



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0083039
(43) 공개일자 2014년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/115 (2010.01) **A61P 3/10** (2006.01)
- (21) 출원번호 **10-2014-7013385**
- (22) 출원일자(국제) **2012년10월22일**
심사청구일자 **없음**
- (85) 번역문제출일자 **2014년05월19일**
- (86) 국제출원번호 **PCT/EP2012/004421**
- (87) 국제공개번호 **WO 2013/056852**
국제공개일자 **2013년04월25일**
- (30) 우선권주장
11008467.0 2011년10월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
녹손 파르마 아게
독일 베를린, 디-10589, 막스-도른-스트라세 8-10
- (72) 발명자
페르쉬케이 웨르너
독일 베를린 디-13359 위예제네르 스트라세 30
- 셀 시몬**
독일 베를린 디-10119 부루넨스트라세 186
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
신동인

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 **글루카곤 결합형 핵산**

(57) 요약

본 발명은 A형 핵산분자, B형 핵산분자 및 C형 핵산분자를 포함하는 군으로부터 선택되는, 글루카곤 결합가능한 핵산분자에 관한 것이다.

대표도 - 도1

Compound	nt.	Sequence: 5'->3'	Comp. (APM)	FD (APM) K _d (nM)	FD (SPM) K _d (nM)	CHO ₂ GR IC ₅₀ (nM)
257-E1-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<	143		
257-E4-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTATGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<<			
257-F4-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<			
257-B3-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<<			
257-D3-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<<			
257-E4-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	=	124		
257-E1-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	=	137	179	500-1000
257-C4-001	47	GCATTCGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<<			
257-C1-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<			
257-B2-001	47	GCACGCGGAAATGCGGCTAGGTGGAAGGAACTGAGCAGTGC	<			

nt.: number of nucleotides; any of G, C, T and A is a 2'-deoxynucleotide;
APM: aptamer; SPM: Spiegelmer;
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif.

Fig. 1

Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were tested as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 257-E1-001 as reference.
= similar binding affinity as 257-E1-001; < weaker binding affinity than 257-E1-001; << much weaker binding affinity than 257-E1-001.
FD(APM): Dissociation constant K_d of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon.
FD(SPM): Dissociation constant K_d of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated L-glucagon or competition with non-biotinylated L-glucagon.
CHO₂ GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation.

(72) 발명자

바터 악셀

독일 베를린 디-13467 힐만스트라세 18비

부크너르 클라우스

독일 베를린 디-14197 아스만샤우서 스트라세 3

매쉬 크리스티안

독일 베를린 디-13509 에른스트 스트라세 27

클루스만 스벤

독일 베를린 디-10585 트라술 스트라세 1

(30) 우선권주장

11008473.8 2011년10월21일

유럽특허청(EPO)(EP)

12000107.8 2012년01월10일

유럽특허청(EPO)(EP)

PCT/EP2012/000089 2012년01월10일

유럽특허청(EPO)(EP)

특허청구의 범위

청구항 1

A형 핵산분자, B형 핵산분자 및 C형 핵산분자를 포함하는 군으로부터 선택되는, 글루카곤 결합가능한 핵산분자.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 핵산 분자는 A형 핵산분자로서 상기 A형 핵산분자는 5' Bn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGn₅GGn₆n₇GGAATCTRRR3' [서열번호: 173] 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 중간 스트레치(여기에서, n₁은 G 또는 rG, n₂는 G 또는 rG, n₃는 G 또는 rG, n₄는 G 또는 rG, n₅는 Y 또는 rT, n₆는 A 또는 rA, n₇는 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, B, K, Y 및 R은 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rT은 리보뉴클레오타이드이다)를 포함하는 핵산분자.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 5' Bn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAR3' [서열번호: 174] 서열 (여기에서, n₁은 G 또는 rG, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 G 또는 rG, n₅은 T 또는 rT, n₆은 A 또는 rA, n₇은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, B, 및 R은 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rT은 리보뉴클레오타이드이다)을 포함하는 핵산분자.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 5' Tn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 175], 5' Tn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAA3' [서열번호: 176], 5' Cn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 177], 및 5' Gn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 178]로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열 (여기에서 n₁은 G 또는 rG, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 G 또는 rG, n₅은 T 또는 rT, n₆은 A 또는 rA, n₇은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C은 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rT은 리보뉴클레오타이드이다)을 포함하는 핵산분자.

청구항 5

제 2항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 5' Gn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 178] 뉴클레오타이드서열 (여기에서, n₁은 G 또는 rG, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 G 또는 rG, n₅은 T 또는 rT, n₆은 A 또는 rA, n₇은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C은 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rT은 리보뉴클레오타이드이다)을 포함하는 핵산분자.

청구항 6

제 2항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 5' Cn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 177] 뉴클레오타이드 서열(여기에서, n₁은 G 또는 rG, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 G 또는 rG, n₅은 T 또는 rT, n₆은 A 또는 rA, n₇은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C은 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rT은 리보뉴클레오타이드이다)을 포함하는 핵산분자.

청구항 7

제 2항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 2'-데옥시 리보뉴클레오타이드

드 및 리보뉴클레오티드로 구성되는 핵산분자.

청구항 8

제 2항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 는 5' GrGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 179],

5' GGAAATGrGGAGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 180],

5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 181],

5' GGAAATGGGAGrGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 182],

5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 183],

5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAGGAATCTGAG3' [서열번호: 184],

5' GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 185],

5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 186],

5' GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 187],

5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 188],

5' GrGAAATGrGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 189],

5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 190] 및

5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGrTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 191]로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열(여기에서 임의의 G, A, T 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드이다)을 포함하는 핵산분자.

청구항 9

제 2항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 2' -데옥시 리보뉴클레오티드들로 구성되는 핵산분자.

청구항 10

제 2항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치, 뉴클레오티드 중간 스트레치 및 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치 포함하는(여기에서 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함한다) 핵산분자.

청구항 11

제 2항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치, 뉴클레오티드 중간 스트레치 및 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치를 포함하는 (여기에서 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함한다) 핵산분자.

청구항 12

제 10항 또는 제 11항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅V3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (여기에서, Z₁ 는 G 또는 부재이고, Z₂ 는 S 또는 부재이고, Z₃는 V 또는 부재이고, Z₄ 는 B 또는 부재이고, Z₅ 는 B 또는 부재이고, Z₆는 V 또는 부재이고, Z₇ 는 B 또는 부재이고, Z₈ 는 V 또는 부재이고, Z₉는 V 또는 부재이고, Z₁₀ 는 B 또는 부재이고, Z₁₁ 는 S 또는 부재이고 Z₁₂는 C 또는 부재이다) 핵산분자.

청구항 13

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 {여기에서, (a) Z₁는 G, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이고 Z₁₂는 C이거나 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 C이거나 또는 (c) Z₁는 G, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재인 것; 바람직하게는, (a) Z₁는 G, Z₂는 C, Z₃는 R, Z₄는 B, Z₅는 Y, Z₆는 R, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 V, Z₁₀는 Y, Z₁₁는 G이며 Z₁₂는 C이거나 또는 (b) Z₁는 부재이며, Z₂는 C, Z₃는 R, Z₄는 B, Z₅는 Y, Z₆는 R, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 V, Z₁₀는 Y, Z₁₁는 G이며 Z₁₂는 C이거나 또는; (c) Z₁는 G, Z₂는 C, Z₃는 R, Z₄는 B, Z₅는 Y, Z₆는 R, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 V, Z₁₀는 Y, Z₁₁는 G이며 Z₁₂는 부재이다} 핵산분자.

청구항 14

제 13항에 있어서, (a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCACTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCACTGA3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (c) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCAGTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' TCACTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (d) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCACTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTACTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (e) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGCTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (f) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGCCAG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' TCGGCGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산분자.

청구항 15

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 {여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재인 것, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆G3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 S, Z₇는 B, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이며, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 S, Z₇는 B, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이며, Z₁₂는 부재이거나 또는 (c) Z₁는 부재이며, Z₂는 부재이며, Z₃는 V, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 S, Z₇는 B, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재이다} 핵산분자.

청구항 16

제 15항에 있어서,

(a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGCGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTGCGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGCGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는

5' CCGCGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (c) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GGGCCG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CGGCC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (d) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGCCG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CGGCGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (e) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GAGCGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CCGCTC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (f) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CCACGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (g) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGTCG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CGACGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산분자.

청구항 17

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이고 Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (c) Z₁는 부재이고 Z₂는 부재이고 Z₃는 부재이고 Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이고 Z₁₂는 부재인 것, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆G3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 V, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 G, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 V, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 G, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 G, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 B, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이다}, 핵산분자.

청구항 18

제 17항에 있어서, (a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GGCGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CCGCC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는 (b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GGCGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CCGCC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산분자.

청구항 19

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆G3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 G, Z₅는 Y, Z₆는 G, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 C, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 G, Z₅

는 Y, Z₆ 는 G, Z₇는 Y, Z₈ 는 R, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는
(c) Z₁는 부재이고 Z₂는 부재이고 Z₃ 는 부재이고 Z₄는 부재이고 Z₅ 는 Y, Z₆ 는 G, Z₇는 Y, Z₈ 는 R, Z₉는 C, Z₁₀ 는 부재이고 Z₁₁ 는 부재이고 Z₁₂는 부재이다}, 핵산분자.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCGG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CCGC3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산분자.

청구항 21

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅V3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅는 B, Z₆ 는 V, Z₇는 B, Z₈ 는 V, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는, (b) Z₁는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅ 는 B, Z₆ 는 V, Z₇ 는 B, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는, (c) Z₁는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅ 는 부재이고, Z₆ 는 V, Z₇ 는 B, Z₈ 는 V, Z₉는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅G3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅는 S, Z₆ 는 S, Z₇는 S, Z₈ 는 S, Z₉는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나; 또는, (b) Z₁는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅ 는 S, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는, (c) Z₁는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅ 는 부재이고, Z₆ 는 S, Z₇는 S, Z₈ 는 S, Z₉는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂는 부재이다}, 핵산분자.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' GCG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CGC3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산분자.

청구항 23

제 10항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅V3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅는 S, Z₆ 는 V, Z₇ 는 B, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는, (b) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅ 는 부재이고, Z₆ 는 V, Z₇ 는 부재이고, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는, (c) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅ 는 부재이고, Z₆ 는 부재이고, Z₇ 는 B, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재이거나; 또는, (d) Z₁ 는 부재이고, Z₂ 는 부재이고, Z₃ 는 부재이고, Z₄ 는 부재이고, Z₅ 는 부재이고, Z₆ 는 부재이고, Z₇ 는 부재이고, Z₈ 는 부재이고, Z₉ 는 부재이고, Z₁₀ 는 부재이고, Z₁₁ 는 부재이고, Z₁₂ 는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅G3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁ 는 부재이고,

Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 부재이고, Z_5 는 부재이고, Z_6 는 G, Z_7 는 C, Z_8 는 부재이고, Z_9 는 부재이고, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나; 또는, (b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 부재이고, Z_5 는 부재이고, Z_6 는 부재이고, Z_7 는 부재이고, Z_8 는 부재이고, Z_9 는 부재이고, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이다}, 핵산분자.

청구항 24

제 2항 내지 제 6항 및 9항 내지 23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 6 및 서열번호 7로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 6 및 서열번호: 7으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성을 갖는 핵산 분자; 또는 서열번호: 6 및 서열번호: 7으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성을 갖는 핵산 분자.

청구항 25

제 2항 내지 제 8항 및 10항 내지 23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성을 갖는 핵산 분자; 또는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성을 갖는 핵산 분자.

청구항 26

제 1항에 있어서, 상기 핵산 분자는 B형 핵산분자로서, 상기 B형 핵산분자는 29 내지 32개 뉴클레오티드 중간 스트레치를 (여기에서 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5' -AKGAR_{n1}KGTTGSGYAWAn₂RTTCGn₃TTGGAn₄TCn₅3' [서열번호: 197],

5' -AGAAGGTTGGTAAGTTTCGGTTGGATCTG-3' [서열번호: 198],

5' -AGAAGGTCGGTAAGTTTCGGTAGGATCTG-3' [서열번호: 199],

5' -AGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 200],

5' -AGGAAAGGTTGGTAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 201] 및

5' -AGGAAGGTTGGTAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 202]으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n_1 은 A 또는 rA, n_2 은 G 또는 rG, n_3 은 G 또는 rG, n_4 은 T 또는 rU, n_5 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, K, Y, S, W 및 R 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드이며, 임의의 rG, rA 및 rU 은 리보뉴클레오티드이다) 포함하는 핵산분자.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5' AGGAAn1GGTTGGTAAAn2GTTTCGn3TTGGAn4TCn53' [서열번호: 203]의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, (여기에서, n_1 은 A 또는 rA, n_2 은 G 또는 rG, n_3 은 G 또는 rG, n_4 은 T 또는 rU, n_5 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드이며, 임의의 rG, rA 및 rU 은 리보뉴클레오티드이다) 핵산분자.

청구항 28

제 26항 또는 제 27항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 2' -데옥시 리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드로 구성되는 핵산분자.

청구항 29

제 26항 내지 28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5'

AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 204],

5' AGGAAAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 205],

5' AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 206],

5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 207],

5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTC3' [서열번호: 208],

5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 209],

5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 210] 및

5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGrGTTGGArUTCrA3' [서열번호: 211]으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, (여기에서, 임의의 G, A, T, 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오타이드이며, 임의의 rG, rA 및 rU 은 리보뉴클레오타이드이다) 핵산 분자.

청구항 30

제 26항 또는 제 27항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치는 2' -데옥시 리보뉴클레오타이드들로 구성되는 핵산 분자.

청구항 31

제 26항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치, 뉴클레오타이드 중간 스트레치 및 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치를 포함하는, (여기에서 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 3 내지 9개 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 3 내지 10개 뉴클레오타이드를 포함한다) 핵산 분자.

청구항 32

제 26항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로, 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치, 뉴클레오타이드 중간 스트레치 및 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치를 포함하는, (여기에서 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 3 내지 9개 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 3 내지 10개 뉴클레오타이드를 포함한다) 핵산 분자.

청구항 33

제 31항 또는 제 32항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ Z₁₀Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, (여기에서, Z₁ 는 G 또는 부재이고, Z₂ 는 S 또는 부재이고, Z₃는 R 또는 부재이고, Z₄ 는 B 또는 부재이고, Z₅ 는 B 또는 부재이고, Z₆는 S 또는 부재이고, Z₇ 는 S 또는 부재이고, Z₈ 는 V 또는 부재이고, Z₉는 V 또는 부재이고, Z₁₀ 는 K 또는 부재이고, Z₁₁ 는 M 또는 부재이고 Z₁₂는 S 또는 부재이다) 핵산 분자.

청구항 34

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ Z₁₀Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z₁ 는 C, Z₂는 G, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 K, Z₁₁ 는 M 이며 Z₁₂는 S이거나; 또는 (b) Z₁는 부재이며, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇는 S, Z₈는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 M이며 Z₁₂는 S이거나, 또는 (c) Z₁ 는 C, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 M이며 Z₁₂는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅GAG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTCZ₇Z₈Z₉ Z₁₀Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a)

Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 G이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 G이거나, 또는 (c) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 부재이다}, 핵산 분자.

청구항 35

제 34항에 있어서, (a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' CGACTCGAG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTCGAGTCG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는, (b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' CGGCTCGAG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTCGAGTCG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 36

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M 이며 Z_{12} 는 부재이거나; 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M이며 Z_{12} 는 부재이다} 핵산 분자.

청구항 37

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ GAG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CTCZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것, 바람직하게는, Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다}, 핵산 분자.

청구항 38

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부

재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것}, 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTSZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다}, 핵산 분자.

청구항 39

제 38항에 있어서, (a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $GTCGAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTCGAC3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는, (b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $TGCGAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTCGCA3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는, (c) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $GGCCAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTGGCC3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는, (d) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $GCCGAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTCGGC3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나; 또는, (e) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $CTCGAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTCGAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 40

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것}, 바람직하게는, 여기에서 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다} 핵산분자.

청구항 41

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드

티드 서열을 포함하는, {여기에서, (a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다) 핵산분자.

청구항 42

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ SAK3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, {여기에서, Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것}, 또는 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6$ GAG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치는 5' CTCZ₇Z₈Z₉ $Z_{10}Z_{11}Z_{12}$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는, {여기에서, Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다} 핵산 분자.

청구항 43

제 26항 내지 제 28항 및 제 30항 내지 제 42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호: 59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호: 59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성;을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호: 59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성을 갖는 핵산 분자.

청구항 44

제 26항 내지 제 29항 및 제 31항 내지 제 42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성을 갖는 핵산 분자; 또는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성을 갖는 핵산 분자.

청구항 45

제 1항에 있어서, 상기 핵산 분자는 C형 핵산분자로서, 상기 C형 핵산분자는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성을 갖는 핵산 분자; 또는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성을 갖는 핵산 분자.

청구항 46

제 1항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자의 뉴클레오티드 또는 상기 핵산을 형성하는 뉴클

레오티드는 L형-뉴클레오티드인 핵산 분자.

청구항 47

제 1항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 L형-핵산 분자인 핵산 분자.

청구항 48

제 1항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 그 결합 부위가 L형-뉴클레오티드인 글루카곤과 결합가능한 하나 이상의 결합 부위를 포함하는 핵산 분자.

청구항 49

제 1항 내지 제 48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 글루카곤에 의하여 매개되는 활성 길항제인 핵산 분자.

청구항 50

제 1항 내지 제 49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 GIP와 결합가능한 핵산 분자.

청구항 51

제 1항 내지 제 50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 GIP에 의하여 매개되는 활성 길항제인 핵산 분자.

청구항 52

제 1항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 변형기를 포함하며, 상기 변형기를 포함하는 핵산 분자의 유기체로부터의 배출 속도는 변형기를 포함하지 않는 핵산과 비교하여 보다 감소되는 핵산 분자.

청구항 53

제 1항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자는 변형기를 포함하며, 상기 변형기를 포함하는 핵산 분자는 변형기를 포함하지 않는 핵산과 비교하여 보다 유기체에서 증가된 체류 시간을 갖는 핵산 분자.

청구항 54

제 52항 또는 제 53항에 있어서, 상기 변형기는 생분해성 및 비-생분해성 변형기를 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는, 상기 변형기는 폴리에틸렌 글리콜, 선형 폴리에틸렌글리콜, 쇄상 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시에틸 전분, 캡티드, 단백질, 다당체, 스테롤, 폴리옥시프로필렌, 폴리옥시아미데이트 및 폴리 (2-히드록시에틸)-L-글루타민)을 포함하는 군으로부터 선택되는 핵산 분자.

청구항 55

제 54항에 있어서, 상기 변형기는 직쇄형 또는 쇄상 폴리에틸렌글리콜으로 구성된 폴리에틸렌글리콜 기이며, 여기에서, 바람직하게는, 상기 폴리에틸렌글리콜 기의 분자량은 약 20,000 내지 120,000 Da 범위, 보다 바람직하게는, 약 30,000 내지 80,000 Da 범위, 가장 바람직하게는 약 40,000 Da인 핵산 분자.

청구항 56

제 54항에 있어서, 상기 변형기는 히드록시에틸 전분이며, 여기에서, 바람직하게는, 상기 히드록시에틸 전분의 분자량은 약 50 kDa 내지 1000 kDa, 보다 바람직하게는, 약 100 kDa 내지 700 kDa, 가장 바람직하게는 300 kDa 내지 500 kDa 범위인 핵산 분자.

청구항 57

제 52항 내지 제 56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형기는 링커를 통하여 상기 핵산 분자에 부착되며, 여기에서 바람직하게는, 상기 링커는 생분해성 링커인 핵산 분자.

청구항 58

제 52항 내지 제 56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형기는 핵산 분자의 5' -측 뉴클레오티드 및/또는 3' -측 뉴클레오티드에 결합 및/또는 핵산 분자의 5' -말단 뉴클레오티드 및 3' -말단 뉴클레오티드 사이의 핵산의 뉴클레오티드에 결합된 핵산 분자.

청구항 59

제 52항 내지 제 58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기체는 동물 또는 인체, 바람직하게는, 인체인 핵산 분자.

청구항 60

질병 또는 장애 또는 고글루카곤혈 증의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자.

청구항 61

제 60항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 당뇨, 당뇨합병증 및 당뇨상태로 구성된 군으로부터 선택되는 핵산 분자.

청구항 62

제 61항에 있어서, 상기 당뇨는 1형 당뇨, 2형 당뇨 및 임신성 당뇨로 구성된 군으로부터 선택되는 핵산 분자.

청구항 63

제 62항에 있어서, 상기 당뇨합병증 또는 당뇨상태는 동맥경화증, 관상동맥질환, 당뇨성 족부질환, 당뇨망막병증, 증식성 당뇨망막병증, 당뇨병성황반부종, 당뇨병성 초자체망막증, 증식성 당뇨병성 초자체망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신경병증, 당불내성, 심장 질환, 고혈압, 고콜레스테롤증, 내당능장애, 발기 부전, 인슐린 저항성, 신부전증, 대사증후군, 비-알콜성 지방간 질환, 섬유화증 동반 또는 비동반성 비알콜성 지방간염, 말초 혈관계 질환, 포도당 민감성 감소증, 인슐린 민감성 감소증, 비만, 간 지방증, 과혈당증, 당뇨-수반 혈관염, 당뇨성 케톤산증, 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수, 체중감소성 과사용해성 이동성 흥반, 빈혈증, 정상응고 기능 및 신경정신계 증상하 정맥혈전증으로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨합병증 또는 당뇨상태인 핵산 분자.

청구항 64

제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 및 임의적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제, 약학적으로 허용가능한 담체 및 추가적 약학적 활성화제를 포함하는 군으로부터 선택되는 추가적인 구성요소를 함유하는 약학조성물.

청구항 65

제 64항에 있어서, 상기 약학 조성물은 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)를 포함하는 약학조성물.

청구항 66

약제 제조를 위한 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 용도.

청구항 67

제 66항에 있어서, 상기 약제는 인체용 약제 또는 수의학적 약제에서의 용도인 용도.

청구항 68

진단용 수단 제조를 위한 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 용도.

청구항 69

제 66항에 있어서, 상기 약제는 당뇨, 당뇨합병증 및 당뇨상태로 구성된 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애;

또는 고글루카곤혈 증의 치료 및/또는 예방을 위한 용도.

청구항 70

제 69항에 있어서, 상기 당뇨병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 및 임신성 당뇨병으로 구성된 군으로부터 선택되는 핵산 분자.

청구항 71

제 69항에 있어서, 상기 당뇨병합병증 또는 당뇨병상태는 동맥경화증, 관상동맥질환, 당뇨병 족부질환, 당뇨병망막병증, 증식성 당뇨병망막병증, 당뇨병성황반부종, 당뇨병성 초자체망막증, 증식성 당뇨병성 초자체망막증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 심장 질환, 고혈압, 고콜레스테롤증, 내당능장애, 발기 부전, 인슐린 저항성, 신부전증, 대사증후군, 비-알콜성 지방간 질환, 섬유화증 동반 또는 비동반성 비알콜성 지방간염, 말초혈관계 질환, 포도당 민감성 감소증, 인슐린 민감성 감소증, 비만, 간 지방증, 과혈당증, 당뇨병-수반 혈관염, 당뇨병 케톤산증, 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수, 체중감소성 과사용해성 이동성 홍반, 빈혈증, 정상응고 기능 및 신경정신계 증상하 정맥혈전증으로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨병합병증 또는 당뇨병상태인 선택되는 핵산 분자.

청구항 72

제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 및 글루카곤 및/또는 GIP와의 복합체(바람직하게는, 상기 복합체는 결정성 복합체임).

청구항 73

글루카곤 및/또는 GIP의 탐지를 위한 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 용도.

청구항 74

하기 단계를 포함하는 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 길항제를 스크리닝하는 방법:

- (a) 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 후보 길항제를 제공하는 제 1단계;
- (b) 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 제공하는 제 2단계;
- (c) 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 길항제 존재하에 신호를 제공하는 시험계를 제공하는 제 3단계; 및
- (d) 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 상기 후보 길항제가 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 길항제인지 여부를 결정하는 제 4단계.

청구항 75

제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하는 글루카곤 탐지를 위한 키트.

청구항 76

하기 단계를 포함하는 시료중 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 탐지하는 방법:

- (a) 포획용 탐침 및 탐지용 탐침을 제공하는 제 1단계(여기에서 상기 포획용 탐침은 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 제 1차 부분과 최소한 부분적으로 상보적이며 상기 탐지용 탐침은 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 제 2차 부분과 최소한 부분적으로 상보적이거나; 또는 호환적으로, 상기 포획용 탐침은 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 제 2차 부분과 최소한 부분적으로 상보적이며 상기 탐지용 탐침은 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자의 제 1차 부분과 최소한 부분적으로 상보적임);
- (b) 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하거나 또는 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함할 것으로 추측되는 시료에 상기 포획용 탐침 및 탐지용 탐침을 각각 별도로 또는 조합하여 첨가하는 제 2단계;
- (c) 상기 포획용 탐침 및 탐지용 탐침이 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 이의

일부분과 동시에 또는 임의의 순서대로 연속적으로 반응을 하도록 허용하는 제 3단계;

(d) 임의적으로, 상기 포획용 탐침이 상기 (a)단계에서 제공된, 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자와 혼성화되는지 여부를 탐지하는 제 4단계; 및

(e) 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자, 상기 포획용 탐침 및 탐지용 탐침으로 구성된 상기 (c) 단계에서 형성된 복합체를 탐지하는 제 5단계.

청구항 77

제 76항에 있어서, 상기 탐지용 탐침은 탐지용 수단을 포함하고 및/또는 상기 포획용 탐침은 지지체, 바람직하게는, 고상 지지체에 고정된 방법.

청구항 78

제 76항 또는 제 77항에 있어서,

상기 (c) 단계에서 형성된 복합체의 일부가 아닌 임의의 탐지용 탐침이 상기 (e) 단계에서 복합체의 일부인 탐지용 탐침만이 탐지되도록 반응에서 제거되는 방법.

청구항 79

제 76항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (e) 단계는 제 1항 내지 제 59항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 및 이의 일부의 존재 또는 부재시 상기 포획용 탐침 및 탐지용 탐침이 혼성화되는 경우에서의 탐지 수단에 의하여 발생하는 신호들을 상호 비교하는 단계를 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 글루카곤(glucagon)에 결합하는 핵산, 약제(medicament), 진단제(diagnostic agent), 검출제(detecting agent) 제조를 위한 이의 개개 용도, 상기 핵산을 함유한 조성물, 상기 핵산을 함유한 복합체(complex) 상기 핵산 분자를 이용한 글루카곤 매개 활성 길항제 (antagonist)의 탐색 방법 (a method for screening) 및 상기 핵산 분자를 탐지하는 탐지방법(a method for the detection)에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 진성 당뇨병 (Diabetes mellitus, 약어 DM)은 전세계적으로 급증하는 질환으로서(특히, 아시아), 이 질환은 주로 2형 진성 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, 약어 DM2)으로 발명된다. 미국에서의 데이터 상에, 1990년에 4.9%이었던 반면에 2001년에 18 세 이상 인구중 7.9%가 당뇨병으로 진단되었다. 이러한 발병율은 연령 및 체질량 지수(body mass index)와 깊이 관련되어 있다. 통계학적 모델에서 미국에서 2000년에 태어난 남아중 당뇨병으로 진행할 확률은 33%이며, 여아는 보다 높은 39%로 나타났다. 동일한 실험 모델에서, 이러한 남아는 9년, 여아는 12년의 생존기간이 소실됨을 예측하였다. 비만, 육체적 운동 부족과 같은 주요한 위험인자는 잘 알려져 있으나, 이들을 유도하기는 가장 어려운 것으로 밝혀졌다. 보다, 긴급하게 DM2를 치료하기에 적합한 새로운 치료제 개발이 시급하게 되었다. 가장 이상적인 약물은 혈당을 강하시킬 뿐만 아니라 체중 유지 및 중성지방의 감소도 달성되어야 한다.

[0003] 몇몇 혈당강하제(anti-hyperglycemic agents)들이 현재 사용됨에도 불구하고, 기존 약물과 상이한 약리기전을 갖는 신규 약물에 대한 개발요구가 존재한다. 현존 약물들은 종종 시간이 경과시에 효과가 없거나 덜 효과적으로 작용하고 또는 상당한 부작용을 수반한다. 이러한 2가지 부작용으로는 특히, 공통적이고, 충격적이며 잠재적으로 해로운 체중 증가 및 저혈당증이다. 예외적인 약물로는 메트포르민 (metformin) 및 아카르보스 (acarbose)를 들 수 있다. 그러나, 이들은 전형적으로 DM2의 초기 또는 보다 경증 상태에서만 사용되며 제한된 유효성을 나타내며, 빈번하게 위장관 부작용을 나타낸다. 추가적으로, 당뇨병의 메트포르민 (metformin) 치료법

은 치명적인 락트산 혈증 (lactic acidosis), 특히 만성 신부전 및 심부전증 노인환자에서 발생할 위험성을 수반한다.

[0004] 고전적인 치료제 이외에, 지난 최근 수세기 동안 새로운 약물들이 시장에 진입했다. 그러나, 이러한 대부분의 약물들은 중등 정도의 유효성 또는 특히 목표 인구들에게 관심있는 부작용 등의 이유로 그 사용이 제한되어 왔다. 글루카곤-유사 펩티드(glucagon-like peptide, 약어 GLP-1) 유사체 {인크레틴(cretins)으로도 지칭됨} 또는 GLP-1-분해 효소인 디펩티딜(Dipeptidyl)-펩티다제(Peptidase)-4 (약어 DPPIV) 저해제들이 다른 약물들이 혈당 강하 작용면에서 효과가 없으며 중등 정도의 유효성만 나타내는 경우에 승인된 유일한 약물들이다. 그러나, 인크레틴 (cretins)의 주사제 형태는 적어도 유리한 체중-변화 프로파일(weight-change profile)의 장점을 갖는다고 알려져 있다 (Amori, Lau et al. 2007). 이러한 약물들에 의한 치료법은 통상적으로 금식후 고혈당증(fasting hyperglycemia)을 방지하기 위해서 장기간-유지형 인슐린(long-lasting insulin)의 주사제가 요구된다. 또 다른 비교적 새로운 약물 종류인 PPAR-작용제(agonists)로서 작용하는 티아졸리딘디온(thiazolidinediones) 약물은 이들의 심혈관계 부작용과 관련된 문제점이 도출되었으며, 이는 로시글리타존(rosiglitazone)에 대한 유럽(EMA 2010)에서의 시판허가 중지 및 미국 (FDA 2011)에서의 보다 통제된 처방 규제로 이어졌다. 이러한 문제점들은 로시글리타존의 심부전증 (heart failure), 심근경색증 (myocardial infarction) 및 심부전에 의한 사망이 수반되면서 촉발되었다 (Nissen and Wolski 2007). 또 다른 약물 종류로서, 트로글리타존(troglitazone)은 약물-유도성 간손상 (drug-induced liver injury)에 기인하여 시장에서 퇴출되었다. 3번째 티아졸리딘디온계 약물인 피오글리타존 (pioglitazone)도 시판약물이 (상표명; Actos) 방광암 (bladder cancer) 위험성이 제기된 연구 결과로 인하여 프랑스에서의 시판이 중지되었다 (Takeda press release, July 11, 2011).

[0005] 다수의 현재 사용중 약물들이 인슐린(insulin) 자체 또는 인슐린 활성의 상대적 결핍에 주목되고 있으나, 다수의 연구들은 적어도 인슐린 결핍증(insulin deficiency) 또는 인슐린 저항성(insulin resistance)과 함께 부적합한 높은 글루카곤 (glucagon) 수준 현상으로 특징되는 2개-호르몬성 장애 (bi-hormonal disorder)라는 개념이 제시되었다 (Jiang and Zhang 2003).

[0006] 글루카곤은 인슐린과 유사하게, 췌장에서 생산되나 말초조직, 특히 간에서 상반된 효과를 나타내는 호르몬이다. 여기에서, 식사 사이에 혈중 포도당 수준을 안정화시키기 위하여 주로 포도당신생(gluconeogenesis) 및 글리코겐 분해 (glycogenolysis)를 유도한다.

[0007] 당뇨병 환자들의 대다수에서, 혼합식사(mixed meal) 또는 탄수화물 섭취후에 순환하는 글루카곤 수준의 역설적인 증가현상이 보고되었다 (Ohneda, Watanabe et al. 1978). 이는 DM에서의 미세혈관 합병증(micro-) 및 거대혈관 합병증(macrovascular complications)의 병리생리학에 중요한 역할을 수행하는 증가된 식후 혈중 포도당 수준에 중요한 기여를 하는 것으로 보인다 (Gin and Rigalleau 2000).

[0008] 따라서, 상이한 접근법에 의한 글루카곤 작용의 차단법이 광범위하게 연구되어 왔다. 다양한 펩티딜 (peptidyl) 및 비-펩티딜 (non-peptidyl) 형 소분자 (small-molecule) 글루카곤 수용체 길항제들이 보고되었다 (Jiang and Zhang 2003). 글루카곤 수용체에 대한 약간 낮은 친화력을 갖는 몇가지 이러한 소분자 길항제들은 동물 실험 모델에서 금식후 혈당을 낮추거나 또는 외생적 글루카곤-유도성 혈당 상승을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 비-펩티딜 (non-peptidyl)성 소분자 글루카곤 수용체 길항제는 농도의존적으로 인체에서 간 포도당 생성 및 혈당의 글루카곤-유도성 혈당 상승을 차단하는 것으로 밝혀졌다 (Petersen and Sullivan 2001). 보다 최근에는, 안티센스 올리고뉴클레오티드(antisense oligonucleotides)에 의한 db/db-마우스(mice)에서의 글루카곤 수용체 발현의 감소효과가 저혈당증(hypoglycaemia) 발병이 없이 혈당, 유리 지방산 및 중성지방의 감소 현상을 초래했다 (Liang, Osborne et al. 2004). 이러한 효과는 DM2 환자에게 이상적일 것이다.

[0009] 이외에도, 글루카곤 수용체 녹-아웃 마우스(knock-out mice)는 생존하고 경증 저혈당, 개선된 포도당 내성 및

상승된 글루카곤 수준을 나타냈다. 또한 이들은 식이-유도 비만(diet-induced obesity)에 저항성을 나타내고 (Conarello, Jiang et al. 2007), β -세포(cell) 검약(sparing) 면에서 유리할 수 있는 높은 인슐린 민감성을 나타냈다 (Sorensen, Winzell et al. 2006). 그러나, 글루카곤 수용체 녹-아웃 마우스(knock-out mice)는 스트렙토조토신(streptozotocin)-유도성(induced) “1형 당뇨병 표현형(type 1 diabetes phenotype)”에 저항성을 나타냈다, 즉, 이들은 공복시 및 경구 및 복강내 포도당 내성 실험(oral and intraperitoneal glucose tolerance tests)상에서 정상혈당을 나타냈다 (Lee, Wang et al. 2011).

[0010] 글루카곤 자체의 단일클론 항체(monoclonal antibodies)에 의한 중화(Neutralization)도 혈당, 중성지방, HbA1c, 및 간 포도당 배출(glucose output)의 급성 및 지연성 감소를 초래함을 나타냈다 (Brand, Rolin et al. 1994; Sorensen, Brand et al. 2006). 그러나, 이들의 잠재적 면역원성때문에, 이들 및 기타 항체들은 DM의 장기간 치료법에 대한 유력한 선택이 될 수는 없을 것이다.

[0011] 필수적으로, 글루카곤 수준/활성을 감소시킴으로서 치료학적 간섭(therapeutic intervention)을 위한 시도들은 글루카곤 길항작용(glucagon antagonism) 개념을 지지하는 다수의 실험 결과를 나타냈으나 충분한 효력을 갖는 화합물 또는 허용가능한 간독성을 갖는 화합물을 개발하지는 못한 실정이다.

[0012] 위액 억제 펩티드(gastric inhibitory peptide, 약어 GIP) 호르몬은 글루카곤 서열과 유사성을 갖는 42개 아미노산을 갖는 긴 펩티드(peptide)로서 이는 십이지장 (duodenum) 및 근위부 공장(proximal jejunum)에 주로 존재하는 K-세포 (cells)로부터 분비된다. 이는 인체에서 영양소 흡수시, 특히, GIP 분비의 가장 강력한 자극제로 알려져 있는 포도당 또는 지방 흡수시에 분비된다.

[0013] GIP 수용체(receptor)는 7개의 막관통 헬릭스 (transmembrane helices)를 갖는 전형적인 G-단백질 결합 수용체 (protein coupled receptor)이다. GIP 수용체 유전자(receptor gene)가 췌장(pancreas), 위(stomach), 소장 (small intestine), 지방조직(adipose tissue), 부신 피질(adrenal cortex), 뇌하수체(pituitary), 심장 (heart), 고환(testis), 상피세포(endothelial cells), 골 세포 (bone cells), 기관(tracheae), 비장(spleen), 흉선(thymus), 폐(lung), 신장(kidney), 갑상선(thyroid) 및 뇌 여러 영역에서 발현되는 것으로 밝혀 졌다.

[0014] GIP 는 용어에서 의미한 바와 같은 인슐린 분비를 유도할 뿐만 아니라 지질(lipid) 항상성(homeostasis)에 중요한 역할을 수행하고 여러 동물 실험 결과에 나타난 바와 같이 비만의 발명에 필수적일 수 있을 것이다 (Asmar 2011): 고지방식이 당뇨병 유도 고령 마우스에 생성된 GIP 수용체 길항제 (receptor antagonist)인 Pro3-GIP을 50일간 일일 투여시에 근육 및 간에서의 감소된 중성지방 수준과 함께, 체중 감소, 축적된 지방세포의 감소, 및 포도당, 당화 헤모글로빈 (glycated hemoglobin) 및 췌장 인슐린 수준의 현격한 개선을 나타냈다. 지방 식이 섭취량의 변화가 없게 나타났다 (McClean, Irwin et al. 2007). 동일한 선상에서, GIP 수용체 녹-아웃 마우스 (receptor knock-out mice)는 비만 악화에 저항성을 나타내고 동일한 고지방 식이를 섭취한 야생형 마우스 (wild-type mic)는 인슐린 저항성과 함께 GIP 과분비 및 내장 및 피하 지방의 극심한 축적 현상을 나타냈다 (Miyawaki, Yamada et al. 2002). 그러나, 경구 포도당 부하(oral glucose load)후 초기 인슐린 반응이 고장나고, 결국 보다 높은 혈당 수준을 초래하였다 (Miyawaki, Yamada et al. 1999). 비만에 대한 GIP 의 기여 관계에 대한 상세한 기술은 어윈(Irwin) 및 플랫 (Flatt)의 최근 문헌 (Irwin and Flatt 2009)에서도 확인할 수 있다.

[0015] 글루카곤과 관련된 서열로서 이와 동일한 유전자로부터 전사되는 되는 기타 펩티드(peptide)로는, (1) 글리센틴(glicentin), (2) 글리센틴-관련 폴리펩티드(glicentin-related polypeptide), (3) 옥신토모듈린(oxyntomodulin), (4) GLP-1 및 이의 활성형태인 GLP-1(7-36) 및 GLP, (5) GLP-2 등을 들 수 있다.

[0016] 추가적으로 관련된 폴리펩티드(polypeptide)로는 펩티드(Prepro vasoactive intestinal peptide(81-122); Prepro-VIP / intestinal peptide PHV-42)을 들 수 있다.

- [0017] 이러한 아미노산 서열의 배열은 도 21에 기재되어 있다.
- [0018] [참고문헌]
- [0019] 본원에서 역으로 지시되지 않는 한, 하기한 참고문헌들은 본원에서 참고로만 인용되고 참고로 인용된 문헌들은 하기와 같다.
- [0020] Altschul S.F., Gish W., et al. (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 215(3):403-10.
- [0021] Altschul S.F., Madden T.L., et al. (1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-402.
- [0022] Amori, R. E., J. Lau, et al. (2007). "Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis." *JAMA* 298(2): 194-206.
- [0023] Asmar, M. (2011). "New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP." *Dan Med Bull* 58(2): B4248.
- [0024] Baribault, H. (2010). "Mouse models of type II diabetes mellitus in drug discovery." *Methods Mol Biol* 602: 135-55.
- [0025] Brand, C. L., B. Rolin, et al. (1994). "Immunoneutralization of endogenous glucagon with monoclonal glucagon antibody normalizes hyperglycaemia in moderately streptozotocin-diabetic rats." *Diabetologia* 37(10): 985-93.
- [0026] Conarello, S. L., G. Jiang, et al. (2007). "Glucagon receptor knockout mice are resistant to diet-induced obesity and streptozotocin-mediated beta cell loss and hyperglycaemia." *Diabetologia* 50(1): 142-50.
- [0027] Dallas-Yang, Q., X. Shen, et al. (2004). "Hepatic glucagon receptor binding and glucose-lowering in vivo by peptidyl and non-peptidyl glucagon receptor antagonists." *Eur J Pharmacol* 501(1-3): 225-34.
- [0028] Damha M.J. and Ogilvie K.K. (1993). "Oligoribonucleotide synthesis. The silyl-phosphoramidite method." *Methods Mol Biol* 20:81-114
- [0029] EMA (2010) "European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim; Anti-diabetes medication to be taken off the market." Press Release Volume, 2 DOI:
- [0030] FDA (2011) "FDA Drug Safety Communication: Updated Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) to Restrict Access to Rosiglitazone-containing Medicines including Avandia, Avandamet, and Avandary." Safety Announcement Volume, DOI:
- [0031] Gin, H. and V. Rigalleau (2000). "Post-prandial hyperglycemia. post-prandial hyperglycemia and diabetes." *Diabetes Metab* 26(4): 265-72.
- [0032] Griffing, G.T., Odeke, S., et al. "Hyperglucagonemia" , <http://emedicine.medscape.com/article/121575-overview>
- [0033] Irwin, N. and P. R. Flatt (2009). "Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications." *Diabetologia* 52(9): 1724-31.
- [0034] Jiang, G. and B. B. Zhang (2003). "Glucagon and regulation of glucose metabolism." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284(4): E671-8.
- [0035] Klussmann S. (2006). *The Aptamer Handbook Functional Oligonucleotides and their Applications*. Edited by S. Klussmann. WILEY-VCH, Weinheim, Germany, ISBN 3-527-31059-2
- [0036] Kusser W. (2000) Chemically modified nucleic acid aptamers for in vitro selections: evolving evolution. *J Biotechnol* 74(1): 27-38.

- [0037] Lee, Y., M. Y. Wang, et al. (2011). "Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice." *Diabetes* 60(2): 391-7.
- [0038] Liang, Y., M. C. Osborne, et al. (2004). "Reduction in glucagon receptor expression by an antisense oligonucleotide ameliorates diabetic syndrome in db/db mice." *Diabetes* 53(2): 410-7.
- [0039] Luo, J., J. Quan, et al. (1998). "Nongenetic mouse models of non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Metabolism* 47(6): 663-8.
- [0040] Mairal T., Ozalp V.C., Lozano SP., et al. (2008) Aptamers: molecular tools for analytical applications. *Anal Bioanal Chem.* 390(4):989-1007
- [0041] McClean, P. L., N. Irwin, et al. (2007). "GIP receptor antagonism reverses obesity, in-sulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293(6): E1746-55.
- [0042] McGinnis S., Madden T.L. et al. (2004) BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis tools. *Nucleic Acids Res.* 32(Web Server issue):W20-5.
- [0043] Miyawaki, K., Y. Yamada, et al. (1999). "Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(26): 14843-7.
- [0044] Miyawaki, K., Y. Yamada, et al. (2002). "Inhibition of gastric inhibitory polypeptide sig-naling prevents obesity." *Nat Med* 8(7): 738-42.
- [0045] Needleman and Wunsch (1970) A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. *J Mol Biol.* 48(3):443-53.
- [0046] Nissen, S. E. and K. Wolski (2007). "Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes." *N Engl J Med* 356(24): 2457-71.
- [0047] Ohneda, A., K. Watanabe, et al. (1978). "Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus." *J Clin Endocrinol Metab* 46(3): 504-10.
- [0048] Pearson and Lipman (1988) Improved tools for biological sequence comparison. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85: 2444
- [0049] Petersen, K. F. and J. T. Sullivan (2001). "Effects of a novel glucagon receptor antag-onist (Bay 27-9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans." *Diabetologia* 44(11): 2018-24.
- [0050] Smith and Waterman (1981), *Adv. Appl. Math.* 2: 482
- [0051] Sorensen, H., C. L. Brand, et al. (2006). "Immunoneutralization of endogenous gluca-gon reduces hepatic glucose output and improves long-term glycemic control in diabetic ob/ob mice." *Diabetes* 55(10): 2843-8.
- [0052] Sorensen, H., M. S. Winzell, et al. (2006). "Glucagon receptor knockout mice display increased insulin sensitivity and impaired beta-cell function." *Diabetes* 55(12): 3463-9.
- [0053] Strowski, M. Z., Z. Li, et al. (2004). "Small-molecule insulin mimetic reduces hypergly-cemia and obesity in a nongenetic mouse model of type 2 diabetes." *Endocri-nology* 145(11): 5259-68.
- [0054] Venkatesan N., Kim S.J., et al. (2003) Novel phosphoramidite building blocks in synthesis and applications toward modified oligonucleotides. *Curr Med Chem* 10(19): 1973-91.
- [0055] Wahid M., Naveed, A.K., et al. (2007) "Hyperglucagonemia a potent threat which can worsen the diabetes mellitus" *Annals of King Edward Medical University Lahore Pakistan* 13(4): 247-251.
- [0056] Wincott F., DiRenzo A., et al. (1995) "Synthesis, deprotection, analysis and purification of RNA and ribozymes." *Nucleic Acids Res.* 23(14):2677-84.

[0057] The features of the present invention disclosed in the specification, the claims and/or the drawings may bothseparately and in any combination thereof be material for realizing the invention in various forms thereof.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0058] 본 발명의 근본적인 해결 과제는 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP과 특이적으로 상호작용하는 수단(mean)을 제공하여 해결가능하며, 여기에서 상기 수단은 당뇨(diabetes), 당뇨병성 합병증(diabetic complication), 당뇨 상태(diabetic condition) 및/또는 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia)의 예방(prevention) 및/또는 치료(treatment)에 적합한 것이다.

과제의 해결 수단

[0059] 본 발명의 해결과제는 본 발명의 첫 번째 측면의 1차 구현예이기도 한 첫 번째 측면인 글루카곤 결합가능한 핵산분자(여기에서 상기 핵산 분자 (nucleic acid molecule)는 A형(type A) 핵산분자(nucleic acid molecule), B형(type B) 핵산분자(nucleic acid molecule) 및 C형(type C) 핵산분자(nucleic acid molecule)를 포함하는 군으로부터 선택되는 것임)에 의하여 해결가능하다.

[0060] 본 발명의 첫 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 2차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 A형(type A) 핵산분자(nucleic acid molecule)이며, 상기 A형(type A) 핵산분자(nucleic acid molecule)는 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)을 포함하며, 여기에서 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5' B_{n1}AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTRRR3' [서열번호(SEQ ID NO): 173] 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁ 은 G 또는 rG, n₂ 는 G 또는 rG, n₃ 는 G 또는 rG, n₄ 는 G 또는 rG, n₅ 는 Y 또는 rT, n₆ 는 A 또는 rA, n₇ 는 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, B, K, Y 및 R 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0061] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 3차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 5' B_{n1}AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAGG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTGAR3' [서열번호: 174] 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁ 은 G 또는 rG, n₂ 은 G 또는 rG, n₃ 은 G 또는 rG, n₄ 은 G 또는 rG, n₅ 은 T 또는 rT, n₆ 은 A 또는 rA, n₇ 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, B, 및 R 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0062] 본 발명의 첫 번째 측면의 3차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 4차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 5' Tn₁AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAGG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 175],

[0063] 5' Tn₁AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAGG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTGAA3' [서열번호: 176],

[0064] 5' Cn₁AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAGG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 177], 및

[0065] 5' Gn₁AAATG_{n2}GAn₃n₄GCTAGG_{n5}GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 178]으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁ 은 G 또는 rG, n₂ 은 G 또는 rG, n₃ 은 G 또는 rG, n₄ 은 G 또는 rG, n₅ 은 T 또는 rT, n₆ 은 A 또는 rA, n₇ 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드

(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0066] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차 및 4차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 5차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 5' Gn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 178] 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁ 은 G 또는 rG, n₂ 은 G 또는 rG, n₃ 은 G 또는 rG, n₄ 은 G 또는 rG, n₅ 은 T 또는 rT, n₆ 은 A 또는 rA, n₇ 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0067] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차 및 4차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 6차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 5' Cn₁AAATGn₂GAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAG3' [서열번호: 177] 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁ 은 G 또는 rG, n₂ 은 G 또는 rG, n₃ 은 G 또는 rG, n₄ 은 G 또는 rG, n₅ 은 T 또는 rT, n₆ 은 A 또는 rA, n₇ 은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0068] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차 및 6차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 7차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide) 및 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)로 구성되는 것이다.

[0069] 본 발명의 첫 번째 측면의 3차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 8차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는

[0070] 5' GrGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 179],

[0071] 5' GGAAATGrGGAGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 180],

[0072] 5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 181],

[0073] 5' GGAAATGGGArGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 182],

[0074] 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 183],

[0075] 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAGGAATCTGAG3' [서열번호: 184]

[0076] 5' GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 185],

[0077] 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 186],

[0078] 5' GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 187],

[0079] 5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 188],

[0080] 5' GrGAAATGrGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 189],

[0081] 5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 190] 및

[0082] 5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 191]으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서 임의의 G, A, T 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rT 은 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

[0083] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차 및 6차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 9차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 2' -데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)들로 구성되는 것이다.

- [0084] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차 및 9차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 10차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 5' → 3' 방향으로 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)를 포함하며; 여기에서
- [0085] 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.
- [0086] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차 및 9차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 11차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 5' → 3' 방향으로 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)를 포함하며; 여기에서
- [0087] 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 1 내지 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.
- [0088] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차 및 11차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 12차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0089] Z₁는 G 또는 부재(absent)이고, Z₂는 S 또는 부재(absent)이고, Z₃는 V 또는 부재(absent)이고, Z₄는 B 또는 부재(absent)이고, Z₅는 B 또는 부재(absent)이고, Z₆는 V 또는 부재(absent)이고, Z₇는 B 또는 부재(absent)이고, Z₈는 V 또는 부재(absent)이고, Z₉는 V 또는 부재(absent)이고, Z₁₀는 B 또는 부재(absent)이고, Z₁₁는 S 또는 부재(absent)이고 Z₁₂는 C 또는 부재(absent)인 것이다.
- [0090] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 13차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0091] a) Z₁는 G, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이고 Z₁₂는 C이거나 또는
- [0092] b) Z₁는 부재이고, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 C이거나 또는
- [0093] c) Z₁는 G, Z₂는 S, Z₃는 V, Z₄는 B, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 V, Z₁₀는 B, Z₁₁는 S이며 Z₁₂는 부재인 것, 바람직하게는,
- [0094] a) Z₁는 G, Z₂는 C, Z₃는 R, Z₄는 B, Z₅는 Y, Z₆는 R, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 V, Z₁₀는 Y, Z₁₁는 G이며 Z₁₂는 C이거나 또는
- [0095] b) Z₁는 부재이며, Z₂는 C, Z₃는 R, Z₄는 B, Z₅는 Y, Z₆는 R, Z₇는 Y, Z₈는 R, Z₉는 V, Z₁₀는 Y, Z₁₁는 G이며 Z₁₂는 C이거나 또는

- [0096] c) Z_1 는 G, Z_2 는 C, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 Y, Z_6 는 R, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 V, Z_{10} 는 Y, Z_{11} 는 G이며 Z_{12} 는 부재인 것이다.
- [0097] 본 발명의 첫 번째 측면의 13차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 14차 구현예로서,
- [0098] a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCACTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는
- [0099] b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCACTGA3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는
- [0100] c) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCAGTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' TCACTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는
- [0101] d) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCACTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CTACTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는
- [0102] e) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGCTGG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' GCAGTGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는
- [0103] f) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGCCAG3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' TCGGCGC3'의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것이다.
- [0104] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 15차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6V3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $BZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0105] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0106] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0107] c) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재이고,
- [0108] 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0109] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0110] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는

부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0111] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재인 것이다.

[0112] 본 발명의 첫 번째 측면의 15차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 16차 구현예로서,

[0113] a) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGCGG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CTGCGC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0114] b) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGCGG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGCGC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0115] c) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GGGCCG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CGGCC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0116] d) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGCCG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGCGC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0117] e) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GAGCGG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGCTC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0118] f) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGTGG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCACGC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는

[0119] g) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGTCG3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CGACGC3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0120] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 17차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6V3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $BZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0121] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이고 Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0122] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0123] c) Z_1 는 부재이고 Z_2 는 부재이고 Z_3 는 부재이고 Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이고 Z_{12} 는 부재인 것,

[0124] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0125] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는

B, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0126] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0127] c) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재인 것이다.

[0128] 본 발명의 첫 번째 측면의 17차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 18차 구현예로서,

[0129] a) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GGCGG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGCC3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는

[0130] b) 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GGCGG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGCC3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것이다.

[0131] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 19차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6V3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $BZ_7Z_8Z_9Z_{10} Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0132] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0133] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B Z_8 는 V, Z_9 는 부재이고, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0134] c) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재인 것,

[0135] 바람직하게는, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10} Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0136] a) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0137] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 부재이고, Z_3 는 부재이고, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 부재이고, Z_{10} 는 부재이고, Z_{11} 는 부재이고, Z_{12} 는 부재이거나 또는

[0138] c) Z_1 는 부재이고 Z_2 는 부재이고 Z_3 는 부재이고 Z_4 는 부재이고 Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이고 Z_{11} 는 부재이고 Z_{12} 는 부재인 것이다.

[0139] 본 발명의 첫 번째 측면의 19차 구현예중 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 20차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCGG3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CCGC3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것이다.

[0140] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측

면의 21차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0141] a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0142] b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 B, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0143] c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 V, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것,

[0144] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆G3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0145] a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 S, Z₆는 S, Z₇는 S, Z₈는 S, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0146] b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 S, Z₆는 S, Z₇는 S, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0147] c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 S, Z₇는 S, Z₈는 S, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것이다.

[0148] 본 발명의 첫 번째 측면의 21차 구현예중 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 22차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' GCG3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CGC3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0149] 본 발명의 첫 번째 측면의 10차, 11차 및 12차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 23차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆V3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' BZ₇Z₈Z₉Z₁₀ Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

[0150] a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 S, Z₆는 V, Z₇는 B, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0151] b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 V, Z₇는 부재이고, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0152] c) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 부재이고, Z₇는 B, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

[0153] d) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 부재이고, Z₇는 부재이고, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것,

[0154] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆G3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal

stretch of nucleotides)는 5' CZ₇Z₈Z₉Z₁₀Z₁₁Z₁₂3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

a) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 G, Z₇는 C, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재이거나 또는,

b) Z₁는 부재이고, Z₂는 부재이고, Z₃는 부재이고, Z₄는 부재이고, Z₅는 부재이고, Z₆는 부재이고, Z₇는 부재이고, Z₈는 부재이고, Z₉는 부재이고, Z₁₀는 부재이고, Z₁₁는 부재이고, Z₁₂는 부재인 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 및 23차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 24차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 6 및 서열번호 7으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열: 또는 서열번호: 6 및 서열번호: 7으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성(identity)을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 6 및 서열번호: 7으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성(homology)을 갖는 핵산 분자를 포함하는 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 및 23차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 25차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열: 또는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성(identity)을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 23, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 158 및 서열번호: 159으로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성(homology)을 갖는 핵산 분자를 포함하는 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 26차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 B형(type B) 핵산분자(nucleic acid molecule)이며, 상기 B형(type B) 핵산분자(nucleic acid molecule)는 29 내지 32개 뉴클레오티드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)을 포함하며, 여기에서 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5' -AKGAR_{n1}KGTTGSYAWAn₂RTTCGn₃TTGGAn₄TCn₅-3' [서열번호: 197],

5' -AGAAGGTTGGTAAGTTTCGGTTGGATCTG-3' [서열번호: 198],

5' -AGAAGGTCGGTAAGTTTCGGTAGGATCTG-3' [서열번호: 199],

5' -AGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 200],

5' -AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 201] 및

5' -AGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 202]으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서, n₁은 A 또는 rA, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 T 또는 rU, n₅은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, C, K, Y, S, W 및 R은 2'-데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rU는 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 26차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 27차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 중간 스트레치는 5' AGGAAn₁GGTTGGTAAAn₂GTTTCGn₃TTGGAn₄TCn₅3' [서열번호: 203]의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기에서, n₁은 A 또는 rA, n₂은 G 또는 rG, n₃은 G 또는 rG, n₄은 T 또는 rU, n₅은 A 또는 rA이며, 임의의 G, A, T, 및 C은 2'-데옥시 리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rU는 리보뉴클레오티드(ribonucleotide)인 것이다.

- [0166] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차 및 27차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 28차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 2' -데옥시 리보뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide) 및 리보뉴클레오타이드(ribonucleotide)로 구성되는 것이다.
- [0167] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차, 27차 및 28차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 29차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는
- [0168] 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 204],
- [0169] 5' AGGAAAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 205],
- [0170] 5' AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 206],
- [0171] 5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 207],
- [0172] 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCG3' [서열번호: 208],
- [0173] 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 209],
- [0174] 5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 210] 및
- [0175] 5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGrGTTGGArUTCrA3' [서열번호: 211],
- [0176] 으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 여기에서, 임의의 G, A, T, 및 C 은 2' -데옥시 리보뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide)이며, 임의의 rG, rA 및 rU 은 리보뉴클레오타이드 (ribonucleotide)인 것이다.
- [0177] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차 및 27차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 30차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)는 2' -데옥시 리보뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide)들로 구성되는 것이다.
- [0178] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차, 27차, 28차, 29차 및 30차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 31차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오타이드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)를 포함하며; 여기에서
- [0179] 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 3 내지 9개 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 3 내지 10개 뉴클레오타이드를 포함하는 것이다.
- [0180] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차, 27차, 28차, 29차 및 30차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 32차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 5' →3' 방향으로 , 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오타이드 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)를 포함하며; 여기에서
- [0181] 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 3 내지 9개 뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 3 내지 10개 뉴클레오타이드를 포함하는 것이다.
- [0182] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차 및 32차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 33차 구현예로서, 상기 뉴클레오타이드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆SAK3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오타이드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' CKVZ₇Z₈Z₉ Z₁₀Z₁₁Z₁₂3' 의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서,

- [0183] Z_1 는 G 또는 부재(absent)이고, Z_2 는 S 또는 부재(absent)이고, Z_3 는 R 또는 부재(absent)이고, Z_4 는 B 또는 부재(absent)이고, Z_5 는 B 또는 부재(absent)이고, Z_6 는 S 또는 부재(absent)이고, Z_7 는 S 또는 부재(absent)이고, Z_8 는 V 또는 부재(absent)이고, Z_9 는 V 또는 부재(absent)이고, Z_{10} 는 K 또는 부재(absent)이고, Z_{11} 는 M 또는 부재(absent)이고 Z_{12} 는 S 또는 부재(absent)인 것이다.
- [0184] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 34차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0185] a) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M 이며 Z_{12} 는 S이거나, 또는
- [0186] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M이며 Z_{12} 는 S이거나, 또는
- [0187] c) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M이며 Z_{12} 는 부재(absent)인 것,
- [0188] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0189] a) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 G이거나, 또는
- [0190] b) Z_1 는 부재이고, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 G이거나, 또는
- [0191] c) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 부재(absent)인 것이다.
- [0192] 본 발명의 첫 번째 측면의 34차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 35차 구현예로서,
- [0193] a) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $CGACTCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGAGTCG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는,
- [0194] b) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $CGGCTCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGAGTCG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.
- [0195] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 36차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0196] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M 이며 Z_{12} 는 부재이거나, 또는

- [0197] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0198] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 M이며 Z_{12} 는 부재인 것이다.
- [0199] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 37차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0200] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0201] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0202] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 K, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것,
- [0203] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0204] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0205] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0206] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것,
- [0207] 바람직하게는, Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이다.
- [0208] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 38차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0209] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0210] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0211] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부

재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것,

- [0212] 바람직하게는, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTSZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0213] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0214] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0215] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이다.
- [0216] 본 발명의 첫 번째 측면의 38차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 39차 구현예로서, 여기에서,
- [0217] a) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $GTCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGAC3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는,
- [0218] b) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $TGCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGCA3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는,
- [0219] c) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $GGCCAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTGGCC3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는,
- [0220] d) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $GCCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGGC3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는,
- [0221] e) 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CTCGAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.
- [0222] 본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 40차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 5' $CKVZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,
- [0223] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0224] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0225] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것,
- [0226] 바람직하게는, 여기에서 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 5'

$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 $5' CTCZ_7Z_8Z_9 Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는

b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는

c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 41차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 $5' Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 $5' CKVZ_7Z_8Z_9 Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는

b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는

c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 31차, 32차 및 33차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 42차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 $5' Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAK3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 $5' CKVZ_7Z_8Z_9 Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것, 또는

상기 뉴클레오티드 1차 말단 스트레치(first terminal stretch of nucleotides)는 $5' Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)는 $5' CTCZ_7Z_8Z_9 Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서,

Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것인 것이다.

본 발명의 첫 번째 측면의 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 및 42차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 43차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호: 59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열: 또는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호: 59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성(identity)을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 50, 서열번호: 54, 서열번호: 58, 서열번호:

59, 서열번호: 88 및 서열번호: 155로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성(homology)을 갖는 핵산 분자를 포함하는 것이다.

[0239] 본 발명의 첫 번째 측면의 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 및 42차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 44차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열: 또는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성(identity)을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 156 및 서열번호: 157로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성(homology)을 갖는 핵산 분자를 포함하는 것이다.

[0240] 본 발명의 첫 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 45차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 C형(type C) 핵산분자(nucleic acid molecule)이며, 상기 C형(type C) 핵산분자(nucleic acid molecule)는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 동일성(identity)을 갖는 핵산 분자, 또는 서열번호: 83; 서열번호: 84, 서열번호: 85, 서열번호: 86, 서열번호: 87, 서열번호: 97 및 서열번호: 102로 구성된 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 85%이상의 상동성(homology)을 갖는 핵산 분자를 포함하는 것이다.

[0241] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 및 45차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 46차 구현예로서, 상기 핵산 분자의 뉴클레오티드 또는 상기 핵산을 형성하는 뉴클레오티드는 L형-뉴클레오티드(L-nucleotides)인 것이다.

[0242] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 및 45차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 47차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 L형-핵산 분자(L-nucleic acid molecule)인 것이다.

[0243] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차 및 47차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 48차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 그 결합 부위가 L형-뉴클레오티드(L-nucleotides)인 글루카곤과 결합가능한 하나 이상의 결합 부위(binding moiety)를 포함하는 것이다.

[0244] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차 및 48차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 49차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 글루카곤에 의하여 매개되는 활성(activity mediated by glucagon) 길항제(antagonist)인 것이다.

- [0245] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 48차 및 49차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 50차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 GIP와 결합가 능한 것이다.
- [0246] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차 및 50차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 51차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 GIP에 의하여 매개되는 활성(activity mediated by glucagon) 길항제(antagonist)인 것이다.
- [0247] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차 및 51차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 52차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 변형기(modification group)를 포함하며, 상기 변형기를 포함하는 핵산 분자의 유기체로부터의 배출 속도(excretion rate)는 변형기를 포함하지 않는 핵산과 비교하여 보다 감소되는 것이다.
- [0248] 본 발명의 첫 번째 측면의 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차 및 51차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 53차 구현예로서, 상기 핵산 분자는 변형기(modification group)를 포함하며, 상기 변형기를 포함하는 핵산 분자는 변형기를 포함하지 않는 핵산과 비교하여 보다 유기체에서 증가된 체류 시간(retention time)을 갖는 것이다.
- [0249] 본 발명의 첫 번째 측면의 52차 및 53차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 54차 구현예로서, 상기 변형기(modification group)는 생분해성(biodegradable) 및 비-생분해성(non-biodegradable) 변형기를 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는, 상기 변형기는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선형 폴리에틸렌글리콜(linear polyethylene glycol), 분지상 폴리에틸렌 글리콜(branched polyethylene glycol), 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch), 펩티드(peptide), 단백질(protein), 다당체(polysaccharide), 스테롤(sterol), 폴리옥시프로필렌(polyoxypropylene), 폴리옥시아미데이트(polyoxyamidate) 및 폴리 (2-히드록시에틸)-L-글루타민인{poly (2-hydroxyethyl)L-glutamine}을 포함하는 군으로부터 선택된 것이다.
- [0250] 본 발명의 첫 번째 측면의 52차 및 53차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 54차 구현예로서, 상기 변형기(modification group)는 생분해성(biodegradable) 및 비-생분해성(non-biodegradable) 변형기를 포함하는 군으로부터 선택되며, 바람직하게는, 상기 변형기는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선형 폴리에틸렌글리콜(linear polyethylene glycol), 분지상 폴리에틸렌 글리콜(branched polyethylene glycol), 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch), 펩티드(peptide), 단백질(protein), 다당체(polysaccharide), 스테롤(sterol), 폴리옥시프로필렌(polyoxypropylene), 폴리옥시아미데이트(polyoxyamidate) 및 폴리 (2-히드록시에틸)-L-글루타민인{poly (2-hydroxyethyl)L-glutamine}을 포함하는 군으로부터 선택된 것이다.
- [0251] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 54차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 제 55차 구현예로서, 상기 변형기는 직쇄형(straight) 또는 분지상(branched) 폴리에틸렌글리콜(PEG)으로 구성된 폴리에틸렌글리콜 기(moiety)

이며, 여기에서, 바람직하게는, 상기 폴리에틸렌글리콜 기의 분자량은 약 20,000 내지 120,000 Da 범위, 보다 바람직하게는, 약 30,000 내지 80,000 Da 범위, 가장 바람직하게는 약 40,000 Da인 것이다.

[0252] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 54차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 제 56차 구현예로서, 상기 변형기는 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch)이며, 여기에서, 바람직하게는, 상기 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch)의 분자량은 약 50 kDa 내지 1000 kDa, 보다 바람직하게는, 약 100 kDa 내지 700 kDa, 가장 바람직하게는 300 kDa 내지 500 kDa 범위인 것이다.

[0253] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 52차, 제 53차, 제 54차, 제 55차, 및 제 56차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 제 57차 구현예로서, 상기 변형기는 링커(linker)를 통하여 상기 핵산 분자에 부착되며, 여기에서 바람직하게는, 상기 링커는 생분해성(biodegradable) 링커인 것이다.

[0254] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 52차, 제 53차, 제 54차, 제 55차, 및 제 56차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 제 58차 구현예로서, 상기 변형기는 핵산 분자의 5' -측 뉴클레오티드(terminal nucleotide) 및/또는 3' -측 뉴클레오티드에 결합(coupled) 및/또는 핵산 분자의 5' -말단 뉴클레오티드(terminal nucleotide) 및 3' -말단 뉴클레오티드 사이의 핵산의 뉴클레오티드에 결합(coupled)된 것이다.

[0255] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 52차, 제 53차, 제 54차, 제 55차, 제 56차, 제 57차 및 제 58차 구현예이기도 한, 본 발명의 첫 번째 측면의 제 59차 구현예로서, 상기 유기체(organism)는 동물(animal) 또는 인체(human body), 바람직하게는, 인체인 것이다.

[0256] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 두 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 두 번째 측면으로서, 질병(disease) 또는 장애(disorder) 또는 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia)의 치료(treatment) 및/또는 예방(prevention)을 위한 방법에 사용하기 위한 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산에 의하여 해결된다.

[0257] 본 발명의 두 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 두 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 질환(disease) 또는 장애(disorder) 는 당뇨(diabetes), 당뇨합병증(diabetic complication) 및 당뇨상태(diabetic condition)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이다.

[0258] 본 발명의 두 번째 측면의 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 두 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 당뇨(diabetes)는 1형 당뇨(type 1 diabetes), 2형 당뇨(type 2 diabetes) 및 임신성 당뇨(gestational diabetes)로 구성된 군으로부터 선택되는 것이다.

[0259] 본 발명의 두 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 두 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 상기 당뇨합병증(diabetic complication) 또는 당뇨상태(diabetic condition)은 동맥경화증(atherosclerosis), 관상동맥질환(coronary artery disease), 당뇨성 족부질환 (diabetic foot disease), 당뇨망막병증(diabetic retinopathy), 증식성 당뇨망막병증 (proliferative diabetic retinopathy), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema), 당뇨병성 초자체망막증(diabetic vitreoretinopathy), 증식성 당뇨병성 초자체망막증 (proliferative diabetic vitreoretinopathy), 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 당불내성 (glucose intolerance), 심장 질환 (heart disease), 고혈압(high blood

pressure), 고콜레스테롤증 (high cholesterol), 내당능장애 (impaired glucose tolerance), 발기 부전 (impotence), 인슐린 저항성 (insulin resistance), 신부전증 (kidney failure), 대사증후군 (metabolic syndrome), 비-알콜성 지방간 질환 (non-alcoholic fatty liver disease), 섬유화증 (fibrosis) 동반 또는 비동반성 비알콜성 지방간염 (non-alcoholic steatohepatitis), 말초혈관계 질환 (peripheral vascular disease), 포도당 민감성 감소증 (reduced glucose sensitivity), 인슐린 민감성 감소증 (reduced insulin sensitivity), 비만 (obesity), 간 지방증 (hepatic steatosis), 과혈당증 (hyperglycaemia), 당뇨-수반 혈관염 (diabetes-associated vascular inflammation), 당뇨병 케톤산증 (diabetic ketoacidosis), 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수 (hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma), 체중감소성 괴사용해성 이동성 홍반 (weight loss necrolytic migratory erythema), 빈혈증 (anemia), 정상응고 기능 및 신경정신계 증상하 정맥혈전증 (venous thrombosis in the presence of normal coagulation function and neuropsychiatric manifestations)으로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨병합병증 (diabetic complication) 또는 당뇨병상태 (diabetic condition)인 것이다.

[0260] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 세 번째 측면의 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 세 번째 측면으로서, 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자 및 임의적으로, 추가적인 구성요소 (constituent)를 함유하는 약학조성물로 해결가능하며, 여기에서 상기 추가적인 구성요소는 약학적으로 허용가능한 부형제 (pharmaceutically acceptable excipient), 약학적으로 허용가능한 담체 (pharmaceutically acceptable carrier) 및 추가적 약학적 활성화제 (further pharmaceutically active agent)를 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0261] 본 발명의 세 번째 측면의 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 세 번째 측면의 2차 구현예로서, 상기 약학 조성물은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체 (pharmaceutically acceptable carrier)를 포함하는 것이다.

[0262] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 네 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면으로서, 약제 (medicament) 제조를 위한 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 용도 (use)로 해결된다.

[0263] 본 발명의 네 번째 측면의 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 2차 구현예로서, 상기 약제는 인체용 약제 (human medicine) 또는 수의학적 약제 (veterinary medicine)에서의 용도 (use)인 것이다.

[0264] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 다섯 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 다섯 번째 측면으로서, 진단용 수단 (diagnostic means) 제조를 위한 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 용도 (use)로 해결된다.

- [0265] 본 발명의 네 번째 측면의 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 3차 구현예로서, 상기 약제는 당뇨(diabetes), 당뇨합병증(diabetic complication) 및 당뇨상태(diabetic condition)으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환(disease) 또는 장애(disorder); 또는 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia)의 치료(treatment) 및/또는 예방(prevention)을 위한 것이다.
- [0266] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 상기 당뇨(diabetes)는 1형 당뇨(type 1 diabetes), 2형 당뇨(type 2 diabetes) 및 임신성 당뇨(gestational diabetes)로 구성된 군으로부터 선택되는 것이다.
- [0267] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 5차 구현예로서, 상기 당뇨합병증(diabetic complication) 또는 당뇨상태(diabetic condition)은 동맥경화증(atherosclerosis), 관상동맥질환(coronary artery disease), 당뇨성 족부질환(diabetic foot disease), 당뇨 망막병증(diabetic retinopathy), 증식성 당뇨망막병증(proliferative diabetic retinopathy), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema), 당뇨병성 초자체망막증(diabetic vitreoretinopathy), 증식성 당뇨병성 초자체 망막증(proliferative diabetic vitreoretinopathy), 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 당불내성(glucose intolerance), 심장 질환(heart disease), 고혈압(high blood pressure), 고콜레스테롤증(high cholesterol), 내당능장애(impaired glucose tolerance), 발기 부전(impotence), 인슐린 저항성(insulin resistance), 신부전증(kidney failure), 대사증후군(metabolic syndrome), 비-알콜성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease), 섬유화증(fibrosis) 동반 또는 비동반성 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis), 말초혈관계 질환(peripheral vascular disease), 포도당 민감성 감소증(reduced glucose sensitivity), 인슐린 민감성 감소증(reduced insulin sensitivity), 비만(obesity), 간 지방증(hepatic steatosis), 과혈당증(hyperglycaemia), 당뇨-수반 혈관염(diabetes-associated vascular inflammation), 당뇨성 케톤산증(diabetic ketoacidosis), 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수(hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma), 체중감소성 괴사용해성 이동성 홍반(weight loss necrolytic migratory erythema), 빈혈증(anemia), 정상응고 기능 및 신경정신계 증상하 정맥혈전증(venous thrombosis in the present of normal coagulation function and neuropsychiatric manifestations)으로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨합병증(diabetic complication) 또는 당뇨상태(diabetic condition)인 것이다.
- [0268] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 여섯 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 여섯 번째 측면으로서, 본 발명의 첫 번째 측면의 1차 내지 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자 및 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP와의 복합체(complex)로 해결된다(바람직하게는, 상기 복합체는 결정성 복합체(crystalline complex)임).
- [0269] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 일곱 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 일곱 번째 측면으로서, 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP의 탐지(detection)를 위한 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 용도(use)로 해결된다.
- [0270] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 여덟 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 여덟 번째 측면으로서, 하기 단계를 포함하는 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 길항제(antagonist)를 스크리닝하는 방법(method for the screening)으로 해결된다:
- [0271] (a) 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성에 대한 후보 길항제(candidate antagonist)를

제공하는 제 1단계;

- [0272] (b) 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자를 제공하는 제 2단계;
- [0273] (c) 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성화에 대한 길항제(antagonist) 존재하에 신호(signal)를 제공하는 시험계(test system)를 제공하는 제 3단계; 및
- [0274] (d) 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성화에 대한 상기 후보 길항제(candidate antagonist)가 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 의하여 매개되는 활성화에 대한 길항제(antagonist)인지 여부를 결정하는 제 4단계.
- [0275] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 아홉 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 아홉 번째 측면으로서, 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자를 포함하는 글루카곤(glucagon) 탐지(detection)를 위한 키트(kit)로 해결된다.
- [0276] 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 본 발명의 열 번째 측면의 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면으로서, 하기 단계를 포함하는 시료(sample) 중 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자를 탐지(detection)하는 방법으로 해결된다:
- [0277] (a) 포획용 탐침(capture probe) 및 탐지용 탐침(detection probe)을 제공하는 제 1단계(여기에서 상기 포획용 탐침(capture probe)은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 제 1차 부분(first part)과 최소한 부분적으로 상보적(complementary)이며 상기 탐지용 탐침(detection probe)은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 제 2차 부분(second part)과 최소한 부분적으로 상보적(complementary)이거나; 또는 호환적으로, 상기 포획용 탐침(capture probe)은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 제 1차 부분(first part)과 최소한 부분적으로 상보적(complementary)이며 상기 탐지용 탐침(detection probe)은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 제 2차 부분(second part)과 최소한 부분적으로 상보적(complementary)이며 상기 탐지용 탐침(detection probe)은 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자의 제 1차 부분(first part)과 최소한 부분적으로 상보적(complementary)임);
- [0278] (b) 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차,

14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자를 포함하거나 또는 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자를 포함할 것으로 추측되는 시료(sample)에 상기 포획용 탐침(capture probe) 및 탐지용 탐침(detection probe)을 각각 별도로 또는 조합하여 첨가하는 제 2단계;

[0279] (c) 상기 포획용 탐침(capture probe) 및 탐지용 탐침(detection probe)이 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자 또는 이의 일부분과 동시에 또는 임의의 순서대로 연속적으로 반응을 하도록 허용하는 제 3단계;

[0280] (d) 임의적으로, 상기 포획용 탐침(capture probe)이 상기 (a)단계에서 제공된, 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자와 혼성화(hybridized)되는지 여부를 탐지하는 제 4단계; 및

[0281] (e) 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자, 상기 포획용 탐침(capture probe) 및 탐지용 탐침(detection probe)로 구성된 상기 (c) 단계에서 형성된 복합체(complex)를 탐지하는 제 5단계.

[0282] 본 발명의 열 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 탐지용 탐침(detection probe)은 탐지용 수단(detection means)을 포함하고 및/또는 상기 포획용 탐침(capture probe)은 지지체(support), 바람직하게는, 고상 지지체(solid support)에 고정된 것이다.

[0283] 본 발명의 열 번째 측면의 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 (c) 단계에서 형성된 복합체의 일부가 아닌 임의의 탐지용 탐침(detection probe)이 상기 (e) 단계에서 복합체의 일부인 탐지용 탐침만이 탐지되도록 반응에서 제거되는 것이다.

[0284] 본 발명의 열 번째 측면의 제 1차, 2차 및 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 상기 (e) 단계는 본 발명의 첫 번째 측면의 1차, 2차, 3차, 4차, 5차, 6차, 7차, 8차, 9차, 10차, 11차, 12차, 13차, 14차, 15차, 16차, 17차, 18차, 19차, 20차, 21차, 22차, 23차, 24차, 25차, 26차, 27차, 28차, 29차, 30차, 31차, 32차, 33차, 34차, 35차, 36차, 37차, 38차, 39차, 40차, 41차, 42차, 43차, 44차, 45차, 46차, 47차, 49차, 50차, 51차, 52차, 53차, 54차, 55차, 56차, 57차, 58차 및 59차 구현예의 어느 하나에 따른 핵산 분자 및 이의 일부의 존재 또는 부재시 상기 포획용 탐침(capture probe) 및 탐지용 탐침(detection probe)이 혼성화되는 경우에서의 탐지 수단(detection means)에 의하여 발생하는 신호(signal)들을 상호 비교하는 단계를 포함하는 것이다.

[0285] 어떠한 이론에도 얽매이지 않고자 하는 바램으로서, 본 발명자들은 본 발명에 따른 핵산이 글루카곤(glucagon)

과 특이적으로 강한 친화력으로 결합하고, 결국, 글루카곤의 이의 글루카곤 수용체와의 결합을 저해함으로써, 당뇨(diabetes), 당뇨병성 합병증(diabetic complication), 당뇨 상태(diabetic condition) 및/또는 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia)의 치료(treatment)에 직접 또는 간접적으로 유용함을 발견하였다. 게다가, 본 발명자들은 본 발명에 따른 핵산 분자들이 글루카곤 및 글루카곤 수용체와의 상호작용을 차단하기에 적합함을 발견하였다. 지금까지, 또한 본 발명에 따른 핵산 분자들은 각각 글루카곤 수용체의 길항제 및 글루카곤 효능, 특히, 글루카곤의 이의 수용체에 대한 효능의 길항제로 간주할 수 있음을 발견하였다.

[0286] 글루카곤의 길항제는 글루카곤(본 발명에 따른 핵산 분자와 같은)에 결합하여 글루카곤의 기능, 바람직하게는, 하기 실시예에서 서술하는 바와 같은 시험관내 시험법(*in vitro* assay) 또는 생체내 시험(*in vivo* model)에서 글루카곤의 기능을 저해하는 분자이다.

[0287] 본 발명에 따른 핵산 분자 또는 조성물(composition), 바람직하게는 상기 핵산 분자를 함유한 약학 조성물을 이용함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 다양한 질환(diseases), 증후군(conditions) 및 장애(disorders)에 대해서는, 상술한 질환(diseases), 증후군(conditions) 및 장애(disorders)들, 특히 본원의 도입 부에 기술하고 언급한 것을 포함 하고 있는 것으로 인지되어야 할 것이다. 지금까지의 본원 명세서의 개개 단락 및 도입 부분 들은 상기한 개개 질환(diseases), 증후군(conditions), 및 장애(disorders)의 예방 및 치료를 위하여, 본원 발명의 핵산 분자들의 적합성을 교시(teaching)하는 본원발명의 기술 내용의 일체 부분을 형성한다.

[0288] 추가적으로, 본원 발명의 핵산 분자는 만일 글루카곤(glucagon) 글루카곤 수용체 (glucagon receptor) 축(axis)의 생리학적 효과가 글루카곤의 보다 높은 혈장 수준과 관계되는 경우에 바람직하다.

[0289] 본원에서 정의되는 용어, “글루카곤(glucagon)”은 이에 제한되지는 않으나, 포유동물 글루카곤 (mammalian glucagon)을 포함한 임의의 글루카곤을 의미한다. 바람직하게는, 상기 포유동물 글루카곤 (mammalian glucagon)은 인간(human), 래트(rat), 마우스(mouse), 원숭이(monkey), 돼지(pig), 토끼 (rabbit), 햄스터(hamster), 개(dog), 양(cheep), 닭(chicken) 및 소(bovine) 글루카곤을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다 (도 22의 정렬된 글루카곤 종류를 참조). 보다 바람직하게는, 상기 글루카곤은 인간 글루카곤이다. 다양한 글루카곤의 아미노산 서열(amino acid sequence)은 도 22에 도시된 바와 같이, 당업자 및 기타 업계에 도 잘 알려져 있다.

[0290] 글루카곤의 길항제는 글루카곤(본 발명에 따른 핵산 분자와 같은)에 결합하여 글루카곤의 기능, 바람직하게는, 하기 실시예에서 서술하는 바와 같은 시험관내 시험법(*in vitro* assay) 또는 생체내 시험(*in vivo* model)에서 글루카곤의 기능을 저해하는 분자이다.

[0291] 게다가, 본 발명자들은 본 발명에 따른 B형(type B) 핵산 분자들이 글루카곤의 글루카곤 수용체 및 GIP 및 이의 수용체와의 결합을 저해함을 발견하였다. 게다가, 본 발명에 따른 B형(type B) 핵산 분자들은 글루카곤과 글루카곤 수용체 및 GIP 및 이의 수용체와의 상호작용을 차단하기에 적합함을 발견하였다. 따라서, 본 발명에 따른 B형(type B) 핵산 분자들은 글루카곤 수용체의 길항제 및 GIP 수용체 길항제로 간주될 수도 있다.

[0292] GIP에 대한 길항제는 GIP (본 발명에 따른 핵산 분자와 같은)에 결합하여 GIP의 기능, 바람직하게는, 하기 실시예에서 서술하는 바와 같은 시험관내 시험법(*in vitro* assay) 또는 생체내 시험(*in vivo* model)에서 GIP의 기능을 저해하는 분자이다.

[0293] 본원에서 정의되는 용어, "GIP"는 이에 제한되는 않으나, 포유동물 GIP를 포함한 임의의 GIP를 의미한다. 보다 바람직하게는, 상기 GIP는 인간 GIP이다, 상기 GIP의 아미노산 서열은 본원에서 개시되는 바와 같은 서열번호: 168로 표시되는 바와 같이, 당업자 및 기타 업계에도 잘 알려져 있다.

[0294] 본 발명에 따른 핵산은 핵산 분자임이 본 발명의 범위 내이다. 역으로 지시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어인 핵산 (nucleic acid) 및 핵산 분자(nucleic acid molecule)은 동의어로 사용된다. 이러한 핵산(nucleic acids)은 바람직하게는, 본원에서 또한 본 발명에 따른 핵산 분자(nucleic acid molecules according to the present invention), 본 발명에 따른 핵산(the nucleic acids according to the present invention) 또는 발명

적 핵산(the inventive nucleic acids) 또는 발명적 핵산 분자(inventive nucleic acid molecules)로 지칭되는 것이다.

[0295] 본원에 개시된 바와 같은 본 발명에 의한 핵산의 특징은 상기 핵산이 단독 또는 임의의 조합으로 사용되는 본 발명의 어떠한 측면으로 실현될 수 있다.

[0296] 본원에서 보다 상술하게 개시되는 바와 같이, 본 발명자들은 서로 상이한 다수의 글루카곤 결합 핵산 분자들을 동정하고 여기에서 상기 핵산 분자들은 본원에서 개시되는 바와 같은 뉴클레오티드의 스트레치(stretches of nucleotides)로 특징이 가능하다(실시예 1 참조). 실시예 8에 실험적으로 나타낸 바와 같이, 본 발명자들은 놀랍게도, 여러 실험체계에서 본원 발명의 핵산 분자들이 당뇨 치료에 적합함을 입증할 수 있었다.

[0297] 본 발명에 따른 글루카곤 및/또는 GIP와 결합되는 글루카곤 결합 핵산의 서로 상이한 3개의 뉴클레오티드 스트레치 (stretches of nucleotides): 즉, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오티드의 중간 스트레치 (the central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)를 포함한다. 일반적으로, 본원 발명의 글루카곤 결합 핵산 분자는 뉴클레오티드의 말단 스트레치의 5' -측 (end) 및 3' -측을 포함한다 즉, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드의 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)(본원에서 뉴클레오티드의 5' - 말단 스트레치 (5' - terminal stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드의 3' - 말단 스트레치(3' -terminal stretch of nucleotides)으로도 지칭됨). 원칙적으로, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드의 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)은 이들의 상호 염기 상보적(base complementary) 성질로 혼성화(hybridization)된다면 이중가닥 구조(double-stranded structure)를 생성한다. 그러나, 상기 혼성화가 생리학적 및/또는 비-생리학적 조건하에서 필연적으로 실현되지는 않는다. 글루카곤 결합 핵산 분자의 3개의 뉴클레오티드 스트레치(stretches of nucleotides), 즉, 뉴클레오티드의 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides), 뉴클레오티드의 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides) 및 뉴클레오티드의 2차 말단 스트레치 (second terminal stretch of nucleotides)들은 서로 5' → 3' -방향으로 서로 배열된다 : 즉, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치 (the central stretch of nucleotides)- 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides). 그러나, 호환적으로, 서로 5' → 3' 방향으로 역으로도 서로 배열된다 : 즉, 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치(second terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치 (the central stretch of nucleotides)- 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (first terminal stretch of nucleotides).

[0298] 서로 상이한 글루카곤 결합 핵산 분자들간의 한정된 스트레치들의 서열상의 차이는 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP에 대한 친화력(binding affinity)에 영향을 미칠 수 있다. 본원 발명의 서로 상이한 글루카곤 결합 핵산 분자들의 결합력 분석법에 기초하여, 중간 스트레치 및 이를 생성하는 뉴클레오티드들은 개별적이며, 보다 바람직하게는, 전체적으로 글루카곤 및/또는 GIP 결합에 필수적인 것이다.

[0299] 용어 ‘스트레치(stretch)’ 및 ‘뉴클레오티드의 스트레치 (stretch of nucleotide)’ 들은 역으로 지시하지 않는 한은 유의어로 사용된다.

[0300] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 단일 핵산 분자 (single nucleic acid molecule)이다. 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 단일 핵산 분자는 다수의 단일 핵산 분자(multitude of the single nucleic acid molecule) 또는 다수의 단일 핵산 종 (multitude of the single nucleic acid molecule species)으로서 존재한다.

[0301] 본 발명에 따른 핵산은 바람직하게는, 서로 상호가 공유적으로, 보다 바람직하게는 포스포디에스테르 결합(phosphodiester link) 또는 결합(linkage)을 통해 결합되는 뉴클레오티드로 구성된 것으로 당업계에서 인지되어야 할 것이다.

[0302] 본 발명에 따른 핵산 분자가 원칙적으로 상호 혼성화될 수 있는 2개 이상의 스트레치(stretches) 또는 이의 일부들을 포함함도 본 발명의 범위 내이다. 이러한 혼성화가 발생시에, 이중 가닥형(double-stranded) 구조가 생성된다. 이러한 혼성화가 특히, 시험관 내(*in vitro*) 및/또는 생체 내(*in vivo*) 조건하에서 발생되거나 발생되지 않을 수 있음도 당업계에 인지가가능할 것이다. 또한 이러한 혼성화시에, 적어도 염기쌍에 대한 규칙에 기초하여, 이러한 혼성화 및 이중 가닥 구조가 형성될 수 있는 경우에 2개의 스트레치의 전장 길이 전체에 걸쳐 반드시 발생하지는 않는다. 본원에서 바람직하게는 개시한 바대로, 이중-가닥 구조는 하나 이상, 바람직하게는 2개 또는 그 이상의 염기쌍이 염기 쌍, 바람직하게는 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍 규칙에 따른 염기 쌍을 이루어지는, 분자 일부 또는 2개 이상의 분리된 가닥(separated strands) 또는 핵산 분자의 단일가닥의 2개의 정간적으로 분리된 스트레치(stretches)들에 의하여 생성된 핵산 분자의 부분 또는 구조를 의미한다. 후그스텐(Hoogsten) 염기 쌍과 같은 기타 염기 쌍은 이러한 이중-가닥 구조로 또는 이 구조를 형성할 수 있음도 당업계에 인지 가능할 것이다. 또한, 바람직하게는, 2개 스트레치들이 혼성화된 구조가 이러한 혼성화가 실제 시험관 내(*in vitro*) 및/또는 생체 내(*in vivo*) 조건하에서 발생하는 지 여부와 상관없이 2개의 스트레치들의 염기 상보성에 기인하여 이러한 혼성화가 형성되는 것으로 간주됨도 인지되어야 할 것이다.

[0303] 바람직한 구현예로서, 본원에서 정의된 용어 “배열(arrangement)”은 본원에 개시된 핵산 분자와 연관되어 본원에서 개시된 구조적 또는 기능적 특성(features) 또는 요소(elements)의 순서(order) 또는 서열(sequence)을 의미한다.

[0304] 본 발명에 따른 핵산 분자가 글루카곤 및/또는 GIP에 결합가능함도 당업계에 인지가가능할 것이다. 어떠한 이론에 국한되지 않은 범위 내에서, 본 발명자들은 글루카곤 및/또는 GIP 결합은 본 발명의 핵산 분자의 3차원 구조적 특성(traits) 또는 요소(elements)들의 조합으로부터 유래되고, 이는 이러한 특성(traits) 또는 요소(elements)를 형성하는(여기에서 상기 특성(traits) 또는 요소(elements)는 본 발명의 뉴클레오티드의 1차 말단 스트레치, 뉴클레오티드의 중간 스트레치, 및 뉴클레오티드의 2차 말단 스트레치임) 본 발명의 핵산 분자의 뉴클레오티드의 주요 서열의 배향(orientation) 및 접힘 현상(folding pattern)에 기인하는 것으로 추정하였다. 이러한 개별적 특성 또는 요소들은 다양한 서로 상이한 개별 서열들에 의하여 생성되고 이러한 변이(variation) 정도가 3차원 구조에 의하여 좌우되며, 본 발명의 핵산 분자들이 글루카곤 및/또는 GIP와의 결합을 매개하기 위해서는 상기 특성 또는 요소들이 생성되어야 함도 명백하다. 본 발명의 핵산의 전체적인 결합특성은 각각 다양한 특성 또는 요소들의 상호작용으로 유래되고, 이는 결국 본 발명의 핵산 분자들의 이의 목표(target), 즉, 글루카곤 및 GIP, 각각과의 상호작용을 초래한다. 제차 어떠한 이론에 국한되지 않은 범위 내에서, 본 발명의 핵산의 특징적인 뉴클레오티드 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)들은 본 발명의 핵산 분자의 글루카곤 및/또는 GIP와의 결합을 매개하는데 중요하다. 결론적으로, 본 발명의 핵산 분자는 글루카곤과 상호작용이 가능하다. 또한, 본 발명의 핵산 분자들이 글루카곤 및/또는 GIP에 대한 길항제임도 당업자에게 인지가가능할 것이다. 이러한 이유로 본 발명의 핵산 분자들이 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 수반되거나 기인되는 어떠한 질환(disease) 또는 상태(condition)의 치료 및 예방에 적합하다. 이러한 질환 및 상태는 글루카곤 및/또는 GIP이 상기한 질환(disease) 또는 상태(condition)와 관련되거나 수반됨을 입증하고 본원에서 참고로만 제공되는, 본원 발명의 핵산 분자의 치료학적 사용을 위한 과학 이론적 해석(scientific rationale)을 제공하는 선행기술로부터 추론가능할 것이다.

[0305] 또한 본 발명에 따른 핵산은 본원에 개시된 특정 뉴클레오티드 서열과 필수적으로 상동성(homology)을 갖는 핵산분자도 포함되어야 한다. 본원에서 정의되는 상동성(homology)은 실질적으로 최소한 75%, 바람직하게는 85%, 보다 바람직하게는 90% 및 가장 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 갖는 것으로 해석되어야 할 것이다.

[0306] 본 발명에 따른 핵산에 존재하는 상동성을 갖는 뉴클레오티드의 실제적인 백분율은 핵산에 존재하는 뉴클레오티드의 전체 개수에 의존할 것이다. 상기 백분율 변형도(percent modification)는 핵산 분자에 존재하는 전체 뉴클레오티드 숫자를 바탕으로 할 수 있다.

- [0307] 상기 2개의 핵산 분자들간의 상동성은 당업자에게 널리 알려진 측정법으로 결정될 수 있다. 보다 상세하게는, 지정된 프로그램 파라미터(designated program parameters)를 바탕으로 하여, 비교용 서열(reference sequence)과 관련된 시험용 서열(test sequence)에 대한 백분율 서열 동일성(percent sequence identity)을 계산하는 것이다. 상기 시험용 서열은 바람직하게는, 또 다른 핵산 분자에 대하여 상동성인지, 만약 그렇다면, 어느 정도까지 인지 여부를 시험되거나 시험될 서열 또는 핵산 분자이며, 상기 또 다른 핵산 분자는 또한 비교용 서열(reference sequence)이라고도 지칭된다. 하나의 구현예로서, 상기 비교용 서열은 본원에서 개시된 핵산 분자, 바람직하게는, 서열번호: 6, 서열번호: 7, 서열번호: 43, 서열번호: 47, 서열번호: 48, 서열번호: 91, 서열번호: 92, 서열번호: 71, 서열번호: 81, 서열번호: 82, 서열번호: 88, 서열번호: 89, 서열번호: 90, 서열번호: 50, 서열번호: 54 또는 서열번호: 59중 어느 하나의 서열을 갖는 핵산분자이다. 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 예를 들어, 스미스 및 워터만 (Smith 및 Waterman, 1981)의 국부적 상동성 알고리즘법(local homology algorithm)에 의해, 니들만 및 운츠 (Needleman 및 Wunsch, 1970)의 상동성 정렬 알고리즘법(homology alignment algorithm)에 의해, 피어슨 및 립만 (Pearson 및 Lipman, 1988)의 유사 방법을 위한 조사에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행법 (computerized implementations)(위스콘 제네틱 소프트웨어 패키지의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) 또는 시각적 조사 (visual inspection)에 의해서 수행될 수 있다.
- [0308] 백분율 서열 동일성(percent sequence identity)을 결정하기에 적합한 알고리즘의 하나의 예로서는 “기본 국소 정렬 조사 도구 분석법(basic local alignment search tool; 이하 BLAST” 이라 명명함)에 사용되는 알고리즘, 예를 들어, 알츠슐 등의 문헌(Altschul et al. 1990 및 Altschul et al, 1997)에 개시된 알고리즘이다. BLAST 분석법을 수행하기 위한 소프트웨어는 내셔널 센터 포 바이오테크놀로지 인포메이션(National Center for biotechnology Information; 이하 NCBI이라 명명함)을 통하여 공중에서 입수 가능하다. NCBI에서 입수가능한 소프트웨어, 예를 들어, BLASTN(뉴클레오타이드 서열용) 및 BLASTP(아미노산 서열용)를 이용하여 서열 동일성 (sequence identity)을 결정하는데 사용되는 디폴트 함수(default parameters)는 맥기니스 등의 문헌(McGinnis et al, 2004)에 개시되어 있다.
- [0309] 또한 본 발명에 따른 핵산은 본원 발명의 핵산 분자 및 특히 본원에서 개시되고 이의 뉴클레오타이드 서열에 의하여 한정된 핵산과 관련하여 특정한 정도의 동일성(identity)을 갖는 핵산분자도 포함되어야 한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 본원 발명의 핵산 분자 및 특히 본원에서 개시되고 이의 뉴클레오타이드 서열 또는 그 일부에 의하여 한정된 핵산과 관련하여 최소한 75%, 바람직하게는 85%, 보다 바람직하게는 90% 및 가장 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 것도 포함하는 것이다.
- [0310] 본원에 기재된 용어 “발명적 핵산(inventive nucleic acid)” 또는 본 발명에 따른 “핵산(nucleic acid according to the present invention)”은 본원에 개시된 핵산 또는 예를 들어, 본 발명에 따른 핵산의 대사체 (metabolite) 또는 유도체(derivatives)와 같은 이들의 일부를 포함하는 핵산들, 바람직하게는 상기 핵산 또는 상기 핵산의 일부들이 글루카곤과 연관 또는 이와 결합가능한 정도까지를 또한 포함하는 것이다.
- [0311] 상기 핵산은 예를 들어, 절단(truncation)과 같은 본원에서 개시된 것으로부터 유래될 수 있다. 절단은 본원에서 개시된 상기 핵산의 어느 한쪽 또는 양쪽 말단과 연관될 수 있다. 또한, 절단은 핵산의 뉴클레오타이드 내 서열(inner sequence)과 관련될 수 있다, 즉, 5' 및 3' 말단 뉴클레오타이드 사이의 뉴클레오타이드(들)와 각각 관련될 수 있다. 게다가, 절단은 본원에서 개시된 핵산 서열로부터 최소한 하나의 뉴클레오타이드의 결실(deletion)을 포함할 것이다. 절단은 발명적 핵산(들)의 하나 이상의 스트레치와 관련될 수 있으며, 여기에서 상기 스트레치는 최소한 하나의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 본 발명에 따르는 핵산의 결합은 당업자들에게 통상적인 실험법, 또는 본원에 개시된, 바람직하게는 실시예 부분에 개시된 방법을 사용 또는 적용함으로써 측정될 수 있다.
- [0312] 본 발명에 따른 핵산은 D-핵산 또는 L-핵산일 수 있다. 바람직하게는, 상기 발명적 핵산은 L-핵산이다.
- [0313] 하나의 구현예로서, 전체로서 핵산서열(nucleic acid sequence(s))로 지칭되는 본원에 개시된 개개 및 임의의

핵산 분자들은 특정한 지정된 뉴클레오티드 서열로 한정됨도 본 발명의 범위 내이다. 환원하면, 이러한 구현예로서, 본원에서 사용되는 용어, "포함하는(comprising)" 또는 "포함하다(comprise)"는 "함유하는(containing)" 또는 "구성되는(consisting of)"의 의미로 해석될 것이다.

[0314] 본 발명에 따른 핵산은 비교적 긴 핵산(longer nucleic acid)의 일부분이며, 상기 비교적 긴 핵산은 최소한 본 발명의 한 부분이 본 발명에 따른 핵산 또는 그 일부분인 여러 부분을 포함한다는 것도 본 발명의 범위 내이다. 이러한 비교적 긴 핵산의 다른 일부분은 D-핵산 또는 L-핵산 중 어느 것일 수 있다. 본 발명에서는 이들의 임의 조합이 사용될 수 있을 것이다. 이러한 비교적 긴 핵산의 다른 일부분은 결합(binding), 바람직하게는, 글루카곤 및/또는 GIP와의 결합능 면에서 다른 기능을 나타낼 수 있다. 하나의 가능한 기능은 다른 분자와의 상호작용(interaction)을 허용하는 것이며, 바람직하게는, 여기에서 상기 기타 분자들은 글루카곤과, 예를 들어, 고정화(immobilization), 가교결합(cross-linking), 검출(detection) 또는 증폭(amplification)등과 같은 작용면에서 상이한 것이다. 본 발명의 추가의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 독립적 또는 조합된 부위, 몇 개의 본 발명의 핵산을 포함하는 것이다. 이와 같은 본 발명의 여러 가지 핵산을 포함하는 핵산은 비교적 긴 핵산의 용어로서 또한 포함한다.

[0315] 본원에서 사용되는 L-핵산분자(nucleic acid molecules)들은 L-뉴클레오티드, 바람직하게는 오로지 L-뉴클레오티드로만 구성된 핵산 또는 핵산 분자이다.

[0316] 본원에서 사용되는 D-핵산분자(nucleic acid molecules)들은 D-뉴클레오티드, 바람직하게는 오로지 D-뉴클레오티드로만 구성된 핵산 또는 핵산 분자이다.

[0317] 본원에서 사용되는 용어 “핵산(nucleic acid)” 및 “핵산 분자(nucleic acid molecule)”는 역으로 명백하게 지시되지 않은 한, 호환가능한 방식으로 사용된다.

[0318] 또한, 역으로 명백하게 지시되지 않은 한, 본원에서 기술된 임의의 뉴클레오티드 서열은 5' → 3' 방향이다.

[0319] 본원에서 바람직하게 사용되는 바와 같이, 뉴클레오티드의 임의의 위치는 서열(sequence), 스트레치(stretch) 또는 아스트레치(substretch)의 5' 말단과 관련되어 결정되거나 참고화되는 것이다. 결론적으로, 제 2차 뉴클레오티드(second nucleotide)는 서열(sequence), 스트레치(stretch) 또는 아스트레치(substretch)의 5' 말단으로부터 계산시에 각각 2번째 뉴클레오티드인 것이다. 또한, 이와 관련하여, 끝에서 두 번째의 뉴클레오티드(penultimate nucleotide)는 서열(sequence), 스트레치(stretch) 또는 아스트레치(substretch)의 3' 말단으로부터 계산시에 각각 2번째 뉴클레오티드인 것이다.

[0320] 본 발명의 핵산 분자들이 D-뉴클레오티드(nucleotides), L-뉴클레오티드(nucleotides) 또는 예들들어, 무작위 조합(random combination) 또는 하나 이상의 L-뉴클레오티드 및 하나 이상의 D-핵산으로 구성되는 스트레치의 특정한 서열과의 조합으로 구성되는가 여부와 상관없이 상기 핵산은 데소옥시리보뉴클레오티드(desoxyribonucleotide(s)), 리보뉴클레오티드(ribonucleotide(s)) 또는 이들의 조합이다.

[0321] 핵산 분자들이 모두 리보뉴클레오티드(ribonucleotides) 및 2'-데옥시리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)로 구성됨도 본 발명의 범위 내이다. 상기 2'-데옥시리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotides) 및 리보뉴클레오티드(ribonucleotides)는 도 29 및 도 30A-B에 나타났다. 본 발명의 핵산 분자의 서열내에서 리보뉴클레오티드(ribonucleotides) 및 2'-데옥시리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotides) 사이를 구분하기 위하여 하기한 참고용 코드(reference code)를 본원에서 사용하였다.

- [0322] 본 발명에 따른 핵산 분자가 주로 2' -데옥시리보뉴클레오티드 (2' -deoxyribonucleotides)로 구성된다, (여기에서 바람직하게는,
- [0323] G 는 2' 데옥시(deoxy)-구아노신(guanosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0324] C 는 2' 데옥시(deoxy)-시티딘(cytidine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0325] A 는 2' 데옥시(deoxy)-아데노신(adenosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0326] T 는 2' 데옥시(deoxy)-티미딘(thymidine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0327] rG 는 구아노신(guanosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0328] rC 는 시티딘(cytidine) 5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0329] rA 는 아데노신(adenosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0330] rU 는 우리딘(uridine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0331] rT 는 티미딘(thymidine)-5' -모노포스페이트(monophosphate)이다).
- [0332] 본 발명에 따른 핵산 분자가 주로 리보뉴클레오티드 (ribonucleotides)로 구성된다, (여기에서 바람직하게는,
- [0333] G 는 구아노신(guanosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0334] C 는 시티딘(cytidine) 5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0335] A 는 아데노신(adenosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0336] U 는 우리딘(uridine)-5' 모노포스페이트(monophosphate),
- [0337] dG 는 2' 데옥시(deoxy)-구아노신(guanosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0338] dC 는 2' 데옥시(deoxy)-시티딘(cytidine) 5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0339] dA 는 2' 데옥시(deoxy)-아데노신(adenosine)-5' -모노포스페이트(monophosphate),
- [0340] dT 는 2' 데옥시(deoxy)-티미딘(thymidine)-5' -모노포스페이트(monophosphate)이다).
- [0341] L-핵산과 같은 본 발명의 핵산 분자를 고안하는 것은 여러 가지 장점을 갖는다. L-핵산은 자연 발생적 핵산들의 거울상 이성질체이다. 그러나 D-핵산은 수용액상, 및 특히 핵산 분해 효소(nucleases)의 광범위한 분포에 기인하는 생체 조직(biological systems) 또는 생체 표본(biological samples)에서 매우 불안정하다. 자연 발생적 핵산 분해효소, 특히 동물 세포 유래 핵산 분해 효소는 L-핵산에 대한 분해 능력이 없다. 이와 같은 이유로 L-핵산의 생물학적 반감기(biological halflife)는 동물체 및 인체를 포함한 상기 조직에서 두드러지게 증가한다. L-핵산의 분해능 결핍으로 인해, 핵산 분해 효소의 분해산물이 발생되지 않으며, 상기 결과로 어떠한 부작용도 일어나지 않음을 관찰할 수 있다. 이러한 측면은 글루카곤과 관련한 질환 및/또는 장애의 치료를 위해 사용되고 있는 사실상 모든 기타 화합물의 L-핵산으로 한정되지 않는 것이다. 특이적으로 왓슨와 크릭의 염기 결합과는 다른 기전을 통한 목표 분자와 결합을 하는 L-핵산 또는 L-뉴클레오티드로 일부 또는 온전히 구성되는 압타머(aptamer), 특히 상기 목표물질(target molecule)과 압타머와의 결합과 관련되는 압타머의 일부분을 갖는 압타머를 또한 스피에겔머(spiegelmer)이라고 지칭된다. 상기 압타머(aptamer) 및 스피에겔머(spiegelmer)는 당업자들에게 공지되어 있으며, 문헌에 개시된 내용이다('The Aptamer Handbook' , eds. Klussmann, 2006).
- [0342] 또한, 본 발명에 따른 핵산으로 또한 지칭되는 발명적 핵산은 그 핵산이 D-핵산, L-핵산 또는 D-, L-핵산으로 존재하는가 여부 또는 DNA 또는 RNA인가 여부와 상관없이 단일 가닥(single strand) 또는 이중 가닥(double strand) 핵산으로 존재할 수도 있는 것도 본 발명의 범주 내이다. 전형적으로, 본 발명의 발명적 핵산은 일차원 구조에 기인한 한정된 이차원 구조(defined secondary structure)를 나타내는 단일 가닥 핵산으로서, 삼차 구조(tertiary structure)를 또한 형성할 수도 있다. 그러나 본 발명의 발명적 핵산은 서로 상보적인 또는 서로 일

부가 상보적인 이중 가닥이 서로 혼성화된다는 의미에서 이중 가닥도 또한 포함될 수도 있다.

- [0343] 본 발명의 발명적 핵산은 변형가능하다. 이러한 변형은 상기 핵산의 단일 뉴클레오타이드와 관련될 수 있으며, 당 업계에 잘 알려져 있다. 상기 변형의 예는 그 중에서도, 하기 문헌들, 즉, 벤카테산 외(Venkatesan, Kim et al, 2003) 및 커서(Kusser 2000)에 의해 서술되어 있다. 이러한 변형은 핵산을 구성하는 개별적인 뉴클레오타이드의 2 번 위치에서의 수소 원자, 불소 원자 혹은 $O-CH_3$ 그룹 또는 NH_2 그룹이 될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 핵산은 하나 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 LNA 뉴클레오타이드로 구성된 것이다.
- [0344] 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 다중 분할된 핵산(multipartite nucleic acid)일 수 있다. 본원에서 사용되는 다중 분할된 핵산(multipartite nucleic acid)은 두 개 이상의 핵산 가닥으로 구성된 핵산이다. 상기 두 개 이상의 핵산 가닥은 목표 분자, 본원에서 글루카곤 및/또는 GIP에 대한 리간드 (ligand)로 작용하는 기능적 부위(functional unit)를 형성한다(여기에서 상기 기능적 부위는 목표 분자에 대한 리간드, 바람직하게는, 목표 분자, 또는 목표 분자와 결합가능한 리간드, 바람직하게는 목표 물질임). 이 두 개 이상의 핵산 가닥은 본 발명의 임의의 핵산으로부터 핵산을 두 개의 가닥으로 분할시키는 방법 또는 본 발명 핵산의 첫 번째 부분에 상응하는 한 개의 핵산 합성, 즉 전체 핵산(overall nucleic acid) 및 전체 핵산의 두 번째 부분에 상응하는 다른 한 개의 핵산을 합성하는 합성 방법으로 유래 될 수 있다. 상기 분할(cleavage) 및 합성(synthesis) 방법 모두는 상기에서 예시한 바로 2개 이상의 가닥을 갖는 다중 분할된 핵산을 제조함에도 적용될 수 있음도 알아야 한다. 환원하면, 2개 이상의 핵산 가닥은 비록 다양한 핵산의 일부분 사이에 어느 정도의 상보적 구역(complementarity)이 존재한다 할지라도 서로 상보성 및 혼성화를 갖는 이중 가닥과는 전형적으로 구별된다는 것이다.
- [0345] 마지막으로, 본 발명의 구현예에서, 온전히 단편, 예를 들어서 본 발명에 따른 핵산을 위한 원형 구조가 보여진다, 예를 들어서 본 발명에 따른 핵산이 단편있으며, 바람직하게는 공유결합을 통해 단편있으며, 보다 더 바람직하게는 그와 같은 공유결합은 본원에 기재된 바와 같이 핵산 서열을 5 말단 및 3 말단 사이에 만들어진다는 점도 본 발명의 범위 내이다.
- [0346] 본 발명에 따른 핵산 분자의 결합상수(binding constants)를 결정할 가능성은 본 발명의 핵산이 유익한 K_D 수치 범위를 발휘함을 확인한 하기 실시예 3 및 4에서 개시된 방법을 사용하는 것이다. 개별 핵산 분자 및 본 발명인 경우는 목표 분자 간의 결합 강도(intensity of the binding)를 표현하기 위한 적절한 방법은 당업계에 잘 알려진 측정 방법과 같은 소위 "Kd치(Kd value)" 및 당업계에 잘 알려진 측정방법이다.
- [0347] 본 발명에 따른 핵산 분자는 특정한 Kd치에 의해 특정화 될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산 분자의 Kd치는 $1 \mu M$ 이하이다. 약 $1 \mu M$ 정도의 Kd치는 목표 분자에 대한 핵산의 비특이적 결합(nonspecific binding)으로 특정된다고 간주 된다. 당업자에게 인지된 것인 바와 같이, 본 발명에 따른 핵산과 같은 화합물군의 Kd치가 일정 범위 내에 존재함은 인지될 것이다. 상기한 약 $1 \mu M$ 정도의 Kd치는 Kd치의 바람직한 상한치에 해당한다. 바람직한 목표 물질 결합 핵산의 Kd치 하한선은 약 $10 pM$ (picomolar) 또는 그 이상일 수 있다. 본 발명에서 목표 분자와 결합하는 개별적인 핵산의 Kd치는 바람직하게 이 범위 내에 속함도 본 발명의 범주 내이다. 바람직하게는 이 범주 내의 임의의 첫 번째 숫자 및 이 범주 내의 임의의 두 번째 숫자를 선택함으로써 바람직한 범위가 정의될 수 있다. 바람직한 상위 값은 $250 nM$ 및 $100 nM$ 이며, 바람직한 하위 값은 $50 nM$, $10 nM$, $1 nM$, $100 pM$ 및 $10 pM$ 이며, 보다 바람직한 Kd치 상한선 $10 nM$ 이며, 보다 더 바람직한 Kd치 하한선 $100pM$ 이다.
- [0348] 본 발명에 따른 핵산 분자의 결합특성에 추가하여, 본 발명에 따른 핵산 분자는 본원에서는 개개 목표 분자(target molecule), 본원에서는 글루카곤 및/또는 GIP의 기능을 저해한다. 글루카곤 및/또는 GIP의 기능 저해(예를 들어, 상술한 바와 같은 글루카곤 및/또는 GIP의 개개 수용체들의 자극)는 본 발명에 따른 핵산 분자의

글루카곤 및/또는 GIP에 대한 결합 및 본 발명에 따른 핵산 분자 및 글루카곤 및/또는 GIP의 복합체(complex) 형성으로 달성된다. 상기한 핵산 분자 및 글루카곤 및/또는 GIP와의 복합체는 통상적으로는 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 자극되는 수용체를 자극할 수 없다, 즉 상기한 핵산 분자 및 글루카곤 및/또는 GIP와의 복합체가 존재하지 않는다. 결국, 본 발명에 따른 핵산 분자에 의한 수용체 기능의 저해는 글루카곤 및/또는 GIP에 의해서 자극되나 본 발명에 따른 핵산 분자에 의한 글루카곤 및/또는 GIP에 의하여 수용체 자극을 차단함으로써 자극하는 개개 수용체와는 독립적이다.

[0349] 본 발명에 따른 핵산 분자의 저해상수(inhibitory constants)를 결정할 가능성은 본 발명의 핵산이 치료적 치료 스킴(therapeutic treatment scheme)상에서 상기 핵산의 용도를 허용하는 유의한 저해상수를 발휘함을 확인한 하기 실시예 5에서 개시된 방법을 사용하는 것이다. 개별 핵산 분자의 본 발명인 경우는 목표 분자, 봉원의 경우는 글루카곤인 목표에 대한 저해효과의 강도를 표현하기 위한 적절한 방법은 당업계에 잘 알려진 측정 방법과 같은 소위 " 반 최대치 저해 농도(IC₅₀) " 이다.

[0350] 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산 분자의 IC₅₀ 수치는 1 μ M 이하이다. 약 1 μ M 정도의 IC₅₀ 수치는 목표 분자에 대한 핵산의 비특이적 저해(nonspecific inhibition)으로 특징된다고 간주 된다. 당업자에게 인지된 것인 바와 같이, 본 발명에 따른 핵산분자와 같은 화합물군의 IC₅₀ 수치가 일정 범위 내에 존재함은 인지될 것이다. 상기한 약 1 μ M 정도의 IC₅₀ 수치는 IC₅₀ 수치의 바람직한 상한치에 해당한다. 바람직한 목표 물질 결합 핵산의 IC₅₀ 수치 하한선은 약 10 pM(picomolar) 또는 그 이상일 수 있다. 본 발명에서 목표 분자와 결합하는 개별적인 핵산의 IC₅₀ 수치는 바람직하게 이 범위 내에 속함도 본 발명의 범주 내이다. 바람직하게는 이 범주 내의 임의의 첫 번째 숫자로 및 이 범주 내의 임의의 두 번째 숫자를 선택함으로써 바람직한 범위가 정의될 수 있다. 바람직한 IC₅₀ 수치의 상위 값은 250 nM 및 100 nM이며, 바람직한 하위 값은 50 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM 및 10pM이며, 보다 바람직한 IC₅₀ 수치의 상한선 5 nM이며, 보다 더 바람직한 IC₅₀ 수치 하한선 1 nM이다.

[0351] 본 발명의 핵산분자는 본원에서 글루카곤 및/또는 GIP인 목표 분자와 결합하거나 또는 기능을 저해할 수 만 있다면 어떠한 길이일 수도 있다. 본 발명의 핵산 분자의 바람직한 길이는 당업계에 인지가될 것이다. 전형적으로 15 내지 120 뉴클레오타이드(nucleotide) 범위 내이다. 당업자라면 상기 15 내지 120 뉴클레오타이드(nucleotide) 범위 내의 어떠한 정수도 본 발명의 핵산분자에 가능한 길이임이 자명할 것이다. 본 발명에 따른 핵산의 바람직한 길이 범위는 약 20 내지 100 뉴클레오타이드, 약 20 내지 80 뉴클레오타이드, 약 20 내지 60 뉴클레오타이드, 약 20 내지 54 뉴클레오타이드 및 약 39 내지 44 뉴클레오타이드(nucleotide) 범위이다.

[0352] 본원에서 개시된 본 발명의 핵산 분자는 바람직하게는 높은 분자량 기 및/또는 동물 신체, 바람직하게는 인체 내에서 그들 중에 체류 시간을 통한 핵산 특성을 변형시키는 기를 포함함도 본 발명의 범주 내이다. 상기 변형의 특정 바람직한 구현에는 본 발명에 따른 PEG화 반응(PEGylation) 및 HES화 반응(HESylation)이다. 본원에서 사용되는 PEG는 폴리(에틸렌 글라이콜)(poly(ethylene glycol))의 약어이고, HES는 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch)의 약자로 사용된다. 본원에서 바람직하게 사용되는 PEG화 반응은 본 발명에 따른 핵산에 부착되어 있는 PEG기로 구성되는 변형과 같은 핵산의 변형이다. 본원에서 바람직하게 사용되는 HES화 반응은 본 발명에 따른 핵산에 부착되어 있는 HES기로 구성되는 변형과 같은 핵산의 변형이다. 상기 변형기뿐만 아니라 상기 변형법을 이용하여 핵산을 변형하는 제조방법은 유럽특허출원 EP 1 306 382호에 개시되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로서 그 전체를 인용하는 것이다.

[0353] 바람직하게는, 높은 분자량 부위를 함유하거나 구성하고 있는 상기 변형기의 분자량은 구체적으로 매우 높은 분자량 부위인 PEG의 경우에는, 약 20,000 내지 120,000 Da이며, 바람직하게는 약 30,000 내지 80,000 Da이며, 가장 바람직하게는 약 40,000 Da인 것이다. 구체적으로 매우 높은 분자량 기인 HES의 경우에는 바람직하게는 약 50 내지 1000 kDa, 보다 더 바람직하게는 100 내지 700 kDa이며, 가장 바람직하게는, 200 내지 500 kDa인 것이다

다. HES는 0.1 내지 1.5 범위, 바람직하게는 1 내지 1.5 범위의 몰 치환율(molar substitution)을 나타내고, 약 0.1 내지 15 범위, 바람직하게는 3 내지 10 범위의 C2/C6 비(ratio)로 표현되는 치환 시료(substitution sample)를 나타내는 것이다. 이러한 HES 변형의 제조방법은 독일특허출원 제 DE 1 2004 006 249.8호에 개시되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로서 그 전체를 인용하는 것이다.

[0354] 원칙적으로, 본 발명의 핵산 분자의 어떠한 위치에서 만들어질 수 있다. 바람직하게, 그와 같은 변형은 5' -말단 뉴클레오타이드, 3' -말단 뉴클레오타이드 및/또는 핵산 분자의 5' 뉴클레오타이드와 3' 뉴클레오타이드 사이의 어떠한 뉴클레오타이드 중 어느 하나에 만들어진다.

[0355] 상기 변형 및 바람직하게는, 상기 PEG 및/또는 HES기는 본 발명의 핵산 분자와 직접 또는 간접적으로, 바람직하게는 링커(linker)를 통하여 부착되는 것이다. 또한 본 발명에 따르는 핵산 분자가 하나 또는 그 이상의 변형기, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 PEG 및/또는 HES기를 포함함은 본 발명의 범주 내이다. 본 발명의 구현예로서, 상기 독립적인 링커 분자(linker molecule)는 본 발명에 따르는 핵산에 하나 이상의 PEG기 또는 HES기를 부착한다. 본 발명과 관련되어 사용된 링커는 그 자체로 쇄상 또는 가지상이 될 수 있다. 이와 같은 링커는 당업자에게 널리 알려져 있으며, 더 나아가 특허출원 WO2005/074993 및 WO2003/035665에 서술되어 있다.

[0356] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 링커는 생분해성 링커(biodegradable linker)이다. 상기 생분해성 링커는 본 발명의 핵산 특성을 다른 특성 중에 동물 신체, 바람직하게는 인간 신체에서 본 발명의 핵산으로부터 상기 변형기가 유리되도록 함으로서, 체류 시간에 관한 특성이 변형하도록 한다. 생분해성 링커의 사용은 본 발명의 핵산의 체류 시간의 보다 나은 조절을 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 바람직한 상기 생분해성 링커로는 이에 제한되지는 않으나, 국제특허 출원 WO2006/052790, WO2008/034122, WO2004/092191, 및 WO2005/099768들에 개시된 바와 같은 생분해성 링커들이다.

[0357] 상기 변형기는 생분해성 변형기이고, 여기에서 상기 생분해성 변형기는 본 발명의 핵산에 링커와 직접 또는 이를 통하여 부착가능함도 본 발명의 범위 내이다. 상기 생분해성 변형기는 본 발명의 핵산 특성을 다른 특성 중에 동물 신체, 바람직하게는 인간 신체에서 본 발명의 핵산으로부터 상기 변형기가 유리되도록 함으로서, 체류 시간에 관한 특성이 변형하도록 한다. 생분해성 변형기의 사용은 본 발명의 핵산의 체류 시간의 보다 나은 조절을 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 바람직한 상기 생분해성 변형기의 바람직한 구현예로는 이에 제한되지는 않으나, 국제특허 출원 WO2002/065963, WO2003/070823, WO2004/113394 및 WO2000/41647, 바람직하게는 WO2000/41647 18 페이지, 4 내지 24줄들에 개시된 바와 같은 생분해성 변형기들이다.

[0358] 상술한 바와 같은 변형기이외에도, 본 발명의 핵산의 특성을 변형하는데 다른 변형기도 사용가능하다. 여기에서 상기 다른 변형기는 단백질(proteins), 콜레스테롤(cholesterol)과 같은 지질(lipid) 아밀라제(Amylase), 텍스트란(dextran) 등과 같은 당사슬(sugar chains)로부터 선택가능하다.

[0359] 어떠한 이론에 국한되지 않은 범위 내에서, 중합체(polymer)와 같은 고분자량 기, 더욱 상세하게는, 본원에 개시된, 바람직하게는 생리학적으로 수용이 가능한 중합체를 갖는 본 발명에 따른 핵산을 변형시킴에 따라 배출 역학(excretion kinetic)은 변화될 것이다. 더욱 상세하게는, 이러한 변형된 발명적 핵산의 증가된 분자량 및 핵산, 특히 L형인 경우에 대사과정의 대상이 되지 않는 핵산으로 기인하는 경우에 동물세포, 바람직하게는 포유 동물, 보다 바람직하게는 인간으로부터의 배출은 감소된다. 상기 배출은 신장을 통해 전형적으로 일어나므로, 본원 발명자들은 상기 변형된 핵산의 사구체의 여과속도가 이와 같은 높은 분자량의 변형을 거치지 않아 결과적으로 생체 내의 체류시간이 증가 되는 이러한 고분자량의 변형기를 갖지 않은 핵산과 비교시에 현저하게 감소된다. 이와 연관지어, 본 발명에 따른 핵산의 특성이 상기와 같은 높은 분자량 변형에도 불구하고 불리한 영향을 받지 않음은 매우 두드러진 사실이다. 지금까지, 본 발명에 따른 핵산은 정상인 경우는 약학 활성 성분으로부터 기대할 수 없는 예를 들어 지체된 방출을 제공하기 위해 지체된 방출속도(sustained release)를 제공하는

약학적 제형이 필수적이지는 않다는 것과 같은 놀라운 특성을 갖는다. 오히려 높은 분자량 부위를 함유하고 있는 변형된 본 발명에 따른 핵산은 서방형(sustained release formulation)으로서 즉시 사용가능하다. 지금까지, 본원에 기재된 핵산의 변형기(들) 및 이리하여 변형된 핵산 분자 및 이를 포함하는 어떠한 조성물은 명확한, 바람직하게는 조절된 약물동력(pharmacokinetics) 및 그들의 생물분포(biodistribution), 이는 또한 조직으로의 순환(circulation) 및 분산(distribution)의 잔류시간(residence time)을 포함한다. 이와 같은 변형기는 특허출원 W02003/035665에 서술되어 있다.

[0360] 그러나 본 발명의 핵산이 어떠한 변형기, 특히 PEG 및 HES기와 같은 고분자 변형기를 포함하지 않음도 본 발명의 범위 내이다. 이러한 구현예로서 특히 바람직하기로는, 신체의 임의의 목표 기관 또는 조직으로 바람직한 분산을 나타내거나 또는 본 발명의 핵산이 투여 후에 신체로부터 신속하게 배출됨이 요구되는 경우이다. 상기 구현예는 특히 본원에서 개시된 핵산이 신체상의 임의의 기관 또는 조직에 선호적인 분산(preferential distribution)을 나타내거나 또는 본원에서 개시된 핵산이 투여후에 신속하게 배출되는 것이 바람직하다. 신체상의 임의의 기관 또는 조직에 선호적인 분산양상을 나타내는 본원에서 개시된 핵산은 핵산 분자의 전신적 농도를 낮게 유지하면서 목표 조직에서 국소적으로 효과적인 농도를 나타내는 것이다, 이는 경제적인 관점에서 뿐만 아니라, 핵산 분자 치료제에 대한 다른 조직의 불필요한 노출을 감소시킴으로서, 부작용 위험성을 경감시키는 낮은 농도를 가능하게 할 것이다. 본원에서 개시된 핵산의 투여 후에 신속한 배출은 이와 같은 빠른 제거율은 본 발명의 따른 핵산 또는 이를 포함하는 약제를 사용하는 생체 내 실험 이미징(imaging) 또는 특이적 치료적 투약 요건(specific therapeutic dosing requirements)의 경우에서 바람직하다.

[0361] 본 발명에 따른 핵산 분자 및/또는 본 발명에 따른 길항제(antagonist)는 약제의 생성(generation) 또는 제조(manufacture)에 사용가능하다. 본 발명에 따른 상기 약제 또는 약학 조성물은 글루카곤 및/또는 GIP (추가적으로 약학적 활성화제(further pharmaceutically active agent) 추가가능함)과 결합 가능한 본 발명의 하나 이상의 일종의 핵산 분자를 포함하며, 여기에서, 바람직하게는, 여기에서 상기 본 발명에 따른 핵산은 바람직하게는 핵산 그 자체가 약학적 활성 화합물로서 작용하는 것이다. 바람직한 구현예로서, 본 발명에 따른 상기 약제 및 약학 조성물(pharmaceutical composition)은 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함할 수 있다. 상기 담체로는 예를 들어, 물, 완충액, PBS, 글루코스 수용액, 바람직하게는 5% 포도당 염 조절 수용액, 진분, 당, 젤라틴 또는 기타 임의의 허용되는 담체 물질 등을 들 수 있다. 상기 담체들은 일반적으로 당업계에 널리 알려져 있다. 당업자에게 있어, 본 발명의 임의의 구현예, 사용 및 측면들 또는 약제는 또한 본 발명의 약학 조성물에게도 적용가능하고 그 반대(vice versa)도 인지 가능할 것이다.

[0362] 본원 발명에 따른 핵산 분자, 이를 함유한 약제 및/또는 약학조성물로 치료 및/또는 예방을 위한 적응증(indication), 질환(disease) 및 장애(disorder)는 개개의 병리학적 기전으로 글루카곤과의 직접 및 간접으로 관련된 관련성에 유래된 것이다.

[0363] 당뇨와 관련되거나 연관된 글루카곤의 관련성을 바탕으로, 본 발명의 핵산 분자, 본 발명의 핵산 분자를 하나 이상 함유한 약학 조성물 및 이를 함유한 약제들이 상기한 질환 (disease), 장애 (disorders) 및 병적 상태 (diseased conditions)의 치료 및/또는 예방에 사용가능함은 명백하다. 결론적으로, 상기 질환 및/또는 장애 및/또는 병적 상태는 이에 제한되지는 않으나, 1형 당뇨(type 1 diabetes), 2형 당뇨 (type 2 diabetes; 임신성 당뇨(gestational diabetes) 포함), 당뇨(diabetes), 당뇨합병증(diabetic complication), 당뇨 상태(diabetic condition) 및/또는 진성 당뇨병 후유증(sequelae of diabetes mellitus) 및 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia) 및 기타 요인에 의한 알스트롬 증후군 (Alstr)을 포함하며, 여기에서, 파생된 합병증(resulting complications)은 are selected from the group comprising 동맥경화증(atherosclerosis), 관상동맥질환(coronary artery disease), 당뇨병 족부질환 (diabetic foot disease), 당뇨망막병증(diabetic retinopathy), 증식성 당뇨망막병증 (proliferative diabetic retinopathy), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema), 당뇨병성 초자체망막증(diabetic vitreoretinopathy), 증식성 당뇨병성 초자체망막증(proliferative diabetic vitreoretinopathy), 당뇨병성 신증(diabetic nephropathy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 임신성 진성 당뇨병(gestational diabetes mellitus), 당불내성 (glucose

intolerance), 심장 질환 (heart disease), 고혈압(high blood pressure), 고콜레스테롤증 (high cholesterol), 내당능장애 (impaired glucose tolerance), 발기 부전(impotence), 인슐린 저항성(insulin resistance), 신부전증(kidney failure), 대사증후군(metabolic syndrome), 비-알콜성 지방간 질환 (non-alcoholic fatty liver disease), 섬유화증(fibrosis) 동반 또는 비동반성 비알콜성 지방간염 (non-alcoholic steatohepatitis), 말초혈관계 질환 (peripheral vascular disease), 포도당 민감성 감소증 (reduced glucose sensitivity), 인슐린 민감성 감소증 (reduced insulin sensitivity), 비만(overweight), 간 지방증(hepatic steatosis), 과혈당증(hyperglycaemia), 당뇨병 케톤산증(diabetic ketoacidosis), 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수 (hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma), 체중감소성 괴사용해성 이동성 홍반(weight loss necrolytic migratory erythema), 빈혈증(anemia), 정상응고 기능 존재하 정맥혈전증(venous thrombosis in the presence of normal coagulation function) 및 신경정신계 증상 (neuropsychiatric manifestations, 우울증, 치매, 불면증, 운동실조증)을 포함한다.

[0364] 물론, 본 발명에 따른 글루카곤-결합 핵산 분자가 글루카곤 및/또는 GIP와 상호작용 또는 결합하므로, 당업자는 본 발명에 따른 글루카곤 결합 핵산 분자가 인간 및 동물의 상술한 임의의 질환의 치료, 예방 및/또는 진단에 용이하게 사용가능한 일반적인 것으로 이해될 것이다. 이와 관련하여, 본 발명에 따른 핵산 분자는 상기한 질환 (disease), 장애 (disorders) 및 병적 상태 (diseased conditions)의 작용기전과 무관하게 상술한 임의의 질환 (disease), 장애 (disorders) 및 병적 상태 (diseased conditions)의 치료 및/또는 예방에 사용가능한 것으로 인지되어야 할 것이다.

[0365] 하기에, 상기한 다양한 질환 (disease), 장애 (disorders) 및 병적 상태 (diseased conditions)와 관련된 본 발명에 따른 핵산의 사용을 위한 근거가 제공되고, 이는 본 발명의 핵산 분자의 청구된 치료학적(therapeutic), 예방적(preventive) 및 진단학적(diagnostic) 적용가능성이 설득력이 있는 근거가 된다. 어떠한 불필요한 반복을 피하기 위하여, 이와 관련된 글루카곤(glucagon) 글루카곤 수용체(glucagon receptor) 축(axis) 및/또는 GIP GIP 수용체(receptor) 축(axis)와의 관련성 때문에, 상기 축은 상기 청구된 치료학적(therapeutic), 예방적(preventive) 및 진단학적(diagnostic) 효과를 달성할 수 있도록 본 발명의 핵산 분자에 의하여 해결가능함도 인지되어야 할 것이다. 게다가, 환자의 질환 (disease), 장애 (disorders) 및 상태 (conditions)상의 특징 및 이와 관련되어 개시된 치료 처방 (treatment regimen) 상세한 내용은 본원 발명의 바람직한 구현예에 의하여 좌우될 수도 있음도 인지되어야 할 것이다.

[0366] 대다수의 당뇨병자에게 있어서, 혼합 식이 (mixed meal) 또는 탄수화물 섭취 (carbohydrate ingestion) 후의 순환하는 글루카곤 수준의 역설적인 증가가 보고된 바 있다 (Ohneda, Watanabe et al. 1978). 이는 DM에서 미세(micro)- 및 거대혈관성(macrovacular) 합병증의 병태학에서 중요한 역할을 수행하는 증가된 식후 포도당 수준현상의 주요한 원인으로 간주되었다 (Gin and Rigalleau 2000).

[0367] 다수의 펩티딜기(peptidyl) 및 비-펩티딜기(non-peptidyl)를 갖는 소분자 (small-molecule) 글루카곤 수용체 길항제들이 보고된 바 있다 (Jiang and Zhang 2003). 글루카곤 수용체에 대한 다소 낮은 친화력을 갖는 몇몇 소분자 길항제들은 동물 모델에서 급식후 혈당수준을 저하시키거나 또는 외인성 글루카곤-자극성 혈당 상승을 차단하는 것으로 나타났다. 비-펩티딜기(non-peptidyl)를 갖는 소분자 (small-molecule) 글루카곤 수용체 길항제는 농도의존적으로 인체에서 글루카곤-유도성 간 포도당 생산 증가 및 혈당 상승현상을 차단하는 것으로 나타났다. (Petersen and Sullivan 2001). 최근 들어, db/db-마우스 실험모델에서 안티센스 (antisense) 올리고뉴클레오타이드 (oligonucleotides)에 의한 글루카곤 수용체 발현의 감소현상이 저혈당증 (hypoglycaemia)의 발병이 없이 혈당, 유리 지방산 및 중성지방의 감소를 초래함을 나타냈다. (Liang, Osborne et al. 2004). 이러한 효과들이 DM2 환자에게 이상적일 것이다.

[0368] 이외에도, 글루카곤 수용체 녹-아웃(glucagon receptor knock-out) 마우스는 생존하고 미약한 저혈당증, 개선된 포도당 내성(glucose tolerance) 및 상승된 글루카곤 수준 현상을 나타냈다. 또한, 이들은 식이(diet)-유도성 (induced) 비만에 저항성을 나타냈으며 (Conarello, Jiang et al. 2007), β -세포(cell) 검약(sparing)에 유리

할 것으로 판단되는 보다 높은 인슐린 민감성을 나타냈다 (Sorensen, Winzell et al. 2006). 게다가, 글루카곤 수용체 녹아웃(glucagon receptor knock-out) 마우스는 스트렙토조토신(streptozotocin)-유도성 (induced) "1형 당뇨병 표현형(type 1 diabetes phenotype)"에 저항력을 나타냈으며, 즉, 이들은 기아 상태, 경구 및 복강내 포도당 부하 시험법에서 정상혈당을 나타냈다 (Lee, Wang et al. 2011).

- [0369] 단일클론 항체(monoclonal antibodies)에 의한 글루카곤 자체의 중화(Neutralization)도 혈당, 중성지방, HbA1c, 및 간 포도당 배출면에서 급성이면서 지연된 감소현상을 초래하였다 (Brand, Rolin et al. 1994; Sorensen, Brand et al. 2006). 그러나, 이들의 잠재적인 면역원성(potential immunogenicity) 때문에, 이들 및 기타 항체들은 DM의 장기간 치료법을 위한 명백한 선택사항이 될 수는 없다.
- [0370] 필수적으로, 글루카곤 수준/활성 감소에 의한 치료학적 간섭에 대한 시도가 글루카곤 길항작용의 개념을 지지하는 다수의 결과를 나타냈다. 그러나, 이러한 시도들이 충분한 효능이 없는 화합물들 또는 허용불가능한 간독성을 갖는 화합물만을 유도하였다.
- [0371] 1형 진성 당뇨병(Type 1 diabetes mellitus; DM1)은 인슐린 저항성에 기인한 기능적 결함이 아닌 췌장 β -세포 파괴로 인한 절대적 결함인 DM2와 대비되는 인슐린 결핍으로 특징화되는 질환이다. DM1은 가끔 소아 및 청년들에서 대부분 발병하기에 연소자형 당뇨병(juvenile diabetes)으로도 지칭된다. 발표된 최근 연구결과에서, 글루카곤 수용체 녹아웃(glucagon receptor knock-out) 마우스가 스트렙토조토신(streptozotocin)-유도성 (induced) "1형 당뇨병 표현형(type 1 diabetes phenotype)"에 저항력을 나타냈으며, 즉, 이들은 기아 상태, 경구 및 복강내 포도당 부하 시험법에서 정상혈당을 나타냈다 (Lee, Wang et al. 2011).
- [0372] DM1 환자에서, 글루카곤의 인슐린-의존성 식후 억제는 내당성(glucose tolerance)을 파괴한다. DM의 급성 치명적 합병증 및 글루카곤-인슐린-불균형(imbalance)의 직접적 결과는 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, 약어 DKA)을 유발하고 이어서 과잉의 케톤체 (ketone body) 생성 및 고삼투압성 고혈당성 비케톤성 혼수 (hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma, 약어: HHNK)와 같은 당뇨병 합병증을 초래한다. HHNK 질환에서, 포도당뇨(glycosuria)의 삼투압 효과는 손상된 신장(renal) NaCl을 초래하고 결국 수분 재흡수현상은 고나트륨혈증 (hypernatremia)을 초래한다 (Wahid, Naveed et al. 2007). 또한 DKA 및 HHNK 질환은 DM2의 인슐린-의존성 환자에서도 발견된다.
- [0373] 신경내분비 종양 (Neuroendocrine tumors)은 이들이 유래되는 세포에 의하여 통상적으로 생산되는 개개 호르몬의 과발현(overexpression)을 초래할 수 있는 희귀한 종양이다. 따라서, 고글루카곤혈 증 (hyperglucagonemia)은 예를 들어, α -세포(cell)-유래(derived) 신생물(neoplasms)과 같은 글루카곤-생성 세포(glucagon-producing cells, 글루카곤산생종양: glucagonoma)의 과형성증(hyperplasia) 또는 신생물 형성(neoplasia)에 의하여 유래된다. 유사하게, 글리센틴 (glicentin), 옥시토모듈린 (oxyntomodulin) 및 GLP-1이 글루카곤 유전자 전사물(glucagon gene transcript)로부터 생성되는, 장관 랑거한스 섬세포(intestinal Langerhans cells)의 신생물이, 상기 과정이 왜곡시에 이러한 펩티드의 과발현 또는 글루카곤의 과발현을 초래할 수 있다.
- [0374] 고글루카곤혈 증 (hyperglucagonemia)은 진성 당뇨병(diabetes mellitus), 케톤산증 (ketoacidosis) 체중감소성 과사용해성 이동성 홍반(weight loss necrolytic migratory erythema, 약어: NME), 빈혈증(anemia), 정상응고기능 존재하 정맥혈전증(venous thrombosis in the present of normal coagulation function), 신경정신계 증상 (neuropsychiatric manifestations, 우울증, 치매, 불면증, 운동실조증) 및 기타 증상과 같은 합병증을 유발할 수 있다 (Griffing, Odeke et al. 2011),
- [0375] GIP 은 명명법이 의미하는 대로 인슐린 분비를 유도할 뿐만 아니라 지질 항상성(lipid homeostasis)에 역할을

수행하고 여러 동물실험에서 나타난 바와 같이 비만 발달에 필수적일 수 있다. (Asmar 2011): 고령의 고지방식이-유도 마우스 (high fat fed diabetic mice) 실험에서, GIP 수용체 길항제인 Pro3-GIP을 50일간 매일 투여하면 체중을 감소시키고, 지방세포의 축적을 감소시키며, 근육 및 간에서의 중성 지방을 감소시키고, 포도당, 당화 헤모글로빈(glycated hemoglobin) 및 췌장 인슐린 수준의 현저한 개성효과를 나타냈다. 고지방식이 섭취량의 변화는 없었다 (McClean, Irwin et al. 2007). 동일한 선상에서, 동일한 고지방식이를 제공한 야생형(wild-type) 마우스는 GIP 의 과다분비 및 인슐린 저항성과 함께 고도의 내장 및 피하 지방 축적을 유발하는 반면에, GIP 수용체 녹-아웃 마우스 (receptor knock-out mice)는 비만 악화에 저항성을 나타냄을 확인하였다 (Miyawaki, Yamada et al. 2002). 그러나, 경구 포도당 부하(oral glucose load) 후 초기 인슐린 반응이 손상되고 결국, 보다 높은 혈당 수준을 초래한다 (Miyawaki, Yamada et al. 1999).

[0376] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 약제는 추가적 약학적 활성화제(pharmaceutically active agent)를 포함하는 것이다. 상기 추가적 약학적 활성화 화합물 (further pharmaceutically active compound)은 이에 제한되는 않으나, 당뇨(diabetes), 바람직하게는, DM2, 및 당뇨 합병증(diabetic complications)의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물이며, 여기에서 상기 화합물은 설포우레아계 약물(sulfonylurea drugs), 비구아니드(biguanides), 알파-글루코시다제 저해제(alpha-glucosidase inhibitors), 티아졸리딘디온(thiazolidinediones), DPP4 저해제(inhibitors), 메글리티티니드(meglititinides), 글루카곤-유사 펩티드 유사체(glucagon-like peptide analogs), 위억제펩티드 유사체 (gastric inhibitory peptide analogs), 아밀린 유사체 (amylin analogs), 인크레틴 모방체(incretin mimetics), 인슐린 저항증(insulin resistance) 및/또는 DM2의 치료 또는 예방에 사용되는 인슐린 및 기타 치료제 및 이들의 유사체를 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다. 본 발명에 따른 핵산 분자에 의해 본 발명에서 해결가능한 다양한 적응증에 대하여, 추가적 약학적 활성화제 (pharmaceutically active agent)를 상기 질환의 치료 및/또는 예방을 위하여 원칙적으로 적합한 임의의 약물일 수 있음도 당업자에게 이해될 수 있을 것이다. 바람직하게는, 약제가 존재하거나 또는 약제로서 사용되는 본 발명의 핵산 분자는 설포우레아계 약물(sulfonylurea drugs), 비구아니드(biguanides), 알파-글루코시다제 저해제(alpha-glucosidase inhibitors), 티아졸리딘디온(thiazolidinediones), DPP4 저해제(inhibitors), 메글리티티니드(meglititinides), 글루카곤-유사 펩티드 유사체(glucagon-like peptide analogs), 위억제펩티드 유사체 (gastric inhibitory peptide analogs), 아밀린 유사체 (amylin analogs), 인크레틴 모방체(incretin mimetics), 인슐린 저항증(insulin resistance) 및/또는 DM2의 치료 또는 예방에 사용되는 인슐린 및 기타 치료제 및 이들의 유사체들과 조합하여 사용되는 것이다.

[0377] 원칙적으로 상기 질환의 치료를 위한 약제의 사용과 연계하여 개시된 임의 질환의 예방을 위하여 상기 약제를 호환적으로 또는 추가적으로 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다. 따라서, 개개 질환에 대한 개개 마커(markers)들은 당업계에 공지된 것이다. 바람직하게는, 상기 개개 마커는 고글루카곤혈 증 (hyperglucagonemia)인 것이다. 호환적으로 또는 추가적으로, 상기 개개 마커들은 옥신토모듈린 (oxyntomodulin), 글리센틴(glicentin), 및 GIP (GIP-결합 핵산 분자용)을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다. 상기 마커들의 추가적인 군은 강한 갈증(strong thirst), 대량의 음수량 (high drinking volume), 빈뇨(frequent urination), 극심한 허기 (extreme hungry feeling), HbA1c 수치(value), 혈장 인슐린 수준(plasma insulin level), OGT후 혈장 포도당 수준, 식사 공복혈당수준 (fed fasting plasma glucose level), 공복 혈당 수준(fasting plasma glucose level), 뇨 포도당수준 (urine glucose level), 체중(body weight), 혈압(blood pressure), 무기력증(lassitude), 피곤(tiredness), 절식후 체중감소(weight loss in absence of a diet), 체중증가(weight gain), 빈번한 박테리아 (bacterial) 또는 진균 감염증(fungal infections), 상처 치유속도(bad wound healing), 수족 마비증 (numbness in hands and feet) 및 손상된 시력(impaired vision)을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0378] 본 발명의 약제의 하나의 구현예로서, 상기 약제는 본원에서 개시된 임의 질환, 특히, 본원 발명의 약제가 사용되어야 할, 임의의 질환을 위한 기타 치료법과 조합하여 사용되는 것이다.

[0379] " 조합 치료법(combination therapy) " 또는 " (공동-치료법 (co-therapy)) " 은 본 발명의 약제 투여 및 적어도 상기 2차 작용제 (second agent) 또는 추가적 치료제(further agent)를 공동-작용 (co-action)함으로서 유리한 효과를 제공하기 위한 특정 치료 처방 (specific treatment regimen)의 부분으로서, 최소한 2차 작용제를 포함,

즉, 본 발명의 약제 및 상기 2차 작용제(second agent) 또는 추가적 치료제와의 조합 투여를 포함한다. 상기 조합의 유리한 효과는, 이에 제한되지는 않으나, 치료제들의 조합으로 초래되는 약물동력학적(pharmacokinetic) 또는 약물역학적(pharmacodynamic) 공동-작용을 포함한다. 이러한 치료제들의 조합 투여는 전형적으로 한정된 일정 기간(선택된 조합에 따라 보통 분, 시간, 일 또는 주 단위)이상 수행된다.

[0380] 일반적으로는 아니나, "조합 치료(combination therapy)"는 본 발명의 조합을 우발적 및 자발적으로 초래하는 분리된 단독요법 처방의 일부분으로서 2개 이상의 이러한 치료제 조합 투여를 포함하는 의도일 수 있다.

[0381] "조합 치료"는 상기 치료제 투여를 연속적인 순서, 즉 상기 이러한 치료제들의 투여뿐만 아니라 개개 치료제를 상이한 시각에 투여하거나 또는 2개 이상의 치료제들을 실질적 동시 투여방법(substantially simultaneously manner)을 포함할 의도이다. 이러한 실질적 동시 투여 방법은 예를 들어, 고정된 비를 갖는 개개 치료제를 함유한 단일 캡슐 또는 개개 치료제의 다중, 단일 캡슐을 투여객체에 투여함으로써 달성가능하다.

[0382] 각 치료제의 연속적 또는 실질적 동시 투여방법은 이에 제한되지는 않으나, 국소투여 경로(topical routes), 경구투여 경로(oral routes), 정맥내투여경로(intravenous routes), 근육내 투여 경로(intramuscular routes) 및 점막 조직을 통한 직접 흡수(direct absorption) 경로를 포함하는, 임의의 모든 적절한 경로로 영향을 미칠 수 있다. 상기 치료제들은 동일한 경로 또는 서로 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 첫 번째 치료제는 주사를 통해 투여되면서, 조합의 또 다른 치료 작용제는 국소적으로 투여될 수도 있다.

[0383] 호환적으로, 예를 들어, 모든 치료제들은 국소적으로 투여될 수도 있거나 또는 모든 치료제들을 주사로 투여할 수도 있다. 투여되는 치료제의 순서는 별도로 지적하지 않은 한은 엄밀하게 중요하지 않다. 또한 조합 치료는 다른 생물학적 활성 성분들과 추가적인 상기한 치료제와의 조합 투여를 포함할 수도 있다. 상기 조합 치료가 추가적으로 비-약물 치료법(non-drug treatment)을 포함하는 경우는 상기 비-약물 치료법은 상기 치료제 및 비-약물 치료법의 조합상의 공동-작용이 유리한 효과를 유지할 수 있는 한 임의의 적절한 시간동안에도 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 사례에서, 상기 비-약물 치료법이 치료제의 투여로부터 일시적, 아마도 수일 또는 수주일 동안 제거될 때에도 상기 유리한 효과는 달성될 수 있다.

[0384] 상기과 같이 일반적인 정의로 실시된 바와 같이, 본 발명에 따른 약제는 원칙적으로 당업자에게 알려진 임의의 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여경로는 전신 투여법이며, 보다 바람직하게는 비경구적 투여법, 가장 바람직하게는 주사법이다. 호환적으로, 상기 약제는 국소 투여가 가능하다. 기타 투여 경로로는 근육 투여법, 복강 투여법, 피하 투여법, 경구 투여 또는 바람직하게는 효능을 유지하면서도 최소한 침투성을 갖는 투여 경로가 주어지는 선호도를 갖는 비강 투여법(intranasal), 기관내 투여(intratracheal) 또는 경폐 투여법(pulmonary)들이다.

[0385] 비경구 투여는 일반적으로 피하, 근육 내 또는 정맥내 주사 또는 주입으로 사용된다. 추가적으로, 비경구 투여를 위한 하나의 접근법으로 당업계에 종사하는 자에게 잘 알려진, 일정한 투여용량을 유지하게 보장하는 지연성 방출 시스템 또는 서방성 방출 시스템의 적용 방법도 포함한다.

[0386] 더 나아가, 본 발명의 바람직한 약제는 당업계에 종사하는 자에게 잘 알려진, 적절한 비강 매개물, 흡입기의 국소적 사용을 통해 경비 투여 형태, 또는 경피 투여 피부용 패취(transdermal skin patches) 형태와 같은 형태를 이용한 경피 경로(transdermal route)를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템(transdermal delivery system)의 형태로 투여되기 위해서는, 상기 용량 투여(dosage administration)는 물론, 용량 처방(dosage regimen) 내내 간헐적 보다는 연속적 투여용량일 것이다. 기타 바람직한 국소 제제로는 전형적으로 크림제(creams), 연고제(ointments), 로션제(lotions), 분무제(sprays) 및 겔제(gels)를 포함한다.

- [0387] 본 발명의 방법에 이롭게 반응하는 객체(Subjects)는 의학적 및 수의학적 객체, 일반적으로 인간 및 인간 환자를 포함한다. 본 발명의 방법 및 수단이 유용한 기타 다른 객체로는 고양이, 개, 대동물, 닭 및 그 유사동물과 같은 조류를 포함한다.
- [0388] 본 발명의 약제는 일반적으로, 이에 한정되지는 않으나, 약학적으로 허용된 매질에 용해 또는 분산된 본 발명의 핵산을 포함하는, 치료학적으로 유효량의 활성 작용제를 포함할 것이다. 약학적으로 허용가능한 매질 또는 담체로는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균성 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 저해제 및 그 유사체를 포함한다. 이러한 약학적 활성 물질을 위한 이와 같은 매질 및 작용제의 사용은 이미 당업계에 잘 알려져 있다. 보조 활성 성분(supplementary active ingredient)도 또한 본 발명의 약제 내에 혼입될 수도 있다.
- [0389] 본 발명의 추가적인 측면은 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 본 발명에 따른 하나 이상의 핵산, 및 바람직하게는 약학적으로 허용된 담체(vehicle)를 함유한다. 상기 담체는 당업계에 공지 및/또는 사용되는 임의의 담체 또는 임의의 결합제(binder)일 수 있다. 더욱 상세하게는, 상기 결합제 또는 담체는 본원에 개시된 약제의 제조와 관련되어 실시한 임의의 결합제 또는 담체이다. 추가적인 구현예로서, 상기 약학 조성물은 추가적 약학적 활성화제(pharmaceutically active agent)을 포함하는 것이다.
- [0390] 약제 및 약학 조성물의 제조는 본원 개시 내용으로 보아 당업계에 종사하는 자에게 널리 알려진 것일 것이다. 전형적으로, 상기 조성물은 액체 또는 현탁제와 같은 주사가능 형태; 주사 전에 현탁제 또는 액체 내의 용액을 위해 적절한 고형 형태; 경구투여를 위한 정제 또는 기타 고형물; 시간 방출형 캡슐제; 또는 안약, 크림, 로션, 연고, 흡입제 등을 포함하는 현재 통상적으로 사용되는 형태로 제조될 수 있다. 외과의사, 내과의사 또는 보건직이 수술분야에서 특정 부위를 치료하기 위해 사용하는, 예를 들어 염수-기초 세척제(saline-based washes)와 같은 멸균된 제형의 사용도 특히 유용할 수 있다. 조성물은 또한 마이크로장치(microdevice), 미세입자(microparticle) 또는 스폰지(sponge)를 통해 운반될 수도 있다.
- [0391] 제형에 있어서, 약제는 용량 제형과 양립될 수 있는 방법으로 투여될 수 있으며, 상기 함량은 약학적으로 효과적인 것이다. 상기 제형은 상술한 주사제 형태와 같은, 다양한 투여용량 형태로 용이하게 투여될 수 있으나 약물 방출형 캡슐 및 그 유사체도 또한 사용될 수 있다.
- [0392] 본 발명의 약제는 이와 같은 지효성 및 서방성 정제 또는 캡슐, 환약, 분말, 과립제, 엘렉시르(elixirs), 탱크제(tinctures), 현탁제, 시럽제 및 유화 액제(emulsion)와 같은 경구 투여 형태로 투여될 수도 있다. 좌약(suppositories)은 지방성 유화액제 또는 현탁액제에서 유리하게 제조된다.
- [0393] 상기 약학조성물 또는 약제는 살균될 수 있거나 또는 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제와 같은 보조제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 추가적으로, 그들은 또한 기타 치료적으로 유용한 성분들을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 통상적 혼합법, 과립화법, 또는 코팅법에 따라 전형적으로 활성 성분을 약 0.1% 내지 75%, 바람직하게는 1% 내지 50%양을 함유하게 제조한다.
- [0394] 액체, 특히 주사용 조성물은, 예를 들어, 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 상기 활성 화합물은 약학적으로 순수한 용매, 예를 들어, 물, 식염수, 수용성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등에 용해되거나 혼합될 수 있으며, 이로써 주사용 용액 또는 현탁액을 생성한다. 추가적으로, 주사 전 액체 용해에 적절한 고형 형태는 제조될 수 있다.
- [0395] 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 예를 들어 소형 단층 소포 (small unilamellar vesicles), 대형 단층 소포(large unilamellar vesicles) 및 다층 소포(multilamellar vesicles)과 같은 리포솜 전달 시스템(liposome

delivery system)의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜(liposome)은 콜레스테롤, 스테아릴아민(stearylamine) 또는 포스페티딜콜린(phosphatidylcholines)을 포함하는 다양한 인지질(phospholipids)로부터 형성될 수 있다. 몇몇 구현예로서, 당업계에 널리 알려진 바와 같이, 지질 성분의 필름이 약물의 수용액으로 수화되어 약물을 캡슐화한 지질층을 제조할 수 있다. 예를 들면, 본원에서 상술하고 있는 핵산 분자는 당업계에 널리 알려진 제조 방법을 이용하여 구성되는, 친유성 화합물 또는 비-면역성(non-immuogenic), 고분자량 화합물로 복합체(complex) 형태로 제공될 수 있다. 추가적으로, 리포솜은 세포 독성을 내부적으로 매개하는 세포 독성제(cytotoxic agent)를 목표 또는 운반하기 위하여 그 표면에 상기 핵산 분자를 함유할 수 있다. 핵산 수반 복합체의 예는 미국 특허번호 제 6,011,020호에서 제공된다.

[0396] 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 표적 가능한 약물 운반체로서 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 상기 중합체로는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 피란 공중합체(pyran copolymer), 폴리히드록시프로필-메트아크릴아미드-페놀(polyhydroxypropyl-methacrylamide-phenol), 폴리히드록시에틸아스판아미드페놀(polyhydroxyethylaspanamidedphenol), 또는 팔미토일기(palmitoyl residue)로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신(polyethylene oxide polylysine)을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 약물 방출 조절에 유용한 생분해성 중합체(biodegradable polymer)류, 예를 들어, 폴리락트산(polylactic acid), 폴리엡실론 카프로 락톤(polyepsilon caprolactone), 폴리히드록시 부티르산(polyhydroxy butyric acid), 폴리오로토에스테르(polyorthoesters), 폴리아세탈(polyacetals), 폴리히드로피란(polydihydropyrans), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanoacrylates) 및 가교화 또는 양친매성 하이드로젤 블록 공중합체(block copolymer)와 결합될 수 있다.

[0397] 요구된다면, 상기 투여될 약학조성물 및 약제는, 각각 습윤제 또는 유화제, pH 완충제와 같은 미량의 비독성 보조 물질(non-toxic auxiliary substance) 및 나트륨 아세테이트(sodium acetate) 및 트리에탄올아민 올레이트(triethanolamine oleate)와 같은 기타 물질을 미량 포함할 수 있다.

[0398] 본 발명의 핵산 분자 및 약제, 각각을 이용하는 용량 처방(dosage regimen)은 환자의 유형, 종, 나이, 무게, 성 및 건강 상태; 치료될 상태 정도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 적용되는 특정 압타머 및 이들의 염을 포함한 다양한 요인에 따라 선정된다. 당업계에 숙련된 의사 또는 수의사는 병적 상태의 진행을 저해, 대항(counter) 또는 저지(arrest)하기 위해 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0399] 본 발명에 따른 핵산의 효과적인 혈장 수준은 본원에 개시된 모든 질병의 치료에 있어서 바람직하게는 500fM 내지 200 μM, 바람직하게는, 1 nM 내지 20 μM, 보다 바람직하게는 5 nM 내지 20 μM, 가장 바람직하게는 50 nM 내지 20 μM의 범위이다.

[0400] 본 발명의 핵산 분자 및 약제, 각각은 바람직하게는 매일, 매 둘째 또는 셋째 날, 매주, 매 둘째 주당 단회 투여용법, 또는 매달 또는 매 셋째 달 당일 투여용법으로 투여될 수 있다.

[0401] 본원에서 개시된 약제가 본원에 개시된 약학조성물을 구성한다는 것도 본 발명의 범위 내이다.

[0402] 본 발명의 추가적인 측면으로서, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 유효량의 하나 이상의 핵산 분자를 치료가 요구되는 객체에 투여함을 포함하는, 치료 방법에 관한 것이다. 하나의 구현예로서, 상기 객체는 질병으로부터 고통받거나 이와 같은 질병으로 진행될 위험성이 있으며, 여기에서 상기 질병은 본원에서 개시된 임의의 질병, 특히 약제 제조를 위한 본 발명에 따른 임의의 핵산의 사용과 연관된 임의의 질병이다.

[0403] 본 발명에 따른 핵산뿐만 아니라 길항제는 약제 또는 약제의 제조뿐만 아니라 화장품적 용도(cosmetic

purposes), 특히 염증성 국부 피부 병변에서의 글루카곤과 관련되어 사용될 수 있는 것으로 인식되어야 할 것이다.

[0404] 본원에서 바람직하게 사용되는 바와 같이, 진단(diagnostic) 또는 진단제(diagnostic agent) 또는 진단 수단(diagnostic means)은(상기 3개용어는 역으로 지시되지 않는 한 상호 치환가능한 용어임) 글루카곤, 바람직하게는 본원에서 개시된 글루카곤, 보다 바람직하게는, 본원에서 다양한 장애 또는 질환과 연관되어 개시된 글루카곤을 직접 또는 간접적으로 탐지하기에 적합한 것이다. 상기 진단은 본원에서 각각 임의의 장애(disorder) 및 질환(disease)을 탐지(selection) 및/또는 추적치료 (follow-up)를 하기에 적합한 것이다. 상기 탐지(detection)는 글루카곤에 대한 본 발명의 핵산의 결합을 통하여 가능하다. 상기 결합(binding)은 직접 또는 간접적으로 탐지될 수 있다. 개개의 방법 및 수단들은 당업자에게 공지되었다. 이들 중에서, 본 발명의 핵산은 본 발명에 따른 핵산, 바람직하게는 글루카곤에 결합하는 핵산을 탐지하게 하는 라벨(label)을 포함가능하다. 상기 라벨은 바람직하게는, 방사성(radioactive), 효소성(enzymatic) 및 형광성(fluorescent) 라벨을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다. 원칙적으로, 항체개발을 위한 모든 공지된 어세이법(assay)을 본 발명의 핵산에 적용가능하나, 목표-결합 항체(target-binding antibody)은 목표-결합 핵산(target-binding nucleic acid)으로 치환되는 것이다. 비표지 목표-결합 항체(unlabeled target-binding antibodies)을 이용한 항체-어세이법(antibody-assays)에서, 상기 탐지는 바람직하게는, 방사성(radioactive), 효소성(enzymatic) 및 형광성(fluorescent) 라벨로 변형되고 이의 Fc-단편(fragment)에서 목표-결합 항체와 결합하는 2차 항체(secondary antibody)에 의하여 수행되는 것이다. 핵산, 바람직하게는, 본 발명의 핵산의 경우에, 상기 핵산(nucleic acid)은 상기 라벨로 변형되고 여기에서 상기 라벨은 바람직하게는, 비오틴(biotin), Cy-3 및 Cy-5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며 상기 라벨은 이러한 라벨, 예를 들어, 항-비오틴 항체 (anti-biotin antibody), 항-Cy3 항체 (anti-Cy3 antibody) 또는 항- Cy5 항체 (anti-Cy5 antibody)에 대한 항체 또는 상기 라벨이 비오틴인 경우는 상기 라벨은 비오틴과 자연적으로 결합하는 스트렙타비딘(streptavidin) 또는 아비딘(avidin)에 의하여 탐지된다. 상기 항체, 스트렙타비딘(streptavidin) 또는 아비딘(avidin)은 바람직하게는 개개 라벨, 예를 들어, 방사성(radioactive), 효소성(enzymatic) 및 형광성(fluorescent) 라벨로 변형(2차 항체와 같이)되는 것이다.

[0405] 본원 발명의 추가적인 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산 분자는 2차 탐지 수단(second detection means)에 의하여 탐지 또는 분석되는 것이며, 여기에서 상기 탐지 수단은 분자 비콘(molecular beacon)인 것이다. 분자 비콘의 방법론적 내용은 당업자에게 공지되어 있으며 문헌에 보고되었다 (Mairal et al., 2008).

[0406] 본 발명의 핵산 분자를 이용한 글루카곤의 탐지는 본원에서 개시되는 바와 같이, 특히 글루카곤의 탐지를 허용하는 것으로 인식되어야 할 것이다.

[0407] 상기 글루카곤의 탐지와 관련하여, 바람직한 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0408] (a) 글루카곤의 존재를 시험할 시료를 제공하는 단계,

[0409] (b) 본 발명에 따른 핵산을 제공하는 단계,

[0410] (c) 핵산과 시료를, 바람직하게는 반응용기 내에서 반응시키는 단계,

[0411] 상기 단계 (a)는 단계 (b) 이전에 수행, 또는 단계 (b)는 단계 (a) 이전에 수행될 수 있다.

[0412] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 핵산과 시료간의 반응을 검출하는 단계로 구성되는 추가적인 단계 (d)가 제공된다. 바람직하게는, 단계 (b)의 상기 핵산은 표면에 고정화된다. 상기 표면은 반응 튜브 (reaction tube), 플레이트의 웰, 또는 예를 들어 비드 (bead)와 같은 이러한 반응 용기 내에 포함된 장치 표면일 수 있다. 상기 표면에 대한 상기 핵산의 고정화는 당업자에게 잘 알려진 임의의 수단, 이에 한정되지는 않으나 비공유 또는 공유 결합으로도 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 결합 (linkage)은 상기 표면과 상기 핵산간의 공유 화학결합을 통해 성립된다. 그러나 상기 핵산이 표면에 간접적으로 고정화되는 것, 여기에서 상기 간접적 고정화는 추가적인 구성성분 (further component) 또는 상호작용 파트너 (interaction partner)의 쌍의 사용과 관련됨도 또한

본 발명의 범위 내이다. 상기의 추가적인 구성성분은, 바람직하게 상호작용 파트너로도 불리는 고정화될 핵산과 특이적으로 상호작용하여, 표면에 핵산 부착을 매개하는 화합물이다. 상기 상호작용 파트너는 바람직하게는 핵산, 폴리펩티드 (polypeptide), 단백질 및 항체를 포함하는 군으로부터 선택된다. 바람직하게 상호작용 파트너는 항체, 보다 바람직하게는 단일 클론 항체 (monoclonal antibody)이다. 호환적으로, 상기 상호작용 파트너는 핵산, 바람직하게는 기능성 핵산(functional nucleic acid)이다. 보다 바람직하게는, 상기 기능성 핵산은 아타머 (aptamer), 스피에겔머 (spiegelmer) 및 핵산에 최소한 부분적으로 상보적인 핵산을 포함하는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 보다 추가적인 구현예로서, 상기 표면으로의 상기 핵산의 상기 결합은 다중-분산형 상호작용 파트너 (multi-partite interaction partner)에 의해서 중재된다. 상기 다중-분산형 상호작용 파트너는, 바람직하게는 상호작용 파트너의 쌍 또는 첫 번째 멤버 (member) 및 두 번째 멤버로 구성되는 상호작용 파트너이며, 여기에서 상기 첫 번째 멤버는 상기 핵산에 의해 포함되거나 부착되며, 두 번째 멤버는 상기 표면에 부착되거나 포함되는 것이다. 상기 다중-분산형 상호작용 파트너는 바람직하게는 비오틴 (biotin) 및 아비딘 (avidin), 비오틴 (biotin) 및 스트렙타비딘 (streptavidin) 및 비오틴 (biotin) 및 뉴트라비딘 (neutravidin)을 포함하는 상호작용 파트너의 쌍의 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 상호작용 파트너의 쌍의 첫 번째 멤버는 비오틴 (biotin)이다.

[0413] 상기 방법의 바람직한 결과는 글루카곤 및 상기 핵산의 고정화 복합체 (immobilised complex)의 형성이며, 보다 바람직하게는 상기 복합체는 검출되는 것이다. 상기 복합체로부터 상기 글루카곤을 검출되는 것은 구현예의 범위 내이다.

[0414] 이러한 요건에 상응하는 각각의 검출 방법은 예를 들어, 상기 목표의 해당/해당(들)에 특이적인 임의의 검출 방법이다. 특히 바람직한 검출 수단은 당업자들에게 있어서 그 제조법이 잘 알려진, 핵산, 폴리펩티드, 단백질 및 항체를 포함하는 군으로부터 선택된 검출 수단 (detection means)이다.

[0415] 글루카곤의 검출을 위한 방법은 또한 시료를 단계 (c)를 수행하는데 바람직하게 사용되는 반응 용기로부터 제거하는 단계를 포함한다.

[0416] 상기 방법은 본 발명의 추가적인 구현예로서, 표면상, 바람직하게는 상기에서 정의된 표면상에서 글루카곤의 상호작용 파트너를 고정화하는 단계를 또한 포함하는 것이며, 여기에서 상기 상호작용 파트너는 본원에서 정의되며, 바람직하게는 각각 방법과 관련하여 상기와 같은, 보다 바람직하게는 그 다양한 구현예에서 핵산, 폴리펩티드, 단백질 및 항체를 포함하는 것이다. 이 구현예로서, 특히 바람직한 검출 수단은 본 발명에 따른 핵산이며, 여기에서 상기 핵산은 표지되거나 또는 표지되지 않은 것이다. 상기 핵산이 표지된 경우에는, 직접 또는 간접적으로 검출될 수 있다. 상기 검출은 또한 핵산, 폴리펩티드, 단백질 및 본원에 개시된 다양한 구현예에서의 구현예를 포함하는 군으로부터 선택된 이차 검출 수단 (second detection means)의 사용도 관여될 수 있다. 상기 검출 수단은 바람직하게는 본 발명에 따른 핵산에 특이적이다. 보다 바람직한 구현예로서 상기 이차 검출 수단 (second detection means)은 분자 비콘 (molecular beacon)이다. 상기 핵산 또는 상기 이차 검출 수단 중 어느 하나 또는 이들 모두는 바람직한 구현예로서 검출용 표지 (detection label)를 포함하는 것이다. 상기 검출용 표지는 바람직하게는 비오틴, 브로모-디옥시우리딘 표지 (bromo-desoxyuridine label), 디곡시게닌 표지 (digoxigenin label), 형광 표지 (fluorescence label), UV-표지 (UV-label), 방사성-표지 (radio-label) 및 킬레이트제 분자 (chelator molecule)를 포함하는 군으로부터 선택됨이 바람직하다. 호환적으로, 상기 이차 검출 수단은 바람직하게는 상기 핵산이 함유 (contained), 포함 (comprised) 또는 부착 (attached)되어 있는 검출용 표지 (detection label)와 상호작용하는 것이다. 특히 바람직한 조합은 하기와 같다:

[0417]

[0418] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 비오틴에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0419] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 아비딘 (avidin) 또는 아비딘 운반 분자 (avidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0420] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 스트렙타비딘 (streptavidin) 또는 스트렙타비딘 운반 분자

(streptavidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0421] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 뉴트라비딘 (neutravidin) 또는 뉴트라비딘 운반 분자 (neutravidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0422] 상기 검출용 표지는 브로모-디옥시우리딘 (bromo-desoxyuridine)이고 이차 검출 수단은 브로모-디옥시우리딘 (bromo-desoxyuridine)에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0423] 상기 검출용 표지는 디곡시게닌 (digoxigenin)이고 이차 검출 수단은 디곡시게닌 (digoxigenin)에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0424] 상기 검출용 표지는 킬레이트제 (chelator)이고 이차 검출 수단은 방사성 핵종 (radio-nuclide)이며, 여기서, 바람직하게는 상기 검출용 표지는 상기 핵산에 부착되는 것이다. 이와 같은 조합 (combination)의 종류는 상기 표지에 상기 핵산이 부착되는 구현예에서도 적용가능하다는 것으로 이해되어야 할 것이다. 이와 같은 구현예로서, 상기 검출용 표지는 상기 상호작용 파트너 (interaction partner)에 부착되는 것이 바람직하다.

[0425] 마지막으로, 상기 이차 검출 수단은 3차 검출 수단 (third detection means), 바람직하게는 3차 검출 수단은 효소이며, 보다 바람직하게는 이차 검출 수단의 검출에서 효소 반응을 나타내는 3차 검출 수단을 이용하여 검출되거나, 또는 상기 3차 검출 수단은 방사능 검출용 수단, 보다 바람직하게는 방사성 핵종 (radio-nuclide)에 의해 방출되는 방사능을 이용한 방사능 검출용 수단을 이용하여 검출함도 또한 본 발명의 범위 내이다. 바람직하게는, 3차 검출 수단은 2차 검출 수단을 특이적으로 검출 및/ 또는 상호작용하는 것이다.

[0426] 또한 본 발명의 하나의 구현예로서, 표면에 고정화되는 목표의 상호작용 파트너 (interaction partner) 및 본 발명에 따른 핵산을, 바람직하게는 목표와 상호작용 파트너 (interaction partner) 간에 형성된 상기 복합체에 첨가하는 것이며, 상기 시료는 반응으로부터, 보다 바람직하게는 단계 (c) 및/또는 단계 (d)가 수행되는 반응 용기 (reaction vessel)로부터 제거될 수 있다.

[0427]

[0428] 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 형광성 기 (fluorescence moiety)를 포함하며, 상기 형광성 기 (fluorescence moiety)의 형광은 상기 핵산과 글루카곤 및 유리형 글루카곤 (free glucagon) 간의 복합체 형성면에서 상이하다.

[0429]

[0430] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 핵산은 본 발명에 따른 핵산 유도체 (derivative)이며, 여기에서 상기 핵산 유도체는 아데노신 (adenosine)을 대체하는 하나 이상의 형광성 유도체 (fluorescent derivative)를 포함한다. 바람직한 구현예로서, 상기 아데노신의 형광성 유도체는 에테노아데노신 (ethenoadenosine)이다.

[0431] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산 유도체 및 상기 글루카곤으로 구성되는 복합체를 형광도 (fluoreacence)를 이용하여 검출하는 것이다.

[0432]

[0433] 상기 방법의 구현예로서, 신호 (signal)는 단계 (c) 또는 단계 (d)에서 발생되며, 상기 신호는 바람직하게는 시료 내의 글루카곤의 농도와 상호관련성을 갖는 것이다.

[0434]

[0435] 본 발명의 바람직한 측면으로서, 상기 어세이법 (assay)은 96웰 플레이트에서 수행될 수 있으며, 그 구성성분들이 상술된 바와 같은 반응 용기 내에서 고정화되며 상기 웰들은 반응 용기 역할을 하는 것이다.

[0436]

[0437] 당업자에게 있어 본원에 개시된 바와 같은 글루카곤과 결합가능한 핵산 분자, 보다 구체적으로는, 본 발명의 실시예에 부분의 핵산 분자가 본 발명의 핵산 분자의 구현예들임은 당업자에게 이해될 것이다.

[0438] 상기 발명적 핵산은 나아가 신약 설계(drug design)를 위한 출발 물질(starting material)로서 사용될 수 있다. 기본적으로 두 가지 가능한 접근 방법이 있다. 그 하나는 화합물 라이브러리 스크리닝법(screening of compound libraries)으로서, 저분자량 화합물 라이브러리가 바람직하다. 본 발명의 구현예로서 상기 스크리닝법은 고 처리량 스크리닝법(high throughput screening)이다. 바람직하게 고 처리량 스크리닝법은 목표 기초 어세이법으로서 화합물의 신속하며, 효율적인 시행-및-착오 평가법(trial-and-error evaluation)이다. 가장 바람직하게는 상기 분석법은 변색 분석법(colormatic measurement)에 의해 수행되는 것이다. 이와 관련하여 사용된 라이브러리는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0439] 화합물 라이브러리 스크리닝법의 경우에, 당업자에게 알려진 경쟁적 어세이법을 사용하여, 적절한 글루카곤 유사체, 글루카곤 효현제 또는 글루카곤 길항제 등의 화합물들이 발견될 수 있다. 상기 경쟁적 어세이법은 하기와 같이 수행될 수 있다. 본 발명의 발명적 핵산, 바람직하게는 L핵산에 결합하는 목표물질인 스피에겔머(spiegelmer)는 고체상(solid phase)에 결합된다. 글루카곤 유사체를 동정하기 위하여 표지된 글루카곤을 어세이법에 추가가능하다. 잠재적 효능을 갖는 유사체는 스피에겔머와 결합하는 글루카곤 분자와 경쟁하여 각각 표지에 의해 획득되는 신호상의 감소를 수반할 것이다. 효현제 또는 길항제에 대한 스크리닝은 당업계에 공지된 세포 배양 어세이법의 사용과 관련될 수 있다.

[0440] 본 발명에 따른 키트(kit)는 적어도 하나 이상의 발명적 핵산을 포함할 수 있다. 추가적으로, 상기 키트는 최소한 하나 또는 그 이상의 양성 또는 음성 대조군을 포함할 수 있다. 양성 대조군으로는 예를 들어, 글루카곤, 특히, 발명적 핵산이 바람직하게는 액상 형태에서 선택되거나 결합되는 것일 수 있다. 음성대조군으로는 예를 들어, 글루카곤과 유사한 생물리학적 특성을 갖으나, 발명적 핵산에 의해 인식되지는 않는 펩티드일 수 있다. 게다가, 상기 키트는 하나 또는 그 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 건조, 동결건조 또는 액체에 용해된 형태로 다양한 성분들이 키트에 포함될 수 있다. 상기 키트는 상기 하나 이상의 성분이 변갈아 포함될 수 있는 하나 이상의 컨테이너(container)를 포함할 수도 있다. 보다 구체적인 구현예로서, 상기 키트는 키트를 사용하는 방법에 관한 사용자 정보를 제공하는 지시내용 또는 지시내용 용지 및 이의 다양한 성분 요소를 포함하는 것이다.

[0441] 본 발명에 따르는 핵산의 약학적 및 생물 분석적 검출은 인간 및 비인간적인 체내의 다양한 액, 조직 및 기관의 약물동력적(pharmacokinetic) 및 생물역학적(biodynamic) 분석도의 평가를 위해 기초가 된다. 이와 같은 목적을 위해, 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 모든 검출 방법은 이용될 수 있다. 본 발명의 추가적인 측면에서는, 본 발명에 따른 핵산의 검출을 위한 샌드위치 혼성화 에세이법(sandwich hybridisation assay)이 제공된다. 검출 어세이법 내에서, 포획용 탐침(capture probe) 또는 검출용 탐침(detection probe)이 이용된다. 포획용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 첫 번째 부분에 상동성이며, 검출 탐침은 두 번째 부분에 상동성이다. 상기 포획용 탐침은 표면 또는 매트릭스에 고정화된다. 상기 검출용 탐침은 바람직하게는, 본원에 기재된 바와 같이 검출될 수 있는 마커 분자(marker molecule) 또는 표지를 운반한다.

[0442] 본 발명에 따르는 핵산의 검출방법은 하기와 같이 수행될 수 있다:

[0443] 본 발명에 따르는 핵산은 포획용 탐침에 한쪽 끝과 검출용 탐침과는 다른 쪽 끝으로 혼성화한다. 그 이후 결합되는 양은 검출용 탐침은 예를 들어, 한번 또는 여러 번의 세척 과정을 통해 제거된다. 바람직하게 표지 또는 마커 분자를 지니는 결합된 검출용 탐침의 함량은 예를 들어, 본원에서 참고로만 인용되는 WO/2008/052774에 상세하게 기재된 바와 같이, 연속적으로 측정될 수 있다.

[0444]

[0445] 본원에 바람직하게 사용된 바와 같이, 정의되는 치료는 추가적 또는 선택적 예방 및/또는 추적치료(follow-up)를 포함한다.

[0446]

[0447] 본원에 바람직하게 사용된 바와 같이, 역으로 지시되지 않는 한, 정의되는 용어 질환 및 장애는 교환 가능한 방법으로 사용될 것이다.

[0448] 본원에서 사용된 바와 같이, 정의되는 용어 "포함하다(comprise)"는 바람직하게는 이와 같은 정의에 의해 따르거나 서술되는 주제를 한정하고자 함이 아니다. 그러나, 호환적인 구현예로서, 정의되는 용어 "포함하다(comprises)"는 함유하다 (containing)는 의미로 이해될 것이며, 그러므로 그와 같은 정의로 따르거나 서술되는 주제를 한정되어야 할 것이다.

[0449] 본 발명에 따른 상기 핵산 분자 및 본원에서 사용된 바와 같은 목표 분자 (target molecules)의 다양한 서열번호 (SEQ.ID.Nos.), 화학적 본질, 이의 실질적인 서열 및 내부 참고번호(internal reference number)는 하기 표에 요약된다.

표 1

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
1	L-DNA	GCACTGGTGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-A1-001
2	L-DNA	GCACTGGTGAAATGGGAGGGCTATGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-D4-001
3	L-DNA	GCACTGATGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-F4-001
4	L-DNA	GCACTAGGGAAATGGGAGGGCTAGGCGGAAGGAATCTGAGGTAGTGC	257-B3-001
5	L-DNA	GCACTAACGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTAAGGTAGTGC	257-D3-001
6	L-DNA	GCACTGGCGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCACTGC	257-E4-001
7	L-DNA	GCACTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-001
8	L-DNA	GCATTACTGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTAATGC	257-C4-001
9	L-DNA	GCGCTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-C1-001
10	L-DNA	GCGCCAGCGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCGCGC	257-H2-001
11	L-DNA	CAGTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-002
12	L-DNA	GAGTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTC	257-E1-003
13	L-DNA	AGTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACT	257-E1-004
14	L-DNA	GTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACT	257-E1-005
15	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATG <u>GrGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC</u>	257-E1-R15-001
16	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTG <u>GGr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R29-001

[0450]

표 2

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
17	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGA <u>Ar</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R30-001
18	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATG <u>GrGGAGGGCTAGGTGGr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R15/29-001
19	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATGGGAGGGCTAGGTG <u>GrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R29/30-001
20	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATG <u>GrGGAGGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R15/29/30-001
21	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATGGGA <u>GrGGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R18/29/30-001
22	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGGGAAATG <u>GrGGrGGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R15/18/29/30-001
23	L-DNA/ L-RNA	GCACTGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-6xR-001
24	L-DNA/ L-RNA	GAGTGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACTC	257-E1-6xR-003
25	L-DNA/ L-RNA	AGTGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACT	257-E1-6xR-004
26	L-DNA/ L-RNA	GGGTGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACCC	257-E1-6xR-005
27	L-DNA/ L-RNA	GCGTGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTACGC	257-E1-6xR-006
28	L-DNA/ L-RNA	GGCGGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTGCC	257-E1-6xR-007
29	L-DNA/ L-RNA	GCGCGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTGCC	257-E1-6xR-008
30	L-DNA/ L-RNA	GGCGGGG <u>GrGAAATGGrGGrGGCTAGGTGGrAr</u> AGGAATCTGAGCTGCC	257-E1-6xR-009

[0451]

표 3

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
31	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGCGC	257-E1-6xR-010
32	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GGGCCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGGCC	257-E1-6xR-011
33	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGGCGC	257-E1-6xR-012
34	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GAGCCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGCTC	257-E1-6xR-013
35	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GAGCCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGGCTC	257-E1-6xR-014
36	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GAGTGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCACTC	257-E1-6xR-015
37	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGTGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCACGC	257-E1-6xR-016
38	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GAGTGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGACTC	257-E1-6xR-017
39	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGTCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGACGC	257-E1-6xR-018
40	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGCC	257-E1-6xR-019
41	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGCG	257-E1-6xR-020
42	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGC	257-E1-6xR-029
43	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGC	257-E1-6xR-030
44	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	CGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCG	257-E1-6xR-031

[0452]

표 4

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
45	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCC	257-E1-6xR-032
46	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGC	257-E1-6xR-033
47	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCGCGC	257-E1-7xR-023
48	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCCG	257-E1-7xR-037
49	L-DNA	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-D5-001
50	L-DNA	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-H6-001
51	L-DNA	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-B7-001
52	L-DNA	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-B8-001
53	L-DNA	CGACTCGAGAGGAGAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-A5-001
54	L-DNA	CGGCTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-C8-001
55	L-DNA	CGACTCGAGATGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-E5-001
56	L-DNA	CGAGTCGATAGAGGTCGGTAAGTTTCGGTAGGATCTCGACGAGACG	259-E7-001
57	L-DNA	CGAGTCGATAGAGGTTGCTAAAGTTTCGGTTGGATCTCGACGAGACG	259-F5-001
58	L-DNA	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002
59	L-DNA	GTGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAC	259-H6-005

[0453]

표 5

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
60	L-DNA	TCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGA	259-H6-003
61	L-DNA	GAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTC	259-H6-004
62	L-DNA	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-006
63	L-DNA	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-007
64	L-DNA	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-008
65	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAArAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-R13
66	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAArGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-R24
67	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCACCTCGAGT	259-H6-002-R36
68	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAArAGGTTGCTAAArGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-R13/24
69	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAArAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCACCTCGAGT	259-H6-002-R13/36
70	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAArGGTTTCGGTTGGArUTCACCTCGAGT	259-H6-002-R24/36
71	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	ACTCGAGAGGAArAGGTTGCTAAArGGTTTCGGTTGGArUTCACCTCGAGT	259-H6-002-R13/24/36

[0454]

표 6

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
72	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GTCTGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAC	259-H6-005-R12
73	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	TTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAA	259-H6-009-R12
74	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	TGCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCA	259-H6-010-R12
75	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GGCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-011-R12
76	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GGCCAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-012-R12
77	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCGCAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-013-R12
78	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-014-R12
79	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	CTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAG	259-H6-015-R12
80	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	CTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-016-R12
81	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCACTCGCC	259-H6-014-R12/23/35
82	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCrACTCGCC	259-H6-014-R12/23/29/35/38
83	L-DNA	CGGCCTAGAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTACGGTCGTAACACG	258-D4-001
84	L-DNA	CGTCTAGAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTAGGATAGTAGCACG	258-H1-001
85	L-RNA	CGUGUGUGGGUAGUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACG	GLU-18-25-A3-001

[0455]

표 7

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
86	L-RNA	CGACGUGUGUGGGUAGUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCG	GLU-18-25-A3-002
87	L-RNA	CAGACGUGUGUGGGUAGUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCG	NOX-G11stab12 = GLU-18-25-A3-003
88	L-DNA	5'-40kDa-PEG- ACTCGAGAGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	NOX-G12 = 259-H6-002-5'-PEG
89	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	5'-40kDa-PEG- ACTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	NOX-G13 = 259-H6-002-R13-5'-PEG
90	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	5'-40kDa-PEG- GCCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCACTCGCC	NOX-G14 = 259-H6-014-R12/23/35-5'-PEG
91	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	5'-40kDa-PEG- GCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGC	NOX-G15 = 257-E1-6xR-030-5'-PEG
92	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	5'-40kDa-PEG- GCGGrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAGCGC	NOX-G16 = 257-E1-7xR-037-5'-PEG

[0456]

표 8

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
93	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCAGTGGGrGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R9-001
94	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCAGTGGGAAATGGGArGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R18-001
95	L-DNA/ <u>L-RNA</u>	GCAGTGGGAAATGGGGrGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGCTACTGC	257-E1-R19-001
96	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGAdCGUGUGGGUAGUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D05
97	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGdTGUUGGGUAGUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D07
98	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGdTAGAUGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D15
99	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGdAGAUGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D16
100	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGUAGAdTGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D19
101	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGUAGAUdGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D20
102	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGUAGAUdGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D21
103	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGUAGAUdGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D22
104	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGGGUAGAUdGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D23

[0457]

표 9

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
105	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D24
106	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdTCGGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D25
107	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D26
108	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	NOX-G11-D27
109	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACdACACGUCUG	NOX-G11-D46
110	L-RNA/ <u>L-DNA</u>	CAGACGUGUGUGGGUAGAUACACdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACdACGUCUG	NOX-G11-D48
111	D-DNA	GCCTGGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-A1-001
112	D-DNA	GCCTGGTGAATGGGAGGGCTATGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-D4-001
113	D-DNA	GCCTGATGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-F4-001
114	D-DNA	GCCTAGGGAAATGGGAGGGCTAGGCGGAAGGAATCTGAGGTAGTGC	257-B3-001
115	D-DNA	GCCTAACGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTAAGGTAGTGC	257-D3-001
116	D-DNA	GCCTGGCGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCACTGC	257-E4-001
117	D-DNA	GCCTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCACTGC	257-E1-001
118	D-DNA	GCATTCTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCAATGC	257-C4-001
119	D-DNA	GCCTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGGCAGTGC	257-C1-001

[0458]

표 10

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
120	D-DNA	GCGCCAGCGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCGGCGC	257-H2-001
121	D-DNA	CAGTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTACTG	257-E1-002
122	D-DNA	GAGTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTACTC	257-E1-003
123	D-DNA	AGTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTACT	257-E1-004
124	D-DNA	GTGGGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTACT	257-E1-005
125	D-DNA	CGACTCGAGAGGAAGGTTGCTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-D5-001
126	D-DNA	CGACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-H6-001
127	D-DNA	CGACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-B7-001
128	D-DNA	CGACTCGAGAGGAATGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-B8-001
129	D-DNA	CGACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-A5-001
130	D-DNA	CGGCTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-C8-001
131	D-DNA	CGACTCGAGATGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	259-E5-001
132	D-DNA	CGAGTCGATAGAAGGTCGTTAAGTTTCGGTTAGGATCTCGACGAGACG	259-E7-001
133	D-DNA	CGAGTCGATAGAAGGTTGTTAAGTTTCGGTTGGATCTCGACGAGACG	259-F5-001
134	D-DNA	ACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002

[0459]

표 11

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
135	D-DNA	GTGAGAGGAAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAC	259-H6-005
136	D-DNA	TGCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGA	259-H6-003
137	D-DNA	GAGAGGAAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTC	259-H6-004
138	D-DNA	ACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-006
139	D-DNA	ACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-007
140	D-DNA	ACTCGAGAGGAAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-008
141	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	ACTCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-R13
142	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	GTGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAC	259-H6-005-R12
143	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	TTCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAA	259-H6-009-R12
144	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	TGCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCA	259-H6-010-R12
145	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	GGCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-011-R12
146	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	GGCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	259-H6-012-R12
147	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	GGCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTGCGC	259-H6-013-R12
148	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	GCCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGGC	259-H6-014-R12
149	D-DNA/ <u>D-RNA</u>	CTCGAGAGGAATAGGTTGTTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAG	259-H6-015-R12

[0460]

표 12

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
150	D-DNA/ D-RNA	CTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-016-R12
151	D-DNA	CGGCCTAGAAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTACGGTCGTAAACAG	258-D4-001
152	D-DNA	CGTCCTAGAAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTAGGATAGTAGCAG	258-H1-001
152	D-RNA	CGUGUGUGGUGAUGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACG	GLU-18-25-A3-001
153	D-RNA	CGACGUGUGGUGAUGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCG	GLU-18-25-A3-002
154	D-RNA	CAGACGUGUGGUGAUGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCU G	NOX-G11stabi2 = GLU-18-25-A3-003
155	L-DNA	5'-NH ₂ -C16- ACTCGAGAGGAAGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-5'-Amino
156	L-DNA/ L-RNA	5'-NH ₂ -C16- ACTCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGT	259-H6-002-R13-5'- Amino
157	L-DNA/ L-RNA	5'-NH ₂ -C16- GCCGAGAGGA <u>Ar</u> AGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGG <u>Ar</u> UTCACTCGGC	259-H6-014- R12/23/35-5'-Amino
158	L-DNA/ L-RNA	5'-NH ₂ -C16- GCGG <u>Gr</u> GAAATG <u>Gr</u> GG <u>Ar</u> GrGGCTAGGTGG <u>Ar</u> AGGAATCTGAGCGC	257-E1-6xR-030-5'- Amino
159	L-DNA/ L-RNA	5'-NH ₂ -C16- GCGG <u>Gr</u> GAAATG <u>Gr</u> GG <u>Ar</u> GrGGCTAGGTGG <u>Ar</u> AGGAATCTGAGCGC	257-E1-7xR-037-5'- Amino

[0461]

표 13

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
160	L-peptide	RSLQDTEEKSRFSASQADPLSDPDQMNEDKRHSQGTFTSDYSKYLSRRRAQDFVQWLMTKRNRNIA	Glicentin
161	L-peptide	RSLQDTEEKSRFSASQADPLSDPDQMNED	GRFP
162	L-peptide	HSQGTFTSDYSKYLSRRRAQDFVQWLMTKRNRNIA	OXY/OMX
163	L-peptide	HSQGTFTSDYSKYLSRRRAQDFVQWLMT	Glucagon (human, rat, mouse, squirrel monkey, pig, rabbit, hamster, dog, sheep, chicken, bovine)
164	L-peptide	HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG	GLP-1
165	L-peptide	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG	GLP-1 (7-37)
166	L-peptide	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR	GLP-1 (7-36)
167	L-peptide	HADGSFSDENITILDNLAAARDFINWLIQTKITD	GLP-2
168	L-peptide	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGGKNDWNKHNTQ	GIP

[0462]

표 14

SEQ ID NO:		Sequence	Internal Reference
169	L-peptide	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESIMGKRVSSNISQDFPVFV	Intestinal peptide PHV-42/ Prepro-VIP (81-122)
170	L-peptide	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESIM	Intestinal peptide PHM-27
171	L-peptide	HSQGTFTSDYSKYLSRRRAQQFLKWLINV	Glucagon (Guinea pig)
172	L-peptide	HSQGTFTSDYSKHLDSRYAQEFVQWLMT	Glucagon (Chinchilla)

[0463]

표 15

SEQ ID NO:		Sequence
173	L-DNA/ L-RNA	Bn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAKGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTRRR wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is Y or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> ,
174	L-DNA/ L-RNA	Bn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAGGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTGAR wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is T or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> , and
175	L-DNA/ L-RNA	Tn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAGGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTGAG wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is T or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> , and
176	L-DNA/ L-RNA	Tn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAGGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTGAA wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is T or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> ,
177	L-DNA/ L-RNA	Cn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAGGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTGAG wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is T or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> ,

[0464]

표 16

SEQ ID NO:		Sequence
178	L-DNA/ L-RNA	Gn ₁ AAATGn ₂ GAn ₃ n ₄ GCTAGGn ₅ GGn ₆ n ₇ GGAATCTGAG wherein n ₁ is G or <u>RG</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is G or <u>RG</u> , n ₅ is T or <u>RT</u> , n ₆ is A or <u>RA</u> , n ₇ is A or <u>RA</u> , and
179	L-DNA/ L-RNA	GrGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
180	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGrGGAGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
181	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGArGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
182	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGAGrGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG

[0465]

표 17

SEQ ID NO:		Sequence
183	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG
184	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGArAGGAATCTGAG
185	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG
186	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
187	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
188	L-DNA/ L-RNA	GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
189	L-DNA/ L-RNA	GrGAAATGrGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
190	L-DNA/ L-RNA	GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
191	L-DNA/ L-RNA	GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG
192	L-DNA	BGAAATGGGAGGGCTAKGYGGAAGGAATCTRRR
193	L-DNA	TGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
194	L-DNA	TGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAA
195	L-DNA	CGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
196	L-DNA	GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG
197	L-DNA/ L-RNA	AKGAR n ₁ KTTGSYANn ₂ RTTCn ₃ TTGGAn ₄ TCn ₅ wherein n ₁ is A or <u>RA</u> , n ₂ is G or <u>RG</u> , n ₃ is G or <u>RG</u> , n ₄ is T or <u>RU</u> , n ₅ is A or <u>RA</u> , and
198	L-DNA	AGAAGGTGGTAAGTTTCGGTTGGAATCTG
199	L-DNA	AGAAGGTGGTAAGTTTCGGTAGGATCTG

[0466]

표 18

SEQ ID NO:		Sequence
200	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
201	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
202	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
203	L-DNA/ L-RNA	AGGAAn ₁ GTTGGTAAAn ₂ GTTGAn ₃ TTGGAn ₄ TCn ₅ wherein n ₁ is A or rA, n ₂ is G or rG, n ₃ is G or rG, n ₄ is T or rU, n ₅ is A or rA, and
204	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
205	L-DNA/ L-RNA	AGGAAGGTTGGTAAArGTTTCGGTTGGATTCA
206	L-DNA/ L-RNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGArUTCA
207	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAArGTTTCGGTTGGATTCA
208	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGArUTCg
209	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGArUTCA
210	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAArGTTTCGGTTGGArUTCA
211	L-DNA/ L-RNA	AGGAArAGGTTGGTAAArGTTTCGGrGTTGGArUTCrA
212	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
213	L-DNA	AAGGTTGGTA
214	L-DNA	AGGTTTCGGTTGGAT
215	L-DNA	AGTTTCGGTTGGAT
216	L-DNA	AGTTTCGGTAGGAT
217	L-DNA	AGTTTCGGTAGGAT

[0467]

표 19

SEQ ID NO:		Sequence
218	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
219	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
220	L-DNA	AGGAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCA
221	L-DNA	AKGARAKGTTGSYAWAGRTTCGGTTGGATTCA

[0468]

발명의 효과

[0469]

본 발명의 근본적인 해결 과제는 글루카곤(glucagon) 및/또는 GIP과 특이적으로 상호작용하는 수단(mean)을 제공하여 해결가능하며, 여기에서 상기 수단은 당뇨(diabetes), 당뇨병성 합병증(diabetic complication), 당뇨 상태(diabetic condition) 및/또는 고글루카곤혈 증(hyperglucagonemia)의 예방(prevention) 및/또는 치료(treatment)에 적합한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0470]

도 1은 "A 형(Type A)" 발명의 글루카곤 결합 핵산 분자의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 2A-B는 "A 형(Type A)"의 글루카곤 결합 핵산 분자인, 글루카곤 결합 핵산 분자유도체인 257-E1-001을 나타낸 것이며;

도 3A-C는 "A 형(Type A)"의 글루카곤 결합 핵산 분자인, 글루카곤 결합 핵산 분자유도체인 257-E1-6xR-001을 나타낸 것이며;

도 4는 "B 형(Type B)" 발명의 글루카곤 결합 핵산 분자의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 5는 "B 형(Type B)"의 글루카곤 결합 핵산 분자인, 글루카곤 결합 핵산 분자유도체인 259-H6-001을 나타낸 것이며;

도 6A-C는 "B 형(Type B)"의 글루카곤 결합 핵산 분자인, 글루카곤 결합 핵산 분자유도체인 259-H6-002를 나타낸 것이며;

도 7는 "C 형(Type C)" 발명의 글루카곤 결합 핵산 분자의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 8는 "C 형(Type C)" 발명의 추가적인 글루카곤 결합 핵산 분자의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 9는 비오틴화 글루카곤에 대한 스피에겔머 257-E1-001 및 이의 유도체들인 257-E1-R15 (257-E1-R15-001으로도 지칭됨), 257-E1-R29 (257-E1-R29-001으로도 지칭됨), 및 257-E1-6xR-001 의 경쟁적 풀-다운 어세이법(competitive pull-down assays) 실험 결과를 나타낸 도이며(여기에서 스피에겔머 257-E1-001 또는 257-E1-6xR-001(비교용 분자;reference molecule)를 표지화하고 비오틴화 글루카곤에 대한 비교용 분자의 결합능을 37 °C에서 0.032 500nM 비-표지(non-labeled) 스피에겔머들과 경쟁시킴);

도 10는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머들인 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24 및 259-H6-002-R36 대비 스피에겔머 259-H6-002들의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 스피에겔머들 500nM 주사에 대한 데이터를 나타냄);

도 11는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머인 NOX-G13의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8, 3.9, 및 1.95-0 nM 스피에겔머 NOX-G13에 대한 데이터를 나타냄);

도 12는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머들인 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-002-R13-R24, 259-H6-002-R13-R36, 259-H6-002-R24-R36 and 259-H6-002-R13-R24-R36 대비 스피에겔머 259-H6-002의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 스피에겔머들 500nM 주사에 대한 데이터를 나타냄);

도 13는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머인 NOX-G14의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95 및 0 nM 스피에겔머 NOX-G14에 대한 데이터를 나타냄);

도 14는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머인 NOX-G15의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95 및 0 nM 스피에겔머 NOX-G15에 대한 데이터를 나타냄);

도 15는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에겔머인 NOX-G16의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며(여기에서 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95 및 0 nM 스피에겔머 NOX-G16에 대한 데이터를 나타냄);

도 16는 스피에겔머 259-H6-002 및 이의 유도체 259-H6-002-R13 및 259-H6-002-R13-R24-R36 (259-H6-002-R13/24/36으로도 지칭)에 의한 cAMP의 글루카곤-유도 생성(glucagon-induced production)에 대한 저해 실험결과를 나타낸 도이며(여기에서 (a) 웰당(well) cAMP 생성량을 개개 데이터 세트(each data set)의 최대치(largest value)로 정상화하고 스피에겔머 농도(Spiegelmer concentration)에 대한 활성 백분율(percent activity)로 표시함);

도 17는 스피에겔머 NOX-G15 및 NOX-G16에 의한 cAMP의 글루카곤-유도 생성(glucagon-induced production)에 대한 저해 실험결과를 나타낸 도이며(여기에서 (a) 웰당(well) cAMP 생성량을 개개 데이터 세트(each data set)의 최대치(largest value)로 정상화하고 스피에겔머 농도(Spiegelmer concentration)에 대한 활성 백분율(percent activity)로 표시하고, (b) cAMP 생성을 50% 저해시의 스피에겔머 농도 (IC₅₀)를 소프트웨어(Prism5 software)과 같이 비선형 회귀법 (nonlinear regression; four parameter fit) 을 이용하여 측정하고, (c) NOX-G15 (5 회 독립적 실험) 및 NOX-G16 (3 회 독립적 실험)의 측정된 IC₅₀ 수치는 각각 3.44 nM 및 2.43 nM 임);

도 18는 스피에겔머 259-H6-002, 259-H6-002-R13-PEG (NOX-G13으로도 지칭) 및 257-E1-001에 의한 cAMP의 GIP-유도 생성(GIP-induced production)에 대한 저해 실험결과를 나타낸 도이며(여기에서 (a) 웰당(well) cAMP 생성량을 개개 데이터 세트(each data set)의 최대치(largest value)로 정상화하고 스피에겔머 농도 (Spiegelmer concentration)에 대한 활성 백분율(percent activity)로 표시하고, (b) cAMP 생성을 50% 저해시의 스피에겔머 농도 (IC₅₀)를 소프트웨어(Prism5 software)과 같이 비선형 회귀법 (nonlinear regression; four parameter fit) 을 이용하여 측정하고, (c) 스피에겔머 259-H6-002 및 259-H6-002-R13-PEG는 GIP-유도 cAMP 생성을 농도의존적으로 저해하고 스피에겔머 257-E1-001는 GIP에 대한 저해활성을 나타내지 않음);

도 19는 스피에겔머인 NOX-G13, NOX-G14, NOX-G15 및 NOX-G16; 및 경쟁자 펩티드 (competitor peptides) 글루

카곤(glucagon), 글루카곤-의존성-인슐린촉진 폴리펩티드(Glucagon-dependent insulintropic polypeptide; 약어 GIP), 글루카곤-유사 펩티드(Glucagon-like peptide-1, 약어 GLP-1) (7-37), 글루카곤-유사 펩티드(Glucagon-like peptide-2, 약어 GLP-2) (1-33), 옥신토모듈린(Oxyntomodulin; 약어 OXM) 및 혈관작용성 장펩티드(Vasoactive intestinal peptide; 약어 VIP)의 경쟁적 비아코아 선별 어세이법 (competitive Biacore selectivity assay)에 의한 실험결과를 나타낸 도이며(여기에서 데조군(control)은 "경쟁자 펩티드 무(no competitor peptide)"을 의미하며, 데이터는 데조군 (100%)에 대비하여 정상화(normalized) 함);

도 20A-B는 스피에켈머인 257-E1-6xR-001, 257-E1-7xR-037, 257-E1-6xR-030-5' -PEG (NOX-G15으로도 지칭됨), 257-E1-7xR-037-5' -PEG (NOX-G16으로도 지칭됨), 259-H6-002-R13-5' -PEG (NOX-G13으로도 지칭됨) 및 259-H6-014-R12/23/35-5' -PEG (NOX-G14으로도 지칭됨)들의 글루카곤, GIP, GLP-1, OXM, 및 VIP 각각에 대한 결합능 및 시험관내 실험에서(*in vitro*) 글루카곤 유도(glucagon induced) cAMP 생성에 대한 상기 스피에켈머들의 GIP, GLP-1, OXM, 및 VIP 경쟁적 효과 실험결과를 나타낸 도이며;

도 21는 글리센틴(Glicentin), 글리센틴-관련 폴리펩티드(Glicentin-related polypeptide; 약어=GRPP), 옥신토모듈린(Oxyntomodulin; 약어=OXY, 약어=OXM), 글루카곤(Glucagon), 글루카곤-유사 펩티드 1(Glucagon-like peptide 1; 약어=GLP-1), 글루카곤-유사 펩티드(Glucagon-like peptide 1(7-37); 약어=GLP-1(7-37)), 글루카곤-유사 펩티드(Glucagon-like peptide 1(7-36); 약어=GLP-1(7-36)) 및 글루카곤-유사 펩티드(Glucagon-like peptide 2; 약어=GLP-2)의 아미노산 서열을 나타낸 도이며;

도 22는 다양한 종류의 글루카곤의 아미노산 서열을 나타낸 도이며;

도 23 A-B는 1형 진성 당뇨병 마우스 모델 (type 1 diabetes mellitus mouse model)에서의 복강내 내당 시험법 (intraperitoneal glucose tolerance test) 실험 결과를 나타낸 도이며 (여기에서, 도 23A는 시간(time)에 따른 혈당(blood glucose)을 나타내고 (mean 및 SEM), 도 23B는 정규곡선 하의 영역 (Area under the curve: AUC) 측정결과를 나타내고, 데이터는 검정법(One Way ANOVA 및 Tukey post test)으로 분석하고, 담체 군 대비 유의성 수준(significance levels versus vehicle group): * 평균(means) $p < 0.05$, ** 평균(means) $p < 0.01$ 임);

도 24 A-B는 2형 진성 당뇨병 마우스 모델 (type 2 diabetes mellitus mouse model)에서의 복강내 내당 시험법 (intraperitoneal glucose tolerance test) 실험 결과를 나타낸 도이며 (여기에서, 도 24A는 시간(time)에 따른 혈당(blood glucose)을 나타내고 (mean 및 SEM), 도 24B는 정규곡선 하의 영역 (Area under the curve: AUC) 측정결과를 나타내고, 데이터는 검정법(One Way ANOVA 및 Tukey post test)으로 분석하고, 담체 군 대비 유의성 수준(significance levels versus vehicle group): * 평균(means) $p < 0.05$, ** 평균(means) $p < 0.01$ 임);

도 25A-B는 "C 형(Type C)"의 글루카곤 결합 핵산 분자인, 글루카곤 결합 핵산 분자유도체인 NOX-G11stabi을 나타낸 것이며;

도 26는 고정된 비오틴화 인간 글루카곤에 대한 글루카곤 결합 스피에켈머인 NOX-G11stabi2, NOX-G11-D07, NOX-G11-D16, NOX-G11-D19, NOX-G11-D21 및 NOX-G11-D22의 비아코아측정법(Biacore measurement)에 의한 역학적 측정 실험 (kinetic evaluation) 결과를 나타낸 도이며;

도 27는 1형 진성 당뇨병 마우스 모델 (type 1 diabetes mellitus mouse model)에서의 복강내 내당 시험법 (intraperitoneal glucose tolerance test) 실험 결과를 나타낸 도이며 (여기에서, (A): NOX-G16 1회 투여후 1일째; (B) NOX-G16 5회 투여후 5일째 (q1d) 및 (C) NOX-G16 7회 투여후 7일째(q1d): 상부 패널(upper panel)은 시간에 따른 혈당(blood glucose over time)을 나타내고 (평균 및 SEM), 하부 패널(lower panel)은 : 정규곡선 하의 영역 (Area under the curve: AUC) 측정결과를 나타내고, 데이터는 검정법(One Way ANOVA 및 Tukey post test)으로 분석하고, 담체 군 대비 유의성 수준(significance levels versus vehicle group): * $p < 0.05$ 임);

도 28는 NOX-G16 9회 투여후 9일째(q1d) 혈장 FGF-21 수준을 나타내고 (데이터는 검정법(One Way ANOVA 및 Tukey post test)으로 분석하고, 담체 군 대비 유의성 수준(significance levels versus vehicle group): * $p < 0.05$, ** 평균(means) $p < 0.01$ 임);

도 29는 본 발명의 핵산 분자를 구성하는 2 '데옥시리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)을 나타내고; 및

도 30 A-B는 본 발명의 핵산 분자를 구성하는 리보뉴클레오티드(ribonucleotides)을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0471] 본 발명은 나아가 구현예 및 장점들이 적용됨을 나타내는 도면, 실시예 및 서열목록에 의해 기술된다.
- [0472] [실시예]
- [0473] 하기의 예들은 단지 본 발명의 설명의 목적을 설명하고자 하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 보호범위를 제한하고자 함이 아니다.
- [0474] **실시예 1. 글루카곤과 결합하는 핵산**
- [0475] 몇몇 글루카곤 결합 핵산 분자들 및 이의 유도체들을 동정하였다: 이들의 뉴클레오티드 서열을 도 1 내지 8에 도시하였다. 글루카곤 결합 핵산 분자들은 하기와 같은 특징을 갖는다:
- [0476] (a) 압타머(aptamers), 즉, 직접적 풀-다운 어레이법(direct pull-down assay, 실시예 3) 및/또는 상대적 풀-다운 어레이법(comparative pull-down assay, 실시예 3) 를 이용한 D-핵산분자들.
- [0477] (b) 스피에겔머들(spiegelmers), 즉, 상대적 경쟁적 풀-다운 어레이법(comparative competition pull-down assay, 실시예 3), 표면 플라즈마 공명 측정법 (surface plasmon resonance measurement, 실시예 4), 및 인간 글루카곤 수용체 (human glucagon receptor)를 이용한 시험관내 시험법(*in vitro* assay, 실시예 5).를 이용한 L-핵산분자들. 게다가, 스피에겔머들은 생체 내 실험법 (*in vivo*, 실시예 8)에서도 실험을 수행하였다.
- [0478] 상기 스피에겔머들(spiegelmers) 및 압타머(aptamers)들은 실시예 2에 개시된 바대로 합성되었다.
- [0479] 따라서, 핵산 분자들은 약간 상이한 서열을 나타내고, 여기에서 2개의 주 형태(main types)를 글루카곤 결합 핵산 분자로서 동정하고 구분하였다: (a) A형 글루카곤 결합 핵산 분자 (glucagon binding nucleic acid molecules of Type A, 도 1 내지 3), (b) B형 글루카곤 결합 핵산 분자 (glucagon binding nucleic acid molecules of Type B, 도 4 내지 6) 및 (c) C형 글루카곤 결합 핵산 분자 (glucagon binding nucleic acid molecules of Type C, 도 7 내지 8).
- [0480] 결국, 2'-데옥시뉴클레오티드 서열 모티프 (2'-deoxynucleotide sequence motifs)를 정의하기 위하여, 모호한 뉴클레오티드를 IUPAC 생략 표기법(IUPAC abbreviations)을 이용하여 하기와 같이 정의하였다:
- [0481] S-강(strong)-G 또는 C;
- [0482] W-약(weak)-A 또는 T;
- [0483] R-퓨린(purine)-G 또는 A;
- [0484] Y-피리미딘(pyrimidine)-C 또는 T;
- [0485] K-케토(keto)-G 또는 T;
- [0486] M-이미노(imino)- A 또는 C;
- [0487] B-A가 아닌(not A)-C 또는 T 또는 G;
- [0488] D-C가 아닌(not C)-A 또는 G 또는 T;
- [0489] H-G가 아닌(not G)-A 또는 C 또는 T;
- [0490] V-T가 아닌(not T)-A 또는 C 또는 G;
- [0491] N-모두(all)-A 또는 G 또는 C 또는 T.
- [0492] 역으로 지시되지 않는다면, 임의의 핵산 서열 또는 스트레치(streches)의 서열은 각각 5' →3' 방향으로 정의

된다.

1.1 A형 글루카곤 결합 핵산 (Type A glucagon binding nucleic acids)

도 1 내지 도 3에 도시된 바와 같이, A형 글루카곤 결합 핵산은 잠재적 글루카곤 결합 모티프 (potential glucagon binding motif)를 한정하는 하나 이상의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)를 포함하고 있다.

일반적으로, A형의 글루카곤 결합 핵산은 뉴클레오티드의 5' -측(end) 및 3' -측 말단 스트레치(terminal stretches)를 포함한다: 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides). 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 및 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치들은 상호 혼성화될 수 있으며, 혼성화시에 이중 가닥 구조를 생성한다. 그러나, 상기 혼성화가 상기 주어진 분자에서 필수적이지는 않다.

A형의 글루카곤 결합 핵산의 3가지 뉴클레오티드의 스트레치, 즉, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)들이 하기와 같이 5' → 3' -방향으로 배열된다: 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides).

호환적으로, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)들이 하기와 같이 5' → 3' -방향으로 배열된다: 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides).

글루카곤에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 A형의 글루카곤 결합 핵산 분자간에 정의된 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. 서로 상이한 A형 글루카곤 결합 핵산분자의 결합력 분석에 기초하여, 하기와 같은 상기 핵심 뉴클레오티드 중심 스트레치 및 이들의 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 글루카곤에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다:

본 발명에 따른 A형 글루카곤 결합 핵산분자들은 도 1 내지 3을 나타냈다. 이들 모두는 글루카곤에 대한 결합력을 시험하기 위하여 압타머 및/또는 스피에겔머 형태로 시험되었다. 글루카곤에 대한 결합력을 시험하기 위한 A형의 제 1차 글루카곤 결합 핵산 분자는 2' -데옥시뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)로 구성되는 핵산 분자 257-E1-001이다. 핵산 분자 257-E1-001의 평형 결합상수 (equilibrium binding constant: K_D)를 압타머 및 스피에겔머 형태로 직접적 풀-다운 결합 어세이법(direct pull-down binding assays)로 측정하였다 ($K_{D_aptamer}$ =137nM; $K_{D_spiegelmer}$ =179nM; 도 1).

글루카곤 결합 핵산분자들 257-A1-001, 257-D4-001, 257-F4-001, 257-B3-001, 257-D3-001, 257-E4-001, 257-C4-001, 257-C1-001 및 257-H2-001 모두 2' -데옥시뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)로 구성되는 핵산 분자- 을 압타머로서 글루카곤 결합 핵산 257-E1-001와 대비하여 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)으로 시험하였다. 글루카곤 결합 핵산분자 257-E4-001 은 257-E1-001와 유사한 결합 친화능을 나타냈다. 글루카곤 결합 핵산분자들 257-A1-001, 257-F4-001, 257-C1-001 및 257-H2-001 들은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001와 비교하여 보다 미약한 결합 친화능을 나타냈다. 글루카곤 결합 핵산분자들 257-D4-001, 257-B3-001, 257-D3-001 및 257-C4-001들은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001와 비교하여 매

우 약한 결합 친화능을 나타냈다 (도 1).

- [0501] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 유도체들인 257-E1-002, 257-E1-003, 257-E1-004 및 257-E1-005들은 각각 6개, 5개 또는 5개 뉴클레오티드로 구성된 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함하고, 여기에서 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001은 각각 7개 뉴클레오티드로 구성된 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함한다. 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 유도체들인 257-E1-002, 257-E1-003, 257-E1-004 및 257-E1-005들은 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이(comparative competition pull-down assay) 시험법에서 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001와 비교하여 보다 감소된 결합 친화능을 나타냈다 (도 2A). 결국, 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치의 절단(truncation)은 글루카곤에 대한 결합 친화능 감소를 초해함을 확인하였다.
- [0502] 글루카곤 결합 핵산분자 257-A1-001, 257-D4-001, 257-F4-001, 257-B3-001, 257-D3-001, 257-E4-001, 257-C4-001, 257-C1-001, 257-H2-001, 257-E1-001 및 이의 유도체들인 257-E1-002, 257-E1-003, 257-E1-004 및 257-E1-005들은 뉴클레오티드의 중간 스트레치에 대하여 5' BGAAATGGGAGGGCTAKGYGGAAGGAATCTRRR3' [서열번호: 192] 서열을 서로 공유하고 있으며, 여기에서 G, A, T, C, B, Y, K, 및 R은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이며, 여기에서
- [0503] a) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오티드의 중간 스트레치는 5' TGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 193] 서열을 포함하며, 여기에서 G, A, T 및 C 들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이며;
- [0504] b) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오티드의 중간 스트레치는 5' TGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAA3' [서열번호: 194] 서열을 포함하며, 여기에서 G, A, T 및 C 들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이며;
- [0505] c) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오티드의 중간 스트레치는 5' CGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 195], 서열을 포함하며, 여기에서 G, A, T 및 C 들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이며;
- [0506] d) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오티드의 중간 스트레치는 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 196]서열을 포함하며, 여기에서 G, A, T 및 C 들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이다.
- [0507] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E4-001 및 257-E1-001 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합 친화능을 나타냈으며 뉴클레오티드의 중간 스트레치에 하기한 서열을 포함한다:
- [0508] a) 5' CGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 195]
- [0509] b) 257-E1-001its derivatives: 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 196], 여기에서 G, A, T, C 들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드이다.
- [0510] 본 발명자들은 놀랍게도 상대적 경쟁적 스피에겔머 풀-다운 어세이 포맷 법(comparative competition spiegelmer pull-down assay format)에서 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001이 뉴클레오티드의 중간 스트레치의 서열 내에서 2'-데옥시리보뉴클레오티드를 리보뉴클레오티드로 치환함으로써 결합 친화능이 개선됨을 확인하였다. 2'-데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드들은 도 29 및 30A-B에 나타냈으며, 여기에서 실시예 1.1 및 이에 상응하는 도에서, 하기 약어들이 사용되었다: G 는 2' 데옥시(deoxy)-구아노신(guanosine) (5' 모노포스페이트: monophosphate), C 는 2' 데옥시(deoxy)-시티딘(cytidine) (5' 모노포스페이트: monophosphate) A 은 2' 데옥시(deoxy)-아데노신(adenosine) (5' 모노포스페이트: monophosphate) T 는 2' 데옥시(deoxy)-티미딘(thymidine) (5' 모노포스페이트: monophosphate) rG 는 구아노신(guanosine) (5' 모노포스페이트: monophosphate) rT 는 티미딘(thymidine) (5' 모노포스페이트: monophosphate) 이며 rA 는 아데노신(adenosine) (5' 모노포스페이트: monophosphate). 특히, 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001에서 7개 이하로 2'-데옥시리보뉴클레오티드의 리보뉴클레오티드로의 치환을 함으로 해서, 글루카곤에 대하여 40배 이상의 개선된 결합 친화능을 나타냈다. 보다 상세하게는, 본 발명자들은 하기와 같은 사실을 발견하였다:
- [0511] a) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 2, 8, 11, 12, 22 또는 23위치에서의 1개 2'

-데옥시리보뉴클레오타이드의 1개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 2B 및 9 참조; 스피에겔머 257-E1-R09-001, 257-E1-R15-001, 257-E1-R18-001, 257-E1-R19-001, 257-E1-R29-001, 257-E1-R30-001);

[0512] b) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 8 및 22 또는 22 및 23 위치에서의 2개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 2개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 2B 참조; 스피에겔머 257-E1-R15/29-001, 257-E1-R29/30-001);

[0513] c) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 8, 22 및 23 또는 11, 22 및 23위치에서의 3개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 3개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 2B 참조; 스피에겔머 257-E1-R15/29/30-001, 257-E1-R18/29/30-001);

[0514] d) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 8, 11, 22 및 23위치에서의 4개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 4개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 2B 참조; 스피에겔머 257-E1-R15/18/29/30-001);

[0515] e) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 2, 8, 11, 12, 22 및 23위치에서의 6개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 6개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 2B 및 9 참조; 스피에겔머 257-E1-6xR-001); 및

[0516] f) 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 중간 스트레치내의 2, 8, 11, 12, 19, 22 및 23 2, 8, 11, 12, 22 및 23위치에서의 7개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 7개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001의 결합 친화능과 비교하여 비오틴화 글루카곤 (biotinylated glucagon)에 대하여 개선된 결합친화능을 나타냈다 (도 3C 참조; 스피에겔머 257-E1-7xR-023 및 257-E1-7xR-037).

[0517] A형 글루카곤 결합 핵산분자의 중간 스트레치내의 몇개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 리보뉴클레오타이드로의 치환이 글루카곤에 대하여 개선된 결합친화능을 나타낸 데이터를 바탕으로, 시험된 A형 글루카곤 결합 핵산분자의 중간 스트레치는 하기한 일반식 1로 정리가가능하다:

[0518] [일반식 1]

[0519] 5' Bn₁AAATGn₂GAAn₃n₄GCTAKGX₅GGn₆n₇GGAATCTRRR3' [서열번호: 173],

[0520] 여기에서

[0521] n₁ 는 G 또는 rG, n₂ 는 G 또는 rG, n₃ 는 G 또는 rG, n₄ 는 G 또는 rG, n₅ 는 Y 또는 rT, n₆ 는 A 또는 rA, n₇ 는 A 또는 rA 이며,

[0522] 여기에서 G, A, T, C, B, K, Y 및 R 는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드이다.

[0523] 뉴클레오타이드의 중간 스트레치의 몇몇 위치에서 2'-데옥시리보뉴클레오타이드대신에 리보뉴클레오타이드를 포함하는 글루카곤 결합 핵산분자 257-A1-001, 257-F4-001, 257-E4-001, 257-C1-001, 257-H2-001, 257-E1-001 및 257-E1-001의 유도체들은 기타 A형 글루카곤 결합 핵산분자들보다 우수한 결합 친화능을 나타냈으며, 중간 스트레치에 대하여 하기한 일반식 2 서열을 공유한다:

[0524] [일반식 2]

[0525] 5' Bn₁AAATGn₂GAAn₃n₄GCTAGGn₅GGn₆n₇GGAATCTGAR3' [서열번호: 174],

[0526] 여기에서

- [0527] n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA 이며,
- [0528] 여기에서 G, A, T, C, B, 및 R 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드이며,
- [0529] 여기에서,
- [0530] a) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 5' T n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAG3' [서열번호: 175] 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA이며,
- [0531] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0532] b) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 5' T n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAA3' [서열번호: 176] 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA이며,
- [0533] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0534] c) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 5' C n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAG3' [서열번호: 177] 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA이며,
- [0535] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0536] d) 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 5' G n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAG3' [서열번호: 178], 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA이며,
- [0537] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0538] 여기에서 보다 바람직한 구현예로서, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 5' G n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAG3' [서열번호: 178] 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA이며,
- [0539] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드이거나 또는
- [0540] 5' C n_1 AAATG n_2 GAn n_3 n n_4 GCTAGG n_5 GG n_6 n n_7 GGAATCTGAG3' [서열번호: 177] 서열을 포함하며, 여기에서 n_1 는 G 또는 rG, n_2 는 G 또는 rG, n_3 는 G 또는 rG, n_4 는 G 또는 rG, n_5 는 T 또는 rT, n_6 는 A 또는 rA, n_7 는 A 또는 rA 이며,
- [0541] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오타이드인 것이다.
- [0542] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-R09-001, 257-E1-R15-001, 257-E1-R18-001, 257-E1-R19-001, 257-E1-R29-001, 257-E1-R30-001, 257-E1-R15/29-001, 257-E1-R29/30-001, 257-E1-R15/29/30, 257-E1-R18/29/30-001, 257-E1-R15/18/29/30-001, 257-E1-7xR-023, 257-E1-6xR-001 및 이의 절단형인 257-E1-6xR-003...257-E1-6xR-020 및 257-E1-6xR-029 257-E1-6xR-033; 257-E1-7xR-037(도 3A, 3B 및 3C 참조) 들은 글루카곤에 대하여 가장 우수한 결합 친화능을 나타냈으며, 뉴클레오타이드의 중간 스트레치에 대하여 하기한 하기 서열들을 포함한다:
- [0543] a) 257-E1-R09-001: 5' GrGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 179], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG는 리보뉴클레오타이드;
- [0544] b) 257-E1-R15-001: 5' GGAAATGrGGAGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 180], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG는 리보뉴클레오타이드;
- [0545] c) 257-E1-R18-001: 5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 181], 여기에서 G, A, T 및 C

는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG는 리보뉴클레오타이드;

- [0546] d) 257-E1-R19-001: 5' GGAAATGGGAGrGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 182], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG는 리보뉴클레오타이드;
- [0547] e) 257-E1-R29-001: 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 183], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rA는 리보뉴클레오타이드;
- [0548] f) 257-E1-R30-001: 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrAGGAATCTGAG3' [서열번호: 184], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rA는 리보뉴클레오타이드;
- [0549] g) 257-E1-R15/29-001: 5' GGAAATGrGGAGGGCTAGGTGGrAAGGAATCTGAG3' [서열번호: 185],
- [0550] 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG 및 rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0551] h) 257-E1-R29/30-001: 5' GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 186], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0552] i) 257-E1-R15/29/30-001: 5' G₆AAATGrGGAGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 187], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG 및 rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0553] j) 257-E1-R18/29/30-001: 5' GGAAATGGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 188], 여기에서 X₁ 는 G, X₂ 는 G, X₃ 는 rG, X₄ 는 G, X₅ 는 T, X₆ 는 rA, X₇ 는 rA, 이며, 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보 뉴클레오타이드이며, rG 및 rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0554] k) 257-E1-R15/18/29/30-001: 5' GGAAATGrGGArGGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 189], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG 및 rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0555] l) 257-E1-6xR-001: 5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGTGGrArAGGAATCTGAG3' [서열번호: 190], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG 및 rA 는 리보뉴클레오타이드;
- [0556] m) 257-E1-7xR-023: 5' GrGAAATGrGGArGrGGCTAGGrTGGrArAGGAATCTGAG3' ,
- [0557] [서열번호: 191], 여기에서 G, A, T 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며, rG, rA 및 rT 는 리보뉴클레오 티드.
- [0558] 상기한 바와 같이, 2' -데옥시리보뉴클레오타이드로 구성된 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-001 및 이 뉴클레오 티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치의 결실(deletion)은 친화능의 감소를 초래하였다 (도 2A 참조, 257-E1- 002, 257-E1-003, 257-E1-004, 257-E1-004 및 257-E1-005).
- [0559] 놀랍게도, 2' -데옥시리보뉴클레오타이드 대신에 6개 리보뉴클레오타이드로 치환된 뉴클레오타이드의 중앙 스트레치를 포함하는 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-001 에 대해서, 본 발명자들은 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치에서 7개 뉴클레오타이드로부터(257-E1-6xR-001, 도 3A 참조) 6개 뉴클레오타이드로의 절단 (truncation) (257-E1-6xR-008/-010/-011/-012/-013/-016/-018/, 도 3A 및 3B 참조) 및 5개 뉴클레오타이드로의 절단(truncation) (257-E1-6xR-020, 도 3C 참조)는 결합 친화능의 감소를 초래하지 않음을 확인하였다. 5개 이하의 뉴클레오타이드를 갖는 말단 스트레치를 포함한 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-001의 유도체들은 글루카곤에 대하여 결합 친화능의 감소를 나타냈다: 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치에 각각 4 개의 뉴클레오타이드를 갖는 유도체인 257-E1-6xR-029; 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치에 각각 3 개의 뉴클레오타이드를 갖는 유도체인 257-E1-6xR-030 및 257-E1-6xR-031 ; 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말 단 스트레치에 각각 2개의 뉴클레오타이드를 갖는 유도체인 257-E1-6xR-032; 및 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치에 각각 1개의 뉴클레오타이드를 갖는 유도체인 257-E1-6xR-033 (도 3C 참조).
- [0560] 글루카곤에 대한 결합 친화능을 유지하면서 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-010 을 추가로 절단하기 위하여 뉴클레오타이드의 중간 스트레치의 19번 위치의 2' -데옥시리보뉴클레오타이드를 리보뉴클레오타이드로 치환하여 글 루카곤 결합 핵산분자 257-E1-7xR-023을 제조하였다. 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-010 및 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-7xR-023 모두는 글루카곤에 대하여 유사한 결합 친화능을 나타냈다 (도 3A 및 3C). 놀랍게도,

본 발명자들은 동일한 뉴클레오티드의 중간 스트레치 및 각각 3개의 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함하는 분자들 (글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-7xR-037 참조)이 각각 6개의 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 갖는 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-7xR-023d와 글루카곤에 대하여 거의 동일한 결합친화능을 나타냄을 발견하였다 (도 3C 참조).

- [0561] A형 글루카곤 결합 핵산분자의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치가 1개 (257-E1-6xR-033 참조), 2개 (257-E1-6xR-032 참조), 3개 (예를 들어 257-E1-6xR-030 또는 257-E1-7xR-037), 4개 (257-E1-6xR-029 참조), 5개 (예를 들어 257-E1-6xR-020), 6개 (예를 들어 257-E1-6xR-010) 또는 7개 (예를 들어 257-E1-RxR-001 또는 257-E1-E1-001) 뉴클레오티드를 각각 포함하며 (도 1 내지 도 3), 여기에서 상기 스트레치들은 상호 혼성화되어 혼성화시에 이중가닥 구조를 형성한다. 상기 이중-가닥 구조는 1개 내지 7개 염기쌍으로 구성될 수 있다. 그러나, 상기 혼성화가 주어진 분자에서 필연적이지는 않다.
- [0562] 시험된 A형 글루카곤 결합 핵산분자의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6V3'$ 이며 상기 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' BZ_7Z_8Z_9Z_{10} Z_{11}Z_{12}3'$ 이며, 여기에서 Z_1 는 G 또는 부재이며, Z_2 는 S 또는 부재이며, Z_3 는 V 또는 부재이며, Z_4 는 B 또는 부재이며, Z_5 는 B 또는 부재이며, Z_6 는 R 또는 부재이며, Z_7 는 B 또는 부재이며, Z_8 는 V 또는 부재이며, Z_9 는 V 또는 부재이며, Z_{10} 는 B 또는 부재이며, Z_{11} 는 S 또는 부재이며, Z_{12} 는 C 또는 부재이며, 여기에서
- [0563] 제 1차 바람직한 구현예로서,
- [0564] a) Z_1 는 G, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 C, 또는
- [0565] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 C, 또는
- [0566] c) Z_1 는 G, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재인 것.
- [0567] 제 2차 바람직한 구현예로서,
- [0568] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0569] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0570] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며 Z_{12} 는 부재인 것, 및
- [0571] 제 3차 바람직한 구현예로서,
- [0572] a) Z_1 는 부재이며 Z_2 는 부재이며 Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0573] b) Z_1 는 부재이며 Z_2 는 부재이며 Z_3 는 V, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며 Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0574] c) Z_1 는 부재이며 Z_2 는 부재이며 Z_3 는 부재이며 Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V,

Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재인 것, 및

[0575] 제 4차 바람직한 구현예로서,

[0576] a) Z_1 는 부재이며 Z_2 는 부재이며 Z_3 는 부재이며 Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며 Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0577] b) Z_1 는 부재이며 Z_2 는 부재이며 Z_3 는 부재이며 Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며 Z_{10} 는 부재이며 Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0578] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며 Z_3 는 부재이며 Z_4 는 부재이며 Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며 Z_{12} 는 부재인 것, 및

[0579] 제 5차 바람직한 구현예로서,

[0580] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0581] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0582] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것, 및

[0583] 제 6차 바람직한 구현예로서,

[0584] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 V, Z_7 는 B, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0585] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 V, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0586] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 B, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,

[0587] d) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것.

[0588] 글루카곤 결합 핵산분자 257-A1-001, 257-D4-001, 257-F4-001, 257-B3-001, 257-D3-001, 257-E4-001, 257-C4-001, 257-C1-001, 257-H2-001, 257-E1-001, 257-E1-R9-001, 257-E1-R15-001, 257-E1-R18-001, 257-E1-R19-001, 257-E1-R29-001, 257-E1-R30-001, 257-E1-R15/29-001, 257-E1-R29/30-001, 257-E1-R15/29/30-001, 257-E1-R18/29/30-001, 257-E1-R15/18/29/30-001 및 257-E1-6xR-001의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6V3'$ 이며 상기 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' BZ_7Z_8Z_9Z_{10} Z_{11}Z_{12}3'$ 이며, 여기에서

[0589] a) Z_1 는 G, Z_2 는 C, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 Y, Z_6 는 R, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 V, Z_{10} 는 Y, Z_{11} 는 G이며, Z_{12} 는 C이거나, 또는

[0590] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 C, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 Y, Z_6 는 R, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 V, Z_{10} 는 Y, Z_{11} 는 G이며, Z_{12} 는 C이거나, 또는

[0591] c) Z_1 는 G, Z_2 는 C, Z_3 는 R, Z_4 는 B, Z_5 는 Y, Z_6 는 R, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 V, Z_{10} 는 Y, Z_{11} 는 G이

며, Z_{12} 는 부재이며,

- [0592] 여기에서 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합능을 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들의 하기한 조합인 경우이다:
- [0593] a) 257-A1-001: 5' GCACTGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' GCAGTGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0594] b) 257-F4-001: 5' GCACTGA3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' GCAGTGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0595] c) 257-E4-001: 5' GCAGTGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' TCACTGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0596] d) 257-E1-001: 5' GCAGTGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTACTGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0597] e) 257-C1-001: 5' GCGCTGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' GCAGTGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0598] f) 257-H2-001: 5' GCGCCAG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 5' TCGGCGC3' 및 (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0599] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-002, 257-E1-003, 257-E1-6xR-003, 257-E1-6xR-005, 257-E1-6xR-006, 257-E1-6xR-007, 257-E1-6xR-008, 257-E1-6xR-009, 257-E1-6xR-010, 257-E1-6xR-011, 257-E1-6xR-012, 257-E1-6xR-013, 257-E1-6xR-014, 257-E1-6xR-015, 257-E1-6xR-016, 257-E1-6xR-017, 257-E1-6xR-018 및 257-E1-7xR-023의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 이며 상기 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 이며, 여기에서
- [0600] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0601] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 S, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0602] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 S, Z_7 는 B, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 S이며, Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0603] 여기에서, 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합능을 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들의 하기한 조합인 경우이다:
- [0604] a) 257-E1-6xR-008: 5' GCGCGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTGCGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0605] b) 257-E1-6xR-010: 5' GCGCGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCGCGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0606] c) 257-E1-6xR-011: 5' GGGCCG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CGGCCC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0607] d) 257-E1-6xR-012: 5' GCGCCG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CGGCGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0608] e) 257-E1-6xR-013: 5' GAGCGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCGCTC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0609] f) 257-E1-6xR-016: 5' GCGTGG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCACGC3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치), 또는

- [0610] g) 257-E1-6xR-018: 5' GCGTCG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CGACGC3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0611] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-004, 257-E1-6xR-019 및 257-E1-6xR-020의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 이며 상기 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 이며, 여기에서
- [0612] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0613] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 V, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0614] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 B, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0615] 여기에서, 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합능을 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들의 하기한 조합인 경우이다:
- [0616] a) 257-E1-6xR-019: 5' GGCGG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCGCC3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치), 또는
- [0617] b) 257-E1-6xR-020: 5' CGCGG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCGCG3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0618] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-029 및 257-E1-005의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$ 이며 상기 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $CZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 이며, 여기에서
- [0619] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0620] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 G, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0621] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 Y, Z_6 는 G, Z_7 는 Y, Z_8 는 R, Z_9 는 C, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0622] 여기에서 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합능을 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들의 하기한 조합인 경우이다:
- [0623] 257-E1-6xR-029: 5' GGCGG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CCGCG3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0624] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-030, 257-E1-6xR-031 및 257-E1-7xR-037의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6G3'$, 이며 상기

뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' \text{ CZ}_7\text{Z}_8\text{Z}_9\text{Z}_{10} \text{ Z}_{11}\text{Z}_{12}3'$ 이며, 여기에서

- [0625] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 S, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0626] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 S, Z_6 는 S, Z_7 는 S Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0627] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0628] 여기에서 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합능을 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들의 하기한 조합인 경우이다:
- [0629] 257-E1-6xR-030: $5' \text{ GCG3'}$ (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 $5' \text{ CGC3'}$ (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0630] 글루카곤 결합 핵산분자 257-E1-6xR-032 및 257-E1-6xR-033의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시에, 상기 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' \text{ Z}_1\text{Z}_2\text{Z}_3\text{Z}_4\text{Z}_5\text{Z}_6\text{G3'}$ 이며 상기 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 $5' \text{ CZ}_7\text{Z}_8\text{Z}_9\text{Z}_{10} \text{ Z}_{11}\text{Z}_{12}3'$ 이며, 여기에서
- [0631] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 G, Z_7 는 C, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는 (257-E1-6xR-032 참조),
- [0632] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것 (257-E1-6xR-033 참조).
- [0633] 글루카곤 결합 핵산 분자의 기능성을 입증하고자, 257-E1-6xR-001, 257-E1-6xR-030 및 257-E1-7xR-037을 스피에겔머 형태로 합성하였다. PEG화 스피에겔머로, 257-E1-6xR-030 및 257-E1-7xR-037 를 이의 $5'$ -측(end)에 아미노기를 갖도록 합성하였다. 아미노기-변형된 (amino-modified) 스피에겔머인 257-E1-6xR-030- $5'$ 아미노 [서열번호: 158] 및 257-E1-7xR-037- $5'$ 아미노 [서열번호: 159]에, 40 kDa PEG-가를 결합시켜 글루카곤 결합 스피에겔머 (glucagon binding spiegelmers) 257-E1-6xR-030- $5'$ -PEG (NOX-G15으로도 지칭)[서열번호: 91] 및 257-E1-7xR-037- $5'$ -PEG (NOX-G16으로도 지칭)[서열번호: 92]를 제조하였다. 상기 스피에겔머의 합성법 및 PEG화(PEGylation) 공정은 실시예 2에 기재되었다.
- [0634] 글루카곤 결합 스피에겔머 257-E1-6xR-001, 257-E1-7xR-037, NOX-G15 및 NOX-G16 는 시험관내 시험법 (*in vitro*) 상에서 글루카곤의 수용체에 대한 기능을 저해/길항할 수 있었다 (IC_{50} : 2 내지 3 nM, 도 17: NOX-G15 및 NOX-G16; 도 20 A: 257-E1-6xR-001, 257-E1-7xR-0037, NOX-G15 및 NOX-G16; 구체적 시험관내 시험법 프로토콜(protocol)은 실시예 5 참조).
- [0635] 실시예 8에 나타난 바와 같이, 글루카곤 결합 스피에겔머 NOX-G15 은 1형(type 1) DM 및 2형(type 2) DM의 동

물실험법에 의한 내당시험법 (glucose tolerance test)에서 효과적이었다 (도 23 및 24).

[0636] 게다가, 실시예 6에 나타난 바와 같이, 글루카곤 결합 스피에겔머 257-E1-6xR-001, 257-E1-7xR-0037, NOX-G15 및 NOX-G16 의 결합 친화능도 측정하였다 (도 19 및 20).

[0637] **1.2 B형 글루카곤 결합 핵산 (Type B glucagon binding nucleic acids)**

[0638] 도 4 내지 도 6에 도시된 바와 같이, B형 글루카곤 결합 핵산은 잠재적 글루카곤 결합 모티프 (potential glucagon binding motif)를 한정하는 하나 이상의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)를 포함하고 있다.

[0639] 일반적으로, B형의 글루카곤 결합 핵산은 뉴클레오티드의 5' -측(end) 및 3' -측 말단 스트레치(terminal stretches)를 포함한다: 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides). 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 및 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치들은 상호 혼성화될 수 있으며, 혼성화시에 이중 가닥 구조를 생성한다. 그러나, 상기 혼성화가 상기 주어진 분자에서 필수적이지는 않다.

[0640] B형의 글루카곤 결합 핵산의 3가지 뉴클레오티드의 스트레치, 즉, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)들이 하기와 같이 5' → 3' -방향으로 배열된다: 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides).

[0641] 호환적으로, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치(central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)들이 하기와 같이 5' → 3' -방향으로 배열된다: 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치 (the second terminal stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 중간 스트레치 (central stretch of nucleotides)-뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 (the first terminal stretch of nucleotides).

[0642] 글루카곤에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 B형의 글루카곤 결합 핵산 분자간에 정의된 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. 서로 상이한 B형 글루카곤 결합 핵산분자의 결합력 분석에 기초하여, 하기와 같은 상기 뉴클레오티드 중심 스트레치 및 이들의 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 인간 글루카곤에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다:

[0643] 본 발명에 따른 B형 글루카곤 결합 핵산분자들은 도 4 내지 6을 나타냈다. 이들 모두는 글루카곤에 대한 결합력을 시험하기 위하여 압타머 및/또는 스피에겔머 형태로 시험되었다. 글루카곤에 대한 결합력을 시험하기 위한 B형의 제 1차 글루카곤 결합 핵산 분자는 2' -데옥시뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)로 구성되는 핵산 분자 259-H6-001이다. 핵산 분자 259-H6-001의 평형 결합상수 (equilibrium binding constant: K_D)를 압타머 형태로 직접적 풀-다운 결합 어레이법(direct pull-down binding assays)로 측정하였다 ($K_{D_aptamer}$ = 33nM, 도 4).

[0644] 글루카곤 결합 핵산분자들 259-D5-001, 259-B7-001, 259-B8-001, 259-A5-001, 259-C8-001, 259-E5-001, 259-E7-001 및 259-F5-001 모두 2' -데옥시뉴클레오티드(deoxyribonucleotides)로 구성되는 핵산 분자- 을 압타머

로서 글루카곤 결합 핵산 259-H6-001와 대비하여 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)으로 시험하였다. 글루카곤 결합 핵산분자 259-C8-001 은 259-H6-001와 유사한 결합 친화능을 나타냈으며, 여기에서 두 개 분자들은 5' - AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 212] 서열을 갖는 32개 뉴클레오티드의 중간 스트레치를 포함한다. 글루카곤 결합 핵산분자들 259-D5-001 및 259-B7-001 들은 뉴클레오티드의 중간 스트레치 서열상에 미세한 변화를 갖고 있으며, 이들은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001와 비교하여 보다 미약한 결합 친화능을 나타냈다. 또한,

[0645] 글루카곤 결합 핵산분자 259-B8-001, 259-A5-001, 및 259-E5-001 들은 중간 스트레치 서열상에 미세한 변화를 갖고 있으며, 이들은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001와 비교하여 보다 약한 결합 친화능을 나타냈다.

[0646] 글루카곤 결합 핵산분자 259-F5-001 및 259-E7-001들은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001의 중간 스트레치와 관련된 각각 29개 뉴클레오티드로 구성된 중간 스트레치를 포함하고, 여기에서 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001와 비교시 보다 약하고 매우 약한 결합 친화능을 나타냈다 (도 4). 259-F5-001의 중간 스트레치 (5' - AGAAGGTTGGTAAAGTTTCGGTTGGATCTG-3') [서열번호: 198] 및 259-E7-001의 중간 스트레치 (5' - AGAAGGTCGGTAAAGTTTCGGTAGGATCTG-3') [서열번호: 199]들은 하기와 같은 서브스트레치(substretches)와 관련된 2개의 서브스트레치(substretches)들을 포함한다:

[0647] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001 (제1차 서브스트레치 (first substretch): 5' -AAGGTTGGTA-3' [서열번호: 213], 제2차 서브스트레치 (second substretch): 5' -AGGTTTCGGTTGGAT-3' [서열번호: 214]):

[0648] 259-F5-001: 제1차 서브스트레치: 5' -AAGGTTGGTA-3' [서열번호: 213], 제2차 서브스트레치: 5' -AGTTTCGGTTGGAT-3' [서열번호: 215]:

[0649] 259-E7-001: 제1차 서브스트레치: 5' -AAGGTCGGTA- 3' [서열번호: 216], 제2차 서브스트레치: 5' -AGTTTCGGTAGGAT-3' [서열번호: 217].

[0650] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001의 유도체들인 259-H6-002, 259-H6-005, 259-H6-003 및 259-H6-004들은 2'-데옥시리보뉴클레오티드로 구성되고 7개, 6개, 5개, 또는 3개의 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함하고, 여기에서, 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001 는 9개의 뉴클레오티드를 갖는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함한다. 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001 의 유도체들인 259-H6-002 및 259-H6-005들은 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)에서 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001와 유사한 결합 친화능을 나타냈다. 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001 의 유도체들인 259-H6-003 및 259-H6-004들은 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)에서 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001와 비교시 글루카곤에 대하여 보다 감소된 결합 친화능을 나타냈다 (도 5). 결국, 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-001의 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치의 3개 뉴클레오티드 이상의 결실은 글루카곤에 대하여 보다 감소된 결합 친화능을 초래하였다.

[0651] 글루카곤 결합 핵산분자 259-E7-001 및 259-F5-001에서 나타난 바와 같이, 29개의 뉴클레오티드를 갖는 중간 스트레치를 갖는 글루카곤 결합 핵산분자는 글루카곤과 결합가능하다. 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-006, 259-H6-007 및 259-H6-008들은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002 (32개의 뉴클레오티드를 갖는 중간 스트레치를 갖음)의 유도체이며, 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002과 동일한 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치를 포함하며, 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 중간 스트레치 면에서 거의 동일한 뉴클레오티드의 중간 스트레치를 갖는다. 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002에 대하여 개시된 바와 같은 1개 또는 2개 뉴클레오티드들의 결실로 인하여, 중간 스트레치는 31 또는 30개 뉴클레오티드로 구성된다:

[0652] 259-H6-006: 뉴클레오티드의 중간 스트레치: 5' -AGGA-AGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 218],

[0653] 259-H6-007: 뉴클레오티드의 중간 스트레치: 5' -AGGAAAGGTTGGTA-AGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 219],

[0654] 259-H6-008: 뉴클레오티드의 중간 스트레치: 5' -AGGA-AGGTTGGTA-AGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 220].

- [0655] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002과 대비하여 실험한 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)에서 259-H6-002의 뉴클레오티드의 중간 스트레치에서 1개 (259-H6-006 및 259-H6-007 참조) 또는 2개 (259-H6-008참조) 뉴클레오티드의 결실은 결합친화능 상의 감소를 초래함을 확인하였다 (도 5).
- [0656] 그러나, 글루카곤 결합 핵산분자 259-D5-001, 259-H6-001, 259-B7-001, 259-B8-001, 259-A5-001, 259-C8-001, 259-E5-001, 259-E7-001, 259-F5-001, 259-H6-002, 259-H6-005, 259-H6-003, 259-H6-004, 259-H6-006, 259-H6-007 및 259-H6-008 의 중간 스트레치들을 조합시에, 이러한 글루카곤 결합 핵산분자들은 하기 서열로 구성된 군으로부터 선택된 29, 30, 31 또는 32개 뉴클레오티드로 구성된 뉴클레오티드의 중간 스트레치를 포함한다:
- [0657] 5' -AKGARAKGTTGSYAWAGRTTCGGTTGGATTCA-3' (259-D5-001, 259-H6-001, 259-B7-001, 259-B8-001, 259-A5-001, 259-C8-001, 259-E5-001) [서열번호: 221],
- [0658] 5' -AGAAGGTTGGTAAGTTTCGGTTGGATCTG-3' (259-F5-001) [서열번호: 198],
- [0659] 5' -AGAAGGTCGGTAAGTTTCGGTAGGATCTG-3' (259-E7-001) [서열번호: 199],
- [0660] 5' -AGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' (259-H6-006) [서열번호: 218],
- [0661] 5' -AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' (259-H6-007) [서열번호: 219],
- [0662] 5' -AGGAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' (259-H6-008) [서열번호: 220].
- [0663] 글루카곤 결합 핵산분자들 259-H6-001 및 259-C8-001들은 글루카곤에 대하여 가장 우수한 결합 친화능을 나타냈으며 하기 서열의 중간 스트레치를 포함한다:
- [0664] 5' - AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA-3' [서열번호: 212].
- [0665] 본 발명자들은 놀랍게도 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay) 또는 표면 플라즈마 공명 분석법(surface plasmon resonance analysis)하에서 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 결합 친화능이 뉴클레오티드의 중간 스트레치 서열 내에서 2' -데옥시리보뉴클레오티드를 리보뉴클레오티드로 치환함으로써 개선됨을 발견하였다. 상기 2' -데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드들은 도 29 및 30A-B에 나타냈으며, 여기에서 실시예 1.2 및 상응하는 도면들에서 하기 약어들을 사용하였다: G 는 2' 데옥시-구아닌 (5' 모노포스페이트), C 는 2' 데옥시-시티딘 (5' 모노포스페이트), A 는 2' 데옥시-아데노신 (5' 모노포스페이트), T 는 2' 데옥시-티미딘 (5' 모노포스페이트), rG 는 구아노신 (5' 모노포스페이트), rU 는 우리딘 (5' 모노포스페이트) 이며 rA 는 아데노신(5' 모노포스페이트). 특히, 글루카곤 결합 핵산분자259-H6-002 뉴클레오티드의 중간 스트레치 내에서 5개 이하의 2' -데옥시리보뉴클레오티드의 리보뉴클레오티드로의 치환은 22배 이상의 글루카곤에 대한 개선된 결합 친화능을 초래하였다. 보다 구체적으로, 본 발명자들은 놀랍게도 하기 사실을 발견하였다:
- [0666] a) 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 6, 17 또는 29위치에서의 2' -데옥시리보뉴클레오티드의 리보뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 결합능과 비교시 글루카곤에 대한 개선된 결합 친화능을 초래하였다. (도 6A, 6B 및 6C 참조; 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-005-R12, 259-H6-009-R12, 259-H6-010-R12, 259-H6-011-R12, 259-H6-012-R12, 259-H6-013-R12, 259-H6-014-R12, 259-H6-015-R12, 259-H6-016-R12);
- [0667] b) 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 6 및 17, 또는 6 및 29, 또는 17 및 29위치에서의 2개 2' -데옥시리보뉴클레오티드의 2개 리보뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 결합능과 비교시 글루카곤에 대한 개선된 결합 친화능을 초래하였다. (도 6A 참조; 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R24/36)

- [0668] c) 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 뉴클레오타이드의 중간 스트레치 6, 17 및 29위치에서의 3개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 3개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 결합능과 비교시 글루카곤에 대한 개선된 결합 친화능을 초래하였다. (도 6A 및 6C 참조; 259-H6-002-R13/24/36 및 259-H6-014-R12/23/35); 및
- [0669] d) 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 뉴클레오타이드의 중간 스트레치 6, 17, 23, 29 및 32위치에서의 5개 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 5개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002의 결합능과 비교시 글루카곤에 대한 개선된 결합 친화능을 초래하였다. (도 6C 참조 259-H6-014-R12/23/29/35/38).
- [0670] B형 글루카곤 결합 핵산분자의 뉴클레오타이드의 중간 스트레치 몇몇 위치에서의 2'-데옥시리보뉴클레오타이드의 5개 리보뉴클레오타이드로의 치환은 글루카곤에 대한 결합능의 개선을 나타낸다는 상기 데이터를 바탕으로, 글루카곤 결합 핵산분자 259-D5-001, 259-H6-001, 259-B7-001, 259-B8-001, 259-A5-001, 259-C8-001, 259-E5-001의 뉴클레오타이드의 중간 스트레치는 하기 일반식으로 요약될 수 있다:
- [0671] 5'-AKGAR_{n1}KGTTGSYAWAn₂RTTCGn₃TTGGAn₄TCn₅-3' [서열번호: 197],
- [0672] 여기에서 n₁는 A 또는 rA, n₂는 G 또는 rG, n₃는 G 또는 rG, n₄는 T 또는 rU, n₅는 A 또는 rA이며 여기에서 G, A, T, C, K, Y, S, W 및 R는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG, rA 및 rU는 리보뉴클레오타이드이다.
- [0673] 글루카곤 결합 핵산분자들 259-H6-001, 259-C8-001, 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-005-R12, 259-H6-009-R12, 259-H6-010-R12, 259-H6-011-R12, 259-H6-012-R12, 259-H6-013-R12, 259-H6-014-R12, 259-H6-015-R12, 259-H6-016-R12, 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R24/36, 259-H6-002-R13/24/36, 259-H6-014-R12/23/35 및 259-H6-014-R12/23/35/38들은 기타 B형 글루카곤 결합 핵산분자들보다 우수한 결합 친화능을 나타냈고 하기한 중간 스트레치 서열을 공유한다: 5' AGGAAn₁GGTTGGTAAAn₂GTTTCGn₃TTGGAn₄TCn₅3' [서열번호: 203], 여기에서 n₁는 A 또는 rA, n₂는 G 또는 rG, n₃는 G 또는 rG, n₄는 T 또는 rU, n₅는 A 또는 rA이며, 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG, rA 및 rU는 리보뉴클레오타이드이다.
- [0674] 글루카곤 결합 핵산분자들 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R13/24/36, 259-H6-014-R12/23/35, 259-H6-014-R12/23/29/35/38들은 글루카곤에 대하여 가장 우수한 결합 친화능을 나타냈고 하기한 뉴클레오타이드의 중간 스트레치 서열을 포함한다:
- [0675] a) 259-H6-002-R13: 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 204], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rA는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0676] b) 259-H6-002-R24: 5' AGGAAAGGTTGGTAAArGGTTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 205], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0677] c) 259-H6-002-R36: 5' AGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 206], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rU는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0678] d) 259-H6-002-R13/24: 5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTTCGGTTGGATTCA3' [서열번호: 207], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG 및 rA는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0679] e) 259-H6-002-R13/36: 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTC3' [서열번호: 208], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rA 및 rU는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0680] f) 259-H6-002-R24/36: 5' AGGAArAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 209], 여기에서 G, A, T, 및 C는 2'-데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG 및 rU는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0681] g) 259-H6-002-R13/24/36 and 259-H6-014-R12/23/35:

- [0682] 5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGGTTGGArUTCA3' [서열번호: 210], 여기에서 G, A, T, 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG, rA 및 rU는 리보뉴클레오타이드인 것;
- [0683] h) 259-H6-014-R12/23/29/35/38:5' AGGAArAGGTTGGTAAArGGTTCGrGTTGGArUTCrA3' [서열번호: 211], 여기에서 G, A, T, 및 C 는 2' -데옥시리보뉴클레오타이드이며 rG, rA 및 rU 는 리보뉴클레오타이드인 것.
- [0684] B형 글루카곤 결합 핵산분자의 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들은 3개 (259-H6-004 참조), 5개 (see 259-H6-003), 6개 (예를 들어, 259-H6-005, 259-H6-005-R12, 259-H6-009-R12, 259-H6-010-R12, 259-H6-011-R12, 259-H6-012-R12), 7개 (예를 들어, 259-H6-002 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R13/24/36) 또는 9개 (예를 들어, 259-H6-001) 뉴클레오타이드 (도. 4 내지 6)와 같은 이의 유도체를 포함하며, 여기에서 상기 스트레치들은 상호 혼성화가 가능하며, 혼성화시에 이중가닥 구조를 형성한다. 이러한 이중-가닥 구조는 1개 내지 9개의 염기쌍으로 구성가능하다.그러나 이러한 혼성화는 이러한 분자들에서 반드시 필수적이지는 않다.
- [0685] 모든 시험된 B형 글루카곤 결합 핵산분자의 뉴클레오타이드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시, 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' Z₁Z₂Z₃Z₄Z₅Z₆SAK3' 이고 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' CKVZ₇Z₈Z₉ Z₁₀Z₁₁Z₁₂3' 이며, 여기에서 Z₁ 는 C 또는 부재이며, Z₂ 는 G 또는 부재이며, Z₃ 는 R 또는 부재이며, Z₄ 는 B 또는 부재이며, Z₅ 는 B 또는 부재이며, Z₆ 는 S 또는 부재이며, Z₇ 는 S 또는 부재이며, Z₈ 는 V 또는 부재이며, Z₉ 는 N 또는 부재이며, Z₁₀ 는 K 또는 부재이며, Z₁₁ 는 M 또는 부재이며, Z₁₂ 는 S 또는 부재이며, 여기에서 제 1차 바람직한 구현예로서,
- [0686] a) Z₁ 는 C, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 M 이고 Z₁₂ 는 S, 또는
- [0687] b) Z₁ 는 부재이며, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 N, Z₉ 는 V, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 M이고 Z₁₂ 는 S, 또는
- [0688] c) Z₁ 는 C, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 M이고 Z₁₂ 는 부재인 것이며,
- [0689] 본 발명의 제 2차 바람직한 구현예로서
- [0690] a) Z₁ 는 부재이며, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 K, Z₁₁ 는 M 이며 Z₁₂ 는 부재이거나 또는
- [0691] b) Z₁는 부재이며, Z₂ 는 G, Z₃ 는 R, Z₄는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 K, Z₁₁ 는 부재이며, Z₁₂ 는 부재이거나 또는
- [0692] c) Z₁는 부재이며, Z₂ 는 부재이며, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 K, Z₁₁ 는 M이며 Z₁₂ 는 부재인 것이며,
- [0693] 본 발명의 제 3차 바람직한 구현예로서
- [0694] a) Z₁는 부재이며, Z₂ 는 부재이며, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 K, Z₁₁ 는 부재이며, Z₁₂ 는 부재이거나 또는
- [0695] b) Z₁ 는 부재이며, Z₂ 는 부재이며, Z₃ 는 R, Z₄ 는 B, Z₅ 는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀는 부재이며, Z₁₁ 는 부재이며, Z₁₂ 는 부재이거나 또는
- [0696] c) Z₁ 는 부재이며, Z₂ 는 부재이며, Z₃는 부재이며, Z₄ 는 B, Z₅는 B, Z₆ 는 S, Z₇ 는 S, Z₈ 는 V, Z₉ 는 N, Z₁₀ 는 K, Z₁₁ 는 부재이며, Z₁₂ 는 부재인 것이며,

- [0697] 본 발명의 제 4차 바람직한 구현예로서
- [0698] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0699] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 N, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0700] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0701] 본 발명의 제 5차 바람직한 구현예로서
- [0702] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는
- [0703] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0704] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 V, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이며, Z_{13} 는 부재인 것이며,
- [0705] 본 발명의 제 6차 바람직한 구현예로서
- [0706] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0707] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 S, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0708] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 S, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이며, Z_{13} 는 부재인 것이며,
- [0709] 본 발명의 제 7차 바람직한 구현예로서
- [0710] Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재인 것이다.
- [0711] 글루카곤 결합 핵산분자 259-F5-001 및 59-E7의 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAT3'$ 뉴클레오티드 서열을 포함하고 글루카곤 결합 핵산분자 259-F5-001의 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치는 5' $CGAZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기에서 Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 A, Z_4 는 G, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 C, Z_8 는 G, Z_9 는 A, Z_{10} 는 G, Z_{11} 는 A이며 Z_{12} 는 C이다. 게다가 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치의 3' -측(end)은 추가적인 'G'이다.
- [0712] 글루카곤 결합 핵산분자 259-D5-001, 259-H6-001, 259-B7-001, 259-B8-001, 259-A5-001, 259-C8-001 및 259-E5-001의 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 이고 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 이며,
- [0713] 여기에서

- [0714] a) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며, Z_{12} 는 G, 또는
- [0715] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 G, 또는
- [0716] c) Z_1 는 C, Z_2 는 G, Z_3 는 R, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 C이며 Z_{12} 는 부재인 것이며,
- [0717] 여기에서 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합 친화능을 나타내는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치 조합을 포함하는 것이다:
- [0718] 259-H6-001: 5' CGACTCGAG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGAGTCG3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치);
- [0719] 259-C8-0015' CGGCTCGAG3' (뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGAGTCG3' (뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0720] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-002, 259-H6-006, 259-H6-007, 259-H6-008, 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R24/36 및 259-H6-002-R13/24/36는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 을 갖는 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치 및 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 을 갖는 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치를 포함하며,
- [0721] 여기에서
- [0722] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0723] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 A, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0724] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 C, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 G, Z_{10} 는 T, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다.
- [0725] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-005, 259-H6-005-R12, 259-H6-009-R12, 259-H6-010-R12, 259-H6-011-R12, 259-H6-012-R12, 259-H6-013-R12, 259-H6-014-R12, 259-H6-015-R12, 259-H6-016-R12, 259-H6-014-R12/23/35 및 259-H6-014-R12/23/29/35/38의 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치들을 조합시, 뉴클레오티드의 제 1차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6SAG3'$ 이고 뉴클레오티드의 제 2차 말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $CTSZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 이며,
- [0726] 여기에서
- [0727] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0728] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 V, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나, 또는
- [0729] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 B, Z_5 는 B, Z_6 는 S, Z_7 는 S, Z_8 는 S, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이며,
- [0730] 여기에서 글루카곤에 대하여 가장 강력한 결합 친화능을 나타내는 글루카곤 결합 핵산분자는 뉴클레오티드의 제 1차 및 제 2차 말단 스트레치 조합을 포함하는 것이다:

- [0731] a) 259-H6-005-R12: 5' GTCGAG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGAC3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치) 또는
- [0732] b) 259-H6-010-R12: 5' TGCGAG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGCA3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치) 또는
- [0733] c) 259-H6-012-R12: 5' GGCCAG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTGGCC3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치) 또는
- [0734] d) 259-H6-014-R12: 5' GCCGAG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGGC3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치) 또는
- [0735] e) 259-H6-015-R12: 5' CTCGAG3' (뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치) 및 5' CTCGAG3' (뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치).
- [0736] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-003는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 을 갖는 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치 및 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 을 갖는 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치를 포함하며,
- [0737] 여기에서
- [0738] a) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0739] b) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 T, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이거나 또는,
- [0740] c) Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 C, Z_7 는 G, Z_8 는 A, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이고, 바람직하게는
- [0741] 상기 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치는 5' -TCGAG-3' 이고 상기 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치는 5' -CTCGA-3' 이다.
- [0742] 글루카곤 결합 핵산분자 259-H6-004는 5' $Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6GAG3'$ 을 갖는 뉴클레오타이드의 제 1차 말단 스트레치 및 5' $CTCZ_7Z_8Z_9Z_{10}Z_{11}Z_{12}3'$ 을 갖는 뉴클레오타이드의 제 2차 말단 스트레치를 포함하며,
- [0743] 여기에서
- [0744] Z_1 는 부재이며, Z_2 는 부재이며, Z_3 는 부재이며, Z_4 는 부재이며, Z_5 는 부재이며, Z_6 는 부재이며, Z_7 는 부재이며, Z_8 는 부재이며, Z_9 는 부재이며, Z_{10} 는 부재이며, Z_{11} 는 부재이며, Z_{12} 는 부재이다.
- [0745] B형 글루카곤 결합 핵산분자의 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement)에 의한 결합 친화능을 측정하고/하거나 기능성을 입증하고자, 분자들 259-H6-002, 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R13/24/36, 259-H6-002-R24/36, 259-H6-014-R12, 259-H6-014-R12/23/35 및 259-H6-014-R12/23/29/35/38 들을 스피에겔머 형태로 합성하였고, 여기에서 스피에겔머 259-H6-002, 259-H6-002-R13 및 259-H6-014-R12/23/35 들을 5' -측(end)에서 아미노기를 갖도록 합성하였다. 상기 아미노기-변형된 스피에겔머들, 259-H6-002-5' -아미노(amino) [서열번호: 155], H6-002-R13-5' -아미노(amino) [서열번호: 156] 및 259-H6-014-R12/23/35-5' -아미노(amino) [서열번호: 157]에 40 kDa PEG-기를 결합시켜 글루카곤 결합 스피에겔머들 259-H6-002-5' -PEG (NOX-G12으로도 지칭됨) [서열번호: 88], 259-H6-002-R13-5' -PEG (NOX-G13)[서열번호: 89으로도 지칭됨] 및 259-H6-014-R12/23/35-5' -PEG (NOX-G14)[서열번호: 90으로도 지칭됨]을 제조하였다. 상기 스피에겔머들의 합성법 및 PEG화 과정은 실시예 2에 개시되었다.

- [0746] 글루카곤 결합 스피에겔머들 259-H6-002, 259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36, 259-H6-002-R13/24, 259-H6-002-R13/36, 259-H6-002-R13/24/36, 259-H6-002-R24/36, 259-H6-014-R12, 259-H6-014-R12/23/35, NOX-G13 및 NOX-G14 의 평형결합 상수(equilibrium binding constant; K_b)을 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement)으로 측정하였다 (도 6C, 259-H6-014-R12/23/29/35/38, 10, 11, 12, 13, 프로토콜(protocol)은 실시예 4 참조).
- [0747] 글루카곤 결합 스피에겔머들 NOX-G13 및 NOX-G14은 이의 수용체에 대한 시험관내 기능 (*in vitro* function) 기능을 저해/길항할 수 있었다 (IC_{50} : 4.7 내지 6.0 nM, 도 20 A; 시험관내 기능 어세이법에 대한 프로토콜은 실시예 5 참조).
- [0748] 도 10에 나타난 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement) 실험 데이터에서 글루카곤 결합 분자 259-H6-002의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 상에서의 1개 2' 데옥시뉴클레오티드의 1개 뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤에 대한 향상된 결합 친화능을 초래하였다 (259-H6-002-R13, 259-H6-002-R24, 259-H6-002-R36에 대해 나타냄). 도 12에 나타난 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement) 실험 데이터에서 글루카곤 결합 분자 259-H6-002R13 의 뉴클레오티드의 중간 스트레치 상에서의 추가의 1개 또는 2개 2' 데옥시뉴클레오티드의 1개 또는 2개 뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤에 대한 보다 향상된 결합 친화능을 초래하였다 (259-H6-002-R13, 259-H6-002-R13_R24, 259-H6-002-R13_R36 및 259-H6-002-R13_R24_R36에 대해 나타냄). 이러한 효과는 시험관내 기능 어세이법 (*in vitro* functional assay)에서 스피에겔머들 259-H6-002, 259-H6-002-R13 및 259-H6-002-R13-R24-R36에서도 나타났다. (도 16, 프로토콜은 실시예 5 참조).
- [0749] 게다가, 실시예 6에 나타난 바와 같이, 글루카곤 결합 스피에겔머들 NOX-G13 및 NOX-G14의 결합친화능도 측정되었다 (도 19 및 20).
- [0750] **1.3 C형 글루카곤 결합 핵산 (Type C glucagon binding nucleic acids)**
- [0751] 추가로, A형 및 B형 글루카곤 결합 모티프(glucagon binding motif)를 공유하지 않는 추가의 5개 글루카곤 결합 핵산을 동정하고 이를 본원에서 C형 ("type C")이라도 정의하였다. 이들을 압타머 형태로 직접적 풀-다운 결합 어세이법(direct pull-down binding assays) 및/또는 상대적 경쟁적 풀-다운 어세이법(comparative competition pull-down assay)를 이용하여 분석하였다 (도 7 및 8).
- [0752] 본 발명자들은 놀랍게도 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement) 실험 데이터에서 글루카곤 결합 분자 NOX-G11stabi2 서열중 1개 2' 데옥시뉴클레오티드의 1개 뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤에 대한 보다 향상된 결합 친화능을 초래함을 발견하였다.
- [0753] 상기 2' 데옥시뉴클레오티드의 뉴클레오티드로의 치환은 도 29 및 30A-B에 나타냈으며, 실시예 1.3 및 상응하는 도면들에서, 하기 약어들을 사용하였다: G는 구아노신(5' 모노포스페이트), C는 시티딘 5' 모노포스페이트, A는 아데노신(5' 모노포스페이트), U는 우리딘(5' 모노포스페이트), dG는 2' 데옥시-구아노신(5' 모노포스페이트), dC는 2' 데옥시-시티딘(5' 모노포스페이트), dA는 2' 데옥시-아데노신(5' 모노포스페이트), dT는 2' 데옥시-티미딘(5' 모노포스페이트). 특히, 글루카곤 결합 분자 NOX-G11stabi의 2 5, 7, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 46 또는 48 위치에서의 1개 2' 데옥시뉴클레오티드의 뉴클레오티드로의 치환은 글루카곤에 대한 보다 향상된 결합 친화능을 초래함을 발견하였다. (도25A 및 25B). 도 26에 표면 플라즈몬 공명 측정법(surface plasmon resonance measurement)에 의해 측정된 NOX-G11stabi2, NOX-G11-D07, NOX-G11-D16, NOX-G11-D19, NOX-G11-D21 및 NOX-G11-D22의 결합곡선(binding curves)을 나타냈다.

[0754] 도 1 내지 8 에 나타난 임의의 서열들은 이들의 절단된 형태 및 연장된 형태를 포함하여 본 발명에 따른 핵산들이나, 비록 각각 절단되고 신장된 핵산 분자 형태라도 상기 핵산 분자들이 목표에 결합할 수 있는 능력을 갖는다는 전제하에 이들도 포함한다는 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0755] **실시예 2: 압타머 및 스피에겔머의 합성 및 유도체화**

[0756] **2.1 소규모 합성법**

[0757] 본 발명의 핵산분자들을 압타머(d-RNA 핵산 또는 d-DNA 변형된 d-RNA 핵산) 및 스피에겔머들 형태 (l-RNA 핵산 또는 l-DNA 변형된 l-RNA 핵산)로 표준 환의 아민 보호기(standard exocyclic amine protecting groups)를 갖는 2 'TBDMS RNA 및 DNA 포스포라미다이트(phosphoramidite) 화학법' (Damha 및 Ogilvie, 1993)을 이용한 ABI 394 합성기(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 로 고체-상 합성법(solid-phase synthesis)으로 생산하였다. D- 및 L- 입체 배위를 갖는 rA(N-Bz)-, rC(Ac)-, rG(N-ibu)-, 및 rU-포스포라미다이트의 RNA 부분(part)들을 사용하고 D- 및 L- 입체 배위를 갖는 rA(N-Bz)-, rC(Ac)-, rG(N-ibu)-, 및 rU-포스포라미다이트의 RNA 부분(part)들을 사용하였다. 모든 포스포라미다이트들은 회사(ChemGenes, Wilmington, MA)에서 구입하였다. 합성 및 탈보호 공정(deprotection) 후에, 압타머 및 스피에겔머들은 겔 전기영동법(Gel electrophoresis)로 정제하였다.

[0758] **2.2 대규모 합성법 및 변형**

[0759] 상기 스피에겔머들은 표준 환의 아민 보호기(standard exocyclic amine protecting groups)를 갖는 2 'TBDMS RNA 및 DNA 포스포라미다이트(phosphoramidite) 화학법' (Damha 및 Ogilvie, 1993)을 이용한 100 합성기(Amersham Biosciences; General Electric Healthcare, Freiburg)로 고체-상 합성법(solid-phase synthesis)으로 생산하였다. l-rA(N-Bz)-, l-rC(N-Ac)-, l-rG(N-ibu)-, l-rU-, l-dA(N-Bz)-, l-dC(N-Ac)-, l-dG(N-ibu)-, 및 l-dT- 포스포라미다이트들은 회사(ChemGenes, Wilmington, MA)에서 구입하였다. 5' -아미노-변형기(amino-modifier)는 회사(American International Chemicals Inc. Framingham, MA, USA)에서 구입하였다. 상기 비변형(unmodified) 또는 5' -아미노기(Amino)-변형된(modified) 스피에겔머의 합성은 l-riboA, l-riboC, l-riboG, l-riboU, l-2' deoxyA, l-2' deoxyC, l-2' deoxyG, or l-2' deoxyT 각각 변형된 CPG 공극 크기 1000 Å (Link Technology, Glasgow, UK)로 출발하였다. RNA 및 DNA 포스포라미다이트(phosphoramidite)의 결합 공정을 위하여 (사이클 당 15 분), 0.3 M 아세토니트릴 중 벤질티오테트라졸 (benzylthiotetrazole; CMS-Chemicals, Abingdon, UK) 및 2 당량의 개개 아세토니트릴 중 0.2 M 포스포라미다이트 용액을 사용하였다. 산화-캡핑 사이클 (oxidation-capping cycle)이 사용되었다. 올리고뉴클레오타이드 합성을 위한 추가적인 표준 용매 및 시약들은 회사(Biosolve, Valkenswaard, NL)에서 구입하였다. 스피에겔머는 DMT-ON 합성되고; 탈보호화한 후에, Source 15RPC 배양액(Amersham)을 이용한 예비(preparative) RP-HPLC(Wincott F. 등. 1995)을 통해 정제되었다. 5' DMT-기는 80% 초산으로 제거되었다(실온에서 30분). 5' 아미노변형된(aminomodified) 스피에겔머에 대해서는, 5' MMT-기는 80% 초산으로 제거되었다(실온에서 90분). 연속적으로, 수용성 2 M NaOAc 용액을 가하고 상기 스피에겔머는 5 K 재생 셀룰로오스 막(Millipore, Bedford, MA)을 이용한 탄젠셜-유동 여과법(tangential-flow filtration)으로 탈염되었다.

[0760] **2.3 PEG화 반응(PEGylation)**

[0761] 생체 내 실험(*in vivo*)에서 스피에겔머의 혈장 체류 시간(plasma residence time)을 연장시키기 위하여, 상기 스피에겔머를 40 kDa 폴리에틸렌글리콜 (PEG)기의 5' -말단에 공유 결합시켰다.

[0762]

[0763] PEG화 반응을 위하여(PEG화 반응 방법의 구체적인 기술은 유럽특허 출원 제 1 306 382호를 참고), 상기 정제한 5' -아미노 변형된 스피에겔머(5' -amino modified Spiegelmer)는 물(2.5 ml), DMF(5 ml) 및 완충액 A(5 ml; 구연산·1 수화물 [7 g], 붕산 [3.54 g], 인산 [2.26 ml] 및 1M NaOH [343 ml]를 혼합하고 물을 가하여 1 L의 최종 용량을 만들고; 1 M 염산으로 pH=8.4로 적정하였다)의 혼합물에 용해시켰다.

[0764] 상기 스피에겔머 용액의 pH는 1 M NaOH으로 8.4로 적정하였다. 그리고, 40 kDa PEG-NHS 에스테르 (Nektar Therapeutics, Huntsville, AL)를 최대 수율이 75-85%에 도달하도록 0.25 당량의 6 부분(portions)으로 매 30분씩 37℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물의 pH는 PEG-NHS 에스테르 첨가 중에 1 M NaOH로 8-8.5를 유지토록 하였다.

[0765] 상기 반응 혼합물을 4 ml 우레아(urea) 용액(8 M), 4 ml 완충액 B(수중 0.1 M 트리에틸암모늄 아세테이트)와 혼합하고, 15분간 95℃로 가열하였다. 그리고 상기 PEG화된 스피에겔머를 아세토니트릴 정사법(완충액 B; 완충액 C: 아세토니트릴 중 0.1 M 트리에틸암모늄 아세테이트)을 이용하여 Source 15RPC 배양액(Amersham)으로 RP-HPLC로 정제하였다. 과잉의 PEG를 5% 완충액 C로, PEG화 스피에겔머는 10-15% 완충액 C로 용출시켰다. 95% 이상의 순도(HPLC로 측정)를 갖는 목적 분획물은 회수시켜 3 M NaOAc 40 ml와 혼합하였다. 상기 PEG화된 스피에겔머는 탄젠셜-유동 여과법 (tangential-flow filtration; 5 K 재생 셀룰로오스 막 (Millipore, Bedford, MA)을 이용)으로 탈염하였다.

[0766] 실시예 3: 글루카곤에 대한 결합 상수의 측정(풀-다운 어세이법)

[0767] 글루카곤에 대한 결합력 분석을 위하여, 글루카곤 결합 핵산들을 D-뉴클레오티드(nucleotides)로 구성된 압타머 (aptamers) 또는 뉴클레오티드(nucleotides)로 구성된 스피에겔머(spiegelmers) 형태를 합성하였다. 압타머 (aptamers)의 결합력 분석은 D-아미노산으로 구성된 비오틴화 인간 d- 글루카곤(biotinylated human d-glucagon)을 수행하였다. 스피에겔머(spiegelmers)의 결합력 분석은 l-아미노산으로 구성된 비오틴화 인간 l-글루카곤(biotinylated human l-glucagon)을 수행하였다.

[0768] 3.1 직접 풀-다운 어세이법(Direct pull-down assay)

[0769] 압타머들은 [γ -³²P]-표지 ATP(Hartmann Analytic, Braunschweig, 독일)을 이용하여 T4 폴리뉴클레오티드 키나제(polynucleotide kinase; Invitrogen, Karlsruhe, 독일)에 의해 5' 포스페이트 표지화되었다. 스피에겔머 5-측에서 D- 입체배위를 갖는 2개 아데노신 잔기도 T4 폴리뉴클레오티드 키나제(polynucleotide kinase; Invitrogen, Karlsruhe, 독일)로 스피에겔머를 방사선 표지를 시켰다. 표지 압타머의 특이적 방사능은 200,000 내지 800,000 cpm/pmol이었다. 변성(denaturation) 및 재생(renaturation)후(1' 94℃, ice/H₂O)에 표지된 핵산을 압타머들은 선택용 완충액 (20 mM Tris-HCl pH 7.4; 137 mM NaCl; 5 mM KCl; 1 mM MgCl₂; 1 mM CaCl₂; 0.1% [w/vol] Tween-20, 0.1% [w/vol] CHAPS) 중에서 다양한 농도의 비오틴화 인간 d- 또는 l-글루카곤 (glucagon)과 저농도에서 평형에 도달하도록 2-6시간동안 37℃에서 100-700 pM 농도에서 배양되었다. 선택용 완충액은 사용된 플라스틱 용기 또는 고정화 매트릭스(matrix) 표면으로의 결합 파트너들의 흡수를 억제하기 위하여 100 µg /ml 인간 혈청 알부민(human serum albumin; Sigma-Aldrich, Steinheim, 독일) 및 10 µg /ml 효모 RNA (Ambion, Austin, 미국)를 첨가하였다. 비오틴화 인간 d- 글루카곤(glucagon)의 농도 범위는 0.64 nM 내지 10 µM 으로 조정하고, 비오틴화 인간 l- 글루카곤(glucagon)의 농도 범위는 0.32 nM 내지 5 으로 조정하고 ; 총 반응 부피는 50 µl 었다. 비오틴화 글루카곤 및 핵산-비오틴화 글루카곤 복합체는 선택용 완충액으로 예비-평형화(pre-equilibrated) 및 재현탁된 4 µl 고 성능 뉴트라비딘 아가로스 입자(High Capacity Neutravidin Agarose particles, Thermo Scientific, Rockford, USA)상에 고정화시켰다. 상기 입자들을 열 혼합기 (thermomixer)에서 각각의 온도로 20분간 현탁 상태로 유지하였다. 고정화된 방사능은 상등액을 분리하고 적절한 세척을 마친 후에 신틸레이션 계수기(scintillation counter)로 정량화하였다. 상기 결합의 백분율은 비오틴화 글루카곤 농도에 따라 구도되었고 해리상수(dissociation constants)는 1:1 화학양론으로 추정되는 소프트웨어 알고리즘(software algorithms)을 이용하여 계산되었다(GRAFIT; Erithacus Software; Surrey 영국).

[0770] 3.2 글루카곤 결합 핵산 서열화를 위한 경쟁적 풀-다운 어세이법(Competitive pull-down assay for ranking of

glucagon binding nucleic acids)

[0771] 글루카곤에 대한 서로 상이한 결합 압타머 또는 스피에겔머들을 서로 비교하기 위하여, 경쟁적 서열화 어세이법(competitive ranking assay)이 수행되었다. 상기 목적을 위하여 입수 가능한 가장 근접한 압타머 또는 스피에겔머를 방사선으로 표지하고(상기 참조), 각각 글루카곤 결합 압타머 또는 스피에겔머에 대한 대조물질(reference)로 제공하였다. 변성 및 재생과정 후에, 1.5 µl 고 성능 뉴트라비딘 아가로스 입자(High Capacity Neutravidin Agarose particles, Thermo Scientific, Rockford, USA)상에 고정화 및 경쟁 없이 세척 후에, 표지된 핵산을 비오틴화 글루카곤에 대하여 약 5-10% 결합력을 나타내는 조건하에서 50 또는 100 µl 선택용 완충액으로 37°C에서 비오틴화 글루카곤과 배양하였다. 과량의 변성 및 재생된 비-표지된(non-labeled) 압타머 변이체(aptamer variants)들을 표지된 대조 물질 압타머와 함께 평형 결합반응(parallel binding reactions)을 수행하도록 여러 농도(예를 들어 50, 500, 및 5000 nM)로 첨가하였다. 변성 및 재생된 비-표지된(non-labeled) 스피에겔머 유도체(Spiegelmer derivatives)들을 표지된 대조 물질 스피에겔머와 함께 평형 결합반응(parallel binding reactions)을 수행하도록 1, 10, 및 100 nM 농도로 첨가하였다. 시험될 상기 핵산들은 목표 결합에 대하여 상기 대조 물질 핵산과 경쟁하였고, 결국, 이들의 결합 특성에 따라서 상기 결합 신호를 감소시켰다. 본 어세이법에서 가장 활성이 강한 압타머 또는 스피에겔머는 기타 글루카곤 핵산 분자의 비교분석시험을 위해 새로운 표준물질로 제공될 수 있을 것이다. 개개 결합 곡선(binding curve)의 표지 스피에겔머 결합을 경쟁없는 결합을 100%로 세팅하여(setting)정상화하였다.

[0772] 3.3 친화성 및 선택성 측정을 위한 경쟁적 풀-다운 어세이법(Competitive pull-down assay for determination of affinity and selectivity)

[0773] 경쟁적 서열화 어세이법(competitive ranking assay)에 추가적으로, 경쟁적 풀-다운 어세이법(Competitive pull-down assay)도 글루카곤 결합 핵산의 친화력 상수(affinity constants)를 측정하기 위하여 수행되었다. 상기 목적을 위하여 d-글루카곤 압타머 또는 l-스피에겔머를 방사선으로 표지하고(상기 참조), 상기한 바와 같은 대조물질(reference)로 제공하였다. 변성 및 재생과정 후에, 표지된 대조용 핵산(labeled reference nucleic acid) 및 0.128 내지 2000nM 범위로 5배 희석 다양한 농도의 경쟁자 분자들도(competitor molecules) 2 - 4 시간동안 37°C에서 0.1 또는 0.2 ml 선택용 완충액 하에서 고정량의 비오틴화 글루카곤과 같이 배양하였다. 선택된 단백질 농도는 경쟁자(competitor)의 가장 낮은 농도에서 방사선표지된 대조용 물질의 약 5 - 10%의 최종결합력을 유지하도록 해야 한다. 유도체 핵산 서열의 결합 상수를 측정하기 위하여, 과량의 적당한 변성 및 재생된 비-표지된(non-labeled) 압타머 변이체(aptamer variants)들을 경쟁자(competitors)로 제공하고 비변형(unmodified) 또는 PEG화 형태의 스피에겔에 대해서도 시험되었다. 또 다른 어세이 접근법으로, 서로 상이한 농도의 비-비오틴화 글루카곤(non-biotinylated glucagon)을 압타머 또는 스피에겔머 결합을 위하여 비오틴화 글루카곤(biotinylated glucagon)과 경쟁시켰다. 게다가, 글루카곤 결합 스피에겔머의 선택성(selectivity)을 비오틴화 글루카곤과 경쟁하는 인간 글루카곤-유사 펩티드(human glucagon-like peptide-1; GLP-1) 및 글루코스-의존성-인슐린촉진 폴리펩티드 (glucose-dependent insulintropic polypeptide; GIP)으로 조사하였다. 1.5 µl 고성능 뉴트라비딘 아가로스 매트릭스(High Capacity Neutravidin Agarose matrix) 상에 비오틴화 글루카곤 및 결합된 핵산을 고정화, 세척 및 계수 관독(scintillation counting)시킨 후에, (상술) 결합된 스피에겔머의 정상화된 백분율(normalized percentage)을 상응하는 경쟁자 농도에 대하여 구도하였다. 얻어진 해리상수를 그라피트 소프트웨어(GraFit Software)를 적용하여 계산하였다.

[0774] 실시예 4: 글루카곤 결합 스피에겔머의 비아코어 측정(Biacore measurement of glucagon-binding spiegelmers)

[0775] 4.1. 비어코어 어세이 준비(Biacore assay setup)

[0776] 비오틴화 인간 L-글루카곤(Biotinylated human L-glucagon; glucagon₁₋₂₉-AEEAc-AEEAc-biotin, BACHEM에서 통상적으로 합성, 스위스)을 수중 0.4EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) 1:1 혼합물 (GE, BR-1000-50) 및 0.1M NHS (수중 N-hydroxysuccinimide; GE, BR-1000-50)을 이용하여 수용성 뉴트라비딘

(soluble neutravidin; Sigma Aldrich, Germany)의 공유적 고정화(covalent immobilization)법으로 제조된 카르복시메틸화 덱스트란-피복 센서 칩 {carboxymethylated(약어: CM) dextran-coated sensor chip} 상에 고정화하였다. 동일한 센서 칩 상의 대조용 유동 세포(reference flow cell)을 비오틴(biotin)으로 봉쇄하였다.

[0777] 4.2. 일반적 역학 평가 (General kinetic evaluation)

[0778] 글루카곤 결합 스피에겔머들을 100(UV 측정법으로 정량화) 스톡 농도(stock concentration)로 물에 용해시키고 수욕조 또는 열교환기 및 스냅(snap)에서 30초 동안 95℃로 가열하고, 균질성 용해 용액(homogenous dissolved solution)을 확인하기 위하여 빙냉으로 냉각시켰다.

[0779] 역학 매개변수 (Kinetic parameters) 및 해리상수(dissociation constants)를 유동 완충액(running buffer)중 희석한 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 7.8, 3.9, 1.95, 0.98 및 0 nM 농도로 일련의 스피에겔머 주사법으로 평가하였다. 모든 실험에서, 상기 분석법을 30 μ l/분의 속도에서 240 내지 360 초의 회합 시간 (association time) 및 240 내지 360 초의 해리 시간(dissociation time)을 정의하는 킨젠티 명령어(Kinject command)를 이용하여 37℃에서 수행하였다. 상기 어세이법을 이중 비교하고(double referenced), FC1 를 (봉쇄된: blocked) 표면 대조군(surface control; 개개 스피에겔머의 벌크 기여도)으로 제공하고, 분석물 (analyte) 없는 일련의 완충액 주사물(injection)을 완충액 자체의 벌크 기여도(bulk contribution)로 결정하였다. 해리상수 (K_D)의 데이터 분석 및 계산은 변형된 알고리즘 (modified Langmuir 1:1 stoichiometric fitting algorithm)을 이용하여 소프트웨어(BIAevaluation 3.1.1 software; BIACORE AB, Uppsala, Sweden)로 수행하였다.

[0780] 해리상수 (K_D)의 데이터 분석 및 계산은 고정된 RI를 갖는 변형된 알고리즘 (modified Langmuir 1:1 stoichiometric fitting algorithm) 및 중량 이동 계수(mass transport coefficient; $k_t = 1 \times 10^7$ [RU/M*s])을 갖는 중량 이동 평가법(mass transfer evaluation)을 이용하여 소프트웨어(BIAevaluation 3.1.1 software; BIACORE AB, Uppsala, Sweden)로 수행하였다. 결과는 k_d 대비 k_a [1/M*s]로 구도하였다.

[0781] 4.3. 글루카곤-결합 스피에겔머의 선택성을 측정하기 위한 경쟁적 비아코아 어세이법(Competitive Biacore assay)

[0782] 비오틴화 인간 글루카곤(biotinylated human glucagon)의 고정화(Immobilization)를 상기한 바와 같이 수행하였다. 분석할 스피에겔머를 고정된 농도로 (여기에서 125 nM) 경쟁자(competitor) 또는 대조군으로서 비경쟁자 (no competitor)로 일련 농도의 (2000-1000-500-250-0 nM) 다양한 글루카곤 관련 유리 펩티드(glucagon related free peptides; 소위, 글루카곤, 옥시모듈린(oxytomodulin), GLP-1 (7-37), GLP-2(1-33), GIP 및 Prepro-VIP (81-122)와 같이, 주사하였다. 경쟁자(대조군;control) 없이 고정화된 L-글루카곤과 결합하는 스피에겔머를 100%로 정상화하였다. 스피에겔머를 글루카곤 또는 관련된 펩티드들(related peptides; 경쟁자 펩티드: competitor peptides)와 공동 주사하는 경우에, 고정화된 글루카곤과 회합된 스피에겔머 (Spiegelmer association)는 수용성 경쟁자와 결합이 발생한다면 (2000 nM 경쟁자 펩티드에 대해서만 반응을 나타냄) 감소된다. 주사 360 초후의 반응 유니트(response units; [RU])를 측정하고, 대조군 (=100%) 으로 정상화하고 구도하였다.

[0783] 실시예 5: 글루카곤 결합 스피에겔머의 글루카곤-유도 cAMP 생성

[0784] 글루카곤에 대한 인간 수용체를 발현하는 안정적으로 감염된 세포주를 인간 글루카곤 수용체에 대하여 코드화하

는 서열(NCBI accession NM_000160)을 pCR3.1 벡터(Invitrogen)로 클로닝(cloning)하여 제조하였다. 무혈청 배지(serum-free medium, UltraCHO, Lonza) 상에서 배양하도록 적응된 CHO 세포를 글루카곤 수용체 플라스미드(glucagon receptor plasmid)로 감염시키고 안정적으로 감염된 세포들을 게네티신(geneticin)에 의한 처리로 선별하였다.

[0785] 저해 실험법을 위하여, 글루카곤 수용체를 발현하는 CHO 세포를 $4 - 6 \times 10^4$ /웰(well)의 밀도로 96 웰 플레이트(well plate) 상에 플레이팅(plated)시키고 100 units/ml 페니실린, 100 μ g /ml 스트렙토마이신 및 0.5 mg/ml 게네티신을 함유하는 UltraCHO 배지에서 37°C 및 5% CO₂ 하에서 하룻밤 동안 배양하였다. 자극(stimulation) 20분 전에, IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthine) 용액을 1 mM 최종농도로 첨가하였다.

[0786] 자극용 용액(stimulation solutions; 글루카곤 + 다양한 농도의 스피에겔머)을 혼합용액(Hank's balanced salt solution (HBSS) + 1 mg/ml BSA)에서 제조하였고 37°C에서 30분간 배양하였다. 세포에 첨가 바로 전에, IBMX를 1 mM 최종 농도로 첨가하였다.

[0787] 자극을 위하여, 배지를 세포에서 제거하고 자극용 용액 (stimulation solutions; 글루카곤 + 스피에겔머)을 첨가하였다. 37°C에서 30분간 배양한 후에, 상기 용액을 제거하고 세포를 키트(cAMP-ScreenTM System kit; Applied Biosystems)의 구성품인 용해-완충액(lysis-buffer)에서 용해시켰다. 이러한 키트를 공급자의 지시내용에 따라 cAMP 함량(content) 측정을 위하여 사용하였다.

[0788] **실시예 6: 글루카곤 결합 스피에겔머에 의한 GIP-유도 cAMP 생성 억제효과**

[0789] 글루카곤 결합 스피에겔머들이 글루카곤-의존성-인슐린촉진 폴리펩티드 (glucagon-dependent insulintropic polypeptide; GIP)의 작용을 차단할 수 있는 여부를 조사하기 위하여, 래트 세포 (RIN-m5F rat insuloma cells, ATCC; CRL-11605)를 1×10^5 /웰의 밀도로 96 웰 플레이트 (세포 배양물 처리, 편평한 바닥)에 플레이팅(plated)시키고 10% 우태아 혈청, 100 units/ml 페니실린 및 100 μ g /ml 스트렙토마이신을 함유한 RPMI1640 배지에서 37°C, 5% CO₂ 조건 하에서 하룻밤동안 배양하였다. 자극 20분 전에 IBMX(3-isobutyl-1-methylxanthin)용액을 1 mM의 최종농도가 되도록 첨가하였다.

[0790] 자극용 용액(stimulation solutions; GIP + 다양한 농도의 스피에겔머)을 혼합용액(Hank's balanced salt solution (HBSS) + 1 mg/ml BSA)에서 제조하였고 37°C에서 30분간 배양하였다. 세포에 첨가 바로 전에, IBMX를 1 mM 최종 농도로 첨가하였다.

[0791] 자극을 위하여, 배지를 세포에서 제거하고 자극용 용액 (stimulation solutions; GIP + 스피에겔머)을 첨가하였다. 37°C에서 30분간 배양한 후에, 상기 용액을 제거하고 세포를 키트(cAMP-ScreenTM System kit; Applied Biosystems)의 구성품인 용해-완충액(lysis-buffer)에서 용해시켰다. 이러한 키트를 공급자의 지시내용에 따라 cAMP 함량(content) 측정을 위하여 사용하였다.

[0792] **실시예 7: 글루카곤 결합 스피에겔머 선택성 측정**

[0793] 글루카곤 전구체(glucagon precursor)들이 8 체인(chain), 즉, 글리센틴 (Glicentin), 글리센틴-관련 폴리펩티드 (Glicentin-related polypeptide; GRPP), 옥신토모듈린 (oxyntomodulin; OXY/OXM), 글루카곤 (glucagon), 글루카곤-유사 펩티드 (glucagon-like peptide 1; GLP-1), 글루카곤-유사 펩티드 (glucagon-like peptide 1; GLP-1[7-37]), 글루카곤-유사 펩티드 (glucagon-like peptide 1; GLP-1[7-36]) 및 글루카곤-유사 펩티드

(glucagon-like peptide 2; GLP-2)로 절단된다 (도 21 참조). 또한, BLAST-조사(search)로도 글루코스-의존성-인슐린촉진 폴리펩티드 (glucose-dependent insulintropic polypeptide; GIP) 및 글루카곤 서열 관련 펩티드 (glucagon sequence related peptides)로서 장관 펩티드(intestinal peptide PHV-42, Prepro-vasoactive intestinal peptide / Prepro-VIP [81-122])도 동정된다. A형 글루카곤 결합 핵산 분자 {예를 들어, 스피에겔머 257-E1-6xR-001, 257-E1-7xR-037, 257-E1-6xR-030-5' -PEG (NOX-G15으로도 지칭) 및 257-E1-7xR-037-5' -PEG (NOX-G16으로도 지칭)} 및 B형 글루카곤 결합 핵산 분자 {(259-H6-002-R13-5' -PEG (NOX-G13으로도 지칭) 및 259-H6-014-R12/23/35-5' -PEG (NOX-G14으로도 지칭) - 선택성(Selectivity)을 경쟁적 결합 어세이 포맷트법 (competitive binding assay format)으로 유리형 글루카곤(free glucagon), 옥신토모듈린 (oxyntomodulin), GLP-1 [7-37], GLP-2 [1-33], GIP과 비교하여 측정하고 풀-다운 어세이법(pull-down assays; 실시예 3 참조) 및/또는 비아코아 측정법 (Biacore measurement; 실시예 4 참조)으로 Prepro-VIP[81-122]과 비교하여 측정하였다. 세포-기반 어세이법(Cell-based assays; 실시예 5 및 6)으로 A형 글루카곤 결합 핵산 분자의 글루카곤, 옥신토모듈린, GLP-1 및 GIP에 대한 결합을 확인하는데 사용하였다.

[0794] 풀-다운 어세이법(pull-down assays; 실시예 3 참조) 및/또는 비아코아 측정법 (Biacore measurement)에서, A형 및 B형 글루카곤 결합 핵산 분자는 글루카곤 및 옥신토모듈린에 대한 상당한 결합력을 나타냈으며 세포기반 어세이법(cell-based assay)에서, 글루카곤-유도 뿐만 아니라 옥신토모듈린-유도 cAMP 생성을 저해하였다. 이러한 실험 결과는 글루카곤 C-말단(terminus)이 A형 및 B형 글루카곤 결합 핵산 분자의 글루카곤에 대한 결합에 필수적이지 않다는 것을 의미한다. 글루카곤 서열-관련 펩티드들 (glucagon sequence-related peptides) GLP-1 [7-37], GLP-2 [1-33] 및 Prepro-VIP [81-122]들은 A형 및 B형 글루카곤 결합 핵산 분자에 의하여 인지되지는 않았다. 놀랍게도, B형 글루카곤 결합 핵산 분자인 259-H6-002-R13-5' -PEG (NOX-G13으로도 지칭) 및 259-H6-014-R12/23/35-5' -PEG (NOX-G14으로도 지칭)들은 GIP에 대한 결합을 나타내고 세포기반 어세이법(cell-based assay)에서, GIP 유도 cAMP 생성을 저해하였다(도 18, 19, 20).

[0795] **실시예 8: 글루카곤 결합 스피에겔머의 1형 및 2형 진성 당뇨병 동물 실험 모델에서의 내당능에 미치는 영향**

[0796] **8.1. 글루카곤 결합 스피에겔머 NOX-G15 의 1형 진성 당뇨병 동물 실험 모델에서의 내당능에 미치는 영향**

[0797] 실험 방법

[0798] 수컷 BALB/c마우스를 20-24g 체중에서 구입하고 실험 시작 1주일 동안 표준 조건하에서 사육하였다.

[0799] 최근 공개된 데이터에 따라(Lee, Wang et al. 2011), 1형 진성 당뇨병(약어, DM1)을 스트렙토조토신(streptozotocin, 약어, STZ)을 시험 시작 3주 전에 최초로 주사(100 mg/kg 체중) 및 시험 시작 2주 전에 2차로 주사(80mg/kg 체중)하여 유도하였다. 1형 당뇨병 표현형(diabetes phenotype) 획득을 확인하기 위하여, 절식 포도당 수준(fasting glucose levels) 및 체중을 복강내 내당능 시험법 (intraperitoneal glucose tolerance test, 약어 ipGTT) 하루 전에 측정하였다. 초기 체중(initial body weight)과 비교시 >25% 체중 감소된 실험 동물 및 절식 혈중 포도당 수준(fasting blood glucose level) 200 mg/dL 이하 또는 500mg/dL 이상 실험 동물은 제외하였다.

[0800] 실험 당일에 하기 순서로 실험을 수행하였다:

[0801] 마우스를 실험 시작 (시간: -95 분) 전에 2.5시간 동안 절식시켰다.

[0802] 시간: 작업

[0803] -95 분: 기저 혈장 포도당(basal plasma glucose) 측정

[0804] -90 분: NOX-G15 (1 mg/kg 및 10 mg/kg) 또는 글루카곤 수용체 길항제(glucagon receptor antagonist; des-His¹-Glu⁹-글루카곤)의 복강내 주사(i.p, 2 mg/kg 및 4 mg/kg) 또는 담체 (H₂O 주사용).

[0805] - 5 분: 혈당 측정

- [0806] 0 분: 포도당의 복강내 주사(i.p.) (2 g/kg)
- [0807] 20 분: 혈중 포도당 측정
- [0808] 40 분: 혈중 포도당 측정
- [0809] 70 분: 혈중 포도당 측정
- [0810] 100 분: 혈중 포도당 측정
- [0811] 실험 결과
- [0812] STZ-처리 마우스는 2.5 시간 절식 간격 후에 기저 포도당 수준이 300 mg/dL 내지 400 mg/dL 범위를 나타내는 강력하게 상승된 기저 포도당 수준(elevated basal glucose)을 나타냈다. 포도당 i.p. 주사 20분 후에, 혈당 수준은 담체-처리군 (vehicle-treated group) 중 가장 높은 수치를 나타냈다. 양성 대조군 (positive control)으로 사용된 펩티드 수용체 길항제 (peptidic receptor antagonist; Dallas-Yang, Shen et al., 2004)는 당부하시험(glucose challenge) 전에 고용량 투여군중에서 포도당 농도면에서 감소현상을 나타냈다. 모든 군들은 담체 군(vehicle group)보다 낮은 피크(peak)를 나타냈다. 모든 스피에겔머 투여군들도 담체 군(vehicle group) 보다 낮은 피크(peak)의 포도당 수준을 나타냈다. 상술한 효과는 스피에겔머 처리 군에서 시간에 따른 혈당 곡선(curve for blood glucose over time, 약어 AUC)하에서 유의적으로 낮은 영역을 나타냈다 (도 23).
- [0813] 8.2. 글루카곤 결합 스피에겔머 NOX-G15 의 2형 진성 당뇨병 동물 실험 모델에서의 내당능에 미치는 영향
- [0814] 인간의 2 형 진성 당뇨병(late-stage type 2 diabetes mellitus, 약어 DM2) 말기 증상을 모방하기 위하여, 식이-유도 비만 마우스(diet-induced obese mice)를 저용량의 스트렙토조토신으로 처리가능하다(Luo, Quan et al. 1998; Strowski, Li et al. 2004).
- [0815] 실험 방법
- [0816] 수컷 BALB/c마우스를 20-24g 체중에서 구입하였다. 인슐린 저항성(Insulin resistance)을 10주간의 고지방식이 (high-fat diet, 약어 HFD)로 유도하였다. 추가적으로 8 주 HFD 후에, 일정 투여용량의 STZ (100mg/kg 체중)을 말기 DM2 생리학을 모방하기 위하여 부분 β -세포 기능부전(partial β -cell failure)를 유도하기 위하여 투여하였다 (Baribault 2010).
- [0817] 당뇨병은 절식 포도당 수준(fasting glucose levels) 및 체중을 측정하여 확인하였다. 혈중 포도당 수준(blood glucose level) 200 mg/dL 이하 또는 300mg/dL 이상 실험 동물은 제외하였다. 유사하게, HFD에도 불구하고 스트렙토조토신 주사 1주 전후에 안정된 중량 양상(weight profile)을 나타내지 못한 마우스들은 제외되었다.
- [0818] 실험 당일에 하기 순서로 실험을 수행하였다:
- [0819] 마우스들을 실험 시작 전(시간: -120 분) 2.5시간 동안 절식시켰다.
- [0820] 시간: 작업
- [0821] -120 분: 기저 혈장 포도당(basal plasma glucose) 측정
- [0822] -90 분: NOX-G15 (1 mg/kg 및 10 mg/kg) 또는 글루카곤 수용체 길항제(glucagon receptor antagonist; des-His¹-Glu⁹-글루카곤)의 복강내 주사(i.p, 4 mg/kg) 또는 담체 (H₂O 주사용).
- [0823] - 5 분: 혈당 측정
- [0824] 0 분: 포도당의 복강내 주사(i.p.) (2 g/kg)
- [0825] 20 분: 혈중 포도당 측정
- [0826] 40 분: 혈중 포도당 측정
- [0827] 70 분: 혈중 포도당 측정

- [0828] 100 분: 혈중 포도당 측정
- [0829] 120 분: 혈중 포도당 측정
- [0830] 실험 결과
- [0831] DM2 마우스는 2.5 시간 절식 간격 후에 기저 포도당 수준이 170 mg/dL 범위를 나타내는 상승된 기저 포도당 수준(elevated basal glucose)을 나타냈다. 포도당 i.p. 주사 40분 후에, 혈당 수준은 담체-처치군 (vehicle-treated group) 중 가장 높은 수치를 나타냈다. 양성 대조군 (positive control)으로 사용된 펩티드 수용체 길항제 (peptidic receptor antagonist; Dallas-Yang, Shen et al., 2004)는 약간 낮은 포도당 농도 및 보다 신속한 정상화(normalization) 현상을 나타냈다. 모든 스피에겔머 투여 군들은 담체 군(vehicle group) 및 글루카곤 수용체 길항제들보다 낮은 피크(peak)의 포도당 수준 및 보다 신속한 정상화(normalization) 현상을 나타냈다. 상술한 효과는 스피에겔머 처치 군에서 시간에 따른 혈당 곡선(curve for blood glucose over time, 약어 AUC)하에서 유의적으로 낮은 영역을 나타냈다 (도 24).
- [0832] 8.3. 글루카곤 결합 스피에겔머 NOX-G16 의 1형 진성 당뇨병 동물 실험 모델에서의 내당능에 미치는 영향
- [0833] 실험 방법
- [0834] 수컷 BALB/c마우스를 20-24g 체중에서 구입하고 실험 시작 1주일 동안 표준 조건하에서 사육하였다.
- [0835] 최근 공개된 데이터에 따라(Lee, Wang et al. 2011), 1 형 진성 당뇨병(약어, DM1)을 스트렙토토신(streptozotocin, 약어, STZ)을 실험 시작 3주 전에 최초로 주사(100 mg/kg 체중) 및 실험 시작 2주 전에 2차로 주사(80mg/kg 체중)하여 유도하였다. 1 형 당뇨병 표현형(diabetes phenotype) 획득을 확인하기 위하여, 절식 포도당 수준(fasting glucose levels) 및 체중을 복강내 내당능 시험법 (intraperitoneal glucose tolerance test, 약어 ipGTT) 하루 전에 측정하였다. 초기 체중(initial body weight)과 비교시 >25% 체중 감소된 실험 동물 및 절식 혈중 포도당 수준(fasting blood glucose level) 200 mg/dL 이하 또는 500mg/dL 이상 실험 동물은 제외하였다. 처치군당 20마리 마우스로 실험을 수행하였다.
- [0836] 실험 당일에 하기 순서로 실험을 수행하였다:
- [0837] 시간: 작업
- [0838] -480 분: 사료 제거
- [0839] -125 분: 기저 혈장 포도당(basal plasma glucose) 측정
- [0840] -120 분: NOX-G16 (0.1 mg/kg 및 1 mg/kg) 의 복강내 주사 또는 담체 (0.9 % 식염수).
- [0841] - 5 분: 혈당 측정 (스피에겔머 만의 효과)
- [0842] 0 분: 포도당의 i.p. 주사 (2 g/kg)
- [0843] 15 분: 혈당 측정
- [0844] 30 분: 혈당 측정
- [0845] 45 분: 혈당 측정
- [0846] 60분: 혈당 측정
- [0847] 90분: 혈당 측정
- [0848] 처치는 오전 9시경에 8일간 매일 수행하였다.

[0849] ipGTT 는 1, 3 및 7일째 수행하였다.

[0850] 실험 결과

[0851] STZ-처리 마우스는 2 시간 절식 간격 후에 기저 포도당 수준이 300 mg/dL 내지 400 mg/dL 범위를 나타내는 강력하게 상승된 기저 포도당 수준(elevated basal glucose)을 나타냈다. 포도당 i.p. 주사 20분 후에, 혈당 수준은 담체-처리군 (vehicle-treated group) 중 가장 높은 수치를 나타냈다. 모든 스피에겔머 투여군들도 담체군(vehicle group) 보다 낮은 피크(peak)의 포도당 수준을 나타냈다. 상술한 효과는 1 mg/kg 스피에겔머 처리군에서 시간에 따른 혈당 곡선(curve for blood glucose over time, 약어 AUC)하에서 유의적으로 낮은 영역을 나타냈다 (도 27). 이는 NOX-G16의 반복된 투여에 의한 혈당 강하효과가 7일 이상 유지가능함을 나타내고, 이는 내분비 호르몬(endocrine hormones) 또는 기타 신호전달 물질(signaling substances) 및 이들의 수용체의 상위(up-) 또는 하위조절(downregulation)에 의한 스피에겔머의 교란 효과(overruling effect)가 나타나지 않음을 의미한다.

[0852] 9일째에, NOX-G16 을 절식 4시간 후에 투여하였다. 추가 2시간 후에 채혈하였다. 섬유아세포 증식인자(Fibroblast growth factor 21, FGF-21) 수준(당뇨병 발병시에 증가됨)이 모든 스피에겔머 투여군에서 유의적으로 감소하였으며, 이는 NOX-G16의 반복투여가 상기 질병의 장기 예후에 유한 효과를 갖을 수 있음을 입증한다.

도면

도면1

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A

Compounds	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (APM)	PD (APM) K _d [nM]	PD (SPM) K _d [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]
257-A1-001	47	GCACTGGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGSCAGTGC	<	143		
257-D4-001	47	GCACTGGTGAATGGGAGGGCTATGTGGAAGGAATCTGAGSCAGTGC	<<			
257-F4-001	47	GCACTGATGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGSCAGTGC	<			
257-B3-001	47	GCACTAGTGAATGGGAGGGCTAGGCGGAAGGAATCTGAGSTAGTGC	<<			
257-D3-001	47	GCACTAATGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTAAGSTAGTGC	<<			
257-E4-001	47	GCAGTGGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCACTGC	=	124		
257-E1-001	47	GCAGTGGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCACTGC	=	137	179	500-1000
257-C4-001	47	GCATTAGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTAAATGC	<<			
257-C1-001	47	GCGCTGCTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGSCAGTGC	<			
257-H2-001	47	GCGCCAGTGAATGGGAGGGCTAGGTGGAAGGAATCTGAGTCGCGCG	<			

nt.: number of nucleotides; any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide;

APM: aptamer;

SPM: Spiegelmer

nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;

Fig. 1

Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were tested as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 257-E1-001 as reference

=: similar binding affinity as 257-E1-001; <: weaker binding affinity than 257-E1-001; <<: much weaker binding affinity than 257-E1-001

PD(APM): Dissociation constant K_d of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon;

PD(SPM): Dissociation constant K_d of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated L-glucagon or competition with non-biotinylated L-glucagon;

CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

도면2a

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A:257-E1-001 and derivatives thereof

Compound	nt.	Sequence: 5' → 3'	Comp (APM)
257-E1-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	=
257-E1-002	45	CAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	<
257-E1-003	45	GAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	<
257-E1-004	43	AGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	<
257-E1-005	41	GTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	<

nt.: number of nucleotides; any of G, C, T and A is a 2'-deoxyribonucleotide;

nucleotides edged by brackets represents a glucagon-binding motif;

Comp(APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 257-E1-001 as reference

=: similar binding affinity as reference; <: weaker binding affinity than reference;

APM: aptamer

Fig. 2A

도면2b

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A:257-E1-001 and derivatives thereof

Compound	nt.	Sequence: 5' → 3'	Comp (SPM) K_D [nM]	Biacore (SPM) K_D [nM]	CHO-GR IC_{50} [nM]
257-E1-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	187		
257-E1-R9-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	+		
257-E1-R15-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	33.5		
257-E1-R18-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	+		
257-E1-R19-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	+		
257-E1-R29-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	64		
257-E1-R30-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	111		
257-E1-R15/29-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	18.7*		
257-E1-R29/30-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	48.8**		
257-E1-R15/29/30-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	20**		
257-E1-R18/29/30-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	35**		
257-E1-R15/18/29/30-001	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	***		
257-E1-6xR-001 (=257-E1-R9/15/18/19/29/30-001)	47	GCAGTGG[GGAAATGGGAGGGCTAGGTGGAGGGAATCTGAG]CTACTGC	6.4***	4.82	2.8-3.1

Fig. 2B

nt.: number of nucleotides

nucleotides edged by brackets represents a glucagon-binding motif;

any of rG and rA is a ribonucleotide; any of G, C, T and A is a 2'-deoxyribonucleotide;

Comp(SPM): Molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 257-E1-001, vs. 257-E1-R15/29-001*, 257-E1-R15/29/30-001**, or vs. 257-E1-6xR-001*** as reference, wherein for some molecules the dissociation constant (K_D) was determined

+ : better binding affinity than reference = : similar binding affinity than reference

Biacore(SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon

CHO-GR: Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

SPM: Spiegelmer

도면3a

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A:257-E1-6xR-001 and derivatives thereof						
Compound	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (SPM) K _D [nM]	Biacore (SPM) K _D [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]	
257-E1-6xR-001	47	GCAAGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACTGC	6.4	4.82	2.8-3.1	
257-E1-6xR-003	45	GAGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACTC	8.4			
257-E1-6xR-004	43	AGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACT	19			
257-E1-6xR-005	45	GGGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACCC	<			
257-E1-6xR-006	45	GGGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACGC	10			
257-E1-6xR-007	45	GGGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTGCC	<			
257-E1-6xR-008	45	GCGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTGCC	=			
257-E1-6xR-009	45	GGGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGGCC	7.8	4.91	2.1	
257-E1-6xR-010	45	GCGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGCGC	5.9		3.3	

nt.: number of nucleotides
any of rG and rA is a ribonucleotide;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide; SPM: Spiegelmer

Comp(SPM): Molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. reference 257-E1-6xR-001, wherein for some molecules the dissociation constant (K_D) was determined

=: similar binding affinity as reference <: weaker binding affinity than reference

Biacore(SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon

CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 3A

도면3b

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A:257-E1-6xR-001 and derivatives thereof						
Compound	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (SPM) K _D [nM]			
257-E1-6xR-001	47	GCAAGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCTACTGC	=			
257-E1-6xR-011	45	GGGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGGCC	+			
257-E1-6xR-012	45	GCGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGGCGC	=			
257-E1-6xR-013	45	GAGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGGCTC	=			
257-E1-6xR-014	45	GAGCGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGGCTC	<			
257-E1-6xR-015	45	GAGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCCTACTC	<			
257-E1-6xR-016	45	GCGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCCACGC	6.2			
257-E1-6xR-017	45	GAGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGACTC	<			
257-E1-6xR-018	45	GCGTGGGAGAAATGAGGArGrGGCTAGGTGGArArAGGAATCTGAGCGACGC	=			

nt.: number of nucleotides
any of rG and rA is a ribonucleotide;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide; SPM: Spiegelmer

Comp(SPM): Molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) in pull-down competition binding assays vs. reference 257-E1-6xR-001

=: similar binding affinity as reference +: better binding affinity than reference <: weaker binding affinity than reference

Fig. 3B

도면3c

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type A: 257-E1-6xR-001 and derivatives thereof					
Compound	nt.	Sequence: 5' → 3'	Comp (SPM) K _d [nM]	Biacore (SPM) K _d [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]
257-E1-6xR-001	47	GCAGTGGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCTACTGC	6.4*	4.82	2.8-3.1
257-E1-6xR-019	43	GGCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGCC	7.7*	3.69	2.0-3.6
257-E1-6xR-020	43	CGCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGCC	6.3*		
257-E1-6xR-029	41	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGCC	8.9*	4.61	2.97
257-E1-6xR-030	39	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGC	9.6*	5.02	1.6-4.6
257-E1-6xR-031	39	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGC	<*		
257-E1-6xR-032	37	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCC	<*		
257-E1-6xR-033	35	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGC	<*		
257-E1-7xR-023	45	GCGCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGCC	4.4*		
257-E1-7xR-037	39	GCGGGAATGGrGGArGrGGCTAGGTGGGrArAGGAATCTGAGCCGC	5.6**	1.88	1.7-2.5

nt.: number of nucleotides
any of rG, rA and rT is a ribonucleotide;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide;
SPM: Spiegelmer

Comp (SPM): Molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 257-E1-6xR-001* or 257-E1-7xR-037** as reference, wherein for some molecules the dissociation constant (K_D) was determined

=: similar binding affinity as reference +: better binding affinity than reference <: weaker binding affinity than reference

Biacore (SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon

CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 3c

도면4

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type B					
Compound	nt.	Sequence: 5' → 3'	Comp (APM) K _d [nM]	PD (APM) K _d [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]
259-D5-001	50	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGCTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	<		
259-H6-001	50	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	=	33	300-400
259-B7-001	50	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGGTATAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	<		
259-B8-001	50	CGACTCGAGAGGAAATGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	<<		
259-A5-001	50	CGACTCGAGAGGAGAGGTTGGTAAAGATTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	<<		
259-C8-001	50	CGGCTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	=		
259-E5-001	50	CGACTCGAGATGAAAGGTTGGCAAGGTTGCGTTGGATTCACTCGAGTCG	<<		
259-E7-001	48	CGAGTCGATA-G-AAGGTCGGTA-AGTTTCGGTAGGATCTGCGACGAGACG	<<		
259-F5-001	48	CGAGTCGATA-G-AAGGTTGGTA-AGTTTCGGTTGGATCTGCGACGAGACG	<	180	

nt.: number of nucleotides; APM: aptamer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide;

Comp (APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 259-H6-001

=: similar binding affinity as 259-H6-001; <: weaker binding affinity than 259-H6-001; <<: much weaker binding affinity than 259-H6-001

PD (APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon;

CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 4

도면5

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type B: 259-H6-001 and derivatives thereof						
Compound	nt.	Sequence: 5' ->3'	Comp (APM)	PD (APM) K_D [nM]	Biacore (SPM) K_D [nM]	CHO_GR IC_{50} [nM]
259-H6-001	50	CGACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAGTCG	=	33		300-400
259-H6-002	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAGT	=	57	12.3	176
259-H6-005	44	GTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAC	=			
259-H6-003	42	TCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGA	<			
259-H6-004	38	GAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTC	<			
259-H6-006	45	ACTCGAGAGGA-AGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAGT	<<			
259-H6-007	45	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTA-AGGTTGGTTGGATTCACTCGAGT	<<			
259-H6-008	44	ACTCGAGAGGA-AGGTTGGTA-AGGTTGGTTGGATTCACTCGAGT	<<			

nt.: number of nucleotides; APM: aptamer SPM: Spiegelmer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide;
Comp (APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. references 259-H6-001 and 259-H6-002, respectively
=: similar binding affinity as reference; <: weaker binding affinity than reference; <<: much weaker binding affinity than reference;
PD (APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon;
Biacore (SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon
CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 5

도면6a

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type B: 259-H6-002 and derivatives thereof					
Compound	nt.	Sequence: 5' →3'	PD (APM) K _D [nM]	Biacore (SPM) K _D [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]
259-H6-002	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAGT	57	12.3	176
259-H6-002-R13	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGATTCACTCGAGT	9	1.8	12.5
259-H6-002-R24	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGGTTGGATTCACTCGAGT		3.8	
259-H6-002-R36	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTCGGTTGGArUTCACTCGAGT		5.1	
259-H6-002-R13/24	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGGTTGGATTCACTCGAGT		1.5	
259-H6-002-R13/36	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGGTTGGArUTCACTCGAGT		1.8	
259-H6-002-R24/36	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGGTTGGArUTCACTCGAGT		7.6	
259-H6-002-R13/24/36	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTGGTTGGArUTCACTCGAGT		0.8	6.2

nt.: number of nucleotides
APM: aptamer
SPM: Spiegelmer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-desoxyribonucleotide;
any of rG, rA and rU is a ribonucleotide;
PD (APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon; was tested as
Biacore (SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon
CHO GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 6A

도면6b

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type B: 259-H6-002 and derivatives thereof

Compound	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (APM)	PD (APM) K_D [nM]	Biacore (SPM) K_D [nM]	CHO_GR IC_{50} [nM]
259-H6-002	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT		57	12.3	176
259-H6-002-R13	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	=	9	1.8	12.5
259-H6-005-R12	44	GTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAC	+			
259-H6-009-R12	44	TTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAA	<			
259-H6-010-R12	44	TGCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCA	=			
259-H6-011-R12	44	GGCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	<			
259-H6-012-R12	44	GGCCAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGCC	=			

nt.: number of nucleotides APM: aptamer SPM: Spiegelmer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-deoxyribonucleotide; any of rA is a ribonucleotide;
Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. reference 259-H6-002-R13
= : similar binding affinity as reference + : better binding affinity than reference < : weaker binding affinity than reference
PD(APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon;
Biacore(SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon.
CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;
Fig. 6B

도면6c

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type B: 259-H6-002 and derivatives thereof

Compound	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (APM)	PD (APM) K_D [nM]	Biacore (SPM) K_D [nM]	CHO_GR IC_{50} [nM]
259-H6-002	46	ACTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT		57	12.3	176
259-H6-013-R12	44	GCCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGGC	<			
259-H6-014-R12	44	GCCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGGC	+	10	1.07	7-19
259-H6-015-R12	44	CTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAG	=			
259-H6-016-R12	45	CTCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGAGT	<			
259-H6-014-R12/23/35	44	GCCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGGC			0.72	4-8
259-H6-014-R12/23/29/35/38	44	GCCGAGAGGAAAGGTTGGTAAAGGTTTCGGTTGGATTCACTCGGC			0.545	

nt.: number of nucleotides APM: aptamer SPM: Spiegelmer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-deoxyribonucleotide; any of rG, rA and rU is a ribonucleotide;
Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. reference 259-H6-002-R13
= : similar binding affinity as reference + : better binding affinity than reference < : weaker binding affinity than reference
PD(APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon;
Biacore(SPM): Dissociation constant K_D of Spiegelmers (L-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers (L-nucleic acid) measured as surface plasmon resonance on Biacore using direct binding to biotinylated L-glucagon.
CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;
Fig. 6C

도면7

Glucagon binding nucleic acid molecules of Type C

Compound	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (APM)	PD (APM) K_D [nM]
258-D4-001	46	CGGCCTAAGAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTACGTCGTAAACACG	=	3500
258-H1-001	46	CGTCCTAAGAGGTAGGTAAGTTTCGGTTGGATCTAGGATAGTAGACACG	+	266

nt.: number of nucleotides APM: aptamer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, T and A is a 2'-deoxyribonucleotide;
Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. 258-D4-001
= : similar binding affinity as 258-D4-001; + : better binding affinity than 258-D4-001;
PD(APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon

Fig. 7

도면8

Further glucagon binding nucleic acid molecules of Type C

Compounds	nt.	Sequence: 5'→3'	Comp (APM)	PD (APM) K_D [nM]	CHO_GR IC ₅₀ [nM]
GLU-18-25-A3-001	46	CGUGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGGCACACAG	=		
GLU-18-25-A3-002	52	CGACGUGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGGCACACGUGCG	+		400
GLU-18-25-A3-003 (= NOX-G11stabi2)	54	CAGACGUGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGGCACACGUCUG	+	80	

nt.: number of nucleotides APM: aptamer
nucleotides edged by represents a glucagon-binding motif;
any of G, C, U and A is a ribonucleotide;
Comp(APM): Molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down competition binding assay vs. GLU-18-25-A3-001
=: similar binding affinity as GLU-18-25-A3; +: better binding affinity than GLU-18-25-A3;
PD(APM): Dissociation constant K_D of aptamers (D-nucleic acid), molecules of the indicated sequence were measured as aptamers (D-nucleic acid) in pull-down assay using direct binding to biotinylated D-glucagon or competition with non-biotinylated D-glucagon
CHO_GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀), molecules of the indicated sequence were tested as Spiegelmers with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation;

Fig. 8

도면9

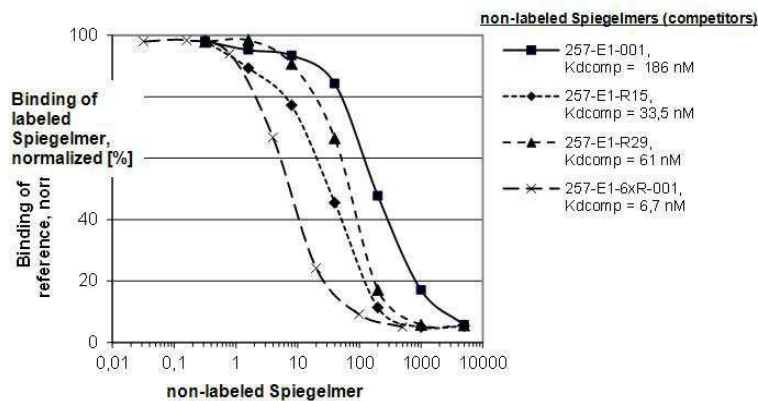


Fig. 9

도면10

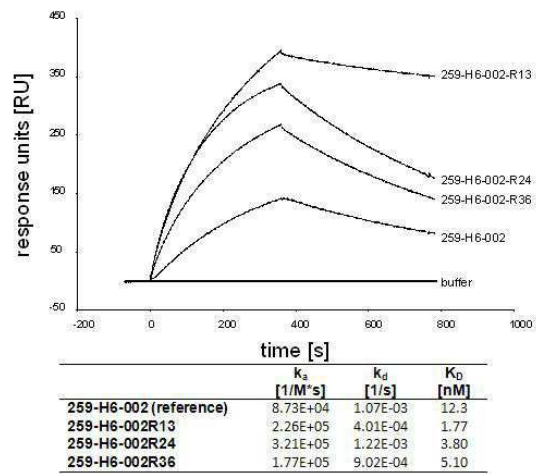


Fig. 10

도면11

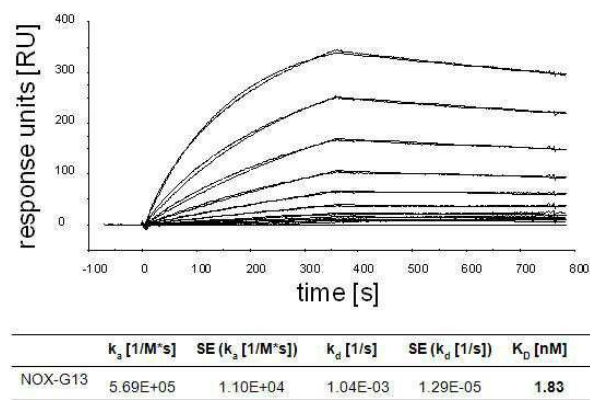


Fig. 11

도면12

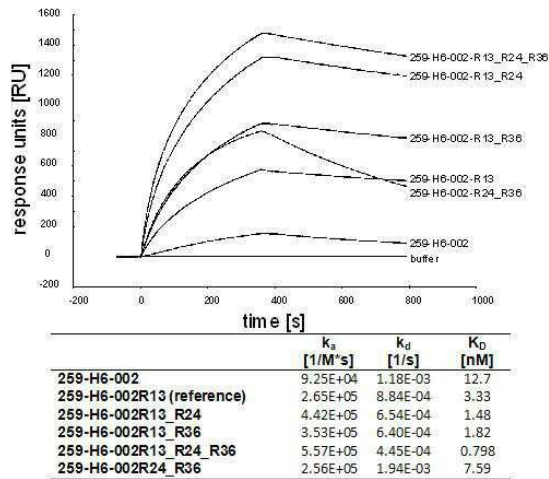


Fig. 12

도면13

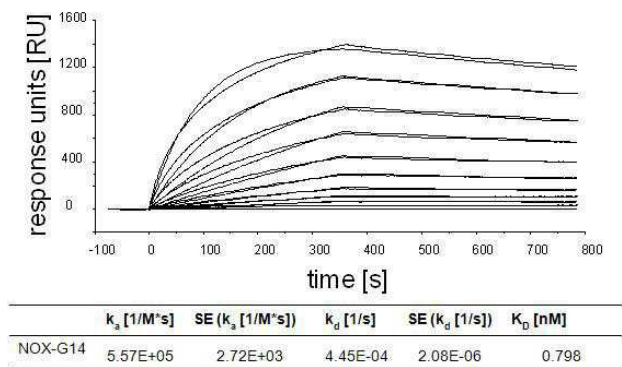


Fig. 13

도면14

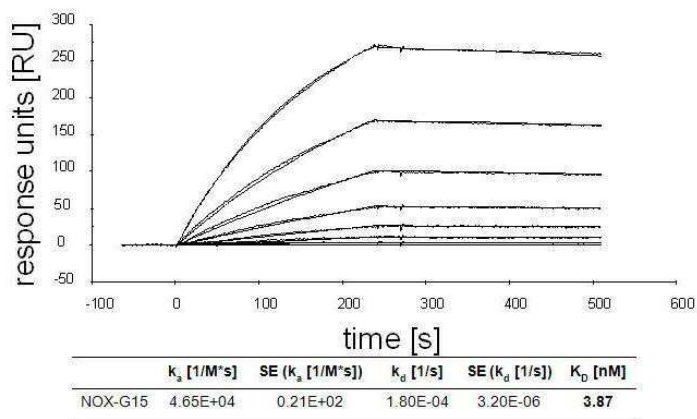


Fig. 14

도면15

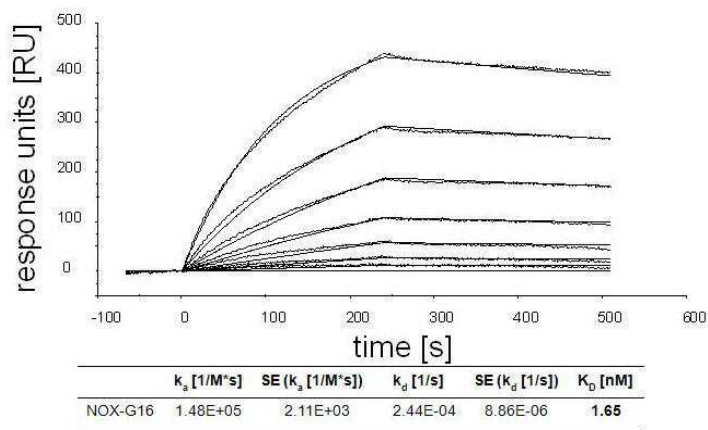


Fig. 15

도면16

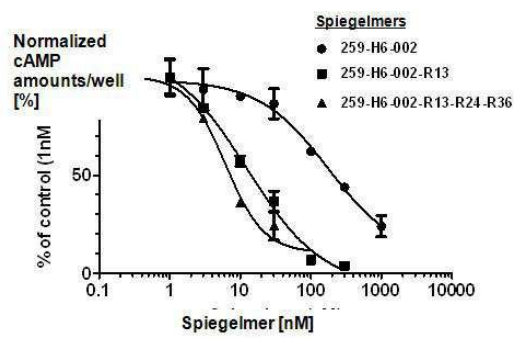


Fig.16

도면17

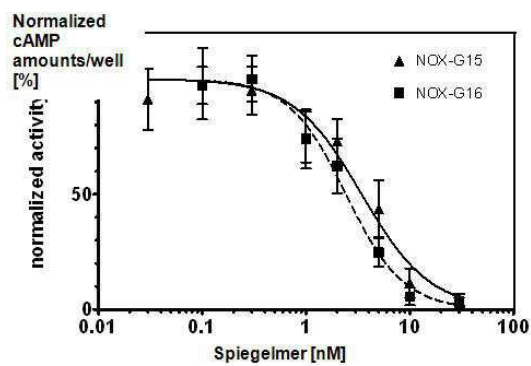


Fig.17

도면18

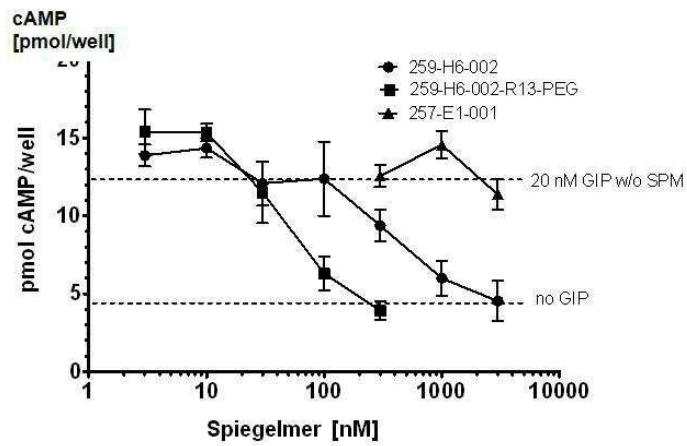


Fig. 18

도면19a

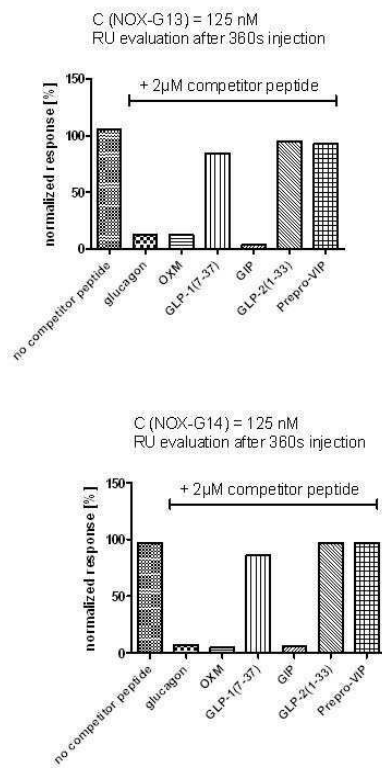


Fig. 19 A

도면19b

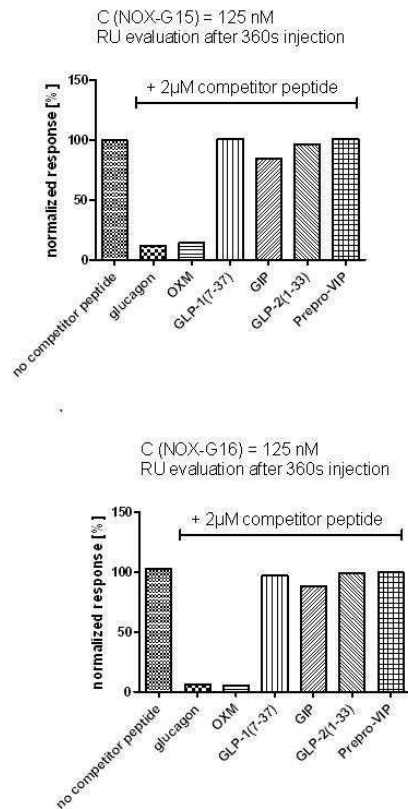


Fig. 19 B

도면20a

Compound	Glucagon			Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)		
	Comp (SPM) K_D [nM]	Biacore (SPM)	CHO GR IC_{50} [nM]	Comp (SPM)	Biacore (SPM)	RIN-m5F IC_{50} [nM]
257-E1-6xR-001	5.4*	~	3	n.c.*	n.c.	
257-E1-7xR-037	4.2*	~	2	n.c.*		
257-E1-6xR-030-5'-PEG (NOX-G15)	7.5**	~	3.4		n.c.	>300
257-E1-7xR-037-5'-PEG (NOX-G16)	3.5***	~	2.4		n.c.	>300
259-H6-002-R13-5'-PEG (NOX-G13)	~	~	4.7	~	~	~60
259-H6-014-R12/23/35-5'-PEG (NOX-G14)	~	~	6.0	~	~	~40

Comp (SPM): Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested in pull-down competition binding assays vs. non-biotinylated peptides*, or vs. reference molecules 257-E1-6xR-030** and 257-E1-7xR-037***, respectively, wherein for some molecules the dissociation constant (K_D) was determined.

Biacore (SPM): Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested on Biacore using binding to biotinylated L-glucagon that is competed by an excess of non-biotinylated glucagon or GIP.

CHO GR: Half maximal inhibitory concentration (IC_{50}), Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation.

RIN-m5F: Spiegelmers were tested with RIN-m5F cells to inhibit GIP-induced cAMP formation.

n.c.: no competition of Spiegelmer binding to biotinylated L-glucagon in competition pull-down assay or on Biacore.

~: Spiegelmers show the same affinity to non-biotinylated competitor peptide as to non-biotinylated glucagon on Biacore.

Fig. 20A

도면20b

Compound	Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)			GLP-2	Oxyntomodulin (OXM)		Prepro Vasoactive intestinal peptide (Prepro VIP) [81-122]	
	Comp (SPM)	Biacore (SPM)	CHO GR _{comp}	Biacore (SPM)	Biacore (SPM)	CHO GR IC ₅₀ [nM]	Biacore (SPM)	CHO GR _{comp}
257-E1-6xR-001	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	*	4.6		n.c.
257-E1-7xR-037	n.c.							
257-E1-6xR-030-5'-PEG (NOX-G15)		n.c.	n.c.	n.c.	*		n.c.	
257-E1-7xR-037-5'-PEG (NOX-G16)		n.c.	n.c.	n.c.	*		n.c.	
259-H6-002-R13-5'-PEG (NOX-G13)		n.c.	n.c.	n.c.	*		n.c.	n.c.
259-H6-014-R12/23/35-5'-PEG (NOX-G14)		n.c.	n.c.	n.c.	*	9.6	n.c.	n.c.

Comp(SPM): Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested in pull-down competition binding assay vs. non-biotinylated GLP-1

Biacore(SPM): Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested on Biacore using binding to biotinylated L-glucagon that is competed by an excess of non-biotinylated GLP-1, GLP-2, OXM, or Prepro VIP(81-122)

CHO GR: Half maximal inhibitory concentration (IC₅₀). Spiegelmers (L-nucleic acid) were tested with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit oxyntomodulin induced cAMP formation

CHO GR_{comp}: Spiegelmers were tested with CHO cells stably transfected with the human glucagon receptor to inhibit glucagon induced cAMP formation, whereas an excess of GLP-1 or Prepro VIP (81-122) competes with glucagon for Spiegelmer binding to abolish the inhibition of glucagon-induced cAMP formation

n.c.: no competition of Spiegelmer binding to biotinylated glucagon in competition pull-down assay or on Biacore; no competition of Spiegelmer action on glucagon induced cAMP formation

≈: Spiegelmers show the same affinity to non-biotinylated competitor peptide as to non-biotinylated glucagon on Biacore

Fig. 20B

도면21

Glucagon Precursor Cleaved into the following 8 chains:

1. Glicentin
2. Glicentin-related polypeptide, Short name=GRPP
3. Oxyntomodulin, Short name=OXY, Short name=OXM
4. Glucagon
5. Glucagon-like peptide 1, Short name=GLP-1
6. Glucagon-like peptide 1(7-37), Short name=GLP-1(7-37)
7. Glucagon-like peptide 1(7-36), Short name=GLP-1(7-36)
8. Glucagon-like peptide 2, Short name=GLP-2

```

Glicentin      RSLQDTEEKSRFSASQADPLSDPDQMNEDKRHSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTRNRNNIA
GRPP          RSLQDTEEKSRFSASQADPLSDPDQMNED
OXY/OXM              HSQGTFTSDYSKYLDSRRA-QDFVQWLMNTRNRNNIA
Glucagon          HSQGTFTSDYSKYLDSRRA-QDFVQWLMNT
GLP-1              HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAA-KEPIAWLVKGRG
GLP-1(7-37)        HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-KEPIAWLVKGRG
GLP-1(7-36)        HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-KEPIAWLVKGR
GLP-2              HADGTF-SDEMNTILDNLAAQDFINWLIQTKITD
GLP                YAEFTFISDYSIAMDKIHQ-QDFVNWLLAQGKKNDWKHNITQ
Intestinal peptide PHV-42/ Prepro-VIP (81-122) HADGVFTSDFSKLLGQLSA-KKYLESLMGKRVSSNISDEPFV
Intestinal peptide PHM-27 HADGVFTSDFSKLLGQLSA-KKYLESLM

```

Fig. 21

도면22

Glucagon species alignment

```

Human      HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Rat         HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Mouse      HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Squirrel Monkey HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Pig         HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Guinea pig HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQQFLKWLINV
Rabbit      HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Hamster     HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Chinchilla  HSQGTFTSDYSKYLDSRYAQDFVQWLMNT
Dog          HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Sheep       HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
Chicken     HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMST
Bovine      HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT

```

Fig. 22

도면23a

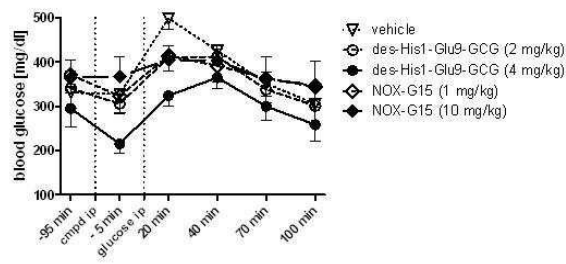


Fig. 23A

도면23b

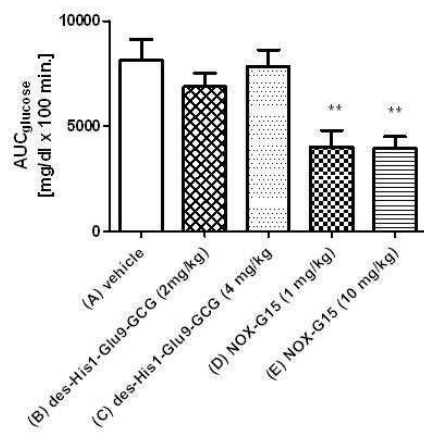


Fig. 23B

도면24a

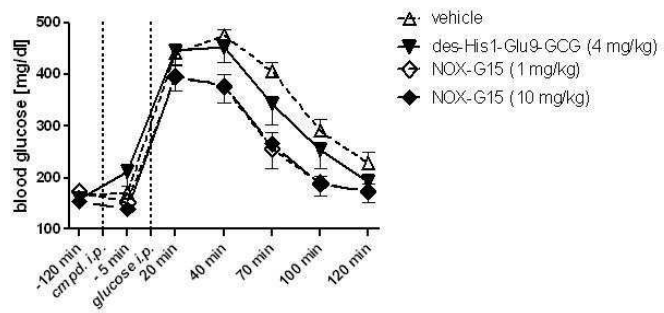


Fig. 24A

도면24b

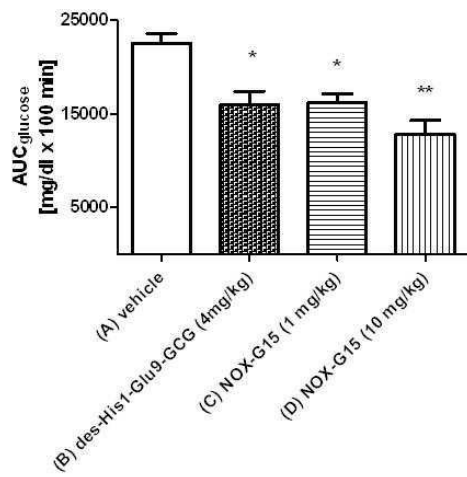


Fig. 24B

도면25a

Compound	Sequence: 5' → 3'	K _D (SPM) [nM]
NOX-G11stab12	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	55.7
NOX-G11-D05	CAGAdCGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	18.1
NOX-G11-D07	CAGACGdTGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	12.2
NOX-G11-D15	CAGACGUGUGGGdTAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	22.0
NOX-G11-D16	CAGACGUGUGGGUdAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	17.3
NOX-G11-D19	CAGACGUGUGGGUAGAdTGACACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	15.5
NOX-G11-D20	CAGACGUGUGGGUAGAUdGACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	29.4
NOX-G11-D21	CAGACGUGUGGGUAGAUdGACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	11.2
NOX-G11-D22	CAGACGUGUGGGUAGAUdGACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	14.6
NOX-G11-D23	CAGACGUGUGGGUAGAUdGACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	27.4

any of dG, dC, dT and dA is a 2'-desoxyribonucleotide; any of G, A, C and U is a ribonucleotide;
Dissociation constant K_D of Spiegelmers was measured as surface plasmon resonance on Biacore using
direct binding to immobilized human glucagon
SPM: Spiegelmer

Fig. 25A

도면25b

Compound	Sequence: 5' → 3'	K _D (SPM) [nM]
NOX-G11stab12	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	55.7
NOX-G11-D24	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCAdCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	22.5
NOX-G11-D25	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCAdCTGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	27.2
NOX-G11-D26	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCAdCGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	22.0
NOX-G11-D27	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCAdCGAUUCGCUAAAAAGUGCCACACGUCUG	25.3
NOX-G11-D46	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCdACACGUCUG	23.9
NOX-G11-D48	CAGACGUGUGGGUAGAUAGCACCUGCGAUUCGCUAAAAAGUGCCAdACGUCUG	33.8

any of dG, dC, dT and dA is a 2'-desoxyribonucleotide; any of G, A, C and U is a ribonucleotide;
Dissociation constant K_D of Spiegelmers was measured as surface plasmon resonance on Biacore using
direct binding to immobilized human glucagon
SPM: Spiegelmer

Fig. 25B

도면26

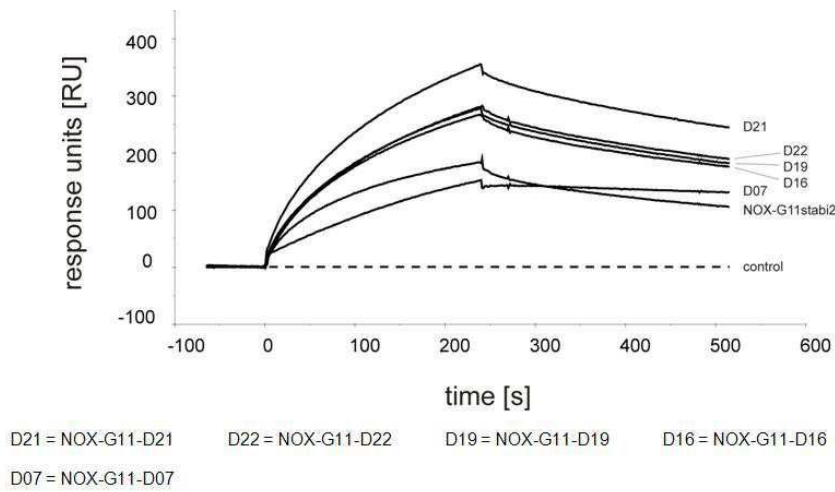


Fig.26

도면27a

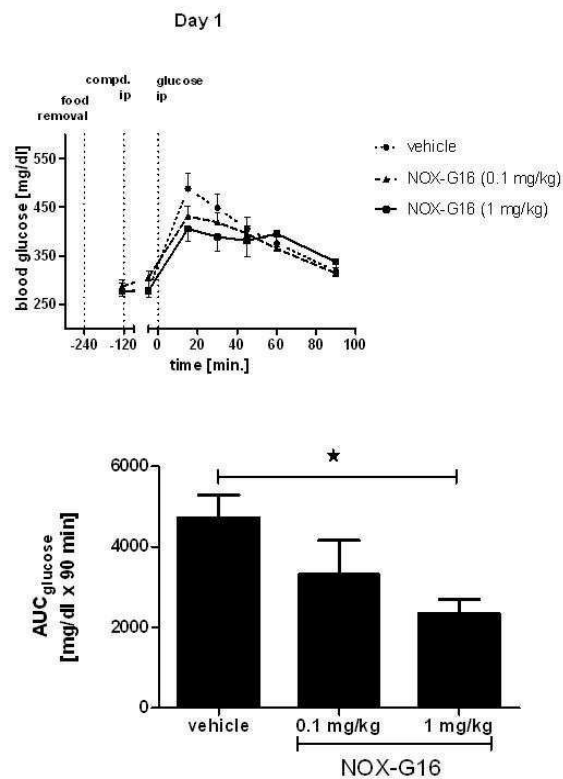


Fig.27A

도면27b

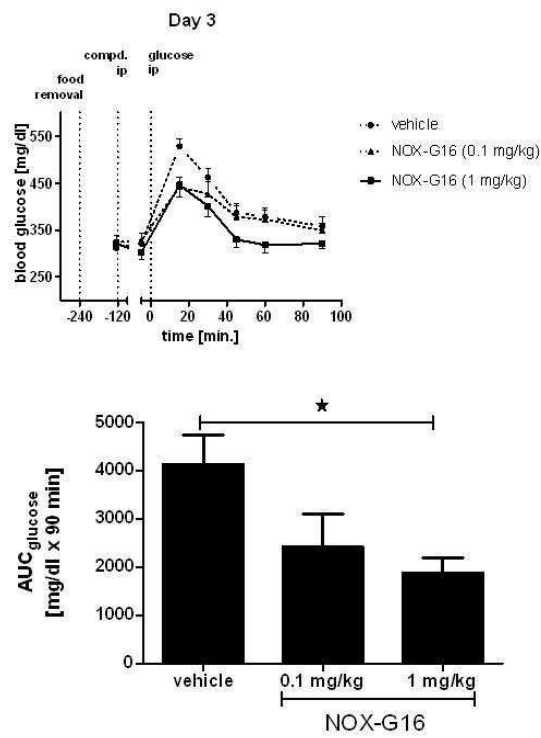


Fig. 27B

도면27c

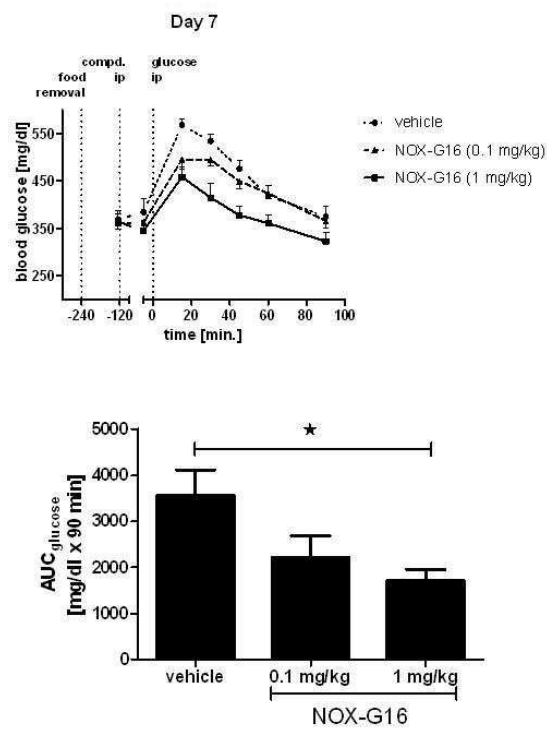


Fig. 27C

도면28

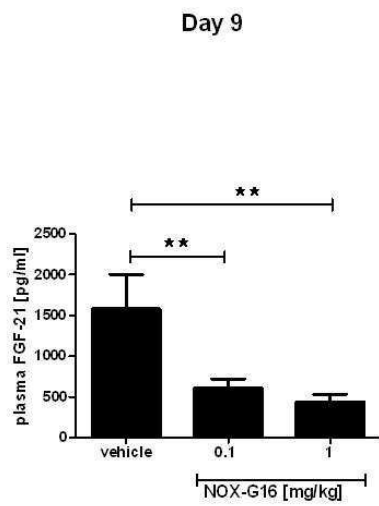
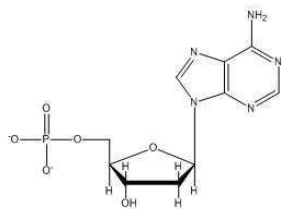


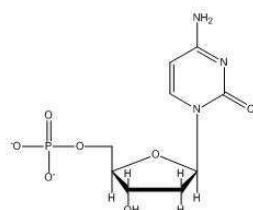
Fig. 28

도면29

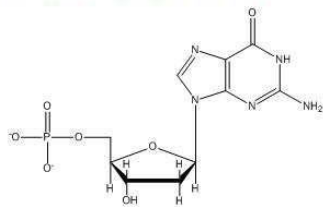
2'-Deoxyribonucleotides



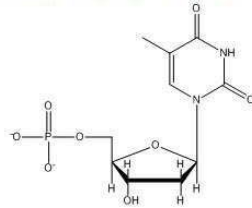
2'Deoxy-adenosine 5'monophosphate



2'Deoxy-cytidine 5'monophosphate



2'Deoxy-guanosine 5'monophosphate

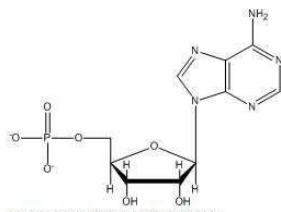


2'deoxy-thymidine 5'monophosphate

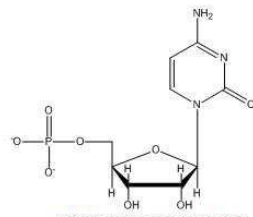
Fig. 29

도면30a

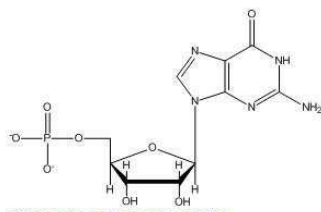
Ribonucleotides



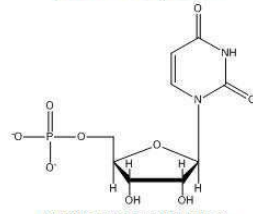
Adenosine 5' monophosphate



Cytidine 5' monophosphate



Guanosine 5' monophosphate

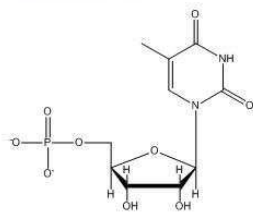


Uridine 5' monophosphate

Fig. 30 A

도면30b

Ribonucleotides



Thymidine 5' monophosphate (5-Methyl-uridine 5' monophosphate)

Fig. 30B

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOXXON Pharma AG

<120> Glucagon binding nucleic acids

<130> N 10096 PCT

<150> EP 11 008 473.8

<151> 2011-10-21

<150> EP 11 008 467.0

<151> 2011-10-21

<150> EP 12 000 107.8

<151> 2012-01-10

<150> PCT/EP2012/000089

<151> 2012-01-10

<160> 221

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 1

gcactggtga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag gcagtgc

47

<210> 2

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 2

gcactggtga aatgggaggg ctatgtggaa ggaatctgag gcagtgc

47

<210> 3

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 3

gcactgatga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgaa gcagtgc 47

<210> 4

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 4

gcactagga aatgggaggg ctagcgga ggaatctgag gtagtgc 47

<210> 5

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 5

gcactaacga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctaag gtagtgc 47

<210> 6

<211> 47

<212> DNA

<213>

Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 6

gcagtggcga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag tcactgc 47

<210> 7

<211> 47

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 7
 gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47
 <210> 8
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 8
 gcattactga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgga gtaatgc 47
 <210> 9
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 9
 gcgctgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag gcagtgc 47
 <210> 10
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 10

gcgccagcga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag tcggcgc 47

<210> 11

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<400> 11

cagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tactg 45

<210> 12

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<400> 12

gagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tactc 45

<210> 13

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(43)

<223> L-nucleic acid

<400> 13

agtggggaaa tgggagggct aggtggaagg aatctgagct act 43

<210> 14

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(41)

<223> L-nucleic acid

<400> 14

gtggggaaat gggagggcta ggtggaagga atctgagcta c 41

<210> 15

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> ribonucleotide rather than deoxyribonucleotide

<400> 15

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 16

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 16

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 17

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 17

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 18

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 18

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 19

<211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <220><
 221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 19
 gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc
 <210> 20
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 20

47

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 21

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 21

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc 47

<210> 22

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 22
 gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc
 <210> 23
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)

 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature

47

<222> (30)..(30)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 23

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc

47

<210> 24

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 24

gagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tactc

45

<210> 25

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(43)

<223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 25

agtggggaaa tgggagggct aggtggaagg aatctgagct act

43

<210> 26

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 26

gggtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc taccc

45

<210> 27

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 27

gcgtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tacgc

45

<210> 28
 <211> 45

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 28
 gggcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tgccc
 <210> 29
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature

45

<222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400
 > 29
 gcgcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tgcgc
 <210> 30
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

45

<220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 30
 gggcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc cgccc 45
 <210> 31
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)

 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 31
 gcgcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc gcgcg 45

<210> 32
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 32

gggccgggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc ggccc

45

<210> 33
 <211> 45

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 33
 gcgccgggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc ggcgc
 <210> 34
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)

45

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400

> 34

gagcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc cgctc

<210> 35

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

45

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 35

gagccgggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc ggctc

45

<210> 36

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 36

gagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc cactc 45

<210> 37
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 37

gcgtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc cacgc

45

<210> 38

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 38

gagtcgggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc gactc

45

<210> 39

<211> 45

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400

> 39

gcgtcgggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc gacgc

45

<210> 40

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(43)

<223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 40

ggcggggaaa tgggagggt aggtggaagg aatctgagcc gcc

43

<210> 41
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(43)

<223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 41
 gcgcggggaaa tgggagggct aggtggaagg aatctgagcc gcg
 <210> 42
 <211> 41
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(41)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

43

<220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 42
 gcgggggaaat gggagggcta ggtggaagga atctgagccg c
 <210> 43
 <211> 39

 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(39)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)

41

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 43
 gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc
 <210> 44
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(39)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400>
 > 44

39

cggggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagccg

39

<210> 45

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(37)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 45

ggggaaatgg gagggctagg tggaaggaat ctgagcc

37

<210> 46

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(35)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 46

gggaaatggg agggctaggt ggaaggaatc tgagc

35

<210> 47

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400

> 47

gcgcggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc cgcg

45

<210> 48
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(39)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 48

gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc

39

<210> 49

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> L-nucleic acid

<400> 49

cgactcgaga ggaaagggtg ctaaagggtc ggttggttc actcgagtcg

50

<210> 50

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 50
 cgactcgaga ggaaaggttg gtaaagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 51
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 ><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 51
 cgactcgaga ggaaaggttg gtatagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 52
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 52
 cgactcgaga ggaaatgttg gtaaagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 53
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)

<223> L-nucleic acid

<400> 53

cgactcgaga ggagaggttg gtaaagattc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 54

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> L-nucleic acid

<400> 54

cggctcgaga ggaaaggttg gtaaaggttc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 55

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> L-nucleic acid

<400> 55

cgactcgaga tgaaggttg gcaaaggttc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 56

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(48)

<223> L-nucleic acid

<400> 56

cgagtcgata gaaggtcggg aagtttcggg aggatctgcg acgagacg 48

<210> 57

<211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(48)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 57
 cgagtcgata gaaggttggt aagtttcggt tggatctgcg acgagacg 48

<210> 58
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 58
 actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttgattcac tcgagt 46

<210> 59
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 59
 gtcgagagga aaggttggt aaggttcggt tggattcact cgac 44

<210> 60
 <211> 42
 <212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(42)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 60
 tcgagaggaa aggttggttaa aggttcggtt ggattcactc ga 42
 <210> 61
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(38)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 61
 gagaggaaag gttggttaaag gttcggttgg attcactc 38
 <210> 62
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 62
 actcgagagg aaggttggtta aaggttcggt tggattcact cgagt 45
 <210> 63
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> L-nucleic acid

<400> 63
actcgagagg aaaggttggt aaggttcggt tggattcact cgagt 45
<210> 64
<211> 44
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(44)
<223> L-nucleic acid
<400> 64
actcgagagg aaggttggtta aggttcggtt ggattcactc gagt 44
<210> 65
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(46)
<223> L-nucleic acid
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
<400> 65
actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46
<210> 66
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial
<220>
<223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(46)
<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 66
 actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46
 <210> 67
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <400> 67
 actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggautcac tcgagt 46
 <210> 68
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 68

actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46

<210> 69
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 69

actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggautcac tcgagt 46

<210> 70
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 70

actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggautcac tcgagt 46

<210> 71
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <
 220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 71
 actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggautcac tcgagt 46
 <210> 72
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 72
 gtcgagagga aaggttggtta aaggttcggt tggattcact cgac 44
 <210> 73

<211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 73
 ttcgagagga aaggttggta aaggttcggt tggattcact cgaa

44

<210> 74
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 74
 tgcgagagga aaggttggta aaggttcggt tggattcact cgca

44

<210> 75
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 75

ggcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgcc 44

<210> 76

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 76

ggccagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact ggcc 44

<210> 77

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 77

ggcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact gcgc 44

<210> 78

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 78

gccgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cggc

44

<210> 79

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (112)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 79

ctcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgag

44

<210> 80

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 80
 ctcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgagt 45
 <210> 81
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 81
 gccgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggautcact cggc 44
 <210> 82
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 82

gccgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggautcact cggc

44

<210> 83

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(48)

<223> L-nucleic acid

<400> 83

cggcctagaa ggtaggtaag ttctcggttg atctacggtc gtaacacg

48

<210> 84

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(48)

<223> L-nucleic acid

<400> 84
 cgtcctagaa ggtaggtaag ttctggttgg atctaggata gtagcacg 48
 <210> 85
 <211> 46
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220
 ><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 85
 cguguguggg uagaugcacc ugcgauucgc uaaaaagugc cacacg 46
 <210> 86
 <211> 52
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(52)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 86
 cgacgugugu ggguaugauc accugcgauu cgcuaaaaag ugccacacgu cg 52
 <210> 87
 <211> 54
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(54)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 87
 cagacgugug ugguagaug caccugcgau ugcuaaaaaa gugccacacg ucug 54
 <210> 88

<211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 40 kDa PEG attached to nucleotide
 <400> 88
 actcgagagg aaaggttggg aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46
 <210> 89
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 40 kDa PEG attached to nucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 89
 actcgagagg aaaggttggg aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46
 <210> 90
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 40 kDa PEG attached to nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 90

gccgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggautcact cggc

44

<210> 91

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(39)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 40 kDa PEG attached to nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><
 221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 91
 gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc
 <210> 92
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(39)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 40 kDa PEG attached to nucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)

39

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 92

gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc

39

<210> 93
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 93

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc

47

<210> 94
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 94

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc

47

<210> 95

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 95

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc

47

<210> 96

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 96

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 97

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nulceic acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 97

cagacgtgug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 98

<

211> 54

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 98

cagacgugug uggttagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 99

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)

 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 99
 cagacgugug ugguagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54
 <210> 100
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(54)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 100
 cagacgugug ugguagatg caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54
 <210> 101
 <211> 54
 <212
 > RNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(54)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 101
 cagacgugug ugguagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54
 <210> 102

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 102

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 103

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 103

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 104

<211> 54

<

212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 104
 cagacgugug ugguagaug caccugcgau ucgcuaaaaa guggcacacg ucug 54
 <210> 105
 <211> 54
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(54)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (24)..(24)

 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 105
 cagacgugug ugguagaug caccugcgau ucgcuaaaaa guggcacacg ucug 54
 <210> 106
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(54)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide
 <400> 106
 cagacgugug ugguagaug cacctgcgau ucgcuaaaaa guggcacacg ucug 54
 <210> 107
 <211> 54
 <

212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 107

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 108

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 108

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 109

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(46)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 109

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 110

<211> 54

<

212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> deoxyribonucleotide rather than ribonucleotide

<400> 110

cagacgugug ugguuagaug caccugcgau ucgcuaaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 111

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> D-nucleic acid

<400> 111

gcactggtga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag gcagtgc 47

<210> 112

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> D-nucleic acid
 <400> 112
 gcactggtga aatgggaggg ctatgtggaa ggaatctgag gcagtgc 47
 <210> 113
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 113
 gcactgatga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgaa gcagtgc 47
 <210> 114
 <211> 47
 <212> DNA

 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 114
 gcactaggga aatgggaggg ctaggcggaa ggaatctgag gtagtgc 47
 <210> 115
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 115
 gcactaacga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctaag gtagtgc 47
 <210> 116

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> D-nucleic acid

<400> 116

gcagtggcga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag tcactgc

47

<210> 117

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> D-nucleic acid

<400> 117

gcagtgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag ctactgc

47

<210> 118

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(47)

<223> D-nucleic acid

<400> 118

gcattactga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgga gtaatgc

47

<210> 119

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 119
 gcgctgggga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag gcagtgc 47
 <210> 120
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 120
 gcgccagcga aatgggaggg ctaggtggaa ggaatctgag tcggcgc 47
 <210> 121
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 121
 cagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tactg 45
 <210> 122
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> D-nucleic acid

<400> 122
gagtggggaa atgggagggc taggtggaag gaatctgagc tactc 45

<210> 123
<211> 43
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(43)
<223> D-nucleic acid
<400> 123
agtggggaaa tgggagggct aggtggaagg aatctgagct act 43
<210> 124
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(41)
<223> D-nucleic acid
<400> 124
gtggggaaat gggagggcta ggtggaagga atctgagcta c 41
<210> 125
<211> 50
<212> DNA

<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(50)
<223> D-nucleic acid
<400> 125
cgactcgaga ggaaagggtg ctaaagggtc ggttggttc actcgagtcg 50
<210> 126

<211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 126
 cgactcgaga ggaaaggttg gtaaagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 127
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 127
 cgactcgaga ggaaaggttg gtatagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 128
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 128
 cgactcgaga ggaaatgttg gtaaagggtc ggttggattc actcgagtcg 50
 <210> 129
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> D-nucleic acid

<400> 129

cgactcgaga ggagaggttg gtaaagattc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 130

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> D-nucleic acid

<400> 130

cggctcgaga ggaaaggttg gtaaaggttc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 131

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> D-nucleic acid

<400> 131

cgactcgaga tgaaaggttg gcaaaggttc ggttggattc actcgagtcg 50

<210> 132

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(48)

<223> D-nucleic acid

<400> 132
cgagtcgata gaaggtcggg aagtttcggg aggatctgcg acgagacg 48

<210> 133
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(48)
<223> D-nucleic acid
<400> 133
cgagtcgata gaaggttggg aagtttcggg tggatctgcg acgagacg 48

<210> 134
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(46)
<223> D-nucleic acid
<400> 134
actcgagagg aaaggttggg aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46

<210> 135
<211> 44
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(44)
<223> D-nucleic acid
<400> 135
gtcgagagga aaggttggta aaggttcggg tggattcact cgac 44

<210> 136
<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(42)

<223> D-nucleic acid

<400> 136

tcgagaggaa aggttggttaa aggttcggtt ggattcactc ga

42

<210> 137

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(38)

<223> D-nucleic acid

<400> 137

gagaggaaag gttggttaaag gttcggttgg attcactc

38

<210> 138

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(45)

<223> D-nucleic acid

<400> 138

actcgagagg aaggttggtta aaggttcggt tggattcact cgagt

45

<210> 139

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(45)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 139
 actcgagagg aaaggttggt aaggttcggt tggattcact cgagt 45
 <210> 140
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)

 <223> D-nucleic acid
 <400> 140
 actcgagagg aaggttggtta aggttcggtt ggattcactc gagt 44
 <210> 141
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(46)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 141
 actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46
 <210> 142
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <
 220><223> synthetic

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 142
 gtcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgac 44
 <210> 143
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <400> 143
 ttcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgaa 44
 <210> 144
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 144
 tgcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgca 44

<210> 145

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<

220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> D-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 145

ggcgagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact cgcc

44

<210> 146

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> D-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 146

ggccagagga aaggttggtgta aaggttcggt tggattcact ggcc

44

<210> 147

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(44)

<223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 147
 gcgcagagga aaggttggta aaggttcggt tggattcact gcgc 44
 <210> 148
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <
 220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 148
 gccgagagga aaggttggta aaggttcggt tggattcact cggc 44
 <210> 149
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <400> 149
 ctcgagagga aaggttggta aaggttcggt tggattcact cgag 44
 <210> 150

<211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <223> D-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 150
 ctcgagagga aaggttggtg aaggttcggt tggattcact cgagt 45
 <210> 151
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(48)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 151
 cggcctagaa ggtaggtaag ttctggttgg atctacggtc gtaacacg 48
 <210> 152
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(48)
 <223> D-nucleic acid
 <400> 152
 cgtcctagaa ggtaggtaag ttctggttgg atctaggata gtagcacg 48
 <210> 153
 <211> 46
 <212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(46)

<223> D-nucleic acid

<400> 153

cguguguggg uagaugcacc ugcgauucgc uaaaaagugc cacacg 46

<210> 154

<211> 54

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(54)

<223> D-nucleic acid

<400> 154

cagacgugug ugguagaug caccugcgau ucgcuaaaaa gugccacacg ucug 54

<210> 155

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(46)

<223> D-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> NH2 attached to nucleotide through C16 linker

<400> 155

actcgagagg aaaggttggt aaaggttcgg ttggattcac tcgagt 46

<210> 156

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(47)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> NH2 attached to nucleotide through C16 linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 156
 actcgagagg aaraggttgg taaaggttcg gttggattca ctcgagt

47

<210> 157
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(44)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> NH2 attached to nucleotide through C16 linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 157

gccgagagga aaggttggtta aaggttcggt tggautcact cggc

44

<210> 158

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(39)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> NH2 attached to nucleotide through C16 linker

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 158

gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc

39

<210> 159

<211
 > 39
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(39)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> NH2 attached to nucleotide through C16 linker
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 159
 gcgggaaatg ggagggctag gtggaaggaa tctgagcgc

<210> 160

<211

> 69

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Arg Ser Leu Gln Asp Thr Glu Glu Lys Ser Arg Ser Phe Ser Ala Ser

1 5 10 15

Gln Ala Asp Pro Leu Ser Asp Pro Asp Gln Met Asn Glu Asp Lys Arg

20 25 30

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

35 40 45

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

50 55 60

Arg Asn Asn Ile Ala

65

<210> 161

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Arg Ser Leu Gln Asp Thr Glu Glu Lys Ser Arg Ser Phe Ser Ala Ser

1 5 10 15

Gln Ala Asp Pro Leu Ser Asp Pro Asp Gln Met Asn Glu Asp

20 25 30

<210> 162

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35
 <210> 163
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 164
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val
 1 5 10 15
 Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu
 20 25 30
 Val Lys Gly Arg Gly
 35
 <210> 165
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 166

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 167

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 168

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 169

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Leu Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met Gly Lys Arg Val Ser

20 25 30

Ser Asn Ile Ser Glu Asp Pro Val Pro Val

35 40

<210> 170

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Leu Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met

20 25

<210> 171

<211> 29

<212> PRT

<213> Cavia sp.

<400> 171

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Gln Phe Leu Lys Trp Leu Leu Asn Val

20 25

<210> 172

<211> 29

<212> PRT

<213> Chinchilla sp.

<400> 172

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys His Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Tyr Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 173

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is Y or rT

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 173

bnaaatgnga nngctakng gnnngaattct rrr

33

<210> 174

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is T with T being either a ribonucleotide or a

deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a

deoxyribonucleotide

<400> 174

bnaaatgnga nngctaggng gnnggaatct gar

<210> 175

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> D-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

33

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is T with T being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 175

tnaaatnga nngctaggng gnnngaattct gag

33

<210> 176

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221>

> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is T with T being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 176

tnaaatgnga nngctaggng gnnngaattct gaa

<210> 177

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

33

<220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> n is T with T being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> n is A with A being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> n is A with A being either a ribonucleotide or a
 deoxyribonucleotide

<400> 177
 cnaaatgnga nngctaggng gnnggaatct gag

33

<210> 178
 <211> 33

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n is T with T being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 178

gnaaatgnga nngctaggng gnnggaatct gag

<210> 179

<211> 33

33

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 179

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 180
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (1)..(32)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 180

ggaaatggga ggctaggtgg aaggaatctg ag

32

<210> 181
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400>

181

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 182

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 182

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 183

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><

221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 183

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 184

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400>
 184
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 185
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 185
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 186
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 186
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 187
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 187
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 188
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 188

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 189

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 189
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 190
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 190
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag 33
 <210> 191

<211
 > 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(33)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 191
 ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag
 <210> 192
 <211> 33
 <212> DNA

33

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<400> 192

bgaaatggga gggctakgyg gaaggaatct rrr

33

<210> 193

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<400> 193

tgaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 194

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<400> 194

tgaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gaa

33

<210> 195

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<400> 195

cgaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 196

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(33)

<223> L-nucleic acid

<400> 196

ggaaatggga gggctaggtg gaaggaatct gag

33

<210> 197

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a
deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a

deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> n is T or rU

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 197

akgar nkgtt gsyawanrtt cgnttggant cn 32

<210> 198

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(29)

<223> L-nucleic acid

<400> 198

agaaggttgg taagtttcgg ttggatctg 29

<210> 199

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(29)

<223> L-nucleic acid

<400> 199

agaaggtcgg taagtttcgg taggatctg 29

<210> 200

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(31)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 200
 aggaagggttg gtaaagggttc ggttggttc a 31
 <210> 201
 <211> 31
 <212> DNA

 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(31)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 201
 aggaaagggtt ggtaagggttc ggttggttc a 31
 <210> 202
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(30)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 202
 aggaagggttg gtaagggttc gttggattca 30
 <210> 203
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> n is G with G being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> n is T or rU

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> n is A with A being either a ribonucleotide or a deoxyribonucleotide

<400> 203

aggaanggtt ggtaaangtt cgnttgant cn

<210> 204

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> ribonucleotide rather than deoxyribonucleotide

<400> 204

32

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggatt ca

32

<210> 205

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 205

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggatt ca

32

<210> 206

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 206

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggaut ca

32

<210> 207

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 207

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggatt ca

32

<210> 208

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide

<400> 208

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggaut cg

32

<210> 209

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 209

aggaaagggtt ggtaaagggtt cggttggaut ca

32

<210> 210
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(32)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 210

aggaaagggtt ggtaaagggtt cggttggaut ca

32

<210> 211
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(32)
 <223> L-nucleic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> ribonucleotide rather than deoxribonucleotide
 <400> 211

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggaut ca 32

<210> 212
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(32)
 <223> L-nucleic acid
 <400> 212

aggaaaggtt ggtaaaggtt cggttggatt ca 32

<210> 213
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(10)

<223> L-nucleic acid

<400> 213

aaggttggtgta

10

<210> 214

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> L-nucleic acid

<400> 214

aggttcggtt ggat

14

<210> 215

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> L-nucleic acid

<400> 215

agtttcggtt ggat

14

<210> 216

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> L-nucleic acid

<400> 216

agtttcggtgta ggat

14

<210> 217

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(14)

<223> L-nucleic acid

<400> 217

agtttcggta ggat

14

<210> 218

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(31)

<223> L-nucleic acid

<400> 218

aggaaggttg gtaaaggttc gggtggattc a

31

<210> 219

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(31)

<223> L-nucleic acid

<400> 219

aggaaaggtt ggtaaggttc gggtggattc a

31

<210> 220

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(30)

<223> L-nucleic acid

<400> 220

aggaagggttg gtaagggttcg gttggattca

30

<210> 221

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> L-nucleic acid

<400> 221

akgarakgtt gsyawagrtt cggttggatt ca

32