCTACT
GAAGTTGGTGCCACTCTAACTTTGTTGCAACACTTCAGAAACGACATGTTGTCGGTCCAGAGACTTACGCTGCCTTGAGAGCTAAGATTCTGAAGGTGAG
CACACCCTCAATCTTTCTTGGCTTTGCACTTGAGCGCGGTCGTGCTACTACCAAGGCTTACTTCTTCCCAATCTTGATGTCTTTGAAGACCGGTCAATCT
ACGACCAAGTTGTTCCGATTCTATCTGCACCTAGCTTTGAAGTCTGAAGTTTGGGGTGCCAAACCATTGCCGCTATGTCGGTCATGGAAGCTTGGATC
GGTCTTACGGTGGTGTGCTAAGACCGAAATGATCTCCGTTGACTGTGTCAACGAAGCTGACTCCAGAATCAAGATCTACGTTAGAATGCCACACACTAGC
TTGAGAAAGGTCAAGAAAGCTTATTGTTTGGGTGGCCGTTTACTGACGAAAAACCAAGGAAGGTTTGAATTTGTTGGATGAATTGTGGAGAAGCTGTTTTT
GGTATCGATGACGAAGATGCTGAATTACCACAAAACCTCTCAGAACTGCTGGTACTATTTTAACTTTGAACATAAGACCAGGTAAGTGGTTCCCGAAGCA
AAGGTCTACTTGCCAGTCAGACACTACTGTGAATCCGACATGCAAAATGGCTCCAGATTACAAACTTTCTTTGGTCTGTTGGGTGGCACAACATGAAAAAG
GACTACTGCAAGCATTTGGAAGACTTATTCCTCACCACCCATTGTCTCTCTACCCGTACCCACACTTTCTTGTCTTTTTCTTACAAGAAGCAAAAGGGT
GTTTACATGACCATGTACTACAACCTTGAGAGTTTATTCTACACACCACCATCATCATTTGAATCGCGTGCATTATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAG
TTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTATAGTTATGTTAGTATTAAGAAGCTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTCTGTACAGAC
GCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCG

서열번호: 54

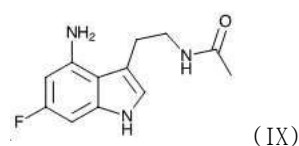
[illegible]

GATCCCCGGGAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTACAGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTTCGAT
TCCTGTTTGTAAATTGTCCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGA
CGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAGAAATGCATAAACTTTTGCATTCTCACCGATTACAGTCGTCACCTCATGGTGATTTCTCACTTGA
TAACCTTATTTTTCACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACGCT
CGGTGAGTTTTCTCCTTACATTACAGAAACGGCTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTGTATGCTCGATGAGTT
TTTCTAAGAATTAATTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTAGAAAAATAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCGGAAAAGTGCCACCTGAAA
TTGTAAACGTTAATATTTTGTAAAAATTCGCGTTAAATTTTGTAAATCAGCTCATTTTTAAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAA
AAGAATAGACCGAGATAGGGTTGAGTGTGTTCAGTTTGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATC
AGGGCGATGGCCACTACGTGAACCATCACCTAATCAAGTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCTAAAGGGAGCCCCGATTTA
GAGCTTGACGGGAAAGCCGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTACAGCTGCGCG
TAACCAACACACCCGCGCGCTTAATGCGCCGTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCA

[1363] 실시예

[1364] 실시예 1 - 제1 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1365] 대장균 균주 E1을 다음과 같이 작제하였다. 플라스미드 클로닝을 위해, 항생제 마커에 의존하여 Top10 또는 XL1-blue 균주를 사용했다. 표준 LB 배지를 배양을 위해 사용했다. 유전자 발현 및 피딩 실험을 위해, 이용된 모 숙주 균주는 BL21(DE3)이었다. 먼저, pET28a(+)의 *NdeI/XhoI* 부위(서열번호: 36) 안으로 인-프레임, HIS 태깅된(서열번호: 46) PfTrpB-BOA9 유전자(서열번호: 1)를 삽입함에 의하여 플라스미드 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS를 생성했다. 두 번째 단계로서, 플라스미드 pCDM4(서열번호: 35)로부터, pCDM4의 *NdeI/XhoI* 부위 안으로 인-프레임, HIS-태깅된(서열번호: 46) BaTDC 유전자(서열번호: 3)를 삽입함에 의하여 플라스미드 pCDM4-BaTDC-HIS를 생성했다. 마지막으로, 플라스미드 pET23a(+)(서열번호: 37)로부터, pET23a(+)(서열번호: 37)의 *NdeI/XhoI* 부위 안으로 인-프레임, HIS-태깅된(서열번호: 46) PsmF 유전자(서열번호: 9)를 삽입함에 의하여 플라스미드 pET23a(+)-PsmF-HIS를 생성했다. 표적 플라스미드 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS, pCDM4-BaTDC-HIS 및 pET23a(+)-PsmF-HIS를 다음과 같이 BL21(DE3) 세포 안으로 형질전환시켰다: pCDM4-BaTDC-HIS를 먼저 BL21(DE3) 안으로 형질전환시키고, 스트렙토마이신을 사용하여 선택된 형질전환체를 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS와 pET23a(+)-PsmF-HIS로 함께 형질전환시켰다. 최종 대장균 균주(Ec-1)는 스트렙토마이신, 암피실린 및 카나마이신으로 선택되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양은 다음과 같이 수행되었다: 종자 배양액을 AMM(Jones 등, 2015, Sci Rep. 5: 11301) 배지에 밤새 접종했다. 그런 다음 밤새 배양액을 Ec-1에 의한 전환을 위해 추가로 0.5%(w/v) 세린, 1M IPTG, 50ug/L 스트렙토마이신, 암피실린 및 카나마이신과 100mg/L 인돌 공급원료(6-플루오로-1H-인돌-4-일아민, www.bldpharm.com)을 함유하는 각각의 AMM 배지 500mL을 함유하는 2개의 플라스크로 분주하였다. 배양액을 24시간 동안 성장시켰다. 그런 다음 배양액을 원심분리(10,000g × 5분)하여 세포 내용물을 제거하고 분비된 유도체를 함유하는 배양 브로쓰를 조합하여 추가 처리 때까지 -80℃에 보관했다. 1.0L의 브로쓰에 10M NaOH 용액을 pH가 ~7에 도달할 때까지 첨가했다. 그 다음 배양액을 에틸 아세테이트(4 x 600ml)로 추출하였다. 유기층을 조합하여 Na₂SO₄로 건조시키고 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄 내 1→2% 메탄올)로 정제하여 연황색 고체로 화합물(7mg)을 얻었다. 정제에 이어서 고해상도 MS(HRMS), ¹H NMR 및 선택적 ¹³C NMR을 수행하여 순도를 평가하고 총량을 추정하고 분자 구조를 확인했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.94 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 21.0, 29.2, 41.9, 87.1 (d, J_{C, F} = 26.1 Hz), 92.6 (d, J_{C, F} = 27.8 Hz), 111.6, 112.4, 120.7, 138.0 (d, J_{C, F} = 15.0 Hz), 141.7 (d, J_{C, F} = 13.2 Hz), 160.7 (d, J_{C, F} = 232.5 Hz), 172.1. HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₄FN₃O [M+H]⁺에 대한 계산치 236.1194, 발견치 236.1189. 순도는 95% w/w로 결정되었다. 이들 데이터는 본 명세서에 제시된 예의 화합물 (IX)의 화학 구조에 상응하는 화학 구조를 확인시켜 준다는 것이 인지된다:



[1366]

[1367] 실로시빈 유도체의 처리 시 세포 생존력의 평가

[1368] 경쟁적 결합 검정에 적합한 리간드 농도를 확립하기 위해, PrestoBlue 검정을 먼저 수행했다. PrestoBlue 검정은 테트라졸륨 염 형성에 기반하여 세포 대사 활성을 측정하고 일상적인 세포 생존력 검정에 선호되는 방법이다 (Terrasso 등, 2017, J Pharmacol Toxicol Methods 83: 72). 이들 검정의 결과는, 부분적으로 최대 1mM 농도의 세포 배양에 대한 임의의 현저한 독성 효과에 대한 사전-스크리닝으로, 대조군 리간드(예를 들어, 실로시빈, 실로신, DMT)와 신규 유도체 둘 모두를 사용하여 수행되었다. 공지된 세포 독소(트립톤 X-100, Pyrgiotakis G. 등, 2009, Ann. Biomed. Eng. 37: 1464-1473)가 독성의 일반적인 지표로 포함되었다. HepG2 세포주와 같은 간단한 시험관내 시스템 내에서 세포 건강에서의 약물-유발된 변화는 일반적으로 약학적 산업에서 제1-라인 스크리닝 접근법으로 채택된다(Weaver 등, 2017, Expert Opin Drug Metab Toxicol 13:767). HepG2는 약물 대사 및 간독성 연구에 가장 일반적으로 사용되는 인간 간종양이다(Donato 등, 2015, Methods Mol Biol 1250: 77). 본 명세서에서, HepG2 세포는 제조업체의 프로토콜을 사용한 표준 절차를 사용하여 배양되었다(ATCC, HB-8065). 간단히 말하면, 세포를 10% 소 태아 혈청이 보충된 이글스 최소 필수 배지에서 배양하고 5% CO₂ 존재 하에 37°C에서 성장시켰다. 세포주로 다양한 화합물을 테스트하기 위해, 세포를 투명한 96웰 배양 플레이트에 웰당 20,000개 세포로 접종했다. 24시간 동안 세포가 부착되고 성장하도록 허용한 후, 화합물을 1 μM, 10 μM, 100 μM 및 1mM로 첨가했다. 메탄올을 0.001, 0.01, 0.1 및 1% 농도에서 비히클로 사용하였다. 독성에 대한 양성 대조군으로 사용된 TritonX 농도는 0.0001, 0.001, 0.01 및 0.1%였다. 제조업체의 프로토콜(ThermoFisher Scientific, P5020)에 따라 PrestoBlue 검정으로 세포 생존 가능성을 입수하기 전에 세포를 화합물과 함께 48시간 동안 인큐베이션했다. PrestoBlue 시약을 세포에 첨가하고 판독하기 전에 1시간 동안 인큐베이션했다. SpectraMax iD3 플레이트 판독기에서 600nm에서의 기준을 사용하여 570nm에서 흡광도 판독을 수행했다. 비-처리된 세포는 100% 생존율로 할당되었다. 막대 그래프는 평균 $\pm$ SD, n=3을 보여준다. 유의성은 2-way ANOVA에 이어 Dunnett의 다중 비교 테스트에 의해 결정되었고 ***($P < 0.0001$), **($P < 0.001$), *($P < 0.005$)로 표시된다. 화학식 (IX)을 갖는 유도체에 대해 얻어진 데이터는 도 15a의 x-축에 "IX"로 표시된다.

[1369] 방사성리간드 수용체 결합 검정.

[1370] 약물 결합의 평가는 모든 약물-표적 상호작용의 특성화에 대한 필수적인 단계이다(Fang 2012, Exp Opin Drug Discov 7:969). 표적에 대한 약물의 결합 친화도는 전통적으로 그의 생체내 효능의 허용가능한 대응물로 간주된다(Núñez 등, 2012, Drug Disc Today 17:10). 대체 또는 변조 결합 검정이라고도 불리는 경쟁 검정은 표적 수용체에서 리간드의 활성을 측정하기 위한 일반적인 접근방식이다(Flanagan 2016, Methods Cell Biol 132: 191). 이들 검정에서 작용제 또는 길항제로 작용하는 표준 방사성리간드는 특정 수용체에 속한다. G 단백질-커플링된 수용체 5-HT_{2A}의 경우에, [³H]케탄세린은 5-HT_{2A} 수용체에서 신규한 약물 후보의 경쟁 활성을 평가하기 위한 경쟁 검정에서 일상적으로 사용되는 잘 확립된 길항제이다(Maguire 등, 2012, Methods Mol Biol 897: 31). 따라서, 5-HT_{2A} 수용체에서 신규한 실로시빈 유도체의 활성을 평가하기 위해, [³H]케탄세린을 사용한 경쟁 검정은 다음과 같이 이용되었다. SPA 비드(RPNQ0010), [³H] 케탄세린(NET1233025UC), 5-HT_{2A}를 함유한 멤브레인(ES-313-M400UA) 및 이소플레이트-96 마이크로플레이트(6005040)는 모두 PerkinElmer에서 구입했다. 방사성 결합 검정은 섬광근접접촉법(SPA)을 사용하여 수행되었다. 포화 결합 검정을 위해, 5-HT_{2A} 수용체를 함유한 10ug의 막의 혼합물을 결합 완충액(50mM Tris-HCl pH7.4, 4mM CaCl₂, 1mM 아스코르브산, 10mM 과질린 HCl)에서 1시간 동안 튜브 회전기에서 실온에서 1mg의 SPA 비드에 사전-커플링시켰다. 사전-커플링 후, 비드와 막을 증가하는 양의 [³H]케탄세린(0.1525nM에서 5nM)을 갖는 이소플레이트-96 마이크로플레이트에 분취하고 어두운 곳에서 실온에서 2시간 동안 진탕하면서 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 샘플을 MicroBeta 2 마이크로플레이트 카운터(Perkin Elmer) 상에서 판독했다. 비-특이적 결합의 결정은 20mM의 스피페론(S7395-250MG, Sigma)의 존재에서 수행되었다. 케탄세린에 대한 평형 결합 상수(K_d)는 GraphPad PRISM 소프트웨어(버전 9.2.0)의 '원-사이트 포화 결합 분석' 방법을 사용하여 포화 결합 곡선으로부터 결정되었다. 경쟁 결합 검정은 포화 결합 검정에 유사한 고정된 (1nM) [³H]케탄세린과 다양한 농도의 트립토판(3nM 내지 1mM), 실로신(30pM 내지 10mM) 또는 표지되지 않은 테스트 화합물(3nM 내지 1mM)을 사용하여 수행되었다. K_i 값은 GraphPad PRISM 소프트웨어의 경쟁적 결합 분석을 사용하여 경쟁 대체 데이터로부터 계산되었다. 트립토판은 5-HT_{2A} 수용체에서 활성을 갖지 않기 때문에 음성 대조군으로 포함되었다. 대조적으로, 실로신은 5-HT_{2A} 수용체에서 확립된 결합 활성을 가지므로 양성 대조군으로

사용되었다(Kim 등, 2020, Cell 182: 1574). 도 15b는 5-HT_{2A} 수용체에서 [³H]케탄세린에 대한 포화 결합 곡선을 도시한다. 패널 A는 5-HT_{2A} 수용체를 함유한 막에 대한 [³H]케탄세린(0.1525nM에서 5nM)의 특정 포화 리간드 결합을 보여주며, 이는 비-특이적 결합 값을 차감한 후 얻어진다(패널 B에 도시됨). 분당 횟수(cpm) 단위의 특이적 결합은 전체 결합에서 비-특이적 결합을 차감함에 의해 계산되었다. 특이적 결합(pmol/mg)은 검정에서 단백질의 mg당 결합된 [³H]케탄세린의 pmol로부터 계산되었다. K_d는 PRISM 소프트웨어(버전 9.2.0)의 원-사이트 결합 모델로 데이터를 피팅함에 의해 계산되었다. 도 15c(패널 A)는 양성 대조군(결합)인 실로신에 대한 경쟁 결합 곡선을 보여준다. (패널 B)는 음성 대조군(결합 없음)으로서 트립토판에 대한 경쟁 결합 곡선을 보여준다. 도 15d는 도면에서 "IX"로 지정된 식 (IX)을 갖는 화합물에 대한 경쟁 결합 곡선을 보여준다. 현재까지는, [³H]케탄세린이 차지하는 5-HT_{2A} 부위에 대한 화합물 (IX)의 경쟁은 단지 ~50% 특이적 결합에 의해 제한된 것처럼 완전한 것으로 보이지 않는다(명확성을 위해 패널 A의 데이터를 재설정된 y-축으로 재플롯팅하는 패널 B를 참조). 케탄세린은 5-HT_{2A}의 다른 부위에 부가하여 작용제(예를 들어, 세로토닌)가 일반적으로 차지하는 두 가지 일차 부위에 결합하는 것으로 알려져 있고(Sleight 등, 1996, Biochem Pharmacol 51:71); 따라서 화합물 (IX)에 의한 불완전한 경쟁은 이 유도체가 케탄세린에 의해 결합된 전체 부위의 특정 하위집합(즉, 분획)에 대해 경쟁한다는 것을 의미한다.

[1371] 5-HT_{1A}에서의 활성을 평가하기 위해 사용된 세포주 및 대조군 리간드.

[1372] CHO-K1/Gα₁₅(GenScript, M00257)(-5-HT_{1A}) 및 CHO-K1/5-HT_{1A}/Gα₁₅(GenScript, M00330)(+5-HT_{1A}) 세포주를 사용했다. 간단히 말하면, CHO-K1/Gα₁₅는 임의로 섞인 G_q 단백질인 Gα₁₅를 구성적으로 발현하는 대조군 세포주이다. 이 대조군 세포주는 5-HT_{1A} 수용체를 인코딩하는 임의의 이식유전자를 결하지만 여전히 포스콜린에 반응한다; 따라서 포스콜린에 대한 cAMP 반응은 5-HT_{1A} 작용제가 존재하는지 여부에 관계없이 동일해야 한다. 반대로, CHO-K1/5-HT_{1A}/Gα₁₅ 세포는 CHO-K1 숙주 배경에서 5-HT_{1A} 수용체를 안정적으로 발현한다. 현재까지, Gα₁₅는 대조군과 5-HT_{1A} 세포주 둘 모두에 존재하는 칼슘 흐름 반응을 유도하는 것으로 알려진 임의로 섞인 G 단백질이다. +5-HT_{1A} 세포에서 Gα₁₅는 Gα_{i/o} 대신에 모집될 수 있으며, 이는 이론적으로 cAMP 반응을 약화시킬 수 있다(Rojas and Fiedler 2016, Front Cell Neurosci 10: 272). 따라서, 본 발명자들은 충분한 cAMP 반응이 관찰되었는지를 보장하기 위해 2가지 알려진 5-HT_{1A} 작용제인 실로신(Blair 등, 2000, J Med Chem 43: 4701)과 세로토닌(Rojas and Fiedler 2016, Front Cell Neurosci 10: 272)을 양성 대조군으로 포함했으며, 이에 의해 활성화된 5-HT_{1A} 수용체에 대한 Gα_{i/o} 단백질의 측정가능한 모집을 나타낸다. 대조적으로, 트립토판은 어떤 방식으로든 5-HT_{1A} 수용체를 활성화하거나 조절하는 것으로 알려져 있지 않았고 따라서 음성 대조군으로 사용되었다. 세포는 공급자(GenScript)가 권장하는 대로 다음과 같이 구성된 완전 성장 배지에서 유지되었다: 10% 소 태아 혈청(FBS)(Thermo Scientific #12483020), 200 μg/ml 제오신(Thermo Scientific #R25005) 및/또는 100 μg/ml 히그로마이신(Thermo Scientific #10687010)을 갖는 Ham's F12 Nutrient mix(HAM's F12, GIBCO #11765-047). 세포는 37°C 및 5% CO₂의 가습된 인큐베이터에서 배양했다. 세포 유지관리는 세포 공급업체에 의해 권장된 바에 따라 수행했다. 간단히 말하면, 세포가 있는 바이알을 액체 질소에서 제거하고 37°C 수조에서 빠르게 해동했다. 세포가 완전히 해동되기 직전에 바이알의 외부를 70% 에탄올 스프레이에 의해 오염 제거했다. 그런 다음 세포 현탁액을 바이알에서 회수하여 따뜻한(37°C) 완전 성장 배지에 첨가하고 1,000rpm에서 5분간 원심분리했다. 상등액을 버리고, 세포 펠릿을 그 다음 또 다른 10ml의 완전 성장 배지에 재현탁시키고, 10cm 세포 배양 접시(Greiner Bio-One #664160)에 첨가했다. 세포가 약 90% 컨플루언트될 때까지 매 3일마다 배지를 교체했다. ~90% 컨플루언트 세포는 그 다음 유지관리를 위해 10:1로 분할되거나 실험에 사용되었다.

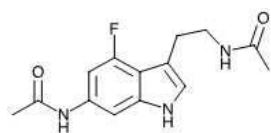
[1373] 5-HT_{1A} 수용체 조절의 평가

[1374] 5-HT_{1A} 활성화가 cAMP 형성을 억제하므로, 5-HT_{1A} 반응을 조절하는 테스트 분자의 능력은 4 μM 포스콜린의 적용에 기인하여 생성된 cAMP 수준에서의 변화를 통해 측정되었다. 신규한 분자의 처리에 기인한 세포내 cAMP 수준에서의 변화(임의의 유의한 변화가 발생해야 하는 경우)는 cAMP-Glo 검정 키트(Promega # V1501)를 사용하여 평가되었다. 간단히 말하면, +5-HT_{1A} 세포를 1-6 컬럼에 접종하고 베이스 -5-HT_{1A} 세포를 흰색 벽의 투명 바닥 96-

웰 플레이트(Corning, #3903)의 컬럼 7-12에 접종했다. 두 세포 모두는 100 μ l 완전 성장 배지에 30,000개 세포/웰의 밀도로 접종되고 37°C 및 5% CO₂에서의 가습된 인큐베이터에서 24시간 동안 배양되었다. 실험 당일에 세포의 배지를 혈청/항생제 무함유 배양 배지로 교체하였다. 그런 다음 세포를 유도 배지(4 μ M 포스콜린, 500mM IBMX(이소부틸-1-메틸크산틴, Sigma-Aldrich, Cat. #17018) 및 100mM(RO 20-1724, Sigma-Aldrich, Cat. #B8279)을 함유하는 혈청/항생제 무함유 배양 배지)에 용해된 테스트 분자로 20분 동안 처리했다. 포스콜린은 cAMP 형성을 유도한 반면 IBMX와 RO 20-1724는 cAMP의 분해를 억제했다. PKA를 용리물에 첨가하고 혼합하고 이어서 PKA의 기질을 첨가했다. PKA는 cAMP에 의해 활성화되었고, PKA 인산화에 기인하여 소비된 ATP의 양은 용리물에서의 cAMP 수준과 직접적으로 상응했다. 감소된 ATP는 루시페린의 옥시루시페린으로의 감소된 전환을 야기하여, 결과적으로 5-HT_{1A} 활성화로 인해 감소된 발광을 부여한다. 요약하면: 이 신호 캐스케이드는 테스트 분자에 의한 5-HT_{1A} 활성화(양성 변조)를 허용하여 cAMP 형성 %가 감소하는 측면에서 측정된다. 반대로, 5-HT_{1A} 수용체가 테스트 분자에 의해 부정적으로 조절될 때 증강된 % cAMP가 예상된다. 마지막으로, (예를 들어, 트립토판으로) 음성 대조군 실험에서 관찰된 것을 넘어 - % cAMP에서의 유의미하지 않은 변화는 테스트 분자가 5-HT_{1A}에 결합하지 않거나 결합이 침묵 반응을 부여한다는 것을 나타낸다. **도 15e**는 실로신의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μ M) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에서 감소된 % cAMP를 보여주며, 이는 실로신의 5-HT_{1A} 활성을 밝힌다. **도 15f**는 세로토닌의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μ M) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에서 감소된 % cAMP를 보여주며, 이는 세로토닌의 5-HT_{1A} 활성을 밝힌다. **도 15g**는 트립토판의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μ M) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에 대한 % cAMP에서 유의미하지 않은 차이를 보여주며, 이는 트립토판에 대한 5-HT_{1A} 활성의 조절이 없음을 밝힌다. **도 15h**는 화합물(X)의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μ M) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에 대한 % cAMP에서 유의미하지 않은 차이를 보여주며, 이는 화합물(X)에 대한 5-HT_{1A} 활성의 조절이 없음을 밝힌다. 화합물(X)은 x-축을 따라 간단히 "X"로 표시된다는 것에 유의한다. **도 15h**는 화합물(IX)의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μ M) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에 대한 % cAMP에서 유의미하지 않은 차이를 보여주며, 이는 화합물(IX)에 대한 5-HT_{1A} 활성의 조절이 없음을 밝힌다. 화합물(IX)은 x-축을 따라 간단히 "IX"로 표시된다는 것에 유의한다. **도 15e - 15h**의 경우, cAMP 수준은 리간드 무함유 (0mM) 샘플에서 관찰된 값에 비하여(%) 보고되고; x-축을 따라 값 "0"은 0.0001mM의 리간드 농도를 지칭하고; 오류 막대가 존재하는 경우 3가지 실험(n=3)의 결과를 나타낸다.

[1375] 실시예 2 - 제2 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1376] 대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (X)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1H-인돌-6-일아민(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신 사용된 것을 제외하고는 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 총 2.0L가 배양된 것을 제외하고는 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 2리터의 대장균 배양 브로쓰는 에틸 아세테이트(4×1.2L)에 의해 추출되었다. 유기층을 조합하여 Na₂SO₄로 건조시키고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄에서 1→3% 메탄올)로 정제하여 화합물을 활색 고체(5mg)로 얻었다. 정제에 이어서 고해상도 MS(HRMS), ¹H NMR 및 선택적 ¹³C NMR을 수행하여 순도를 평가하고 총량을 추정하고 분자 구조를 확인했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.92 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.2, 2H), 3.47 (t, J = 7.2, 2H), 6.82 (dd, J = 12.9, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 21.1, 22.4, 25.9, 40.5 (d, J_{C, F} = 2.0 Hz), 97.5 (d, J_{C, F} = 24.0 Hz), 98.9 (d, J_{C, F} = 3.4 Hz), 110.5 (d, J_{C, F} = 2.8 Hz), 112.6 (d, J_{C, F} = 20.0 Hz), 122.6, 133.1 (d, J_{C, F} = 10.5 Hz), 139.2 (d, J_{C, F} = 13.6 Hz), 156.2 (d, J_{C, F} = 242.5 Hz), 170.0, 171.8. HRMS (ESI) m/z: C₁₂H₁₆FN₃O₂ [M+H]⁺에 대한 계산치 278.1299, 발견치 278.1298. 순도는 95% w/w로 결정되었다. 이들 데이터는 본 명세서에 제시된 예의 화합물 (X)의 화학 구조에 상응하는 화학 구조를 확인시켜 준다는 것이 인지된다:



(X)

[1377]

[1378]

실로시빈 유도체의 처리 시 세포 생존력의 평가

[1379]

세포 생존력은 식 (IX)을 갖는 화합물 대신에 식 (X)을 갖는 화합물이 평가된다 것을 제외하고는 실시예 1에 기재된 바와 같이 평가되었다. 도 16a는 x-축 상에 "X"로 묘사된 식 (X)을 갖는 화합물에 대한 PrestoBlue 검정 결과를 도시한다.

[1380]

방사성리간드 수용체 결합 검정.

[1381]

5-HT_{2A} 수용체에서의 활성은 식 (IX)을 갖는 화합물 대신에 식 (X)을 갖는 화합물이 평가되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 16b는 x-축 상에 간단히 "X"로 묘사된 식 (X)을 갖는 화합물에 대한 방사성리간드 경쟁 검정 결과를 보여준다. 실로신의 것과 비교하여 화합물(X)에 대한 상대적으로 높은 K_i 값은 상대적으로 '느슨한' 결합, 또는 5-HT_{2A} 상호작용에 대한 케탄세린과 화합물 (X)에 의한 경미한 경쟁의 정도를 나타낸다. 유사하게 경미한 또는 '느슨한' 결합 프로파일을 나타내는 5-HT_{2A}에 대한 높은 K_i 값(예를 들어, 마이크로몰 범위)이 약물 예컨대 주요 우울 장애, MDMA(Simmler 등, Br. J. Pharmacol. 2013, 168: 458; Setola 등, Molec Pharmacol 2003, 63: 1223)에 대한 중요한 치료법인 셀레길린(Toll 등, NIDA Res. Monogr. 1998, 178: 440) 및 고-프로파일, 잠재적 우울증 치료법(Liechti 등, Curr Top Behav Neurosci 2021, doi: 10.1007/7854_2021_270)인 메스칼린(Rickli 등, Neuropharmacology 2015, 99: 546)에 대해 인지된다.

[1382]

세포주, 대조군 리간드 및 5-HT_{1A} 수용체 조절의 평가

[1383]

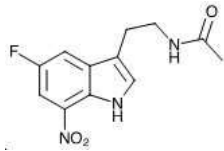
세포주 및 대조군 리간드는 실시예 1에 기술된 바와 같았다. 5-HT_{1A} 수용체에서의 활성은 식 (IX)을 갖는 화합물 대신에 식 (X)을 갖는 화합물이 평가되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 평가되었다. 도 16c는 상대적 cAMP %의 단위로 측정된 5-HT_{1A} 검정 결과를 보여주며, 여기서 식 (X)을 갖는 화합물은 x-축 상에 간단히 "X"로 묘사된다. 도 16c는 화합물 (X)의 복용량이 증가함에 따라 고정된(4 μM) 포스콜린의 존재에서 -5HT_{1A} 배양액과 비교하여 +5HT_{1A}에 대한 % cAMP에서 유의미하지 않은 차이를 보여주며, 이는 화합물 (X)에 대한 5-HT_{1A} 활성의 조절이 없음을 밝힌다.

[1384]

실시예 3 - 제3 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1385]

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 액체 크로마토그래피가 Zorbax C18 컬럼(Agilent Technologies)이 장착된 Accela HPLC 시스템(Thermo Fisher Scientific) 대신에 Poroshell 120 SB-C18 컬럼(Agilent Technologies)이 장착된 UltiMate 3000 HPLC(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다는 것을 제외하고는 이전에 기술된 방법(Chang 등, 2015, Plant Physiol. 169: 1127-1140)의 변형된 버전의 방법을 이용하여 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 간단히 말하면, 100 마이크로리터의 배양 배지를 건조시키고 100 마이크로리터의 DMSO에 재현탁시켰다. 이 현탁액의 1/10(10 마이크로리터)을 0.5mL/분의 유속으로 주입하고 용매 A(0.1%의 포름산을 갖는 물)와 용매 B(0.1%의 포름산을 갖는 ACN)의 구배는 다음과 같다: 5분에 걸쳐 100%에서 0%(v/v) 용매 A; 1분 동안 0%(v/v)에서 등용매; 0.1분에 걸쳐 0%에서 100%(v/v); 및 1.9분 동안 100%(v/v)에서 등용매. 총 실행 시간은 8분이었다. 가열된 ESI 공급원 및 인터페이스 조건은 다음과 같이 양이온 모드에서 작동되었다: 기화기 온도, 400℃; 공급원 전압, 3kV; 외장 가스, 60au, 보조 가스, 20au; 모세관 온도, 380℃; 모세관 전압, 6V; 튜브 렌즈, 45V. 계측은 100-500m/z 범위에서 m/z의 오비트랩 검출을 사용하여 단일 HR 스캔 이벤트로 수행되었다. 이온 주입 시간은 300ms, 스캔 시간은 1s였다. 외부 및 내부 교정 절차는 <2ppm 오류를 보장하여 원소 식 예측을 용이하게 한다. 화학식 (XII)을 갖는 N-[2-(5-플루오로-7-니트로-1H-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XII)

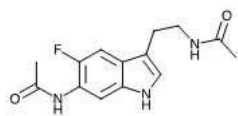
이 4.0분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 17a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XII)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 17b, 표 1)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 1

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
207.05636	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	0.34
266.09362	1.1	$[M + H]^+$	0.26
224.08303	0.8		
249.06697	0.7		
71.70087	0.5		
66.12294	0.4		
161.06346	0.3		
127.24116	0.2		
98.30615	0.2		
192.96957	0.2		

실시예 4 - 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XIV)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 5-플루오로-1H-인돌-6-일아민(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XIV)을 갖는 N-[2-(6-아세틸아미노-5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XIV)

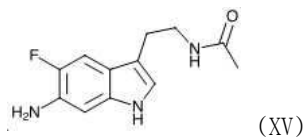
이 3.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 18a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XIV)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 18b, 표 2)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 2

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
219.09292	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	0.46
191.09787	9.0		
177.08215	4.2		
236.11933	2.4		
234.10378	2.0		
261.10332	1.4		
278.12980	1.2	$[M + H]^+$	0.47
226.11267	0.8		
218.10916	0.8		
260.11925	0.6		

실시예 5 - 제4 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XV)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 배양이 24시간 대신 14시간 동안 수행되었고, 5-플루오로-1*H*-인돌-6-일아민(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1*H*-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XV)을 갖는 *N*-[2-(6-아세틸아미노-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



이 2.5분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 19a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XV)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 19b, 표 3)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

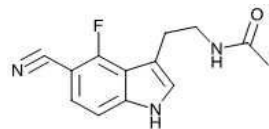
표 3

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
177.08158	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	3.78
219.09224	4.1		
236.11880	3.0	$[M + H]^+$	2.41
109.66972	0.6		
157.07565	0.4		
181.73305	0.2		
199.48006	0.1		
194.10827	0.1		
220.09515	0.1		
207.09179	0.1		

실시예 6 - 제6 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XVII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1*H*-인돌-5-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1*H*-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하

고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XVII)을 갖는 *N*-[2-(5-시아노-4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

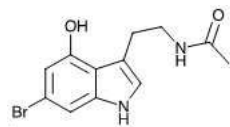


(XVII)

이 4.0분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 20).

실시예 7 - 제7 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XVIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 6-브로모-1*H*-인돌-4-올(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1*H*-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XVIII)을 갖는 *N*-[2-(6-브로모-4-하이드록시-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XVIII)

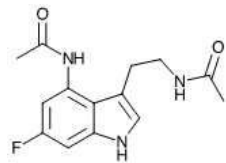
이 3.8분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 21a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XVIII)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 21b, 표 4)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 4

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
237.98574	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	1.93
159.06737	29.5		
209.99081	3.3		
255.01230	1.2		
279.99649	1.0		
199.51968	1.0		
61.09401	0.9		
297.02267	0.7	$[M + H]^+$	2.19
203.89784	0.6		
177.16207	0.6		

실시예 8 - 제8 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXI)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXI)을 갖는 *N*-[2-(4-아세틸아미노-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XXI)

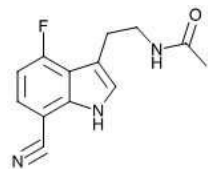
이 3.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 22a). 현저하게, 본 실시예에서는 실시예 1에서 사용된 공급원료와 비교하여 동일한 인돌 공급원료가 제공되었지만, 생성물(XXI)은 생성물(IX)과 동일하지 않다. 실제로 생성물(XXI)과 (IX) 둘 모두는 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민을 Ec-1에 공급함에 의해 달성된다. 그러나, 실시예 1에서는 생성물(IX)만이 정제되었다. 반대로, 본 실시예에서는 생성물(XXI)만이 분석되었다. 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식(XXI)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 22b, 표 5)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 5

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
236.11928	100	$[M + H - C_2H_5O]^+$	0.38
177.08202	26.0	$[M + H - C_2H_5NO - C_2H_5O]^+$	1.30
219.09267	17.9	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	0.68
278.12986	3.0	$[M + H]^+$	0.25
136.07571	1.1		
56.17127	0.9		
199.20892	0.8		
88.82042	0.8		
232.86285	0.8		
158.02567	0.8		

실시예 9 - 제9 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식(XXIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1H-인돌-7-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식(XXIII)을 갖는 N-[2-(7-시아노-4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸]아세트아미드 의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XXIII)

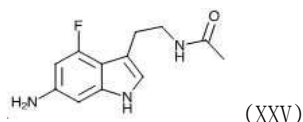
이 3.9분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 23a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식(XXIII)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 23b, 표 6)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 6

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
187.06606	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	2.89
93.13169	1.0		
204.09270	0.6		
229.07666	0.2		
246.10356	0.2	$[M + H]^+$	0.61
199.66049	0.2		
59.34151	0.1		

실시예 10 - 제10 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

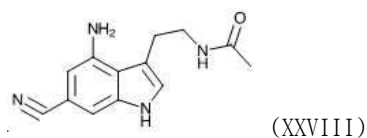
대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXV)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1*H*-인돌-6-일아민이 6-플루오로-1*H*-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXV)을 갖는 *N*-[2-(6-아미노-4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



이 4.1분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 24). 현저하게, 본 실시예에서는 실시예 2에서 사용된 공급원료와 비교하여 동일한 인돌 공급원료가 제공되었지만, 생성물(XXV)은 생성물(X)과 동일하지 않다. 실제로 생성물 (XXV)과 (X) 둘 모두는 4-플루오로-1*H*-인돌-6-일아민을 Ec-1에 공급함에 의해 달성된다. 그러나, 실시예 2에서는 생성물 (X)만이 정제되었다. 반대로, 본 실시예에서는 생성물(XXV)만이 분석되었다.

실시예 11 - 제11 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXVIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-아미노-1*H*-인돌-6-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1*H*-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXVIII)을 갖는 *N*-[2-(4-아미노-6-시아노-1*H*-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



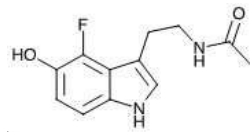
이 3.3분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 25a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XXVIII)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 25b, 표 7)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 7

m/z	% 상대적 풍부도	이온종	실험식
163.1076	100		
243.1340	19.2	$[M + H]^+$	$C_{14}H_{15}N_4O$
162.0760	17.3		
197.1284	9.2		
205.1182	9.1		
144.0653	7.8		
202.4956	6.9		
187.1077	4.2		
115.0388	2.0		
186.4933	1.9		

실시예 12 - 제12 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-1이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XX)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-1의 구성은 실시예 1에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1H-인돌-5-올(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 처리는 실시예 1에 기술된 대로 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XX)을 갖는 N-[2-(4-플루오로-5-하이드록시-1H-인돌-3-일)에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

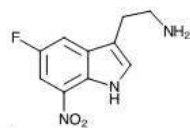


(XX)

이 3.1분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 26).

실시예 13 - 제13 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. 대장균 균주 Ec-2는 다음과 같이 구축되었다. 플라스미드 클로닝을 위해, 항생제 마커에 의존하여 Top10 또는 XL1-blue 균주가 사용되었다. 표준 LB 배지를 배양을 위해 사용했다. 유전자 발현 및 피딩 실험을 위해 이용된 모 숙주 균주는 BL21(DE3)이었다. 플라스미드 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS 및 pCDM4-BaTDC-HIS를 실시예 1에 기술된 바와 같이 생성했다. 표적 플라스미드 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS 및 pCDM4-BaTDC-HIS를 다음과 같이 BL21(DE3) 세포 안으로 형질전환시켰다: pCDM4-BaTDC-HIS를 먼저 BL21(DE3) 안으로 형질전환시켰다. 스트렙토마이신을 사용하여 선택된 형질전환체를 다음으로 pET28a(+)-PfTrpB-BOA9-HIS로 형질전환시키고 스트렙토마이신과 카나마이신 둘 모두로 선택했다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 (1) 스트렙토마이신 및 카나마이신만이 선택 목적으로 사용되었고; (2) 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XIII)을 갖는 2-(5-플루오로-7-니트로-1H-인돌-3-일)에틸아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

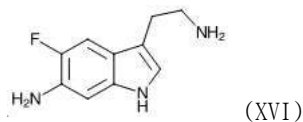


(XIII)

이 3.3분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 27).

실시예 14 - 제14 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

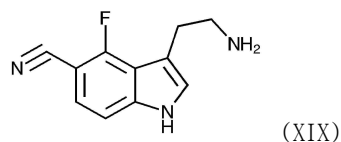
[1443] 대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XVI)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-2의 구성은 실시예 13에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 5-플루오로-1H-인돌-6-일아민(www.bldpharm.com)이 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 13에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XVI)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-5-플루오로-1H-인돌-6-아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1445] 이 2.9분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 28).

[1446] **실시예 15 - 제15 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

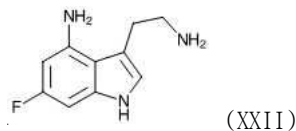
[1447] 대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XVI)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-2의 구성은 실시예 13에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-플루오로-1H-인돌-5-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 13에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XIX)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-1H-인돌-5-카르보니트릴의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1449] 이 3.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 29).

[1450] **실시예 16 - 제16 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

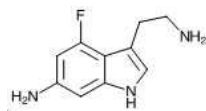
[1451] 대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-2의 구성은 실시예 13에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민(www.bldpharm.com)이 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 13에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXII)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-6-플루오로-1H-인돌-4-아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1453] 이 1.4분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 30).

[1454] **실시예 17 - 제17 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

[1455] 대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXVI)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-2의 구성은 실시예 13에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-1H-인돌-6-아민(www.bldpharm.com)이 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 13에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXVI)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-4-플루오로-1H-인돌-6-아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

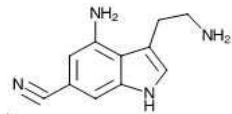


(XXVI)

이 0.6분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 31).

실시예 18 - 제18 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-2가 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXIX)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. Ec-2의 구성은 실시예 13에 기술되어 있다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 4-아미노-1H-인돌-6-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 5-플루오로-7-니트로-1H-인돌 대신에 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 13에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXIX)을 갖는 4-아미노-3-(2-아미노에틸)-1H-인돌-6-카르보니트릴의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XXIX)

이 2.6분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 32a). 표준 질차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XXIX)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 32b, 표 8)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

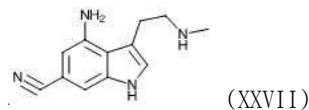
표 8

m/z	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
184.08655	100	$[M + H - NH_3]^+$	2.01
97.51806	1.0		
172.08669	0.7		
201.11313	0.6	$[M + H]^+$	1.69
199.55735	0.1		
61.09273	0.1		
143.08142	0.1		
60.25552	0.1		
209.32732	0.1		
202.04140	0.1		

실시예 19 - 제19 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

대장균 균주 Ec-3이 유도체화된 인돌 공급원료로부터 식 (XXVII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성하기 위해 사용되었다. 대장균 균주 Ec-2는 다음과 같이 구축되었다. 플라스미드 클로닝을 위해, 항생제 마커에 의존하여 Top10 또는 XL1-blue 균주가 사용되었다. 표준 LB 배지를 배양을 위해 사용했다. 유전자 발현 및 피딩 실험을 위해 이용된 모 숙주 균주는 BL21(DE3)이었다. 먼저, 플라스미드 pET28a(+)-EsNMT-HIS는 pET28a(+)-NdeI/XhoI 부위(서열번호: 36) 안으로 인-프레임, HIS 태깅된(서열번호: 46) EsNMT 유전자(서열번호: 11)를 삽입함에 의해 생성되었다. 두 번째 단계로서, 플라스미드 pCDM4(서열번호: 35)로부터, 플라스미드 pCDM4-PsiD-HIS는 pCDM4의 NdeI/XhoI 부위 안으로 인-프레임, HIS-태깅된(서열번호: 46) PsiD 유전자(서열번호: 7)를 삽입함에 의해 생성되었다. 이들 표적 플라스미드는 다음과 같이 BL21(DE3) 세포 안으로 순차적으로 형질전환되었다: pCDM4-PsiD-HIS는 먼저 BL21(DE3) 안으로 형질전환되었다. 스트렙토마이신을 사용하여 선택된 형질전환체를 다음으로 pET28a(+)-EsNMT-HIS로 형질전환시키고 스트렙토마이신과 카나마이신 둘 모두로 선택했다. 조작된 대장균의 대규모 배양 및 물질 저장은 (1) 스트렙토마이신 및 카나마이신만이 선택 목적으로 사용되었고; (2) 4-아미노-1H-인돌-6-카르보니트릴(www.bldpharm.com)이 6-플루오로-1H-인돌-4-일아민 대신에 사용되

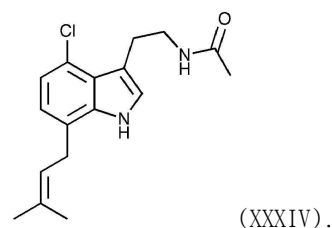
었다는 것을 제외하고 실시예 1에 기술된 바와 같이 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXVII)을 갖는 4-아미노-3-[2-(메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-6-카르보니트릴의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



이 2.6분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 33).

실시예 20 - 제20 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주 Sc-1이 최종 생성물을 생성하도록 상업적으로 획득되고 유도체화된 인돌, 트립토판 또는 트립타민 공급원료의 생물전환을 가능하게 하는, 모 효모 균주의 유전적 조작을 통해 생성되었다. 모 효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주는 유전자형 Mat a; ura3-52; trp1-289; leu2-3,112; his3Δ 1; MAL2-8C; SUC2를 갖는 CEN.PK였다. 모 균주는 3가지 효소적 단계를 촉매작용하는 7DMATS(서열번호: 16), ClostSporTDC(서열번호: 6) 및 PsmF(서열번호: 10)를 포함하도록 조작되었다. 조작은 또한 CPR(서열번호: 26)을 포함하였지만 이 효소는 생물전환 과정에 사용되지 않았다. 7DMATS, ClostSporTDC 및 CPR은 이전에 기술된 바와 같이 합체 카세트의 염색체 상동성 재조합을 통해 균주에 포함되었다(Dastmalchi 등, 2019, Nat. Chem Biol. 15: 384-390; Chen 등, 2018, Nat. Chem Biol. 14: 738-743). 반대로, PsmF는 단백질 발현 플라스미드 안으로 구축되어 이미 7DMATS, ClostSporTDC 및 CPR을 담지하는 게놈으로 합체된 균주로 형질전환되었다. 7DMATS, ClostSporTDC 및 CPR은 각각 인-프레임, C-말단 HIS(서열번호: 46, 서열번호: 47), FLAG(서열번호: 42, 서열번호: 43), 및 c-MYC(서열번호: 40, 서열번호: 41) 에피토프 태그의 부가로, 각각 서열번호: 15, 서열번호: 5 및 서열번호: 25에 의해 인코딩되었다. 합체 카세트는 구성적 유전자 발현을 가능하게 하는 기술된 바와 같이 (Dastmalchi 등, 2019; Chen 등, 2018) *S. 세레비지애* 게놈 DNA로부터 증폭된 효모 프로모터 서열을 사용하여 구축되었다. 증폭된 프로모터는 *PGK1*(서열번호: 30), *TDH3*(서열번호: 31), *CLN1*(서열번호: 32) 및 *UGA1*(서열번호: 33)을 포함했다. 2개의 합체 카세트가 조립되었다: 첫 번째, (X-3)::TADH1-ClostSporTDC-Flag-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1(서열번호: 52), 정박된 태깅된 ClostSporTDC 및 CPR. 두 번째(Xii-2)::PTDH3-7DMATS-His-TCYC1(서열번호: 53) 정박된 단지 태깅된 7DMATS. 이들 카세트의 연속적인 게놈 합체는 이전에 기술된 바와 같이 수행되었다(Chen 등, 2018). 이들 두 카세트의 안정적인 합체에 이어서, 균주는 임의로 섞인 N-아세틸트랜스퍼라제인 PsmF(pMM1-pTDH3-PsmF-His-tCYC1)를 인코딩하는 효모 에피솜 벡터로 형질전환에 의해 추가로 조작되었다. pMM1-pTDH3-PsmF-His-tCYC1의 구축을 위해, HIS 에피토프 태그(서열번호: 46)와 인-프레임 융합된 유전자 PsmF(서열번호: 9)를 BamHI/SacII 제한 부위를 사용하여 빈 플라스미드 pMM1(서열번호: 34)에 결합시켰다. 본 실시예의 경우, 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분한 것으로 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 최종 조작된 균주는 Sc-1로 지칭된다. 유도체 생성물의 대규모 생산을 위해, 다음과 같이 배양을 수행하였다. 종자 배양액을 SD-드롭-아웃 배지에 밤새 접종하였다. 그런 다음 밤새 배양액을 Sc-1에 의한 전환을 위해 2%(w/v) 글루코스, 0.3%(w/v) KH₂PO₄, 0.05% (w/v) MgSO₄·7H₂O, 0.5% (w/v) (NH₄)₂SO₄ 플러스 500 μM 4-클로로-1*H*-인돌(www.combi-blocks.com)을 함유하는 각각의 SD-드롭-아웃 배지 500mL을 함유하는 2개의 플라스크로 분주하였다. 효모 배양액을 48시간 동안 배양했다. 그런 다음 배양액을 원심분리(10,000g × 5분)하여 세포 내용물을 제거하고 분비된 유도체 생성물을 함유하는 배양 브로쓰를 추가 처리 때까지 -80℃에 보관했다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXIV)을 갖는 *N*-(2-[4-클로로-7-(3-메틸-2-부테닐)-1*H*-인돌-3-일]에틸)아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1471] 이 5.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 34a). 표준 질차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XXXIV)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 34b, 표 9)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

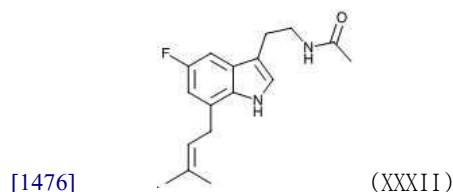
[1472] 표 9

<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
246.10397	100	$[M + H - NH_3]^+$	1.74
190.04136	53.1		
178.04141	2.5		
232.05183	0.8		
135.46806	0.7		
61.09248	0.6		
151.39211	0.6		
134.24040	0.6		
199.43795	0.6		
118.45281	0.5		

[1473]

[1474] 실시예 21 - 제21 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1475] 실시예 20에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-1) 및 질차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XXXIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1*H*-인돌 대신에, 500 μ M 5-플루오로-1*H*-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXII)을 갖는 2-[5-플루오로-7-(3-메틸-2-부테닐)-1*H*-인돌-3-일]에틸아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



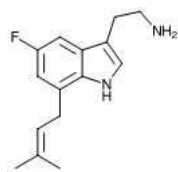
[1477] 이 4.9분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 35a). 표준 질차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XXXII)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 35b, 표 10)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

표 10

m/z	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
230.13354	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	1.78
174.07090	11.0		
272.14384	1.9		
233.10802	1.6		
199.41144	0.8		
151.39218	0.8		
162.07105	0.8		
216.08147	0.7		
289.17040	0.7	$[M + H]^+$	2.32
143.09824	0.7		

실시예 22 - 제22 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 20에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-1) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XXXIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1H-인돌 대신에, 500 μ M 5-플루오로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXIII)을 갖는 2-[5-플루오로-7-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]에틸]아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

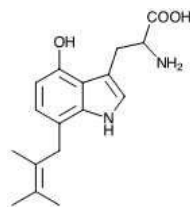


(XXXIII)

이 4.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 36). 현저하게, 본 실시예에서는 실시예 21에서 사용된 공급원료와 비교하여 동일한 인돌 공급원료가 제공되었지만, 생성물(XXXII)은 생성물(XXXIII)과 동일하지 않다. 실제로 생성물(XXXII)과 (XXXIII) 둘 모두는 5-플루오로-1H-인돌을 Sc-1에 공급함에 의해 달성된다. 그러나, 실시예 21에서는 생성물(XXXII)만이 정제되었다. 반대로, 본 실시예에서는 생성물(XXXIII)만이 분석되었다.

실시예 23 - 제23 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 20에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-1) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XLIX)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1H-인돌 대신에, 500 μ M 1H-인돌-4-올(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLIX)을 갖는 2-아미노-3-[4-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



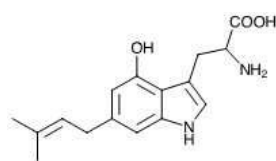
(XLIX)

이 3.8분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 37). 현저하게, 화합물(XLIX)은 Sc-1에 ClostSporTDC 효소의 존재에도 불구하고 카르복실산기를 유지한다. 화합물(XLIX)의 탈카르복실화된 버전은 배양 배지에서 검출가능하지 않았는데, 이는 아마도 수산화된 기질을 수용하는 ClostSporTDC 효소의 본질적인 불능에 기인할 수 있다.

실시예 24 - 제24 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1489]

효모(*사카로마이세스 세레비시애*) 균주 Sc-2가 최종 생성물을 생성하도록 상업적으로 획득되고 유도체화된 인돌, 트립토판 또는 트립타민 공급원료의 생물전환을 가능하게 하는, 모 효모 균주의 플라스미드 형질전환을 통해 생성되었다. 모 효모(*사카로마이세스 세레비시애*) 균주는 유전자형 Mat a; ura3-52; trp1-289; leu2-3,112; his3Δ1; MAL2-8C; SUC2를 갖는 CEN.PK였다. 모 균주는 HIS-태깅된(서열번호: 46, 서열번호: 47), 임의로 섞인 6-프레닐트랜스퍼라제 효소 PriB(서열번호: 18)를 인코딩하는 효모 에피솜 벡터(pMM1-pTDH3-PriB-His-tCYC1)로 형질전환되었다. pMM1-pTDH3-PriB-His-tCYC1의 구축을 위해, HIS 에피토프 태그(서열번호: 46)로 인-프레임 융합된 유전자 PriB(서열번호: 17)를 BamHI/SacII 제한 부위를 사용하여 빈 플라스미드 pMM1(서열번호: 34)에 결합시켰다. 본 실시예의 경우, 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분한 것으로 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 최종 조작된 균주는 Sc-2로 지칭된다. 유도체 생성물의 대규모 생산을 위해, 배양은 다음을 제외하고 실시예 20에 기술된 바와 같이 수행되었다: 4-클로로-1H-인돌 대신에 500 μM 1H-인돌-4-올(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (L)을 갖는 2-아미노-3-[4-하이드록시-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1490]

(L)

[1491]

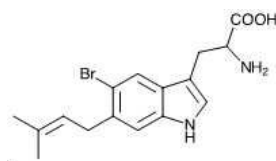
이 3.8분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 38).

[1492]

실시예 25 - 제25 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1493]

실시예 24에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-2) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XLVIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 1H-인돌-4-올 대신에, 5-브로모-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLVIII)을 갖는 2-아미노-3-[5-브로모-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1494]

(XLVIII)

[1495]

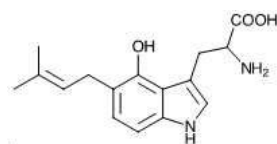
이 4.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 39).

[1496]

실시예 26 - 제26 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

[1497]

효모(*사카로마이세스 세레비시애*) 균주 Sc-3이 최종 생성물을 생성하도록 상업적으로 획득되고 유도체화된 인돌, 트립토판 또는 트립타민 공급원료의 생물전환을 가능하게 하는, 모 효모 균주의 플라스미드 형질전환을 통해 생성되었다. 모 효모(*사카로마이세스 세레비시애*) 균주는 유전자형 Mat a; ura3-52; trp1-289; leu2-3,112; his3Δ1; MAL2-8C; SUC2를 갖는 CEN.PK였다. 모 균주는 5-프레닐트랜스퍼라제 효소 SC07467(서열번호: 20)을 인코딩하는 효모 에피솜 벡터(pMM1-pTDH3-SC07467-tCYC1)로 형질전환시켰다. pMM1-pTDH3-SC07467-tCYC1의 구축을 위해, 유전자 SC07467(서열번호: 19)을 BamHI/SacII 제한 부위를 사용하여 빈 플라스미드 pMM1(서열번호: 34)에 결합시켰다. 본 실시예의 경우, 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분한 것으로 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 최종 조작된 균주는 Sc-3으로 지칭되었다. 유도체 생성물의 대규모 생산을 위해, 배양은 다음을 제외하고 실시예 20에 기술된 바와 같이 수행되었다: 4-클로로-1H-인돌 대신에 500 μM 1H-인돌-4-올(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (LI)을 갖는 2-아미노-3-[4-하이드록시-5-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

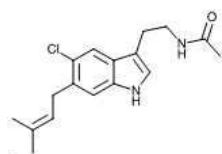


(LI)

이 3.8분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 40).

실시예 27 - 제27 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주 Sc-4는 최종 생성물을 생성하도록 상업적으로 획득되고 유도체화된 인돌, 트립토판 또는 트립타민 공급원료의 생물전환을 가능하게 하는, 모 효모 균주의 유전적 조작을 통해 생성되었다. 모 효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주는 유전자형 Mat a; ura3-52; trp1-289; leu2-3,112; his3Δ 1; MAL2-8C; SUC2를 갖는 CEN.PK였다. 모 균주는 3가지 효소적 단계를 촉매작용하는 PriB(서열번호: 18), BaTDC(서열번호: 4) 및 PsmF(서열번호: 10)를 포함하도록 조작되었다. 조작은 또한 CPR(서열번호: 26)을 포함하였지만 이 효소는 생물전환 과정에 사용되지 않았다. PriB, BaTDC 및 CPR은 이전에 기술된 바와 같이 합체 카세트의 염색체 상동성 재조합을 통해 균주에 포함되었다(Dastmalchi 등, 2019, Nat. Chem Biol. 15: 384-390; Chen 등, 2018, Nat. Chem Biol. 14: 738-743). 반대로, PsmF는 단백질 발현 플라스미드 안으로 구축되어 이미 PriB, BaTDC 및 CPR을 담지하는 게놈으로 합체된 균주로 형질전환되었다. PriB, BaTDC 및 CPR은 각각 인-프레임, C-말단 HIS(서열번호: 46, 서열번호: 47), FLAG(서열번호: 42, 서열번호: 43), 및 c-MYC(서열번호: 40, 서열번호: 41) 에피토프 태그의 부가로, 각각 서열번호: 17, 서열번호: 3 및 서열번호: 25에 의해 인코딩되었다. 합체 카세트는 구성적 유전자 발현을 가능하게 하는 기술된 바와 같이(Dastmalchi 등, 2019; Chen 등, 2018) *S. 세레비지애* 게놈 DNA로부터 증폭된 효모 프로모터 서열을 사용하여 구축되었다. 증폭된 프로모터는 *PGK1*(서열번호: 30), *TDH3*(서열번호: 31), *CLN1*(서열번호: 32) 및 *UGAI*(서열번호: 33)을 포함했다. 2개의 합체 카세트가 조립되었다: 첫 번째, (X-3)::TADH1-BaTDC-Flag-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1(서열번호: 50), 정박된 태그된 BaTDC 및 CPR. 두 번째(Xii-2)::PTDH3-PriB-His-TCYC1(서열번호: 51) 정박된 단지 태그된 PriB. 이들 카세트의 연속적인 게놈 합체는 이전에 기술된 바와 같이 수행되었다(Chen 등, 2018). 이들 두 카세트의 안정적인 합체에 이어서, 균주는 임의로 섞인 N-아세틸트랜스퍼라제인 PsmF(pMM1-pTDH3-PsmF-His-tCYC1)를 인코딩하는 효모 에피솜 벡터로 형질전환에 의해 추가로 조작되었다. pMM1-pTDH3-PsmF-His-tCYC1의 구축을 위해, HIS 에피토프 태그(서열번호: 46)와 인-프레임 융합된 유전자 PsmF(서열번호: 9)를 BamHI/SacII 제한 부위를 사용하여 빈 플라스미드 pMM1(서열번호: 46)에 결합시켰다. 본 실시예의 경우, 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분한 것으로 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 최종 조작된 균주는 Sc-4로 지칭된다. 유도체 생성물의 대규모 생산을 위해, 배양은 다음을 제외하고 실시예 20에 기술된 바와 같이 수행되었다: 4-클로로-1H-인돌 대신에 500 μM 5-클로로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXVII)을 갖는 N-(2-[5-클로로-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]에틸)아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

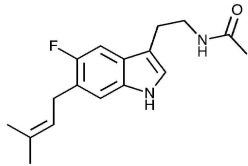


(XXXVII)

이 5.1분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 41).

실시예 28 - 제28 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 27에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-4) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XXXV)의 실로시빈 유도체를 생합성했다: 5-클로로-1H-인돌 대신, 500 μM 5-플루오로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXV)을 갖는 N-(2-[5-플루오로-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]에틸)아세트아미드의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

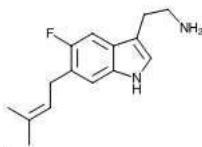


(XXXV)

이 3.8분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 42).

실시예 29 - 제29 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

효모(*사카로마이세스 세레비시애*) 균주 Sc-5는 Sc-4를 조립하는 과정에서 중간체로 수득되었다. Sc-5 균주는 Sc-5가 임의로 섞인 N-아세틸트랜스퍼라제인 PsmF(서열번호: 10)를 인코딩하는 추가 예피솜 벡터(pMM1-pTDH3-PsmF-His-tCYC1)를 담지하지 않는다는 점을 제외하면 Sc-4와 본질적으로 동일하다. 따라서, Sc-5는 유도체 형성에 참여하는 염색체 합체 - BaTDC(서열번호: 4)와 PriB(서열번호: 18)를 통해 2가지 효소만 호스팅한다. 세 번째 효소인 CPR(서열번호: 26)은 유사하게 합체되지만 유도체 생산에는 기여하지 않는다. 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분하다는 것이 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 유도체 생성물의 대규모 생산을 위해, 배양은 다음을 제외하고 실시예 20에 기술된 바와 같이 수행되었다: 4-클로로-1H-인돌 대신에 500 μ M 5-플루오로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXVI)을 갖는 2-[5-플루오로-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]에틸아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



(XXXVI)

이 4.3분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 43). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XXXVI)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 43b, 표 11)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

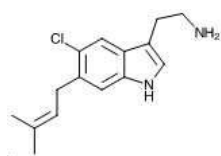
표 11

m/z	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
230.13358	100	$[M + H - NH_3]^+$	1.61
198.47229	0.6		
89.48803	0.5		
233.50280	0.5		
154.92723	0.5		
115.92102	0.5		
132.59683	0.5		
92.18462	0.5		
199.41139	0.4		
102.89690	0.4		

실시예 30 - 제30 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 29에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-5) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XXXVIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 5-플루오로-1H-인돌 대신, 500 μ M 5-클로로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXVIII)을 갖는 2-[5-클로로-6-

(3-메틸-2-부테닐)-1*H*-인돌-3-일]에틸아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

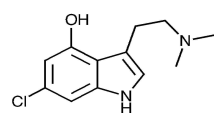


(XXXVIII)

이 4.4분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 44).

실시예 31 - 제31 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주 Sc-6이 최종 생성물을 생성하도록 상업적으로 획득되고 유도체화된 인돌, 트립토판 또는 트립타민 공급원료의 생물전환을 가능하게 하는, 모 효모 균주의 유전적 조작을 통해 생성되었다. 모 효모(*사카로마이세스 세레비지애*) 균주는 유전자형 Mat a; *ura3-52*; *trp1-289*; *leu2-3,112*; *his3Δ1*; *MAL2-8C*; *SUC2*를 갖는 CEN.PK였다. 모 균주는 여러 효소적 단계를 촉매작용하거나 지지하는 PsiH(서열번호: 24), CPR(서열번호: 26), ClostSporTDC(서열번호: 6) 및 PsiM(서열번호: 14)을 포함하도록 조작되었다. 조작은 또한 PsiK(서열번호: 49)을 포함하였지만 이 효소는 생물전환 과정에 기여할 수 있는 것으로 보이지 않았다. PsiH, CPR, PsiM 및 PsiK는 이전에 기술된 바와 같이 합체 카세트의 염색체 상동성 재조합을 통해 균주에 포함되었다(Dastmalchi 등, 2019, Nat. Chem Biol. 15: 384-390; Chen 등, 2018, Nat. Chem Biol. 14: 738-743). 반대로, ClostSporTDC는 단백질 발현 플라스미드 안으로 구축되어 이미 PsiH, CPR, PsiM 및 PsiK를 담지하는 게놈으로 합체된 균주로 형질전환되었다. PsiH, CPR, ClostSporTDC 및 PsiM은 각각 인-프레임, C-말단 HA(서열번호: 38, 서열번호: 39), c-MYC(서열번호: 40, 서열번호: 41), HIS(서열번호: 46, 서열번호: 47) 및 FLAG(서열번호: 42, 서열번호: 43) 에피토프 태그의 부가로, 각각 서열번호: 23, 서열번호: 25, 서열번호: 5, 및 서열번호: 13에 의해 인코딩되었다. 합체 카세트는 구성적 유전자 발현을 가능하게 하는 기술된 바와 같이(Dastmalchi 등, 2019; Chen 등, 2018) *S. 세레비지애* 게놈 DNA로부터 증폭된 효모 프로모터 서열을 사용하여 구축되었다. 증폭된 프로모터는 *PGK1*(서열번호: 30), *TDH3*(서열번호: 31), *CLN1*(서열번호: 32) 및 *UGA1*(서열번호: 33)을 포함했다. 2개의 합체 카세트가 조립되었다: 첫 번째, XII-4::TADH1-PsiH-HA-PPGK1-PTDH3-CPR-c-myc-TCYC1(서열번호: 27), 정박된 태깅된 PsiH 및 CPR. 두 번째, XII-5::TADH1-PsiK-V5-PPGK1-PTDH3-PsiM-FLAG-TCYC1(서열번호: 28), 정박된 태깅된 PsiK 및 PsiM. 이들 카세트의 연속적인 게놈 합체는 이전에 기술된 바와 같이 수행되었다(Chen 등, 2018). 이들 두 카세트의 안정적인 합체에 이어서, 균주는 ClostSporTDC(pMM1-pTDH3-ClostSpor-His-tCYC1)를 인코딩하는 효모 에피솜 벡터로 형질전환에 의해 추가로 조작되었다. pMM1-pTDH3-ClostSpor-His-tCYC1의 구축을 위해, HIS 에피토프 태그(서열번호: 46)와 인-프레임 융합된 유전자 ClostSporTDC(서열번호: 5)를 BamHI/SacII 제한 부위를 사용하여 빈 플라스미드 pMM1(서열번호: 34)에 결합시켰다. 본 실시예의 경우, 내인성 트립토판 신타제 활성이 충분한 것으로 입증되었으므로 비-천연 또는 조작된 TrpB 유전자의 이중성 발현은 필요하지 않았다. 최종 조작된 균주는 Sc-6으로 지칭된다. Sc-6을 이용하여, 실시예 20에 기술된 동일한 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XL)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1*H*-인돌 대신에, 500 μ M 6-클로로-1*H*-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XL)을 갖는 6-클로로-3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



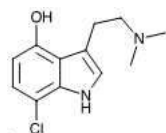
(XL)

이 0.38분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 45).

실시예 32 - 제32 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 31에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-6) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (XXXIX)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1*H*-인돌 대신에, 500 μ M 7-클로로-1*H*-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXIX)을 갖는 7-클로로-3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단

일로 양성자화된 생성물:

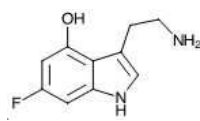


(XXXIX)

이 3.1분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 46).

실시예 33 - 제33 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 31에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-6) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (LII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1H-인돌 대신에, 500 μ M 6-플루오로-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (LII)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-6-플루오로-1H-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

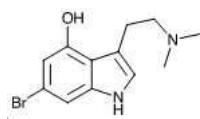


(LIII)

이 2.3분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 47). 현저하게, 생성물(LII)은 메틸트랜스퍼라제 효소 PsiM의 존재에도 불구하고 N,N-디메틸 기능을 갖지 않았으며, 이는 PsiM이 이 생성물(LII)을 기질로 수용할 수 없음을 암시한다.

실시예 34 - 제34 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 31에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-6) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (LIII)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1H-인돌 대신에, 500 μ M 6-브로모-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (LIII)을 갖는 6-브로모-3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

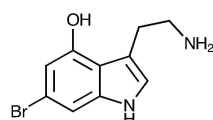


(LIII)

이 3.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 48).

실시예 35 - 제35 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실시예 31에 기술된 동일한 효모 균주(Sc-6) 및 절차를 사용하여, 다음을 제외하고, 화학식 (LIV)을 갖는 실로시빈 유도체를 생합성했다: 4-클로로-1H-인돌 대신에, 500 μ M 6-브로모-1H-인돌(Combi-Blocks, www.combi-blocks.com)이 생물전환을 위한 공급원료로 공급되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (LIV)을 갖는 3-(2-아미노에틸)-6-브로모-1H-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

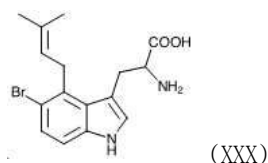


(LIV)

이 2.9분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 49). 현저하게, 실시예 34에서 사용된 공급원료와 비교하여 본 실시예에서는 동일한 인돌 공급원료가 제공되었지만, 생성물(LIII)은 생성물(LIV)과 동일하지 않았다. 실제로, 생성물(LIII) 및 (LIV) 둘 모두 6-브로모-1H-인돌을 Sc-6에 공급함에 의해 달성된다. 그러나, 실시예 34에서는 생성물(LIII)만 분석되었다. 반대로, 본 실시예에서는 생성물 (LIV)만 분석되었다.

[1538] **실시예 36 - 제36 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

[1539] 실로시빈 유도체의 합성은 FgaPT2 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. FgaPT2(서열번호: 21)를 인코딩하는 cDNA를 합성하고 GenScript(www.genscript.com)에서 NdeI 및 XhoI 부위를 사용하여 pET26b(+) 플라스미드(서열번호: 54)로 서브클로닝했다. 최종 플라스미드 pET26b(+)-FgaPT2는 FgaPT2의 인-프레임, C-말단 HIS 태그 융합을 인코딩했다. 정제된 재조합 FgaPT2 효소(서열번호: 22)를 대장균에서 성장시키고 다음과 같이 분리하였다. 플라스미드 pET26b(+)-FgaPT2를 Rosetta(DE3) 적격 대장균 세포 안으로 형질전환시켰다. 형질전환된 Rosetta(DE3) 대장균 세포를 LB 배지에서 30℃에서 밤새 성장시킨 다음 TB(홀름한 브로쓰) 배지로 옮겨 광학 밀도(OD₆₀₀)가 0.6-1.5에 도달할 때까지 37℃에서 성장했다. 세포 배양액을 그 다음 재조합 단백질 발현을 개시하도록 0.2mM에서 IPTG의 첨가로 16℃ 인큐베이터로 옮겼다. 20시간 후 세포를 5,000 × g에서 6분 동안 원심분리에 의해 수확하고 세포 펠릿을 단백질 추출 전에 -80℃에 보관했다. FgaPT2 재조합 단백질의 추출 및 정제를 위해 대장균 세포를 50mM 인산나트륨(pH 7.0) 및 300mM NaCl을 함유하는 완충액에 재현탁시킨 다음 5-10분 동안 초음파 처리하여 세포를 파쇄했다. 세포 용리물을 12,000g에서 30분 동안 원심분리하여 가용성 조단백질을 함유한 상등액을 수집했다. 상등액을 코발트 수지(TALON Superflow™, Cytiva)에 적용하여 HIS-태깅된 표적 단백질을 분리했다. 정제된 단백질은 50mM Tris-HCl(pH 7.0), 100mM NaCl 및 10% 글리세롤을 함유하는 완충액에 -80℃에서 저장했다. 트립토판 유도체 2-아미노-3-(5-브로모-1H-인돌-3-일)프로피온산(www.sigmaaldrich.com) 및 DMAPP(www.sigmaaldrich.com)가 반응에서 공동-기질로 사용되었다. 간략하게, 반응은 다음과 같이 설정되었다: 50mM Tris-HCl(pH 8.0), 180 μM DMAPP, 0.5mM 트립토판 유도체 및 300 μg/mL의 FgaPT2가 함께 첨가되었고 반응은 37℃에서 2시간 동안 진행되었다. 동등한 부피의 MeOH이 첨가되어 반응을 중단시키고 단백질을 침전시켰다. 그런 다음 샘플을 13,000g에서 20분 동안 원심분리하여 원하는 생성물이 함유된 상등액을 제거했다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXX)을 갖는 2-아미노-3-[5-브로모-4-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

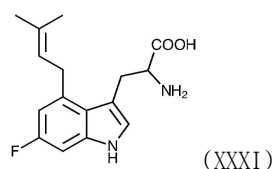


[1540] 이 4.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 50).

[1541]

[1542] **실시예 37 - 제37 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

[1543] 실로시빈 유도체의 합성은 2-아미노-3-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)프로피온산(www.sigmaaldrich.com)이 2-아미노-3-(5-브로모-1H-인돌-3-일)프로피온산 기질 대신 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 36에 기술된 FgaPT2 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XXXI)을 갖는 2-아미노-3-[6-플루오로-4-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-3-일]프로피온산의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



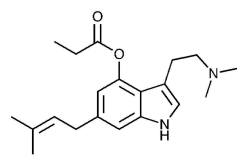
[1544] 이 4.0분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 51).

[1545]

[1546] **실시예 38 - 제38 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

[1547] 실로시빈 유도체의 합성은 PriB 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. PriB(서열번호: 17)를 인코딩하는 cDNA를 합성하고 GenScript(www.genscript.com)에서 NdeI 및 XhoI 부위를 사용하여 pET26b(+) 플라스미드(서열번호: 54)로 서브클로닝했다. 최종 플라스미드 pET26b(+)-PriB는 PriB의 인-프레임 C-말단 HIS 태그 융합을 인코딩했다. 정제된 재조합 PriB 효소(서열번호: 18)를 대장균에서 성장시키고 다음과 같이 분리하였다. 플라스미드 pET26b(+)-PriB를 Rosetta(DE3) 적격 대장균 세포 안으로 형질전환시켰다. 형질전환된 Rosetta(DE3)

대장균 세포를 LB 배지에서 30℃에서 밤새 성장시킨 다음 TB(홀륭한 브로쓰) 배지로 옮겨 광학 밀도(OD₆₀₀)가 0.6-1.5에 도달할 때까지 37℃에서 성장했다. 세포 배양액을 그 다음 재조합 단백질 발현을 개시하도록 0.5mM에서 IPTG의 첨가로 16℃ 인큐베이터로 옮겼다. 20시간 후 세포를 5,000 × g에서 6분 동안 원심분리에 의해 수확하고 세포 펠릿을 단백질 추출 전에 -80℃에 보관했다. PriB 재조합 단백질의 추출 및 정제를 위해 대장균 세포를 50mM 인산나트륨(pH 7.0) 및 300mM NaCl을 함유하는 완충액에 재현탁시킨 다음 5-10분 동안 초음파 처리하여 세포를 파쇄했다. 세포 용리물을 12,000g에서 30분 동안 원심분리하여 가용성 조단백질을 함유한 상등액을 수집했다. 상등액을 코발트 수지(TALON Superflow™, Cytiva)에 적용하여 HIS-태깅된 표적 단백질을 단리했다. 정제된 단백질은 50mM Tris-HCl(pH 7.0), 100mM NaCl 및 10% 글리세롤을 함유하는 완충액에 -80℃에서 저장했다. 공동-기질 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 프로피오네이트(Indole Shop, www.theindoleshop.com) 및 DMAPP(www.sigmaaldrich.com)이 반응에서 사용되었다. 간략하게, 반응은 다음과 같이 설정되었다: 50mM Tris-HCl(pH 8.0), 180 μM DMAPP, 0.5mM 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 프로피오네이트 및 392 μg/mL의 PriB가 함께 첨가되었고 반응은 37℃에서 2시간 동안 진행되었다. 동등한 부피의 MeOH이 첨가되어 반응을 중단시키고 단백질을 침전시켰다. 그런 다음 샘플을 13,000g에서 20분 동안 원심분리하여 원하는 생성물이 함유된 상등액을 제거했다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLI)을 갖는 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-4-일 프로피오네이트의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

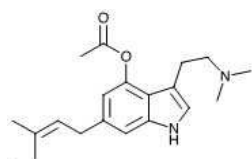


(XLI)

이 4.7분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 52).

실시예 39 - 제39 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실로시빈 유도체의 합성은 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 아세테이트(Indole Shop; www.theindoleshop.com)가 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 프로피오네이트 기질 대신 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 38에 기술된 PriB 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLII)을 갖는 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-4-일 아세테이트의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

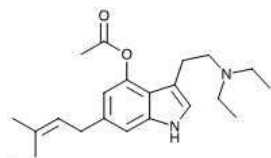


(XLII)

이 4.4분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 53).

실시예 40 - 제40 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성

실로시빈 유도체의 합성은 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 아세테이트(Indole Shop; www.theindoleshop.com)가 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 프로피오네이트 기질 대신 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 38에 기술된 PriB 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLV)을 갖는 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-(3-메틸-2-부테닐)-1H-인돌-4-일 아세테이트의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 m/z 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

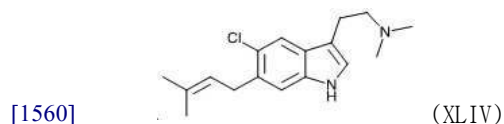


(XLV)

[1557] 이 4.6분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 54).

[1558] **실시예 41 - 제41 다중 치환기 실로시빈 유도체의 합성**

[1559] 실로시빈 유도체의 합성은 *N,N*-디메틸[2-(5-클로로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아민(Indole Shop; www.theindoleshop.com)이 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일 프로피오네이트 기질 대신 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 38에 기술된 PriB 효소 및 시험관내 절차를 사용하여 달성되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (XLIV)을 갖는 *N,N*-디메틸(2-[5-클로로-6-(3-메틸-2-부테닐)-1*H*-인돌-3-일]에틸)아민의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:



[1561] 이 4.7분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 55a). 표준 절차(Menéndez-Perdomo 등, 2021, Mass Spectrom 56: 34683)에 따라 고에너지 충돌(HCD)을 사용한 추가 분석이 전용 LTQ-후 질소 충돌 셀에서 달성되었다. 오비트랩-기반의 HR 단편 검출을 이용하여(정규화된 충돌 에너지, NCE 35), 다음과 같이 식 (XLIV)을 갖는 표적화된 실로시빈 유도체의 특징적인 후속 진단 이온 중에 원소 식을 할당할 수 있는 기회를 가능하게 한다(도 55b, 표 12)(Servillo L. 등, 2013, J. Agric. Chem. 61: 5156-5162).

[1562] **표 12**

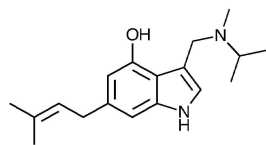
<i>m/z</i>	% 상대적 풍부도	이온종	Δ ppm
246.10398	100	[M + H - C ₆ H ₉ N] ⁺	1.71
61.09263	2.0		
199.41002	1.5		
181.73308	1.4		
65.66295	1.2		
116.30919	1.2		
56.98338	1.1		
80.77037	1.1		
164.10424	0.9		
151.38086	0.9		

[1563] **실시예 42 - 제42 다중 치환기 실로시빈 유도체의 생합성**

[1564] 실로시빈 유도체의 합성은 (1) 화학적 합성에 이어서 (2) PriB 효소에 의한 시험관내 효소 전환을 사용하여 달성되었다. 화학적 합성은 도 13d에 도시된 합성 절차를 사용하여 수행되었다.

[1565] 0℃에서 아르곤 살포 하에 무수 디에틸 에테르(10mL) 내 4-벤질옥시인돌 13D-1(1.00mmol, 1.00당량)의 용액에 옥살릴 클로라이드(2.05mmol, 2.05당량)를 30분의 과정에 걸쳐서 점적 부가하고, 0 - 5℃에서 3시간 동안 반응을 계속하였다. 무수 디에틸 에테르(5mL) 내 *N*-메틸이소프로필아민(5.00mmol, 5.00당량)의 용액을 1시간의 과정에 걸쳐 점적 부가했다. 용액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(30mL)에 재용해시켰다. 유기 용액을 물(4 × 10mL) 및 염수(1 × 10mL)로 세정한 다음 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에서 농축하여 화합물 13D-2를 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. 무수 THF(1M, 5.20당량)와 1,4-디옥산(2.0mL)의 혼합물 내 리튬 알루미늄 하이드라이드의 용액을 아르곤 하에서 60℃로 높였다. 무수 THF(2.0mL)와 1,4-디옥산(3.5mL)의 혼합물 내 화합물 13D-2의 용액을 30분에 걸쳐 점적 부가하고, 반응물을 2시간 동안 70℃로 높였다. 반응물을 95℃에서 20시간 동안 추가로 환류시켰다. 0℃로 냉각한 후, 물(0.4mL) - THF(2.0mL)의 혼합물의 점적 부가를 통하여 과량의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 킨칭했다. 디에틸 에테르(10mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 제거하고, 여액을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공 하에 농축하여 화합물 3을 얻었으며 이를 추가 정제 없이 사용했다. 조 화합물 13D-3을 95% EtOH(10mL)에 용해시키고, 활성탄 상 10% 팔라듐(0.110당량)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 비우고 그 다음 수

소로 다시 충전했다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고 용매를 감압 하에서 제거하여 화합물 **13D-4**를 얻었으며, 이를 물 - 아세토니트릴 + 0.1% 포름산을 용리액으로 사용하여 C18 실리카 겔 상에서 역상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물 **13D-4**는 그 다음 PriB 효소에 의한 생물전환을 위한 기질로 사용되었고, 후자는 실시예 38에 기술된 절차를 사용하여 생성 및 정제된 것이다. PriB에 의한 *시험관내* 전환은 화합물 **13D-4**가 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일 프로피오네이트 기질 대신 사용되었다는 것을 제외하고 실시예 38에 기술된 동일한 절차를 사용하여 수행되었다. 분석은 실시예 3에 기술된 대로 고해상도 LC-HESI-LTQ-Orbitrap-XL MS(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 수행되었다. 화학식 (LXXVI)을 갖는 3-(2-[(이소프로필)-*N*-메틸아미노]에틸)-6-(3-메틸-2-부테닐)-1*H*-인돌-4-올의 단일로 양성자화된 형태와 일치하는 정확한 *m/z* 및 예상된 원소 식을 갖는 단일로 양성자화된 생성물:

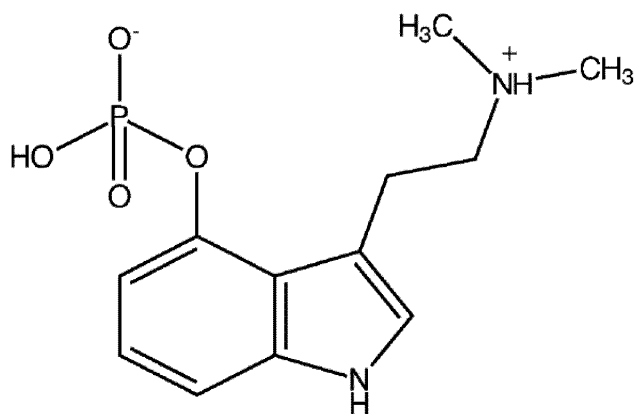


(LXXVI)

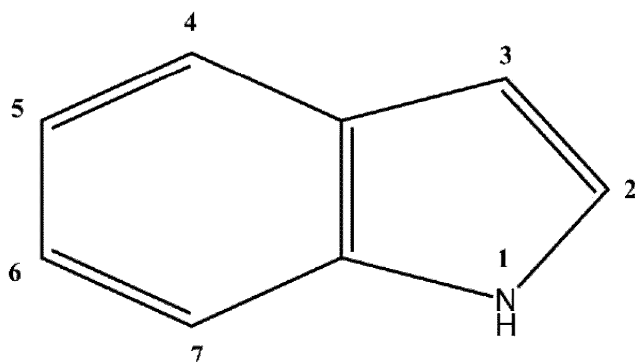
이 4.2분에 용출되었다(EIC, 참조: 도 56).

도면

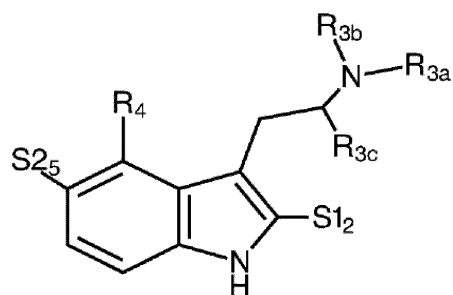
도면1



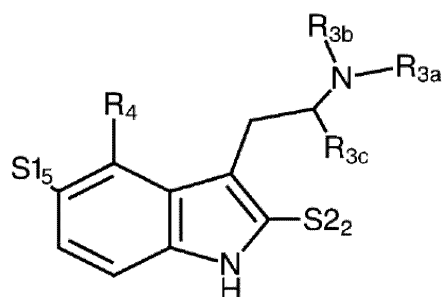
도면2



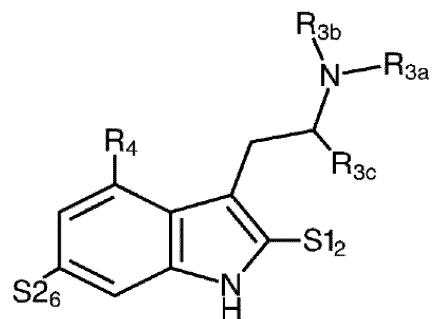
도면3a



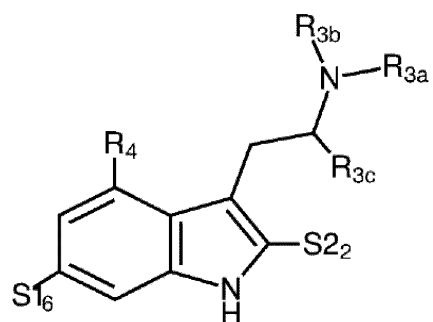
도면3b



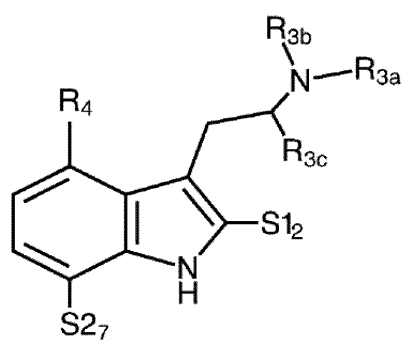
도면3c



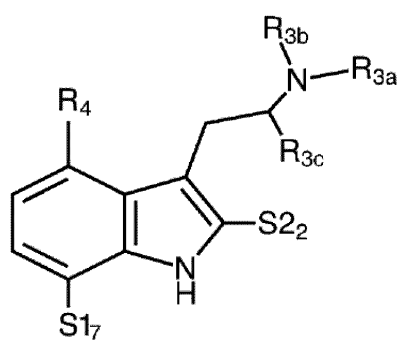
도면3d



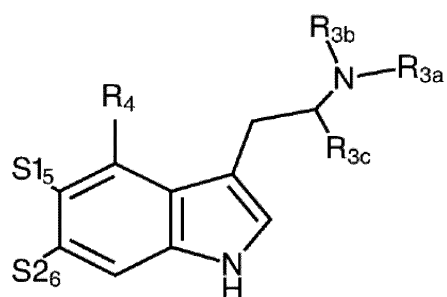
도면3e



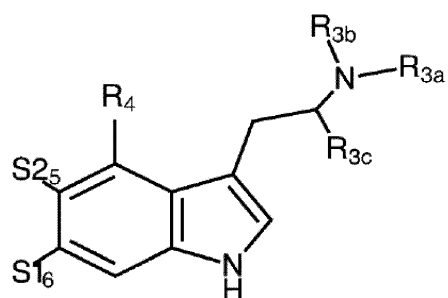
도면3f



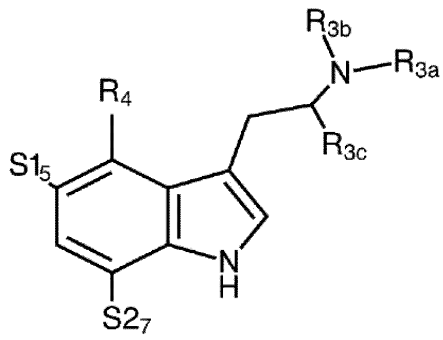
도면3g



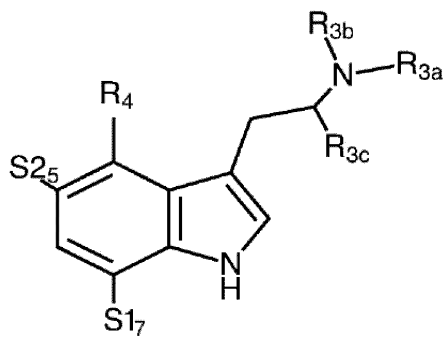
도면3h



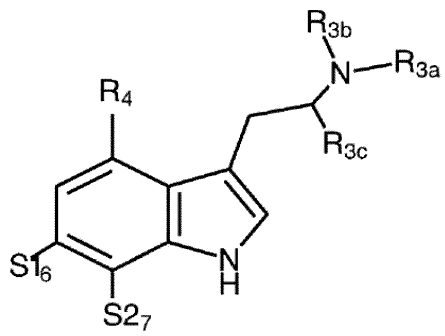
도면3i



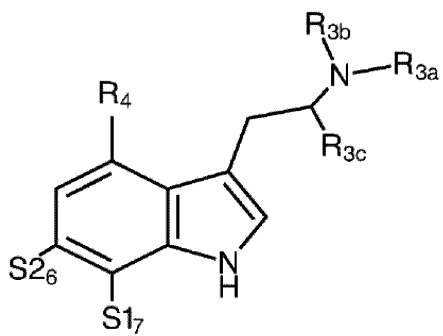
도면3j



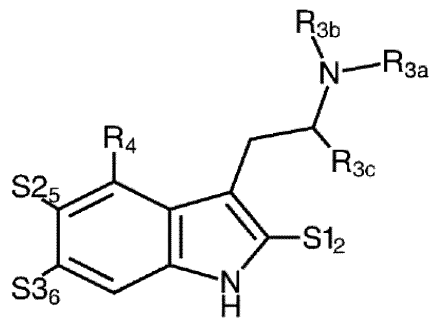
도면3k



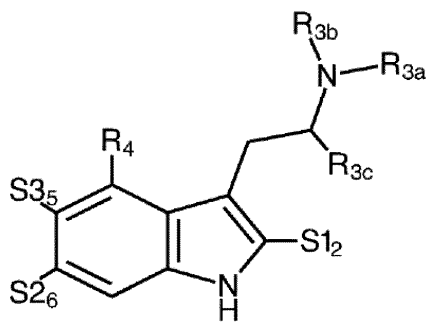
도면3l



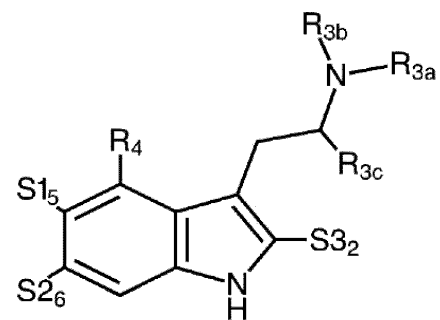
도면4a



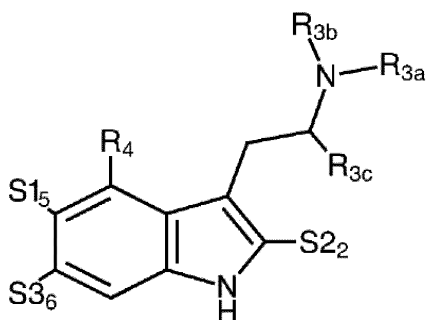
도면4b



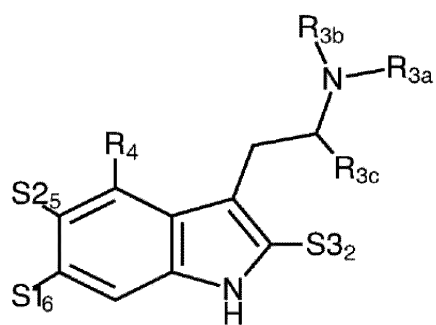
도면4c



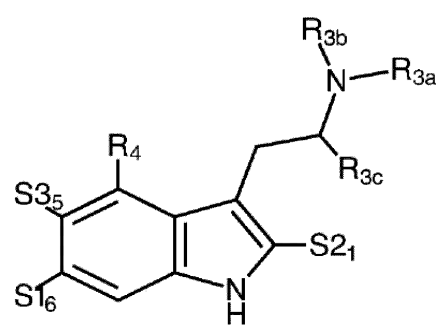
도면4d



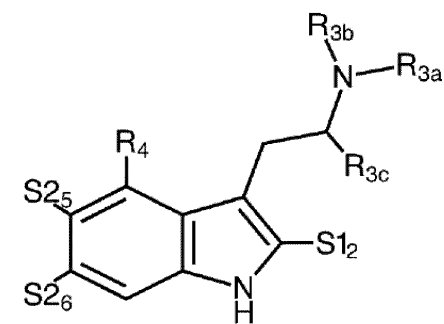
도면4e



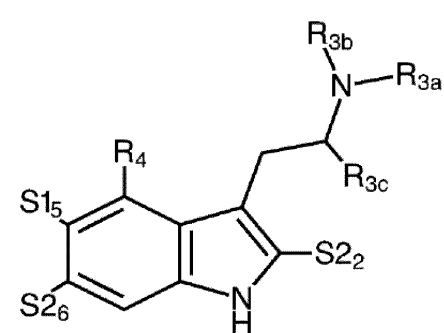
도면4f



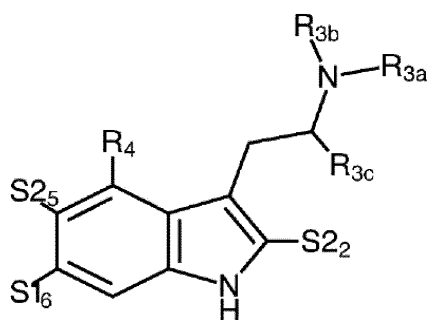
도면4g



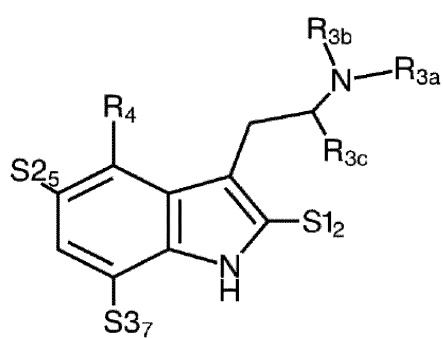
도면4h



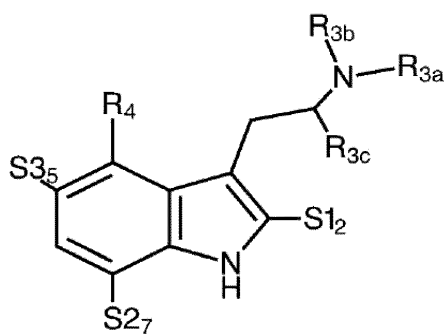
도면4i



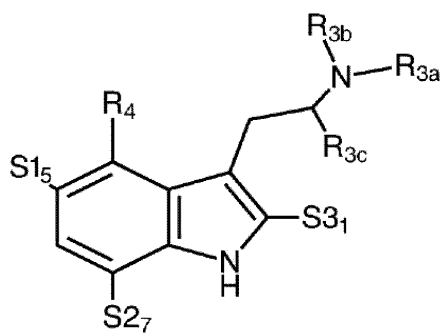
도면5a



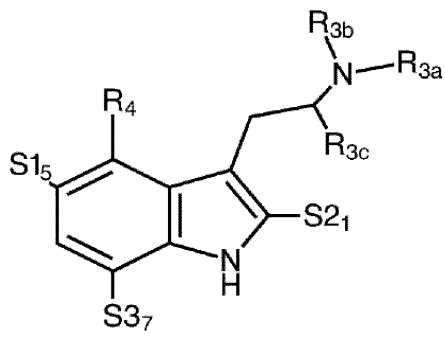
도면5b



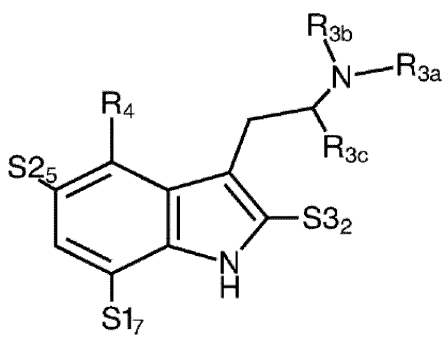
도면5c



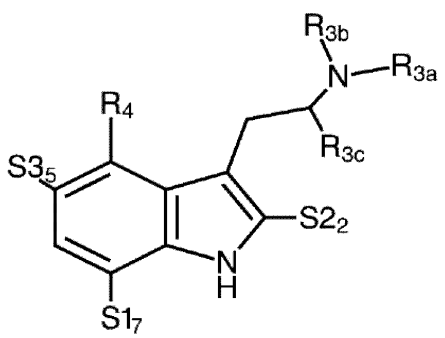
도면5d



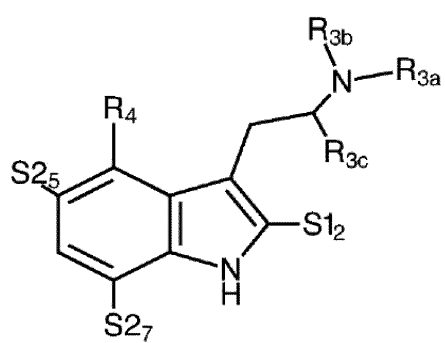
도면5e



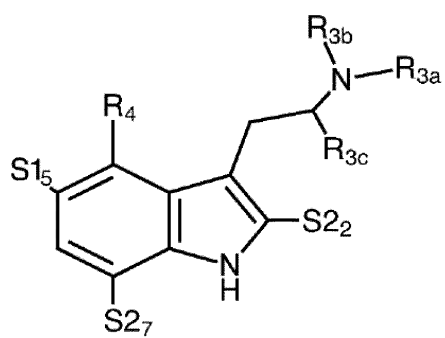
도면5f



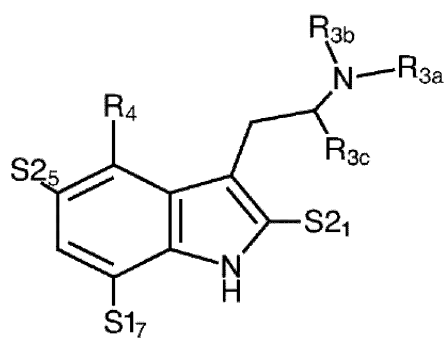
도면5g



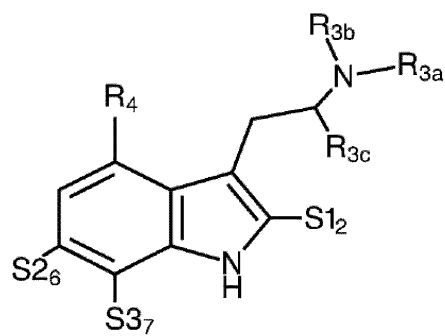
도면5h



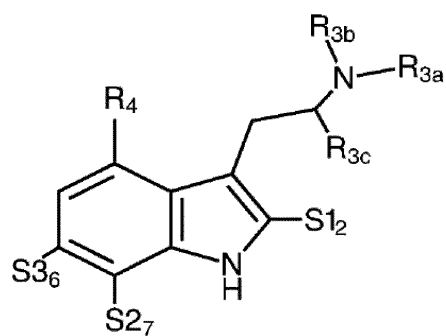
도면5i



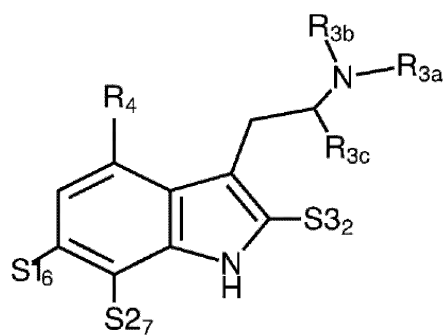
도면6a



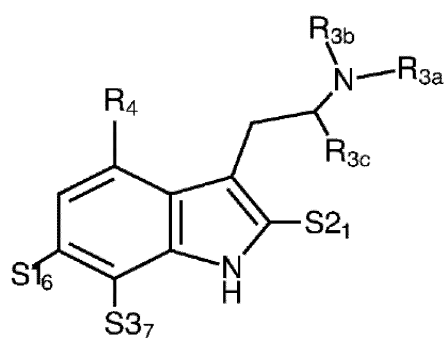
도면6b



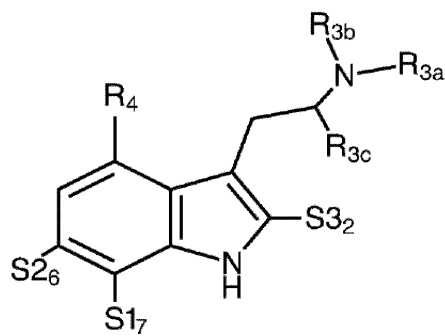
도면6c



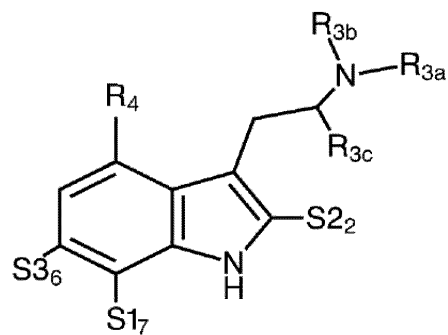
도면6d



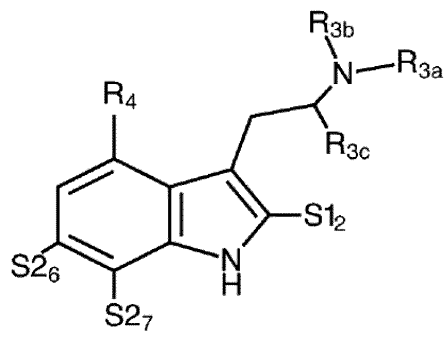
도면6e



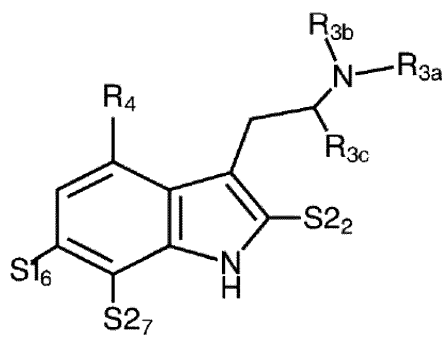
도면6f



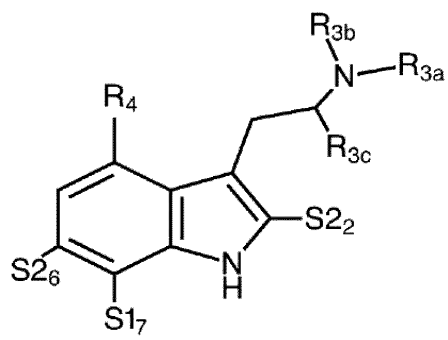
도면6g



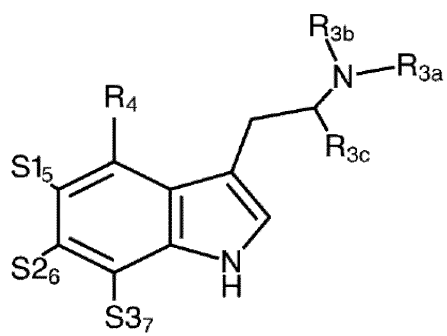
도면6h



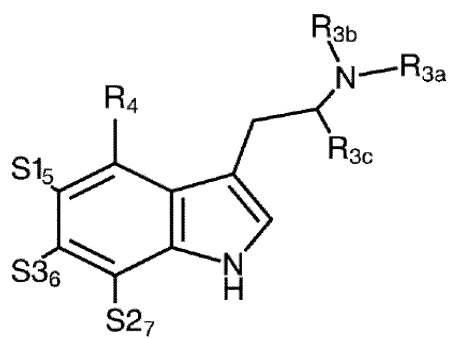
도면6i



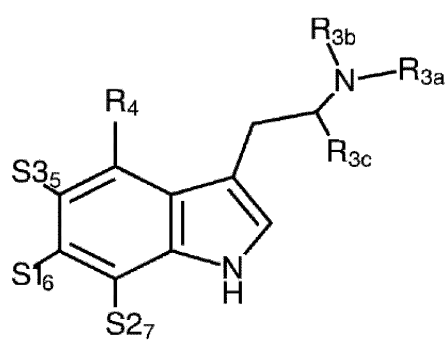
도면7a



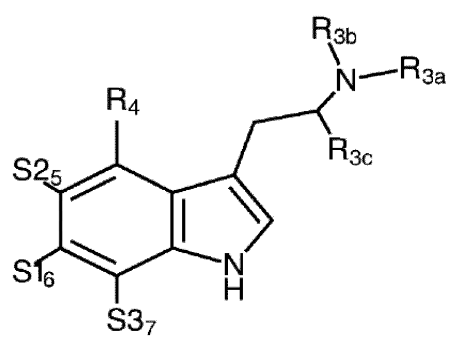
도면7b



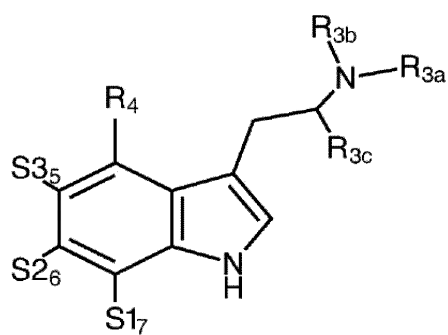
도면7c



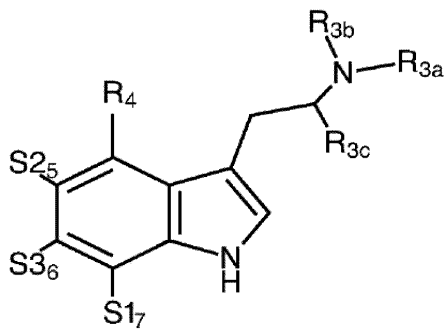
도면7d



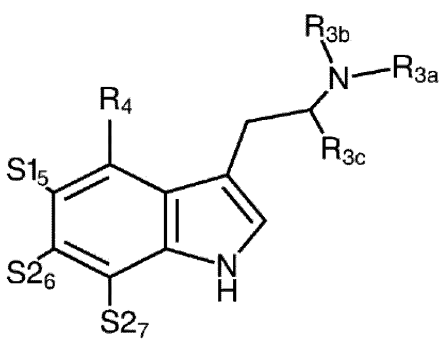
도면7e



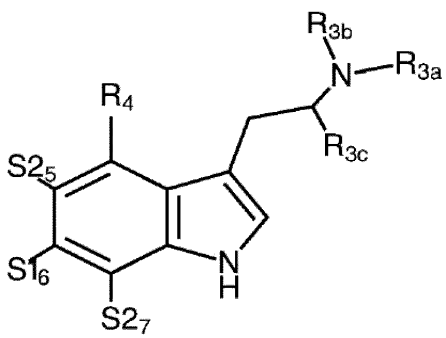
도면7f



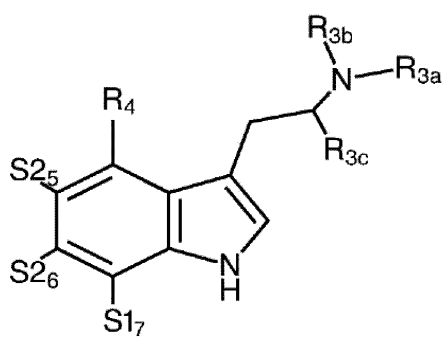
도면7g



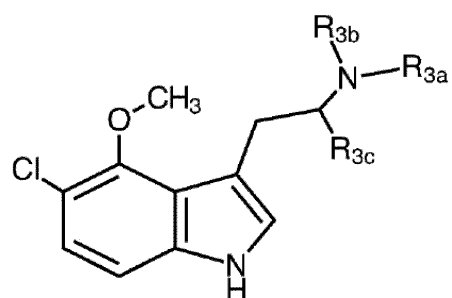
도면7h



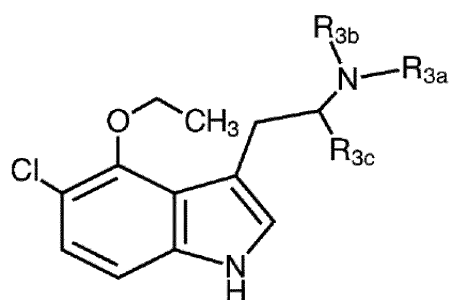
도면7i



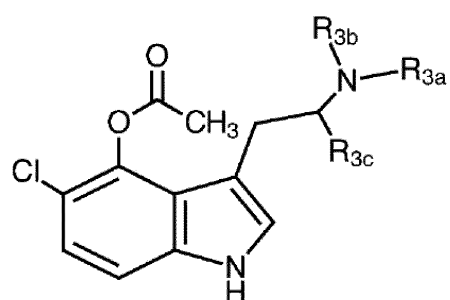
도면8a



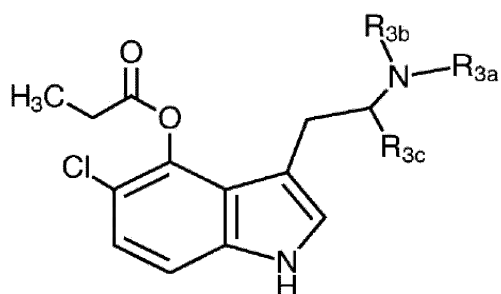
도면8b



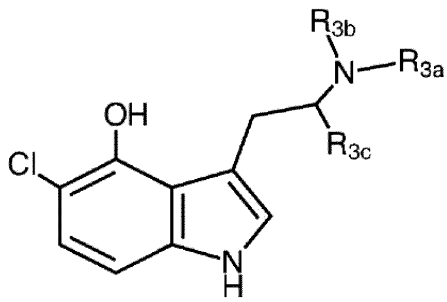
도면8c



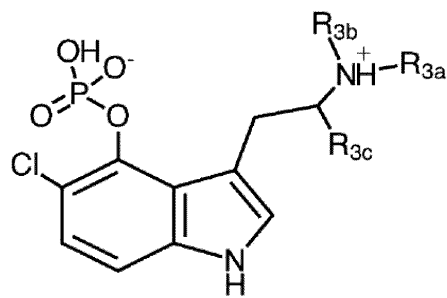
도면8d



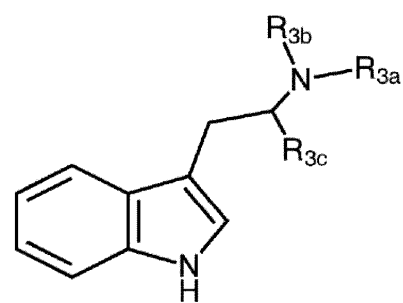
도면8e



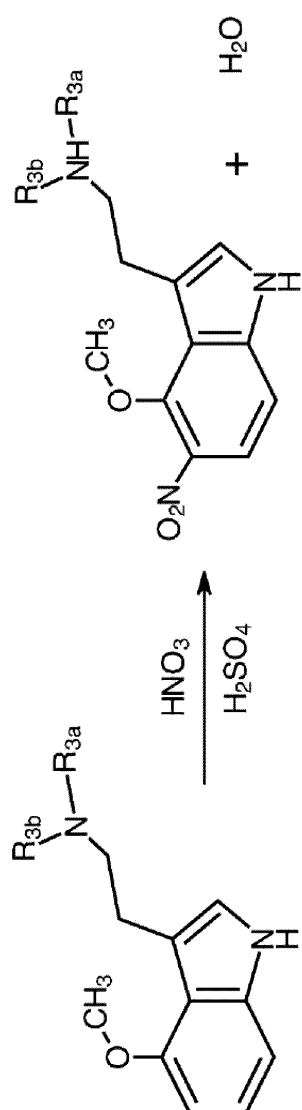
도면8f



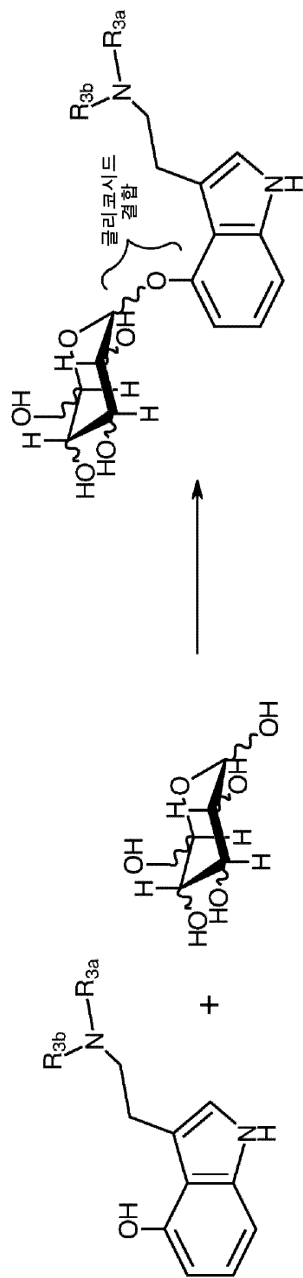
도면8g



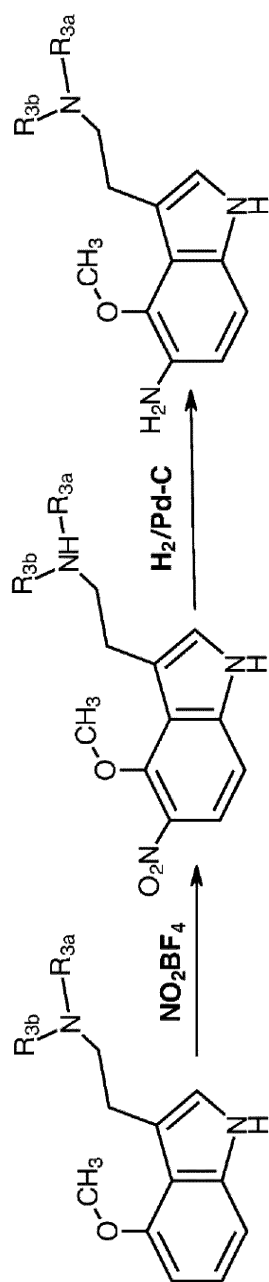
도면9



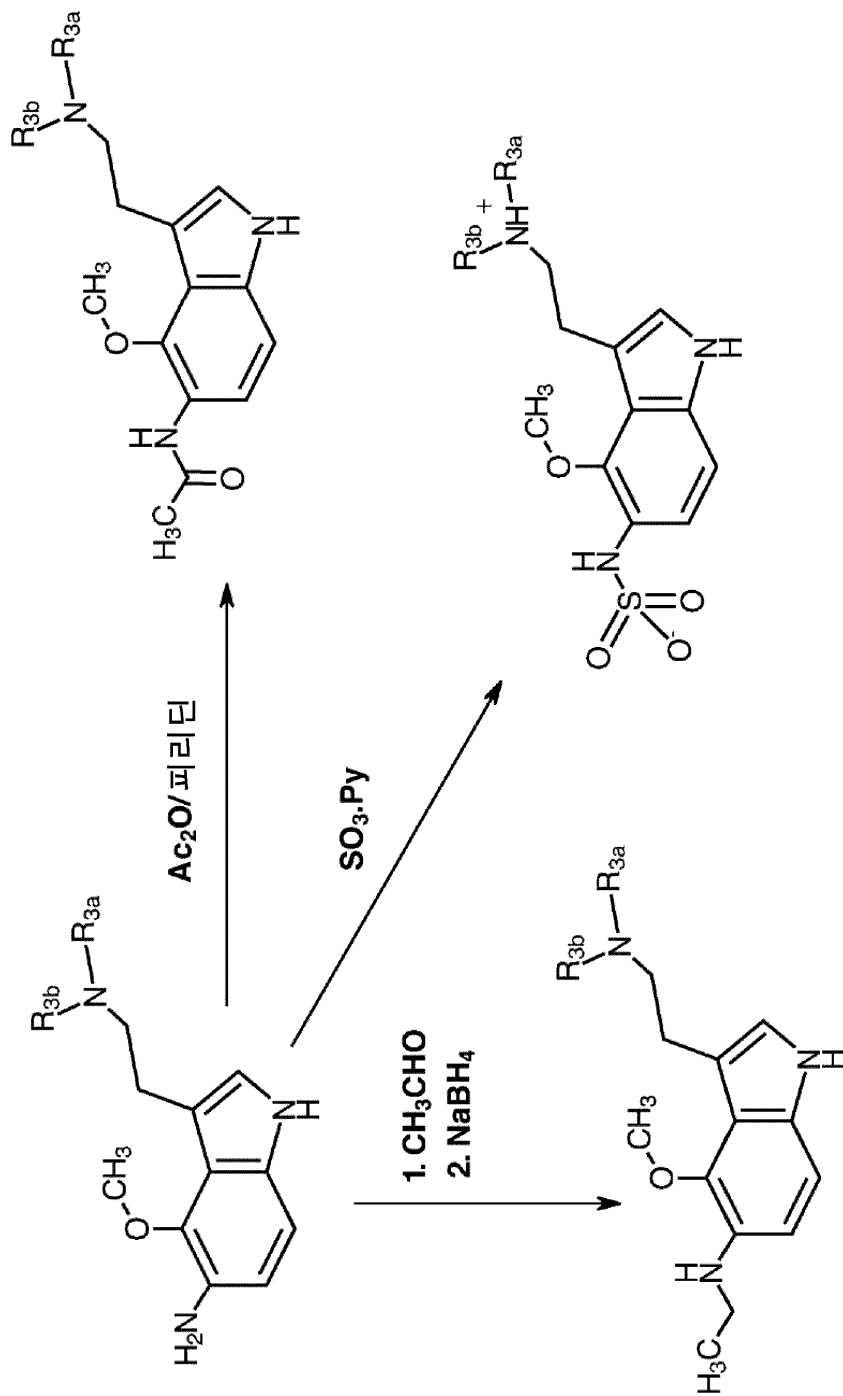
도면10



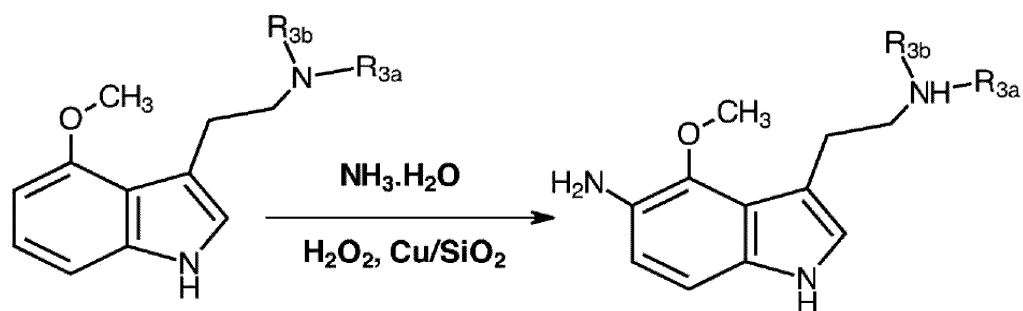
도면11a



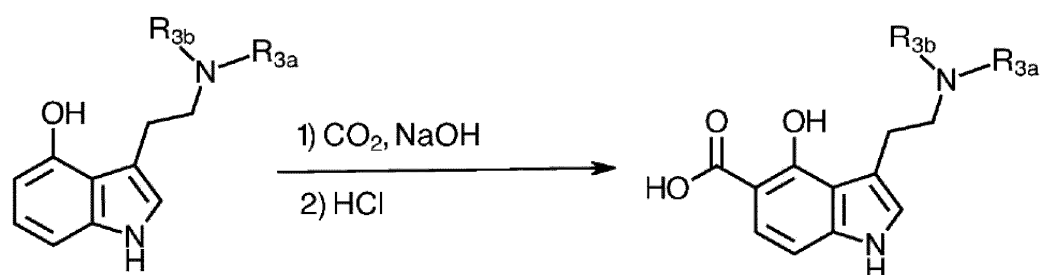
도면11b



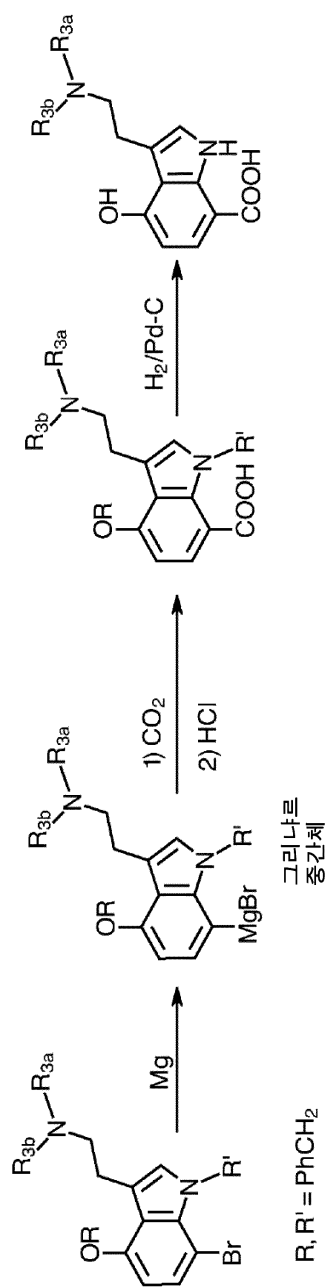
도면11c



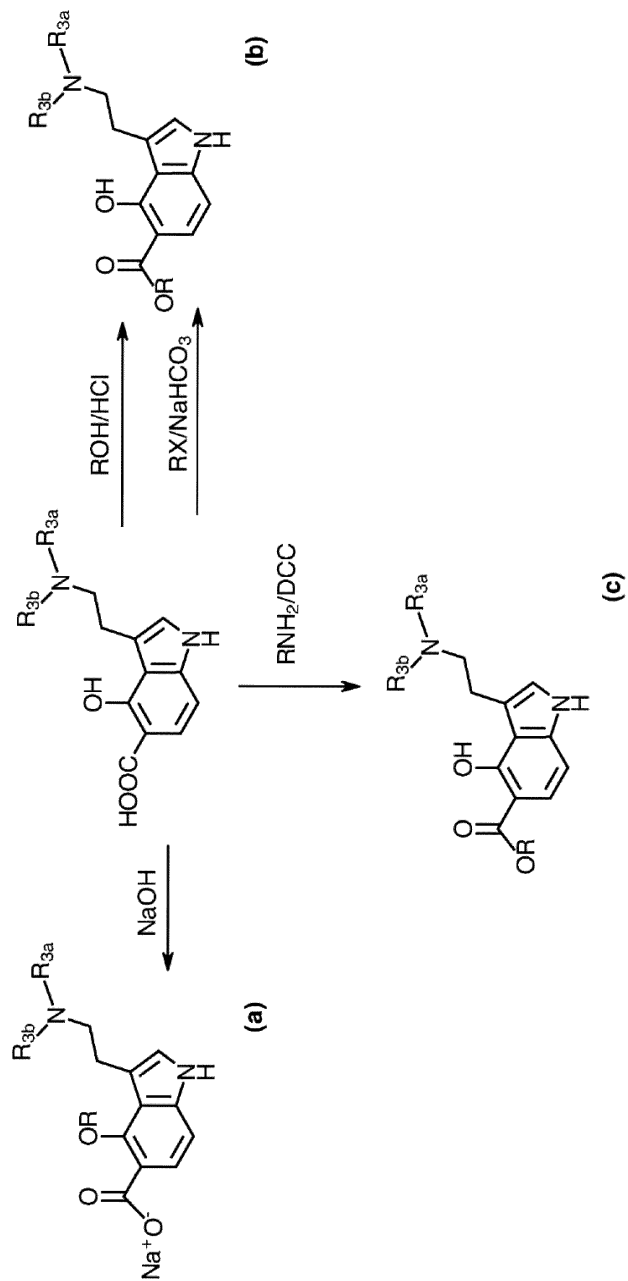
도면12a



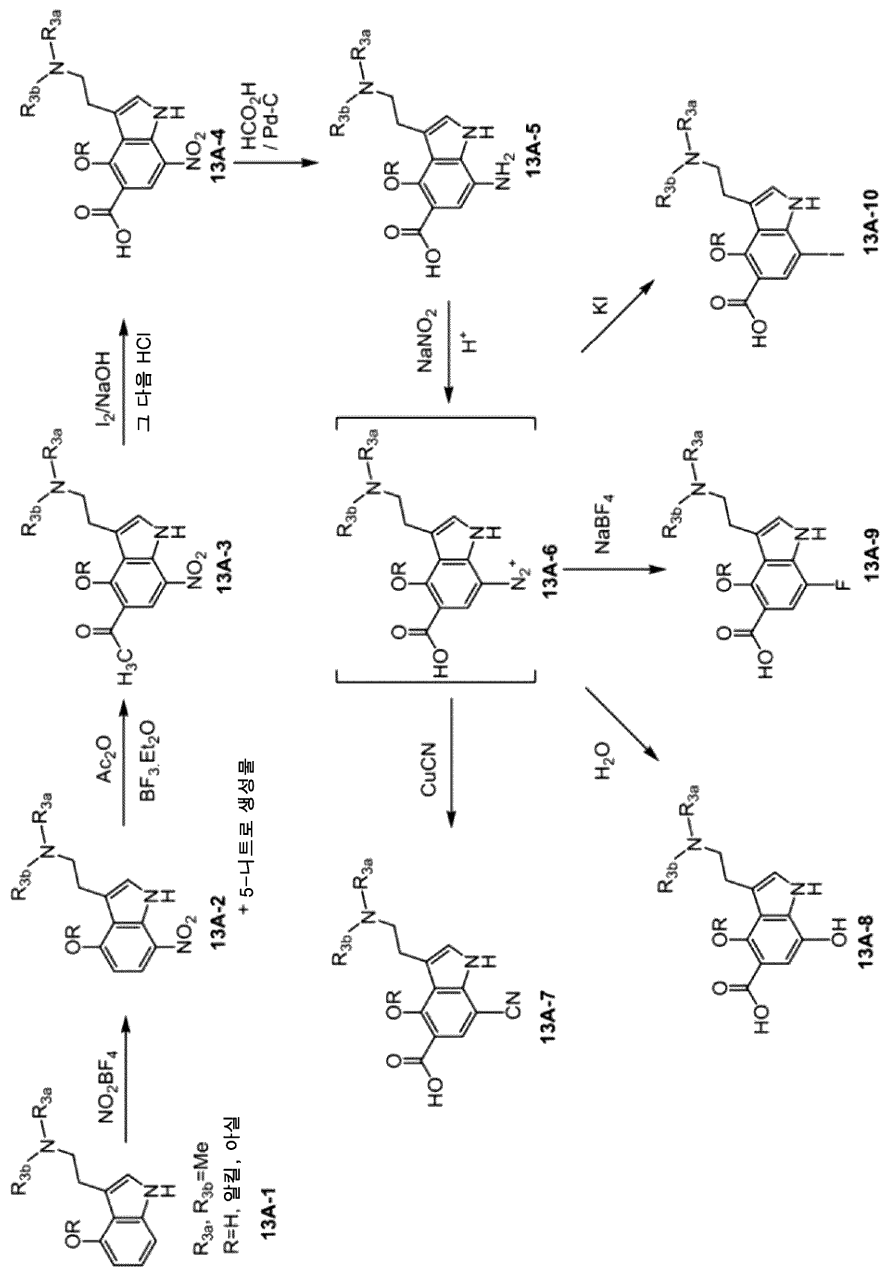
도면12b



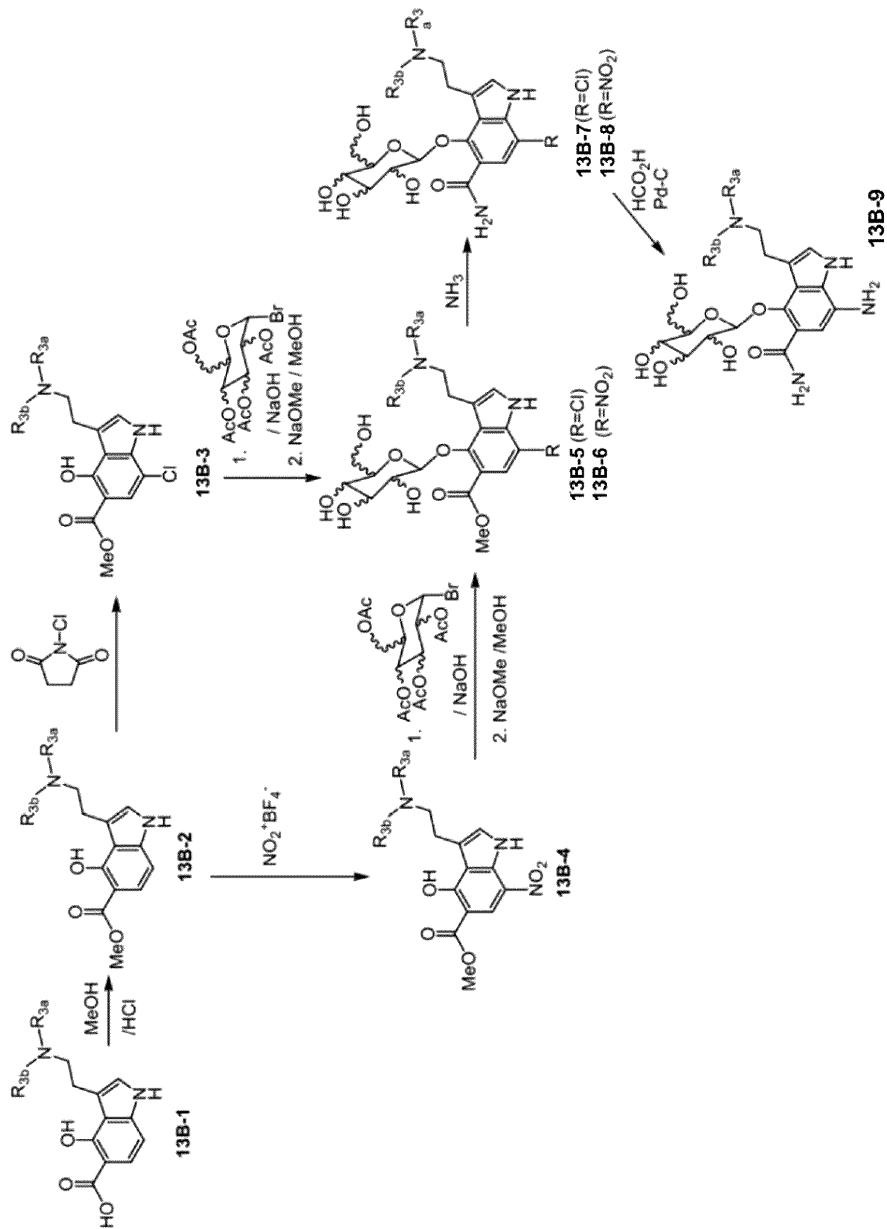
도면12d



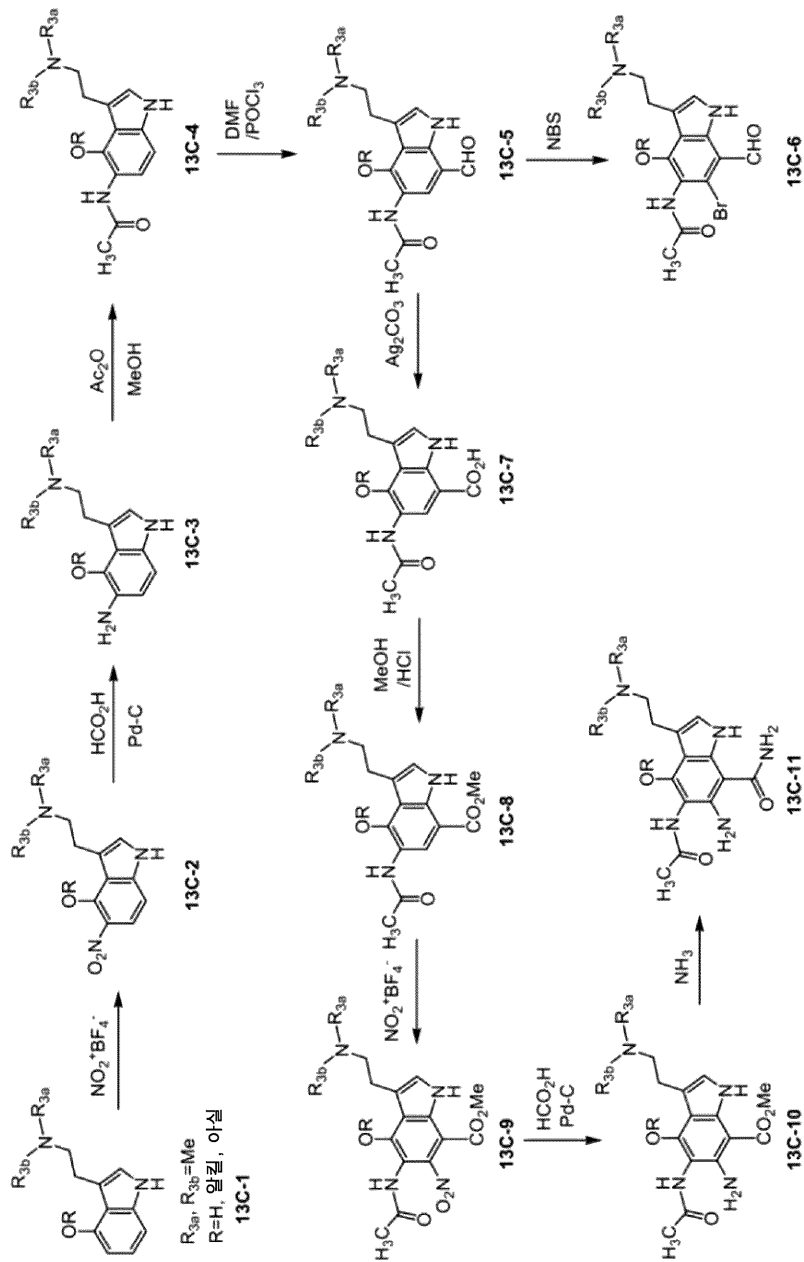
도면13a



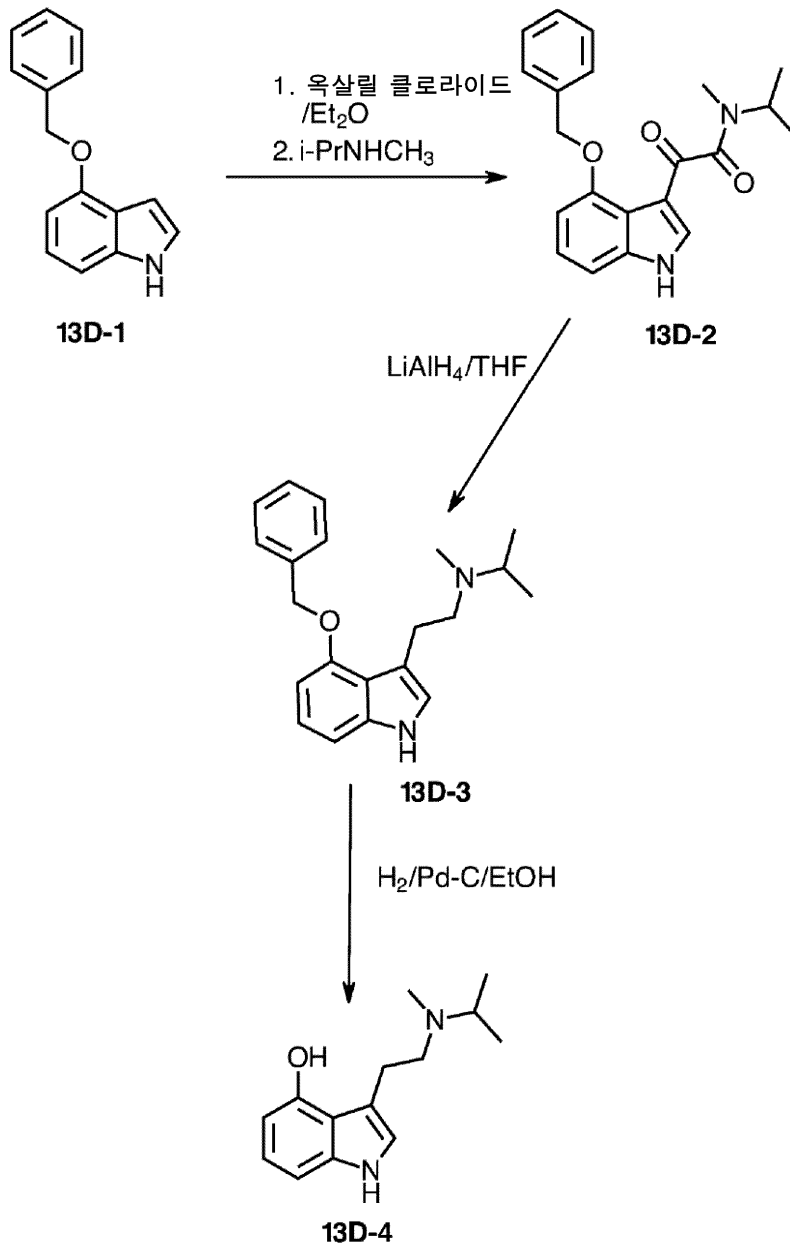
도면13b



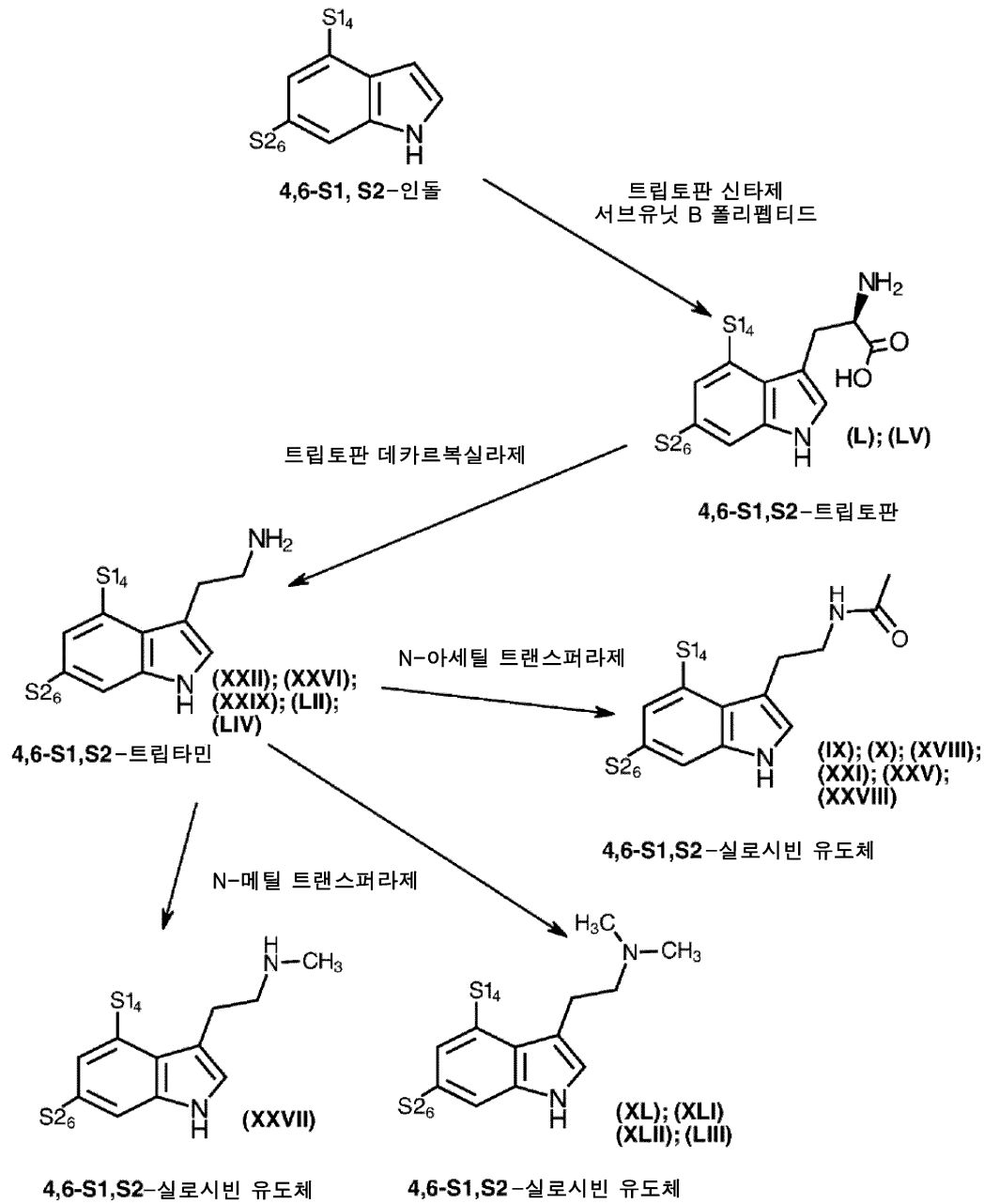
도면13c



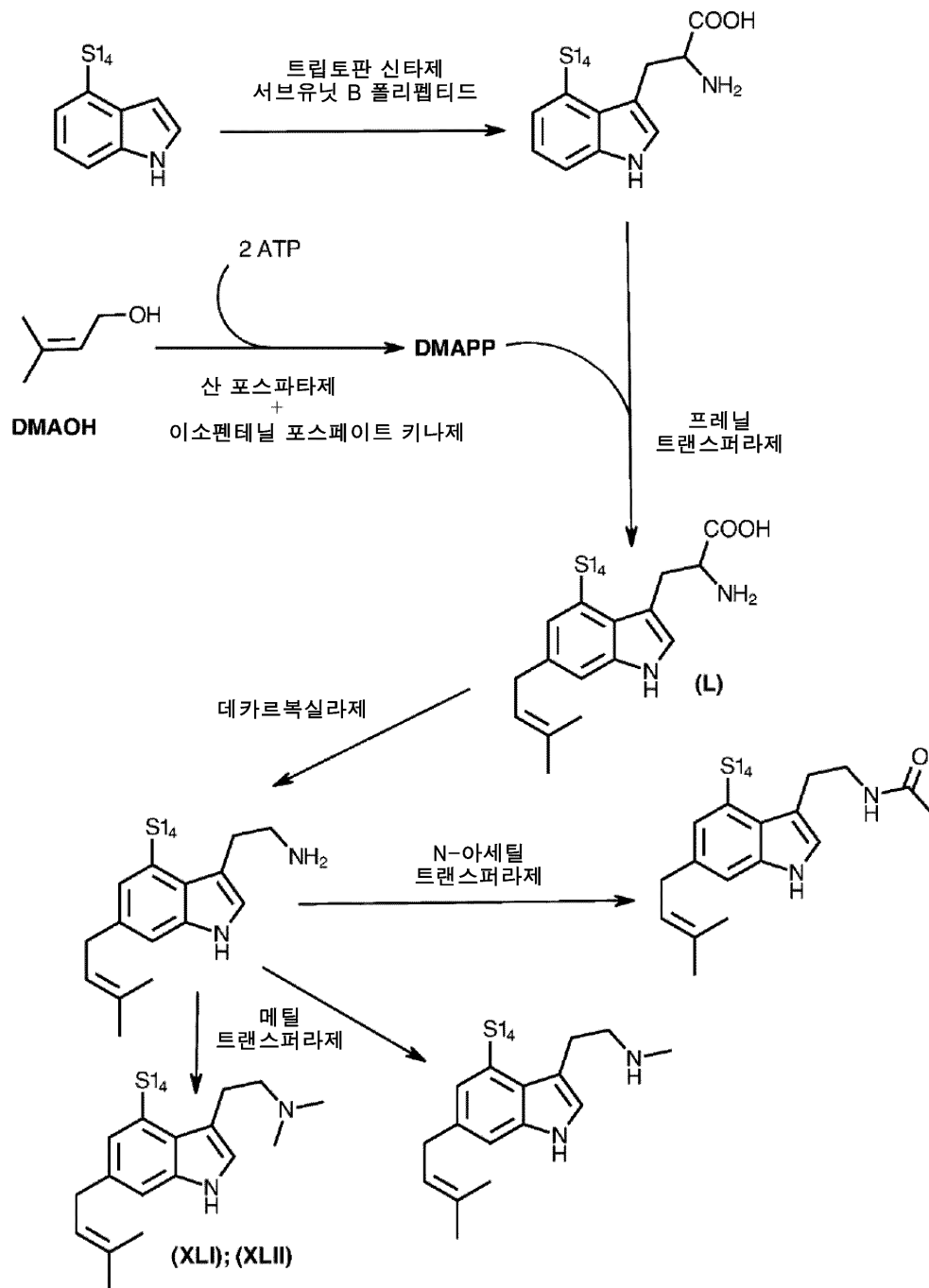
도면13d



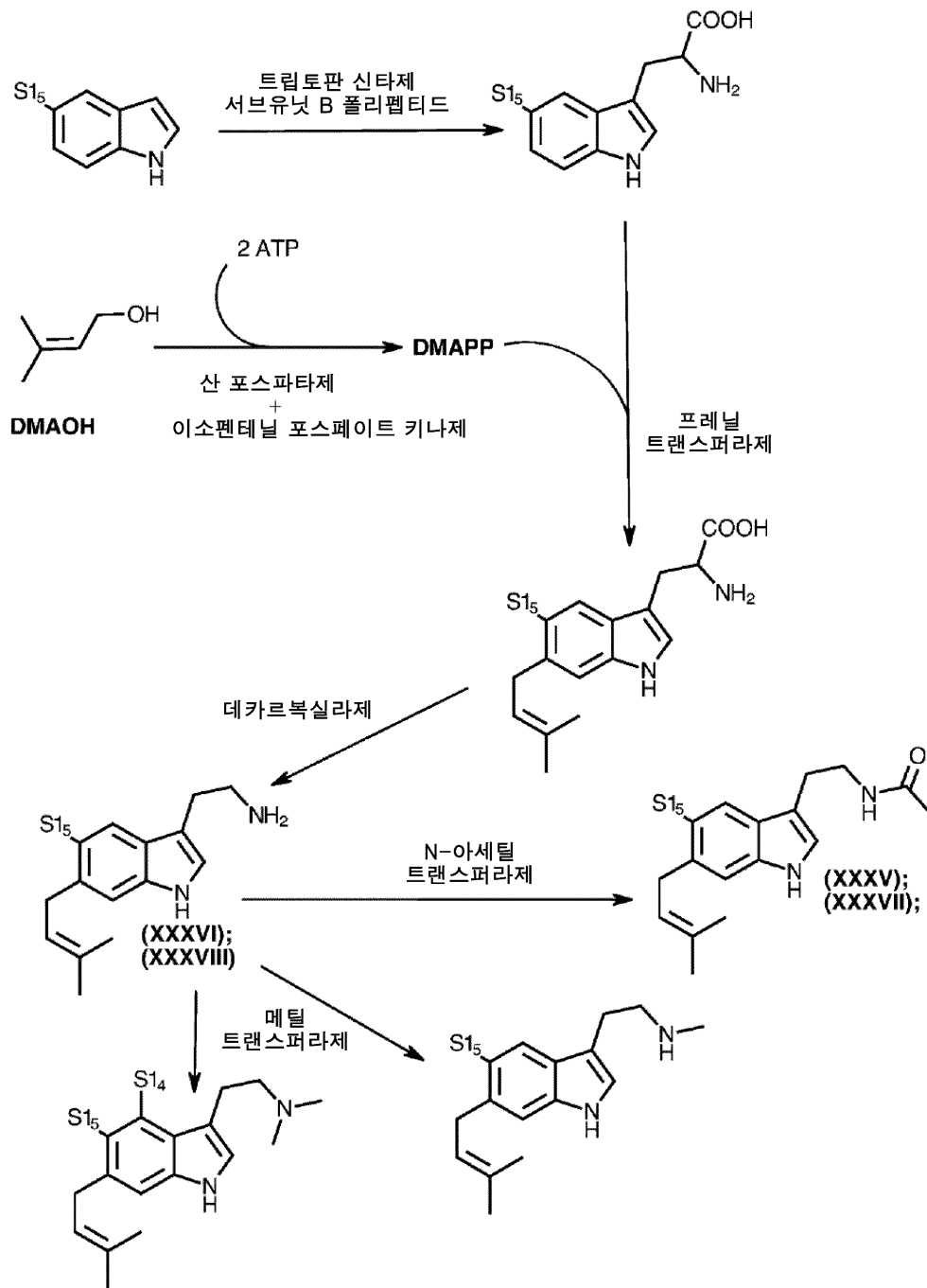
도면14a



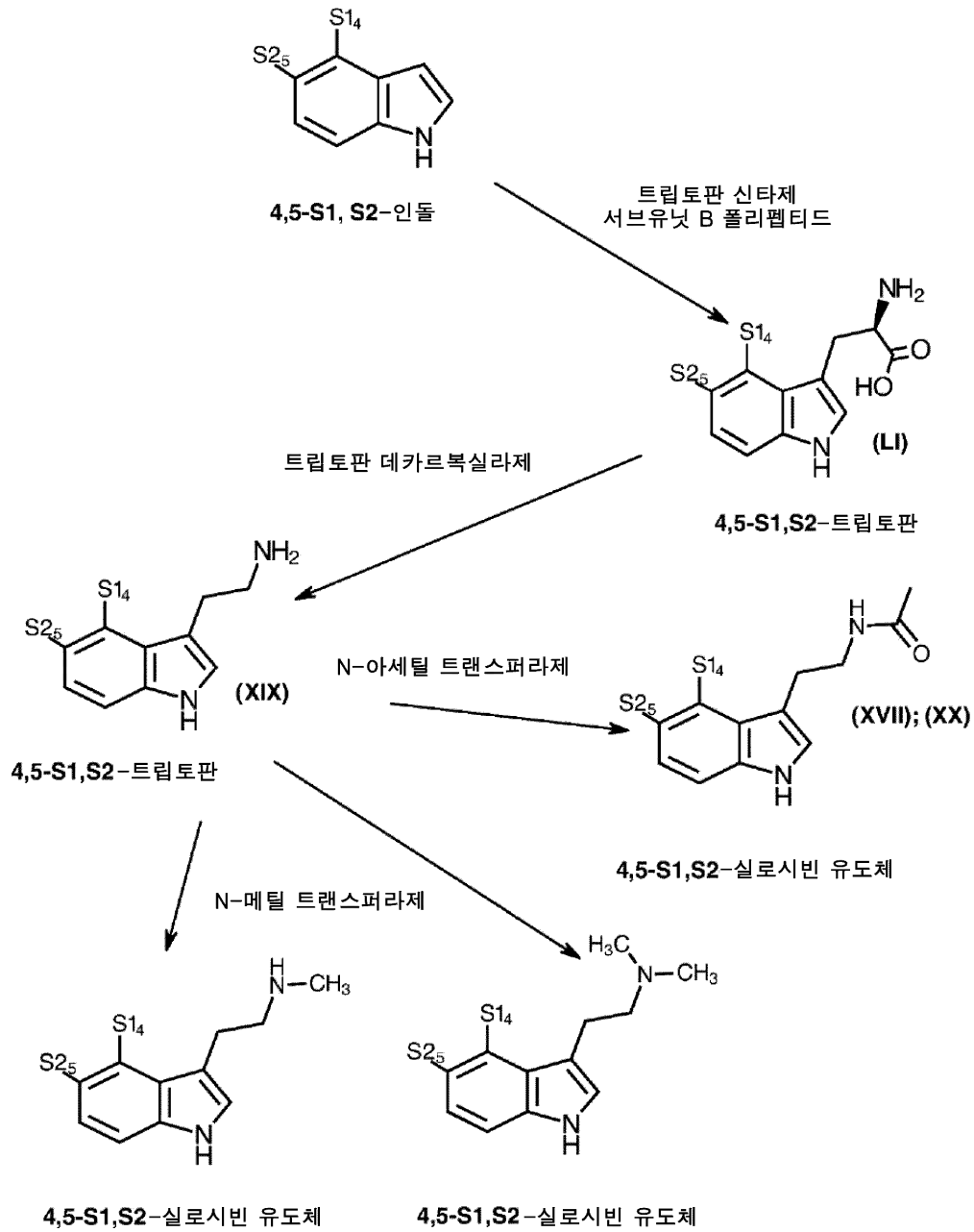
도면14b



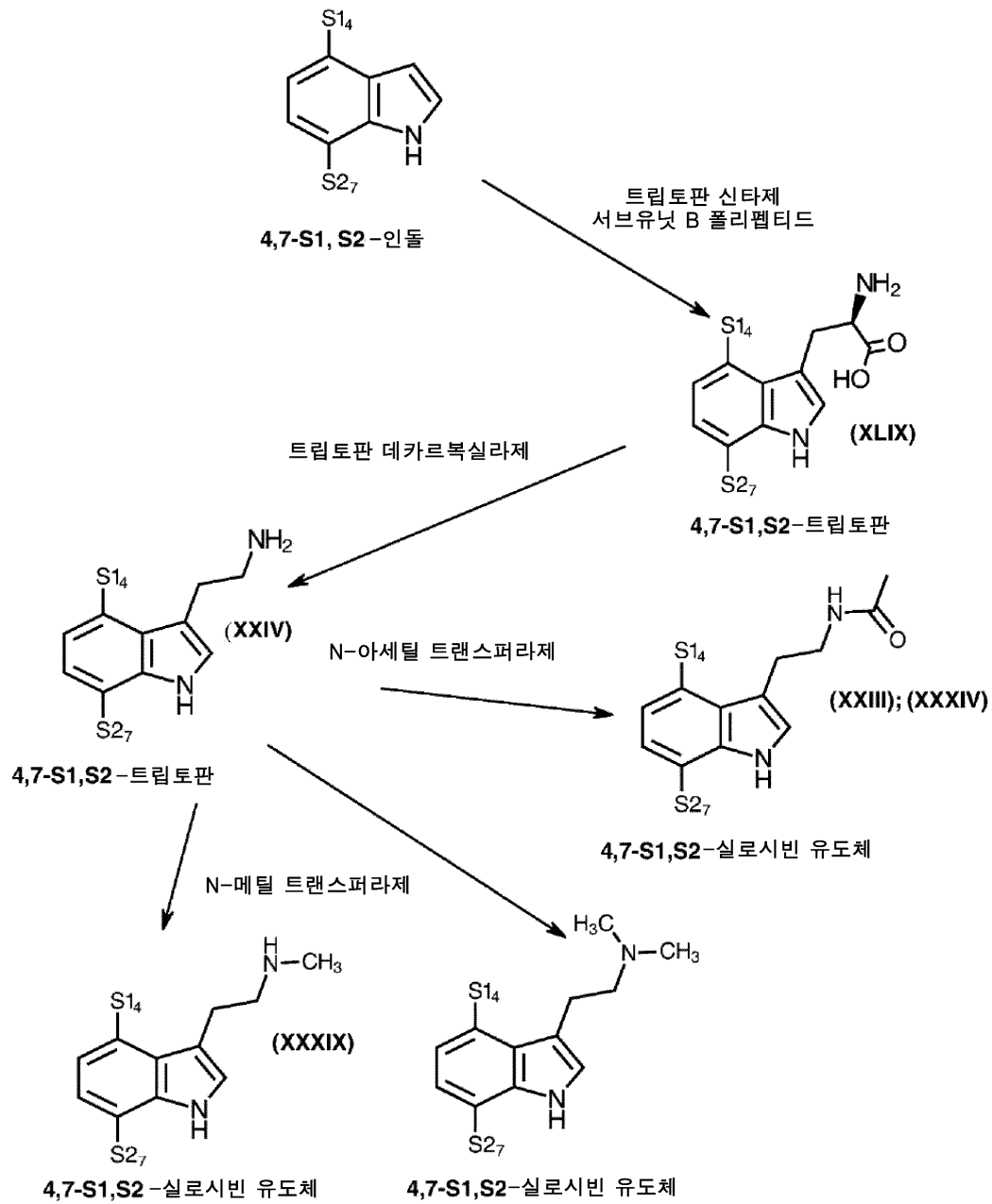
도면14c



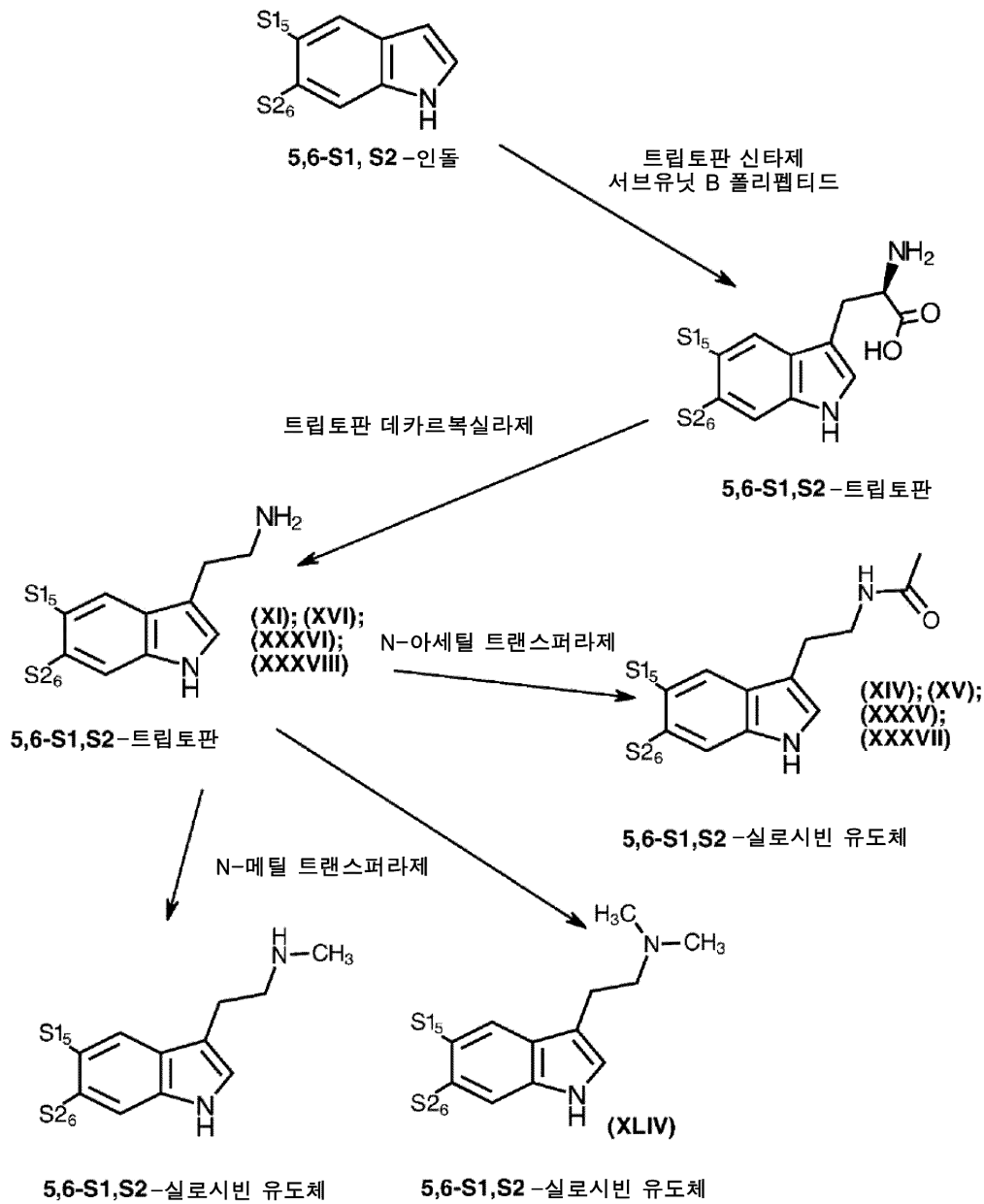
도면14d



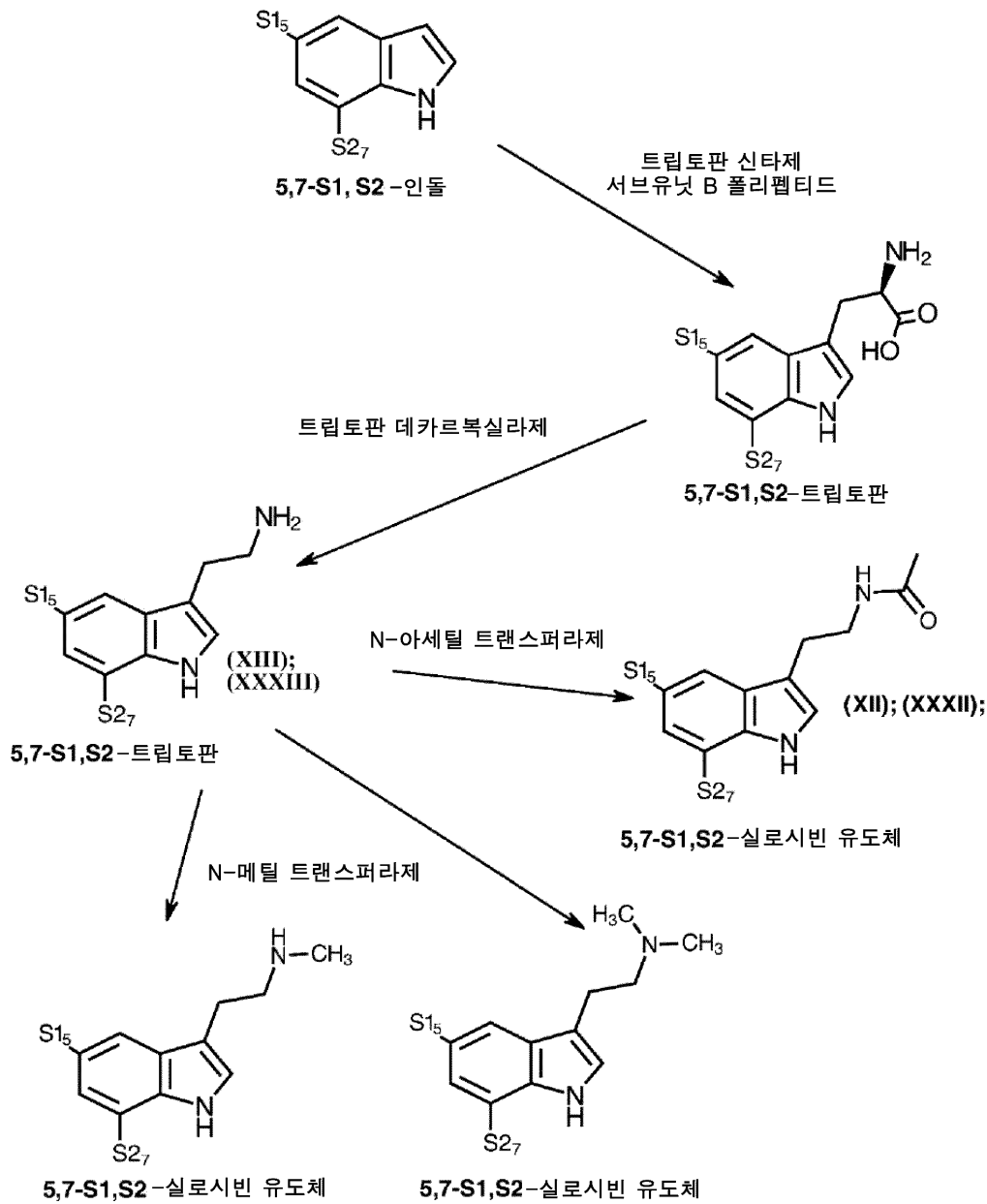
도면14e



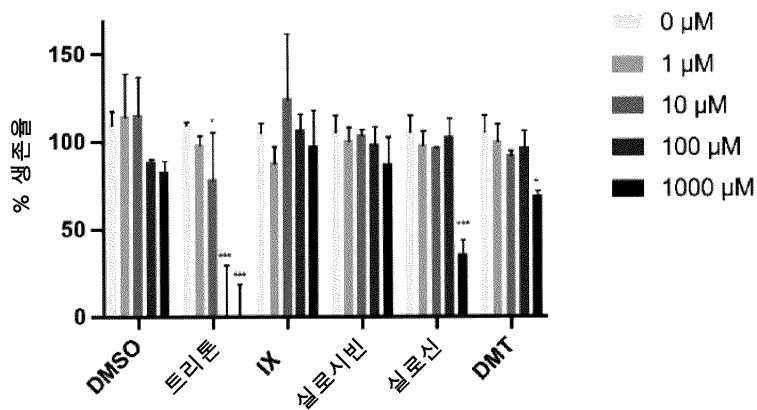
도면14f



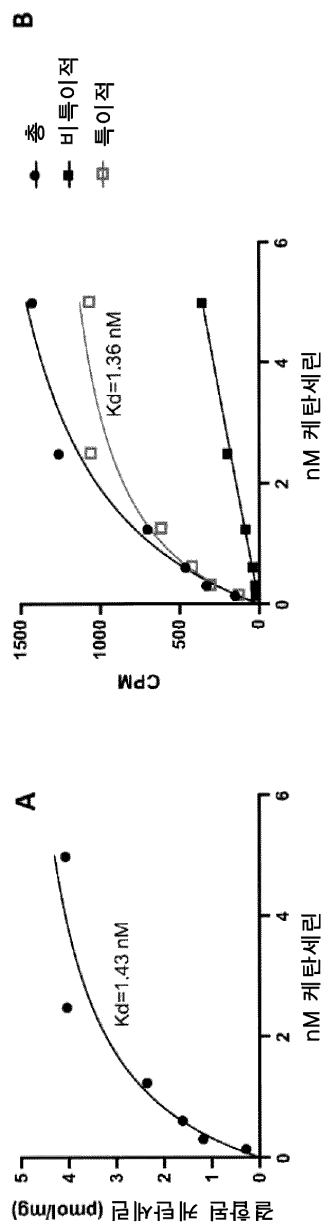
도면14g



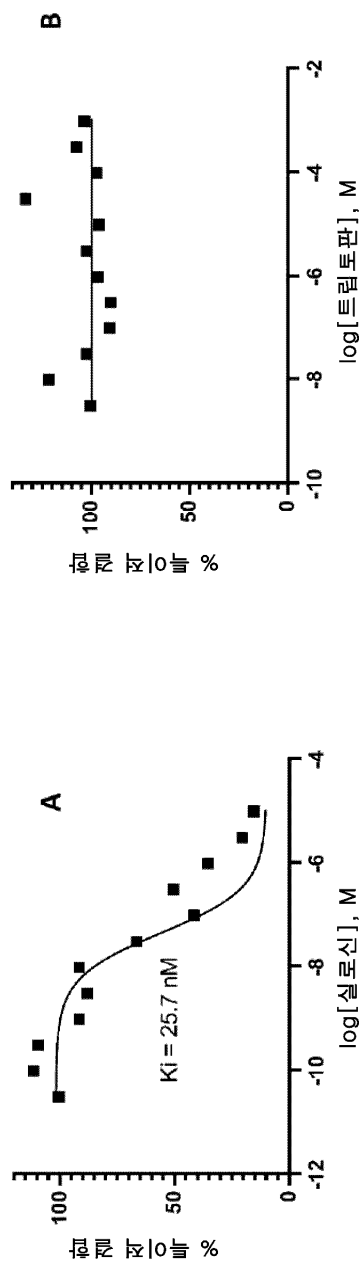
도면15a



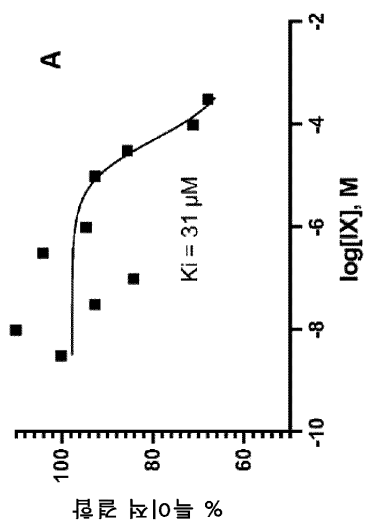
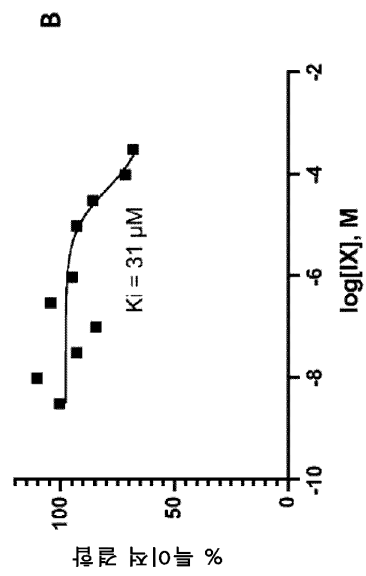
도면15b



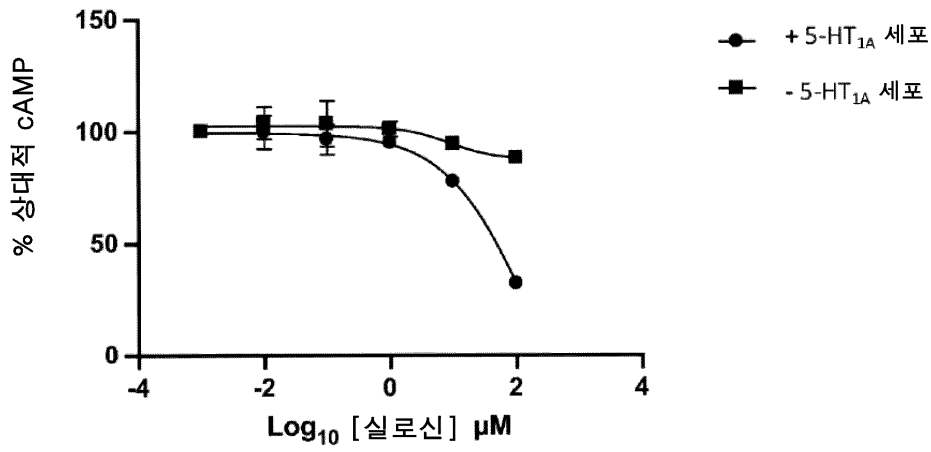
도면15c



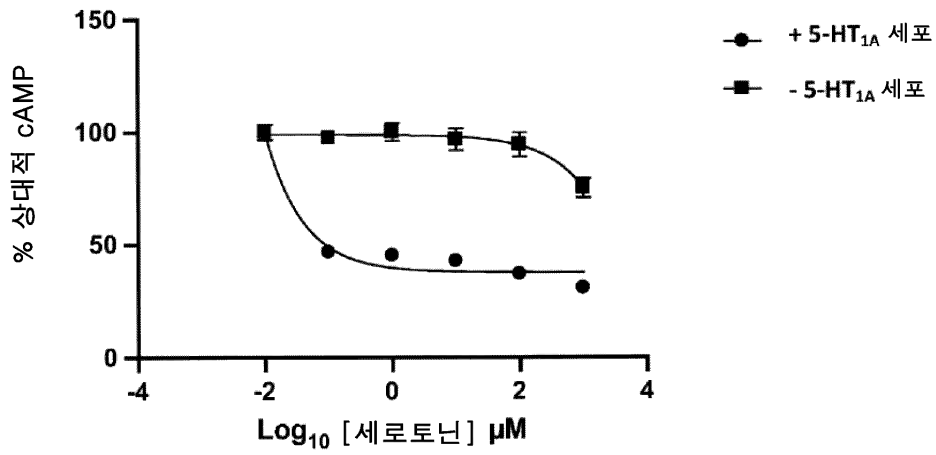
도면15d



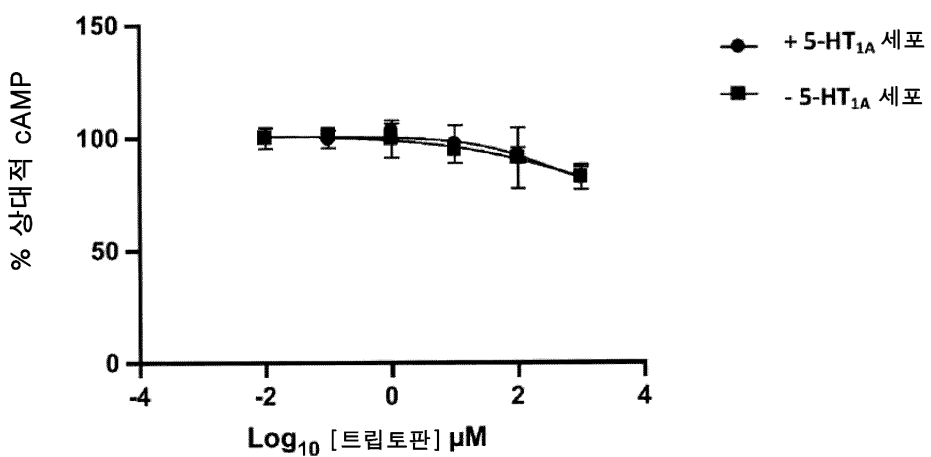
도면15e



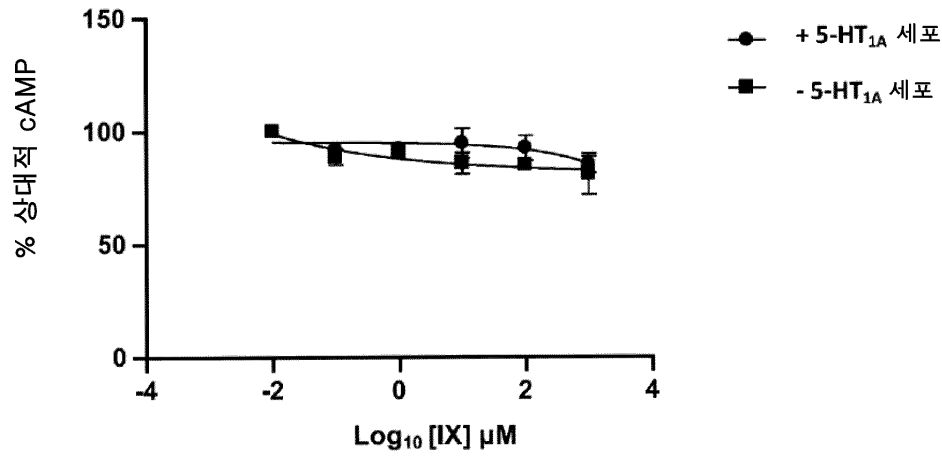
도면15f



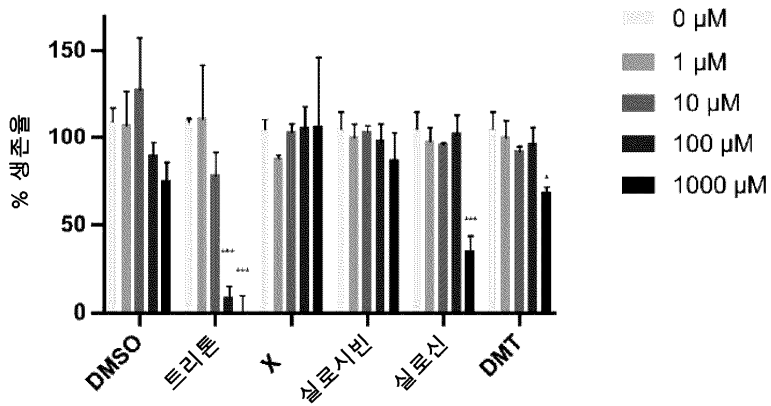
도면15g



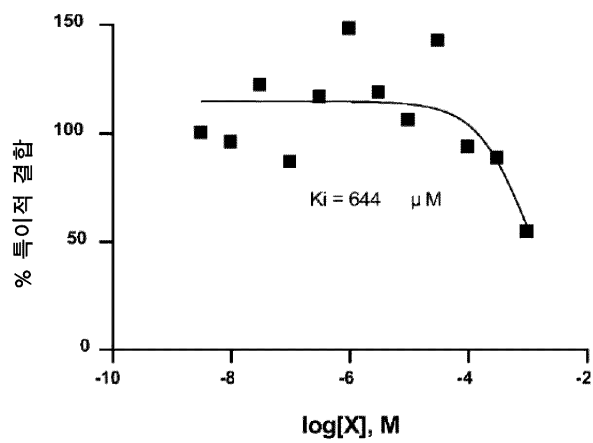
도면15h



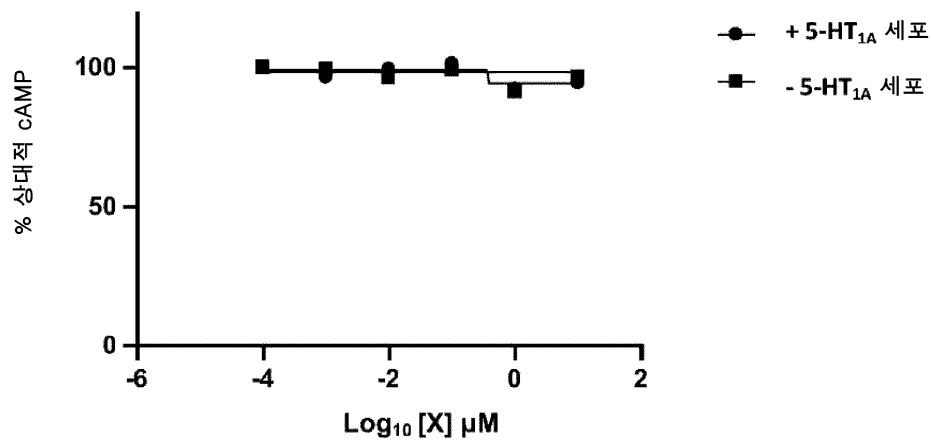
도면16a



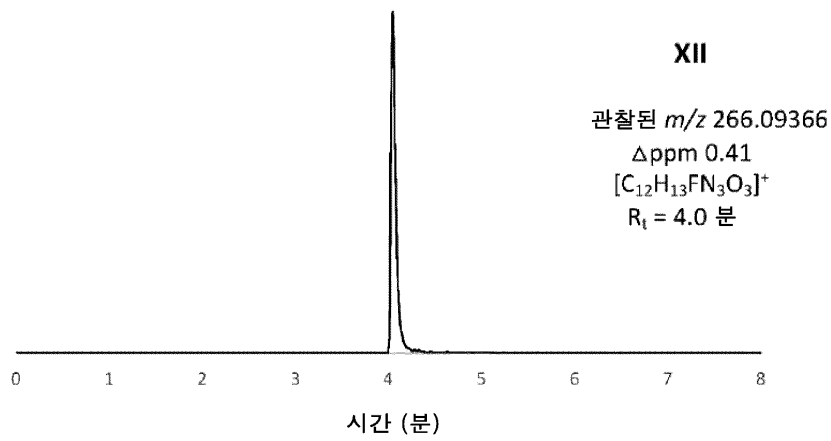
도면16b



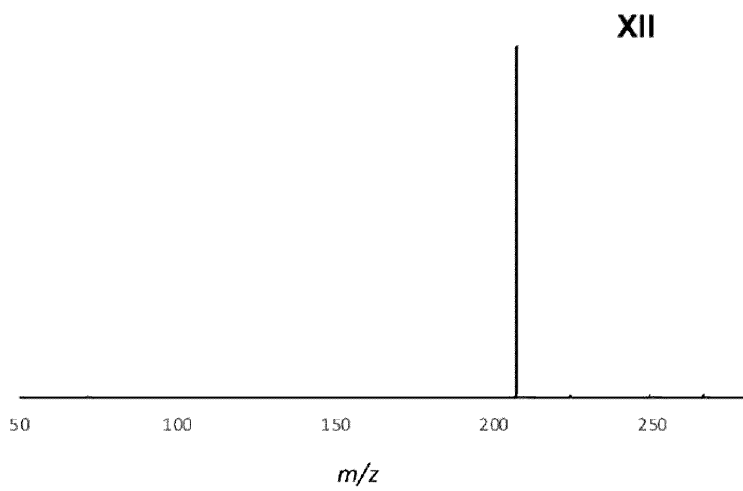
도면16c



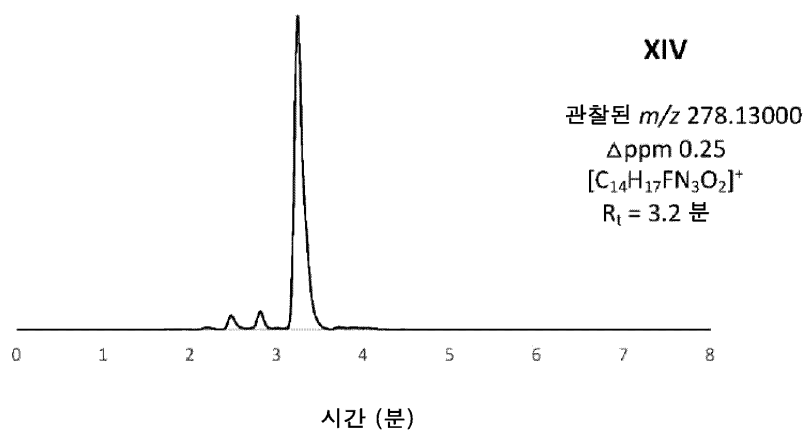
도면17a



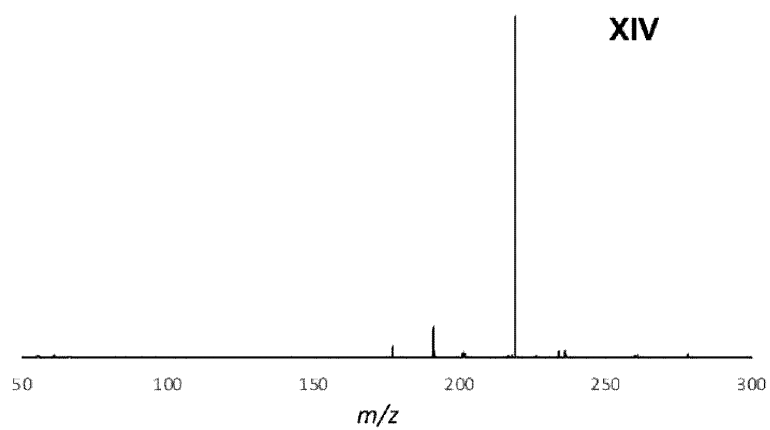
도면17b



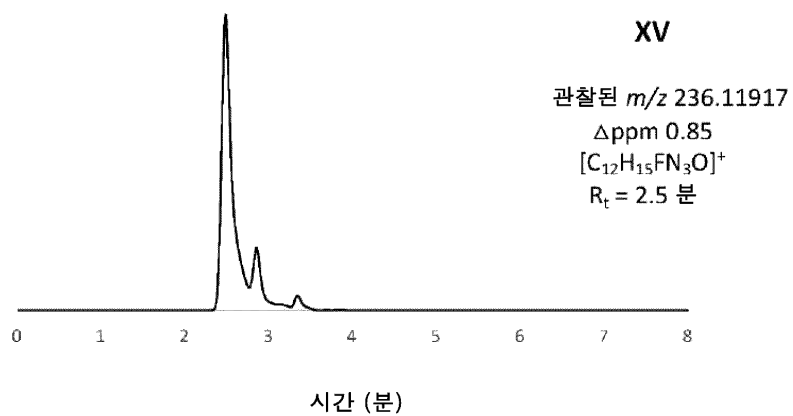
도면18a



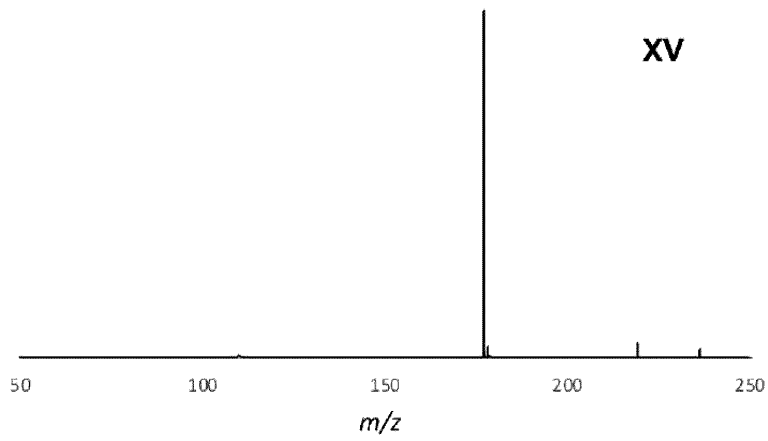
도면18b



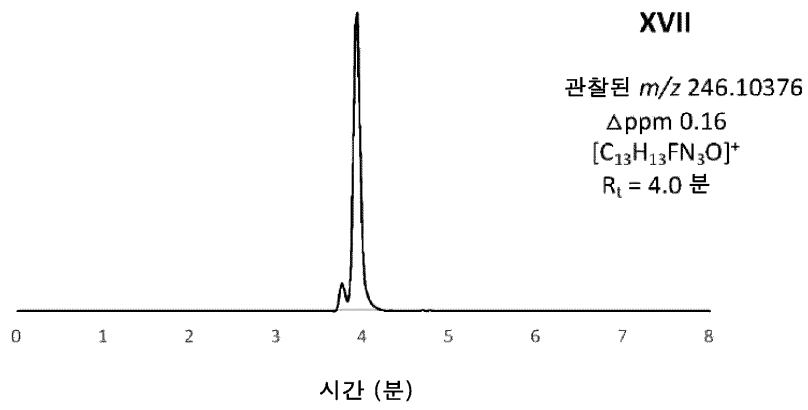
도면19a



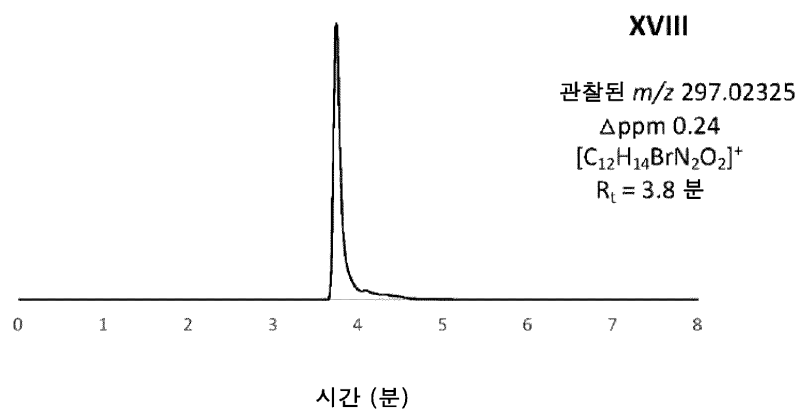
도면19b



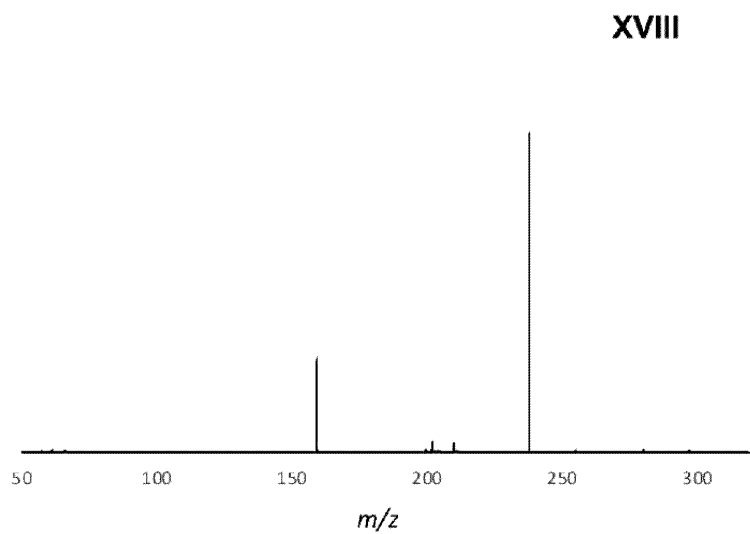
도면20



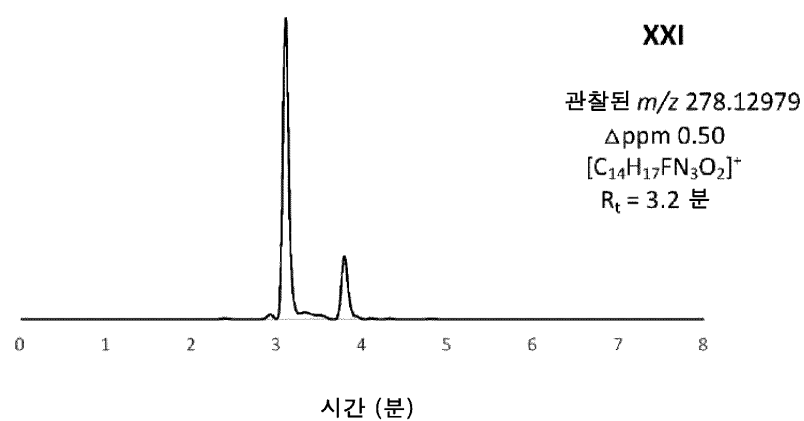
도면21a



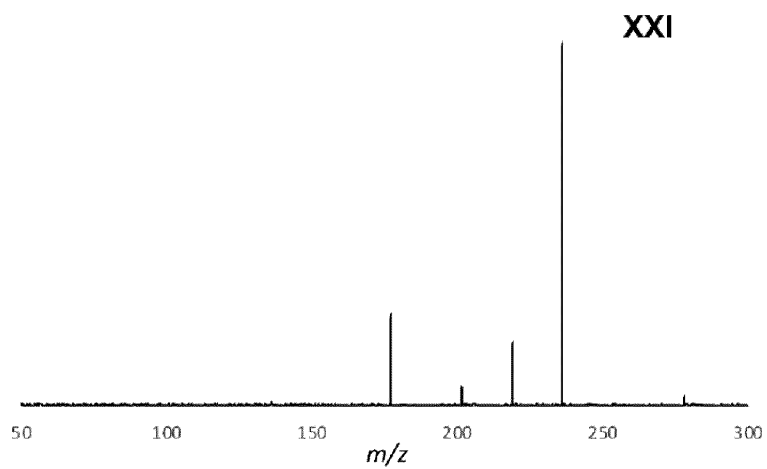
도면21b



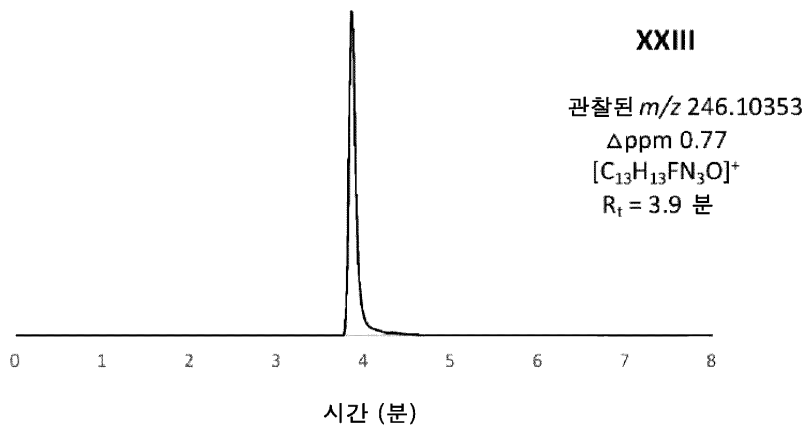
도면22a



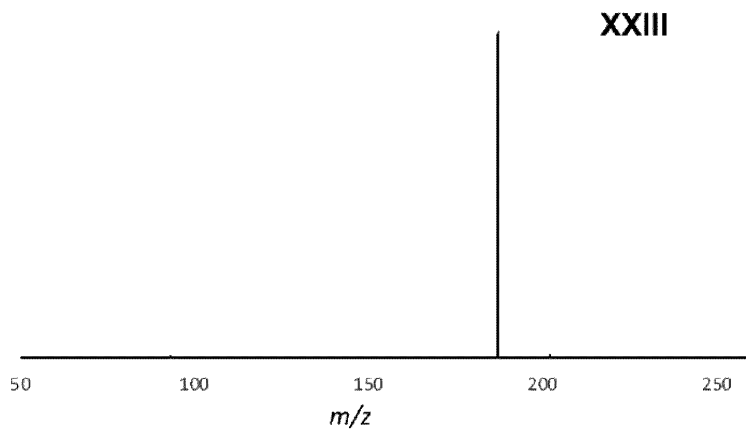
도면22b



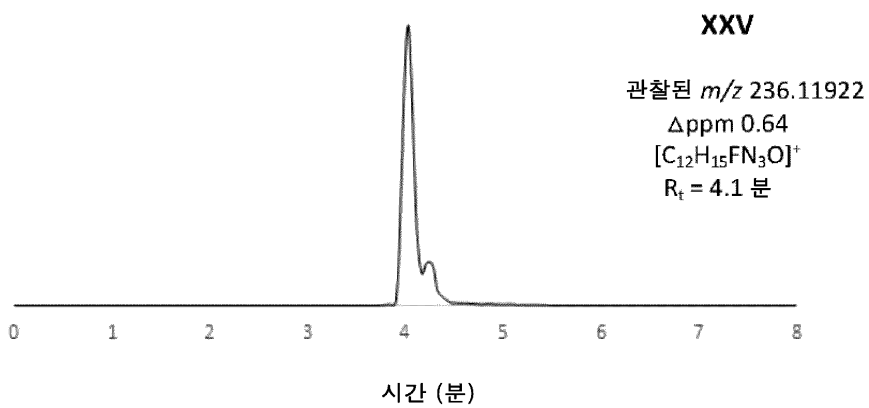
도면23a



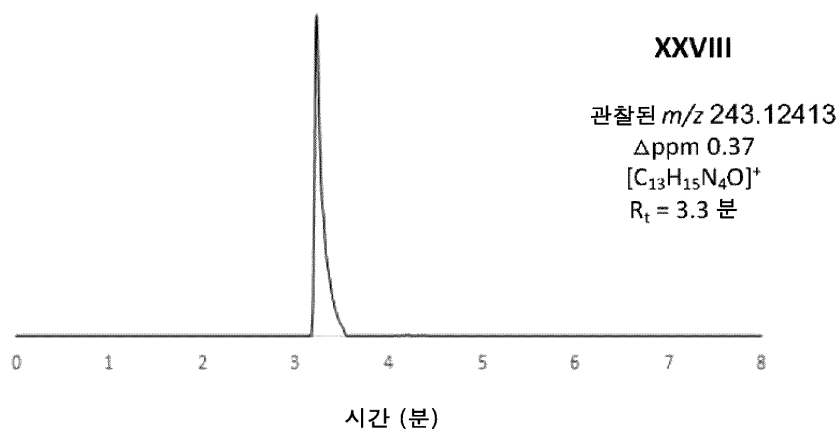
도면23b



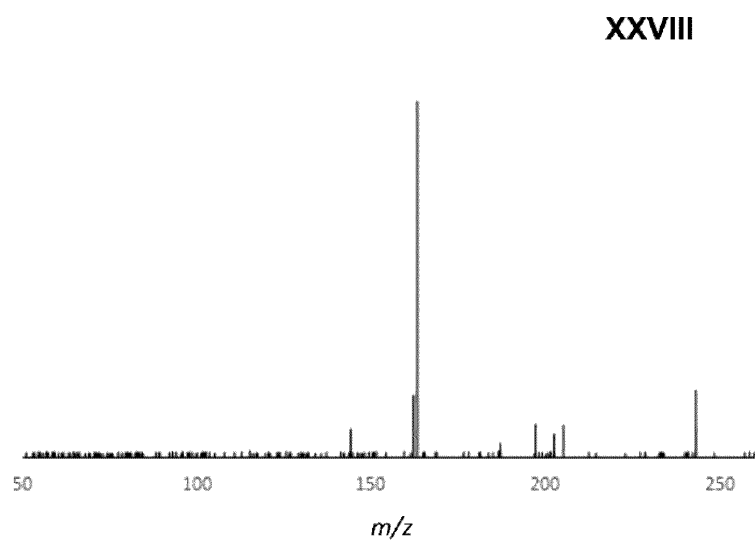
도면24



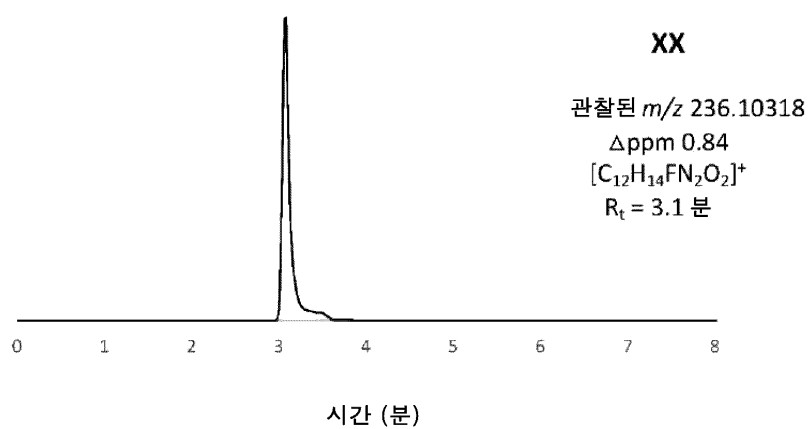
도면25a



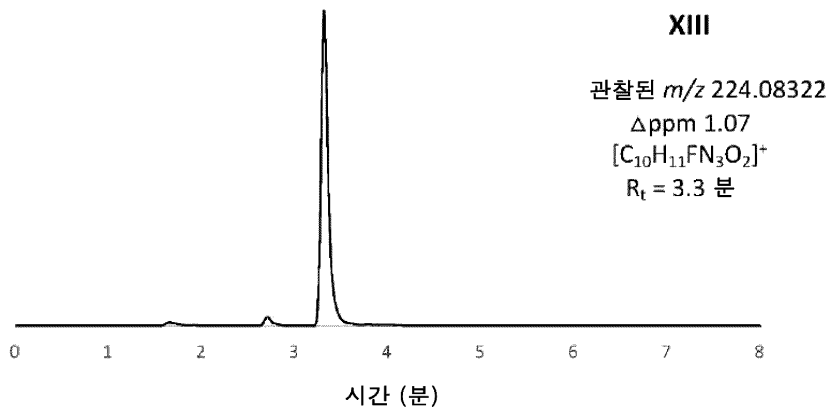
도면25b



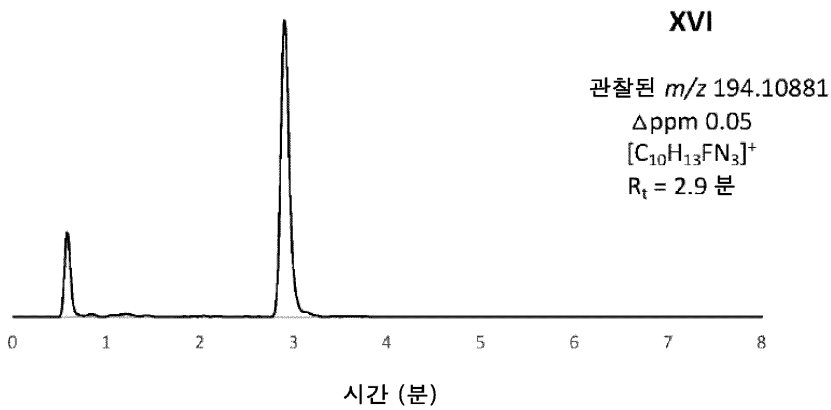
도면26



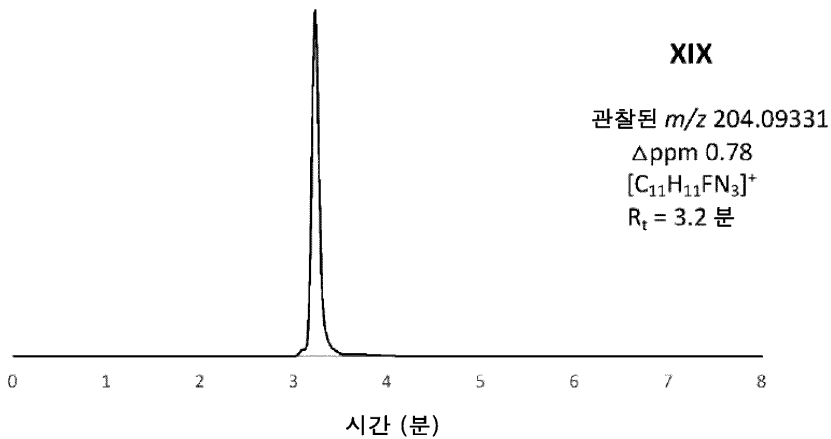
도면27



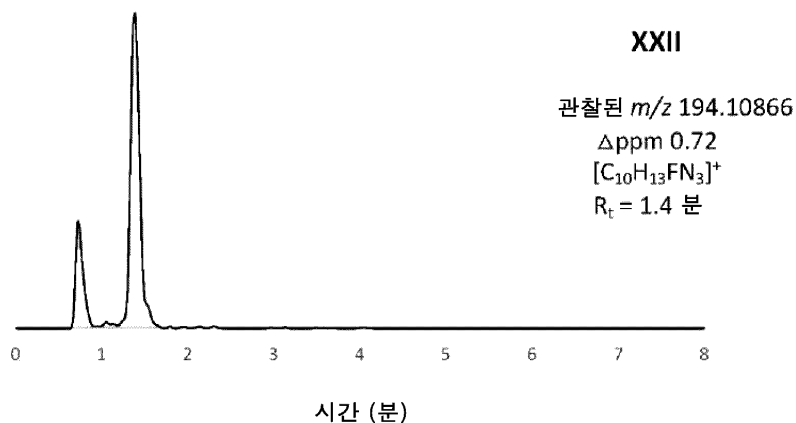
도면28



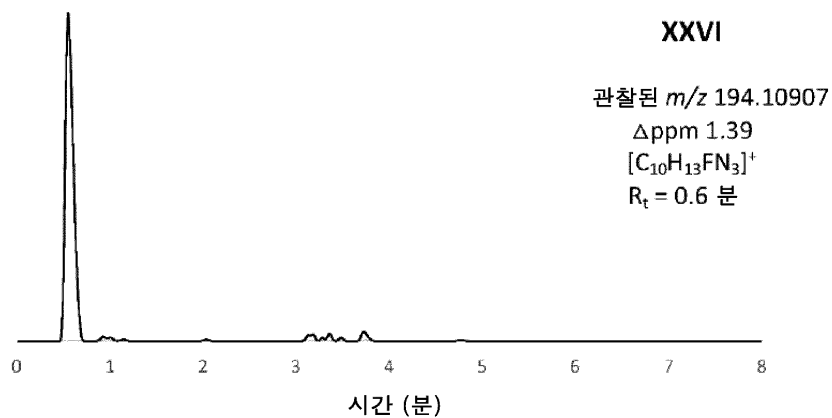
도면29



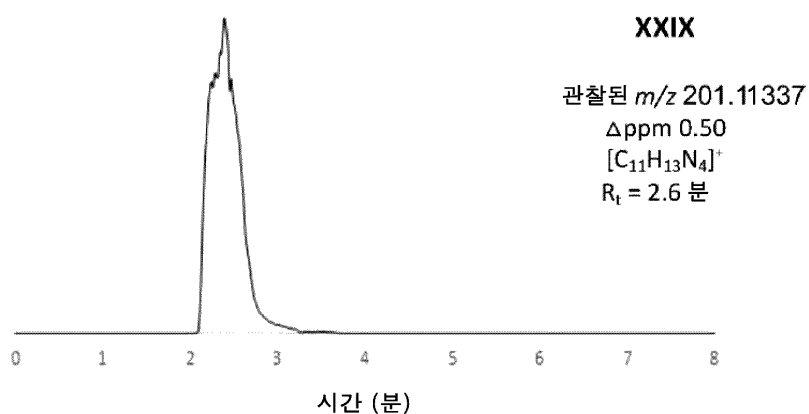
도면30



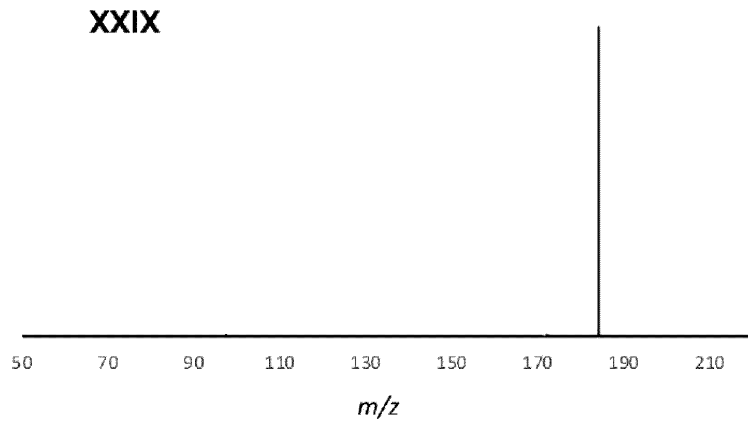
도면31



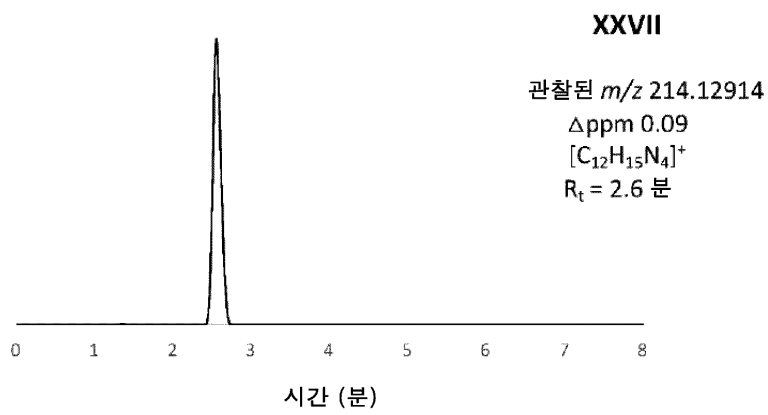
도면32a



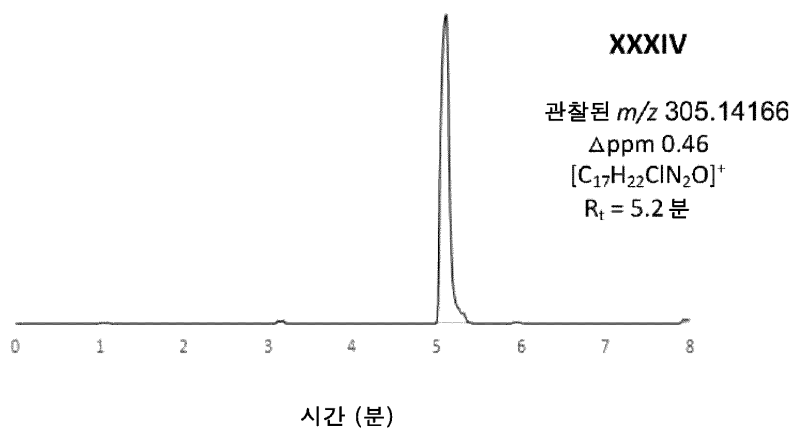
도면32b



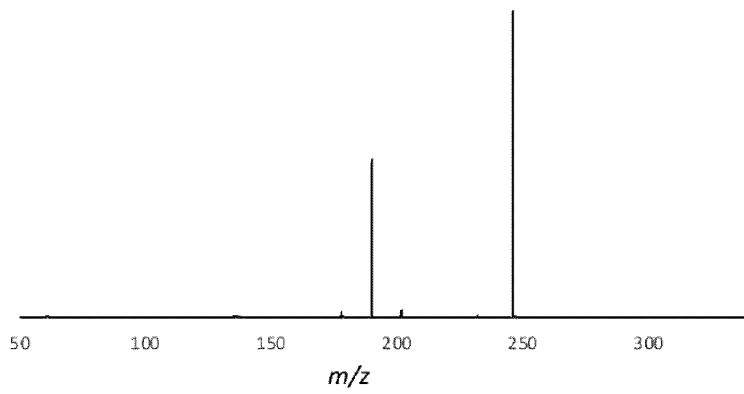
도면33



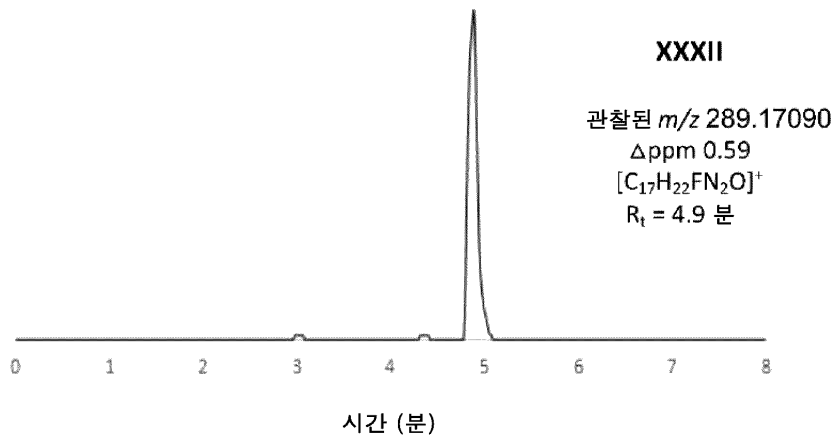
도면34a



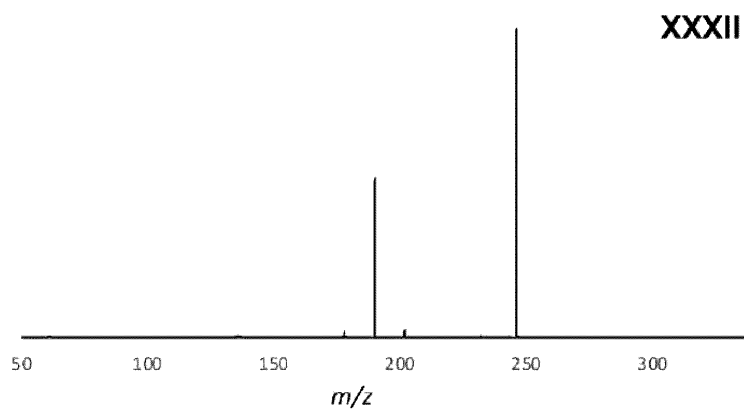
도면34b



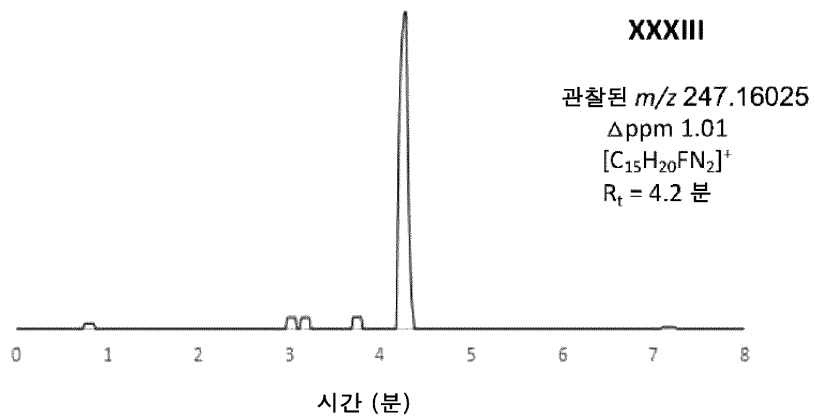
도면35a



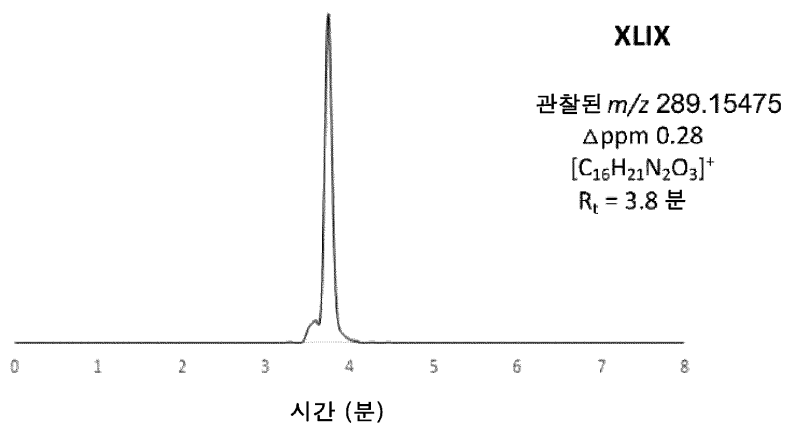
도면35b



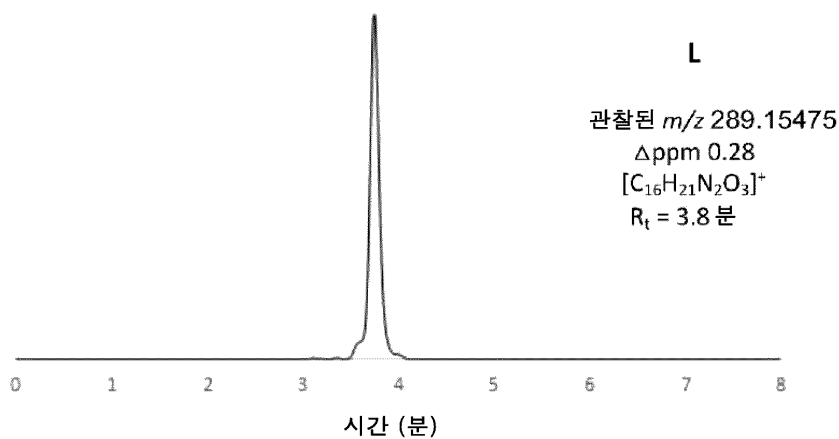
도면36



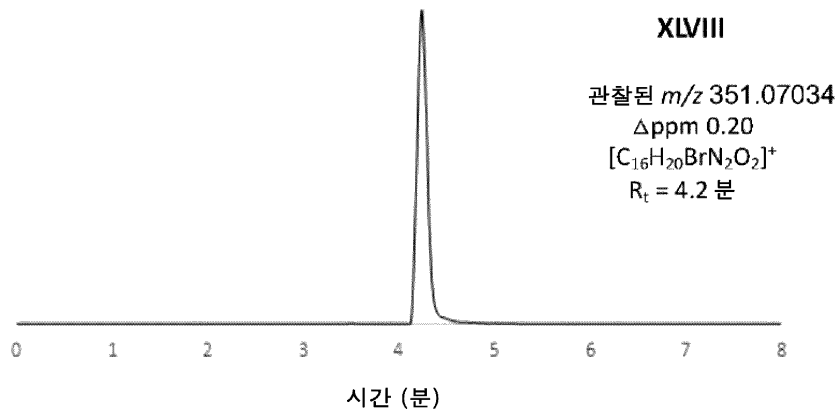
도면37



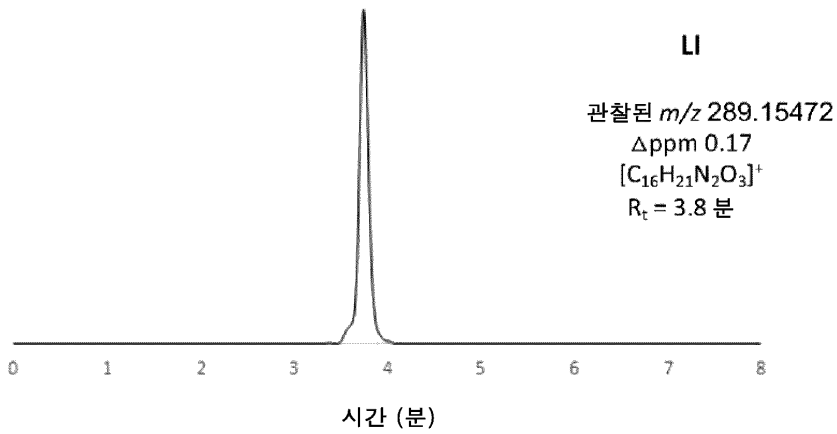
도면38



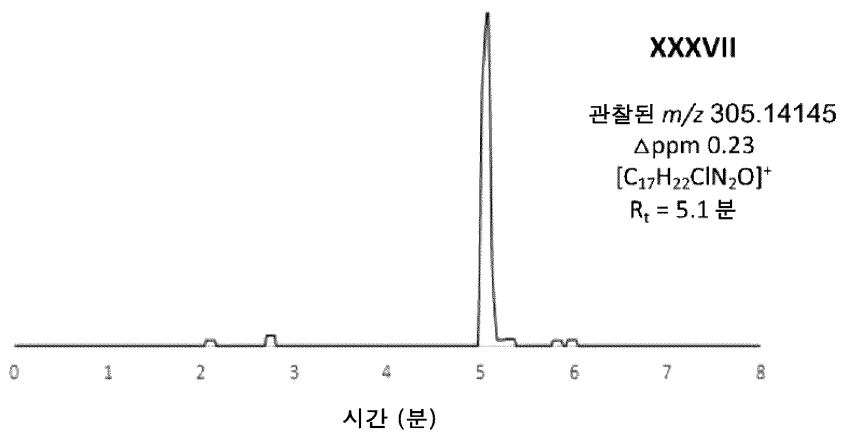
도면39



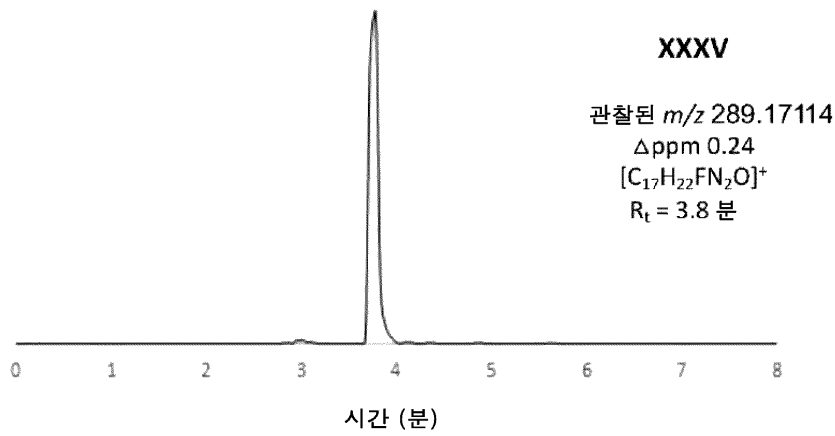
도면40



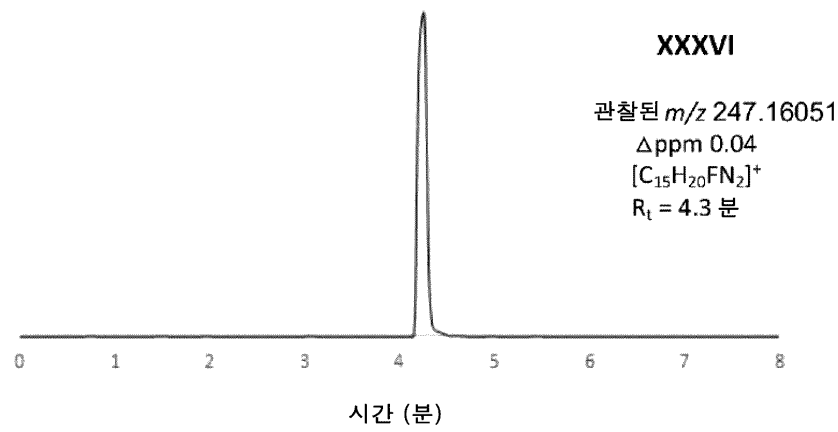
도면41



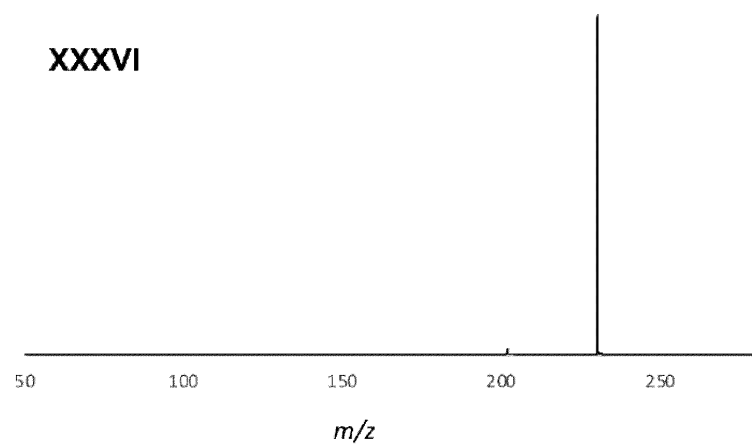
도면42



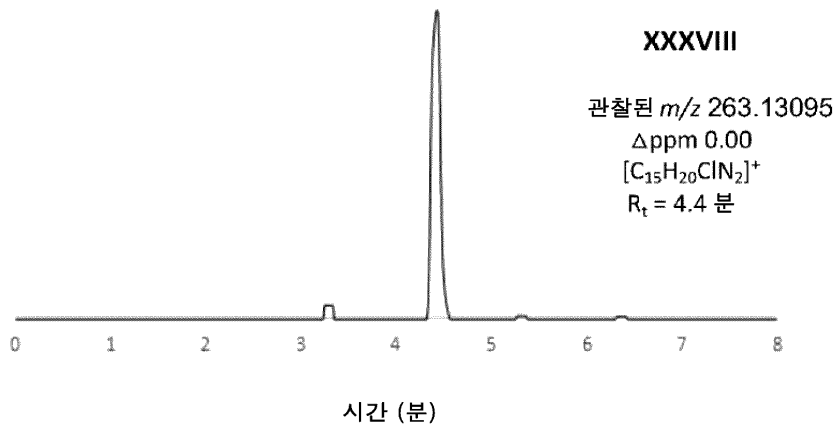
도면43a



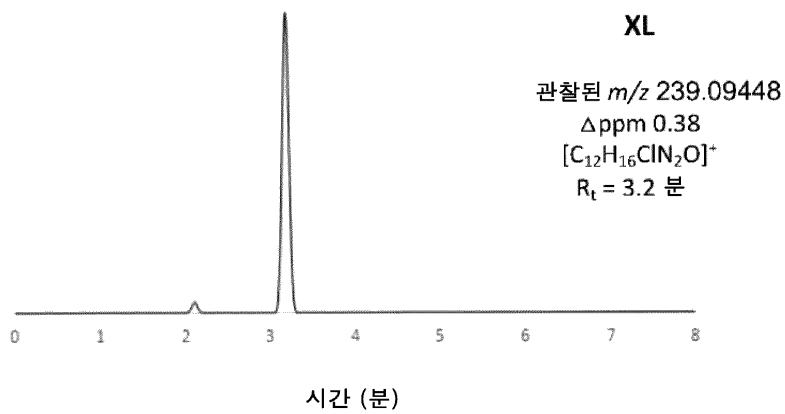
도면43b



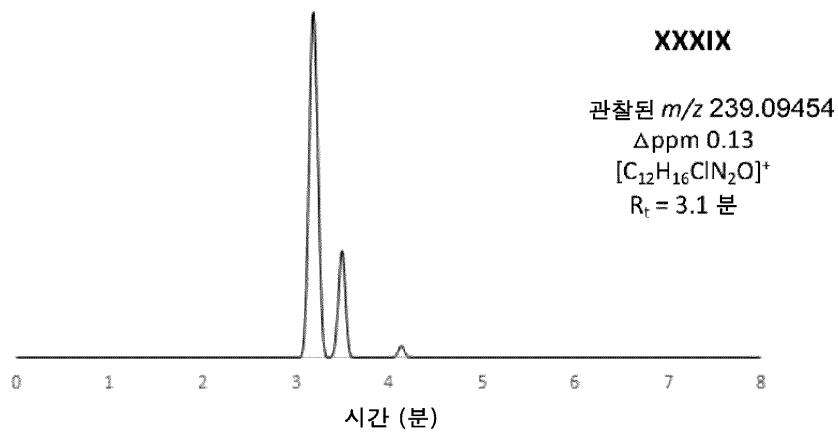
도면44



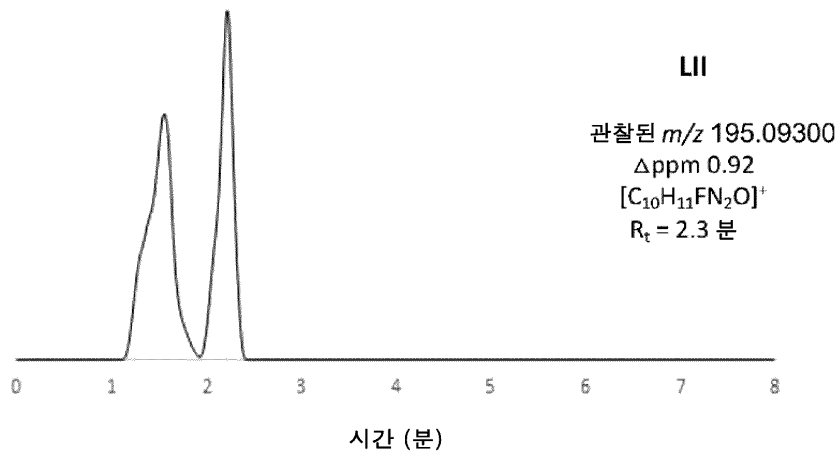
도면45



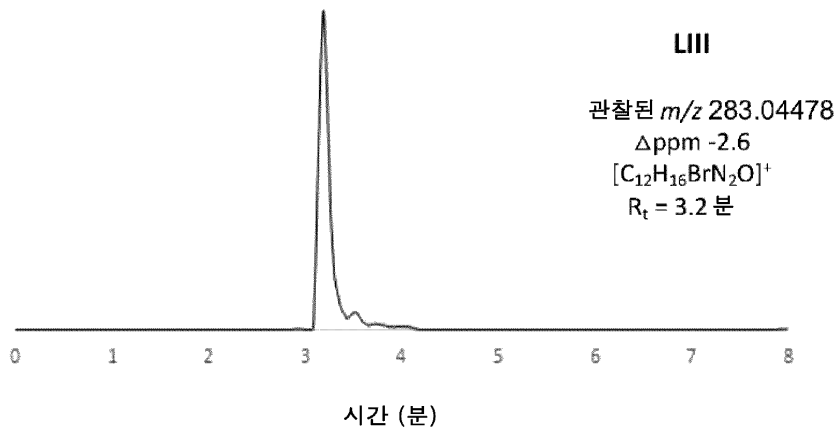
도면46



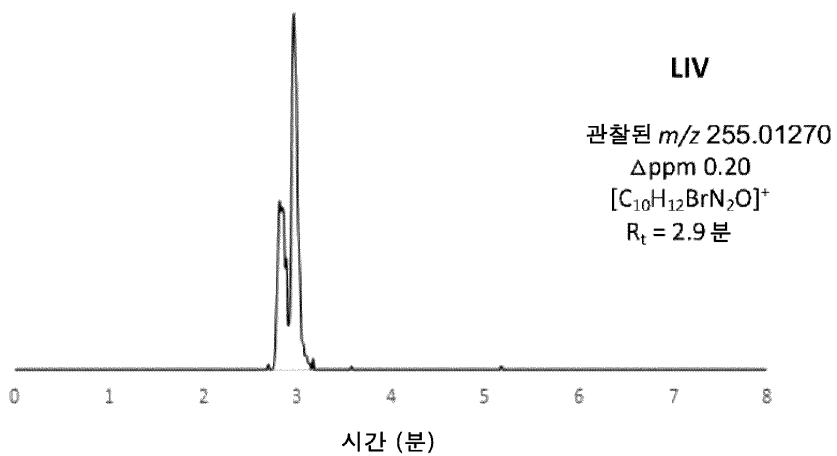
도면47



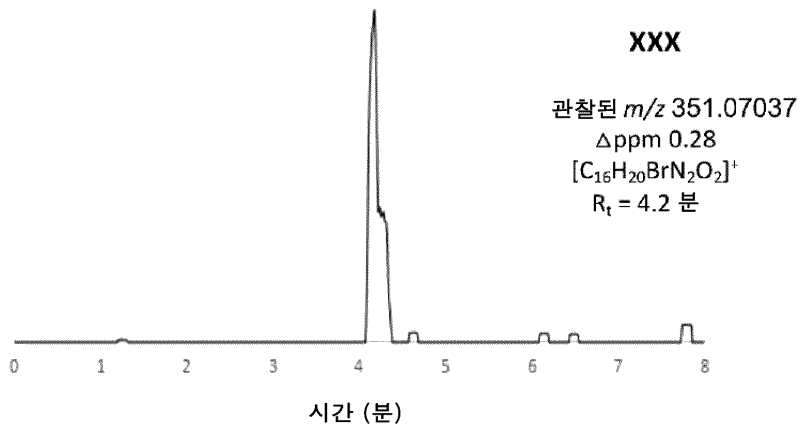
도면48



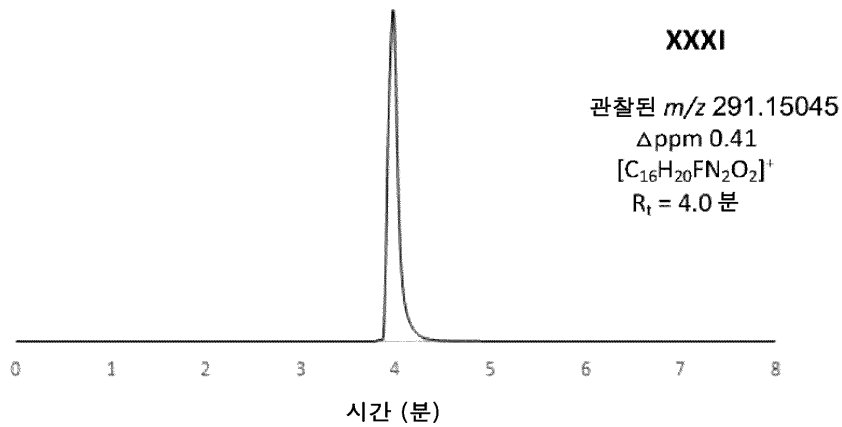
도면49



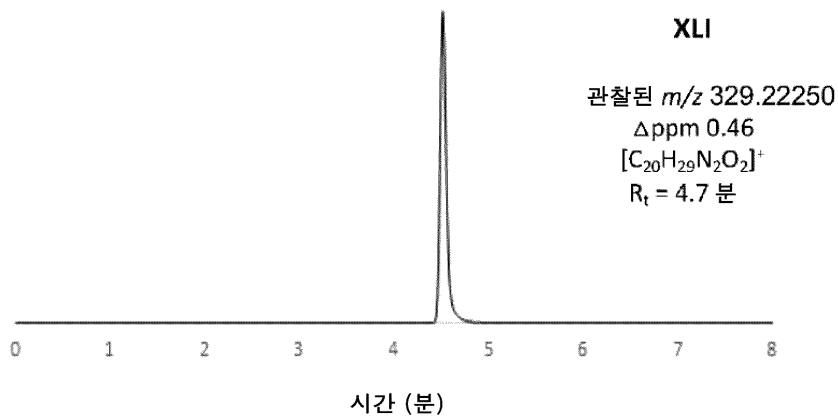
도면50



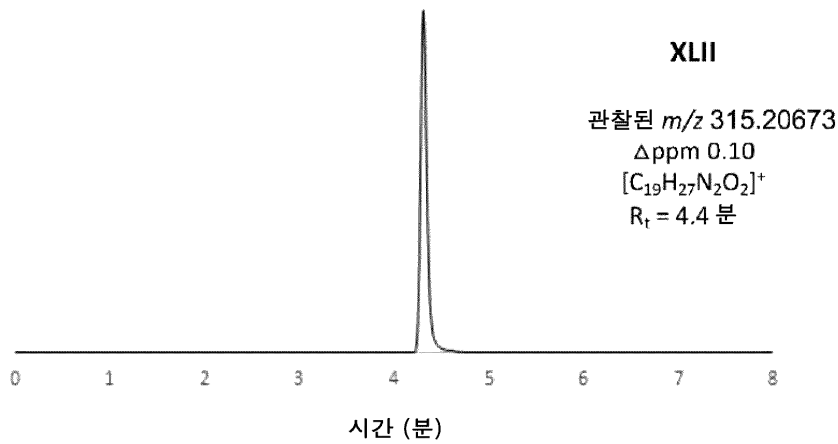
도면51



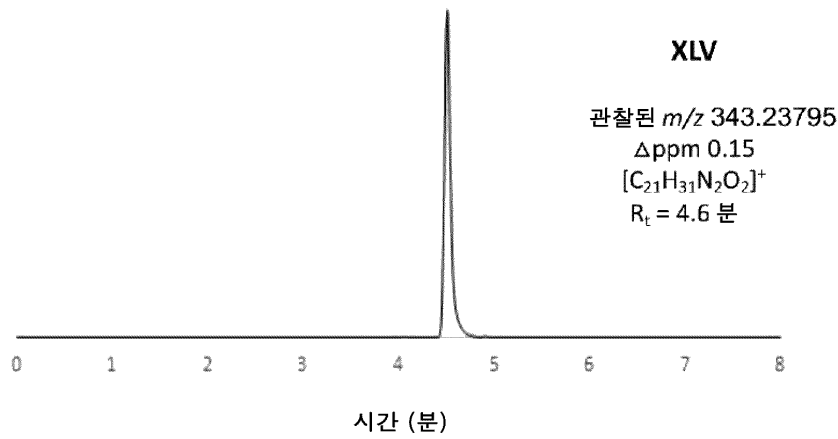
도면52



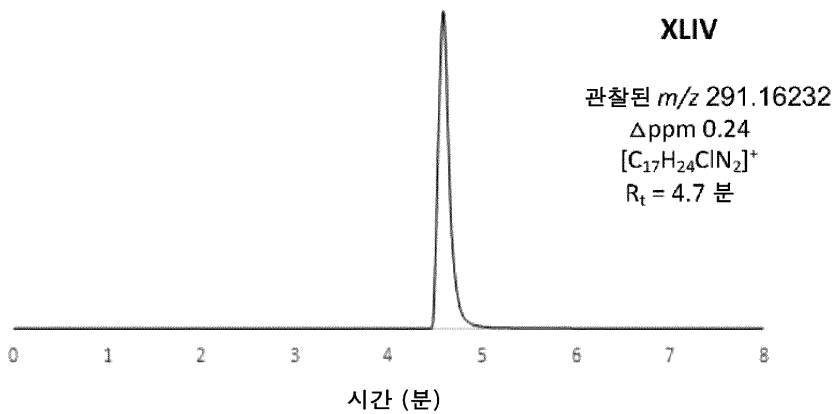
도면53



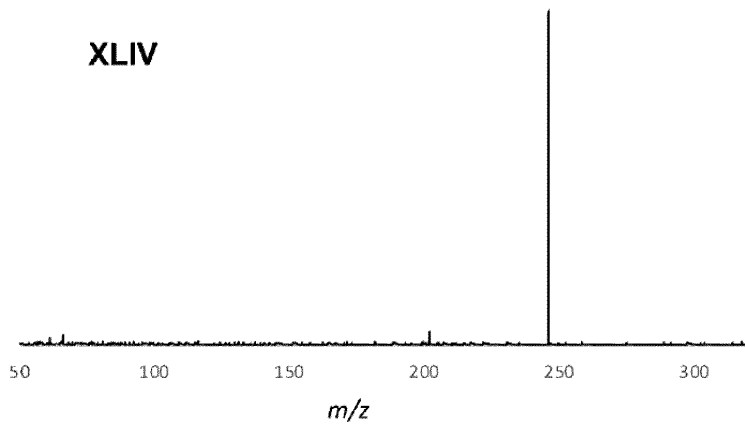
도면54



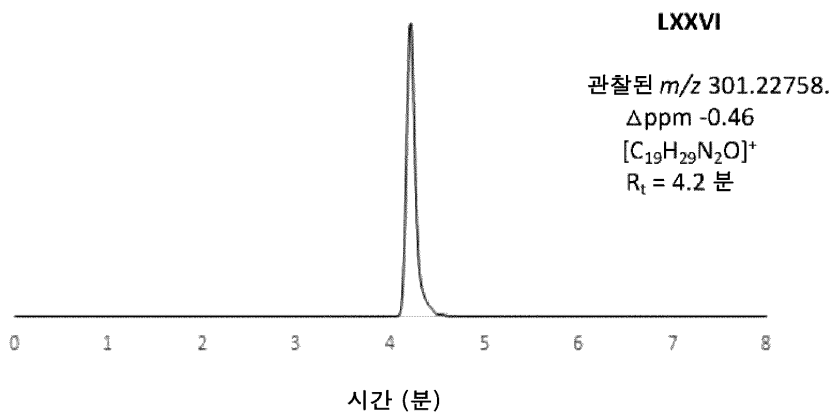
도면55a



도면55b



도면56



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MAGICMED INDUSTRIES INC.

<120> MULTI-SUBSTITUENT PSILOCYBIN DERIVATIVES AND METHODS OF USING

<130> 21806-P63978PC00

<150> US 63/149,001

<151> 2021-02-12

<150> US 63/247,881

<151> 2021-09-24

<160> 54

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1167

<212> DNA

<213> Pyrococcus furiosus

<400> 1

atgtggttcg gtgagtttgg tggacaatat gtgccagaga ctttagtggg tcctcttaag	60
gaattggaaa aggcataataa aaggttcaag gacgatgagg agttcaacag gcaactaaac	120
tattatttga agacatgggc cggtagacca acgcccttgt attatgctaa gaggttaact	180
gaaaagattg gcggcgcgaa agtgtatctg aaaagagaag acctagtcca tggtaggagca	240
cacaagacaa ataatgccat tggacaagca ctattggcaa agctaattggg taaaactaga	300
ttgatagctg agacaggagc ggggtcaacat ggggtcgcga cagcgatggc tggtagcacta	360
ctggggatga aggtagatat ttacatgggt gctgaggacg ttgagcgtca gaaactaat	420
gtcttcagga tgaagctatt aggtgccaat gttatacttg taaattctgg ctcaagaaca	480
ctaaaggacg ctttcgacga ggctctttaga gactgggttg ccactttcga gtatactcat	540
tacttgatcg gttcagtggg tggaccacat ccatacccaa ccatcgtagg ggactttcag	600
agcgtgattg gtagagagcg taaggcacag atcttagaag cagagggaca gctacctgac	660
gtcatagtgg cctgcgtcgg cggtggctct aacgcaatgg gtatattcta tccattcggt	720
aatgacaaga aggttaaat agtaggagtc gaagctggcg gaaaggggtt agagtcgggt	780
aaacactcag caagcttaaa tgcaggacag gtaggggtgt cccacggcat gttgtcgtat	840
ttcttgcaag acgaggaagg tcagataaag ccaagtcatt caattgctcc aggccttgac	900
caccccggtg ttggtccaga gcacgcttac ttaaagaaga ttcaaagggc cgagtacgtc	960
gctgtaacag acgaagagcg attgaaagct ttccatgagc tatccagaac tgaggggatt	1020
ataccgccc ttgagtctgc ccatgctgtg gcgtacgcca tgaagttagc taaagagatg	1080
tcccgtgacg aaatcatcat tgtaaactta tcaggagag gagacaagga tttggacatt	1140
gtattgaagg caagcggaaa tgtttga	1167

<210> 2

<211> 388

<212> PRT

<213> Pyrococcus furiosus

<400> 2

Met Trp Phe Gly Glu Phe Gly Gly Gln Tyr Val Pro Glu Thr Leu Val

1	5	10	15

Gly Pro Leu Lys Glu Leu Glu Lys Ala Tyr Lys Arg Phe Lys Asp Asp

20	25	30

Glu Glu Phe Asn Arg Gln Leu Asn Tyr Tyr Leu Lys Thr Trp Ala Gly
 35 40 45
 Arg Pro Thr Pro Leu Tyr Tyr Ala Lys Arg Leu Thr Glu Lys Ile Gly
 50 55 60
 Gly Ala Lys Val Tyr Leu Lys Arg Glu Asp Leu Val His Gly Gly Ala
 65 70 75 80

 His Lys Thr Asn Asn Ala Ile Gly Gln Ala Leu Leu Ala Lys Leu Met
 85 90 95
 Gly Lys Thr Arg Leu Ile Ala Glu Thr Gly Ala Gly Gln His Gly Val
 100 105 110
 Ala Thr Ala Met Ala Gly Ala Leu Leu Gly Met Lys Val Asp Ile Tyr
 115 120 125
 Met Gly Ala Glu Asp Val Glu Arg Gln Lys Leu Asn Val Phe Arg Met
 130 135 140

 Lys Leu Leu Gly Ala Asn Val Ile Pro Val Asn Ser Gly Ser Arg Thr
 145 150 155 160
 Leu Lys Asp Ala Phe Asp Glu Ala Leu Arg Asp Trp Val Ala Thr Phe
 165 170 175
 Glu Tyr Thr His Tyr Leu Ile Gly Ser Val Val Gly Pro His Pro Tyr
 180 185 190
 Pro Thr Ile Val Arg Asp Phe Gln Ser Val Ile Gly Arg Glu Ala Lys
 195 200 205

 Ala Gln Ile Leu Glu Ala Glu Gly Gln Leu Pro Asp Val Ile Val Ala
 210 215 220
 Cys Val Gly Gly Gly Ser Asn Ala Met Gly Ile Phe Tyr Pro Phe Val
 225 230 235 240
 Asn Asp Lys Lys Val Lys Leu Val Gly Val Glu Ala Gly Gly Lys Gly
 245 250 255
 Leu Glu Ser Gly Lys His Ser Ala Ser Leu Asn Ala Gly Gln Val Gly
 260 265 270

 Val Ser His Gly Met Leu Ser Tyr Phe Leu Gln Asp Glu Glu Gly Gln

275 280 285
 Ile Lys Pro Ser His Ser Ile Ala Pro Gly Leu Asp His Pro Gly Val
 290 295 300
 Gly Pro Glu His Ala Tyr Leu Lys Lys Ile Gln Arg Ala Glu Tyr Val
 305 310 315 320
 Ala Val Thr Asp Glu Glu Ala Leu Lys Ala Phe His Glu Leu Ser Arg
 325 330 335

 Thr Glu Gly Ile Ile Pro Ala Leu Glu Ser Ala His Ala Val Ala Tyr
 340 345 350
 Ala Met Lys Leu Ala Lys Glu Met Ser Arg Asp Glu Ile Ile Ile Val
 355 360 365
 Asn Leu Ser Gly Arg Gly Asp Lys Asp Leu Asp Ile Val Leu Lys Ala
 370 375 380
 Ser Gly Asn Val

385

<210> 3

<211> 1446

<212> DNA

<213> Bacillus atrophaeus

<400> 3

atgatgtctg aaaatttgca attgtcagct gaagaaatga gacaattggg ttaccaagca 60
 gttgatttga tcatcgatca catgaacat ttgaagtcta agccagtttc agaaacaatc 120
 gattctgata tcttgagaaa taagttgact gaatctatcc cagaaaatgg ttcagatcca 180
 aaggaattgt tgcatttctt gaacagaaac gtttttaate aaattacaca tgttgatcat 240
 ccacatttct tggtttttgt tccaggtcca aataattacg ttggtgttgt tgcagatttc 300
 ttggcttctg gttttaatgt ttttccaact gcatggattg ctggtgcagg tgctgaacaa 360
 atcgaattga ctacaattaa ttggttgaat tctatgttgg gttttccaga ttcagctgaa 420

ggtttatattg tttctgggtg ttcaatggca aatttgacag ctttgactgt tgcaagacag 480
 gctaagttga acaacgatat cgaaaatgct gttgtttact tctctgatca aacacatttc 540
 tcagttgata gagcattgaa gggttttaggt ttttaaacatc atcaaactcg tagaatcgaa 600
 acagatgaac atttgagaat ctctgtttca gctttgaaga aacaaattaa agaagataga 660
 actaagggtg aaaagccatt ctgtgttatt gcaaatgctg gtactacaaa ttgtggtgct 720

gttgattctt tgaacgaatt agcagatttg tgtaacgatg aagatgtttg gttgcatgct 780
gatggttctt atggtgctcc agctatcttg tctgaaaagg gttcagctat gttgcaaggt 840

attcatagag cagattcttt gacttttagat ccacataagt ggttgttcca accatacgat 900
gttggttgtg ttttgatcag aaactctcaa tatttgtcaa agacttttag aatgatgcca 960
gaatacatca aggattcaga aactaacgtt gaagggtgaaa ttaatttcgg tgaatgtggt 1020
atcgaattgt caagaagatt cagagctttg aagggtttggt tgtcttttaa agttttcggt 1080
gttgctgctt ttagacaagc aatcgatcat ggtatcatgt tagcagaaca agttgaagca 1140
tttttgggta aagcaaaaga ttgggaagtt gttacaccag ctcaattggg tatcgttact 1200
ttagatata ttccatctga attggcatca acagatacta ttaatgaaat taataagaaa 1260

ttggttaagg aaatcacaca tagaggtttc gctatgttat ctactacaga attgaaggaa 1320
aaggttggtta ttagattgtg ttcaattaat ccaagaacta caactgaaga aatgttgcaa 1380
atcatgatga agattaaagc attggctgaa gaagtttcta tttcataccc atgtgttgct 1440
gaataa 1446

<210> 4
<211> 481
<212> PRT
<213> Bacillus atrophaeus
<400> 4

Met Met Ser Glu Asn Leu Gln Leu Ser Ala Glu Glu Met Arg Gln Leu
1 5 10 15

Gly Tyr Gln Ala Val Asp Leu Ile Ile Asp His Met Asn His Leu Lys
20 25 30

Ser Lys Pro Val Ser Glu Thr Ile Asp Ser Asp Ile Leu Arg Asn Lys
35 40 45

Leu Thr Glu Ser Ile Pro Glu Asn Gly Ser Asp Pro Lys Glu Leu Leu
50 55 60

His Phe Leu Asn Arg Asn Val Phe Asn Gln Ile Thr His Val Asp His
65 70 75 80

Pro His Phe Leu Ala Phe Val Pro Gly Pro Asn Asn Tyr Val Gly Val
85 90 95

Val Ala Asp Phe Leu Ala Ser Gly Phe Asn Val Phe Pro Thr Ala Trp

100 105 110
 Ile Ala Gly Ala Gly Ala Glu Gln Ile Glu Leu Thr Thr Ile Asn Trp
 115 120 125
 Leu Lys Ser Met Leu Gly Phe Pro Asp Ser Ala Glu Gly Leu Phe Val
 130 135 140

 Ser Gly Gly Ser Met Ala Asn Leu Thr Ala Leu Thr Val Ala Arg Gln
 145 150 155 160
 Ala Lys Leu Asn Asn Asp Ile Glu Asn Ala Val Val Tyr Phe Ser Asp
 165 170 175
 Gln Thr His Phe Ser Val Asp Arg Ala Leu Lys Val Leu Gly Phe Lys
 180 185 190
 His His Gln Ile Cys Arg Ile Glu Thr Asp Glu His Leu Arg Ile Ser
 195 200 205

 Val Ser Ala Leu Lys Lys Gln Ile Lys Glu Asp Arg Thr Lys Gly Lys
 210 215 220
 Lys Pro Phe Cys Val Ile Ala Asn Ala Gly Thr Thr Asn Cys Gly Ala
 225 230 235 240
 Val Asp Ser Leu Asn Glu Leu Ala Asp Leu Cys Asn Asp Glu Asp Val
 245 250 255
 Trp Leu His Ala Asp Gly Ser Tyr Gly Ala Pro Ala Ile Leu Ser Glu
 260 265 270

 Lys Gly Ser Ala Met Leu Gln Gly Ile His Arg Ala Asp Ser Leu Thr
 275 280 285
 Leu Asp Pro His Lys Trp Leu Phe Gln Pro Tyr Asp Val Gly Cys Val
 290 295 300
 Leu Ile Arg Asn Ser Gln Tyr Leu Ser Lys Thr Phe Arg Met Met Pro
 305 310 315 320
 Glu Tyr Ile Lys Asp Ser Glu Thr Asn Val Glu Gly Glu Ile Asn Phe
 325 330 335

 Gly Glu Cys Gly Ile Glu Leu Ser Arg Arg Phe Arg Ala Leu Lys Val
 340 345 350

Trp Leu Ser Phe Lys Val Phe Gly Val Ala Ala Phe Arg Gln Ala Ile
 355 360 365
 Asp His Gly Ile Met Leu Ala Glu Gln Val Glu Ala Phe Leu Gly Lys
 370 375 380
 Ala Lys Asp Trp Glu Val Val Thr Pro Ala Gln Leu Gly Ile Val Thr
 385 390 395 400

Phe Arg Tyr Ile Pro Ser Glu Leu Ala Ser Thr Asp Thr Ile Asn Glu
 405 410 415
 Ile Asn Lys Lys Leu Val Lys Glu Ile Thr His Arg Gly Phe Ala Met
 420 425 430
 Leu Ser Thr Thr Glu Leu Lys Glu Lys Val Val Ile Arg Leu Cys Ser
 435 440 445
 Ile Asn Pro Arg Thr Thr Thr Glu Glu Met Leu Gln Ile Met Met Lys
 450 455 460

Ile Lys Ala Leu Ala Glu Glu Val Ser Ile Ser Tyr Pro Cys Val Ala
 465 470 475 480
 Glu

<210> 5

<211> 1254

<212> DNA

<213> Clostridium sporidium

<400> 5

atgaagtctt ggagaaagta cacacaacaa gaaatggatg aaaagattac tgaatctttg	60
gaaaagactt tgaactacga taacactaag acaatcggta ttccaggtac taagttggat	120
gatacagttt tctatgatga tcattctttc gttaagcatt caccatactt gagaactttt	180
attcaaaacc caaacatat cggttgtcat acttatgata aggcigatat cttgttcggt	240
ggtacattcg atacgaaag agaattaatc caattgttag caatcgatgt ttgaaacggt	300
aacgatgaag aatttgatgg ttacgttact caaggtggta cagaagctaa catccaagca	360
atgtgggttt acagaaacta cttcaagaaa gaaagaaagg ctaagcatga agaaatcgct	420
atcatcactt cagcagatac acattactct gcatacaaag gttcagattt gttgaacatc	480
gatattatta aggttccagt tgatttttat tcaagaaaaa ttcaagaaaa tacattggat	540

tcaattgtta aagaagctaa agaaattggt aaaaagtact tcatcgttat ctctaacatg 600
 ggtaactaaa tgtttgggtc agttgatgat ccagatttgt acgctaacat cttcgataag 660

tacaatttgg aatacaaaa tcatgttgat ggtgcatttg gtggttttat atatccaatt 720
 gataataagg aatgtaaac tgatttctct aataagaacg tttcttcaat cacattagat 780
 ggtcataaga tgttgcaagc tccatacggg actgggtatct tcgtttcaag aaagaatttg 840
 atccataaca ctttgacaaa ggaagcaact tacatcgaaa atttggatgt tacattgtct 900
 ggttcaagat ctggttcaaa tgctgttgca atttggatgg ttttagcttc ttatgggtcca 960
 tacgggttga tggaagaat taataagttg agaaatagaa ctaaattggt gtgtaagcaa 1020
 ttgaacgata tgagaattaa atattacaaa gaagattcaa tgaatattgt tacaattgaa 1080

gaacaatatg ttaataagga aatcgctgaa aagtactttt tagttccaga agttcataac 1140
 ccaactaaca actggtacaa gatcgttgtt atggaacatg ttgaattgga tatcttgaac 1200
 tctttggttt acgatttgag aaagttaaat aaggaacatt tgaaggcaat gtaa 1254

<210> 6

<211> 417

<212> PRT

<213> Clostridium sporidium

<400> 6

Met Lys Phe Trp Arg Lys Tyr Thr Gln Gln Glu Met Asp Glu Lys Ile

1 5 10 15

Thr Glu Ser Leu Glu Lys Thr Leu Asn Tyr Asp Asn Thr Lys Thr Ile

20 25 30

Gly Ile Pro Gly Thr Lys Leu Asp Asp Thr Val Phe Tyr Asp Asp His

35 40 45

Ser Phe Val Lys His Ser Pro Tyr Leu Arg Thr Phe Ile Gln Asn Pro

50 55 60

Asn His Ile Gly Cys His Thr Tyr Asp Lys Ala Asp Ile Leu Phe Gly

65 70 75 80

Gly Thr Phe Asp Ile Glu Arg Glu Leu Ile Gln Leu Leu Ala Ile Asp

85 90 95

Val Leu Asn Gly Asn Asp Glu Glu Phe Asp Gly Tyr Val Thr Gln Gly

100 105 110

Gly Thr Glu Ala Asn Ile Gln Ala Met Trp Val Tyr Arg Asn Tyr Phe
115 120 125

Lys Lys Glu Arg Lys Ala Lys His Glu Glu Ile Ala Ile Ile Thr Ser
130 135 140

Ala Asp Thr His Tyr Ser Ala Tyr Lys Gly Ser Asp Leu Leu Asn Ile
145 150 155 160

Asp Ile Ile Lys Val Pro Val Asp Phe Tyr Ser Arg Lys Ile Gln Glu
165 170 175

Asn Thr Leu Asp Ser Ile Val Lys Glu Ala Lys Glu Ile Gly Lys Lys
180 185 190

Tyr Phe Ile Val Ile Ser Asn Met Gly Thr Thr Met Phe Gly Ser Val
195 200 205

Asp Asp Pro Asp Leu Tyr Ala Asn Ile Phe Asp Lys Tyr Asn Leu Glu
210 215 220

Tyr Lys Ile His Val Asp Gly Ala Phe Gly Gly Phe Ile Tyr Pro Ile
225 230 235 240

Asp Asn Lys Glu Cys Lys Thr Asp Phe Ser Asn Lys Asn Val Ser Ser
245 250 255

Ile Thr Leu Asp Gly His Lys Met Leu Gln Ala Pro Tyr Gly Thr Gly
260 265 270

Ile Phe Val Ser Arg Lys Asn Leu Ile His Asn Thr Leu Thr Lys Glu
275 280 285

Ala Thr Tyr Ile Glu Asn Leu Asp Val Thr Leu Ser Gly Ser Arg Ser
290 295 300

Gly Ser Asn Ala Val Ala Ile Trp Met Val Leu Ala Ser Tyr Gly Pro
305 310 315 320

Tyr Gly Trp Met Glu Lys Ile Asn Lys Leu Arg Asn Arg Thr Lys Trp
325 330 335

Leu Cys Lys Gln Leu Asn Asp Met Arg Ile Lys Tyr Tyr Lys Glu Asp
340 345 350

Ser Met Asn Ile Val Thr Ile Glu Glu Gln Tyr Val Asn Lys Glu Ile

355 360 365
Ala Glu Lys Tyr Phe Leu Val Pro Glu Val His Asn Pro Thr Asn Asn
370 375 380
Trp Tyr Lys Ile Val Val Met Glu His Val Glu Leu Asp Ile Leu Asn
385 390 395 400
Ser Leu Val Tyr Asp Leu Arg Lys Phe Asn Lys Glu His Leu Lys Ala
405 410 415

Met

<210> 7

<211> 1320

<212> DNA

<213> Psilocybe cubensis

<400> 7

atgcaggatga taccgcgtg caactcggca gcaataagat cactatgtcc tactcccgag	60
tcttttagaa acatgggatg gctctctgtc agcgtatcgg tctacagcga gttcatagga	120
gagttggcta cccgcgttc caatcgaaat tactccaacg agttcggcct catgcaacct	180
atccaggaat tcaaggcttt cattgaaagc gaccgggtgg tgcaccaaga atttattgac	240
atgttcgagg gcattcagga ctctccaagg aattatcagg aactatgtaa tatgttcaac	300
gatatctttc gcaaagctcc cgtctacgga gaccttggcc ctcccgttta tatgattatg	360
gccaaattaa tgaacacccg agcgggcttc tctgcattca cgagacaaag gttgaacctt	420
cattcaaaa aacttttcga tacctgggga ttgttctgt cttcgaaaga ttctcgaaat	480
gttcttgtgg ccgaccagtt cgacgacaga cattgcggct ggttgaacga gcgggccttg	540
tctgctatgg ttaaacatta caatggacgc gcatttgatg aagtcttct ctgcgataaa	600
aatgccccat actacggctt caactcttac gacgacttct ttaatcgag atttcgaaac	660
cgagatatcg accgacctgt agtcggtgga gttaacaaca ccacctcat ttctgctgct	720
tgcgaatcac tttcctacaa cgtctcttat gacgtccagt ctctcgacac tttagttttc	780
aaaggagaga ctatttcgct taagcatttg ctgaataatg accctttcac cccacaattc	840
gagcatggga gtattctaca aggattcttg aacgtcaccg cttaccaccg atggcacgca	900
cccgtaatg ggacaatcgt caaaatcctc aacgttccag gtacctactt tgcgcaagcc	960
ccgagcacga ttggcgacc tatcccgat aacgattacg acccacctcc ttaccttaag	1020
tctcttgtct acttctctaa tattgccgca aggcaaatta tgtttattga agccgacaac	1080

aaggaaattg gcctcatttt ccttgtgttc atcggcata cgaatctc gacatgtgaa 1140

gccacggtgt ccgaaggta acacgtcaat cgtggcgatg acttgggaat gttccatttc 1200

ggtggttctt cgttcgcgt tggctgagg aaggattgca gggcagagat cgttgaaaag 1260

ttcacgaac ccgaacagt gatcagaatc aacgaagtcg tcgctgctct aaagccttag 1320

<210> 8

<211> 439

<212> PRT

<213> *Psilocybe cubensis*

<400> 8

Met Gln Val Ile Pro Ala Cys Asn Ser Ala Ala Ile Arg Ser Leu Cys

1 5 10 15

Pro Thr Pro Glu Ser Phe Arg Asn Met Gly Trp Leu Ser Val Ser Asp

20 25 30

Ala Val Tyr Ser Glu Phe Ile Gly Glu Leu Ala Thr Arg Ala Ser Asn

35 40 45

Arg Asn Tyr Ser Asn Glu Phe Gly Leu Met Gln Pro Ile Gln Glu Phe

50 55 60

Lys Ala Phe Ile Glu Ser Asp Pro Val Val His Gln Glu Phe Ile Asp

65 70 75 80

Met Phe Glu Gly Ile Gln Asp Ser Pro Arg Asn Tyr Gln Glu Leu Cys

85 90 95

Asn Met Phe Asn Asp Ile Phe Arg Lys Ala Pro Val Tyr Gly Asp Leu

100 105 110

Gly Pro Pro Val Tyr Met Ile Met Ala Lys Leu Met Asn Thr Arg Ala

115 120 125

Gly Phe Ser Ala Phe Thr Arg Gln Arg Leu Asn Leu His Phe Lys Lys

130 135 140

Leu Phe Asp Thr Trp Gly Leu Phe Leu Ser Ser Lys Asp Ser Arg Asn

145 150 155 160

Val Leu Val Ala Asp Gln Phe Asp Asp Arg His Cys Gly Trp Leu Asn

165 170 175

Glu Arg Ala Leu Ser Ala Met Val Lys His Tyr Asn Gly Arg Ala Phe
 180 185 190
 Asp Glu Val Phe Leu Cys Asp Lys Asn Ala Pro Tyr Tyr Gly Phe Asn
 195 200 205
 Ser Tyr Asp Asp Phe Phe Asn Arg Arg Phe Arg Asn Arg Asp Ile Asp
 210 215 220
 Arg Pro Val Val Gly Gly Val Asn Asn Thr Thr Leu Ile Ser Ala Ala

 225 230 235 240
 Cys Glu Ser Leu Ser Tyr Asn Val Ser Tyr Asp Val Gln Ser Leu Asp
 245 250 255
 Thr Leu Val Phe Lys Gly Glu Thr Tyr Ser Leu Lys His Leu Leu Asn
 260 265 270
 Asn Asp Pro Phe Thr Pro Gln Phe Glu His Gly Ser Ile Leu Gln Gly
 275 280 285
 Phe Leu Asn Val Thr Ala Tyr His Arg Trp His Ala Pro Val Asn Gly

 290 295 300
 Thr Ile Val Lys Ile Ile Asn Val Pro Gly Thr Tyr Phe Ala Gln Ala
 305 310 315 320
 Pro Ser Thr Ile Gly Asp Pro Ile Pro Asp Asn Asp Tyr Asp Pro Pro
 325 330 335
 Pro Tyr Leu Lys Ser Leu Val Tyr Phe Ser Asn Ile Ala Ala Arg Gln
 340 345 350
 Ile Met Phe Ile Glu Ala Asp Asn Lys Glu Ile Gly Leu Ile Phe Leu

 355 360 365
 Val Phe Ile Gly Met Thr Glu Ile Ser Thr Cys Glu Ala Thr Val Ser
 370 375 380
 Glu Gly Gln His Val Asn Arg Gly Asp Asp Leu Gly Met Phe His Phe
 385 390 395 400
 Gly Gly Ser Ser Phe Ala Leu Gly Leu Arg Lys Asp Cys Arg Ala Glu
 405 410 415
 Ile Val Glu Lys Phe Thr Glu Pro Gly Thr Val Ile Arg Ile Asn Glu

420 425 430

Val Val Ala Ala Leu Lys Ala

435

<210> 9

<211> 546

<212> DNA

<213> Streptomyces griseofuscus

<400> 9

atgaacacct tcagaacagc cactgccaga gacatacctg atgtagcagc aactcttacg 60

gaagccttcg caactgatcc acccacgcag tgggtgttcc cgcacgtac tgccgccgtc 120

agcaggttct ttacacatgt tgcagatagg gttcacacgg ccggtgggtat tgttgagcta 180

ctaccagaca gagccgcat gattgcattg ccaccacacg tgaggctgcc aggagaagct 240

gccgacggaa ggcaggcgga aattcagaga aggctggcag acaggcaccc gctgacacct 300

cactactacc tgctgtttta cggagttaga acggcacacc agggttcggg attgggcgga 360

agaatgctgg ccagattaac tagcagagct gatagggaca ggggtgggtac atatactgag 420

gcatccacct ggcgtggcgc tagactgatg ctgagacatg gattccatgc tacaaggcca 480

ctaagattgc cagatggacc cagcatgttt ccactttgga gagatccaat ccatgatcat 540

tctgat 546

<210> 10

<211> 182

<212> PRT

<213> Streptomyces griseofuscus

<400> 10

Met Asn Thr Phe Arg Thr Ala Thr Ala Arg Asp Ile Pro Asp Val Ala

1 5 10 15

Ala Thr Leu Thr Glu Ala Phe Ala Thr Asp Pro Pro Thr Gln Trp Val

20 25 30

Phe Pro Asp Gly Thr Ala Ala Val Ser Arg Phe Phe Thr His Val Ala

35 40 45

Asp Arg Val His Thr Ala Gly Gly Ile Val Glu Leu Leu Pro Asp Arg

50 55 60

Ala Ala Met Ile Ala Leu Pro Pro His Val Arg Leu Pro Gly Glu Ala

65						70						75						80						
Ala	Asp	Gly	Arg	Gln	Ala	Glu	Ile	Gln	Arg	Arg	Leu	Ala	Asp	Arg	His									
					85					90					95									
Pro	Leu	Thr	Pro	His	Tyr	Tyr	Leu	Leu	Phe	Tyr	Gly	Val	Arg	Thr	Ala									
					100					105					110									
His	Gln	Gly	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Arg	Met	Leu	Ala	Arg	Leu	Thr	Ser									
					115					120					125									
Arg	Ala	Asp	Arg	Asp	Arg	Val	Gly	Thr	Tyr	Thr	Glu	Ala	Ser	Thr	Trp									
					130					135					140									
Arg	Gly	Ala	Arg	Leu	Met	Leu	Arg	His	Gly	Phe	His	Ala	Thr	Arg	Pro									
					145					150					155					160				
Leu	Arg	Leu	Pro	Asp	Gly	Pro	Ser	Met	Phe	Pro	Leu	Trp	Arg	Asp	Pro									
					165					170					175									
Ile	His	Asp	His	Ser	Asp																			
					180																			

<210> 11

<211> 1092

<212> DNA

<213> Ephedra sinica

<400> 11

atgggatcca	tggaagaagc	aaaaatggcg	acctggggcg	gtgcgtccta	tgcatgatt	60
gtgaaaacga	tgatgcgcctc	tctggaagca	aacctgattc	cggattttgt	gtcgcgtcgc	120
ctgacgcgta	tctgctggcg	tagtcgcctg	aaactgggtt	ataagcagac	cgtggaactg	180
caactggcgg	atctgatgtc	attcgttcgc	tcgctgaaaa	cgatgccgat	tgccctgtgc	240
accgaagaag	caaagggtca	gcattacgaa	ctgccgacca	gctttttcaa	actggtcctg	300
ggcaaacatc	tgaagtatag	ctctgcctac	ttttctgaac	acaccgtac	gctggatgaa	360
gcggaagaag	ccatgctggc	actgtattgc	gaacgcgccca	aaattgaaga	tggtcagaag	420
attctggaca	tcggctgtgg	ttggggcagt	ttttccctgt	atgtggcaga	acgttacccg	480
aaatcgcaaa	ttacgggcct	gtgtaacagt	tcaccccaaa	aagccttcac	cgaacagcaa	540
tgcagcgaac	gtcgcctgtg	taatgttacc	atttatgcag	atgacatcag	cacctttgat	600
acggaatcta	cctacgaccg	cattatcagc	atcgaaatgt	tcgaacacat	gaagaactac	660
agtacgtgc	tgaagaaaaat	tagcaagtgg	atgaatcagg	aatgcctgct	gtttgtccat	720

tatttctgtc aaaaacctt tgcgtaccac ttcgaagatg tggacgaaga tgactggatg 780
gctcgttatt tcittaccgg cggcaccatg cggcgctcat cgctgctgct gtactttcag 840

gatgacgtct cagtgggtga tcattggctg attaacggta aacactatgc tcaaacctcg 900
gaagaatggc tgaagcgtat ggaccacaat ctgagctcta ttcigccgat ctttaacgaa 960
acgtatggcg aaaatgcggc caaaaagtgg ctggcatact ggcgcacctt tttcatcgca 1020
gttgctgaac tgttcaaata caacgatggc gaagaatgga tgggtgccca cttcctgttc 1080
aaaaagaaat aa 1092

<210> 12

<211> 363

<212> PRT

<213> Ephedra sinica

<400> 12

Met Gly Ser Met Glu Glu Ala Lys Met Ala Thr Leu Gly Gly Ala Ser

1 5 10 15
Tyr Ala Met Ile Val Lys Thr Met Met Arg Ser Leu Glu Ala Asn Leu

20 25 30
Ile Pro Asp Phe Val Leu Arg Arg Leu Thr Arg Ile Leu Leu Ala Ser

35 40 45
Arg Leu Lys Leu Gly Tyr Lys Gln Thr Ala Glu Leu Gln Leu Ala Asp

50 55 60
Leu Met Ser Phe Val Ala Ser Leu Lys Thr Met Pro Ile Ala Leu Cys

65 70 75 80
Thr Glu Glu Ala Lys Gly Gln His Tyr Glu Leu Pro Thr Ser Phe Phe

85 90 95
Lys Leu Val Leu Gly Lys His Leu Lys Tyr Ser Ser Ala Tyr Phe Ser

100 105 110
Glu His Thr Arg Thr Leu Asp Glu Ala Glu Glu Ala Met Leu Ala Leu

115 120 125
Tyr Cys Glu Arg Ala Lys Ile Glu Asp Gly Gln Lys Ile Leu Asp Ile

130 135 140
Gly Cys Gly Trp Gly Ser Phe Ser Leu Tyr Val Ala Glu Arg Tyr Pro

145 150 155 160
 Lys Cys Glu Ile Thr Gly Leu Cys Asn Ser Ser Thr Gln Lys Ala Phe
 165 170 175
 Ile Glu Gln Gln Cys Ser Glu Arg Arg Leu Cys Asn Val Thr Ile Tyr
 180 185 190
 Ala Asp Asp Ile Ser Thr Phe Asp Thr Glu Ser Thr Tyr Asp Arg Ile

 195 200 205
 Ile Ser Ile Glu Met Phe Glu His Met Lys Asn Tyr Ser Thr Leu Leu
 210 215 220
 Lys Lys Ile Ser Lys Trp Met Asn Gln Glu Cys Leu Leu Phe Val His
 225 230 235 240
 Tyr Phe Cys His Lys Thr Phe Ala Tyr His Phe Glu Asp Val Asp Glu
 245 250 255
 Asp Asp Trp Met Ala Arg Tyr Phe Phe Thr Gly Gly Thr Met Pro Ala

 260 265 270
 Ser Ser Leu Leu Leu Tyr Phe Gln Asp Asp Val Ser Val Val Asp His
 275 280 285
 Trp Leu Ile Asn Gly Lys His Tyr Ala Gln Thr Ser Glu Glu Trp Leu
 290 295 300
 Lys Arg Met Asp His Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Ile Phe Asn Glu
 305 310 315 320
 Thr Tyr Gly Glu Asn Ala Ala Lys Lys Trp Leu Ala Tyr Trp Arg Thr

 325 330 335
 Phe Phe Ile Ala Val Ala Glu Leu Phe Lys Tyr Asn Asp Gly Glu Glu
 340 345 350
 Trp Met Val Ser His Phe Leu Phe Lys Lys Lys
 355 360
 <210> 13
 <211> 930
 <212> DNA
 <213> Psilocybe cubensis
 <400> 13

atgcataatca gaaatcctta ccgtacacca attgactatc aagcactttc agaggccttc 60
 cctccctca agccatttgt gtctgtcaat gcagatggta ccagttctgt tgacctcact 120

atcccagaag ccagaggggc gttcacggcc gctcttcttc atcgtgactt cgggctcacc 180
 atgaccatac cagaagaccg tctgtgccca acagtcccca ataggttgaa ctacgttctg 240
 tggattgaag atattttcaa ctacacgaac aaaaccctcg gcctgtcgga tgaccgtcct 300
 attaaaggcg ttgatattgg tacaggagcc tccgcaattt atcctatgct tgcctgtgct 360
 cggttcaagg catggctctat ggttgggaaca gaggtcgaga ggaagtgcac tgacacggcc 420
 cgctcaatg tcgtcgcgaa caatctccaa gaccgtctct cgatattaga gacatccatt 480
 gatggtccta ttctcgcccc cattttcgag gcgactgaag aatacgaata cgagtttact 540

atgtgtaacc ctccattcta cgacgggtgct gccgatatgc agacttcgga tgctgcaaaa 600
 ggatttggat ttggcgtggg cgctcccat tctggaacag tcacgaaat gtcgactgag 660
 ggaggatgaat cggcttttctg cgctcagatg gtccgtgaga gcttgaagct tcgaacacga 720
 tgcagatggt acacgagtaa cttgggaaag ctgaaatcct tgaaagaaat agtggggctg 780
 ctgaaagaac ttgagataag caactatgcc attaacgaat acgttcaggg gtccacacgt 840
 cgttatgccg ttgcgtggtc ttctactgat attcaactgc ctgaggagct ttctcgcccc 900
 tctaaccctg agctcagctc tcttttctag 930

<210> 14

<211> 309

<212> PRT

<213> *Psilocybe cubensis*

<400> 14

Met His Ile Arg Asn Pro Tyr Arg Thr Pro Ile Asp Tyr Gln Ala Leu

1 5 10 15

Ser Glu Ala Phe Pro Pro Leu Lys Pro Phe Val Ser Val Asn Ala Asp

20 25 30

Gly Thr Ser Ser Val Asp Leu Thr Ile Pro Glu Ala Gln Arg Ala Phe

35 40 45

Thr Ala Ala Leu Leu His Arg Asp Phe Gly Leu Thr Met Thr Ile Pro

50 55 60

Glu Asp Arg Leu Cys Pro Thr Val Pro Asn Arg Leu Asn Tyr Val Leu

65 70 75 80

Trp Ile Glu Asp Ile Phe Asn Tyr Thr Asn Lys Thr Leu Gly Leu Ser
 85 90 95
 Asp Asp Arg Pro Ile Lys Gly Val Asp Ile Gly Thr Gly Ala Ser Ala
 100 105 110
 Ile Tyr Pro Met Leu Ala Cys Ala Arg Phe Lys Ala Trp Ser Met Val
 115 120 125
 Gly Thr Glu Val Glu Arg Lys Cys Ile Asp Thr Ala Arg Leu Asn Val
 130 135 140
 Val Ala Asn Asn Leu Gln Asp Arg Leu Ser Ile Leu Glu Thr Ser Ile
 145 150 155 160
 Asp Gly Pro Ile Leu Val Pro Ile Phe Glu Ala Thr Glu Glu Tyr Glu
 165 170 175
 Tyr Glu Phe Thr Met Cys Asn Pro Pro Phe Tyr Asp Gly Ala Ala Asp
 180 185 190
 Met Gln Thr Ser Asp Ala Ala Lys Gly Phe Gly Phe Gly Val Gly Ala
 195 200 205
 Pro His Ser Gly Thr Val Ile Glu Met Ser Thr Glu Gly Gly Glu Ser
 210 215 220
 Ala Phe Val Ala Gln Met Val Arg Glu Ser Leu Lys Leu Arg Thr Arg
 225 230 235 240
 Cys Arg Trp Tyr Thr Ser Asn Leu Gly Lys Leu Lys Ser Leu Lys Glu
 245 250 255
 Ile Val Gly Leu Leu Lys Glu Leu Glu Ile Ser Asn Tyr Ala Ile Asn
 260 265 270
 Glu Tyr Val Gln Gly Ser Thr Arg Arg Tyr Ala Val Ala Trp Ser Phe
 275 280 285
 Thr Asp Ile Gln Leu Pro Glu Glu Leu Ser Arg Pro Ser Asn Pro Glu
 290 295 300
 Leu Ser Ser Leu Phe
 305
 <210
 > 15

<211> 1419

<212> DNA

<213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 15

atgtccatcg gagccgagat cgattcgtg gttcctgctc caccgggcct caacggcacc	60
gctgcgggct atccagccaa gacgcagaag gagttaagca acggagactt tgacgcgcac	120
gatggctctt ctcttgaca actgacaccg tacgatgtct tgacggctgc acttccgctg	180
ccggctccgg cttcgagcac agggttcttg tggcgggaga cgggccctgt tatgagcaag	240
cttttggcca aggcgaacta ccctctttac actcattaca agtaccttat gttataccat	300
acccatattc tccattgtt gggacctcga ccgccgctcg agaactcgac gcacccgtcg	360
ccgagtaacg cgccgtggag gtccttctg acagacgact tcactccgt cgagccgagc	420
tggaacgtga acgggaactc ggaagcacag agcacaatcc gtcttggtat tgaacctata	480
ggctttgaag ccggggctgc agcggacca ttcaaccaag ctgccgtgac gcagttcatg	540
cactcatacg aggcaaccga agtcggtgcc acgtgacgc tgttcgagca cticcgaac	600
gacatgtttg ttggcccaga aacgtacgtc gcgttaagag cgaagatacc agaaggcgag	660
cataccacac agagtcttct ggcgttcgac ctggacgcgg gtcgtgtcac cacaaggcg	720
tactttttcc cgattctcat gtcgttgaaa actggacaga gcacaacaaa ggtggtctct	780
gattccattc tgcatctagc gctgaagagt gaggtgtggg gtgtgcagac catcgccgcg	840
atgtcggtea tggaggcgtg gataggtagc tacggtggcg cggcaaagac ggagatgatc	900
agcgtcgatt gcgtgaacga ggcagactct cggatcaaga tatacgtgcg gatgccacat	960
acatccttgc ggaaggtaaa agaggcgtac tgcttaggtg ggcggttgac agacgagaac	1020
acaaaggagg gcctgaagct gctggacgag ctgtggagga cggctcttcg catcgacgac	1080
gaggacgcgg agctgccaca gaatagccat cgcaccgcag gcacaatatt caatttcgag	1140
ctgaggccag ggaatgggt ccccgagccc aaggtatacc tgcccgtccg aactactgt	1200
gaaagtgata tgcagattgc tagtcggcta caaacgttct ttggaaggct cggatggcac	1260
aacatggaga aagattattg caagcatctg gaagatttgt ttcccatca tccactgtcc	1320
tcgtcaacgg gcacacacac ctttctctca ttttcgtata agaagcagaa gggggtctat	1380
atgacatgt attataatct ccgggtgtac agcacctaa	1419

<210> 16

<211> 472

<212> PRT

<213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 16

Met Ser Ile Gly Ala Glu Ile Asp Ser Leu Val Pro Ala Pro Pro Gly
1 5 10 15

Leu Asn Gly Thr Ala Ala Gly Tyr Pro Ala Lys Thr Gln Lys Glu Leu
20 25 30

Ser Asn Gly Asp Phe Asp Ala His Asp Gly Leu Ser Leu Ala Gln Leu
35 40 45

Thr Pro Tyr Asp Val Leu Thr Ala Ala Leu Pro Leu Pro Ala Pro Ala
50 55 60

Ser Ser Thr Gly Phe Trp Trp Arg Glu Thr Gly Pro Val Met Ser Lys
65 70 75 80

Leu Leu Ala Lys Ala Asn Tyr Pro Leu Tyr Thr His Tyr Lys Tyr Leu
85 90 95

Met Leu Tyr His Thr His Ile Leu Pro Leu Leu Gly Pro Arg Pro Pro
100 105 110

Leu Glu Asn Ser Thr His Pro Ser Pro Ser Asn Ala Pro Trp Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Thr Asp Asp Phe Thr Pro Leu Glu Pro Ser Trp Asn Val Asn
130 135 140

Gly Asn Ser Glu Ala Gln Ser Thr Ile Arg Leu Gly Ile Glu Pro Ile
145 150 155 160

Gly Phe Glu Ala Gly Ala Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Ala Ala Val
165 170 175

Thr Gln Phe Met His Ser Tyr Glu Ala Thr Glu Val Gly Ala Thr Leu
180 185 190

Thr Leu Phe Glu His Phe Arg Asn Asp Met Phe Val Gly Pro Glu Thr
195 200 205

Tyr Ala Ala Leu Arg Ala Lys Ile Pro Glu Gly Glu His Thr Thr Gln
210 215 220

Ser Phe Leu Ala Phe Asp Leu Asp Ala Gly Arg Val Thr Thr Lys Ala
225 230 235 240

Tyr Phe Phe Pro Ile Leu Met Ser Leu Lys Thr Gly Gln Ser Thr Thr

245 250 255

Lys Val Val Ser Asp Ser Ile Leu His Leu Ala Leu Lys Ser Glu Val

260 265 270

Trp Gly Val Gln Thr Ile Ala Ala Met Ser Val Met Glu Ala Trp Ile

275 280 285

Gly Ser Tyr Gly Gly Ala Ala Lys Thr Glu Met Ile Ser Val Asp Cys

290 295 300

Val Asn Glu Ala Asp Ser Arg Ile Lys Ile Tyr Val Arg Met Pro His

305 310 315 320

Thr Ser Leu Arg Lys Val Lys Glu Ala Tyr Cys Leu Gly Gly Arg Leu

325 330 335

Thr Asp Glu Asn Thr Lys Glu Gly Leu Lys Leu Leu Asp Glu Leu Trp

340 345 350

Arg Thr Val Phe Gly Ile Asp Asp Glu Asp Ala Glu Leu Pro Gln Asn

355 360 365

Ser His Arg Thr Ala Gly Thr Ile Phe Asn Phe Glu Leu Arg Pro Gly

370 375 380

Lys Trp Phe Pro Glu Pro Lys Val Tyr Leu Pro Val Arg His Tyr Cys

385 390 395 400

Glu Ser Asp Met Gln Ile Ala Ser Arg Leu Gln Thr Phe Phe Gly Arg

405 410 415

Leu Gly Trp His Asn Met Glu Lys Asp Tyr Cys Lys His Leu Glu Asp

420 425 430

Leu Phe Pro His His Pro Leu Ser Ser Ser Thr Gly Thr His Thr Phe

435 440 445

Leu Ser Phe Ser Tyr Lys Lys Gln Lys Gly Val Tyr Met Thr Met Tyr

450 455 460

Tyr Asn Leu Arg Val Tyr Ser Thr

465 470

<210> 17

<211> 1158

<212> DNA

<213> Streptomyces sp. RM-5-8

<400> 17

atgggaggtc cgatgagcgg ttccattcg ggggaggcgc tgctcggtag cctcgccacc	60
ggtcagctga ccaggctgtg cgaggtggcg gggtgaccg aggccgacac ggccgcctac	120
acgggggtgc tgatcgaag tctggggacg tcggccggac ggccgtttgc cctgccaccc	180
ccgtcgcgga cttttcttc cgcagaccac acccccgtgg agttctccct ggctttcctg	240
ccgggacgcg caccgcacct gcgggtcctg gtggaaccgg gctgctccag cggcgacgac	300
ctggcggaac acggccgggc cggctcgcgg gcggtccaca ccatggcgga ccgctgggga	360
ttctccaccg agcaactcga ccggctggag gacctgttct tcccctctc ccccgagggc	420
ccgctggccc tgggtgcgc cctggagctc cgtccggtg gggtgccggg ggtgaaggtc	480
tacctcaacc ccgcgcgaa tggcgccgac cggcgcccg agacggtacg cgaggcgctg	540
gccagctgg gccacctgca ggcttgcgac gcgctgcccc gggcggacgg ctcccgctc	600
ctcgccctgg acctcgcgca ctgggacgcc ccgcggtga agatctacct caaacacctc	660
ggcatgtccg ccgccgacgc gggtccctc ccccgatgt cggccgcacc gagccgggag	720
cagctggagg agttcttcg caccgccgt gacctccgg ccccgggaga cccggggccc	780
accgaggaca ccggccggct cgccgggcgc cccgccctca cctgccactc cttcacggag	840
acggcgaccg ggccggccag cggtacacc ctccacgtgc cggtcgcga ctacgtccgg	900
cacgacggcg aggcacggga ccggcggtg gccgtgctgc gcgaacatga catggacagt	960
gcggcactgg accgggcgt ggccgccgt agccccgcc cgtgagtga cggggtgggc	1020
ctgatgcct atctggcact ggtccaccag cggcgccgc cgacacgggt gaccgtctac	1080
gtctctccg aggcgtacga ggtgcggccg ccccgcgaga cggccccac ccgcgaccgg	1140
gcgcgggcac ggctgtga	1158

<210> 18

<211> 385

<212> PRT

<213> Streptomyces sp. RM-5-8

<400> 18

Met Gly Gly Pro Met Ser Gly Phe His Ser Gly Glu Ala Leu Leu Gly

1 5 10 15

Asp Leu Ala Thr Gly Gln Leu Thr Arg Leu Cys Glu Val Ala Gly Leu

20 25 30
 Thr Glu Ala Asp Thr Ala Ala Tyr Thr Gly Val Leu Ile Glu Ser Leu
 35 40 45

 Gly Thr Ser Ala Gly Arg Pro Leu Ser Leu Pro Pro Pro Ser Arg Thr
 50 55 60
 Phe Leu Ser Asp Asp His Thr Pro Val Glu Phe Ser Leu Ala Phe Leu
 65 70 75 80
 Pro Gly Arg Ala Pro His Leu Arg Val Leu Val Glu Pro Gly Cys Ser
 85 90 95
 Ser Gly Asp Asp Leu Ala Glu Asn Gly Arg Ala Gly Leu Arg Ala Val
 100 105 110

 His Thr Met Ala Asp Arg Trp Gly Phe Ser Thr Glu Gln Leu Asp Arg
 115 120 125
 Leu Glu Asp Leu Phe Phe Pro Ser Ser Pro Glu Gly Pro Leu Ala Leu
 130 135 140
 Trp Cys Ala Leu Glu Leu Arg Ser Gly Gly Val Pro Gly Val Lys Val
 145 150 155 160
 Tyr Leu Asn Pro Ala Ala Asn Gly Ala Asp Arg Ala Ala Glu Thr Val
 165 170 175

 Arg Glu Ala Leu Ala Arg Leu Gly His Leu Gln Ala Phe Asp Ala Leu
 180 185 190
 Pro Arg Ala Asp Gly Phe Pro Phe Leu Ala Leu Asp Leu Gly Asp Trp
 195 200 205
 Asp Ala Pro Arg Val Lys Ile Tyr Leu Lys His Leu Gly Met Ser Ala
 210 215 220
 Ala Asp Ala Gly Ser Leu Pro Arg Met Ser Pro Ala Pro Ser Arg Glu
 225 230 235 240

 Gln Leu Glu Glu Phe Phe Arg Thr Ala Gly Asp Leu Pro Ala Pro Gly
 245 250 255
 Asp Pro Gly Pro Thr Glu Asp Thr Gly Arg Leu Ala Gly Arg Pro Ala
 260 265 270

Leu Thr Cys His Ser Phe Thr Glu Thr Ala Thr Gly Arg Pro Ser Gly
275 280 285

Tyr Thr Leu His Val Pro Val Arg Asp Tyr Val Arg His Asp Gly Glu
290 295 300

Ala Arg Asp Arg Ala Val Ala Val Leu Arg Glu His Asp Met Asp Ser
305 310 315 320

Ala Ala Leu Asp Arg Ala Leu Ala Ala Val Ser Pro Arg Pro Leu Ser
325 330 335

Asp Gly Val Gly Leu Ile Ala Tyr Leu Ala Leu Val His Gln Arg Gly
340 345 350

Arg Pro Thr Arg Val Thr Val Tyr Val Ser Ser Glu Ala Tyr Glu Val
355 360 365

Arg Pro Pro Arg Glu Thr Val Pro Thr Arg Asp Arg Ala Arg Ala Arg
370 375 380

Leu

385

<210> 19

<211> 1128

<212> DNA

<213> Streptomyces coelicolor

<400> 19

atgagggccg cgtcgacggg cgcggaccgg caggacgcat ccacgctcgg ctctttcacc 60
ggcggccagt tgcgaagact cggctcggtc gccggtctgt cccgcgccga cgtcgagacc 120
tacgcacagg tctgaccga cgcattgggc ccggtggccc agcggccgct gaggctggcg 180
ccgccacccc gcaccttctt gtcggacgac cacaccccg tggagtcttc cctctccttc 240

cggcccgggg cggcgcccg catgcgggtc ctctgtgaac cgggctgcgg tgcgaccagc 300
ctggccgaca acggccgtgc cggctttgag gcggtccgca cgatggcgcg gcgctggcac 360
ttcaccaccg acgccctega cgaactcctg gacctgttcc tgccgcccg tccgcagggc 420
ccctcgccc tgttggtgcg cctggaactc agcccccggg gtgtaccggg cgtcaaggtc 480
tatctgaacc ctgcggtggg cggggaggaa cgttccgccg cgacggtgcg cgaggccctg 540
cgccggctcg ggcaccacca ggccttcgac agcctcccc agggcagtg ataccgttc 600

ctcgccctgg acctcgggaa ctggacggag ccccgggcga aggtctacct gcgccacgac 660

aacctcacgg cgggtcgggc cgcacggctg tcccggacgg actcgggcct cgtgccgacc 720

gcggtcgagg gtttcttcgg caccgccgcg ggtcccggct ccgacgcggg tgggctcgac 780

gggcggcctg ctcagtcctg ccactccttc accgaccccg gcgcggagcg gccgagcggc 840

ttcacctgt acatcccggt tcgtgactac gtcggcatg acggggaggc cctggcgcg 900

gcgtccaccg tgetgcacca ccacggcatg gacgcctccg tgetccaccg cggcctggcc 960

ggcctcaccg agcggcgccc cgaggacggg gtgggcctga tcgcctacct ggccctcgcc 1020

ggccaacggg accagccgcc gcgggtgacg gcctacctct cctcggaggc ctacacggtc 1080

cggccgccgg tcgtggagac cgtccgcaa ccgctgtcgg tcggctga 1128

<210> 20

<211> 375

<212> PRT

<213> Streptomyces coelicolor

<400> 20

Met Arg Ala Ala Ser Thr Gly Ala Asp Pro Gln Asp Ala Ser Thr Leu

1 5 10 15

Gly Ser Phe Thr Gly Gly Gln Leu Arg Arg Leu Gly Ser Val Ala Gly

20 25 30

Leu Ser Arg Ala Asp Val Glu Thr Tyr Ala Gln Val Leu Thr Asp Ala

35 40 45

Leu Gly Pro Val Ala Gln Arg Pro Leu Ser Leu Ala Pro Pro Thr Arg

50 55 60

Thr Phe Leu Ser Asp Asp His Thr Pro Val Glu Phe Ser Leu Ser Phe

65 70 75 80

Arg Pro Gly Ala Ala Pro Ala Met Arg Val Leu Val Glu Pro Gly Cys

85 90 95

Gly Ala Thr Ser Leu Ala Asp Asn Gly Arg Ala Gly Leu Glu Ala Val

100 105 110

Arg Thr Met Ala Arg Arg Trp His Phe Thr Thr Asp Ala Leu Asp Glu

115 120 125

Leu Leu Asp Leu Phe Leu Pro Pro Ala Pro Gln Gly Pro Leu Ala Leu

130	135	140	
Trp Cys Ala Leu Glu Leu Arg Pro Gly Gly Val Pro Gly Val Lys Val			
145	150	155	160
Tyr Leu Asn Pro Ala Val Gly Gly Glu Glu Arg Ser Ala Ala Thr Val			
	165	170	175
Arg Glu Ala Leu Arg Arg Leu Gly His His Gln Ala Phe Asp Ser Leu			
	180	185	190
Pro Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Leu Ala Leu Asp Leu Gly Asn Trp			
	195	200	205
Thr Glu Pro Arg Ala Lys Val Tyr Leu Arg His Asp Asn Leu Thr Ala			
	210	215	220
Gly Arg Ala Ala Arg Leu Ser Arg Thr Asp Ser Gly Leu Val Pro Thr			
225	230	235	240
Ala Val Glu Gly Phe Phe Arg Thr Ala Ala Gly Pro Gly Ser Asp Ala			
	245	250	255
Gly Gly Leu Asp Gly Arg Pro Ala Gln Ser Cys His Ser Phe Thr Asp			
	260	265	270
Pro Gly Ala Glu Arg Pro Ser Gly Phe Thr Leu Tyr Ile Pro Val Arg			
	275	280	285
Asp Tyr Val Arg His Asp Gly Glu Ala Leu Ala Arg Ala Ser Thr Val			
	290	295	300
Leu His His His Gly Met Asp Ala Ser Val Leu His Arg Ala Leu Ala			
305	310	315	320
Ala Leu Thr Glu Arg Arg Pro Glu Asp Gly Val Gly Leu Ile Ala Tyr			
	325	330	335
Leu Ala Leu Ala Gly Gln Arg Asp Gln Pro Pro Arg Val Thr Ala Tyr			
	340	345	350
Leu Ser Ser Glu Ala Tyr Thr Val Arg Pro Pro Val Val Glu Thr Val			
	355	360	365
Arg Gln Pro Leu Ser Val Gly			
370	375		

<210> 21

<211> 1380

<212> DNA

<213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 21

atgaaggcag ccaatgcctc cagtgcggag gcctatcgag ttcttagtcg cgcctttaga	60
ttcgataatg aagatcagaa gctgtgggtg cacagcactg ccccgatgtt tgcaaaaatg	120
ctggaaactg ccaactacac cacacctgtt cagtatcaat acctcatcac ctataaggag	180
tgcgtaattc ccagtctcgg atgctatccg accaacagcg cccccgctg gttgagcatc	240
ctcactcgat acggcactcc gttcgaattg agcctaaatt gctctaattc aatagtgaga	300
tacacattcg agccgatcaa tcaacatacc ggaacagata aagaccatt caatacgcac	360
gccatctggg agagcctgca gcacctgtt ccactggaga agagcattga tctggagtgg	420
ttccgccact tcaagcacga tctcaccctc aacagtgaag aatctgcttt tctggctcat	480
aatgatgcc tcgtggcgcg cactatcagg acgcagaaca agctcgcgct cgatctgaag	540
gatggccgct ttgcacttaa gacgtacata taccggctc tcaaagctgt cgtcacgggc	600
aagacaattc atgagttggt ctttggctca gtccgccggc tggcagttag ggagccccga	660
atcttgcccc cactcaacat gctggaggaa tacatccgat cagcgggttc caagagcact	720
gccagtcccc gcctagtgtc ctgtgatctg accagtctg ccaagtcgag aatcaagatc	780
tacctgctgg agcagatggt ttactagaa gccatggagg acctgtggac tctgggcgga	840
cggcgccgag acgtttccac tttagagggg ctctctctgg tgcgtgagct ttgggatctg	900
atccaactgt cgccgggatt gaagtcctat ccggcgccgt atctgcctct cggggttatc	960
ccagacgaga ggttgccgct tatggccaat ttaccctgc accagaatga cccggtccca	1020
gagccgcaag tatatttcac aaccttcggc atgaacgaca tggcgggtggc ggatgcctg	1080
acgacgttct tcgagcgccg gggttggagt gaaatggccc gcacctacga aactactttg	1140
aagtcgtact acccccatgc ggatcatgac aaacttaact acctccacgc ctacatatec	1200
ttctctaca gggaccgtac cccttatctg agtgtctatc ttcaatcctt cgagacaggg	1260
gactgggcag ttgcaaactt atccgaatca aaggtcaagt gtcaggatgc ggcctgtcaa	1320
cccacagctt tacttcaga tctgtcaaag acaggggtat attattccgg tctccactga	1380

<210> 22

<211> 459

<212> PRT

<213> *Aspergillus fumigatus*

<400> 22

Met Lys Ala Ala Asn Ala Ser Ser Ala Glu Ala Tyr Arg Val Leu Ser
1 5 10 15

Arg Ala Phe Arg Phe Asp Asn Glu Asp Gln Lys Leu Trp Trp His Ser
20 25 30

Thr Ala Pro Met Phe Ala Lys Met Leu Glu Thr Ala Asn Tyr Thr Thr
35 40 45

Pro Cys Gln Tyr Gln Tyr Leu Ile Thr Tyr Lys Glu Cys Val Ile Pro
50 55 60

Ser Leu Gly Cys Tyr Pro Thr Asn Ser Ala Pro Arg Trp Leu Ser Ile
65 70 75 80

Leu Thr Arg Tyr Gly Thr Pro Phe Glu Leu Ser Leu Asn Cys Ser Asn
85 90 95

Ser Ile Val Arg Tyr Thr Phe Glu Pro Ile Asn Gln His Thr Gly Thr
100 105 110

Asp Lys Asp Pro Phe Asn Thr His Ala Ile Trp Glu Ser Leu Gln His
115 120 125

Leu Leu Pro Leu Glu Lys Ser Ile Asp Leu Glu Trp Phe Arg His Phe
130 135 140

Lys His Asp Leu Thr Leu Asn Ser Glu Glu Ser Ala Phe Leu Ala His
145 150 155 160

Asn Asp Arg Leu Val Gly Gly Thr Ile Arg Thr Gln Asn Lys Leu Ala
165 170 175

Leu Asp Leu Lys Asp Gly Arg Phe Ala Leu Lys Thr Tyr Ile Tyr Pro
180 185 190

Ala Leu Lys Ala Val Val Thr Gly Lys Thr Ile His Glu Leu Val Phe
195 200 205

Gly Ser Val Arg Arg Leu Ala Val Arg Glu Pro Arg Ile Leu Pro Pro
210 215 220

Leu Asn Met Leu Glu Glu Tyr Ile Arg Ser Arg Gly Ser Lys Ser Thr
225 230 235 240

Ala Ser Pro Arg Leu Val Ser Cys Asp Leu Thr Ser Pro Ala Lys Ser

245 250 255

Arg Ile Lys Ile Tyr Leu Leu Glu Gln Met Val Ser Leu Glu Ala Met

260 265 270

Glu Asp Leu Trp Thr Leu Gly Gly Arg Arg Arg Asp Ala Ser Thr Leu

275 280 285

Glu Gly Leu Ser Leu Val Arg Glu Leu Trp Asp Leu Ile Gln Leu Ser

290 295 300

Pro Gly Leu Lys Ser Tyr Pro Ala Pro Tyr Leu Pro Leu Gly Val Ile

305 310 315 320

Pro Asp Glu Arg Leu Pro Leu Met Ala Asn Phe Thr Leu His Gln Asn

325 330 335

Asp Pro Val Pro Glu Pro Gln Val Tyr Phe Thr Thr Phe Gly Met Asn

340 345 350

Asp Met Ala Val Ala Asp Ala Leu Thr Thr Phe Phe Glu Arg Arg Gly

355 360 365

Trp Ser Glu Met Ala Arg Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Lys Ser Tyr Tyr

370 375 380

Pro His Ala Asp His Asp Lys Leu Asn Tyr Leu His Ala Tyr Ile Ser

385 390 395 400

Phe Ser Tyr Arg Asp Arg Thr Pro Tyr Leu Ser Val Tyr Leu Gln Ser

405 410 415

Phe Glu Thr Gly Asp Trp Ala Val Ala Asn Leu Ser Glu Ser Lys Val

420 425 430

Lys Cys Gln Asp Ala Ala Cys Gln Pro Thr Ala Leu Pro Pro Asp Leu

435 440 445

Ser Lys Thr Gly Val Tyr Tyr Ser Gly Leu His

450 455

<210> 23

<211> 2155

<212> DNA

<213> *Psilocybe cubensis*

<400> 23

atgacgcgtg tactattctc cttcgtcatt gcaggatgca tatactacat cgtttctcgt	60
agagtgaggc ggicgcgcgt gccaccaggc ccgcctggca ttcctattcc cticattggg	120
aacatgtttg atatgcctga agaattcca tggtaacat ttctacaatg gggacgggat	180
tacagtctgt cttgccgcgt tgacttctaa tatatgaaca gctaataatg tgtcagacac	240
cgatattctc tacgtggatg ctggaggggac agaaatggtt attcttaaca cgttggagac	300
cattaccgat ctattagaaa agcgagggtc cttttattct ggccggtgag ctgatgttga	360
gttttttgca attgaatttg tggtcacacg tttccagact tgagagtaca atggtcaacg	420
aacttatggg gtgggagttt gacttagggf tcatcacata cggcgacagg tggcggaag	480
aaaggcgcgt gttcgccaag gagttcagtg agaaggcat caagcaattt cgccatgctc	540
aagtgaagc tgcccatcag cttgtccaac agcttacaa aacgccagac cgctgggcac	600
aacatattcg ccagtaagta ctacttgagg aaaatagcgt acgcttcgct gaccgtccg	660
tacatcaaag tcagatagcg gcaatgtcac tggatatgg ttatggaatt gatcttgag	720
aagacgaccc ttggctggaa gcgacccatt tggctaatag aggcctcgcc atagcatcag	780
tgccgggcaa attttgggtc gattcgttcc cttctcgtga gcatccttct tctatgtagg	840
aagggaagga gtctaacaag tgttagtaaa ataccttctt gcttgggttcc caggtgctgt	900
cttcaagcgc aaagcgaagg tctggcgaga agccgccgac catatggttg acatgcctta	960
tgaaactatg aggaaattag cagttagtca aatgcgttct ccccgatatt ttccaatact	1020
ctaacttcag ctacacgcct caaggattga ctgcgtcgtc gtatgcttca gctcgtctgc	1080
aagccatgga tctcaacggt gaccttgagc atcaagaaca cgtaatacag aacacagccg	1140
cagaggttaa tgtcggttaag tcaaaagcgt ccgtcggcaa ttcaaaattc aggcgctaaa	1200
gtgggtcttc tcaccaaggt ggaggcgata ctgtaaggat ttctcaatcg ttagagtata	1260
agtgttctaa tgcagtacat actccacaa ccagactgtc tctgctatgt ctgcgttcat	1320
cttggccatg gtgaagtacc ctgaggteca gcgaaagggt caagcggagc ttgatgctct	1380
gaccaataac ggccaaattc ctgactatga cgaagaagat gactccttgc catacctcac	1440
cgcgtgtatc aaggagcttt tccgttgga tcaaatcgca cccctcgta taccgcacaa	1500
attaatgaag gacgacgtgt accgcgggia tctgattccc aagaacactc tagtcttcgc	1560
aaacacctgg tgaggctgtc cattcattcc tagtacatcc gttgccccac taatagcatc	1620
ttgataacag ggcagtatta aacgatccag aagtctatcc agatccctct gtgttccgcc	1680
cagaaagata tcttggctct gacgggaagc ctgataacac tgtacgcgac ccacgtaaag	1740

cggcatttgg ctatggacga cgaaattggt aagtgcgctt tcagaacccc cccttcggtt 1800
gactagtgcc atgcgcgcat acaatatcgc tattgatctg atataacttc cctgcggcat 1860
ttattttggc attccttttag tcccgggaatt catctagcgc agtcgacggt ttggattgca 1920
ggggcaaccc tcttatcagc gttcaataac gagcgacctg tcgatcagaa tgggaagccc 1980
attgacatac cggttgattt tactacagga ttcttcaggt agctaatttc cgtctttgtg 2040

tgcataatac ccctaacgac gcacgtttac ctttttgtaa agacaccagc tgcctttcca 2100
gtgcaggttt gttcctcgaa cagagcaagt ctcacagtcg gtatccggac cctga 2155

<210> 24

<211> 508

<212> PRT

<213> Psilocybe cubensis

<400> 24

Met Ile Ala Val Leu Phe Ser Phe Val Ile Ala Gly Cys Ile Tyr Tyr

1 5 10 15

Ile Val Ser Arg Arg Val Arg Arg Ser Arg Leu Pro Pro Gly Pro Pro

20 25 30

Gly Ile Pro Ile Pro Phe Ile Gly Asn Met Phe Asp Met Pro Glu Glu

35 40 45

Ser Pro Trp Leu Thr Phe Leu Gln Trp Gly Arg Asp Tyr Asn Thr Asp

50 55 60

Ile Leu Tyr Val Asp Ala Gly Gly Thr Glu Met Val Ile Leu Asn Thr

65 70 75 80

Leu Glu Thr Ile Thr Asp Leu Leu Glu Lys Arg Gly Ser Ile Tyr Ser

85 90 95

Gly Arg Leu Glu Ser Thr Met Val Asn Glu Leu Met Gly Trp Glu Phe

100 105 110

Asp Leu Gly Phe Ile Thr Tyr Gly Asp Arg Trp Arg Glu Glu Arg Arg

115 120 125

Met Phe Ala Lys Glu Phe Ser Glu Lys Gly Ile Lys Gln Phe Arg His

130 135 140

Ala Gln Val Lys Ala Ala His Gln Leu Val Gln Gln Leu Thr Lys Thr

145 150 155 160

Pro Asp Arg Trp Ala Gln His Ile Arg His Gln Ile Ala Ala Met Ser

165 170 175

Leu Asp Ile Gly Tyr Gly Ile Asp Leu Ala Glu Asp Asp Pro Trp Leu

180 185 190

Glu Ala Thr His Leu Ala Asn Glu Gly Leu Ala Ile Ala Ser Val Pro

195 200 205

Gly Lys Phe Trp Val Asp Ser Phe Pro Ser Leu Lys Tyr Leu Pro Ala

210 215 220

Trp Phe Pro Gly Ala Val Phe Lys Arg Lys Ala Lys Val Trp Arg Glu

225 230 235 240

Ala Ala Asp His Met Val Asp Met Pro Tyr Glu Thr Met Arg Lys Leu

245 250 255

Ala Pro Gln Gly Leu Thr Arg Pro Ser Tyr Ala Ser Ala Arg Leu Gln

260 265 270

Ala Met Asp Leu Asn Gly Asp Leu Glu His Gln Glu His Val Ile Lys

275 280 285

Asn Thr Ala Ala Glu Val Asn Val Gly Gly Gly Asp Thr Thr Val Ser

290 295 300

Ala Met Ser Ala Phe Ile Leu Ala Met Val Lys Tyr Pro Glu Val Gln

305 310 315 320

Arg Lys Val Gln Ala Glu Leu Asp Ala Leu Thr Asn Asn Gly Gln Ile

325 330 335

Pro Asp Tyr Asp Glu Glu Asp Asp Ser Leu Pro Tyr Leu Thr Ala Cys

340 345 350

Ile Lys Glu Leu Phe Arg Trp Asn Gln Ile Ala Pro Leu Ala Ile Pro

355 360 365

His Lys Leu Met Lys Asp Asp Val Tyr Arg Gly Tyr Leu Ile Pro Lys

370 375 380

Asn Thr Leu Val Phe Ala Asn Thr Trp Ala Val Leu Asn Asp Pro Glu

385 390 395 400

Val Tyr Pro Asp Pro Ser Val Phe Arg Pro Glu Arg Tyr Leu Gly Pro

405 410 415
Asp Gly Lys Pro Asp Asn Thr Val Arg Asp Pro Arg Lys Ala Ala Phe

420 425 430
Gly Tyr Gly Arg Arg Asn Cys Pro Gly Ile His Leu Ala Gln Ser Thr

435 440 445
Val Trp Ile Ala Gly Ala Thr Leu Leu Ser Ala Phe Asn Ile Glu Arg

450 455 460
Pro Val Asp Gln Asn Gly Lys Pro Ile Asp Ile Pro Ala Asp Phe Thr

465 470 475 480
Thr Gly Phe Phe Arg His Pro Val Pro Phe Gln Cys Arg Phe Val Pro

485 490 495
Arg Thr Glu Gln Val Ser Gln Ser Val Ser Gly Pro

500 505

<210> 25

<211> 2187

<212> DNA

<213> Psilocybe cubensis

<400> 25

atggcttcta gttcttccga tgtcttcgtt ttgggtctag gtgttgtttt ggctgccttg 60

tatatcttca gagaccaatt attcgctgct tctaagccaa aggtggctcc agtttccact 120

acgaagcctg ccaacggttc cgctaacca agagacttca tcgccaagat gaaacaaggt 180

aagaagagaa tcgtaatctt ctacggttct caaactggta ccgctgaaga atatgctatt 240

cgtttggtta aggaagctaa gcaaaagttc ggtctagcct ccttggtttg tgatccagaa 300

gaatacgatt ttgaaaagtt ggaccaattg ccagaagatt ctattgcttt cttcgtcgtt 360

gtacacctatg gtgaaggatga acctacagac aacgctgtcc aattgttgca aaacttgcaa 420

gatgaaagct tcgaattctc ctctgggtgag agaaaagttgt caggtttgaa gtacgttggt 480

tttggtctgg gtaacaagac ctacgaacat tacaacctca ttgggagaaac tgttgacgct 540

caattggcca agatgggtgc tatcagaatc ggtgaaagag gtgaaggatga tgatgacaag 600

tccatggaag aagactactt ggaatggaag gatggtatgt gggaagcggt tgccactgct 660

atgggtgttg aagaaggatga aggtgggtgac tccgctgatt tcgtcgtttc cgaattggaa 720

tctcaccac cagaaaaggt ttaccaaggt gaattttctg cttagagcttt aaccaaacc 780

aagggtattc acgacgctaa gaatcctttt gctgctccaa ttgcggttgc tagagaattg 840
 ttccaatctg ttgtcgatag aaactgtgtc cacgtcgaat tcaacattga aggctctggt 900
 atcacctatc aacacggtga ccacgttggg ttgtggccat tgaatccaga tgttgaagtc 960
 gaacggttgt tgigtgtttt aggttttagct gaaaagagag atgctgtcat ctccattgaa 1020
 tccttagacc cggttttggc taaggttcca ttcccagtc ccaactactta cgggtgctgtg 1080

ttgagacact acattgacat ctctgctgtc gccggtagac aaatcttggg tactttgtcc 1140
 aaattcgctc caacccaga agctgaagct ttcttgagaa acttgaacac taacaaggaa 1200
 gaataccaca acgtcgtcgc taacggttgt ttgaaattgg gtgaaatttt gcaaactcgt 1260
 accggtaacg acattactgt cccaccaact actgccaaca ccaccaaatg gccaattcca 1320
 ttcgacatca ttgtttctgc catcccaaga ttgcaacaa gatactactc tatctcttct 1380
 tccccaaaaa ttcatcaaaa caccatccac gctaccgttg ttgtgctcaa atacgaaaac 1440
 gtccaaccg aaccaatccc aagaaagtgg gtttacggtg tcggtagtaa ctcttgttg 1500

aatttaaagt acgtgttaa caaggaacca gttccatata tcaactcaaaa tggcgaacaa 1560
 agagtcggtg tcccgaata ctgtattgct ggtccacgtg gttcttacia gactgaatct 1620
 ttctacaagg ctccaatcca tgttagacgt tctactttcc gtttgccaac caacccaaag 1680
 tctccagtca tcatgattgg tccaggtact ggtgtcgcgc cattcagagg ctctgttcaa 1740
 gaaagagttg ctttggccag aagatccatc gaaaagaacg gtcttgactc tttggtgac 1800
 tggggtcgta ttctcttgtt ctacggttgt agaagatccg acgaagactt ctgttacaag 1860
 gacgaatggc cacaatacga agctgagttg aagggttaagt tcaagttgca ctgtgctttc 1920

tccagacaaa actacaagcc agacggttct aagatttacg tccaagattt gatctgggaa 1980
 gacagagaac acattgccga tgccatctta aacggttaagg gttacgtcta catctgcggt 2040
 gaagctaagt ccatgtctaa acaagttgaa gaagttctag ccaagatctt gggcgaagcc 2100
 aaagttggtt ccggtccagt tgaaggtgtt gctgaagtca agttactgaa ggaacggtcc 2160
 agattgatgt tggatgtctg gtctagg 2187

<210> 26

<211> 728

<212> PRT

<213> Psilocybe cubensis

<400> 26

Met Ala Ser Ser Ser Ser Asp Val Phe Val Leu Gly Leu Gly Val Val

Leu Ala Ala Leu Tyr Ile Phe Arg Asp Gln Leu Phe Ala Ala Ser Lys
 20 25 30
 Pro Lys Val Ala Pro Val Ser Thr Thr Lys Pro Ala Asn Gly Ser Ala
 35 40 45
 Asn Pro Arg Asp Phe Ile Ala Lys Met Lys Gln Gly Lys Lys Arg Ile
 50 55 60
 Val Ile Phe Tyr Gly Ser Gln Thr Gly Thr Ala Glu Glu Tyr Ala Ile

 65 70 75 80
 Arg Leu Ala Lys Glu Ala Lys Gln Lys Phe Gly Leu Ala Ser Leu Val
 85 90 95
 Cys Asp Pro Glu Glu Tyr Asp Phe Glu Lys Leu Asp Gln Leu Pro Glu
 100 105 110
 Asp Ser Ile Ala Phe Phe Val Val Ala Thr Tyr Gly Glu Gly Glu Pro
 115 120 125
 Thr Asp Asn Ala Val Gln Leu Leu Gln Asn Leu Gln Asp Glu Ser Phe

 130 135 140
 Glu Phe Ser Ser Gly Glu Arg Lys Leu Ser Gly Leu Lys Tyr Val Val
 145 150 155 160
 Phe Gly Leu Gly Asn Lys Thr Tyr Glu His Tyr Asn Leu Ile Gly Arg
 165 170 175
 Thr Val Asp Ala Gln Leu Ala Lys Met Gly Ala Ile Arg Ile Gly Glu
 180 185 190
 Arg Gly Glu Gly Asp Asp Asp Lys Ser Met Glu Glu Asp Tyr Leu Glu

 195 200 205
 Trp Lys Asp Gly Met Trp Glu Ala Phe Ala Thr Ala Met Gly Val Glu
 210 215 220
 Glu Gly Gln Gly Gly Asp Ser Ala Asp Phe Val Val Ser Glu Leu Glu
 225 230 235 240
 Ser His Pro Pro Glu Lys Val Tyr Gln Gly Glu Phe Ser Ala Arg Ala
 245 250 255
 Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ile His Asp Ala Lys Asn Pro Phe Ala Ala

260 265 270
 Pro Ile Ala Val Ala Arg Glu Leu Phe Gln Ser Val Val Asp Arg Asn
 275 280 285
 Cys Val His Val Glu Phe Asn Ile Glu Gly Ser Gly Ile Thr Tyr Gln
 290 295 300
 His Gly Asp His Val Gly Leu Trp Pro Leu Asn Pro Asp Val Glu Val
 305 310 315 320
 Glu Arg Leu Leu Cys Val Leu Gly Leu Ala Glu Lys Arg Asp Ala Val

 325 330 335
 Ile Ser Ile Glu Ser Leu Asp Pro Ala Leu Ala Lys Val Pro Phe Pro
 340 345 350
 Val Pro Thr Thr Tyr Gly Ala Val Leu Arg His Tyr Ile Asp Ile Ser
 355 360 365
 Ala Val Ala Gly Arg Gln Ile Leu Gly Thr Leu Ser Lys Phe Ala Pro
 370 375 380
 Thr Pro Glu Ala Glu Ala Phe Leu Arg Asn Leu Asn Thr Asn Lys Glu

 385 390 395 400
 Glu Tyr His Asn Val Val Ala Asn Gly Cys Leu Lys Leu Gly Glu Ile
 405 410 415
 Leu Gln Ile Ala Thr Gly Asn Asp Ile Thr Val Pro Pro Thr Thr Ala
 420 425 430
 Asn Thr Thr Lys Trp Pro Ile Pro Phe Asp Ile Ile Val Ser Ala Ile
 435 440 445
 Pro Arg Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Ile Ser Ser Ser Pro Lys Ile

 450 455 460
 His Pro Asn Thr Ile His Ala Thr Val Val Val Leu Lys Tyr Glu Asn
 465 470 475 480
 Val Pro Thr Glu Pro Ile Pro Arg Lys Trp Val Tyr Gly Val Gly Ser
 485 490 495
 Asn Phe Leu Leu Asn Leu Lys Tyr Ala Val Asn Lys Glu Pro Val Pro
 500 505 510

Tyr Ile Thr Gln Asn Gly Glu Gln Arg Val Gly Val Pro Glu Tyr Leu

515 520 525

Ile Ala Gly Pro Arg Gly Ser Tyr Lys Thr Glu Ser Phe Tyr Lys Ala

530 535 540

Pro Ile His Val Arg Arg Ser Thr Phe Arg Leu Pro Thr Asn Pro Lys

545 550 555 560

Ser Pro Val Ile Met Ile Gly Pro Gly Thr Gly Val Ala Pro Phe Arg

565 570 575

Gly Phe Val Gln Glu Arg Val Ala Leu Ala Arg Arg Ser Ile Glu Lys

580 585 590

Asn Gly Pro Asp Ser Leu Ala Asp Trp Gly Arg Ile Ser Leu Phe Tyr

595 600 605

Gly Cys Arg Arg Ser Asp Glu Asp Phe Leu Tyr Lys Asp Glu Trp Pro

610 615 620

Gln Tyr Glu Ala Glu Leu Lys Gly Lys Phe Lys Leu His Cys Ala Phe

625 630 635 640

Ser Arg Gln Asn Tyr Lys Pro Asp Gly Ser Lys Ile Tyr Val Gln Asp

645 650 655

Leu Ile Trp Glu Asp Arg Glu His Ile Ala Asp Ala Ile Leu Asn Gly

660 665 670

Lys Gly Tyr Val Tyr Ile Cys Gly Glu Ala Lys Ser Met Ser Lys Gln

675 680 685

Val Glu Glu Val Leu Ala Lys Ile Leu Gly Glu Ala Lys Gly Gly Ser

690 695 700

Gly Pro Val Glu Gly Val Ala Glu Val Lys Leu Leu Lys Glu Arg Ser

705 710 715 720

Arg Leu Met Leu Asp Val Trp Ser

725

<210> 27

<211> 6347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 27

gtatccggct gttccttcat agccctttca atgaacgttg cagccctttg aagattggcc	60
atthttgtcag gactcgagcc tgacagttgg accaacgcaa ctttaatttt ttgtgaaaga	120
atcttcgaag cactcatact ggcatcttc acgcccctct gctattacaa aagctgtgtt	180
tttacaagaa tcaaattaag ttagcaagat attatacaac attattgata atttcaatat	240
cggtttcgta cctgatgacg tatctgtgca ttgataaggc ccgcatggtt tcagaaagca	300
gagcggaacg attccaaatt agtggccttg tgctttgcat gtcaattgtg ttaccttcag	360
ctcgtggatt tgthttatca atacacagtc tacagtcaag aatthttttt atcaaattht	420
gcgttcgagc gtataaaata gccgtgtag ctacttaagt tctgttcag cgatagthtt	480
thttcatcac acgtactatg gcaattaagt cctcagcgag ctcgcatgga atgcgtgcga	540
tgagcgacct catgctatac ctgagaaagc aacctgacct acaggaaaga gttactcaag	600
aataagaatt thcgthttta aacctaaagag tcactthtaa atttgtatac actththttt	660
thttataactt atttaataat aaaaatcata aatcataaga aatcgctta thtagaagtg	720
tcaacaacgt atctaccaac ggaatgcgtg cgattcaggc gtagtctgga acgtcgatg	780
ggtatggacc agagacggat tgagaaactt gttcggttct tgggacgaat ctacattgga	840
atggaactgg gtgcctgaag aaaccagtgg tgaatcagc tgggatgtca attggcttac	900
cgthttggtc aactggtctt tcaatgttga aagcagacaa caaagtagca ccggcaatcc	960
aaacagtaga ttgagctagg tgaatacttg ggcagthttt tctaccgtaa ccgaaagcag	1020
cctthcttgg gtctctaaca gtgtgtctg gthttaccatc aggacccaag tatctthctg	1080
gacggaaaac ggatggatct ggatagactt ctgggtcatt caaaactgcc caggtgttag	1140
caaaaaccaa tgtgttcttt ggaatcaaat aacctctgta aacatcatcc thcatcaatt	1200
tatgagggat ggctaattga gcaatttgg tccatctgaa taattcttg atacaagcgg	1260
tcaaatatgg gagtgagtcg tcttctcat cgtagtcagg gatttgaccg ttgttggtea	1320
aagcatcaa thcagctga acctthcttt gcacttctgg gtatttaacc atggccaata	1380
tgaaagcga catagcagag acggtagtgt cgccaccacc aacgttaact tcagcagcag	1440
tgthcttgat aacatgttct tgggtttcia aatcacggt caagtccata gcttgtaatc	1500
tagcagaagc gtaagatggt ctggttagac ctgttgagc caactthctc atagthtctg	1560
atggcatgtc aacctgtgg tcagcggctt ctctccagac ctthggctta cgcttgaaga	1620
cggcacctgg gaaccaagct ggcaagtact tcaaatagg gaaggagtca acccagaact	1680

tacctggaac actagcaatg gccaaacctt cgttggctaa gtgggtagct tctaaccatg	1740
ggtcactctt ggctagatcg ataccgtaac caatgtccaa agacatagca gcgatttgat	1800
gtctgatgtg ttgagccac cggtccggag tcttggctcaa ttgttgaacc aattggtgag	1860
cagccttgac ttgagcgtgt ctgaattgct tgataccctt ttcagagaat tccttagcaa	1920
acattcttct tttctctctc caacggtcac cgtaagtgat aaaaccaga tcaaattccc	1980
aacccatcaa ttcatcgacc atagtggatt ccaatctacc ggagtagatg gaaccacgtt	2040
ttccaagag atccgtgata gtttccaagg tgtttaaat gaccatttcg gtaccaccag	2100
catctacgta caagatatca gtgttgtagt cacgacccca ttgcaagaaa gtcaaccatg	2160
gagattcttc tggcatgtcg aacatgttac caataaatgg gattggaatt cctgggtggac	2220
caggtggcaa tctggatcta cgaactcttc tggagacgat gtagtaaata caaccagcaa	2280
tgacgaaaga gaacaagaca gcaatcattg ttttatattt gttgtaaaaa gtagataatt	2340
acttccttga tgatctgtaa aaaagagaaa aagaaagcat ctaagaactt gaaaaactac	2400
gaattagaaa agaccaaaata tgtatttctt gcattgacca atttatgcaa gtttatatat	2460
atgtaaatgt aagtttcacg aggttctact aaactaaacc acccccttgg ttagaagaaa	2520
agagtgtgtg agaacaggct gttgttgtca cacgattcgg acaattctgt ttgaaagaga	2580
gagagtaaca gtacgatcga acgaactttg ctctggagat cacagtgggc atcatagcat	2640
gtggtactaa accctttccc gccattccag aaccttcgat tgcttggtac aaaacctgtg	2700
agccgtcgct aggaccttgt tgtgtgacga aattggaagc tgcaatcaat aggaagacag	2760
gaagtcgagc gtgtctgggt ttttccagtt ttgttctttt tgcaaacac agtttatcc	2820
tggcatccac taatatataat ggagcccgtt ttttaagctg gcatccagaa aaaaaagaa	2880
tcccagcacc aaaaatttgt tttcttcacc aaccatcagt tcataggtcc attctcttag	2940
cgcaactaca gagaacaggg gcacaaacag gcaaaaaacg ggcaaacct caatggagtg	3000
atgcaacctg cctggagtaa atgatgacac aaggcaattg acccacgcat gtatctatct	3060
cattttctta caccttctat taccttctgc tctctctgat ttggaaaaag ctgaaaaaaa	3120
aggttgaaac cagttccctg aaattattcc cctacttgac taataagtat ataaagacgg	3180
taggtattga ttgtaattct gtaaatctat ttcttaaact tcttaaattc tacttttata	3240
gttagtcttt ttttagttt taaaacacca agaacttagt ttcgaataaa cacacataaa	3300
caaacaaaat ggcttctagt tcttccgatg tcttcgtttt gggctctaggt gttgttttgg	3360
ctgccttgta tatcttcaga gaccaattat tcgctgcttc taagccaaag gtggctccag	3420
tttccactac gaagcctgcc aacggttccg ctaaccaag agaacttcac gccaatga	3480
aacaaggtaa gaagagaatc gtaatcttct acggttctca aactggtacc gctgaagaat	3540

atgctattcg ttggctaag gaagctaagc aaaagttcgg tctagcctcc ttggtttgtg	3600
atccagaaga atacgatttt gaaaagttgg accaattgcc agaagattct attgctttct	3660
tcgtcgttgc tacctatggg gaaggtgaac ctacagacaa cgctgtccaa ttgttgcaaa	3720
acttgcaaga tgaagcttc gaattctcct ctggtgagag aaagttgtca ggtttgaagt	3780
acgttgtttt ttggtctgggt aacaagacct acgaacatta caacctcatt gggagaactg	3840
ttgacgtca attggccaag atgggtgcta tcagaatcgg tgaaagaggt gaaggtgatg	3900
atgacaagtc catggaagaa gactacttgg aatggaagga tggatgtgg gaagcgtttg	3960
ccactgctat ggggtgtgaa gaaggtcaag gtggtgactc cgctgatttc gtcgtttccg	4020
aattggaatc tcacccacca gaaaaggttt accaaggtga attttctgct agagctttaa	4080
ccaaaaccaa gggatttcac gacgctaaga atccttttgc tgctccaatt gcggttgcta	4140
gagaattgtt ccaatctgtt gtcgatagaa actgtgtcca cgctgaattc aacattgaag	4200
gctctggtat cacctatcaa cacggtgacc acgttggttt gtggccattg aatccagatg	4260
ttgaagtcga acggttggtg tgtgttttag gtttagctga aaagagagat gctgtcatct	4320
ccattgaate cttagacccg gctttggcta aggttccatt ccagtcacca actacttacg	4380
gtgctgtgtt gagacactac attgacatct ctgctgtcgc cggtagacaa atcttgggta	4440
ctttgtccaa attcgtcca accccagaag ctgaagcttt cttgagaaac ttgaacacta	4500
acaaggaaga ataccacaac gtcgtcgcta acggttggtt gaaattgggt gaaattttgc	4560
aaatcgctac cggtaacgac attactgtcc caccaactac tgccaacacc accaaatggc	4620
caattccatt cgacatcatt gtttctgcca tccaagatt gcaaccaaga tactactcta	4680
tctcttcttc ccaaaaatt catccaaaca ccatccacgc tacggttgtt gtgctcaaat	4740
acgaaaacgt tccaaccgaa ccaatccaa gaaagtgggt ttacggtgtc ggtagtaact	4800
tcttgttgaa tttaaagtac gctgttaaca aggaaccagt tccatacatc actcaaatg	4860
gcgaacaaag agtcggtgtc ccggaatact tgattgtctg tccacgtggt tcttacaaga	4920
ctgaatcttt ctacaaggct ccaatccatg ttagacgttc tactttccgt ttgccaacca	4980
acccaaagtc tccagtcac atgattgggt caggtactgg tgtcgccca tticagaggct	5040
tcgttcaaga aagagttgcc ttggccagaa gatccatcga aaagaacggt cctgactctt	5100
tggtgactg gggtcgtatt tcttgttct acggtttag aagatccgac gaagacttct	5160
tgtacaagga cgaatggcca caatacgaag ctgagttgaa gggtaagttc aagttgcact	5220
gtgctttctc cagacaaaac tacaagccag acggttctaa gatttacgtc caagatttga	5280

tctgggaaga cagagaacac attgccgatg ccatcttaaa cggtaagggt tacgtctaca 5340
tctgcggtga agctaagtc atgtctaaac aagttgaaga agttctagcc aagatcttgg 5400
gcgaagccaa aggtggttcc ggtccagtgt aaggtgttgc tgaagtcaag ttactgaagg 5460
aacgggccag attgatgttg gatgtctggt ctgaacaaaa gttaatttct gaagaagatt 5520
tggaatgaat cgcgtgcatt catccgctct aaccgaaaag gaaggagtta gacaacctga 5580
agtctaggtc cctatttatt tttttatagt tatgttagta ttaagaacgt tatttatatt 5640
tcaaattttt ctttttttct tgtacagacg cgtgtacgca tgtaacatta tactgaaaac 5700

cttgcttgag aaggttttgg gacgctcgaa gatcgctcc caattcgccc tatagtgagt 5760
cgtattacgc gcgctcactg gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg 5820
ttacccttgc aggactagt ctgaggcatt aatagtttac tcaattcttg aagccaattt 5880
gtacaattcc ccattagagt caaataaaag gatgcctcac ggaggtatgt taccgcgct 5940
atttcacatg gtcattgaa ttagagggtg aatttggtgt accctcccct cctcatctga 6000
tgaagtatg atccgacaat tcttaaaagt ttagacatt actttacca ccaactaagt 6060
tgtatttata ttgtacctt tatcctttta tatctaacta gcgctcataa ggttggggca 6120

atactaaaac tigtttctta ttcaactcat taaatacgtg gcagtacgta ccctattaga 6180
aacaatagga aacagcagag tcggaagaag ccaaatgcca gatttgaagt ccaaacctt 6240
gtcaagccaa tctttgggag cggctattcc tccagaaatt gtgtacaaa tacttacata 6300
ccagtttagg gatttgttaa gaaatgacca tccaggtacg gcagaaa 6347

<210> 28
<211> 4792
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 28

caatctggcg gctttagttc tcaacatgtt ttatttttta cttatattgc tggtagggta 60
aaaaatata actcctagga ataggttgtc tatatgtttt tgtcttgctt ctataattgt 120

aacaacaag gaaagggaaa atactgggtg taaaagccat tgagtcaagt taggtcatcc 180
ctttataca aaatttttca atttttttc caagattctt gtacgattaa ttattttttt 240
tttgcgtcct acagcgtgat gaaaatttcg cctgctgcaa gatgagcggg aacgggcgaa 300
atgtgcacgc gcacaactta cgaaacgcgg atgagtcact gacagccacc gcagaggttc 360
tgactcctac tgagctctat tggagggtgc agaaccggtc ccggaggagg ccgctataac 420
cggtttgaat ttattgtcac agtgtcacat cagcattaag tcctcagcga gctcgcattg 480

aatgcgtgcg atgagcgacc tcatgctata cctgagaaaag caacctgacc tacaggaaag 540

agttactcaa gaataagaat ttctgtttta aaacctaaga gtcactttaa aatttgtata 600

cacttatittt ttattataact tatttaataa taaaaatcat aaatcataag aaattcgctt 660

atttagaagt gtcaacaacg tatctacca cggaatgcgt gcgattcagg tggagtccaa 720

acccaacaaa ggatttggaa ttggcttacc ggcagtggag gattccttta gcaacgtgga 780

agtgatttca ccgttgtcgt tgttacctct agcatcgtgg aaagcagcaa cacccttctt 840

aacaaagttg attctttctt cttcagaacc ccattgcatg aagtcagtcc acataacaat 900

gtgagcggcg ataccagcgg taaccttggc gtagttgatg gaatgcttgg aagtacgggc 960

gtaagattgc aagtaagctt gtctcatggt tgtaccaact tgcticgtctt ggaatctgct 1020

aatcaagtaa cagtcaccca agaagtaacc caaatccaat gaagctggac cgtacttaca 1080

caattccag tctaagatgt agatcttttg caacttagat gggttacctt cttcaagttg 1140

caacaagatg ttcccagacc acaagtcagc catgacaaa gtttcttcgg agtgcataac 1200

atcgtcaact agatccttga caacagttgg caacaatgga tcatcgacgc cgtatttagc 1260

ggcgtttggg ataatagttt ggtacaattg gtcagagggtg gttctaccga caatgttacc 1320

agagaagaac ttgaattctg ggtcgtctct tctttctcta cctatgttgt gcaatctggc 1380

gacgaaacca ccaatctcgg taccaaccaa tctagcaata tcggtagcca aaggtggctt 1440

agcagtaacg tagtctaata aggtcttcat ttaccgaca tcttgcataa tcaaagcatt 1500

gttttccaag tcatagtga gaccttctgg aacagagaca ataccatcaa caccaccaa 1560

aacttctctg ttagccatca tcaacttgat agcttggtat tcgtagacag aacgttcaac 1620

accgattttg aaatcttcat cagtagacat gtgtggttga gcgtgcttca aaatgataga 1680

agtgtgacct tggtagggag cgttcaattt aatagccag gtgacgttaa cgaaaccacc 1740

ggataatctc ttgacaccag aagtgtaac atctaaagac aaatgcttgg tcaaataggt 1800

gattaaaccg tcttcagtct tcaagtcaaa ggccattgtt ttatatttgt tgtaaaaagt 1860

agataattac ttcttgatg atctgtaaaa aagagaaaaa gaaagcatct aagaacttga 1920

aaaactacga attagaaaag accaaatatg tatttcttgc attgaccaat ttatgcaagt 1980

ttatatatat gtaaatgtaa gtttcacgag gttctactaa actaaaccac ccccttggtt 2040

agaagaaaag agtgtgtgag aacaggctgt tgtgtcaca cgattcggac aattctgttt 2100

gaaagagaga gagtaacagt acgatcgaac gaactttgct ctggagatca cagtgggcat 2160

catagcatgt ggtactaaac cctttccgc cattccagaa ccttcgattg cttgttacia 2220

aacctgtgag ccgtcgctag gaccttggtg tgtgacgaaa ttggaagctg caatcaatag	2280
gaagacagga agtcgagcgt gtctgggttt ttctagtttt gttctttttg caaacaacag	2340
tttattcctg gcatccacta aatataatgg agcccgtttt ttaagctggc atccagaaaa	2400
aaaaagaatc ccagcaccaa aatatgtttt tcttcaccaa ccatcagttc atagggtccat	2460
tctcttagcg caactacaga gaacaggggc acaaacaggc aaaaaacggg cacaacctca	2520
atggagtgat gcaacctgcc tggagtaa at gatgacacaa ggcaattgac ccacgcatgt	2580
atctatctca ttttcttaca ctttctattt ctttctgctc tctctgattt ggaaaaagct	2640
gaaaaaaaaag gttgaaacca gtccctgaa attattcccc tacttgacta ataagtatat	2700
aaagacggta ggtattgatt gtaattctgt aaatctattt cttaaacttc ttaaattcta	2760
cttttatagt tagtcttttt tttagtttta aaacaccaag aacttagttt cgaataaaca	2820
cacataaaca acaaaaatgc atatcagaaa cccatataga actccaattg actaccaagc	2880
tttgtctgaa gctttccac cattgaagcc atttgtttcc gttaacgctg atggtacctc	2940
ctcagttgac ttgaccattc cagaagccca aagagctttt accgctgccc ttttgcacag	3000
agacttcggc ttgactatga ctatcccaga agatcgtttg tgtccaaccg ttccaaacag	3060
attgaactac gttttgtgga ttgaagacat ttcaactac accaacaaga ctttgggttt	3120
atctgacgac cgtccaatca aggggtgtga tatcgggtacc ggtgcttctg ccatttacc	3180
aatgttggct tgcgccagat tcaaggcttg gtccatgggt ggtactgaag ttgaaagaaa	3240
gtgtatcgac actgctagat taaacgttgt tgctaacaac ttgcaagatc gtctatccat	3300
cttgaaacc tctattgacg gtccaatttt agtccaatt ttcgaagcta ccgaagaata	3360
cgaatcgaa ttaccatgt gtaaccacc tttctacgat ggtgccgctg acatgcaaac	3420
tagcgatgct gcaaagggtt ttggtttcgg tgcgggtgct ccacactctg gtacagtc	3480
cgaaatgtct actgaagggt gtgaatccgc tttcgtggct caaatggtta gagaatctct	3540
taagttgaga accagatgta gatggtacac ttctaactta ggtaagttga aatctttgaa	3600
ggaaattgtc ggtttgttga aggaattaga aatctcta at tacgccatca acgaatatgt	3660
ccaaggttcc actagaagat acgctgtcgc ttggagtttc actgatatcc aattgccaga	3720
agaattgtcc agaccatcta atcctgaatt gtctcttttg ttgactaca aggatgacga	3780
tgacaaatga atcgctgca ttcatccgct ctaaccgaaa aggaaggagt tagacaacct	3840
gaagtctagg tcctatttta tttttttata gttatgttag tattaagaac gttatttata	3900
tttcaaattt ttcttttttt tctgtacaga cgcgtgtacg catgtaacat tatactgaaa	3960
accttgcttg agaaggtttt gggacgctcg aagatcgctg acccaattcg ccctatagtg	4020
agtcgtatta cgcgcgctca ctggccgctg ttttacaacg tctgtactgg gaaaaccctg	4080

gcgttacc cc tgcaggacta gtgctgaggc attaatgcaa ctcagaagtt tgacagcaag 4140
caagttcatc attcgaacta gccttattgt tttagttcag tgacagcgaa ctgccgtact 4200
cgatgcttta tttctcacgg tagagcggaa gaacagatag gggcagcgtg agaagagtta 4260
gaaagtaaat ttttatcacg tctgaagtat tcttattcat aggaaat ttt gcaagg tttt 4320

ttagctcaat aacgggctaa gttatataag gtgttcacgc gattttcttg ttatgtatac 4380
ctcttctctg aggaatggta ctactgtcct gatgtaggct ccttaaattg gtgggcaaga 4440
ataactatc gatattttgt atattgggtct tggagttcac cacglaatgc ctgtttaaga 4500
ccatcagtta actctagtat tatttgggtct tggctactgg ccgtttgcta ttattcaagt 4560
cttttgtgcc ttcccgtcgg gtaagggagt tatttaggga tacagaatct aacgaaaact 4620
aaatctcaat gattaactct atttaatcct tttttgaaag gcaaaagagg tcccttgttc 4680
acttacaacg ttcttagcca aattcgctta tcacttacta cttcacgata tacagaagta 4740

aaaacatata aaaagatgtc tgtttgttta gccatcacia aaggtatcgc ag 4792

<210> 29
<211> 9145
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 29

tgttttatat ttgttgtaaa aagtagataa ttacttcctt gatgatctgt aaaaaagaga 60
aaaagaaagc atctaagaac ttgaaaaact acgaattaga aaagaccaa tatgtatttc 120
ttgcattgac caatttatgc aagtttatat atatgtaaat gtaagtttca cgaggttcta 180
ctaaactaaa ccacccctt ggtagaaga aaagagtgtg tgagaacagg ctgttgttgt 240
cacacgattc ggacaattct gtttgaaaga gagagagtaa cagtacgatc gaacgaactt 300

tgctctggag atcacagtgg gcatcatagc atgtggtact aaacccttcc ccgccattcc 360
agaaccttcg attgcttggt acaaaacctg tgagccgtcg ctaggacctt gttgtgtgac 420
gaaattggaa gctgcaatca ataggaagac aggaagtcga gcgtgtctgg gttttttcag 480
ttttgttctt tttgcaaaca acagtttatt cctggcatcc actaaatata atggagcccc 540
ctttttaagc tggcatccag aaaaaaaaaa aatcccagca ccaaaatatt gtttttttca 600
ccaaccatca gtcataggt ccattctctt agcgcaacta cagagaacag gggcacaaac 660
aggcaaaaaa cgggcacaa ctcattggag tgatgcaacc tgcctggagt aatgatgac 720

acaaggcaat tgaccacgc atgtatctat ctcat tttct tacaccttct attaccttct 780

gctctctctg atttgaaaa agctgaaaa aaaggttgaa accagttccc tgaattatt	840
cccctacttg actaataagt atataaagac ggtaggtatt gattgtaatt ctgtaaactt	900
atttcttaaa cttcttaaat tctactttta tagttagtct ttttttagt tttaaaacac	960
caagaactta gtttcgaata aacacacata aacaaacaaa ggatccatga tgaagttctg	1020
gagaaagtac acacaacaag aaatggatga aaagattact gaatctttgg aaaagacttt	1080
gaactacgat aacactaaga caatcggtat tccaggtact aagttggatg atacagtttt	1140
ctatgatgat cattctttcg ttaagcattc accatacttg agaactttta ttcaaaaccc	1200
aaaccatatc ggttgtcata cttatgataa ggctgatatc ttgttcggtg gtacattcga	1260
tatcgaaaga gaattaatcc aattgttagc aatcgatgtt ttgaacggtg acgatgaaga	1320
atttgatggt tacgttactc aagggtgtac agaagctaac atccaagcaa tgtgggttta	1380
cagaaactac ttcaagaaag aaagaaaggc taagcatgaa gaaatcgcta tcatcacttc	1440
agcagataca cattactctg catacaaagg ttcagatttg ttgaacatcg atattattaa	1500
ggttccagtt gatttttatt caagaaaaat tcaagaaat acattggatt caattgttaa	1560
agaagctaaa gaaattggta aaaagtactt catcgttatc tctaacatgg gtactacaat	1620
gtttggttca gttagtgatc cagatttgta cgctaacatc ttcgataagt acaatttgga	1680
atacaaaatt catgttgatg gtgcatttgg tggttttata tatccaattg ataataagga	1740
atgtaaaact gatttctcta ataagaacgt ttcttcaatc acattagatg gtcataagat	1800
gttgcaagct ccatacggta ctggtatctt cgtttcaaga aagaatttga tccataacac	1860
tttgacaaag gaagcaactt acatcgaaaa ttggatggtt acattgtctg gttcaagatc	1920
tggttcaaat gcgttgcaa ttggatggtt ttagcttct tatgggccat acggttggat	1980
ggaaaagatt aataagtga gaaatagaac taaatggttg tgtaagcaat tgaacgatat	2040
gagaattaaa tattacaaag aagattcaat gaatatgtt acaattgaag aacaatatgt	2100
taataaggaa atcgctgaaa agtacttttt agttccagaa gttcataacc caactaaca	2160
ctggtacaag atcgttgta tggaacatgt tgaattggat atcttgaact ctttggttta	2220
cgatttgaga aagttaata aggaacattt gaaggcaatg catcatcatc atcatcatta	2280
accgcggcta gctaagatcc gctctaaccg aaaaggaagg agttagacaa cctgaagtct	2340
aggtccctat ttatTTTTTT atagtatatg tagtattaag aacgttattt atatttcaa	2400
ttttctttt tttctgtac agacgcgtgt acgcatgtaa cattatactg aaaccttgc	2460
ttgagaaggt tttgggacgc tcgaagatcc agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg	2520
ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt ccgcttctc gctcactgac tcgctgcgct	2580
cggtcgttcg gctcggcgca gcggtatcag ctactcaaa ggcggtaata cggttatcca	2640

cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga	2700
accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt tccataggct cggccccct gacgagcatc	2760
acaaaaatcg acgtcaagt cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg	2820
cgtttcccc tggaagctcc ctctgctgct ctctgttcc gacctgccg cttaccggat	2880
acctgtccg ctttctccct tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt	2940
atctcagttc ggtgtaggtc gttcgtcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc	3000
agccccaccg ctgcgcctta tccgtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg	3060
acttatcgcc actggcagca gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg	3120
gtgtacaga gtcttgaag tggtagccta actacggcta cactagaaga acagtatttg	3180
gtatctgcgc tctgtgaag ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg	3240
gcaaacaaac caccgtggt agcgtgggt tttttgttg caagcagcag attacgcga	3300
gaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga tctttctac ggggtctgac gtcagtga	3360
acgaaaactc acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga	3420
tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tataatagag taaacttggt	3480
ctgacagtta ccaatgctta atcagtggag cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt	3540
catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat	3600
ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag	3660
caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tctgcaact ttatccgct	3720
ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt	3780
tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca tcgtgggtgc acgctcgtcg tttggatgg	3840
cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgtttgca	3900
aaaaagcgt tagctccttc ggtctctcga tcgttgcag aagtaagttg gccgcagtgt	3960
tatcactcat ggttatggca gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat	4020
gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcgcgac	4080
cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaacttta	4140
aagtgtcat cattgaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgtgt	4200
tgagatccag ttcgatgtaa cccactctg cacccaactg atcttcagca tcttttactt	4260
tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa	4320
gggcgacacg gaaatgttga atactcatac tcttctttt tcaatattat tgaagcattt	4380
atcagggtta ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaaciaa	4440

taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga acgaagcatc tgtgcttcat	4500
tttgtagaac aaaaatgcaa cgcgagagcg ctaatttttc aaacaaagaa tctgagctgc	4560
atttttacag aacagaaatg caacgcgaaa gcgctatttt accaacgaag aatctgtgct	4620
tcatTTTTgt aaaacaaaa tgcaacgcga gagcgctaatt ttttcaaaca aagaatctga	4680
gctgcatttt tacagaacag aaatgcaacg cgagagcgct attttaccac caaagaatct	4740
atacttcttt tttgttttac aaaaatgcat cccgagagcg ctatTTTTct aacaaagcat	4800
cttagattac tttttttctc ctttgtgcgc tctataatgc agtctcttga taactttttg	4860
cactgtaggt ccgttaaggt tagaagaagg ctactttggt gtctatTTtc tcttcataa	4920
aaaaagcctg aciccacttc ccgcgtttac tgattactag cgaagctgcg ggtgcatttt	4980
ttcaagataa aggcaccccc gattatattc tataccgatg tggattgcgc atactttgtg	5040
aacagaaagt gatagcgttg atgattcttc attggtcaga aaattatgaa cggtttcttc	5100
tatTTTgtct ctatatacta cgtataggaa atgtttacat tttcgtattg ttttcgattc	5160
actctatgaa tagttcttac tacaattttt ttgtctaaag agtaatacta gagataaaca	5220
taaaaaatgt agaggtcgag tttagatgca agttcaagga gcgaaagggt gatgggtagg	5280
ttatataggg atatagcaca gagatataa gcaaagagat acttttgagc aatgtttgtg	5340
gaagcggat tcgcaatatt ttagtagctc gttacagtcc ggtgcgtttt tggTTTTtg	5400
aaagtgcgtc ttcagagcgc ttttggTTTT caaaagcgct ctgaagtccc tatactttct	5460
agagaatagg aacttcggaa taggaacttc aaagcgtttc cgaacacgag cgcttccgaa	5520
aatgcaacgc gagctgcgca catacagctc actgttcacg tcgcacctat atctgcgtgt	5580
tgctgtata tatatafaca tgagaagaac ggcatagtgc gtgtttatgc ttaaatgcgt	5640
acttatatgc gtctatTTat gtaggatgaa aggtagtcta gtacctctg tgatattatc	5700
ccattccatg cggggtatcg tatgttctt tcagcactac cctttagctg ttctatatgc	5760
tgccactcct caattggatt agtctcatcc ttcaatgcta tcatttcctt tgatattgga	5820
tcatactaag aaaccattat tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg tatcacgagg	5880
ccctttcgtc tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccc	5940
gagacggcca cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccc tcagggcgcg	6000
tcagcgggtg ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcacaga gcagattgta	6060
ctgagagtgc accatatttc acaccgcata gatccgtcga gttcaagaga aaaaaaaga	6120
aaaagcaaaa agaaaaaagg aaagcgcgcc tcgttcagaa tgacacgtat agaattgatc	6180

attaccttgt catcttcagt atcatactgt tcgtatacat acttactgac attcataggt 6240
atacatatat acacatgtat atatatcgta tgctgcagct ttaaataatc ggtgtcacta 6300
cataagaaca cctttggtgg agggaaacatc gttggtacca ttgggcgagg tggtttctct 6360
tatggcaacc gcaagagcct tgaacgcact ctactacgg tgatgatcat tcttgccctcg 6420
cagacaatca acgtggaggg taattctgct agcctctgca aagctttcaa gaaaatgcgg 6480
gatcatctcg caagagagat ctectacttt ctccttttgc aaaccaagtt cgacaactgc 6540
gtacggcctg ttcgaaagat ctaccaccgc tctggaaagt gccicatcca aaggcgcaaa 6600

tcttgatcca aaccttttta ctccacgcac ggcccctagg gcctctttaa aagcttgacc 6660
gagagcaatc ccgcagctct cagtgggtgtg atggctgtct atgtgtaagt caccaatgca 6720
ctcaacgatt agcgaccagc cggaatgctt ggccagagca tgtatcatat ggtccagaaa 6780
ccctatacct gtgtggacgt taatcacttg cgattgtgtg gcctgttctg ctactgcttc 6840
tgctcttttt tctgggaaga tcgagtgtct tatcgctagg ggaccaccct ttaaagagat 6900
cgcaatctga atcttggttt catttgtaat acgctttact agggctttct gctctgtcat 6960
ctttgccttc gtttatcttg cctgctcatt ttttagtata ttcttgaag aaatcacatt 7020

actttatata atgtataatt cattatgtga taatgccaat cgctaagaaa aaaaaagagt 7080
catccgctag gtggaaaaaa aaaaatgaaa atcattaccg aggcataaaa aaatatagag 7140
tgtactagag gaggccaaga gtaatagaaa aagaaaattg cgggaaagga ctgtgttatg 7200
acttccctga ctaatgccgt gttcaaacga tacctggcag tgactcctag cgctcacaa 7260
gctcttaaaa cgggaattta tgggtgcactc tcagtacacg cgccagatct gtttagcttg 7320
cctcgtcccc gccgggtcac ccggccagcg acatggaggc ccagaatacc ctcttgaca 7380
gtcttgacgt gcgcagctca ggggcatgat gtgactgtcg ccgtacatt tagcccatc 7440

atcccatgt ataatcattt gcatccatc attttgatgg ccgcacggcg cgaagcaaaa 7500
attacggctc ctgctgcag acctgcgagc agggaaacgc tcccctaca gacgcgttga 7560
attgtcccca cgccgcgccc ctgtagagaa atataaaagg ttaggatttg cactgaggt 7620
tcttctttta tatacttctt tttaaaatct tgctaggata cagttctcac atcacatccg 7680
aacataaaca accatgggtg aggaaaagac tcacgtttcg aggccgcgat taaattcaa 7740
catggatgct gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc 7800
gacaatctat cgattgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa 7860

aggtagcgtt gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt 7920
tatgcctctt ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac 7980
cactgcgac cccggcaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga 8040

aaatatgtt gatgcgctgg cagtgttctt gcgccggttg cattcgattc ctgtttgtaa 8100
 ttgtcctttt aacacgcgac gcgtatttcg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa 8160
 cggtttggtt gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt 8220
 ctggaaagaa atgcataagc ttttgccatt ctcaccggat tcagtcgtca ctcattggtga 8280

 tttctcactt gataacctta tttttgacga ggggaaatta atagtttgta ttgatgttgg 8340
 acgagtcgga atcgagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcggtga 8400
 gttttctcct tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat 8460
 gaataaattg cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taatcagtac tgacaataaa 8520
 aagattcttg ttttcaagaa cttgtcattt gtatagtttt tttatattgt agttgttcta 8580
 ttttaataca atgttagcgt gatttataat ttttttcgcc tcgacatcat ctgccagat 8640
 gcgaagttaa gtgcgcagaa agtaatatca tgcgtcaatc gtatgtgaat gctggtcgct 8700

 atactgctgt cgattcgata ctaacgccgc catccagtgt cgaattcgcc attcaggctg 8760
 cgcaactgtt gggaaggcg atcgggtcgg gcctcttcgc tattacgcca gctgaattgg 8820
 agcgacctca tgcataacct gagaaagcaa cctgacctac aggaaagagt tactcaagaa 8880
 taagaatttt cgttttaaaa cctaagagtc actttaaaat ttgtatacac ttattttttt 8940
 tataacttat ttaataataa aaatcataaa tcataagaaa ttcgcttatt tagaagtgtc 9000
 aacaacgtat ctaccaacga ttgacctt ttccatcttt tcgtaaattt ctggcaaggt 9060
 agacaagccg acaaccttga ttggagactt gaccaaacct ctggcgaaga attgttaatt 9120

 aagagctcag atcttttgcg gccgc 9145
 <210> 30
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 30
 gtttgcaaaa agaacaaaac tgaaaaaacc cagacacgct cgacttcctg tcttcctatt 60
 gattgcagct tccaatttcg tcacacaaca aggtcctagc gacggctcac aggttttgta 120
 acaagcaatc gaaggttctg gaatggcggg aaagggttta gtaccacatg ctatgatgcc 180
 cactgtgatc tcagagcaa agttcgttcg atcgtactgt tactctctct ctttcaaca 240
 gaattgtccg aatcgtgtga caacaacagc ctgttctcac acactctttt cttctaacca 300

 aggggggtgt ttagtttagt agaacctcgt gaaacttaca ttacatata tataaacttg 360

cataaattgg tcaatgcaag aaatacatat ttggtctttt ctaattcgta gtttttcaag 420
 ttcttagatg ctttcttttt ctctttttta cagatcatca aggaagtaat tatctacttt 480
 ttacaacaaa tataaaaca 499

<210> 31

<211> 500

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 31

acagtttatt cctggcatcc actaaatata atggagcccg ctttttaagc tggcatccag 60
 aaaaaaaaaag aatcccagca ccaaaatatt gttttcttca ccaaccatca gtcataggt 120

ccattctctt agcgcaacta cagagaacag gggcacaaac aggcaaaaaa cgggcacaac 180
 ctcaatggag tgatgcaacc tgcctggagt aaatgatgac acaaggcaat tgaccacgc 240
 atgtatctat ctcatcttct tacaccttct attaccttct gctctctctg atttgaaaa 300
 agctgaaaaa aaaggttgaa accagttccc tgaaattatt cccctacttg actaataagt 360
 atataagac ggtaggtatt gattgtaatt ctgtaaatct atttcttaa cttcttaaat 420
 tctactttta tagttagtct tttttttagt tttaaaacac caagaactta gtttcgaata 480
 aacacacata aacaaacaaa 500

<210> 32

<211> 500

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 32

gctggattga gctgaatggt gccaggtcga ggctgggagg gagactaact cgaaagtgc 60
 gaagactcga aaattaaaaa aaaagatact gcagaaggca agattgagaa tggagtaaag 120
 gcagcgtggg tcccctgtgg aaaccgcagt tttcctgcgc caagtgttac cgggtcgcagt 180
 gcagcaatta atctctcgat attttcttag tatctctttt tataaagaa tatattttgg 240
 aattggtaat gcttatcttc aatagtttct tagttgaatg cacacttaag agcaaattgg 300
 ccaaggagtt cttcgttcgc ttttaatttat ttcttggtta ttgtcaattt attcatccca 360

tctccccagg atagaagaaa ttagtgtaat ttgctgaca atacatttta acgacgataa 420
 caataatagc aattaaataa aatagcacta ccaccactcc actgctcgtt agctatttct 480

gtaaaataaa taaaaagatc 500

<210> 33

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 33

attcgcgcta tctcgatttc tacctatata gttaatctct gtacaaaaac aatctttcca 60

actatccatt aatcatagta tattatcagc gtcggcgatt ttaccacgct tgacaaaagc 120

cgcggcgagg attcctgtgg gtagtggcac cggcagttaa tctaatacaa ggcgcttgaa 180

ggaagagata gataatagaa caaagcaatc gccgctttgg acggcaaata tgtttatcca 240

ttggtgcggt gattggatat gatttgtctc cagtagtata agcaagcgcc agatctgttt 300

actgtaaaat taagttagta atctcgcggg atgtaatgat ttaagggaat ctggttcagg 360

ttttcacata tatttgtata taaggccatt tgaatttca atagtttttag gatttttctt 420

tctccaaaaa tactcactta ctgtgttaca ttacagaaag aacagacaag aaaccgtcaa 480

taagaaatat aactaagaac a 501

<210> 34

<211> 7882

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 34

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttatct tctaaatac 60

attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 120

aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgggcat 180

tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgtgtgtgaa agtaaaagat gctgaagatc 240

agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtgaa atccttgaga 300

gttttcgccc cgaagaacgt ttccaatga tgagcacttt taaagtcttg ctatgtggcg 360

cggatattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420

agaatgactt ggttagtagt tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcattgacag 480

taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtgataa cactgcggcc aacttacttc 540

tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600

taactcgctt tgatcggttg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg	660
acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac	720
ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac	780
cacttctgcg ctcgccctt cggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg	840
agcgtgggtc tcgcgtatc attgcagcac tggggccaga tggtagccc tcccgtatcg	900
tagttatcta caccgacggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg	960
agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcataatac	1020
tttagattga tttaaaactt ctttttaaat ttaaaaggat ctaggatgaag atcctttttg	1080
ataatctcat gacaaaatc ctttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg	1140
tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc	1200
aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtgg ttgttttgc ggatcaagag ctaccaactc	1260
ttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt cttctagtgt	1320
agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgc	1380
taatctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact	1440
caagacgata gtiaccggat aaggcgagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac	1500
agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag	1560
aaagcggcag gcttccgaa gggagaaaagg cggacaggta tccggtgaag ggcagggtcg	1620
gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg	1680
tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg atgctcgtca gggggcgga	1740
gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt	1800
ttgctcacat gttcttttct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct	1860
ttgagtgagc tgataccgct cggcgagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg	1920
aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt	1980
aatgcagctg gatcttcgag cgtcccaaaa ctttctcaag caaggttttc agtataatgt	2040
tacatgcgta cagcgtctg tacagaaaaa aaagaaaaat ttgaatatata aataacgttc	2100
ttaatactaa cataactata aaaaaataaa tagggaccta gacttcaggt tgtctaactc	2160
cttcttttc ggtagagcg gatcttagct agcccggtg ccaagctggt ggatcctttg	2220
tttgtttatg tigttttatt cgaaactaag ttcttggtgt tttaaaacta aaaaaagac	2280
taactataaa agtagaattt aagaagtta agaaatagat ttacagaatt acaatcaata	2340
cctaccgtct ttatatactt attagtcaag taggggaata atttcaggga actggtttca	2400
acctttttt tcagctttt ccaaatcaga gagagcagaa ggtaatataga ggtgtaagaa	2460

aatgagatag atacatgcgt gggtaattg ccttgtgtca tcatttactc caggcaggtt	2520
gcatcactcc attgaggttg tgcccgtttt ttgctgttt gtgccctgt tctctgtagt	2580
tgcgctaaga gaatggacct atgaactgat ggttggtgaa gaaaacaata ttttgggtgt	2640
gggattcttt tttttctgg atgccagctt aaaaagcggg ctccattata tttagtggat	2700
gccaggaata aactgttgtt tgcaaaaaga acaaaactga aaaaaccag acacgtcga	2760
cttctgtct tctattgat tgcagcttcc aatttcgtca cacaacaagg tcctagcgac	2820
ggctcacagg ttttgaaca agcaatcgaa ggttctggaa tggcgggaaa gggtttagta	2880
ccacatgcta tgatgccac tgtgatctcc agagcaaagt tcgttcgatc gtactgttac	2940
tctctctctt tcaaacagaa ttgtccgaat cgtgtgacaa caacagcctg ttctcacaca	3000
ctcttttctt ctaaccaagg ggggtgttta gtttagtaga acctcgtgaa acttacattt	3060
acatatatat aaacttgcat aaattgggtca atgcaagaaa tacatatttg gtcttttcta	3120
attcgtagtt ttcaagttc ttagatgctt tctttttctc tttttacag atcatcaagg	3180
aagtaattat ctacttttta caacaatat aaaacagcgg ccgcaaaaaga tctgagctct	3240
taattaacaa ttcttcgcca gaggttttgt caagtctcca atcaaggttg tcggcttgtc	3300
taccttgcca gaaatttac aaaagatgga aaagggtcaa atcglttgta gatacgttgt	3360
tgacacttct aaataagcga atttcttatg atttatgatt tttattatta aataagttat	3420
aaaaaaaaata agtgtatata aattttaaag tgactcttag gttttaaaac gaaaattctt	3480
attcttgagt aactctttcc tgtaggtcag gtgtgtttct caggatatgc atgaggtcgc	3540
tccaattcag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc	3600
gcagcctgaa tggcgaattc gacactggat ggcggcgtta gtatcgaatc gacagcagta	3660
tagcgaccag cattcacata cgattgacgc atgatattac tttctgcgca cttacttcg	3720
catctgggca gatgatgtcg aggcgaaaaa aaatataaat cacgctaaca tttgattaaa	3780
atagaacaac tacaataaa aaaaactata caaatgacaa gttcttgaaa acaagaatct	3840
ttttattgtc agtactgatt agaaaaactc atcgagcatc aaatgaaact gcaatttatt	3900
catatcagga ttatcaatac catatttttg aaaaagccgt ttctgtaatg aaggagaaaa	3960
ctcaccgagg cagttccata ggatggcaag atcctggtat cggctcgcga ttccgactcg	4020
tccaacatca atacaacct ttaatttccc ctgctcaaaa ataaggttat caagtgagaa	4080
atcaccatga gtgacgactg aatccggtga gaatggcaaa agcttatgca tttctttcca	4140
gacttgttca acaggccagc cattacgctc gtcatacaaaa tcactcgcat caaccaaac	4200

gttattcatt cgtgattgcg cctgagcgag acgaaatagc cgatcgctgt taaaaggaca 4260
attacaaca ggaatcgaat gcaaccggcg caggaacact gccagcgcat caacaatatt 4320
ttcacctgaa tcaggatatt cttctaatac ctggaatgct gttttgccgg ggatcgcagt 4380
ggtgagtaac catgcatcat caggagtacg gataaaatgc ttgatggtcg gaagaggcat 4440
aaattccgtc agccagttaa gtctgacat ctcattctga acatcattgg caacgctacc 4500
tttgccatgt ttcagaaaca actctggcgc atcgggcttc ccatacaatc gatagattgt 4560
cgcacctgat tgcccgaat tatcgcgagc ccatttatac ccataataat cagcatccat 4620

gttggaaattt aatcgcgccc tcgaaacgtg agtcttttcc ttacccatgg ttgtttatgt 4680
tcggatgtga tctgagaact gtatcctagc aagattttta aaggaagtat atgaaagaag 4740
aacctcagtg gcaaatccta accttttata tttctctaca ggggcgcggc gtggggacaa 4800
ttcaacgcgt ctgtgagggg agcgtttccc tgcctcgagg tctgcagcga ggagccgtaa 4860
tttttgcttc gcgccgtgcg gccatcaaaa tctatggatg caaatgatta tacatgggga 4920
tgtatgggct aaatgtacgg gcgacagtca catcatgccc ctgagctgcg cactcaaga 4980
ctgtcaagga gggatattctg ggctccatg tcgtggccg ggtgaccgg cggggacgag 5040

gcaagctaaa cagatctggc gcgtgtactg agagtgcacc ataaattccc gttttaagag 5100
cttggtgagc gctaggagtc actgccaggt atcgtttgaa cacggcatta gtcagggaag 5160
tcataacaca gtcttttccc gcaattttct tttctatta ctcttgccct cctctagtag 5220
actctatatt tttttatgcc tcggtaatga ttttcatttt tttttttcca cctagcggat 5280
gactcttttt ttttcttagc gattggcatt atcacataat gaattataca ttatataaag 5340
taatgtgatt tcttgaaga atatactaaa aaatgagcag gcaagataaa cgaaggcaaa 5400
gatgacagag cagaaagccc tagtaaagcg tattacaaat gaaaccaaga ttcagattgc 5460

gatctcttta aagggtggtc ccctagcgat agagcactcg atcttcccag aaaaagaggc 5520
agaagcagta gcagaacagg ccacacaatc gcaagtgatt aacgtccaca caggtatagg 5580
gtttctggac catatgatac atgctctggc caagcattcc ggctggctgc taatcgttga 5640
gtgcattggt gacttacaca tagacgacca tcacaccact gaagactgcg ggattgctct 5700
cggatcaagct tttaaagagg ccctaggggc cgtgcgtgga gtaaaaaggt ttggatcagg 5760
atttgccgct ttggatgagg cactttccag agcgggtgta gatctttcga acaggccgta 5820
cgcagttgct gaacttggtt tgcaaaggga gaaagtagga gatctctctt gcgagatgat 5880

cccgcatttt cttgaaagct ttgcagaggc tagcagaatt accctccacg ttgattgtct 5940
gcgaggcaag aatgatcatc accgtagtga gactgcgttc aaggtctctg cggttgccat 6000
aagagaagcc acctcgccca atggtaccaa cgatgttccc tccaccaaag gtgttcttat 6060

gtagtgacac cgattattta aagctgcagc atacgatata tatacatgtg tatatatgta	6120
tacctatgaa tgtcagtaag tatgtatacg aacagtatga tactgaagat gacaaggtaa	6180
tgcattcattc tatacgtgtc attctgaacg aggcgcgctt tcttttttc tttttgcttt	6240
ttcttttttt ttctcttgaa ctgcacggat ctatgcggtg tgaaatatgg tgcactctca	6300
gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg acaccgcca acaccgctg	6360
acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgtta cagacaagct gtgaccgtct	6420
ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg	6480
gcctcgtgat acgcctattt ttataggtaa atgtcatgat aataatggtt tcttagtatg	6540
atccaatatac aaaggaaatg atagcattga aggatgagac taatccaatt gaggagtggc	6600
agcatataga acagctaaag ggtagtgctg aaggaagcat acgatacccc gcatggaatg	6660
ggataatatac acaggaggta ctagactacc ttctatccta cataaataga cgcataataag	6720
tacgcattta agcataaaca cgcactatgc cgttcttctc atgtatatat atatacaggc	6780
aacacgcaga tatagggtgcg acgtgaacag tgagctgtat gtgcgcagct cgcgttgcat	6840
tttcggaagc gctcgttttc ggaaacgctt tgaagtctct attccgaagt tctatttctc	6900
tagaaagtat aggaacttca gagcgttttt gaaaacaaaa agcgtctctga agacgcactt	6960
tcaaaaaacc aaaaacgcac cggactgtaa cgagctacta aaatattgcg aataccgctt	7020
ccacaaacat tgcataaag tatctctttg ctatatatct ctgtgctata tccctatata	7080
acctacccat ccacctttcg ctcttgaac ttgcatctaa actcgacctc tacatttttt	7140
atgtttatct ctagtattac tctttagaca aaaaaattgt agtaagaact attcatagag	7200
tgaatcgaaa acaatacgaa aatgtaaaca ttctctatac gtagtatata gagacaaaat	7260
agaagaaacc gttcataatt ttctgaccaa tgaagaatca tcaacgctat cactttctgt	7320
tcacaaaagta tgcgcaatcc acatcggtat agaataataat cggggatgcc tttatcttga	7380
aaaaatgcac ccgcagcttc gctagtaatc agtaaacgcg ggaagtggag tcaggctttt	7440
tttatggaag agaaaataga caccaaagta gccttcttct aaccttaacg gacctacagt	7500
gcaaaaagtt atcaagagac tgcattatag agcgcacaaa ggagaaaaaa agtaatctaa	7560
gatgctttgt tagaaaaata gcgctctcgg gatgcatttt tgtagaaca aaaagaagta	7620
tagattcttt gttggtaaaa tagcgtctc gcgttgcat tctgttctgt aaaaatgcag	7680
ctcagattct ttgtttgaaa aattagcgct ctgcggtgc atttttgttt tacaaaaatg	7740
aagcacagat tcttcgttgg taaaatagcg ctttcgcgtt gcatttctgt tctgtaaaaa	7800
tgcagctcag attctttgtt tgaaaaatta gcgctctcgc gttgcatttt tgttctacaa	7860
aatgaagcac agatgcttcg tt	7882

<210> 35

<211> 3810

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 35

gctaacacg cgatttgctg gtgacccaat gcgaccagat gctccacgcc cagtcgcgta 60
ccgtcttcat gggagaaaaat aatactgttg atgggtgtct ggtcagagac atcaagaaat 120
aacgccggaa cattagtgc ggcagcttcc acagcaatgg catcctggtc atccagcgga 180
tagttaatga tcagcccaact gacgcgttgc gcgagaagat tgtgcaccgc cgctttacag 240
gcttcgacgc cgcttcgttc taccatcgac accaccacgc tggcaccag ttgatcggcg 300
cgagatttaa tcgccgcgac aatttgcgac ggcgcgtgca gggccagact ggagggtggca 360
acgccaatca gcaacgactg ttgccccgcc agttgttgtg ccacgcggtt gggaatgtaa 420

ttcagctccg ccacgcgcgc ttccactttt tcccgcgttt tcgcagaaac gtggctggcc 480
tggttcacca cgcgggaaac ggtctgataa gagacaccgg catactctgc gacatcgat 540
aacgttactg gtttcacatt caccaccctg aattgactct cttccgggcg ctatcatgcc 600
ataccgcgaa aggttttgcg ccattcgatg gtgtccggga tctcgacgt ctcccttatg 660
cgactcctgc attaggaagc agcccagtag taggttgagg ccgttgagca ccgccgccgc 720
aaggaatggt gcatgcaagg agatggcgcc caacagtccc ccggccacgg ggccctgccac 780
cataccacgc ccgaaacaag cgctcatgag cccgaagtgg cgagcccgat cttccccatc 840

ggtgatgtcg gcgatatagg cgccagcaac cgcacctgtg gcgccggtga tgccggccac 900
gatgcgtccg gcgtagccta ggatcgagat cgtatctgat cccgcgaaat taatacgact 960
cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt tgtttaactt 1020
taagaaggag atatacatat ggcagatctc aattggatat cggccggcca cgcgatcgct 1080
gacgtcggta cctcgagtc tggtaaagaa accgctgctg cgaaatttga acgccagcac 1140
atggactcgt ctactagtcg cagcttaatt aacctaaact gctgccaccg ctgagcaata 1200
actagcataa ccccttgggg cctctaacgc ggtcttgagg ggttttttgc tagcgaaagg 1260

aggagtcgac acigcttccg gtagtcaata aaccggtaaa ccagcaatag acataagcgg 1320
ctatttaacg accctgcctt gaaccgacga ccgggtcatc gtggccggat cttgcggccc 1380
ctcggttga acgaattgtt agacattatt tgccgactac cttggtgac tcgcctttca 1440
cgtagtggac aaattcttcc aactgatctg gcgcgaggc caagcgatct tcttctgtc 1500

caagataagc ctgtctagct tcaagtatga cgggctgata ctgggccggc aggcgctcca	1560
ttgcccgatc ggcagcgaca tccttcggcg cgattttgcc ggttactgcg ctgtacccaa	1620
tcggggacaa cgtaagcact acatttcgct catcgccagc ccagtcgggc ggcgagttcc	1680
atagcgttaa ggtttcattt agcgccctca atagatcctg ttcaggaacc ggatcaaaga	1740
gttcctccgc cgtcggacct accaaggcaa cgtatgttc tcttgctttt gtcagcaaga	1800
tagccagatc aatgtcgatc gtggctggct cgaagatacc tgcaagaatg tcattcgct	1860
gccattctcc aaattgcagt tcgcgcttag ctggataacg ccacggaatg atgtcgtcgt	1920
gcacaacaat ggtgacttct acagcgcgga gaatctcgct ctctccaggg gaagccgaag	1980
tttccaaaag gtcgttgatc aaagctcgcc gcgttgtttc atcaagcctt acggtcaccg	2040
taaccagcaa atcaatatca ctgtgtggct tcaggccgcc atccactgcg gagccgtaca	2100
aatgtacggc cagcaacgct gggttcgagat ggcgctcgat gacgccaact acctctgata	2160
gttgagtcca tacttcggcg atcacgcctt cctcactact ctctcttttt caatattatt	2220
gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa	2280
ataaacaat agccagctca ctcggtcgct acgctccggg cgtgagactg cggcgggcgc	2340
tcgggacaca tacaaagta cccacagatt ccgtggataa gcaggggact aacatgtgag	2400
gcaaaacagc agggccgcgc cgggtggcgtt tttccatagg ctccgccctc ctgccagagt	2460
tcacataaac agacgctttt ccggtgcac tcgtgggagcc gtgaggctca accatgaatc	2520
tgacagtacg ggcgaaaccc gacaggactt aaagatcccc accgtttccg gcgggtcgct	2580
ccctcttgcg ctctctgtt ccgacctgc cgtttaccgg atacctgttc cgcctttctc	2640
cttacggga agtgtggcg tttctcatag ctcacacact ggtatctcgg ctcggtgtag	2700
gtcgttcgct ccaagctggg ctgtaagcaa gaactccccg ttcagcccga ctgctgcgcc	2760
ttatccggtat actgttcaat tgagtccaac ccggaaaagc acggtaaaac gccactggca	2820
gcagccattg gtaactggga gttcgagag gatttgttta gctaaacacg cggttgctct	2880
tgaagtgtgc gccaaagtcc ggctacactg gaaggacaga tttggttgct gtgctctgcg	2940
aaagccagtt accacggta agcagttccc caactgactt aaccttcgat caaaccacct	3000
ccccaggtgg ttttttcgtt tacagggcaa aagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa	3060
gaagatcctt tgatcttttc tactgaaccg ctctagattt cagtgcattt tatctcttca	3120
aatgtagcac ctgaagtcag ccccatagca tataagttgt aattctcatg ttagtcatgc	3180
cccgcgcca ccggaaggag ctgactgggt tgaaggtct caagggcac ggtcgagatc	3240
ccggtgccta atgagtgagc taacttacat taattcggt gcgtcactg cccgttttc	3300

agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg 3360

gtttgcgtat tgggcgccag ggtggttttt cttttacca gtgagacggg caacagctga 3420

ttgcccttca ccgcctggcc ctgagagagt tgcagcaagc ggtccacgct ggtttgcccc 3480

agcaggcgaa aatcctgttt gatggtggtt aacggcggga tataacatga gctgtcttcg 3540

gtatcgtcgt atcccactac cgagatgtcc gcaccaacgc gcagcccgga ctcggtaatg 3600

gcgcgcattg cggccagcgc catctgatcg ttggcaacca gcatcgcagt gggaacgatg 3660

ccctcattca gcatttgcatt ggtttgttga aaaccggaca tggcactcca gtcgccttcc 3720

cgttccgcta tcggctgaat ttgattgcga gtgagatatt tatgccagcc agccagacgc 3780

agacgcgcgc agacagaact taatgggccc 3810

<210> 36

<211> 5369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 36

atccggatat agttctcct ttcagcaaaa aaccctcaa gaccggttta gaggcccaa 60

ggggttatgc tagttattgc tcagcgggtgg cagcagccaa ctacagcttcc ttccgggctt 120

tgttagcagc cggatctcag tgggtggtgt ggtggtgctc gattgcggcc gcaagcttgt 180

cgacggagct cgaattcgga tccgcgaccc atttgctgtc caccagtcac gctagccata 240

tggctgccgc gcggcaccag gccgctgctg tgatgatgat gatgatggct gctgcccattg 300

gtatatctcc ttcttaaagt taaacaaaat tatttctaga ggggaattgt tatccgctca 360

caattccctt atagtgagtc gtattaattt cgcgggatcg agatctcgat cctctacgcc 420

ggacgcacgc tggccggcat caccggcgcc acaggtgcgg ttgctggcgc ctatatcgcc 480

gacatcaccg atggggaaga tcgggctcgc cacttcgggc tcatgagcgc ttgtttcggc 540

gtgggtatgg tggcaggccc cgtggccggg ggactgttgg gcgccatctc cttgcatgca 600

ccattccttg cggcggcggg gctcaacggc ctcaacctac tactgggctg cttcctaata 660

caggagtcgc ataagggaga gcgtcgagat cccggacacc atcgaatggc gcaaacctt 720

tcgcggtatg gcatgatagc gcccgaaga gagtcaattc aggggtggtga atgtgaaacc 780

agtaacgtta tacgatgtcg cagagtatgc cgggtgtctt tatcagaccg ttcccgct 840

ggtgaaccag gccagccacg ttcttcgcaa aacgcgggaa aaagtggaag cggcgtatggc 900

ggagctgaat tacattccca accgcgtggc acaacaactg gcgggcaaac agtcgttgct 960

gattggcggtt gccacctcca gtctggccct gcacgcgccg tcgcaaattg tcgcggcgat	1020
taaatctcgc gccgatcaac tgggtgccag cgtggtggtg tcgatggtag aacgaagcgg	1080
cgtcgaagcc tgtaaagcgg cgggtgcacaa tcttctcgcg caacgcgtca gtgggctgat	1140
cattaactat ccgttggatg accaggatgc cattgctgtg gaagctgcct gcactaatgt	1200
tccggcggtta tttcttgatg tctctgacca gacacccatc aacagtatta ttttctccca	1260
tgaagacggt acgcgactgg gcgtggagca tctggtcgca ttgggtcacc agcaaatcgc	1320
gctgttagcg ggcccattaa gttctgtctc ggcgctctg cgtctggctg gctggcataa	1380
atatctcact cgcaatcaaa ttcagccgat agcggaacgg gaaggcgact ggagtccat	1440
gtccggtttt caacaaacca tgcaaatgct gaatgagggc atcgttccca ctgcgatgct	1500
ggttgccaac gatcagatgg cgctgggctg aatgcgcgcc attaccgagt ccgggctgcg	1560
cgttggtgcg gatatctcgg tagtgggata cgacgatacc gaagacagct catgttatat	1620
cccgcggtta accaccatca aacaggattt tcgcctgctg gggcaaacca gcgtggaccg	1680
cttgctgcaa ctctctcagg gccaggcggg gaagggaat cagctgttgc ccgtctcact	1740
ggtgaaaaga aaaaccacc tggcgcccaa tacgaaacc gcctctcccc gcgcgttggc	1800
cgattcatta atgcagctgg cagcacaggt ttcccactg gaaagcgggc agtgagcgca	1860
acgaattaa tgtaagttag ctactcatt aggcaccggg atctcgaccg atgcccttga	1920
gagccttcaa ccagtcagc tccttcgggt gggcgcgggg catgactatc gtcgccgcac	1980
ttatgactgt ctctttatc atgcaactcg taggacaggt gccggcagcg ctctgggtca	2040
ttttcggcga ggaccgcttt cgctggagcg cgacgatgat cggcctgtcg ctgcggtat	2100
tcggaatctt gcacgcctc gctcaagcct tcgtcactgg tcccgccacc aaacgtttcg	2160
gcgagaagca ggccattatc gccgcatgg cggccccacg ggtgcgcgatg atcgtgctcc	2220
tgctgttag gacccgcta ggctggcggg gttgccttac tggtagcag aatgaatcac	2280
cgatacgca gcgaacgtga agcgactgct gctgcaaac gtcgcgacc tgagcaacaa	2340
catgaatggt cttcggtttc cgtgtttcgt aaagtctgga aacgcggaag tcagcgcct	2400
gcaccattat gticcggatc tgcatcgag gatgctgctg gctaccctgt ggaacaccta	2460
catctgtatt aacgaagcgc tggcattgac cctgagtgat ttttctctgg tcccgcgca	2520
tcataaccgc cagtgttta cctcacaac gtccagtaa ccgggcatgt tcatcatcag	2580
taaccggtat cgtgagcatc ctctctcgtt tcacgggtat cattaccccc atgaacagaa	2640
atccccctta cacggaggca tcagtaccca aacaggaaaa aaccgccctt aacatggccc	2700
gctttatcag aagccagaca ttaacgcttc tggagaaact caacgagctg gacgcggatg	2760

aacaggcaga catctgtgaa tcgcttcacg accacgctga tgagctttac cgcagctgcc	2820
tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacgggtca	2880
cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcaggcgcg tcagcgggtg	2940
ttggcgggtg tcggggcgca gccatgaccc agtcacgtag cgatagcgga gtgtatactg	3000
gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagtg caccatataat gcggtgtgaa	3060
ataccgcaca gatgcgtaag gagaaaatac cgcacataggc gctcttccgc ttcctcgctc	3120
actgactcgc tgcgctcggc cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg	3180
gtaatacggc tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc	3240
cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggcctccg	3300
ccccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga	3360
ctataaagat accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc	3420
ctgccctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat	3480
agctcacgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg	3540
cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtc	3600
aacccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga	3660
gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc ttgaagtggg ggccctaacta cggctacact	3720
agaaggacag tatttggat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt	3780
ggtagctctt gatccggcaa acaaacacc gctggttagcg gtggtttttt tgtttgcaag	3840
cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg	3900
tctgacgctc agtggaaacga aaactcacgt taagggatct tggcatgaa caataaaact	3960
gtctgcttac ataaacagta atacaagggg tgttatgagc catattcaac gggaaacgtc	4020
ttgctctagg ccgcgattaa attccaacat ggatgctgat ttatatgggt ataaatgggc	4080
tcgcgataat gtcgggcaat cagggtgcgac aatctatcga ttgtatggga agcccgatgc	4140
gccagagttg tttctgaaac atggcaaagg tagcgttgcc aatgatgtta cagatgagat	4200
ggtcagacta aactggctga cggaatttat gcctcttcgg accatcaagc attttatccg	4260
tactcctgat gatgcatggt tactcaccac tgcgatcccc gggaaaacag cattccaggt	4320
attagaagaa tatcctgatt cagggtgaaaa tattgttgat gcgctggcag tgttctgctg	4380
ccggttgcat tcgattcctg tttgtaattg tccttttaac agcgatcgcg tatttcgtct	4440
cgctcaggcg caatcacgaa tgaataacgg tttggttgat gcgagtgatt ttgatgacga	4500

gcgtaatggc tggcctgttg aacaagtctg gaaagaaatg cataaacttt tgccattctc 4560
accggattca gtcgtcactc atggtgattt ctacttgat aaccttattt ttgacgaggg 4620
gaaattaata ggttgatttg atgttgacg agtcggaatc gcagaccgat accaggatct 4680
tgccatccta tggaactgcc tcggtgagtt ttctccttca ttacagaaac ggctttttca 4740
aaaatatggt attgataatc ctgatatgaa taaattgcag ttctatttga tgctcgatga 4800
gtttttctaa gaattaattc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac 4860
aaataggggt tccgcgcaca ttccccgaa aagtgccacc tgaaattgta aacgttaata 4920

ttttgttaaa attcgcgtta aatttttgtt aaatcagctc attttttaac caataggccg 4980
aaatcggcaa aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtggtgttc 5040
cagtttgaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa gggcgaaaaa 5100
ccgtctatca ggcgcatgcc ccactacgtg aaccatcacc ctaatcaagt tttttggggt 5160
cgagggtgccg taaagcacta aatcgaacc ctaaaggag ccccgattt agagcttgac 5220
ggggaaagcc ggcgaactg gcgagaaagg aagggaagaa agcgaaagga gcgggcgcta 5280
gggcgctggc aagtgtagcg gtcacgtgc gcgtaaccac cacaccgcc gcgcttaatg 5340

cgccgctaca gggcgcgtcc cattcgcca 5369

<210> 37
<211> 3592
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 37

atccgatat agttctctt ttcagcaaaa aaccctcaa gaccgttta gagggcccaa 60
ggggttatgc tagttattgc tcagcgggtg cagcagccaa ctacagcttc ttccgggctt 120
tgtagcagc cggtatctag tgggtggtg ggtggtgctc gactgcggc gcaagcttgt 180
cgacggagct cgaattcgga tcctagaggg aaaccgttgt ggtctccta tagtgagtcg 240
tattaatttc gcgggatcga gatctcgggc agcgttgggt cctggccacg ggtgcgcatg 300

atcgtgctcc tgcgttgag gaccgggcta ggctggcggg gttgccttac tggttagcag 360
aatgaatcac cgatacgcga gcgaactga agcgactgct gctgcaaac gtctgcgacc 420
tgagcaaca catgaatggt ctccggtttc cgtgtttcgt aaagtctgga aacgcggaag 480
tcagcgcct gcaccattat gttccggatc tgcacgcag gatgctgctg gctaccctgt 540
ggaacaccta catctgtatt aacgaagcgc tggcattgac cctgagtgat ttttctctgg 600
tcccgcgcga tccataccgc cagttgttta cctcacaac gttccagtaa ccgggcatgt 660

tcacatcag taacccgtat cgtgagcatc ctctctcggt tcacggtat cattaccccc	720
atgaacagaa atccccctta cacggaggca tcagtacca aacaggaaaa aaccgccctt	780
aacatggccc gctttatcag aagccagaca ttaacgcttc tggagaaact caacgagctg	840
gacgcggatg aacaggcaga catctgtgaa tcgcttcacg accacgctga tgagctttac	900
cgcagctgcc tcgcgcgttt cgggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccc	960
gagacggtca cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg	1020
tcagcgggtg ttggcgggtg tcggggcgca gccatgacct agtcacgtag cgatagcgga	1080
gtgtatactg gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagtg caccatatat	1140
gcggtgtgaa ataccgcaca gatgcgtaag gagaaaatac cgcatcaggc gctcttcgc	1200
ttctctgctc actgactcgc tgcgctcggt cgttcggctg cggcgagcgg taccagctca	1260
ctcaaaggcg gtaatacgtt tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg	1320
agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgcctg cgtttttcca	1380
taggctccgc cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa	1440
cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc	1500
tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc	1560
gctttctcat agctcacgt gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct	1620
gggctgtgtg cagcaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg	1680
tcttgagtcc aaccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag	1740
gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtgtt ggcctaacta	1800
cggctacact agaaggacag tatttgggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg	1860
aaaaagagtt gtagctctt gatccggcaa acaaacacc gctggtagcg gtggtttttt	1920
tgtttgcaag cagcagatta cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt	1980
ttctacgggg tctgacgctc agtggaacga aaactcacgt taagggtatt tggcatgag	2040
attatcaaaa aggatcttca cctagatcct tttaaattaa aatgaagtt ttaaataat	2100
ctaaagtata tatgagtaaa cttggtctga cagttacca tgcttaatca gtgaggcacc	2160
tatctcagcg atctgtctat ttctgtcatc catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat	2220
aactacgata cgggagggtt taccatctgg cccagtgct gcaatgatac cgcgagacct	2280
acgtcaccg gctccagatt tatcagcaat aaaccagcca gccggaagg cgcagcgag	2340
aagtgtctct gcaactttat ccgcctccat ccagtcattt aattgttgcc gggaagctag	2400

agtaagtagt tcgccagtta atagtttgcg caacgttgtt gccattgctg caggcatcgt 2460
 ggtgtcacgc tcgtcgtttg gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg 2520
 agttacatga tccccatgt tgtgcaaaaa agcggtttagc tccttcggtc ctccgatcgt 2580
 tgtcagaagt aagtggccg cagtgttata actcatgggt atggcagcac tgcataattc 2640
 tcttactgtc atgccatccg taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc 2700
 attctgagaa tagtgtatgc ggcgaccgag ttgtcttgc cggcgctcaa tacgggataa 2760
 taccgcgcca catagcagaa ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt cttcggggcg 2820

aaaactctca aggatcttac cgctgttgag atccagttcg atgtaacca ctctgcacc 2880
 caactgatct tcagcatctt ttactttcac cagcgtttct gggtagcaa aaacaggaag 2940
 gcaaaatgcc gcaaaaaagg gaataaggcg gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt 3000
 cctttttcaa tattattgaa gcatatatca gggttatgt ctcatgagcg gatacatatt 3060
 tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc 3120
 acctgaaatt gtaaacgtta atattttgtt aaaattcgcg ttaaattttt gttaaatcag 3180
 ctcatTTTTT aaccaatagg ccgaaatcgg caaaatccct tataaatcaa aagaatagac 3240

cgagataggg ttgagtgttg ttccagtttg gaacaagagt ccactattaa agaacgtgga 3300
 ctccaacgtc aaagggcgaa aaaccgtcta tcagggcgat ggcccactac gtgaaccatc 3360
 accctaata agttttttgg ggtcgagggt ccgtaaagca ctaaatcgga accctaaagg 3420
 gagccccga tttagagctt gacggggaaa gccggcgaac gtggcgagaa aggaaggga 3480
 gaaagcgaaa ggagcgggcg ctagggcgct ggcaagtgt gcggtcacgc tgcgcgtaac 3540
 caccacacc gccgcgtta atgcgccgt acagggcgcg tccattcgc ca 3592

<210> 38

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 38

taccatacg acgttcaga ctacgcc 27

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 39

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 40

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 40

gaacaaaagt taatttctga agaagatttg gaa 33

<210> 41

<

211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 41

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 42

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 42

gactacaagg atgacgatga caaa 24

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 43

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 44
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 44
 ggtaagccaa ttccaaatcc tttgttgggt ttggactcca cc 42
 <210> 45
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 45
 Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 46
 catcatcatc atcatcat 18
 <210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 47
 His His His His His His
 1 5
 <210> 48
 <211> 1089
 <212> DNA
 <213> Psilocybe cubensis

<400> 48

atggcggttcg atctcaagac tgaagacggc ctcacacat atctcactaa acatctttct	60
ttggacgtcg acacgagcgg agtgaagcgc cttagcggag gctttgtcaa tgtaacctgg	120
cgcattaagc tcaatgctcc ttatcaaggt catacgagca tcacctgaa gcatgctcag	180
ccgcacatgt ctacggatga ggattttaag ataggtgtag aacgttcggt ttacgaatac	240
caggctatca agctcatgat ggccaatcgg gaggttctgg gaggcgtgga tggcatagtt	300
tctgtgccag aaggcctgaa ctacgactta gagaataatg cattgatcat gcaagatgtc	360
gggaagatga agaccctttt agattatgtc accgccaaac cgccacttgc gacggatata	420
gcccccttg ttgggacaga aattggggggg ttctgtgcca gactccataa cataggccgc	480
gagaggcgag acgatcctga gttcaaattc ttctctggaa atattgtcgg aaggacgact	540
tcagaccagc tgtatcaaac catcataccc aacgcagcga aatatggcgt cgatgacccc	600
ttgtgccta ctgtggttaa ggaccttgtg gacgatgtca tgcacagcga agagaccctt	660
gtcatggcgg acctgtggag tggaaatatt cttctccagt tggaggaggg aaaccatcg	720
aagctgcaga agatataat cctggattgg gaactttgca agtacggccc agcgtcgttg	780
gacctgggct atttcttggg tgactgctat ttgatatccc gctttcaaga cgagcaggtc	840
ggtacgacga tgcggcaagc ctacttgcaa agctatgcgc gtacgagcaa gcattcgatc	900
aactacgcca aagtcactgc aggtattgct gtcataattg tgatgtggac cgactttatg	960
cagtggggga gcgaggaaga aaggataaat ttgtgaaaa agggggtagc tgcctttcac	1020
gacgccaggg gcaacaacga caatggggaa attacgtcta cttactgaa ggaatcatcc	1080
actgcgtaa	1089

<210> 49

<211> 362

<212> PRT

<213> *Psilocybe cubensis*

<400> 49

Met	Ala	Phe	Asp	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Gly	Leu	Ile	Thr	Tyr	Leu	Thr
1				5						10				15	
Lys	His	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Asp	Thr	Ser	Gly	Val	Lys	Arg	Leu	Ser
				20						25				30	
Gly	Gly	Phe	Val	Asn	Val	Thr	Trp	Arg	Ile	Lys	Leu	Asn	Ala	Pro	Tyr
				35						40				45	

Gln Gly His Thr Ser Ile Ile Leu Lys His Ala Gln Pro His Met Ser
50 55 60

Thr Asp Glu Asp Phe Lys Ile Gly Val Glu Arg Ser Val Tyr Glu Tyr
65 70 75 80

Gln Ala Ile Lys Leu Met Met Ala Asn Arg Glu Val Leu Gly Gly Val
85 90 95

Asp Gly Ile Val Ser Val Pro Glu Gly Leu Asn Tyr Asp Leu Glu Asn
100 105 110

Asn Ala Leu Ile Met Gln Asp Val Gly Lys Met Lys Thr Leu Leu Asp
115 120 125

Tyr Val Thr Ala Lys Pro Pro Leu Ala Thr Asp Ile Ala Arg Leu Val
130 135 140

Gly Thr Glu Ile Gly Gly Phe Val Ala Arg Leu His Asn Ile Gly Arg
145 150 155 160

Glu Arg Arg Asp Asp Pro Glu Phe Lys Phe Phe Ser Gly Asn Ile Val
165 170 175

Gly Arg Thr Thr Ser Asp Gln Leu Tyr Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ala
180 185 190

Ala Lys Tyr Gly Val Asp Asp Pro Leu Leu Pro Thr Val Val Lys Asp
195 200 205

Leu Val Asp Asp Val Met His Ser Glu Glu Thr Leu Val Met Ala Asp
210 215 220

Leu Trp Ser Gly Asn Ile Leu Leu Gln Leu Glu Glu Gly Asn Pro Ser
225 230 235 240

Lys Leu Gln Lys Ile Tyr Ile Leu Asp Trp Glu Leu Cys Lys Tyr Gly
245 250 255

Pro Ala Ser Leu Asp Leu Gly Tyr Phe Leu Gly Asp Cys Tyr Leu Ile
260 265 270

Ser Arg Phe Gln Asp Glu Gln Val Gly Thr Thr Met Arg Gln Ala Tyr
275 280 285

Leu Gln Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Lys His Ser Ile Asn Tyr Ala Lys

290 295 300
Val Thr Ala Gly Ile Ala Ala His Ile Val Met Trp Thr Asp Phe Met
305 310 315 320
Gln Trp Gly Ser Glu Glu Glu Arg Ile Asn Phe Val Lys Lys Gly Val
325 330 335
Ala Ala Phe His Asp Ala Arg Gly Asn Asn Asp Asn Gly Glu Ile Thr
340 345 350

Ser Thr Leu Leu Lys Glu Ser Ser Thr Ala

355 360

<210> 50

<211> 6379

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 50

cgagatcttt gtgttcggtt acccggtcca gatacctaact tcttcttttg gtatgtttat 60
tcgtataagt tactgttgtc cacaggcaat actctgcaga aaattaaaac ggcattaatg 120
ctaggacaac cagaattgtt actactgtat gtgcgatagt tgataactgc aacattatgc 180
ccggtatatt ctcaaaaaac cctattactg catacgaaga aatcgcaaga gaaatctttc 240
ggtttggaag agctcaactgt gaggttcctt ggagccaata gtaatacagc acaatccaag 300

gaaaaatctg gcctatatgc aaggaaggag agatagtcaa aagcattctt tcccctagaa 360
gttggtgcat atatggcacc gttaaaacat attaccccca aaatttcttc tctaaacgat 420
gtgcttggcc ttigtgttgg ttttgatgt cggtcgtttg aggcccttg cggaaaaatcg 480
agatgcacca atggcacgag aggggaaggga aataaggttt aaaggcactg aaacaatagg 540
caagaagtag gcgagagccg acatacgaga ctaaattaag tctcagcga gctcgcatgg 600
aatgcgtgag atgagcgacc tcatgctata cctgagaaag caacctgacc tacaggaaag 660
agttactcaa gaataagaat tttcgtttta aaacctaaga gtcactttta aatttgtata 720

cacttatctt ttttataact tatttaataa taaaaatcat aaatcataag aaattcgctt 780
atttagaagt gtcaacaacg tatctaccaa cggaatgcgt gcgattcatt tgtcatcgtc 840
atcctttagt tcttcagcaa cacatgggta tgaatagaa acttcttcag ccaatgcttt 900
aatcttcacg atgatttgca acatttcttc agttgtagtt cttggattaa ttgaacacaa 960
tctaataaca accttttctt tcaattctgt agtagataac atagcgaaac ctctatgtgt 1020

gatttcctta accaatttct tattaatttc attaatagta tctgttgatg ccaattcaga	1080
tggaatgtat ctaaaagtaa cgatacccaa ttgagctggg gtaacaactt cccaatcttt	1140
tgctttaccc aaaaatgctt caacttggtc tgetaacatg ataccatgat cgattgcttg	1200
tctaaaagca gcaacaccga aaactttaaa agacaaccaa accttcaaag ctctgaatct	1260
tcttgacaat tcgataccac attcaccgaa attaatattca ccttcaacgt tagttttctga	1320
atccttgatg tattctggca tcattctaaa agtctttgac aaatattgag agttttctgat	1380
caaaacacaa ccaacatcgt atgggttgaa caaccactta tgtggatcta aagtcaaaga	1440
atctgtctta tgaatacctt gcaacatagc tgaacccttt tcagacaaga tagctggagc	1500
accataagaa ccatcagcat gcaaccaaac atcttcacg ttacacaaat ctgctaattc	1560
gttcaaagaa tcaacagcac cacaatttgt agtaccagca tttgcaataa cacagaatgg	1620
ctttttaccc ttagttctat ctcttttaat ttgtttcttc aaagctgaaa cagagattct	1680
caaatgttca tcgttttcga ttctacagat ttgatgatgt ttaaaccta aaaccttcaa	1740
tgctctatca actgagaaat gtgtttgatc agagaagtaa acaacagcat ttctgatatc	1800
gttgttcaac ttagcctgtc ttgcaacagt caaagctgtc aaatttgcca ttgaaccacc	1860
agaaacaaat aaaccttcag ctgaatctgg aaaaccaac atagatttca accaattaat	1920
tgtagtcaat tcgatttgtt cagcacctgc accagcaatc catgcagttg gaaaaacatt	1980
aaaaccagaa gccaaagaaat ctgcaacaac accaacgtaa ttatttggac ctggaacaaa	2040
agccaagaaa tgtggatgat caacatgtgt aatttgatta aaaacgttct tgttcaagaa	2100
atgcaacaat tcctttggat ctgaaccatt ttctgggata gattcagtca acttatttct	2160
caagatatca gaatcgattg ttcttgaaac tggcttagac ttcaaattgg tcatgtgatc	2220
gatgatcaaa tcaactgctt ggtaacccaa ttgtctcatt tcttcagctg acaattgcaa	2280
attttcagac attgttttat atttgttgta aaaagtagat aattacttcc ttgatgatct	2340
glaaaaaaga gaaaaagaaa gcatctaaga acttgaaaaa ctacgaatta gaaaagacca	2400
aatatgtatt tcttgcatg accaatttat gcaagtttat atatatgtaa atgtaagttt	2460
cacgaggttc tactaaacta aaccaccccc ttggtttagaa gaaaagagtg tgtgagaaca	2520
ggctgttgtt gtcacacgat tcggacaatt ctgtttgaaa gagagagagt aacagtacga	2580
tcgaacgaac ttgtctctgg agatcacagt gggcatcata gcatgtggta ctaaaccctt	2640
tcccgcatt ccagaacctt cgattgcttg ttacaaaacc tgtgagccgt cgctaggacc	2700
ttgttgtgtg acgaaattgg aagctgcaat caataggaag acaggaagtc gagcgtgtct	2760

gggttttttc agttttgttc tttttgcaaa caacagtitta ttcttgcat ccactaaata 2820

taatggagcc cgctttttaa gctggcatcc agaaaaaaaa agaattcccag caccaaaata 2880

ttgttttctt caccaacat cagttcatag gtccattctc ttagcgcaac tacagagaac 2940

aggggcacaa acaggcaaaa aacgggcaca acctcaatgg agtgatgcaa cctgcctgga 3000

gtaaatgatg acacaaggca attgaccac gcatgtatct atctcatttt cttacacctt 3060

ctattacctt ctgctctctc tgatttgaa aaagctgaaa aaaaagggtg aaaccagttc 3120

cctgaaatta ttccctact tgactaataa gtatataaag acggtaggta ttgattgtaa 3180

ttctgtaaat ctatttctta aacttcttaa attctacttt tatagttagt ctttttttta 3240

gttttaaaac accaagaact tagtttcgaa taaacacaca taaacaaaca aaatggcttc 3300

tagttcttcc gatgtcttcg ttttgggtct aggtgttggt ttggctgcct tgtatatctt 3360

cagagaccaa ttattcgtg ctcttaagcc aaagtggtt ccagtttcca ctacgaagcc 3420

tgccaacggt tccgctaacc caagagactt catcgccaag atgaacaag gtaagaagag 3480

aatcgtaatc ttctacggtt ctcaactgg taccgtgaa gaatatgcta ttcgtttggc 3540

taaggaaact aagcaaaagt tcggtctagc ctcttgggt tgtgatccag aagaatacga 3600

ttttgaaaag ttggaccaat tgccagaaga ttctattgct ttcttcgtcg ttgctaccta 3660

tggtgaaggt gaacctacag acaacgtgt ccaattgttg caaaacttgc aagatgaaag 3720

cttcgaattc tcctctggtg agagaaagt gtcaggtttg aagtacgttg tttttggtct 3780

gggtaacaag acctacgaac attacaacct cattgggaga actgttgacg ctcaattggc 3840

caagatgggt gctatcagaa tcggtgaaag aggtgaaggt gatgatgaca agtccatgga 3900

agaagactac ttggaatgga aggatgggtat gtgggaagcg tttgccactg ctatgggtgt 3960

tgaagaaggt caaggtggtg actccgctga ttctcgtgt tccgaattgg aatctcacc 4020

accagaaaag gttaccaag gtgaattttc tgctagagct ttaacaaaa ccaagggtat 4080

tcacgacgt aagaatcctt ttgctgtcc aattgcggtt gctagagaat tgttccaatc 4140

tggtgtgat agaaactgtg tccacgtcga attcaacatt gaaggctctg gtatcaccta 4200

tcaacacggt gaccacgtg gtttgtggcc attgaatcca gatgtgaag tcgaacggtt 4260

gttgtgtgtt ttaggtttag ctgaaaagag agatgctgtc atctccattg aatccttaga 4320

cccgttttg gtaagggtc cattcccagt ccaactact tacggtgctg tgttagaca 4380

ctacattgac atctctgtg tcgccggtag acaaatcttg ggtactttgt ccaaattcgc 4440

tccaaccca gaagctgaag ctttcttgag aaacttgaac actaacaagg aagaatacca 4500

caacgtcgtc gctaacgggt gtttgaaatt gggtgaaatt ttgcaaatcg ctaccggtaa 4560
 cgacattact gtcccaccaa ctactgccaa caccaccaa tggccaattc cattcgacat 4620
 cattgtttct gccatcccaa gattgcaacc aagatactac tctatctctt cttccccaaa 4680
 aattcatcca aacaccatcc acgctaccgt tgttgtgtc aaatacgaac acgttccaac 4740
 cgaaccaatc ccaagaaagt gggtttacgg tgcggtagt aacttcttgt tgaatttaaa 4800
 gtacgtgtt aacaaggaac cagttccata catcactcaa aatggcgaac aaagagtcgg 4860
 tgtcccgga tacttgattg ctgggccacg tggttcttac aagactgaat ctttctacaa 4920

 ggctccaatc catgttagac gttctacttt cgttttgcca accaacccaa agtctccagt 4980
 catcatgatt ggiccaggta ctgggtgtgc ccattcaga ggcttcgttc aagaaagagt 5040
 tgccttggcc agaagatcca tcgaaaagaa cggtcctgac tctttggctg actggggtcg 5100
 tatttcttg ttctacggtt gtagaagatc cgacgaagac tctttgtaca aggacgaatg 5160
 gccacaatac gaagctgagt tgaagggtaa gttcaagttg cactgtgctt tctccagaca 5220
 aaactacaag ccagacggtt ctaagattta cgtccaagat ttgatctggg aagacagaga 5280
 acacattgcc gatgccatct taaacggtaa gggttacgtc tacatctgcg gtgaagctaa 5340

 gtccatgtct aaacaagttg aagaagttct agccaagatc ttgggcgaag ccaaaggtgg 5400
 ttccggtcca gttgaagtg ttgctgaagt caagttactg aaggaacggt ccagattgat 5460
 gtgggatgtc tggctgaac aaaagttaat tctgaagaa gatttggaat gaatcgcgtg 5520
 cattcatccg ctctaaccga aaaggaagga gttagacaac ctgaagtcta ggtccctatt 5580
 tattttttta tagttatgtt agtattaaga acgttattta tatttcaaat ttttcttttt 5640
 tttctgtaca gacgcgtgta cgcatgtaac attatactga aaaccttgct tgagaaggtt 5700
 ttgggacgct cgaagatcgc gtccaattc gccctatagt gattcgtatt acgcgcgtc 5760

 actggccgtc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttaccc ctgcaggact 5820
 agtgctgagg cattaatacc acttttcaat gaaacggata ttgatatgct agtaaaagga 5880
 cgagctcaag agcgaataa taagtaaaga attcgagtgc acttgtctcc atgcagcaag 5940
 atttcatatg agtctttttt atctttttac tttttacatt acacgatatg cactttatga 6000
 aaatttaacg aggttggaag ccggataatc aacaaaaac aggcacgaag gcacactcgt 6060
 atatgcatgt tgttgaaact ctgttacgct gaactaaca tcacacatgt agaggtcacc 6120
 gggaaaagt ggcaccccat ggaaggctga tctcttcgtt tggttttgct tggctggcgg 6180

 cattgcgtt cttcgttat acccgtctct tgacgtcga gtcgttcat tgagatacct 6240
 ttattcttgc acattttctg gcttttttcg ctactcgggt acatgtaac atgcacacag 6300
 aaggtgctgt aggttgaaag ttcctttgtg ctgtcgtttg ttttaaatgc caaactttcc 6360

ggtgatcaat aaccacctc 6379

<210> 51

<211> 3840

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 51

cggcatgcaa acatctacac aattagcaag ggcaatccat attttgtctt ttcgcgcct 60

ggaaaggcct aagtaatgtc gtaaacgcat tctatctgta cttcaactct cctctgtgca 120

ttggtttgtg caaatcacat tttagatgac tgccagatat atgcaaaaag agaaaaccaa 180

gggaccagaa caaagcaaaa ttacgatatt cttcgaattc cttcgtgctt gactaagaca 240

aagggatgga cgtagcgatt tttagcgggc caagaactgg ttccgaaaaa gcacaggtag 300

accgaacctt cagctaagga gggacagcac cgatgcggaa ggacaaactt tctttttgcc 360

tatcacagta tcttatcgag ctaactatgt tcgacacaca tgaaaaagca gaaatattaa 420

cgaaaaagaa aagaaagacc atgtcatgta cgggcaatca gaatctgtaa caagcgccat 480

ttttttttct gtatcgggcc ctccttactg ctctccttcc gtgtaacgcg ttatgaaatt 540

aagtcctcag cgagctcgca tggaatgcgt gcgatgagcg acctcatgct atacctgaga 600

aagcaacctg acctacagga aagagttact caagaataag aattttcgtt ttaaaccta 660

agagtcactt taaaatttgt atacacttat tttttttata acttatttaa taataaaaat 720

cataaatcat aagaaattcg cttatttaga agtgtcaaca acgtatctac caacggaatg 780

cgtgcgattg ttttatattt gttgtaaaaa gtagataatt acttccttga tgatctgtaa 840

aaaagagaaa aagaaagcat ctaagaactt gaaaaactac gaattagaaa agaccaata 900

tgatatttctt gcattgacca atttatgcaa gtttatatat atgtaaatgt aagtttcacg 960

aggttctact aaactaaacc accccttgg ttagaagaaa agagtgtgtg agaacaggct 1020

gttgtgtgca cagattcgg acaattctgt ttgaaagaga gagagtaaca gtacgatcga 1080

acgaactttg ctctggagat cacagtgggc atcatagcat gtggtactaa accctttccc 1140

gccattccag aaccttcgat tgcctgttac aaaacctgtg agccgtcgct aggaccttgt 1200

tgtgtgacga aattggaagc tgcaatcaat aggaagacag gaagtcgagc gtgtctgggt 1260

tttttcagtt ttgttctttt tgcaacaac agttttattcc tggcatccac taaatataat 1320

ggagcccgcg ttttaagctg gcattccagaa aaaaaagaa tcccagcacc aaaatattgt 1380

tttcttcacc aaccatcagt tcataggtcc attctcttag cgcaactaca gagaacaggg 1440

gcacaaacag gcaaaaaacg ggcacaaact caatggagt atgcaacctg cctggagtaa 1500
atgatgacac aaggcaattg acccagcat gtatctatct catittctta caccttctat 1560
taccttctgc tctctctgat ttggaaaaag ctgaaaaaaa aggttgaaac cagttccctg 1620
aaattattcc cctacttgac taataagtat ataaagacgg taggtattga ttgtaattct 1680
gtaaatctat ttcttaact tcttaaatc tacttttata gttagtcttt tttttagttt 1740
taaaacacca agaacttagt ttcgaataaa cacacataaa caaacaaaat gggaggtccg 1800

atgagcgggt tccattcggg ggaggcgtg ctcggtgacc tcgccaccgg tcagctgacc 1860
aggctgtgcg aggtggcggg gctgaccgag gccgacacgg cggcctacac gggggtgctg 1920
atcgaagtgc tggggacgtc ggccggacgg cgtttgtccc tgccaccccc gtcgcgacc 1980
tttctctcgc acgaccacac ccccgtaggag ttctccctgg ccttctctgc gggacgcgca 2040
ccgcacctgc gggctctggt ggaaccgggc tgcctcagcg gcgacgacct ggcggaaaac 2100
ggccgggccc gtctcggggc ggtccacacc atggcggacc gctggggatt ctccaccgag 2160
caactcgacc ggctggagga cctgttcttc cctctctccc ccgaggggccc gctggccctg 2220

tggtgcgccc tggagctccg ctccggtggg gtgccggggg tgaaggtcta cctcaacccc 2280
gcggcgaaatg gcgccgaccg ggccgccgag acggtacgcg aggcgctggc caggctgggc 2340
cacctgcagg cgttcgacgc gctgccccgg gcggacggct tcccgttctt cgccttgga 2400
ctcggcgact gggacgcccc gcgggtgaag atctacctca aacacctcgg catgtccgc 2460
gccgacgagg gctccctccc ccggtatgctg ccgcaccga gccgggagca gctggaggag 2520
ttttccgca ccgccgtga cctcccgccc ccgggagacc cggggccccc cgaggacacc 2580
ggccggctcg ccgggcgccc cgccctcacc tgccactcct tcacggagac ggcgaccggg 2640

cggcccagcg gctacacct ccacgtgccg gtccgcgact acgtccggca cgacggcgag 2700
gcacgggacc gggcgggtggc cgtgctgctg gaacatgaca tggacagtgc ggcactggac 2760
cgggcgctgg ccgccgtgag ccccgccccg ctgagtgcg ggggtggcct gatcgctat 2820
ctggcactgg tccaccagcg ggcccgcccg acacgggtga ccgtctacgt ctctccgag 2880
gcgtacgagg tgcggccgcc ccgcgagacg gtccccaccc gcgaccgggc gcgggcacgg 2940
ctgcatcatc atcatcatca ttgaatcgcg tgcattcatc cgctctaacc gaaaaggaag 3000
gagttagaca acctgaagtc taggtcccta tttatttttt tatagttatg ttagtattaa 3060

gaacgttatt tatatttcaa atttttcttt tttttctgta cagacgcgtg tacgcatgta 3120
acattatact gaaaaccttg cttgagaagg ttttgggacg ctggaagatc gcgtcccaat 3180
tcgcctata gtgagtcgta ttacgcgcgc tcttgcccgc tcgttttaca acgtcgtgac 3240
tgggaaaacc ctggcgttac ccctgcagga ctagtgtga ggcatataa cgactctctc 3300

gaaatttttc ttaacgcgtc cttgtactgc gtctaacgct tttgccactt ggatttctat 3360
tataggaaat agtctcactt actgggcgac gaattttcgc gttttgatga agcacaggaa 3420
gaattttctt ttttttggc ttcttctggt tccgtttttt acgcgcacaa atctaaaaaa 3480

agaaataatt ataacctagt ctgaaaatt ttcacgac ctttcgttcc ttttttcga 3540
tttttcaga tcaaaattct tgtttcttct tttgtcttag tttatattaa aagatatatt 3600
gattttactc ctgaactatt tattctttct aagaaggcca gaacactaca gctgttttaa 3660
ccgactacga agttctccat tctcgaacac tagccttcat ttaccaaaca ggaactagcg 3720
tatatcatta gtccttattc gaaaagagat tggtagatat ttattgtagt ttgtgagaag 3780
gagaaaaatac tgcatttga ctgatagtta gaggacatta acctctctta cgttcgctca 3840

<210> 52
<211> 6190
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 52

cgagatcttt gtgttcggtt acccggtcca gatcctaact tcttcttttg gtatgtttat 60
tcgtataagt tactgttgtc cacaggcaat actctgcaga aaattaaaac ggcattaatg 120
ctaggacaac cagaattgtt actactgtat gtgcgatagt tgataactgc aacattatgc 180
ccggtatatt ctcaaaaaac cctattactg catacgaaga aatcgcaaga gaaatctttc 240
ggtttgaaa agctcactgt gaggttcctt ggagccaata gtaatacagc acaatccaag 300
gaaaaatctg gcctatatgc aaggaaggag agatagtcaa aagcattctt tcccctagaa 360
gttggtgcat atatggcacc gttaaaacat attaccccca aaatttcttc tctaaacgat 420

gtgcttggcc ttgttttgg tttttgatgt cggtcgtttg aggcccttg cggaaaaatcg 480
agatcgccga atggcacgag aggggaaggga aataaggttt aaaggcactg aaacaatagg 540
caagaagtag gcgagagccg acatacgaga ctaaattaag tcctcagcga gctcgcatgg 600
aatgcgtgag atgagcgacc tcatgctata cctgagaaag caacctgacc tacaggaaag 660
agttactcaa gaataagaat ttctgtttta aaacctaaaga gtcactttaa aatttgtata 720
cacttatctt ttttataact tatttaataa taaaaatcat aaatcataag aaattcgctt 780
atttagaagt gtcaacaacg tatctaccaa cggaatgcgt gcgattcatt tgtcatcgtc 840

atcctttagt tcatttgcct tcaaatgttc cttattaaac tttctcaaat cgtaaaccac 900
agagttcaag atatccaatt caacatgttc cataacaacg atcttgtacc agttgttagt 960

tgggttatga acttctggaa ctaaaaagta cttttcagcg atttccttat taacatattg	1020
ttcttcaatt gtaacaatat tcatggaatc ttctttgtaa tatttaattc tcataatcgtt	1080
caattgctta cacaaccatt tagttctatt tctcaactta ttaatctttt ccatccaacc	1140
gtatggacca taagaagcta aaaccatcca aattgcaaca gcatttgaac cagatcttga	1200
accagacaat gtaacatcca aattttcgat gtaagttgct tcctttgtca aagtgttatg	1260
gatcaaatc tttcttgaac cgaagatacc agtaccgtat ggagcttgca acatcttatg	1320
accatctaatt gtgattgaag aaacgttctt attagagaaa tcagttttac attccttatt	1380
atcaattgga tatataaaac caccaaatgc accatcaaca tgaattttgt attccaaatt	1440
gtacttatcg aagatgttag cgtacaaatc tggatcatca actgaaccaa acattgtagt	1500
acccatgta gagataacga tgaagtactt ttaccaatt tctttagctt ctttaacaat	1560
tgaatccaat gtattttctt gaatttttct tgaataaaaa tcaactggaa ctttaataat	1620
atcgatgttc aacaaatctg aacctttgta tgcagagtaa tgtgtatctg ctgaagtgat	1680
gatagcgatt tcttcatgct tagcctttct ttctttcttg aagtagtttc tgtaaaccce	1740
cattgcttgg atgttagctt ctgtaccacc ttgagtaacg taaccatcaa attcttcac	1800
gttaccgttc aaaacatcga ttgctaacaa ttggattaat tctctttcga tatcgaatgt	1860
accaccgaac aagatatcag ccttatcata agtatgacaa ccgatatggt ttgggttttg	1920
aataaaaagt ctcaagtatg gtgaatgctt aacgaaagaa tgatcatcat agaaaactgt	1980
atcatccaac ttagtacctg gaataccgat tgtcttagtg ttatcgtagt tcaaagtctt	2040
ttccaaagat tcagtaatct ttcatccat ttcttgttgt gtgtacttcc tccagaactt	2100
cattgtttta tatttgttgt aaaaagtaga taattacttc ctgtatgac tgtaaaaaag	2160
agaaaaagaa agcatctaag aacttgaaaa actacgaatt agaaaagacc aaatatgtat	2220
ttcttgcatt gaccaattta tgcaagtta tatatatgta aatgtaagtt tcacgaggtt	2280
ctactaaact aaaccacccc cttggttaga agaaaagagt gtgtgagaac aggctgttgt	2340
tgacacaga ttcgacaat tctgtttgaa agagagagag taacagtacg atcgaacgaa	2400
ctttgtctg gagatcacag tgggcatcat agcatgtggt actaaacct ttcccgccat	2460
tccagaacct tcgattgctt gttacaaaac ctgtgagccg tcgctaggac cttgttgtgt	2520
gacgaaattg gaagctgcaa tcaataggaa gacaggaagt cgagcgtgtc tgggtttttt	2580
cagttttgtt ctttttgcaa acaacagttt attcctggca tccactaaat ataatggagc	2640
ccgttttta agctggcatc cagaaaaaaa aagaatccca gcacaaaaat attgttttct	2700
tcaccaacca tcagttcata ggtccattct cttagcgcaa ctacagagaa caggggcaca	2760
aacaggcaaa aaacgggcac aacctcaatg gagttagtga acctgcctgg agtaaatgat	2820

gacacaaggc aattgaccca cgcatgtatc tatctcattt tcttacacct tctattacct	2880
tctgctctct ctgatttga aaaagctgaa aaaaaagggt gaaaccagtt cctgaaatt	2940
attcccctac ttgactaata agtatataaa gacggtaggt attgattgta attctgtaaa	3000
tctatttctt aaacttctta aattctactt ttatagttag tctttttttt agttttaaaa	3060
caccaagaac ttagtttcga ataaacacac ataaacaaac aaaatggctt ctagtcttct	3120
cgatgtcttc gttttgggtc taggtgttgt tttggctgcc ttgtatatct tcagagacca	3180
attatctgct gcttctaagc caaaggtagc tccagtttcc actacgaagc ctgccaacgg	3240
ttccgctaac ccaagagact tcatcgccaa gatgaaacaa ggtaagaaga gaatcgtaat	3300
cttctacggt tctcaaacgt gtaccgctga agaatatgct attcgtttgg ctaaggaagc	3360
taagcaaaag ttcggtctag cctccttgggt ttgtgatcca gaagaatacg attttgaaaa	3420
gttggaccaa ttgccagaag attctattgc tttcttcgtc gttgctacct atggtgaagg	3480
tgaacctaca gacaacgctg tccaattgtt gcaaaacttg caagatgaaa gcttcgaatt	3540
ctcctctggt gagagaaagt tgtcagggtt gaagtacgtt gtttttggtc tgggtaacaa	3600
gacctacgaa cattacaacc tcattgggag aactgttgac gctcaattgg ccaagatggg	3660
tgctatcaga atcggtgaaa gaggtgaagg tgatgatgac aagtccatgg aagaagacta	3720
cttggaatgg aaggatggta tgtgggaagc gtttgccact gctatgggtg ttgaagaagg	3780
tcaaggtggt gactccgctg atttcgtcgt ttccgaattg gaatctcacc caccagaaaa	3840
ggttttacaa ggtgaatttt ctgctagagc tttaacaaa accaagggtt ttcacgacgc	3900
taagaatcct ttgtctgctc caattgcggt tgcctagagaa ttgttccaat ctgttctcga	3960
tagaaactgt gtccacgtcg aattcaacat tgaaggctct ggtatcacct atcaacacgg	4020
tgaccacgtt ggtttgtggc cattgaatcc agatgttgaa gtcgaacggt tgttgttgt	4080
tttaggttta gctgaaaaga gagatgctgt catctccatt gaatccttag acccggttt	4140
ggctaagggt ccattcccag tccaactac ttacggtgct gtgttgagac actacattga	4200
catctctgct gtcgccggtg gacaaatctt gggtactttg tccaaattcg ctccaacccc	4260
agaagctgaa gctttcttga gaaacttgaa cactaacaag gaagaatacc acaacgtcgt	4320
cgctaacggt tgtttgaaat tgggtgaaat ttgcaaatac gctaccggtg acgacattac	4380
tgteccacca actactgcca acaccacaa atggccaatt ccattcgaca tcattgtttc	4440
tgccatccca agattgcaac caagatacta ctctatctct tcttcccaa aaattcatcc	4500
aaacaccatc cacgtaccg ttgttgtgct caaatacgaa aacgttcaa ccgaaccaat	4560

cccaagaaag tgggtttacg gtgtcggtag taacttcttg ttgaatttaa agtacgctgt 4620

 taacaaggaa ccagttccat acatcactca aaatggcgaa caaagagtcg gtgtcccgga 4680
 atacttgatt gctgggccac gtggttctta caagactgaa tctttctaca aggcctccat 4740
 ccatgttaga cgttctactt tccgtttgcc aaccaacca aagtcctcag tcatcatgat 4800
 tgggccaggt actgggtgcg cccattcag aggccttcgt caagaaagag ttgccttggc 4860
 cagaagatcc atcgaaaaga acggctcctga ctctttggct gactggggtc gtatttcctt 4920
 gttctacggt tgtagaagat ccgacgaaga ctctttgtac aaggacgaat ggccacaata 4980
 cgaagctgag ttgaagggtg agttcaagtt gcactgtgct ttctccagac aaaactacaa 5040

 gccagacggt tctaaagatt acgtccaaga ttgatctgg gaagacagag aacacattgc 5100
 cgatgccatc ttaaacggtg agggttacgt ctacatctgc ggtgaagcta agtccatgct 5160
 taaacaagtt gaagaagttc tagccaagat ctggggcgaa gccaaagggt gttccggtec 5220
 agttgaaggt gtgtctgaag tcaagttact gaaggaacgg tccagattga gtttgatgt 5280
 ctggctgaa caaaagttaa tttctgaaga agatttggaa tgaatcgcgt gcattcatcc 5340
 gctctaaccg aaaaggaagg agtttagacaa cctgaagtct aggtccctat ttattttttt 5400
 atagttatgt taglattaag aacgttattt atatttcaaa ttttctttt ttttctgtac 5460

 agacgcgtgt acgcatgtaa cattatactg aaaacctgc ttgagaaggt ttgggacgc 5520
 tcgaagatcg cgtcccaatt cgccctatag tgagtcgtat tacgcgcgt cactggccgt 5580
 cgttttacaa cgtcgtgact gggaaaacc ttggcgttacc cctgcaggac tagtgctgag 5640
 gcattaatac cacttttcaa tgaaacggat attgatatgc tagtaaaagg acgagctcaa 5700
 gagcgaaaat ataagtaaag aattcgagtg cacttgtctc catgcagcaa gatttcatat 5760
 gagtctttt tatcttttta ctttttacat tacacgatat gcactttatg aaaatttaac 5820
 gaggttggaa gccggataat caacaaaaat caggcacgaa ggcacactcg tatatgcatg 5880

 ttgttgaaac tctgttacgc tgaactaaca atcacacatg tagaggtcac cgggaaaagt 5940
 tgcgacccca tggaaggctg atctcttcgt ttggctttgc ttggctggcg gcattgcgt 6000
 tcttcgtta taccgctctc ttgacgctcg agctcgttca ttgagatacc tttattcttg 6060
 cacattttct ggcttttttc gctactcggg tacatgtaat catgcacaca gaaggtgctg 6120
 tagggtgaaa gttcctttgt gctgtcgttt gtttttaatg ccaaactttc cgggtgatcaa 6180
 taaccacctc 6190

 <210> 53
 <211> 4101
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 53

cggcatgcaa acatctacac aattagcaag ggcaatccat atttgtctt ttcgcgcct 60
 ggaaaggcct aagtaatgtc gtaaagcat tctatctgta cttcaactct cctctgtgca 120
 ttggtttgtg caaatcacat tttagcgtac tgccagatat atgcaaaaag agaaaaccaa 180
 gggaccagaa caaagcaaaa ttacgataat cttcgaattc cttcgtgctt gactaagaca 240
 aagggatgga cgtagcgatt tttagcgggc caagaactgg ttccgaaaaa gcacaggtag 300
 accgaaccct cagctaagga gggacagcac cgtatcgga ggacaaactt tctttttgcc 360
 tatcacagta tctatcgag ctaactatit tcgacacaca tgaaaaagca gaaatattaa 420

cgaaaaagaa aagaaagacc atgtcatgta cgggcaatca gaatctgtaa caagcgccat 480
 ttttttttct gtatcgggcc ctccttactg ctctccttcc gtgtaacgcg ttatgaaatt 540
 aagtcctcag cgagctcgca tggaatgcgt gcgatgagcg acctcatgct atacctgaga 600
 aagcaacctg acctacagga aagagttact caagaataag aattttcgtt ttaaaaccta 660
 agagtcactt taaaatttgt atacacttat tttttttata acttatttaa taataaaaat 720
 cataaatcat aagaaattcg cttattttaga agtgtcaaca acgtatctac caacggaatg 780
 cgtgcgattg ttttatatit gttgtaaaaa gtagataatt acttccttga tgatctgtaa 840

aaaagagaaa aagaaagcat ctaagaactt gaaaaactac gaattagaaa agaccaata 900
 tgtatttctt gcattgacca atttatgcaa gtttatatat atgtaaatgt aagtttcacg 960
 aggttctact aaactaaacc accccttggg ttagaagaaa agagtgtgtg agaacaggct 1020
 gttgtgtgca cagattcggg acaattctgt ttgaaagaga gagagtaaca gtacgatcga 1080
 acgaactttg ctctggagat cacagtgggc atcatagcat gtggtactaa accctttccc 1140
 gccattccag aaccttcgat tgcttggtac aaaacctgtg agccgtcgct aggaccttgt 1200
 tgtgtgacga aattggaagc tgcaatcaat aggaagacag gaagtcgagc gtgtctgggt 1260

tttttcagtt ttgttctttt tgcaacaac agtttatcc tggcatccac taaatataat 1320
 ggagcccgtc ttttaagctg gcatccagaa aaaaaagaa tcccagcacc aaaatattgt 1380
 tttcttcacc aacctcagt tcataggtcc attctcttag cgcaactaca gagaacaggg 1440
 gcacaaacag gcaaaaaacg ggcacaacct caatggagtg atgcaacctg cctggagtaa 1500
 atgatgacac aaggcaattg acccagcat gtatctatct catcttctta caccttctat 1560
 taccttctgc tctctctgat ttggaaaaag ctgaaaaaaa aggttgaaac cagttccctg 1620

aaattattcc cctacttgac taataagtat ataaagacgg taggtattga ttgtaattct	1680
gtaaatctat ttcttaaaact tcttaaaattc tactttttata gttagtcttt tttttagttt	1740
taaaacacca agaacttagt ttcgaataaaa cacacataaa caaacaaaat gtccatcggt	1800
gctgaaattg acitctttggt tccagctcca ccaggtttga acggtaccgc tgctggttac	1860
ccagccaaga ctcaaaaagga attgtctaac ggcgatttcg atgctcacga tggctctgcc	1920
ttggctcaat tgactccata cgatgtttta accgctgctt tgccattgcc agcgccagct	1980
tctagtactg gtttctggtg gagagaaact ggtccagtta tgtctaagct cttggctaaa	2040
gccaaactacc cattgtacac ccattacaag tatttaatgt tgtaccacac tcacatttta	2100
cctttgtag gtccaagacc acctttggaa aattctaccc acccatctcc atcaaagtct	2160
ccttgagat ccttcttgac cgatgacttc accccattag aaccatcttg gaacgttaac	2220
ggtaactccg aagcacaatc cactatcaga ttgggtattg aaccaattgg tttcgaagcc	2280
ggtgctgctg ccgacccatt caaccaagct gccgtcacc aattcatgca ctctacgaa	2340
gctactgaag ttggtgccac tctaactttg ttgaacact tcagaaacga catgttcgct	2400
ggtccagaga cttacgtgc cttgagagct aagattcctg aaggtgagca caccactcaa	2460
tctttcttgg ctttcgactt ggacgccggt cgtgtcacta ccaaggctta cttcttccca	2520
atcttgatgt ctttgaagac cggatcaatct acgaccaaag ttgtttccga ttctatcttg	2580
cacctagctt tgaagtctga agtttggggt gtccaaacca ttgccgctat gtcggtcatg	2640
gaagcttga tcggttctta cgggtgtgct gctaagaccg aaatgatctc cgttgactgt	2700
gtcaacgaag ctgactccag aatcaagatc tacgttagaa tgccacacac tagcttgaga	2760
aaggtcaaag aagcttattg tttgggtggc cgtttgactg acgaaaacac caaggaaggt	2820
ttgaaattgt tggatgaatt gtggagaact gttttcggt tcatgacga agatgtgaa	2880
ttaccacaaa actctcacag aactgctggt actattttta actttgaact aagaccaggt	2940
aagtggttcc cagaacaaa ggtctacttg ccagtcagac actactgtga atccgacatg	3000
caaattgcct ccagattaca aactttcttt ggtcgtttgg gttggcacia catggaaaag	3060
gactactgca agcatttga agacttatt cctcaccacc cattgtctc ctctaccggt	3120
accacactt tcttgtcttt ttcttacaag aagcaaaagg gtgtttacat gaccatgtac	3180
tacaacttga gagtttattc tacacaccac catcatcacc attgaatcgc gtgcattcat	3240
ccgctctaac cgaaaaggaa ggagttagac aacctgaagt ctaggtccct atttattttt	3300
ttatagttaa gttagtatta agaacgttat ttatatttca aatttttctt tttttctgt	3360

acagacgcgt gtacgcatgt aacattatac tgaaaacctt gcttgagaag gttttgggac 3420
gctcgaagat cgcgtcccaa ttccgcctat agtgagtcgt attacgcgcg ctactggcc 3480
gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcggtta cccctgcagg actagtgtg 3540
aggcattaat acgactctct cgaaattttt cttaacgcgt ccttgtactg cgtctaacgc 3600
ttttgccact tggatttcta ttataggaaa tagtctcact tactgggcga cgaattttcg 3660
cgttttgatg aagcacagga agaatttctt ttttttttgg cttcttctgg ttccgttttt 3720
tacgcgcaca aatctaataa aagaaataat tataacctag tctcgaaaat ttcatcgat 3780

ccattcgttc ctttttttcg attttttcag atcaaaattc ttgtttcttt ctttgtctta 3840
gtttatatta aaagatatat tgattttact cctgaactat ttattctttc taagaaggcc 3900
agaacactac agctgtttta accgactacg aagtcttcca ttctcgaaca ctagccttca 3960
tttaccaaac aggaactagc gtatatcatt agtcttatt cgaaaagaga ttggtagata 4020
tttattgtag ttgtgagaa ggagaaaata ctgtcattgg actgatagtt agaggacatt 4080
aacctctctt acgttcgctc a 4101

<210> 54

<211> 5360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 54

atccggatat agttcctcct ttcagcaaaa aaccctcaa gaccggttta gaggccccaa 60
ggggttatgc tagttattgc tcagcgggtg cagcagccaa ctacgcttcc ttccgggctt 120
tgtagcagc cggatctcag tgggtggtgt ggtggtgctc gattgcggcc gcaagcttgt 180
cgacggagct cgaattcgga tccgaattaa ttccgatatc catggccatc gccggctggg 240
cagcaggag cagcagacca gcagcagcgg tcggcagcag gtatttcata tgtatatctc 300
cttcttaaag ttaacaaaa ttatttctag aggggaattg ttatccgctc acaattcccc 360
tatagttagt cgtattaatt tcgcgggcat gagatctcga tcctctacgc cggacgcatc 420

gtggccggca tcaccggcgc cacaggtgcg gttgctggcg cctatatcgc cgacatcacc 480
gatggggaag atcgggctcg ccacttcggg ctcatgagcg cttgtttcgg cgtgggtatg 540
gtggcaggcc ccgtggccgg gggactgttg ggcgccatct ccttgcatgc accattcctt 600
gcggcggcgg tgctcaacgg cctcaacctt ctactgggct gcttcctaat gcaggagtcg 660
cataaggag agcgtcgaga tcccggacac catcgaatgg cgaaaacct ttccggttat 720
ggcatgatag cgcccgaag agagtcaatt cagggtggtg aatgtgaaac cagtaacgtt 780

atacgatgtc gcagagtatg ccggtgtctc ttatcagacc gtttcccgcg tggagaacca 840

 ggccagccac gtttctgcga aaacgcggga aaaagtggaa gcggcgatgg cggagctgaa 900
 ttacattccc aaccgcgtgg cacaacaact ggccggcaca cagtcgttgc tgattggcgt 960
 tgccacctcc agtctggccc tgcacgcgc gtcgcaaatt gtcgcggcga ttaaattctc 1020
 cgccgatcaa ctgggtgcca gcgtggtggt gtcgatggta gaacgaagcg gcgtcgaagc 1080
 ctgtaaagcg gcggtgcaca atcttctcgc gcaacgcgtc agtgggctga tcattaacta 1140
 tccgctggat gaccaggatg ccattgctgt ggaagctgcc tgcactaatg ttccggcgtt 1200
 atttcttgat gtctctgacc agacacccat caacagtatt attttctccc atgaagacgg 1260

 tacgcgactg ggctgggagc atctggtcgc attgggtcac cagcaaactc cgctgttagc 1320
 gggccatta agttctgtct cggcgcgtct gcgtctggct ggctggcata aatatctcac 1380
 tcgcaatcaa attcagccga tagcgggaacg ggaagcgac tggagtgcga tgtccggttt 1440
 tcaacaaacc atgcaaatgc tgaatgaggg catcgttccc actgcgatgc tggttgcca 1500
 cgatcagatg gcgtgggag caatgcgcgc cattaccgag tccgggctgc gcgttggtgc 1560
 ggatactctg gtagtgggat acgacgatac cgaagacagc tcatgttata tcccgcgtt 1620
 aaccaccatc aaacaggatt ttgcctgct ggggcaaac agcgtggacc gcttgctgca 1680

 actctctcag ggccaggcgg tgaagggaac tcagctgttg cccgtctcac tggtagaaag 1740
 aaaaaccacc ctggcgccca atacgaaac cgcctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt 1800
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg cagtgcgcgc aacgcaatta 1860
 atgtaagtta gtcactcat taggcaccgg gatctcgacc gatgcccttg agagccttca 1920
 acccagtcag ctcttccgg tggcgccggg gcatgactat cgtcgccgca ctatgactg 1980
 tcttctttat catgcaactc gtaggacagg tgccggcagc gctctgggtc attttcggcg 2040
 aggaccgctt tcgtgggagc gcgacgatga tcggcctgct gcttgcggta ttcggaatct 2100

 tgcacgccct cgctcaagcc ttgctcactg gtcccgcac caaacgttcc ggcgagaagc 2160
 aggccattat cgcggcgatg gcggcccccac ggtgctgcat gatcgtgctc ctgctgttga 2220
 ggaccggct aggttggcgg ggttgcctta ctggttagca gaatgaatca ccgatacgcg 2280
 agcgaacgtg aagcgactgc tgcgtcaaaa cgtctgcgac ctgagcaaca acatgaatgg 2340
 tcttcggttt ccgtgttctg taaagtctgg aaacgcggaa gtcagcgcgc tgcaccatta 2400
 tgttccggat ctgcatcgca ggatgctgct ggctaccctg tggaacacct acatctgtat 2460
 taacgaagcg ctggcattga cctgagtga ttttctctg gtcccgcgc atccataccg 2520

ccagttgttt accctcaciaa cgttccagta accgggcatg ttcatcatca gtaaccgta	2580
tcgtgagcat cctctctcgt ttcatcggta tcattacccc catgaacaga aatccccctt	2640
acacggaggc atcagtgacc aaacaggaaa aaaccgcct taacatggcc cgctttatca	2700
gaagccagac attaacgctt ctggagaaac tcaacagct ggacgcggat gaacaggcag	2760
acatctgtga atcgcttcac gaccacgtg atgagcttta ccgcagctgc ctgcgcgctt	2820
tcggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacggtc acagcttgct	2880
tgtaaaggga tgcggggagc agacaagccc gtcagggcgc gtcagcgggt gttggcgggt	2940
gtcggggcgc agccatgacc cagtcacgta gcgatacgga agtgataact ggcttaacta	3000
tgcggcatca gagcagattg tactgagagt gcacatata tgcggtgtga aataccgcac	3060
agatgcgtaa ggagaaaata ccgcatcagg cgctcttcg cttctctgct cactgactcg	3120
ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc ggtaatacgg	3180
ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag	3240
gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac	3300
gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga	3360
taccaggcgt tccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt	3420
accggatacc tgtccgctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc	3480
tgtaggtatc tcagttcgggt gtaggtcgtt cgtccaage tgggctgtgt gcacgaacct	3540
cccgttcagc ccgaccgctg gccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta	3600
agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag agcagggtat	3660
gtaggcgggt ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac tagaaggaca	3720
gtatttgga tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct	3780
tgatccggca acaaaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt	3840
acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgt	3900
cagtggaacg aaaactcacg ttaagggtat ttggtcatga acaataaaac tgtctgctta	3960
cataaacagt aatacaaggg gtgttatgag ccatattcaa cgggaaacgt cttgctctag	4020
gccgcgatta aattccaaca tggatgctga ttatatggg tataaatggg ctgcgcgataa	4080
tgtcgggcaa tcaggtgcga caatctatcg attgtatggg aagcccgatg cgccagagtt	4140
gtttctgaaa catggcaaag gtagcggttc caatgatgtt acagatgaga tggtcagact	4200
aaactggctg acggaattta tgcctcttc gaccatcaag cattttatcc gtactcctga	4260
tgatgcattg ttactcacca ctgcgacccc cgggaaaaca gcattccagg tattagaaga	4320
atctctgat tcaggtgaaa atattgttga tgcgctggca gtgttcctgc gccggttgca	4380

ttcgattcct gtttgaatt gtccttttaa cagcgatcgc gtatttcgtc tcgctcaggc	4440
gcaatcacga atgaataacg gtttggttga tgcgagtgat tttgatgacg agcgtaatgg	4500
ctggcctgtt gaacaagtct ggaaagaaat gcataaactt ttgccattct caccggattc	4560
agtcgtcact catggtgatt tctcacttga taaccttatt tttgacgagg ggaaattaat	4620
aggttgatt gatgttgac gagtgcgaat cgcagaccga taccaggatc ttgccatcct	4680
atggaactgc ctcggtgagt ttttccttc attacagaaa cggtttttc aaaaatatgg	4740
tattgataat cctgatatga ataaattgca gtttcatttg atgctcgatg agtttttcta	4800
agaattaatt catgagcga tacatatattg aatgtattta gaaaaataa caaatagggg	4860
ttccgcgcac atttccccga aaagtgcac ctgaaattgt aaacgttaat attttgttaa	4920
aattcgcgtt aaattttgt taaatcagct cttttttta ccaataggcc gaaatcggca	4980
aaatccctta taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttggt ccagtttgga	5040
acaagagtcc actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc	5100
aggcgcatgg ccactacgt gaaccatcac cctaataag tttttgggg tcgaggtgcc	5160
gtaaagcact aaatcggaac cctaaaggga gccccgatt tagagcttga cggggaaagc	5220
cggcgaacgt ggcgagaaa gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg	5280
caagtgtagc ggtcacgctg cgcgtaacca ccacaccgc cgcgcttaat gcgccgtac	5340
aggcgcgctc ccattcgcca	5360