(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0035301
(43) 공개일자 2020년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) *C12N 15/10* (2017.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/111 (2013.01)
C12N 15/102 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7006702
(22) 출원일자(국제) 2018년08월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/045659
(87) 국제공개번호 WO 2019/032612
국제공개일자 2019년02월14일
(30) 우선권주장
62/542,778 2017년08월08일 미국(US)

(71) 출원인
웨이브 라이프 사이언시스 리미티드
싱가포르 018936 싱가포르 마리나 원 이스트 타워 넘버12-00 스트레이츠 뷰 7
(72) 발명자
바르기스, 찬드라
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
종, 종
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
허용록

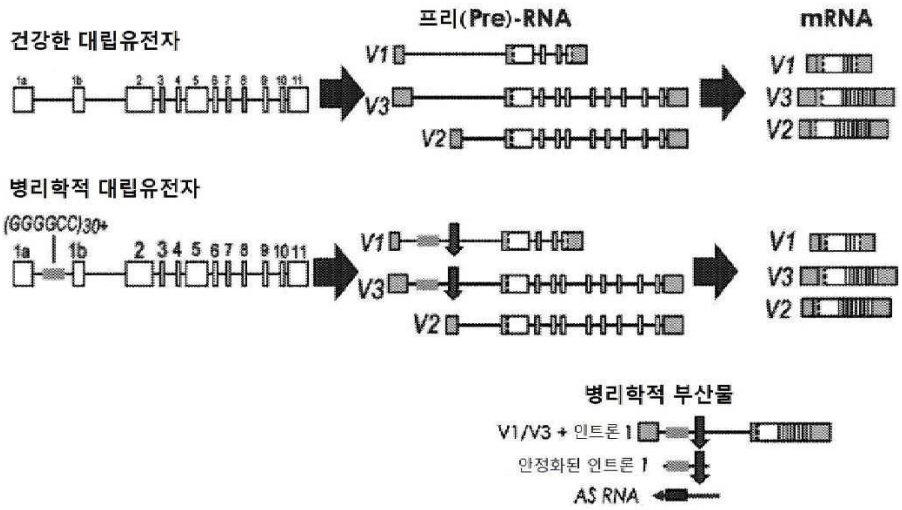
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **올리고뉴클레오티드 조성물 및 이의 방법**

(57) 요 약

본 발명은 특히 올리고뉴클레오티드, 조성물 및 이의 방법을 제공한다. 본 발명은 특히 올리고뉴클레오티드의 구조적 요소, 예컨대 염기 서열, 화학적 변형(예를 들어, 당, 염기 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 변형) 또는 이의 패턴, 추가의 화학적 모이어티와의 콘쥬게이션 및/또는 입체화학[예를 들어, 백본 키랄 중심(키랄 뉴클레오티드간 연결)의 입체화학] 및/또는 이의 패턴이 올리고뉴클레오티드의 특성 및 활성, 예를 들어 넉다운(knockdown) 능력, 안정성, 전달 등에 유의한 영향을 미칠 수 있다는 발견을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 C9orf72 유전자(반복 확장을 포함하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않음), 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 활성 및/또는 수준을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 예를 들어 C9orf72-관련 장애의 치료에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물을 사용하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12N 15/1072 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
(72) 발명자
이와모토, 나오키
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
장, 제이슨 징신
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
도다르, 장-코스메
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
리우, 유안징
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
칸다사미, 파차무투
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
디바카라메논, 세투마다반
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
루, 겐리앙
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
마라판, 수브라마니안
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음의 백본 키랄 중심 (연결 인) 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

$(Op)n(Sp)m$

(여기서,

Sp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

Op는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

각각의 n 및 m은 독립적으로 1~20이며;

각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함함).

청구항 2

제1항에 있어서, 백본 키랄 중심 패턴은 (Sp)t[(Op/Rp)n(Sp)m]y(여기서, t는 1~20임)를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 백본 키랄 중심 패턴은 (Np)t[(Op/Rp)n(Sp)m]y(여기서, t는 1~20이며, Np는 Sp 또는 Rp이며, Rp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타냄)를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 올리고뉴클레오티드.

청구항 5

제4항에 있어서, m은 2 이상인 올리고뉴클레오티드.

청구항 6

제5항에 있어서, t는 2 이상인 올리고뉴클레오티드.

청구항 7

제6항에 있어서, 윙-코어-윙 구조를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 8

올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서, 올리고뉴클레오티드는 제1 윙-코어-제2 윙 또는 제2 윙-코어-제1 윙의 포맷의 제1 윙, 제2 윙 및 코어를 포함하며, 제1 윙, 제2 윙 및 코어 각각은 상이한 당 또는 당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴, 및/또는 뉴클레오티드간 연결(들) 또는 이의 조합 또는 패턴, 및/또는 뉴클레오티드간 연결(들)의 입체화학 또는 이의 조합 또는 패턴을 포함하는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 수반하는 기작을 통하여 표적 유전

자 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 입체 장애를 수반하는 기작을 통하여 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA에 어닐링하여 표적 mRNA의 번역 수준을 감소시킬 수 있는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 표적 RNA에 어닐링하여 입체 장애를 수반하는 기작을 통하여 표적 RNA의 번역 수준을 감소시킬 수 있는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 표적 핵산에 어닐링하여 RNase H를 위한 기질을 형성하고 RNase H에 의해 표적 핵산이 절단되게 할 수 있는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 하나 이상의 2'-데옥시리보스 당 모이어티를 포함하는 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 하나 이상의 2'-데옥시리보스 당 모이어티를 포함하며, 표적 핵산에 어닐링하여 RNase H를 위한 기질을 형성하고 RNase H에 의해 표적 핵산이 절단되게 할 수 있는 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 5개 이상의 2'-데옥시리보스 당 모이어티를 포함하며, 표적 핵산에 어닐링하여 RNase H를 위한 기질을 형성하고 RNase H에 의해 표적 핵산이 절단되게 할 수 있는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 당은 2'-데옥시리보스 또는 이환식 당이며, 당 변형은 2'-MOE, 2'-OMe, 또는 2'-F인 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포디에스테르 연결, 포스포로티오에이트, 또는 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 스테레오랜덤(stereorandom) 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 백본 키랄 중심 패턴은 Rp 배좌의 키랄 뉴클

레오티드간 연결 및/또는 Sp 배좌의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 Sp 배좌의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 Sp 배좌의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 윙 및 제2 윙은 상이한 당 또는 당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 포함하는 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 윙 및 제2 윙은 상이한 뉴클레오티드간 연결(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 포함하는 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 윙 및 제2 윙은 상이한 입체화학의 뉴클레오티드간 연결(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 포함하는 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 윙은 코어에 존재하지 않는 당 또는 당 변형을 포함하며, 제2 윙은 제1 윙 또는 코어에 존재하지 않는 당 또는 당 변형을 포함하는 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 윙은 코어에 존재하지 않는 제1 당 또는 당 변형을 포함하며, 제2 윙은 제1 윙 또는 코어에 존재하지 않는 제1 당 또는 당 변형을 포함하며, 제2 윙은 제1 윙 또는 코어에 존재하지 않는 제2 당 또는 당 변형을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-OMe를 포함하며; 제2 윙은 2'-OMe가 아니고 코어에 존재하지 않는 2'-당 변형을 포함하는 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-MOE를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-MOE를 포함하며; 제2 윙은 2'-MOE가 아니고 코어에 존재하지 않는 2'-당 변형을 포함하는 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-F를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-F를 포함하며; 제2 윙은 2'-F가 아니고 코어에 존재하지 않는 2'-당 변형을 포함하는 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 이환식 당을 포함하지 않으며; 제1 윙은 이환식 당을 포함하며; 제2 윙은 이환식 당이 아니고 코어에 존재하지 않는 2'-당 변형을 포함하는 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe 또는 2'-MOE를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-OMe

및 2'-MOE를 포함하며; 제2 윙은 2'-MOE를 포함하고 2'-OMe를 포함하지 않는 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe 또는 2'-MOE를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-OMe 및 2'-MOE를 포함하며; 제2 윙은 2'-OMe를 포함하고 2'-MOE를 포함하지 않는 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe, 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-OMe 및 2'-MOE를 포함하며; 제2 윙은 2'-F를 포함하고 2'-MOE 및 2'-OMe 둘 다를 포함하지 않는 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe, 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-OMe를 포함하고 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않으며; 제2 윙은 2'-MOE를 포함하고 2'-OMe 또는 2'-F를 포함하지 않는 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe, 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-F를 포함하고 2'-MOE 또는 2'-OMe를 포함하지 않으며; 제2 윙은 2'-OMe를 포함하고 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않는 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는 2'-OMe, 2'-MOE 또는 2'-F를 포함하지 않으며; 제1 윙은 2'-F를 포함하고 2'-MOE 또는 2'-OMe를 포함하지 않으며; 제2 윙은 2'-MOE를 포함하고 2'-OMe 또는 2'-F를 포함하지 않는 조성물.

청구항 40

다음을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물:

a) 공통 염기 서열;

b) 공통 백본 연결 패턴;

c) 공통 백본 키랄 중심 패턴

(여기서, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준은 무작위가 아니며;

특정 올리고뉴클레오티드 유형의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염임).

청구항 41

다음을 특징으로 하는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물:

a) 공통 염기 서열;

b) 공통 백본 연결 패턴;

c) 공통 백본 키랄 중심 패턴

(여기서, 조성물은, 동일한 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비하여, 상기 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하며;

특정 올리고뉴클레오티드 유형의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염임).

청구항 42

제41항 또는 제42항에 있어서, 공통 염기 서열을 갖는 조성물 중 모든 올리고뉴클레오티드들의 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상은 상기 복수의 또는 유형의 올리고뉴클레오티드들인 조성물.

청구항 43

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 모든 올리고뉴클레오티드들의 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상은 공통 염기 서열을 갖는 조성물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 백분율은 5% 이상인 조성물.

청구항 45

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 백분율은 10% 이상인 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드의 소듐 염을 포함하는 조성물.

청구항 48

조성물의 올리고뉴클레오티드들, 또는 올리고뉴클레오티드가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 조성물 또는 올리고뉴클레오티드.

청구항 49

하나 이상의 유사한 서열이 모집단 내에 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 선택적 억제 방법으로서, 이들 각각은 상기 유사 서열에 대하여 표적 핵산 서열을 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적 서열 요소를 포함하고, 방법은 다음의 단계를 포함하는, 방법:

표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

1) 공통 염기 서열;

2) 공통 백본 연결 패턴;

3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

(여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 표적 핵산 서열을 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함).

청구항 50

제49항에 있어서, 특징적인 서열 요소는 표적 핵산 서열을 게놈 내의 유사 서열(들) 및/또는 이에 의해 코딩되는 생성물과 구별하는 하나 이상의 핵염기이거나 이를 포함하는 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 특징적인 서열 요소는 표적 핵산 서열을 게놈 내의 유사 서열(들) 및/또는 이에 의해 코딩되는 생성물과 구별하는 핵염기인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상, 100% 미만의 상동성을 공유하는 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 핵염기가 상이한, 그러나 표적 핵산 서열과 동일하지는 않은 방법.

청구항 54

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 단지 1개의 핵염기가 상이한 방법.

청구항 55

모집단 내에 복수의 대립유전자가 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 대립유전자-특이적 억제 방법으로서, 각각의 대립유전자는, 상기 표적 핵산 서열의 다른 대립유전자에 비하여 대립유전자를 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소를 함유하고, 방법은 다음의 단계를 포함하는, 방법:

표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

1) 공통 염기 서열;

2) 공통 백본 연결 패턴;

3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

(여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 특정 대립유전자를 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함).

청구항 56

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 특징적인 서열 요소는 SNP인 방법.

청구항 57

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 특징적인 서열 요소는 돌연변이인 방법.

청구항 58

제49항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 조성물이 부재하는 경우보다 더 큰 수준의 전사체 억제를 제공하는 방법.

청구항 59

제49항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 또 다른 대립유전자 또는 유사 서열에 대하여 관찰되는 억제 수준보다 큰 수준의 전사체 억제를 제공하는 방법.

청구항 60

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 제1항 내지 제39항 및 제48항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 또는 제40항 또는 제48항 중 어느 한 항의 조성물인 방법.

청구항 61

시스템에서의 전사체 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 수준의 감소 방법으로서, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

실시 형태 1~431 중 어느 하나의 화합물, 올리고뉴클레오티드, 조성물, 또는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 8월 8일자로 출원된 미국 가출원 제62/542,778호의 우선권을 주장하며, 그 전체는 본원에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 올리고뉴클레오티드는 다양한 병태, 장애 및/또는 질환의 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 응용, 예를 들어 치료, 진단 및/또는 연구 응용에 유용하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 특히, 본 발명은 올리고뉴클레오티드의 구조 요소, 예컨대 염기 서열, 화학적 변형(예를 들어, 당, 염기 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 변형 및 이의 패턴) 및/또는 입체화학(예를 들어, 백본 키랄 중심의 입체화학(키랄 뉴클레오티드간 연결) 및/또는 이의 패턴)은 올리고뉴클레오티드의 활성 및 특성, 예를 들어 안정성, 독성, 전달 등에 유의한 영향을 미칠 수 있다는 발견을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제어된 구조 요소, 예를 들어 제어된 화학적 변형 및/또는 제어된 백본 입체화학 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 조성물이 본원에 기술된 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 예상치 못한 활성 및 특성을 제공한다는 것을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 입체화학 및 화학적 변형의 조합이 예상치 못한, 크게 개선된 활성 및 특성을 제공할 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 특정한 염기 서열, 및/또는 당 변형 패턴(예를 들어, 2'-OMe, 2'-F, 2'-MOE 등), 및/또는 패턴 또는 염기 변형(예를 들어, 5-메틸시토신), 및/또는 백본 변형 패턴(예를 들어, 천연 포스페이트 연결, 변형된 뉴클레오티드간 연결 등) 및/또는 백본 키랄 중심의 패턴(예를 들어, *Rp* 또는 *Sp* 및/또는 스테레오랜덤(stereorandom), 및/또는 비-키랄 백본 연결 인 원자)을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 조성물을 제공한다.

[0005] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 신규한 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물(예를 들어, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물)을 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙(wing-core-wing)의 포맷을 포함하고, 여기서 제1 및 제2 윙은 코어와 상이하며, 서로 화학적으로, 예를 들어 당 또는 당 변형 또는 이의 조합 또는 패턴, 백본 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴, 및/또는 백본 뉴클레오티드간 연결의 입체화학의 조합 또는 패턴이 상이하다. 특히, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 윙-코어-윙 구조를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 당 변형을 포함하고, 하나의 윙의 당 변형의 패턴은 다른 윙과 상이하다. 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 다른 윙에 없는 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 2'-위치에서 치환체를 포함하지 않는다(2'-위치에서 2개의 -H). 일부 실시 형태에서, 코어의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 5'-위치에서 선택적으로 치환된 천연 DNA 당 모이어티(D-2-데옥시리보스 모이어티)이다. 일부 실시 형태에서, 코어의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 천연 DNA 당 모이어티(D-2-데옥시리보스 모이어티)이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트 연결[특정 pH에서 음이온 형태 -O-P(O)(S^-)-O-로 존재할 수 있는 -O-P(O)(SH)-O-], 중성 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음) 등)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의(예를 들어, 적어도 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의) 키랄 중성 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 이러한 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 백본 키랄 중심 (연결 인)의 패턴을 포함하며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 달리 명시되지 않는 한, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 입체화학 패턴은 5'에서 3' 방향이다.

[0006] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 특정 입체화학 패턴, 예컨대 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y을 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 이의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이, 적합한 대조 올리고뉴클레오티드 및/또는 이의 조성물(예를 들어, 동일한 염기 서열의 비변형 올리고뉴클레오티드; 선택적으로 동일한 구성의 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드; 선택적으로 동일한 구성의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드; 또는 이의 스테레오랜덤 및/또는 키랄 제어 조성물)과 비교하여 매우 개선된 활성(예를 들어, 표적 핵산의 절단에 사용되는 경우), 특이성(예를 들어, 유사한 서열들의 핵산들[예를 들어, 야생형 및 돌연변이 대립유전자의 전사체들, 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)을 포함하는 대립유전자들로부터의 전사체들 등]이 존재하는 표적 핵산들의 절단에 사용되는 경우) 및/또는 다른 특성(예를 들어, 안정성, 전달 등)을 제공할 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 입체화학 패턴을 포함하며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 각각의 *Np*는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 적어도 하나의 *Op*를 포함한다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시 형태에서, y는 1이다. 일부 실시 형태에서, y는 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y는 (*Sp*)t[(*Op*/*Rp*)(*Sp*)m]y이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y는 (*Sp*)t[*Op*(*Sp*)m]y이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 *Np*, *Rp*, 및/또는 *Sp* 연결 인은 독립적으로 포스포로티오에이트 연결의 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 *Op*는 독립적으로 특정 pH에서 음이온 형태 -O-P(O)(O^-)-O-로 존재할 수 있는 천연 뉴클레오티드간 연결(-O-P(O)(OH)-O-)의 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, 입체화학 패턴, 예를 들어 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 연결 인에 연결되는 각각의 당 모이어티는 2'-변형을 함유하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치에서 입체화학 패턴, 예를 들어 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 연결 인에 연결되는 각각의 당 모이어티는 2'-변형을 함유하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 5'-위치에서 입체화학 패턴, 예를 들어 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 연결 인에 연결되는 각각의 당 모이어티는 2'-변형을 함유하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 입체화학 패턴, 예를 들어 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y의 연결 인에 연결되는 각각의 당 모이어티는 독립적으로 천연 DNA 당 모이어티(D-2-데옥시리보스 모이어티)이며, 여기서, 5'-위치는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 5'-위치는 치환되지 않는다. 일부 실시 형태에서, *Op*의 연결 인에 연결되는 5'-위치가 치환된다.

[0007] 일부 실시 형태에서, 본 발명에서 입증된 바와 같이, *NpNpOp*(*Sp*)m을 포함하는 입체화학 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 (*NpNpOp*(*Sp*)m의 밑줄 친 *Np*를 포함하는 뉴클레오티드간 연결에 상응하는 표적의 뉴클레오티드간 연결에서) *Op*를 포함하는 뉴클레오티드간 연결의 상류에 있는 올리고뉴클레오티드의 제2 뉴클레오티드간 연결에 상응하는 뉴클레오티드간 연결 위치별로 표적 서열을 절단할 수 있다.

[0008] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 또는 이의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하는 단계를 포함하는 표적 핵산의 제어된 절단 방법을 제공하며, 여기서 올리고뉴클레오티드의 입체화학 패턴은 본 발명에 개시된 바와 같이 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y를 포함한다.

[0009] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 핵산 표적을 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 핵산 표적의 제어된 절단 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 핵산 표적을 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 핵산 표적의 선택적 절단 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 특정 대립유전자의 전사체의 대립유전자-특이적 절단 방법을 제공하며, 이는 상기 표적을 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 제공된 올리고뉴클레오티드는 *Op*(*Sp*)m을 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 백본 키랄 중심의 패턴이 *Op*(*Sp*)m을 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 제공된 올리고뉴클레오티드는 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴을 가지며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같고, n은 1이며, m은 2 이상이고, t는 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 백본 키랄 중심의 패턴이 (*Np*)t[(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m]y를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같고, n은 1이며, m은 2 이상이고, t는 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, *Np*는 *Sp*이다.

[0010] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 개시된 비대칭 포맷 및/또는 입체화학 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 유전자 표적 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다.

[0011] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 다양한 기작을 통하여 기능할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 DNA/RNA 듀플렉스(duplex)를 인식하는 RNase H를 수반하는 기작을 통하여 유전자 표적 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 코

어는 다수의 데옥시리보스(예를 들어, 자연 발생 DNA에서 발견되는 2'-데옥시리보스 또는 2'-DNA 당) 모이어티를 포함하고, RNA(예를 들어, 표적 mRNA)에 어닐링하여 RNase H를 위한 기질을 형성하여서 RNase H가 RNA를 절단할 수 있게 한다.

[0012] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체 장애를 포함하는 기작을 통하여 유전자 표적 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA의 번역을 차단하거나 감소시킨다.

[0013] 본 발명은 비대칭 포맷을 가지며 임의의 기작을 통하여 작동하고 본원에 기술된 임의의 구조 또는 포맷(또는 이의 일부)을 포함하는 임의의 올리고뉴클레오티드에 관한 것이며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 적어도 하나의 비-천연 발생 변형을 포함한다.

[0014] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 스테레오랜덤 뉴클레오티드간 연결(비-키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)(예를 들어, 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 연결, 스테레오랜덤 중성 뉴클레오티드간 연결 등)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 입체제어 뉴클레오티드간 연결(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)(예를 들어, Rp 또는 Sp 포스포로티오에이트 연결, Rp 또는 Sp 중성 뉴클레오티드간 연결 등)을 포함한다.

[0015] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다양한 선택적인 추가의 화학적 모이어티, 예컨대 탄수화물 모이어티, 당 모이어티, 표적화 모이어티 등이, 올리고뉴클레오티드 내에 혼입될 경우 하나 이상의 특성을 개선시킬 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추가의 화학적 모이어티는 글루코스, GluNAc(N-아세틸 아민 글루코사민) 및 아니스아미드 모이어티로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 추가의 화학적 모이어티를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 추가의 화학적 모이어티는 동일하거나 동일하지 않거나, 또는 동일하거나 상이한 카테고리의 것(예를 들어, 탄수화물 모이어티, 당 모이어티, 표적화 모이어티 등)이다. 일부 실시 형태에서, 특정한 추가의 화학적 모이어티는 올리고뉴클레오티드를 원하는 세포, 조직 및/또는 기관으로 전달하는 것을 용이하게 하고/하거나, 올리고뉴클레오티드의 내재화를 용이하게 하고/하거나 올리고뉴클레오티드 안정성을 증가시킨다.

[0016] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드로 놀랄 만큼 높은 표적 특이성이 달성될 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 대립유전자-특이적이며, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 야생형(예를 들어, 질환 비-관련) 전사체(들)에 비해 유전자 표적의 질환-관련 전사체(들)를 우선적으로 넉다운시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질환-관련 전사체는 질환-관련 돌연변이 또는 반복 확장을 포함할 수 있다.

[0017] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 가지며 본원에 기술된 임의의 구조 또는 포맷(또는 이의 일부), 선택적인 추가의 화학적 모이어티(탄수화물 모이어티 및 표적화 모이어티를 포함하지만 이에 한정되지 않음), 입체화학 또는 입체화학 패턴, 뉴클레오티드간 연결 또는 뉴클레오티드간 연결 패턴; 당(들)의 변형 또는 당의 변형 패턴; 염기(들)의 변형 또는 염기의 변형 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0018] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 핵산을 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 핵산 또는 이에 의해 코딩되는 생성물의 수준의 감소 방법을 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 핵산 또는 이의 일부의 염기 서열에 상보적이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 대상체에서 다양한 관련 병태, 장애 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, 본 방법은 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0019] ***정의***

[0020] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한 다음의 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적상, 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 게다가, 유기 화학의 일반적인 원리가 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999], 및 문헌["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술되어 있다.

[0021] *지방족*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "지방족"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화

단위를 함유하는 치환 또는 비치환 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 고리(그러나 방향족은 아님), 또는 이들의 조합을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 지방족 기는 1~50개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지방족 기는 1~20개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~10개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~9개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~8개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~7개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~6개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~5개의 지방족 탄소 원자를 포함하고, 또 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1, 2, 3 또는 4개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬, 알케닐, 알키닐 및 이들의 하이브리드, 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0022] *알케닐*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0023] *알킬*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 당업계에서의 통상적인 의미가 주어지며, 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 시클로알킬(지환족) 기, 알킬 치환 시클로알킬 기 및 시클로알킬 치환 알킬 기를 포함하는 포화 지방족 기를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 1~100개의 탄소 원자를 갖는다. 특정 실시 형태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 백본 내에 약 1~20개의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_{20}, 분지쇄의 경우 C_2-C_{20}), 대안적으로 약 1~10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 고리는 그의 고리 구조(여기서 이러한 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식임) 내에 약 3~10개의 탄소 원자, 대안적으로 약 5, 6 또는 7개의 탄소를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 저급 알킬 기일 수 있으며, 여기서, 저급 알킬 기는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, 직쇄 저급 알킬의 경우 C_1-C_4).

[0024] *알키닐*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0025] *대략적으로:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 숫자와 관련하여 "대략" 또는 "약"이라는 용어는 일반적으로, (이러한 수가 가능한 값의 0% 미만이거나 100%를 초과하는 경우를 제외하고는) 달리 진술되지 않는 한 또는 달리 문맥상 명백한 것이 아닌 한 그 수의 5%, 10%, 15% 또는 20%의 범위 내에 있는 숫자(임의의 방향으로(더 크거나 더 작음))를 포함하는 것으로 받아들여진다. 일부 실시 형태에서, 투여량과 관련하여 용어 "약"의 사용은 일일 ± 5 mg/kg을 의미한다.

[0026] *아릴:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 단독으로, 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 "아릴"이라는 용어는 총 5~30개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 총 5~14개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템이며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 상기 시스템에서의 각각의 고리는 3~7개의 고리 구성원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 바이아릴 기이다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시 형태에서, "아릴"은 하나 이상의 치환체를 가질 수 있는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 바이나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"의 범주 내에는 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈이미딜, 나프트이미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸 등도 포함된다.

[0027] *비견되는:* 본원에서 용어 "비견되는"은 수득된 결과 또는 관찰된 현상의 비교를 가능하게 하기 위하여 서로 충분히 유사한 두 세트(또는 그 이상의 세트)의 조건 또는 상황을 설명하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 비견되는 조건 또는 상황 세트는 복수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 이하의 다양한 특징을 특징으로 한다. 당업자는, 상이한 조건 또는 상황 세트 하에서 수득된 결과 또는 관찰된 현상의 차이가 다양한 특징의 변동에 의해 야기되거나 상기 변동을 나타낸다는 합리적인 결론을 보증하기에 충분한 수 및 유형의 실질적으로 동일한 특징을 특징으로 하는 경우 조건들의 세트들이 서로에 비견되는 것임을 이해할 것이다.

[0028] *지환족:* 용어 "지환족", "탄소환", "카르보시클릴", "탄소환식 라디칼", 및 "탄소환식 고리"는 상호교환가능하게 사용되며, 본원에서 사용되는 바와 같이 포화 또는 부분 불포화, 비방향족, 환형 지방족 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리 시스템(본원에 기술된 바와 같으며, 달리 특정되지 않는 한, 3~30개의 고리 구성원을 가짐)을 지칭한다. 지환족 기는 제한 없이, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로

헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 노르보르닐, 아다만틸, 및 시클로옥타디에닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지환족 기는 3~6개의 탄소를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지환족 기는 포화되며 시클로알킬이다. 또한 용어 "지환족"은 데카히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸과 같은 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 지방족 고리를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지환족 기는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 기는 삼환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 기는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, "지환족"은 C_3-C_6 단환식 탄화수소, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만 방향족이 아니고, 분자의 나머지에 대한 단일 부착점을 갖는 C_8-C_{10} 이환식 또는 다환식 탄화수소, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만 방향족이 아니고, 분자의 나머지에 대한 단일 부착점을 갖는 C_9-C_{16} 다환식 탄화수소를 지칭한다.

[0029] *헤테로지방족*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로지방족"은 당업계에서의 그의 통상적인 의미가 주어지며, 하나 이상의 탄소 원자가 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소, 황, 규소, 인 등)로 대체된 본원에 기술된 바와 같은 지방족 기를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, C, CH, CH_2, 및 CH_3으로부터 선택되는 하나 이상의 단위는 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자(이의 산화된 형태 및/또는 치환된 형태를 포함함)로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 헤테로지방족 기는 헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로지방족 기는 헤테로알케닐이다.

[0030] *헤테로알킬*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 당업계에서의 그의 통상적인 의미가 주어지며, 하나 이상의 탄소 원자가 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소, 황, 규소, 인 등)로 대체된 본원에 기술된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬 기의 예는 알콕시, 폴리(에틸렌 글리콜)-, 알킬-치환 아미노, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0031] *헤테로아릴*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서(예를 들어, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시") 사용되는 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"라는 용어는 총 5~30개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 적어도 하나의 방향족 고리 원자는 헤테로원자이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 기는 5~10개의 고리 원자(즉, 단환식, 이환식 또는 다환식), 일부 실시 형태에서 5, 6, 9, 또는 10개의 고리 원자를 갖는 기이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 기는 환형 어레이에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자 외에 1~5개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는 제한 없이 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴은 헤테로바이아릴 기, 예컨대 바이피리딜 등이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 상기 용어 중 임의의 것은 선택적으로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서, 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0032] *헤테로원자*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소가 아닌 원자를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 붕소, 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 인, 또는 규소; 4차화된 형태의 임의의 염기성 질소 또는 복소환식 고리의 치환가능한 질소(예를 들어, N(3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR^+(N-치환 피롤리디닐에서와 같이) 등)를 포함함)이다.

[0033] *복소환*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "복소환", "헤테로시클릴", "복소환식 라디칼" 및 "복소환식 고리"(본원에서 사용되는 바와 같음)는 상호교환가능하게 사용되며, 포화 또는 부분 불포화되고 하나 이상의 헤테로원자 고리 원자를 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 모이어티(예를 들어, 3~30원)를 지칭한다. 일부 실

시 형태에서, 헤테로시클릴 기는, 상기에 정의된 바와 같이, 포화 또는 부분 불포화되고, 탄소 원자에 더하여 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7원 단환식 또는 7 내지 10원 이환식 복소환식 모이어티이다. 복소환의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 및 질소로부터 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N(3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이), 또는 $^{+}$NR(*N*-치환 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다. 복소환식 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있으며(이는 안정한 구조를 초래함) 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 복소환식 라디칼의 예는 제한 없이 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "복소환", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "복소환식 기", "복소환식 모이어티" 및 "복소환식 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 또한 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서, 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0034] *시험관 내에서*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시험관 내에서"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물 및/또는 미생물) 내에서라기보다는 인공 환경에서, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용기, 세포 배양 등에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0035] *생체 내에서:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생체 내에서"는 유기체(예를 들어, 동물, 식물 및/또는 미생물) 내에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0036] *선택적으로 치환된*: 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 예를 들어 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 치환된 모이어티 및/또는 치환된 모이어티를 포함할 수 있다. 일반적으로, "선택적으로"라는 용어가 선행하든지 아니든지 간에, "치환된"이라는 용어는 표기된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 선택적으로 치환된 기는 비치환된다. 본 발명에 의해 구상되는 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한(chemically feasible) 화합물을 생성하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한"은 화합물의 생성, 검출, 및 특정 실시 형태에서, 화합물의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 용도를 가능하게 하기 위한 조건을 가할 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0037] 치환가능한 원자, 예를 들어, 적합한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$, $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$;$-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-Si(R^{\circ})_3$; $-OSi(R^{\circ})_3$; $-B(R^{\circ})_2$; $-OB(R^{\circ})_2$; $-OB(OR^{\circ})_2$; $-P(R^{\circ})_2$; $-P(OR^{\circ})_2$; $-OP(R^{\circ})_2$; $-OP(OR^{\circ})_2$; $-P(O)(R^{\circ})_2$; $-P(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(R^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-SP(O)(R^{\circ})_2$; $-SP(O)(OR^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ})_2$; $-P(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)O-N(R°)$_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R°)$_2$이며, 여기서, 각각의 R°은 하기에 정의된 바와 같이

치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-20} 지방족, 독립적으로 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, $-CH_2-(C_{6-14}$ 아릴), $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ 아릴), $-CH_2-$(5~14원 헤테로아릴 고리), 5~20원, 단환식, 이환식, 또는 다환식, 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 가짐)이거나, 또는, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 존재하는 R° 는 이의 개재 원자(들)와 함께 취해져서, 5~20원, 단환식, 이환식, 또는 다환식, 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 가짐)를 형성하며, 이는 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0038] R° (또는 2개의 독립적으로 존재하는 R° 를 이의 개재 원자와 함께 취함으로써 형성되는 고리) 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$이며, 여기서, 각각의 $R^{\bullet}$는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행하는 경우, 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 및 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0039] 예를 들어 적합한 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 독립적으로 다음의 것이다:=O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$(여기서, 각각 독립적으로 존재하는 R^*는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 및 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환가능 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 다음을 포함한다: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$(여기서, 각각 독립적으로 존재하는 R^*는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 및 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된다.

[0040] R^*의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이며, 여기서, 각각의 $R^{\bullet}$는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행하는 경우, 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)이다.

[0041] *경구:* 본원에서 사용되는 바와 같이, "경구 투여" 및 "경구 투여되다"라는 어구는 입에 의한 화합물 또는 조성물의 투여를 지칭하는, 그의 기술 분야에서 이해되는 의미를 갖는다.

[0042] *비경구:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 일반적으로 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하는 그의 기술 분야에서 이해되는 의미를 가지며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0043] *부분 불포화된:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화된"은 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하고자 하지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하고자 하는 것은 아니다.

[0044] *제약 조성물:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체와 함께 제형화된 활성제를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 활성제는 관련 집단에 투여되는 경우 통계적으로 유의한, 소정 치료 효과의 달성 확률을 나타내는 치료 요법에서의 투여에 적절한 양의 단위 용량으로 존재한다. 일부 실시

형태에서, 제약 조성물은 다음을 위한 것으로 수정된 것을 비롯하여 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위한 것으로 특별히 제형화 될 수 있다: 예를 들어, 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 협측, 설하, 및 전신 흡수용으로 표적화된 것, 볼루스, 산제, 과립, 혀에의 적용을 위한 페이스트와 같은 경구 투여용; 예를 들어, 살균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제형으로서, 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여용; 예를 들어, 피부, 폐 또는 구강에 적용되는 크림, 연고 또는 제어 방출 패치 또는 스프레이로서의 국소 적용용; 예를 들어 페서리, 크림 또는 폼으로서의 질내 또는 직장내 투여용; 설하 투여용; 눈 투여용; 경피 투여용; 또는 비강, 폐 및 다른 점막 표면 투여용.

[0045] *제약상 허용가능한:* 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한"이라는 어구는 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0046] *제약상 허용가능한 담체:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 하나의 기관, 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 대상 화합물을 운반 또는 수송하는 데 관여하는 제약상 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 제약상 허용가능한 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말형 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무발열원 물; 등장 염수; 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리언하이드라이드; 및 제약 제형에 이용되는 다른 비독성 상용성 물질.

[0047] *제약상 허용가능한 염:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 의약품 맥락에서 사용하기에 적절한 화합물의 염, 즉, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 더 하등한 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용가능한 염은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 제약상 허용가능한 염을 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)]에서 상세하게 기술하고 있다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산에 의해 형성되거나 또는 이온 교환과 같은 본 기술 분야에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염인 비독성 산 부가염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, *p*-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 이상의 산성 기, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 제약상 허용가능한 염은 알칼리, 알칼리 토금속, 또는 암모늄(예를 들어, $N(R)_3$의 암모늄 염(여기서, 각각의 R은 독립적으로 정의되며, 본 발명에 기술되어 있음)) 염이다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 소듐 염이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 포타슘 염이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 칼슘 염이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은, 적절한 경우, 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성되는 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 초과의 산 기를 포함하고, 예를 들어 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 산성 기를 포함 할 수 있다(예를 들어, 천연 포스페이트 연결 및/또는 변형 뉴클레오티드간 연결에서). 일부 실시 형태에서, 이러한

화합물의 제약상 허용가능한 염, 또는 일반적으로 염은 동일하거나 상이할 수 있는 2개 이상의 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염(또는 일반적으로, 염)에서, 산성 기에서의 모든 이온화가능 수소는 양이온으로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 제공된 올리고뉴클레오티드의 소듐 염이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 제공된 올리고뉴클레오티드의 소듐 염이며, 여기서, 각각의 산성 포스페이트 기는 염 형태(모두 소듐 염)로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 제공된 올리고뉴클레오티드의 칼슘 염이다.

[0048] *보호기:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보호기"는 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[*Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3*rd* edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기술된 것을 포함하는데, 상기 문헌 전체는 본원에 참고로 포함된다. 문헌[Nucleic Acid Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/2012](제2장 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 화학을 위하여 특별히 수정된 보호기가 또한 포함된다. 적합한 아미노-보호기는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바만트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티옥산틸)]메틸 카르바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트(Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트(Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸 카르바메이트(Bpoc), 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트(*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트(Pyoc), 2-(*N*,*N*-디시클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, *t*-부틸 카르바메이트(BOC), 1-아다만틸 카르바메이트(Adoc), 비닐 카르바메이트(Voc), 알릴 카르바메이트(Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트(Ipaoc), 신나밀 카르바메이트(Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, *N*-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트(Cbz), *p*-메톡시벤질 카르바메이트(Moz), *p*-니토벤질 카르바메이트, *p*-브로모벤질 카르바메이트, *p*-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술피닐벤질 카르바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(*p*-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트(Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트(Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트(Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카르바메이트, *p*-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트(Tcroc), *m*-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, *o*-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸 카르바메이트, 페노티아지닐-(10)-카르보닐 유도체, *N'*-*p*-톨루엔술포닐아미노카르보닐 유도체, *N'*-페닐아미노티오카르보닐 유도체, *t*-아밀 카르바메이트, *S*-벤질 티오카르바메이트, *p*-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, *p*-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시카르보닐비닐 카르바메이트, *o*-(*N*,*N*-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(*N*,*N*-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-요오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, *p*-(*p'*-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-*t*-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, *p*-페닐벤즈아미드, *o*-니토페닐아세트아미드, *o*-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (*N'*-디티오벤질옥시카르보닐아미노)아세트아미드, 3-(*p*-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(*o*-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, *o*-니트로신나미드, *N*-아세틸메티오닌 유도체, *o*-니트로벤즈아미드, *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-디티아숙신이미드(Dts), *N*-2,3-디페닐말레이미드, *N*-2,5-디메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴

아민, *N*-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), *N*-3-아세톡시프로필아민, *N*-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, *N*-벤질아민, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-디벤조수베릴아민, *N*-트리페닐메틸아민(Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민(MMTr), *N*-9-페닐플루오레닐아민(PhF), *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, *N*-페로세닐메틸아미노(Fcm), *N*-2-피콜릴아미노 *N'*-옥시드, *N*-1,1-디메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-*p*-메톡시벤질리덴아민, *N*-디페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, *N*-(*N',N'*-디메틸아미노메틸렌)아민, *N,N'*-이소프로필리덴디아민, *N*-*p*-니트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, *N*-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-시클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, *N*-보란 유도체, *N*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 텅스텐)카르보닐]아민, *N*-구리 킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-니트로아민, *N*-니트로소아민, 아민 *N*-옥시드, 디페닐포스핀아미드(Dpp), 디메틸티오포스핀아미드(Mpt), 디페닐티오포스핀아미드(Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, *o*-니트로벤젠술펜아미드(Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 3-니트로피리딘술펜아미드(Npys), *p*-톨루엔술폰아미드(Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6,-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드(Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드(Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드(Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드(Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드(Pmc), 메탄술폰아미드(Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드(SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드(DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드, 및 페나실술폰아미드를 포함한다.

[0049] 적합하게 보호된 카르복실산은 추가로 실릴-, 알킬-, 알케닐-, 아릴-, 및 아릴알킬-보호된 카르복실산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적합한 실릴 기의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴 등을 포함한다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 테트라히드로피란-2-일을 포함한다. 적합한 알케닐 기의 예는 알릴을 포함한다. 적합한 아릴 기의 예는 선택적으로 치환된 페닐, 바이페닐, 또는 나프틸을 포함한다. 적합한 아릴알킬 기의 예는 선택적으로 치환된 벤질(예를 들어, p-메톡시벤질(MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질), 및 2- 및 4-피콜릴을 포함한다.

[0050] 적합한 히드록실 보호기는 메틸, 메톡실메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), *t*-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), *p*-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(*p*-AOM), 과이어콜메틸(GUM), *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라히드로피라닐(THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐(MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, *t*-부틸, 알릴, *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, *p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, *p*-니트로벤질, *p*-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, *p*-시아노벤질, *p*-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥시도, 디페닐메틸, *p,p'*-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, *p*-메톡시페닐디페닐메틸, 디(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4''-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 디메틸이소프로필실릴(IPDMS), 디에틸이소프로필실릴(DEIPS), 디메틸택실실릴, *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS), *t*-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-*p*-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴(DPMS), *t*-부틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, *p*-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트(레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트(Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트(Troc),

2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트(TMSEC), 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트(Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트(Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 *p*-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 *p*-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 *o*-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 *p*-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 *S*-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프트틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (*E*)-2-메틸-2-부테노에이트, *o*-(메톡시카르보닐)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 *N,N,N',N'*-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 *N*-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술페네이트, 술페이트, 메탄술포네이트(메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트(Ts)를 포함한다. 1,2- 또는 1,3-디올의 보호를 위하여, 보호기는 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, 1-*t*-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, (4-메톡시페닐)에틸리덴 아세탈, 2,2,2-트리클로로에틸리덴 아세탈, 아세토니드, 시클로펜틸리덴 케탈, 시클로헥실리덴 케탈, 시클로헵틸리덴 케탈, 벤질리덴 아세탈, *p*-메톡시벤질리덴 아세탈, 2,4-디메톡시벤질리덴 케탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈, 2-니트로벤질리덴 아세탈, 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 디메톡시메틸렌 오르토 에스테르, 1-메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, 1-에톡시에틸리딘 오르토 에스테르, 1,2-디메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, α-메톡시벤질리덴 오르토 에스테르, 1-(*N,N*-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(*N,N'*-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴 오르토 에스테르, 디-*t*-부틸실릴렌 기(DTBS), 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴) 유도체(TIPDS), 테트라-*t*-부톡시디실록산-1,3-디일리덴 유도체(TBDS), 환형 카르보네이트, 환형 보로네이트, 에틸 보로네이트, 및 페닐 보로네이트를 포함한다.

[0051] 일부 실시 형태에서, 히드록실 보호기는 아세틸, t-부틸, t부톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-트리메틸실릴에틸, p-클로로페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, 벤조일, p-페닐벤조일, 2,6-디클로로벤질, 디페닐메틸, p-니트로벤질, 트리페닐메틸 (트리틸), 4,4'-디메톡시트리틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리페닐실릴, 트리이소프로필실릴, 벤조일포르메이트, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리피우오로아세틸, 피발로일, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, 트리틸, 모노메톡시트리틸(MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr) 및 4,4',4''-트리메톡시트리틸(TMTr), 2-시아노에틸(CE 또는 Cne), 2-(트리메틸실릴)에틸(TSE), 2-(2-니트로페닐)에틸, 2-(4-시아노페닐)에틸 2-(4-니트로페닐)에틸(NPE), 2-(4-니트로페닐술포닐)에틸, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 2-(2-니트로페닐)에틸, 부틸티오카르보닐, 4,4',4''-트리스(벤조일옥시)트리틸, 디페닐카르바모일, 레불리닐, 2-(디브로모메틸)벤조일(Dbmb), 2-(이소프로필티오메톡시메틸)벤조일(Ptmt), 9-페닐잔텐-9-일(pixyl) 또는 9-(p-메톡시페닐)잔틴-9-일(MOX)이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 히드록실 보호기는 독립적으로 아세틸, 벤질, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 및 4,4'-디메톡시트리틸로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 히드록실 보호기는 트리틸, 모노메톡시트리틸 및 4,4'-디메톡시트리틸 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 일부 실시 형태에서, 인 연결 보호기는 올리고뉴클레오티드 합성 전체에 걸쳐 인 연결(예를 들어, 뉴클레오티드간 연결)에 부착되어 있는 기이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 포스포로티오에이트 기의 황 원자에 부착된다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 뉴클레오티드간 포스포로티오에이트 연결의 산소 원자에 부착된다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 뉴클레오티드간 포스페이트 연결의 산소 원자에 부착된다. 일부 실시 형태에서 보호기는 2-시아노에틸(CE 또는 Cne), 2-트리메틸실릴에틸, 2-니트로에틸, 2-술포닐에틸, 메틸, 벤질, *o*-니트로벤질, 2-(*p*-니트로페닐)에틸(NPE 또는 Npe), 2-페닐에틸, 3-(*N*-*tert*-부틸카르복스아미도)-1-프로필, 4-옥소펜틸, 4-메틸티오-1-부틸, 2-시아노-1,1-디메틸에틸, 4-*N*-메틸아미노부틸, 3-(2-피리딜)-1-프로필, 2-[*N*-메틸-*N*-(2-피리딜)]아미노에틸, 2-(*N*-포르밀,*N*-메틸)아미노에틸, 또는 4-[*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노]부틸이다.

[0053] *샘플*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "샘플"은 특정 유기체 또는 이로부터 수득되는 물질이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 본원에 기술된 바와 같이, 관심 소스(source)로부터 수득되거나 유래되는 생물학적 샘플이다. 일부 실시 형태에서, 관심 소스는 유기체, 예컨대 동물 또는 인간을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 생물학적 조직 또는 유체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 골수; 혈액; 혈액 세포; 복수; 조직 또는 미세 바늘 생검 샘플; 세포 함유 체액; 유리 부유 핵산; 객담; 타액; 소변; 뇌척수액, 복막액; 흉막액; 대변; 림프; 부인과 체액; 피부 면봉; 질 면봉; 구강 면봉; 코 면봉; 세정액 또는 세척액, 예컨대 관

세척액 또는 기관지 폐포 세척액; 흡인물; 스크래핑; 골수 표본; 조직 생검 표본; 수술 검체; 대변, 다른 체액, 분비물 및/또는 배설물; 및/또는 이로부터의 세포 등이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 수득되는 세포이거나 상기 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심 소스로부터 직접적으로 수득되는 "일차 샘플"이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 생물학적 일차 샘플은 생검(예를 들어, 미세 바늘 흡인 또는 조직 생검), 수술, 체액(예를 들어, 혈액, 림프, 대변 등) 수집으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 수득된다. 일부 실시 형태에서, 문맥으로부터 명백한 바와 같이, 용어 "샘플"은 일차 샘플의 프로세싱에 의해(예를 들어, 일차 샘플의 하나 이상의 성분을 제거함으로써 및/또는 일차 샘플에 하나 이상의 제제를 첨가함으로써)하나 이상의 작용제를 하나 이상의 성분을 제거함으로써 및/또는 하나 이상의 작용제를 첨가함으로써) 수득되는 제조물을 지칭한다. 예를 들어, 반투과성 막을 이용한 여과. 이러한 "프로세싱된 샘플"은 예를 들어 샘플로부터 추출되거나 일차 샘플에 mRNA의 증폭 또는 역전사, 특정 성분의 단리 및/또는 정제 등과 같은 기술을 가함함으로써 수득되는 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 유기체이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 식물이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 동물이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 인간이다. 일부 실시 형태에서, 샘플은 인간 이외의 유기체다.

[0054] *대상체:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "테스트 대상체"는, 제공된 화합물 또는 조성물이 예를 들어, 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위하여 본 발명에 따라 투여되는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물(예를 들어, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류, 및 인간; 곤충류; 벌레 등) 및 식물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있고/있거나 이에 걸리기 쉬울 수 있다.

[0055] *실질적으로:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심있는 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체의 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 지칭한다. 제2 서열에 실질적으로 상보성 염기 서열은 제2 서열과 동일하지 않지만, 제2 서열과 대부분 동일하거나 또는 거의 동일하다. 게다가, 생물학 분야의 통상의 기술자는 생물학적 및 화학적 현상이 완료되는 경우가 거의 없고/없거나 완전성을 달성하거나 절대 결과를 달성 또는 회피하는 경우가 거의 없다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및/또는 화학적 현상에 내재된 완전성의 잠재적 결핍을 포착하기 위해 본원에 사용된다.

[0056] *앓고 있는*: 질환, 장애 및/또는 병태를 "앓고 있는" 개체는 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상이 진단되었고/되었거나 이를 나타낸다.

[0057] *걸리기 쉬운*: 질환, 장애 및/또는 병태에 "걸리기 쉬운" 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태의 발병 위험이 일반 대중 구성원보다 더 높은 개체이다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태를 갖는 성향이 있다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태가 진단된 적이 없을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태의 증상을 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태의 증상을 나타내지 않을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태가 발병할 것이다. 일부 실시 형태에서, 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체는 그 질환, 장애 및/또는 병태가 발병하지 않을 것이다.

[0058] *전신:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "전신 투여", "전신 투여되는", "말초 투여" 및 "말초 투여되는"은 화합물 또는 조성물이 수용자의 시스템에 들어가도록 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 지칭하는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다.

[0059] *치료제:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료제"는 대상체에게 투여되는 경우 치료 효과를 갖고/갖거나 원하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 경감, 개선, 완화, 억제, 예방, 발병 지연, 중증도 감소 및/또는 발생 감소에 사용될 수 있는 임의의 물질이다.

[0060] *치료적 유효량:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 치료 요법의 일부로서 투여되는 경우 원하는 생물학적 반응을 유발하는 물질(예를 들어, 치료제, 조성물 및/또는 제형)의 양을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 물질의 치료적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이것에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여되는 경우 그 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 진단, 예방 및/또는 발병 지연에 충분한 양이다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 물질의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 전달될 물질, 표적 세포 또는 조직 등과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위한 제형 중 화합물의 유효량은 그

질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 경감시키고/시키거나, 개선시키고/시키거나, 완화시키고/시키거나, 억제하고/하거나, 예방하고/하거나, 발병을 지연시키고/시키거나, 중증도를 감소시키고/시키거나 발생을 감소시키는 양이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 단회 용량으로 투여되며; 일부 실시 형태에서, 다회 단위 용량이 치료적 유효량 전달에 필요하다.

[0061] *치료하다:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료", 또는 "치료하는"은 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 부분적이거나 완전한 경감, 개선, 완화, 억제, 예방, 발병 지연, 중증도 감소 및/또는 발생 감소에 사용되는 임의의 방법을 지칭한다. 치료제는 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치료제는 예를 들어 질환, 장애 및/또는 병태와 관련된 병상의 발생 위험을 감소시키기 위해 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0062] *불포화된:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불포화된"은 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

[0063] *단위 용량*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "단위 용량"이라는 표현은 단회 용량으로서 및/또는 물리적으로 별개인 제약 조성물 단위로 투여되는 양을 지칭한다. 많은 실시 형태에서, 단위 용량은 활성제의 소정의 양을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 단위 용량은 활성제의 전체 단회 용량을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 하나 초과의 단위 용량을 투여하여 전체 단회 용량을 달성한다. 일부 실시 형태에서, 의도된 효과를 달성하기 위하여 다회 단위 용량의 투여가 필요하거나 필요할 것으로 예상된다. 단위 용량은 예를 들어, 소정의 양의 하나 이상의 치료제를 함유하는 소정 부피의 액체(예를 들어, 허용가능한 담체), 고체 형태의 소정량의 하나 이상의 치료제, 소정량의 하나 이상의 치료제를 포함하는 서방형 제형 또는 약물 전달 장치 등일 수 있다. 치료제(들)에 더하여 임의의 다양한 성분을 포함하는 제형에 단위 용량이 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 허용가능한 담체(예를 들어, 제약상 허용가능한 담체), 담체, 안정화제, 완충제, 방부제 등이 아래에 기술된 바와 같이 포함될 수 있다. 많은 실시 형태에서, 당업자라면, 특정 치료제의 적절한 총 일일 투여량은 일부 또는 복수의 단위 용량을 포함할 수 있고, 예를 들어 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시 형태에서, 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 이용되는 특정 활성 화합물의 활성; 이용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 이용되는 특정 활성 화합물의 투여 시간 및 배설 속도; 치료 지속 기간; 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물 및/또는 추가 치료제, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 요인을 비롯한 다양한 요인에 의존할 수 있다.

[0064] *야생형:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "야생형"은 (돌연변이, 병에 걸린, 변경된 등과 대조되는) "정상" 상태 또는 맥락에서 자연에서 발견되는 구조 및/또는 활성을 갖는 엔티티(entity)를 지칭하는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩티드가 종종 다수의 상이한 형태(예를 들어, 대립유전자)로 존재한다는 것을 이해할 것이다.

[0065] *핵산*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산"은 임의의 뉴클레오티드 및 이의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드(RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오티드(DNA) 중 어느 하나의 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 지칭한다. 이들 용어는 분자의 일차 구조를 지칭하며, 따라서 이중 가닥 및 단일 가닥 DNA, 및 이중 가닥 및 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이들 용어는 등가물로서 메틸화, 보호 및/또는 캡핑된 뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 변형된 뉴클레오티드 및/또는 변형된 폴리뉴클레오티드로부터 제조된 RNA 또는 DNA의 유사체를 포함한다. 상기 용어는 폴리- 또는 올리고-리보뉴클레오티드(RNA) 및 폴리- 또는 올리고-데옥시리보뉴클레오티드(DNA); 핵염기 및/또는 변형된 핵염기의 N-글리코시드 또는 C-글리코시드로부터 유도된 RNA 또는 DNA; 당 및/또는 변형된 당으로부터 유도된 핵산; 및 포스페이트 가교 및/또는 변형된 뉴클레오티드간 연결로부터 유도된 핵산을 포함한다. 상기 용어는 핵염기, 변형된 핵염기, 당, 변형된 당, 포스페이트 가교 또는 변형된 뉴클레오티드간 연결의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함한다. 예는 리보스 모이어티를 함유하는 핵산, 데옥시-리보스 모이어티를 함유하는 핵산, 리보스 및 데옥시리보스 모이어티 둘 다를 함유하는 핵산, 리보스 및 변형된 리보스 모이어티를 함유하는 핵산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 접두어 폴리-는 2 내지 약 10,000개의 뉴클레오티드 단량체 단위를 함유하는 핵산을 지칭하고, 접두어 올리고-는 2 내지 약 200개의 뉴클레오티드 단량체 단위를 함유하는 핵산을 지칭한다.

[0066] *뉴클레오티드:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "뉴클레오티드"는 핵염기, 당 및 하나 이상의 뉴클레오티드

간 연결로 이루어진 폴리뉴클레오티드의 단량체 단위를 지칭한다. 천연 발생 염기(구아닌(G), 아데닌(A), 시토신(C), 티민(T), 및 우라실(U))는 퓨린 또는 피리미딘의 유도체이지만, 천연 발생 및 천연 비-발생 염기 유사체도 포함됨이 이해되어야 한다. 천연 발생 당은 펜토스(오탄당) 데옥시리보스(이는 DNA를 형성함) 또는 리보스(이는 RNA를 형성함)이지만, 천연 발생 및 천연 비-발생 당 유사체도 포함됨이 이해되어야 한다. 뉴클레오티드는 뉴클레오티드간 연결을 통해 연결되어 핵산 또는 폴리뉴클레오티드를 형성한다. (포스페이트, 포스포로티오에이트, 보라노포스페이트 등과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는) 많은 뉴클레오티드간 연결이 당업계에 공지되어 있다. 인공 핵산은 PNAs(펩티드 핵산), 포스포트리에스테르, 포스포로티오네이트, H-포스포네이트, 포스포르아미데이트, 보라노포스페이트, 메틸포스포네이트, 포스포노아세테이트, 티오포스포노아세테이트 및 천연 핵산의 포스페이트 백본의 다른 변이체, 예컨대 본원에 기술된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 천연 뉴클레오티드는 천연 발생 염기, 당 및 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "뉴클레오티드"는 또한 변형된 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체와 같은, 천연 발생 또는 천연 비-발생 뉴클레오티드 대신에 사용되는 구조적 유사체를 포함한다.

[0067] *변형된 뉴클레오티드:* 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 천연 뉴클레오티드와 구조적으로 상이하지만 천연 뉴클레오티드의 하나 이상의 기능을 수행할 수 있는 임의의 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 당, 염기 및/또는 뉴클레오티드간 연결에서의 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 변형된 당, 변형된 핵염기 및/또는 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 뉴클레오티드의 하나 이상의 기능이 가능하며, 예를 들어, 적어도 상보성 염기 서열을 포함하는 핵산에 대하여 염기쌍을 형성할 수 있는 중합체에서의 서브유닛을 형성할 수 있다.

[0068] *유사체:* 용어 "유사체"는 기준 화학적 모이어티 또는 모이어티 클래스와 구조적으로 상이하지만 이러한 기준 화학적 모이어티 또는 모이어티 클래스의 적어도 하나의 기능을 수행할 수 있는 임의의 화학적 모이어티를 포함한다. 비제한적인 예로서, 뉴클레오티드 유사체는 뉴클레오티드와 구조적으로 상이하지만 뉴클레오티드의 하나 이상의 기능을 수행하고; 핵염기 유사체는 핵염기와 구조적으로 상이하지만 핵염기의 하나 이상의 기능을 수행하고; 기타 등등이다.

[0069] *뉴클레오시드*: 용어 "뉴클레오시드"는 핵염기 또는 변형된 핵염기가 당 또는 변형된 당에 공유 결합된 모이어티를 지칭한다.

[0070] *변형된 뉴클레오시드:* 용어 "변형된 뉴클레오시드"는 천연 뉴클레오시드로부터 유도되거나 화학적으로 유사하지만, 천연 뉴클레오시드와 구별되는 화학적 변형을 포함하는 모이어티를 지칭한다. 변형된 뉴클레오시드의 비제한적인 예는 염기 및/또는 당에서의 변형을 포함하는 것을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드의 비제한적인 예는 당에서의 2' 변형을 갖는 것을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드의 비제한적인 예는 또한 비염기성 뉴클레오시드(이는 핵염기가 결여됨)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 뉴클레오시드의 하나 이상의 기능이 가능하며, 예를 들어, 적어도 상보성 염기 서열을 포함하는 핵산에 대하여 염기쌍을 형성할 수 있는 중합체에서의 모이어티를 형성할 수 있다.

[0071] *뉴클레오시드 유사체:* 용어 "뉴클레오시드 유사체"는 천연 뉴클레오시드와 화학적으로 구별되지만 뉴클레오시드의 하나 이상의 기능을 수행할 수 있는 화학적 모이어티를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 유사체는 당 유사체 및/또는 핵염기 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 뉴클레오시드의 하나 이상의 기능이 가능하며, 예를 들어, 상보성 염기 서열을 포함하는 핵산에 대하여 염기쌍을 형성할 수 있는 중합체에서의 모이어티를 형성할 수 있다.

[0072] *당:* 용어 "당"은 폐쇄 및/또는 개방 형태의 단당류 또는 다당류를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 당은 단당류이다. 일부 실시 형태에서, 당은 다당류이다. 당은 리보스, 데옥시리보스, 펜토푸라노스, 펜토피라노스 및 헥소피라노스 모이어티를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "당"은 또한 통상적인 당 분자 대신 사용되는 구조적 유사체, 예컨대 글리콜(이의 중합체는 핵산 유사체의 백본을 형성함), 글리콜 핵산("GNA") 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "당"은 또한 천연 발생 또는 천연 비-발생 뉴클레오티드 대신 사용되는 구조적 유사체, 예컨대 변형된 당 및 뉴클레오티드 당을 포함한다.

[0073] *변형된 당*: 용어 "변형된 당"은 당을 대체할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 변형된 당은 당의 공간적 배열, 전자적 특성 또는 다른 물리화학적 특성을 모방한다.

[0074] *핵염기*: 용어 "핵염기"는 서열 특이적 방식으로 하나의 핵산 가닥을 또 다른 상보성 가닥에 결합시키는 수소 결합에 관여하는 핵산 부분을 지칭한다. 가장 일반적인 천연 발생 핵염기는 아데닌(A), 구아닌(G), 우라실(U), 시

토신(C), 및 티민(T)이다. 일부 실시 형태에서, 천연 발생 핵염기는 변형된 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신, 또는 티민이다. 일부 실시 형태에서, 천연 발생 핵염기는 메틸화 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신, 또는 티민이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 "변형된 핵염기", 예를 들어 아데닌(A), 구아닌(G), 우라실(U), 시토신(C), 및 티민 (T) 이외의 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 메틸화 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신, 또는 티민이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 핵염기의 공간적 배열, 전자적 특성 또는 몇몇의 다른 물리화학적 특성을 모방하며, 서열 특이적 방식으로 하나의 핵산 가닥을 또 다른 것에 결합시키는 수소 결합의 특성을 보유한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 용융 거동, 세포내 효소에 의한 인식 또는 올리고뉴클레오티드 듀플렉스의 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 모든 5가지 천연 발생 염기(우라실, 티민, 아데닌, 시토신 또는 구아닌)와 쌍을 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵염기"는 또한 변형된 핵염기 및 핵염기 유사체와 같은, 천연 발생 또는 천연 비-발생 핵염기 대신에 사용되는 구조적 유사체를 포함한다.

[0075] *변형된 핵염기:* 용어 "변형된 핵염기", "변형된 염기" 등은 핵염기와 화학적으로 구별되지만 핵염기의 하나 이상의 기능을 수행할 수 있는 화학적 모이어티를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 변형을 포함하는 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 핵염기의 하나 이상의 기능이 가능하며, 예를 들어, 적어도 상보성 염기 서열을 포함하는 핵산에 대하여 염기쌍을 형성할 수 있는 중합체에서의 모이어티를 형성할 수 있다.

[0076] *차단기*: 용어 "차단기"는 작용기의 반응성을 차폐하는 기를 지칭한다. 작용기는 차단기의 제거에 의해 후속적으로 탈차폐될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 차단기는 보호기이다.

[0077] *모이어티*: 용어 "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 매립되거나 분자에 부착된 화학적 엔티티로 인식된다.

[0078] *고체 지지체*: 용어 "고체 지지체"는 핵산의 합성을 가능하게 하는 임의의 지지체를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 상기 용어는 유리 또는 중합체를 지칭하며, 이는 핵산을 합성하기 위해 수행되는 반응 단계에서 이용되는 매질에 불용성이고, 반응성 기를 포함하도록 유도체화된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 고도 가교 폴리스티렌(HCP) 또는 제어 공극 유리(CPG)이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 제어 공극 유리(CPG)이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 제어 공극 유리(CPG)와 고도 가교 폴리스티렌(HCP)의 하이브리드 지지체이다.

[0079] *상동성*: "상동성" 또는 "동일성" 또는 "유사성"은 두 핵산 분자 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 상동성 및 동일성은 각각 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각각의 서열에서의 위치의 비교에 의해 결정될 수 있다. 비교되는 서열들에서의 동등한 위치가 동일한 염기에 의해 점유된다면, 분자는 그 위치에서 동일하며; 동등한 부위가 동일하거나 유사한 핵산 잔기(예를 들어, 입체적 및/또는 전자적 성질이 유사함)에 의해 점유된다면, 분자는 그 위치에서 상동성인(유사한) 것으로 지칭될 수 있다. 상동성/유사성 또는 동일성의 백분율로서의 표현은 비교되는 서열들에 의해 공유되는 위치에서의 동일하거나 유사한 핵산의 수의 함수를 지칭한다. "비관련된" 또는 "비상동성인" 서열은 본원에 기술된 서열과 40% 미만의 동일성, 35% 미만의 동일성, 30% 미만의 동일성 또는 25% 미만의 동일성을 공유한다. 두 서열을 비교할 때, 잔기(아미노산 또는 핵산)의 부재 또는 가외의 잔기의 존재는 또한 동일성 및 상동성/유사성을 감소시킨다.

[0080] 일부 실시 형태에서, 용어 "상동성"은 유사한 기능 또는 모티프를 갖는 유전자의 확인에 사용되는 서열 유사성의 수학적 기반 비교를 설명한다. 본원에 기술된 핵산 서열들은 예를 들어 다른 패밀리 구성원, 관련 서열 또는 상동체를 확인하기 위해 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et* al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2. 0)을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BLAST 뉴클레오티드 검색은 NBLAST 프로그램, 스코어=100, 단어길이=12를 이용하여 수행하여 본 발명의 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오티드 서열을 수득할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 비교 목적으로 갭 정렬을 얻기 위해 Gapped BLAST를 활용할 수 있으며, 이는 문헌[Altschul *et* al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17): 3389-3402]에 기술된 바와 같다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 이용하는 경우, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 BLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다(www.ncbi.nlm.nih.gov 참조).

[0081] *동일성*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "동일성"은 둘 이상의 서열을 정렬하여 서열 매칭을 최대화하는 경우(즉, 갭 및 삽입을 고려함) 상기 서열들에서의 상응하는 위치에서의 동일한 뉴클레오티드 잔기의 백분율을 의미한다. 동일성은 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988]; 문헌[Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic

Press, New York, 1993]; 문헌[Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994]; 문헌[Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987]; 및 문헌[Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991]; 및 문헌[Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988)]에 기술된 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 공지된 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 동일성을 결정하는 방법은 테스트된 서열들 사이에서 가장 큰 매칭을 제공하도록 설계된다. 게다가, 동일성을 결정하는 방법은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에 체계화되어 있다. 두 서열 사이의 동일성을 결정하기 위한 컴퓨터 프로그램 방법은 GCG 프로그램 패키지(문헌[Devereux, J., *et* al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)]), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(문헌[Altschul, S. F. *et* al., J. Molec. Biol. 215: 403-410 (1990)] 및 문헌[Altschul *et* al. Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997)])을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 기타 출처로부터 공개적으로 이용가능하다(문헌[BLAST Manual, Altschul, S., *et* al., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894]; 문헌[Altschul, S., *et* al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)]. 또한, 잘 알려진 스미스 워터맨(Smith Waterman) 알고리즘을 이용하여 동일성을 결정할 수 있다.

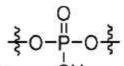
[0082] *올리고뉴클레오티드:* 용어 "올리고뉴클레오티드"는 뉴클레오티드의 중합체 또는 올리고머를 지칭하며, 천연 및 비-천연 핵염기, 당, 및 뉴클레오티드간 연결의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0083] 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 이중 가닥 영역(단일 가닥 올리고뉴클레오티드의 두 부분에 의해 형성됨)을 가질 수 있고, 2개의 올리고뉴클레오티드 사슬을 포함하는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 상기 두 올리고뉴클레오티드 사슬이 서로 상보성이 아닌 영역에서 단일 가닥 영역을 가질 수 있다. 예시적인 올리고뉴클레오티드는 구조 유전자, 제어 및 종결 영역을 포함하는 유전자, 바이러스 또는 플라스미드 DNA와 같은 자기 복제 시스템, 단일 가닥 및 이중 가닥 RNAi 에이전트 및 기타 RNA 간섭 시약(RNAi 에이전트 또는 iRNA 에이전트), shRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임, 마이크로RNA, 마이크로RNA 모방체, 수퍼미르(supermir), 압타머(aptamer), 안티미르(antimir), 안타고미르(antagomir), U1 어댑터(adaptor), 트리플렉스-형성 올리고뉴클레오티드, G-쿼드루플렉스 올리고뉴클레오티드, RNA 활성자, 면역자극 올리고뉴클레오티드 및 데코이(decoy) 올리고뉴클레오티드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0084] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 임의의 다양한 길이의 것일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 2 내지 약 200개의 뉴클레오티드의 범위일 수 있다. 다양한 관련 실시 형태에서, 단일 가닥, 이중 가닥 및 삼중 가닥 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 4 내지 약 10개의 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 50개의 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드, 또는 길이가 약 20 내지 약 30개의 뉴클레오티드의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 9 내지 약 39개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 4개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 5개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 6개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 7개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 8개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 9개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 11개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 15개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 18개의 뉴클레오티드인 상보성 가닥들의 듀플렉스이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 21개의 뉴클레오티드인 상보성 가닥들의 듀플렉스이다. 일부 실시 형태에서, 길이에서 카운트되는 각각의 뉴클레오티드는 독립적으로, 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실로부터 선택되는 선택적 치환 핵염기를 포함한다.

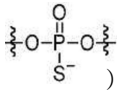
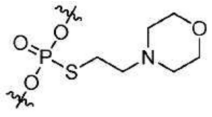
[0085] *뉴클레오티드간 연결:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "뉴클레오티드간 연결"은 일반적으로, 올리고뉴클레오티드 또는 핵산의 뉴클레오시드 단위들을 연결시키는 연결을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포디에스테르 연결이며, 이는 천연 발생 DNA 및 RNA 분자에서 발견되는 바와 같다(천연 포스페이트 연결). 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에

서, 뉴클레오티드간 연결은 "변형된 뉴클레오티드간 연결"이며, 여기서, 포스포디에스테르 연결의 각각의 산소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 유기 또는 무기 모이어티로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 이러한 유기 또는 무기 모이어티는 =S, =Se, =NR', -SR', -SeR', $-N(R')_2$, $B(R')_3$, -S-, -Se-, 및 -N(R')-로부터 선택되지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 본 발명에 정의되고 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포트리에스테르 연결, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결



), 또는 변형된 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 예를 들어 PNA(펩티드 핵산) 또는 PMO(포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머) 연결 중 하나이다. 당업자는 뉴클레오티드간 연결이 연결에서의 산 또는 염기 모이어티의 존재로 인해 주어진 pH에서 음이온 또는 양이온으로 존재할 수 있음을 이해한다.

[0086] 변형된 뉴클레오티드간 연결의 비제한적인 예로는 WO 2017/210647에 기술된 바와 같이 s, s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14, s15, s16, s17 및 s18로 표기되는 변형된 뉴클레오티드간 연결이 있다.

[0087] 예를 들어, (*Rp*, *Sp*)-ATsCs1GA는 1) T와 C 사이에 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결(); 및 2) C와 G 사이에  의 구조를 갖는 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 올리고뉴클레오티드 서열에 선행하는 *Rp*/*Sp* 표기는 올리고뉴클레오티드 서열의 5'에서 3'로 순차적으로 뉴클레오티드간 연결들에서의 키랄 연결 인 원자의 배열을 설명한다. 예를 들어, (*Rp*, *Sp*)-ATsCs1GA에서, T와 C 사이의 "s" 연결에서의 인은 *Rp* 배열을 가지며, C와 G 사이의 "s1" 연결에서의 인은 *Sp* 배열을 갖는다. 일부 실시 형태에서, "전부-(*Rp*)" 또는 "전부-(*Sp*)"는 올리고뉴클레오티드에서의 모든 키랄 연결 인 원자가 각각 동일한 *Rp* 또는 *Sp* 배열을 가짐을 나타내는 데 사용된다.

[0088] *올리고뉴클레오티드 유형:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "올리고뉴클레오티드 유형"은 특정 염기 서열, 백본 연결 패턴(즉, 뉴클레오티드간 연결 유형, 예를 들어 포스페이트, 포스포로티오에이트 등의 패턴), 백본 키랄 중심의 패턴(즉, 결합 인 입체화학의 패턴(*Rp*/*Sp*), 및 백본 인 변형의 패턴(예를 들어, 화학식 I에서 "-XLR^1" 기의 패턴)을 갖는 올리고뉴클레오티드를 정의하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 공통 표기 "유형"의 올리고뉴클레오티드는 서로 구조적으로 동일하다.

[0089] 당업자는 본 발명의 합성 방법이 올리고뉴클레오티드 가닥의 합성 동안 어느 정도의 제어를 제공하여 올리고뉴클레오티드 가닥의 각각의 뉴클레오티드 단위가 연결 인에서의 특정 입체화학 및/또는 연결 인에서의 특정 변형 및/또는 특정 염기 및/또는 특정 당을 갖도록 미리 설계되고/되거나 선택될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 연결 인에서 입체중심들의 특정 조합을 갖도록 미리 설계되고/되거나 선택된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 연결 인에서 변형들의 특정 조합을 갖도록 설계되고/되거나 결정된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 염기들의 특정 조합을 갖도록 설계되고/되거나 선택된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 상기 구조적 특징들 중 하나 이상의 특정 조합을 갖도록 설계되고/되거나 선택된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드 분자를 포함하거나 이로 이루어진 조성물(예를 들어, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물)을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 모든 분자는 동일한 유형의 것이다(즉, 서로 구조적으로 동일하다). 그러나 많은 실시 형태에서, 제공된 조성물은 상이한 유형의 복수의 올리고뉴클레오티드를 전형적으로 소정의 상대적인 양으로 포함한다.

[0090] *키랄 제어:* 본원에서 사용되는 바와 같이, "키랄 제어"는 올리고뉴클레오티드 내의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 키랄 연결 인의 입체화학적 지정의 제어를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 제어는 올리고뉴클레오티드의 당 및 염기 모이어티가 부재하는 키랄 요소를 통해 달성되며, 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제어는 본 발명에 예시되는 바와 같이 올리고뉴클레오티드 제조 동안의 하나 이상의 키랄 보조자의 사용을 통해 달성되는데, 상기 키랄 보조자는 종종 올리고뉴클레오티드 제조 동안 사용되는 키랄 포스포르아미다이트의 일부이다. 키랄 제어와 대조적으로, 당업자는 키랄 보조자를 사용하지 않는 종래의 올리고뉴클레오티드 합성이 키랄 뉴클레오티드간 연결을 형성하는 데 사용되는 경우 이러한 종래의 올리고뉴클레오티드 합성은 키랄 뉴클레오티드간 연결에

서 입체화학을 제어할 수 없음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 각각의 키랄 연결 인의 입체화학적 지정이 제어된다.

[0091] *키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물", "키랄 제어 핵산 조성물" 등은 1) 공통 염기 서열, 2) 공통 백본 연결 패턴, 및 3) 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)를 포함하는 조성물을 지칭하며, 여기서, 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일한 입체화학을 공유한다(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(이의 키랄 연결 인은 조성물에서, 비-키랄 제어 뉴클레오티드간 연결로서의 무작위 *Rp* 및 *Sp* 조합이 아닌, *Rp* 또는 *Sp*임)). 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물 중 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)의 수준은 (예를 들어, 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 입체선택적으로 형성하기 위해 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 제조를 통해) 미리 결정/제어된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 1%~100%(예를 들어, 약 5%~100%, 10%~100%, 20%~100%, 30%~100%, 40%~100%, 50%~100%, 60%~100%, 70%~100%, 80~100%, 90~100%, 95~100%, 50%~90%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 올리고뉴클레오티드를 공유하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 1%~100%(예를 들어, 약 5%~100%, 10%~100%, 20%~100%, 30%~100%, 40%~100%, 50%~100%, 60%~100%, 70%~100%, 80~100%, 90~100%, 95~100%, 50%~90%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 소정 수준은 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 (예를 들어, 복수의 올리고뉴클레오티드의 또는 올리고뉴클레오티드 유형의) 공통 염기 서열을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 공통 염기 서열, 공통 염기 변형 패턴, 공통 당 변형 패턴, 공통 뉴클레오티드간 연결 유형 패턴, 및/또는 공통 뉴클레오티드간 연결 변형 패턴을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 1%~100%(예를 들어, 약 5%~100%, 10%~100%, 20%~100%, 30%~100%, 40%~100%, 50%~100%, 60%~100%, 70%~100%, 80~100%, 90~100%, 95~100%, 50%~90%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 약 1~50(예를 들어, 약 1~10, 1~20, 5~10, 5~20, 10~15, 10~20, 10~25, 10~30, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20)개의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 약 1%~100%(예를 들어, 약 5%~100%, 10%~100%, 20%~100%, 30%~100%, 40%~100%, 50%~100%, 60%~100%, 70%~100%, 80~100%, 90~100%, 95~100%, 50%~90%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%, 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%)의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이며, 조성물은 완전히 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 모든 키랄 뉴클레오티드간 연결이 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결인 것은 아니며, 조성물은 부분적으로 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 비-무작위 또는 제어된 수준의 개별 올리고뉴클레오티드 또는 핵산들의 유형들을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 하나의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 하나 초과의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 다수의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들의 조성물이며, 이 조성물은 비-무작위 또는 제어된 수준의, 상기 올리고뉴클레오티드 유형의 복수의 올리고뉴클레오티드들을 포함한다.

[0092] *키랄적으로 순수한*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "키랄적으로 순수한"은 올리고뉴클레오티드 또는 이의 조성물을 설명하는 데 사용되며, 여기서, 모든 또는 거의 모든(나머지는 불순물임) 올리고뉴클레오티드 분자는 결합 인 원자와 관련하여 단일 부분입체 이성질체 형태로 존재한다.

[0093] *미리 결정된:* 미리 결정된(또는 미리-결정된)이라는 것은, 예를 들어 무작위로 일어나는, 무작위의, 또는 제어 없이 달성되는 것과는 대조적으로, 고의로 선택되거나 비-무작위이거나 제어됨을 의미한다. 당업자라면, 본 명세서를 읽고서 본 개시 내용이 특정 화학 및/또는 입체화학 특징을 선택하여 올리고뉴클레오티드 조성물 내에 포함시키는 것을 가능하게 하는 기술을 제공하며, 추가로 이러한 화학 및/또는 입체화학 특징을 갖는 올리고뉴클레오티드 조성물의 제어된 제조를 가능하게 함을 이해할 것이다. 이러한 제공된 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 "미리 결정된" 것이다. 특정 올리고뉴클레오티드를 함유할 수 있는 조성물은 특정 화학 및/또는 입체화학 특징을 의도적으로 생성하도록 제어되는 것이 아닌 공정을 통해 우연히 생성되었기 때문에 "미리 결정된" 조성물이 아니다. 일부 실시 형태에서, 미리 결정된 조성물은 의도적으로 재생될 수 있는 조성물이다(예를 들어, 제어된 공정의 반복을 통해). 일부 실시 형태에서, 조성물 중 미리 결정된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드는 조성물 중 복수의 올리고뉴클레오티드의 절대적인 양 및/또는 상대적인 양(비, 백분율 등)이 제어됨을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 조성물 중 미리 결정된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 제조를 통하여 달성된다.

[0094] *연결 인*: 본원에 정의된 바와 같이, 어구 "연결 인"은 언급된 특정 인 원자가 뉴클레오티드간 연결에 존재하는 인 원자임을 나타내는 데 사용되며, 상기 인 원자는 천연 발생 DNA 및 RNA에서 나타나는 포스포디에스테르 뉴클레오티드간 연결의 인 원자에 상응한다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 변형된 뉴클레오티드간 연결에 존재하며, 여기서, 포스포디에스테르 연결의 각각의 산소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 유기 또는 무기 모이어티로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 화학식 I의 P이다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 키랄 원자이다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 비키랄 원자이다.

[0095] *P-변형:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "P-변형"은 입체화학적 변형 이외의 연결 인에서의 임의의 변형을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, P-변형은 연결 인에 공유적으로 부착된 펜던트 모이어티의 부가, 치환 또는 제거를 포함한다. 일부 실시 형태에서, "P-변형"은 -X-L-R^1이며, 여기서, 각각의 X, L 및 R^1은 독립적으로 본 발명에 정의되고 기술된 바와 같다.

[0096] *블록머:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "블록머"는 각각의 개별 뉴클레오티드 단위를 특성화하는 구조 특징의 패턴이 뉴클레오티드간 인 연결에서 공통 구조 특징을 공유하는 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위의 존재를 특징으로 하는 올리고뉴클레오티드 가닥을 지칭한다. 공통 구조 특징은 연결 인에서의 공통 입체화학 또는 연결 인에서의 공통 변형을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 인 연결에서 공통 구조 특징을 공유하는 상기 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 "블록"으로 지칭된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 블록머이다.

[0097] 일부 실시 형태에서, 블록머는 "입체블록머"이고, 예를 들어, 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖는다. 이러한 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 "입체블록"을 형성한다.

[0098] 일부 실시 형태에서, 블록머는 "P-변형 블록머"이고, 예를 들어, 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 변형을 갖는다. 이러한 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 "P-변형 블록"을 형성한다. 예를 들어, (*R*p, *S*p)-ATsCsGA는 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위, Ts 및 Cs가 동일한 P-변형을 갖기 때문에(즉, 이들 둘 다 포스포로티오에이트 디에스테르이기 때문에) P-변형 블록머이다. (*R*p, *S*p)-ATsCsGA의 상기 올리고뉴클레오티드에서, TsCs는 블록을 형성하며, 이것은 P-변형 블록이다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 블록머는 "연결 블록머"이고, 예를 들어, 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서의 동일한 변형 및 동일한 입체화학을 갖는다. 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 "연결 블록"을 형성한다. 예를 들어, (*R*p, *R*p)-ATsCsGA는 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드 단위, Ts 및 Cs가 동일한 입체화학(둘 다 *R*p) 및 P-변형(둘 다 포스포로티오에이트)을 갖기 때문에 연결 블록머이다. (*R*p, *R*p)-ATsCsGA의 상기 올리고뉴클레오티드에서, TsCs는 블록을 형성하며, 이것은 연결 블록이다.

[0100] 일부 실시 형태에서, 블록머는 입체블록, P-변형 블록 및 연결 블록으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 블록을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 블록머는 하나의 블록에 대하여 입체블록머이고/이거나, 또 다른 블록에 대하여 P-변형 블록머이고/이거나, 또 다른 블록에 대하여 연결 블록머이다.

[0101] *알트머:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알트머"는 올리고뉴클레티드 가닥으로서, 각각의 개별 뉴클레오티드 단위를 특성화하는 구조 특징의 패턴이 다음을 특징으로 하는, 올리고 뉴클레오티드 가닥을 지칭한다: 올리고뉴클레오티드 가닥의 2개의 연속적인 뉴클레오티드 단위가 뉴클레오티드간 인 연결에서 특정 구조 특징을 공유하지 않음. 일부 실시 형태에서, 알트머는 반복 패턴을 포함하도록 설계된다. 일부 실시 형태에서, 알트머는

반복 패턴을 포함하지 않도록 설계된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 알트머이다.

[0102] 일부 실시 형태에서, 알트머는 "입체알트머"이고, 예를 들어, 2개의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖지 않는다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 알트머는 "P-변형 알트머"이고, 예를 들어, 2개의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 변형을 갖지 않는다. 예를 들어, 각각의 연결 인이 서로 상이한 P-변형을 갖는 전부-(Sp)-CAs1GsT.

[0104] 일부 실시 형태에서, 알트머는 "연결 알트머"이고, 예를 들어, 2개의 연속적인 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서의 동일한 입체화학을 갖지 않거나 동일한 변형을 갖지 않는다.

[0105] *유니머:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유니머"는 각각의 개별 뉴클레오티드 단위를 특성화하는 구조 특징의 패턴이 올리고뉴클레오티드 가닥 내의 모든 뉴클레오티드 단위가 뉴클레오티드간 인 연결에서 적어도 하나의 공통 구조 특징을 공유하도록 하는 올리고뉴클레오티드 가닥을 지칭한다. 공통 구조 특징은 연결 인에서의 공통 입체화학 또는 연결 인에서의 공통 변형을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 유니머이다.

[0106] 일부 실시 형태에서, 유니머는 "입체유니머"이고, 예를 들어, 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖는다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 유니머는 "P-변형 유니머"이고, 예를 들어, 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 변형을 갖는다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 유니머는 "연결 유니머"이고, 예를 들어, 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학 및 동일한 변형을 갖는다.

[0109] *갭머*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "갭머"는 올리고뉴클레오티드 가닥의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 인 결합이 예를 들어 천연 발생 DNA 또는 RNA에서 발견되는 것과 같은 포스페이트 디에스테르 연결인 것을 특징으로 하는 올리고뉴클레오티드 가닥을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 하나 초과의 뉴클레오티드간 인 연결은 천연 발생 DNA 또는 RNA에서 발견되는 것과 같은 포스페이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 갭머이다.

[0110] *스킵머*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "스킵머"는 올리고뉴클레오티드 가닥의 하나 걸러 하나의 뉴클레오티드간 인 연결이 포스페이트 디에스테르 연결, 예를 들어 천연 발생 DNA 또는 RNA에서 발견되는 것이고, 올리고뉴클레오티드 가닥의 하나 걸러 하나의 뉴클레오티드간 인 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결인 유형의 갭머를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 스킵머이다.

[0111] 본 발명의 목적상, 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook* of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, 내부 커버]에 따라 확인된다.

[0112] 본 발명의 화합물 및 조성물과 관련하여 본원에 기술된 방법 및 구조는 또한 제약상 허용가능한 산 또는 염기 부가염 및 이들 화합물 및 조성물의 모든 입체이성질체 형태에 적용된다.

[0113] ***특정 실시 형태의 설명***

[0114] 특히, 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결 변형 및/또는 이의 패턴을 포함하는 특정한 구조 디자인의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 이러한 올리고뉴클레오티드의 조성물, 예를 들어 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 본원에 입증된 바와 같이, 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 많은 장점, 예를 들어 크게 개선된 안정성, 활성, 선택성 등을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물을 평가 및/또는 사용하기 위한 기술을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제공된 올리고뉴클레오티드 및/또는 이의 조성물을 사용하여 핵산(예를 들어, 전사체) 및/또는 이에 의해 코딩된 생성물(예를 들어, 단백질)의 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에서 입증된 바와 같이, 제공된 기술(예를 들어, 올리고뉴클레오티드, 조성물, 방법 등)은 높은 효능 및/또는 특이성을 제공한다.

[0115] **특정한 올리고뉴클레오티드 및 조성물**

[0116] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 연속 뉴클레오티드 단위의 영역을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0117] $(Nu^M)t[(Nu^O)n(Nu^M)m]y$

[0118] 여기서,

[0119] 각각의 Nu^M은 독립적으로 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며;

[0120] 각각의 Nu^O는 독립적으로 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며;

[0121] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[0122] y는 1~10이다.

[0123] 일부 실시 형태에서, 본 발명에서 입증된 바와 같이, 이러한 올리고뉴클레오티드는 개선된 특성, 예를 들어 개선된 안정성, 및/또는 활성을 제공한다.

[0124] 일부 실시 형태에서, y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 실시 형태에서, y는 1이다. 일부 실시 형태에서, y는 2이다. 일부 실시 형태에서, y는 3이다. 일부 실시 형태에서, y는 4이다. 일부 실시 형태에서, y는 5이다. 일부 실시 형태에서, y는 6이다. 일부 실시 형태에서, y는 7이다. 일부 실시 형태에서, y는 8이다. 일부 실시 형태에서, y는 9이다. 일부 실시 형태에서, y는 10이다.

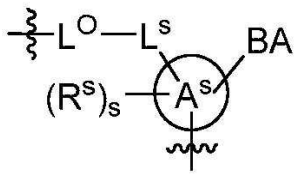
[0125] 본원에 정의된 바와 같이, 각각의 Nu^M은 독립적으로, 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결이며, 화학식 I 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결이며 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 각각의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, Nu^M의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 Nu^M은 상이한 유형의 변형된 뉴클레오티드간 연결들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 Nu^M은 상이한 배열의 연결 인 원자들을 갖는 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 Nu^M은 상이한 유형의 변형된 뉴클레오티드간 연결들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 Nu^M은 상이한 배열의 연결 인 원자들을 갖는 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Nu^M의 적어도 하나의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 그의 연결 인에서 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 Nu^M은 각각 독립적으로 그의 연결 인에서 *Sp*의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Nu^M의 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 그의 연결 인에서 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, Nu^M의 적어도 하나의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 그의 연결 인에서 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, Nu^M의 적어도 하나의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 그의 연결 인에서 *Rp*이며, Nu^M의 적어도 하나의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 그의 연결 인에서 *Sp*이다. Nu^M에 적합한 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 추가의 뉴클레오티드 단위는 당업계에 공지되어 있고/있거나 본 발명에 개시되며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0126] 본원에 정의된 바와 같이, 각각의 Nu^O는 독립적으로 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Nu^O는 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며, 여기서, 천연 포스페이트 연결은 5'-뉴클레오티드 단위와, 상기 뉴클레오티드 단위의 당 단위의 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자는 2개 미만의 수소 원자에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Nu^O는 독립적으로 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며, 여기서, 천연 포스페이트 연결은 5'-뉴클레오티드 단위와, 상기 뉴클레오티드 단위의 당 단위의 탄소 원자에 결합되며, 탄소 원자는 2개 미만의 수소 원자에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Nu^O는 $-C(R^{5s})_2-$의 구조를 포함하며, 상기 구조는 Nu^O의 천연 포스페이트 연결 및 Nu^O의 당 단위의 고리 모이어티에 직접적으로 결합된다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Nu^O는 독립적으로 $-C(R^{5s})_2-$의 구

조를 포함하며, 상기 구조는 Nu^0의 천연 포스페이트 연결 및 Nu^0의 당 단위의 고리 모이어티에 직접적으로 결합된다.

[0127] 일부 실시 형태에서, 각각의 Nu^0는 독립적으로 하기 화학식 N-I의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[0128] [화학식 N-I]



[0129]

[0130] 여기서,

[0131] BA는 C_{1-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형된 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[0132] L^0는 천연 포스페이트 연결이며;

[0133] L^s는 $-C(R^{5s})_2-$, 또는 L이며;

[0134] 각각의 R^{5s} 및 R^s는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -L-R', -L-OR', -L-SR', $-L-N(R')_2$, -O-L-OR', -O-L-SR', 또는 $-O-L-N(R')_2$이며;

[0135] 각각의 L은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[$B(R')_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[$B(R')_3$]O-로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0136] 고리 A^s는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리(0~10개의 헤테로원자를 가짐)이며;

[0137] s는 0~20이며;

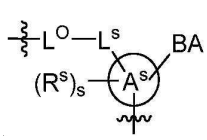
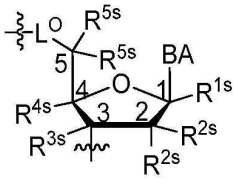
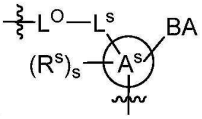
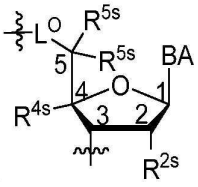
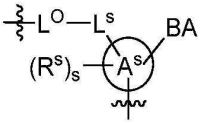
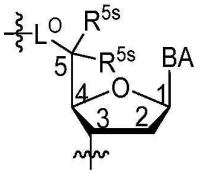
[0138] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0139] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0140] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0141] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나;

[0142] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0143] 일부 실시 형태에서,  는  의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, 및 R^{4s}는 독립적으로 R^{s}이고 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서,  는  의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, 및 R^{4s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서,  는  의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, 및 R^{4s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0144] 일부 실시 형태에서, L^{s}는 $-C(R^{5s})_2-$이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 R^{5s}는 -H이며 L^{s}는 $-CHR^{5s}-$이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{5s}는 독립적으로 R이다. 일부 실시 형태에서, 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 $-C(R)_2-$이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 R^{5s}는 -H이며 $-C(R^{5s})_2-$는 -CHR-이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환된다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환된다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 추가의 예시적인 R 기는 본 발명에 널리 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 키랄 C이며 *R*이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 키랄 C이며 *S*이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 -(*R*)-CHMe-이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 -(*S*)-CHMe-이다.

[0145] **특정한 올리고뉴클레오티드 포맷**

[0146] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0147] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성의 감소를 매개할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 시험관 내에서 세포에서 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 수준, 발현 및/또는 활성의 감소를 매개할 수 있다.

[0148] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 입체 장애 또는 RNaseH-기반 기작을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 기작을 통해 작동할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입체 장애에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA의 번역을 차단하거나 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, RNaseH-기반 기작에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 다수의 데옥시리보스 당을 포함하고 표적 RNA(표적 유전자 mRNA를 포함하지만 이에 한정되지 않음)에 어닐링할 수 있는 코어를 포함하고, 이에 따라 DNA-RNA 듀플렉스를 생성하는데, 이는 표적 RNA를 절단할 수 있는 RNaseH의 기질로서 작용한다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 어느 한 측면에 윙이 있는 코어를 포함하는데, 상기 윙 각각은 또한 표적 RNA에 어닐링된다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 하나의 윙 또는 둘 다의 윙은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 표적 특이성, 표적 결합성, 안정성, 전달성, 효능 및/또는 다른 유용한 특성

을 개선할 수 있다.

[0149] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하거나 이러한 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 화학적으로 코어 및 다른 윙과 상이하다. 일부 실시 형태에서, 윙 또는 코어는 블록이며, 윙-코어-윙 구조는 3개의 블록을 포함하는 블록머이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 갭으로도 표기된다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 포맷은 또한 윙-갭-윙 포맷으로 표기된다. 일부 실시 형태에서, 코어는 갭이며, 여기서, 코어의 각각의 당 모이어티는 윙(들)의 당 변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드는 또한 윙-갭-윙 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드로 표기된다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드는 또한 갭머로 표기된다.

[0150] 일부 실시 형태에서, 제1 윙, 제2 윙 및 코어는 당 변형 또는 이의 패턴, 및/또는 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 패턴, 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 입체화학 또는 이의 패턴이 상이할 수 있다.

[0151] 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 모티프는 "X-Y-Z"로 기술되며, 여기서, "X"는 5' 윙의 길이를 나타내고, "Y"는 코어의 길이를 나타내며, "Z"는 3' 윙의 길이를 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 코어는 5' 윙 및 3' 윙 각각에 바로 인접하여 위치된다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z는 동일하거나 상이한 길이이고/이거나 동일하거나 상이한 변형 또는 변형 패턴을 갖는다. 바람직한 실시 형태에서, Y는 8 내지 15개의 뉴클레오티드이다. X, Y 또는 Z는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30개 이상의 뉴클레오티드 중 임의의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 5-10-5, 5-10-4, 4-10-4, 4-10-3, 3-10-3, 2-10-2, 5-9-5, 5-9-4, 4-9-5, 5-8-5, 5-8-4, 4-8-5, 5-7- 5, 4-7-5, 5-7-4, 또는 4-7-4의 윙-코어-윙 구조를 갖거나 포함한다.

[0152] 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 5개의 연접 데옥시리보스 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 5개의 연접 데옥시리보스 당을 포함하며, 제1 윙은 코어에서가 아닌 제1 유형의 당 변형을 포함하며, 제2 윙은 코어에서가 아닌 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 10개의 연접 데옥시리보스 당을 포함하며, 제1 윙은 코어에서가 아닌 제1 유형의 당 변형을 포함하며, 제2 윙은 코어에서가 아닌 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 10개의 연접 데옥시리보스 당을 포함하며, 제1 윙은 적어도 5개의 염기의 길이 및 코어에서가 아닌 제1 유형의 당 변형을 가지며, 제2 윙은 적어도 5개의 염기의 길이를 갖고 코어에서가 아닌 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 10개의 연접 데옥시리보스 당을 포함하며, 제1 윙은 적어도 5개의 염기의 길이 및 코어에서가 아닌 제1 유형의 당 변형을 가지며, 제2 윙은 적어도 5개의 염기의 길이를 갖고 코어에서가 아닌 제2 유형의 당 변형을 포함하며, 여기서, 제1 및 제2 유형의 당 변형은 동일하지 않다. 일부 실시 형태에서, 코어는 적어도 10개의 연접 데옥시리보스 당을 포함하며, 제1 윙은 적어도 5개의 염기의 길이 및 코어에서가 아닌 제1 및 제2 유형의 당 변형을 가지며, 제2 윙은 적어도 5개의 염기의 길이를 갖고 제1 유형의 당 변형을 포함하지만 제2 유형의 당 변형은 포함하지 않는다.

[0153] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙 및 제2 윙의 길이는 상이하다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙 및 제2 윙의 길이는 동일하다.

[0154] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 가지며, 여기서, 제1 윙의 길이(염기의 길이)는 X로 표시되며, 코어의 길이는 Y로 표시되며, 제2 윙의 길이는 Z로 표시되며, X-Y-Z는 다음 중 임의의 것이다: 1-5-1, 1-6-1, 1-7-1, 1-8-1, 1-9-1, 1-10-1, 1-11-1, 1-12-1, 1-13-1, 1-14-1, 1-15-1, 1-16-1, 1-17-1, 1-18-1, 1-19-1, 1-20-1, 1-5-2, 1-6-2, 1-7-2, 1-8-2, 1-9-2, 1-10-2, 1-11-2, 1-12-2, 1-13-2, 1-14-2, 1-15-2, 1-16-2, 1-17-2, 1-18-2, 1-19-2, 1-20-2, 1-5-3, 1-6-3, 1-7-3, 1-8-3, 1-9-3, 1-10-3, 1-11-3, 1-12-3, 1-13-3, 1-14-3, 1-15-3, 1-16-3, 1-17-3, 1-18-3, 1-19-3, 1-20-3, 1-5-4, 1-6-4, 1-7-4, 1-8-4, 1-9-4, 1-10-4, 1-11-4, 1-12-4, 1-13-4, 1-14-4, 1-15-4, 1-16-4, 1-17-4, 1-18-4, 1-19-4, 1-20-4, 1-5-5, 1-6-5, 1-7-5, 1-8-5, 1-9-5, 1-10-5, 1-11-5, 1-12-5, 1-13-5, 1-14-5, 1-15-5, 1-16-5, 1-17-5, 1-18-5, 1-19-5, 1-20-5, 2-5-1, 2-6-1, 2-7-1, 2-8-1, 2-9-1, 2-10-1, 2-12-1, 2-12-1, 2-13-1, 2-14-1, 2-15-1, 2-16-1, 2-17-1, 2-18-1, 2-19-1, 2-20-1, 2-5-2, 2-6-2, 2-7-2, 2-8-2, 2-9-2, 2-10-2, 2-12-2, 2-12-2, 2-13-2, 2-14-2, 2-15-2, 2-16-2, 2-17-2, 2-18-2, 2-19-2, 2-20-2, 2-5-3, 2-6-3, 2-7-3, 2-8-3, 2-9-3, 2-10-3, 2-12-3, 2-12-3, 2-13-3, 2-14-3, 2-15-3, 2-16-3, 2-17-3, 2-18-3, 2-19-3, 2-20-3, 2-5-4, 2-6-4, 2-7-4, 2-8-4, 2-9-4, 2-10-4, 2-12-4, 2-12-4, 2-13-4, 2-14-4, 2-15-4, 2-16-4, 2-17-4, 2-18-4, 2-19-4, 2-20-4, 2-5-5, 2-6-5, 2-7-5, 2-8-5, 2-9-5, 2-10-5, 2-12-5, 2-12-5, 2-13-5, 2-14-5, 2-15-5, 2-16-5, 2-17-5, 2-18-5, 2-19-5, 2-20-5, 3-5-1, 3-6-1, 3-7-1, 3-8-1, 3-9-1, 3-10-1, 3-13-1, 3-14-1, 3-13-1, 3-14-1, 3-15-1, 3-16-1,

3-17-1, 3-18-1, 3-19-1, 3-20-1, 3-5-2, 3-6-2, 3-7-2, 3-8-2, 3-9-2, 3-10-2, 3-13-2, 3-14-2, 3-13-2, 3-14-2, 3-15-2, 3-16-2, 3-17-2, 3-18-2, 3-19-2, 3-20-2, 3-5-3, 3-6-3, 3-7-3, 3-8-3, 3-9-3, 3-10-3, 3-13-3, 3-14-3, 3-13-3, 3-14-3, 3-15-3, 3-16-3, 3-17-3, 3-18-3, 3-19-3, 3-20-3, 3-5-4, 3-6-4, 3-7-4, 3-8-4, 3-9-4, 3-10-4, 3-13-4, 3-14-4, 3-13-4, 3-14-4, 3-15-4, 3-16-4, 3-17-4, 3-18-4, 3-19-4, 3-20-4, 3-5-5, 3-6-5, 3-7-5, 3-8-5, 3-9-5, 3-10-5, 3-13-5, 3-14-5, 3-13-5, 3-14-5, 3-15-5, 3-16-5, 3-17-5, 3-18-5, 3-19-5, 3-20-5, 4-5-1, 4-6-1, 4-7-1, 4-8-1, 4-9-1, 4-10-1, 4-14-1, 4-14-1, 4-13-1, 4-14-1, 4-15-1, 4-16-1, 4-17-1, 4-18-1, 4-19-1, 4-20-1, 4-5-2, 4-6-2, 4-7-2, 4-8-2, 4-9-2, 4-10-2, 4-14-2, 4-14-2, 4-13-2, 4-14-2, 4-15-2, 4-16-2, 4-17-2, 4-18-2, 4-19-2, 4-20-2, 4-5-3, 4-6-3, 4-7-3, 4-8-3, 4-9-3, 4-10-3, 4-14-3, 4-14-3, 4-13-3, 4-14-3, 4-15-3, 4-16-3, 4-17-3, 4-18-3, 4-19-3, 4-20-3, 4-5-4, 4-6-4, 4-7-4, 4-8-4, 4-9-4, 4-10-4, 4-14-4, 4-14-4, 4-13-4, 4-14-4, 4-15-4, 4-16-4, 4-17-4, 4-18-4, 4-19-4, 4-20-4, 4-5-5, 4-6-5, 4-7-5, 4-8-5, 4-9-5, 4-10-5, 4-14-5, 4-14-5, 4-13-5, 4-14-5, 4-15-5, 4-16-5, 4-17-5, 4-18-5, 4-19-5, 4-20-5, 5-5-1, 5-6-1, 5-7-1, 5-8-1, 5-9-1, 5-10-1, 5-15-1, 5-12-1, 5-13-1, 5-14-1, 5-15-1, 5-16-1, 5-17-1, 5-18-1, 5-19-1, 5-20-1, 5-5-2, 5-6-2, 5-7-2, 5-8-2, 5-9-2, 5-10-2, 5-15-2, 5-12-2, 5-13-2, 5-14-2, 5-15-2, 5-16-2, 5-17-2, 5-18-2, 5-19-2, 5-20-2, 5-5-3, 5-6-3, 5-7-3, 5-8-3, 5-9-3, 5-10-3, 5-15-3, 5-12-3, 5-13-3, 5-14-3, 5-15-3, 5-16-3, 5-17-3, 5-18-3, 5-19-3, 5-20-3, 5-5-4, 5-6-4, 5-7-4, 5-8-4, 5-9-4, 5-10-4, 5-15-4, 5-12-4, 5-13-4, 5-14-4, 5-15-4, 5-16-4, 5-17-4, 5-18-4, 5-19-4, 5-20-4, 5-5-5, 5-6-5, 5-7-5, 5-8-5, 5-9-5, 5-10-5, 5-15-5, 5-12-5, 5-13-5, 5-14-5, 5-15-5, 5-16-5, 5-17-5, 5-18-5, 5-19-5, 5-20-5, 1-5-6, 1-6-6, 1-7-6, 1-8-6, 1-9-6, 1-10-6, 1-11-6, 1-12-6, 1-13-6, 1-14-6, 1-15-6, 1-16-6, 1-17-6, 1-18-6, 1-19-6, 1-20-6, 2-5-6, 2-6-6, 2-7-6, 2-8-6, 2-9-6, 2-10-6, 2-11-6, 2-12-6, 2-13-6, 2-14-6, 2-15-6, 2-16-6, 2-17-6, 2-18-6, 2-19-6, 2-20-6, 3-5-6, 3-6-6, 3-7-6, 3-8-6, 3-9-6, 3-10-6, 3-11-6, 3-12-6, 3-13-6, 3-14-6, 3-15-6, 3-16-6, 3-17-6, 3-18-6, 3-19-6, 3-20-6, 4-5-6, 4-6-6, 4-7-6, 4-8-6, 4-9-6, 4-10-6, 4-11-6, 4-12-6, 4-13-6, 4-14-6, 4-15-6, 4-16-6, 4-17-6, 4-18-6, 4-19-6, 4-20-6, 5-5-6, 5-6-6, 5-7-6, 5-8-6, 5-9-6, 5-10-6, 5-11-6, 5-12-6, 5-13-6, 5-14-6, 5-15-6, 5-16-6, 5-17-6, 5-18-6, 5-19-6, 5-20-6, 6-5-6, 6-6-6, 6-7-6, 6-8-6, 6-9-6, 6-10-6, 6-11-6, 6-12-6, 6-13-6, 6-14-6, 6-15-6, 6-16-6, 6-17-6, 6-18-6, 6-19-6, 6-20-6, 7-5-6, 7-6-6, 7-7-6, 7-8-6, 7-9-6, 7-10-6, 7-11-6, 7-12-6, 7-13-6, 7-14-6, 7-15-6, 7-16-6, 7-17-6, 7-18-6, 7-19-6, 7-20-6, 1-5-7, 1-6-7, 1-7-7, 1-8-7, 1-9-7, 1-10-7, 1-11-7, 1-12-7, 1-13-7, 1-14-7, 1-15-7, 1-16-7, 1-17-7, 1-18-7, 1-19-7, 1-20-7, 2-5-7, 2-6-7, 2-7-7, 2-8-7, 2-9-7, 2-10-7, 2-11-7, 2-12-7, 2-13-7, 2-14-7, 2-15-7, 2-16-7, 2-17-7, 2-18-7, 2-19-7, 2-20-7, 3-5-7, 3-6-7, 3-7-7, 3-8-7, 3-9-7, 3-10-7, 3-11-7, 3-12-7, 3-13-7, 3-14-7, 3-15-7, 3-16-7, 3-17-7, 3-18-7, 3-19-7, 3-20-7, 4-5-7, 4-6-7, 4-7-7, 4-8-7, 4-9-7, 4-10-7, 4-11-7, 4-12-7, 4-13-7, 4-14-7, 4-15-7, 4-16-7, 4-17-7, 4-18-7, 4-19-7, 4-20-7, 5-5-7, 5-6-7, 5-7-7, 5-8-7, 5-9-7, 5-10-7, 5-11-7, 5-12-7, 5-13-7, 5-14-7, 5-15-7, 5-16-7, 5-17-7, 5-18-7, 5-19-7, 5-20-7, 6-5-7, 6-6-7, 6-7-7, 6-8-7, 6-9-7, 6-10-7, 6-11-7, 6-12-7, 6-13-7, 6-14-7, 6-15-7, 6-16-7, 6-17-7, 6-18-7, 6-19-7, 6-20-7, 7-5-7, 7-6-7, 7-7-7, 7-8-7, 7-9-7, 7-10-7, 7-11-7, 7-12-7, 7-13-7, 7-14-7, 7-15-7, 7-16-7, 7-17-7, 7-18-7, 7-19-7, 또는 7-20-7.

[0155] 본 발명에 기술된 바와 같이, 코어 및 윙은 다양한 길이의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 코어는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 이상의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조에 있어서, 둘 다의 윙은 동일한 길이, 예를 들어 5개의 핵염기의 것이다. 일부 실시 형태에서, 상기 두 윙은 상이한 길이의 것이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 코어 내의 뉴클레오시드 단위의 백분율로 측정할 경우 전체 올리고뉴클레오티드 길이의 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 전체 올리고뉴클레오티드 길이의 50% 이상이다.

[0156] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 윙은 6개의 염기의 길이를 갖는다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예로는 WV-12485가 있다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 윙은 7개의 염기의 길이를 갖는다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예로는 WV-12107이 있다.

[0157] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 가지며, 여기서, 하나의 윙은 다른 하나의 윙과는 상이하다. 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조의 상기 2개의 윙은 상이한 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 변형

의 부재와 비교하여 개선된 안정성을 제공한다.

[0158] 일부 실시 형태에서, 코어는 2'-치환을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 코어의 각각의 당 단위는 천연 비변형 DNA에서 발견되는 천연 당 단위이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 하나 이상의 2'-할로겐 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 하나 이상의 2'-F 변형을 포함한다.

[0159] 일부 실시 형태에서, 특정한 당 변형, 예를 들어, 2'-MOE는 뉴클레아제에 대한 안정성을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 윙은 2'-MOE 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 피리미딘 염기(예를 들어, C, U, T 등)를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙의 각각의 당 단위는 2'-MOE 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 퓨린 염기(예를 들어, A, G 등)를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하지 않는다(예를 들어, 2'-OMe, 2'-변형이 아닌 것 등). 일부 실시 형태에서, 퓨린 염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OMe 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-MOE 변형을 포함하는 당 단위의 3'-위치에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 천연 포스페이트 연결이다. 일부 실시 형태에서, 윙이 코어에 대하여 5'-윙이며, 윙의 제1 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이며, 윙의 3'-말단 뉴클레오시드 단위와 코어의 5'-말단 뉴클레오시드 단위를 연결시키는 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결인 경우; 및 윙이 코어에 대하여 3'-윙이며, 윙의 마지막 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이며, 코어의 3'-말단 뉴클레오시드 단위와 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위를 연결시키는 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결인 경우를 제외하고는, 2'-MOE 변형을 포함하는 당 단위의 3'-위치에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 천연 포스페이트 연결이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 윙은 5'-윙이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 윙은 3'-윙이다.

[0160] 일부 실시 형태에서, 윙은 2'-MOE 변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 윙은 2'-OMe 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 독립적으로 2'-OMe 변형을 포함한다. 특히, 본 발명은 2'-OMe 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드가 특정 조건 하에서 2'-MOE 변형을 갖는 비견되는 올리고뉴클레오티드보다 더 작은 안정성을 갖는다는 인식을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 비-천연 뉴클레오티드간 연결, 예컨대 포스포로티오에이트 디에스테르 연결, 일부 예에서 특히 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결은 올리고뉴클레오티드의 특성, 예를 들어 안정성을 개선시키는 데 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 윙은 2'-MOE 변형을 포함하지 않으며, 윙의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 윙은 2'-MOE 변형을 포함하지 않으며, 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OMe 변형을 포함하며, 윙의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 연결 인이 *Sp* 배열인 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 연결 인이 *Rp* 배열의 것인 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Rp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 윙은 5'-윙이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 윙은 3'-윙이다.

[0161] 일부 실시 형태에서, 2'-변형들 및/또는 변형된 뉴클레오티드간 연결들을 개별적으로 이용하거나 병용하여 올리고뉴클레오티드의 특성, 예를 들어 안정성 및/또는 활성을 미세 조정할 수 있다.

[0162] 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다.

[0163] 일부 실시 형태에서, 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않으며, 윙의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결이며, 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다.

[0164] 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조를 포함하거나 윙-코어-윙 구조인 올리고뉴클레오티드에 있어서, 상기 두

윙은 상이한 수준 및/또는 유형의 화학적 변형, 백본 키랄 중심 입체화학, 및/또는 이들의 패턴을 포함한다는 점에서 상이하다. 일부 실시 형태에서, 상기 두 윙은 상이한 수준 및/또는 유형의 당 변형, 및/또는 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 뉴클레오티드간 연결 입체화학, 및/또는 이들의 패턴을 포함한다는 점에서 상이하다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 2'-OR 변형(여기서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬임)(예를 들어, 2-MOE)인 반면, 다른 하나의 윙은 이러한 변형을 포함하지 않거나 더 낮은 수준(예를 들어, 수 및/또는 백분율 기준)의 이러한 변형을 포함하며; 부가적으로 그리고 대안적으로, 하나의 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하는 반면 다른 하나의 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않거나 더 낮은 수준(예를 들어, 수 및/또는 백분율 기준)의 천연 포스페이트 연결을 포함하며; 부가적으로 그리고 대안적으로, 하나의 윙은 특정한 유형의 변형된 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결)을 포함할 수 있는 반면, 다른 하나의 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않거나 더 낮은 수준(예를 들어, 수 및/또는 백분율 기준)의 특정한 유형의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하며; 부가적으로 그리고 대안적으로, 하나의 윙은 특정 배열(예를 들어, *Rp* 또는 *Sp*)의 연결 인 원자를 포함하는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있는 반면, 다른 하나의 윙은 상기 특정 배열의 연결 인 원자를 포함하는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하지 않거나 더 낮은 수준으로 포함하며; 대안적으로 또는 부가적으로, 각각의 윙은 상이한 패턴의 당 변형, 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 백본 키랄 중심을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 2'-OR 변형(여기서, R은 -H 또는 -Me가 아님)을 포함하며, 다른 하나의 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않고 2'-OR 변형(여기서, R은 -H 또는 -Me가 아님)을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 2'-MOE 변형을 포함하며, 다른 하나의 윙에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이고, 다른 하나의 윙의 각각의 당 단위는 2'-OMe 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 2'-MOE 변형을 포함하며, 다른 하나의 윙에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 연결이고, 다른 하나의 윙의 각각의 당 단위는 2'-OMe 변형을 포함한다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙은 이환식 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙은 이환식 당을 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0166] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당이며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0167] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 이환식 당이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 이환식 당이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0168] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 이환식 당이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 이환식 당이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 이환식 당이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 이환식 당이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0170] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 이환식 당이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수

의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 이환식 당이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0171] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당을 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0172] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하며, 코어에서의 각각의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0173] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0174] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0175] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 이환식 당이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 이환식 당이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0176] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 이환식 당이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 이환식 당이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0177] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 이환식 당이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 이환식 당을 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 이환식 당이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0178] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 이환식 당이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 이환식 당이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0179] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당이고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0180] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 이환식 당이며, 코어에서의 각각의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0181] 일부 실시 형태에서, 이환식 당은 LNA, cEt 또는 BNA이다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-OMe를 포함하

고, 다른 하나의 윙은 2'-F를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙은 2'-F를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0183] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0184] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-F이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-F이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0185] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-F이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-F이며, 적어도 하나의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-F이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-F이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0187] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-F이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-F이며, 적어도 2개의 당은 2'-OMe를 포함하고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0188] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0189] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-OMe를 포함하며, 코어에서의 각각의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0190] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0191] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0192] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은

2'-F이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0193] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 하나의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 하나의 당은 2'-F이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0194] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-F를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 2'-F이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 대다수의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서, 적어도 2개의 당은 2'-MOE를 포함하며, 적어도 2개의 당은 2'-F이고, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0196] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F이고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함하며, 코어에서의 대다수의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0197] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-MOE를 포함하고, 다른 하나의 윙에서의 각각의 당은 2'-F이며, 코어에서의 각각의 당은 2'-데옥시를 포함한다.

[0198] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상이 변형된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 각각의 당 모이어티는 변형된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR^1이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OMe이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-MOE이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 LNA 당 변형이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-변형이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이며, 여기서, R^1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이며, 여기서, 적어도 하나는 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이며, 여기서, R^1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 적어도 하나는 2'-OR^1이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이며, 여기서, 적어도 하나는 2'-F이고, 적어도 하나는 2'-OR^1이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 당 변형은 독립적으로 2'-OR^1 또는 2'-F이며, 여기서, R^1은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 적어도 하나는 2'-F이며, 적어도 하나는 2'-OR^1이다.

[0199] 일부 실시 형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오티드간 연결이 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오티드간 연결이 선행된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 *Sp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 2'-F를 포함하는 뉴클레오시드는 *Sp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 *Sp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 선행된다. 일부 실시 형태에서, 2'-F를 포함하는 뉴클레오시드는 *Sp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 선행된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 *Rp*이다. 일부 실시

형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 *Rp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 2'-F를 포함하는 뉴클레오시드는 *Rp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형을 포함하는 뉴클레오시드는 *Rp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이 선행된다. 일부 실시 형태에서, 2'-F를 포함하는 뉴클레오시드는 Rp 키랄 뉴클레오티드간 연결이 선행된다.

[0200] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 갖는다. 비대칭 포맷을 갖는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 또 다른 것과 상이하다. 비대칭 포맷을 갖는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 하나의 윙은 당 변형 또는 이의 조합 또는 패턴, 또는 백본 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴, 또는 백본 키랄 중심 또는 이의 조합 또는 패턴이 또 다른 것과 상이하다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 1개 이상의 2'-데옥시 당을 포함한다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 5개 이상의 연속적인 2'-데옥시 당을 포함한다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상의 연속적인 2'-데옥시 당을 포함한다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 비제한적인 예가 본원에 예시되어 있다. 비대칭 포맷을 갖는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙 및 제2 윙은 독립적으로, F, FF, FFF, FFFF, FFFFF, FMMMF, FMMMF, LMMMm, m, M, mm, MM, mmm, mMm, MMm, MMM, mmm, mmmm, mMMm, MMMm, MMMM, mmmm, mmmmm, MMMMM, mMMMm, MMMMM, mmmmm이거나 이를 포함하는 당의 2'-변형의 패턴, 또는 본원에 기술된 임의의 올리고뉴클레오티드의 임의의 윙의 2'-변형의 임의의 패턴을 가지며, 여기서, 제1 및 제2 윙의 2'-변형의 패턴은 상이하고, m = 2'-OMe이며; M = 2'-MOE이고; F = 2'-F이며; L = LNA이다.

[0201] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 여기서, 하나의 윙은 또 다른 윙과 화학적으로 상이함)는 동일한 염기 서열을 갖지만 상이한 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 둘 다의 윙이 동일한 화학적 변형 패턴을 갖는 대칭 포맷; 또는 상이한 비대칭 포맷)와 비교하여 개선된 생물학적 활성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 발현, 활성, 및/또는 수준 또는 유전자 또는 유전자 생성물의 개선된 감소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 세포 핵으로의 개선된 전달이다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 세포 핵으로의 개선된 전달이며, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 하나의 윙은 하나의 2'-F 또는 2개 이상의 2'-F를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 세포 핵으로의 개선된 전달이며, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 하나의 윙은 하나의 2'-MOE 또는 2개 이상의 2'-MOE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 세포 핵으로의 개선된 전달이며, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 하나의 윙은 하나의 2'-OMe 또는 2개 이상의 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 개선된 생물학적 활성은 세포 핵으로의 개선된 전달이며, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 하나의 윙은 하나의 이환식 당 또는 2개 이상의 이환식 당을 포함한다.

[0202] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 특정한 당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제1 윙 및 상이한 특정 당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제2 윙을 포함한다.

[0203] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 특정한 2'-당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제1 윙 및 상이한 특정 2'-당 변형(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 포함한다.

[0204] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 당 변형 패턴은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: S1-S1-S1-S1, S1-S1-S1-S2, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S2, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S2, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2, S1-S1-S1-S1, S1-S1-S1-S3, S1-S1-S3-S1, S1-S1-S3-S3, S1-S3-S1-S1, S1-S3-S1-S3, S1-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S3, S3-S1-S1-S1, S3-S1-S1-S3, S3-S1-S1-S3, S3-S1-S3-S1, S3-S1-S3-S1, S3-S1-S3-S3, S3-S1-S3-S3, S3-S3-S1-S1, S3-S3-S1-S1, S3-S3-S1-S3, S3-S3-S1-S3, S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S3, S3-S3-S3-S3, S1-S1-S1-S1, S1-S1-S1-S4, S1-S1-S1-S4, S1-S1-S4-S1, S1-S1-S4-S1, S1-S1-S4-S4, S1-S1-S4-S4, S1-S4-S1-S1, S1-S4-S1-S1, S1-S4-S1-S4, S1-S4-S1-S4, S1-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S4, S1-S4-S4-S4, S4-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S4, S4-S1-S1-S4, S4-S1-S4-S1, S4-S1-S4-S1, S4-S1-S4-S4, S4-S1-S4-S4, S4-S4-S1-S1, S4-S4-S1-S1, S4-S4-S1-S4, S4-S4-S1-S4, S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S4, S4-S4-S4-S4, S1-S1-S1-S2, S1-S1-S1-S3, S1-S1-S1-S3, S1-S1-S1-S3, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S3, S1-S1-S2-S3, S1-S1-S2-S3, S1-S1-S3-S1, S1-S1-S3-S1, S1-S1-S3-S1, S1-S1-S3-S2, S1-S1-S3-S2, S1-S1-S3-S2, S1-S1-S3-S3, S1-S1-S3-S3, S1-S1-S3-S3, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S3, S1-S2-S1-S3, S1-S2-S1-S3, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S2,

S1-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S3, S1-S2-S2-S3, S1-S2-S2-S3, S1-S2-S3-S1, S1-S2-S3-S1, S1-S2-S3-S1, S1-S2-S3-S2, S1-S2-S3-S2, S1-S2-S3-S2, S1-S2-S3-S3, S1-S2-S3-S3, S1-S2-S3-S3, S1-S3-S1-S1, S1-S3-S1-S1, S1-S3-S1-S1, S1-S3-S1-S2, S1-S3-S1-S2, S1-S3-S1-S2, S1-S3-S1-S3, S1-S3-S1-S3, S1-S3-S1-S3, S1-S3-S2-S1, S1-S3-S2-S1, S1-S3-S2-S1, S1-S3-S2-S2, S1-S3-S2-S2, S1-S3-S2-S2, S1-S3-S2-S3, S1-S3-S2-S3, S1-S3-S2-S3, S1-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S2, S1-S3-S3-S2, S1-S3-S3-S2, S1-S3-S3-S3, S1-S3-S3-S3, S1-S3-S3-S3, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S3, S2-S1-S1-S3, S2-S1-S1-S3, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S3, S2-S1-S2-S3, S2-S1-S2-S3, S2-S1-S3-S1, S2-S1-S3-S1, S2-S1-S3-S1, S2-S1-S3-S2, S2-S1-S3-S2, S2-S1-S3-S2, S2-S1-S3-S3, S2-S1-S3-S3, S2-S1-S3-S3, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S3, S2-S2-S1-S3, S2-S2-S1-S3, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S3, S2-S2-S2-S3, S2-S2-S2-S3, S2-S2-S3-S1, S2-S2-S3-S1, S2-S2-S3-S1, S2-S2-S3-S2, S2-S2-S3-S2, S2-S2-S3-S2, S2-S2-S3-S3, S2-S2-S3-S3, S2-S2-S3-S3, S2-S3-S1-S1, S2-S3-S1-S1, S2-S3-S1-S1, S2-S3-S1-S2, S2-S3-S1-S2, S2-S3-S1-S2, S2-S3-S1-S3, S2-S3-S1-S3, S2-S3-S1-S3, S2-S3-S2-S1, S2-S3-S2-S1, S2-S3-S2-S1, S2-S3-S2-S2, S2-S3-S2-S2, S2-S3-S2-S2, S2-S3-S2-S3, S2-S3-S2-S3, S2-S3-S2-S3, S2-S3-S3-S1, S2-S3-S3-S1, S2-S3-S3-S1, S2-S3-S3-S2, S2-S3-S3-S2, S2-S3-S3-S2, S2-S3-S3-S3, S2-S3-S3-S3, S2-S3-S3-S3, S3-S1-S1-S1, S3-S1-S1-S1, S3-S1-S1-S1, S3-S1-S1-S2, S3-S1-S1-S2, S3-S1-S1-S2, S3-S1-S1-S3, S3-S1-S1-S3, S3-S1-S1-S3, S3-S1-S2-S1, S3-S1-S2-S1, S3-S1-S2-S1, S3-S1-S2-S2, S3-S1-S2-S2, S3-S1-S2-S2, S3-S1-S2-S3, S3-S1-S2-S3, S3-S1-S2-S3, S3-S1-S3-S1, S3-S1-S3-S1, S3-S1-S3-S1, S3-S1-S3-S2, S3-S1-S3-S2, S3-S1-S3-S2, S3-S1-S3-S3, S3-S1-S3-S3, S3-S1-S3-S3, S3-S2-S1-S1, S3-S2-S1-S1, S3-S2-S1-S1, S3-S2-S1-S2, S3-S2-S1-S2, S3-S2-S1-S2, S3-S2-S1-S3, S3-S2-S1-S3, S3-S2-S1-S3, S3-S2-S2-S1, S3-S2-S2-S1, S3-S2-S2-S1, S3-S2-S2-S2, S3-S2-S2-S2, S3-S2-S2-S2, S3-S2-S2-S3, S3-S2-S2-S3, S3-S2-S2-S3, S3-S2-S3-S1, S3-S2-S3-S1, S3-S2-S3-S1, S3-S2-S3-S2, S3-S2-S3-S2, S3-S2-S3-S2, S3-S2-S3-S3, S3-S2-S3-S3, S3-S2-S3-S3, S3-S3-S1-S1, S3-S3-S1-S1, S3-S3-S1-S1, S3-S3-S1-S2, S3-S3-S1-S2, S3-S3-S1-S2, S3-S3-S1-S3, S3-S3-S1-S3, S3-S3-S1-S3, S3-S3-S2-S1, S3-S3-S2-S1, S3-S3-S2-S1, S3-S3-S2-S2, S3-S3-S2-S2, S3-S3-S2-S2, S3-S3-S2-S3, S3-S3-S2-S3, S3-S3-S2-S3, S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S2, S3-S3-S3-S2, S3-S3-S3-S2, S3-S3-S3-S3, S3-S3-S3-S3, S3-S3-S3-S3, S1-S1-S1-S2, S1-S1-S1-S4, S1-S1-S1-S4, S1-S1-S1-S4, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S1, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S4, S1-S1-S2-S4, S1-S1-S2-S4, S1-S1-S4-S1, S1-S1-S4-S1, S1-S1-S4-S1, S1-S1-S4-S2, S1-S1-S4-S2, S1-S1-S4-S2, S1-S1-S4-S4, S1-S1-S4-S4, S1-S1-S4-S4, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S1, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S2, S1-S2-S1-S4, S1-S2-S1-S4, S1-S2-S1-S4, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S4, S1-S2-S2-S4, S1-S2-S2-S4, S1-S2-S4-S1, S1-S2-S4-S1, S1-S2-S4-S1, S1-S2-S4-S2, S1-S2-S4-S2, S1-S2-S4-S2, S1-S2-S4-S4, S1-S2-S4-S4, S1-S2-S4-S4, S1-S4-S1-S1, S1-S4-S1-S1, S1-S4-S1-S1, S1-S4-S1-S2, S1-S4-S1-S2, S1-S4-S1-S2, S1-S4-S1-S4, S1-S4-S1-S4, S1-S4-S1-S4, S1-S4-S2-S1, S1-S4-S2-S1, S1-S4-S2-S1, S1-S4-S2-S2, S1-S4-S2-S2, S1-S4-S2-S2, S1-S4-S2-S4, S1-S4-S2-S4, S1-S4-S2-S4, S1-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S2, S1-S4-S4-S2, S1-S4-S4-S2, S1-S4-S4-S4, S1-S4-S4-S4, S1-S4-S4-S4, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S4, S2-S1-S1-S4, S2-S1-S1-S4, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S1, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S4, S2-S1-S2-S4, S2-S1-S2-S4, S2-S1-S4-S1, S2-S1-S4-S1, S2-S1-S4-S1, S2-S1-S4-S2, S2-S1-S4-S2, S2-S1-S4-S2, S2-S1-S4-S4, S2-S1-S4-S4, S2-S1-S4-S4, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S1, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S2, S2-S2-S1-S4, S2-S2-S1-S4, S2-S2-S1-S4, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S4, S2-S2-S2-S4, S2-S2-S2-S4, S2-S2-S4-S1, S2-S2-S4-S1, S2-S2-S4-S1, S2-S2-S4-S2, S2-S2-S4-S2, S2-S2-S4-S2, S2-S2-S4-S4, S2-S2-S4-S4, S2-S2-S4-S4, S2-S4-S1-S1, S2-S4-S1-S1, S2-S4-S1-S1, S2-S4-S1-S2, S2-S4-S1-S2, S2-S4-S1-S2, S2-S4-S1-S4, S2-S4-S1-S4, S2-S4-S1-S4, S2-S4-S2-S1, S2-S4-S2-S1, S2-S4-S2-S1, S2-S4-S2-S2, S2-S4-S2-S2, S2-S4-S2-S2, S2-S4-S2-S4, S2-S4-S2-S4, S2-S4-S2-S4, S2-S4-S4-S1, S2-S4-S4-S1, S2-S4-S4-S1, S2-S4-S4-S2, S2-S4-S4-S2, S2-S4-S4-S2, S2-S4-S4-S4, S2-S4-S4-S4, S2-S4-S4-S4, S4-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S2, S4-S1-S1-S2, S4-S1-S1-S2, S4-S1-S1-S4, S4-S1-S1-S4, S4-S1-S1-S4, S4-S1-S2-S1, S4-S1-S2-S1, S4-S1-S2-S1, S4-S1-S2-S2, S4-S1-S2-S2, S4-S1-S2-S2, S4-S1-S2-S4, S4-S1-S2-S4, S4-S1-S2-S4, S4-S1-S4-S1, S4-S1-S4-S1, S4-S1-S4-S1, S4-S1-S4-S2, S4-S1-S4-S2, S4-S1-S4-S2, S4-S1-S4-S4, S4-S1-S4-S4, S4-S1-S4-S4, S4-S2-S1-S1, S4-S2-S1-S1, S4-S2-S1-S1, S4-S2-S1-S2, S4-S2-S1-S2, S4-S2-S1-S2, S4-S2-S1-S4, S4-S2-S1-S4, S4-

S2-S1-S4, S4-S2-S2-S1, S4-S2-S2-S1, S4-S2-S2-S1, S4-S2-S2-S2, S4-S2-S2-S2, S4-S2-S2-S2, S4-S2-S2-S4, S4-S2-S2-S4, S4-S2-S2-S4, S4-S2-S4-S1, S4-S2-S4-S1, S4-S2-S4-S1, S4-S2-S4-S2, S4-S2-S4-S2, S4-S2-S4-S2, S4-S2-S4-S4, S4-S2-S4-S4, S4-S2-S4-S4, S4-S4-S1-S1, S4-S4-S1-S1, S4-S4-S1-S1, S4-S4-S1-S2, S4-S4-S1-S2, S4-S4-S1-S2, S4-S4-S1-S4, S4-S4-S1-S4, S4-S4-S1-S4, S4-S4-S2-S1, S4-S4-S2-S1, S4-S4-S2-S1, S4-S4-S2-S2, S4-S4-S2-S2, S4-S4-S2-S2, S4-S4-S2-S4, S4-S4-S2-S4, S4-S4-S2-S4, S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S2, S4-S4-S4-S2, S4-S4-S4-S2, S4-S4-S4-S4, S4-S4-S4-S4, S4-S4-S4-S4, 또는 S4-S4-S4-S4(여기서, S1, S2, S3 및 S4는 상이한 유형의 당 변형임). 일부 실시 형태에서, S1, S2, S3 및 S4는 상이한 유형의 2'-당 변형이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 당 변형 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0205] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 당 변형 패턴은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: S1-S1-S1-S1-S1, S1-S1-S1-S1-S2, S1-S1-S1-S2-S1, S1-S1-S1-S2-S2, S1-S1-S2-S1-S1, S1-S1-S2-S1-S2, S1-S1-S2-S2-S1, S1-S1-S2-S2-S2, S1-S2-S1-S1-S1, S1-S2-S1-S1-S2, S1-S2-S1-S2-S1, S1-S2-S1-S2-S2, S1-S2-S2-S1-S1, S1-S2-S2-S1-S2, S1-S2-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2-S2, S2-S1-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S2-S1, S2-S1-S1-S2-S2, S2-S1-S2-S1-S1, S2-S1-S2-S1-S2, S2-S1-S2-S2-S1, S2-S1-S2-S2-S2, S2-S2-S1-S1-S1, S2-S2-S1-S1-S2, S2-S2-S1-S2-S1, S2-S2-S1-S2-S2, S2-S2-S2-S1-S1, S2-S2-S2-S1-S2, S2-S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2-S2, S1-S1-S1-S1-S1, S1-S1-S1-S1-S3, S1-S1-S1-S3-S1, S1-S1-S1-S3-S3, S1-S1-S3-S1-S1, S1-S1-S3-S1-S3, S1-S1-S3-S3-S1, S1-S1-S3-S3-S3, S1-S3-S1-S1-S1, S1-S3-S1-S1-S3, S1-S3-S1-S3-S1, S1-S3-S1-S3-S3, S1-S3-S3-S1-S1, S1-S3-S3-S1-S3, S1-S3-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S3-S3, S3-S1-S1-S1-S1, S3-S1-S1-S1-S3, S3-S1-S1-S3-S1, S3-S1-S1-S3-S3, S3-S1-S3-S1-S1, S3-S1-S3-S1-S3, S3-S1-S3-S3-S1, S3-S1-S3-S3-S3, S3-S3-S1-S1-S1, S3-S3-S1-S1-S3, S3-S3-S1-S3-S1, S3-S3-S1-S3-S3, S3-S3-S3-S1-S1, S3-S3-S3-S1-S3, S3-S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S3-S3, S1-S1-S1-S1-S4, S1-S1-S1-S4-S1, S1-S1-S1-S4-S4, S1-S1-S4-S1-S1, S1-S1-S4-S1-S4, S1-S1-S4-S4-S1, S1-S1-S4-S4-S4, S1-S4-S1-S1-S1, S1-S4-S1-S1-S4, S1-S4-S1-S4-S1, S1-S4-S1-S4-S4, S1-S4-S4-S1-S1, S1-S4-S4-S1-S4, S1-S4-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S4-S4, S4-S1-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S1-S4, S4-S1-S1-S4-S1, S4-S1-S1-S4-S4, S4-S1-S4-S1-S1, S4-S1-S4-S1-S4, S4-S1-S4-S4-S1, S4-S1-S4-S4-S4, S4-S4-S1-S1-S1, S4-S4-S1-S1-S4, S4-S4-S1-S4-S1, S4-S4-S1-S4-S4, S4-S4-S4-S1-S1, S4-S4-S4-S1-S4, S4-S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S4-S4, S1-S1-S1-S2-S3, S1-S1-S1-S3-S1, S1-S1-S1-S3-S2, S1-S1-S1-S3-S3, S1-S1-S2-S1-S1, S1-S1-S2-S1-S2, S1-S1-S2-S1-S3, S1-S1-S2-S2-S1, S1-S1-S2-S2-S2, S1-S1-S2-S2-S3, S1-S1-S2-S3-S1, S1-S1-S2-S3-S2, S1-S1-S2-S3-S3, S1-S1-S3-S1-S1, S1-S1-S3-S1-S2, S1-S1-S3-S1-S3, S1-S1-S3-S2-S1, S1-S1-S3-S2-S2, S1-S1-S3-S2-S3, S1-S1-S3-S3-S1, S1-S1-S3-S3-S2, S1-S1-S3-S3-S3, S1-S2-S1-S1-S1, S1-S2-S1-S1-S2, S1-S2-S1-S1-S3, S1-S2-S1-S2-S1, S1-S2-S1-S2-S2, S1-S2-S1-S2-S3, S1-S2-S1-S3-S1, S1-S2-S1-S3-S2, S1-S2-S1-S3-S3, S1-S2-S2-S1-S1, S1-S2-S2-S1-S2, S1-S2-S2-S1-S3, S1-S2-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S2-S3, S1-S2-S2-S3-S1, S1-S2-S2-S3-S2, S1-S2-S2-S3-S3, S1-S2-S3-S1-S1, S1-S2-S3-S1-S2, S1-S2-S3-S1-S3, S1-S2-S3-S2-S1, S1-S2-S3-S2-S2, S1-S2-S3-S2-S3, S1-S2-S3-S3-S1, S1-S2-S3-S3-S2, S1-S2-S3-S3-S3, S1-S3-S1-S1-S1, S1-S3-S1-S1-S2, S1-S3-S1-S1-S3, S1-S3-S1-S2-S1, S1-S3-S1-S2-S2, S1-S3-S1-S2-S3, S1-S3-S1-S3-S1, S1-S3-S1-S3-S2, S1-S3-S1-S3-S3, S1-S3-S2-S1-S1, S1-S3-S2-S1-S2, S1-S3-S2-S1-S3, S1-S3-S2-S2-S1, S1-S3-S2-S2-S2, S1-S3-S2-S2-S3, S1-S3-S2-S3-S1, S1-S3-S2-S3-S2, S1-S3-S2-S3-S3, S1-S3-S3-S1-S1, S1-S3-S3-S1-S2, S1-S3-S3-S1-S3, S1-S3-S3-S2-S1, S1-S3-S3-S2-S2, S1-S3-S3-S2-S3, S1-S3-S3-S3-S1, S1-S3-S3-S3-S2, S1-S3-S3-S3-S3, S2-S1-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S1-S3, S2-S1-S1-S2-S1, S2-S1-S1-S2-S2, S2-S1-S1-S2-S3, S2-S1-S1-S3-S1, S2-S1-S1-S3-S2, S2-S1-S1-S3-S3, S2-S1-S2-S1-S1, S2-S1-S2-S1-S2, S2-S1-S2-S1-S3, S2-S1-S2-S2-S1, S2-S1-S2-S2-S2, S2-S1-S2-S2-S3, S2-S1-S2-S3-S1, S2-S1-S2-S3-S2, S2-S1-S2-S3-S3, S2-S1-S3-S1-S1, S2-S1-S3-S1-S2, S2-S1-S3-S1-S3, S2-S1-S3-S2-S1, S2-S1-S3-S2-S2, S2-S1-S3-S2-S3, S2-S1-S3-S3-S1, S2-S1-S3-S3-S2, S2-S1-S3-S3-S3, S2-S2-S1-S1-S1, S2-S2-S1-S1-S2, S2-S2-S1-S1-S3, S2-S2-S1-S2-S1, S2-S2-S1-S2-S2, S2-S2-S1-S2-S3, S2-S2-S1-S3-S1, S2-S2-S1-S3-S2, S2-S2-S1-S3-S3, S2-S2-S2-S1-S1, S2-S2-S2-S1-S2, S2-S2-S2-S1-S3, S2-S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2-S3, S2-S2-S2-S3-S1, S2-S2-S2-S3-S2, S2-S2-S2-S3-S3, S2-S2-S3-S1-S1, S2-S2-S3-S1-S2, S2-S2-S3-S1-S3, S2-S2-S3-S2-S1, S2-S2-S3-S2-S2, S2-S2-S3-S2-S3, S2-S2-S3-S3-S1, S2-S2-S3-S3-S2, S2-S2-S3-S3-S3, S2-S3-S1-S1-S1, S2-S3-S1-S1-S2, S2-S3-S1-S1-S3, S2-S3-S1-S2-S1, S2-S3-S1-S2-S2, S2-S3-S1-S2-S3, S2-S3-S1-S3-S1, S2-S3-S1-S3-S2, S2-S3-S1-S3-S3, S2-S3-S2-S1-S1, S2-S3-S2-S1-S2, S2-S3-S2-S1-S3, S2-S3-S2-S2-S1, S2-S3-S2-S2-S2, S2-S3-S2-S2-S3, S2-S3-S2-S3-S1, S2-S3-S2-S3-S2, S2-S3-S2-S3-S3, S2-S3-S3-S1-S1, S2-S3-S3-S1-S2, S2-S3-S3-S1-S3, S2-S3-S3-S2-S1, S2-S3-S3-S2-S2, S2-S3-S3-S2-S3, S2-S3-S3-S3-S1, S2-S3-S3-S3-S2, S2-S3-S3-S3-S3, S3-S1-S1-S1-

S1, S3-S1-S1-S1-S2, S3-S1-S1-S1-S3, S3-S1-S1-S2-S1, S3-S1-S1-S2-S2, S3-S1-S1-S2-S3, S3-S1-S1-S3-S1, S3-S1-S1-S3-S2, S3-S1-S1-S3-S3, S3-S1-S2-S1-S1, S3-S1-S2-S1-S2, S3-S1-S2-S1-S3, S3-S1-S2-S2-S1, S3-S1-S2-S2-S2, S3-S1-S2-S2-S3, S3-S1-S2-S3-S1, S3-S1-S2-S3-S2, S3-S1-S2-S3-S3, S3-S1-S3-S1-S1, S3-S1-S3-S1-S2, S3-S1-S3-S1-S3, S3-S1-S3-S2-S1, S3-S1-S3-S2-S2, S3-S1-S3-S2-S3, S3-S1-S3-S3-S1, S3-S1-S3-S3-S2, S3-S1-S3-S3-S3, S3-S2-S1-S1-S1, S3-S2-S1-S1-S2, S3-S2-S1-S1-S3, S3-S2-S1-S2-S1, S3-S2-S1-S2-S2, S3-S2-S1-S2-S3, S3-S2-S1-S3-S1, S3-S2-S1-S3-S2, S3-S2-S1-S3-S3, S3-S2-S2-S1-S1, S3-S2-S2-S1-S2, S3-S2-S2-S1-S3, S3-S2-S2-S2-S1, S3-S2-S2-S2-S2, S3-S2-S2-S2-S3, S3-S2-S2-S3-S1, S3-S2-S2-S3-S2, S3-S2-S2-S3-S3, S3-S2-S3-S1-S1, S3-S2-S3-S1-S2, S3-S2-S3-S1-S3, S3-S2-S3-S2-S1, S3-S2-S3-S2-S2, S3-S2-S3-S2-S3, S3-S2-S3-S3-S1, S3-S2-S3-S3-S2, S3-S2-S3-S3-S3, S3-S3-S1-S1-S1, S3-S3-S1-S1-S2, S3-S3-S1-S1-S3, S3-S3-S1-S2-S1, S3-S3-S1-S2-S2, S3-S3-S1-S2-S3, S3-S3-S1-S3-S1, S3-S3-S1-S3-S2, S3-S3-S1-S3-S3, S3-S3-S2-S1-S1, S3-S3-S2-S1-S2, S3-S3-S2-S1-S3, S3-S3-S2-S2-S1, S3-S3-S2-S2-S2, S3-S3-S2-S2-S3, S3-S3-S2-S3-S1, S3-S3-S2-S3-S2, S3-S3-S2-S3-S3, S3-S3-S3-S1-S1, S3-S3-S3-S1-S2, S3-S3-S3-S1-S3, S3-S3-S3-S2-S1, S3-S3-S3-S2-S2, S3-S3-S3-S2-S3, S3-S3-S3-S3-S1, S3-S3-S3-S3-S2, S3-S3-S3-S3-S3, S3-S3-S3-S3-S3, S1-S1-S1-S2-S4, S1-S1-S1-S4-S1, S1-S1-S1-S4-S2, S1-S1-S1-S4-S4, S1-S1-S2-S1-S1, S1-S1-S2-S1-S2, S1-S1-S2-S1-S4, S1-S1-S2-S2-S1, S1-S1-S2-S2-S2, S1-S1-S2-S2-S4, S1-S1-S2-S4-S1, S1-S1-S2-S4-S2, S1-S1-S2-S4-S4, S1-S1-S4-S1-S1, S1-S1-S4-S1-S2, S1-S1-S4-S1-S4, S1-S1-S4-S2-S1, S1-S1-S4-S2-S2, S1-S1-S4-S2-S4, S1-S1-S4-S4-S1, S1-S1-S4-S4-S2, S1-S1-S4-S4-S4, S1-S2-S1-S1-S1, S1-S2-S1-S1-S2, S1-S2-S1-S1-S4, S1-S2-S1-S2-S1, S1-S2-S1-S2-S2, S1-S2-S1-S2-S4, S1-S2-S1-S4-S1, S1-S2-S1-S4-S2, S1-S2-S1-S4-S4, S1-S2-S2-S1-S1, S1-S2-S2-S1-S2, S1-S2-S2-S1-S4, S1-S2-S2-S2-S1, S1-S2-S2-S2-S2, S1-S2-S2-S2-S4, S1-S2-S2-S4-S1, S1-S2-S2-S4-S2, S1-S2-S2-S4-S4, S1-S2-S4-S1-S1, S1-S2-S4-S1-S2, S1-S2-S4-S1-S4, S1-S2-S4-S2-S1, S1-S2-S4-S2-S2, S1-S2-S4-S2-S4, S1-S2-S4-S4-S1, S1-S2-S4-S4-S2, S1-S2-S4-S4-S4, S1-S4-S1-S1-S1, S1-S4-S1-S1-S2, S1-S4-S1-S1-S4, S1-S4-S1-S2-S1, S1-S4-S1-S2-S2, S1-S4-S1-S2-S4, S1-S4-S1-S4-S1, S1-S4-S1-S4-S2, S1-S4-S1-S4-S4, S1-S4-S2-S1-S1, S1-S4-S2-S1-S2, S1-S4-S2-S1-S4, S1-S4-S2-S2-S1, S1-S4-S2-S2-S2, S1-S4-S2-S2-S4, S1-S4-S2-S4-S1, S1-S4-S2-S4-S2, S1-S4-S2-S4-S4, S1-S4-S4-S1-S1, S1-S4-S4-S1-S2, S1-S4-S4-S1-S4, S1-S4-S4-S2-S1, S1-S4-S4-S2-S2, S1-S4-S4-S2-S4, S1-S4-S4-S4-S1, S1-S4-S4-S4-S2, S1-S4-S4-S4-S4, S2-S1-S1-S1-S1, S2-S1-S1-S1-S2, S2-S1-S1-S1-S4, S2-S1-S1-S2-S1, S2-S1-S1-S2-S2, S2-S1-S1-S2-S4, S2-S1-S1-S4-S1, S2-S1-S1-S4-S2, S2-S1-S1-S4-S4, S2-S1-S2-S1-S1, S2-S1-S2-S1-S2, S2-S1-S2-S1-S4, S2-S1-S2-S2-S1, S2-S1-S2-S2-S2, S2-S1-S2-S2-S4, S2-S1-S2-S4-S1, S2-S1-S2-S4-S2, S2-S1-S2-S4-S4, S2-S1-S4-S1-S1, S2-S1-S4-S1-S2, S2-S1-S4-S1-S4, S2-S1-S4-S2-S1, S2-S1-S4-S2-S2, S2-S1-S4-S2-S4, S2-S1-S4-S4-S1, S2-S1-S4-S4-S2, S2-S1-S4-S4-S4, S2-S2-S1-S1-S1, S2-S2-S1-S1-S2, S2-S2-S1-S1-S4, S2-S2-S1-S2-S1, S2-S2-S1-S2-S2, S2-S2-S1-S2-S4, S2-S2-S1-S4-S1, S2-S2-S1-S4-S2, S2-S2-S1-S4-S4, S2-S2-S2-S1-S1, S2-S2-S2-S1-S2, S2-S2-S2-S1-S4, S2-S2-S2-S2-S1, S2-S2-S2-S2-S2, S2-S2-S2-S2-S4, S2-S2-S2-S4-S1, S2-S2-S2-S4-S2, S2-S2-S2-S4-S4, S2-S2-S4-S1-S1, S2-S2-S4-S1-S2, S2-S2-S4-S1-S4, S2-S2-S4-S2-S1, S2-S2-S4-S2-S2, S2-S2-S4-S2-S4, S2-S2-S4-S4-S1, S2-S2-S4-S4-S2, S2-S2-S4-S4-S4, S2-S4-S1-S1-S1, S2-S4-S1-S1-S2, S2-S4-S1-S1-S4, S2-S4-S1-S2-S1, S2-S4-S1-S2-S2, S2-S4-S1-S2-S4, S2-S4-S1-S4-S1, S2-S4-S1-S4-S2, S2-S4-S1-S4-S4, S2-S4-S2-S1-S1, S2-S4-S2-S1-S2, S2-S4-S2-S1-S4, S2-S4-S2-S2-S1, S2-S4-S2-S2-S2, S2-S4-S2-S2-S4, S2-S4-S2-S4-S1, S2-S4-S2-S4-S2, S2-S4-S2-S4-S4, S2-S4-S4-S1-S1, S2-S4-S4-S1-S2, S2-S4-S4-S1-S4, S2-S4-S4-S2-S1, S2-S4-S4-S2-S2, S2-S4-S4-S2-S4, S2-S4-S4-S4-S1, S2-S4-S4-S4-S2, S2-S4-S4-S4-S4, S4-S1-S1-S1-S1, S4-S1-S1-S1-S2, S4-S1-S1-S1-S4, S4-S1-S1-S2-S1, S4-S1-S1-S2-S2, S4-S1-S1-S2-S4, S4-S1-S1-S4-S1, S4-S1-S1-S4-S2, S4-S1-S1-S4-S4, S4-S1-S2-S1-S1, S4-S1-S2-S1-S2, S4-S1-S2-S1-S4, S4-S1-S2-S2-S1, S4-S1-S2-S2-S2, S4-S1-S2-S2-S4, S4-S1-S2-S4-S1, S4-S1-S2-S4-S2, S4-S1-S2-S4-S4, S4-S1-S4-S1-S1, S4-S1-S4-S1-S2, S4-S1-S4-S1-S4, S4-S1-S4-S2-S1, S4-S1-S4-S2-S2, S4-S1-S4-S2-S4, S4-S1-S4-S4-S1, S4-S1-S4-S4-S2, S4-S1-S4-S4-S4, S4-S2-S1-S1-S1, S4-S2-S1-S1-S2, S4-S2-S1-S1-S4, S4-S2-S1-S2-S1, S4-S2-S1-S2-S2, S4-S2-S1-S2-S4, S4-S2-S1-S4-S1, S4-S2-S1-S4-S2, S4-S2-S1-S4-S4, S4-S2-S2-S1-S1, S4-S2-S2-S1-S2, S4-S2-S2-S1-S4, S4-S2-S2-S2-S1, S4-S2-S2-S2-S2, S4-S2-S2-S2-S4, S4-S2-S2-S4-S1, S4-S2-S2-S4-S2, S4-S2-S2-S4-S4, S4-S2-S4-S1-S1, S4-S2-S4-S1-S2, S4-S2-S4-S1-S4, S4-S2-S4-S2-S1, S4-S2-S4-S2-S2, S4-S2-S4-S2-S4, S4-S2-S4-S4-S1, S4-S2-S4-S4-S2, S4-S2-S4-S4-S4, S4-S4-S1-S1-S1, S4-S4-S1-S1-S2, S4-S4-S1-S1-S4, S4-S4-S1-S2-S1, S4-S4-S1-S2-S2, S4-S4-S1-S2-S4, S4-S4-S1-S4-S1, S4-S4-S1-S4-S2, S4-S4-S1-S4-S4, S4-S4-S2-S1-S1, S4-S4-S2-S1-S2, S4-S4-S2-S1-S4, S4-S4-S2-S2-S1, S4-S4-S2-S2-S2, S4-S4-S2-S2-S4, S4-S4-S2-S4-S1, S4-S4-S2-S4-S2, S4-S4-S2-S4-S4, S4-S4-S4-S1-S1, S4-S4-S4-S1-S2, S4-S4-S4-S1-S4, S4-S4-S4-S2-S1, S4-S4-S4-S2-S2, S4-S4-S4-S2-S4, S4-S4-S4-S4-S1, S4-S4-S4-S4-S2, S4-S4-S4-S4-S4, 또는 S4-S4-S4-S4-S4(여기서, S1, S2, S3 및 S4는 상이한 유형의

당 변형임). 일부 실시 형태에서, S1, S2, S3 및 S4는 상이한 유형의 2'-당 변형이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 당 변형 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0206] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 당 변형 패턴은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: LLLLL, LLLLD, LLLDL, LLLDD, LLDLL, LLDLD, LLDDL, LLDDD, LDLLL, LDLLD, LDLDL, LDLDD, LDDLL, LDDLD, LDDDL, LDDDD, DLLLL, DLLLD, DLLDL, DLLDD, DLDLL, DLDLD, DLDDL, DLDDD, DDLLL, DDLLD, DDLDL, DDLDD, DDDLL, DDDLD, DDDDL, DDDDD, LLLLL, LLLLM, LLLML, LLLMM, LLMLL, LLMLM, LLMML, LLMMM, LMLLL, LMLLM, LMLML, LMLMM, LMMLL, LMMLM, LMMML, LMMMM, MLLLL, MLLLM, MLLML, MLLMM, MLMLL, MLMLM, MLMML, MLMMM, MMLLL, MMLLM, MMLML, MMLMM, MMMLL, MMMLM, MMMML, MMMMM, LLLLm, LLLmL, LLLmm, LLmLL, LLmLm, LLmmL, LLmmm, LmLLL, LmLLm, LmLmL, LmLmm, LmmLL, LmmLm, LmmmL, Lmmmm, mLLLL, mLLLm, mLLmL, mLLmm, mLmLL, mLmLm, mLmmL, mLmmm, mmLLL, mmLLm, mmLmL, mmLmm, mmmLL, mmmLm, mmmmL, mmmmm, LLLDM, LLLML, LLLMD, LLLMM, LLDLL, LLDLD, LLDLM, LLDDL, LLDDD, LLDDM, LLDML, LLDMD, LLDMM, LLMLL, LLMLD, LLMLM, LLMDL, LLMDD, LLMDM, LLMML, LLMMD, LLMMM, LDLLL, LDLLD, LDLLM, LDLDL, LDLDD, LDLDM, LDLML, LDLMD, LDLMM, LDDLL, LDDLD, LDDLM, LDDDL, LDDDD, LDDDM, LDDML, LDDMD, LDDMM, LDMLL, LDMLD, LDMLM, LDMDL, LDMDD, LDMDM, LDMML, LDMMD, LDMMM, LMLLL, LMLLD, LMLLM, LMLDL, LMLDD, LMLDM, LMLML, LMLMD, LMLMM, LMDLL, LMDLD, LMDLM, LMDDL, LMDDD, LMDDM, LMDML, LMDMD, LMDMM, LMMLL, LMMLD, LMMLM, LMMDL, LMMDD, LMMDM, LMMML, LMMMD, LMMMM, DLLLL, DLLLD, DLLLM, DLLDL, DLLDD, DLLDM, DLLML, DLLMD, DLLMM, DLDLL, DLDLD, DLDLM, DLDDL, DLDDD, DLDDM, DLDML, DLDMD, DLDMM, DLMLL, DLMLD, DLMLM, DLMDL, DLMDD, DLMDM, DLMML, DLMMD, DLMMM, DDLLL, DDLLD, DDLLM, DDLDL, DDLDD, DDLDM, DDLML, DDLMD, DDLMM, DDDLL, DDDLD, DDDLM, DDDDL, DDDDD, DDDDM, DDDML, DDDMD, DDDMM, DDMLL, DDMLD, DDMLM, DDMDL, DDMDD, DDMDM, DDMML, DDMMD, DDMMM, DMLLL, DMLLD, DMLLM, DMLDL, DMLDD, DMLDM, DMLML, DMLMD, DMLMM, DMDLL, DMDLD, DMDLM, DMDDL, DMDDD, DMDDM, DMDML, DMDMD, DMDMM, DMMLL, DMMLD, DMMLM, DMMDL, DMMDD, DMMDM, DMMML, DMMMD, DMMMM, MLLLL, MLLLD, MLLLM, MLLDL, MLLDD, MLLDM, MLLML, MLLMD, MLLMM, MLDLL, MLDLD, MLDLM, MLDDL, MLDDD, MLDDM, MLDML, MLDMD, MLDMM, MLMLL, MLMLD, MLMLM, MLMDL, MLMDD, MLMDM, MLMML, MLMMD, MLMMM, MDLLL, MDLLD, MDLLM, MDLDL, MDLDD, MDLDM, MDLML, MDLMD, MDLMM, MDDLL, MDDLD, MDDLM, MDDDL, MDDDD, MDDDM, MDDML, MDDMD, MDDMM, MDMLL, MDMLD, MDMLM, MDMDL, MDMDD, MDMDM, MDMML, MDMMD, MDMMM, MMLLL, MMLLD, MMLLM, MMLDL, MMLDD, MMLDM, MMLML, MMLMD, MMLMM, MMDLL, MMDLD, MMDLM, MMDDL, MMDDD, MMDDM, MMDML, MMDMD, MMDMM, MMMLL, MMMLD, MMMLM, MMMDL, MMMDD, MMMDM, MMMML, MMMMD, MMMMM, LLLDm, LLLmL, LLLmD, LLLmm, LLDLL, LLDLD, LLDLm, LLDDL, LLDDD, LLDDm, LLDmL, LLDmD, LLDmm, LLmLL, LLmLD, LLmLm, LLmDL, LLmDD, LLmDm, LLmmL, LLmmD, LLmmm, LDLLL, LDLLD, LDLLm, LDLDL, LDLDD, LDLDm, LDLmL, LDLmD, LDLmm, LDDLL, LDDLD, LDDLm, LDDDL, LDDDD, LDDDm, LDDmL, LDDmD, LDDmm, LDmLL, LDmLD, LDmLm, LDmDL, LDmDD, LDmDm, LDmmL, LDmmD, LDmmm, LmLLL, LmLLD, LmLLm, LmLDL, LmLDD, LmLDm, LmLmL, LmLmD, LmLmm, LmDLL, LmDLD, LmDLm, LmDDL, LmDDD, LmDDm, LmDmL, LmDmD, LmDmm, LmmLL, LmmLD, LmmLm, LmmDL, LmmDD, LmmDm, LmmmL, LmmmD, Lmmmm, DLLLL, DLLLD, DLLLm, DLLDL, DLLDD, DLLDm, DLLmL, DLLmD, DLLmm, DLDLL, DLDLD, DLDLm, DLDDL, DLDDD, DLDDm, DLDmL, DLDmD, DLDmm, DLmLL, DLmLD, DLmLm, DLmDL, DLmDD, DLmDm, DLmmL, DLmmD, DLmmm, DDLLL, DDLLD, DDLLm, DDLDL, DDLDD, DDLDm, DDLmL, DDLmD, DDLmm, DDDLL, DDDLD, DDDLm, DDDDL, DDDDD, DDDDm, DDDmL, DDDmD, DDDmm, DDmLL, DDmLD, DDmLm, DDmDL, DDmDD, DDmDm, DDmmL, DDmmD, DDmmm, DmLLL, DmLLD, DmLLm, DmLDL, DmLDD, DmLDm, DmLmL, DmLmD, DmLmm, DmDLL, DmDLD, DmDLm, DmDDL, DmDDD, DmDDm, DmDmL, DmDmD, DmDmm, DmmLL, DmmLD, DmmLm, DmmDL, DmmDD, DmmDm, DmmmL, DmmmD, Dmmmm, mLLLL, mLLLD, mLLLm, mLLDL, mLLDD, mLLDm, mLLmL, mLLmD, mLLmm, mLDLL, mLDLD, mLDLm, mLDDL, mLDDD, mLDDm, mLDmL, mLDmD, mLDmm, mLmLL, mLmLD, mLmLm, mLmDL, mLmDD, mLmDm, mLmmL, mLmmD, mLmmm, mDLLL, mDLLD, mDLLm, mDLDL, mDLDD, mDLDm, mDLmL, mDLmD, mDLmm, mDDLL, mDDLD, mDDLm, mDDDL, mDDDD, mDDDm, mDDmL, mDDmD, mDDmm, mDmLL, mDmLD, mDmLm, mDmDL, mDmDD, mDmDm, mDmmL, mDmmD, mDmmm, mmLLL, mmLLD, mmLLm, mmLDL, mmLDD, mmLDm, mmLmL, mmLmD, mmLmm, mmDLL, mmDLD, mmDLm, mmDDL, mmDDD, mmDDm, mmDmL, mmDmD, mmDmm, mmmLL, mmmLD, mmmLm, mmmDL, mmmDD, mmmDm, mmmmL, mmmmD, mmmmm, 또는 mmmmm (여기서, L = LNA이며, D = 데옥시이며, M = 2'-MOE이며, m = 2'-OMe임). 일부 실시 형태에서, 이러한 당 변형 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0207] 올리고뉴클레오티드를 위한 비대칭 포맷의 다양한 비제한적 예가 본원에 기술되어 있다. 이러한 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 다양한 비제한적 예도 본원에 기술되어 있다.

[0208] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임

의의 당 또는 당 변형, 또는 2개 이상의 상이한 당 및/또는 당 변형의 임의의 패턴 또는 조합을 포함한다.

[0209] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 D를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0210] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0211] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0212] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0213] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0214] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0215] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0216] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0217] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDDDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0218] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 DDDDDDDDDD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664.

[0219] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 5'BrdU를 포함한다.

[0220] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 5'BrdU 및 D를 포함한다.

[0221] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 5'BrdU 및 2개 이상의 D를 포함한다.

[0222] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 코어는 5'BrdU 및 2개 이상의 연속적인 D를 포함한다.

[0223] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 제1 윙; 및 제2 윙을 포함할 수 있으며, 여기서, 제1 및 제2 윙은 화학적으로 서로 상이하고, 화학적으로 코어와 상이하다.

[0224] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(여기서, 제1 및 제2 윙은 화학적으로 서로 상이하고 화학적으로 코어와 상이함)은 도 1a 및 도 1b에 예시되어 있으며, 이때 도 1a 및 도 1b에 대한 범례는 도 1d에 제공되어 있다.

[0225] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 제1 윙; 및 제2 윙을 포함할 수 있으며, 여기서, 제1 및 제2 윙은 화학적으로 서로 상이하고, 화학적으로 코어와 상이하며, 제1 및/또는 제2 윙은 M, m 및/또는 L을 포함할 수 있고, M은 (적어도 하나의) 2'-MOE이며(또는, 염기가 C인 경우, 선택적으로 메틸-C 2'-

MOE이며); m은 (적어도 하나의) 2'-OMe이고, L은 (적어도 하나의) LNA이며, 제1 또는 제2 윙 중 어느 하나는 윙-코어-윙의 5' 말단에 있을 수 있고, 다른 하나의 윙은 윙-코어-윙 포맷의 3' 말단에 있다.

[0226] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8852, 및 WV-8856.

[0227] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0228] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmm을 포함하며; 제2 윙은 MMMMM을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0229] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMM을 포함하며; 제2 윙은 mmmmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8852, 및 WV-8856.

[0230] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 순서 및/또는 상이한 수의 m 및 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0231] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmMm을 포함하며; 제2 윙은 mMmmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0232] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896.

[0233] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 Mmmmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896, 및 WV-10253~10254.

[0234] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함한다.

[0235] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMMMM을 포함하며; 제2 윙은 MMMMMMM을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 12099, WV-12101, WV-12103, WV-12105, WV-12107, 및 WV-12109.

[0236] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 MMMMM을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 10250, 및 WV-9869~WV-9870.

[0237] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 전부 M인 것을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0238] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 MMMMM을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0239] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다.

[0240] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함한다.

[0241] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함한다.

[0242] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 L, m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 순서 및/또는 상이한 수의 L, m 및 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0243] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMmMm을 포함하며; 제2 윙은 mMmmL을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0244] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L, m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 m 및 L을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8246.

[0245] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMmMm을 포함하며; 제2 윙은 mmmmL을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8246.

[0246] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L 및 M을 포함하며; 제2 윙은 m 및 L을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, 및 WV-11960, 및 WV-11962.

[0247] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m 및 L을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0248] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMMMM을 포함하며; 제2 윙은 mmmmL을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0249] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0250] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 M의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0251] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0252] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상기 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0253] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 M의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 m 및 M의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0254] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMMm을 포함하며; 제2 윙은 mmMmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0255] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0256] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0257] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13303, WV-13304, WV-13809, WV-14087, WV-14349, WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564, WV-14733, WV-14734, WV-14735, WV-14736, WV-14737, WV-14771, WV-15310, WV-15311, WV-15312, WV-15313, WV-15314, WV-15315, WV-15316, WV-15317, WV-15318, WV-15319, WV-15320, WV-15321, WV-15351, WV-15352, WV-15353, WV-15354, WV-15355, WV-15356, WV-15357, WV-15358, WV-15359, WV-15360, WV-15361, WV-15362, WV-15363, WV-15364, WV-15365, WV-15562, WV-15563, WV-15863, WV-15864, 및 WV-15887.

[0258] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8552, WV-8554, WV-8570, WV-8571, WV-8572, WV-8573, WV-8574, WV-8575, WV-8576, WV-8577, WV-8578, WV-8579, WV-8580, 및 WV-8581.

[0259] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2가지의 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0260] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2가지의 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0261] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0262] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 2가지의 상이한 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0263] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0264] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 제3 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0265] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0266] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0267] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, WV-9507, WV-8452, WV-8453, WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0268] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함

한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0269] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121, WV-8129, WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0270] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0271] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0272] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0273] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 하나의 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0274] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0275] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 MmMmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0276] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0277] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0278] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0279] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 제3 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0280] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0281] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0282] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상

의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, 및 WV-9507.

[0283] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0284] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 MmMmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0285] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0286] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0287] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMmm을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121 및 WV-8129.

[0288] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0289] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMmm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0290] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmm을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0291] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0292] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMmm을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0293] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMmm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0294] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 DMMD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0295] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 MMD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0296] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 DDMMD를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0297] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제

2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8637, WV-8638, WV-8639, WV-8640, WV-8653, WV-8654, WV-8655, WV-8656, WV-8665, WV-8666, WV-8667, WV-8668, WV-8669, WV-8670, WV-8671, WV-8672, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953, WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, 및 WV-12976.

[0298] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, 및 WV-13008.

[0299] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9887, WV-9888, WV-10245, 및 WV-10246.

[0300] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9871 및 WV-9872.

[0301] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMMMM을 포함하며; 제2 윙은 mmmmmmm을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0302] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9873 및 WV-9874.

[0303] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9885, WV-9886, WV-10243, 및 WV-10244.

[0304] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9526, WV-9527, WV-9528, WV-9529, WV-9530, WV-9531, WV-9532, WV-9533, WV-9590, WV-9591, WV-9592, 및 WV-9593.

[0305] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8610, WV-8611, WV-8612, WV-8613, WV-8614, WV-8615, WV-8616, WV-8617, WV-8618, WV-8619, WV-8629, WV-8632, WV-8673, WV-8674, WV-8675, WV-8676, WV-8677, WV-8678, WV-8679, WV-8680, WV-8681, WV-8682, WV-8683, WV-8684, WV-8685, WV-8686, WV-8687, 및 WV-8688.

[0306] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8852, 및 WV-8856.

[0307] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0308] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0309] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음

을 포함한다: WV- 8852, 및 WV-8856.

[0310] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 상이한 순서 및/또는 상이한 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0311] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0312] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896.

[0313] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 Mmmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896, 및 WV-10253~10254.

[0314] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0315] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 12099, WV-12101, WV-12103, WV-12105, WV-12107, 및 WV-12109.

[0316] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 10250, 및 WV-9869~WV-9870.

[0317] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 전부 M인 것을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0318] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0319] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0320] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0321] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0322] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 상이한 순서 및/또는 상이한 수의 L, m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0323] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmL을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0324] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 L을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8246.

[0325] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmL을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음

을 포함한다: WV- 8246.

[0326] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 L을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, 및 WV-11960, 및 WV-11962.

[0327] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m 및 L을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0328] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmL을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0329] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0330] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0331] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0332] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 상기 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0333] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 M의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0334] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0335] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0336] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0337] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13303, WV-13304, WV-13809, WV-14087, WV-14349, WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564, WV-14733, WV-14734, WV-14735, WV-14736, WV-14737, WV-14771, WV-15310, WV-15311, WV-15312, WV-15313, WV-15314, WV-15315, WV-15316,

WV-15317, WV-15318, WV-15319, WV-15320, WV-15321, WV-15351, WV-15352, WV-15353, WV-15354, WV-15355, WV-15356, WV-15357, WV-15358, WV-15359, WV-15360, WV-15361, WV-15362, WV-15363, WV-15364, WV-15365, WV-15562, WV-15563, WV-15863, WV-15864, 및 WV-15887.

[0338] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8552, WV-8554, WV-8570, WV-8571, WV-8572, WV-8573, WV-8574, WV-8575, WV-8576, WV-8577, WV-8578, WV-8579, WV-8580, 및 WV-8581.

[0339] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0340] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0341] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0342] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0343] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0344] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 제3 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0345] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0346] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0347] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, WV-9507, WV-8452, WV-8453, WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0348] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0349] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121, WV-8129, WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473,

WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0350] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0351] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0352] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0353] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 하나의 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0354] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0355] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MmMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0356] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0357] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0358] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0359] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 제3 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0360] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0361] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0362] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, 및 WV-9507.

[0363] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 상이한 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0364] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MmMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0365] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0366] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0367] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121 및 WV-8129.

[0368] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 단지 하나의 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0369] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0370] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0371] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0372] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0373] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0374] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 DMMD를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0375] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMD를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0376] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 DDMMD를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0377] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제

한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8637, WV-8638, WV-8639, WV-8640, WV-8653, WV-8654, WV-8655, WV-8656, WV-8665, WV-8666, WV-8667, WV-8668, WV-8669, WV-8670, WV-8671, WV-8672, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953, WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, 및 WV-12976.

[0378] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, 및 WV-13008.

[0379] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9887, WV-9888, WV-10245, 및 WV-10246.

[0380] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9871 및 WV-9872.

[0381] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0382] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 M 및 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9873 및 WV-9874.

[0383] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9885, WV-9886, WV-10243, 및 WV-10244.

[0384] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 F를 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9526, WV-9527, WV-9528, WV-9529, WV-9530, WV-9531, WV-9532, WV-9533, WV-9590, WV-9591, WV-9592, 및 WV-9593.

[0385] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8610, WV-8611, WV-8612, WV-8613, WV-8614, WV-8615, WV-8616, WV-8617, WV-8618, WV-8619, WV-8629, WV-8632, WV-8673, WV-8674, WV-8675, WV-8676, WV-8677, WV-8678, WV-8679, WV-8680, WV-8681, WV-8682, WV-8683, WV-8684, WV-8685, WV-8686, WV-8687, 및 WV-8688.

[0386] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8852, 및 WV-8856.

[0387] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0388] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8043~8048.

[0389] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 MMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음

을 포함한다: WV- 8852, 및 WV-8856.

[0390] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0391] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8248.

[0392] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896.

[0393] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9894~9896, 및 WV-10253~10254.

[0394] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0395] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 12099, WV-12101, WV-12103, WV-12105, WV-12107, 및 WV-12109.

[0396] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 10250, 및 WV-9869~WV-9870.

[0397] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0398] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 9441~9445.

[0399] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0400] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0401] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다.

[0402] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 특정 순서 및 수의 L, m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0403] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMmMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8250.

[0404] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L, m 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 8246.

[0405] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMmMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음

을 포함한다: WV- 8246.

[0406] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L 및 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, 및 WV-11960, 및 WV-11962.

[0407] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 L 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0408] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 LMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV- 11958, WV-11960, 및 WV-11962.

[0409] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0410] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 M의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0411] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-11533, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-8553, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, 및 WV-9698.

[0412] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0413] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 M의 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0414] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, 및 WV-8109.

[0415] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 m 및 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0416] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, 및 WV-12114.

[0417] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13303, WV-13304, WV-13809, WV-14087, WV-14349, WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564, WV-14733, WV-14734, WV-14735, WV-14736, WV-14737, WV-14771, WV-15310, WV-15311, WV-15312, WV-15313, WV-15314, WV-15315, WV-15316, WV-15317, WV-15318,

WV-15319, WV-15320, WV-15321, WV-15351, WV-15352, WV-15353, WV-15354, WV-15355, WV-15356, WV-15357, WV-15358, WV-15359, WV-15360, WV-15361, WV-15362, WV-15363, WV-15364, WV-15365, WV-15562, WV-15563, WV-15863, WV-15864, 및 WV-15887.

[0418] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8552, WV-8554, WV-8570, WV-8571, WV-8572, WV-8573, WV-8574, WV-8575, WV-8576, WV-8577, WV-8578, WV-8579, WV-8580, 및 WV-8581.

[0419] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0420] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0421] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0422] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0423] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0424] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0425] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, 및 WV-9510.

[0426] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0427] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, WV-9507, WV-8452, WV-8453, WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0428] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0429] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121, WV-8129, WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473,

WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0430] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0431] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0432] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정 패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0433] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0434] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552, WV-14553, WV-14554, 및 WV-14555.

[0435] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0436] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8547, WV-8548, WV-8594, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13313, WV-13803, WV-13804, 및 WV-13805.

[0437] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[0438] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[0439] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0440] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-9509, WV-9510.

[0441] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, 및 WV-9487.

[0442] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, 및 WV-9507.

[0443] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형의 특정

패턴을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0444] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452 및 WV-8453.

[0445] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8454, 및 WV-8455.

[0446] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-13312, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051.

[0447] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121 및 WV-8129.

[0448] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2가지 상이한 유형의 당 변형을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0449] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118, WV-8126, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, 및 WV-8476.

[0450] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119 및 WV-8127.

[0451] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMmmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115 및 WV-8123.

[0452] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8120 및 WV-8128.

[0453] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mmMmm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116 및 WV-8124.

[0454] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0455] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0456] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8661, WV-8662, WV-8663, 및 WV-8664.

[0457] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 M을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8637, WV-8638, WV-8639, WV-8640, WV-8653, WV-8654, WV-8655, WV-8656, WV-8665, WV-8666, WV-8667, WV-8668, WV-8669, WV-8670, WV-8671, WV-8672, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953, WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, 및 WV-12976.

[0458] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 m을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, 및 WV-13008.

[0459] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9887, WV-9888, WV-10245, 및 WV-10246.

[0460] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9871 및 WV-9872.

[0461] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0462] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9873 및 WV-9874.

[0463] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMM을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9885, WV-9886, WV-10243, 및 WV-10244.

[0464] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9526, WV-9527, WV-9528, WV-9529, WV-9530, WV-9531, WV-9532, WV-9533, WV-9590, WV-9591, WV-9592, 및 WV-9593.

[0465] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서 제1 윙은 mMMMm을 포함하며; 제2 윙은 상이한 당 변형 또는 상이한 조합 또는 패턴의 당 변형을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8610, WV-8611, WV-8612, WV-8613, WV-8614, WV-8615, WV-8616, WV-8617, WV-8618, WV-8619, WV-8629, WV-8632, WV-8673, WV-8674, WV-8675, WV-8676, WV-8677, WV-8678, WV-8679, WV-8680, WV-8681, WV-8682, WV-8683, WV-8684, WV-8685, WV-8686, WV-8687, 및 WV-8688.

[0466] 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mm이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mmm이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mmmm이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mmmmm이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mmmmmm이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 m은 mmmmmmm이다.

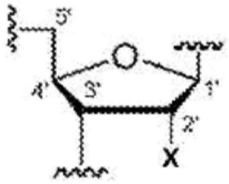
[0467] 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MM이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MMM이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MMMM이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MMMMM이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MMMMMM이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 M은 MMMMMMM이다.

[0468] 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FF이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FFF이다.

일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FFFF이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FFFFF이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FFFFFF이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 연속적인 F는 FFFFFFF이다.

[0469] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 당을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 당을 포함할 수 있으며, 올리고뉴클레오티드의 제2 윙은 당을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 당을 포함할 수 있으며, 올리고뉴클레오티드의 제2 윙은 상이한 당을 포함한다.

[0470] 일부 실시 형태에서, 당은 다음의 구조를 갖는다:



[0471] X= H, OH, F, OMe 또는 MOE

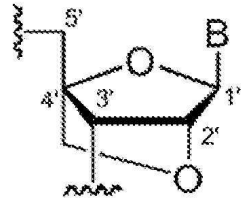
[0472] 변형된 당이 제공된 올리고뉴클레오티드 내에 포함될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 2' 위치에서 다음 중 하나를 비롯한 하나 이상의 치환체를 포함한다: -F; $-CF_3$, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -OR', -SR', 또는 $-N(R')_2$(여기서, 각각의 R'는 독립적으로 본 발명에 기술됨); $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-S-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알케닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알케닐$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알키닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알키닐$)_2$; 또는 $-O--(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O--(C_1-C_{10}$ 알킬), $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬)(여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있음). 치환체의 예는 $-O(CH_2)_nOCH_3$, 및 $-O(CH_2)_nNH_2$(여기서, n은 1 내지 약 10임), MOE, DMAOE, DMAEOE를 포함하며, 이에 한정되지 않는다. WO 2001/088198; 및 문헌[Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504]에 기술된 변형된 당이 본원에서 또한 고려된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 치환된 실릴 기, RNA 절단 기, 리포터 기, 형광 표지, 인터칼레이터(intercalator), 핵산의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 기, 핵산의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 유사한 특성을 갖는 기타 치환체로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형은 당 또는 변형된 당의 2', 3', 4', 5', 또는 6' 위치 중 하나 이상에서 이루어지며, 이는 3'-말단 뉴클레오티드 상의 당의 3' 위치 또는 5'-말단 뉴클레오티드의 5' 위치를 포함한다.

[0473] 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-F이다.

[0474] 일부 실시 형태에서, 리보스의 2'-OH는 다음 중 하나를 포함하는 치환체로 대체된다: -H, -F; $-CF_3$, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -OR', -SR', 또는 $-N(R')_2$(여기서, 각각의 R'는 독립적으로 본 발명에 기술됨); $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-S-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알케닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알케닐$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알키닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알키닐$)_2$; 또는 $-O--(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O--(C_1-C_{10}$ 알킬), $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬)(여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있음). 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -H로 대체된다(데옥시리보스). 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -F로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -OR'로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -OMe로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 $-OCH_2CH_2OMe$로 대체된다.

[0475] 변형된 당은 또한 잠금 핵산(locked nucleic acid; LNA)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 당 탄소 원자 상의 2

개의 치환체는 함께 취해져서 2가 모이어티를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개의 치환체는 2개의 상이한 당 탄소 원자 상에 있다. 일부 실시 형태에서, 형성된 2가 모이어티는 본원에 정의된 바와 같이 -L-의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, -L-은 $-O-CH_2-$이며, 여기서, $-CH_2-$는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, -L-은 $-O-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, -L-은 -O-CH(Et)-이다. 일부 실시 형태에서, -L-은 당 모이어티의 C2와 C4 사이에 있다. 일부 실시 형태에서, 잠금 핵산은 하기에 나타낸 구조를 갖는다. 하기 구조의 잠금 핵산을 나타내며, 여기서, B는 본원에 기술된 바와 같은 핵염기 또는 변형된 핵염기를 나타내고, 예를 들어, R^{2s} 및 R^{4s}는 R로서 이는 그들의 개재 원자들과 함께 취해져서 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 다음의 구조를 갖는다:

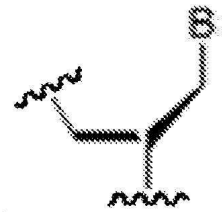
[0476] 

[0477] 여기서, B는 염기이다.

[0478] 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 ENA, 예컨대, 예를 들어, 문헌[Seth *et* al., J Am Chem Soc. 2010 October 27; 132(42): 14942-14950]에 기술된 것이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 XNA(제노핵산)에서 발견되는 임의의 것, 예를 들어 아라비노스, 무수 헥시톨, 트레오스, 2'플루오로아라비노스 또는 시클로헥센이다.

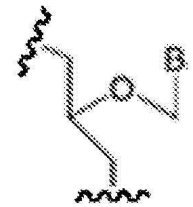
[0479] 변형된 당은 펜토푸라노실 당 대신에 시클로부틸 또는 시클로펜틸 모이어티를 포함한다. 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 제4,981,957호; 미국 특허 제5,118,800호; 미국 특허 제5,319,080호; 및 미국 특허 제5,359,044호를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 고려되는 일부 변형된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소, 황, 셀레늄 또는 탄소로 대체된 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소로 대체되고, 질소가 알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 등)로 선택적으로 치환된 변형 리보스이다.

[0480] 변형된 당의 비제한적인 예는 글리세롤 핵산(GNA)을 형성하는 글리세롤을 포함한다. GNA의 일례는 하기에 예시되어 있으며, 문헌[Zhang, R *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2008, *130*, 5846-5847]; 문헌[Zhang L, *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2005, *127*, 4174-4175] 및 문헌[Tsai CH *et al., PNAS*, 2007, 14598-14603]에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 다음의 구조를 갖는다:

[0481] 

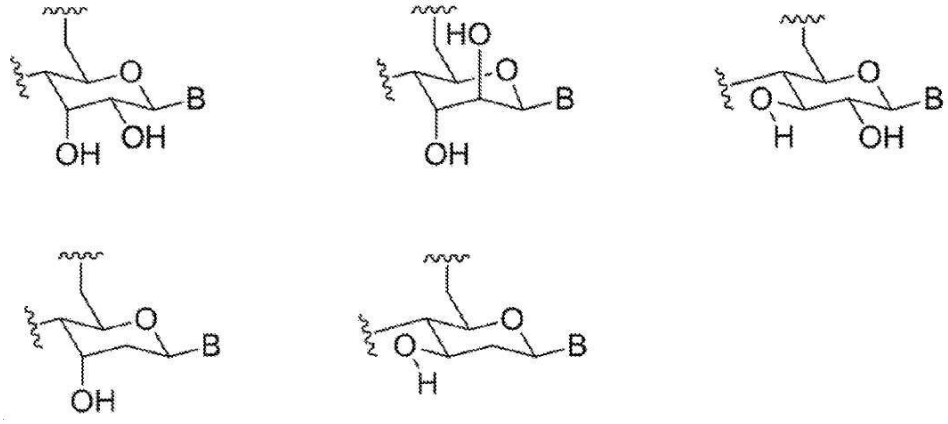
[0482] 여기서, B는 염기이다.

[0483] 포르밀 글리세롤의 혼합 아세탈 아미날을 기반으로 한 유연성 핵산(FNA)이 문헌[Joyce GF *et al,., 2008.*, PNAS, 1987, *84*, 4398-4402] 및 문헌[Heuberger BD and Switzer C, *J.* Am. Chem. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 다음의 구조를 갖는다:

[0484] 

[0485] 여기서, B는 염기이다.

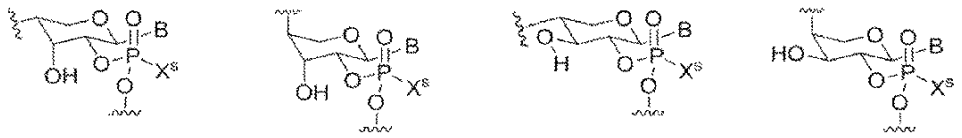
[0486] 변형된 당 및/또는 변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오티드의 추가의 비제한적 예는 헥소피라노실(6'에서 4'로), 펜토피라노실(4'에서 2'로), 펜토피라노실(4'에서 3'로), 5'-데옥시-5'-C-말로닐, 스쿠아릴디아미드, 및 테트로푸라노실(3'에서 2'로) 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 헥소피라노실(6'에서 4'로) 당을 포함하며, 다음의 화학식 중 어느 하나의 구조를 갖는다:



[0487]

[0488] 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이다.

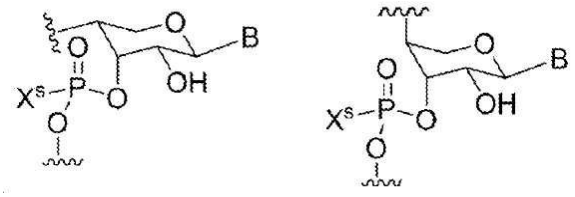
[0489] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 펜토피라노실(4'에서 2'로) 당을 포함하며, 다음의 화학식 중 어느 하나의 구조를 갖는다:



[0490]

[0491] 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이다.

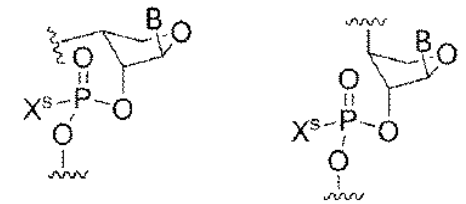
[0492] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 펜토피라노실(4'에서 3'로) 당을 포함하며, 다음의 화학식 중 어느 하나의 것이다:



[0493]

[0494] 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이다.

[0495] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 테트로푸라노실(3'에서 2'로) 당을 포함하며, 다음의 화학식 중 어느 하나의 것이다:

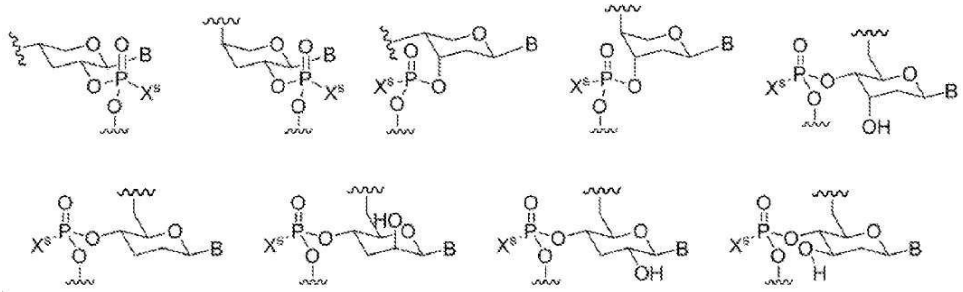


[0496]

[0497] 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에

개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이다.

[0498] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 변형된 당을 포함하며, 다음의 화학식 중 어느 하나의 것이다:

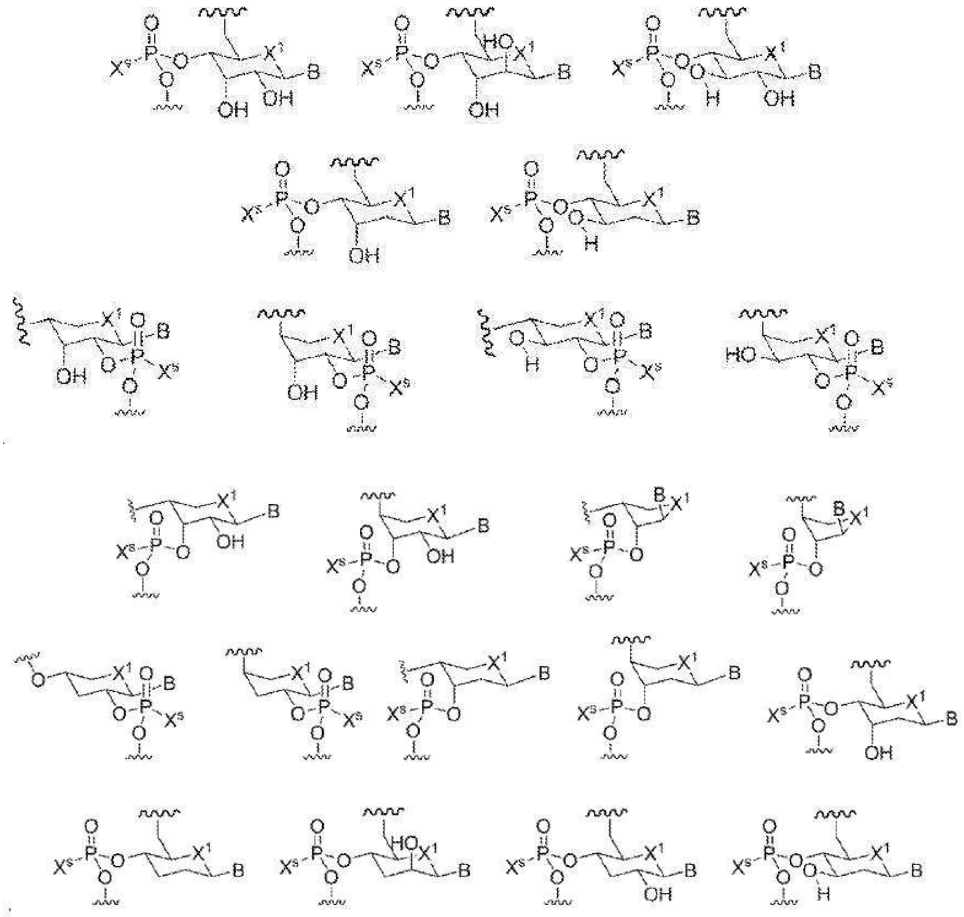


[0499]

[0500] 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이다.

[0501] 일부 실시 형태에서, 당 모이어티에서의 하나 이상의 히드록실 기는 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, R'-$N(R')_2$, -OR', 또는 -SR'로 대체되며, 여기서, 각각의 R'는 본 발명에 독립적으로 기술되어 있다.

[0502] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 하기에 예시된 바와 같으며, 여기서, X^s는 P-변형 기 "-XLR^1"(본원에 기술됨)에 상응하며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하고, X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, B는 염기이고, X^1은 -S-, -Se-, $-CH_2-$, -NMe-, -NEt- 및 -N*i*Pr-



[0503]

[0504]

[0505] 로부터 선택된다.

[0506] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 당의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%,

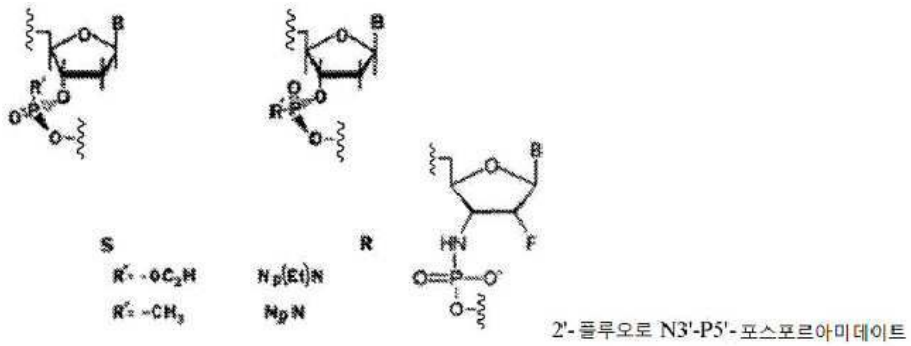
29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 이상(예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)이 변형된다. 일부 실시 형태에서, 단지 퓨린 잔기가 변형된다(예를 들어, 퓨린 잔기의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 이상[예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상]이 변형됨). 일부 실시 형태에서, 단지 피리미딘 잔기가 변형된다(예를 들어, 피리미딘 잔기의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 이상[예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상]이 변형됨). 일부 실시 형태에서, 퓨린 및 피리미딘 잔기 둘 다가 변형된다.

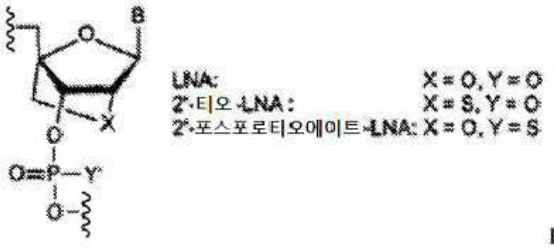
[0507] 변형된 당은 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다: 문헌[A. Eschenmoser, Science (1999), 284: 2118]; 문헌[M. Bohringer et al, Helv. Chim. Acta (1992), 75: 1416-1477]; 문헌[M. Egli et al, J. Am. Chem. Soc. (2006), 128(33): 10847-56]; 문헌[A. Eschenmoser, Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis, C. Chatgilialoglu and V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), p. 293]; 문헌[K. -U. Schoning et al, Science (2000), 290: 1347-1351]; 문헌[A. Eschenmoser et al, Helv. Chim. Acta (1992), 75: 218]; 문헌[J. Hunziker et al, Helv. Chim. Acta (1993), 76: 259]; 문헌[G. Otting et al, Helv. Chim. Acta (1993), 76: 2701]; 문헌[K. Groebke et al, Helv. Chim. Acta (1998), 81: 375]; 및 문헌[A. Eschenmoser, Science (1999), 284: 2118]. 2' 변형으로의 변형이 문헌[Verma, S. et al. Annu. Rev. Biochem. 1998, 67, 99-134] 및 그 안의 모든 참고 문헌에서 발견될 수 있다. 리보스에 대한 특정 변형이 하기 참고 문헌에서 발견될 수 있다: 2'-플루오로(문헌[Kawasaki et. al., J. Med. Chem., 1993, 36, 831-841]), 2'-MOE(문헌[Martin, P. Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1930-1938]), "LNA"(문헌[Wengel, J. Acc. Chem. Res. 1999, 32, 301-310]). 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 본원에 참고로 포함되고/되거나 본원에 묘사된 국제 공개 WO2012/030683에 기술된 것 중 임의의 것이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 다음 중 임의의 것에 기술된 임의의 변형된 당이다: 문헌[Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; WO 20070900071; WO 20070900071; 또는 WO 2016/079181.

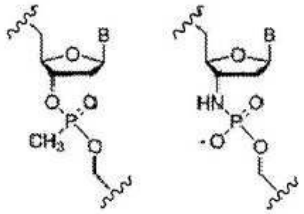
[0508] 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된 펜토스 또는 헥소스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된 펜토스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된 헥소스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된

리보스 또는 헥시톨 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된 리보스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 선택적으로 치환된 헥시톨 모이어티이다.

[0509] 일부 실시 형태에서, 예시적인 변형된 뉴클레오티드는 다음으로부터 선택된다:

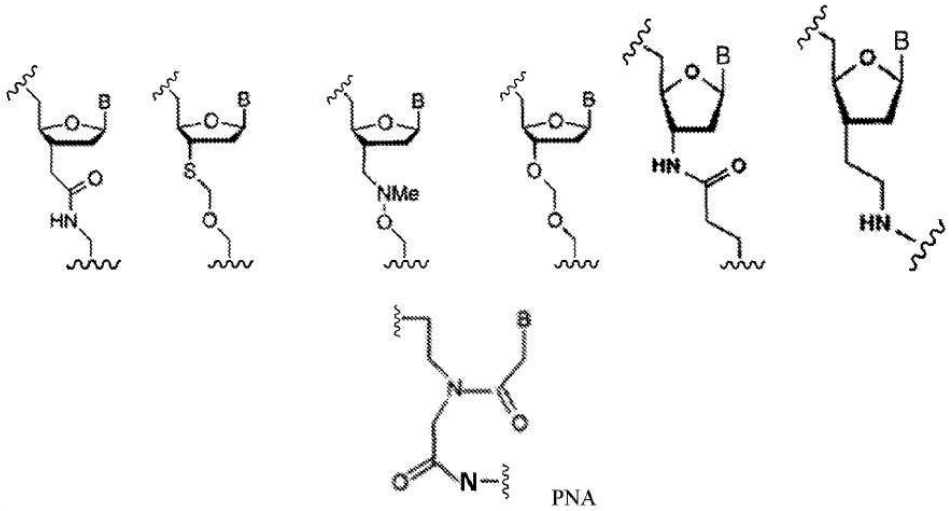






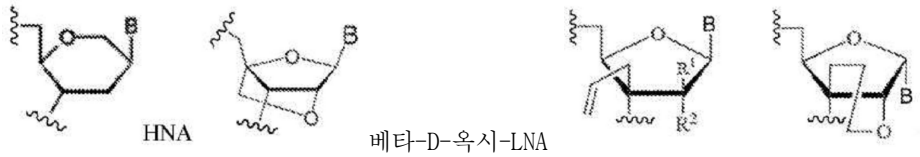
[0510]

[0511] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 다음 중 임의의 것으로부터 선택되는 구조를 갖는다:

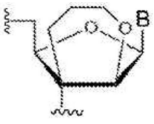
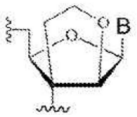


[0512]

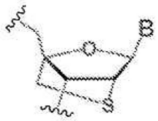
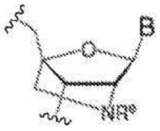
[0513] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 다음으로부터 선택되는 구조를 갖는다:



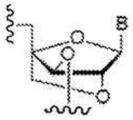
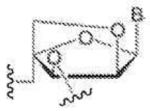
[0514] (여기서, R^1 및 R^2는 독립적

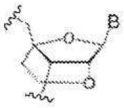



으로 -H, -F, -OMe, -MOE 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬임); 2'-O,3'-C-연결 이

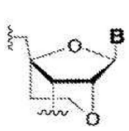
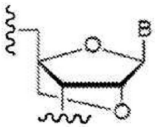



환식 베타-D-티오-LNA 베타-D-아미노-LNA(여기서, R^c는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알

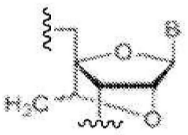
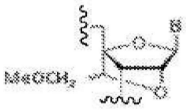
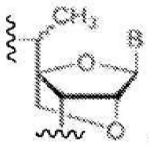





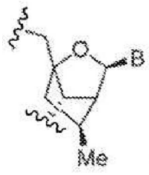
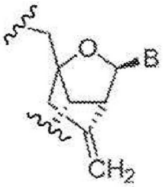
킬 또는 H임), , 자일로-LNA [c] 알파-L-LNA ENA 베타-

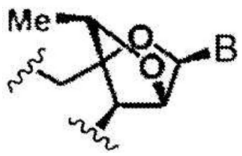
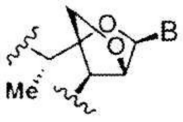
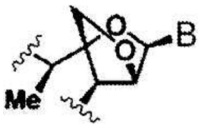
D-ENA 메틸포스포네이트-LNA

(*R*, *S*)-cEt (*R*, *S*)-cMOE (*R*, *S*)-5'-Me-LNA

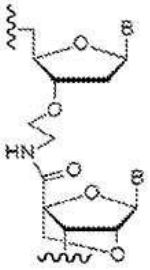




S-Me cLNA 메틸렌-cLNA 3'-Me-알파-L-LNA

R-6'-Me-알파-L-LNA *S*-5'-Me-알파-L-LNA *R*-5'-Me-알파

-L-LNA. 추가의 화학적 변형 당은 WO 2008/101157, WO 2007/134181, WO 2016/167780, 및 미국 특허 출원 공개 제2005-0130923호에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 및 인접 뉴클레오시드는 다음의 구조를 갖는다:



[0515] 아미드-연결 LNA.

[0516] 일부 실시 형태에서, 잠금 핵산 또는 LNA 또는 LNA 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오티드는 뉴클레오시드 당 단위의 4'과 2' 위치 사이의 두 탄소 원자를 연결함으로써 이환식 당을 형성하는 가교체를 갖는 핵산 단량체이거나 상기 핵산 단량체를 포함한다. 이러한 이환식 당의 예는 알파-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA, 베타-D-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA, 에틸렌옥시(4' -$(CH_2)_2$-O-2') LNA, 아미노옥시(4'-CH_2-O-N(R)-2') LNA, 및 옥시아미노(4'-CH_2-N(R)-O-2') LNA를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R은 R_1 또는 R_2이다.

[0517] 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오시드의 예는, 제한 없이, 5'-비닐, 5'-메틸 기(*R* 또는 *S*), 4'-S, 2'-F, 2'-

OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F 및 2'-$O(CH_2)_{20}CH_3$ 치환기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함한다. 2' 위치에서의 치환체는 또한 알릴, 아미노, 아지도, 티오, O-알릴, O-C_1-C_{10} 알킬, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$, 및 O-CH_2-C(=O)-$N(R_1)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$로부터 선택될 수 있으며, 여기서, 각각의 R_1, R_m 및 R_n은 독립적으로, H 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0518] 일부 실시 형태에서, 이환식 뉴클레오시드는 이환식 당 모이어티를 포함하는 임의의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 이환식 핵산(BNA)의 예는 제한 없이, 4' 및 2' 리보실 고리 원자 사이의 가교체를 포함하는 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 안티센스 화합물은 하나 이상의 BNA 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서, 가교체는 다음의 화학식 중 하나를 포함한다: 4'-(CH_2)-O-2' (LNA); 4'-(CH_2)-S-2'; 4,-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 4'-$CH(CH_3)$-O-2' 및 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'(및 이의 유사체; 미국 특허 제7,399,845호 참조); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2'(및 이의 유사체; WO/2009/006478로 공개된 PCT/US2008/068922 참조); 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2'(및 이의 유사체; WO/2008/150729로 공개된 PCT/US2008/064591 참조); 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2'(미국 특허 출원 공개 제2004-0171570호 참조); 4'-CH_2-N(R)-O-2'(여기서, R은 H, C_1-C_{12} 알킬, 또는 보호기임)(미국 특허 제7,427,672호 참조); 4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(문헌[Chattopadhyaya et al, J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134] 참조); 및 4,-CH_2-C(=CH_2)-2'(및 이의 유사체; WO 2008/154401로 공개된 PCT/US2008/066154 참조).

[0519] 추가의 이환식 뉴클레오시드가 문헌에 보고되어 있다(예를 들어, 문헌[Srivastava et al, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379]; 문헌[Frieden et al, Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372]; 문헌[Elayadi et al, Curr. Opinion Inverts. Drugs, 2001, 2, 558-561]; 문헌[Braasch et al, Chem. Biol, 2001, 8, 1-7]; 문헌[Oram et al, Curr. Opinion Mol Ther., 2001, 3, 239-243]; 문헌[Wahlestedt et al, Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638]; 문헌[Singh et al, Chem. Commun., 1998, 4, 455-456]; 문헌[Koshkin et al, Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630]; 문헌[Kumar et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222]; 문헌[Singh et al, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039]; 미국 특허 제7,399,845호; 미국 특허 제7,053,207호; 미국 특허 제7,034,133호; 미국 특허 제6,794,499호; 미국 특허 제6,770,748호; 미국 특허 제6,670,461호; 미국 특허 제6,525,191호; 미국 특허 제6,268,490호; 미국 특허 출원 공개 제2008-0039618호; 미국 특허 출원 공개 제2007-0287831호; 미국 특허 출원 공개 제2004-0171570호; 미국 특허 출원 제12/129,154호; 미국 특허 출원 제61/099,844호; 미국 특허 출원 제61/097,787호; 미국 특허 출원 제61/086,231호; 미국 특허 출원 제61/056,564호; 미국 특허 출원 제61/026,998호; 미국 특허 출원 제61/026,995호; 미국 특허 출원 제60/989,574호; 국제 공개 WO 2007/134181; WO 2005/021570; WO 2004/106356; 및 PCT 국제 출원 PCT/US2008/068922; PCT/US2008/066154; 및 PCT/US2008/064591 참조).

[0520] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 알파-L-리보푸라노스 및 베타-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 배열을 갖는 이환식 뉴클레오시드가 제조될 수 있다(WO 99/14226으로 공개된 PCT 국제 출원 PCT/DK98/00393 참조). 일부 실시 형태에서, 단환식 뉴클레오시드는 이환식 당 모이어티가 아닌 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드의 당 모이어티, 또는 당 모이어티 유사체는 임의의 위치에서 변형되거나 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 4'-2' 이환식 뉴클레오시드 또는 4'-2' 이환식 뉴클레오시드는 당 고리의 2' 탄소 원자 및 4' 탄소 원자를 연결시키는 푸라노스 고리의 두 탄소 원자를 연결시키는 가교체를 포함하는 푸라노스 고리를 포함하는 이환식 뉴클레오시드이다. 일부 실시 형태에서, BNA 뉴클레오시드의 이환식 당 모이어티는 펜토푸라노실 당 모이어티의 4' 및 2' 탄소 원자 사이의 적어도 하나의 가교체를 갖는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 상기 가교체는 제한 없이, 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 1 내지 4개의 연결 기를 포함하는 가교체를 포함한다: -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -S(=O)x-, 및 -$N(R_a)$-(여기서, x는 0, 1, 또는 2이며; n은 1, 2, 3, 또는 4이며; 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로, H, 보호기, 히드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, C_5-C_7 지환식 라디칼, 치환 C_5-C_7 지환식 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실 (C(=O)-H), 치환 아실, CN, 술포닐 $(S(=O)_2$-$J_1)$, 또는 술폭실 (S(=O)-J_1)이며; 각각의 J_1 및 J_2는 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알

케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 아실(C(=O)-H), 치환 아실, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환 C_1-C_{12} 아미노알킬 또는 보호기임).

[0521] 일부 실시 형태에서, 이환식 당 모이어티의 가교체는 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 또는 $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$이다. 일부 실시 형태에서, 가교체는 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' 및 4'-CH_2-N(R)-O-2'-이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로, H, 보호기 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.

[0522] 일부 실시 형태에서, 이환식 뉴클레오시드는 이성 배열로 추가로 정의된다. 예를 들어, 4'-(CH_2)-O-2' 가교체를 포함하는 뉴클레오시드는 알파-L 배열 또는 베타-D 배열로 존재할 수 있다. 알파-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') BNA가 안티센스 활성을 나타내는 안티센스 올리고뉴클레오티드 내로 포함되었다(문헌[Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372]).

[0523] 일부 실시 형태에서, 이환식 뉴클레오시드는 4'-2' 가교체를 갖는 것을 포함하며, 여기서, 이러한 가교체는, 제한 없이, a-L-4'-(CH_2)-O-2', P-D-4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2', 4'-CH_2-N(R)-O-2', 4'-$CH(CH_3)$-O-2', 4'-CH_2-S-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2', 및 4'-$(CH_2)_3$-2'를 포함하고, R은 H, 보호기 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.

[0524] 4'-2' 가교 기, 예컨대 4'-CH_2-O-2' 및 4'-CH_2-S-2'를 갖는 다양한 이환식 뉴클레오시드의 유도체가 또한 제조되었다(문헌[Kumar et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222]). 핵산 폴리머라아제를 위한 기질로 사용하기 위한 이환식 뉴클레오시드를 포함하는 올리고데옥시리보뉴클레오티드 듀플렉스의 제조도 개시되었다(Wengel 등, WO 99/14226). 더욱이, 신규한 배좌 제한 고친화성 올리고뉴클레오티드 유사체인 2'-아미노-BNA의 합성이 당업계에 개시되었다(문헌[Singh et al, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039]). 게다가, 2'-아미노- 및 2'-메틸아미노-BNA가 제조되었으며, 상보성 RNA 및 DNA와의 그의 듀플렉스의 열안정성이 이전에 보고된 바 있다.

[0525] 4'-$(CH_2)_3$-2' 가교체 및 알케닐 유사체 가교체 4'-CH=CH-CH_2-2'를 갖는 하나의 탄소환식 이환식 뉴클레오시드가 개시되었다(문헌[Frier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443] 및 문헌[Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740]). 탄소환식 이환식 뉴클레오시드의 합성 및 제조가 그의 올리고머화 및 생화학적 연구와 함께 또한 개시되었다(문헌[Srivastava et al, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379]).

[0526] 일부 실시 형태에서, 이환식 뉴클레오시드는 알파-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') BNA, 베타-D-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') BNA, 에틸렌옥시(4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, 아미노옥시(4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA, 옥시아미노(4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA, 메틸(메틸렌옥시)(4'-$CH(CH_3)$-O-2') BNA(제한 에틸 또는 cEt로도 지칭됨), 메틸렌-티오(4'-CH_2-S-2') BNA, 메틸렌-아미노(4'-CH_2-N(R)-2') BNA, 메틸 탄소환식(4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2') BNA, 프로필렌 탄소환식(4'-$(CH_2)_3$-2') BNA, 및 비닐 BNA를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0527] 일부 실시 형태에서, LNA 화합물은 당의 4' 및 2' 위치 사이의 적어도 하나의 가교체를 갖는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서, 독립적으로 각각의 가교체는, 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 내지 4개의 연결 기를 포함한다: $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ 및 $-N(R_1)-$(여기서, x는 0, 1, 또는 2이며; n은 1, 2, 3, 또는 4이며; 각각의 R_1 및 R_2는 독립적으로, H, 보호기, 히드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, C_5-C_7 지환식 라디칼, 치환 C_5-C_7 지환식 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실(C(=O)-H), 치환 아실, CN, 술포닐($S(=O)_2-J_1$), 또는 술폭실($S(=O)-J_1$)이며; 각각의 J_1 및 J_2는 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환 아실, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, C_1-C_{12}

아미노알킬, 치환 C_1-C_{12} 아미노알킬 또는 보호기이다. LNA의 정의 내에 포함되는 4' - 2' 가교 기의 비제한적 예는 다음의 화학식 중 하나를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: -[C(R_1)(R_2)]$_n$-, -[C(R_1)(R_2)]$_n$-O-, -C(R_1R_2)-N(R_1)-O- 또는 C(R_1R_2)-O-N(R_1)-. 더욱이, LNA의 정의 내에 포함되는 다른 가교 기로는 4'-CH_2-2', 4'-(CH_2)$_2$-2', 4'-(CH_2)$_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-(CH_2)$_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R_1)-2' 및 4'-CH_2-N(R_1)-O-2'- 가교체가 있으며, 여기서, 각각의 R_1 및 R_2는 독립적으로, H, 보호기 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 리보실 당 고리의 2'-히드록실 기가 당 고리의 4' 탄소 원자에 연결됨으로써 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') 가교체를 형성하여 이환식 당 모이어티가 형성되게 하는 LNA가 LNA의 정의 내에 또한 포함된다. 상기 가교체는 또한 2' 산소 원자와 4' 탄소 원자를 연결하는 메틸렌(-CH_2-) 기일 수 있는데, 이에 대하여 용어 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA가 사용된다. 일부 실시 형태에서, 이 위치에서 에틸렌 가교 기를 갖는 이환식 당 모이어티의 경우, 용어 에틸렌옥시(4'-CH_2CH_2-O-2') LNA가 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA의 이성질체인 알파-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2')가 LNA의 정의 내에 또한 포함된다.

[0528] 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 -F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 FANA이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 FRNA이다.

[0529] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 5'-변형, 예를 들어 *R*-5'-Me, *S*-5'-Me 등이다.

[0530] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 고리의 크기를 변화시킨다. 일부 실시 형태에서, 당 변형은 FHNA에서의 당 모이어티이다.

[0531] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 모이어티를 또 다른 환형 또는 비환형 모이어티로 대체한다. 이러한 모이어티의 예는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이는 모르폴리노(선택적으로 그의 포스포로디아미데이트 연결을 가짐), 글리콜 핵산 등에서 사용되는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0532] 일부 실시 형태에서, 변형된 테트라히드로피란 뉴클레오시드 또는 변형된 THP 뉴클레오시드는 정상 뉴클레오시드에서의 펜토푸라노실 잔기를 치환하는 6원 테트라히드로피란 "당"을 갖는 뉴클레오시드이며, 당 대용체로 지칭될 수 있다. 변형된 THP 뉴클레오시드는 당업계에서 헥시톨 핵산(HNA), 아니톨 핵산(ANA), 마니톨 핵산(MNA)(문헌[Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854] 참조) 또는 플루오로 HNA(F-HNA)(테트라히드로피라닐 고리 시스템을 가짐)(하기에 예시된 바와 같음)로 지칭되는 것을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0533] 일부 실시 형태에서, 당 대용체는 5개 초과의 원자 및 1개 초과의 헤테로원자를 갖는 고리를 포함한다. 예를 들어, 모르폴리노 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드 및 올리고머 화합물에서의 이의 용도가 보고되어 있다(예를 들어, 문헌[Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510]; 및 미국 특허 제5,698,685호; 미국 특허 제5,166,315호; 미국 특허 제5,185,444호; 및 미국 특허 제5,034,506호 참조).

[0534] 변형들의 조합, 예컨대, 제한 없이, 2'-F-5'-메틸 치환 뉴클레오시드(다른 개시된 5', 2'-비스 치환 뉴클레오시드의 경우 PCT 국제 출원 WO 2008/101157 참조) 및 S에 의한 리보실 고리 산소 원자의 대체 및 2' 위치에서의 추가 치환(미국 특허 출원 공개 제2005-0130923호 참조) 또는 대안적으로 이환식 핵산의 5'-치환(PCT 국제 출원 WO 2007/134181 참조, 여기서, 4'-CH_2-O-2' 이환식 뉴클레오시드는 5' 위치에서 5'-메틸 또는 5'-비닐 기로 추가로 치환됨)이 또한 제공된다. 탄소환식 이환식 뉴클레오시드의 합성 및 제조가 그의 올리고머화 및 생화학적 연구와 함께 또한 개시되었다(예를 들어, 문헌[Srivastava et al, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379] 참조).

[0535] 일부 실시 형태에서, 안티센스 화합물은 하나 이상의 변형된 시클로헥세닐 뉴클레오시드(이는 천연 발생 뉴클레오시드에서의 펜토푸라노실 잔기 대신 6원 시클로헥세닐을 갖는 뉴클레오시드임)를 포함한다. 변형된 시클로헥세닐 뉴클레오시드는 당업계에 기술된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다(예를 들어, 공동 소유 PCT 국제 특허 출원 공개 WO 2010/036696, 문헌[Robeyns et al, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984]; 문헌[Horvath et al, Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623]; 문헌[Nauwelaerts et al, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348]; 문헌[Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998]; 문헌[Nauwelaerts et al, Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463]; 문헌[Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586]; 문헌[Gu et al, Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123]; 문헌[Gu et al, Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489]; 문헌[Wang et al, J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505]; 문헌

[Verbeure et al, Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947]; 문헌[Wang et al, J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82]; 문헌[Wang et al, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788]; 문헌[Wang et al, J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602]; PCT 국제 특허 출원 공개 WO 06/047842; 및 PCT 국제 특허 출원 공개 WO 01/049687 참조).

[0536] 많은 다른 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템은 당업계에 공지되어 있으며, 본원에 제공된 바와 같은 올리고머 화합물 내로의 포함을 위한 뉴클레오시드의 변형에 사용될 수 있는 당 대용체로서 적합하다(예를 들어, 개관 논문인 문헌[Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem., 2002, 10, 841-854] 참조). 이러한 고리 시스템은 그의 활성을 추가로 향상시키기 위하여 다양한 추가의 치환을 겪을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형된 당은 2' 위치에서 변형된 푸라노실 당이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 변형은 다음으로부터 선택되는 치환체를 포함한다: 할라이드(치환 및 비치환 알콕시, 치환 및 비치환 티오알킬, 치환 및 비치환 아미노 알킬, 치환 및 비치환 알킬, 치환 및 비치환 알릴, 및 치환 및 비치환 알키닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않음). 일부 실시 형태에서, 2' 변형은 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 치환체로부터 선택된다: $O[(CH_2)_nO]_mCH$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$, 및 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$(여기서, n 및 m은 1 내지 약 10임). 다른 2'- 치환기는 또한 다음으로부터 선택될 수 있다: C_1-C_{12} 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알카릴, 아르알킬, O-알카릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, F, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환 실릴, R A 절단 기, 리포터 기, 인터칼레이터, 안티센스 화합물의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 안티센스 화합물의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 기타 치환체. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 측쇄를 포함한다(문헌[Baker et al, J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000]). 이러한 2'-MOE 치환은 비변형된 뉴클레오시드 및 다른 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2'- O-메틸, O-프로필, 및 O-아미노프로필과 비교하여 개선된 결합 친화성을 갖는 것으로 기술되었다. 2'-MOE 치환체를 갖는 올리고뉴클레오티드는 또한 생체 내에서의 사용에 있어서 유망한 특징을 갖는 유전자 발현의 안티센스 억제제인 것으로 나타났다(문헌[Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504]; 문헌[Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176]; 문헌[Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637]; 및 문헌[Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926]).

[0537] 일부 실시 형태에서, 2'-변형된" 또는 2'-치환된 뉴클레오시드는 H 또는 OH 이외의 2' 위치에서의 치환체를 포함하는 당을 포함하는 뉴클레오시드이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형된 뉴클레오시드는 당 고리의 2개의 탄소 원자를 연결하는 가교체가 당 고리의 2' 탄소와 또 다른 탄소를 연결시키는 이환식 뉴클레오시드; 및 비-가교 2' 치환체, 예컨대 알릴, 아미노, 아지도, 티오, O-알릴, O-C_1-C_{10} 알킬, $-OCF_3$, $O-(CH_2)_2-O-CH_3$, $2'-O(CH_2)_2SCH_3$, $O-(CH_2)_2-O-N(R_m)(R_n)$, 또는 $O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_,,)$(여기서, 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로, H 또는 치환 또는 비치환 C_1-C_{10} 알킬임)를 갖는 뉴클레오시드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0538] 변형된 당의 제조 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 변형된 당의 제조를 교시하는 일부 대표적인 미국 특허는 제한 없이 미국 특허 제4,981,957호; 미국 특허 제5,118,800호; 미국 특허 제5,319,080호; 미국 특허 제5,359,044호; 미국 특허 제5,393,878호; 미국 특허 제5,446,137호; 미국 특허 제5,466,786호; 미국 특허 제5,514,785호; 미국 특허 제5,519,134호; 미국 특허 제5,567,811호; 미국 특허 제5,576,427호; 미국 특허 제5,591,722호; 미국 특허 제5,597,909호; 미국 특허 제5,610,300호; 미국 특허 제5,627,053호; 미국 특허 제5,639,873호; 미국 특허 제5,646,265호; 미국 특허 제5,670,633호; 미국 특허 제5,700,920호; 미국 특허 제5,792,847호 및 미국 특허 제6,600,032호와, WO 2005/121371로서 공개된 국제 특허 출원 PCT/US2005/019219를 포함한다.

[0539] 일부 실시 형태에서, R^1은 정의되고 기술된 바와 같은 R이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R이다. 일부 실시 형태에서, R^e는 R이다. 일부 실시 형태에서, R^e는 H, CH_3, Bn, $COCF_3$, 벤조일, 벤질, 피렌-1-일카르보닐, 피렌-1-일메틸, 2-아미노에틸이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결 또는 당의 비제한적 예는 다음 중 임의의 것의 구성요소이거나 상기 구성요소를 포함한다: N-메타노카르바, C3-아미드, 포름아세탈, 티오포름아세탈, MMI, PMO(포스포로디아미데이트 연결된 모르폴리노), PNA(펩티드 핵산), LNA, cMOE BNA, cEt BNA, α-L-NA 또는 관련 유사체, HNA, Me-ANA, MOE-ANA, Ara-FHNA, FHNA, R-6'-Me-FHNA, S-6'-Me-FHNA, ENA, 또는 c-ANA. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결 또는 당의 비제한적 예는 문헌[Allerson et al. 2005 J. Med. Chem.

48: 901-4]; 문헌[BMCL 2011 21: 1122]; 문헌[BMCL 2011 21: 588]; 문헌[BMCL 2012 22: 296]; 문헌[Chattopadhyaya et al. 2007 J. Am. Chem. Soc. 129: 8362]; 문헌[Chem. Bio. Chem. 2013 14: 58]; 문헌[Curr. Prot. Nucl. Acids Chem. 2011 1. 24. 1]; 문헌[Egli et al. 2011 J. Am. Chem. Soc. 133: 16642]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Imanishi 1997 Tet. Lett. 38: 8735; J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[J. Med. Chem. 2009 52: 10]; 문헌[J. Org. Chem. 2010 75: 1589]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Jung et al. 2014 ACIEE 53: 9893]; 문헌[Kodama et al. 2014 AGDS]; 문헌[Koizumi 2003 BMC 11: 2211]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; 문헌[Lima et al. 2012 Cell 150: 883-894]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Migawa et al. 2013 Org. Lett. 15: 4316]; 문헌[Mol. Ther. Nucl. Acids 2012 1: e47]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Murray et al. 2012 Nucl. Acids Res. 40: 6135]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌[Obika et al. 2008 J. Am. Chem. Soc. 130: 4886]; 문헌[Obika et al. 2011 Org. Lett. 13: 6050]; 문헌[Oestergaard et al. 2014 JOC 79: 8877]; 문헌[Pallan et al. 2012 Biochem. 51: 7]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Prakash et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 1636]; 문헌[Prakash et al. 2015 Nucl. Acids Res. 43: 2993-3011]; 문헌[Prakash et al. 2016 Bioorg. Med. Chem. Lett. 26: 2817-2820]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Seth et al. 2008 Nucl. Acid Sym. Ser. 52: 553]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Am. Chem. Soc. 132: 14942]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Seth et al. 2011 BMCL 21: 4690]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Starrup et al. 2010 Nucl. Acids Res. 38: 7100]; 문헌[Swayze et al. 2007 Nucl. Acids Res. 35: 687]; 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; WO 20070900071; WO 2016/079181; 미국 특허 제6,326,199호; 미국 특허 제6,066,500호; 및 미국 특허 제6,440,739호(이들 각각의 염기 및 당 변형은 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 것 중 임의의 것의 구성요소이거나 상기 구성요소를 포함한다.

[0540] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 염기 모이어티를 포함한다. 당업자에게 공지되고 본 발명에 기술된 바와 같이, 다양한 변형이 당 및/또는 모이어티에 도입될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 변형은 미국 특허 제9006198호, WO2014/012081 및 WO/2015/107425(이들 각각의 당 및 염기 변형은 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 변형이다.

[0541] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 5'-변형, 예를 들어 *R*-5'-Me, *S*-5'-Me 등이다.

[0542] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 고리의 크기를 변화시킨다. 일부 실시 형태에서, 당 변형은 FHNA에서의 당 모이어티이다.

[0543] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 모이어티를 또 다른 환형 또는 비환형 모이어티로 대체한다. 이러한 모이어티의 예는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이는 모르폴리노(선택적으로 그의 포스포로디아미데이트 연결을 가짐), 글리콜 핵산 등에서 사용되는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0544] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 당을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 염기 서열 또는 이의 일부, 염기; 뉴클레오티드간 연결; 입체화학 또는 이의 조합 또는 패턴; 표적화 모이어티 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가의 화

학적 모이어티; 당, 염기 또는 뉴클레오티드간 연결의 변형 패턴; 포맷 또는 이의 임의의 구조적 요소, 및/또는 본원에 기술된 임의의 다른 구조적 요소 또는 변형을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본원에 기술된 임의의 다른 구조적 요소 또는 변형과 조합된, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 당을 포함할 수 있으며; 일부 실시 형태에서, 본 발명은 임의의 이러한 올리고뉴클레오티드의 다량체에 관한 것이다.

[0545] **특정한 뉴클레오티드간 연결, 연결 인의 입체화학, 및 이의 패턴**

[0546] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, WO2017/062862, 미국 특허 제20180216108호, 미국 특허 제20170037399호, 및 미국 특허 제9982257호(이들 각각의 뉴클레오티드간 연결은 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0547] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 특정한 뉴클레오티드간 연결(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제1 윙 및 상이한 특정 뉴클레오티드간 연결(들) 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제2 윙을 포함한다.

[0548] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 튜클레오티드간 연결(들)의 특정 입체화학 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제1 윙, 및 뉴클레오티드간 연결(들)의 상이한 특정 입체화학 또는 이의 조합 또는 패턴을 갖는 제2 윙을 포함한다.

[0549] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 제1 및 제2 윙을 포함하며, 상기 윙은 각각 독립적으로 R, S, O, X, 및/또는 nX를 포함하고, 여기서, R = Rp 배열의 PS(포스포로티오에이트)이며, S = Sp 배열의 PS이고, O = PO(포스포디에스테르)이며, X는 스테레오랜덤(키랄 제어되지 않음) PS이고, nX = 음전하 하전되지 않은(예를 들어, 중성) 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 뉴클레오티드간 연결 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0550] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 비대칭 P 원자를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0551] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 비대칭 P 원자를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0552] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 포스포로티오에이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 비대칭 P 원자를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 스테레오랜덤이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 스테레오랜덤이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 모든 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이고, 조성물은 스테레오랜덤이다.

[0553] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 포스포로티오에이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 비대칭 P 원자를 포함하는 2개 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 적어도 하나의 상기 뉴클레오티드간 연결에서 스테레오랜덤이며, 조성물은 적어도 하나의 다른 상기 뉴클레오티드간 연결에서 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 2개 이상의 포스포로티오에이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 적어도 하나의 포스포로티오에이트에서 스테레오랜덤이며, 적어도 하나의 다른 포스포로티오에이트에서 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 모든 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이고, 조성물은 적어도 하나의 포스포로티오에이트에서 스테레오랜덤이며, 적어도 하나의 다른 포스포로티오에이트에서 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다).

[0554] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 포스포로티오에이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 비대칭 P 원자를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 조성물은 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴

클레오티드의 조성물에 관한 것이며, 여기서, 모든 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이고, 조성물은 입체제어된다(예를 들어, 키랄 제어된다).

[0555] 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다.

[0556] 일부 실시 형태에서, 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않으며, 윙의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결이며, 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 *Sp* 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다.

[0557] 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 구조를 포함하거나 윙-코어-윙 구조인 올리고뉴클레오티드에 있어서, 상기 두 윙은 상이한 수준 및/또는 유형의 화학적 변형, 백본 키랄 중심 입체화학, 및/또는 이들의 패턴을 포함한다는 점에서 상이하다.

[0558] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙 및 제2 윙은 독립적으로, PS, PO, PS-PS, PS-PO, PO-PS, PO-PO, PO-PS-PS, PS-PO-PO-PO-PS, PS-PO-PO-PS, PS-PS-PS-PS, PS-PS-PS-PS-PS, PS-Xn-Xn-Xn-PS이거나 이를 포함하는 뉴클레오티드간 연결 패턴, 또는 본원에 기술된 임의의 올리고뉴클레오티드의 임의의 윙의 뉴클레오티드간 연결의 임의의 패턴을 가지며, 여기서, 제1 및 제2 윙의 뉴클레오티드간 연결의 패턴은 상이하고, PS = 포스포로티오에이트이며; PO = 포스포디에스테르이고; Xn = 임의의 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙 및 제2 윙은 독립적으로, PO, SR, Sp, Rp, Sp-PO, Rp-PO, PO-Sp, PO-Rp, PO-PO-PO, Sp-PO-PO, Rp-PO-PO, Rp-PO-PO-PO-Rp, Rp-PO-PO-Rp-Rp, Rp-PO-Rp-PO-Rp, Rp-Rp-PO-PO-Rp, Sp-PO-PO-PO-Sp, Sp-Sp-Sp-Sp, Sp-Sp-Sp-Sp, Sp-Sp-Sp-Sp-Sp, Sp-Xn-Xn-Xn-Sp, SR-PO-PO-PO-SR, SR-SR-SR-SR, SR-SR-SR-SR-SR, SR-Xn-Xn-Xn-SR이거나 이를 포함하는 뉴클레오티드간 연결의 입체화학의 패턴, 또는 본원에 기술된 임의의 올리고뉴클레오티드의 임의의 윙의 뉴클레오티드간 연결의 입체화학의 임의의 패턴을 가지며, 여기서, 제1 및 제2 윙의 뉴클레오티드간 연결의 입체화학의 패턴은 상이하고, SR = 스테레오랜덤인(예를 들어, 키랄 제어되지 않은) 뉴클레오티드간 연결이며; PO = 포스포디에스테르(이는 키랄 중심이 결여됨)이고; Sp = Sp 배열의 뉴클레오티드간 연결이며; Rp = Rp 배열의 뉴클레오티드간 연결이고; Xn = 독립적으로 입체제어되거나(Rp 또는 Sp 배열) 또는 스테레오랜덤일 수 있는 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 5' 윙(올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 더 가까운 윙)이며, 제2 윙은 3' 윙(올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 더 가까운 윙)이다. 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 3' 윙(올리고뉴클레오티드의 3'-말단에 더 가까운 윙)이며, 제2 윙은 5' 윙(올리고뉴클레오티드의 5'-말단에 더 가까운 윙)이다. 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 윙은 동일하거나 상이한 길이이다.

[0559] 일부 실시 형태에서, 코어에서의 뉴클레오티드간 연결의 70%, 80%, 90% 또는 100% 이하가 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어에서의 뉴클레오티드간 연결의 70%, 80%, 또는 90% 이하는 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이며, 코어는 또한 *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결 및 천연 포스페이트 연결로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결 및 천연 포스페이트 연결로부터 선택되는 1 또는 2개의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결 및 천연 포스페이트 연결로부터 선택되는 1개 이하의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결 및 천연 포스페이트 연결로부터 각각 독립적으로 선택되는 2개 이하의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 1개 이하의 천연 포스페이트 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 2개 이하의 천연 포스페이트 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 1개 이하의, *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 코어는 또한 2개 이하의, *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 나머지 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, *Sp* 배

열의 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 상기 2개의 천연 포스페이트 연결, 또는 상기 2개의 *Rp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 2개 이상의 *Sp* 배열의 변형된 뉴클레오티드간 연결에 의해 분리된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 본원에 개시된 화학식 I의 것이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결이다.

[0560] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 조성물 또는 올리고뉴클레오티드 조성물에서의 뉴클레오티드간 연결은 특정한 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[0561] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 60%~100%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어 제공된 올리고뉴클레오티드의 키랄 원소, 예를 들어 키랄 중심(탄소, 인 등)은 60%~100%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 원소, 예를 들어 키랄 중심(탄소, 인 등)은 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 60%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 70%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 80%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 85%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 90%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 91%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 92%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 93%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 94%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 95%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 96%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 97%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 98%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 99%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질체 순도는 적어도 99.5%이다.

[0562] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 키랄 원소는 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 키랄 탄소 중심은 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 이상의 키랄인 중심은 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[0563] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 모든 키랄 원소 중 적어도 5%~100%는 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 모든 키랄 원소 중 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%는 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 모든 키랄 인 중심의 적어도 5%~100%는 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 모든 키랄 인 중심의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%는 각각 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[0564] 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 원소는 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 중심은 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 탄소 중심은 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 인 중심은 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[0565] 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 및 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 이들은 높은 조 물질 순도 및 높은 부분입체이성질체 순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 및 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 이들은 높은 조 물질 순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 및 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 이들은 높은 부분입체이성질체 순도의 것이다.

[0566] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는, 이 올리고뉴클레오티드 유형의 것이 아닌 조성물에서의 올리고뉴클레오티드가 상기 올리고뉴클레오티드 유형의 제조 공정으로부터의, 일부의 경우 특정 정제 절차 후의 불순물이라는 점에서 올리고뉴클레오티드 유형의 실질적으로 순수한 제제이다.

[0567] 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중의 비대칭 포맷을 갖는 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 25%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 30%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 35%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 40%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 45%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 50%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 55%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 60%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 65%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 70%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 75%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 80%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 85%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 단일 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 90%의, *Sp* 배열의 그의 뉴클레오티드간 연결을 갖는다.

[0568] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖고, 키랄 연결 인과 관련하여 하나 이상의 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 화학식 **I**의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 연결 인과 관련하여 하나 이상의 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 **I**의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 **I-c**의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 키랄 연결 인과 관련하여 사전-설계된 부분입체이성질체적 순수 뉴클레오티드간 연결을 형성하기 위하여, 본 출원에 기술된 바와 같이, 입체선택적 올리고뉴클레오티드 합성을 이용하여 제조된다. 화학식 **I**의 구조를 갖는 것을 비롯한 예시적인 뉴클레오티드간 연결이 본원에 추가로 기술되어 있다.

[0569] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물은 비-무작위 또는 제어된 수준의 하나 이상의 개별 올리고뉴클레오티드 유형을 포함하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 유형은 다음에 의해 정의된다: 1) 염기 서열; 2) 백본 연결 패턴; 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및 4) 백본 P-변형 패턴. 일부 실시 형태에서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형은 1A) 염기 아이덴티티; 1B) 염기 변형 패턴; 1C) 당 변형 패턴; 2) 백본 연결 패턴; 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및 4) 백본 P-변형 패턴에 의해 정의될 수 있으며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 비대칭 포맷을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 동일 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일하다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서, 조성물은 비-무작위 또는 제어된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 공통 염기 서열을 공유하며, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 키랄 뉴클레오티드간 연결(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)에서 동일한 배열의 연결 인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 소정의 수준 및/또는 제공된 복수의 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 화학식 **0-I**, A^{c}-[-L^{M}-(R^{D})$_{a}$]$_{b}$, [(A^{c})$_{a}$-L^{M}]$_{b}$-R^{D}, (A^{c})$_{a}$-L^{M}-(A^{c})$_{b}$, 또는 (A^{c})$_{a}$-L^{M}-(R^{D})$_{b}$의 것은 1~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드는 2~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 3개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을

포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 4개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 6개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 7개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 8개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 9개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 11개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 12개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 13개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 14개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 15개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 16개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 17개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 18개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 19개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 20개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~100%가 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%~100%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 965, 96%, 98%, 또는 99%이다.

[0570] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 유니머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-변형 유니머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 스테레오유니머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 각각의 키랄 연결 인이 *R*p인 스테레오유니머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 각각의 키랄 연결 인이 *S*p인 스테레오유니머이다.

[0571] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결 패턴은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: IL1-IL1-IL1-IL1, IL1-IL1-IL1-IL2, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL2, IL1-IL1-IL1-IL1, IL1-IL1-IL1-IL3, IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL3, IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3, IL1-IL1-IL1-IL1, IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL4, IL1-IL4-IL4-IL4, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL4, IL4-IL4-IL4-IL4, IL1-IL1-IL1-IL2, IL1-IL1-IL1-IL3, IL1-IL1-IL1-IL3, IL1-IL1-IL1-IL3, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL3, IL1-IL1-IL2-IL3, IL1-IL1-IL2-IL3, IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL2, IL1-IL1-IL3-IL2, IL1-IL1-IL3-IL2, IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL3, IL1-IL2-IL1-IL3, IL1-IL2-IL1-IL3, IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL3, IL1-IL2-IL2-IL3, IL1-IL2-IL2-IL3, IL1-IL2-IL3-IL1, IL1-IL2-IL3-IL1, IL1-IL2-IL3-IL1, IL1-IL2-IL3-IL2, IL1-IL2-IL3-IL2, IL1-IL2-IL3-IL2, IL1-IL2-IL3-IL3, IL1-IL2-IL3-IL3, IL1-IL2-IL3-IL3, IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL2, IL1-IL3-IL1-IL2, IL1-IL3-IL1-IL2, IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL2-IL1, IL1-IL3-IL2-IL1, IL1-IL3-IL2-IL1, IL1-IL3-IL2-IL2, IL1-IL3-IL2-IL2, IL1-IL3-IL2-IL2, IL1-IL3-IL2-IL3, IL1-IL3-IL2-IL3, IL1-IL3-IL2-IL3, IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL2, IL1-IL3-IL3-IL2, IL1-IL3-IL3-IL2,

IL1-IL3-IL3-IL3, IL1-IL3-IL3-IL3, IL1-IL3-IL3-IL3, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1,
IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL3, IL2-IL1-IL1-IL3, IL2-IL1-IL1-IL3,
IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2,
IL2-IL1-IL2-IL3, IL2-IL1-IL2-IL3, IL2-IL1-IL2-IL3, IL2-IL1-IL3-IL1, IL2-IL1-IL3-IL1, IL2-IL1-IL3-IL1,
IL2-IL1-IL3-IL2, IL2-IL1-IL3-IL2, IL2-IL1-IL3-IL2, IL2-IL1-IL3-IL3, IL2-IL1-IL3-IL3, IL2-IL1-IL3-IL3,
IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2,
IL2-IL2-IL1-IL3, IL2-IL2-IL1-IL3, IL2-IL2-IL1-IL3, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1,
IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL3, IL2-IL2-IL2-IL3, IL2-IL2-IL2-IL3,
IL2-IL2-IL3-IL1, IL2-IL2-IL3-IL1, IL2-IL2-IL3-IL1, IL2-IL2-IL3-IL2, IL2-IL2-IL3-IL2, IL2-IL2-IL3-IL2,
IL2-IL2-IL3-IL3, IL2-IL2-IL3-IL3, IL2-IL2-IL3-IL3, IL2-IL3-IL1-IL1, IL2-IL3-IL1-IL1, IL2-IL3-IL1-IL1,
IL2-IL3-IL1-IL2, IL2-IL3-IL1-IL2, IL2-IL3-IL1-IL2, IL2-IL3-IL1-IL3, IL2-IL3-IL1-IL3, IL2-IL3-IL1-IL3,
IL2-IL3-IL2-IL1, IL2-IL3-IL2-IL1, IL2-IL3-IL2-IL1, IL2-IL3-IL2-IL2, IL2-IL3-IL2-IL2, IL2-IL3-IL2-IL2,
IL2-IL3-IL2-IL3, IL2-IL3-IL2-IL3, IL2-IL3-IL2-IL3, IL2-IL3-IL3-IL1, IL2-IL3-IL3-IL1, IL2-IL3-IL3-IL1,
IL2-IL3-IL3-IL2, IL2-IL3-IL3-IL2, IL2-IL3-IL3-IL2, IL2-IL3-IL3-IL3, IL2-IL3-IL3-IL3, IL2-IL3-IL3-IL3,
IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL2, IL3-IL1-IL1-IL2, IL3-IL1-IL1-IL2,
IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL2-IL1, IL3-IL1-IL2-IL1, IL3-IL1-IL2-IL1,
IL3-IL1-IL2-IL2, IL3-IL1-IL2-IL2, IL3-IL1-IL2-IL2, IL3-IL1-IL2-IL3, IL3-IL1-IL2-IL3, IL3-IL1-IL2-IL3,
IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL2, IL3-IL1-IL3-IL2, IL3-IL1-IL3-IL2,
IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL2-IL1-IL1, IL3-IL2-IL1-IL1, IL3-IL2-IL1-IL1,
IL3-IL2-IL1-IL2, IL3-IL2-IL1-IL2, IL3-IL2-IL1-IL2, IL3-IL2-IL1-IL3, IL3-IL2-IL1-IL3, IL3-IL2-IL1-IL3,
IL3-IL2-IL2-IL1, IL3-IL2-IL2-IL1, IL3-IL2-IL2-IL1, IL3-IL2-IL2-IL2, IL3-IL2-IL2-IL2, IL3-IL2-IL2-IL2,
IL3-IL2-IL2-IL3, IL3-IL2-IL2-IL3, IL3-IL2-IL2-IL3, IL3-IL2-IL3-IL1, IL3-IL2-IL3-IL1, IL3-IL2-IL3-IL1,
IL3-IL2-IL3-IL2, IL3-IL2-IL3-IL2, IL3-IL2-IL3-IL2, IL3-IL2-IL3-IL3, IL3-IL2-IL3-IL3, IL3-IL2-IL3-IL3,
IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL2, IL3-IL3-IL1-IL2, IL3-IL3-IL1-IL2,
IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL2-IL1, IL3-IL3-IL2-IL1, IL3-IL3-IL2-IL1,
IL3-IL3-IL2-IL2, IL3-IL3-IL2-IL2, IL3-IL3-IL2-IL2, IL3-IL3-IL2-IL3, IL3-IL3-IL2-IL3, IL3-IL3-IL2-IL3,
IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL2, IL3-IL3-IL3-IL2, IL3-IL3-IL3-IL2,
IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3, IL1-IL1-IL1-IL2, IL1-IL1-IL1-IL4,
IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2,
IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL4, IL1-IL1-IL2-IL4, IL1-IL1-IL2-IL4, IL1-IL1-IL4-IL1,
IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL2, IL1-IL1-IL4-IL2, IL1-IL1-IL4-IL2, IL1-IL1-IL4-IL4,
IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2,
IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL4, IL1-IL2-IL1-IL4, IL1-IL2-IL1-IL4, IL1-IL2-IL2-IL1,
IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL4,
IL1-IL2-IL2-IL4, IL1-IL2-IL2-IL4, IL1-IL2-IL4-IL1, IL1-IL2-IL4-IL1, IL1-IL2-IL4-IL1, IL1-IL2-IL4-IL2,
IL1-IL2-IL4-IL2, IL1-IL2-IL4-IL2, IL1-IL2-IL4-IL4, IL1-IL2-IL4-IL4, IL1-IL2-IL4-IL4, IL1-IL4-IL1-IL1,
IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL1-IL2, IL1-IL4-IL1-IL2, IL1-IL4-IL1-IL2, IL1-IL4-IL1-IL4,
IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL2-IL1, IL1-IL4-IL2-IL1, IL1-IL4-IL2-IL1, IL1-IL4-IL2-IL2,
IL1-IL4-IL2-IL2, IL1-IL4-IL2-IL2, IL1-IL4-IL2-IL4, IL1-IL4-IL2-IL4, IL1-IL4-IL2-IL4, IL1-IL4-IL4-IL1,
IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL2, IL1-IL4-IL4-IL2, IL1-IL4-IL4-IL2, IL1-IL4-IL4-IL4,
IL1-IL4-IL4-IL4, IL1-IL4-IL4-IL4, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL2,
IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL4, IL2-IL1-IL1-IL4, IL2-IL1-IL1-IL4, IL2-IL1-IL2-IL1,
IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL4,
IL2-IL1-IL2-IL4, IL2-IL1-IL2-IL4, IL2-IL1-IL4-IL1, IL2-IL1-IL4-IL1, IL2-IL1-IL4-IL1, IL2-IL1-IL4-IL2,
IL2-IL1-IL4-IL2, IL2-IL1-IL4-IL2, IL2-IL1-IL4-IL4, IL2-IL1-IL4-IL4, IL2-IL1-IL4-IL4, IL2-IL2-IL1-IL1,
IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL4,
IL2-IL2-IL1-IL4, IL2-IL2-IL1-IL4, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL2,
IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL4, IL2-IL2-IL2-IL4, IL2-IL2-IL2-IL4, IL2-IL2-IL4-IL1,
IL2-IL2-IL4-IL1, IL2-IL2-IL4-IL1, IL2-IL2-IL4-IL2, IL2-IL2-IL4-IL2, IL2-IL2-IL4-IL2, IL2-IL2-IL4-IL4,
IL2-IL2-IL4-IL4, IL2-IL2-IL4-IL4, IL2-IL4-IL1-IL1, IL2-IL4-IL1-IL1, IL2-IL4-IL1-IL1, IL2-IL4-IL1-IL2,
IL2-IL4-IL1-IL2, IL2-IL4-IL1-IL2, IL2-IL4-IL1-IL4, IL2-IL4-IL1-IL4, IL2-IL4-IL1-IL4, IL2-IL4-IL2-IL1,

IL2-IL4-IL2-IL1, IL2-IL4-IL2-IL1, IL2-IL4-IL2-IL2, IL2-IL4-IL2-IL2, IL2-IL4-IL2-IL2, IL2-IL4-IL2-IL4, IL2-IL4-IL2-IL4, IL2-IL4-IL2-IL4, IL2-IL4-IL4-IL1, IL2-IL4-IL4-IL1, IL2-IL4-IL4-IL1, IL2-IL4-IL4-IL2, IL2-IL4-IL4-IL2, IL2-IL4-IL4-IL2, IL2-IL4-IL4-IL4, IL2-IL4-IL4-IL4, IL2-IL4-IL4-IL4, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL2, IL4-IL1-IL1-IL2, IL4-IL1-IL1-IL2, IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL2-IL1, IL4-IL1-IL2-IL1, IL4-IL1-IL2-IL1, IL4-IL1-IL2-IL2, IL4-IL1-IL2-IL2, IL4-IL1-IL2-IL2, IL4-IL1-IL2-IL4, IL4-IL1-IL2-IL4, IL4-IL1-IL2-IL4, IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL2, IL4-IL1-IL4-IL2, IL4-IL1-IL4-IL2, IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL2-IL1-IL1, IL4-IL2-IL1-IL1, IL4-IL2-IL1-IL1, IL4-IL2-IL1-IL2, IL4-IL2-IL1-IL2, IL4-IL2-IL1-IL2, IL4-IL2-IL1-IL4, IL4-IL2-IL1-IL4, IL4-IL2-IL1-IL4, IL4-IL2-IL2-IL1, IL4-IL2-IL2-IL1, IL4-IL2-IL2-IL1, IL4-IL2-IL2-IL2, IL4-IL2-IL2-IL2, IL4-IL2-IL2-IL2, IL4-IL2-IL2-IL4, IL4-IL2-IL2-IL4, IL4-IL2-IL2-IL4, IL4-IL2-IL4-IL1, IL4-IL2-IL4-IL1, IL4-IL2-IL4-IL1, IL4-IL2-IL4-IL2, IL4-IL2-IL4-IL2, IL4-IL2-IL4-IL2, IL4-IL2-IL4-IL4, IL4-IL2-IL4-IL4, IL4-IL2-IL4-IL4, IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL2, IL4-IL4-IL1-IL2, IL4-IL4-IL1-IL2, IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL2-IL1, IL4-IL4-IL2-IL1, IL4-IL4-IL2-IL1, IL4-IL4-IL2-IL2, IL4-IL4-IL2-IL2, IL4-IL4-IL2-IL2, IL4-IL4-IL2-IL4, IL4-IL4-IL2-IL4, IL4-IL4-IL2-IL4, IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL2, IL4-IL4-IL4-IL2, IL4-IL4-IL4-IL2, IL4-IL4-IL4-IL4, IL4-IL4-IL4-IL4, IL4-IL4-IL4-IL4, 또는 IL4-IL4-IL4-IL4(여기서, IL1, IL2, IL3 및 IL4는 상이한 유형의 뉴클레오티드간 연결임). 일부 실시 형태에서, IL1, IL2, IL3 및 IL4는 상이한 유형의 뉴클레오티드간 연결(이는 화학 및/또는 입체화학이 상이함)이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 뉴클레오티드간 연결 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0572] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결의 패턴은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함한다: IL1-IL1-IL1-IL1-IL1, IL1-IL1-IL1-IL1-IL2, IL1-IL1-IL1-IL2-IL1, IL1-IL1-IL1-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL1-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL1-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL1-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL2-IL2, IL1-IL1-IL1-IL1-IL1, IL1-IL1-IL1-IL1-IL3, IL1-IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL3-IL3, IL1-IL3-IL1-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL1-IL3, IL1-IL3-IL1-IL3-IL1, IL1-IL3-IL1-IL3-IL3, IL1-IL3-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL1-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL1-IL3-IL3, IL3-IL1-IL3-IL1-IL1, IL3-IL1-IL3-IL1-IL3, IL3-IL1-IL3-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL3-IL3, IL1-IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL1-IL1-IL4, IL1-IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL4-IL4, IL1-IL4-IL1-IL1-IL1, IL1-IL4-IL1-IL1-IL4, IL1-IL4-IL1-IL4-IL1, IL1-IL4-IL1-IL4-IL4, IL1-IL4-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL4-IL4, IL4-IL1-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL1-IL4-IL4, IL4-IL1-IL4-IL1-IL1, IL4-IL1-IL4-IL1-IL4, IL4-IL1-IL4-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL4-IL4, IL4-IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL4-IL4, IL1-IL1-IL1-IL2-IL3, IL1-IL1-IL1-IL3-IL1, IL1-IL1-IL1-IL3-IL2, IL1-IL1-IL1-IL3-IL3, IL1-IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL1-IL2-IL1-IL3, IL1-IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2-IL3, IL1-IL1-IL2-IL3-IL1, IL1-IL1-IL2-IL3-IL2, IL1-IL1-IL2-IL3-IL3, IL1-IL1-IL3-IL1-IL1, IL1-IL1-IL3-IL1-IL2, IL1-IL1-IL3-IL1-IL3, IL1-IL1-IL3-IL2-IL1, IL1-IL1-IL3-IL2-IL2, IL1-IL1-IL3-IL2-IL3, IL1-IL1-IL3-IL3-IL1, IL1-IL1-IL3-IL3-IL2, IL1-IL1-IL3-IL3-IL3, IL1-IL2-IL1-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL1-IL3, IL1-IL2-IL1-IL2-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2-IL3, IL1-IL2-IL1-IL3-IL1, IL1-IL2-IL1-IL3-IL2, IL1-IL2-IL1-IL3-IL3, IL1-IL2-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL2-IL1-IL3, IL1-IL2-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2-IL3, IL1-IL2-IL2-IL3-IL1, IL1-IL2-IL2-IL3-IL2, IL1-IL2-IL2-IL3-IL3, IL1-IL2-IL3-IL1-IL1, IL1-IL2-IL3-IL1-IL2, IL1-IL2-IL3-IL1-IL3, IL1-IL2-IL3-IL2-IL1,

IL1-IL2-IL3-IL2-IL2, IL1-IL2-IL3-IL2-IL3, IL1-IL2-IL3-IL3-IL1, IL1-IL2-IL3-IL3-IL2, IL1-IL2-IL3-IL3-IL3, IL1-IL3-IL1-IL1-IL1, IL1-IL3-IL1-IL1-IL2, IL1-IL3-IL1-IL1-IL3, IL1-IL3-IL1-IL2-IL1, IL1-IL3-IL1-IL2-IL2, IL1-IL3-IL1-IL2-IL3, IL1-IL3-IL1-IL3-IL1, IL1-IL3-IL1-IL3-IL2, IL1-IL3-IL1-IL3-IL3, IL1-IL3-IL2-IL1-IL1, IL1-IL3-IL2-IL1-IL2, IL1-IL3-IL2-IL1-IL3, IL1-IL3-IL2-IL2-IL1, IL1-IL3-IL2-IL2-IL2, IL1-IL3-IL2-IL2-IL3, IL1-IL3-IL2-IL3-IL1, IL1-IL3-IL2-IL3-IL2, IL1-IL3-IL2-IL3-IL3, IL1-IL3-IL3-IL1-IL1, IL1-IL3-IL3-IL1-IL2, IL1-IL3-IL3-IL1-IL3, IL1-IL3-IL3-IL2-IL1, IL1-IL3-IL3-IL2-IL2, IL1-IL3-IL3-IL2-IL3, IL1-IL3-IL3-IL3-IL1, IL1-IL3-IL3-IL3-IL2, IL1-IL3-IL3-IL3-IL3, IL2-IL1-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL1-IL3, IL2-IL1-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2-IL3, IL2-IL1-IL1-IL3-IL1, IL2-IL1-IL1-IL3-IL2, IL2-IL1-IL1-IL3-IL3, IL2-IL1-IL2-IL1-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1-IL2, IL2-IL1-IL2-IL1-IL3, IL2-IL1-IL2-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2-IL3, IL2-IL1-IL2-IL3-IL1, IL2-IL1-IL2-IL3-IL2, IL2-IL1-IL2-IL3-IL3, IL2-IL1-IL3-IL1-IL1, IL2-IL1-IL3-IL1-IL2, IL2-IL1-IL3-IL1-IL3, IL2-IL1-IL3-IL2-IL1, IL2-IL1-IL3-IL2-IL2, IL2-IL1-IL3-IL2-IL3, IL2-IL1-IL3-IL3-IL1, IL2-IL1-IL3-IL3-IL2, IL2-IL1-IL3-IL3-IL3, IL2-IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL1-IL3, IL2-IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2-IL3, IL2-IL2-IL1-IL3-IL1, IL2-IL2-IL1-IL3-IL2, IL2-IL2-IL1-IL3-IL3, IL2-IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL2-IL1-IL3, IL2-IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2-IL3, IL2-IL2-IL2-IL3-IL1, IL2-IL2-IL2-IL3-IL2, IL2-IL2-IL2-IL3-IL3, IL2-IL2-IL3-IL1-IL1, IL2-IL2-IL3-IL1-IL2, IL2-IL2-IL3-IL1-IL3, IL2-IL2-IL3-IL2-IL1, IL2-IL2-IL3-IL2-IL2, IL2-IL2-IL3-IL2-IL3, IL2-IL2-IL3-IL3-IL1, IL2-IL2-IL3-IL3-IL2, IL2-IL2-IL3-IL3-IL3, IL2-IL3-IL1-IL1-IL1, IL2-IL3-IL1-IL1-IL2, IL2-IL3-IL1-IL1-IL3, IL2-IL3-IL1-IL2-IL1, IL2-IL3-IL1-IL2-IL2, IL2-IL3-IL1-IL2-IL3, IL2-IL3-IL1-IL3-IL1, IL2-IL3-IL1-IL3-IL2, IL2-IL3-IL1-IL3-IL3, IL2-IL3-IL2-IL1-IL1, IL2-IL3-IL2-IL1-IL2, IL2-IL3-IL2-IL1-IL3, IL2-IL3-IL2-IL2-IL1, IL2-IL3-IL2-IL2-IL2, IL2-IL3-IL2-IL2-IL3, IL2-IL3-IL2-IL3-IL1, IL2-IL3-IL2-IL3-IL2, IL2-IL3-IL2-IL3-IL3, IL2-IL3-IL3-IL1-IL1, IL2-IL3-IL3-IL1-IL2, IL2-IL3-IL3-IL1-IL3, IL2-IL3-IL3-IL2-IL1, IL2-IL3-IL3-IL2-IL2, IL2-IL3-IL3-IL2-IL3, IL2-IL3-IL3-IL3-IL1, IL2-IL3-IL3-IL3-IL2, IL2-IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL1-IL1-IL1-IL1, IL3-IL1-IL1-IL1-IL2, IL3-IL1-IL1-IL1-IL3, IL3-IL1-IL1-IL2-IL1, IL3-IL1-IL1-IL2-IL2, IL3-IL1-IL1-IL2-IL3, IL3-IL1-IL1-IL3-IL1, IL3-IL1-IL1-IL3-IL2, IL3-IL1-IL1-IL3-IL3, IL3-IL1-IL2-IL1-IL1, IL3-IL1-IL2-IL1-IL2, IL3-IL1-IL2-IL1-IL3, IL3-IL1-IL2-IL2-IL1, IL3-IL1-IL2-IL2-IL2, IL3-IL1-IL2-IL2-IL3, IL3-IL1-IL2-IL3-IL1, IL3-IL1-IL2-IL3-IL2, IL3-IL1-IL2-IL3-IL3, IL3-IL1-IL3-IL1-IL1, IL3-IL1-IL3-IL1-IL2, IL3-IL1-IL3-IL1-IL3, IL3-IL1-IL3-IL2-IL1, IL3-IL1-IL3-IL2-IL2, IL3-IL1-IL3-IL2-IL3, IL3-IL1-IL3-IL3-IL1, IL3-IL1-IL3-IL3-IL2, IL3-IL1-IL3-IL3-IL3, IL3-IL2-IL1-IL1-IL1, IL3-IL2-IL1-IL1-IL2, IL3-IL2-IL1-IL1-IL3, IL3-IL2-IL1-IL2-IL1, IL3-IL2-IL1-IL2-IL2, IL3-IL2-IL1-IL2-IL3, IL3-IL2-IL1-IL3-IL1, IL3-IL2-IL1-IL3-IL2, IL3-IL2-IL1-IL3-IL3, IL3-IL2-IL2-IL1-IL1, IL3-IL2-IL2-IL1-IL2, IL3-IL2-IL2-IL1-IL3, IL3-IL2-IL2-IL2-IL1, IL3-IL2-IL2-IL2-IL2, IL3-IL2-IL2-IL2-IL3, IL3-IL2-IL2-IL3-IL1, IL3-IL2-IL2-IL3-IL2, IL3-IL2-IL2-IL3-IL3, IL3-IL2-IL3-IL1-IL1, IL3-IL2-IL3-IL1-IL2, IL3-IL2-IL3-IL1-IL3, IL3-IL2-IL3-IL2-IL1, IL3-IL2-IL3-IL2-IL2, IL3-IL2-IL3-IL2-IL3, IL3-IL2-IL3-IL3-IL1, IL3-IL2-IL3-IL3-IL2, IL3-IL2-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL1-IL1-IL1, IL3-IL3-IL1-IL1-IL2, IL3-IL3-IL1-IL1-IL3, IL3-IL3-IL1-IL2-IL1, IL3-IL3-IL1-IL2-IL2, IL3-IL3-IL1-IL2-IL3, IL3-IL3-IL1-IL3-IL1, IL3-IL3-IL1-IL3-IL2, IL3-IL3-IL1-IL3-IL3, IL3-IL3-IL2-IL1-IL1, IL3-IL3-IL2-IL1-IL2, IL3-IL3-IL2-IL1-IL3, IL3-IL3-IL2-IL2-IL1, IL3-IL3-IL2-IL2-IL2, IL3-IL3-IL2-IL2-IL3, IL3-IL3-IL2-IL3-IL1, IL3-IL3-IL2-IL3-IL2, IL3-IL3-IL2-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL1-IL1, IL3-IL3-IL3-IL1-IL2, IL3-IL3-IL3-IL1-IL3, IL3-IL3-IL3-IL2-IL1, IL3-IL3-IL3-IL2-IL2, IL3-IL3-IL3-IL2-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3-IL1, IL3-IL3-IL3-IL3-IL2, IL3-IL3-IL3-IL3-IL3, IL3-IL3-IL3-IL3-IL3, IL1-IL1-IL1-IL2-IL4, IL1-IL1-IL1-IL4-IL1, IL1-IL1-IL1-IL4-IL2, IL1-IL1-IL1-IL4-IL4, IL1-IL1-IL2-IL1-IL1, IL1-IL1-IL2-IL1-IL2, IL1-IL1-IL2-IL1-IL4, IL1-IL1-IL2-IL2-IL1, IL1-IL1-IL2-IL2-IL2, IL1-IL1-IL2-IL2-IL4, IL1-IL1-IL2-IL4-IL1, IL1-IL1-IL2-IL4-IL2, IL1-IL1-IL2-IL4-IL4, IL1-IL1-IL4-IL1-IL1, IL1-IL1-IL4-IL1-IL2, IL1-IL1-IL4-IL1-IL4, IL1-IL1-IL4-IL2-IL1, IL1-IL1-IL4-IL2-IL2, IL1-IL1-IL4-IL2-IL4, IL1-IL1-IL4-IL4-IL1, IL1-IL1-IL4-IL4-IL2, IL1-IL1-IL4-IL4-IL4, IL1-IL2-IL1-IL1-IL1, IL1-IL2-IL1-IL1-IL2, IL1-IL2-IL1-IL1-IL4, IL1-IL2-IL1-IL2-IL1, IL1-IL2-IL1-IL2-IL2, IL1-IL2-IL1-IL2-IL4, IL1-IL2-IL1-IL4-IL1, IL1-IL2-IL1-IL4-IL2, IL1-IL2-IL1-IL4-IL4, IL1-IL2-IL2-IL1-IL1, IL1-IL2-IL2-IL1-IL2, IL1-IL2-IL2-IL1-IL4, IL1-IL2-IL2-IL2-IL1, IL1-IL2-IL2-IL2-IL2, IL1-IL2-IL2-IL2-IL4, IL1-IL2-IL2-IL4-IL1, IL1-IL2-IL2-IL4-IL2, IL1-IL2-IL2-IL4-IL4, IL1-IL2-IL4-IL1-IL1, IL1-IL2-IL4-IL1-IL2, IL1-IL2-IL4-IL1-IL4, IL1-IL2-IL4-IL2-IL1, IL1-IL2-IL4-IL2-IL2, IL1-IL2-IL4-IL2-IL4, IL1-IL2-IL4-IL4-IL1, IL1-IL2-IL4-IL4-IL2, IL1-IL2-IL4-IL4-IL4, IL1-IL4-IL1-IL1-

IL1, IL1-IL4-IL1-IL1-IL2, IL1-IL4-IL1-IL1-IL4, IL1-IL4-IL1-IL2-IL1, IL1-IL4-IL1-IL2-IL2, IL1-IL4-IL1-IL2-IL4, IL1-IL4-IL1-IL4-IL1, IL1-IL4-IL1-IL4-IL2, IL1-IL4-IL1-IL4-IL4, IL1-IL4-IL2-IL1-IL1, IL1-IL4-IL2-IL1-IL2, IL1-IL4-IL2-IL1-IL4, IL1-IL4-IL2-IL2-IL1, IL1-IL4-IL2-IL2-IL2, IL1-IL4-IL2-IL2-IL4, IL1-IL4-IL2-IL4-IL1, IL1-IL4-IL2-IL4-IL2, IL1-IL4-IL2-IL4-IL4, IL1-IL4-IL4-IL1-IL1, IL1-IL4-IL4-IL1-IL2, IL1-IL4-IL4-IL1-IL4, IL1-IL4-IL4-IL2-IL1, IL1-IL4-IL4-IL2-IL2, IL1-IL4-IL4-IL2-IL4, IL1-IL4-IL4-IL4-IL1, IL1-IL4-IL4-IL4-IL2, IL1-IL4-IL4-IL4-IL4, IL2-IL1-IL1-IL1-IL1, IL2-IL1-IL1-IL1-IL2, IL2-IL1-IL1-IL1-IL4, IL2-IL1-IL1-IL2-IL1, IL2-IL1-IL1-IL2-IL2, IL2-IL1-IL1-IL2-IL4, IL2-IL1-IL1-IL4-IL1, IL2-IL1-IL1-IL4-IL2, IL2-IL1-IL1-IL4-IL4, IL2-IL1-IL2-IL1-IL1, IL2-IL1-IL2-IL1-IL2, IL2-IL1-IL2-IL1-IL4, IL2-IL1-IL2-IL2-IL1, IL2-IL1-IL2-IL2-IL2, IL2-IL1-IL2-IL2-IL4, IL2-IL1-IL2-IL4-IL1, IL2-IL1-IL2-IL4-IL2, IL2-IL1-IL2-IL4-IL4, IL2-IL1-IL4-IL1-IL1, IL2-IL1-IL4-IL1-IL2, IL2-IL1-IL4-IL1-IL4, IL2-IL1-IL4-IL2-IL1, IL2-IL1-IL4-IL2-IL2, IL2-IL1-IL4-IL2-IL4, IL2-IL1-IL4-IL4-IL1, IL2-IL1-IL4-IL4-IL2, IL2-IL1-IL4-IL4-IL4, IL2-IL2-IL1-IL1-IL1, IL2-IL2-IL1-IL1-IL2, IL2-IL2-IL1-IL1-IL4, IL2-IL2-IL1-IL2-IL1, IL2-IL2-IL1-IL2-IL2, IL2-IL2-IL1-IL2-IL4, IL2-IL2-IL1-IL4-IL1, IL2-IL2-IL1-IL4-IL2, IL2-IL2-IL1-IL4-IL4, IL2-IL2-IL2-IL1-IL1, IL2-IL2-IL2-IL1-IL2, IL2-IL2-IL2-IL1-IL4, IL2-IL2-IL2-IL2-IL1, IL2-IL2-IL2-IL2-IL2, IL2-IL2-IL2-IL2-IL4, IL2-IL2-IL2-IL4-IL1, IL2-IL2-IL2-IL4-IL2, IL2-IL2-IL2-IL4-IL4, IL2-IL2-IL4-IL1-IL1, IL2-IL2-IL4-IL1-IL2, IL2-IL2-IL4-IL1-IL4, IL2-IL2-IL4-IL2-IL1, IL2-IL2-IL4-IL2-IL2, IL2-IL2-IL4-IL2-IL4, IL2-IL2-IL4-IL4-IL1, IL2-IL2-IL4-IL4-IL2, IL2-IL2-IL4-IL4-IL4, IL2-IL4-IL1-IL1-IL1, IL2-IL4-IL1-IL1-IL2, IL2-IL4-IL1-IL1-IL4, IL2-IL4-IL1-IL2-IL1, IL2-IL4-IL1-IL2-IL2, IL2-IL4-IL1-IL2-IL4, IL2-IL4-IL1-IL4-IL1, IL2-IL4-IL1-IL4-IL2, IL2-IL4-IL1-IL4-IL4, IL2-IL4-IL2-IL1-IL1, IL2-IL4-IL2-IL1-IL2, IL2-IL4-IL2-IL1-IL4, IL2-IL4-IL2-IL2-IL1, IL2-IL4-IL2-IL2-IL2, IL2-IL4-IL2-IL2-IL4, IL2-IL4-IL2-IL4-IL1, IL2-IL4-IL2-IL4-IL2, IL2-IL4-IL2-IL4-IL4, IL2-IL4-IL4-IL1-IL1, IL2-IL4-IL4-IL1-IL2, IL2-IL4-IL4-IL1-IL4, IL2-IL4-IL4-IL2-IL1, IL2-IL4-IL4-IL2-IL2, IL2-IL4-IL4-IL2-IL4, IL2-IL4-IL4-IL4-IL1, IL2-IL4-IL4-IL4-IL2, IL2-IL4-IL4-IL4-IL4, IL4-IL1-IL1-IL1-IL1, IL4-IL1-IL1-IL1-IL2, IL4-IL1-IL1-IL1-IL4, IL4-IL1-IL1-IL2-IL1, IL4-IL1-IL1-IL2-IL2, IL4-IL1-IL1-IL2-IL4, IL4-IL1-IL1-IL4-IL1, IL4-IL1-IL1-IL4-IL2, IL4-IL1-IL1-IL4-IL4, IL4-IL1-IL2-IL1-IL1, IL4-IL1-IL2-IL1-IL2, IL4-IL1-IL2-IL1-IL4, IL4-IL1-IL2-IL2-IL1, IL4-IL1-IL2-IL2-IL2, IL4-IL1-IL2-IL2-IL4, IL4-IL1-IL2-IL4-IL1, IL4-IL1-IL2-IL4-IL2, IL4-IL1-IL2-IL4-IL4, IL4-IL1-IL4-IL1-IL1, IL4-IL1-IL4-IL1-IL2, IL4-IL1-IL4-IL1-IL4, IL4-IL1-IL4-IL2-IL1, IL4-IL1-IL4-IL2-IL2, IL4-IL1-IL4-IL2-IL4, IL4-IL1-IL4-IL4-IL1, IL4-IL1-IL4-IL4-IL2, IL4-IL1-IL4-IL4-IL4, IL4-IL2-IL1-IL1-IL1, IL4-IL2-IL1-IL1-IL2, IL4-IL2-IL1-IL1-IL4, IL4-IL2-IL1-IL2-IL1, IL4-IL2-IL1-IL2-IL2, IL4-IL2-IL1-IL2-IL4, IL4-IL2-IL1-IL4-IL1, IL4-IL2-IL1-IL4-IL2, IL4-IL2-IL1-IL4-IL4, IL4-IL2-IL2-IL1-IL1, IL4-IL2-IL2-IL1-IL2, IL4-IL2-IL2-IL1-IL4, IL4-IL2-IL2-IL2-IL1, IL4-IL2-IL2-IL2-IL2, IL4-IL2-IL2-IL2-IL4, IL4-IL2-IL2-IL4-IL1, IL4-IL2-IL2-IL4-IL2, IL4-IL2-IL2-IL4-IL4, IL4-IL2-IL4-IL1-IL1, IL4-IL2-IL4-IL1-IL2, IL4-IL2-IL4-IL1-IL4, IL4-IL2-IL4-IL2-IL1, IL4-IL2-IL4-IL2-IL2, IL4-IL2-IL4-IL2-IL4, IL4-IL2-IL4-IL4-IL1, IL4-IL2-IL4-IL4-IL2, IL4-IL2-IL4-IL4-IL4, IL4-IL4-IL1-IL1-IL1, IL4-IL4-IL1-IL1-IL2, IL4-IL4-IL1-IL1-IL4, IL4-IL4-IL1-IL2-IL1, IL4-IL4-IL1-IL2-IL2, IL4-IL4-IL1-IL2-IL4, IL4-IL4-IL1-IL4-IL1, IL4-IL4-IL1-IL4-IL2, IL4-IL4-IL1-IL4-IL4, IL4-IL4-IL2-IL1-IL1, IL4-IL4-IL2-IL1-IL2, IL4-IL4-IL2-IL1-IL4, IL4-IL4-IL2-IL2-IL1, IL4-IL4-IL2-IL2-IL2, IL4-IL4-IL2-IL2-IL4, IL4-IL4-IL2-IL4-IL1, IL4-IL4-IL2-IL4-IL2, IL4-IL4-IL2-IL4-IL4, IL4-IL4-IL4-IL1-IL1, IL4-IL4-IL4-IL1-IL2, IL4-IL4-IL4-IL1-IL4, IL4-IL4-IL4-IL2-IL1, IL4-IL4-IL4-IL2-IL2, IL4-IL4-IL4-IL2-IL4, IL4-IL4-IL4-IL4-IL1, IL4-IL4-IL4-IL4-IL2, IL4-IL4-IL4-IL4-IL4, 또는 IL4-IL4-IL4-IL4-IL4(여기서, IL1, IL2, IL3 및 IL4는 상이한 유형의 뉴클레오티드간 연결임). 일부 실시 형태에서, IL1, IL2, IL3 및 IL4는 상이한 유형의 뉴클레오티드간 연결(이는 화학 및/또는 입체화학이 상이함)이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 뉴클레오티드간 연결 패턴은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0573] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 백본의 키랄 중심 (연결 인)의 패턴은 하기 입체화학 패턴 중 임의의 하나 이상을 포함한다: RRRRR, RRRRS, RRRSR, RRRSS, RRSRR, RRSRS, RRSSR, RRSSS, RSRRR, RSRRS, RSRSR, RSRSS, RSSRR, RSSRS, RSSSR, RSSSS, SRRRR, SRRRS, SRRSR, SRRSS, SRSRR, SRSRS, SRSSR, SRSSS, SSRRR, SSRRS, SSRSR, SSRSS, SSSRR, SSSRS, SSSSR, SSSSS, RRRRR, RRRRO, RRROR, RRROO, RRORR, RRORO, RROOR, RROOO, RORRR, RORRO, RORRO, RORRO, RORRO, RORRO, RORRO, RORRO, ORRRR, ORRRO, ORRRO, ORRRO, ORRRO, ORRRO, ORRRO, ORRRO, OORRR, OORRO, OORRO, OORRO, OORRO, OORRO, OORRO, OORRO, OOOOS, OOOSO, OOOSS, OOSOO, OOSOS, OOSSO, OOSSS, OSOOO, OSOOS, OSOSO, OSOSS, OSSOO, OSSOS, OSSSO, OSSSS, SOOOO,

SOOOS, SOOSO, SOOSS, SOSOO, SOSOS, SOSSO, SOSSS, SSOOO, SSOOS, SSOSO, SSOSS, SSSOO, SSSOS, SSSSO, SSSSS, RRRRR, RRRRS, RRRRO, RRRSR, RRRSS, RRRSO, RRROR, RRROS, RRROO, RRSRR, RRSRS, RRSRO, RRSSR, RRSSS, RRSSO, RRSOR, RRSOS, RRSOO, RRORR, RRORS, RRORO, RROSR, RROSS, RROSO, RROOR, RROOS, RROOO, RSRRR, RSRRS, RSRRO, RSRSR, RSRSS, RSRSO, RSROR, RSROS, RSROO, RSSRR, RSSRS, RSSRO, RSSSR, RSSSS, RSSSO, RSSOR, RSSOS, RSSOO, RSORR, RSORS, RSORO, RSOSR, RSOSS, RSOSO, RSOOR, RSOOS, RSOOO, RORRR, RORRS, RORRO, RORSR, RORSS, RORSO, ROROR, ROROS, ROROO, ROSRR, ROSRS, ROSRO, ROSSR, ROSSS, ROSSO, ROSOR, ROSOS, ROSOO, ROORR, ROORS, ROORO, ROOSR, ROOSS, ROOSO, ROOOR, ROOOS, ROOOO, SRRRR, SRRRS, SRRRO, SRRSR, SRRSS, SRRSO, SRROR, SRROS, SRROO, SRSRR, SRSRS, SRSRO, SRSSR, SRSSS, SRSSO, SRSOR, SRSOS, SRSOO, SRORR, SRORS, SRORO, SROSR, SROSS, SROSO, SROOR, SROOS, SROOO, SSRRR, SSRRS, SSRRO, SSRSR, SSRSS, SSRSO, SSROR, SSROS, SSROO, SSSRR, SSSRS, SSSRO, SSSSR, SSSSS, SSSSO, SSSOR, SSSOS, SSSOO, SSORR, SSORS, SSORO, SSOSR, SSOSS, SSOSO, SSOOR, SSOOS, SSOOO, SORRR, SORRS, SORRO, SORSR, SORSS, SORSO, SOROR, SOROS, SOROO, SOSRR, SOSRS, SOSRO, SOSSR, SOSSS, SOSSO, SOSOR, SOSOS, SOSOO, SOORR, SOORS, SOORO, SOOSR, SOOSS, SOOSO, SOOOR, SOOOS, SOOOO, ORRRR, ORRRS, ORRRO, ORRSR, ORRSS, ORRSO, ORROR, ORROS, ORROO, ORSRR, ORSRS, ORSRO, ORSSR, ORSSS, ORSSO, ORSOR, ORSOS, ORSOO, ORORR, ORORS, ORORO, OROSR, OROSS, OROSO, OROOR, OROOS, OROOO, OSRRR, OSRRS, OSRRO, OSRSR, OSRSS, OSRSO, OSROR, OSROS, OSROO, OSSRR, OSSRS, OSSRO, OSSSR, OSSSS, OSSSO, OSSOR, OSSOS, OSSOO, OSORR, OSORS, OSORO, OSOSR, OSOSS, OSOSO, OSOOR, OSOOS, OSOOO, OORRR, OORRS, OORRO, OORSR, OORSS, OORSO, OOROR, OOROS, OOROO, OOSRR, OOSRS, OOSRO, OOSSR, OOSSS, OOSSO, OOSOR, OOSOS, OOSOO, OOORR, OOORS, OOORO, OOOSR, OOOSS, OOOSO, OOOOR, OOOOS, OOOOO, OOOOO, OOOOX, OOOXO, OOOXX, OOXOO, OOXOX, OOXXO, OOXXX, OXOOO, OXOOX, OXOXO, OXOXX, OXXOO, OXXOX, OXXXO, OXXXX, XOOOO, XOOOX, XOOXO, XOOXX, XOXOO, XOXOX, XOXXO, XOXXX, XXOOO, XXOOX, XXOXO, XXOXX, XXXOO, XXXOX, XXXXO, 또는 XXXXX(여기서, R은 Rp 배열의 포스포로티오에이트 디에스테르이며, S는 Sp 배열의 포스포로티오에이트 디에스테르이며, O는 포스포디에스테르 연결이며, X는 스테레오랜덤 포스포로티오에이트임). 일부 실시 형태에서, 이러한 입체화학 패턴은 제1 윙, 제2 윙, 및/또는 코어에 있다.

[0574] 일부 실시 형태에서, 공통 백본 키랄 중심 패턴(예를 들어, 올리고뉴클레오티드에서의, 또는 이의 코어 또는 하나의 윙에서의, 또는 2개의 윙에서의 백본 키랄 중심의 패턴)은 OSOSO, OSSSO, OSSSOS, SOSO, SOSO, SOSOS, SOSOSO, SOSOSOSO, SOSSSO, SSOSSSOSS, SSSOSOSSS, SSSSOSOSSSS, SSSSS, SSSSSS, SSSSSSS, SSSSSSSSS, SSSSSSSSS, 또는 RRR의 패턴을 포함하며, 여기서, S는 Sp 배열의 포스포로티오에이트 디에스테르(PS)를 나타내고, O는 포스포디에스테르를 나타내며, R은 Rp 배열의 포스포로티오에이트 디에스테르(PS)를 나타낸다.

[0575] 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결, 또는 2개 이상의 상이한 뉴클레오티드간 연결의 임의의 패턴 또는 조합을 포함하며, 여기서, R = Rp 배열의 PS(포스포로티오에이트)이며, S = Sp 배열의 PS이고, O = PO(포스포디에스테르)이며, X는 스테레오랜덤(키랄 제어되지 않음) PS이고, nX = 음전하 하전되지 않은(예를 들어, 중성) 뉴클레오티드간 연결이다.

[0576] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 코어 또는 하나의 윙 또는 둘 다의 윙은 백본 연결 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 연결 패턴은 OOO, OOOO, OOOOO, OOOOOOO, OOOOOOO, OOOOOOOO,

[0577]

[0578]

[0579]

[0580] θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,
θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ, 또는 θθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθθ,

[0581] 중 임의의 것의 서열, 또는 이의 적어도 5개의 연속적인 뉴클레오티드간 연결의 임의의 스팬이거나 이를 포함하며, 여기서, 0는 포스포디에스테르를 나타내며, θ는 뉴클레오티드간 연결 또는 변형된 뉴클레오티드간 연결(이는 포스포디에스테르가 아님)을 나타내며; 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이며; 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어되며; 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 포스포로티오에이트이다.

[0582] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하며, 여기서, 제1 윙 및 두 번째 것은 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴이 상이하며, 제1 및/또는 제2 윙은 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴이 코어와 상이하다.

[0583] 도 1c는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예가 윙-코어-윙 구조를 포함하는 것을 제공하며, 여기서, 제1 윙 및 두 번째 것은 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴이 상이하며, 제1 및/또는 제2 윙은 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 조합 또는 패턴이 코어와 상이하다. 도 1d는 도 1c의 범례를 제공한다.

[0584] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0585] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0586] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0587] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-

10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0588] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0589] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0590] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0591] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0592] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0593] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0594] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0595] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0596] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0597] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0598] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0599] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0600] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0601] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0602] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0603] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0604] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0605] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0606] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0607] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0608] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0609] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0610] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0611] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0612] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0613] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0614] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0615] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0616] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0617] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0618] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0619] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0620] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0621] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0622] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0623] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0624] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0625] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0626] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0627] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0628] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0629] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0630] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0631] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0632] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0633] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0634] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0635] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0636] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0637] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0638] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0639] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O 및 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10252, WV-8600, WV-8613, WV-8628, WV-8632, WV-8640, WV-8648.

[0640] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 O 및 2개 이상의 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10252, WV-8600, WV-8613, WV-8628, WV-8632, WV-8640, WV-8648.

[0641] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: nXnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15355.

[0642] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: nXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15354.

[0643] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: nXSSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15351.

[0644] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: nXSSnXSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15351.

[0645] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: nXSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15352.

[0646] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RnXnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15357.

[0647] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RnXnXRnXnXRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15355.

[0648] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RnXnXRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15356.

[0649] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[0650] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSnXSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15353.

[0651] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRnXnXRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15357.

[0652] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15354.

[0653] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15358.

[0654] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SHORTENED:. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다:.

[0655] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15353.

[0656] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15359.

[0657] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15352.

[0658] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXSSnXSSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15351.

[0659] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXSSnXSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15351.

[0660] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15352.

[0661] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SnXSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15352.

[0662] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15358.

[0663] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRnXnXRnXnXR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15355.

[0664] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRnXnXRnXnXRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15355.

[0665] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRnXnXRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15356.

[0666] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRnXnXRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15356.

[0667] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSnXSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15353.

[0668] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSnXSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15353.

[0669] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRnXnXR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15357.

[0670] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRnXnXRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15357.

[0671] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15354.

[0672] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15354.

[0673] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15358.

[0674] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15360.

[0675] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15362.

[0676] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15364.

[0677] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15365.

[0678] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSnXnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15359.

[0679] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15360.

[0680] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15362.

[0681] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15364.

[0682] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15365.

[0683] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15363.

[0684] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[0685] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15359.

[0686] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15360.

[0687] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSnXnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15359.

[0688] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSnXS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15360.

[0689] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15362.

[0690] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15364.

[0691] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15365.

[0692] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15363.

[0693] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRSnX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[0694] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XnXR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15356.

[0695] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 5MSd. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9396, WV-9397.

[0696] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 5MRd. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9398, WV-9399.

[0697] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0698] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0699] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0700] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0701] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10243, WV-10245, WV-10249, WV-10252, WV-11963, WV-11964, WV-12445, WV-12446, WV-12447, WV-12448, WV-12449, WV-12450, WV-12451, WV-12480, WV-12481, WV-12482, WV-12483, WV-12484, WV-12486.

[0702] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10243.

[0703] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-8610, WV-8629, WV-9526.

[0704] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0705] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10245, WV-10249, WV-10252, WV-11963, WV-11964, WV-12445, WV-12446, WV-12447, WV-12448, WV-12449, WV-12450, WV-12451, WV-12480, WV-12481, WV-12482, WV-12483.

[0706] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, WV-10253, WV-8560, WV-8562, WV-8564, WV-8566, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673, WV-8677, WV-9859, WV-9861.

[0707] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, WV-10253, WV-8560, WV-9859, WV-9861.

[0708] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10251, WV-10254, WV-11958, WV-11962, WV-12100, WV-9670, WV-9862.

[0709] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10251, WV-10254, WV-11958, WV-11962, WV-8597, WV-8599, WV-8625, WV-8638, WV-8646, WV-8666, WV-8674, WV-8678, WV-9670, WV-9862.

[0710] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0711] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417.

[0712] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422, WV-10423, WV-10424, WV-10425, WV-10426.

[0713] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10423.

[0714] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10424, WV-10425, WV-10426, WV-10427, WV-11966, WV-12113, WV-12114, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12485, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952.

[0715] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10427.

[0716] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257, WV-9696, WV-9697.

[0717] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257.

[0718] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 R 및 2개 이상의 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532, WV-11965, WV-11967, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592, WV-9508, WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257, WV-9696, WV-9697, WV-9698, WV-11533,

WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593.

[0719] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532, WV-11965, WV-11967, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592.

[0720] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R 및 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532, WV-11965, WV-11967, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592, WV-9508, WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257, WV-9696, WV-9697, WV-9698, WV-11533, WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593.

[0721] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532.

[0722] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533, WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593.

[0723] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533, WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593, WV-9058.

[0724] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11960, WV-8606, WV-8608, WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-9890, WV-9893, WV-9896, WV-8611, WV-9527.

[0725] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11960, WV-8606, WV-8608, WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-9890, WV-9893.

[0726] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11965.

[0727] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11966, WV-12113, WV-12114, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948, WV-12949.

[0728] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11967.

[0729] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0730] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0731] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSRO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0732] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0733] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: ORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0734] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: ORSSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0735] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OORSSSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0736] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OXXXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105.

[0737] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OOXXXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105.

[0738] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12107, WV-12485, WV-8132.

[0739] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OXXXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12107.

[0740] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OXXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[0741] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OOXXXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[0742] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12111.

[0743] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12111.

[0744] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12484, WV-12486, WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990.

[0745] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12893, WV-13312, WV-13313, WV-14087, WV-7603, WV-7605, WV-7659, WV-8005, WV-8007, WV-8009, WV-8011.

[0746] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12893.

[0747] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12950.

[0748] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12953.

[0749] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997.

[0750] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12991.

[0751] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12998.

[0752] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-13804, WV-13805, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474.

[0753] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13005, WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-13804, WV-13805, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474, WV-6936.

[0754] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592.

[0755] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-9505.

[0756] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13312, WV-13313, WV-14087, WV-7603, WV-7605, WV-7659, WV-8005, WV-8007, WV-8009, WV-8011, WV-8452, WV-8454.

[0757] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13803, WV-3174, WV-3536, WV-3542, WV-8132, WV-8548, WV-8550, WV-8552, WV-8553, WV-8556, WV-8594, WV-8595, WV-8609, WV-8617, WV-8656, WV-8664, WV-8672, WV-8684, WV-8688.

[0758] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-6936.

[0759] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-6951.

[0760] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7657, WV-8099, WV-8105, WV-8322, WV-8329, WV-8572, WV-8578, WV-8584, WV-8590.

[0761] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7657.

[0762] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8103, WV-8248, WV-8250, WV-8570, WV-8576, WV-8582, WV-8588.

[0763] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8103, WV-8248, WV-8250, WV-8570, WV-8576, WV-8582, WV-8588, WV-8602, WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671.

[0764] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8098, WV-8104, WV-8571, WV-8577, WV-8583, WV-8589, WV-8619, WV-9506.

[0765] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8098, WV-8104, WV-8571, WV-8577, WV-8583, WV-8589, WV-8619, WV-9506.

[0766] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8099, WV-8105,

WV-8322, WV-8329, WV-8572, WV-8578, WV-8584, WV-8590.

[0767] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8100, WV-8106, WV-8114, WV-8115, WV-8116, WV-8117, WV-8118, WV-8119, WV-8120, WV-8121.

[0768] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8100, WV-8106, WV-8114, WV-8115, WV-8116, WV-8117, WV-8118, WV-8119, WV-8120, WV-8121, WV-8246, WV-8311, WV-8312, WV-8313, WV-8314, WV-8466, WV-8468, WV-8470, WV-8472, WV-8474, WV-8476.

[0769] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122, WV-8123, WV-8124, WV-8125, WV-8126, WV-8127, WV-8128, WV-8129, WV-8315, WV-8316, WV-8317, WV-8318, WV-8467, WV-8469, WV-8471, WV-8473, WV-8475, WV-8569, WV-8614, WV-8692, WV-8695, WV-9530, WV-9886.

[0770] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122.

[0771] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8123.

[0772] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8124, WV-8125, WV-8126, WV-8127, WV-8128, WV-8129, WV-8315, WV-8316, WV-8317, WV-8318, WV-8467, WV-8469.

[0773] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8246, WV-8311, WV-8312, WV-8313, WV-8314, WV-8466, WV-8468.

[0774] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[0775] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[0776] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452.

[0777] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8454.

[0778] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0779] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0780] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8470.

[0781] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8471.

[0782] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8472, WV-8474, WV-8476, WV-8568, WV-8573, WV-8579, WV-8585, WV-8591, WV-8601, WV-8603, WV-8653, WV-8661, WV-8669, WV-8681, WV-8685, WV-8691, WV-8694, WV-9889, WV-9892.

[0783] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8473.

[0784] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8475.

[0785] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8562, WV-8564, WV-8566, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673.

[0786] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8563, WV-8565, WV-8567, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[0787] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8563, WV-8565, WV-8567, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[0788] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8568.

[0789] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8597.

[0790] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8599, WV-8625, WV-8638, WV-8646, WV-8666, WV-8674.

[0791] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8602.

[0792] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671, WV-8683.

[0793] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8610.

[0794] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8611.

[0795] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8615.

[0796] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8615.

[0797] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8618.

[0798] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8618.

[0799] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8629.

[0800] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8676, WV-8680, WV-8689, WV-8693, WV-8696, WV-8697, WV-8809, WV-8844, WV-8846, WV-8847, WV-8849, WV-8851, WV-8853, WV-8855, WV-8857, WV-8858, WV-8860.

[0801] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: SSSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8677.

[0802] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8678.

[0803] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8679.

[0804] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8679.

[0805] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8683.

[0806] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[0807] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[0808] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8690, WV-8845, WV-8848, WV-8850, WV-8852, WV-8854, WV-8856, WV-8859, WV-9431, WV-9432, WV-9433, WV-9434, WV-9435, WV-9441, WV-9442, WV-9443, WV-9444, WV-9445, WV-9486.

[0809] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8810.

[0810] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9058.

[0811] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059.

[0812] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059.

[0813] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9060.

[0814] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9062.

[0815] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9062.

[0816] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9063.

[0817] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9063.

[0818] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381.

[0819] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381.

[0820] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9394.

[0821] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SOSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9394.

[0822] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SOSSOSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9395, WV-9397.

[0823] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSOSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9395.

[0824] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9396.

[0825] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SOSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9396.

[0826] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSOSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9397.

[0827] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9398.

[0828] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SOSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9398.

[0829] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSOSSOSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9399.

[0830] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SOSSOSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9399.

[0831] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9421.

[0832] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9421.

[0833] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9487.

[0834] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9507.

[0835] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9507.

[0836] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-9505.

[0837] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508.

[0838] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9509.

[0839] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9509.

[0840] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9526.

[0841] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: SSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9527.

[0842] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9528.

[0843] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9528.

[0844] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9531.

[0845] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9531.

[0846] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9532.

[0847] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9532.

[0848] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9533, WV-9885, WV-9887, WV-9891, WV-9894.

[0849] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9590.

[0850] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9590.

[0851] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9591.

[0852] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9591.

[0853] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9592.

[0854] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9592.

[0855] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9696.

[0856] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9697.

[0857] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSRSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9698.

[0858] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SRSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9698.

[0859] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: XXXXX. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-980.

[0860] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSR. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9869.

[0861] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9869.

[0862] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9870.

[0863] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSSRSSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9870.

[0864] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9872.

[0865] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9874.

[0866] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: RSSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9874.

[0867] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSRSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9888.

[0868] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSSRSSRS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9895.

[0869] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SSSRSSS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9896.

[0870] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 4개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10424, WV-10425, WV-10426, WV-10427, WV-11966, WV-12113, WV-12114, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12485, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952.

[0871] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105.

[0872] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[0873] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 O, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0874] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 O, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0875] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9395.

[0876] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9397.

[0877] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9399.

[0878] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예

(들)는 다음을 포함한다: WV-9394.

[0879] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9396.

[0880] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9398.

[0881] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8103, WV-8248, WV-8250, WV-8570, WV-8576, WV-8582, WV-8588, WV-8602, WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671.

[0882] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8683.

[0883] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[0884] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122.

[0885] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8123.

[0886] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8124, WV-8125, WV-8126, WV-8127, WV-8128, WV-8129, WV-8315, WV-8316, WV-8317, WV-8318, WV-8467, WV-8469.

[0887] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8471.

[0888] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8473.

[0889] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8475.

[0890] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381.

[0891] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9421.

[0892] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505,

WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257, WV-9696, WV-9697.

[0893] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9698.

[0894] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532.

[0895] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11965.

[0896] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11967.

[0897] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592.

[0898] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-9505.

[0899] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9509.

[0900] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8615.

[0901] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9531.

[0902] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9062.

[0903] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9063.

[0904] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[0905] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12893, WV-13312, WV-13313, WV-14087, WV-7603, WV-7605, WV-7659, WV-8005, WV-8007, WV-8009, WV-8011.

[0906] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8452.

[0907] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8454.

[0908] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[0909] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8100, WV-8106, WV-8114, WV-8115, WV-8116, WV-8117, WV-8118, WV-8119, WV-8120, WV-8121, WV-8246, WV-8311, WV-8312, WV-8313, WV-8314, WV-8466, WV-8468, WV-8470, WV-8472, WV-8474, WV-8476.

[0910] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8568.

[0911] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-8610, WV-8629, WV-9526.

[0912] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9590.

[0913] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9872.

[0914] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9874.

[0915] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122, WV-8123, WV-8124, WV-8125, WV-8126, WV-8127, WV-8128, WV-8129, WV-8315, WV-8316, WV-8317, WV-8318, WV-8467, WV-8469, WV-8471, WV-8473, WV-8475, WV-8569, WV-8614, WV-8692, WV-8695, WV-9530, WV-9886.

[0916] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9888.

[0917] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381.

[0918] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9421.

[0919] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11960, WV-8606, WV-8608, WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-

9890, WV-9893.

[0920] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9896.

[0921] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8611.

[0922] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9527.

[0923] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9591.

[0924] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8615.

[0925] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9531.

[0926] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9062.

[0927] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9063.

[0928] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7657, WV-8099, WV-8105, WV-8322, WV-8329, WV-8572, WV-8578, WV-8584, WV-8590.

[0929] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9507.

[0930] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, WV-10253, WV-8560, WV-8562, WV-8564, WV-8566, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673, WV-8677, WV-9859, WV-9861.

[0931] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9869.

[0932] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8100, WV-8106, WV-8114, WV-8115, WV-8116, WV-8117, WV-8118, WV-8119, WV-8120, WV-8121.

[0933] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제

한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8246, WV-8311, WV-8312, WV-8313, WV-8314, WV-8466, WV-8468.

[0934] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8470.

[0935] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8472, WV-8474, WV-8476, WV-8568, WV-8573, WV-8579, WV-8585, WV-8591, WV-8601, WV-8603, WV-8653, WV-8661, WV-8669, WV-8681, WV-8685, WV-8691, WV-8694, WV-9889, WV-9892.

[0936] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9895.

[0937] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8610.

[0938] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8629.

[0939] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9526.

[0940] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9590.

[0941] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10251, WV-10254, WV-11958, WV-11962, WV-8597, WV-8599, WV-8625, WV-8638, WV-8646, WV-8666, WV-8674, WV-8678, WV-9670, WV-9862.

[0942] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9870.

[0943] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11960, WV-8606, WV-8608, WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-9890, WV-9893, WV-9896, WV-8611, WV-9527.

[0944] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9591.

[0945] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8562, WV-8564, WV-8566, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673.

[0946] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8677.

[0947] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예

(들)는 다음을 포함한다: WV-7657.

[0948] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8099, WV-8105, WV-8322, WV-8329, WV-8572, WV-8578, WV-8584, WV-8590.

[0949] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9507.

[0950] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8597.

[0951] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8599, WV-8625, WV-8638, WV-8646, WV-8666, WV-8674.

[0952] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8678.

[0953] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8098, WV-8104, WV-8571, WV-8577, WV-8583, WV-8589, WV-8619, WV-9506.

[0954] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9532.

[0955] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8098, WV-8104, WV-8571, WV-8577, WV-8583, WV-8589, WV-8619, WV-9506.

[0956] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9532.

[0957] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8618.

[0958] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9528.

[0959] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9592.

[0960] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 5개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[0961] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 6개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10243, WV-10245, WV-10249, WV-10252, WV-11963, WV-11964, WV-12445, WV-12446, WV-12447, WV-12448, WV-12449, WV-12450, WV-12451, WV-12480, WV-12481, WV-12482, WV-12483, WV-12484, WV-12486.

[0962] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 7개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997.

[0963] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 8개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-13804, WV-13805, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474.

[0964] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 9개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8676, WV-8680, WV-8689, WV-8693, WV-8696, WV-8697, WV-8809, WV-8844, WV-8846, WV-8847, WV-8849, WV-8851, WV-8853, WV-8855, WV-8857, WV-8858, WV-8860.

[0965] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8563, WV-8565, WV-8567, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[0966] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8679.

[0967] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8618.

[0968] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9528.

[0969] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9592.

[0970] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8097, WV-8103, WV-8248, WV-8250, WV-8570, WV-8576, WV-8582, WV-8588.

[0971] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8602.

[0972] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671, WV-8683.

[0973] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[0974] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8563, WV-8565, WV-8567, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[0975] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 및 2개 이상의 연속적인 S 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다:

WV-8679.

[0976] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 4개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101, WV-9394, WV-9396, WV-9398.

[0977] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 5개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101, WV-9394, WV-9396, WV-9398.

[0978] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 6개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101, WV-9394, WV-9396, WV-9398.

[0979] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105.

[0980] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[0981] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, 및 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12107.

[0982] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, R 및 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100, WV-12099, WV-12103, WV-12101.

[0983] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: O, R, 및 4개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099, WV-12103.

[0984] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RO. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[0985] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[0986] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[0987] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: OR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0988] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533, WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593, WV-9058.

[0989] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059.

[0990] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12111.

[0991] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-10246, WV-9872.

[0992] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9874.

[0993] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, WV-10253, WV-8560, WV-9859, WV-9861.

[0994] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9869.

[0995] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10251, WV-10254, WV-11958, WV-11962, WV-12100, WV-9670, WV-9862.

[0996] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9870.

[0997] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[0998] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SO, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9394.

[0999] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SO, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9396.

[1000] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SO, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9398.

[1001] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SO, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9395, WV-9397.

[1002] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SO, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9399.

[1003] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12893.

[1004] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13312, WV-13313, WV-14087, WV-7603, WV-7605, WV-7659, WV-8005, WV-8007, WV-8009, WV-8011, WV-8452,

WV-8454.

[1005] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456.

[1006] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[1007] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532, WV-11965, WV-11967, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-14552, WV-7124, WV-7130, WV-7601, WV-7604, WV-7606, WV-7658, WV-8006, WV-8008, WV-8010, WV-8012, WV-8101, WV-8107, WV-8321, WV-8453, WV-8455, WV-8580, WV-8586, WV-8592.

[1008] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9508.

[1009] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13809, WV-14349, WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8257.

[1010] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9696.

[1011] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9697.

[1012] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9698.

[1013] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533, WV-12110, WV-12112, WV-13303, WV-13304, WV-8083, WV-8102, WV-8108, WV-8575, WV-8581, WV-8587, WV-8593.

[1014] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9058.

[1015] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059.

[1016] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 R, 및 2개 이상의 연속적인 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12111.

[1017] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-9505.

[1018] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: SR, 및 2개 이상의 연속적인 S, 및 RS. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9509.

[1019] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8810.

[1020] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-980.

[1021] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417.

[1022] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422, WV-10423, WV-10424, WV-10425, WV-10426.

[1023] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10427.

[1024] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12484, WV-12486, WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990.

[1025] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12991.

[1026] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13005, WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-13804, WV-13805, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474, WV-6936.

[1027] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-6951.

[1028] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[1029] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10423.

[1030] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10424, WV-10425, WV-10426, WV-10427, WV-11966, WV-12113, WV-12114, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12485, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952.

[1031] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을 포함한다: 2개 이상의 연속적인 X. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12953.

[1032] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 코어는 다음을

포함한다: 2개 이상의 O, 2개 이상의 R, 및 2개 이상의 S. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100, WV-12099, WV-12103, WV-12101.

[1033] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 및/또는 제2 윙은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결, 또는 2개 이상의 상이한 뉴클레오티드간 연결의 임의의 패턴 또는 조합을 포함할 수 있으며, 여기서, R = Rp 배열의 PS(포스포로티오에이트)이며, S = Sp 배열의 PS이며, O = PO(포스포디에스테르)이며, X는 스테레오랜덤(키랄 제어되지 않음) PS이며, nX = 음으로 하전되지 않은(예를 들어, 중성) 뉴클레오티드간 연결이다.

[1034] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S 및 nX를 포함하며; 제2 윙은 S를 포함하고 nX를 포함하지 않는다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[1035] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S 및 nX를 포함하며; 제2 윙은 S 및 O를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[1036] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S 및 nX를 포함하며; 제2 윙은 S 및 O를 포함하고 nX를 포함하지 않는다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-15361.

[1037] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 nX를 포함하며; 제2 윙은 nX를 포함하지 않는다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533, WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564.

[1038] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 nX 및 O를 포함하며; 제2 윙은 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564.

[1039] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 nX 및 O를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564.

[1040] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10249, 및 WV-10252.

[1041] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 XOOOOO를 포함하며; 제2 윙은 XXXXXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[1042] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 XOOO를 포함하며; 제2 윙은 XXXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10249, 및 WV-10252.

[1043] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, 및 WV-10251.

[1044] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOOO를 포함하며; 제2 윙은 SSSS를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10250, 및 WV-10251.

[1045] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOOOOO를 포함하며; 제2 윙은 SSSSSS를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11962.

[1046] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비

제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8044.

[1047] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SSSS를 포함하며; 제2 윙은 RRRR을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8044.

[1048] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 O 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8045.

[1049] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SSSS를 포함하며; 제2 윙은 OOOS를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8045.

[1050] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 O R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8047.

[1051] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SSSS를 포함하며; 제2 윙은 OOOR을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8047.

[1052] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10426, WV-10427, WV-3174, WV-3536, WV-3542, WV-9431, WV-9432, WV-9433, WV-9434, WV-9435.

[1053] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12445, WV-12446, WV-12447, WV-12448, WV-12449, WV-12450, WV-12451, WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-8844, WV-8846, WV-8847, WV-8849, WV-8851, WV-8853, WV-8855, WV-8857, WV-8858, WV-8860.

[1054] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 XO, 및 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8110.

[1055] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XXX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8553.

[1056] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XXX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8555.

[1057] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408, WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419, WV-10420, WV-10421, WV-10422.

[1058] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10423, WV-10424, WV-10425, WV-11966, WV-12113, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948,

WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953.

[1059] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, WV-12976, WV-8548, WV-8550, WV-8552, WV-8556, WV-8594, WV-8595, WV-8609, WV-8617, WV-8656, WV-8664, WV-8672, WV-8684, WV-8688.

[1060] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8690, WV-8845, WV-8848, WV-8850, WV-8852, WV-8854, WV-8856, WV-8859, WV-9441, WV-9442, WV-9443, WV-9444, WV-9445, WV-9486, WV-9487, WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9510, WV-9533, WV-9885, WV-9887, WV-9891, WV-9894.

[1061] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XXXOXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8551, WV-8693, WV-9061.

[1062] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XXOXXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9060, WV-8547, WV-8549, WV-8554, WV-8557, WV-8696.

[1063] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11963, WV-11964, WV-12480, WV-12481, WV-12482, WV-12483, WV-12484, WV-12486, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474, WV-6936, WV-6951, WV-6952, WV-6969, WV-6976, WV-6981, WV-6982, WV-6989, WV-7002, WV-7027, WV-7118, WV-7805, WV-8109, WV-9436, WV-9437, WV-9438, WV-9439, WV-9440, WV-9493, WV-9694, WV-9695, WV-12485.

[1064] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13804.

[1065] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12114.

[1066] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12107.

[1067] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13803.

[1068] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13805.

[1069] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8315, WV-8311.

[1070] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8318.

[1071] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122.

[1072] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8114.

[1073] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[1074] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8117.

[1075] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[1076] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8124, WV-8116.

[1077] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8128, WV-8129, WV-8120, WV-8121.

[1078] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8108, WV-8107, WV-8106, WV-8105, WV-8104, WV-8103.

[1079] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8123.

[1080] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115.

[1081] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8127.

[1082] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119.

[1083] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를

포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8476.

[1084] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8475.

[1085] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8474.

[1086] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8473.

[1087] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8472.

[1088] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8587, WV-9395, WV-9397, WV-9399, WV-9394, WV-9396, WV-9398, WV-11967, WV-7606, WV-8012, WV-8586, WV-9508, WV-9505, WV-9509, WV-12893, WV-14087, WV-7605, WV-8011, WV-8569, WV-8614, WV-9530, WV-8615, WV-9531, WV-8568, WV-8585, WV-8601, WV-8653, WV-8661, WV-8669, WV-8681, WV-8685, WV-8606.

[1089] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-8584, WV-9507, WV-8583, WV-8619, WV-9506, WV-9532, WV-8582, WV-8602, WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671, WV-8683.

[1090] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[1091] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059, WV-8455, WV-8454, WV-8692, WV-8691.

[1092] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8126.

[1093] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118.

[1094] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 0, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다:

WV-9058.

[1095] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8593, WV-7604, WV-8010, WV-8592, WV-7603, WV-8009, WV-8695, WV-8591, WV-8694, WV-8590, WV-8589.

[1096] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8588, WV-8083, WV-8102, WV-11965, WV-7124, WV-7130, WV-8101, WV-8453, WV-8452, WV-8100, WV-8246, WV-8603, WV-8608, WV-8099, WV-8098, WV-8097, WV-8248.

[1097] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8250.

[1098] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13303.

[1099] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-13306, WV-13310, WV-9886, WV-9892, WV-11960.

[1100] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9893.

[1101] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9888, WV-9895, WV-9896.

[1102] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9889.

[1103] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9890.

[1104] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12112.

[1105] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[1106] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[1107] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S,

및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533.

[1108] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532.

[1109] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13312.

[1110] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13304.

[1111] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13307.

[1112] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13311.

[1113] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8313.

[1114] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7601, WV-8317.

[1115] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7657.

[1116] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 R, 및 ORS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8322.

[1117] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8321.

[1118] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8329.

[1119] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8575, WV-8008, WV-13308, WV-8007, WV-8471, WV-8470, WV-8573.

[1120] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8572, WV-8571.

[1121] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8570.

[1122] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8469.

[1123] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8468.

[1124] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8581, WV-8006, WV-8580, WV-8005, WV-8579, WV-8578, WV-8577.

[1125] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8576.

[1126] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456, WV-8467, WV-8466.

[1127] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8312.

[1128] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552.

[1129] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7658.

[1130] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7659.

[1131] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8316.

[1132] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13305.

[1133] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13309.

[1134] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 RS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13313.

[1135] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8448.

[1136] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8809.

[1137] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10243, WV-10245, WV-10249, WV-10252, WV-8600, WV-8613, WV-8628, WV-8632, WV-8640, WV-8648, WV-8668, WV-8676, WV-8680, WV-8689, WV-8697, WV-9529, WV-9593, WV-9860, WV-9868, WV-9871.

[1138] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9873.

[1139] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8132.

[1140] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105.

[1141] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하며; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12109.

[1142] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8043.

[1143] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8044.

[1144] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8257.

[1145] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[1146] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8045.

[1147] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8046.

[1148] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8047.

[1149] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O,

및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8048.

[1150] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11114, WV-12503, WV-13809, WV-14349, WV-9696, WV-9697, WV-9698, WV-9380, WV-9381, WV-9421, WV-9062, WV-9063, WV-8610, WV-8629, WV-9526, WV-9590, WV-8611, WV-9527, WV-9591, WV-8562, WV-8564, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673, WV-8677, WV-8597, WV-8625, WV-8638, WV-8646, WV-8666, WV-8674, WV-8678, WV-8618, WV-9528, WV-9592, WV-8563.

[1151] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8565, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[1152] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8679.

[1153] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285.

[1154] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9286.

[1155] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8566.

[1156] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8599.

[1157] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8567.

[1158] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10244, WV-9872, WV-10250, WV-9869, WV-10251, WV-11958.

[1159] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11962.

[1160] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9870.

[1161] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10246, WV-9874, WV-10253, WV-9861, WV-10254.

[1162] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS,

및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9862.

[1163] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9859.

[1164] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 SR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9670.

[1165] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099.

[1166] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12103.

[1167] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12504.

[1168] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12505.

[1169] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OR, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8560.

[1170] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XXX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-980.

[1171] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10426, WV-10427, WV-3174, WV-3536, WV-3542, WV-9431, WV-9432, WV-9433, WV-9434.

[1172] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9435.

[1173] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12445, WV-12446, WV-12447, WV-12448, WV-12449, WV-12450, WV-12451, WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981.

[1174] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000.

[1175] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005,

WV-13006, WV-13007, WV-13008, WV-8844, WV-8846, WV-8847, WV-8849, WV-8851, WV-8853, WV-8855, WV-8857, WV-8858.

[1176] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8860.

[1177] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 XOXXX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8110.

[1178] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8553.

[1179] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8555.

[1180] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10406, WV-10407, WV-10408.

[1181] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10409, WV-10410, WV-10411, WV-10412, WV-10413, WV-10414, WV-10415, WV-10416, WV-10417, WV-10418, WV-10419.

[1182] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10420, WV-10421, WV-10422, WV-10423, WV-10424, WV-10425, WV-11966, WV-12113, WV-12439, WV-12440, WV-12441, WV-12442, WV-12443, WV-12444, WV-12582, WV-12583, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953.

[1183] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, WV-12976, WV-8548.

[1184] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8550, WV-8552, WV-8556, WV-8594, WV-8595, WV-8609, WV-8617, WV-8656, WV-8664, WV-8672, WV-8684, WV-8688, WV-8690, WV-8845, WV-8848, WV-8850, WV-8852, WV-8854, WV-8856, WV-8859, WV-9441, WV-9442, WV-9443, WV-9444.

[1185] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9445, WV-9486, WV-9487, WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9510, WV-9533, WV-9885, WV-9887, WV-9891.

[1186] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9894.

[1187] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XXOXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의

비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8551, WV-8693.

[1188] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XXOXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9061.

[1189] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XOXXX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9060.

[1190] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8547, WV-8549, WV-8554, WV-8557.

[1191] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 XX를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8696.

[1192] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11963, WV-11964, WV-12480, WV-12481, WV-12482, WV-12483, WV-12484, WV-12486, WV-3421, WV-3662, WV-3688, WV-3690, WV-6408, WV-6474, WV-6936, WV-6951, WV-6952, WV-6969, WV-6976, WV-6981, WV-6982, WV-6989, WV-7002, WV-7027, WV-7118, WV-7805, WV-8109, WV-9436, WV-9437, WV-9438, WV-9439, WV-9440, WV-9493, WV-9694.

[1193] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9695.

[1194] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12485.

[1195] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13804.

[1196] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12107.

[1197] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12114.

[1198] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 XnXnXnXX를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13803.

[1199] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13805.

[1200] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8315.

[1201] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개

이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8311.

[1202] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8318.

[1203] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S OS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8122.

[1204] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S OS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8114.

[1205] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S OS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8125.

[1206] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S OS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8117.

[1207] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S OS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8314.

[1208] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8124.

[1209] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8116.

[1210] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8128, WV-8129, WV-8120.

[1211] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8121.

[1212] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8108, WV-8107, WV-8106, WV-8105, WV-8104.

[1213] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8103.

[1214] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSOS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8123.

[1215] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSOS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8115.

[1216] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSOS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8127.

[1217] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 SOSOS를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8119.

[1218] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8476.

[1219] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8475.

[1220] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8474.

[1221] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8473.

[1222] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8472.

[1223] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8587, WV-9395, WV-9397, WV-9399, WV-9394, WV-9396, WV-9398, WV-11967, WV-7606.

[1224] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8012, WV-8586, WV-9508, WV-9505, WV-9509, WV-12893, WV-14087, WV-7605, WV-8011, WV-8569, WV-8614, WV-9530, WV-8615, WV-9531, WV-8568, WV-8585, WV-8601, WV-8653, WV-8661.

[1225] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8669, WV-8681, WV-8685, WV-8606, WV-8654, WV-8662, WV-8670, WV-8682, WV-8686, WV-8584, WV-9507, WV-8583, WV-8619, WV-9506, WV-9532, WV-8582, WV-8602, WV-8605, WV-8616, WV-8655, WV-8663, WV-8671, WV-8683.

[1226] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8687.

[1227] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9059, WV-8455,

WV-8454, WV-8692.

[1228] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8691.

[1229] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8126.

[1230] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8118.

[1231] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 SO, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9058.

[1232] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8593, WV-7604.

[1233] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8010.

[1234] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8592, WV-7603, WV-8009, WV-8695, WV-8591, WV-8694, WV-8590, WV-8589.

[1235] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8588.

[1236] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8083, WV-8102, WV-11965, WV-7124, WV-7130, WV-8101, WV-8453, WV-8452, WV-8100, WV-8246, WV-8603, WV-8608, WV-8099, WV-8098, WV-8097, WV-8248.

[1237] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8250.

[1238] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13303.

[1239] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12110, WV-12111, WV-13306, WV-13310, WV-9886, WV-9892, WV-11960.

[1240] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9893.

[1241] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S,

및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9888.

[1242] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9895.

[1243] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9896.

[1244] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9889.

[1245] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9890.

[1246] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12101.

[1247] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12112.

[1248] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12100.

[1249] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11533.

[1250] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11532.

[1251] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13312.

[1252] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13304.

[1253] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13307.

[1254] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13311.

[1255] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8313.

[1256] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7601.

[1257] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8317.

[1258] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7657.

[1259] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 OR을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8322.

[1260] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8321.

[1261] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8329.

[1262] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8575, WV-8008, WV-13308, WV-8007, WV-8471, WV-8470, WV-8573, WV-8572, WV-8571.

[1263] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8570.

[1264] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8469.

[1265] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8468.

[1266] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8581, WV-8006, WV-8580, WV-8005, WV-8579, WV-8578, WV-8577.

[1267] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8576.

[1268] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8456, WV-8467.

[1269] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다.

이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8466.

[1270] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8312.

[1271] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-14552.

[1272] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-7658, WV-7659.

[1273] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8316.

[1274] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13305.

[1275] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13309.

[1276] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 Xn, 및 R을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-13313.

[1277] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8810, WV-8448, WV-8809.

[1278] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12105, WV-12109, WV-10243, WV-10245, WV-10249, WV-10252, WV-8600, WV-8613.

[1279] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8628, WV-8632, WV-8640, WV-8648, WV-8668, WV-8676, WV-8680, WV-8689, WV-8697, WV-9529, WV-9593, WV-9860, WV-9868, WV-9871.

[1280] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9873.

[1281] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 X, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8132.

[1282] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8043.

[1283] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8044, WV-8257.

[1284] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8259.

[1285] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8045.

[1286] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8046.

[1287] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8047.

[1288] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 R을 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8048.

[1289] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12099, WV-12103, WV-10244, WV-9872, WV-10250, WV-9869, WV-10251, WV-11958.

[1290] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-11962, WV-9870, WV-11114, WV-12503, WV-13809, WV-14349, WV-9696, WV-9697, WV-9698, WV-9380, WV-9381, WV-9421, WV-9062, WV-9063, WV-8610, WV-8629, WV-9526, WV-9590.

[1291] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8611, WV-9527, WV-9591, WV-8562, WV-8564, WV-8620, WV-8637, WV-8645, WV-8665, WV-8673, WV-8677, WV-8597, WV-8625, WV-8638, WV-8646.

[1292] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8666, WV-8674, WV-8678, WV-8618, WV-9528, WV-9592, WV-8563, WV-8565, WV-8596, WV-8612, WV-8621, WV-8624, WV-8639, WV-8647, WV-8667, WV-8675.

[1293] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8679.

[1294] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9285.

[1295] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S, 및 O, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9286.

[1296] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8566.

[1297] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS,

및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8599.

[1298] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 S, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8567.

[1299] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-10246, WV-9874, WV-10253, WV-9861, WV-10254.

[1300] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9862.

[1301] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9859.

[1302] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 R, 및 2개 이상의 연속적인 O, 및 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-9670.

[1303] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 Xn을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12504.

[1304] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OS, 및 2개 이상의 연속적인 Xn을 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-12505.

[1305] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 OR, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함하고/하거나; 제2 윙은 2개 이상의 연속적인 S를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-8560.

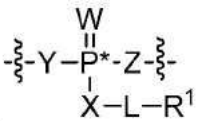
[1306] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 일부 실시 형태에서, 제1 윙은 2개 이상의 연속적인 O, 및 X를 포함하고/하거나; 제2 윙은 XX, 및 2개 이상의 연속적인 O를 포함한다. 이러한 올리고뉴클레오티드의 비제한적 예(들)는 다음을 포함한다: WV-980.

[1307] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있다.

[1308] 뉴클레오티드간 연결 또는 비변형 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 포스포디에스테르가 있고; 변형된 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예는 포스포디에스테르의 하나 이상의 산소가 비제한적 예로서 황(포스포로티오에이트에서와 같이), H, 알킬 또는 또 다른 모이어티 또는 산소가 아닌 원소로 대체된 것을 포함한다. 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 인을 포함하지 않지만 2개의 당을 연결하는 역할을 하는 모이어티가 있다. 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 인을 포함하지 않지만 올리고뉴클레오티드의 백본에서의 2개의 당을 연결하는 역할을 하는 모이어티가 있다. 뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 뉴클레오티드간 연결, 변형된 뉴클레오티드간 연결, 염기, 변형된 염기, 및 염기 유사체, 당, 변형된 당, 및 당 유사체, 뉴클레오시드, 변형된 뉴클레오시드, 및 뉴클레오시드 유사체의 추가의 비제한적인 예가 본원에 개시된다.

[1309] 일부 실시 형태에서, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결:

[1310] [화학식 I]

[1311] 

[1312] 여기서,

[1313] P*는 대칭 인 원자, 또는 *Rp* 또는 *Sp* 중 어느 하나인 비대칭 인 원자이며;

[1314] W는 O, S 또는 Se이며;

[1315] 각각의 X, Y 및 Z는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L-R^1)-, 또는 L이며;

[1316] L은 공유 결합 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌(여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C— , C_1-C_6 헤테로지방족 모이어티, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체됨)이며;

[1317] R^1은 할로겐, R 또는 선택적 치환 C_1-C_{50} 지방족(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C— , C_1-C_6 헤테로지방족 모이어티, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체됨)이며;

[1318] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R이거나;

[1319] 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 아릴, 탄소환식, 복소환식, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[1320] -Cy-는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 선택적 치환 2가 고리이며;

[1321] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며;

[1322] 각각의  는 독립적으로 뉴클레오시드에의 연결을 나타낸다.

[1323] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌(여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며;

[1324] R^1은 할로겐, R, 또는 선택적 치환 C_1-C_{50} 지방족(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C— , -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며;

[1325] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R이거나;

[1326] 동일 질소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 복소환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

[1327] 동일 탄소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 아릴, 탄소환식, 복소환식, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[1328] -Cy-는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 선택적 치환 2가

고리이며;

[1329] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며;

[1330] 각각의 $-\lesssim-$ 는 독립적으로 뉴클레오시드에의 연결을 나타낸다.

[1331] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 인 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 포스포로티오에이트 또는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 3개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 4개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 5개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 이러한 변형된 뉴클레오티드간 인 결합의 예는 본원에 추가로 기술되어 있다.

[1332] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 연결은 키랄 연결이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로 상이한 P-변형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 -X-L-R^1을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 X를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 -L-R^1을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것인 제공된 조성물 중 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 제공된 조성물 중 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것인 키랄 제어 조성물 중 올리고뉴클레오티드이며, 상기 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 이 유형의 것이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 공유하는 비-무작위 또는 제어된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제공된 조성물 중 올리고뉴클레오티드이며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 공유한다.

[1333] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 입체화학 및/또는 상이한 P-변형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 개별 뉴클레오티드간 연결 중 적어도 2개는 서로에 대하여 상이한 입체화학을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드의 구조의 적어도 일부는 교대 입체화학의 반복 패턴을 특징으로 한다.

[1334] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 비대칭 포맷을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 개별 뉴클레오티드간 연결 중 적어도 2개는 그의 -XLR^1 모이어티들에서 상이한 X 원자들을 갖는다는 점에서, 및/또는 그의 -XLR^1 모이어티들에서 상이한 L 기들을 갖는다는 점에서, 및/또는 그의 -XLR^1 모이어티들에서 상이한 R^1 원자들을 갖는다는 점에서 서로에 대하여 상이한 P-변형을 가지며, XLR^1은 X-L-R^1과 동등하며, X, L, 및 R^1은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[1335] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 상이한 뉴클레오티드간 인 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도

하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 2개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 3개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 4개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 5개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 이러한 변형된 뉴클레오티드간 인 결합의 예는 본원에 추가로 기술되어 있다.

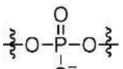
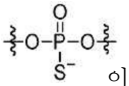
[1336] 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조자를 포함하며, 이는 예를 들어, 반응의 입체선택성을 제어하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조자를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 대상체에게 투여할 때까지 및/또는 상기 투여 동안 의도적으로 유지된다.

[1337] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체로부터 절단된다.

[1338] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 2개의 연속적인 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 2개의 연속적인 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1339] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있다.

[1340] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 화학식 I의 구조를 독립적으로 갖는 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 화학식 I의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결의 예는 당업계에 널리 공지되어 있다.

[1341] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결 인을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-c의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-c의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은  이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은  이다.

[1342] 일부 실시 형태에서, 연속적인 뉴클레오시드 단위 각각은 독립적으로, 변형 뉴클레오티드간 연결이 선행되고/되거나 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 연속적인 뉴클레오시드 단위 각각은 독립적으로, 포스포로티오에이트 연결이 선행되고/되거나 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 연속적인 뉴클레오시드 단위 각각은 독립적으로, 키랄 제어 변형 뉴클레오티드간 연결이 선행되고/되거나 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 연속적인 뉴클레오시드 단위 각각은 독립적으로, 키랄 제어 포스포로티오에이트 연결이 선행되고/되거나 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-a의 구조를 갖는다.

[1343] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-a의 구조를 갖는다.

[1344] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 뉴클레오티드가 특정 조건 하에서 "자동방출"되기 쉬운 인 변형을 포함하도록 설계된다. 즉, 특정 조건 하에서, 특정 인 변형은 올리고뉴클레오티드로부터 자가 절단되어 예를 들어 천연 발생 DNA 및 RNA에서 발견되는 것과 같은 포스페이트 디에스테르를 제공하도록 설계된다. 일부 실시 형태에서, 이러한 인 변형은 -O-L-R^1의 구조를 가지며, 여기서, L 및 R^1 각각은 본 발명에서 독립적으로 기술된다. 일부 실시 형태에서, 자동방출 기는 모르폴리노 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 자동방출 기는 뉴클레오티드간 인 링커에 에이전트를 전달하는 능력을 특징으로 하며, 상기 에이전트는 예를 들어 탈황과 같은 인 원자의 추가 변형을 촉진한다. 일부 실시 형태에서, 상기 에이전트는 물이며, 추가 변형은 천연 발생 DNA 및 RNA에서 발견되는 것과 같은 포스페이트 디에스테르를 형성하기 위한 가수분해이다.

[1345] 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 본원에 개시된 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 단일 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 본원에 개시된 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 단일 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다.

[1346] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 생성된 약학적 특성이 인에서의 하나 이상의 특정 변형을 통하여 개선되도록 설계된다. 특정 올리고뉴클레오티드는 뉴클레아제에 의해 빠르게 분해되고 세포질 세포막을 통한 불량한 세포 흡수를 나타낸다는 것이 당 업계에 잘 문서화되어 있다(문헌[Poijarvi-Virta *et al.*, Curr. Med. Chem. (2006), 13(28);3441-65]; 문헌[Wagner *et al.*, Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51]; 문헌[Peyrottes *et al.*, Mini Rev. Med. Chem. (2004), 4(4):395-408]; 문헌[Gosselin *et al.*, (1996), 43(1):196-208]; 문헌[Bologna *et al.*, (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41]). 예를 들어, Vives 등(문헌[Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76])은 tert-부틸 SATE 프로-올리고뉴클레오티드가 모 올리고뉴클레오티드와 비교하여 현저하게 증가된 세포 침투를 나타냄을 발견하였다.

[1347] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 입체화학 및/또는 상이한 P-변형을 갖는다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 P-변형을 갖는다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 P-변형을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 P-변형을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 P-변형을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 P-변형을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1348] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 반복 확장을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1349] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있다.

[1350] 뉴클레오티드간 연결 또는 비변형 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 포스포디에스테르가 있고; 변형된 뉴

클레오티드간 연결의 비제한적 예는 포스포디에스테르의 하나 이상의 산소가 비제한적 예로서 황(포스포로티오에이트에서와 같이), H, 알킬 또는 또 다른 모이어티 또는 산소가 아닌 원소로 대체된 것을 포함한다. 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 인을 포함하지 않지만 2개의 당을 연결하는 역할을 하는 모이어티가 있다. 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예로는 인을 포함하지 않지만 올리고뉴클레오티드의 백본에서의 2개의 당을 연결하는 역할을 하는 모이어티가 있다. 뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 뉴클레오티드간 연결, 변형된 뉴클레오티드간 연결, 염기, 변형된 염기, 및 염기 유사체, 당, 변형된 당, 및 당 유사체, 뉴클레오시드, 변형된 뉴클레오시드, 및 뉴클레오시드 유사체의 추가의 비제한적인 예가 본원에 개시된다.

[1351] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 적어도 2개의 개별 뉴클레오티드간 연결은 서로에 대하여 상이한 입체화학 및/또는 상이한 P-변형을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드 내의 개별 뉴클레오티드간 연결 중 적어도 2개는 서로에 대하여 상이한 입체화학을 가지며, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드의 구조의 적어도 일부는 교대 입체화학의 반복 패턴을 특징으로 한다.

[1352] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 인 연결을 포함한다. 이러한 변형된 뉴클레오티드간 인 결합의 예는 본원에 추가로 기술되어 있다.

[1353] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 상이한 뉴클레오티드간 인 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 이러한 변형된 뉴클레오티드간 인 결합의 예는 본원에 추가로 기술되어 있다.

[1354] 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조자를 포함하며, 이는 예를 들어, 반응의 입체선택성을 제어하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조자를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 대상체에게 투여할 때까지 및/또는 상기 투여 동안 의도적으로 유지된다.

[1355] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체로부터 절단된다.

[1356] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 2개의 연속적인 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 2개의 연속적인 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1357] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 제공된 올리고뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진 조성물(예를 들어, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물)을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 모든 그러한 제공된 올리고뉴클레오티드는 동일한 유형의 것이다(즉, 상기 올리고뉴클레오티드 전부는 동일한 염기 서열, 백본 연결 패턴(즉, 뉴클레오티드간 연결 유형, 예를 들어 포스페이트, 포스포로티오에이트 등의 패턴), 백본 키랄 중심의 패턴(즉, 결합 인 입체화학의 패턴(*Rp*/*Sp*)), 및 백본 인 변형의 패턴(예를 들어, 본원에 개시된 화학식 I에서 "-XLR$^{1"}$ 기의 패턴)을 갖는다). 일부 실시 형태에서, 동일 유형의 모든 올리고뉴클레오티드들은 동일하다. 그러나 많은 실시 형태에서, 제공된 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드 유형을, 전형적으로 소정의 상대적인 양으로 포함한다.

[1358] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 염기 서열 또는 이의 일부, 당, 염기(핵염기); 입체화학 또는 이의 조합 또는 패턴; 표적화 모이어티, 탄수화물 모이어티 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가의 화학적 모이어티; 표적화 모이어티 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가의 화학적 모이어티; 포맷 또는 이의 임의의 구조적 요소, 및/또는 본원에 기술된 임의의 다른 구조적 요소 또는 변형을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본원에 기술된 임의의 다른 구조적 요소 또는 변형과 조합된, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있으며; 일부 실시 형태에서, 본 발명은 임의의 이러한 올리고뉴클레오티드의 다량체에 관한 것이다.

[1359] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 화학식 I의 구조를 독립적으로 갖는 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[1360] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, T^{LD}에서의 P는 P^{*}이다. 일부 실시 형태에서, P*는 비대칭 인 원자이며, *Rp* 또는 *Sp* 중 어느 하나이다. 일부 실시 형태에서, P*는 *Rp*이다. 다른 실시 형태에서, P*는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, 각각의 P*는 독립적으로 *Rp* 또는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, 각각의 P*는 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, 각각의 P*는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, P*는 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, P*는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 P*가 *Rp*인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결, 및 P*가 *Sp*인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1361] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, W는 O, S, 또는 Se이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, W는 Se이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 W가 O인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 W가 S인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 W가 Se인 W가 S인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1362] 화학식 I의 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 W가 O인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 W가 S인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1363] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[1364] 일부 실시 형태에서, R은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[1365] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_1-C_6 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 메틸이다.

[1366] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다.

[1367] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_3-C_{10} 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 단환식 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이환식 카르보시클릴이다.

[1368] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이환식 아릴 고리이다.

[1369] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1370] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1371] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환

식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 피롤릴, 푸라닐, 및 티에닐로부터 선택된다.

[1372] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 1개의 질소 원자와, 황 및 산소로부터 선택되는 추가 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다 예시적인 R 기는 선택적 치환 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴을 포함한다.

[1373] 일부 실시 형태에서, R은 1~3개의 질소 원자를 갖는 6원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 1~2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 1개의 질소를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐을 포함한다.

[1374] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1375] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소퀴놀리닐이다. 일 양태에 따르면, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[1376] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

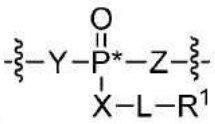
[1377] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1378] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐, 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐, 디티에파닐, 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐, 디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐, 이미다졸리디노닐, 테트라

히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1379] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 구조는 WO2017/210647에 기술된 바와 같은 화학식 I의 구조이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 I-a의 구조를 갖는다:

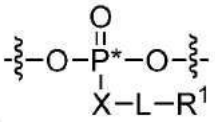
[1380] [화학식 I-a]

[1381] 

[1382] 여기서, 각각의 변수는 화학식 I에서와 같이, 본 발명에 독립적으로 기술되어 있다.

[1383] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 I-b의 구조를 갖는다:

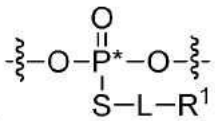
[1384] [화학식 I-b]

[1385] 

[1386] 여기서, 각각의 변수는 화학식 I에서와 같이, 본 발명에 독립적으로 기술되어 있다.

[1387] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 I-c의 구조를 갖는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결이다:

[1388] [화학식 I-c]

[1389] 

[1390] 여기서,

[1391] P*는 비대칭 인 원자이며, *R*p 또는 *S*p 중 어느 하나이며;

[1392] L은 공유 결합 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌(여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-N(R')S(O)_2-$, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며;

[1393] R^1은 할로겐, R, 또는 선택적 치환 C_1-C_{50} 지방족(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-N(R')S(O)_2-$, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며;

[1394] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, $-CO_2R$, 또는 $-SO_2R$이거나;

[1395] 동일 질소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 복소환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

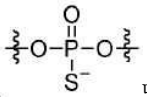
[1396] 동일 탄소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 아릴, 탄소환식, 복소환식, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[1397] -Cy-는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 선택적 치환 2가 고리이며;

[1398] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며;

[1399] 각각의  는 독립적으로 뉴클레오시드에의 연결을 나타내며;

[1400] R^1은, L이 공유 결합인 경우, -H가 아니다.

[1401] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결은  또는 당업계에, 예를 들어 WO2017/210647에 나타낸 바와 같은 뉴클레오티드간 연결이다.

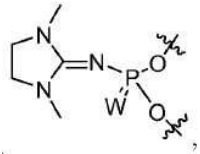
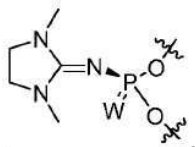
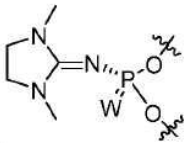
[1402] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결, 및 I-a, I-b, 또는 I-c의 화학식을 갖는 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

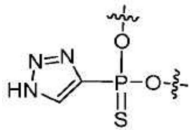
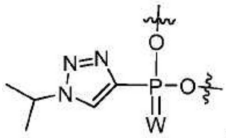
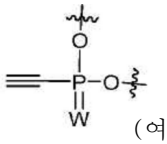
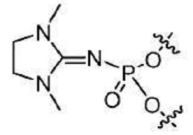
[1403] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 I-a의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 I-b의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 I-c의 구조를 갖는다.

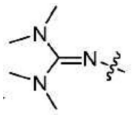
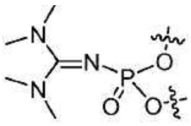
[1404] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 화학식 I의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결의 예는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이는 US 20110294124, US 20120316224, US 20140194610, US 20150211006, US 20150197540, WO 2015107425, PCT/US2016/043542, 및 PCT/US2016/043598(이들 각각은 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 비닐 포스포네이트이다. 문헌[Whittaker et al. 2008 Tetrahedron Letters 49: 6984-6987].

[1405] 뉴클레오티드간 연결의 비제한적 예는 또한 다음 중 임의의 것에 기술된 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 당업계에 기술된 것을 포함한다: 문헌[Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143], 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983], 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630], 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531], 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256], 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226], 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81], 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966], 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220], 및 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006].

[1406] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 양으로 하전된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결)은 선택적 치환 트리아졸릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결)은 선택적 치환 알키닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 트리아졸 또는 알킨 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 트리아졸 모이어티, 예를 들어, 트리아졸릴 기는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 트리아졸 모이어티, 예를 들어, 트리아졸릴 기는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 트리아졸 모이어티는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 환형 구아니딘 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 환형 구아니딘 모이어티를 포함하며, 다음의 구조를 갖는다:

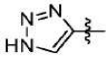
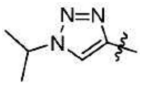
[1407]  ,  , 또는  , 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 입체화학적으로 제어된다.

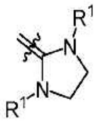
[1408] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, C9orf72 올리고뉴클레오티드에서의 트리아졸 모이어티(예를 들어, 선택적 치환 트리아졸릴 기)를 포함하는 뉴클레오티드간 연결은 다음의 구조를 갖는다:  . 일부 실시 형태에서, 트리아졸 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드간 연결은  의 화학식을 가지며, 여기서 W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 알킨 모이어티(예를 들어, 선택적 치환 알키닐 기)를 포함하는 뉴클레오티드간 연결은 다음의 화학식을 갖는다:  (여기서, W는 O 또는 S임). 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 환형 구아니딘 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환형 구아니딘 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드간 연결은 다음의 구조를 갖는다:  . 일부 실시 형태에서, 중성 뉴클레오티드간 연결 또는 환형 구아니딘 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드간 연결은 입체화학적으로 제어된다.

[1409] 일부 실시 형태에서, C9orf72 올리고뉴클레오티드는 지질 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 Tmg 기()를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 Tmg 기를 포함하며,  의 구조를 갖는다("Tmg 뉴클레오티드간 연결"). 일부 실시 형태에서, 중성 뉴클레오티드간 연결은 PNA 및 PMO의 뉴클레오티드간 연결, 및 Tmg 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1410] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, II, II-a-1, II-a-2,II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2등의 구조, 또는 이의 염 형태를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기는 5원 고리의 것이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기는 6원 고리의 것이다.

[1411] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이

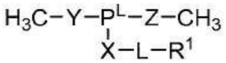
다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 헤테로아릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 기는 연결 인에 직접적으로 결합된다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 트리아졸릴 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 비치환 트리아졸릴 기, 예를 들어,  를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 치환 트리아졸릴 기, 예를 들어,  를 포함한다.

[1412] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로시클릴 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로시클릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 헤테로시클릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로시클릴 기를 포함하며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 기는 연결 인에 직접적으로 결합된다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 기는, =N을 통하여 연결 인에 지시 결합된 구아니딘 모이어티의 일부인 경우, 링커, 예를 들어, =N을 통하여 연결 인에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 치환된  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 메틸이다.

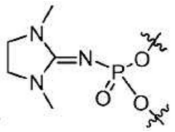
[1413] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 트리아졸 또는 알킨 모이어티를 포함하며, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 트리아졸 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 비치환 트리아졸 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 치환 트리아졸 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 알킬 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 비치환 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 치환 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 연결 인에 직접적으로 결합된다.

[1414] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 상이한 유형의 뉴클레오티드간 인 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 천연 포스페이트 연결 및 적어도 하나의 변형(비-천연) 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 천연 포스페이트 연결 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 천연 포스페이트 연결 및 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결 및 적어도 하나의 천연 포스페이트 연결, 및 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의, 음으로

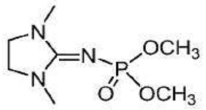
하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은, 수성 용액에서 주어진 pH에서 50%, 40%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 또는 1% 미만의 뉴클레오티드간 연결이 음으로 하전된 염 형태로 존재한다는 점에서, 음으로 하전된 것이 아니다. 일부 실시 형태에서, pH는 약 pH 7.4이다. 일부 실시 형태에서, pH는 약 4~9이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 10% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 5% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 1% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은, 중성 형태의 뉴클레오티드간 연결이 물에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 이하인 pKa를 갖지 않는다는 점에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 7 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 6 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 5 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 4 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 3 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 2 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, pKa를 갖지 않는다는 것은 1 이하인 것이다. 일부 실시 형태에서, 중성 형태의 뉴클레오티드간 연결의 pKa는 CH_3-뉴클레오티드간 연결-CH_3의 구조를 갖는 중성 형태의 화합물의 pKa로 표시될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 구조를 갖는 중성 형태의 뉴클레오티드간 연결의 pKa는



의 구조를 갖는 중성 형태의 pKa로 표시될 수 있으며,



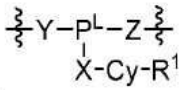
의 pKa는



의 pKa로 표시될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 양으로 하전된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 구아니딘 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 헤테로아릴 염기 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 트리아졸 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 알키닐 모이어티를 포함한다.

[1415] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **I**, **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**,**II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**의 구조, 또는 이의 염 형태(음으로 하전되지 않음)를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **I-n-1**의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

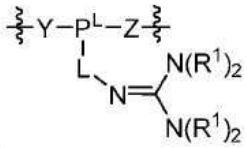
[1416] [화학식 I-n-1]

[1417] 

[1418] 일부 실시 형태에서, X는 공유 결합이며, -X-Cy-R^1은 -Cy-R^1이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-R^1은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 고리이며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-R^1은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-R^1은 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-R^1은 선택적 치환 트리아졸릴이다.

[1419] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **I-n-2**의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

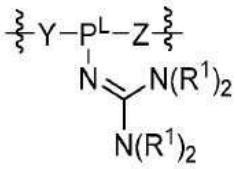
[1420] [화학식 I-n-2]



[1421]

[1422] 일부 실시 형태에서, R^1은 R'이다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-n-3의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1423] [화학식 I-n-3]

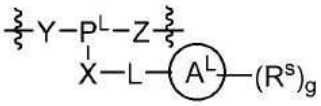


[1424]

[1425] 일부 실시 형태에서, 상이한 질소 원자 상의 2개의 R'는 함께 취해져서 고리를 형성하며, 이는 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리를 형성하도록 함께 취해지는 것이 아닌 2개의 R' 기는 각각 독립적으로 R이다. 일부 실시 형태에서, 고리를 형성하도록 함께 취해지는 것이 아닌 2개의 R' 기는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 고리를 형성하도록 함께 취해지는 것이 아닌 2개의 R' 기는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 고리를 형성하도록 함께 취해지는 것이 아닌 2개의 R' 기는 동일하다. 일부 실시 형태에서, 고리를 형성하도록 함께 취해지는 것이 아닌 2개의 R' 기는 상이하다. 일부 실시 형태에서, 이들 둘 다는 CH_3이다.

[1426] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1427] [화학식 II]



[1428]

[1429] 여기서,

[1430] P^L은 P(=W), P, 또는 P→B(R')$_3$이며;

[1431] W는 O, N(-L-R^5), S 또는 Se이며;

[1432] 각각의 X, Y 및 Z는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L-R^5)-, 또는 L이며;

[1433] 고리 A^L은 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리(0~10개의 헤테로원자를 가짐)이며;

[1434] 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, -N_3, -NO, -NO_2, -L-R', -L-Si(R)$_3$, -L-OR', -L-SR', -L-N(R')$_2$, -O-L-R', -O-L-Si(R)$_3$, -O-L-OR', -O-L-SR', 또는 -O-L-N(R')$_2$이며;

[1435] g는 0~20이며;

[1436] 각각의 L은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고

독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로 대체되며; 하나 이상의 CH 또는 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[1437] 각각의 -Cy-는 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[1438] 각각의 Cy^L은 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 3가 또는 4가 기이며;

[1439] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -S(O)$_2$R이며;

[1440] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이거나,

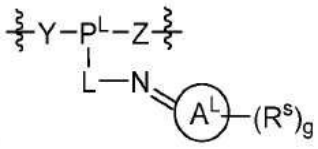
[1441] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1442] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[1443] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

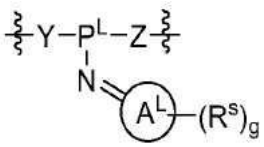
[1444] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-a-1의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1445] [화학식 II-a-1]

[1446] 

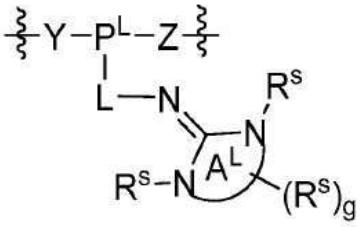
[1447] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-a-2의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1448] [화학식 II-a-2]

[1449] 

[1450] 일부 실시 형태에서, A^L은 탄소 원자를 통하여 -N= 또는 L에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II 또는 II-a-1, II-a-2의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-b-1의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1451] [화학식 II-b-1]

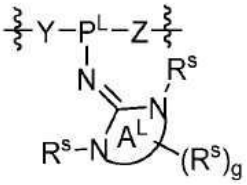


[1452]

[1453] 일부 실시 형태에서, 화학식 II-a-1 또는 II-a-2의 구조는 화학식 II-a의 구조로 지칭될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II-b-1 또는 II-b-2의 구조는 화학식 II-b의 구조로 지칭될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II-c-1 또는 II-c-2의 구조는 화학식 II-c의 구조로 지칭될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II-d-1 또는 II-d-2의 구조는 화학식 II-d의 구조로 지칭될 수 있다.

[1454] 일부 실시 형태에서, A^L은 탄소 원자를 통하여 N= 또는 L에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II 또는 II-a-1, II-a-2의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-b-2의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1455] [화학식 II-b-2]

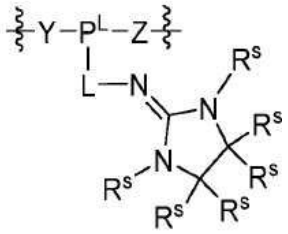


[1456]

[1457] 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 (화학식 II-b에 있어서 2개의 질소 원자에 더하여) 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 선택적 치환 5원 단환식 포화 고리이다.

[1458] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II, II-a, 또는 II-b의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-c-1의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

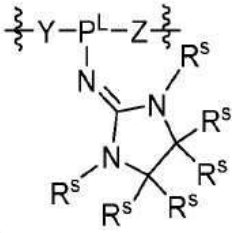
[1459] [화학식 II-c-1]



[1460]

[1461] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II, II-a, 또는 II-b의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-c-2의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

[1462] [화학식 II-c-2]

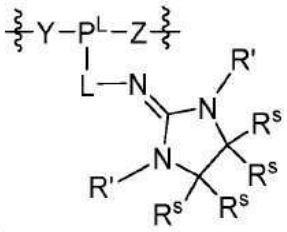


[1463]

[1464] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II, II-a, II-b, 또는 II-c의, 음으로 하전되지

않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-d-1의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

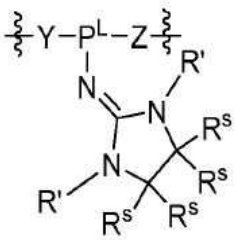
[1465] [화학식 II-d-1]



[1466]

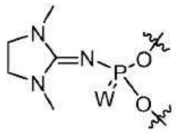
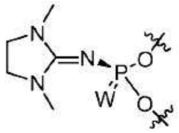
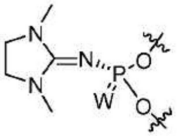
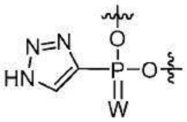
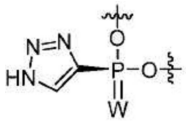
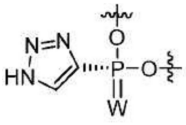
[1467] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 화학식 II, II-a, II-b, 또는 II-c의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 II-d-2의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는다:

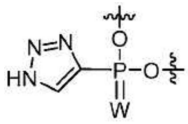
[1468] [화학식 II-d-2]

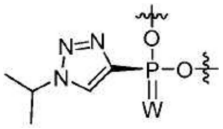


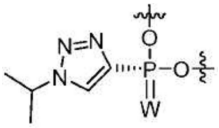
[1469]

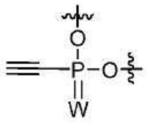
[1470] 일부 실시 형태에서, 각각의 R'는 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R'는 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R'는 독립적으로 $-CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^s는 -H이다.

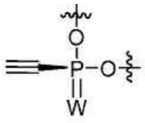
[1471] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴

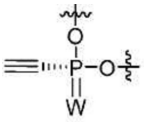

클레오티드간 연결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오


티드간 연결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드


간 연결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연


결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은

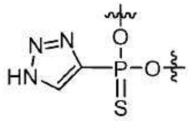

의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은

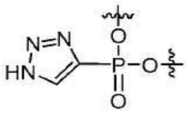

의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이다.

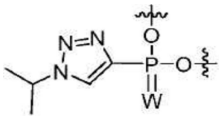
[1472] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-n-1, I-n-2, I-n-3, II, II-a-1, II-a-2, II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2의 구조, 또는 이의 염 형태를 갖는다.

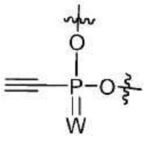
[1473] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 중성 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **I-n-1**, **I-n-2**, **I-n-3**, **II**, **II-a-1**, **II-a-2**,**II-b-1**, **II-b-2**, **II-c-1**, **II-c-2**, **II-d-1**, **II-d-2**의 구조, 또는 이의 염 형태를 갖는다.

[1474] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 트리아졸 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 트리아졸릴 기를 포함한다. 일부 실시 형


태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서,

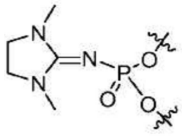

음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 치환 트리아졸릴 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지


않은 뉴클레오티드간 연결은 의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 선택적 치환 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서,



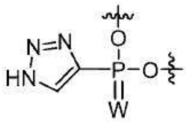
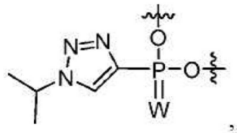
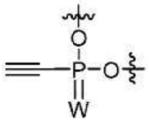
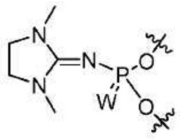
음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이다.

[1475] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결(이는 환형 구아니딘 모이어티를 포함함)을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 뉴



클레오티드간 연결은 환형 구아니딘을 포함하며, 다음의 구조를 갖는다: . 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결(환형 구아니딘을 포함함)은 입체화학적으로 제어된다.

[1476] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 또는 중성 뉴클레오티드간 연결은

로부터 선택되는 구조이거나 이를 포함하며, 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 중성 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 환형 구아니딘 모이어티를 포함하는 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 핵산 또는 올리고뉴클레오티드는 siRNA, 이중-가닥 siRNA, 단일-가닥 siRNA, 갭머, 스킵머, 블록머, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 안타고미르, 마이크로RNA, 프리(pre)-마이크로RNs, 안티미르, 수퍼미르, 리보자임, U1 어댑터, RNA 활성자, RNAi 에이전트, 데코이 올리고뉴클레오티드, 트리플렉스 형성 올리고뉴클레오티드, 압타머 또는 아쥬반트이다.

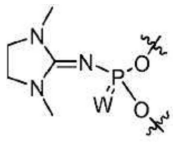
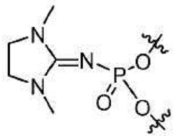
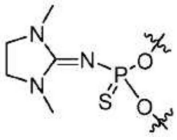
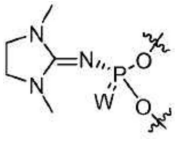
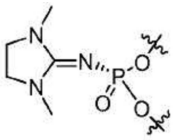
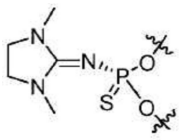
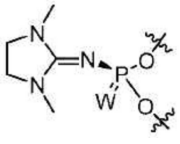
[1477] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 중성 뉴클레오티드간 연결 및 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 중성 뉴클레오티드간 연결 및 Rp 또는 Sp 배열의 포스포로티오에이트인 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 키랄 제어 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

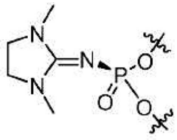
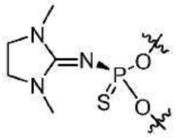
[1478] 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 본 발명은 중성 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결(PS)(이는 포스포디에스테르 연결(천연 포스페이트 연결, PO)보다 더 소수성임)보다 더 소수성일 수 있음을 주지하고 있다. 전형적으로, PS 또는 PO와는 달리, 중성 뉴클레오티드간 연결은 더 적은 전하를 보유한다. 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 본 발명은 하나 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결의 올리고뉴클레오티드 내로의 포함이 세포에 의해 흡수되고/되거나 엔도좀으로부터 탈출하는 올리고뉴클레오티드의 능력을 증가시킬 수 있음을 주지하고 있다. 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 본 발명은 하나 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결의 포함을 이용하여 올리고뉴클레오티드와 그의 표적 핵산 사이의 용융 온도를 조정할 수 있음을 주지하고 있다.

[1479] 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 본 발명은 하나 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 중성 뉴클레오티드간 연결의 올리고뉴클레오티드 내로의 포함이 엑손 스킵핑 또는 유전자 넉다운(knockdown)과 같은 기능을 매개하는 올리고뉴클레오티드의 능력을 증가시키는 것이 가능할 수 있음을 주지하고 있다. 일부 실시 형태에서, 핵산 또는 이에 의해 코딩된 생성물의 수준의 넉다운을 매개할 수 있는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적 유

전자의 발현의 넉다운을 매개할 수 있는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자의 발현의 넉다운을 매개할 수 있는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1480] 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어되고, 그의 연결 인은 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어되고, 그의 연결 인은 *Sp*이다.

[1481] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 중성 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결 및/또는 중성 뉴클레오티드간 연결 각각은 선택적으로 그리고 독립적으로 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 중성 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레

오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결/중성 뉴클레오티드간 연결은  의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 연결 인이 *Rp* 배열인 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 및 연결 인이 *Sp* 배열인 적어도 하나의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1482] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 블록 또는 영역(예를 들어, 5'-말단 영역, 5'-윙, 중간 영역, 코어 영역, 3'-말단 영역, 3'-고리 등)은 하나 이상의, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의, 본 발명에 기술된 바와 같은 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속적인, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 블록 또는 영역은 2개 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 연속적인, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 1개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 2개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 3개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 4개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 5개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 6개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 7개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 8개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 9개이다. 일부 실시 형태에서, 상기 개수는 10개 이상이다. 일부 실시 형태에서, 블록, 예를 들어, 5'-말단 영역, 5'-윙에서의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은, 블록의 5'-말단으로부터의 블록의 두 뉴클레오시드 단위들 사이의 제1 뉴클레오티드간 연결을 제외하고는, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 블록, 예를 들어, 3'-말단 영역, 3'-윙에서의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은, 블록의 3'-말단으로부터의 블록의 두 뉴클레오시드 단위들 사이의 제1 뉴클레오티드간 연결을 제외하고는, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 블록, 예를 들어, 5'-말단 영역, 5'-윙에서의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은, 상기 영역의 5'-말단으로부터의 상기 영역의 두 뉴클레오시드 단위들 사이의 제1 뉴클레오티드간 연결을 제외하고는, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 블록, 예를 들어, 3'-말단 영역, 3'-윙에서의 뉴클레오시드 단위들 사이의 각각의 뉴클레오티드간 연결은, 상기 영역의 3'-말단으로부터의 상기 영역의 두 뉴클레오시드 단위들 사이의 제1 뉴클레오티드간 연결을 제외하고는, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록, 예를 들어, 5'-말단 영역, 5'-윙, 중간 영역, 코어 영역, 3'-말단 영역, 3'-고리 등에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결 또는 *Rp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록에서의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결 또는 *Rp* 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록, 예를 들어, 5'-말단 영역, 5'-윙, 중간 영역, 코어 영역, 3'-말단 영역, 3'-고리 등의 뉴클레오티드간 연결의 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결 또는 *Rp* 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 영역 또는 블록의 뉴클레오티드간 연결의 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결, 천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결 또는 *Rp* 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 영역 또는 블록의 뉴클레오티드간 연결의 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결 또는 천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 영역 또는 블록의 뉴클레오티드간 연결의 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은 독립적으로, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 45% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 50% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 60% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 70% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분

율은 80% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 90% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록은 윙이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록은 5'-윙이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록은 3'-윙이다. 일부 실시 형태에서, 영역 또는 블록은 코어이다. 본원에 기술된 바와 같이, 영역 또는 블록, 예를 들어, 윙, 코어 등은 다양한 길이(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 핵염기를 포함함)를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 핵염기는 독립적으로 선택적 치환 A, T, C, G, U 또는 선택적 치환 A, T, C, G, 또는 U 호변이성질체이다.

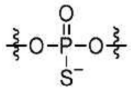
[1483] 제공된 기술의 올리고뉴클레오티드는 다양한 길이의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 이상의 염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50개 이상의 염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50개 이상의 염기를 포함한다.

[1484] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 화학식 I-c의 구조를 갖는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 화학식 I-c의 구조를 갖는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 화학식 I-c의 구조를 갖는 적어도 3개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 화학식 I-c의 구조를 갖는 적어도 4개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 하나의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 화학식 I-c의 구조를 갖는 적어도 5개의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I-n-1, I-n-2, I-n-3, II, II-a-1, II-a-2,II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2의 구조, 또는 이의 염 형태를 갖는 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

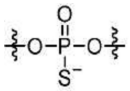
[1485] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 하나 이상의 U는 T로 대체되고, 그 반대도 가능하다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 50%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 60%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 70%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 80%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 90%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 상기 서열은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열과의 동일성이 95%를 넘는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 백본 연결 패턴, 백본 키랄 중심 패턴, 및/또는 백본 인 변형 패턴(본원에 기술됨)을 갖는다.

[1486] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의

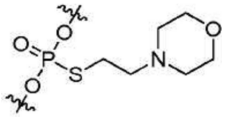
뉴클레오티드간 연결은 키랄 연결 인을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-c의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-c의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은



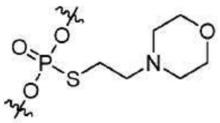
이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은



이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은



이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드에서 발견되는 서열(또는 적어도 10개의 연속적인 염기의 이의 일부)을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은



이다.

[1487] 일부 실시 형태에서, 연결 인에서의 변형은 하나 이상의 에스테라아제, 뉴클레아제, 및/또는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 시토크롬 P450 효소에 의한, 천연 발생 DNA 및 RNA에 존재하는 것과 같은 포스페이트 디에스테르로 변환되는 그의 능력을 특징으로 한다: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1(패밀리: CYP1); CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1(CYP2); CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43(CYP3); CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1(CYP4); CYP5A1(CYP5); CYP7A1, CYP7B1(CYP7); CYP8A1(프로스타시클린 신타아제), CYP8B1(담즙산 생합성)(CYP8); CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2(CYP11); CYP17A1(CYP17); CYP19A1(CYP19); CYP20A1(CYP20); CYP21A2(CYP21); CYP24A1(CYP24); CYP26A1, CYP2XXX1, CYP26C1(CYP26); CYP27A1(담즙산 생합성), CYP27B1(비타민 D3 1-알파 히드록실라아제, 비타민 D3을 활성화시킴), CYP27C1(공지되지 않은 기능)(CYP27); CYP39A1(CYP39); CYP46A1(CYP46); 또는 CYP51A1(라노스테롤 14-알파 데메틸라아제)(CYP51).

[1488] 일부 실시 형태에서, 인에서의 변형은 프로드러그로서 작용하는 것을 특징으로 하는 P-변형 모이어 티를 초래하고, 예를 들어 P-변형 모이어티는 제거 전에 올리고뉴클레오티드를 원하는 위치로 전달하는 것을 용이하게 한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 연결 인에서의 페길화(PEGylation)로부터 생성된다. 관련 기술 분야의 기술자는 다양한 PEG 사슬 길이가 유용하고 페길화 의해 달성하고자 하는 결과에 의해 사슬 길이의 선택이 부분적으로 결정될 것임을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, PEG 흡수를 감소시키고 올리고뉴클레오티드의 생체 내에서의 순환 수명을 연장시키기 위해 페길화가 행해진다.

[1489] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 페길화 시약은 약 300 g/mol 내지 약 100,000 g/mol의 분자량의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약 300 g/mol 내지 약 10,000 g/mol의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약 300 g/mol 내지 약 5,000 g/mol의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약

500 g/mol의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약 1000 g/mol의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약 3000 g/mol의 것이다. 일부 실시 형태에서, 페길화 시약은 약 5000 g/mol의 것이다.

[1490] 특정 실시 형태에서, 페길화 시약은 PEG500이다. 특정 실시 형태에서, 페길화 시약은 PEG1000이다. 특정 실시 형태에서, 페길화 시약은 PEG3000이다. 특정 실시 형태에서, 페길화 시약은 PEG5000이다.

[1491] 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는, 막-파괴성 지질 또는 펩티드와 같은 세포 진입 및/또는 엔도좀 탈출을 촉진하는 에이전트로서 작용하는 것을 특징으로 한다.

[1492] 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 표적화 에이전트로 작용하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 표적화 에이전트이거나 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "표적화 에이전트"는 관심 페이로드(예를 들어, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 조성물)와 연관되고, 또한, 관심있는 페이로드가 표적화 에이전트와 연관되지 않은 경우 비견되는 조건 하에서 관찰되는 것보다 실질적으로 더 큰 정도로 표적화 에이전트와 연관되는 경우 관심있는 표적 부위에 관심있는 페이로드가 표적화되도록 관심있는 표적 부위와 상호작용하는 엔티티이다. 표적화 에이전트는, 예를 들어 소분자 모이어티, 핵산, 폴리펩티드, 탄수화물 등을 포함하는 임의의 다양한 화학적 모이어티일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 표적화 에이전트는 문헌[Adarsh *et al.*, "Organelle Specific Targeted Drug Delivery - A Review", International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011, p. 895]에 추가로 기술되어 있다.

[1493] 이러한 표적화 에이전트의 예는 단백질(예를 들어 트랜스페린), 올리고펩티드(예를 들어, 환형 및 비환식 RGD-함유 올리고펩티드), 항체(단클론 및 다클론 항체, 예를 들어 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE 항체), 당 / 탄수화물(예를 들어, 단당류 및/또는 올리고당(만노스, 만노스-6-포스페이트, 갈락토스 등)), 비타민(예를 들어, 폴레이트) 또는 다른 작은 생체분자를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 스테로이드 분자(예를 들어, 콜산, 데옥시콜산, 데히드로콜산을 포함하는 담즙산; 코르티손; 디그옥시제닌; 테스토스테론; 콜레스테롤; 양이온성 스테로이드, 예컨대 트리메틸아미노메틸 히드라지드 기가 코르티손 고리의 3-위치에 이중 결합을 통하여 부착된 코르티손)이다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 친유성 분자(예를 들어, 지환족 탄화수소, 포화 및 불포화 지방산, 왁스, 테르펜 및 폴리지환족 탄화수소, 예컨대 아다만틴 및 벅민스터풀러렌)이다. 일부 실시 형태에서, 친유성 분자는 테르페노이드, 예컨대 비타민 A, 레틴산, 레티날, 또는 데히드로레티날이다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 펩티드이다.

[1494] 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 화학식 --X-L-R^1의 표적화 에이전트이며, 여기서, 각각의 X, L, 및 R^1은 본원에 개시된 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[1495] 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 세포 특이적 전달을 용이하게 하는 것을 특징으로 한다.

[1496] 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 상기 카테고리 중 하나 이상 내에 있다는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 PK 향상제 및 표적화 리간드로서 작용한다. 일부 실시 형태에서, P-변형 모이어티는 프로드러그 및 엔도좀 탈출 에이전트로서 작용한다. 관련 기술 분야의 기술자는 다수의 다른 이러한 조합이 가능하고 본 발명에 의해 고려된다는 것을 인식할 것이다.

[1497] 일부 실시 형태에서, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기, 또는 이의 2가 또는 다가 기는 C_3-C_{30} 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기, 이의 2가 및/또는 다가 기이다.

[1498] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역(예를 들어, 코어)의 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)m(*Rp*)n, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Op*)n(*Sp*)m, (*Np*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y, (*Sp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y, (*Np*)t[(*Rp*)n(*Sp*)m]y, 또는 (*Sp*)t[(*Rp*)n(*Sp*)m]y를 포함하거나 이것이며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, y는 1이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)m(*Rp*)n, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)t[(*Rp*)n(*Sp*)m]2, (*Sp*)t[(*Rp*)n(*Sp*)m]2, (*Np*)t(*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m, (*Np*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]2, 또는 (*Sp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]2를 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, y는 2이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)1-5(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)2-5(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)2(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)3(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)4(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 패턴은 (*Np*)t(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)5(*Op*/*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, *Np*는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, (*Op*/*Rp*)는 *Op*이다. 일부 실시 형태에서, (*Op*/*Rp*)는 *Rp*이

다. 일부 실시 형태에서, *Np*는 *Sp*이며, (*Op*/*Rp*)는 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, *Np*는 *Sp*이며, (*Op*/*Rp*)는 *Op*이다. 일부 실시 형태에서, *Np*는 *Sp*이며, 적어도 하나의 (*Op*/*Rp*)는 *Rp*이며, 적어도 하나의 (*Op*/*Rp*)는 *Op*이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m을 포함하거나 이것이며, 여기서, m > 2이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m을 포함하거나 이것이며, 여기서, n은 1이며, 적어도 하나의 t >1이며, 적어도 하나의 m > 2이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 n은 1이며, 적어도 하나의 t는 1 이상이며, 적어도 하나의 m은 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 n은 1이며, 적어도 하나의 t는 2 이상이며, 적어도 하나의 m은 3 이상이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 n은 1이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 t > 1이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 t > 2이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 t > 3이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 t > 4이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 m > 1이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 m > 2이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 m > 3이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 m > 4이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 하나 이상의 비키랄 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, m, t, 및 n(또는, t가 패턴에 없는 경우 m 및 n)의 합계는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 5이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 6이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 7이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 8이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 9이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 10이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 11이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 12이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 13이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 14이다. 일부 실시 형태에서, 상기 합계는 15이다.

[1499] 일부 실시 형태에서, *Op*를 포함하는 뉴클레오티드 단위는 본 발명에 기술된 바와 같이 Nu^{0}이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Nu^{0}는 본 발명에 기술된 바와 같은 5'-치환/변형, 예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 $-C(R^{5s})_2-$를 포함한다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 본 발명에 기술된 바와 같이 5MRd이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 본 발명에 기술된 바와 같이 5MSd이다.

[1500] 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m을 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)t(*Rp*)n을 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)t(*Rp*)n(*Sp*)m을 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)t를 갖는 섹션과 (*Sp*)m을 갖는 섹션 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및/또는 스테레오랜덤(키랄 비-제어) 키랄 뉴클레오티드간 연결을 선택적으로 갖는 (*Sp*)t(*Sp*)m을 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 스테레오랜덤 키랄 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m을 포함하거나 이것이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 t 및 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 이상이다.

[1501] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드에서의 공통 백본 키랄 중심 패턴은 i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}, i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}, i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{o}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}-i^{s}, 또는 i^{r}-i^{r}-i^{r}의 패턴을 포함하며, 여기서, i^{s}는 Sp 배열의 뉴클레오티드간 연결을 나타내고; i^{o}는 비키랄 뉴클레오티드간 연결을 나타내며; i^{r}은 Rp 배열의 뉴클레오티드간 연결을 나타낸다.

[1502] 일부 실시 형태에서, 공통 백본 키랄 중심 패턴은 OSOSO, OSSSO, OSSSOS, SOSO, SOSO, SOSOS, SOSOSO, SOSOSOSO, SOSSSO, SSOSSSOSS, SSSOSOSSS, SSSSOSOSSSS, SSSSS, SSSSSS, SSSSSSS, SSSSSSSS, SSSSSSSSS, 또는 RRR의 패턴을 포함하며, 여기서, S는 Sp 배열의 포스포로티오에이트를 나타내고, O는 포스포디에스테르를 나타내며, R은 Rp 배열의 포스포로티오에이트를 나타낸다.

[1503] 일부 실시 형태에서, 비-키랄 중심은 포스포디에스테르 연결의 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, *Sp* 배열에서의 키랄 중심은 포스포로티오에이트 연결의 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, *Rp* 배열에서의 키랄 중심은 포스포로티오에이트 연결의 연결 인이다.

[1504] 본원에 정의된 바와 같이, m은 1~50이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2~50이다. 일부 실시 형태에서, m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, m은 3이다. 일부 실시 형태에서, m은 4이다. 일부 실시 형태에서, m은 5이다. 일부 실시 형태에서, m은 6이다. 일부 실시 형태에서, m은 7이다. 일부 실시 형태에서, m은 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 9이다. 일부 실시 형태에서, m은 10이다. 일부 실시 형태에서, m은 11이다. 일부 실시 형태에서, m은 12이다. 일부 실시 형태에서, m은 13이다. 일부 실시 형태에서, m은 14이다. 일부 실시 형태에서, m은 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 16이다. 일부 실시 형태에서, m은 17이다. 일부 실시 형태에서, m은 18이다. 일부 실시 형태에서, m은 19이다. 일부 실시 형태에서, m은 20이다. 일부 실시 형태에서, m은 21이다. 일부 실시 형태에서, m은 22이다. 일부 실시 형태에서, m은 23이다. 일부 실시 형태에서, m은 24이다. 일부 실시 형태에서, m은 25이다. 일부 실시 형태에서, m은 25보다 크다.

[1505] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역의 백본 키랄 중심 패턴은 반복 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 반복 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n이며, 여기서, n은 1~10이고, m은 독립적으로 본 발명에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 반복 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m이며, 여기서, n은 1~10이고, m은 독립적으로 본 발명에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 반복 패턴은 (*O*p)n(*S*p)m이며, 여기서, n은 1~10이고, m은 독립적으로 본 발명에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*p)n(*S*p)m은 (*R*p)(*S*p)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*S*p)n(*R*p)m은 (*S*p)$_2$(*R*p)이다. 일부 실시 형태에서, (*O*p)n(*S*p)m은 (*O*p)(*S*p)$_2$이다.

[1506] 일부 실시 형태에서, 반복 패턴은 (*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m이며, 여기서, n은 1~10이고, t는 1~50이며, *N*p는 독립적으로 *R*p 또는 *S*p이고, m은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m을 포함하는 올리고뉴클레오티드 유형의 C9orf72 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*N*p)t(*R*p)n(*S*p)m를 포함하는 올리고뉴클레오티드 유형의 C9orf72 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 반복 패턴은 (*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t이며, 여기서, n은 1~10이고, t는 1~50이며, *N*p는 독립적으로 *R*p 또는 *S*p이고, m은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t를 포함하는 올리고뉴클레오티드 유형의 C9orf72 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*N*p)m(*R*p)n(*S*p)t를 포함하는 올리고뉴클레오티드 유형의 C9orf72 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, *N*p는 *R*p이다. 일부 실시 형태에서, *N*p는 *S*p이다. 일부 실시 형태에서, 모든 *N*p는 동일하다. 일부 실시 형태에서, 모든 *N*p는 *S*p이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 *N*p는 다른 *N*p와 상이하다. 일부 실시 형태에서, t는 2이다.

[1507] 본원에 정의된 바와 같이, n은 1~10이다. 일부 실시 형태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다. 일부 실시 형태에서, n은 3이다. 일부 실시 형태에서, n은 4이다. 일부 실시 형태에서, n은 5이다. 일부 실시 형태에서, n은 6이다. 일부 실시 형태에서, n은 7이다. 일부 실시 형태에서, n은 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 9이다. 일부 실시 형태에서, n은 10이다.

[1508] 본원에 정의된 바와 같이, t는 1~50이다. 일부 실시 형태에서, t는 1이다. 일부 실시 형태에서, t는 2~50이다. 일부 실시 형태에서, t는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 2이다. 일부 실시 형태에서, t는 3이다. 일부 실시 형태에서, t는 4이다. 일부 실시 형태에서, t는 5이다. 일부 실시 형태에서, t는 6이다. 일부 실시 형태에서, t는 7이다. 일부 실시 형태에서, t는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 9이다. 일부 실시 형태에서, t는 10이다. 일부 실시 형태에서, t는 11이다. 일부 실시 형태에서, t는 12이다. 일부 실시 형태에서, t는 13이다. 일부 실시 형태에서, t는 14이다. 일부 실시 형태에서, t는 15이다. 일부 실시 형태에서, t는 16이다. 일부 실시 형태에서, t는 17이다. 일부 실시 형태에서, t는 18이다. 일부 실시 형태에서, t는 19이다. 일부 실시 형태에서, t는 20이다. 일부 실시 형태에서, t는 21이다. 일부 실시 형태에서, t는 22이다. 일부 실시 형태에서, t는 23이다. 일부 실시 형태에서, t는 24이다. 일부 실시 형태에서, t는 25이다. 일부 실시 형태에서, t는 25보다 크다.

[1509] 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 2보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 20보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 21보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 22보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 23보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 24보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t 중 적어도 하나는 25보다 크다.

[1510] 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 2보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, m과 t는 각각 20보다 크다.

[1511] 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 20보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 21보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 22보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 23보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 24보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 t의 합계는 25보다 크다.

[1512] 일부 실시 형태에서, n은 1이며, m 및 t 중 적어도 하나는 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, n은 1이며, 각각의 m 및 t는 독립적으로 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, m>n 및 t>n이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)t는 (*Sp*)$_2$*Rp*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Sp*)$_2$*Rp*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 *Sp*Rp*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Mp*)t*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Mp*)$_2$*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Rp*)$_2$*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Sp*)$_2$*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 *Rp*Sp*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 *Sp*Rp*Rp*(*Sp*)m이다.

[1513] 일부 실시 형태에서, n은 1이며, m 및 t 중 적어도 하나는 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, n은 1이며, 각각의 m 및 t는 독립적으로 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, m>n 및 t>n이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Op*)n(*Sp*)t는 (*Sp*)$_2$*Op*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 (*Sp*)$_2$*Op*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 *Sp*Op*(*Sp*)$_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 (*Mp*)t*Op*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 (*Mp*)$_2$*Op*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 (*Op*)$_2$*Op*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 (*Sp*)$_2$*Op*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Mp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 *Rp*Sp*Op*(*Sp*)m이

다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 *Sp*Rp*Op*(*Sp*)m이다.

[1514] 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 *Sp*Rp*Sp*Sp이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Rp(Sp)_3$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Rp(Sp)_4$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)tRp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $SpRp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_5Rp(Sp)_5$이다.

[1515] 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 *Sp*Op*Sp*Sp이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Op(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Op(Sp)_3$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Op(Sp)_4$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)tOp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $SpOp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Op(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Op(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Op(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_5Op(Sp)_5$이다.

[1516] 본 발명은 특히, 특정 올리고뉴클레오티드의 개별 입체이성질체가 서로 상이한 안정성 및/또는 활성을 나타낼 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심의 특정 패턴, 예를 들어, *Op*Sp*Sp*를 포함하는 본 발명에 개시된 것을 올리고뉴클레오티드 내에 포함시키면, 이러한 올리고뉴클레오티드가 핵산 중합체를 절단하는 데 이용되는 경우 놀랍게도 상기 핵산 중합체의 절단 패턴을 변화시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 표적 핵산 중합체의 예상치 못하게 높은 절단 효율을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 새로운 절단 부위를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 절단 부위에서의 절단성(예를 들어, 백분율, 속도, 절대적인 양 등)을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 절단 부위에서의 절단성(예를 들어, 백분율, 속도, 절대적인 양 등)을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 예를 들어 특정한 기존 절단 부위를 차단함으로써 더 적은 절단 부위를 제공한다. 더욱 더 예상치 않게, 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 절단에 이용되는 올리고뉴클레오티드에 상보성인 서열 내의 표적 핵산 중합체의 단지 하나의 부위에서 주로 절단을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위의 수를 최소화하기 위해 백본 키랄 중심 패턴을 선택함으로써 더 높은 절단 효율이 달성된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 백본 키랄 중심 패턴은 표적 핵산 중합체의 절단을 개선시킨다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 선택성을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 표적외(off-target) 효과를 최소화한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 선택성, 예를 들어 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)이 상이한 표적 서열들 사이에서의 절단 선택성을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 선택성, 예를 들어 단지 하나의 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)이 상이한 표적 서열들 사이에서의 절단 선택성을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Np*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y, 또는 (*Sp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, n은 1이고, m은 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 백본 키랄 중심 패턴이 (*Op*)n(*Sp*)m을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서, n은 1이고, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 동일 염기 서열, 동일 백본 연결 패턴, 및 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Np*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y, 또는 (*Sp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 동일 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서, n은 1이고, m은 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 동일 염기 서열, 동일 백본 연결 패턴, 및 (*Op*)n(*Sp*)m을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 동일 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서, n은 1이고, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 구조적으로 동일하다. 일부 실시 형태에서, 동일 염기 서열을 갖는 조성물 중 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%는 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 5%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 10%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 20%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 30%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 40%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 50%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 60%이다. 일부 실시

형태에서, 상기 백분율은 적어도 70%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 80%이다. 일부 실시 형태에서, 상기 백분율은 적어도 90%이다.

[1517] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하는 단계를 포함하는 핵산 중합체의 제어된 절단 방법을 제공하며, 여기서 핵산 중합체는 기준 절단 패턴과 상이한 절단 패턴으로 절단된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 공통 백본 키랄 중심 패턴이 (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y, 또는 (*S*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드의 것이며, 여기서, n은 1이고, m은 2 이상이다.

[1518] 일부 실시 형태에서, 기준 절단 패턴은 기준 조성물(예를 들어, 키랄 비-제어 올리고뉴클레오티드 조성물, 상이한 백본 키랄 중심 패턴(예를 들어, (*O*p/*R*p)(*S*p)m) 등을 포함하지 않음)을 갖는 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물)의 절단 패턴이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 핵산 중합체의 절단 패턴은 절단 부위의 수, 절단 부위의 위치 및 각 부위에서의 절단 백분율을 포함한다.

[1519] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인 제2 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 제1 올리고뉴클레오티드 조성물을 사용하여 생성된 핵산 중합체의 제1 절단 패턴을 변화시키는 방법을 제공하며, 여기서 제2 조성물은 제1 절단 패턴과 상이한 제2 절단 패턴을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 공통 백본 키랄 중심 패턴이 (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y, 또는 (*S*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드의 것이며, 여기서, n은 1이고, m은 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 제2 절단 패턴은 상이한 절단 부위를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제2 절단 패턴은 더 적은 절단 부위를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제2 절단 패턴은 제2 절단 패턴과는 상이하고/하거나 제1 절단 패턴에는 없는 주된 절단 부위(예를 들어, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%의 절단)를 갖는다.

[1520] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 뉴클레오티드 서열이 표적 서열을 포함하는 핵산 중합체가, 특정 염기 서열(상기 특정 염기 서열은 표적 서열에 상보성인 서열이거나 이를 포함함) 및 길이를 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 기준 올리고뉴클레오티드 조성물과 접촉되는 경우 관찰되는 절단 패턴을 변경시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 본 발명의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하는 단계를 포함하고, 상기 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 염기 서열이 특정 염기 서열이거나 이를 포함하고 공통 백본 키랄 중심 패턴이 (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y, 또는 (*S*p)t[(*O*p)n(*S*p)m]y를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서, n은 1이고, m은 2 이상이다.

[1521] 일부 실시 형태에서, 핵산 중합체는 RNA이다. 일부 실시 형태에서, 핵산 중합체는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 핵산 중합체는 RNA 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 핵산 중합체는 전사체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 올리고뉴클레오티드는 절단될 핵산 중합체와의 듀플렉스를 형성한다.

[1522] 일부 실시 형태에서, 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 예상치 못하게 높은 선택성을 제공하여 표적 영역 내에서 적은 서열 변동만을 갖는 핵산 중합체가 선택적으로 표적화될 수 있게 한다. 일부 실시 형태에서, 핵산 중합체는 대립유전자로부터의 전사체이다. 일부 실시 형태에서, 상이한 대립유전자로부터의 전사체는 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물에 의해 선택적으로 표적화될 수 있다.

[1523] 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 및 이의 방법은 표적 서열 내에서의 절단 부위의 정확한 제어를 가능하게 한다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열 주변에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류에 그 근처에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류의 5개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류의 4개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류의 3개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류의 2개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 상류의 1개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 하류에 그 근처에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 하류의 5개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 하류의 4개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 하류의 3개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부위는 *O*p*S*p*S*p 백본 키랄 중심의 서열의 하류의 2개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 절단 부

위는 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 서열의 하류의 1개 염기쌍 내에 있다. 따라서, 특히, 본 발명은 표적 서열 내에서의 절단 부위의 제어를 제공한다. 본 발명에서 광범위하게 설명된 바와 같이, *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 서열은 (*Np*)m(*Op*)n(*Sp*)t, (*Np*)t(*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)m(*Op*)n(*Sp*)t, (*Sp*)t(*Op*)n(*Sp*)m, (*Op*)n(*Sp*)m, (*Op*)m(*Sp*)n, (*Sp*)m*Op* 및/또는 *Op*(*Sp*)m의 단일 또는 반복 단위에서 발견될 수 있으며, 이들 각각은 독립적으로 상기에 정의된 바와 같고 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적 분자 내에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류에 새로운 절단 부위를 생성하며, 여기서, 상기 새로운 절단 부위는, 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우 존재하지 않는다(탐지될 수 없다). 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의 절단 부위에서의 절단을 향상시키며(예를 들어, 도 2 참조), 여기서, 이러한 부위에서의 절단은 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우보다 더 높은 백분율로 일어난다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물에 의한 이러한 부위에서의 절단은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물에 의한 절단의 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 또는 1000배이다(예를 들어, 소정 부위에서의 절단의 백분율로 측정하는 경우). 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은, 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우와 비교하여, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의 절단 부위에서 가속화된 절단을 제공한다(예를 들어, 도 2 참조). 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물에 의한 절단은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물에 의한 절단보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 또는 1000배 더 빠르다. 일부 실시 형태에서, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 절단 부위(예를 들어, 도 2 참조)는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우의 절단 부위이다. 일부 실시 형태에서, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 절단 부위(예를 들어, 도 2 참조)는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우의 절단 부위의 1개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 절단 부위(예를 들어, 도 2 참조)는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우의 절단 부위의 2개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 이것은 3개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 이것은 4개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 이것은 5개 염기쌍 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 절단 부위는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우의 주요 절단 부위들 중 하나이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 부위는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우 최고 절단 백분율을 갖는 절단 부위이다. 일부 실시 형태에서, 표적 분자에서 *Op*Sp*Sp* 백본 키랄 중심의 2개 염기쌍 하류의, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 절단 부위는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우 더 높은 절단율을 갖는 절단 부위들 중 하나이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 부위는 기준(예를 들어, 키랄 비제어) 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용되는 경우 최고 절단율을 갖는 절단 부위이다.

[1524] 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은, 예를 들어 기준(키랄 비제어/스테레오랜덤) 올리고뉴클레오티드 조성물에 비하여 하나 이상의 부위에서 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은, 기준(키랄 비제어/스테레오랜덤) 조성물에 비하여 단일 부위에서의 절단을 선택적으로 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 더 높은 절단율을 제공함으로써 소정 부위에서의 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정 부위에서 더 높은 절단 백분율을 제공함으로써 상기 부위에서의 절단을 향상시킨다. 소정 부위에서의 절단 백분율은 널리 공지되고 당업계에서 실시되는 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 소정 부위에서의 절단 백분율은 절단 생성물의 분석에 의해, 예를 들어 HPLC-MS에 의해 결정된다. 일부 실시 형태에서, 향상은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물에 대비한 것이다. 일부 실시 형태에서, 향상은 또 다른 절단 부위에 대비한 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물의 바람직한 절단 부위인 부위에서 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 절단 부위, 또는 바람직한 절단 부위들의 군은 하나 이상의 다른 절단 부위와 비교하여 상대적으로 더 높은 절단 백분율을 갖는 부위(들)이다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 절단 부위는 효소의 선호도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, RNase H의 경우, DNA 올리고뉴클레오티드가 사용될 때, 생성된 절단 부위는 RNase H의 선호도를 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 효소의 바람직한 절단 부위인 부위

에서의 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물의 바람직한 절단 부위가 아닌 부위에서의 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고 뉴클레오티드 조성물의 절단 부위가 아닌 부위에서의 절단을 향상시켜, 기준 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용될 때 존재하지 않는 새로운 절단 부위를 효과적으로 생성한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적화된 돌연변이 또는 SNP로부터 5개 염기쌍 내의 부위에서의 절단을 향상시킴으로써, 원하지 않는 표적 올리고뉴클레오티드의 선택적 절단을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적화된 돌연변이 또는 SNP로부터 4개 염기쌍 내의 부위에서의 절단을 향상시킴으로써, 원하지 않는 표적 올리고뉴클레오티드의 선택적 절단을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적화된 돌연변이 또는 SNP로부터 3개 염기쌍 내의 부위에서의 절단을 향상시킴으로써, 원하지 않는 표적 올리고뉴클레오티드의 선택적 절단을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적화된 돌연변이 또는 SNP로부터 2개 염기쌍 내의 부위에서의 절단을 향상시킴으로써, 원하지 않는 표적 올리고뉴클레오티드의 선택적 절단을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적화된 특징적인 서열 요소(예를 들어, 돌연변이, SNP 등)의 바로 상류 또는 하류에 있는 부위에서의 절단을 향상시킴으로써 원하지 않는 표적 올리고뉴클레오티드의 선택적 절단을 증가시킨다.

[1525] 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은, 예를 들어 기준(키랄 비제어/스테레오랜덤) 올리고뉴클레오티드 조성물에 비하여 하나 이상의 부위에서 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 더 낮은 절단율을 제공함으로써 소정 부위에서의 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정 부위에서 더 낮은 절단 백분율을 제공함으로써 상기 부위에서의 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 억제는 기준 올리고뉴클레오티드 조성물에 대비한 것이다. 일부 실시 형태에서, 억제는 또 다른 절단 부위에 대비한 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물의 바람직한 절단 부위인 부위에서 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 절단 부위, 또는 바람직한 절단 부위들의 군은 하나 이상의 다른 절단 부위와 비교하여 상대적으로 더 높은 절단 백분율을 갖는 부위(들)이다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 절단 부위는 효소의 선호도를 나타낼 수 있다. 예를 들어, RNase H의 경우, DNA 올리고뉴클레오티드가 사용될 때, 생성된 절단 부위는 RNase H의 선호도를 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 효소의 바람직한 절단 부위인 부위에서의 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물의 바람직한 절단 부위가 아닌 부위에서의 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물의 모든 절단 부위를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 일반적으로, 표적 올리고뉴클레오티드의 절단을 향상시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 일반적으로, 비-표적 올리고뉴클레오티드의 절단을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드의 절단을 향상시키고, 비-표적 올리고뉴클레오티드의 절단을 억제한다. 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 병든 조직을 포함하는 대상체에서, 절단을 위한 표적 올리고뉴클레오티드는 돌연변이 또는 SNP를 갖는 전사체일 수 있는 반면, 비-표적 올리고뉴클레오티드는 돌연변이 또는 SNP가 없는 정상 전사체, 예컨대 건강한 조직에서 발현되는 것일 수 있다.

[1526] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 모집단 내에 복수의 대립유전자가 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 대립유전자-특이적 억제 방법을 제공하며, 각각의 대립유전자는, 상기 표적 핵산 서열의 다른 대립유전자에 비하여 대립유전자를 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소를 함유하고, 본 방법은 다음의 단계를 포함한다:

[1527] 표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

[1528] 1) 공통 염기 서열;

[1529] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[1530] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

[1531] (여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 특정 대립유전자를 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 유사한 서열이 모집단 내에 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 선택적 억제 방법을 제공하며, 이들 각

각은 상기 유사 서열에 대하여 표적 핵산 서열을 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적 서열 요소를 포함하고, 본 방법은 다음의 단계를 포함한다:

[1532] 표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

[1533] 1) 공통 염기 서열;

[1534] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[1535] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

[1536] (여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 표적 핵산 서열을 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함). 일부 실시 형태에서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상, 100% 미만의 상동성을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 핵염기가 상이하다(그러나 표적 핵산 서열과 동일하지는 않음). 일부 실시 형태에서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 단지 1개의 핵염기가 상이하다. 일부 실시 형태에서, 공통 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Mp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y, 또는 (*Sp*)t[(*Op*)n(*Sp*)m]y를 포함하며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같고, n은 1이며, m은 2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 비대칭 포맷을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물이 표적 대립유전자 및 동일한 핵산 서열의 또 다른 대립유전자 둘 다의 전사체를 포함하는 시스템과 접촉 될 때, 특정 대립유전자의 전사체는 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰된 억제 수준보다 더 큰 수준(예를 들어, 적어도 1.5, 2, 3, 4, 또는 5배)으로 억제된다. 일부 실시 형태에서, 조성물이 동일 표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 시스템과 접촉될 때, 이는 다음의 것인 수준의 특정 대립유전자의 전사체의 억제를 나타낸다:

[1537] a) 조성물이 부재할 때보다 더 큰 수준;

[1538] b) 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰된 억제 수준보다 더 큰 수준; 또는

[1539] c) 조성물이 부재할 때보다 더 크면서, 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰된 억제 수준보다 더 큰 수준.

[1540] 일부 실시 형태에서, 상기 접촉은 특정 대립유전자의 전사체를 조성물이 억제할 수 있도록 결정된 조건 하에 수행된다.

[1541] 일부 실시 형태에서, 전사체는 상기 전사체의 절단에 의해 억제된다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 인트론 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 엑손 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 부분적으로 엑손 내에, 그리고 부분적으로 인트론 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 소정의 대립유전자를 다른 대립유전자와 구별하는 돌연변이이거나 상기 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 돌연변이는 결실이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 돌연변이는 삽입이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 돌연변이는 점 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 소정의 대립유전자를 다른 대립유전자와 구별하는 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소는 표적 핵산 서열을 게놈 내의 유사 서열(들) 및/또는 이에 의해 코딩되는 생성물과 구별하는 하나 이상의 핵염기이거나 상기 핵염기를 포함한다.

[1542] 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 조성물이 부재할 때보다 더 큰 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자로부터의 전사체는 조성물이 부재할 때에 비하여 조성물이 존재할 때 적어도 1.1배 더 낮은 양으로 검출된다는 점에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 조성물이 부재할 때에 비해 적어도 1.1배의 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.2배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.3배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.4배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.5배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.6배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.7배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.8배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.9배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 2배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 3배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 4배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 5배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 6배이다. 일부 실시 형태에서, 수

준은 적어도 7배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 8배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 9배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 10배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 11배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 12배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 13배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 14배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 15배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 20배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 30배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 40배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 50배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 75배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 100배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 150배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 200배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 300배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 400배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 500배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 750배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1000배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 5000배이다.

[1543] 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰되는 억제의 수준보다 더 큰 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰되는 억제의 수준보다 적어도 1.1배 더 큰 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.2배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.3배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.4배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.5배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.6배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.7배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.8배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1.9배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 2배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 3배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 4배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 5배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 6배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 7배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 8배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 9배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 10배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 11배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 12배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 13배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 14배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 15배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 20배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 30배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 40배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 50배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 75배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 100배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 150배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 200배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 300배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 400배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 500배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 750배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1000배이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 5000배이다.

[1544] 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 조성물이 부재할 때보다 더 큰 수준, 및 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대하여 관찰되는 억제의 수준보다 큰 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자의 전사체의 억제는 조성물이 부재할 때에 비해 적어도 1.1배인 수준, 및 동일 핵산 서열의 또 다른 대립유전자에 대해 관찰되는 억제의 수준보다 적어도 1.1배 더 큰 수준의 것이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 배수는 독립적으로 상기에 기술된 바와 같다.

[1545] 일부 실시 형태에서, 시스템은 전사체를 포함하는 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 상이한 대립유전자들로부터의 전사체들을 포함하는 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 생체 내 또는 시험관 내 시스템일 수 있으며, 어떤 식으로든, 하나 이상의 세포, 조직, 기관 또는 유기체를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 하나 이상의 조직을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 하나 이상의 기관을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 하나 이상의 유기체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시스템은 대상체이다.

[1546] 일부 실시 형태에서, 전사체의 억제, 또는 전사체가 전사되는 대립유전자의 발현의 억제는 시험관 내 분석법에서 측정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전사체로부터의 서열로서 특정한 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소를 포함하는 서열이 전장 전사체 대신 분석법에서 사용된다. 일부 실시 형태에서, 분석법은 생화학적 분석법이다. 일부 실시 형태에서, 분석법은 생화학적 분석법으로서, 여기서, 핵산 중합체, 예를 들어 전사체, 또는 전사체로부터의 서열로서 특정한 뉴클레오티드의 특징적 서열 요소를 포함하는 서열이 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 존재 하에서의 효소에 의한 절단에 대해 테스트된다.

[1547] 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이 대상체에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 동물이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 식물이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간이

다.

[1548] 일부 실시 형태에서, 특정 대립유전자로부터의 전사체의 대립유전자-특이적 억제를 위해, 전사체는 특정 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소 내의 서열 차이, 예를 들어 돌연변이 근처의 부위에서 절단되고, 상기 서열 차이는 특정 대립유전자로부터의 전사체를 다른 대립유전자로부터의 전사체와 구별한다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 이러한 서열 차이 근처의 부위에서 선택적으로 절단된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 비제어 올리고뉴클레오티드 조성물이 사용될 때와 같은 서열 차이 근처의 부위에서 전사체가 더 높은 백분율로 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 특정 뉴클레오티드의 특징적 서열 요소 내의 서열 차이의 부위에서만 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류 또는 상류의 5개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류 또는 상류의 4개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류 또는 상류의 3개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류 또는 상류의 2개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류 또는 상류의 1개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류의 5개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류의 4개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류의 3개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류의 2개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 하류의 1개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 상류의 5개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 상류의 4개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 상류의 3개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 상류의 2개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 일부 실시 형태에서, 전사체는 서열 차이의 상류의 1개 염기쌍 내의 부위에서 절단된다. 절단 패턴의 이러한 정확한 제어, 및 생성된, 특정 대립유전자로부터의 전사체의 매우 선택적인 억제는 본 발명의 출원인에 의해 제공되는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 및 이의 방법 없이는 불가능할 것이다.

[1549] 일부 실시 형태에서, 입증된 바와 같이(예를 들어, 도 2 및 도 3), 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 하나 이상의 절단 부위에서의 절단율 및/또는 전체 절단율을 증가시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 증가율은 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 또는 1000배이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물과 비교하여, 더 낮은 수준의 잔존 미-절단 표적 핵산 중합체를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 이것은 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 또는 1000배 더 낮다.

[1550] 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소(예를 들어, 돌연변이, SNP 등)에 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 코어의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 코어의 3'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 코어의 3'-말단으로부터 위치 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 코어의 3'-말단으로부터 위치 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 코어의 3'-말단으로부터 위치 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20에 또는 더 멀리 위치한다. 일부 실시 형태에서, 코어는 2'-OR인 2'-변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 코어는 2'-치환을 포함하지 않는다(2' 위치에 2개의 H). 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소에 상보성인 핵염기는 *Op*S*p*S*p*의 상류의 두 번째 뉴클레오티드간 연결(밑줄 그어진 *Np*: N<u>p</u>*Np*O*p*S*p*S*p*)로부터 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드간 연결만큼 떨어져 있는 뉴클레오티드간 연결에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 이것은 0개의 뉴클레오티드간 연결만큼 떨어져 있다(밑줄 그어진 *Np*에 결합됨: N<u>p</u>*Np*O*p*S*p*S*p*).

[1551] 미스매치가 절단 부위 근처 또는 그 바로 옆에 위치될 때, 절단 부위에서의 표적 핵산의 절단이 상당히 감소될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 미스매치 근처 또는 그 바로 옆의 절단 부위가 주요 절단 부위인 경우, 전체 절단(예를 들어, 속도 및/또는 정도 등)이 감소된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 특징적 서열 요소가 제공된 핵산에 상보성인 표적 핵산 및/또는 이에 의해 코딩된 생성물을, 특징적 서열 요소가 제공된 올리고뉴클레오티드에 상보성이 아닌 유사 핵산에 비해 선택적으로 억제한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 SNP이거나 이를 포함하며, 제공된 올리고뉴클레오티드는 특징적인 SNP 핵염기가 제공된 올리고뉴클레오티드에서의 상응하는 핵염기와 매칭되는 대립유전자의 전사체 및/또는 이에 의해 코딩된 생성물을, 특징적인 SNP 핵염기가 제공된 올리고뉴클레오티드에서의 상응하는 핵염기와 매칭되지 않는 또 다른 대립유전자에 비해 선택적으로 억제한다. 이와 유사하게, 특징적 서열 요소가 돌연변이이거나 이를 포함하는 서열, 특징적 서열 요소가 유사한 서열들 중에서 상이한 핵염기이거나 이를 포함하는 천연 발생 유사 서열들 등은 구별되고 선택적으로 표적화될 수 있다.

[1552] 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 SNP이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 점 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 2개 이상의 천연 발생 서열(예를 들어, 유사 염기 서열을 갖는 유전자 서열들)을 구분하는 핵염기이거나 이를 포함한다.

[1553] **핵염기**

[1554] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 천연 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 비천연 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 반복 확장을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술되거나 당업계, 예를 들어, WO2017/062862, US20180216108, US20170037399, 및 US9982257(이들 각각의 핵염기는 본원에 참고로 포함됨)에 공지된 임의의 핵염기를 포함한다.

[1555] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드에 존재하는 핵염기는 천연 핵염기 또는 천연 핵염기로부터 유래된 변형 핵염기이다. 예는 우라실, 티민, 아데닌, 시토신 및 구아닌(이들 각각의 아미노기는 아실 보호기로 보호됨), 2-플루오로우라실, 2-플루오로시토신, 5-브로모우라실, 5-요오도우라실, 2,6-디아미노퓨린, 아자시토신, 피리미딘 유사체, 예컨대 슈도이소시토신 및 슈도우라실 및 기타 변형 핵염기, 예컨대 8-치환 퓨린, 잔틴 또는 하이포잔틴(후자의 두 가지는 자연 분해 산물임)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 변형 핵염기가 문헌[Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048], 문헌[Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196] 및 문헌[Revankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313]에 개시되어 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 치환 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 또는 구아닌이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 예를 들어 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 또는 구아닌의 수소 결합 및/또는 염기 상 형성의 면에서 기능적 대체물이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 선택적 치환 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 5-메틸시토신, 또는 구아닌이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 5-메틸시토신, 또는 구아닌이다.

[1556] 일부 실시 형태에서, 변형 염기는 선택적 치환 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 또는 우라실이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 독립적으로, 다음의 하나 이상의 변형에 의해 변형된 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 또는 우라실이다:

[1557] (1) 핵염기는 아실, 할로겐, 아미노, 아지드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르복실, 히드록실, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 치환 실릴, 및 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 선택적으로 치환된 기에 의해 변형됨;

[1558] (2) 핵염기의 하나 이상의 원자는 탄소, 질소 및 황으로부터 선택되는 상이한 원자로 독립적으로 대체됨;

[1559] (3) 핵염기 내의 하나 이상의 이중 결합은 독립적으로 수소화됨; 또는

[1560] (4) 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 독립적으로 핵염기 내로 삽입됨.

[1561] 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 당업계, 예를 들어, WO2017/210647에 예시된 변형 핵염기이다. 또한, 변형된 핵염기는 하나 이상의 아릴 고리, 예컨대 페닐 고리가 부가된 확장된 크기의 핵염기를 포함한다. Glen Research 카탈로그(Glen Research, 미국 버지니아주 스털링 소재); 문헌[Krueger AT et al, Acc. Chem. Res.,

2007, 40, 141-150]; 문헌[Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943]; 문헌[Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543]; 문헌[Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733]; 문헌[Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627]에 기술된 핵염기 대체가 본원에 개시된 핵산의 합성에 유용한 것으로 생각된다. 일부 실시 형태에서, 확장된 크기의 핵염기는 당업계, 예를 들어 WO2017/210647에 나타낸 바와 같은 확장된 크기의 핵염기이다. 본원에서, 변형된 핵염기는 또한, 핵염기로 간주되는 것이 아니라 코린- 또는 포르피린-유도된 고리와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 다른 모이어티인 구조를 포함한다. 포르피린-유도된 염기 대체는 문헌[Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380]에 기술된 바 있다. 일부 실시 형태에서, 포르피린-유도된 고리는 당업계, 예를 들어, WO2017/219647에 나타낸 바와 같은 포르피린-유도된 고리이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 당업계, 예를 들어, WO2017/219647에 나타낸 바와 같은 변형 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 형광 핵염기이다. 이러한 형광 변형 핵염기의 예는 당업계, 예를 들어 WO2017/210647에 나타낸 바와 같이 페난트렌, 피렌, 스틸벤, 이속산틴, 이소잔토프테린, 테르페닐, 테르티오펜, 벤조테르티오펜, 쿠마린, 루마진, 테더(tethered) 스틸벤, 벤조-우라실 및 나프토-우라실을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 다음으로부터 선택된다: C5-프로핀 T, C5-프로핀 C, C5-티아졸, 페녹사진, 2-티오-티민, 5-트리아졸릴페닐-티민, 디아미노퓨린, 및 N2-아미노프로필구아닌.

[1562] 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 다음으로부터 선택된다: 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘, 알킬 또는 알키닐 치환 피리미딘, 알킬 치환 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린. 특정 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 다음으로부터 선택된다: 2-아미노프로필아데닌, 5-히드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N- 메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-프로피닐 $(-C\equiv C-CH_3)$ 우라실, 5-프로피닐시토신, 6-아조우라실, 6-아조시토신, 6-아조티민, 5-리보실우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실, 8-아자 및 기타 8-치환 퓨린, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸, 5-할로우라실, 및 5-할로시토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 6-N- 벤조일아데닌, 2-N-이소부티릴구아닌, 4-N-벤조일시토신, 4-N-벤조일우라실, 5-메틸 4-N- 벤조일시토신, 5-메틸 4-N-벤조일우라실, 범용 염기, 소수성 염기, 무차별 염기, 크기-확장된 염기, 및 플루오르화 염기. 추가의 변형 핵염기는 삼환식 피리미딘, 예컨대 1,3-디아자페녹사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자페녹사진-2-온(G-clamp)을 포함한다. 또한, 변형된 핵염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 복소환으로 대체된 것, 예를 들어, 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈을 포함할 수 있다. 추가의 핵염기는 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 것, 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859]; 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]; 문헌[Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288]에 개시된 것; 및 문헌[Chapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443]에 개시된 것을 포함한다.

[1563] 특정한, 상기에 나타낸 변형 핵염기와, 기타 변형 핵염기의 제조를 교시하는 예시적인 미국 특허는 제한 없이, 다음을 포함한다: 미국 특허 출원 공개 제2003/0158403호, 미국 특허 제3,687,808호; 미국 특허 제4,845,205호; 미국 특허 제5,130,302호; 미국 특허 제5,134,066호; 미국 특허 제5,175,273호; 미국 특허 제5,367,066호; 미국 특허 제5,432,272호; 미국 특허 제5,434,257호; 미국 특허 제5,457,187호; 미국 특허 제5,459,255호; 미국 특허 제5,484,908호; 미국 특허 제5,502,177호; 미국 특허 제5,525,711호; 미국 특허 제5,552,540호; 미국 특허 제5,587,469호; 미국 특허 제5,594,121호; 미국 특허 제5,596,091호; 미국 특허 제5,614,617호; 미국 특허 제5,645,985호; 미국 특허 제5,681,941호; 미국 특허 제5,750,692호; 미국 특허 제5,763,588호; 미국 특허 제5,830,653호; 및 미국 특허 제6,005,096호.

[1564] 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 예를 들어, 헤테로원자, 알킬 기, 또는 연결 모이어티(형광 모이어티, 비오틴 또는 아비딘 모이어티 또는 다른 단백질 또는 펩티드에 연결됨)를 함유하도록 치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 가장 고전적인 의미에서는 핵염기가 아니고 핵염기와 유사하게 기능하는 "범용 염기"이다. 이러한 범용 염기의 하나의 대표적인 예로는 3-니트로피롤이 있다.

[1565] 일부 실시 형태에서, 다른 뉴클레오시드가 또한 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있고 변형 핵염기, 또는 변형당에 공유 결합된 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 변형 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드의

일부 예는 4-아세틸시티딘; 5-(카르복시히드록실메틸)우리딘; 2''-*O*-메틸시티딘; 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸우리딘; 디히드로우리딘; 2''-*O*-메틸슈도우리딘; 베타,D-갈락토실큐에오신; 2''-*O*-메틸구아노신; N^6-이소펜테닐아데노신; 1-메틸아데노신; 1-메틸슈도우리딘; 1-메틸구아노신; 1-메틸이노신; 2,2-디메틸구아노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸구아노신; N^7-메틸구아노신; 3-메틸-시티딘; 5-메틸시티딘; 5-히드록시메틸시티딘; 5-포르밀시토신; 5-카르복실시토신; N^6-메틸아데노신; 7-메틸구아노신; 5-메틸아미노에틸우리딘; 5-메톡시아미노메틸-2-티오우리딘; 베타,D-만노실큐에오신; 5-메톡시카르보닐메틸우리딘; 5-메톡시우리딘; 2-메틸티오-N^6-이소펜테닐아데노신; *N*-((9-베타,D-리보푸라노실-2-메틸티오퓨린-6-일)카르바모일)트레오닌; *N*-((9-베타,D-리보푸라노실퓨린-6-일)-*N*-메틸카르바모일)트레오닌; 우리딘-5-옥시아세트산 메틸에스테르; 우리딘-5-옥시아세트산 (v); 슈도우리딘; 큐에오신; 2-티오시티딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 2-티오우리딘; 4-티오우리딘; 5-메틸우리딘; 2''-*O*-메틸-5-메틸우리딘; 및 2''-*O*-메틸우리딘을 포함한다.

[1566] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 6-위치에서 (*R*) 또는 (*S*)-키랄성을 갖는 6-변형 이환식 뉴클레오시드를 포함하고, 미국 특허 제7,399,845호에 기술된 유사체를 포함한다. 다른 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 5-위치에서 (*R*) 또는 (*S*)-키랄성을 갖는 5''-변형 이환식 뉴클레오시드를 포함하고, 미국 특허 출원 공개 제20070287831호에 기술된 유사체를 포함한다.

[1567] 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 하나 이상의 생체 분자 결합 모이어티, 예를 들어, 항체, 항체 단편, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 수용체 리간드, 또는 킬레이팅 모이어티를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 5-브로모우라실, 5-요오도우라실, 또는 2,6-디아미노퓨린이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 형광 또는 생체 분자 결합 모이어티에 의한 치환에 의해 변형된다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기 상의 치환체는 형광 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기 상의 치환체는 비오틴 또는 아비딘이다.

[1568] 특정한, 상기에 나타낸 변형 핵염기와, 기타 변형 핵염기의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 상기에 나타낸 미국 특허 제3,687,808호와, 미국 특허 제4,845,205호; 미국 특허 제5,130,30호; 미국 특허 제5,134,066호; 미국 특허 제5,175,273호; 미국 특허 제5,367,066호; 미국 특허 제5,432,272호; 미국 특허 제5,457,187호; 미국 특허 제5,457,191호; 미국 특허 제5,459,255호; 미국 특허 제5,484,908호; 미국 특허 제5,502,177호; 미국 특허 제5,525,711호; 미국 특허 제5,552,540호; 미국 특허 제5,587,469호; 미국 특허 제5,594,121호, 미국 특허 제5,596,091호; 미국 특허 제5,614,617호; 미국 특허 제5,681,941호; 미국 특허 제5,750,692호; 미국 특허 제6,015,886호; 미국 특허 제6,147,200호; 미국 특허 제6,166,197호; 미국 특허 제6,222,025호; 미국 특허 제6,235,887호; 미국 특허 제6,380,368호; 미국 특허 제6,528,640호; 미국 특허 제6,639,062호; 미국 특허 제6,617,438호; 미국 특허 제7,045,610호; 미국 특허 제7,427,672호; 및 미국 특허 제7,495,088호(이들 각각의 변형 핵염기, 당, 및 뉴클레오티드간 연결은 참고로 포함됨)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1569] 일부 실시 형태에서, 염기는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기서, 하나 이상의 $-NH_2$는 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_3$으로 대체되며, 하나 이상의 -NH-는 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_2$-로 대체되며, 하나 이상의 =N-은 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)$-로 대체되며, 하나 이상의 =CH-는 독립적으로 그리고 선택적으로 =N-으로 대체되며, 하나 이상의 =O는 독립적으로 그리고 선택적으로 =S, $=N(-L-R^1)$, 또는 $=C(-L-R^1)_2$로 대체되며, 2개 이상의 $-L-R^1$은 선택적으로 그의 개재 원자와 함께 취해져서 0~10개의 헤테로원자 고리 원자를 갖는 3~30원 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 염기는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기서, 하나 이상의 $-NH_2$는 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_3$으로 대체되며, 하나 이상의 -NH-는 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_2$-로 대체되며, 하나 이상의 =N-은 독립적으로 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)$-로 대체되며, 하나 이상의 =CH-는 독립적으로 그리고 선택적으로 =N-으로 대체되며, 하나 이상의 =O는 독립적으로 그리고 선택적으로 =S, $=N(-L-R^1)$, 또는 $=C(-L-R^1)_2$로 대체되며, 2개 이상의 $-L-R^1$은 선택적으로 그의 개재 원자와 함께 취해져서 0~10개의 헤테로원자 고리 원자를 갖는 3~30원 이환식 또는 다환식 고리를 형성하며, 변형된 염기는 천연 A, T, C, G 및 U와 상이하다. 일부 실시 형태에서, 염기는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 염기는 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기

서, 변형된 염기는 천연 A, T, C, G 및 U와 상이하다.

[1570] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 다음 중 임의의 것에 기술된 임의의 뉴클레오시드이다: 문헌[Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; WO 20070900071; WO 20070900071; 또는 WO 2016/079181.

[1571] 예시적인 핵염기가 또한 미국 특허 출원 공개 제20110294124호, 미국 특허 출원 공개 제20120316224호, 미국 특허 출원 공개 제20140194610호, 미국 특허 출원 공개 제20150211006호, 미국 특허 출원 공개 제20150197540호, WO 2015107425, PCT/US2016/043542, 및 PCT/US2016/043598에 기술되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[1572] 일부 실시 형태에서, 각각의 핵염기는 독립적으로 A, T, C, G, 또는 U, 또는 선택적 치환 A, T, C, G, 또는 U, 또는 선택적 치환 A, T, C, G, 또는 U 호변이성질체이다.

[1573] **비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드에서의 추가의 화학적 모이어티**

[1574] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 올리고뉴클레오티드 모이어티에 선택적으로 연결된, 추가의 화학 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}\text{-}$을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 여기서,

[1575] 각각의 R^D는 독립적으로 화학적 모이어티이며;

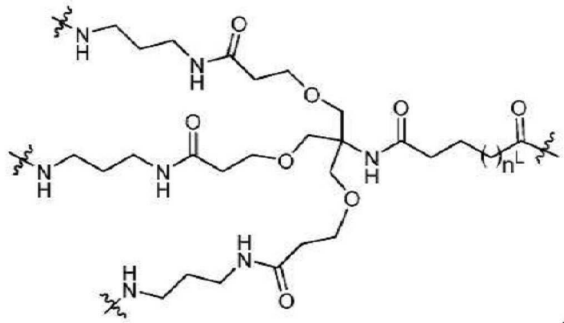
[1576] 각각의 L^{M1}, L^{M2}, 및 L^{M3}은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가 또는 다가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[1577] 각각의 Cy^L은 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 3가 기이며;

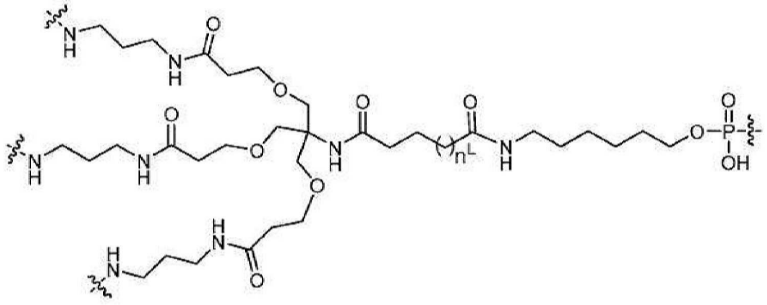
[1578] b는 1~1000이다.

[1579] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^{M1}, L^{M2}, 및 L^{M3}은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가 또는 다가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다.

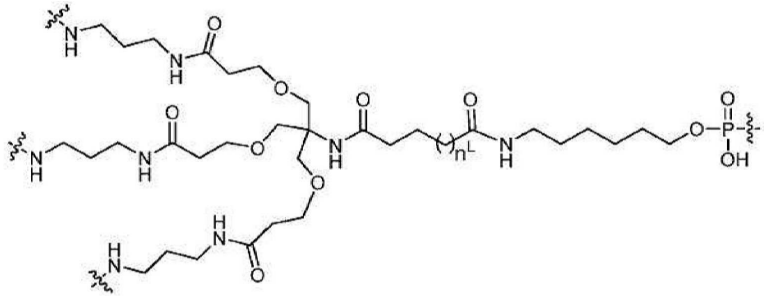
[1580] 일부 실시 형태에서, L^{M1}은 하나 이상의 -N(R')- 및 하나 이상의 -C(O)-를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 링커 또는 L^{M1}은



이거나 이를 포함하며, 여기서, n^L은 1~8이다. 일부 실시 형태에서, 링커 또는 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$은



, 또는 이의 염 형태이며, 여기서, n^L은 1~8이다. 일부 실시 형태에서, 링커 또는 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$은



또는 이의 염 형태이며, 여기서,

[1581] n^L은 1~8이다.

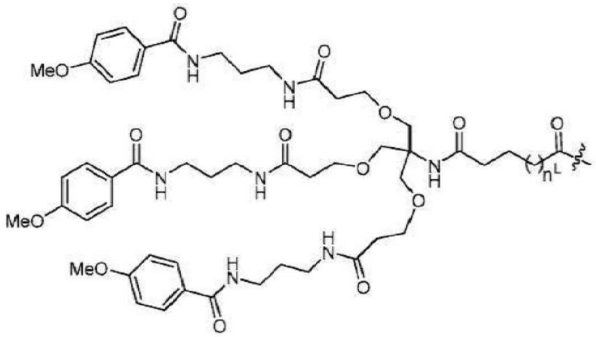
[1582] 각각의 아미노 기는 독립적으로 모이어티에 연결되며;

[1583] P 원자는 올리고뉴클레오티드의 5'-OH에 연결된다.

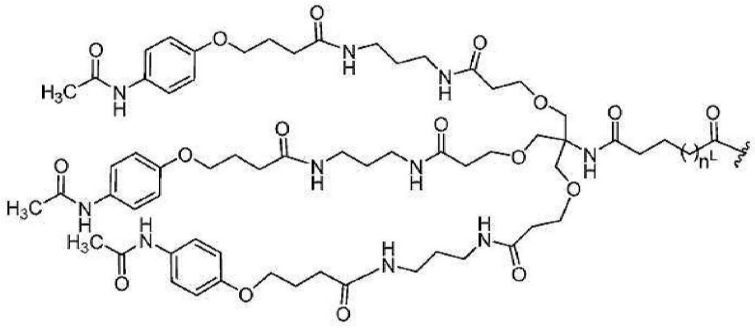
[1584] 각각의 아미노 기는 독립적으로 모이어티에 연결되며;

[1585] P 원자는 올리고뉴클레오티드의 5'-OH에 연결된다.

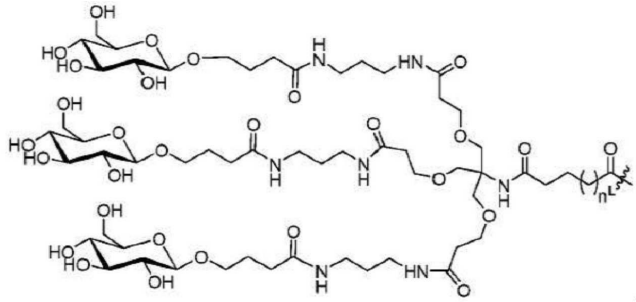
[1586] 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



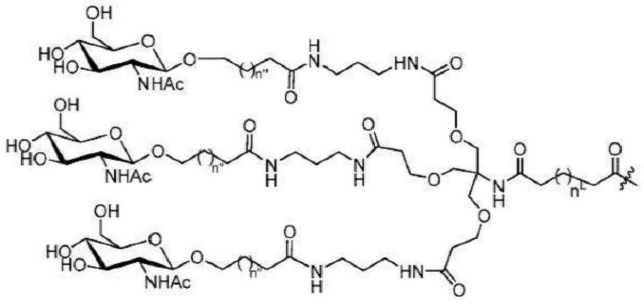
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및



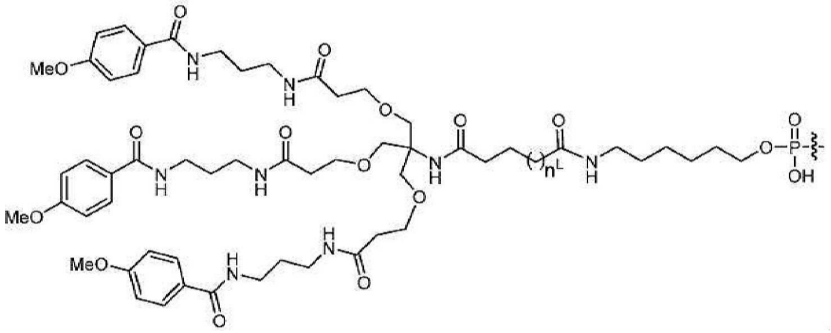
링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은 이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



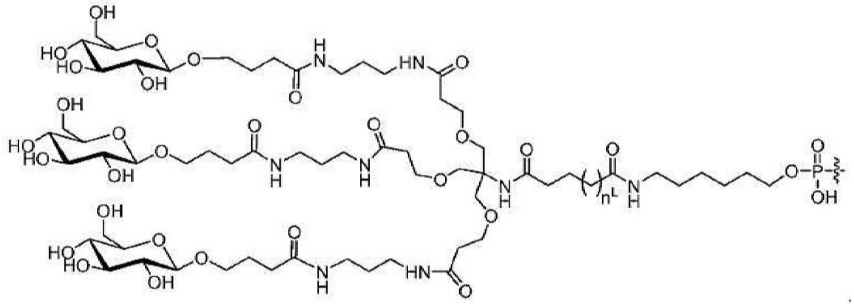
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



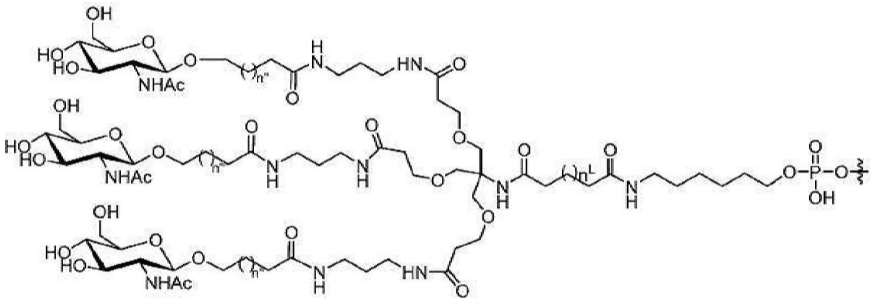
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



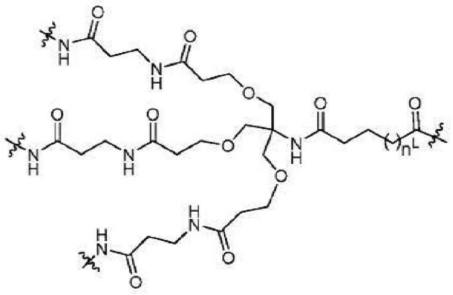
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



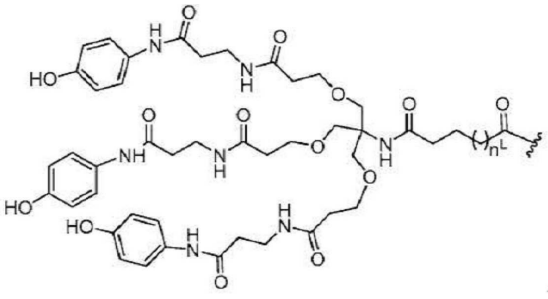
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



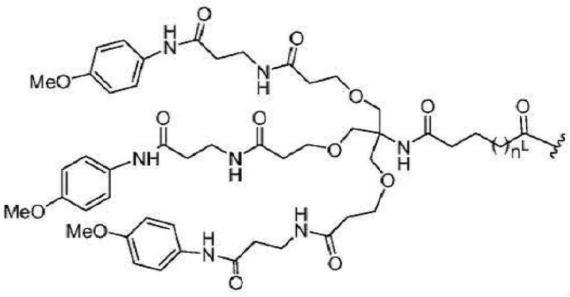
이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 링커, 또는 L^{M1}은



이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



이거나 이를 포함한다.

[1587] 일부 실시 형태에서, n^L은 1~8이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 1이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 2이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 3이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 4이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 5이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 6이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 7이다. 일부 실시 형태에서, n^L은 8이다.

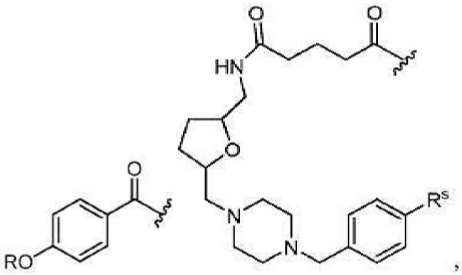
[1588] 일부 실시 형태에서, L^{M2}는 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}는 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, 또는 -P(O)(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}는 공유 결합, 또는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-10} 지방족이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C1-6 알킬렌, C1-6 알케닐렌, —C≡C— , -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -N(R')-, 또는 -C(O)-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}는 -NH-$(CH_2)_6$-이며, 여기서, -NH-는 L^{M1}에 결합된다.

[1589] 일부 실시 형태에서, L^{M3}은 -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')-, -OP(O)(SR')-, -OP(O)(R')-, -OP(O)(NR')-, -OP(S)(OR')-, -OP(S)(SR')-, -OP(S)(R')-, -OP(S)(NR')-, -OP(R')-, -OP(OR')-, -OP(SR')-, -OP(NR')-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]-이다. 일부 실시 형태에서, L^{M3}은 -OP(O)(OR')-, 또는 -OP(O)(SR')-이며, 여기서, -O-는 L^{M2}에 결합된다. 일부 실시 형태에서, P 원자는 당 단위, 핵염기 단위, 또는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, P 원자는 P-O 결합의 형성을 통하여 -OH 기에 연결된다. 일부 실시 형태에서, P 원자는 P-O 결합의 형성을 통하여 5'-OH 기에 연결된다.

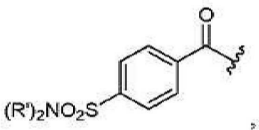
[1590] 일부 실시 형태에서, L^{M1}은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L^{M3}는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L^{M1}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M2}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M1}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M3}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M1}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M2}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M3}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M3}은 본 발명에 기술된 바와 같

은 L^{M1}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M3}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M2}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M1}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M2}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 본 발명에 기술된 바와 같은 L^{M3}이다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 L^{M1}-L^{M2}이며, 여기서, 각각의 L^{M1} 및 L^{M2}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 L^{M1}-L^{M3}이며, 여기서, 각각의 L^{M1} 및 L^{M3}은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 L^{M2}-L^{M3}이며, 여기서, 각각의 L^{M2} 및 L^{M3}은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^{M}은 L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}이며, 여기서, 각각의 L^{M1}, L^{M2} 및 L^{M3}은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

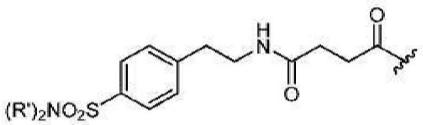
[1591] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{D}는 독립적으로, 본 발명에 기술된 바와 같은 화학적 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는 표적화 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는 탄수화물 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는 지질 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는 예를 들어 세포 수용체, 예컨대 시그마 수용체, 아시알로당단백질 수용체 등을 위한 리간드 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 리간드 모이어티는 아니스아미드 모이어티이거나 이를 포함하는데, 이는 시그마 수용체를 위한 리간드 모이어티일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 리간드 모이어티는 GalNAc 모이어티이거나 이를 포함하는데, 이는 아시알로당단백질 수용체를 위한 리간드 모이어티일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는 선택적 치환 페닐,



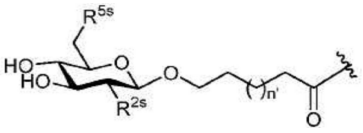
,



,

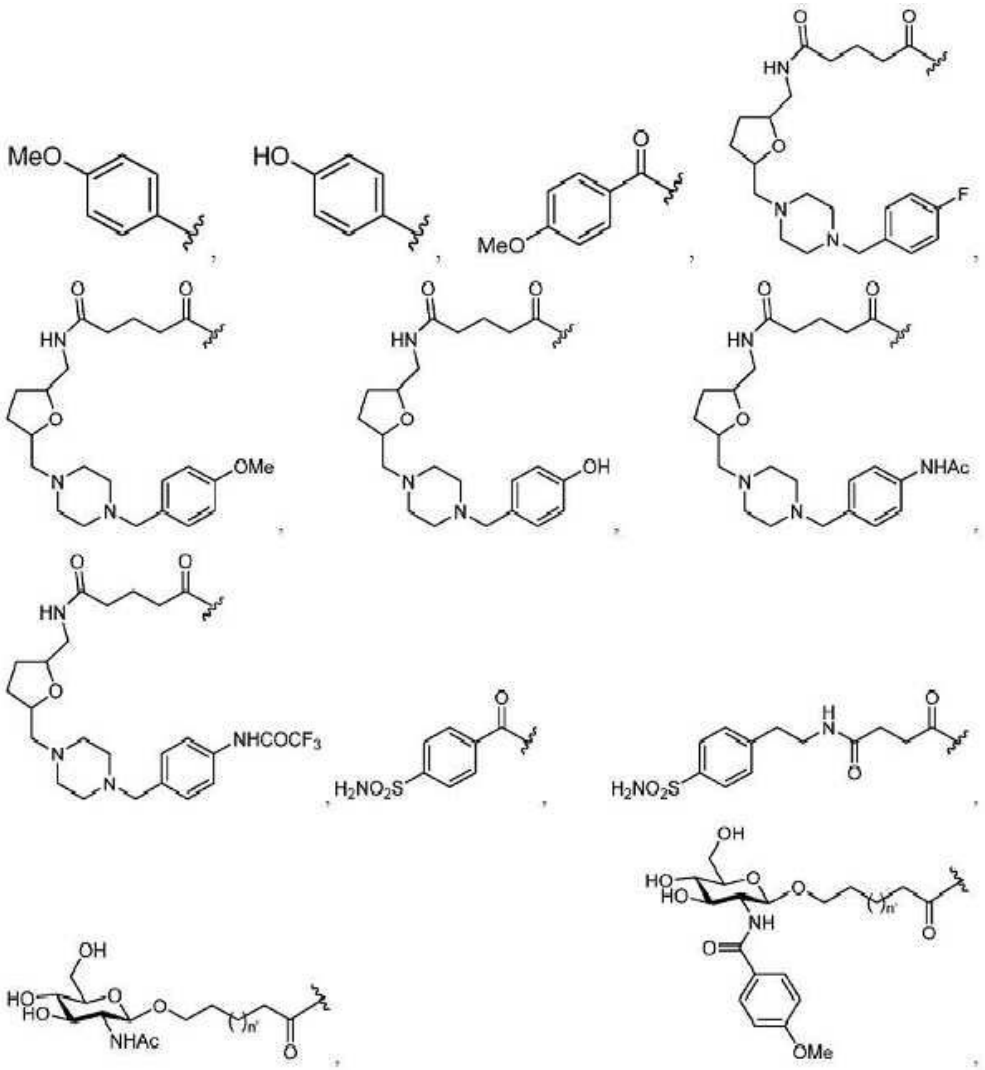


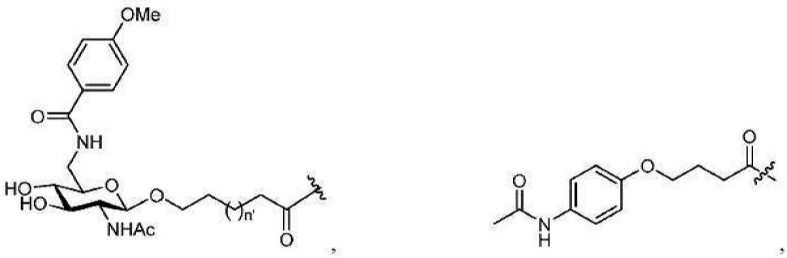
, 및

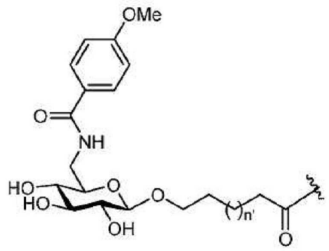


로부터 선택되며,

[1592] 여기서, n'는 0 또는 1이고, 각각의 다른 변수는 독립적으로, 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{s}는 F이다. 일부 실시 형태에서, R^{s}는 OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{s}는 OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{s}는 NHAc이다. 일부 실시 형태에서, R^{s}는 $NHCOCF_3$이다. 일부 실시 형태에서, R'는 H이다. 일부 실시 형태에서, R은 H이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 NHAc이며, R^{5s}는 OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 p-아니소일이며, R^{5s}는 OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 NHAc이며, R^{5s}는 p-아니소일이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 OH이며, R^{5s}는 p-아니소일이다. 일부 실시 형태에서, R^{D}는

[1593] 

[1594] 

[1595]  및 로부터 선택된다. R^D의 추가의 실시 형태는 추가의 화학적 모이어티의 실시 형태, 예를 들어, 본원에 기술된 것을 포함한다.

[1596] 일부 실시 형태에서, n'는 1이다. 일부 실시 형태에서, n'는 0이다.

[1597] 일부 실시 형태에서, n"는 1이다. 일부 실시 형태에서, n"는 2이다.

[1598] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 미국 특허 출원 공개 제2011/0294124호, 미국 특허 출원 공개 제2015/0211006호, 미국 특허 출원 공개 제2015/0197540호, 및 WO 2015/107425에 예시된 염기

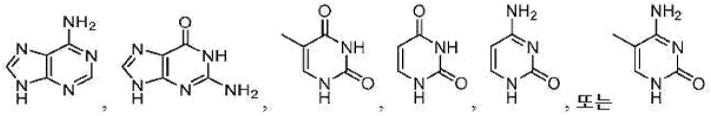
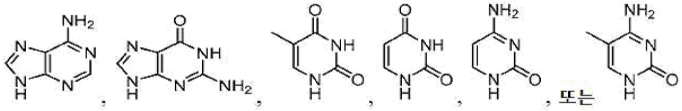
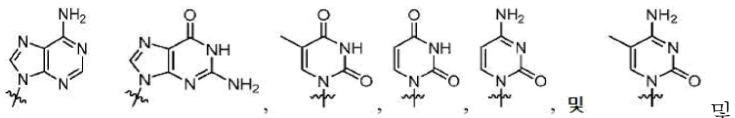
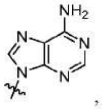
(예를 들어, 핵염기) 잔기 또는 이의 변이체를 포함한다.

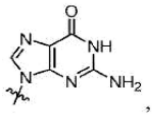
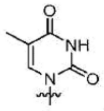
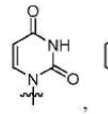
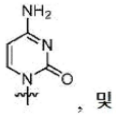
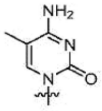
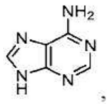
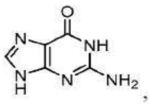
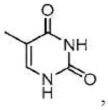
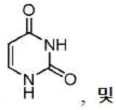
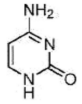
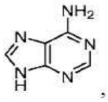
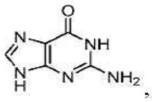
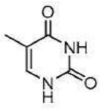
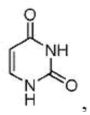
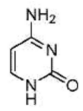
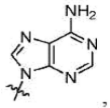
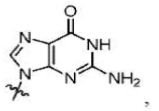
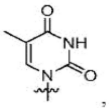
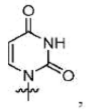
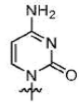
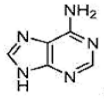
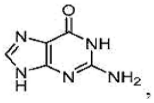
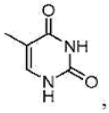
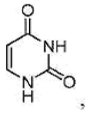
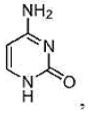
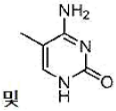
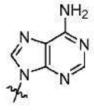
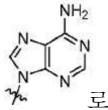
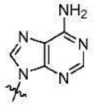
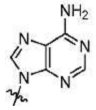
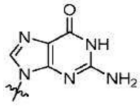
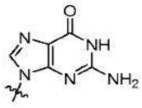
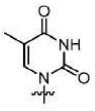
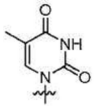
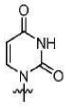
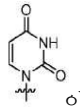
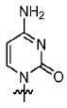
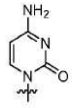
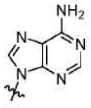
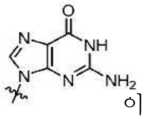
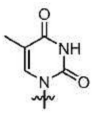
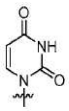
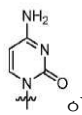
[1599] 일부 실시 형태에서, BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C5-30 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{5-30} 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 핵염기 및 이의 호변이성질체이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 천연 핵염기 및 이의 호변이성질체이다. 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 다양한 핵염기 보호기는 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BA는 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실, 및 이들의 호변이성질체로부터 선택되는 선택적 치환 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실, 및 이들의 호변이성질체로부터 선택되는 선택적 보호 핵염기이다.

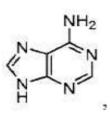
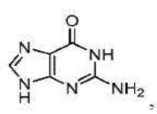
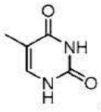
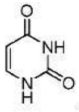
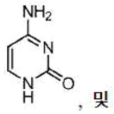
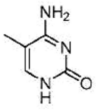
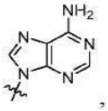
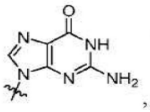
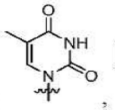
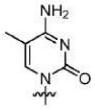
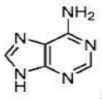
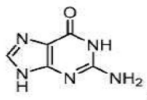
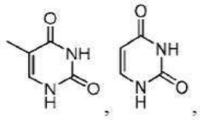
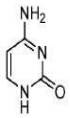
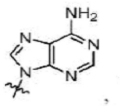
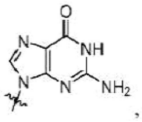
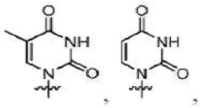
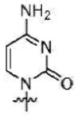
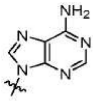
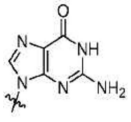
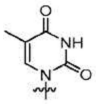
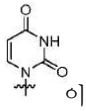
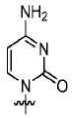
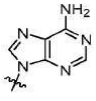
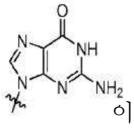
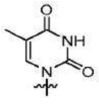
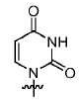
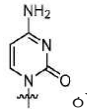
[1600] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{3-30} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{3-30} 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{5-30} 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 변형 염기 모이어티이다. BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, C_{3-30} 헤테로시클릴, 및 C_{5-30} 헤테로아릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, C_{3-30} 헤테로시클릴, C_{5-30} 헤테로아릴, 및 천연 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

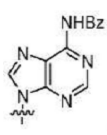
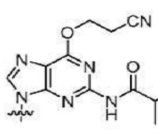
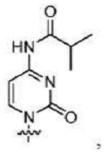
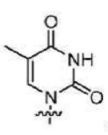
[1601] 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리를 통하여 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 헤테로원자를 통하여 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리의 고리 헤테로원자를 통하여 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리의 고리 질소 원자를 통하여 연결된다.

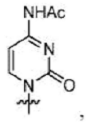
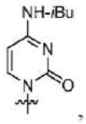
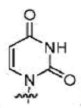
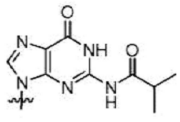
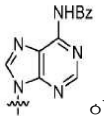
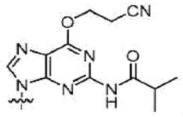
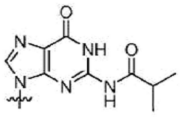
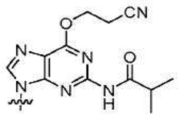
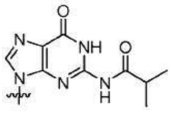
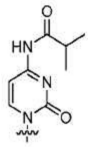
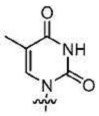
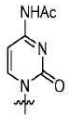
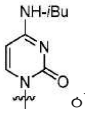
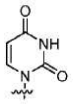
[1602] 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 치환된 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기 A, T, C, U, 또는 G이다. 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기 A, T, C, U, 및 G로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1603] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  , 또는 이의 호변이성질체로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  , 및 이들의 호변이성질체 형태로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,

 ,  ,  ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  , 및  및 이들의 호변이성질체로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  , 및  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  , 및  및 이들의 호변이성질체 형태로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  ,  , 및  ,  ,  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 화학식 VIII의 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는

 ,  ,  ,  ,  , 및  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  , 및 로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  ,  , 및 로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기로서, 상기 기는  ,  ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 

[1604] 일부 실시 형태에서, BA는  ,  ,  ,  ,




또는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
또는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, BA는 
이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 Ac이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 Bz이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 핵염기를 위한 -*i*Bu이다.

[1605] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 퓨린 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 퓨린 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 아데닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 아데닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 구아닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 구아닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 티민 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 티민 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 우라실 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 우라실 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 5-메틸시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 5-메틸시토신 잔기이다.

[1606] 일부 실시 형태에서, BA는 올리고뉴클레오티드 제조에서 사용되는 바와 같은 보호된 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 미국 특허 출원 공개 제2011/0294124호, 미국 특허 출원 공개 제2015/0211006호, 미국 특허 출원 공개 제2015/0197540호, 및 WO 2015/107425(이들 각각은 본원에 참고로 포함됨)에 예시된 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 WO 2017/192679에 예시된 변형 핵염기이다.

[1607] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R)_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$, 또는 $-O-L^s-N(R')_2$이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -H가 아니다.

[1608] 일부 실시 형태에서, R^s는 R'이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 하나 이상의 규소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$이다.

[1609] 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-R'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-R'$이며, 여기서, $-L^s-$는 2가, 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족 기이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$이다.

[1610] 일부 실시 형태에서, R^s는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-N_3$이다. 일부 실시

형태에서, R^s는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-R'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-SR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-L^s-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-O-L^s-R'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-O-L^s-Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-O-L^s-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-O-L^s-SR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-O-L^s-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 본 발명에 기술된 바와 같은 2'-변형이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1611] 일부 실시 형태에서, s는 0~20이다. 일부 실시 형태에서, s는 1~20이다. 일부 실시 형태에서, s는 1~5이다. 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 일부 실시 형태에서, s는 2이다. 일부 실시 형태에서, s는 3이다. 일부 실시 형태에서, s는 4이다. 일부 실시 형태에서, s는 5이다. 일부 실시 형태에서, s는 6이다. 일부 실시 형태에서, s는 7이다. 일부 실시 형태에서, s는 8이다. 일부 실시 형태에서, s는 9이다. 일부 실시 형태에서, s는 10이다. 일부 실시 형태에서, s는 11이다. 일부 실시 형태에서, s는 12이다. 일부 실시 형태에서, s는 13이다. 일부 실시 형태에서, s는 14이다. 일부 실시 형태에서, s는 15이다. 일부 실시 형태에서, s는 16이다. 일부 실시 형태에서, s는 17이다. 일부 실시 형태에서, s는 18이다. 일부 실시 형태에서, s는 19이다. 일부 실시 형태에서, s는 20이다.

[1612] 일부 실시 형태에서, L^s는 L이며, 여기서, L은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L은 2가 선택적 치환 메틸렌 기이다.

[1613] 본원에 기술된 바와 같이, 각각의 L은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다.

[1614] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-30} 지방족 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리

고 독립적으로, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —c≡c—, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체되며, 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-30} 헤테로지방족 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —c≡c—, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체되며, 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —c≡c—, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, 또는 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체되며, 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로, C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체되며, 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체된다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기로 대체된다.

[1615] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 2가 C_{1-30} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, L은 붕소, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 C_{1-30} 헤테로지방족이다.

[1616] 일부 실시 형태에서, 지방족 모이어티, 예를 들어 L, R 등의 것(1가 또는 2가 또는 다가 중 어느 하나임)은 그 범위 내에 (임의의 선택적 치환 전에) 임의의 수의 탄소 원자, 예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30} 등을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로지방족 모이어티, 예를 들어 L, R 등의 것(1가 또는 2가 또는 다가 중 어느 하나임)은 그 범위 내에 (임의의 선택적 치환 전에) 임의의 수의 탄소 원자, 예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30} 등

을 포함할 수 있다.

[1617] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')-, 또는 -P(S)(OR')-로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -S-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -N(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -C(O)-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -S(O)-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 $-S(O)_2-$로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 $-P(OR')[B(R')_3]-$로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')-, 또는 -P(S)(OR')-로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며, 이들 각각은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결일 수 있다.

[1618] 일부 실시 형태에서, L은, 예를 들어 R에 연결된 경우, $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-C(R)_2-$이며, 여기서, 적어도 하나의 R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, L은 -CHR-이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소이다. 일부 실시 형태에서, L은 -CHR-이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, L은 -(*R*)-CHR-이며, 여기서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, L은 -(*S*)-CHR-이며, 여기서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-5} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-5} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적으로 치환된 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_2 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_2 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_2 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CF_3$이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 -CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 (*E*)-CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 (*Z*)-CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-C\equiv C-$ 이다.

[1619] 일부 실시 형태에서, L은 적어도 하나의 인 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, L의 적어도 하나의 메틸렌 단위는 -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체된다.

[1620] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이다.

[1621] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 단환식이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 이환식이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 다환식이다.

[1622] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 포화된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 부분 불포화된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 방향족이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 포화 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 부분 불포화 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 방향족 고리 모이어티이거나 이를 포함한다.

[1623] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족 고리(예를 들어, 4가인 것을 제외하고는 R에 대하여 기술된 것)이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 부분 불포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 지환족 고리는 본 발명에 기술된 바와 같이 다양한 크기의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로프로필 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로부틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로펜틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로헥실 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로헵틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로옥타닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 시클로알킬 고리이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 원자가를 갖는 R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 지환족 모이어티이다.

[1624] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 6~20원 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 4가 페닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4가 페닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 나프탈렌 모이어티이다. 고리는 본 발명에 기술된 바와 같이 상이한 크기의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 14원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 원자가를 갖는 R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 아릴 모이어티이다.

[1625] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 다양한 크기의 것일 수 있고, 다양한 수 및/또는 유형의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 초과의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 1가지 이하의 유형의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 1가지 초과의 유형의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 핵염기 모이어티, 예를 들어, A, T, C, G, U 등이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 원자가를 갖는 R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 헤테로아릴 모이어티이다.

[1626] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 부분 불포화된다. 헤테로시클릴 고리는 본 발명에 기술된 바와 같이 다양한 크기의 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 10원이다. 헤테로시클릴 고리는 다양한 수 및/또는 유형의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 1개 초과의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 1가지 이하의 유형의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 1가지 초과의 유형의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 원자가를 갖는 R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 헤테로시클릴 모이어티이다.

[1627] 당업자에게 용이하게 이해되는 바와 같이, 많은 적합한 고리 모이어티가 본 발명에 광범위하게 기술되고 본 발명에 따라 사용될 수 있다(예를 들어 R(이는 Cy^L에 대해 더 큰 원자가를 가질 수 있음)에 대해 기술된 것).

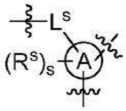
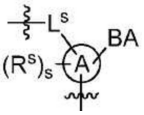
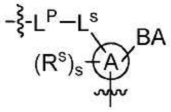
[1628] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 핵산에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 피라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 DNA에서 발견되는 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 RNA에서 발견되는 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 2'-데옥시리보푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 리보푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 치환은 본 발명에 기술된 바와 같은 당 변형을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 선택적 치환 2'-데옥시리보푸라노스 모이어티 및/또는 선택적 치환 리보푸라노스 모이어티는 2'-위치에서 치환을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치는 본 발명에 기술된 바와 같은 2'-변형이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 -F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 변형 당 모이어티, 예컨대 LNA에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 변형 당 모이어티, 예컨대 ENA에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 뉴클레오티드간 연결과 핵염기를 연결하는 올리고뉴클레오티드의 말단 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 예를 들어 말단이 선택적으로 링커를 통해 고체 지지체에 연결되는 경우 올리고뉴클레오티드의 말단 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 2개의 뉴클레오티드간 연결 및 핵염기를 연결하는 당 모이어티이다. 예시적인 당 및 당 모이어티는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있다.

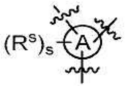
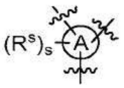
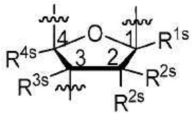
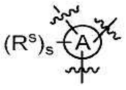
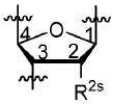
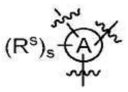
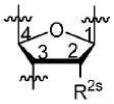
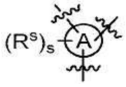
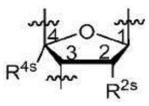
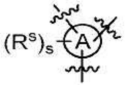
[1629] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 천연 핵염기, 예컨대 A, T, C, G, U 등이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 변형 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 A, T, C, G, U, 및 5mC로부터 선택되는 선택적 치환 핵염기 모이어티이다. 예시적인 핵염기 및 핵염기 모이어티는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있다.

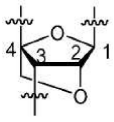
[1630] 일부 실시 형태에서, 2개의 Cy^L 모이어티는 서로 결합되며, 여기서, 하나의 Cy^L은 당 모이어티이고 다른 하나는 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 당 모이어티 및 핵염기 모이어티는 뉴클레오시드 모이어티를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 모이어티는 천연이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 모이어티는 변형된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 아데노신, 5-메틸우리딘, 시티딘, 구아노신, 우리딘, 5-메틸시티딘, 2'-데옥시아데노신, 티미딘, 2'-데옥시시티딘, 2'-데옥시구아노신, 2'-데옥시우리딘, 및 5-메틸-2'-데옥시시티딘으로부터 선택되는 선택적 치환 천연 뉴클레오시드 모이어티이다. 예시적인 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 모이어티는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있다.

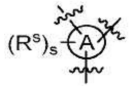
[1631] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 L^s에서, Cy^L은 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, -OP(OR')[B(R')$_3$]O- 등에 결합된 선택적 치환 뉴클레오시드 모이어티이며, 이는 선택적 치환 뉴클레오티드 단위를 형성할 수 있다. 예시적인 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드 모이어티는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있다.

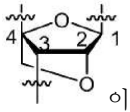
[1632] 일부 실시 형태에서, 각각의 고리 A는 독립적으로, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 선택적 치환 고리이며, 상기 고리는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 당 모이어티의 고리이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 변형 당 모이어티의 고리이거나 이를 포함한다.

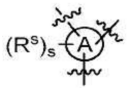
[1633] 일부 실시 형태에서, 당 단위는 구조  의 것이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 단위는 구조  의 것이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단위, 예를 들어 Nu^M, Nu^O 등은 구조  의 것이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, Nu^O에 있어서, L^P는 천연 포스페이트 연결이며, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같은 -C(R^{5s})$_2$-이다.

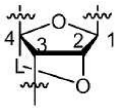
[1634] 일부 실시 형태에서, L^s는 -C(R^{5s})$_2$-이며,  은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서,  는  이며, BA는 C1에서 연결되고, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} 및 R^{5s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서,  는  이며, 여기서, R^{2s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서,  는  이며, 여기서, R^{2s}는 -OH가 아니다. 일부 실시 형태에서,  는  이며, 여기서, R^{2s} 및 R^{4s}는 R이고, 상기 2개의 R 기는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서,  , 또는 고리 A는 선택적 치환



이다. 일부 실시 형태에서, 

, 또는 고리 A는 

이다. 일부 실시 형태에서, 

, 또는 고리 A는 

이다.

[1635] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s}, 및 R^{5s}는 독립적으로 R^s이며, 여기서, R^s는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1636] 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 R^s이며, 여기서, R^s는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 1'-위치에 있다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 L-L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 1'-위치에서의 R^s는 수소이고, 다른 하나의 1'-위치에서의 R^s는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 1'-위치에서의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 1'-위치에서의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 1'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치에서의 하나의 R^{1s}는 수소이고, 다른 1'-위치에서의 다른 하나의 R^{1s}는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 1'-위치에서의 R^{1s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-L^s-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-L^s-OR'이며, L^s는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이고, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1637] 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 R^{s}이며, 여기서, R^{s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치에 2개의 R^{2s}가 있는 경우, 하나의 R^{2s}는 -H이며, 다른 하나는 부재한다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 2'-위치에 있다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 L-L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 2'-위치에서의 R^{s}는 수소이고, 다른 하나의 2'-위치에서의 R^{s}는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 2'-위치에서의 R^{s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 2'-위치에서의 R^{s}는 수소이며, 다른 하나의 2'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치에서의 하나의 R^{2s}는 수소이고, 다른 2'-위치에서의 다른 하나의 R^{2s}는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 2'-위치에서의 R^{2s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-L^{s}-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-L^{s}-OR'이며, L^{s}는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이고, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1638] 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 R^{s}이며, 여기서, R^{s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 3'-위치에 있다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-SR'이다.

일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 3'-위치에서의 R^s는 수소이고, 다른 하나의 3'-위치에서의 R^s는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 3'-위치에서의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 3'-위치에서의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 3'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 L-L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 수소이다.

[1639] 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 R^s이며, 여기서, R^s는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 4'-위치에 있다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 4'-위치에서의 R^s는 수소이고, 다른 하나의 4'-위치에서의 R^s는 수소가 아니며, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 4'-위치에서의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 4'-위치에서의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 4'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 L-L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N(R')$_2$이다. 일

부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 수소이다.

[1640] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 R^{s}이며, 여기서, R^{s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 R'이며, 여기서, R'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 R^{5s}는 동일 탄소 원자에 연결되며, 적어도 하나는 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 L-L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 수소이다.

[1641] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족, 예를 들어, R 또는 다른 변수에 대하여 기술된 C_{1-6} 지방족 실시 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 에틸이다.

[1642] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 올리고뉴클레오티드 합성에 적합한 보호된 히드록실 기이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 DMTrO-이다. 예시적인 보호기는 본 발명에 따라 사용하기 위한 것으로 널리 공지되어 있다. 추가의 예에 대하여, 문헌[Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley:New York, 1991], 및 WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO/2010/064146, WO/2014/010250, WO/2011/108682, WO/2012/039448, 및 WO/2012/073857(이들 각각의 보호기는 본원에 참고로 포함됨)을 참조한다.

[1643] 일부 실시 형태에서, R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s}, 및 R^{5s} 중 2개 이상은 R이며, 개재 원자(들)와 함께 취해져서 고리를 형성할 수 있다(본 발명에 기술된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, R^{2s} 및 R^{4s}는 고리를 형성하도록 함께 취해지는 R이며, 당 모이어티는 이환식 당 모이어티, 예를 들어, LNA 당 모이어티일 수 있다.

[1644] 일부 실시 형태에서, L^{s}는 $-C(R^{5s})_2-$이며, 여기서, 각각의 R^{5s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 하나의 R^{5s}는 H이며, 다른 하나는 H가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^{5s} 중 어떤 것도 H가 아니다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 $-CHR^{5s}-$이며, 여기서, 각각의 R^{5s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$는 당 모이어티의, 선택적으로 치환된 5'-C이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 연결 인 및 당 윙 모이어티에 연결된다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 *R* 배열의 것이다. 일부 실시 형태에서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 *S* 배열의 것이다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 선택적 치환

C_{1-6} 지방족이며; 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 메틸이다.

[1645] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 이상의 2가 또는 다가의 선택적 치환 고리, 예를 들어, 고리 A, A^{S}, A^{L}, -Cy-, Cy^{L}, 함께 취해진 2개 이상의 R 기(R 및 R일 수 있는 변수들(상기 변수들의 조합))에 의해 형성되는 것 등을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가라는 것을 제외하고는 R에 대하여 기술된 바와 같은 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 하나의 변수, 예를 들어, 고리 A에 대해 기술된 고리 모이어티는 또한, 다른 변수, 예를 들어 헤테로원자의 수, 원자가 등의 요건이 충족되는 경우 다른 변수, 예를 들어 Cy^{L}에 적용될 수 있다. 예시적인 고리는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

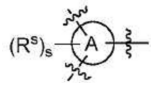
[1646] 일부 실시 형태에서, 선택적으로 치환된 고리(예를 들어, 고리 A, R 등에서)는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다.

[1647] 일부 실시 형태에서, 고리는 그 범위 내의 임의의 크기, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20원일 수 있다.

[1648] 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 포화되고 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이고 부분 포화된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이고 방향족이다.

[1649] 일부 실시 형태에서, 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 2개 이상의 단환식 고리 모이어티를 포함하며, 상기 모이어티 각각은 포화되거나, 부분 포화되거나, 방향족일 수 있고, 이들 각각은 헤테로원자를 포함하지 않거나 1~10개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하지 않는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하지 않는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하지 않는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 고리는 방향족 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리 및 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리, 포화 고리, 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 헤테로원자를 포함하지 않거나 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 산소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 황 원자를 포함한다.

[1650] 본 발명에 따라 당업자가 이해하듯이, 전형적으로 고리는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나 이상의 그의 탄소 원자 상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나 이상의 그의 헤테로원자 상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나 이상의 그의 탄소 원자 상에서, 그리고 하나 이상의 그의 헤테로원자 상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 치환체가 동일 고리 원자 상에 위치할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 모든 이용가능한 고리 원자는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 일부의 이용가능한 고리 원자가 치환된다. 일부 실시 형태에서,

고리가 다른 구조(예를 들어,  에서 고리 A)에 연결되는 것으로 표시되는 제공된 구조에서, "선택적으로 치환된"은, 이미 연결된 구조 외에, 치환가능한 나머지 고리 위치(만약 있다면)가 선택적으로 치환됨을 의미한다.

[1651] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-30} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-10} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3~30원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 4원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 5원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 6원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로헥실 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로펜틸 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로부틸 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로프로필 고리이다.

[1652] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{6-30} 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 페닐 고리이다.

[1653] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 부분 불포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 나프틸 고리이다.

[1654] 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다.

[1655] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1656] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1657] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

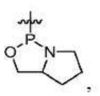
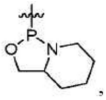
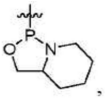
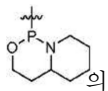
[1658] 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불

포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7원 복소환식 고리이다.

[1659] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[1660] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1661] 일부 실시 형태에서, 전형적으로는 선택적으로 치환되는, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 단환식 포화 5~7원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 단환식 포화 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 단환식 포화 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 단환식 포화 7원 고리이다.

[1662] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 이환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 5~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자에 더하여, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 이환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 5~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 이환식 및 포화 8~10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 이환식 및 포화 8원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 이환식 및 포화 9원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외의 추가의 헤테로원자는 갖지 않는 이환식 및 포화 10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 이환식이며, 5원 고리에 융합된 5원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 이환식이며, 6원 고리에 융합된 5원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 5원 고리는 고리 원자로서 하나 이상의 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는  ,  ,  , 또는  의 백본 구조를 갖는 고리 시스템이다.

[1663] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 다환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 3~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자에 더하여, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 다환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 3~30원 고리이다.

[1664] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~10원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~9원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~8원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~7원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~6원 단환식 고리를 포함한다.

[1665] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 6원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 7원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 8원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 9원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 10원 단환식 고리를 포함한다.

[1666] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 5원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 6원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 7원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 8원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 9원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 기에 의해 형성되는 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자로 이루어진 10원 고리를 포함한다.

[1667] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 치환체는 본 발명에 제공된 예시적 화합물에서 기술된 것으로부터 선택된다.

[1668] 본원에 기술된 바와 같이, 각각의 L^P는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같은 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 천연 포스페이트 연결, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결, 변형 뉴클레오티드간 연결, 키랄 뉴클레오티드간 연결 등이다.

[1669] 일부 실시 형태에서, R'는 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 $-S(O)_2R$이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R'는 수소가 아니다. 일부 시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며,

여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 R'는 R이며, 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1670] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1671] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1672] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[1673] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1674] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1675] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1676] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1677] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1678] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1679] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1680] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1681] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖

는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1682] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1683] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1684] 일부 실시 형태에서, R은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1685] 일부 실시 형태에서, R은 수소, 또는 C_{1-20} 지방족, 페닐, 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리, 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 4~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

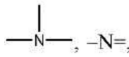
[1686] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-30} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-15} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헥실, 펜틸, 부틸, 프로필, 에틸 또는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 이소프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 *n*-프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 *tert*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 *sec*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 *n*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-(CH_2)_2CN$이다.

[1687] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-30} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다.

[1688] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3~30원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3원

포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다.

[1689] 일부 실시 형태에서, R이 고리 구조, 예를 들어, 지환족, 시클로헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴 등이거나 이를 포함하는 경우, 고리 구조는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 단환식 구조이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 이환식 구조이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 다환식 구조이거나 이를 포함한다.

[1690] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 인 또는 셀레늄의 하나 이상의 산화된 형태를 선택적으로 포함하는, 산소, 질소, 황, 인 또는 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은  , -N=, ≡N, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -O-, =O,  , , 및  로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 기를 포함하는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다.

[1691] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-30} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 페닐이다.

[1692] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 부분 불포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 나프틸이다.

[1693] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다.

[1694] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1695] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1696] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환

식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피롤릴, 푸라닐, 또는 티에닐로부터 선택된다.

[1697] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 1개의 질소 원자와, 황 또는 산소로부터 선택되는 추가 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1698] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1699] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴 및 티아트리아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1700] 일부 실시 형태에서, R은 1~4개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~3개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 1~2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 4개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 3개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 1개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1701] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1702] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1703] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조푸라닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조[*b*]티에닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및

황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1704] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴이다.

[1705] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[1706] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다.

[1707] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 복소환식 고리이다.

[1708] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형

태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1709] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1710] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1711] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1712] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐, 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐, 디티에파닐, 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐,

디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐, 이미다졸리디노닐, 테트라히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐이다.

[1713] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 선택적 치환 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 또는 옥사졸리닐 기이다.

[1714] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다.

[1715] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[1716] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1717] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조푸라닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조[*b*]티에닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1718] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적

치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐 또는 나프티리디닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피리도피리미디닐, 피리도피리다지닐, 피리도피라지닐, 또는 벤조트리아지닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피리도트리아지닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리다지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐 또는 피리미도피리미디닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1719] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-30} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-10} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 6, 10, 또는 14개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 6개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 10개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 14개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴 모이어티는 선택적 치환 페닐이다.

[1720] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-10} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-10} 아릴헤테로지방족이다.

[1721] 일부 실시 형태에서, 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성한다. 일부 실시 형태에서, -C=O가 형성된다. 일부 실시 형태에서, -C=C-가 형성된다 일부 실시 형태에서, —C≡C—가 형성된다.

[1722] 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~6원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~5원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1723] 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~6원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~5원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1724] 일부 실시 형태에서, R 기 내의, 또는 함께 취해지는 2개 이상의 R 기에 의해 형성되는 구조 내의 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 부분 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 방향족이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화, 부분 포화, 또는 방향족 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 방향족 고리 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 것은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 이하의 방향족 고리 원자를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 방향족 고리 원자는 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다.

[1725] 일부 실시 형태에서, 함께 취해지는 2개 이상의 R 기(또는 R 및 R일 수 있는 변수로부터 선택되는 2개 이상의 기)는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 또는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴, 2가 또는 다가인 것을 제외하고는 R에 대하여 기술된 바와 같은 고리이다.

[1726] 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P→B(R')$_3$이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 키랄 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 연결은 포스페이트 연결 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P*(=W)이며, 여기서, P*는 키랄 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P*(=O)이며, 여기서, P*는 키랄 연결 인이다.

[1727] 일부 실시 형태에서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, W는 Se이다.

[1728] 일부 실시 형태에서, R'는 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1729] 일부 실시 형태에서, R'는 -R이며, 여기서, R은 상기 및 본원에 정의되고 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 수소이다.

[1730] 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -CO_2R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -SO_2R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1731] 일부 실시 형태에서, 동일 질소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 복소환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 탄소 상의 2개의 R'는 그의 개재 원자와 함께 취해져서

선택적 치환 아릴, 탄소환식, 복소환식, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[1732] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 선택적 치환 2가 고리이다.

[1733] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 페닐렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 카르보시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 헤테로아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 헤테로시클릴렌이다.

[1734] 일부 실시 형태에서, 각각의 X, Y 및 Z는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L-R^1)-, 또는 L이며, 여기서, 각각의 L 및 R^1은 독립적으로 상기에 정의되고 하기에 기술된 바와 같다.

[1735] 일부 실시 형태에서, X는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -O- 또는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, C9orf72 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, X는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, C9orf72 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, X는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, C9orf72 올리고뉴클레오티드는 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, X는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, C9orf72 올리고뉴클레오티드는 X가 -O-인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결 및 X가 -S-인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결, 및 L이 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌인 화학식 I의 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다.

[1736] 일부 실시 형태에서, X는 -N(-L-R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -N(R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -N(R')-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -N(R)-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -NH-이다.

[1737] 일부 실시 형태에서, X는 L이다. 일부 실시 형태에서, X는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, X는 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, X는 선택적 치환 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 실시 형태에서, X는 메틸렌이다.

[1738] 일부 실시 형태에서, Y는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, Y는 -S-이다.

[1739] 일부 실시 형태에서, Y는 -N(-L-R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, Y는 -N(R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, Y는 -N(R')-이다. 일부 실시 형태에서, Y는 -N(R)-이다. 일부 실시 형태에서, Y는 -NH-이다.

[1740] 일부 실시 형태에서, Y는 L이다. 일부 실시 형태에서, Y는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, Y는 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, Y는 선택적 치환 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 실시 형태에서, Y는 메틸렌이다.

[1741] 일부 실시 형태에서, Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, Z는 -S-이다.

[1742] 일부 실시 형태에서, Z는 -N(-L-R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, Z는 -N(R^1)-이다. 일부 실시 형태에서, Z는 -N(R')-이다. 일부 실시 형태에서, Z는 -N(R)-이다. 일부 실시 형태에서, Z는 -NH-이다.

[1743] 일부 실시 형태에서, Z는 L이다. 일부 실시 형태에서, Z는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, Z는 또는 선택

적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, Z는 선택적 치환 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 실시 형태에서, Z는 메틸렌이다.

[1744] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합 또는 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다.

[1745] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이며, 여기서, L의 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체된다.

[1746] 일부 실시 형태에서, R^1은 할로겐, R, 또는 선택적 치환 C_1-C_{50} 지방족(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 할로겐, R, 또는 선택적 치환 C_1-C_{10} 지방족(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로 그리고 독립적으로, 선택적 치환 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, —C≡C—, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-, 또는 -C(O)O-로 대체됨)이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술되어 있다.

[1747] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -I이다.

[1748] 일부 실시 형태에서, R^1은 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1749] 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_{50} 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[1750] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_1-C_{50} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_1-C_{10} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_1-C_6 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환, 선형 또는 분지형 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 메틸이다.

[1751] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 페닐이다.

[1752] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_3-C_{10} 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 단환식 카르보시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 이환식 카르보시클릴이다.

[1753] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 이환식 아릴 고리이다.

[1754] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[1755] 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1756] 특정 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 또는 옥사졸리닐 기이다.

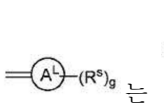
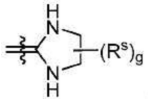
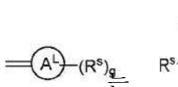
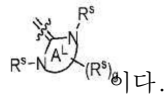
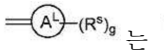
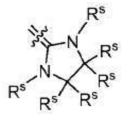
[1757] 일부 실시 형태에서, R^1은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 이소인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀린이다.

[1758] 고리 A^L은 1가, 2가 또는 다가 중 어느 하나일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 1가이다(예를 들어, g가 0이고 치환이 없는 경우). 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 2가이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 다가이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 2가이며, -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 선택적 치환 2가 트리아졸 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 3가이며, Cy^L이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 4가이며, Cy^L이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^L은 선택적 치환  이다.

[1759] 일부 실시 형태에서, -X-L-R^1은 선택적 치환 알키닐이다. 일부 실시 형태에서, -X-L-R^1은 —C≡CH이다. 일부 실시 형태에서, 알키닐 기, 예를 들어, —C≡C—는 다양한 반응을 통하여 다수의 시약과 반응하여 추가 변형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 클릭 화학을 통하여 아지드와 반응할 수 있다. 일

부 실시 형태에서, 아지드는 R^1-N_3의 구조를 갖는다.

[1760] 일부 실시 형태에서, g는 0~20이다. 일부 실시 형태에서, g는 1~20이다. 일부 실시 형태에서, g는 1~5이다. 일부 실시 형태에서, g는 1이다. 일부 실시 형태에서, g는 2이다. 일부 실시 형태에서, g는 3이다. 일부 실시 형태에서, g는 4이다. 일부 실시 형태에서, g는 5이다. 일부 실시 형태에서, g는 6이다. 일부 실시 형태에서, g는 7이다. 일부 실시 형태에서, g는 8이다. 일부 실시 형태에서, g는 9이다. 일부 실시 형태에서, g는 10이다. 일부 실시 형태에서, g는 11이다. 일부 실시 형태에서, g는 12이다. 일부 실시 형태에서, g는 13이다. 일부 실시 형태에서, g는 14이다. 일부 실시 형태에서, g는 15이다. 일부 실시 형태에서, g는 16이다. 일부 실시 형태에서, g는 17이다. 일부 실시 형태에서, g는 18이다. 일부 실시 형태에서, g는 19이다. 일부 실시 형태에서, g는 20이다.

[1761] 일부 실시 형태에서,  는  이다. 일부 실시 형태에서,  는  이다. 일부 실시 형태에서,  는  이다.

[1762] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드의 다량체를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 단량체 중 적어도 하나는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 다량체는 동일 올리고뉴클레오티드들의 다량체이다. 일부 실시 형태에서, 다량체는 구조적으로 상이한 올리고뉴클레오티드들의 다량체이다. 일부 실시 형태에서, 다량체의 각각의 올리고뉴클레오티드는 RNA 간섭(RNAi), RNase H 의존성 등과 같은 자체 경로를 통해 독립적으로 기능을 수행한다.

[1763] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드의 염 및 이의 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 염은 제약상 허용가능한 염이다. 일부 실시 형태에서, (예를 들어, 수성 용액, 제약 조성물 등의 조건 하에서) 염기에 공여될 수 있는 각각의 수소 이온은 비-H^+ 양이온으로 대체된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 제약상 허용가능한 염은 전부-금속 이온 염이며, 여기서 각각의 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 천연 포스페이트 연결, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 등)의 각각의 수소 이온(예를 들어, -OH, -SH 등의 것)은 금속 이온으로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 염은 전부-소듐 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 제약상 허용가능한 염은 전부-소듐 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 염은 전부-소듐 염이며, 여기서, 만약 있다면, 천연 포스페이트 연결(산 형태 -O-P(O)(OH)-O-)인 각각의 뉴클레오티드간 연결은 그의 소듐 염 형태(-O-P(O)(ONa)-O-)로 존재하며, 만약 있다면, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결(산 형태 -O-P(O)(SH)-O-)인 각각의 뉴클레오티드간 연결은 그의 소듐 염 형태(-O-P(O)(SNa)-O-)로 존재한다.

[1764] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 제공된 올리고뉴클레오티드는 60%~100%의 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 60%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 70%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 80%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 85%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 90%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 91%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 92%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 93%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 94%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 95%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 96%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 97%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 98%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 99%이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 적어도 99.5%이다.

[1765] 다양한 링커, 탄수화물 모이어티 및 표적화 모이어티(당업계에 공지된 많은 것을 포함함)가 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탄수화물 모이어티는 표적화 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 탄수화물 모이어티이다.

[1766] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 알트머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-변형 알트머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 스테레오알트머이다.

[1767] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 블록머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티

드는 P-변형 블록머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 스테레오블록머이다.

[1768] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드는 갭머이다.

[1769] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드는 스킵머이다.

[1770] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 선택적 치환 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 선택적 치환 천연 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 선택적 치환 변형 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 5-메틸시티딘; 5-히드록시메틸시티딘, 5-포르밀시토신, 또는 5-카르복실시토신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 5-메틸시티딘을 포함한다.

[1771] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 각각의 핵염기는 독립적으로, 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 또는 우라실의 선택적 치환 또는 보호 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 BA는 독립적으로, 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 또는 우라실의 선택적 치환 또는 보호 핵염기이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 보호 핵염기(당업계에 널리 공지된 것을 포함함), 예를 들어 올리고뉴클레오티드 제조에 사용되는 것(예를 들어, WO/2010/064146, WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/010250, US2013/0178612, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO2017/015555, 및 WO2017/062862의 보호된 핵염기(이들 각각의 보호된 핵염기는 본원에 참고로 포함됨))는 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[1772] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 이 단일 가닥 올리고뉴클레오티드에 부분적으로 또는 완전히 상보성인 하나 이상의 추가의 가닥을 더 포함한다.

[1773] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 혼성화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 부분 혼성화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 완전 혼성화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드이다. 특정 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 삼중 가닥 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 트리플렉스)이다.

[1774] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 키메라 올리고뉴클레오티드이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드의 염기 서열을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이의 일부분을 포함하는 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드)는 DNA-RNA 키메라, DNA-LNA 키메라, DNA, RNA, LNA, 2'-변형 당 중 임의의 2개 이상을 포함하는 키메라 등이다.

[1775] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 WO2012/030683에 기술된 화학 구조를 포함할 수 있다.

[1776] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 핵산 유사체, 예를 들어, GNA, LNA, PNA, TNA, F-HNA(F-THP 또는 3'-플루오로 테트라히드로피란), MNA(만니톨 핵산, 예를 들어, 문헌[Leumann 2002 Bioorg. Med. Chem. 10: 841-854]), ANA(아니톨 핵산), 및 모르폴리노를 포함한다.

[1777] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 2~500개의 뉴클레오티드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 5~500개의 뉴클레오티드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 10~50개의 뉴클레오티드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 15~50개의 뉴클레오티드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로 헤테로아릴 핵염기 단위(예를 들어, 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실(이들 각각은 선택적으로, 그리고 독립적으로 치환되거나 보호됨)), 5~10원 헤테로시클릴 고리를 포함하는 당 단위, 및 본원에 개시된 화학식 I의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1778] 일부 실시 형태에서, 1) 공통 염기 서열 및 길이, 2) 공통 백본 연결 패턴, 및 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 특징으로 하는 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일한 화학 구조를 갖는다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드들은 동일 염기 서열, 동일 뉴클레오시드 변형 패턴, 동일 백본 연결 패턴(즉, 뉴클레오티드간 연결 유형, 예를 들어, 포스페이트, 포스포로티오에이트 등의 패턴), 동일 백본 키랄 중심 패턴(즉, 연결 인 입체화학(*Rp*/*Sp*) 패턴), 및 동일 백본 인 변형 패턴(예를 들어, 본원에 개시된 화학식 I의 "-XLR^1-" 기의 패턴)을

갖는다.

[1779] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 표적 유전자 또는 그의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 지시할 수 있으며, 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 염기 서열로 이루어지거나, 이를 포함하거나, 이의 일부분(예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개 이상의 연접 염기들의 스팬)을 포함하는 염기 서열을 가지며, 올리고뉴클레오티드는 염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 적어도 하나의 천연 비발생 변형을 포함한다.

[1780] 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 탄수화물 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탄수화물 모이어티는 올리고뉴클레오티드 사슬에 부착된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션될 수 있는 추가의 화학적 모이어티의 비제한적 예가 실시예 1에 예시되어 있다.

[1781] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 RNase H-매개된 넉다운을 통하여 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 표적 유전자 mRNA에의 결합 후 번역을 입체적으로 차단함으로써, 및/또는 mRNA 스플라이싱을 변경하거나 간섭함으로써 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 헥사뉴클레오티드 반복 확장을 포함한다.

[1782] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 안티센스 전사체 또는 유전자 및/또는 이의 발현 생성물 또는 유전자 생성물의 발현을 특이적으로 억제할 수 있는 안티센스 전사체 특이적 억제자 또는 에이전트이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO), 올리고뉴클레오티드, 이중 가닥 및 단일 가닥 siRNA를 포함하지만 이에 한정되지 않는 핵산(안티센스 화합물을 포함함)을 포함하며; 올리고뉴클레오티드는 안티센스 전사체 또는 유전자 및/또는 이의 발현 생성물 또는 유전자 생성물, 또는 반복 확장을 포함하는 전사체 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 활성 및/또는 수준을 증가시키는 유전자 또는 유전자 생성물, 또는 장애와 관련된 유전자 또는 유전자 생성물의 발현을 억제할 수 있는 압타머, 항체, 펩티드, 소분자 및/또는 다른 에이전트와 함께 공동 투여되거나 치료 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 유전자 생성물은 유전자로부터 전사된 RNA(예를 들어, mRNA 또는 프리-mRNA), RNA 전사체로부터 번역된 단백질 또는 포커스(focus)이다. RNA 전사체로부터 번역된 단백질은 디펩티드 반복 함유 단백질을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 이러한 단백질을 포함한다. 포커스는, 예를 들어, 하나 이상의 RNA-결합 단백질과 복합체화된 헥사뉴클레오티드 반복 확장-함유 영역을 포함하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 전사체 또는 이의 일부를 포함하는 복합체이다. 일부 실시 형태에서, 헥사뉴클레오티드 반복 확장을 포함하는 인트론은 프리-mRNA로부터 스플라이싱되고, 이것에 다양한 RNA-결합 단백질이 결합하여, 포커스(복수형: 포커스들)을 생성하며, 여기서 RNA-결합 단백질은 그의 정상 기능(들)으로부터 격리된다.

[1783] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 염기 서열(또는 이의 일부), 화학적 변형 패턴(또는 이의 일부), 구조적 요소 또는 이의 일부, 또는 포맷 또는 이의 일부(본원에 기술됨)를 갖는다.

[1784] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있으며, 염기 서열(또는 이의 일부), 화학적 변형 패턴(또는 이의 일부), 구조적 요소 또는 이의 일부, 또는 포맷 또는 이의 일부(본원에 기술됨)를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있는 제공된 올리고뉴클레오티드는 염기 서열(또는 이의 일부), 화학적 변형 패턴(또는 이의 일부), 본원에, 예를 들어 표 1A 또는 도면에 개시되거나, 또는 달리 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 포맷, 또는 본원에 기술된 구조적 요소 또는 포맷 또는 이의 일부를 갖는다.

[1785] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 표적은 mRNA가 아닌 RNA이다.

[1786] 일부 실시 형태에서, 기준 조건과 비교하여, 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 놀랄 만큼 효과적이

다. 일부 실시 형태에서, 원하는 생물학적 효과(예를 들어, 원하지 않는 mRNA, 단백질 등의 감소된 수준에 의해 측정되는 바와 같음)는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 또는 100배 넘게 향상될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변화는 기준 조건과 비교하여 원하는 mRNA 수준의 증가에 의해 측정된다. 일부 실시 형태에서, 변화는 기준 조건과 비교하여 원하지 않는 mRNA 수준의 감소에 의해 측정된다. 일부 실시 형태에서, 기준 조건은 올리고뉴클레오티드 처리의 부재이다. 일부 실시 형태에서, 기준 조건은 동일한 염기 서열 및 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 스테레오랜덤 조성물이다.

[1787] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 증가된 수준의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 하나 이상의 원소, 예를 들어 수소, 탄소, 질소 등의 하나 이상의 동위원소에 의해 표지된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 염기 변형, 당 변형 및/또는 뉴클레오티드간 연결 변형을 포함하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 풍부한 수준의 중수소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 위치에서 중수소(-^{1}H를 -^{2}H로 대체)로 표지된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 임의의 모이어티(예를 들어, 표적화 모이어티 등)의 하나 이상의 ^{1}H는 ^{2}H로 치환된다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 임의의 조성물 또는 방법에서 사용될 수 있다.

[1788] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드들을 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1789] 1) 전사체에서의 표적 서열에 상보성인 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드; 및

[1790] 2) 하나 이상의 변형 당 모이어티 및 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[1791] 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이는 공통 염기 서열로 지칭될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 동일 뉴클레오시드 변형 패턴, 예를 들어, 당 변형, 염기 변형 등을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 변형 패턴은 위치들 및 변형들의 조합으로 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 연결 패턴은 각각의 뉴클레오티드간 연결의 위치 및 유형(예를 들어, 포스페이트, 포스포로티오에이트, 치환 포스포로티오에이트 등)을 포함한다. 올리고뉴클레오티드의 백본 키랄 중심 패턴은 5'에서 3'으로 연결 인 입체화학(*Rp*/*Sp*)의 조합으로 표기될 수 있다. 상기 예시된 바와 같이, 비-키랄 연결의 위치는 예를 들어 백본 연결 패턴으로부터 얻어질 수 있다.

[1792] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 올리고뉴클레오티드의 스테레오랜덤 또는 라세미 제제는 전형적으로 임의의 키랄 보조제, 키랄 변형 시약 및/또는 키랄 촉매를 사용하지 않고서 뉴클레오티드 단량체들의 비-입체선택적 및/또는 저-입체선택적 커플링에 의해 제조된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 실질적 라세미(또는 키랄 비제어) 제조에서, 커플링 단계들은 향상된 입체선택성을 제공하도록 특이적으로 수행되는 것이 아니라는 점에서 모든 또는 대부분의 커플링 단계는 키랄 제어되지 않는다. 올리고뉴클레오티드들의 예시적인 실질적 라세미 제조로는 테트라에틸티우람 디술피드 또는 (TETD) 또는 3H-1,2-벤소디티올-3-온 1,1-디옥시드(BDTD)를 이용한 일반적으로 사용되는 포스포르아미다이트 올리고뉴클레오티드 합성으로부터의 포스파이트 트리에스테르의 황화를 통한 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드들의 제조(당 업계에 잘 알려진 공정)가 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제조는 실질적 라세미 올리고뉴클레오티드 조성물(또는 키랄 비제어 올리고뉴클레오티드 조성물)을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 하나의 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 두 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 세 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 네 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 다섯 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 각각의 커플링은 독립적으로 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 스테레오랜덤 또는 라세미 제제에서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 뉴클레오티

드간 연결은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 3개의 뉴클레오티드간 연결은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 4개의 뉴클레오티드간 연결은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 5개의 뉴클레오티드간 연결은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 60:40보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 70:30보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 80:20보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 90:10보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 91:9보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 92:8보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 93:7보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 94:6보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 95:5보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 96:4보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 97:3보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 98:2보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 부분입체 선택성은 약 99:1보다 더 적다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 커플링은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 두 커플링은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 세 커플링은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 네 커플링은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 다섯 커플링은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링은 독립적으로 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 뉴클레오티드간 연결은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 3개의 뉴클레오티드간 연결은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 4개의 뉴클레오티드간 연결은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 적어도 5개의 뉴클레오티드간 연결은 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 약 90:10보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다.

[1793] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결, 예컨대 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 올리고뉴클레오티드의 것은 90:10 이상의 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결, 예컨대 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 올리고뉴클레오티드의 것은 90:10 이상의 부분입체 선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 91:9 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 92:8 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 97:3 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 94:6 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 95:5 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 96:4 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 97:3 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 98:2 이상이다. 일부 실시 형태에서, 상기 선택성은 99:1 이상이다.

[1794] 입체제어 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 본원에서 또는 당업계에서 설명된 방법에 의해 제조된 것)는 의도된 입체제어(키랄 제어) 뉴클레오티드간 연결을 포함한다는 것의 확인, 및/또는 뉴클레오티드간 연결 또는 올리고뉴클레오티드 조성물의 부분입체 선택성의 결정은 다양한 적합한 기술을 이용하여 수행될 수 있다. 유용한 기술은, 비제한적 예로서 다음을 포함한다: NMR(예를 들어, 1D(1차원)) 및/또는 2D(2차원) ^{1}H-^{31}P HETCOR(heteronuclear correlation spectroscopy)), HPLC, RP-HPLC, 질량 분광법, LC-MS, 및/또는 입체특이적 뉴클레아제.

[1795] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 커플링 또는 연결의 부분입체 선택성은 동일하거나 비견되는 조건 하에서 이량체 형성의 부분입체 선택성을 통해 평가될 수 있으며, 여기서 이량체는 동일한 5'- 및 3'-뉴 클레오시드 및 뉴클레오티드간 연결을 갖는다.

[1796] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 갖는 것으로 정의되는 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어(및/또는 입체화학적 순수) 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1797] 1) 공통 염기 서열 및 길이;

[1798] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[1799] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴(상기 조성물은, 조성물 중 올리고뉴클레오티드의 적어도 약 10%가 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는다는 점에서 단일 올리고뉴클레오티드의 실질적으로 순수한 제제임).

[1800] 일부 실시 형태에서, 본 발명은, 조성물이 동일 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비해 단일 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은, 조성물이 동일 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비해, 다음을 공유하는 단일 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1801] 1) 공통 염기 서열 및 길이;

[1802] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[1803] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴.

[1804] 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드는 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 염기 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드는 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 뉴클레오시드 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 동일한 구조를 갖는다.

[1805] 일부 실시 형태에서, 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 당 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 염기 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 뉴클레오시드 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일하다.

[1806] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는, 이 올리고뉴클레오티드 유형의 것이 아닌 조성물에서의 올리고뉴클레오티드가 상기 올리고뉴클레오티드 유형의 제조 공정으로부터의, 일부의 경우 특정 정제 절차 후의 불순물이라는 점에서 올리고뉴클레오티드 유형의 실질적으로 순수한 제제이다.

[1807] 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 뉴클레오시드 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 당 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 염기 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 공통 백본 인 변형 패턴 및 및 공통 뉴클레오시드 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들은 동일하다.

[1808] 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 올리고뉴클레오티드는 공통 백본 인 변형 패턴을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은은 올리고뉴클레오티드 유형의 염기 서열이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물은 키랄 제어되고 개별 올리고뉴클레오티드 유형의 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드의 비-무작위 또는 제어된 수준을 함유하는 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 다음에 의해 규정된다:

[1809] 1) 염기 서열;

[1810] 2) 백본 연결 패턴;

[1811] 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및

[1812] 4) 백본 인 변형 패턴.

[1813] 상기에 나타내고 당업계에서 이해되는 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 올리고뉴클레오티드에서의 뉴클레오시드 잔기의(예를 들어, 당 및/또는 염기 성분의) 아이덴티티 및/또는 변형 상태

(표준 천연 발생 뉴클레오티드, 예컨대 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민 및 우라실과 비교하여)를 지칭하고/하거나 이러한 잔기의 혼성화 특성(즉, 특정 상보성 잔기와 혼성화하는 능력)을 지칭할 수 있다.

[1814] 일부 실시 형태에서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형은 다음에 의해 규정될 수 있다:

[1815] 1A) 염기 아이덴티티;

[1816] 1B) 염기 변형 패턴;

[1817] 1C) 당 변형 패턴;

[1818] 2) 백본 연결 패턴;

[1819] 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및

[1820] 4) 백본 인 변형 패턴

[1821] (여기서, 올리고뉴클레오티드는 비대칭 포맷을 가짐).

[1822] 따라서, 일부 실시 형태에서, 특정 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일한 염기를 공유할 수 있으며, 그의 염기 변형 및/또는 당 변형의 패턴이 상이하다. 일부 실시 형태에서, 특정 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일한 염기 및 염기 변형 패턴(예를 들어, 염기 변형 부재를 포함함)을 공유할 수 있으며, 당 변형 패턴이 상이하다.

[1823] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 순도는 그의 제조 공정에서의 각각의 커플링 단계의 입체선택성에 의해 제어될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 60%의 입체선택성(예를 들어, 부분입체 선택성)을 갖는다(커플링 단계로부터 형성된 새로운 뉴클레오티드간 연결의 60%가 의도된 입체화학을 갖는다). 이러한 커플링 단계 후, 형성된 새로운 뉴클레오티드간 연결은 60%의 순도를 갖는다고 할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 60%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 70%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 80%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 85%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 90%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 91%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 92%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 93%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 94%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 95%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 96%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 97%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 98%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 99%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 적어도 99.5%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 단계는 사실상 100%의 입체선택성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 분석 방법(예를 들어, NMR, HPLC 등)에 의하면 커플링 단계로부터의 모든 검출가능한 생성물이 의도된 입체선택성을 갖는다는 점에서 사실상 100%의 입체선택성을 갖는다.

[1824] 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 제어(및/또는 입체화학적 순수) 제제는 하나 이상의 변형 백본 연결, 염기 및/또는 당을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 것이다.

[1825] 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 1개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 2개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 3개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 4개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 5개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 6개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 7개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 8개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 9개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 10개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 1개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 2개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 3개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 4개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 5개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 6개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 7개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 8개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 9개이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상은 적어도 10개이다.

[1826] 당업자가 이해하는 바와 같이, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물 및 방법은 당업자에게 알려진 다양한 용도를 갖는다. 제공된 조성물, 및 이의 특성 및 용도를 평가하는 방법은 또한 당업자에게 널리 공지되고 당업자에 의해 실시된다. 예시적인 특성, 용도 및/또는 방법은 WO/2014/012081 및 WO/2015/107425에 기술된 것들을 포함하

지만 이에 한정되지 않는다.

[1827] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어 올리고뉴클레오티드 및/또는 이의 조성물은 표적(예를 들어, 표적 유전자)의 활성 및/또는 기능을 조절할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 하나 이상의 유전자 생성물(예를 들어, RNA 및/또는 단백질 생성물)의 발현 및/또는 활성을 변경시키고자 하는 것과 관련된 유전자이다. 많은 실시 형태에서, 표적 유전자는 억제되도록 의도된다. 따라서, 본원에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드가 특정 표적 유전자에 작용하는 경우, 올리고뉴클레오티드가 부재할 때와 비교하여 본 올리고뉴클레오티드가 존재할 때 그 유전자의 하나 이상의 유전자 생성물의 존재 및/또는 활성이 변경된다.

[1828] 일부 실시 형태에서, 표적은 하나 이상의 생성물(예를 들어, RNA 및/또는 단백질 생성물)의 발현 및/또는 활성을 변경시키고자 하는 것과 관련된 특정 대립유전자(예를 들어, 병리학적 대립유전자)이다. 많은 실시 형태에서, 표적 대립유전자는 이의 존재 및/또는 발현이 하나 이상의 질환 및/또는 병태, 예를 들어 장애의 존재, 발생 및/또는 중증도와 관련이 있는 것이다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시 형태에서, 표적 대립유전자는 하나 이상의 유전자 생성물의 수준 및/또는 활성의 변경이 질환 및/또는 병태의 하나 이상의 측면의 개선(예를 들어, 발병 지연, 중증도 감소, 다른 치료법에 대한 반응성 등)과 상관되는 것이다. 이러한 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 및 이의 방법은 비-병리학적 대립유전자, 예를 들어, 하나 이상의 덜 연관된/연관되지 않은 대립유전자(들)에 비하여 병리학적 대립유전자를 우선적으로 또는 특이적으로 표적화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자의 병리학적 대립유전자는 돌연변이를 포함한다.

[1829] 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 본원에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드가 결합하는 서열이다. 많은 실시 형태에서, 표적 서열은 제공된 올리고뉴클레오티드의 서열, 또는 그 안의 연속적인 잔기와 동일하거나 또는 그에 대한 정확한 상보체이다(예를 들어, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 서열과 동일하거나 표적 서열의 정확한 상보체인 표적-결합 서열을 포함한다). 일부 실시 형태에서, 적은 수의 차이/미스 매치가 올리고뉴클레오티드(그의 관련 부분)와 그의 표적 서열 사이에 허용된다. 많은 실시 형태에서, 표적 서열은 표적 유전자 내에 존재한다. 많은 실시 형태에서, 표적 서열은 표적 유전자로부터 생성된 전사체(예를 들어, mRNA 및/또는 프리-mRNA) 내에 존재한다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 하나 이상의 대립유전자 부위(즉, 대립유전자 변이가 발생하는 표적 유전자 내의 위치)를 포함한다. 이러한 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 다른 대립유전자에 비해 우선적으로 또는 특이적으로 하나의 대립유전자에 결합한다.

[1830] 일부 실시 형태에서, 표적-결합 서열은 하나의 대립유전자의 표적 서열과 동일하거나 또는 그의 정확한 상보체이다. 일부 실시 형태에서, 표적-결합 서열은 하나의 대립유전자의 표적 서열과 동일하다. 일부 실시 형태에서, 표적-결합 서열은 하나의 대립유전자의 표적 서열의 정확한 상보체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 질환-관련 대립유전자에 우선적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 질환-관련 대립유전자에 우선적으로 결합하고, 질환-관련 대립유전자의 표적 서열과 동일하며 다른 대립유전자(들)와는 동일하지 않거나 또는 그의 정확한 상보체인 표적-결합 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드(또는 이의 표적-결합 서열 부분)는 표적 서열의 특정 대립유전자 버전과 동일하거나 또는 그의 정확한 상보체인 서열을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 특정 대립유전자의 서열이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드(또는 이의 표적-결합 서열 부분)는 질환-관련 대립유전자의 대립유전자 부위와 동일하거나 또는 그의 정확한 상보체인 서열을 갖는다.

[1831] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 몇몇 상이한 유전자 표적 중 임의의 것을 표적화하도록 설계된 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1832] 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, Malat1, C9orf72, PNPLA3, APOC3 및 적어도 4가지의 다른 유전자 표적(이들 전부는 표적 특이성을 위하여 상이한 염기 서열들의 사용을 필요로 하는 서로 다른 별개의 유전자 표적임)을 표적화하도록 설계된 비대칭 포맷을 갖는 것들이 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1833] 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성과 관련된 서열 및 데이터가 본원에 개시되어 있다.

[1834] 예로서 다음의 임의의 다양한 상이한 유전자를 표적화하는 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다: C9orf72, Malat1, APOC3, 및 PNPLA3. 이들 올리고 뉴클레오티드의 다양한 것이 본원에(예를 들어, 표 1에) 기술되어 있고, 이들 올리고뉴클레오티드 중 다수의 활성이 (예를 들어, 실시예 및 본원의 다른 곳에) 예시되어 있다.

[1835] 비제한적 예로서, Malat1을 표적화하는 특정 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1836] 일부 실시 형태에서, Malat1은 MALAT1, HCN, LINC00047, MALAT-1, NCRNA00047, NEAT2, PRO2853, mascRNA, 전이 관련 폐 선암종 전사체 1(단백질 비-코딩), 또는 전이 관련 폐 선암종 전사체 1; 또는 Human Entrez 378938로도 공지된 유전자 또는 이의 유전자 생성물(전사체 또는 단백질을 포함하지만, 이에 한정되지 않음)이다.

[1837] Malat1의 수준, 활성 및/또는 발현의 증가 또는 Malat1의 돌연변이는 폐암, 췌장암 및 자궁 경부암을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 유형의 암과 관련이 있다.

[1838] Malat1을 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다: 8097, WV-8098, WV-8099, WV-8100, WV-8101, WV-8102, WV-8109, WV-8552, WV-8553, WV-8554, WV-8555, WV-8556, WV-8557, WV-8570, WV-8571, WV-8572, WV-8573, WV-8574, WV-8575, WV-8576, WV-8577, WV-8578, WV-8579, WV-8580, WV-8581, WV-8582, WV-8583, WV-8584, WV-8585, WV-8586, WV-8587, WV-8588, WV-8589, WV-8590, WV-8591, WV-8592, WV-8593, WV-9058, WV-9059, WV-9060, WV-9061, WV-9696, WV-9697, WV-9698, WV-11114, WV-11533, WV-12110, WV-12111, WV-12112, WV-12113, WV-12114, WV-12503, WV-12504, WV-12505, WV-13303, WV-13304, WV-13809, WV-14087, WV-14349, WV-14556, WV-14557, WV-14558, WV-14559, WV-14560, WV-14561, WV-14562, WV-14563, WV-14564, WV-14733, WV-14734, WV-14735, WV-14736, WV-14737, WV-14771, WV-15310, WV-15311, WV-15312, WV-15313, WV-15314, WV-15315, WV-15316, WV-15317, WV-15318, WV-15319, WV-15320, WV-15321, WV-15351, WV-15352, WV-15353, WV-15354, WV-15355, WV-15356, WV-15357, WV-15358, WV-15359, WV-15360, WV-15361, WV-15362, WV-15363, WV-15364, WV-15365, WV-15562, WV-15563, WV-15863, WV-15864, 및 WV-15887. 이들 올리고뉴클레오티드는 표 1B에 기술되어 있다.

[1839] 비제한적 예로서, C9orf72를 표적화하는 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1840] 일부 실시 형태에서, C9orf72(chromosome 9 open reading frame 72)는 다음의 것으로도 표기되는 유전자 또는 이의 유전자 생성물이다: C9, ALSFTD, FTDALS, FTDALS1, DENNL72; 외부 ID: MGI: 1920455 HomoloGene: 10137 GeneCards: 또한 비공식적으로 C9로 표기됨. 오르토로그: 종: 인간 Entrez: 203228; Ensembl: ENSG00000147894; UniProt: Q96LT7; RefSeq (mRNA): NM_145005 NM_001256054 NM_018325; RefSeq(단백질): NP_001242983 NP_060795 NP_659442; 위치(UCSC): Chr 9: 27.55 - 27.57 Mb; 종: 마우스 Entrez: 73205; Ensembl: ENSMUSG00000028300; UniProt: Q6DFW0; RefSeq (mRNA): NM_001081343; RefSeq(단백질): NP_00107481; 위치(UCSC): Chr 4: 35.19 ~ 35.23 Mb. C9orf72를 코딩하는 뉴클레오티드는, 제한 없이, GENBANK 등록 번호 NM_001256054.1; GENBANK 등록 번호 NT_008413.18; GENBANK 등록 번호 BQ068108.1; GENBANK 등록 번호 NM_018325.3; GENBANK 등록 번호 DN993522.1; GENBANK 등록 번호 NM_145005.5; GENBANK 등록 번호 DB079375.1; GENBANK 등록 번호 BU194591.1; 서열 식별자 4141_014_A 5; 서열 식별자 4008_73_A; 및 GENBANK 등록 번호 NT_008413.18을 포함한다. 보고된 바에 따르면, C9orf72는 54328 Da의 분자 질량을 갖는 481개 아미노산 단백질이며, 이는 유비퀴틴화 및 인산화의 번역 후 변형을 겪을 수 있다. 보고된 바에 따르면, C9orf72의 발현 수준은 중추 신경계에서 가장 높을 수 있고, 그 단백질은 뉴런의 세포질 및 시냅스전 말단에 국소화된다. 보고에 따르면, C9orf72는 엔도솜 및 리소좀 트래피킹(trafficking) 조절에서 그 역할을 하며, 자가포식 및 식작용에 의한 수송에 관여하는 RAB 단백질과 상호작용하는 것으로 나타났다. 보고에 따르면, C9orf72는 초기 엔도솜 트래피킹을 매개하는 GTPase인 RAB5를 활성화시킨다. 보고에 따르면, C9orf72의 돌연변이는 ALS 및 FTD와 관련이 있다. 문헌[DeJesus-Hernandez et al. 2011 Neuron 72: 245-256]; 문헌[Renton et al. 2011 Neuron 72: 257-268]; 및 문헌[Itzcovich et al. 2016. Neurobiol. Aging. Volume 40, Pages 192.e13-192.e15]. 보고에 따르면, C9orf72 돌연변이, 예를 들어 C9orf72에서의 헥사뉴클레오티드 반복 확장(예를 들어, (GGGGCC)n)은 신경계 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에 존재할 수 있다.

[1841] C9orf72의 다양한 대안적인 전사체는 V3, V2 및 V1을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전사체 V3 및 V1은 확장된 헥사뉴클레오티드 반복체를 포함하는 돌연변이 전사체이다. 일부 실시 형태에서, V3은 질환-관련 돌연변이를 포함하는 주요 C9orf72 전사체이다. 일부 실시 형태에서, 보고에 따르면, V1은 매우 낮은 수준(전체 전사체의 약 1%)으로 전사되고, 헥사뉴클레오티드 반복 확장을 포함하는 전사체의 수준 또는 V3 전사체에 대한 분석법에서 검출된 전사체의 수준에 유의하게 기여하지 않는다. 일부 실시 형태에서, V2 전사체는 야생형이고, 질환-관련 돌연변이(예를 들어, 헥사뉴클레오티드 반복 확장)를 포함하지 않는다.

[1842] 일부 실시 형태에서, C9orf72-관련 장애는 비정상적인, 이 유전자의 발현, 및/또는 유전자 생성물(예를 들어, 전사체, 단백질 등)(반복 확장을 함유하는 전사체 또는 이의 유전자 생성물을 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 활성 및/또는 수준과 관련되거나 그에 의해 야기되는 장애 또는 질환이다. 관련 장애의 예는 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전두측두엽 치매(FTD), 피질 기저핵 변성 증후군(CBD), 비정형 파킨슨 증후군, 올리브교뇌소뇌 변

성(OPCD), 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근위축증(PMA), 헌팅턴병(HD) 표현형 모사(phenocopy), 알츠하이머병(AD), 양극성 장애, 조현병 또는 기타 비-운동 장애를 포함한다. 문헌[Cooper-Knock et al. 2015 Neurother. 12: 326-339]; 문헌[Souza et al. Arq. Neuropsiquiatr. 2015 Mar; 73(3):246-56].

[1843] C9orf72를 표적화하는, 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드는, 비제한적 예로서 다음을 포함한다: WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012, WV-8115, WV-8116, WV-8118, WV-8119, WV-8120, WV-8121, WV-8123, WV-8124, WV-8125, WV-8126, WV-8127, WV-8128, WV-8129, WV-8314, WV-8452, WV-8453, WV-8454, WV-8455, WV-8456, WV-8466, WV-8467, WV-8468, WV-8469, WV-8470, WV-8471, WV-8472, WV-8473, WV-8474, WV-8475, WV-8476, WV-8547, WV-8548, WV-8549, WV-8550, WV-8551, WV-8568, WV-8569, WV-8594, WV-8595, WV-8691, WV-8692, WV-8693, WV-8694, WV-8695, WV-8696, WV-9062, WV-9063, WV-9285, WV-9286, WV-9380, WV-9381, WV-9394, WV-9395, WV-9396, WV-9397, WV-9398, WV-9399, WV-9421, WV-9421, WV-9486, WV-9487, WV-9488, WV-9489, WV-9490, WV-9491, WV-9492, WV-9494, WV-9505, WV-9506, WV-9507, WV-9508, WV-9509, WV-9510, WV-12581, WV-12582, WV-12583, WV-13305, WV-13306, WV-13307, WV-13308, WV-13309, WV-13310, WV-13311, WV-13312, WV-13313, WV-13803, WV-13804, WV-13805, WV-14552, WV-14553, WV-14554, WV-14555, WV-14758, WV-14772, WV-15049, WV-15050, 및 WV-15051. 이들 올리고뉴클레오티드는 표 1A에 기술되어 있다.

[1844] 비제한적 예로서, PNPLA3을 표적화하는 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1845] 일부 실시 형태에서, PNPLA3은 다음의 것으로도 공지된 유전자, 또는 이의 유전자 생성물(전사체 또는 단백질을 포함하지만, 이에 한정되지 않음)이다: PNPLA3, 아디포누트린(adiponutrin), ADPN, C22orf20, 아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라아제 또는 칼슘-비의존성 포스포리파아제 A2-엡실론, iPLA(2)엡실론, 파타틴-유사(patatin-like) 포스포리파아제 도메인-함유 3; 외부 ID: MGI: 2151796; HomoloGene: 11883; GeneCards: PNPLA3; 종; 인간: Entrez; 80339; Ensembl; ENSG00000100344; UniProt; Q9NST1; RefSeq(mRNA); NM_025225; RefSeq(단백질); NP_079501; 위치(UCSC); Chr 22: 43.92 ~ 43.96 Mb; 종; 마우스: Entrez; 116939; Ensembl; ENSMUSG00000041653; UniProt; Q91WW7; RefSeq(mRNA); NM_054088; RefSeq(단백질); NP_473429.2 NP_473429; Location (UCSC); Chr 15: 84.17 ~ 84.19 Mb. 보고에 따르면, 아디포누트린(ADPN), 아실글리세롤 O-아실트랜스퍼라아제 또는 칼슘-비의존성 포스포리파아제 A2-엡실론(iPLA(2)엡실론)으로도 공지된 파타틴-유사 포스포리파아제 도메인-함유 단백질 3(PNPLA3)은 인간에 있어서 PNPLA3 유전자에 의해 코딩되는 효소이다. PNPLA3은 파타틴-유사 포스포리파아제 패밀리에 속하는 481개 아미노산의 단백질을 코딩한다. 보고에 따르면, 이 패밀리의 전구체인 파타틴은 감자 괴경의 주요 단백질이며 비특이적 지질 아실 히드롤라아제 활성을 갖는다. 보고에 따르면, PNPLA3(파타틴-유사 포스포리파아제 도메인 함유 3)의 변이체(I148M)는 간 지방 수준의 증가 및 간 염증과 강하게 연관되었다. PNPLA3-1148M의 마커는 SNP rs738409이며, 또 다른 SNP인 rs738408은 침묵 돌연변이이며 2bp 떨어져 있다. 보고에 따르면, PNPLA3-I148M과 간 지방 함량 사이의 연관성은 BMI, 당뇨병 상태, 에탄올 사용 및 전 세계 및 지역 조상에 대하여 조정한 후에도 매우 유의하게 유지되었으며, 세 민족 집단 모두에서 간 TG 함량의 현저한 증가와 관련이 있었다. 보고에 따르면, PNPLA3-I148M 대립유전자의 빈도는 세 민족 집단에서 NAFLD의 상대적 유병률을 반영하였으며; 가장 높은 빈도는 히스패닉(0.49)이었으며, 유럽계 미국인(0.23)과 아프리카계 미국인(0.17)에서 더 낮은 빈도가 관찰되었다. 문헌[Collins et al. 2003 Genome Res. 13 (1): 27-36]; 문헌[Collins et al. 2005 Genome Biol. 5 (10): R84]; 문헌[Dunham et al. 1999 Nature. 402 (6761): 489-95]; 문헌[Gerhard et al. 2004 Genome Res. 14 (10B): 2121-7]; 문헌[Jenkins et al. 2005 J. Biol. Chem. 279 (47): 48968-75]; 문헌[Kienesberger et al. 2009 J. Lipid Res. 50 Suppl.: S63-8]; 문헌[Lake et al. 2006 J. Lipid Res. 46 (11): 2477-87]; 문헌[Liu et al. 2004 J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 (6): 2684-9]; 문헌[Strausberg et al. 2003 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26): 16899-903]; 문헌[Wilson et al. 2006 J Lipid Res. 47 (9): 1940-9].

[1846] 일부 실시 형태에서, PNPLA3의 돌연변이는 질환 또는 장애와 관련되거나 연관된다.

[1847] 일부 실시 형태에서, PNPLA3-관련 장애는 PNPLA3 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 비정상적이거나 과도한 활성, 수준 및/또는 발현 또는 비정상적인 조직 또는 세포간 또는 세포내 분포와 관련되고/되거나, 이에 의해 야기되고/되거나, 이와 연관된 장애이다. PNPLA3-관련 장애의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 간질환, 지방간(예를 들어, 간에서의 지방 축적, 또는 정상보다 높은 간지방의 증가 또는 정상보다 높은 간지방), 간 지방증(예를 들어, 단순 지방간), 지방간염, 간염, 비알코올성 지방간 질환(예를 들어, NAFLD), 및/또는 간질환과 관련된 또는 간질환에 대하여 이차성인 하나 이상의 질환 및/또는 하나 이상의 증상 또는 병태(염증, 간세포의 파괴(예를 들어 간세포 괴사), 간 반흔(예를 들어 섬유증), 비가역성의 진행된 간 반흔(예를 들어 간경변), 인슐린

저항성, 당뇨병, 이상 지질 혈증, 헤지호그(Hh) 신호전달 경로에서의 단백질 활성 증가, 피로, 허약, 오심, 복통, 지주상 혈관, 황달, 가려움증, 부종, 복수, 정신 착란, 비만, 간세포 암종을 포함함).

[1848] 일부 실시 형태에서, PNPLA3-관련 장애의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 고지혈증, 제I형 당뇨병, 제II형 진성 당뇨병, 특발성 제I형 당뇨병(제Ib형), 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 조기 발병 제2형 당뇨병(EOD), 소아 발병 비정형 당뇨병(YOAD), 소아의 성숙기 발병 당뇨병(MODY), 영양 실조 관련 당뇨병, 임신성 당뇨병, 관상 동맥 심장 질환, 허혈성 뇌졸중, 혈관 성형술 후 재협착, 말초 혈관 질환, 간헐 파행, 심근 경색, 이상 지질혈증, 식후 지방혈증, 내당 장애(IGT)의 병태, 공복 혈당 장애의 병태, 대사성 산증, 케토시스, 관절염, 비만, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 좌심실 비대, 말초 동맥 질환, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병증, 사구체 경화증, 만성 신부전, 당뇨병성 신경병증, 대사 증후군, 증후군 X, 월경전 증후군, 협심증, 혈전증, 아테롬성 경화증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고트리글리세리드혈증, 인슐린 저항성, 포도당 대사 장애, 발기 부전, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피세포 기능 이상 및 혈관 탄성 장애, 고 아포 B 지단백혈증, 알츠하이머병, 조현병, 인지 장애, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병 및 과민성 대장 증후군, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD).

[1849] 일부 실시 형태에서, PNPLA3-관련 장애의 비제한적 예는 지방간, 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증이 동반된 비알코올성 지방간염, 간경변이 동반된 비알코올성 지방간염 또는 간경변 및 간세포 암종이 동반된 비알코올성 지방간염을 포함한다.

[1850] PNPLA3을 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다: WV-8043, WV-8044, WV-8045, WV-8046, WV-8047, WV-8048, WV-8083, WV-8132, WV-8246, WV-8248, WV-8250, WV-8257, WV-8259, WV-8560, WV-8562, WV-8563, WV-8564, WV-8565, WV-8567, WV-8596, WV-8597, WV-8600, WV-8601, WV-8602, WV-8605, WV-8606, WV-8609, WV-8620, WV-8621, WV-8624, WV-8625, WV-8628, WV-8689, WV-8690, WV-8697, WV-8844, WV-8845, WV-8846, WV-8847, WV-8848, WV-8849, WV-8850, WV-8851, WV-8852, WV-8853, WV-8854, WV-8855, WV-8856, WV-8857, WV-8858, WV-8859, WV-8860, WV-9441, WV-9442, WV-9443, WV-9444, WV-9445, WV-9860, WV-9861, WV-9862, WV-9868, WV-9869, WV-9870, WV-9891, WV-9892, WV-9893, WV-9894, WV-9895, WV-9896, WV-10249, WV-10250, WV-10251, WV-10252, WV-10253, WV-10254, WV-11958, WV-11960, WV-11962, WV-12099, WV-12101, WV-12103, WV-12105, WV-12107, 및 WV-12109. 이들 올리고뉴클레오티드는 표 1C에 기술되어 있다.

[1851] 비제한적 예로서, APOC3을 표적화하는 올리고뉴클레오티드가 설계, 구축 및/또는 시험되었다.

[1852] 일부 실시 형태에서, APOC3은 다음의 것으로도 공지된 유전자, 또는 이의 유전자 생성물(전사체 또는 단백질을 포함하지만, 이에 한정되지 않음)이다: APOCIII, ApocIII, HALP2, 아포지단백 C3; OMIM: 107720; MGI: 88055; HomoloGene: 81615; 또는 GeneCards: 345; 또는 인간 APOC3: Entrez 345; Ensembl: ENSG00000110245; UniProt: P02656; RefSeq(mRNA): NM_000040; RefSeq(단백질): NP_000031.1; 위치(UCSC): Chr 11: 116.83 ~ 116.83 Mb; 마우스 Entrez 11814; Ensembl: ENSMUSG00000032081; UniProt: P33622; RefSeq(mRNA): NM_023114 NM_001289755 NM_001289756 NM_001289833; RefSeq(단백질): NP_001276685.1 NP_075603.1; 위치(UCSC): Chr 9: 46.23 ~ 46.24 Mb. 보고에 따르면, APOC3은 지단백질 리파아제 및 간 리파아제를 억제하며; 트리글리세리드-풍부 입자의 간 흡수를 억제하는 것으로 보고되어 있다. 보고에 따르면, APOC3 수준의 증가는 고트리글리세리드혈증의 발생을 유도한다. 보고에 따르면, 과학 논문에는 지질-풍부 조건 하에서 간세포로부터의 트리글리세리드-풍부 VLDL 입자의 조립 및 분비를 촉진시키는 데 있어서의 APOC3의 세포내 역할이 제안되어 있다. 그러나, 보고에 따르면, 인간 APOC3 코딩 서열, 즉 Ala23Thr 및 Lys58Glu에서의 2개의 천연 발생 점 돌연변이는 간세포로부터의 트리글리세리드-풍부 VLDL 입자의 세포내 조립 및 분비를 무효화한다. 보고에 따르면, 2개의 신규한 감수성 일배체형(구체적으로, P2-S2-X1 및 P1-S2-X1)이 염색체 11q23 상의 ApoAI-CIII-AIV 유전자 클러스터에서 발견되었으며; 보고에 따르면, 이들은 비-인슐린성 진성 당뇨병뿐만 아니라 정상에서의 관상 동맥 심장 질환의 대략 3배 더 높은 위험을 제공한다. APOC3은 트리글리세리드 풍부 입자의 이화 작용을 지연시킨다. 유전자 변형 연구에서 발견된 APOC3의 상승은 환자에게 비알코올성 지방간 질환을 유발할 수 있다. 보고에 따르면, APOC3 발현은 아테롬성 경화증 또는 이상 지질 혈증, 상승된 트리글리세리드 수준, 상승된 콜레스테롤 수준, 상승된 유리 지방산 및 당뇨병을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 장애에 관여되었다. 문헌[Vaith et al. 1978 Biochimica et Biophysica Acta. 541 (2): 234-40]; 문헌[Nicolardi et al. 2013 Journal of Proteome Research. 12 (5): 2260-8]; 문헌[Mendivil et al. 2010 Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology. 30 (2): 239-45]; 문헌[Sundaram et al. 2010 Journal of Lipid Research. 51 (1): 150-161]; 문헌[Sundaram et al. 2010 Journal of Lipid Research. 51 (6): 1524-1534]; 문헌[Qin et al. Aug 2011 The Journal of

Biological Chemistry. 286 (31): 27769-27780]; 문헌[Singh et al. Nov 2008 International Journal of Cardiology. 130 (3): e93-5]; 문헌[Singh et al. Jun 2007 Diabetes & Vascular Disease Research. 4 (2): 124-29].

[1853] 일부 실시 형태에서, APOC3의 돌연변이는 질환 또는 장애와 관련되거나 연관된다.

[1854] 일부 실시 형태에서, APOC3-관련 장애는 APOC3 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 비정상적이거나 과도한 활성, 수준 및/또는 발현, 이의 유해한 돌연변이, 또는 비정상적인 조직 또는 세포간 또는 세포내 분포와 관련되고/되거나, 이에 의해 야기되고/되거나, 이와 연관된 장애이다. 일부 실시 형태에서, APOC3-관련 장애의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 심장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 이상 지질 혈증, 트리글리세리드 수준 상승(고트리글리세리드혈증), 콜레스테롤 수준 상승(고콜레스테롤혈증), 심혈관 질환, 대사 증후군, 비만 및 당뇨병, 조기 만성 심장 질환(CHD), 발진 황색종, 간비장비대, 췌장염, 동맥류, 협심증, 부정맥, 아테롬성 동맥 경화증, 뇌혈관 질환(뇌졸중), 고혈압 및 고지혈증. 일부 실시 형태에서, APOC3-관련 장애의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 고지혈증, 제I형 당뇨병, 제II형 진성 당뇨병, 특발성 제I형 당뇨병(제Ib형), 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 조기 발병 제2형 당뇨병(EOD), 소아 발병 비정형 당뇨병(YOAD), 소아의 성숙기 발병 당뇨병(MODY), 영양 실조 관련 당뇨병, 임신성 당뇨병, 관상 동맥 심장 질환, 허혈성 뇌졸중, 혈관 성형술 후 재협착, 말초 혈관 질환, 간헐 파행, 심근 경색, 이상 지질 혈증, 식후 지방혈증, 내당 장애(IGT)의 병태, 공복 혈당 장애의 병태, 대사성 산증, 케토시스, 관절염, 비만, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 좌심실 비대, 말초 동맥 질환, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병증, 사구체 경화증, 만성 신부전, 당뇨병성 신경병증, 대사 증후군, 증후군 X, 월경전 증후군, 협심증, 혈전증, 아테롬성 경화증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고트리글리세리드혈증, 인슐린 저항성, 포도당 대사 장애, 발기 부전, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피세포 기능 이상 및 혈관 탄성 장애, 고 아포 B 지단백혈증, 알츠하이머병, 조현병, 인지 장애, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병 및 과민성 대장 증후군, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 문맥 고혈압, 간 단백질 합성 능력, 고빌리루빈혈증 또는 뇌병증, 지방간, 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증이 동반된 비알코올성 지방간염, 간경변이 동반된 비알코올성 지방간염, 또는 간경변 및 간세포 암종이 동반된 비알코올성 지방간염.

[1855] 일부 실시 형태에서, APOC3-관련 장애의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 고지혈증, 제I형 당뇨병, 제II형 진성 당뇨병, 특발성 제I형 당뇨병(제Ib형), 성인 잠복성 자가면역 당뇨병(LADA), 조기 발병 제2형 당뇨병(EOD), 소아 발병 비정형 당뇨병(YOAD), 소아의 성숙기 발병 당뇨병(MODY), 영양 실조 관련 당뇨병, 임신성 당뇨병, 관상 동맥 심장 질환, 허혈성 뇌졸중, 혈관 성형술 후 재협착, 말초 혈관 질환, 간헐 파행, 심근 경색, 이상 지질 혈증, 식후 지방혈증, 내당 장애(IGT)의 병태, 공복 혈당 장애의 병태, 대사성 산증, 케토시스, 관절염, 비만, 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 좌심실 비대, 말초 동맥 질환, 당뇨병성 망막증, 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 신장병증, 사구체 경화증, 만성 신부전, 당뇨병성 신경병증, 대사 증후군, 증후군 X, 월경전 증후군, 협심증, 혈전증, 아테롬성 경화증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 혈관 재협착, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고트리글리세리드혈증, 인슐린 저항성, 포도당 대사 장애, 발기 부전, 피부 및 결합 조직 장애, 족부 궤양 및 궤양성 대장염, 내피세포 기능 이상 및 혈관 탄성 장애, 고 아포 B 지단백혈증, 알츠하이머병, 조현병, 인지 장애, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병 및 과민성 대장 증후군, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD).

[1856] 일부 실시 형태에서, APOC3-관련 장애의 비제한적 예는 지방간, 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 섬유증이 동반된 비알코올성 지방간염, 간경변이 동반된 비알코올성 지방간염 또는 간경변 및 간세포 암종이 동반된 비알코올성 지방간염을 포함한다.

[1857] APOC3을 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 비제한적인 예로서 다음을 포함한다: WV-8610, WV-8611, WV-8612, WV-8613, WV-8614, WV-8615, WV-8616, WV-8617, WV-8618, WV-8619, WV-8629, WV-8632, WV-8637, WV-8638, WV-8639, WV-8640, WV-8645, WV-8646, WV-8647, WV-8648, WV-8653, WV-8654, WV-8655, WV-8656, WV-8661, WV-8662, WV-8663, WV-8664, WV-8665, WV-8666, WV-8667, WV-8668, WV-8669, WV-8670, WV-8671, WV-8672, WV-8673, WV-8674, WV-8675, WV-8676, WV-8677, WV-8678, WV-8679, WV-8680, WV-8681, WV-8682, WV-8683, WV-8684, WV-8685, WV-8686, WV-8687, WV-8688, WV-9526, WV-9527, WV-9528, WV-9529, WV-9530, WV-9531, WV-9532, WV-9533, WV-9590, WV-9591, WV-9592, WV-9593, WV-9871, WV-9872, WV-9873, WV-9874, WV-9885, WV-9886, WV-9887, WV-9888, WV-10243, WV-10244, WV-10245, WV-10246, WV-12947, WV-12948, WV-12949, WV-12950, WV-12951, WV-12952, WV-12953, WV-12954, WV-12955, WV-12956, WV-12957, WV-12958, WV-12959, WV-12960, WV-12961, WV-12962, WV-12963, WV-12964, WV-12965, WV-12966, WV-12967, WV-12968, WV-12969, WV-

12970, WV-12971, WV-12972, WV-12973, WV-12974, WV-12975, WV-12976, WV-12977, WV-12978, WV-12979, WV-12980, WV-12981, WV-12982, WV-12983, WV-12984, WV-12985, WV-12986, WV-12987, WV-12988, WV-12989, WV-12990, WV-12991, WV-12992, WV-12993, WV-12994, WV-12995, WV-12996, WV-12997, WV-12998, WV-12999, WV-13000, WV-13001, WV-13002, WV-13003, WV-13004, WV-13005, WV-13006, WV-13007, 및 WV-13008. 이들 올리고뉴클레오티드는 표 1D에 기술되어 있다.

[1858] 올리고뉴클레오티드는 또한 Malat1, C9orf72, PNPLA3 또는 APOC3가 아닌 적어도 4가지의 상이한 유전자 표적 각각을 표적화하도록 설계되었으며, 이는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성을 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다(데이터는 나타내지 않음).

[1859] 따라서, 다양한 상이한 염기 서열을 갖고, 다양한 상이한 질환과 관련된 다양한 상이한 표적을 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 설계, 구축 및/또는 시험하였다.

[1860] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 반복 확장을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 임의의 염기 서열, 또는 이의 일부를 포함할 수 있으며, 여기서, 일부는 적어도 15개의 연접 염기의 스팬, 또는 1~5개의 미스매치를 갖는 적어도 15개의 연접 염기의 스팬이다.

[1861] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 전사체 표적이 전사체-특이적 넉다운을 매개하기에 충분한 길이 및 아이덴티티를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 전사체 표적 서열의 일부에 상보적이다.

[1862] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 표적 전사체의 염기 서열과 상보적이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "표적 전사체 서열", "표적 서열", "표적 유전자" 등은 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자(일차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 포함함)의 뉴클레오티드 서열의 연접 부분을 지칭한다.

[1863] 본원에서 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"이라는 용어는 이들의 사용의 맥락에서 이해되는 바와 같이 올리고뉴클레오티드와 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련하여 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 최대로 정렬될 때, 올리고뉴클레오티드의 각 염기가 표적 가닥 상의 순차적 염기와 염기쌍을 형성할 수 있는 경우 표적 서열의 염기 서열과 상보적이다. 비제한적 예로서, 표적 서열이 예를 들어 5'-GCAUAGCGAGCGAGGGAAAAC-3'의 염기 서열을 갖는 경우, 5'GUUUUCCCUCGCUCGCUAUGC-3'의 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드가 이러한 표적 서열에 상보적이거나 완전히 상보적이다. 물론, T를 U로 치환하거나 그 반대의 경우도 상보성의 양을 변경시키지 않는다는 것이 주목된다.

[1864] 본원에서 사용되는 바와 같이, 표적 서열에 "실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오티드는 대체로 또는 대부분 상보적이지만 100% 상보적인 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 실질적으로 상보적인 서열(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)은 표적 서열에 100% 상보적인 서열과 1, 2, 3, 4 또는 5개의 미스매치를 갖는다.

[1865] 본 발명은 표 1 및 다른 곳에서 다양한 올리고뉴클레오티드를 제시하며, 이들 각각은 정의된 염기 서열을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이거나, 이를 포함하거나, 이의 일부를 포함하는 염기 서열을 갖는 임의의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이거나, 이를 포함하거나, 이의 일부를 포함하는 염기 서열을 갖는 임의의 올리고뉴클레오티드를 포함하는데, 이는 임의의 화학적 변형, 입체화학, 포맷, 구조적 특징(예를 들어, 임의의 구조 또는 변형 패턴 또는 이의 일부), 및/또는 본원에 기술된 임의의 다른 변형(예를 들어, 표적화 모이어티, 탄수화물 모이어티 등과 같은 도 다른 모이어티와의 콘쥬게이션; 및/또는 다량체화)을 갖는다. 일부 실시 형태에서, "일부"(예를 들어, 염기 서열 또는 변형 패턴의 일부)는 길이가 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개이다. 일부 실시 형태에서, 염기 서열의 "일부"는 길이가 적어도 5개 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 염기 서열의 "일부"는 길이가 적어도 10개 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 염기 서열의 "일부"는 길이가 적어도 15개 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 염기 서열의 "일부"는 길이가 적어도 20개 뉴클레오티드이다.

[1866] 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예는 표 1A, 표 1B 등과 같은 모든 하위파트를 포함하여 하기 표 1에 상세히 기술되어 있다.

[1867]

표 1A. C9orf72 올리고뉴클레오티드

WAVE ID	변형된 서열	염기 서열	업체화학/뉴클레오티드간 결합
WV-3536	Teo * Aco * m5Ceo * Aco * Geo * G * m5C * T * G * m5C * G * T * T * G * Teo * Teo * Teo * m5Ceo * m5Ceo	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3542	m5Ceo * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * m5C * m5C * T * G * A * A * G * T * T * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo	CCTTCCCTGAAGGTTCCTCC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-3662	mG * mUmGmCmU * G * C * G * A * T * C * C * C * C * A * mUmUmUmCmC * mA	GUGCUGCGATCCCCAUUCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3688	mC * mCmUmUmCmA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mCmGmGmCmC * mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-3690	mG * mCmCmAmG * G * A * T * G * C * C * G * C * C * T * mCmCmUmUmC * mA	GCCAGGATGCCGCCTCCUCA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6408	m5Ceo * m5Ceo/Teom5Ceo/Aeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * m5CeoGeom5Ceom5Ceo * Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6474	mG * mCmCmGmC * C * T * C * C * T * C * A * C * T * C * mAmCmCmC * mA	GCCGCCTCCTCACTCACCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

WV-6936	mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6951	mG * mUmUmCmA * C * C * C * T * C * A * G * C * G * A * mGmUmAmC * mU	GUUCACCCTCAGCGAGUACU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6952	mC * mUmUmGmU * T * C * A * C * C * C * T * C * A * G * mCmGmAmG * mU	CUUGUTCACCCTCAGCGAGU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6969	mG * mAmGmCmU * T * G * C * T * A * C * A * G * G * C * mUmGmCmG * mG	GAGCUTGCTACAGGCUGCGG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6976	mG * mCmGmCmG * A * C * T * C * C * T * G * A * G * T * mUmCmCmA * mG	GCGCGACTCCTGAGTUCCAG	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-6981	mC * mAmGmGmA * T * G * C * C * G * C * C * T * C * mUmCmAmC * mU	CAGGATGCCGGCCTCCUCACU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX
WV-	mC * mCmAmGmG * A * T * G * C * C * G *	CCAGGATGCCGCCTCCUCAC	XOOOXXXXXXXXXXXXOOOX

[1868]

6982	C * C * T * C * mCmUmCmA * mC		
WV-6989	mG * mCmCmAmC * C * C * G * C * C * A * G * G * A * T * mGmmCmCmG * mC	GCCACCCGCCAGGATGCCGC	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7002	mC * mGmCmCmU * C * T * T * C * C * C * G * G * C * A * mGmmCmCmG * mA	CGCCUCTTCCCGGCAGCCGA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7027	Aeo * m5Ceom5CeoGeoGeoGeo * G * m5C * A * G * m5C * A * G * G * G * A * m5CeoGeoGeom5Ceo * Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7118	Geo * TeoGeom5CeoTeo * G * m5C * G * A * T * m5C * m5C * m5C * A * TeoTeom5Ceom5Ceo * Aeo	GTGCTGCGATCCCCATTCCA	XOOOXXXXXXXXXXXOOOX
WV-7124	mC * S mCmUmCmA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * S mCmGmCmC * S mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSOOOS
WV-7130	m5Ceo * S m5CeoTeom5CeoAeo * S C * S T * S C * R A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * S m5CeoGeom5Ceom5Ceo * S Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSOOOS
WV-7601	m5Ceo * R m5Ceo * R Teo * R m5Ceo * R Aeo * R C * S T * S C * R A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * R m5Ceo * R Geo * R m5Ceo * R m5Ceo * R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRRRRSSRSSRSSSRRRRR
WV-7603	mC * S mCmUmCmA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * S C * S A * S C * S T * S mCmGmC * S mC * S mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSOOSS
WV-7604	mC * S mCmUmCmA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * S mCmGmC * S mC * S mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSOOSS
WV-7605	mC * S mCmUmCmA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * S C * S A * S C * S T * S mC * S mG * S mC * S mC * S mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSSSSS
WV-7606	mC * S mCmUmCmA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * S mC * S mG * S mC * S mC * S mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSSSSS
WV-7657	m5Ceo * R m5Ceo * R Teo * R m5Ceo * R Aeo * R C * S T * S C * S A * S C * S C * R C * S A * S C * S T * R m5Ceo * R Geo * R m5Ceo * R m5Ceo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRRRRSSSSSSRSSSRRRRR

[1869]

	*R_Aeo		
WV-7658	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceom5Ceo *R_Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSSRSSSRROOOR
WV-7659	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceom5Ceo *R_Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSSSSSSRROOOR
WV-8005	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSSSSSSOOSS
WV-8006	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSRSSSSOOSS
WV-8007	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSSSSSSSSS
WV-8008	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSRSSSSSSSS
WV-8009	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSOOSS
WV-8010	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSOOSS
WV-8011	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSSSSS
WV-8012	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSSSSS
WV-8114	mA *S mC *S mC *S mGmG *S G *S C *S A *S G *S C *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGGGCAGGCAGGGACGGGCU	SSSOSSSSSSRSSSOOS
WV-8115	mA *S m5CeomC *S mGmG *S G *S C *S A *S G *S C *S R A *S G *S G *R G *S A *S mC	ACCGGGGCAGGCAGGGACGGGCU	SOSOSSSSSRSSRSSSOOS

[1870]

	*S mGmGmC*S mU		
WV-8116	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSSRSSRSSSOOS
WV-8117	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8118	mA*S m5Ceom5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSSRSSRSSSOOS
WV-8119	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSSRSSRSSSOOOOS
WV-8120	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSSRSSRSSSOOOOS
WV-8121	mA*S m5Ceo*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSSRSSRSSSOOOOS
WV-8122	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSSRSSRSSSSOOS
WV-8123	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSRSSRSSSSOOS
WV-8124	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSRSSRSSSSOOS
WV-8125	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSRSSRSSSSOOOS
WV-8126	mA*S m5Ceom5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSRSSRSSSSOOS
WV-8127	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSRSSRSSSSOOOS

[1871]

	m5CeomGmGmC *S mU		
WV-8128	mA *S mC *S m5CeomGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S m5CeomGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8129	mA *S m5Ceo *S m5CeomGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S m5CeomGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8311	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSSSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8312	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5CeoGeoGeom5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	ROOORSSSSRSSRSSOOOR
WV-8313	Aeo *R m5Ceo *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5Ceo *R Geo *R Geo *R m5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	RRRRRSSSSRSSRSRRRR
WV-8314	mA *S mC *S mC *S mGmG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5CeoGeoGeom5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	SSSOSSSSSRSSRSSOOOR
WV-8315	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5CeoGeoGeom5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SSSSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8316	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *R m5CeoGeoGeom5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	ROOORSSSRSSRSSROOOR
WV-8317	Aeo *R m5Ceo *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R m5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	RRRRRSSSRSSRSRRRRR
WV-8318	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *R m5CeoGeoGeom5Ceo *R Teo	ACCGGGCAGCAGGGACGGCT	SSSSSSSSSRSSRSSOOOR
WV-8321	m5Ceo *R m5Ceo *R Teom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceo *R m5Ceo *R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RROORSSRSSRSSRSOORR
WV-8322	m5Ceo *R m5Ceo *R Teo *R m5CeoAeo *R C *S T *S C *S A *S C *S C *R C *S A *S C *S T	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRRORSSSSSRSSRSOORR

[1872]

	*R m5CeoGeom5Ceo *R m5Ceo *R Aeo		
WV-8329	m5Ceo *R m5Ceo *R Teom5CeoAeo *R C *S T *S C *S A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceo *R m5Ceo *R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RROOORSSSSSRSSSRROORR
WV-8452	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S m5CeomGm5CeomC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSOOOS
WV-8453	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S m5CeomGm5CeomC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSOOOS
WV-8454	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSSSSSSSOSS
WV-8455	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSRSSRSSSSSOSS
WV-8456	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S m5CeomGm5CeomC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSSSSSSOOOS
WV-8466	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mCmGmGmC *S mU	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8467	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mCmGmGmC *S mU	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8468	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSSRSSRSSSOOS
WV-8469	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSRSSRSSSSOOS
WV-8470	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSSRSSRSSSSSS
WV-8471	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC	ACCGGGCAGGCAGGGACGGCU	ROOORSSSRSSRSSSSSSS

[1873]

	*S mG *S mG *S mC *S mU		
WV-8472	mA *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mCmGmGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8473	mA *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mCmGmGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSRSSSOOOS
WV-8474	mA *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSSRSSRSSSOOS
WV-8475	mA *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSRSSSSOOS
WV-8476	mA *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8547	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mCmGmC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXXOOXX
WV-8548	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8549	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mCmGmC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXXOOXX
WV-8550	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8551	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mC * mGmC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXXXXXXXXOXX
WV-8568	mA *S m5Ceom5CeoGeomG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSSSRSSRSSSSSS
WV-8569	mA *S m5Ceom5CeoGeomG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSRSSRSSSSSSS
WV-	Aeo * m5Ceom5CeoGeoGeo * G * C * A * G *	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XOOOXXXXXXXXXXXXXXXX

[1874]

8594	C*A*G*G*G*A*mC*mG*mG*mC*mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XOOOXXXXXXXXXXXXXX
WV-8595	mA*m5Ceom5CeoGeomG*G*C*A*G*C*A*G*G*A*mC*mG*mG*mC*mU		
WV-8691	mA*S m5Ceom5CeoGeomG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*R G*S A*S mC*S mGmG*S mC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSSRSSRSSSOSS
WV-8692	mA*S m5Ceom5CeoGeomG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mC*S mGmG*S mC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSRSSRSSSSOSS
WV-8693	mA*m5Ceom5CeoGeomG*G*C*A*G*C*A*G*G*A*mC*mGmG*mC*mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XOOOXXXXXXXXXXXXXOXX
WV-8694	mA*S m5Ceom5CeoGeomG*S G*S C*S A*S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S mCmGmG*S mC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSSRSSRSSOOSS
WV-8695	mA*S m5Ceom5CeoGeomG*S G*S C*S A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mCmGmG*S mC*S mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSRSSRSSSOOSS
WV-8696	mA*m5Ceom5CeoGeomG*G*C*A*G*C*A*G*mCmGmG*mC*mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XOOOXXXXXXXXXXXXOOXX
WV-9062	L001mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*S C*S A*S C*S T*S mC*S mG*S mC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSSSSSSSSSS
WV-9063	Mod007L001mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*S C*S A*S C*S T*S mC*S mG*S mC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSSSSSSSSSS
WV-9285	L001mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*S C*R C*S A*S C*S T*S mC*S mGmC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSRSSSSOSS
WV-9286	Mod007L001mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*S mC*S mGmC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSRSSSSOSS
WV-9380	L001mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*S mC	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSRSSSSSSS

[1875]

	*S mG *S mC *S mC *S mA		
WV-9381	Mod0007L000 ImC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSRSSSSSSS
WV-9394	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S CA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9395	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S CA *S C *S CC *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSOSSSSSSS
WV-9396	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MSdA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9397	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MSdA *S C *S C5MSdC *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSOSSSSSSSS
WV-9398	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MRdA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSS
WV-9399	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MRdA *S C *S C5MRdC *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSOSSSSSSSS
WV-9421	Mod0359L000 ImC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOOSSSRSSRSSSSSSS

WV-9486	mU * Aeom5Ceom5CeomC * G * C * G * C * C * T * C * T * T * C * mC * mC * mG * mG * mC	UACCCGCGCCTCTTCCCGGC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9487	mC * TeoAeom5CeomC * C * G * C * G * C * C * T * C * T * T * mC * mC * mG * mG	CTACCCGCGCCTCTTCCCGG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9488	mG * GeoGeom5CeomU * C * T * C * C * T * C * A * G * A * G * mC * mU * mC * mG * mA	GGGCUCTCCTCAGAGCUCGA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9489	mG * GeoGeoTeomG * T * C * G * G * G * C * T * T * T * T * C * mG * mC * mC * mU * mC	GGGTGTCGGGGCTTTCGCCUC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-	mG * m5CeoAeoTeomC * C * G * G * G * C * C * C * C *	GCATCCGGGCCCCGGGCUUC	XOOOXXXXXXX

[1876]

9490	G * G * mG * mC * mU * mU * mC		XXXXXXXX
WV-9491	mC * m5CeoTeoTeomC * C * C * T * G * A * A * G * G * T * T * mC * mC * mU * mC * mC	CCTTCCCTGAAGGTTCCUCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9492	mC * m5Ceom5CeoGeomG * C * C * C * C * T * A * G * C * G * C * mG * mC * mG * mA * mC	CCCGGCCCCTAGCGCGGCGAC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9493	m5Ceo * m5Ceom5CeoGeoGeo * C * C * C * C * T * A * G * C * G * C * Geom5CeoGeoAeo * m5Ceo	CCCGGCCCCTAGCGCGGCGAC	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-9494	mG * TeoGeom5CeomU * G * C * G * A * T * C * C * C * A * mU * mU * mC * mC * mA	GTGCUGCGATCCCCAUUCCA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9505	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSSRSSSSSSS
WV-9506	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * SA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS SSSSRSSSSSSS
WV-9507	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * SA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS SSSRSSSSSSSS
WV-9508	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SfC * SfG * SfC * SfC * SfA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSRSSSSSSSS
WV-9509	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SfC * SfG * SfC * SfC * SfA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSSRSSSSSSS
WV-9510	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * fC * fG * fC * fC * fA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-9694	mC * mCmCmGmG * C * C * C * C * T * A * G * C * G * C * mGmCmGmA * mC	CCCGGCCCCTAGCGCGGCGAC	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-9695	mU * mAmCmAmG * G * C * T * G * C * G * G * T * T * G * mU * mU * mU * mC * mC	UACAGGCTGCGGTTGUUUCC	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX

WV-10406	mG * AeoTeoGeomC * C * G * C * C * T * C * C * T * C * A * mC * mU * mC * mA * mC	GATGCCGCCTCCTCACUCAC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10407	mA * TeoGeom5CeomC * G * C * C * T * C * C * T * C * A * C * mU * mC * mA * mC * mC	ATGCCGCCTCCTCACUCACC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10408	mU * Geom5CeomG * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * mC * mA * mC * mC * mC	UGCCGCCTCCTCACUCACCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX

[1877]

WV-10409	mG * m5Ceom5CeoGeomC * C * T * C * C * T * C * A * C * T * C * A * mC * mC * mA	GCCGCCTCCTCACTCACCCA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10410	mC * m5CeoGeom5CeomC * T * C * C * T * C * A * C * T * C * A * mC * mC * mC * mA * mC	CCGCCTCCTCACTCACCCAC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10411	mC * Geom5Ceom5CeomU * C * C * T * C * A * C * T * C * A * mC * mC * mA * mC * mU	CGCCUCCTCACTCACCCACU	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10412	mG * m5Ceom5CeoTeomC * C * T * C * A * C * T * C * A * C * C * C * mC * mA * mC * mU * mC	GCCTCCTCACTCACCCACUC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10413	mC * m5CeoTeom5CeomC * T * C * A * C * T * C * A * C * C * C * mA * mC * mU * mC * mG	CCTCCTCACTCACCCACUCG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10414	mC * Teom5Ceom5CeomU * C * A * C * T * C * A * C * C * C * A * mC * mU * mC * mG * mC	CTCCUCACTCACCCACUCGC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10415	mU * m5Ceom5CeoTeomC * A * C * T * C * A * C * C * C * A * C * mU * mC * mG * mC * mC	UCCTCACTCACCCACUCGCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10416	mC * Teom5CeoAeomC * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * mG * mC * mC * mA * mC	CTCACTCACCCACTCGCCAC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10417	mC * Aeom5CeoTeomC * A * C * C * C * A * C * T * C * G * C * mC * mA * mC * mC * mG	CACTCACCCACTCGCCACCG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10418	mA * m5CeoTeom5CeomA * C * C * C * A * C * T * C * G * C * C * C * mA * mC * mC * mG	ACTCACCCACTCGCCACCGC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10419	mC * Teom5CeoAeomC * C * C * A * C * T * C * G * C * C * A * mC * mC * mG * mC * mC	CTCACCCACTCGCCACCGCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10420	mU * m5CeoAeom5CeomC * C * A * C * T * C * G * C * C * A * C * mC * mG * mC * mC * mU	UCACCCACTCGCCACCGCCU	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10421	mC * Aeom5Ceom5CeomC * A * C * T * C * G * C * C * A * C * C * C * mG * mC * mC * mU * mG	CACCCACTCGCCACCGCCUG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10422	mA * m5Ceom5Ceom5CeomA * C * T * C * G * C * C * A * C * C * G * mC * mC * mU * mG * mC	ACCCACTCGCCACCGCCUGC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10423	mC * m5Ceom5CeoAeomC * T * C * G * C * C * A * C * C * G * C * mC * mU * mG * mC * mG	CCCACTCGCCACCGCCUGCG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10424	mC * m5CeoAeom5CeomU * C * G * C * C * A * C * C * G * C * C * mU * mG * mC * mG * mC	CCACUCGCCACCGCCUGCGC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10425	mU * m5CeoAeom5CeomU * C * A * C * C * C * A * C * T * C * G * mC * mC * mA * mC * mC	UCACUCACCCACTCGCCACC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-10426	fC * fC * fU * fC * fA * fC * mU * mC * mA * mC * mU * mC * mA * mC * fU * fC * fC * fG * fC * fC * fA	CCUCACUCACCCACUCGCCA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXX

[1878]

WV-10427	m5Ceo * m5Ceo * m5Ceo * Geo * Geo * C * C * C * C * T * A * G * C * G * C * Geo * m5Ceo * Geo * Aeo * m5Ceo	CCCGGCCCCTAGCGCGGCGAC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-11532	mC * Sm5Ceom001Teom001m5Ceom001mA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXSSSR SSRSSSSSSSS
WV-11963	mC * mCmUmCmA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * BrdU * mCmGmCmC * mA	CCUCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-11964	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * BrdU * m5CeoGeom5Ceom5Ceo * Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-11965	m5Ceo * Sm5CeoTeom5CeoAeo * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * SBrdU * Sm5CeoGeom5Ceom5Ceo * SAeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSRSSSSOOOS
WV-11966	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * BrdU * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-11967	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * SBrdU * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSRSSSSSSSS
WV-12048	rUrGrGrCrGrArGrUrGrGrGrUrGrArGrUrGrArGrG	UGGCGAGUGGGGUGAGUGAGG	OOOOOOOOO OOOOOOOOO
WV-12439	m5Ceo * Teom5CeoAeom5Ceo * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * mG * mC * mC * mA * mC	CTCACTCACCCACTCGCCAC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12440	Teo * m5Ceom5CeoTeom5Ceo * A * C * T * C * A * C * C * C * A * C * mU * mC * mG * mC * mC	TCCTCACTCACCCACUCGCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12441	Teo * Geom5Ceom5CeoGeo * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * mC * mA * mC * mC * mC	TGCCGCCTCCTCACTCACCC	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12442	Geo * m5CeoGeom5CeoGeo * A * C * T * C * C * T * G * A = G * T * mU * mC * mC * mA * mG	GCGCGACTCCTGAGTCCCAG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12443	Geo * AeoGeom5CeoTeo * T * G * C * T * A * C * A * G * G * C * mU * mG * mC * mG * mG	GAGCTTGCTACAGGCUGCGG	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12444	m5Ceo * AeoGeoGeoAeo * T * G * C * C * G * C * C * T * C * C * mU * mC * mA * mC * mU	CAGGATGCCGCCTCCTCACU	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-12445	mC * mU * mC * mA * mC * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * Geom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CUCACTCACCCACTCGCCAC	XXXXXXXXXXX XXXXOOOX
WV-12446	mC * mC * mU * mC * mA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * m5CeoGeom5Ceom5Ceo * Aeo	CCUCACTCACCCACTCGCCA	XXXXXXXXXXX XXXXOOOX
WV-	mU * mC * mC * mU * mC * A * C * T * C * A * C * C * C * C	UCCUCACTCACCCACTCGCC	XXXXXXXXXXX

[1879]

12447	* A * C * Teom5CeoGeom5Ceo * m5Ceo		XXXX0000X
WV-12448	mU * mG * mC * mC * mG * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * m5CeoAeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	UGCCGCCTCCTCACTCACCC	XXXXXXXXXX
WV-12449	mG * mC * mG * mC * mG * A * C * T * C * C * T * G * A * G * T * Teom5Ceom5CeoAeo * Goo	GCGCGAACTCCTGAGTTCCAG	XXXXXXXXXX
WV-12450	mG * mA * mG * mC * mU * T * G * C * T * A * C * A * G * G * C * TeoGeom5CeoGeo * Geo	GAGCUTGCTACAGGCTGCGG	XXXXXXXXXX
WV-12451	mC * mA * mG * mG * mA * T * G * C * C * G * C * C * T * C * C * Teom5CeoAeom5Ceo * Teo	CAGGATGCCGCCTCCTCACT	XXXXXXXXXX
WV-12480	m5Ceo * Teom5CeoAeom5Ceo * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * Geom5Ceom5CeoAeo * m5Ceo	CTCACTCACCCACTCGCCAC	XOOOXXXXXX
WV-12481	Teo * m5Ceom5CeoTeom5Ceo * A * C * T * C * A * C * C * C * A * C * Teom5CeoGeom5Ceo * m5Ceo	TCCTCACTCACCCACTCGCC	XOOOXXXXXX
WV-12482	Teo * Geom5Ceom5CeoGeo * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * m5CeoAeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	TGCCGCCTCCTCACTCACCC	XOOOXXXXXX
WV-12483	Geo * m5CeoGeom5CeoGeo * A * C * T * C * C * T * G * A * G * T * Teom5Ceom5CeoAeo * Goo	GCGCGAACTCCTGAGTTCCAG	XOOOXXXXXX
WV-12484	Geo * AeoGeom5CeoTeo * T * G * C * T * A * C * A * G * G * C * TeoGeom5CeoGeo * Geo	GAGCTTGCTACAGGCTGCGG	XOOOXXXXXX
WV-12485	m5Ceo * AeoGeoGeoAeo * mA * T * G * C * C * G * C * C * T * C * C * Teom5CeoAeom5Ceo * Teo	CAGGAATGCCGCCTCCTCACT	XOOOXXXXXX
WV-12486	m5Ceo * AeoGeoGeoAeo * T * G * C * C * G * C * C * T * C * C * Teom5CeoAeom5Ceo * Teo	CAGGATGCCGCCTCCTCACT	XOOOXXXXXX
WV-12581	mC * m5CeoTeom5CeomA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mU * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	XOOOXXXXXX
WV-12582	m5fC * m5CeoTeom5CeomA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mU * mC * mG * mC * mC * lA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	XOOOXXXXXX
WV-12583	fC * m5CeoTeom5CeofA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mU * fC * fG * fC * fC * fA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	XXXXXXXX
WV-12893	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * SA * SC * SBrdU * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSSSSSSSS SS
WV-13305	m5Ceo * Rm5Ceom00TeomP0Im5Ceom00IAeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXRSSRS SRSSSSSSSS
WV-	m5Ceo * Sm5CeoTeom5CeoAeo * RC * ST * SC * RA *	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOORSSRSS RSSSSSSSS

[1880]

13306	SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA		
WV-13307	m5Ceo * Sm5Ceom001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXRSSR SSRSSSSSSSS
WV-13308	m5Ceo * Rm5CeoTeom5CeoAeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSS RSSSSSSS
WV-13309	m5Ceo * Rm5Ceom001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXRSSRSSS RSSSSSSS
WV-13310	m5Ceo * Sm5CeoTeom5CeoAeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOORSSRSSSRS SSSSSS
WV-13311	m5Ceo * Sm5Ceom001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXRSSRSS SRSSSSSS
WV-13312	mC * Sm5Ceom001Teon001m5Ceon001mA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXSSSRSS SSSSSSS SS
WV-13313	m5Ceo * Rm5Ceon001Teon001m5Ceon001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXRSSRS SSSSSSSS SS
WV-13803	Teo * Geon00Im5Ceon001m5Ceon001Geo * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * mC * mA * mC * mC * mC	TGCCGCCTCCCTCACTCACCC	XnXnXnXXXXXX XXXXXX XXXXX
WV-13804	Teo * Geom5Ceom5CeoGeo * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * mCn001mAn001mCn001mC * mC	TGCCGCCTCCCTCACTCACCC	XOOOXXXXXXXX XXXXnXnXnXX
WV-13805	Teo * Geon00Im5Ceon001m5Ceon001Geo * C * C * T * C * C * T * C * A * C * T * mCn001mAn001mCn001mC * mC	TGCCGCCTCCCTCACTCACCC	XnXnXnXXXXXX XXXXX XnXnXnXX
WV-14552	m5Ceo * Rm5CeoTeom5CeoAeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * Rm5Ceo * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSSR SSSRSSSS
WV-14553	m5Ceo * Rm5Ceon001Teon00Im5Ceon001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * Rm5Ceo * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXRSSIRSS RSSSRSSSS

[1881]

WV-14554	m5Ceo * Rm5CeoTeom5CeoAeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * Rm5Ceo * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOORSSRSS SRSSRSSSS
WV-14555	m5Ceo * Rm5Ceon001Teon001m5Ceon001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * Rm5Ceo * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXRSSRS SSRSSRSSSS
WV-14758	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmCmGmmCmCmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS RSSRSSSSOOOOO
WV-14772	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * SA * SC * SC * SC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSS SSSSSSSSS SSS
WV-15049	mU * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmU * SmG * SmU * SmU * SmA	UCTCACTCACCCACTUGUUA	SOOOSSS RSSRSSSSSSSS
WV-15050	mU * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UCTCACTCACCCACTGACUC	SOOOSSS RSSRSSSSSSSS
WV-15051	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCAGGCTGGTTATCGCCA	SOOOSSRS SRSSRSSSSSS

WV-8444	L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	OXOOOXXXXXXXXX XOOOX
WV-8445	Mod024L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	OXOOOXXXXXXXXX XOOOX
WV-8446	Mod059L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	OXOOOXXXXXXXXX XOOOX
WV-8447	Mod007L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	OXOOOXXXXXXXXX XOOOX

[1882]

표 1B. Malat1 올리고뉴클레오티드

WAVE ID	서열	네이키드 서열	입체화학
WV-3174	mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8103	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA	UGCCAGGCTG	SOSSSSSSSSS

[1883]

	* ST * SmGmAmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	RSSOOSS
WV-8104	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOSSSSSSSSR SSSOOSS
WV-8105	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOSSSSSSSRS SSSOOSS
WV-8106	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOSSSSSSRSS RSSOOSS
WV-8107	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOSSSSSRSSRS SSSOOSS
WV-8108	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOSSSSRSSRSS RSSOOSS
WV-8110	mU * mGmC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mGmAmC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOXXXXXXXXXXX XXOOXX
WV-8097	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSS SRSSOOOS
WV-8098	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSS RSSSOOOS
WV-8099	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSR SSSSOOOS
WV-8100	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSRS SRSSOOOS
WV-8101	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSRSSR SSSSOOOS
WV-8102	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAm5CeomU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSOOOS
WV-8109	mU * mGm5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mGmAm5CeomU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXXX OOOX
WV-8448	Mod0599L001InU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OXXXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8532	Teo * Geom5Ceom5CeoAeo * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXXX XXX XXXX
WV-8533	mU * Geom5Ceom5Ceo * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOXXXXXXXX XXX XXXXX
WV-8534	Teo * Geom5Ceom5CeoAeo * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mGmAmC * mU * mC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXXX OOXX
WV-8535	mU * Geom5Ceom5Ceo * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T *	UGCCAGGCTG	XOOXXXXXXXX

[1884]

	mGmAmC * mU * mC	GTTATGACUC	XXX XOOXX
WV-8556	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXXXX XX XXXX
WV-8557	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mGmAmC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXXXX XX OOXX
WV-8570	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSSSR SSSSSS
WV-8571	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSSR SSSSSSS
WV-8572	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSRS SSSSSSS
WV-8573	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSRSS RSSSSSS
WV-8574	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSRSSRSS SSSSSS
WV-8575	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSRSSRSS RSSSSSS
WV-8576	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSSS RSSOOSS
WV-8577	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSSR SSSOOSS
WV-8578	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSRS SSSOOSS
WV-8579	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSRSSR SSOOSS
WV-8580	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSRSSRSS SSOOSS
WV-8581	Teo * RGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSRSSRSS RSSOOSS
WV-8582	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8583	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSR SSSSSSS
WV-8584	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSR SSSSSSSS
WV-8585	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA	UGCCAGGCTG	SOOOSSSSSRSS

[1885]

	* ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	RSSSSSS
WV-8586	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSRSSR SSSSSSSS
WV-8587	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSSSSS
WV-8588	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSS RSSOOSS
WV-8589	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RT * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSR SSSOOSS
WV-8590	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSRS SSSOOSS
WV-8591	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSRSS RSSOOSS
WV-8592	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSRSSRS SSSOOSS
WV-8593	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRSS RSSOOSS
WV-8809	Mod053L001Geo * Geo * Geo * Teo * m5Ceo * A * G * C * T * G * C * C * A * A * T * Geo * m5Ceo * Teo * Aeo * Geo	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	OXXXXXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8810	Mod059L001Geo * Geo * Geo * Teo * m5Ceo * A * G * C * T * G * C * C * A * A * T * Geo * m5Ceo * Teo * Aeo * Geo	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	OXXXXXXXXXXX XXXXXXXX	
WV-9058	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSR SSRSSOSSS
WV-9059	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmAmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSSOSS
WV-9060	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mGmA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXXXX XXX OXXX
WV-9061	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mAmC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXXXX XXX XOXX
WV-9696	L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSSRS SRSSSSSS
WV-9697	Mod007L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSSR SSRSSSSSS
WV-9698	Mod059L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSSR SSRSSSSSS
WV-	Mod091L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG *	UGCCAGGCTG	OSOOOSSRSSR

[1886]

11114	ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	SSRSSSSSS
WV-11533	mU * SGeon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXnXnXSSRSS RSSRSSSSSS
WV-12110	mU * SGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSRSSR SSRSSSSSS
WV-12111	mU * SGeom5Ceom5CeoAeo * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSRSSR SSSSSSSSS
WV-12112	mU * SGeom5Ceom5CeoAeoG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOOSRSSR SSRSSSSSS
WV-12113	mU * Geom5Ceom5CeoAeo * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXXX XXXX
WV-12114	mU * Geom5Ceom5CeoAeoG * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOOXXXXX XXXXXX XXX
WV-12503	Mod001L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOOSRSSR SSRSSSSSS
WV-12504	Mod001L001mU * SGeon001m5Ceon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SnU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSnXnXnXSSR SSRSSRSSSSSS
WV-12505	L001mU * SGeon001m5Ceon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SnU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSnXnXnXSSR SSRSSRSSSSSS
WV-13303	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGn001mAn001mCn001mU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRSS RSSnXnXnXS
WV-13304	mU * SGeon001m5Ceon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnGn001mAn001mCn001mU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXnXnXSSRSSR SSRSSnXnXnXS
WV-13809	Mod0971L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSSR SSRSSSSSS
WV-14087	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSSS SSSSSSS
WV-14349	Mod0098L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SnG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSSR SSRSSSSSS
WV-14556	mUn001Geon001m5Ceon001m5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXnXnXOSSRSS RSSRSSSSSS
WV-14557	mUn001Geon001m5Ceon5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXnXOnXSSRSS RSSRSSSSSS
WV-14558	mUn001Geon001m5Ceon5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SnA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXnXOOnXSRSS RSSRSSSSSS
WV-	mUn001Geom5Ceon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST	UGCCAGGCTG	nXOnXnXSSRSS

[1887]

14559	* ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	RSSRSSSSSS
WV-14560	mUm001Geom5Ceom001Im5CeomAm001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXOnXOnXSRS SRSRSSSSSS
WV-14561	mUm001Geom5Ceom5Ceom001ImAm001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXOOnXnXSRS SRSRSSSSSS
WV-14562	mU * SGeom001Im5Ceom001m5CeomAm001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXnXOnXSRSS RSSRSSSSSS
WV-14563	mU * SGeom001Im5Ceom5Ceom001ImAm001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXOnXnXSRSS RSSRSSSSSS
WV-14564	mU * SGeom5Ceon001Im5Ceon001ImAm001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOnXnXnXSRSS RSSRSSSSSS
WV-14733	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS SSSSSSS
WV-14734	mU * RGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOOSSRSSRSS RSSSSSS
WV-14735	mU * SGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSRSSRS SRSSSSS
WV-14736	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * RmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSRSSRS SRSRSSS
WV-14737	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * RmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSSSSR
WV-14771	mU * Geon001m5Ceon001m5Ceon001mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XnXnXnXXXXX XXXXXX_XXXXX
WV-15310	mU * RGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOOSSSSSS SSSSSSSS
WV-15311	mU * SGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSSSSSS SSSSSSS
WV-15312	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * RG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSRSSSSSS SSSSSSS
WV-15313	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSSSS SSSSSSS
WV-15314	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * RG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSRSSS SSSSSSS
WV-15315	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSRSS SSSSSSS
WV-	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA	UGCCAGGCTG	SOOOSSSSSSSS

[1888]

15316	* RT * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	RSSSSS
WV-15317	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * RmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSSSS RSSSS
WV-15318	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * RmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSSS SSRSSS
WV-15319	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * RmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSSS SSSRSS
WV-15320	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * RmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSSS SSSSRS
WV-15321	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * RmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSSS SSSSSR
WV-15351	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGm001C * ST * SGm000IG * ST * STn000IA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSnXSSnX SSnXSSSSSS
WV-15352	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGm001C * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSnXSSRS SRSSSSS
WV-15353	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SGm000IG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSnX SSRSSSSSS
WV-15354	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * STn000IA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SnXSSSSSS
WV-15355	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RCn001Tn001G * RGm000ITn001T * RAn000ITn000InG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRnXnX RnXnXRnXnXSSSS
WV-15356	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RCn001Tn001G * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRnXnX RSSRSSSSSS
WV-15357	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RGm000ITn001T * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRnX nXRSSSSSS
WV-15358	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RAn001Tn000ImG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRSS RnXnXSSSSS
WV-15359	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * STn000IAn000ITn000ImG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS nXnXnXSSSS
WV-15360	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS nXSSSSSS
WV-15361	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * STn000ImGm000ImA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS RSnXnXSSS
WV-15362	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RAn001T * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS RnXSSSSS
WV-	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA	UGCCAGGCTG	SOOOSSSSSSSS

[1889]

15363	* STn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	GTTATGACUC	lSnXSSSS
WV-15364	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RAn001Tn00ImGmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS lRnXnXOSSS
WV-15365	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RAn001Tn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS lRnXnXSSSS
WV-15362	mU * SGeon001Rm5Ceon001Rm5Ceon001RmA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnRnRnRSSRSS lRSSRSSSSSS
WV-15563	mU * SGeon001Sm5Ceon001Sm5Ceon001SmA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnSnSnSSSRSS lRSSRSSSSSS
WV-15863	Mod001L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGm001mAn001mCm001mU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSS lRSSRSSnXnXnXS
WV-15864	L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmGm001mAn001mCm001mU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	OSOOOSSRSS lRSSRSSnXnXnXS
WV-15887	mU * SGeon002Sm5Ceon002Sm5Ceon002SmA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnSnSnSSSRSS lRSSRSSSSSS

WV-7557	L001mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7558	Mod027L001mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG = mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7559	Mod028L001mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG = mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-7560	Mod007L001mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG = mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-88396	Mod024mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXX

WV-8587	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RSSRSSR SSSSS S
WV-14733	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SSSSS SSS
WV-15351	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGm001C * ST * SGm001G * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS nXSSnXSSnX SSSSS S
WV-15352	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGm001C * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS nXSSRSSR SSSSS S

[1890]

WV-15353	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SGn001G * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RSSnXSSR SSSSS S
WV-15354	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RSSRSSnX SSSSS S
WV-15356	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RCn001Tn001G * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RnXnXRSSR SSSSS S
WV-15357	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RGn001Tn001T * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RSSRnXnXR SSSSS S
WV-15358	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RAn001Tn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS RSSRSSRnXnXSSSS
WV-8582	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SR SSSSS S
WV-15359	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * STn001An001Tn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SnXnXnXSSSS
WV-15360	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SnX SSSSS S
WV-15361	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * STm001mGn001mA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SRSnXnXSSS
WV-15362	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RAn001T * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SRnX SSSSS
WV-15363	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * STm001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOSS SSSSS SRSnXSSSSS
WV-14556	mUn001Geon001m5Ceon001m5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXnXnXOSSRSSRSSR SSSSS S
WV-14557	mUn001Geon001m5Ceon5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXnXOnXSSRSSRSSR SSSSS S
WV-14558	mUn001Geon001m5Ceon5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXnXOOnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14559	mUn001Geom5Ceon001m5Ceon001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXOnXnXSSRSSRSSR SSSSS S
WV-14560	mUn001Geom5Ceon001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXOnXOnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-	mUn001Geom5Ceom5Ceon001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG *	UGCCAGGCTGG	nXOOnXnXSRSSRSSR

[1891]

14561	ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TTATGACUC	SSSSS S
WV-11533	mU * SGeom001m5Ceom001m5Ceom001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXnXnXSSRSSRSSR SSSSS S
WV-14562	mU * SGeom001m5Ceon001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXnXOnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14563	mU * SGeom001m5Ceom5Ceon001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXOnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14564	mU * SGeom5Ceon001m5Ceon001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOnXnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14349	Mod098L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OSOOOSS RSSRSSR SSSSS S

WV-7557, WV-7558, WV-7559, WV-7560, 및 WV-8896은 실시예에 또한 기술되어 있다.

[1892]

표 1C. PNPLA3 올리고뉴클레오티드

WV-8844	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAGeom5CeoAeo * mG	UGUAGAAAGGCA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8846	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	UGUAGAAAGGCA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-9441	mU * GeoTeoAeomG * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	UGTAGAAAGGGA TGAAGCAG	XOOOXXXXXXX XXXX XXX
WV-9431	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	TGTAGAAAGGGA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-9436	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	TGTAGAAAGGGA TGAAGCAG	XOOOXXXXXXX XXXXOOOOX
WV-8845	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	TGTAGAAAGGCA TGAAGCAG	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8083	mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5CeomC5CeomGmC * SmG	GGACCTGAGGATG GACCGCG	SOOOSSRSSRS SRSSOOOS
WV-8259	L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSSRSSSSSR SSRRRR
WV-8043	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSSRSSRSS RSSSSSS
WV-	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG *	GGACCTGAGGATG	OSSSSSSRSSRSS

[1893]

8044	RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	GACCGCG	RSSRRRR
WV-8257	L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSRSSRSS RSSRRRR
WV-8045	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSRSSRSS RSSOOOS
WV-8046	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSRSSRSS RSSOOOS
WV-8047	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSRSSRSS RSSOOOR
WV-8048	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeoGeom5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGCG	OSSSSSRSSRSS RSSOOOR
WV-8847	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAAeoGeom5Ceo * mA	CUGUAGAAAGGCA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8849	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CUGUAGAAAGGCA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8807	rCrUrGrCrUrUrCrArUrGrCrCrUrUrUrCrUrArCrArGrUrGrG	CUGCUUCAUGCCU UUCUACAGUGG	000000000000 000000000000
WV-8808	rCrUrGrCrUrUrCrArUrCrCrCrCrUrUrUrCrUrArCrArGrUrGrG	CUGCUUCAUCCCCU UCUACAGUGG	000000000000 000000000000
WV-9432	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-9442	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9437	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * G * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-8609	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8848	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9891	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9894	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-7805	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG	CTGTAGAAAGGCA	SOOOSSSSSSSS

[1894]

8605	* SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	TGAAGCA	RSSSSSS
WV-8606	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSRS SSSSSSS
WV-8608	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSRS SSSSOOOS
WV-8601	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSRS SRSSSSS
WV-8246	m5fC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SfA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSRS SRSSOOOS
WV-8603	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSRS SRSSOOOS
WV-9893	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-11960	m5fC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SfA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-9896	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SSSRSSS
WV-9890	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SSSROOOS
WV-9892	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SRSSSSS
WV-9895	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SRSRSSS
WV-9889	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSSRS SRSROOOS
WV-8600	Mod001L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8628	L001mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9860	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9868	Mod001L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-10249	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-	L001mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo *	CTGTAGAAAGGCA	OXOOOXXXXXXX

[1895]

10252	mA * mG * mC * mA	TGAAGCA	XXXXX XXX
WV-8132	Mod001L00Im5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OXOOOXXXXXXX XXXXOOOOX
WV-8596	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8624	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8597	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SSSSSSS
WV-8625	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SSSSSSS
WV-8599	Mod001L00Im5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SSSSOOOOS
WV-8562	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SGeo * Sm5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SRSSSSS
WV-8564	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SRSSSSS
WV-8620	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SRSSSSS
WV-8566	Mod001L00Im5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOOSSSSSRS SRSSOOOS
WV-9870	Mod001L00ImC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-10251	L00ImC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-11958	Mod001L00Im5IC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-11962	L00Im5IC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SlA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSSSSS
WV-9862	Mod001L00ImC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSRSSS
WV-10254	L00ImC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSRSSS
WV-9670	Mod001L00Im5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SSSROOOS
WV-	Mod001L00ImC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC *	CTGTAGAAAGGCA	OSOOORSSSSRS

[1896]

9869	SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	TGAAGCA	SRSSSSS
WV-10250	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SRSSSSS
WV-9861	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SRSRSSSS
WV-10253	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SRSRSSSS
WV-9859	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSSSRS SRSROOOS
WV-8560	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAGGCA TGAAGCA	OROOORSSSSRS SRSSSSSS
WV-980	mCmGmAmAmAm5C * A * T * G * A * m5C * m5C * T * m5C * m5C * mGmCmAmC	CGAACATGACCTCC GCAC	OOOOXXXXXXXXX XXOOO
WV-9445	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAG GGAUGAA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8690	mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	XOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8602	mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	SOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8689	Mod001L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	OXOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8697	L001mC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	OXOOOXXXXXXX XXXXXXXX
WV-8565	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	OSOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8621	L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAG GCAUGAA	OSOOOSSSSSSSS RSSSSSS
WV-8858	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA TeoGeoAeo * mA	CCACUGTAGAAAG GCATGAA	XXXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8860	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	CCACUGTAGAAAG GCATGAA	XXXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8248	mC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA TeomGmA * SmA	CCACUGTAGAAAG GCATGAA	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS
WV-8250	m5C * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA TeomGmA * SIA	CCACUGTAGAAAG GCATGAA	SOOOSSSSSSSS RSSOOOS
WV-	Mod001L001mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA *	CCACUGTAGAAAG	OSOOOSSSSSSSS

[1897]

8563	SA * SG * RG * SC * SAeo * STeo * SGeo * SAeo * SAeo	GCATGAA	RSSSSSS
WV-9435	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	CCACTGTAGAAAG GGA TGAA	XXXXXXXXXXXX XXXXXX
WV-9440	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * AeoTeoGeoAeo * Aeo	CCACTGTAGAAAG GGA TGAA	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-8859	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACTGTAGAAAG GCA UGAA	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8567	Mod001L00Im5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	CCACTGTAGAAAG GCA TGAA	OSOOOSSSSSSSS RSSOOOS
WV-8855	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUGeoAeoAeo * mG	CACUGTAGAAAGG CAUGAAG	XXXXXXXXXXXX XXXXOOOX
WV-8857	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	CACUGTAGAAAGG CATGAAG	XXXXXXXXXXXX XXXXOOOX
WV-9444	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAGGGA UGAAG	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9434	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * A * G * G * G * G * A * Teo * Geo * Aeo * Aeo * Geo	CACTGTAGAAAGGGA TGAAG	XXXXXXXXXXXX XXXXXX
WV-9439	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * A * G * G * G * G * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	CACTGTAGAAAGGGA TGAAG	XOOOXXXXXXX XXXXOOOX
WV-8854	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAGGCA UGAAG	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8856	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAGGCA UGAAG	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-12107	mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	XOOOOOXXXXX XXXXXX XXXXX
WV-12101	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	SOOOOORSSS SRSSSSSSSSSS
WV-12100	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5CeoAeoGeo * SGeo	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	SOOOOORSSS SRSSSROOOOOS
WV-12105	Mod001L00ImC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA * mG * mG	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	OXOOOOOXXXXX XXXXXX XXXXX
WV-12109	L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA * mG * mG	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	OXOOOOOXXXXX XXXXXX XXXXX
WV-12099	Mod001L00ImC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CACTGTAGAAAGGCA TGAAGCAGG	OSOOOOORSSS SRSSSSSSSSS
WV-	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG *	CACTGTAGAAAGGCA	OSOOOOORSSS

[1898]

12103	SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	TGAAGCAGG	SRSSSSSSSSSS
WV-3421	mA * mGmGmCmU * G * G * A * T * C * C * T * C * C * mAmCmGmU * mC	AGGCUGGGATCCTC CACGUC	XOOOXXXXXXX XXXXOOOOX
WV-8851	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGAeoAeoAeoGeo * mC	ACUGUAGAAAGGCA TGAAGC	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-8853	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoAeoGeo * m5Ceo	ACUGUAGAAAGGCA TGAAGC	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-9443	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * A * G * G * G * G * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGUAGAAAGGG ATGAAGC	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-8850	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGUAGAAAGGC ATGAAGC	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX
WV-9433	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * A * G * G * G * A * T * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	ACTGTAGAAAGGGA TGAAGC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-9438	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * A * G * G * G * A * T * GeoAeoAeoAeoGeo * m5Ceo	ACTGTAGAAAGGGA TGAAGC	XOOOXXXXXXX XXXXOOOOX
WV-8852	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGTAGAAAGGCA TGAAGC	XOOOXXXXXXX XXXXX XXX

[1899]

표 1D. APOC3 올리고뉴클레오티드

WV-8610	Mod001L00ImA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SnU * SnU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSRSSSSSSS
WV-8611	Mod001L00ImA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SnU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSSSSSSSSS
WV-8612	Mod001L00ImA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SnU * SnU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8613	Mod001L00ImA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8614	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SnU * SnU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSS RSSRSSSSSSS
WV-8615	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SnU * SnU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSS RSSSSSSSSSS
WV-8616	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SnU * SnU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSS SSSRSSSSSS
WV-8617	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX

[1900]

WV-8618	Mod00/L00/mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SG * SC * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	0900OSSSS SSSRSSSSSSS
WV-8619	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-8629	L00/mA * SGeom5CeoTeonU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	0900OSSSS RSSRSSSSSSS
WV-8632	L00/mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	0X0000XXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8637	Mod00/L00/m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	0900OSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8638	Mod00/L00/m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	0900OSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8639	Mod00/L00/m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	0900OSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8640	Mod00/L00/m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	0X0000XXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8645	Mod00/L00/1Aco * STeoAcoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	0900OSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8646	Mod00/L00/1Aco * STeoAcoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	0900OSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8647	Mod00/L00/1Aco * STeoAcoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	0900OSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8648	Mod00/L00/1Aco * TeoAcoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * m5C * mA * mG * m5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	0X0000XXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8653	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8654	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-8655	m5Ceo * STeoTeoGeoTeo * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-8656	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	CTTGTCCAGCTTT ATUGGGA	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8661	Aco * STeoAcoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8662	Aco * STeoAcoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSSSSSSSS

[1901]

WV-8663	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * Sm5C * SmA * SmG * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8664	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * m5C * mA * mG * m5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8665	Mod001iL001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8666	Mod001iL001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8667	Mod001iL001Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC = ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8668	Mod001iL001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8669	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8670	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8671	Aeo * STeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8672	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8673	Mod001iL001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATTGGGA	OSOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8674	Mod001iL001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATTGGGA	OSOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8675	Mod001iL001mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	CTTGTCCAGCTTT ATTGGGA	OSOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8676	Mod001iL001mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mA	CTTGTCCAGCTTT ATTGGGA	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8677	Mod001iL001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8678	Mod001iL001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8679	Mod001iL001mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8680	Mod001iL001mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX

[1902]

WV-8681	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SnG * SmG * SnG * SmA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8682	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SnG * SmG * SnG * SmA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8683	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * ST * RA * ST * SmU * SnG * SmG * SnG * SmA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8684	mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mG * mG * mA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-8685	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * SmC * SnC * SnA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8686	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * SmC * SmC * SnA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSSSSSSSS
WV-8687	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * SmC * SmC * SnA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8688	mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9526	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSRSSSSSSS
WV-9527	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSSSSSSSSS
WV-9528	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-9529	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9530	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS RSSRSSSSSSS
WV-9531	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS RSSSSSSSSSS
WV-9532	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-9533	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fA * fU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9590	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SC * RA * SG * SC * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSRSSSSSSS
WV-9591	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SC * SA * SG * SC * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS RSSSSSSSSSS

[1903]

WV-9592	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SfU * SfU * SfU * SfA * SfU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSSS SSSRSSSSSSS
WV-9593	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * fU * fU * fU * fU * fA * fU	AGCTUCTTGTCC AGCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9871	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9872	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	OSOOORSSSRSSRSSSSSSS	
WV-9873	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXX
WV-9874	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	OSOOORSSS RSSRSSRSSSS	
WV-9885	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXX	
WV-9886	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	SOOORSSSR SSRSSSSSSS	
WV-9887	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-9888	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	SOOORSSSR SSRSSRSSSS	
WV-10243	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-10244	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	OSOOORSSS RSSRSSSSSSS	
WV-10245	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-10246	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGCTTCTTGTCCA GCTUUAU	OSOOORSSSR SSRSSRSSSS	
WV-12947	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * mU * mC * mC * mC * mU	GCACTGAGAATA CTGUCCCU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-12948	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * mC * mC * mC * mU * mU	CACTGAGAATAC TGTCCCUU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-12949	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * mC * mC * mU * mU * mU	ACTGAGAATACT GTCCCUUU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX	
WV-12950	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * mC * mU * mU * mU * mU	CTGAGAATACTG TCCCUUUU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX	

[1904]

WV-12951	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * mU * mU * mU * mA	TGAGAATACTGT CCCUUUUA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12952	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * mU * mU * mU * mA * mA	GAGAATACTGTC CCTUUUAA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12953	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * mU * mU * mA * mA * mG	AGAATACTGTCC CTTUUAAG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12954	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * mU * mA * mA * mG * mC	GAATACTGTCCC TTTUAAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12955	Aeo * AeoTeoAeom5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * mA * mA * mG * mC * mA	AATACTGTCCCT TTTAAGCA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12956	Aeo * TeoAeom5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A * mA * mG * mC * mA * mA	ATACTGTCCCTT TTAAGCAA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12957	Teo * Aeom5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * T * T * A * A * mG * mC * mA * mA * mC	TACTGTCCCTTT TAAGCAAC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12958	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * mC * mA * mA * mC * mC	ACTGTCCCTTTT AAGCAACC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12959	m5Ceo * TeoGeoTeom5Ceo * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * mA * mA * mC * mC * mU	CTGTCCCTTTTA AGCAACCU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12960	Teo * GeoTeom5Ceom5Ceo * C * T * T * T * T * A * A * G * C * A * mA * mC * mC * mU * mA	TGTCCCTTTTAA GCAACCUA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12961	Geo * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * mC * mC * mU * mA * mC	GTCCCTTTTAAG CAACCUAC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12962	Teo * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * mU * mA * mC * mA	TCCCTTTTAAGC AACCUACA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12963	m5Ceo * m5Ceom5CeoTeoTeo * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * mU * mA * mC * mA * mG	CCTTTTAAGCAA ACCUACAG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12964	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * mA * mC * mA * mG * mG	CCTTTTAAGCAA CCTACAGG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12965	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * mC * mA * mG * mG * mG	CTTTTAAGCAAC CTACAGGG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12966	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * mA * mG * mG * mG * mG	TTTTAAGCAACC TACAGGGG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12967	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * mG * mG * mG * mG * mC	TTTAAGCAACCT ACAGGGGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12968	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * mG * mG * mG * mC * mA	TTAAGCAACCTA CAGGGGCA	XOOOXXXX XXXXXXXXXX

[1905]

WV-12969	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * mG * mG * mC * mA * mG	TAAGCAACCTAC AGGGGCAG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12970	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * mG * mC * mA * mG * mC	AAGCAACCTACA GGGGCAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12971	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * G * mC * mA * mG * mC * mC	AGCAACCTACAG GGGCAGCC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12972	Geo * m5CeoAeoAeom5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * C * mA * mG * mC * mC	GCAACCTACAGG GGCAGCCC	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12973	m5Ceo * AeoAeom5Coom5Coo * T * A * C * A * G * G * G * C * A * mG * mC * mC * mC * mU	CAACCTACAGGGG CAGCCCU	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12974	Aeo * Aeom5Ceom5CooTeo * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * mC * mC * mC * mU * mG	AACCTACAGGG GCAGCCCUG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12975	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * mC * mC * mU * mG * mG	ACCTACAGGGG CAGCCCUGG	XOOOXXXX XXXXXXXXXX
WV-12976	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTTGTCCA GCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXX
WV-12977	mG * mC * mA * mC * mU * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	GCACUGAGAATA CTGTCCCT	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12978	mC * mA * mC * mU * mG * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	CACUGAGAATAC TGTCCCTT	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12979	mA * mC * mU * mG * mA * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * m5Ceom5CeoTeoTeo * Teo	ACUGAGAATACT GTCCCTTT	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12980	mC * mU * mG * mA * mG * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * m5CeoTeoTeoTeo * Teo	CUGAGAATACT GTCCCTTTT	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12981	mU * mG * mA * mG * mA * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * TeoTeoTeoTeo * Aeo	UGAGAATACTG TCCCTTTTA	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12982	mG * mA * mG * mA * mA * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * TeoTeoTeoAeo * Aeo	GAGAATACTGT CCCTTTTAA	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12983	mA * mG * mA * mA * mU * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * TeoTeoAeoAeo * Geo	AGAATACTGTC CTTTTAAG	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12984	mG * mA * mA * mU * mA * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * TeoAeoAeoGeo * m5Ceo	GAATACTGTCCC TTTTAAGC	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12985	mA * mA * mU * mA * mC * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	AATACTGTCCCT TTTAAGCA	XXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-12986	mA * mU * mA * mC * mU * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A * AeoGeom5CeoAeo * Aeo	AUACUGTCCCTT TTAAGCAA	XXXXXXXXXXX XXXOOOX

[1906]

WV-12987	mU * mA * mC * mU * mG * T * C * C * T * T * T * A * A * Geom5CeoAeoAeo * m5Ceo	UACUGTCCCTTT	XXXXXXXXXXX
WV-12988	mA * mC * mU * mG * mU * C * C * T * T * T * T * A * A * G * m5CeoAeoAeom5Ceo * m5Ceo	TAAGCAAC ACUGUCCCTTTT AAGCAACC	XXX0OOX XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12989	mC * mU * mG * mU * mC * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * AeoAeom5Ceom5Ceo * Teo	CUGUCCCTTTTA AGCAACCT	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12990	mU * mG * mU * mC * mC * C * T * T * T * A * A * G * C * A * Aeom5Ceom5CeoTeo * Aeo	UGUCCCTTTTAA GCAACCTA	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12991	mG * mU * mC * mC * mC * T * T * T * A * A * G * C * A * A * m5Ceom5CeoTeoAeo * m5Ceo	GUCCCTTTTAAG CAACCTAC	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12992	mU * mC * mC * mC * mU * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * m5CeoTeoAeom5Ceo * Aeo	UCCCUTTTAAGC AACCTACA	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12993	mC * mC * mC * mU * mU * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * TeoAeom5CeoAeo * Geo	CCCUUTTAAGCA ACCTACAG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12994	mC * mC * mU * mU * mU * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * Aeom5CeoAeoGeo * Geo	CCUUUTAAGCAA CCTACAGG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12995	mC * mU * mU * mU * mU * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * m5CeoAeoGeoGeo * Geo	CUUUUAAGCAAC CTACAGGG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12996	mU * mU * mU * mU * mA * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * AeoGeoGeoGeo * Geo	UUUUAAGCAACC TACAGGGG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12997	mU * mU * mU * mA * mA * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * GeoGeoGeoGeo * m5Ceo	UUUAAGCAACCTA CAGGGGC	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12998	mU * mU * mA * mA * mG * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * GeoGeoGeom5Ceo * Aeo	UUAAGCAACCTAC AGGGGCA	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-12999	mU * mA * mA * mG * mC * A * A * C * C * T * A * C * A * G * G * GeoGeom5CeoAeo * Geo	UAAGCAACCTACA GGGGCAG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-13000	mA * mA * mG * mC * mA * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G * Geom5CeoAeoGeo * m5Ceo	AAGCAACCTACAG GGGCAGC	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-13001	mA * mG * mC * mA * mA * C * C * T * A * C * A * G * G * G * G * m5CeoAeoGeom5Ceo * m5Ceo	AGCAACCTACAGG GGCAGCC	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-13002	mG * mC * mA * mA * mC * C * T * A * C * A * G * G * G * G * C * AeoGeom5Ceom5Ceo * m5Ceo	GCAACCTACAGGG GCAGCCC	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-13003	mC * mA * mA * mC * mC * T * A * C * A * G * G * G * G * C * A * Geom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	CAACCTACAGGGG CAGCCCT	XXXXXXXXXXX XXX0OOX
WV-13004	mA * mA * mC * mC * mU * A * C * A * G * G * G * G * C * A * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Geo	AACCUACAGGGG CAGCCCTG	XXXXXXXXXXX XXX0OOX

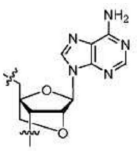
WV-13005	mA * mC * mC * mU * mA * C * A * G * G * G * G * C * A * G * C * m5Ceom5CeoTeoGeo * Geo	ACCUACAGGGGC AGCCCTGG	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-13006	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * TeoGeoGeoGeoGeo * Aeo	CUUGUCCAGCTT TATTGGGA	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-13007	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * TeoTeoTeoAeo * Teo	AGCUUCTTGTCCA GCTTT AT	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX
WV-13008	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5Ceom5CeoAeoGeo * m5Ceo	AUAGCAGCTTCT TGTCCA GC	XXXXXXXXXXXX XXXOOOX

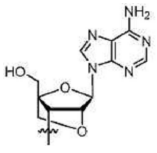
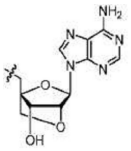
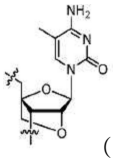
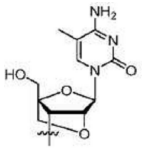
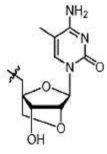
[1907]

[1908] 표 1의 해설(표 1A, 표 1B 등과 같은 모든 하위파트를 포함함):

[1909] 본 개시 내용은 길이로 인해 일부 서열이 표 1에서 다수의 선으로 분할됨을 주목한다(예를 들어, WV-9421, WV-9399, WV-9398, WV-9397, WV-9396 등); 그러나, 표 1의 모든 올리고뉴클레오티드와 마찬가지로, 이들 서열은 (달리 언급되지 않는 한) 단일 가닥이다.

[1910] 표에 열거된 모이어티 및 변형(또는 이들 모이어티 또는 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 구축하는 데 사용되는 화합물:

[1911] 1: LNA 당 모이어티(2'-O-CH_2-4'), 예를 들어, 1A[](5'-말단 기(들)와 뉴클레오티드간 연결 사이, 또는

[1912] 뉴클레오티드간 연결들 사이인 경우);  (5'-말단에 있고 5'-말단 기를 갖지 않는 경우); 또는  (3'-말단에 있는 경우(예를 들어, WV-12575에서)]; 및 m5lC[ (5'-말단 기(들)와 뉴클레오티드간 연결 사이, 또는 뉴클레오티드간 연결들 사이의 경우);  (5'-말단에 있고 5'-말단 기를 갖지 않는 경우)(예를 들어, WV-12575에서); 또는  (3'-말단에 있는 경우]

[1913] m: 2'-OMe

[1914] m5: C의 5-위치의 메틸(핵염기는 5-메틸시토신임)

[1915] m5Ceo: 5-메틸 2'-O-메톡시에틸 C

[1916] 5MRd: 5'-C가 Rp 배열, 2'-데옥시인 5'-메틸 기

[1917] 5MSd: 5'-C가 Sp 배열, 2'-데옥시인 5'-메틸 기

[1918] OMe: 2'-OMe

[1919] eo: 2'-MOE(2'-$OCH_2CH_2OCH_3$)

[1920] F, f: 2'-F;

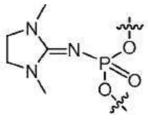
[1921] r: 2'-OH;

[1922] O, PO: 포스포디에스테르(포스페이트); 말단 기, 또는 연결, 예를 들어, 링커와 올리고뉴클레오티드 사슬 사이의 연결, 뉴클레오티드간 연결 등일 수 있다. 입체화학/뉴클레오티드간 연결에서 나타낸 포스포디에스테르는 변형 서열의 컬럼에서 복제되지 않으며; 뉴클레오티드간 연결을 변형 서열의 컬럼에서 나타내지 않는 경우, 이것은 포스포디에스테르이다.

[1923] *, PS: 포스포로티오에이트; 이것은 말단 기, 또는 연결, 예를 들어 링커와 올리고뉴클레오티드 사슬 사이의 연결, 뉴클레오티드간 연결 등일 수 있다.

[1924] R, Rp: Rp 배좌의 포스포로티오에이트; *R은 Rp 배좌의 단일 포스포로티오에이트를 나타냄을 주목한다.

[1925] S, Sp: Sp 배좌의 포스포로티오에이트; *S는 Sp 배좌의 단일 포스포로티오에이트를 나타냄을 주목한다.

[1926] n001: 

[1927] nX: 스테레오랜덤 n001

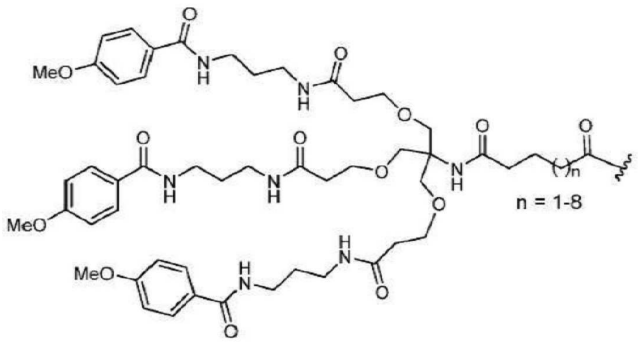
[1928] X: 스테레오랜덤 포스포로티오에이트

[1929] L001 : 예시된 바와 같이, 만약 있다면, -NH-를 통하여 Mod에, 그리고 포스페이트 연결(O 또는 PO) 또는 포스포로티오에이트 연결(* 포스포로티오에이트가 키랄 제어된 것이 아닌 경우; 또한, 키랄 제어되고 *Sp* 배열을 갖는

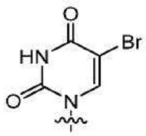
경우 *Sp*일 수 있으며, 키랄 제어되고 *Rp* 배열을 갖는 경우 *Rp*일 수 있음) 중 어느 하나를 통하여 올리고뉴클레오티드 사슬의 5'-말단에 연결되는 -NH-$(CH_2)_6$- 링커(C6 링커, C6 아민 링커 또는 C6 아미노 링커로도 공지됨).

Mod가 존재하지 않는 경우, L001은 -H에 연결된다(예를 들어, WV-9380 또는 WV-9285에서). 예를 들어, WV-9381에서, L001은 -NH-를 통하여 Mod007에 연결되고(이는 아미드 기 -C(O)-NH-를 형성함), 포스페이트 연결(OSOOOSSSRSSRSSSSSSSS에서 밑줄이 그어진 볼드체로 표시됨)을 통하여 올리고뉴클레오티드 사슬에 연결되고; WV-9062에서, L001은 Mod에 연결되는 것이 아니라, -H에 연결되며(-NH-를 통하여), 포스페이트 연결(OSOOOSSSRSSSSSSSSSSS에서 밑줄이 그어진 볼드체로 표시됨)을 통하여 올리고뉴클레오티드 사슬에 연결된다.

[1930] Mod007:

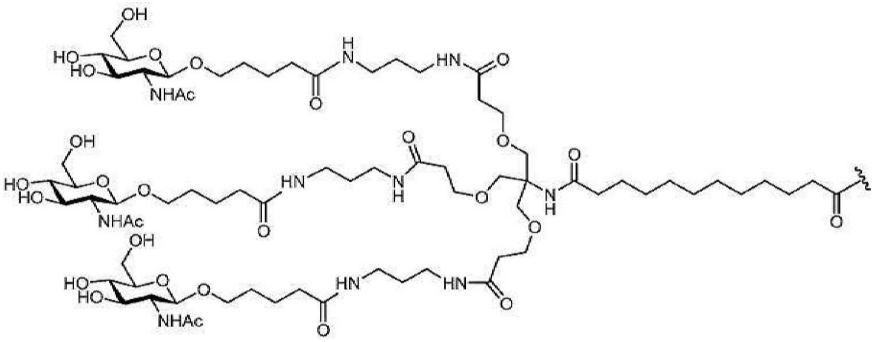


[1931] Mod007에서, n = 8이다.



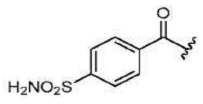
[1932] BrdU: 핵염기가 BrU( )이고, 당이 2-데옥시리보스(천연 DNA에서 널리 발견되는 바와 같음; 2'-데옥시 (d))인 뉴클레오시드 단위;

[1933] Mod024:



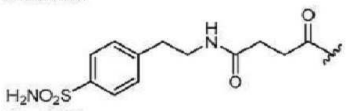
[1934]

[1935] Mod027:

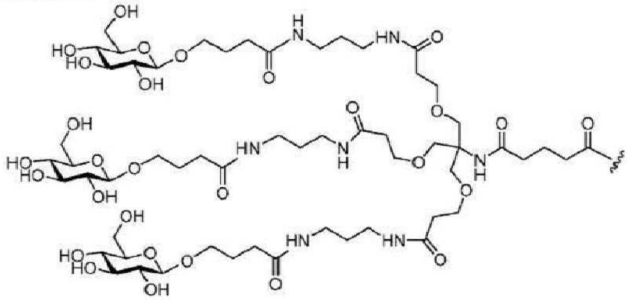


[1936]

Mod028:



Mod059:



[1937]

[1938] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적 유전자는 돌연변이를 포함하고 장애 또는 질환과 연관되거나 관련된다.

[1939] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 구조적 요소 또는 포맷 또는 이의 일부를 갖는다.

[1940] 일부 실시 형태에서, 표적 유전자 또는 그의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있는 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 구조적 요소 또는 포맷 또는 이의 일부를 갖는다.

[1941] 일부 실시 형태에서, 표적 유전자 또는 그의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있는 제공된 올리고뉴클레오티드는 본원에, 예를 들어 표 1 또는 도 1에 개시되거나, 또는 달리 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 포맷, 또는 구조적 요소 또는 포맷 또는 이의 일부를 갖는다.

[1942] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서,

[1943] 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 동일한 염기 서열을 가지며;

[1944] 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함하거나, 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1945] 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물은 전사체 넉다운을 변경하여 원하지 않는 표적 및/또는 생물학적 기능이 억제되게 한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 경우 제공된 조성물은 또한 혼성화 후 전사체의 절단을 유도할 수 있다.

[1946] 일부 실시 형태에서, 기준 조건과 비교하여, 제공된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 놀랄 만큼 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 원하는 생물학적 효과(예를 들어, 증가된 수준의 원하는 mRNA, 단백질 등, 감소된 수준의 원하지 않는 mRNA, 단백질 등에 의해 측정되는 바와 같음)는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 또는 100배 넘게 향상될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변화는 기준 조건과 비교하여 원하는 mRNA 수준의 증가에 의해 측정된다.

[1947] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 증가된 수준의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 하나 이상의 원소, 예를 들어 수소, 탄소, 질소 등의 하나 이상의 동위원소에 의해 표지된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 염기 변형, 당 변형 및/또는 뉴클레오티드간 연결 변형을 포함하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 풍부한 수준의 중수소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 위치에서 중수소(-^{1}H를 -^{2}H로 대체)로 표지된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 임의의 모이어티(예를 들어, 표적화 모이어티 등)의 하나 이상의 ^{1}H는 ^{2}H로 치환된다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 임의의 조성물 또는 방법에서 사용될 수 있다.

[1948] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드들을 포함하는 올리고뉴클레오티드

조성물을 제공한다:

[1949] 1) 전사체에서 표적 서열에 상보적인 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드; 및

[1950] 2) 하나 이상의 변형된 당 모이어티 및 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레티드(여기서, 올리고뉴클레오티드는 비대칭 포맷을 가짐).

[1951] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 넉다운을 유도할 수 있는 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서 올리고뉴클레오티드 유형은 다음에 의해 정의된다:

[1952] 1) 염기 서열;

[1953] 2) 백본 연결 패턴;

[1954] 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및

[1955] 4) 백본 인 변형 패턴

[1956] (상기 조성물은 동일 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드의 실질적 라세미 제제에 비해 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것이며,

[1957] 올리고뉴클레오티드 조성물이 넉다운 시스템에서 전사체와 접촉될 때, 전사체의 넉다운-매개 넉다운은 조성물의 부재, 기준 조성물의 존재 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기준 조건 하에서 관찰된 것에 비해 개선되는 것을 특징으로하고, 올리고뉴클레오티드는 비대칭 포맷을 가짐).

[1958] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 동일한 염기 서열을 갖고; 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a) 2'-F, 2'-OMe, 2'-데옥시 및/또는 2'-MOE 변형 당 모이어티를 포함하는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 뉴클레오시드 단위; (b) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결, (c) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 키랄 제어 변형 뉴클레오티드간 연결, 및 (d) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a), (b) 및 (c)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (b), (c) 및 (d)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a), (b) 및 (d)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a), (c) 및 (d)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a) 및 (b)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a) 및 (c)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (a) 및 (d)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (b) 및 (c)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (b) 및 (d)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드는 구조 요소 (c) 및 (d)를 포함한다.

[1959] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I-a의 구조를 갖는다.

[1960] 본 발명에서 입증된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 넉다운 시스템에서 전사체와 접촉될 때, 전사체의 넉다운-매개 넉다운이 이 조성물의 부재, 기준 조성물의 존재 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 조건 하에서 관찰된 것에 비해 개선되는 것을 특징으로한다. 일부 실시 형태에서, 넉다운은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000배 또는 그 이상 증가된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 예시된 바와 같이, 제공된 조성물 중 복수의 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드의 수준이 미리 결정된다.

[1961] 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열 및 길이는 공통 염기 서열로 지칭될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드는 동일한 패턴의 뉴클레오시드 변형, 예를 들어 당 변형, 염기 변형 등을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 변형 패턴은 위치 및 변형의 조합으로 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 연결 패턴은 각각의 뉴클레오티드간 연결의 위치 및 유형(예를 들어, 포스페이트, 포스포

로티오에이트, 치환된 포스포로티오에이트 등)을 포함한다. 올리고뉴클레오티드의 백본 키랄 중심 패턴은 5'에서 3'으로의 연결 인 입체화학(*Rp*/*Sp*)의 조합에 의해 표기될 수 있다. 상기에 예시된 바와 같이, 비키랄 연결의 위치는 예를 들어 백본 연결 패턴으로부터 얻어질 수 있다.

[1962] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 넉다운을 유도할 수 있는 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 다음을 특징으로하는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다:

[1963] 1) 공통 염기 서열 및 길이;

[1964] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[1965] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴

[1966] (상기 조성물은 동일 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드의 실질적 라세미 제제에 비해 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것임).

[1967] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 올리고뉴클레오티드의 스테레오랜덤 또는 라세미 제제는 전형적으로 임의의 키랄 보조자, 키랄 변형 시약 및/또는 키랄 촉매를 사용하지 않고서 뉴클레오티드 단량체의 비-입체선택적 및/또는 저-입체선택적 커플링에 의해 제조된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 실질적 라세미(또는 키랄 비제어) 제조에서, 커플링 단계들은 향상된 입체선택성을 제공하도록 특이적으로 수행되는 것이 아니라는 점에서 모든 또는 대부분의 커플링 단계는 키랄 제어되지 않는다. 올리고뉴클레오티드들의 예시적인 실질적 라세미 제조로는 테트라에틸티우람 디술피드 또는 (TETD) 또는 3H-1,2-벤소디티올-3-온 1,1-디옥시드(BDTD)를 이용한 일반적으로 사용되는 포스포르아미다이트 올리고뉴클레오티드 합성으로부터의 포스파이트 트리에스테르의 황화를 통한 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드들의 제조(당업계에 잘 알려진 공정)가 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제조는 실질적 라세미 올리고뉴클레오티드 조성물(또는 키랄 비제어 올리고뉴클레오티드 조성물)을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드 단량체의 적어도 하나의 커플링은 약 60:40, 70:30, 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 97:3, 98:2, 또는 99:1보다 더 적은 부분입체 선택성을 갖는다.

[1968] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 커플링 또는 연결의 부분입체 선택성은 동일하거나 비견되는 조건 하에서 이량체 형성의 부분입체 선택성을 통해 평가될 수 있으며, 여기서 이량체는 동일한 5'- 및 3'-뉴 클레오시드 및 뉴클레오티드간 연결을 갖는다.

[1969] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 갖는 것으로 정의되는 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어(및/또는 입체화학적 순수) 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1970] 1) 공통 염기 서열 및 길이;

[1971] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[1972] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴(상기 조성물은, 조성물 중 올리고뉴클레오티드의 적어도 약 10%가 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는다는 점에서 단일 올리고뉴클레오티드의 실질적으로 순수한 제제임).

[1973] 일부 실시 형태에서, 2'-변형이 없는 당 모이어티는 천연 DNA 뉴클레오시드에서 발견되는 당 모이어티다.

[1974] 당업자는 표적 전사체의 다양한 영역이 제공된 조성물 및 방법에 의해 표적화될 수 있음을 이해한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 인트론 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 엑손 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 인트론 및 엑손 서열을 포함한다.

[1975] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 제공된 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 특히, 많은 수의 핵산 중합체를 표적화할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 핵산 서열의 전사체를 표적화할 수 있으며, 여기서 올리고뉴클레오티드의 공통 염기 서열(예를 들어, 올리고뉴클레오티드 유형의 염기 서열)은 전사체의 서열에 상보성인 서열이거나 이를 포함한다.

[1976] 일부 실시 형태에서, 유사 서열은 표적 서열과의 서열 동일성이 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% 또는 99% 초과이다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 하나 이상의 돌연

변이를 포함하는 핵산 서열의 질환-유발 카피이고, 유사 서열은 질환을 유발하지 않는 카피(야생형)이다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 돌연변이를 포함하며, 유사 서열은 상응하는 야생형 서열이다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 돌연변이 대립유전자인 반면, 유사 서열은 야생형 대립유전자이다. 일부 실시 형태에서, 표적 서열은 헥사뉴클레오티드 반복 확장을 포함하는 인트론 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물의 공통 염기 서열에 상보성인 표적 서열의 영역은 유사 서열의 상응하는 영역과 5개 염기쌍 미만, 4개 염기쌍 미만, 3개 염기쌍 미만, 2개 염기쌍 미만, 또는 단지 1개 염기쌍이 상이하다.

[1977] 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 상보성인 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 대한 상보성이 100%인 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 대한 상보성이 100%인 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열은 특징적 서열 요소에 대한 상보성이 100%인 서열이다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 점 돌연변이이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 특징적 서열 요소는 SNP이거나 이를 포함한다.

[1978] 특히, 본 발명은 염기 서열이 올리고뉴클레오티드 특성에 영향을 미칠 수 있음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 염기 서열은, 그 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드가 예를 들어 RNase H를 포함하는 경로를 통해 C9orf72 표적을 억제하기 위해 이용되는 경우, C9orf72 표적의 절단 패턴에 영향을 미칠 수 있으며; 예를 들어, 구조적으로 유사한(전부 포스포로티오에이트 연결, 전부 스테레오랜덤) 올리고뉴클레오티드들은 상이한 서열을 가지며, 상이한 절단 패턴을 가질 수 있다.

[1979] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 제공된 C9orf72 올리고뉴클레오티드 조성물 및 방법은 당업자에게 공지된 다양한 용도를 갖는다. 제공된 조성물, 및 이의 특성 및 용도를 평가하는 방법은 또한 당업자에게 널리 공지되고 당업자에 의해 실시된다. 예시적인 특성, 용도 및/또는 방법은 WO/2014/012081 및 WO/2015/107425에 기술된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[1980] 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 단일 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 화학식 I의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 단일 올리고뉴클레오티드에서의 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트이다.

[1981] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 C9orf72 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 C9orf72 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 염기 모이어티를 포함한다. 당업자에게 공지되어 있고 본 발명에 기술된 바와 같이, 다양한 변형이 당 및/또는 모이어티에 도입될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 변형은 미국 특허 제9006198호, WO2014/012081 및 WO/2015/107425에 기술된 변형이며, 이들 각각의 당 및 염기 변형은 본원에 참고로 포함된다.

[1982] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 2'-변형이다. 일반적으로 사용되는 2'-변형은 2'-OR^1을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 여기서 R^1은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 변형은 2'-OR이며, 여기서 R은 선택적으로 치환된 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 변형은 2'-OMe이다. 일부 실시 형태에서, 변형은 2'-O-MOE이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 특정 키랄 순수 뉴클레오티드간 연결의 포함 및/또는 위치가 변형된 백본 연결, 염기 및/또는 당의 사용을 통해 달성된 것에 비견되거나 이보다 더 우수한 안정성 개선을 제공할 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 제공된 단일 올리고뉴클레오티드는 당에 변형이 없다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 제공된 단일 올리고뉴클레오티드는 당의 2'-위치에 변형이 없다(즉, 2'-위치에서 2개의 기는 -H/-H 또는 -H/-OH이다). 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물의 제공된 단일 올리고뉴클레오티드는 2'-MOE 변형을 갖지 않는다.

[1983] 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 당 모이어티의 2'-탄소를 당 모이어티의 또 다른 탄소에 연결하는 -O-L- 또는 -L-이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 당 모이어티의 2'-탄소를 당 모이어티의 4'-탄소에 연결하는 -O-L- 또는 -L-이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 *S*-cEt이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당 모이어티는 LNA 모이어티다.

[1984] 일부 실시 형태에서, 잠금 핵산 또는 LNA 또는 LNA 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오티드는 뉴클레오시드 당 단위의 4' 및 2' 위치 사이의 2개의 탄소 원자를 연결하는 가교체를 갖는 핵산 단량체이거나 이를 포함하고, 이에

의해 이환식 당을 형성한다. 이러한 이환식 당의 예는 알파-L- 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA, 베타-D- 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA, 에틸렌옥시(4'-$(CH_2)_2$-O-2') LNA, 아미노옥시(4'-CH_2-O-N(R)-2') LNA 및 옥시아미노(4'-CH_2-N(R)-O-2') LNA를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R은 R_1 또는 R_2이다.

[1985] 일부 실시 형태에서, LNA 화합물은 당의 4' 및 2' 위치 사이의 적어도 하나의 가교체를 갖는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서, 독립적으로 각각의 가교체는, 다음으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 내지 4개의 연결 기를 포함한다: -$[C(R_1)(R_2)]_n$-, -$C(R_1)$=$C(R_2)$-, -$C(R_1)$=N-, -C(=NR_1)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_1)_2$-, -$S(=O)_x$- 및 -$N(R_1)$-(여기서, x는 0, 1, 또는 2이며; n은 1, 2, 3, 또는 4이며; 각각의 R_1 및 R_2는 독립적으로, H, 보호기, 히드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, 헤테로아릴, 치환 헤테로아릴, C_5-C_7 지환식 라디칼, 치환 C_5-C_7 지환식 라디칼, 할로겐, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 아실(C(=O)-H), 치환 아실, CN, 술포닐($S(=O)_2$-J_1), 또는 술폭실(S(=O)-J_1)이며; 각각의 J_1 및 J_2는 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환 C_5-C_{20} 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환 아실, 복소환 라디칼, 치환 복소환 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환 C_1-C_{12} 아미노알킬 또는 보호기이다. LNA의 정의 내에 포함되는 4' - 2' 가교 기의 비제한적 예는 다음의 화학식 중 하나를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: -$[C(R_1)(R_2)]_n$-, -$[C(R_1)(R_2)]_n$-O-, -$C(R_1R_2)$-$N(R_1)$-O- 또는 $C(R_1R_2)$-O-$N(R_1)$-. 더욱이, LNA의 정의 내에 포함되는 다른 가교 기로는 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-$N(R_1)$-2' 및 4'-CH_2-$N(R_1)$-O-2'- 가교체가 있으며, 여기서, 각각의 R_1 및 R_2는 독립적으로, H, 보호기 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 리보실 당 고리의 2'-히드록실 기가 당 고리의 4' 탄소 원자에 연결됨으로써 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') 가교체를 형성하여 이환식 당 모이어티가 형성되게 하는 LNA가 LNA의 정의 내에 또한 포함된다. 상기 가교체는 또한 2' 산소 원자와 4' 탄소 원자를 연결하는 메틸렌(-CH_2-) 기일 수 있는데, 이에 대하여 용어 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA가 사용된다. 일부 실시 형태에서, 이 위치에서 에틸렌 가교 기를 갖는 이환식 당 모이어티의 경우, 용어 에틸렌옥시(4'-CH_2CH_2-O-2') LNA가 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2') LNA의 이성질체인 알파-L-메틸렌옥시(4'-CH_2-O-2')가 LNA의 정의 내에 또한 포함된다.

[1986] 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 FANA이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 FRNA이다.

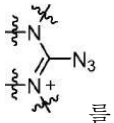
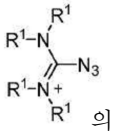
[1987] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 5'-변형, 예를 들어 *R*-5'-Me, *S*-5'-Me 등이다.

[1988] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 고리의 크기를 변화시킨다. 일부 실시 형태에서, 당 변형은 FHNA에서의 당 모이어티이다.

[1989] 일부 실시 형태에서, 당 변형은 당 모이어티를 또 다른 환형 또는 비환형 모이어티로 대체한다. 이러한 모이어티의 예는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이는 모르폴리노(선택적으로 그의 포스포로디아미데이트 연결을 가짐), 글리콜 핵산 등에서 사용되는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1990] 일부 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)는 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드 및 본원에 기술된 임의의 포맷의 임의의 올리고뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된 올리고뉴클레오티드이거나 이를 포함한다. 당업자는 본 명세서를 읽을 경우, 본 발명이 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)로 표지된 본원에 기술된 임의의 올리고뉴클레오티드가 또한 또는 대안적으로 다른 기작을 통해(예를 들어, RISC를 이용한 넉다운으로서) 작동할 수 있다는 가능성을 특정적으로 배제하는 것은 아님을 알 것이며; 본 발명은 또한 다양한 올리고뉴클레오티드가 상이한 기작(RNase H의 이용, 번역 또는 전사 후 과정의 입체적 차단 또는 표적 핵산의 배좌 변경 등)을 통해 작동할 수 있음을 주목한다.

[1991] 제공된 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 다양한 기술, 예를 들어 WO2017/062862, 미국 특허 출원 공개 제20180216108호, 미국 특허 출원 공개 제20170037399호 및 미국 특허 제9982257호에 기술된 것들에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형은 예를 들어, 뉴클레오티드간 연결의 올리고뉴클레오티드의 알킨 기가 아지

드와 반응하는 클릭 화학의 사용을 포함한다. 클릭 화학을 위한 다양한 시약 및 조건이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아지드는 R^1-N_3의 구조를 가지며, 여기서 R^1은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 이소프로필이다. 일부 실시 형태에서, P (III) 연결(예를 들어, 올리고뉴클레오티드 합성 사이클의 커플링 단계 후에 형성됨)은, 적합한 조건 하에, P (III) 연결을 아지드 또는 아지도 이미다졸리늄 염(예를 들어,  를 포함하는 화합물)과 반응시킴으로써 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결로 전환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아지도 이미다졸리늄 염은 PF_6^-의 염이다. 일부 실시 형태에서, 아지도 이미다졸리늄 염은  의 염이다. 일부 실시 형태에서, 아지도 이미다졸리늄 염은 2-아지도-1,3-디메틸이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트이다. 일부 실시 형태에서, P(III) 연결은 R-G^Z의 구조를 갖는 친전자체와 반응하며, 여기서 R은 본 발명에 기술된 바와 같고, G^Z는 이탈기, 예를 들어 -Cl, -Br, -I, -OTf, -Oms, -O토실 등이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2CH_2CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2OCH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $CH_3CH_2OCH_2$-이다. 일부 실시 형태에서, R은 $PhCH_2OCH_2$-이다. 일부 실시 형태에서, R은 $HC{\equiv}C-CH_2-$ 이다. 일부 실시 형태에서, R은 $H_3C-C{\equiv}C-CH_2-$ 이다. 일부 실시 형태에서, R은 CH_2=$CHCH_2$-이다. 일부 실시 형태에서, R은 CH_3SCH_2-이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2COOCH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2COOCH_2CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CH_2CONHCH_3$이다.

[1992] **생물학적 응용**

[1993] 본원에 기술된 바와 같이, 제공된 조성물 및 방법은 RNA 전사체의 넉다운을 포함하여 RNA의 넉다운을 개선시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 및 방법은 본 조성물의 부재, 기준 조성물의 존재 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 기준 조건과 비교하여 전사체(반복 확장을 포함하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 개선된 넉다운을 제공한다.

[1994] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 돌연변이(예를 들어, 장애-관련) 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 발현, 수준 및/또는 활성을 야생형(예를 들어, 질환-비관련) 유전자 또는 유전자 생성물의 것에 비하여 우선적으로 감소(넉다운)시킬 수 있다(예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 대립유전자-특이적 넉다운을 매개할 수 있다). 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 돌연변이(예를 들어, 장애-관련) 및 야생형(예를 들어, 장애 비관련) 유전자 또는 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성을 감소(넉다운)시킬 수 있다(예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 범특이적이다).

[1995] 다양한 올리고뉴클레오티드에 의한 돌연변이 C9orf72 (예를 들어, 반복 확장 함유 C9orf72 전사체)의 우선적인 넉다운을 시험하였다. C9orf72 올리고뉴클레오티드 WV-3688, WV-6408, WV-7658, WV-7659, WV-8011 및 WV-8012는 모두 반복 확장 비-함유 RNA 전사체(예를 들어, 대부분이 반복 확장을 포함하지 않는 정상 전사체인 전체 전사체)의 수준에 비해 반복 확장-함유 RNA 전사체의 수준을 우선적으로 넉다운시킬 수 있었다. 전체 전사체는 V2, V3 및 V1을 포함한다(정상(반복 확장 없이 건강) 및 돌연변이(병리학적, 반복 확장 포함) 둘 다임). 보고에 따르면, V1은 매우 낮은 수준(전체 전사체의 약 1%)으로 전사되고, 헥사뉴클레오티드 반복 확장을 포함하는 전사체의 수준 또는 V3 전사체에 대한 분석에서 검출된 전사체의 수준에 유의하게 기여하지 않는다.

[1996] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 공통 염기 서열을 포함하는 공통 염기 서열을 공유하는 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다(상기 뉴클레오티드 서열은 표적 전사체에서의 표적 서열에 상보성임)(넉다운 시스템 또는 올리고뉴클레오티드에서의 전사체와의 접촉시, 전사체의 RNase H-매개 넉다운이 본 조성물의 부재, 기준 조성물의 존재, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기준 조건 하에서 관찰된 것에 비해 개선되는 것을 특징으로 하는 입체제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 올리고뉴클레오티드 조성물로서 사용하는 것을 포함하는 개선).

[1997] **올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험**

[1998] 당업계에 공지된 많은 것을 포함하지만 이에 한정되지 않은 다양한 기술 및 도구가 올리고뉴클레오티드의 평가 및 시험을 위해 사용될 수 있다.

[1999] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험은 올리고뉴클레오티드의 전달 후 표적 핵산 또는 상응하는 유전자 생성물의 수준, 활성, 발현, 대립 유전자-특이적 발현 및/또는 세포내 분포의 변화 또는 개선을 정량함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전달은 형질감염 에이전트를 통한 것 또는 형질 감염 에이전트를 이용하지 않는 것(예를 들어, 짐노틱(gymnotic) 전달)일 수 있다.

[2000] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험은 올리고뉴클레오티드의 도입 후 유전자 생성물의 수준, 활성, 발현 및/또는 세포내 변화(전사, DPR 또는 포커스를 포함하지만 이에 한정되지 않음)를 정량함으로써 수행될 수 있다. 유전자 생성물은 유전자 또는 유전자좌로부터 생성된 RNA를 포함한다.

[2001] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 조성물을 확인 및/또는 특성화하는 방법을 제공하며, 본 방법은

[2002] 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 하나 이상의 조성물을 제공하는 단계; 및

[2003] 기준 조성물에 대한 전달을 평가하는 단계를 포함한다.

[2004] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 조성물을 확인 및/또는 특성화하는 방법을 제공하며, 본 방법은

[2005] 복수의 첫 번째 올리고뉴클레오티드를 포함하는 하나 이상의 조성물을 제공하는 단계; 및

[2006] 기준 조성물에 대한 세포 흡수를 평가하는 단계를 포함한다.

[2007] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물의 특성은 기준 올리고뉴클레오티드 조성물과 비교된다.

[2008] 일부 실시 형태에서, 기준 올리고뉴클레오티드 조성물은 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 기준 올리고뉴클레오티드 조성물은 모든 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트인 올리고뉴클레오티드의 스테레오랜덤 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 기준 올리고뉴클레오티드 조성물은 전부 포스페이트 연결을 갖는 DNA 올리고뉴클레오티드 조성물이다.

[2009] 일부 실시 형태에서, 기준 조성물은 동일한 염기 서열 및 동일한 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 기준 조성물은 동일한 염기 서열 및 동일한 패턴의 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 기준 조성물은 동일한 염기 서열 및 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 키랄 비제어(또는 스테레오랜덤) 조성물이다.

[2010] 일부 실시 형태에서, 기준 조성물은 본원에 기술된 화학적 변형을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 동일한 염기 서열을 갖지만 상이한 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 기준 조성물은 동일한 염기 서열을 갖지만, 상이한 패턴의 뉴클레오티드간 연결 및/또는 뉴클레오티드간 연결의 입체화학 및/또는 화학적 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 조성물이다.

[2011] 유전자 생성물의 검출을 위한 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 이의 발현, 수준 및/또는 활성은 올리고뉴클레오티드의 도입 또는 투여 후 변경될 수 있다. 비제한적인 예로서, 전사체 및 이들의 넉다운을 qPCR로 정량할 수 있고, 단백질 수준은 웨스턴 블롯, FISH에 의한 RNA 포커스(원위치 혼성화), 웨스턴 블롯에 의한 DPR, ELISA 또는 질량 분광법을 통해 결정될 수 있다. 시판되는 항체는 항-C9orf72 항체 GT779(1: 2000; 미국 캘리포니아 어바인 소재의 GeneTex)를 포함한다. 또한, 전기생리학 및 NMJ 형성에 의해 야생형 및/또는 돌연변이를 발현하는 운동 뉴런(MN)에 대한 기능적 분석을 수행할 수 있다.

[2012] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험은 시험관 내에서 세포에서 수행될 수 있다.

[2013] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 평가는 동물에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 동물은 마우스이다.

[2014] 일부 실시 형태에서, 표적 핵산 수준은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 정량화될 수 있으며, 이들 중 다수는 시판되는 키트 및 재료를 이용하여 달성될 수 있고, 상기 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고 일상적이다. 이러한 방법은 예를 들어 노던 블롯 분석, 경쟁적 폴리머라아제 연쇄 반응(PCR) 또는 정량적 실시간 PCR을 포함

한다. RNA 분석은 전체 세포 RNA 또는 폴리(A)+ mRNA에 대해 수행될 수 있다. 프로브 및 프라이머는 핵산에 혼성화되도록 설계된다. 실시간 PCR 프로브 및 프라이머를 설계하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[2015] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험은 루시퍼라아제 분석법을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 분석법의 비제한적인 예는 실시예에 상술되어 있다.

[2016] 일부 실시 형태에서, 단백질 수준은 효소-결합 면역 흡착 분석(ELISA), 웨스턴 블롯 분석(면역 블롯팅), 면역세포 화학, 형광-활성화된 세포 분류(FACS), 면역 조직 화학, 면역 침전, 단백질 활성 분석(예를 들어, 카스파아제 활성 분석) 및 정량적 단백질 분석을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 방법에서 평가되거나 정량화될 수 있다. 마우스, 래트, 원숭이 및 인간의 검출에 유용한 항체가 시판되고; 추가의 항체가 당업계에 공지된 방법을 통해 생성될 수 있다.

[2017] 올리고뉴클레오티드의 수준을 검출하기 위한 예시적인 분석법이 본원에 기술되어 있다. 이 분석법은 비제한적인 예로서, 올리고뉴클레오티드 또는 관심있는 임의의 다른 핵산(핵산을 표적화하지 않는 핵산 또는 다른 올리고뉴클레오티드를 포함함)을 검출하는 데 사용될 수 있다.

[2018] 올리고뉴클레오티드의 효능의 평가 및 시험은 생체 내에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 동물에서 평가 및/또는 시험될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고는 인간 및/또는 다른 동물에서 수준, 활성, 발현, 대립유전자-특이적 발현 및/또는 세포내 분포의 변화 또는 개선을 매개하고/하거나, 장애의 진행 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 개선시키거나 늦추기 위하여 평가되고/되거나 시험될 수 있다.

[2019] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 효능의 시험은 신경계 질환이 있는 대상체로부터의 운동 뉴런 세포를 올리고뉴클레오티드와 접촉시키고, 운동 뉴런 세포가 퇴행되는지를 결정함으로써 달성된다. 운동 뉴런 세포가 퇴행되지 않으면, 올리고뉴클레오티드는 운동 뉴런 퇴행을 감소시키거나 억제하는 것이 가능할 수 있다. 운동 뉴런 세포는 다능성 줄기 세포로부터 유래될 수 있다. 다능성 줄기 세포는 상기 대상체로부터의 세포로부터 재프로그래밍되었을 수 있다. 대상체로부터의 세포는 예를 들어 체세포일 수 있다. 체세포는 예를 들어 섬유아세포, 림프구 또는 각질 세포일 수 있다. 운동 뉴런 세포가 퇴행되는지 여부의 평가는 대조군과의 비교에 기초할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 대조 수준은 미리 결정된 값 또는 기준 값일 수 있으며, 이는 측정된 결과 및/또는 시각적 결과를 평가하기 위한 벤치마크로서 사용된다. 미리 결정된 값 또는 기준 값은 신경계 질환을 앓지 않는 대상체 또는 신경계 질환을 앓고 있는 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 운동 뉴런 세포)에서의 수준일 수 있지만, 여기서 운동 뉴런 세포는 올리고뉴클레오티드와 접촉되지 않는다. 미리 결정된 값 또는 기준 값은 신경계 질환을 앓고 있는 대상체로부터의 샘플에서의 수준일 수 있다. 이들 스크리닝 방법 중 임의의 것에서, 신경계 질환을 갖는 대상체로부터의 세포는 (GGGGCC)n 헥사뉴클레오티드 확장을 포함할 수 있다.

[2020] 비제한적 예로서, 다음에 기술된 것과 같은 적합한 시험 동물에서 효능을 또한 시험할 수 있다: 문헌[Peters et al. 2015 Neuron. 88(5):902-9]; 문헌[O'Rourke et al. 2015 Neuron. 88(5): 892-901]; 및 문헌[Liu et al. 2016 Neuron. 90(3):521-34]. 일부 실시 형태에서, 시험 동물은 C9-BAC 마우스이다. 450개의 반복 확장을 갖는 C9-BAC 트랜스제닉 마우스에서 효능을 또한 시험할 수 있으며, 이는 문헌[Jiang et al. 2016 Neuron 90, 1-16]에 또한 기술되었다.

[2021] 일부 실시 형태에서, 시험 동물에서, 단백질 수준, RNA 포커스 및 DPR(디펩티드 반복 단백질)의 수준일 수 있는 다양한 전사체의 수준이 결정될 수 있다. 올리고뉴클레오티드에 대해 그리고 기준 올리고뉴클레오티드와 비교하여 시험을 수행할 수 있다. 본원에 개시된 몇몇 올리고뉴클레오티드는 RNAi 포커스 및 세포당 평균 포커스 수를 포함하는 세포의 백분율을 감소시킬 수 있다(데이터는 하기에 예시되고 데이터는 나타내지 않음). 본원에 개시된 몇몇 올리고뉴클레오티드는 폴리GP와 같은 DPR의 수준을 감소시킬 수 있다. 올리고뉴클레오티드 WV-6408, WV-8009, WV-8010, WV-8011 및 WV-8012(이들 중 일부는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드임) 모두는 C9-BAC 마우스의 해마에서 폴리GP(pGP, 디펩티드 반복 단백질)의 수준을 감소시켰다(데이터는 나타내지 않음). 또한, 올리고뉴클레오티드 WV-8549 및 WV-8551은 또한 마우스 해마에서 폴리GP 수준을 감소시켰다(데이터는 나타내지 않음).

[2022] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 ALS, FTD 또는 다른 관련 장애에 의해 유발되는 신경변성의 정도 또는 속도를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 임의의 신경계 조직의 열화의 정도 또는 속도의 개선, 또는 적어도 이의 감소에 더하여, 행동 증상에서 대상체 또는 다른 동물에서의 올리고뉴클레오티드의 치료 효능을 또한 뇌 스캔, 예를 들어, CAT 스캔, 기능적 MRI 또는 PET 스캔, 또는 당업계에 공지된 다른 방법으로 모니터링할

수 있다.

[2023] 올리고뉴클레오티드의 분석을 위한 다양한 분석법은 본원에서 예를 들어 실시예에 기술되어 있으며, 특히 예를 들어 ALS 뉴런에서 수행되는 리포터 분석법(루시퍼라아제 분석법), 및 측정, 예를 들어 V3/인트론 발현, 활성 및/또는 수준의 분석; 안정성 분석; TLR9 분석; 보완 분석; PD(약력학)(C9-BAC, icv 또는 뇌실 주사), 예를 들어, -BAC(C9-BAC) 마우스 모델에서 시험된 PD 및/또는 효능; 시험 동물, 예컨대 마우스의 중추 신경계의 측뇌실 또는 다른 영역 (피질 및 척수를 포함하지만 이에 한정되지 않음) 내로의 주사를 포함하지만 이에 한정되지 않는 생체 내 절차; 포커스의 수 및/또는 포커스를 포함하는 세포의 수의 분석: 폴리GP(또는 pGP 또는 DPR 분석)를 포함한다.

[2024] 감소에서의 효능에 대해 평가되고 시험된 올리고뉴클레오티드는 장애 또는 그의 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 투여를 포함하여 다양한 용도를 갖는다.

[2025] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 관련 장애는 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 비정상적이거나 과도한 활성, 수준 및/또는 발현, 유해한 돌연변이, 또는 비정상적인 조직 또는 세포간 또는 세포내 분포와 관련되고/되거나, 이에 의해 야기되고/되거나 이와 연관된 장애이다.

[2026] 임의의 특정 이론 또는 용어에 구애되고자 함이 없이, 본 명세서는 지속적으로 진화하는 관련 질환의 이해에 따라 다양한 관련 질환의 정확한 표지가 또한 진화하고 있음이 보고됨을 주목한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 (단백질 및/또는 mRNA 수준에서) 헥사뉴클레오티드 반복-함유 돌연변이 mRNA로부터 생성된 디펩티드 반복 단백질의 수준을 감소시키고/시키거나 이의 헥사뉴클레오티드 반복-함유 돌연변이 대립유전자의 수준을 감소시키는 데 유용하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 관련 질환을 치료하는 데 유용하다.

[2027] 본 발명은 표적화가 가능하고 장애의 치료 및/또는 장애 치료제의 제조에 유용한 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드의 사용 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 특정 염기 서열로부터의 특정된 최대 수의 미스매치를 갖는 염기 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.

[2028] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

[2029] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 환자에서 관련 장애를 치료 또는 개선하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[2030] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[2031] 일부 실시 형태에서, 동물은 대상체, 예를 들어 인간이다.

[2032] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 투여와 같은 장애의 치료에 적합한 대상체 또는 환자는 건강 관리 전문가에 의해 확인되거나 진단될 수 있다.

[2033] 일부 실시 형태에서, 조성물은 장애의 적어도 하나의 증상의 진행을 예방하거나, 치료하거나, 개선하거나 늦춘다.

[2034] 일부 실시 형태에서, 동물 또는 인간은 장애의 증상으로 고통 받고 있다.

[2035] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 포유 동물에서 유전자 발현을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 본 방법은 제공된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 핵산-지질 입자를 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[2036] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 포유 동물에서 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 개선하는 방법에 관한 것으로, 본 방법은 포유 동물에게 치료적 유효량의, 올리고뉴클레오티드를 포함하는 핵산-지질 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[2037] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 세포에서 발현을 억제하는 방법에 관한 것으로, 본 방법은 (a) 세포를 올리고뉴클레오티드와 접촉시키는 단계; 및 (b) 단계 (a)에서 생성된 세포를 유전자의 mRNA 전사체의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 세포에서 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[2038] 일부 실시 형태에서, 발현은 30% 이상 억제된다.

[2039] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 발현에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이는 상기 치료를 필요로 하는 인간에게 치료적 유효량의 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함한다.

[2040] 일부 실시 형태에서, 투여는 반복 확장을 포함하는 전사체 또는 이의 유전자 생성물의 발현, 활성 및/또는 수준의 감소를 야기한다.

[2041] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다: 동일한 mRNA의 둘 이상의 상이한 스플라이싱 생성물을 포함하는 시스템을 제공하는 단계(여기서, 하나 이상의 스플라이싱 생성물은 질환-관련되고 하나 이상의 스플라이싱 생성물은 질환-비관련됨); 시스템 내로의 올리고뉴클레오티드의 도입(여기서, 올리고뉴클레오티드는 상기 하나 이상의 질환-관련 스플라이싱 생성물에는 존재하지만 상기 하나 이상의 질환-비관련 스플라이싱 생성물에는 존재하지 않는 서열에 상보적이고, 올리고뉴클레오티드는 질환-비관련 스플라이싱 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성에 비해 질환-관련 스플라이싱 생성물의 발현, 수준 및/또는 활성을 감소시킬 수 있음).

[2042] 본 방법의 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 질환-관련 스플라이싱 생성물에는 존재하지만 질환 비-관련 스플라이싱 생성물에는 존재하지 않는 인트론-엑손 접합부에 상보적이다.

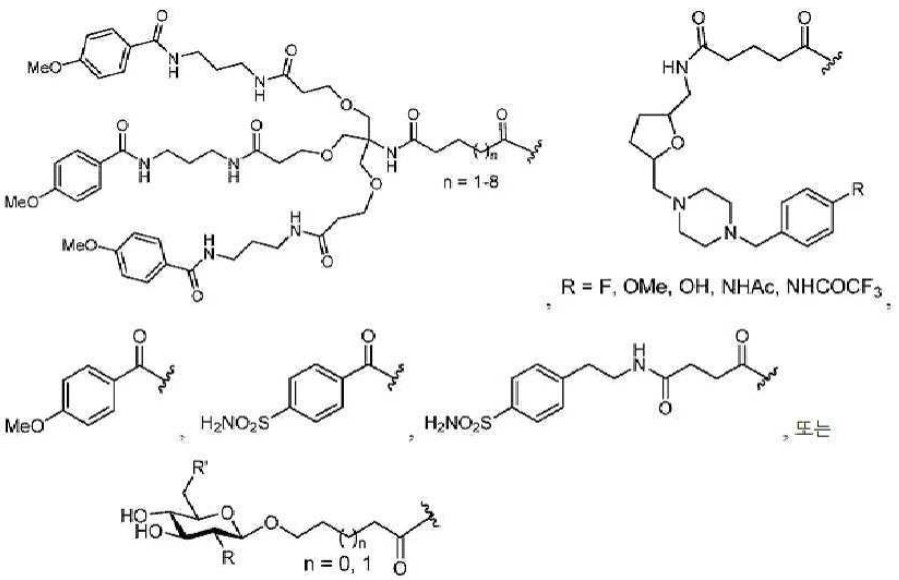
[2043] 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 서열의 15개 이상의 연접 뉴클레오티드를 포함하는 서열을 갖는 가닥을 포함하는 dsRNA 또는 siRNA이다.

[2044] **제약 조성물**

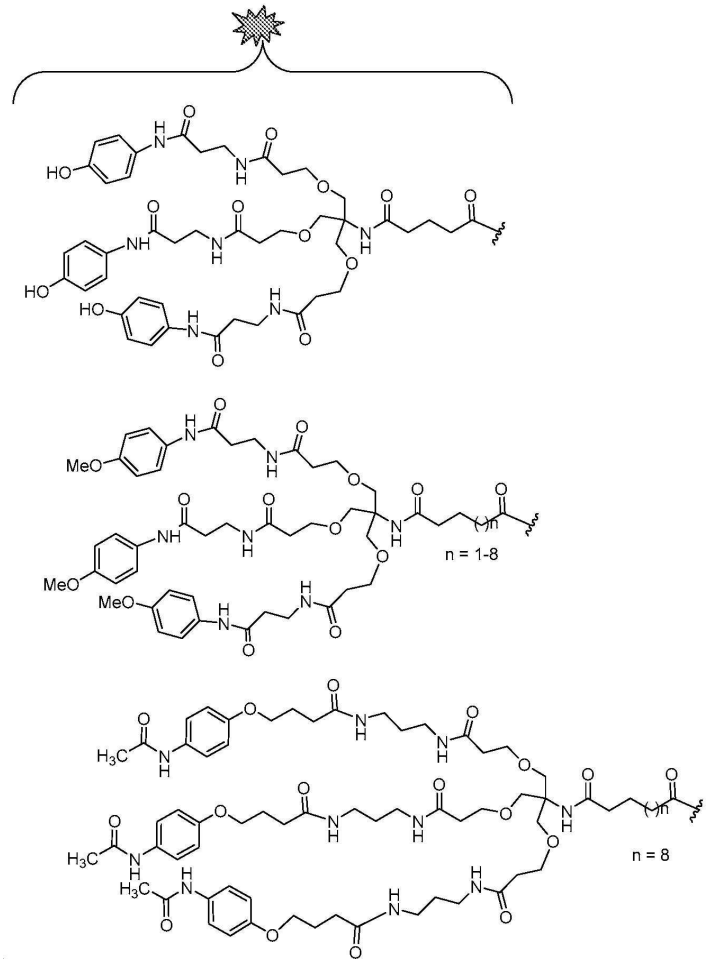
[2045] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제공된 화합물, 예를 들어 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[2046] 치료제로서 사용될 때, 본원에 기술된 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 조성물은 제약 조성물로서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 중추 신경계를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 장애가 발생한 신체 부위에 올리고뉴클레오티드를 투여하기에 적합하다. 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 치료적 유효량의 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 희석제, 제약상 허용가능한 부형제 및 제약상 허용가능한 담체로부터 선택되는 하나 이상의 제약상 허용가능한 불활성 성분을 포함한다.

[2047] 일부 실시 형태에서, 비대칭 포맷을 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드는 중추 신경계로 전달하는 데 사용하기에 적합한 추가의 화학적 모이어티에 콘쥬게이션되며, 이는 다음으로부터 선택된다: 글루코스, GluNAc(N-아세틸 아민 글루코사민) 및 아니스아미드, 및 다음의 구조 중 임의의 것의 분자:



[2048] R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC6H4OMe(p-아니소일), R'=OH
R = NHAc, R' = NHCOC6H4OMe(p-아니소일); R = OH, R' = NHCOC6H4OMe(p-아니소일)



[2049]

[2050] (이는 실시예 1 및 실시예 2에 더 상세하게 기술됨).

[2051] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 추가의 화학적 모이어티는 신경계의 세포에 올리고뉴클레오티드를 표적화할 수 있다.

[2052] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 추가의 화학적 모이어티는 아니스아미드 또는 이의 유도체 또는 유사체를 포함하고, 제공된 올리고뉴클레오티드를 시그마 1 수용체와 같은 특정 수용체를 발현하는 세포에 표적화할 수 있다.

[2053] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 그의 표적을 발현하는 신체 세포 및/또는 조직에 투여하기 위해 제형화된다.

[2054] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 추가의 화학적 모이어티는 올리고뉴클레오티드를 신경계의 세포로 표적화할 수 있다.

[2055] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 추가의 화학적 모이어티는 아니스아미드 또는 이의 유도체 또는 유사체를 포함하고, 올리고뉴클레오티드를 시그마 1 수용체와 같은 특정 수용체를 발현하는 세포에 표적화할 수 있다.

[2056] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 발현하는 신체 세포 및/또는 조직에 투여하기 위해 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 이러한 신체 세포 및/또는 조직은 중추 신경계의 뉴런 또는 세포 및/또는 조직이다. 일부 실시 형태에서, 중추 신경계 내에서의 본원에 기술된 올리고뉴클레오티드 및 조성물의 광범위한 분포는 뇌실질내 투여, 척수강내 투여 또는 뇌실내 투여에 의해 달성될 수 있다.

[2057] 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 정맥내 주사, 경구 투여, 협측 투여, 흡입, 코 투여, 국소 투여, 안투여 또는 귀 투여용으로 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 리퀴드, 흡입제, 코 스프레이 용액, 좌제, 현탁액, 겔, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 에멀젼, 연고, 로션, 점안제 또는 점이제이다.

[2058] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제약상 허용가능한 부형제와의 혼합물 형태의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 또

는 이의 조성물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 당업자는 제약 조성물이 상기 기술된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 조성물을 포함한다는 것을 인식할 것이다.

[2059] 핵산을 전달하기 위해 다양한 초분자 나노캐리어가 사용될 수 있다. 예시적인 나노캐리어는 리포좀, 양이온성 중합체 착물 및 다양한 중합체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다양한 폴리양이온에 의한 핵산의 착물화는 세포내 전달을 위한 또 다른 접근법이며; 이는 페길화된 폴리양이온, 폴리에틸렌아민(PEI) 착물, 양이온성 블록 공중합체 및 덴드리머의 사용을 포함한다. PEI 및 폴리아미도아민 덴드리머를 포함한 몇몇 양이온성 나노캐리어는 엔도솜으로부터 내용물을 방출하는 것을 돕는다. 다른 접근법은 중합체자 나노입자, 미소구체, 리포좀, 덴드리머, 생분해성 중합체, 콘쥬게이트, 프로드러그, 무기 콜로이드, 예컨대 황 또는 철, 항체, 임플란트, 생분해성 임플란트, 생분해성 미소구체, 삼투압 제어 임플란트, 지질 나노입자, 에멀젼, 유성 용액, 수성 용액, 생분해성 중합체, 폴리(락티드-코글리콜산), 폴리(락트산), 리퀴드 데포, 중합체 미셀, 양자점 및 리포플렉스의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 또 다른 분자에 콘쥬게이션된다.

[2060] 본원에 기술된 예시적인 전달 전략에 더하여 추가의 핵산 전달 전략이 공지되어 있다.

[2061] 치료 및/또는 진단 응용에서, 본 발명의 화합물은 전신 및 국소 또는 국부 투여를 포함하는 다양한 투여 방식을 위하여 제형화될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy (2000th ed. 2000)]에서 찾을 수 있다.

[2062] 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인의 치료에서, 일일 약 0.01 내지 약 1000 mg, 약 0.5 내지 약 100 mg, 일일 약 1 내지 약 50 mg, 및 일일 약 5 내지 약 100 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료받는 대상체, 치료받는 대상체의 및 주치의의 선호 및 경험에 따라 달라질 것이다.

[2063] 제약상 허용가능한 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예로서, 그러나 제한 없이, 아세테이트, 벤젠술포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴라르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수브아세테이트, 숙 네이트, 술페이트, 탄네이트, 타르트레이트 또는 테오클레이트를 포함한다. 다른 제약상 허용가능한 염은 예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)]에서 찾을 수 있다. 바람직한 제약상 허용가능한 염은 예를 들어 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 말레에이트, 메실레이트, 납실레이트, 파모에이트(엠보네이트), 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 또는 타르트레이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 염으로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 염은 암모늄 염이다. 일부 실시 형태에서, 염은 금속 이온 염, 예컨대 나트륨, 칼슘 등이다. 일부 실시 형태에서, 염은 나트륨 염이다. 일부 실시 형태에서, 염은 칼슘 염이다. 일부 실시 형태에서, 모든 산성 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 포스페이트, 포스포로티오에이트 등)은 나트륨 염과 같은 염 형태로서 존재한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 단일 이온의 염, 예를 들어 나트륨 염으로 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 2가지 이상의 유형의 이온(예를 들어, 나트륨 및 칼슘, 나트륨 및 암모늄 등)을 포함하는 혼합 염으로서 제형화된다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 산성 연결(예를 들어, 포스페이트, 포스포로티오에이트 등)을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 특정 pH에서 염 형태로 존재할 수 있고 다양한 유형의 염으로 제형화될 수 있다.

[2064] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 미국 특허 출원 제61/774759호; 61/918,175(2013년 12월 19일자로 출원); 미국 특허 출원 제61/918,927호; 미국 특허 출원 제61/918,182호; 미국 특허 출원 제61/918941호; 미국 특허 출원 제62/025224호; 미국 특허 출원 제62/046487호; 또는 국제 특허 출원 PCT/US04/042911; PCT/EP2010/070412; 또는 PCT/I B2014/059503에 기술된 제약 조성물로 제형화된다.

[2065] 처리되는 특정 조건에 따라, 이러한 에이전트는 액체 또는 고체 투여 형태로 제형화되고 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 상기 에이전트는 예를 들어 당업자에게 공지된 바와 같이 정시 또는 지속 저 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형화 및 투여 기술은 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)]에서 찾을 수 있다. 적합한 경로는 경구, 협측, 흡입 스프레이, 설하, 직장, 경피, 질, 경점막, 비강 또는 장 투여; 근육내, 피하, 수내 주사와, 경막내, 직접적 뇌실내, 정맥내, 관절내, 흉골내, 활액내, 간내, 병변내, 두개내,

복강내, 비강내 또는 안내 주사를 비롯한 비경구 전달 또는 기타 전달 방식을 포함한다.

[2066] 주사를 위해, 본 발명의 에이전트는 수성 용액, 예컨대 행크액(Hank's solution), 링거액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 상용성인 적합한 완충액 중에서 제형화되고 희석될 수 있다. 이러한 경점막 투여를 위해, 침투될 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[2067] 본 발명의 실시를 위해 본원에 개시된 화합물을 전신 투여에 적합한 투여량으로 제형화하기 위한 제약상 허용가능한 불활성 담체의 사용은 본 발명의 범주 내에 있다. 담체의 적절한 선택 및 적합한 제조 관행에 의해, 본 발명의 조성물, 특히 용액으로 제형화된 조성물은 정맥내 주사와 같이 비경구 투여될 수 있다.

[2068] 화합물은 당업계에 잘 알려진 제약상 허용가능한 담체를 사용하여 경구 투여에 적합한 투여량으로 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료받을 대상체(예를 들어, 환자)에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환제, 캡슐, 리퀴드, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다.

[2069] 코 또는 흡입 전달을 위해, 본 발명의 에이전트는 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 가용화, 희석 또는 분산 물질의 예, 예컨대, 식염수, 방부제, 예컨대 벤질 알코올, 흡수 촉진제 및 플루오로카본을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[2070] 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 CNS로 전달된다. 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 뇌척수액으로 전달된다. 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 뇌 실질에 투여된다. 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 경막내 투여 또는 뇌실내 투여에 의해 동물/대상체에게 전달된다. 중추 신경계 내에서의 본원에 기술된 올리고뉴클레오티드 및 조성물의 광범위한 분포는 실질내 투여, 경막내 투여 또는 뇌실내 투여에 의해 달성될 수 있다.

[2071] 특정 실시 형태에서, 비경구 투여는 주사, 예를 들어 시린지, 펌프 등에 의한 것이다. 특정 실시 형태에서, 주사는 볼루스 주사이다. 특정 실시 형태에서, 주사는 선조체, 미상부, 피질, 해마 및 소뇌와 같은 조직에 직접 투여된다.

[2072] 특정 실시 형태에서, 볼루스 주사에 의한 것과 같은, 약제를 특이적으로 국소화하는 방법은 중간 유효 농도(EC50)를 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50배 감소시킨다. 특정 실시 형태에서, 안티센스 화합물 형태의 약제는 본원에 추가로 기술된 바와 같다. 특정 실시 형태에서, 표적화된 조직은 뇌 조직이다. 특정 실시 형태에서, 표적화된 조직은 선조체 조직이다. 특정 실시 형태에서, EC50의 감소는 이를 필요로 하는 환자에서 약리학적 결과를 달성하는 데 필요한 용량을 감소시키기 때문에 바람직하다.

[2073] 특정 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 매월, 2개월마다, 90일마다, 3개월마다, 6개월마다, 1년에 2회 또는 1년에 1회 주사 또는 주입에 의해 전달된다.

[2074] 본 발명에 사용하기에 적합한 제약 조성물은 활성 성분이 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유된 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용에 비추어 당업자의 능력 내에 있다.

[2075] 활성 성분에 더하여, 이들 제약 조성물은 활성 화합물을 제약상 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 제약상 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제형화된 제제는 정제, 당의정, 캡슐 또는 용액의 형태일 수 있다.

[2076] 경구용 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원할 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로오스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC) 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈)이다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대 가교 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[2077] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 선택적으로 검 아라빅, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하거나 특성화하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[2078] 경구로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸시-피트(push-fit) 캡슐과, 젤라틴 및 가소제, 예컨

대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 활성 성분을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활택제 및 선택적으로 안정화제와의 혼합물 형태로 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEGs)에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[2079] 활성 화합물을 지질과 조합함으로써 조성물을 얻을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지질은 활성 화합물에 콘쥬게이션된다. 일부 실시 형태에서, 지질은 활성 화합물에 콘쥬게이션되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 지질은 C_{10}-C_{40} 선형, 포화 또는 부분 불포화 지방족 사슬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지질은 하나 이상의 C_{1-4} 지방족 기로 선택적 치환 C_{10}-C_{40} 선형, 포화 또는 부분 불포화 지방족 사슬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지질은 다음으로부터 선택된다: 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 감마-리놀렌산, 도코사헥사엔산 (시스-DHA), 투르비나르산 및 디리놀레일. 일부 실시 형태에서, 활성 화합물은 본원에 기술된 임의의 올리고뉴클레오티드 또는 다른 핵산이다. 일부 실시 형태에서, 활성 화합물은 표 1에 열거된 임의의 핵산의 임의의 서열을 포함하거나 이로 이루어진 서열의 핵산이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 지질 및 활성 화합물을 포함하고, 다음으로부터 선택되는 또 다른 성분을 추가로 포함한다: 또 다른 지질, 및 표적화 화합물 또는 모이어티. 일부 실시 형태에서, 지질은 제한 없이 다음을 포함한다: 아미노 지질; 양친매성 지질; 음이온성 지질; 아포지단백질; 양이온성 지질; 저분자량 양이온성 지질; CLinDMA 및 DLinDMA와 같은 양이온성 지질; 이온화가능한 양이온성 지질; 클로킹(cloaking) 성분; 헬퍼 지질; 리포펩티드; 중성 지질; 중성 쯔비터이온성 지질; 소수성 소분자; 소수성 비타민; PEG-지질; 하나 이상의 친수성 중합체로 변형된 하전되지 않은 지질; 인지질; 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민과 같은 인지질; 스텔스 지질; 스테롤; 콜레스테롤; 및 표적화 지질; 및 본원에 기술되거나 당업계에 보고된 임의의 다른 지질. 일부 실시 형태에서, 조성물은 지질 및 또 다른 지질의 하나 이상의 기능을 매개할 수 있는 또 다른 지질의 일부를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적화 화합물 또는 모이어티는 화합물(예를 들어, 지질 및 활성 화합물을 포함하는 조성물)을 특정 세포 또는 조직 또는 세포 또는 조직의 하위세트로 표적화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 특정 표적, 수용체, 단백질 또는 다른 세포내 성분(subcellular component)의 세포- 또는 조직-특이적 발현을 이용하도록 설계되고; 일부 실시 형태에서, 표적화 모이어티는 조성물을 세포 또는 조직에 표적화하고/하거나 표적, 수용체, 단백질 또는 다른 세포내 성분에 결합하는 리간드(예를 들어, 소분자, 항체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 압타머 등)이다.

[2080] 활성 화합물의 전달을 위한 조성물의 제조에 사용하기 위한 특정한 예시적인 지질은 활성 화합물의 기능을 허용한다(예를 들어, 방지하지 않거나 방해하지 않는다). 비제한적인 예의 지질은 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 감마-리놀렌산, 도코사헥사엔산(시스-DHA), 투르비나르산 및 디리놀레일을 포함한다.

[2081] 본 발명에 기술된 바와 같이, 지방산과의 콘쥬게이션과 같은 지질 콘쥬게이션은 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 특성을 개선시킬 수 있다.

[2082] 일부 실시 형태에서, 활성 화합물 전달용 조성물은 원하는 대로 활성 화합물을 특정 세포 또는 조직으로 표적화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성 화합물 전달용 조성물은 활성 화합물을 근육 세포 또는 조직으로 표적화할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 활성 화합물의 전달과 관련된 조성물 및 방법에 관한 것으로, 여기서 조성물은 활성 화합물인 지질을 포함한다. 근육 세포 또는 조직에 대한 다양한 실시 형태에서, 지질은 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 감마-리놀렌산, 도코사헥사엔산(시스-DHA), 투르비나르산 및 디리놀레일로부터 선택된다.

[2083] 치료 또는 예방될 특정 장애에 따라, 그 병태를 치료 또는 예방하기 위해 일반적으로 투여되는 추가의 치료제가 본 발명의 C9orf 올리고뉴클레오티드와 함께 투여될 수 있다.

[2084] 일부 실시 형태에서, 제1 올리고뉴클레오티드와 함께 투여되는 제2 치료제는 상이한 제2 올리고뉴클레오티드이다.

[2085] 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 장애 또는 이의 증상의 예방 및/또는 치료 방법, 또는 이러한 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[2086] 특정한 예시적인 실시 형태(실시형태 1~431)가 아래에 제공된다:

[2087] 1. 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서, 올리고뉴클레오티드는 당, 염기 또는 뉴클레오티드간 연결의 적

어도 하나의 변형을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오티드의 염기 서열의 15개 이상의 연접 염기를 포함하고, 올리고뉴클레오티드는 C9orf72 유전자 또는 C9orf72 유전자 생성물의 수준, 활성 및/또는 발현을 감소시킬 수 있는 조성물.

[2088] 2. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 C9orf72 전사체를 포함하는 시스템에 투여될 때 C9orf72 전사체의 수준을 감소시키는 조성물.

[2089] 3. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 반복 확장-함유 C9orf72 전사체를 포함하는 시스템에 투여될 때 반복 확장-함유 C9orf72 전사체의 수준을 감소시키는 조성물.

[2090] 4. 실시 형태 3에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 전사체가 30, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000개의 GGGGCC 반복을 포함하는 조성물.

[2091] 5. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드는, 반복 확장-함유 C9orf72 전사체 및 반복 확장-비함유 C9orf72 전사체를 포함하는 시스템에 투여되는 경우 반복 확장-비함유 C9orf72 전사체의 수준을 감소시키는 것보다 더 큰 정도로 반복 확장-함유 C9orf72 전사체의 수준을 감소시키거나, 또는 반복 확장-비함유 C9orf72 전사체의 수준을 감소시키지 않는 조성물.

[2092] 6. 실시 형태 5에 있어서, 백분율로 측정된 반복 확장-함유 C9orf72 전사체의 수준 감소가 백분율로 측정된 반복 확장-비함유 C9orf72 전사체의 수준 감소의 적어도 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배인 조성물.

[2093] 7. 실시 형태 2~6 중 어느 하나에 있어서, 상기 시스템은 세포, 조직 또는 기관인 조성물.

[2094] 8. 실시 형태 2~6 중 어느 하나에 있어서, 상기 시스템은 C9orf72 전사체를 발현하는 세포인 조성물.

[2095] 9. 실시 형태 2~6 중 어느 하나에 있어서, 상기 시스템은 반복 확장-함유 C9orf72 전사체를 발현하는 세포인 조성물.

[2096] 10. 실시 형태 2~6 중 어느 하나에 있어서, 상기 시스템은 반복 확장-비함유 C9orf72 전사체를 발현하는 세포인 조성물.

[2097] 11. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 C9orf72 엑손 1a, 인트론 1, 엑손 1b 또는 엑손 2 내의 부위에 혼성화되는 조성물.

[2098] 12. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 C9orf72 인트론 1 내의 부위에 혼성화되는 조성물.

[2099] 13. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체의 우선적인 넉다운을 매개할 수 있는 조성물.

[2100] 14. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 V3 C9orf72 RNA 전사체의 우선적인 넉다운을 매개할 수 있는 조성물.

[2101] 15. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이 본원에 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 염기 서열을 포함하는 것인 조성물.

[2102] 16. 실시 형태 1에 있어서, 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 15 내지 49개의 뉴클레오티드의 길이를 갖는 조성물.

[2103] 17. 실시 형태 1에 있어서, 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 17 내지 25개의 뉴클레오티드의 길이를 갖는 조성물.

[2104] 18. 실시 형태 1에 있어서, 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 19 내지 23개의 뉴클레오티드의 길이를 갖는 조성물.

[2105] 19. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이 본원에 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 염기 서열인 조성물.

[2106] 20. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이 본원에 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이고, 당 또는 당 변형 패턴 및/또는 뉴클레오티드간 연결 패턴이 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 당 또는 당 변형 패턴 및/또는 뉴클레오티드간 연결 패턴인 조성물.

[2107] 21. 실시 형태 1에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이 본원에 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 염기 서열이고, 당 또는 당 변형 패턴 및 뉴클레오티드간 연결 패턴은 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 당 또는 당 변형 패턴 및/또는 뉴클레오티드간 연결 패턴인 조성물.

[2108] 22. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 여기서 연결 인은 Sp 배열인 조성물.

[2109] 23. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 포함하고, 여기서 연결 인은 Rp 배열인 조성물.

[2110] 24. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2111] 25. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 Sp 배열의 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2112] 26. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 Rp 배열의 적어도 하나의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2113] 27. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 코어 및 적어도 하나의 윙을 포함하는 조성물.

[2114] 28. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 코어 및 적어도 2개의 윙을 포함하는 조성물.

[2115] 29. 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서, 여기서 올리고뉴클레오티드는 코어, 제1 윙 및 제2 윙을 포함하고, 제1 윙의 당 변형 패턴 및/또는 뉴클레오티드간 연결 패턴은 각각 제1 윙의 당 변형 패턴 및/또는 뉴클레오티드간 연결 패턴과 상이한 조성물.

[2116] 30. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및/또는 제2 윙은 변형을 포함하는 조성물.

[2117] 31. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및/또는 제2 윙은 당 변형을 포함하는 조성물.

[2118] 32. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및/또는 제2 윙은 2'-MOE, 2'-OMe, 2'-F 및 LNA로부터 선택되는 당 변형을 포함하는 조성물.

[2119] 33. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및/또는 제2 윙은 2'-MOE, 2'-OMe, 2'-F 및 LNA로부터 선택되는 당 변형을 포함하는 조성물.

[2120] 34. 실시 형태 20에 있어서, 제1 윙은 2'-OMe를 포함하고 제2 윙은 이를 포함하지 않는 조성물.

[2121] 35. 실시 형태 20에 있어서, 제2 윙은 2'-MOE를 포함하고 제1 윙은 이를 포함하지 않는 조성물.

[2122] 36. 실시 형태 20에 있어서, 제1 윙은 2'-OMe을 포함하고 제2 윙은 이를 포함하지 않으며, 제2 윙은 2'-MOE를 포함하고 제1 윙은 이를 포함하지 않는 조성물.

[2123] 37. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및/또는 제2 윙이 포스포디에스테르, Sp 배열의 포스포로티오에이트 및 Rp 배열의 포스포로티오에이트로부터 선택되는 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

[2124] 38. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및 제2 윙이 각각 Sp 배열의 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2125] 39. 실시 형태 20에 있어서, 제1 및 제2 윙이 각각 포스포디에스테르 및 Sp 배열의 2개 이상의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2126] 40. 실시 형태 20에 있어서, 제1 윙은 코어에 대해 5'이고, 제2 윙은 코어에 대해 3'인 조성물.

[2127] 41. 실시 형태 20에 있어서, 제2 윙은 코어에 대해 5'이고, 제1 윙은 코어에 대해 3'인 조성물.

[2128] 42. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 C9orf72를 표적화하는 조성물.

[2129] 43. 다음을 특징으로 하는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물:

[2130] a) 공통 염기 서열;

[2131] b) 공통 백본 연결 패턴;

[2132] c) 공통 백본 키랄 중심 패턴

[2133] (상기 조성물은, 동일한 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비하여, 상기 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것이며;

[2134] 올리고뉴클레오티드는 C9orf72를 표적화함).

[2135] 44. C9orf72 RNA에 상보성인 영역을 가지며, 다음을 갖는 올리고뉴클레오티드들을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물:

[2136] a) 공통 염기 서열;

[2137] b) 키랄 연결 인을 포함하는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 공통 백본 연결 패턴

[2138] (상기 조성물은, 동일 공통 염기 서열 및 동일 공통 백본 연결 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비해, a) 공통 염기 서열, b) 공통 백본 연결 패턴; 및 c) 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)의 키랄 연결 인에서 Rp 및 Sp로부터 선택되는 특정 입체화학적 배열을 갖는 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것이며;

[2139] 상기 올리고뉴클레오티드는 2'-치환체를 포함하는 뉴클레오티드 단위를 포함함).

[2140] 45. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 탄수화물 모이어티를 포함하는 조성물.

[2141] 46. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 글루코스, GluNAc 및 아니스아미드로부터 선택되는 탄수화물 모이어티를 포함하는 조성물.

[2142] 47. 세포에서 C9orf72 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 활성, 발현 및/또는 수준을 감소시키는 방법으로서, 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물을 세포 내로 도입하는 단계를 포함하고, 상기 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 본원에 개시된 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 염기 서열의 15개 이상의 연접 염기를 포함하는, 방법.

[2143] 48. 세포에서 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체를 우선적으로 넉다운시키는 방법으로서,

[2144] 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체 및 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체를 포함하는 세포를 올리고뉴클레오티드와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법

[2145] (여기서, 상기 올리고뉴클레오티드는 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체에 존재하거나 상보성인 서열을 포함하고,

[2146] 올리고뉴클레오티드는 세포에서 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체의 우선적 넉다운을 유도함).

[2147] 49. 실시 형태 40에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체가 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 20% 이상 넉다운되는 방법.

[2148] 50. 실시 형태 40에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체가 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 30% 이상 넉다운되는 방법.

[2149] 51. 실시 형태 40에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체가 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 40% 이상 넉다운되는 방법.

[2150] 52. 실시 형태 40에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체가 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 50% 이상 넉다운되는 방법.

[2151] 53. 실시 형태 40에 있어서, 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체가 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 60% 이상 넉다운되는 방법.

[2152] 54. 대상체에서 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체를 우선적으로 넉다운시키는 방법으로서,

[2153] 올리고뉴클레오티드를 대상체에게 투여하는 단계(상기 대상체는 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체 및 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체(올리고뉴클레오티드를 가짐)를 포함하는 유전자형을 가짐)를 포함하는 방법

[2154] (여기서, 올리고뉴클레오티드는 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체의 서열에 존재하거나 상보성인 서열을 포함하고,

[2155] 올리고뉴클레오티드는 세포에서 반복 확장-비함유 C9orf72 RNA 전사체에 비해 반복 확장-함유 C9orf72 RNA 전사체의 우선적 넉다운을 유도함).

[2156] 55. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 링커를 통해 제2 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 조성물.

[2157] 56. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 RNA 간섭을 지시할 수 있고, 링커를 통해 제2 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션되고, 이는 또한 RNA 간섭을 지시할 수 있는 조성물.

[2158] 57. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 RNase H-매개 넉다운을 지시할 수 있고, 링커를 통해 제2 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된(이는 RNA 간섭을 지시할 수 있음) 조성물.

[2159] 58. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 2개의 2'-F를 포함하는 조성물.

[2160] 59. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2161] 60. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 5개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2162] 61. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 6개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2163] 62. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 7개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2164] 63. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 8개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2165] 64. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 9개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2166] 65. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 10개 이상의 연속 2'-데옥시 당의 스팬을 포함하는 조성물.

[2167] 66. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 연속 2'-데옥시 당의 스팬이 코어인 조성물.

[2168] 67. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 LNA를 포함하는 조성물.

[2169] 68. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 조성물.

[2170] 69. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 *Sp* 배열의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2171] 70. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 *Rp* 배열의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2172] 71. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 *Rp* 배열의 포스포로티오에이트 및 Sp 배열의 포스포로티오에이트를 포함하는 조성물.

[2173] 72. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 임의의 서열, 구조 또는 포맷(또는 이의 일부)을 포함하는 조성물.

[2174] 73. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 상기 조성물에 추가로 포함된 제2 올리고뉴클레오티드에 적어도 부분적으로 상보적이고, 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 제2 올리고뉴클레오티드는 적어도 부분적으로 듀플렉스를 형성하는 조성물.

[2175] 74. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 상기 조성물에 추가로 포함된 제2 올리고뉴클레오티드에 적어도 부분적으로 상보적이고, 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 제2 올리고뉴클레오티드는 적어도 부분적으로 이중 가닥 올리고뉴클레오티드를 형성하는 조성물.

[2176] 75. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 상기 조성물에 추가로 포함된 제2 올리고뉴클레오티드에 상보적이고, 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 제2 올리고뉴클레오티드는 듀플렉스를 형성하는 조성물.

[2177] 76. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 상기 조성물에 추가로 포함된 제2 올리고뉴클레오티드에 상보적이고, 상기 올리고뉴클레오티드 및 상기 제2 올리고뉴클레오티드는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드를 형성하는 조성물.

[2178] 77. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 용기 내에 배치되며, 상기 용기는 바이알인 조성물.

[2179] 78. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 용기 내에 배치되며, 상기 용기는 주사기인 조성물.

[2180] 79. 상기 실시 형태 중 어느 하나에 기술된 올리고뉴클레오티드.

[2181] 80. 대상체에서 C9orf72 관련 장애를 치료하는 방법으로서, 본 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 C9orf72를 특이적으로 표적화하는, 방법.

[2182] 81. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, C9orf72 관련 장애가 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전두측두엽 치매(FTD), 피질 기저핵 변성 증후군(CBD), 비정형 파킨슨 증후군, 올리브교뇌소뇌 변성(OPCD), 또는 알츠하이머병으로부터 선택되는 방법.81. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, C9orf72 관련 장애가 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전두측두엽 치매(FTD), 피질 기저핵 변성 증후군(CBD), 비정형 파킨슨 증후군, 올리브교뇌소뇌 변성(OPCD), 또는 알츠하이머병으로부터 선택되는 방법.

[2183] 82. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 제약상 허용가능한 염 담체를 추가로 포함하는 방법.

[2184] 83. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 C9orf72 관련 장애를 치료하기 위해 제2 에이전트를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[2185] 84. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 에이전트는 C9orf72를 특이적으로 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 방법.

[2186] 85. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조성물 및 제2 에이전트를 투여하는 단계는 동시에, 동시발생적으로, 개별적으로 또는 순차적으로 하는 것인 방법.

[2187] 86. 대상체에서 표적 유전자 또는 이의 유전자 생성물의 발현 및/또는 수준을 감소시키는 방법으로서, 올리고뉴클레오티드가 C9orf72를 특이적으로 표적화하는 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 치료적 유효량의 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2188] 87. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, C9orf72 관련 장애가 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전두측두엽 치매(FTD), 피질 기저핵 변성 증후군(CBD), 비정형 파킨슨 증후군, 올리브교뇌소뇌 변성(OPCD), 또는 알츠하이머병으로부터 선택되는 방법.

[2189] 88. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 제약상 허용가능한 염 담체를 추가로 포함하는 방법.

[2190] 89. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 C9orf72 관련 장애를 치료하기 위해 제2 에이전트를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[2191] 90. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 에이전트는 C9orf72를 특이적으로 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 방법.

[2192] 91. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조성물 및 제2 에이전트를 투여하는 단계는 동시에, 동시발생적으로, 개별적으로 또는 순차적으로 하는 것인 방법.

[2193] 92. C9orf72 관련 장애를 치료하기 위한 제약 조성물의 제조를 위한, 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

[2194] 93. C9orf72 관련 장애를 치료하기 위한 제약 조성물 또는 의약의 제조 또는 제조를 위한, 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

[2195] 94. 장애를 치료하기 위한 제약 조성물 또는 의약의 제조 또는 생산을 위한, 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 조성물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

[2196] 95. 다음의 연속적인 뉴클레오티드 단위의 영역을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2197] $(Nu^M)t[(Nu^O)n(Nu^M)m]y$

[2198] 여기서,

[2199] 각각의 Nu^M은 독립적으로 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며;

[2200] 각각의 Nu^O는 독립적으로 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이며;

[2201] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2202] y는 1~10이다.

[2203] 96. 실시 형태 95에 있어서, y가 1인 올리고뉴클레오티드.

[2204] 97. 실시 형태 95에 있어서, y가 2인 올리고뉴클레오티드.

[2205] 98. 실시 형태 95~97 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 n이 1인 올리고뉴클레오티드.

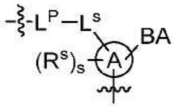
[2206] 99. 실시 형태 95~97 중 어느 하나에 있어서, 각각의 n은 1인 올리고뉴클레오티드.

[2207] 100. 실시 형태 95~99 중 어느 하나에 있어서, t는 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2208] 101. 실시 형태 95~100 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 m은 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2209] 102. 실시 형태 95~100 중 어느 하나에 있어서, 각각의 m은 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2210] 103. 실시 형태 95~102 중 어느 하나에 있어서, t, m 및 n의 합계는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 또는 30 이하인 올리고뉴클레오티드.

[2211] 104. 실시 형태 95~103 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^M은 독립적으로 

의 구조 또는 이의 염 형태인 올리고뉴클레오티드.

[2212] 105. 실시 형태 95~104 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 Nu^O가 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이고, 여기서 천연 포스페이트 연결은 5'- 뉴클레오티드 단위 및 이 뉴클레오티드 단위의 당 단위의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 2개 미만의 수소 원자에 결합된 올리고뉴클레오티드.

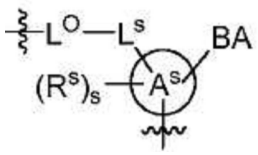
[2213] 106. 실시 형태 95~104 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^O는 독립적으로, 천연 포스페이트 연결을 포함하는 뉴클레오티드 단위이고, 여기서 천연 포스페이트 연결은 5'- 뉴클레오티드 단위 및 이 뉴클레오티드 단위의 당 단위의 탄소 원자에 결합되고, 탄소 원자는 2개 미만의 수소 원자에 결합된 올리고뉴클레오티드.

[2214] 107. 실시 형태 95~106 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 Nu^O는 $-C(R^{5s})_2-$의 구조를 포함하고, 이 구조는 Nu^O의 천연 포스페이트 연결 및 Nu^O의 당 단위의 고리 모이어티에 직접 결합된 올리고뉴클레오티드.

[2215] 108. 실시 형태 95~106 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^0는 독립적으로 $-C(R^{5s})_2-$의 구조를 포함하고, 이 구조는 Nu^0의 천연 포스페이트 연결 및 Nu^0의 당 단위의 고리 모이어티에 직접 결합된 올리고뉴클레오티드.

[2216] 109. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^0는 독립적으로 하기 화학식 N-I의 구조 또는 이의 염 형태를 갖는 올리고뉴클레오티드:

[2217] [화학식 N-I]

[2218] 

[2219] 여기서,

[2220] BA는 C_{1-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형된 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[2221] L^0는 천연 포스페이트 연결이며;

[2222] L^s는 $-C(R^{5s})_2-$, 또는 L이며;

[2223] 각각의 R^{5s} 및 R^s는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -L-R', -L-OR', -L-SR', $-L-N(R')_2$, -O-L-OR', -O-L-SR', 또는 $-O-L-N(R')_2$이며;

[2224] 각각의 L은 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[$B(R')_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[$B(R')_3$]O-로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체되며;

[2225] 각각의 Cy^L은 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 3가 기이며;

[2226] 고리 A는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리(0~10개의 헤테로원자를 가짐)이며;

[2227] s는 0~20이며;

[2228] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[2229] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[2230] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[2231] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나;

[2232] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서,

상기 개재 원자들에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[2233] 110. 실시 형태 109에 있어서, L^s가 $-C(R^{5s})_2-$인 올리고뉴클레오티드.

[2234] 111. 실시 형태 109~110 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Nu^0는 화학식 N-1의 구조를 가지며, 여기서, 하나의 R^{5s}는 -H이고, 다른 R^{5s}는 -H가 아닌 올리고뉴클레오티드.

[2235] 112. 실시 형태 109~110 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^0는 독립적으로 화학식 N-1의 구조를 가지며, 여기서, 하나의 R^{5s}는 -H이고, 다른 R^{5s}는 -H가 아닌 올리고뉴클레오티드.

[2236] 113. 실시 형태 107~111 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{5s}는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족인 올리고뉴클레오티드.

[2237] 114. 실시 형태 107~112 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{5s}는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2238] 115. 실시 형태 107~114 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{5s}는 선택적 치환 C_{1-6} 메틸인 올리고뉴클레오티드.

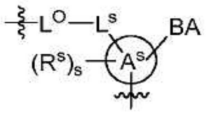
[2239] 116. 실시 형태 107~115 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{5s}는 $-CH_3$인 올리고뉴클레오티드.

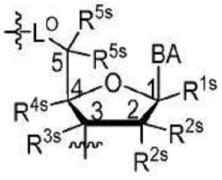
[2240] 117. 실시 형태 107~116 중 어느 하나에 있어서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 키랄 C이고 R 배열을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2241] 118. 실시 형태 107~116 중 어느 하나에 있어서, $-C(R^{5s})_2-$의 C는 키랄 C이고 S 배열을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2242] 119. 실시 형태 109~110 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Nu^0가 화학식 N-I의 구조를 가지며, 여기서, 둘 다의 R^{5s}는 -H인 올리고뉴클레오티드.

[2243] 120. 실시 형태 109~110 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^0는 독립적으로 화학식 N-I의 구조를 가지며, 여기서, 둘 다의 R^{5s}는 -H인 올리고뉴클레오티드.

[2244] 121. 실시 형태 109~119 중 어느 하나에 있어서, 

는 

의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, 및 R^{4s}는 독립적으로 R^s인 올리고뉴클레오티드.

[2245] 122. 실시 형태 23에 있어서, R^{1s}는 H인 올리고뉴클레오티드.

[2246] 123. 실시 형태 121~122 중 어느 하나에 있어서, 둘 다의 R^{2s}가 H인 올리고뉴클레오티드.

[2247] 124. 실시 형태 121~122 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{2s}는 H이며, 다른 하나의 R^{2s}는 -F, -Cl, -Br, -I, 또는 -OR'인 올리고뉴클레오티드.

[2248] 125. 실시 형태 121~122 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{2s}는 H이며, 다른 하나의 R^{2s}는 -F, 또는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

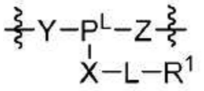
[2249] 126. 실시 형태 121~122 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^{2s}는 H이며, 다른 하나의 R^{2s}는 -F, 또는 -OR'이며, 여기서, R'는 메틸 또는 2'-메톡시에틸인 올리고뉴클레오티드.

[2250] 127. 실시 형태 121~123 중 어느 하나에 있어서, R^{3s}는 H인 올리고뉴클레오티드.

[2251] 128. 실시 형태 121~126 중 어느 하나에 있어서, R^{4s}는 H인 올리고뉴클레오티드.

[2252] 129. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^{M}은 독립적으로 하기 화학식 I의 구조를 갖는 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 이의 염 형태를 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2253] [화학식 I]

[2254] 

[2255] (여기서, 화학식 I의 구조는 천연 포스페이트 연결이 아님).

[2256] 130. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Nu^{M}의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 키랄 연결이고 부분입체 이성질적으로 순수한 올리고뉴클레오티드.

[2257] 131. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 Nu^{M}의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 키랄 연결이고 부분입체 이성질적으로 순수한 올리고뉴클레오티드.

[2258] 132. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 단위의 영역이 다음의 백본 키랄 중심(연결 인)의 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2259] $(Sp)t[(Op)n(Sp)m]y$

[2260] 여기서,

[2261] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2262] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2263] y는 1~10이며;

[2264] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타낸다.

[2265] 133. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 단위의 영역이 다음의 백본 키랄 중심(연결 인)의 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2266] $(Np)t[(Op)n(Sp)m]y$

[2267] 여기서,

[2268] *N*p는 *R*p 또는 *S*p이며;

[2269] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2270] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2271] *R*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2272] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2273] y는 1~10이며;

[2274] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2275] 134. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 연속적인 뉴클레오티드 단위의 영역이 다음의 백본 키랄 중심(연결 인)의 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2276] $[(Op)n(Sp)m]y$

[2277] 여기서,

[2278] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2279] 각각의 n 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2280] y는 1~10이며;

[2281] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타낸다.

[2282] 135. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 윙-코어-윙 구조의 올리고뉴클레오티드로서,

[2283] 코어는 연속적인 뉴클레오티드 단위 $(Nu^{M})t[(Nu^{O})n(Nu^{M})m]y$ 의 영역이며;

[2284] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2285] 136. 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인) 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2286] $(Np)t[(Op)n(Sp)m]y$

[2287] 여기서,

[2288] *N*p는 *R*p 또는 *S*p이며;

[2289] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2290] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2291] *R*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2292] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2293] y는 1~10이며;

[2294] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2295] 137. 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인) 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2296] $(Sp)t[(Op)n(Sp)m]y$

[2297] 여기서,

[2298] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2299] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2300] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2301] y는 1~10이며;

[2302] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2303] 138. 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인) 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2304] $(Op)n(Sp)m$

[2305] 여기서,

[2306] *S*p는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2307] *O*p는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2308] 각각의 n 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2309] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2310] 139. 윙-코어-윙 구조, 또는 윙-코어 구조, 또는 코어-윙 구조의 올리고뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 올리

고뉴클레오티드로서, 코어는 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인)의 패턴을 포함하는, 올리고뉴클레오티드:

[2311] $(Sp)t[(Op/Rp)n(Sp)m]y$

[2312] 여기서,

[2313] Sp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2314] Op는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2315] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2316] y는 1~10이며;

[2317] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2318] 140. 윙-코어-윙 구조, 또는 윙-코어 구조, 또는 코어-윙 구조의 올리고뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드로서, 코어는 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인)의 패턴을 포함하는, 올리고뉴클레오티드:

[2319] $(Op)n(Sp)m$

[2320] 여기서,

[2321] Sp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2322] Op는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2323] 각각의 n 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2324] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2325] 141. 윙-코어-윙 구조, 또는 윙-코어 구조, 또는 코어-윙 구조의 올리고뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드로서, 코어는 다음의 백본 키랄 중심 (연결 인)의 패턴을 포함하는, 올리고뉴클레오티드:

[2326] $(Np)t[(Op/Rp)n(Sp)m]y$

[2327] 여기서,

[2328] Np는 Rp 또는 Sp이며;

[2329] Sp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2330] Op는 천연 포스페이트 연결의 비키랄 연결 인을 나타내며;

[2331] Rp는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인의 *S* 배열을 나타내며;

[2332] 각각의 t, n, 및 m은 독립적으로 1~20이며;

[2333] y는 1~10이며;

[2334] 각각의 윙은 독립적으로 하나 이상의 핵염기를 포함한다.

[2335] 142. 실시 형태 136~138에 있어서, 윙-코어-윙 구조의 올리고뉴클레오티드.

[2336] 143. 실시 형태 133~142 중 어느 하나에 있어서, Np는 Sp인 올리고뉴클레오티드.

[2337] 144. 실시 형태 136~142 중 어느 하나에 있어서, 패턴은 적어도 하나의 Rp를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2338] 145. 136~144 중 어느 하나에 있어서, 패턴은 적어도 하나의 Op를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2339] 146. 실시 형태 136~142 중 어느 하나에 있어서, 패턴은 $(Np)t[(Op)n(Sp)m]y$ 인 올리고뉴클레오티드.

[2340] 147. 실시 형태 136~142 중 어느 하나에 있어서, 패턴은 $(Np)t[(Rp)n(Sp)m]y$ 인 올리고뉴클레오티드.

[2341] 148. 실시 형태 132~147 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 n은 1인 올리고뉴클레오티드.

[2342] 149. 실시 형태 132~147 중 어느 하나에 있어서, 각각의 n은 1인 올리고뉴클레오티드.

[2343] 150. 실시 형태 132~149 중 어느 하나에 있어서, y는 1인 올리고뉴클레오티드.

[2344] 151. 실시 형태 132~149 중 어느 하나에 있어서, y는 2인 올리고뉴클레오티드.

[2345] 152. 실시 형태 132~151 중 어느 하나에 있어서, t는 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2346] 153. 실시 형태 132~152 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 m이 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2347] 154. 실시 형태 132~152 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 m이 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10인 올리고뉴클레오티드.

[2348] 155. 실시 형태 132~154 중 어느 하나에 있어서, 각각의 m은 독립적으로 2~20인 올리고뉴클레오티드.

[2349] 156. 실시 형태 135~155 중 어느 하나에 있어서, 2개의 윙이 상이한 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2350] 157. 실시 형태 135~155 중 어느 하나에 있어서, 하나의 윙은 다른 윙에 없는 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2351] 158. 실시 형태 135~157 중 어느 하나에 있어서, 2개의 고리가 상이한 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2352] 159. 실시 형태 135~157 중 어느 하나에 있어서, 하나의 윙은 다른 윙에 없는 유형의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2353] 160. 실시 형태 135~159 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어의 뉴클레오시드 단위는 2'-치환을 포함하지 않는(2' 위치에서 2개의 -H) 올리고뉴클레오티드.

[2354] 161. 실시 형태 135~160 중 어느 하나에 있어서, 상기 코어의 뉴클레오시드 단위는 당 변형을 포함하지 않는 올리고뉴클레오티드.

[2355] 162. 실시 형태 135~161 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙 뉴클레오시드 단위는 독립적으로 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2356] 163. 실시 형태 135~162 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙 뉴클레오시드 단위는 독립적으로 당 변형을 포함하고, 상기 당 변형은 2'-변형인 올리고뉴클레오티드.

[2357] 164. 실시 형태 135~163 중 어느 하나에 있어서, 동일한 윙의 뉴클레오시드 단위가 동일한 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2358] 165. 실시 형태 135~163 중 어느 하나에 있어서, 동일한 윙의 뉴클레오시드 단위가 상이한 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2359] 166. 실시 형태 135~163 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2360] 167. 실시 형태 135~166 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2361] 168. 실시 형태 135~167 중 어느 하나에 있어서, 퓨린 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OMe 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2362] 169. 실시 형태 135~168 중 어느 하나에 있어서, 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2363] 170. 실시 형태 169에 있어서, 각각의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 화학식 I의 구조를 갖는 것인 올리고뉴클레오티드.

[2364] 171. 실시 형태 169에 있어서, 각각의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 에스테르 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2365] 172. 실시 형태 170~171 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 Rp 또는 Sp 배열의 키랄

연결 인 원자를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2366] 173. 실시 형태 170~171 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 Sp 배열의 키랄 연결 인 원자를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2367] 174. 실시 형태 170~171 중 어느 하나에 있어서, 윙의 제1 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2368] 175. 실시 형태 174에 있어서, 윙의 제1 뉴클레오티드간 연결이 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오시드 단위 및 올리고뉴클레오티드의 5'-제2 뉴클레오시드 단위를 연결하는 올리고뉴클레오티드.

[2369] 176. 실시 형태 174에 있어서, 윙의 제1 뉴클레오티드간 연결이 코어의 3'- 말단 뉴클레오시드 단위 및 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위를 연결하는 올리고뉴클레오티드.

[2370] 177. 실시 형태 169~176 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위가 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2371] 178. 실시 형태 169~176 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2372] 179. 실시 형태 169~178 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하고, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'- 뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2373] 180. 실시 형태 169~176 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서, R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2374] 181. 실시 형태 169~176 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위가 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2375] 182. 실시 형태 169~178 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하고, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2376] 183. 실시 형태 169~182 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬이며, 5'-말단 뉴클레오시드는 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2377] 184. 실시 형태 169~183 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-MOE 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오디드.

[2378] 185. 실시 형태 169~182 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오티드간 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2379] 186. 실시 형태 169~182 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2380] 187. 실시 형태 169~182 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 Sp 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2381] 188. 실시 형태 169~187 중 어느 하나에 있어서, 천연 포스페이트 연결을 함유하지 않는 윙을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2382] 189. 실시 형태 169~187 중 어느 하나에 있어서, 다른 윙보다 더 적은 천연 포스페이트 연결을 포함하는 윙을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2383] 190. 실시 형태 169~187 중 어느 하나에 있어서, 2개의 윙 뉴클레오시드 단위를 연결하는, 다른 것보다 더 많은 변형된 뉴클레오티드간 연결을 하나의 윙이 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2384] 191. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 2'-OR' 변형을 함유하지 않는 윙을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2385] 192. 실시 형태 188~191 중 어느 하나에 있어서, 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OMe 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2386] 193. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2387] 194. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위가 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2388] 195. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하고, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2389] 196. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위가 2'-OR' 변형을 포함하여, 여기서, R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2390] 197. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2391] 198. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하고, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2392] 199. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-OR' 변형을 포함하고, R'는 치환된 C_{1-3} 알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2393] 200. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2394] 201. 실시 형태 169~190 중 어느 하나에 있어서, 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오시드가 아니고 피리미딘 핵염기를 포함하는 윙의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하고, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2395] 202. 실시 형태 196~201 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OR' 변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-3} 알킬이며, 5'-말단 뉴클레오시드는 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2396] 203. 실시 형태 196~201 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-MOE 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2397] 204. 실시 형태 196~201 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 변형된 뉴클레오티드간 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2398] 205. 실시 형태 196~201 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2399] 206. 실시 형태 196~201 중 어느 하나에 있어서, 윙의 5'-말단 뉴클레오시드 단위는 퓨린 핵염기 및 2'-OMe 변형을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오시드는 Sp 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 통해 그의 3'-뉴클레

오시드 단위에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2400] 207. 실시 형태 196~206 중 어느 하나에 있어서, 상기 윙은 퓨린 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 단위를 포함하고, 여기서 뉴클레오시드를 그의 3'-뉴클레오시드에 연결하는 뉴클레오티드간 연결은 천연 포스페이트 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2401] 208. 실시 형태 196~206 중 어느 하나에 있어서, 윙에 퓨린 핵염기를 포함하는 각각의 뉴클레오시드 단위는, 만약에 있다면, 천연 포스페이트 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드에 독립적으로 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2402] 209. 실시 형태 196~206 중 어느 하나에 있어서, 상기 윙은 퓨린 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 단위를 포함하고, 여기서 그의 뉴클레오시드를 3'-뉴클레오시드에 연결하는 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2403] 210. 실시 형태 196~206 중 어느 하나에 있어서, 윙에 퓨린 핵염기를 포함하는 각각의 뉴클레오시드 단위는, 만약에 있다면, 변형된 뉴클레오티드간 연결을 통해 그의 3'-뉴클레오시드에 독립적으로 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2404] 211. 실시 형태 95~163 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 2개의 윙을 포함하고, 제1 윙은 제2 윙에 있지 않은 제1 당 변형을 포함하고, 상기 제1 당 변형은 2'-OR'이고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 LNA 당 변형인 올리고뉴클레오티드.

[2405] 212. 실시 형태 211에 있어서, 제1 당 변형이 2'-MOE인 올리고뉴클레오티드.

[2406] 213. 실시 형태 211~212 중 어느 하나에 있어서, 제1 당 변형을 포함하는 뉴클레오시드 단위가 피리미딘 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2407] 214. 실시 형태 211~212 중 어느 하나에 있어서, 뉴클레오시드 단위가 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오시드 단위가 아닌 경우, 제1 당 변형을 포함하는 각각의 뉴클레오시드는 독립적으로 피리미딘 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2408] 215. 실시 형태 211~212 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기는 선택적 치환 T, C 또는 U인 올리고뉴클레오티드.

[2409] 216. 실시 형태 211~215 중 어느 하나에 있어서, 피리미딘 핵염기가 T, C, U 또는 5mC인 올리고뉴클레오티드.

[2410] 217. 실시 형태 211~215 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 고리의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-MOE 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2411] 218. 211~216 중 어느 하나에 있어서, 뉴클레오시드 단위가 윙의 3'-말단 뉴클레오시드 단위가 아닌 경우, 제1 당 변형을 포함하는 뉴클레오시드 단위 바로 다음에 천연 포스페이트 연결이 뒤따르는 올리고뉴클레오티드.

[2412] 219. 실시 형태 211~216 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 윙은 퓨린 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2413] 220. 실시 형태 219에 있어서, 퓨린 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 단위가 2'-OR'가 아닌 2'-변형을 포함하고, 여기서 R'는 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 LNA 당 변형인 올리고뉴클레오티드.

[2414] 221. 실시 형태 219에 있어서, 퓨린 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드 단위가 2'-OMe 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2415] 222. 실시 형태 211~221 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 윙은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2416] 223. 실시 형태 222에 있어서, 제1 윙의 2개의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 각각의 뉴클레오티드간 연결은, 뉴클레오티드간 연결이 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 또는 3'-말단 뉴클레오티드간 연결이 아닌 경우, 천연 포스페이트 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2417] 224. 실시 형태 222~223 중 어느 하나에 있어서, 제1 윙의 제1 뉴클레오티드간 연결(이것이 올리고뉴클레오티드의 제1 뉴클레오티드간 연결(5'-말단 뉴클레오티드간 연결)인 경우), 또는 제1 윙의 마지막 뉴클레오티드간 연결(이것이 올리고뉴클레오티드의 마지막 뉴클레오티드간 연결(3'-말단 뉴클레오티드간 연결)인 경우)은 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2418] 225. 실시 형태 222~224 중 어느 하나에 있어서, 제1 윙과 코어를 연결하는 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2419] 226. 실시 형태 222~225 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2420] 227. 실시 형태 222~226 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 키랄 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2421] 228. 실시 형태 222~227 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2422] 229. 실시 형태 222~228 중 어느 하나에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 Sp인 올리고뉴클레오티드.

[2423] 230. 실시 형태 222~228 중 어느 하나에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 Rp인 올리고뉴클레오티드.

[2424] 231. 실시 형태 211~230 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 제2 윙을 포함하고, 여기서, 상기 제2 윙은 2'-OR'가 아닌 제2 당 변형을 포함하고, R'는 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 LNA 당 변형인 올리고뉴클레오티드.

[2425] 232. 실시 형태 231에 있어서, 제2 윙은 2'-OR'를 포함하지 않으며, 여기서 R'는 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 LNA 당 변형인 올리고뉴클레오티드.

[2426] 233. 실시 형태 231에 있어서, 제2 윙의 각각의 당 단위가 독립적으로 제2 당 변형을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2427] 234. 실시 형태 231~233 중 어느 하나에 있어서, 당 변형이 2'-OR'이고, 여기서 R'는 비치환, 선형, C_{1-3} 지방족 또는 할로지방족인 올리고뉴클레오티드.

[2428] 235. 실시 형태 231~233 중 어느 하나에 있어서, 당 변형은 2'-OR'이고, 여기서 R'는 비치환, 선형, C_{1-3} 알킬 또는 할로알킬인 올리고뉴클레오티드.

[2429] 236. 실시 형태 231~235 중 어느 하나에 있어서, 당 변형은 2'-OR'이고, 여기서 R'는 메틸인 올리고뉴클레오티드.

[2430] 237. 실시 형태 231~236 중 어느 하나에 있어서, 제2 윙은 2'-OR'를 포함하지 않으며, 여기서 R'는 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 LNA 당 변형인 올리고뉴클레오티드.

[2431] 238. 실시 형태 231~237 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 윙은 천연 포스페이트 연결을 포함하지 않는 올리고뉴클레오티드.

[2432] 239. 실시 형태 231~238 중 어느 하나에 있어서, 제2 윙과 코어를 연결하는 뉴클레오티드간 연결이 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2433] 240. 실시 형태 231~239 중 어느 하나에 있어서, 제2 윙의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, 변형된 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2434] 241. 실시 형태 231~240 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결이 화학식 I의 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2435] 242. 실시 형태 231~241 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I의 키랄 뉴클레오티드간 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2436] 243. 실시 형태 231~242 중 어느 하나에 있어서, 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인 올리고뉴클레오티드.

[2437] 244. 실시 형태 231~243 중 어느 하나에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 *Sp*인 올리고뉴클레오티드.

[2438] 245. 실시 형태 231~243 중 어느 하나에 있어서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 *Rp*인 올리고뉴클레오티드.

[2439] 246. 실시 형태 135~245 중 어느 하나에 있어서, 코어는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 뉴클레오시드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2440] 247. 실시 형태 135~245 중 어느 하나에 있어서, 코어는 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 뉴클레오시드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2441] 248. 실시 형태 135~247 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙은 독립적으로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 뉴클레오시드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2442] 249. 실시 형태 135~247 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙은 독립적으로 13, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드 단위를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

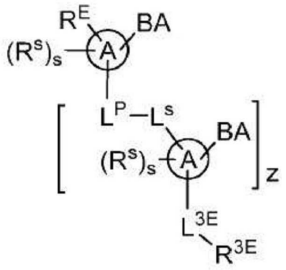
[2443] 250. 실시 형태 135~249 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙이 동일한 개수의 뉴클레오시드 단위를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2444] 251. 실시 형태 135~249 중 어느 하나에 있어서, 각각의 윙은 5개의 뉴클레오시드 단위를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2445] 252. 실시 형태 135~251 중 어느 하나에 있어서, 윙의 각각의 C는 5mC로 대체된 올리고뉴클레오티드.

[2446] 253. 하기 화학식 O-I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염:

[2447] [화학식 O-I]

[2448] 

[2449] 여기서,

[2450] R^E는 5'-말단 기이며;

[2451] 각각의 BA는 독립적으로 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[2452] 각각의 R^s는 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -L-R', -L-OR', -L-SR', $-L-N(R')_2$, -O-L-OR', -O-L-SR', 또는 $-O-L-N(R')_2$이며;

[2453] s는 0~20이며;

[2454] L^s는 $-C(R^{5s})_2-$, 또는 L이며;

[2455] 각각의 L은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독

립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[2456] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[2457] 각각의 고리 A는 독립적으로, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[2458] 각각의 L^P는 독립적으로 뉴클레오티드간 연결이며;

[2459] z는 1~1000이며;

[2460] L^{3E}는 L 또는 -L-L-이며;

[2461] R^{3E}는 -R', -L-R', -OR', 또는 고체 지지체이며;

[2462] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[2463] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[2464] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[2465] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나;

[2466] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[2467] 254. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 253의 화합물인 올리고뉴클레오티드.

[2468] 255. 실시 형태 253 또는 246에 있어서, R^E는 $R^{5s}L^s$인 올리고뉴클레오티드.

[2469] 256. 실시 형태 255에 있어서, R^E는 HOL^s인 올리고뉴클레오티드.

[2470] 257. 실시 형태 253~255 중 어느 하나에 있어서, L^s는 $C(R^{5s})_2$인 올리고뉴클레오티드.

[2471] 258. 실시 형태 257에 있어서, 적어도 하나의 L^s에 있어서, 하나의 R^{5s}는 H이며, 다른 하나의 R^{5s}는 H가 아닌 올리고뉴클레오티드.

[2472] 259. 실시 형태 258에 있어서, 다른 R^{5s}는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족인 올리고뉴클레오티드.

[2473] 260. 실시 형태 258에 있어서, 다른 R^{5s}는 메틸인 올리고뉴클레오티드.

[2474] 261. 실시 형태 257에 있어서, 적어도 하나의 L^s에 있어서, 둘 다의 R^{5s}가 -H인 올리고뉴클레오티드.

[2475] 262. 실시 형태 253~261 중 어느 하나에 있어서, 각각의 BA는 독립적으로 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U인 올리고뉴클레오티드.

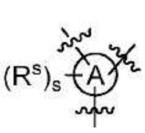
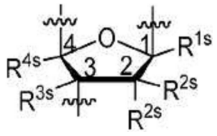
[2476] 263. 실시 형태 253~261 중 어느 하나에 있어서, 각각의 BA는 독립적으로 A, T, C, 5mC, 또는 G 또는 U인 올리

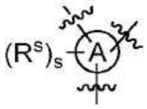
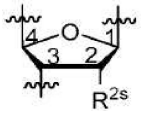
고뉴클레오티드.

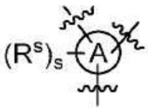
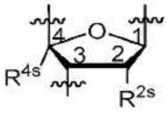
[2477] 264. 실시 형태 253~263 중 어느 하나에 있어서, z가 15 이상인 올리고뉴클레오티드.

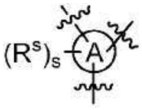
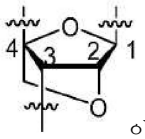
[2478] 265. 실시 형태 253~264 중 어느 하나에 있어서, L^{3E}는 공유 결합인 올리고뉴클레오티드.

[2479] 266. 실시 형태 253~265 중 어느 하나에 있어서, R^{3E}는 -OH인 올리고뉴클레오티드.

[2480] 267. 실시 형태 253~266 중 어느 하나에 있어서,  는  이며, BA는 C1에서 연결된 올리고뉴클레오티드.

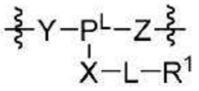
[2481] 268. 실시 형태 253~266 중 어느 하나에 있어서,  는  이며, BA는 C1에서 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2482] 269. 실시 형태 253~266 중 어느 하나에 있어서,  는  이며, BA는 C1에서 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2483] 270. 실시 형태 253~266 중 어느 하나에 있어서, 하나의  는 선택적 치환  이며, BA는 C1에서 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2484] 271. 실시 형태 253-270 중 어느 하나에 있어서, 각각의 L^{P}는 독립적으로 하기 화학식 I의 구조, 또는 이의 염을 갖는 올리고뉴클레오티드:

[2485] [화학식 I]

[2486] 

[2487] 여기서,

[2488] P^{L}은 P(=W), P, 또는 P→B(R')$_3$이며;

[2489] W는 O, S 또는 Se이며;

[2490] R^{1}은 -L-R, 할로겐, -CN, -NO_2, -Si(R')$_3$, -OR', -SR', 또는 -N(R')$_2$이며;

[2491] 각각의 X, Y 및 Z는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L-R^{1})-, 또는 L이며;

[2492] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -S(O)$_2$R이며;

[2493] 각각의 L은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌,

—C≡C—, -C(R')$_2$-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R')$_3$]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^{L}로 대체됨)이며;

[2494] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[2495] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[2496] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나;

[2497] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[2498] 272. 실시 형태 253~271 중 어느 하나에 있어서, P^{L}은 P(=W)인 올리고뉴클레오티드.

[2499] 273. 실시 형태 253~272 중 어느 하나에 있어서, P^{L}은 P(=O)인 올리고뉴클레오티드.

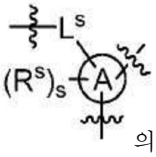
[2500] 274. 실시 형태 253~273 중 어느 하나에 있어서, Y는 O인 올리고뉴클레오티드.

[2501] 275. 실시 형태 253~274 중 어느 하나에 있어서, Z는 O인 올리고뉴클레오티드.

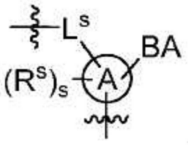
[2502] 276. 실시 형태 253~275 중 어느 하나에 있어서, X는 O 또는 S인 올리고뉴클레오티드.

[2503] 277. 실시 형태 253~276 중 어느 하나에 있어서, L은 공유 결합인 올리고뉴클레오티드.

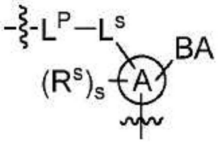
[2504] 278. 실시 형태 253~277 중 어느 하나에 있어서, R^{1}은 -H인 올리고뉴클레오티드.

[2505] 279. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 당 단위는 독립적으로 

의 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2506] 280. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 뉴클레오시드 단위는 독립적으로 

의 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2507] 281. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로 

의 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2508] 282. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 링커를 통해 화학적 모이어티에 콘쥬게이션된 올리고뉴클레오티드.

[2509] 283. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 링커를 통해 탄수화물 모이어티에 콘쥬게이션된 올리고뉴클레오티드.

[2510] 284. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 링커를 통해 표적 모이어티에 콘쥬게이션된 올리고뉴클레오티드.

[2511] 285. 실시 형태 254~284 중 어느 하나에 있어서, 상기 모이어티는 수용체의 리간드 모이어티이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2512] 286. 실시 형태 285에 있어서, 수용체가 시그마 수용체인 올리고뉴클레오티드.

[2513] 287. 실시 형태 285에 있어서, 수용체가 시그마 1 수용체인 올리고뉴클레오티드.

[2514] 288. 실시 형태 286~287에 있어서, 리간드가 아니스아미드인 올리고뉴클레오티드.

[2515] 289. 실시 형태 285에 있어서, 수용체가 아시알로당단백질 수용체인 올리고뉴클레오티드.

[2516] 290. 실시 형태 254~289 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커는 다음의 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드:

[2517] $(R^D)b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$

[2518] 여기서,

[2519] 각각의 R^D는 독립적으로 화학적 모이어티이며;

[2520] 각각의 L^{M1}, L^{M2}, 및 L^{M3}은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가 또는 다가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[2521] 각각의 Cy^L은 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 3가 기이며;

[2522] b는 1~1000이다.

[2523] 291. 다음의 하나 이상의 구조를 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2524] $(R^D)b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$

[2525] 여기서,

[2526] 각각의 L^{M1}, L^{M2}, 및 L^{M3}은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가 또는 다가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,

$-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[2527] 각각의 Cy^L은 독립적으로, C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 3가 기이며;

[2528] b는 1~1000이다.

[2529] 292. 실시 형태 290 또는 291에 있어서, b는 1이며, L^{M1}는 2가인 올리고뉴클레오티드.

[2530] 293. 실시 형태 290 또는 291에 있어서, b는 3이며, L^{M1}는 4가인 올리고뉴클레오티드.

[2531] 294. 실시 형태 290~293 중 어느 하나에 있어서, L^{M1}는 하나 이상의 $-N(R')-$ 및 하나 이상의 $-C(O)-$를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2532] 295. 실시 형태 290~294 중 어느 하나에 있어서, L^{M2}는 공유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체되는 올리고뉴클레오티드.

[2533] 296. 실시 형태 290~294 중 어느 하나에 있어서, L^{M2}는 공유 결합, 또는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-10} 지방족이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, 또는 $-C(O)-$로 대체되는 올리고뉴클레오티드.

[2534] 297. 실시 형태 290~296 중 어느 하나에 있어서, L^{M2}는 $-NH-(CH_2)_6-$이며, 여기서, $-NH-$는 L^{M1}에 결합된 올리고뉴클레오티드.

[2535] 298. 실시 형태 290~297 중 어느 하나에 있어서, L^{M3}은 $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')-$, $-OP(O)(SR')-$, $-OP(O)(R')-$, $-OP(O)(NR')-$, $-OP(S)(OR')-$, $-OP(S)(SR')-$, $-OP(S)(R')-$, $-OP(S)(NR')-$, $-OP(R')-$, $-OP(OR')-$, $-OP(SR')-$, $-OP(NR')-$, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]-$인 올리고뉴클레오티드.

[2536] 299. 실시 형태 290~297 중 어느 하나에 있어서, L^{M3}은 $-OP(O)(OR')-$, 또는 $-OP(O)(SR')-$이며, 여기서, $-O-$는 L^{M2}에 결합된 올리고뉴클레오티드.

[2537] 300. 실시 형태 298~299 중 어느 하나에 있어서, P 원자는 당 단위, 핵염기 단위, 또는 뉴클레오티드간 연결에 연결된 올리고뉴클레오티드.

[2538] 301. 실시 형태 298~300 중 어느 하나에 있어서, P 원자는 P-O 결합의 형성을 통해 -OH 기에 연결되는 올리고뉴

클레오티드.

[2539] 302. 다음의 구조 또는 이의 염을 갖는 화합물:

[2540] $A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$, $[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$, $(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$, or $(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$

[2541] 여기서,

[2542] 각각의 A^c는 독립적으로 올리고뉴클레오티드 모이어티이며(예를 들어, $[H]_a-A^c$ 또는 $[H]_b-A^c$는 올리고뉴클레오티드임);

[2543] a는 1~1000이며;

[2544] b는 1~1000이며;

[2545] L^M은 다가 링커이며;

[2546] 각각의 R^D는 독립적으로 화학적 모이어티이다.

[2547] 303. 실시 형태 302에 있어서, 화합물은 $A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b$의 구조 또는 이의 염을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2548] 304. 실시 형태 302에 있어서, 화합물은 $[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$의 구조 또는 이의 염을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2549] 305. 실시 형태 302에 있어서, 화합물은 $(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$의 구조 또는 이의 염을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2550] 306. 실시 형태 302에 있어서, 화합물은 $(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$의 구조 또는 이의 염을 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2551] 307. 실시 형태 302~306 중 어느 하나에 있어서, $[H]_a-A^c$ 또는 $[H]_b-A^c$는 실시 형태 1~281 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드인 올리고뉴클레오티드.

[2552] 308. 실시 형태 302~306 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 실시 형태 282~301 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드인, 올리고뉴클레오티드.

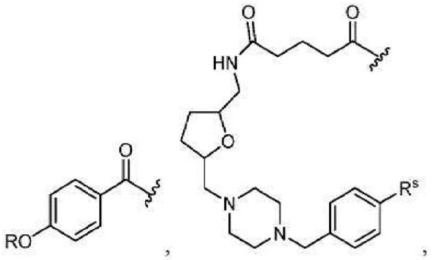
[2553] 309. 302~308 중 어느 하나에 있어서, 각각의 L^M은 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-100} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인, 붕소 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~30개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-100} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가 또는 다가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체되는, 올리고뉴클레오티드.

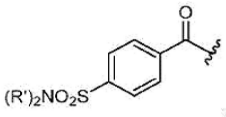
[2554] 310. 302~308 중 어느 하나에 있어서, L^M은 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$인 올리고뉴클레오티드.

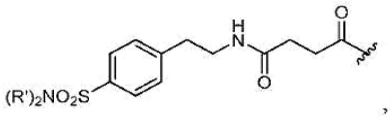
[2555] 311. 실시 형태 298~301 중 어느 하나에 있어서, P 원자는 P-O 결합의 형성을 통해 5'-OH 기에 연결되는 올리고뉴클레오티드.

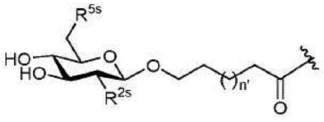
[2556] 312. 전술한 실시 형태들 중 임의의 실시 형태에 있어서, 링커를 통하여 지질 모이어티에 콘쥬게이션된 올리고뉴클레오티드.

[2557] 313. 실시 형태 254~311 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 또는 R^D는 선택적 치환 페닐,


,

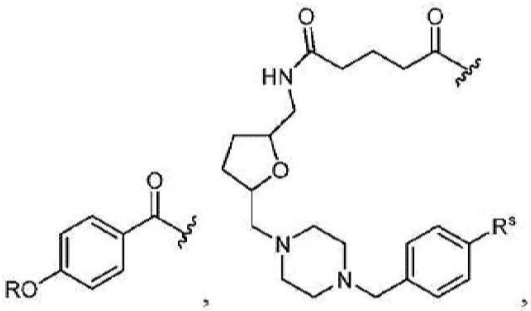

,

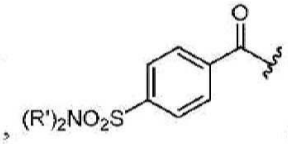

, 및

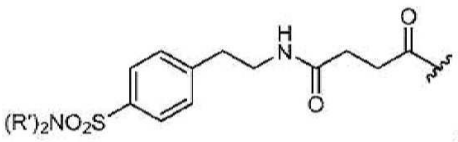

로부터 선택되며,

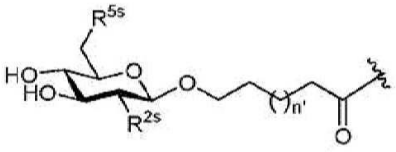
[2558] 여기서, n'는 0 또는 1인 올리고뉴클레오티드.

[2559] 314. 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 화학적 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드:

[2560] 
,


,


, 및

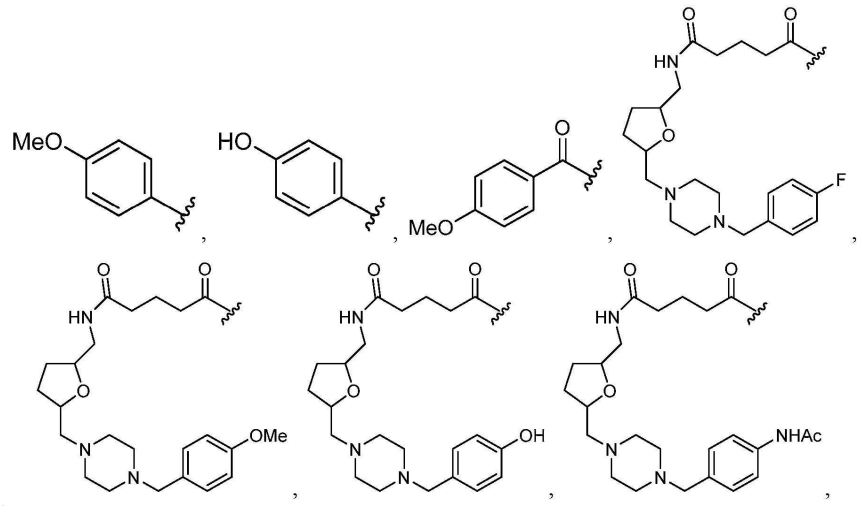


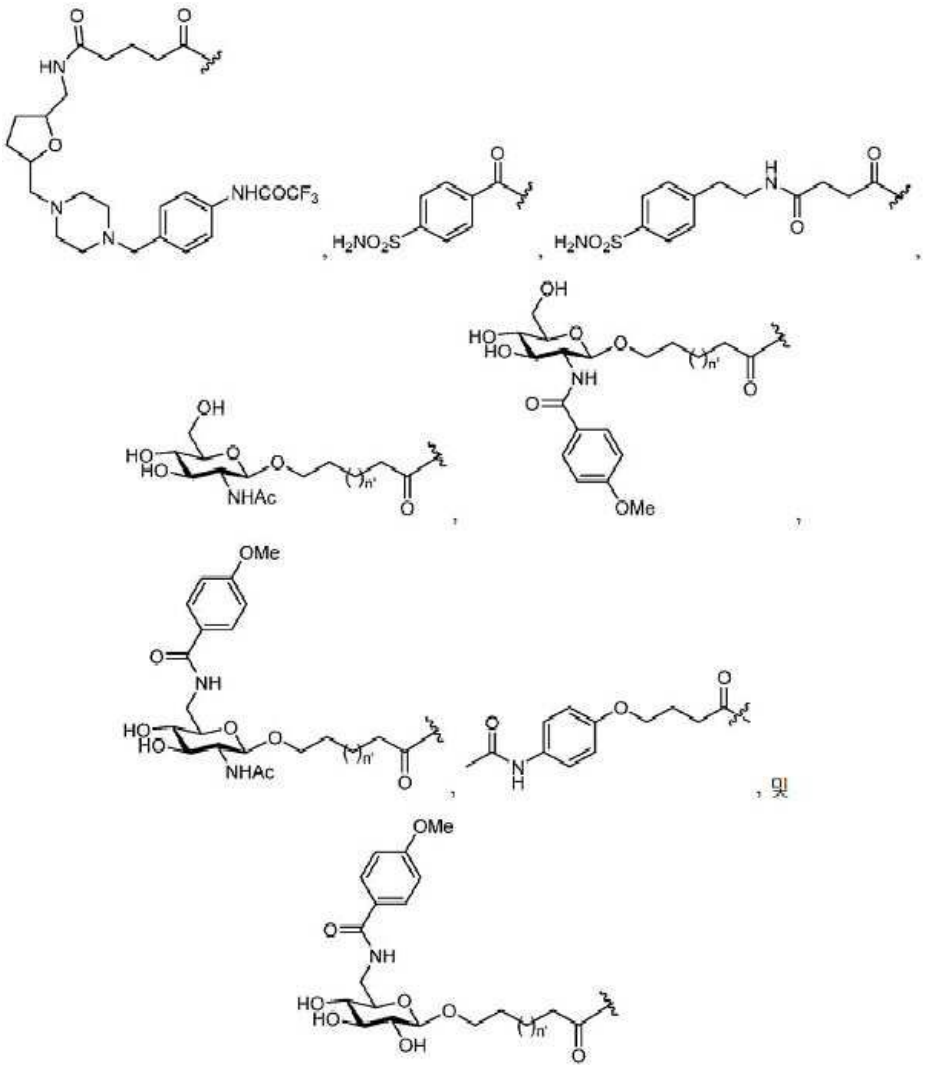
[2561] 여기서, n'는 0 또는 1이다.

[2562] 315. 실시 형태 313~314 중 어느 하나에 있어서, n'는 0인 올리고뉴클레오티드.

[2563] 316. 실시 형태 313~314 중 어느 하나에 있어서, n'는 1인 올리고뉴클레오티드.

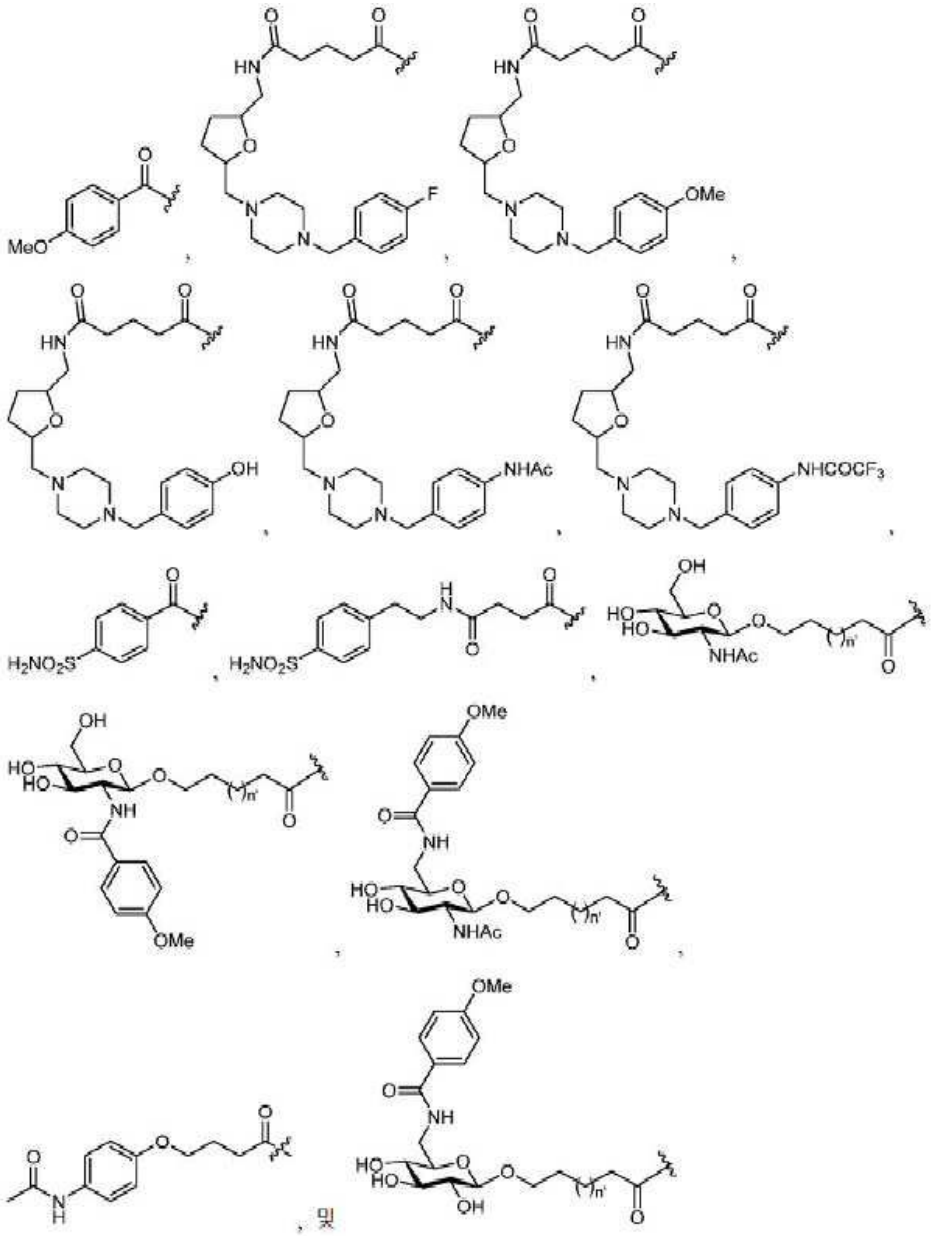
[2564] 317. 실시 형태 313~316 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 또는 R^D는 다음으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드:

[2565] 
,



[2566]

[2567] 318. 실시 형태 313~316 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 또는 R^D는 다음으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드:



[2568] .

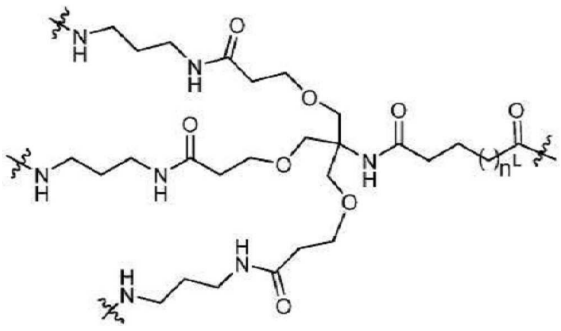
[2569] 319. 실시 형태 254~318 중 어느 하나에 있어서, 링커는 L^M이며, L^M은 공유 결합, 또는 C_{1-100} 지방족 기 및 1~30개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-100} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, $-C(R')_2-$, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, $-P(OR')[B(R')_3]-$, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체되는 올리고뉴클레오티드.

[2570] 320. 실시 형태 319에 있어서, L^M은 다가이며, 2개 이상의 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는, 올리고뉴클레오티드.

[2571] 321. 실시 형태 319에 있어서, L^M은 4가이며, 3개의 모이어티를 올리고뉴클레오티드에 연결시키는, 올리고뉴클

레오티드.

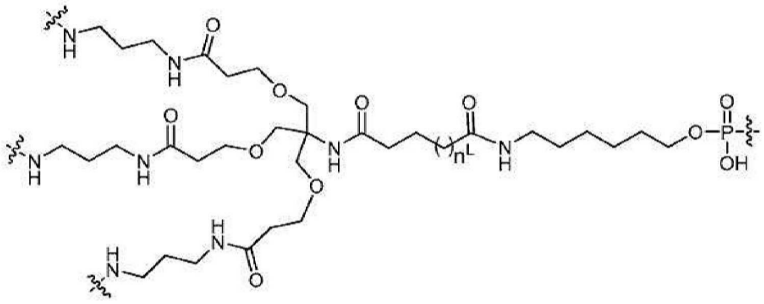
[2572] 322. 실시 형태 254~322 중 어느 하나에 있어서, 링커 또는 L^{M1}은



[2573] 이거나 이를 포함하며,

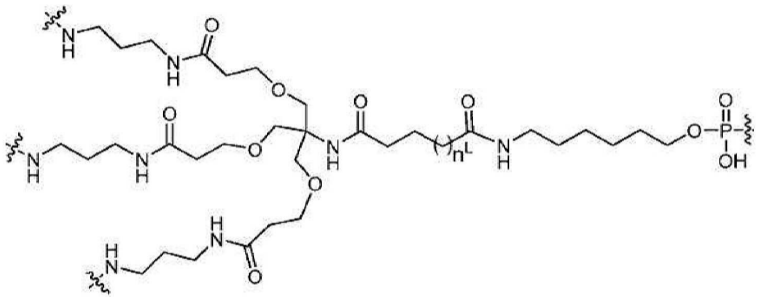
[2574] 여기서, n^L은 1~8인 올리고뉴클레오티드.

[2575] 323. 실시 형태 254~322 중 어느 하나에 있어서, 링커 또는 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$은



[2576] , 또는 이의 염이며, 여기서, n^L은 1~8인 올리고뉴클레오티드.

[2577] 324. 실시 형태 254~323 중 어느 하나에 있어서, 링커 또는 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$은



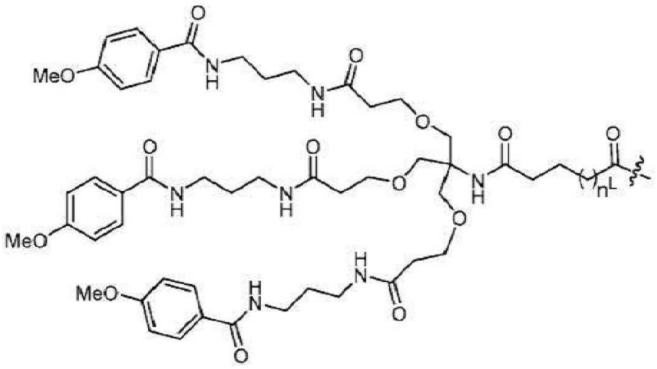
[2578] , 또는 이의 염이며, 여기서,

[2579] n^L은 1~8이며,

[2580] 각각의 아미노 기는 독립적으로 모이어티에 연결되며;

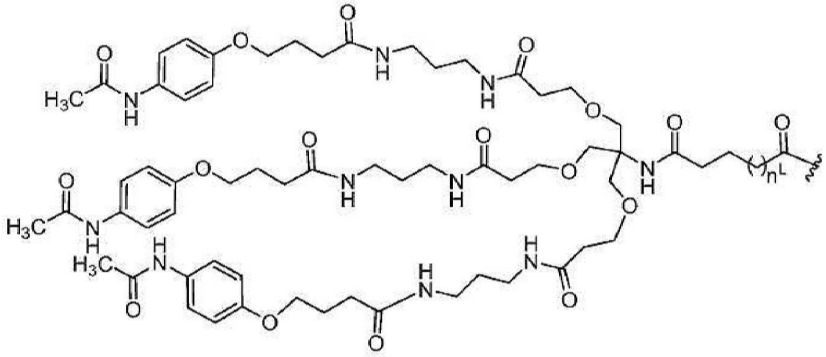
[2581] P 원자는 올리고뉴클레오티드의 5'-OH에 연결되는 올리고뉴클레오티드.

[2582] 325. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$은



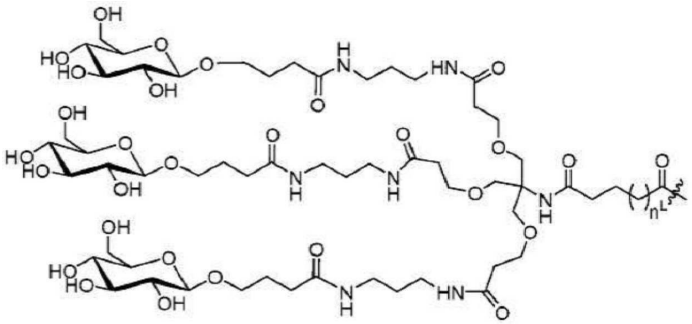
[2583] 이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2584] 326. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



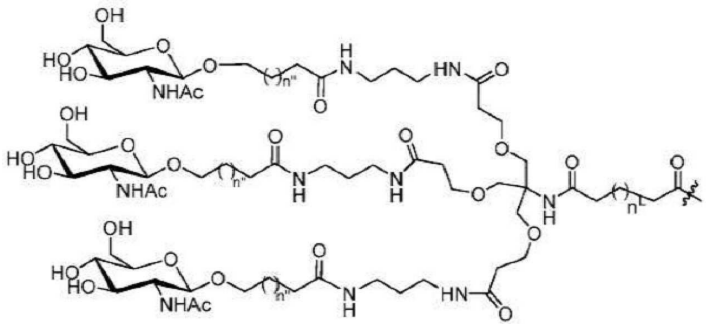
[2585] 이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2586] 327. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



[2587] 이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2588] 328. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



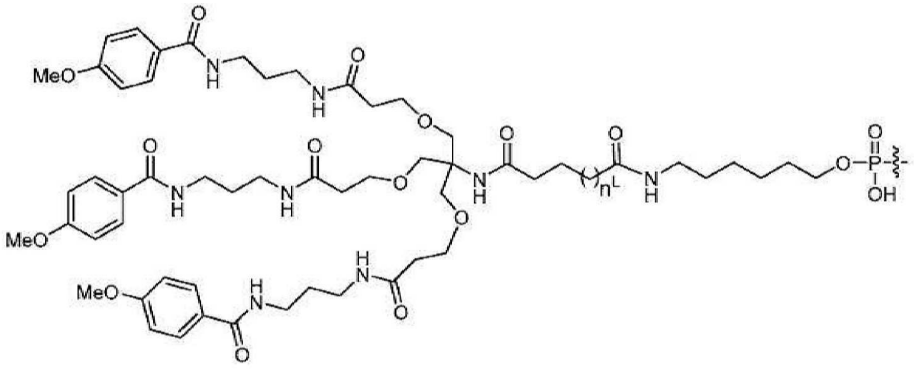
[2589] 이거나 이를 포함하며,

[2590] 여기서, n"는 1 또는 2인 올리고뉴클레오티드.

[2591] 329. 실시 형태 328에 있어서, n"는 1인 올리고뉴클레오티드.

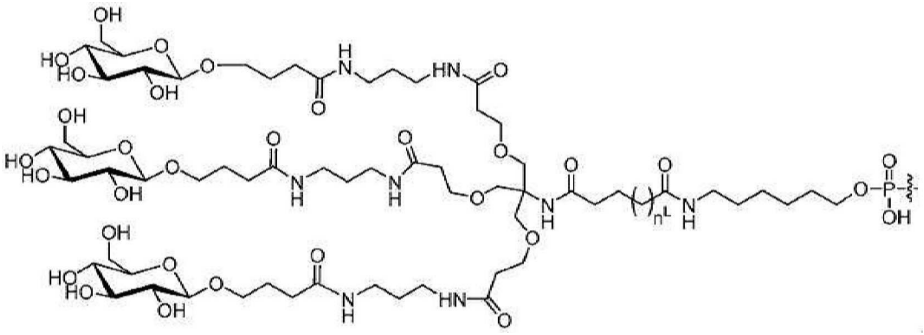
[2592] 330. 실시 형태 328에 있어서, n"는 2인 올리고뉴클레오티드.

[2593] 331. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-는



[2594] , 또는 이의 염인 올리고뉴클레오티드.

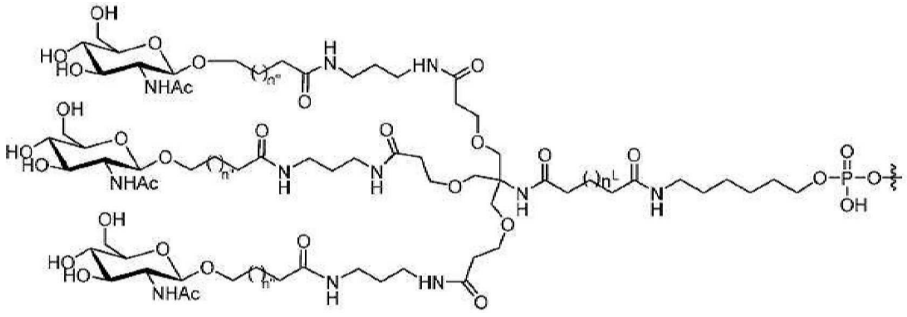
[2595] 332. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-는



[2596] ,

[2597] 또는 이의 염인 올리고뉴클레오티드.

[2598] 333. 실시 형태 254~324 중 어느 하나에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-는



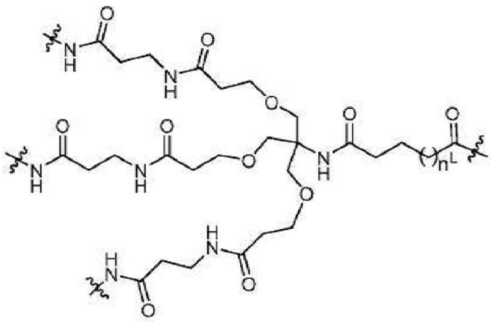
[2599] ,

[2600] 또는 이의 염이며, 여기서, n"는 1 또는 2인 올리고뉴클레오티드.

[2601] 334. 실시 형태 333에 있어서, n"는 1인 올리고뉴클레오티드.

[2602] 335. 실시 형태 333에 있어서, n"는 2인 올리고뉴클레오티드.

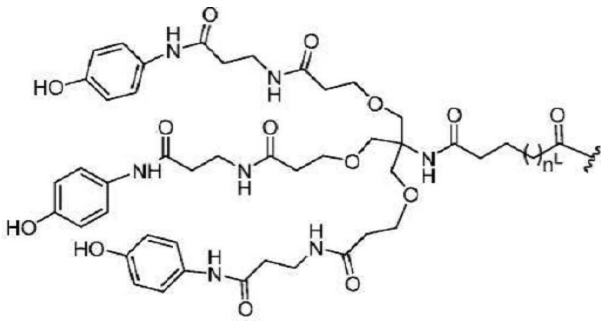
[2603] 336. 실시 형태 254~321 중 어느 하나에 있어서, 링커 또는 L^{M1}은



[2604] 이거나 이를 포함하며,

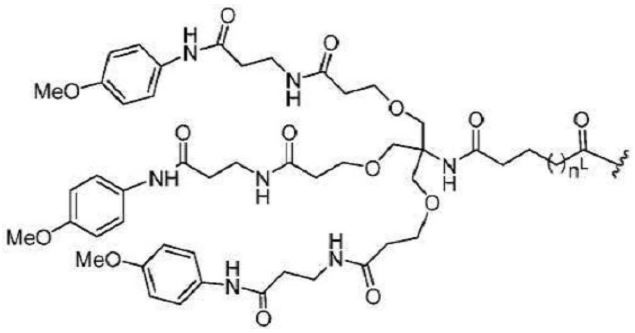
[2605] 여기서, n^L은 1~8인 올리고뉴클레오티드.

[2606] 337. 실시 형태 336에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



[2607] 이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2608] 338. 실시 형태 336에 있어서, 모이어티 및 링커, 또는 $(R^D)b\text{-}L^{M1}\text{-}L^{M2}\text{-}L^{M3}$-은



[2609] 이거나 이를 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2610] 339. 실시 형태 319~335에 있어서, n^L은 1인 올리고뉴클레오티드.

[2611] 340. 실시 형태 319~335에 있어서, n^L은 8인 올리고뉴클레오티드.

[2612] 341. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 헤테로원자는 산소, 질소, 황, 붕소, 규소 및 인으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드.

[2613] 342. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 헤테로원자는 산소, 질소, 황 및 인으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드.

[2614] 343. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드.

[2615] 344. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, $Op(Sp)m$의 Op 연결 인은 코어의 5'-말단으로부터 카운팅할 경우 코어의 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12 또는 그 이상의 뉴클레오시드의 3'-위치에 결합되는 올리고뉴클레오티드.

[2616] 345. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, $Op(Sp)m$의 Op 연결 인은 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 카운팅할 경우 올리고뉴클레오티드의 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20 또는 그 이상의 뉴클레오시드의 3'-위치에 결합되는 올리고뉴클레오티드.

[2617] 346. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2618] 347. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2619] 348. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 연속적인 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2620] 349. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 연속적인 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2621] 350. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 윙은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2622] 351. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 윙은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2623] 352. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 윙은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 연속적인 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[2624] 353. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 윙은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속적인, 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2625] 354. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙 구조를 포함하거나 이로 이루어지며, 단지 하나의 윙이 하나 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2626] 355. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 코어는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2627] 356. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 코어는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2628] 357. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 코어는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의, 음으로 하전되지 않은 연속적인 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2629] 358. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 윙-코어-윙, 코어-윙, 또는 윙-코어 구조를 포함하며, 코어는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속적인, 키랄 제어된, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2630] 359. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결 각각은 독립적으로 화학식 II, II-a-1, II-a-2,II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2의 구조, 또는 이의 염을 갖는, 올리고뉴클레오티드.

[2631] 360. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결 각각은 독립적으로 화학식 II, II-a-1, II-a-2,II-b-1, II-b-2, II-c-1, II-c-2, II-d-1, II-d-2의 구조, 또는 이의 염을 갖는, 올리고뉴클레오티드.

[2632] 361. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 순도를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2633] 362. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%,

또는 99%의 부분입체 이성질체 순도를 갖는 올리고뉴클레오티드.

[2634] 363. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 C9orf72 인트로 서열을 표적화하는 서열을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2635] 364. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 C9orf72 인트로 1 서열을 표적화하는 서열을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

[2636] 365. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 염기 서열은 표 1A로부터 선택되는 서열, 또는 이의 일부를 포함하며, 여기서, 상기 일부는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19개의 연속적인 염기의 것인, 올리고뉴클레오티드.

[2637] 366. 실시 형태 363~365 중 어느 하나에 있어서, 질환-관련 C9orf72 생성물의 수준을 우선적으로 감소시키는 올리고뉴클레오티드.

[2638] 367. 실시 형태 366에 있어서, 상기 생성물은 확장 GGGGCC 반복을 포함하는 전사체인, 올리고뉴클레오티드.

[2639] 368. 실시 형태 366에 있어서, 상기 생성물은 적어도 30, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500개의 GGGGCC 반복을 포함하는 전사체인, 올리고뉴클레오티드.

[2640] 369. 실시 형태 366에 있어서, 상기 생성물은 확장 GGGGCC 반복을 포함하는 안티센스 전사체인, 올리고뉴클레오티드.

[2641] 370. 실시 형태 366에 있어서, 상기 생성물은 확장 GGGGCC 반복을 포함하는 안티센스 전사체인, 올리고뉴클레오티드.

[2642] 371. 실시 형태 366에 있어서, 상기 생성물은 디펩티드 반복 단백질인, 올리고뉴클레오티드.

[2643] 372. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물.

[2644] 373. 실시 형태 372에 있어서, 실시 형태 1~371 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드의 소듐 염을 포함하는 조성물.

[2645] 374. 다음을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물:

[2646] a) 공통 염기 서열;

[2647] b) 키랄 연결 인을 포함하는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 공통 백본 연결 패턴

[2648] (상기 조성물은, 동일 공통 염기 서열 및 동일 공통 백본 연결 패턴을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비해, a) 공통 염기 서열, b) 공통 백본 연결 패턴; 및 c) 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)의 키랄 연결 인에서 *Rp* 및 *Sp*로부터 선택되는 특정 입체화학적 배열을 갖는 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것이며;

[2649] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 실시 형태 1~371 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염임).

[2650] 375. 실시 형태 374에 있어서, 키랄 연결 인을 포함하는 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결인 조성물.

[2651] 376. 다음을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물:

[2652] a) 공통 염기 서열;

[2653] b) 공통 백본 연결 패턴;

[2654] c) 공통 백본 키랄 중심 패턴

[2655] (상기 조성물은, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준이 무작위가 아니라는 점에서 키랄 제어된 것이며;

[2656] 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 실시 형태 1~371 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염임).

[2657] 377. 다음을 특징으로 하는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물:

[2658] a) 공통 염기 서열;

[2659] b) 공통 백본 연결 패턴;

[2660] c) 공통 백본 키랄 중심 패턴

[2661] (상기 조성물은, 동일한 공통 염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드들의 실질적 라세미 제제에 비하여, 상기 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들이 풍부하다는 점에서 키랄 제어된 것이며;

[2662] 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 실시 형태 1~371 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염임).

[2663] 378. 실시 형태 374~377 중 어느 하나에 있어서, 공통 백본 키랄 중심 패턴은 적어도 하나의 *R*p를 포함하는 조성물.

[2664] 379. 374~378 중 어느 하나에 있어서, 공통 백본 키랄 중심 패턴은 적어도 하나의 *S*p를 포함하는 조성물.

[2665] 380. 실시 형태 374~379 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 또는 유형의 올리고뉴클레오티드들은 동일 구성의 것인 조성물.

[2666] 381. 실시 형태 374~380 중 어느 하나에 있어서, 공통 염기 서열을 갖는 조성물 중 모든 올리고뉴클레오티드들의 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상은 상기 복수의 또는 유형의 올리고뉴클레오티드들인 조성물.

[2667] 382. 실시 형태 374~381 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 모든 올리고뉴클레오티드들의 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상은 공통 염기 서열을 갖는 조성물.

[2668] 383. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 5% 이상인 조성물.

[2669] 384. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 10% 이상인 조성물.

[2670] 385. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 20% 이상인 조성물.

[2671] 386. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 50% 이상인 조성물.

[2672] 387. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 75% 이상인 조성물.

[2673] 388. 실시 형태 381 또는 382 중 어느 하나에 있어서, 상기 백분율은 90% 이상인 조성물.

[2674] 389. 실시 형태 374~378 중 어느 하나에 있어서, 공통 백본 키랄 중심 패턴은 적어도 하나의 *O*p를 포함하는 조성물.

[2675] 390. 핵산 표적의 제어된 절단 방법으로서, 핵산 표적을 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[2676] 391. 하나 이상의 유사한 서열이 모집단 내에 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 선택적 억제 방법으로서, 이들 각각은 상기 유사 서열에 대하여 표적 핵산 서열을 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적 서열 요소를 포함하고, 방법은 다음의 단계를 포함하는, 방법:

[2677] 표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

[2678] 1) 공통 염기 서열;

[2679] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[2680] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

[2681] (여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 표적 핵산 서열을 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함).

[2682] 392. 실시 형태 391에 있어서, 특징적인 서열 요소는 표적 핵산 서열을 게놈 내의 유사 서열(들) 및/또는 이에 의해 코딩되는 생성물과 구별하는 하나 이상의 핵염기이거나 상기 핵염기를 포함하는 방법.

[2683] 393. 실시 형태 391에 있어서, 특징적인 서열 요소는 표적 핵산 서열을 게놈 내의 유사 서열(들) 및/또는 이에 의해 코딩되는 생성물과 구별하는 핵염기인 방법.

[2684] 394. 실시 형태 391~393 중 어느 하나에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상, 100% 미만의 상동성을 공유하는 방법.

[2685] 395. 실시 형태 391~393 중 어느 하나에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 핵염기가 상이한(그러나 표적 핵산 서열과 동일하지는 않음) 방법.

[2686] 396. 실시 형태 391~393 중 어느 하나에 있어서, 유사 서열은 공통 염기 서열에 상보성인 서열의 부분 내에서 표적 핵산 서열과 단지 1개의 핵염기가 상이한 방법.

[2687] 397. 모집단 내에 복수의 대립유전자가 존재하는 표적 핵산 서열로부터의 전사체의 대립유전자-특이적 억제 방법으로서, 각각의 대립유전자는, 상기 표적 핵산 서열의 다른 대립유전자에 비하여 대립유전자를 규정하는 특정 뉴클레오티드의 특징적인 서열 요소를 함유하고, 방법은 다음의 단계를 포함하는, 방법:

[2688] 표적 핵산 서열의 전사체를 포함하는 샘플과,

[2689] 1) 공통 염기 서열;

[2690] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[2691] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 접촉시키는 단계

[2692] (여기서, 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들에 대한 공통 염기 서열은 특정 대립유전자를 규정하는 특징적 서열 요소에 상보성인 서열이거나 이를 포함함).

[2693] 398. 실시 형태 391~397 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소는 SNP인 방법.

[2694] 399. 실시 형태 391~397 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소는 돌연변이인 방법.

[2695] 400. 실시 형태 391~399 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 조성물이 부재하는 경우보다 더 큰 수준의 전사체 억제를 제공하는 방법.

[2696] 401. 실시 형태 391~400 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 또 다른 대립유전자 또는 유사 서열에 대하여 관찰되는 억제 수준보다 큰 수준의 전사체 억제를 제공하는 방법.

[2697] 402. 실시 형태 390~401 중 어느 하나에 있어서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 실시 형태 1~371 중 어느 하의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 또는 실시 형태 372~389 중 어느 하나의 조성물인 방법.

[2698] 403. 실시 형태 391~402 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소와 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 3'-말단으로부터 위치 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10에 또는 이보다 더 멀리에 위치하는 방법.

[2699] 404. 실시 형태 391~402 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소와 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단으로부터 위치 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10에 또는 이보다 더 멀리에 위치하는 방법.

[2700] 405. 실시 형태 391~402 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소와 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 코어의 3'-말단으로부터 위치 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10에 또는 이보다 더 멀리에 위치하는 방법.

[2701] 406. 실시 형태 391~402 중 어느 하나에 있어서, 특징적인 서열 요소와 상보성인 핵염기는 올리고뉴클레오티드의 코어의 5'-말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10에 또는 이보다 더 더 멀리에 위치하는 방법.

[2702] 407. 시스템에서의 전사체 또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 수준의 감소 방법으로서, 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[2703] 408. 실시 형태 407에 있어서, 시스템은 세포인 방법.

[2704] 409. 실시 형태 407에 있어서, 시스템은 조직인 방법.

[2705] 410. 실시 형태 407에 있어서, 시스템은 기관인 방법.

[2706] 411. 실시 형태 407에 있어서, 시스템은 유기체인 방법.

[2707] 412. 실시 형태 407에 있어서, 시스템은 대상체인 방법.

[2708] 413. 실시 형태 407에 있어서, 방법은 질환-비관련 전사체 또는 단백질에 비하여 질환-관련 전사체 또는 단백질의 수준을 우선적으로 감소시키는, 방법.

[2709] 414. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 전사체는 확장된 GGGGCC 반복을 포함하는 C9orf72 전사체인 방법.

[2710] 415. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 전사체는 적어도 30, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500개의 GGGGCC 반복을 포함하는 C9orf72 전사체인 방법.

[2711] 416. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 방법은 단백질의 수준을 감소시키는, 방법.

[2712] 417. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 방법은 C9orf72 확장 반복과 관련된 디펩티드 반복 단백질의 수준을 감소시키는, 방법.

[2713] 418. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 방법은 C9orf72 확장 반복과 관련된 포커스의 수준을 감소시키는, 방법.

[2714] 419. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, 전사체는 Malat1 전사체인 방법.

[2715] 420. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, Malat1의 전사체 및/또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 수준이 감소되는, 방법.

[2716] 421. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, 전사체는 PNPLA3 전사체인 방법.

[2717] 422. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, PNPLA3의 전사체 및/또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 수준이 감소되는, 방법.

[2718] 423. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, 전사체는 ApoC3 전사체인 방법.

[2719] 424. 실시 형태 407~413 중 어느 하나에 있어서, ApoC3의 전사체 및/또는 이에 의해 코딩되는 단백질의 수준이 감소되는, 방법.

[2720] 425. C9orf72 확장 반복과 관련된 병태, 장애, 및/또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2721] 426. 실시 형태 425에 있어서, 병태, 장애, 및/또는 질환은 근위축성 측삭 경화증(ALS), 전두측두엽 치매(FTD), 피질 기저핵 변성 증후군(CBD), 비정형 파킨슨 증후군, 올리브교뇌소뇌 변성(OPCD), 또는 알츠하이머병인 방법.

[2722] 427. 실시 형태 425에 있어서, 병태, 장애, 및/또는 질환은 근위축성 측삭 경화증(ALS)인 방법.

[2723] 428. 실시 형태 425에 있어서, 병태, 장애, 및/또는 질환은 전두측두엽 치매(FTD)인 방법.

[2724] 429. Malat1 확장 반복과 관련된 병태, 장애, 및/또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2725] 430. PNPLA3 확장 반복과 관련된 병태, 장애, 및/또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2726] 431. ApoC3 확장 반복과 관련된 병태, 장애, 및/또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

도면의 간단한 설명

[2727] 도 1. 도 1은 비제한적 예로서 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 특정한 제공된 포맷을 나타낸다. 도 1a 및 도 1b는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 및 제2 윙에서의 당 변형 및/또는 이의 패턴의 비제한적 예를 나타낸다. 도 1c는 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제1 및 제2 윙에서의 뉴클레오티드간

연결의 비제한적 예를 나타낸다. 도 1d는 도 1a, 도 1b 및 도 1c의 범례를 제공한다.

도 2. 특정 입체화학 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 예시적인 절단 데이터. 화살표는 관찰된 절단 부위를 나타낸다. 입증된 바와 같이, 특정 입체화학 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 절단을 선택된 부위로 지시할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 예시된 바와 같이, 절단은 특정 입체화학 패턴을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이 이용되는 경우 하나의 위치에서 우세하게 발생한다.

도 3. 제공된 올리고뉴클레오티드에 의한 예시적인 절단 데이터.

도 4. 예시적인 C9orf72 전사체. 건강한 그리고 병리학적인 C9orf72 대립유전자로부터 생성된 V3, V2 및 V1 전사체가 예시되며, 여기서, 병리학적 대립유전자는 헥사뉴클레오티드 반복 확장[가로 막대, $(GGGGCC)_{30+}$로 표시됨]을 포함한다. 하향 화살표는 일부 예시적인 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 위치를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[2728] **예증**

[2729] 제공된 기술(화합물(올리고뉴클레오티드, 시약 등), 조성물, 방법(제조 방법, 사용 방법, 평가 방법 등))의 소정 실시예가 하기에 제시되었다.

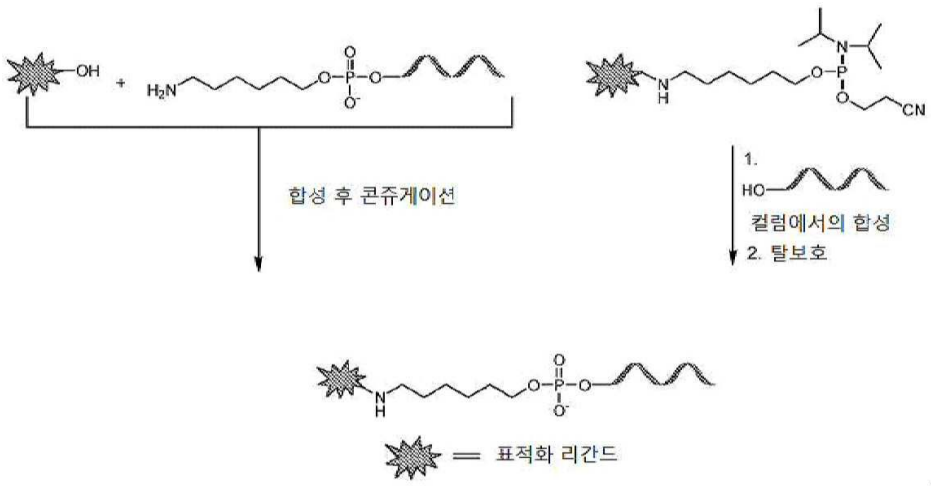
[2730] 예를 들어, WO/2010/064146, WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/010250, US2013/0178612, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO/2017/015555, 및 WO/2017/062862의 것들을 포함하는, 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드 조성물(스테레오랜덤 및 키랄 제어된 것 둘 모두)을 제조하는 다양한 기술이 공지되어 있으며 본 발명에 따라 이용될 수 있고, 이들 각각의 방법 및 시약은 본원에 참고로 포함된다.

[2731] **실시예 1.**

[2732] **올리고뉴클레오티드의 콘쥬게이션.**

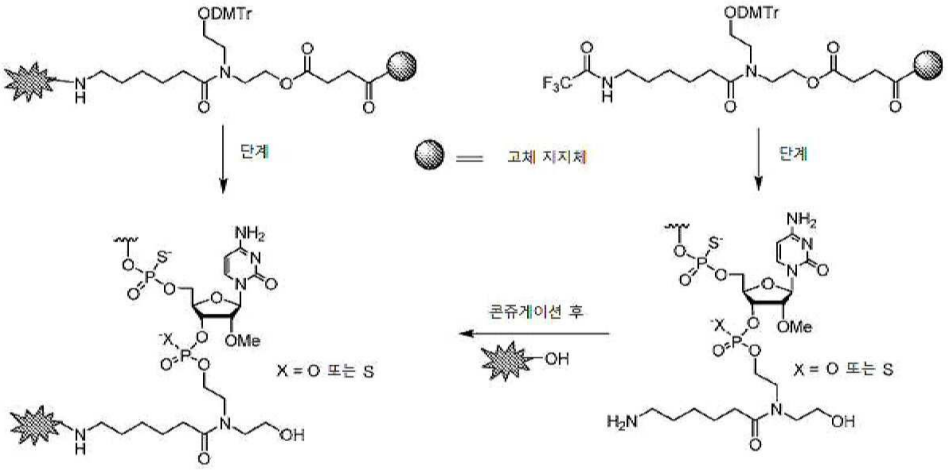
[2733] 일부 실시 형태에서, 본 발명은, 예를 들어, CNS로의 더 우수한 전달을 위한, 올리고뉴클레오티드의 콘쥬게이션을 위한 방법을 제공한다. 실시예 1 및 실시예 2는 CNS 전달을 위한 올리고뉴클레오티드의 콘쥬게이션을 나타낸다.

[2734] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 링커 모이어티를 통해 5'-말단에 연결된 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 링커를 통해 5'-말단 -OH에 연결된 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 5' c콘쥬게이션 전략을 제공한다:



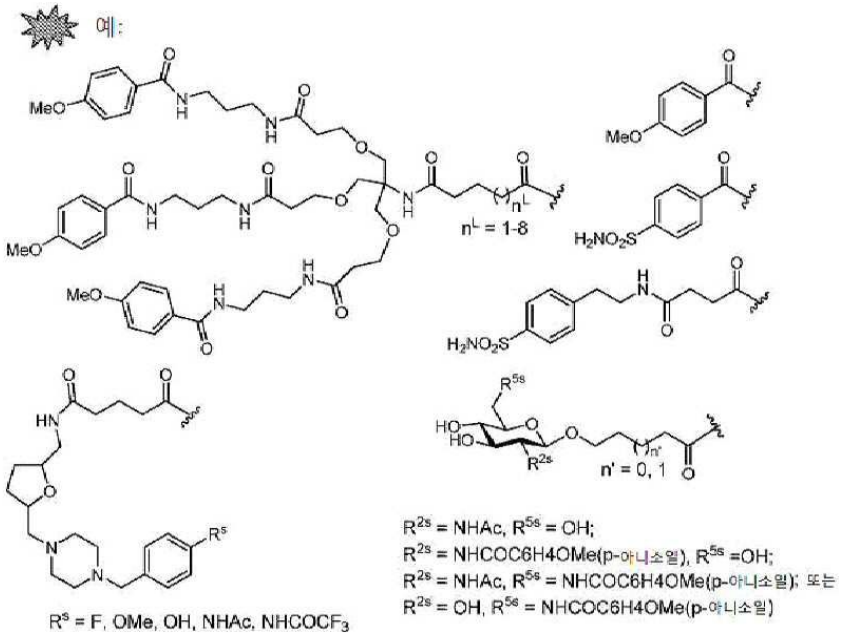
[2735]

[2736] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 링커 모이어티를 통해 5'-말단에 연결된 화학적 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 3' c콘쥬게이션 전략을 제공한다:

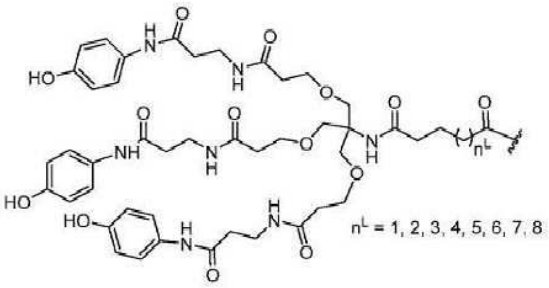


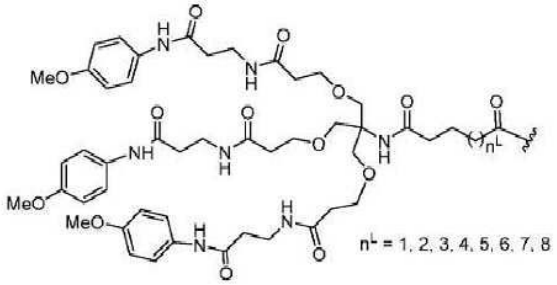
[2737]

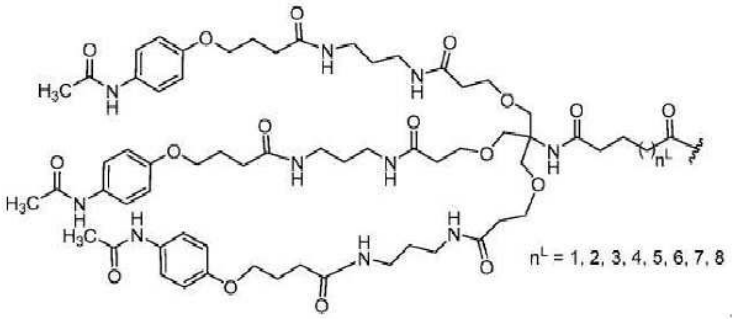
[2738] 다양한 화학적 모이어티, 예컨대, 세포 수용체를 위한 리간드, 예를 들어, 문헌[Juliano et al., J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 8848]; 문헌[Banerjee R et al., Int J Cancer. 2004, 112, 693]; 문헌[J. Med. Chem., 2017, 60 (10), pp 4161-4172] 등에 기술된 것들이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학적 모이어티는 하기로부터 선택된다:



[2739]

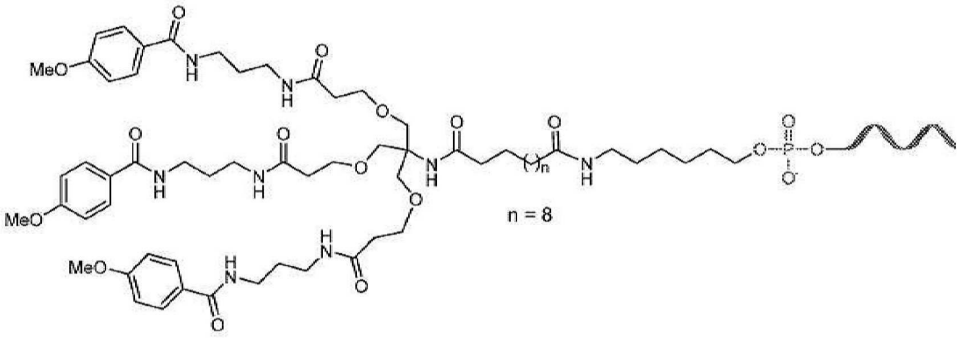






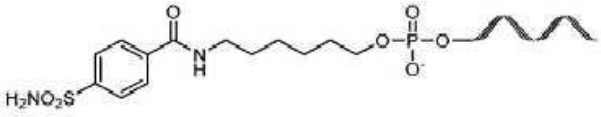
[2740]

[2741] **다양한 올리고뉴클레오티드의 콘쥬게이트**

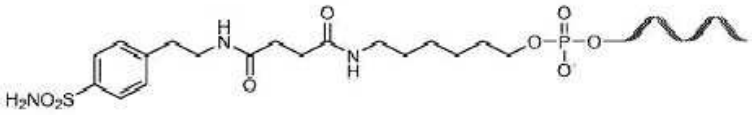


[2742]

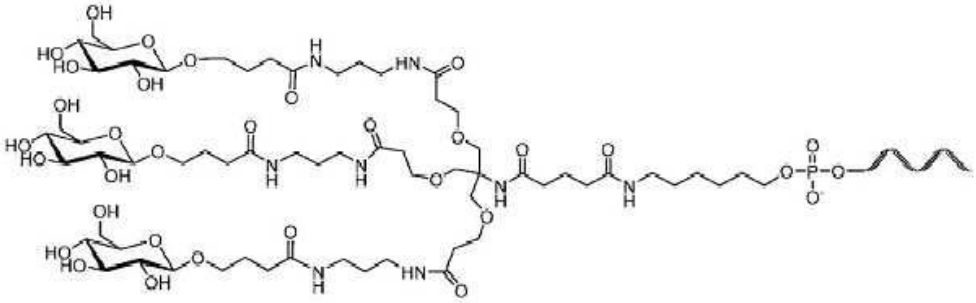
[2743] WV-9063 (C9orf72, 인트론), WV-9381(C9orf72, 인트론), WV-7560 (Malat1), WV-8447 (엑손 1a),



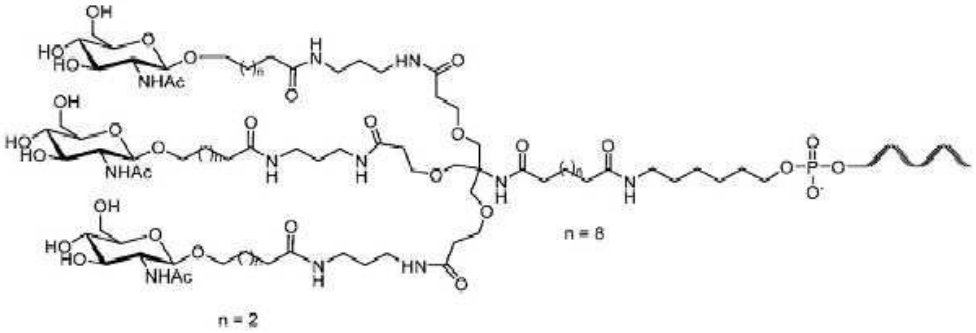
WV-7558 (Malat1)



WV-7559 (Malat1)



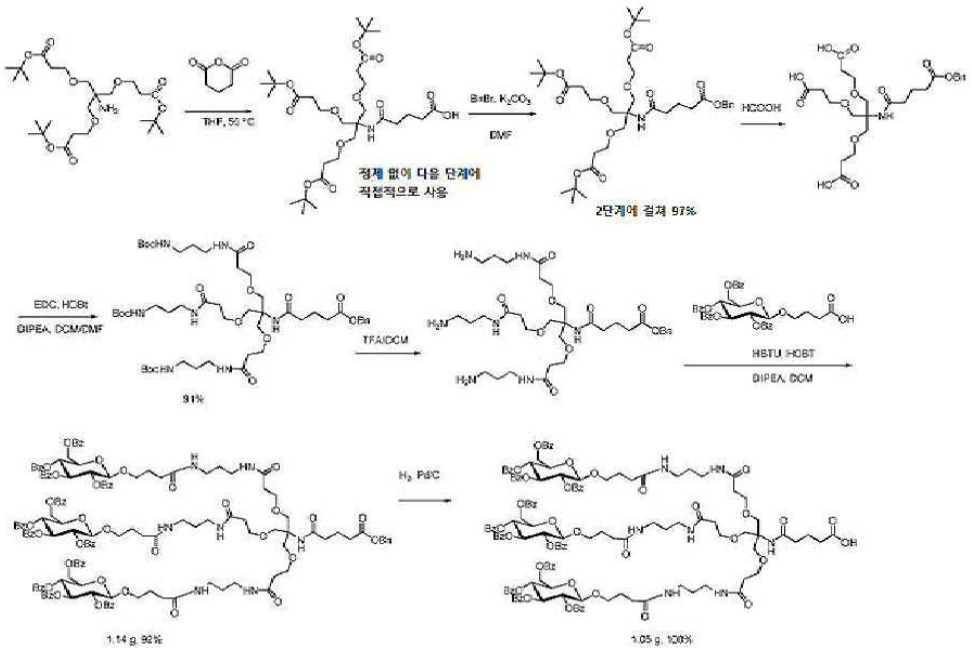
WV-8448 (Malat1), WV-8446 (엑손 1a)



WV-8896 (Malat1), WV-8445 (엑손 1a)

[2744]

[2745] 4,10,17-트리옥소-15,15-비스((3-옥소-3-((3-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미도)프로필)아미노)프로폭시)메틸)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-13-옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-산의 합성



[2746]

[2747] **단계 1**: THF (40 mL) 중 디-tert-부틸 3,3'-((2-아미노-2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로폭시)메틸)프로판-1,3-디일)비스(옥시))디프로파노에이트 **1** (4.0 g, 7.91 mmol) 및 디히드로-2H-피란-2,6(3H)-디온 (0.903 g, 7.91 mmol)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 그리고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물을 나타내었다. 용매를 증발시켜 산 **2**를 얻었고, 이것을 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용하였다.

[2748] **단계 2**: DMF 중 5-((9-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로폭시)메틸)-2,2,16,16-테트라메틸-4,14-디옥소-3,7,11,15-테트라옥사헵타데칸-9-일)아미노)-5-옥소펜탄산 2 (4.90 g, 7.91 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (1.623 g, 9.49 mmol)의 용액에 무수 K_2CO_3 (3.27 g, 23.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 그리고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 헥산 중 10% EtOAc 내지 헥산 중 50% EtOAc로 용출시키는 ISCO에 의해 정제하여 디-tert-부틸 3,3'-((2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄아미도)-2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로폭시)메틸)프로판-1,3-디일)비스(옥시))디프로파노에이트 **3** (5.43 g, 7.65 mmol, 97%의 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.36 - 7.28 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (s, 6 H), 3.64 (t, J = 8.0 Hz, 6H), 2.50 - 2.38 (m, 8H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 27H); MS, 710.5 $(M+H)^+$.

[2749] **단계 3**: 포름산 (50 mL) 중 디-tert-부틸 3,3'-((2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄아미도)-2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로폭시)메틸)프로판-1,3-디일)비스(옥시))디프로파노에이트 3 (5.43 g, 7.65 mmol)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내었다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 포름산 (50 mL) 중에 재용해시키고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 감압 하에 톨루엔 (3X)과 공증발시키고, 진공 하에서 건조시켜 3,3'-((2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄아미도)-2-((2-카르복시에톡시)메틸)프로판-1,3-디일)비스(옥시))디프로판산 **4** (4.22 g, 7.79 mmol, 102%의 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 3.53 (s, 6 H), 2.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H); MS, 542.3 $(M+H)^+$.

[2750] **단계 4**: 0℃에서 DCM (60 mL) 및 DMF (15 mL) 중 3,3'-((2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄아미도)-2-((2-카르복시에톡시)메틸)프로판-1,3-디일)비스(옥시))디프로판산 **4** (4.10 g, 7.57 mmol) 및 HOBt (4.60 g, 34.1 mmol)의 용액에 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (5.94 g, 34.1 mmol), EDAC HCl 염 (6.53 g, 34.1 mmol) 및 DIPEA (10.55 ml, 60.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 및 실온에서 20시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내었다. EDAC HCl 염 (2.0 g) 및 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르

바메이트 (1.0 g)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증류시켜 잔사를 얻었고, 이것을 EtOAc (300 mL)에 용해시키고, 물 (1X), 포화 중탄산나트륨 (2X), 10% 시트르산 (2X) 및 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하여 잔사를 얻었고, 이것을 DCM 내지 DCM 중 30% MeOH로 용출시키는 ISCO (80 g 금 카트리지)에 의해 정제하여 벤질 15,15-비스(13,13-디메틸-5,11-디옥소-2,12-디옥사-6,10-디아자테트라데실)-2,2-디메틸-4,10,17-트리옥소-3,13-디옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-오에이트 **5** (6.99 g, 6.92 mmol, 91%의 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.38 - 7.33 (m, 5H), 6.89 (brs, 3H), 6.44 (s, 1 H), 5.23 (brs, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 12H), 3.29 (q, *J* = 6.2 Hz, 6H), 3.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 6H), 2.43 (dt, *J* = 27.0, 6.7 Hz, 8H), 2.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.59 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 27H); MS (ESI): 1011.5 $(M+H)^+$.

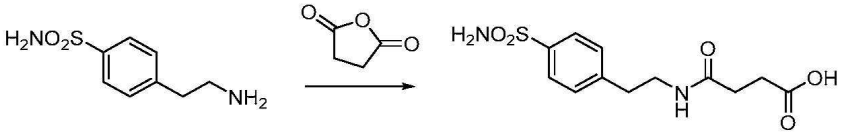
[2751] **단계 5**: DCM (5 mL) 중 벤질 15,15-비스(13,13-디메틸-5,11-디옥소-2,12-디옥사-6,10-디아자테트라데실)-2,2-디메틸-4,10,17-트리옥소-3,13-디옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-오에이트 (0.326 g, 0.46 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 감압 하에 증발시켜 벤질 5-((1,19-디아미노-10-((3-((3-아미노프로필)아미노)-3-옥소프로폭시)메틸)-5,15-디옥소-8,12-디옥사-4,16-디아자노나데칸-10-일)아미노)-5-옥소펜타노에이트를 무색 오일로서 얻었다. 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용한다.

[2752] **단계 6**: DCM (6 mL) 중 5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄산 (1.10 g, 1.61 mmol), HBTU (0.558 g, 1.47 mmol), HOBT (0.062 g, 0.46 mmol) 및 DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (5 mL) 중 벤질 5-((1,19-디아미노-10-((3-((3-아미노프로필)아미노)-3-옥소프로폭시)메틸)-5,15-디옥소-8,12-디옥사-4,16-디아자노나데칸-10-일)아미노)-5-옥소펜타노에이트가 뒤따랐다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 잔사를 얻었고, 이것을 DCM 내지 DCM 중 20% MeOH로 용출시키는 ISCO (40 g 금 컬럼)에 의해 정제하여 4,10,17-트리옥소-15,15-비스((3-옥소-3-((3-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미도)프로필)아미노)프로폭시)메틸)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-13-옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-오익 벤질 에스테르 (1.14 g, 92%의 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI): 1353.7 $(M/2+H)^+$.

[2753] **단계 7**: EtOAc (50 mL) 중 4,10,17-트리옥소-15,15-비스((3-옥소-3-((3-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미도)프로필)아미노)프로폭시)메틸)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-13-옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-오익 벤질 에스테르 (1.09 g, 0.400 mmol)의 용액에 10% Pd-C (200 mg) 및 메탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀리트(celite)를 통해 여과하고, EtOAc 중 20% MeOH로 세척하고, 감압 하에 농축하여 4,10,17-트리옥소-15,15-비스((3-옥소-3-((3-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)부탄아미도)프로필)아미노)프로폭시)메틸)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤조일옥시)-6-((벤조일옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-13-옥사-5,9,16-트리아자헤니코산-21-산 (1.06 g, 100%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI): 1308.1 $(M+H)^+$.

[2754] **실시예 2**

[2755] **4-옥소-4-((4-술파모일페네틸)아미노)부탄산의 합성**

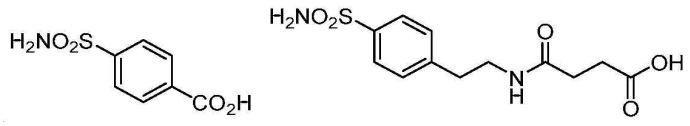
[2756] 

[2757] 고체 시약인 4-(2-아미노에틸)벤젠술폰아미드 (2.00 g, 9.99 mmol) 및 디히드로푸란-2,5-디온 (0.999 g, 9.99 mmol)에 THF (30 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 4-옥소-4-((4-술파모일페네틸)아미노)부탄산 (3.00 g, 9.99 mmol, 100%의 수율)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.09 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 3.26 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); MS (ESI), 301.1 $(M+H)^+$.

[2758] 술폰아미드와 WV-7557의 콘쥬게이션을 위한 일반 절차 (WV-7558 및 7559의 합성)

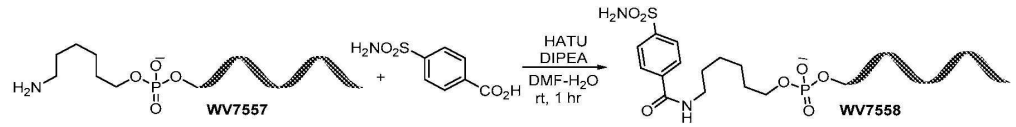
[2759] **절차**: WV-7558 및 WV-7559의 합성은 후술된 바와 동일한 절차를 따른다. 2 ml DMF 중 술폰아미드 (5 당량)의 용액에 HATU (4.5 당량) 및 DIPEA (25 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 잘 교반하였다(반응식 1 및 반응식 2).



[2760]

[2761] 이 용액에, 물 중 WV-7557 (1 당량)의 용액을 첨가하고 60분 동안 잘 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 RP 컬럼 (C18) 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. 정제된 생성물을, 아세트산나트륨 용액을 사용하여 C-18 카트리지에서 탈염시켰다.

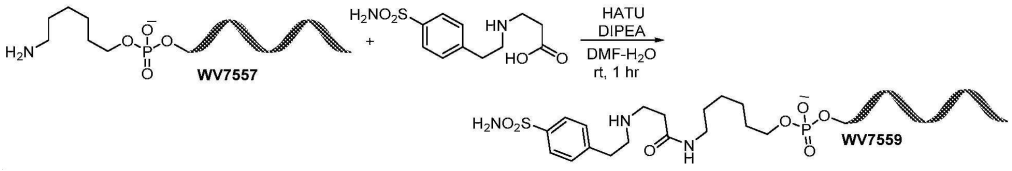
[2762] **WV-7558의 합성**: 상기에 약술된 일반 절차에 따라, 4-술파모일 벤조산 (11 mg, 54.5 μmol), HATU (18.6 mg, 49 μmol) 및 DIPEA (35 mg, 272 μmol)를 2 ml DMF 중에서 2분 동안 교반하였다(반응식 1). 이러한 활성화된 HATU 중간체를 0.75 ml 물 중 WV-7557 (75 mg, 10.9 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 바이알을 60분 동안 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 전술된 바와 같이 정제 및 탈염을 수행하였다. 얻어진 생성물의 양은 20 mg이다. 계산된 생성물 분자량: 7063; 얻어진 디콘볼루션된(deconvoluted) 질량: 7065.



[2763]

[2764] **반응식 1**

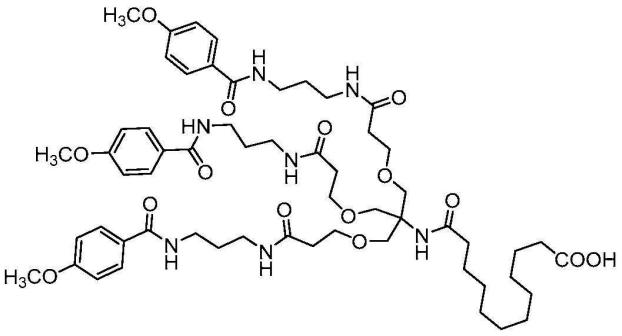
[2765] **WV-7559의 합성**: 상기에 약술된 일반 절차에 따라, 4-술파모일 벤조산 (16.3 mg, 54.5 μmol), HATU (18.6 mg, 49 μmol) 및 DIPEA (35 mg, 272 μmol)를 2 ml DMF 중에서 2분 동안 교반하였다(반응식 2). 이러한 활성화된 HATU 중간체를 0.75 ml 물 중 WV-7557 (75 mg, 10.9 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 바이알을 60분 동안 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 전술된 바와 같이 정제 및 탈염을 수행하였다. 얻어진 생성물의 양은 13 mg이다. 계산된 생성물 분자량: 7162; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 7165.



[2766]

[2767] **반응식 2**

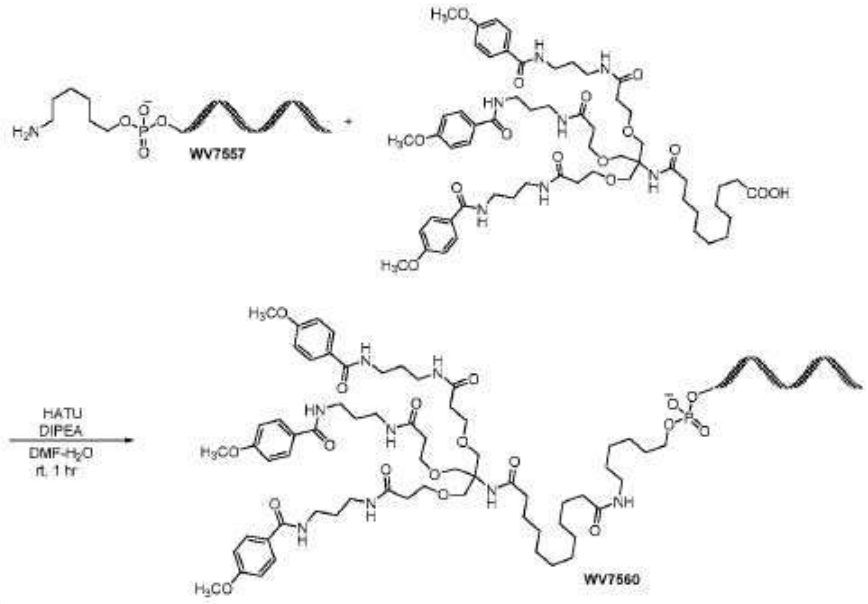
[2768] 트리 안테나리 아니스아미드와 WV-7557 및 WV 8444의 콘쥬게이션을 위한 일반 절차: WV-7560 및 WV 8447의 합성



[2769]

[2770] **일반 절차**: 2 ml DMF 중 트리안테나리 아니스아미드 (2 당량)의 용액에 HATU (1.8 당량) 및 DIPEA (10 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 잘 교반하였다. 이 용액에, 물 중 WV-7557 (1 당량)의 용액을 첨가하고 60분 동안 잘 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 RP 컬럼 (C8) 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. 정제된 생성물을, 아세트산나트륨 용액을 사용하여 C-18 카트리지에서 탈염시켰다.

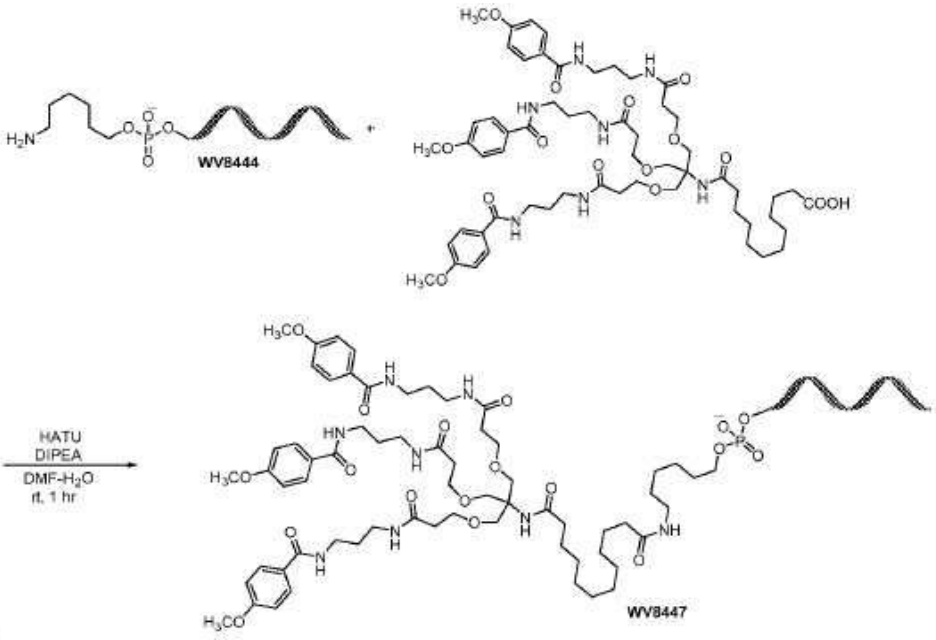
[2771] **WV-7560의 합성**: 2 ml DMF 중 트리안테나리 아니스아미드 (11 mg, 9.8 μmol)의 용액에, HATU (3.34 mg, 8.82 μmol) 및 DIPEA (6.3 mg, 9 μl, 49 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 잘 교반하였다 (반응식 3). 이 용액에, 0.88 ml 물 중 WV-7557 (33.7 mg, 4.9 μmol)의 용액을 첨가하고 60분 동안 잘 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 RP 컬럼 (C8) 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 WV-7560 (25 mg)을 얻었다. 정제된 생성물을, 아세트산나트륨 용액을 사용하여 C-18 카트리지에서 탈염시켰다. 계산된 생성물 분자량:7982; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 7987.



[2772]

[2773] **반응식 3**

[2774] **WV-8447의 합성**: 2 ml DMF 중 트리안테나리 아니스아미드 (13 mg, 11.6 μmol)의 용액에, HATU (4 mg, 10.4 μmol) 및 DIPEA (7.5 mg, 10.3 μl, 58 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 잘 교반하였다 (반응식 4). 이 용액에 1 ml 물 중 WV-8444 (40 mg, 5.8 μmol)의 용액을 첨가하고 60분 동안 잘 진탕하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 RP 컬럼 (C8) 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 WV-8447을 얻었다. 정제된 생성물을, 아세트산나트륨 용액을 사용하여 C-18 카트리지에서 탈염시켰다. 계산된 생성물 분자량:7970; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 7975.

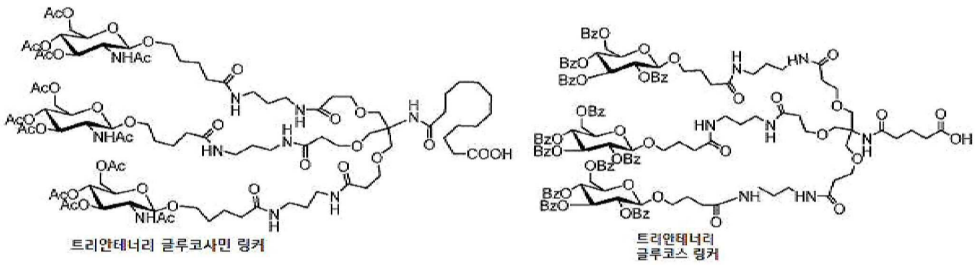


[2775]

[2776] **반응식 4**

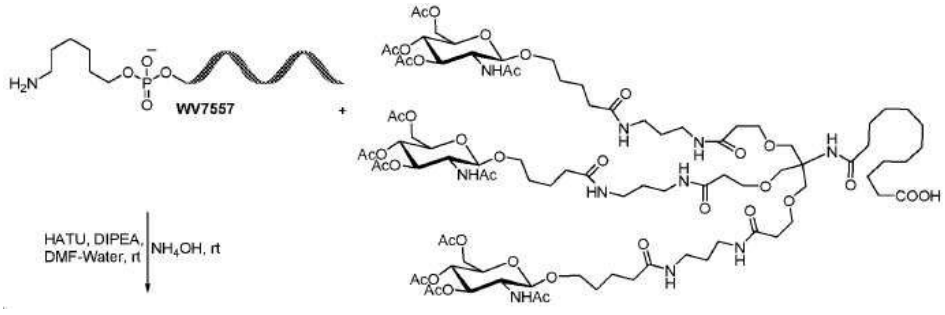
[2777] 트리안테나리 글루코사민/글루코스 유도체와 WV-7557 또는 WV-8444의 콘쥬게이션을 위한 일반 절차

[2778] 2 ml DMF 중 트리안테나리 글루코사민 또는 글루코스 유도체 (2 당량)의 용액에 HATU (1.8 당량) 및 DIPEA (10 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 잘 교반하였다. 이 용액에, 물 중 WV-7557 또는 WV-8444 (1 당량)의 용액을 첨가하고 60분 동안 잘 진탕하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 조 생성물을 실온에서 24시간 동안 30% NH_4OH 용액으로 처리하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 RP 컬럼 (C8) 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 얻었다. 정제된 생성물을, 아세트산나트륨 용액을 사용하여 C-18 카트리지에서 탈염시켰다.

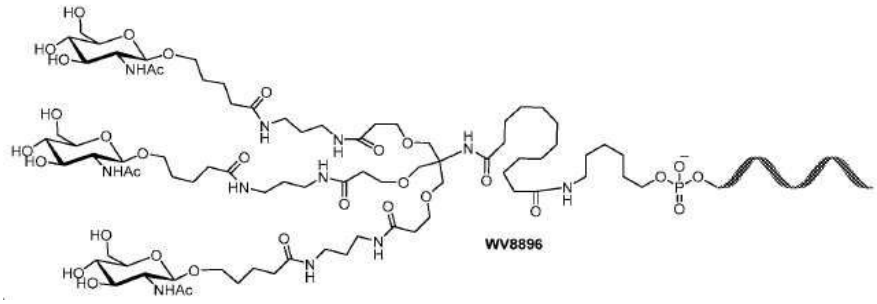


[2779]

[2780] **WV-8896의 합성**: 상기에 나타나 있는 일반 절차에 따라, 글루코사민 유도체 (23.3 mg, 11.6 μmol), HATU (4 mg, 10.44 μmol) 및 DIPEA (7.5 mg, 58 μmol)을 2 ml DMF 중에서 교반하였다 (반응식 5). 이 용액에 1 ml 물 중 40 mg (5.8 μmol)의 WV-7557을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하여 원하는 생성물을 얻었다. 이 생성물을 전술된 바와 같이 NH_4OH로 처리하였다. 얻어진 생성물의 양은 20 mg이다. 계산된 분자량: 8496; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 8494.

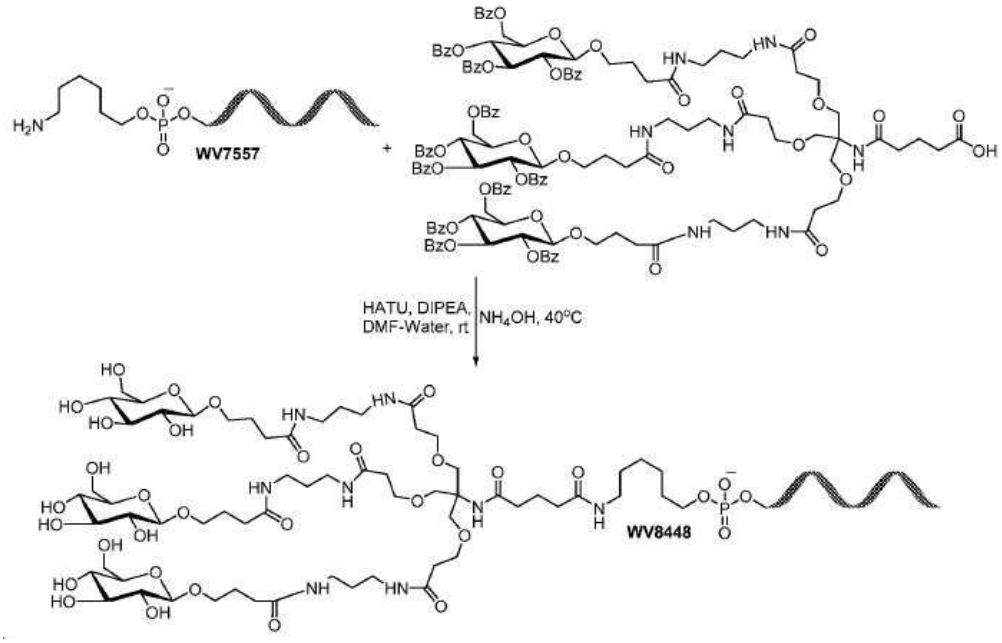


[2781]

[2782] 

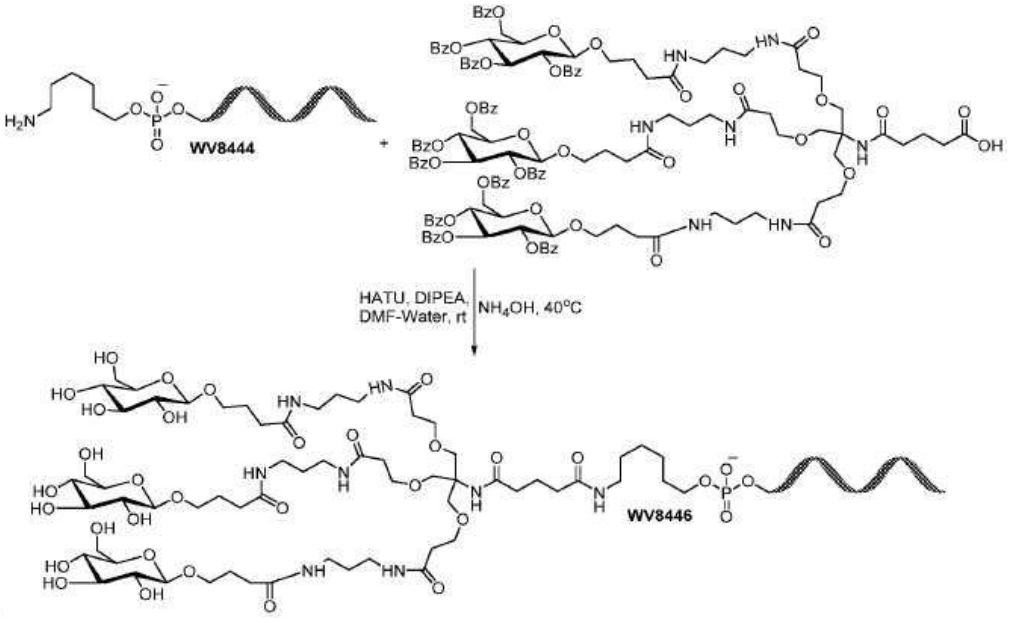
[2783] **반응식 5**

[2784] **WV-8448의 합성**: 상기에 나타나 있는 일반 절차에 따라, 글루코스 유도체 (57 mg, 21.8 μmol), HATU (7.5 mg, 19.6 μmol) 및 DIPEA (14.6 mg, 109 μmol)을 2 ml DMF 중에서 교반하였다 **(반응식 6).** 이 용액에 1 ml 물 중 75 mg (10.9 μmol)의 WV-7557을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하여 원하는 생성물을 얻었다. 이 생성물을 전술된 바와 같이 NH_4OH와 함께 40℃에서 가열하여 생성물을 얻었다. 계산된 분자량: 8227; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 8233.

[2785] 

[2786] **반응식 6**

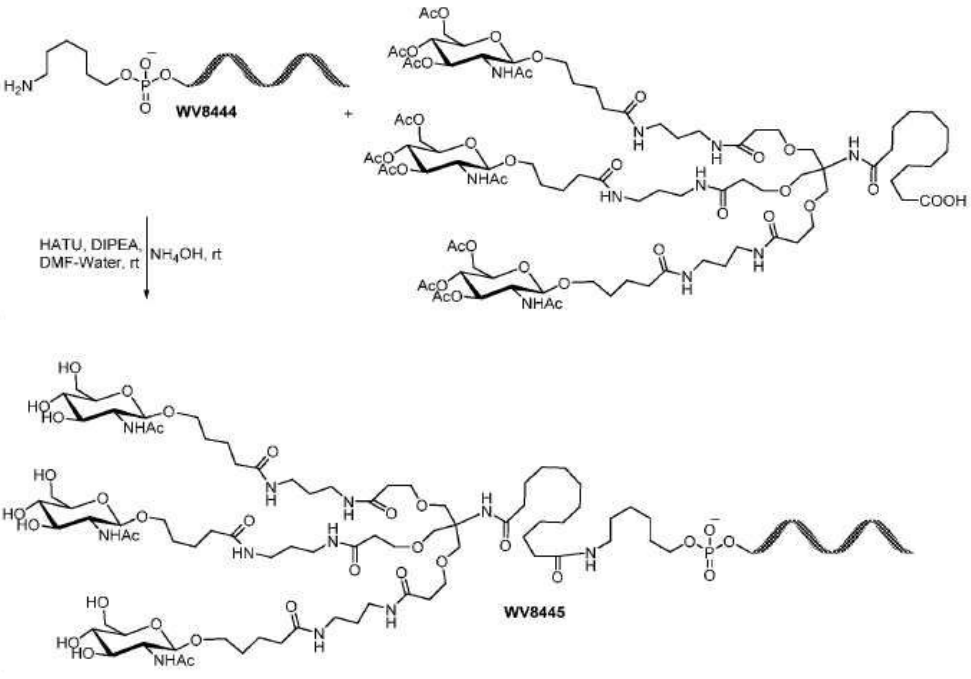
[2787] **WV-8446의 합성**: 상기에 나타나 있는 일반 절차에 따라, 글루코스 유도체 (30mg, 11.6 μmol), HATU (4mg, 10.4 μmol) 및 DIPEA (7.5 mg, 58 μmol)를 2 ml DMF 중에서 교반하였다 **(반응식 7).** 이 용액에 1 ml 물 중 40 mg (5.8 μmol)의 WV-8444를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하여 원하는 생성물을 얻었다. 이 생성물을 전술된 바와 같이 NH_4OH와 함께 40℃에서 가열하여 생성물을 얻었다. 계산된 분자량: 8214; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 8218.



[2788]

[2789] **반응식 7**

[2790] **WV-8445의 합성**: 상기에 나타나 있는 일반 절차에 따라, 글루코사민 유도체 (24mg, 12 μmol), HATU (4mg, 10.4 μmol) 및 DIPEA (7.5 mg, 58 μmol)를 2 ml DMF 중에서 교반하였다 **(반응식 8).** 이 용액에 1 ml 물 중 40 mg (5.8 μmol)의 WV 8444를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 교반하여 원하는 생성물을 얻었다. 이 생성물을 전술된 바와 같이 NH_4OH와 함께 40℃에서 가열하여 생성물을 얻었다. 계산된 분자량: 8477; 얻어진 디콘볼루션된 질량: 8484.

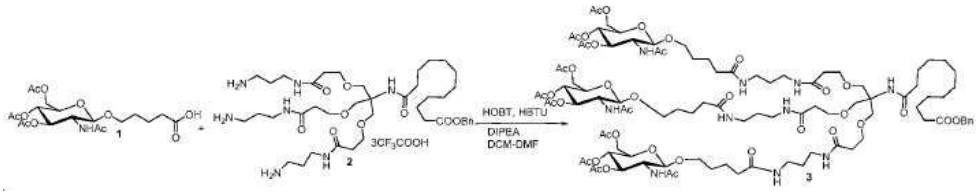


[2791]

[2792]

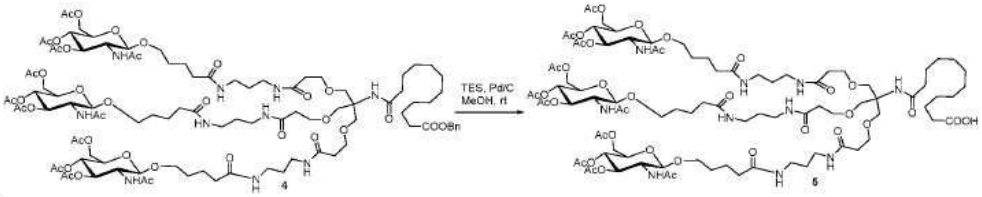
[2793] **반응식 8**

[2794] GlucNAc 링커의 합성.



[2795]

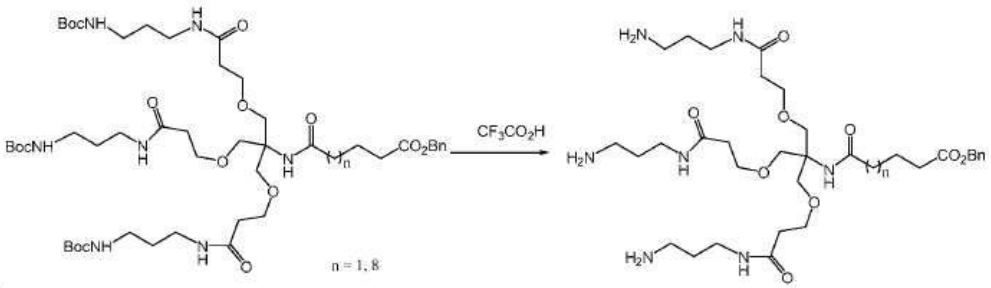
[2796] GlucNAc 산[1] **1** (1.88 g, 4.2 mmol) 및 HOBT (0.73 g, 5.4 mmol)을 질소 하에 실온에서 10분 동안 무수 DMF-DCM 혼합물 (11+15 ml) 중에서 교반하였다. 10℃에서 HBTU (2.05 g, 5.4 mmol)를 첨가한 후에 DIPEA (2.17 g, 16.8 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 트리-아민 염[2] **2** (1.38 g, 1.2 mmol)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 포화 염화암모늄, 포화 염화나트륨, 포화 중탄산나트륨 및 물 (1:1:1:1)의 혼합물 100 ml를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 층은 초기에 혼탁하였다. 완전히 진탕한 후에 층이 분리되었다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (x2)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거하여 490 mg의 조 생성물을 얻었다. 이 생성물을 ISCO 기계에서 CC에 의해 정제하였다. 용출액은 DCM-메탄올 (DCM 중 0 내지 20% 메탄올)이었다. 얻어진 생성물의 양은 1.26 g (50%)이었다. LC-MS (+ 모드): 1768 (M- 1GlucNAc), 1438 (M-2 GlucNAc), 1108 (M-3 GlucNAc), 1049 (M/2 +1).



[2797]

[2798] **절차**: 7 ml 건조 메탄올 중 벤질 에스테르 **4** (0.25 g, 0.119 mmol)의 용액에, 아르곤의 분위기 하에서, 1.5 ml (9.4 mmol)의 트리에틸실란 (TES)을 적가하였다. 격렬한 반응이 시작되었고 RM을 3시간 동안 교반하였다. 생성물의 LC-MS 분석은 반응의 완료를 나타내었다. RM을 셀리트로 여과하고 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 에테르-메탄올 (3:1) 혼합물과 배산(triturating)시키고(X3), 진공 하에 건조시켰다. 이 생성물 5를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D6): δ 7.90 (3H, d, *J*=10 Hz), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, *J*=10 Hz), 4.14 (3H, dd, J_1=9 Hz, J2=5Hz), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31(d, 3H, *J*=9Hz), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97(s, 9H), 1.92(s, 9H), 1.86(s, 9H), 1.71(s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (br s, 12H). 참고 1 및 참고 2: 2014년 2월 13일자 미국 특허 WO 2014/025805 A1. 참고 문헌: 문헌[Juliano et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 8848]; 및 문헌[Banerjee R et al. *Int. J. Cancer.* 2004, 112, 693; 문헌[He et al. *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (10), pp 4161-4172].

[2799] **아민의 탈보호를 위한 일반 절차:**

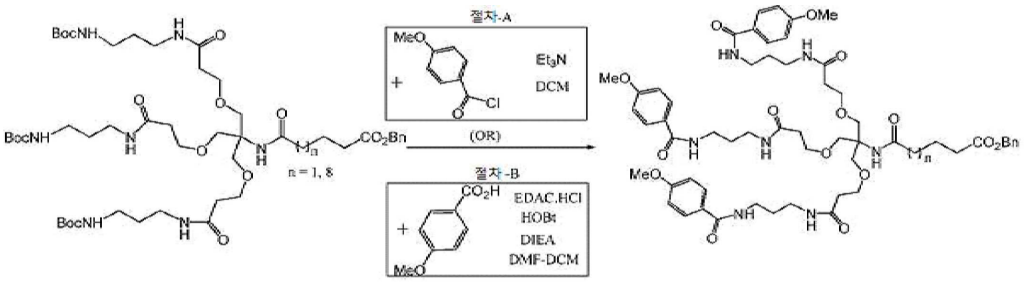


[2800]

[2801] 15.2 g의 NHBoc 아민을 건조 DCM (100 ml)에 용해시킨 다음 실온에서 TFA (50 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거한 다음 톨루엔 (2 x 50 mL)과 함께 공증발시킨 다음 임

의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. CD_3OD에서의 NMR은 NHBoc 탈보호를 확인시켜 주었다.

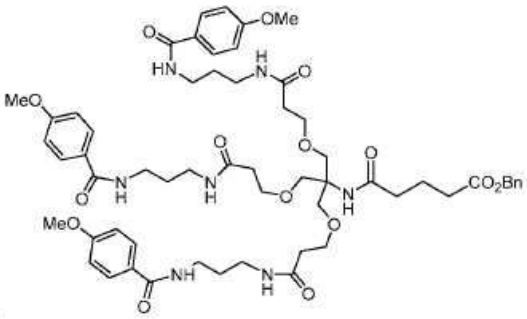
[2802] **아니스아미드 형성을 위한 일반 절차:**



[2803]

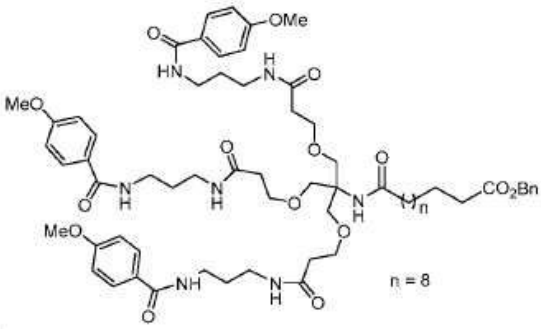
[2804] **절차-A**: 이전 단계로부터의 조 아민을 실온에서 DCM (100 ml)과 Et_3N (10 당량)의 혼합물에 용해시켰다. 이 공정 동안, 수조를 사용하여 반응 혼합물을 냉각하였다. 이어서 *4*-메톡시벤조일 클로라이드 (4 당량)를, 3시간 동안 계속 교반하면서, 실온에서 아르곤 분위기 하에 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 수성 $NaHCO_3$, 1N HCl, 염수로 추출한 다음 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조 상태까지 증발시켰다. 조 생성물을, DCM-MeOH를 용출액으로서 사용하여 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[2805] **절차-B**: 조 아민 (0.27 당량), 산 및 HOBt (1 당량)를 아르곤 하에 적절한 크기의 RBF 내의 DCM과 DMF (2:1)의 혼합물에 용해시켰다. EDAC.HCl (1.25 당량)을 끊임없는 교반 하에서 반응 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 15분 후에, 반응 혼합물을 약 10℃까지 냉각한 다음 DIEA (2.7 당량)을 5분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 천천히 가온하고 아르곤 하에서 하룻밤 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. TLC 조건, DCM: MeOH (9.5:0.5). 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사에 물을 첨가하고, 고무질 고체를 분리해 내었다. 투명한 용액을 따라내고, 고체 잔사를 EtOAc에 용해시키고 물, 10% 수성 시트르산, 수성 $NaHCO_3$, 그 후에 포화 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거한 다음, 조 생성물을 실리카 컬럼으로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다.



[2806] 아니스아미드:

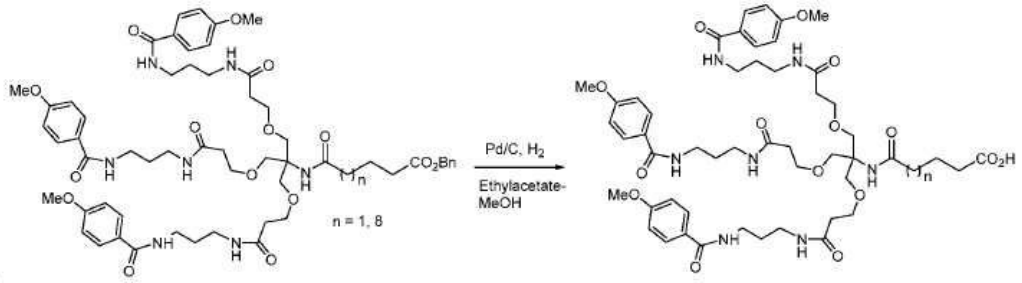
[2807] 상기 절차-B를 사용하여 2 단계에 걸쳐 32% 수율로 아민으로부터 아니스아미드를 얻었다: ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.74 (d, 6H), 7.44 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.05 (m, 3H), 6.83 (d, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.75 (s, 9H), 3.57 (m, 12H), 3.37 (m, 6H), 3.25 (m, 6H), 2.31 (m, 8H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 6H) ppm.



[2808] 아니스아미드:

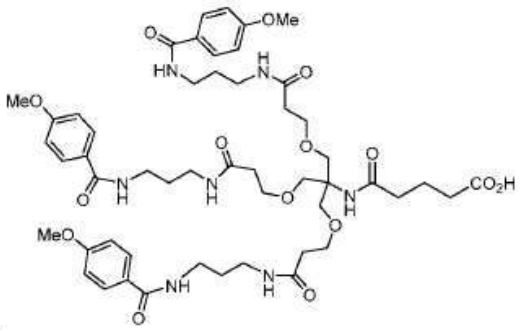
[2809] 상기 절차-A를 사용하여 2 단계에 걸쳐 57% 수율로 아민으로부터 아니스아미드를 얻었다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.75 (m, 3H), 7.73 (d, 6H), 7.43 (t, 3H), 7.25 (m, 5H), 6.80 (d, 6H), 6.51 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.72 (s, 9H), 3.58 (m, 6H), 3.21 (m, 12H), 2.33 (t, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.02 (t, 2H), 1.64 (q, 6H), 1.52 (p, 2H), 1.41 (q, 2H), 1.12 (m, 12H) ppm.

[2810] 탈벤질화를 위한 일반 절차:



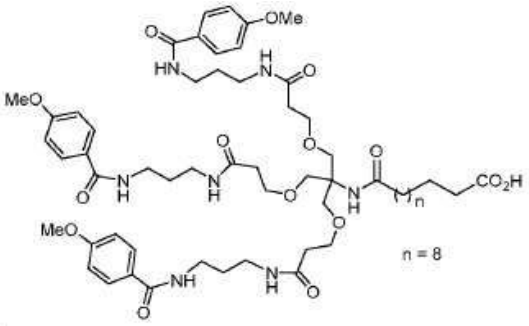
[2811]

[2812] 벤질 에스테르 (10 g)를 에틸 아세테이트 (100 ml)와 메탄올 (25 ml)의 혼합물에 용해시킨 다음, Pd/C, 1 g (10% 팔라듐 함량)을 아르곤 분위기 하에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 진공화하고 수소로 플러싱하고 실온에서 H2 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었고, 반응 혼합물을 셀리트의 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 건조 상태까지 증발시켜 거품형 백색 고체를 수득하였다.



[2813] **산**:

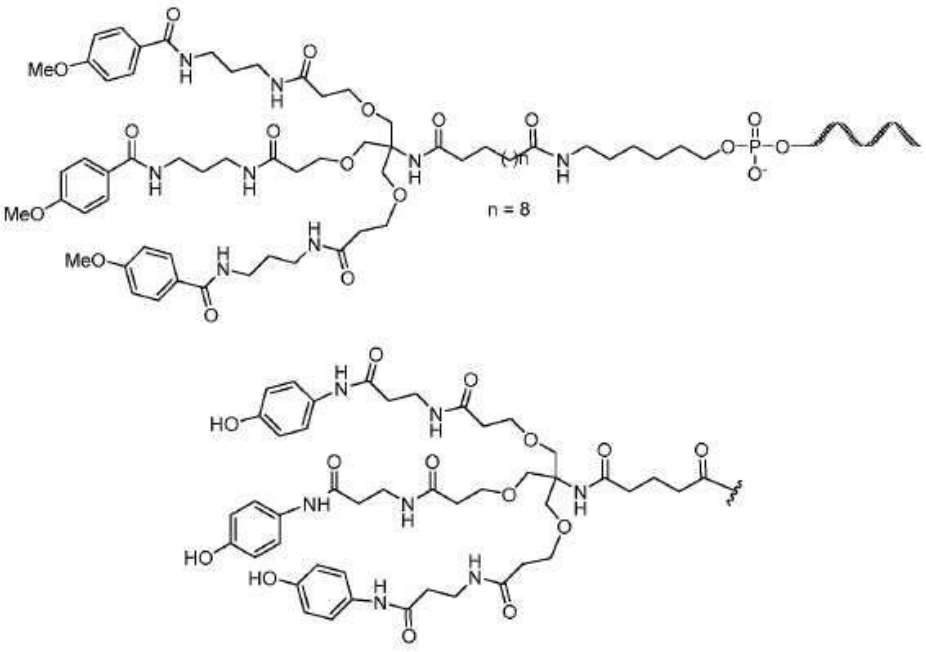
[2814] 수율 98%, ^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.35 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.82 (d, 6H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (d, 6H), 3.85 (s, 9H), 3.68 (m, 12H), 3.41 (m, 6H), 3.29 (m, 6H), 2.42 (m, 6H), 2.31 (q, 2H), 2.21 (td, 2H), 1.80 (m, 8H) ppm.



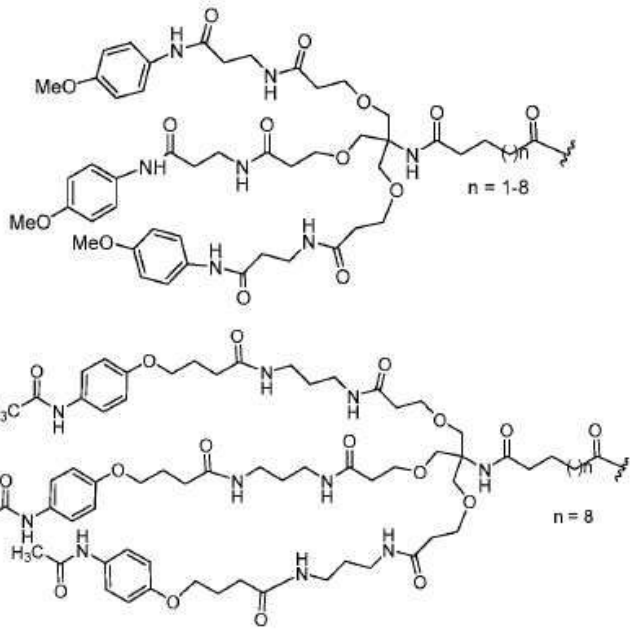
[2815] **산**:

[2816] 수율 94%, ^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.36 (t, 2H), 8.02 (t, 2H), 7.82 (d, 6H), 7.23 (d, 1H), 6.98 (d, 6H), 3.85 (s, 9H), 3.70 (s, 6H), 3.67 (t, 6H), 3.41 (q, 4H), 3.28 (m, 8H), 2.42 (t, 6H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.79 (p, 6H), 1.54 (dp, 4H), 1.25 (m, 12H) ppm.

[2817] 아니스아미드의 유사체를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 추가 조성물이 하기에 제시되어 있다:



[2818]



[2819]

[2820] **실시예 3.**

[2821] **다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드의 활성**

[2822] 설계되고/되거나, 구축되고/되거나, 시험되는 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예에는, 본원에 열거되고, 예를 들어, 표 1B에 기술된 바와 같은, Malat1에 대한 올리고뉴클레오티드가 포함된다.

[2823] 비대칭 포맷을 갖는 몇몇을 비롯한, 몇몇 Malat1 올리고뉴클레오티드를 iCell Neuron에서 Malat1 발현을 넉다운시키는 그의 능력에 대해 시험하였다. 하기 표에 나타나 있는 결과는 hSFRS9에 대한 잔존 hMalat1 mRNA 수준을 나타낸다. 숫자는 남아 있는 Malat1의 백분율을 나타내며, 여기서, 100.0은 100% Malat1이 남아 있음(0.00% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.0은 0.0% Malat1이 남아 있음(100.0% 넉다운)을 나타낼 것이다. 모크는 음성 대조군을 나타낸다.

[2824] **표 2A. 소정 Malat1 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2825]

	0.1nM		1nM	
모크	100	100	100	100
WV-3174	87	71.6	37.5	32.2
WV-8109	48.9	65.4	43.3	40.3
WV-8097	76	85.3	60.6	47.4
WV-8098	54.2	61.4	38.6	44.1
WV-8099	61.5	69.3	42.7	43.5
WV-8100	66.8	66.6	48.6	30.2
WV-8101	45.4	66.9	49.3	36.3
WV-8102	35.3	48.3	23.6	20.7

[2826] **표 2B. 소정 Malat1 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2827]

	0.1nM		1nM	
모크	100	100	100	100
WV-3174	87	71.6	37.5	32.2
WV-8110	57.5	50.2	42	34.8
WV-8103	86.6	85.6	58.9	41.9
WV-8104	50.6	68.7	54.9	66.6
WV-8105	70.1	83.2	62	45.8
WV-8106	93.7	90.6	46.4	68.1
WV-8107	72	99.7	44.1	56.1
WV-8108	57.8	48	30.5	34.3

[2828] 비대칭 포맷을 갖는 몇몇을 비롯한, 몇몇 Malat1 올리고뉴클레오티드를 iCell Neuron에서 Malat1 발현을 넉다운시키는 그의 능력에 대해 시험하였다. 올리고뉴클레오티드를 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1000 nM 및 3000 nM에서 시험하였고, IC_{50}을 계산하였고, 하기에 제시하였다. WV-2431은 음성 대조군이고 WV-3174는 양성 대조군이다.

[2829] **표 3A. 소정 Malat1 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2830]

올리고뉴클레오티드	IC_{50} (nM)
WV-2431	NA
WV-3174	250
WV-8556	2864
WV-8557	6874
WV-9060	1419
WV-8582	2566
WV-8583	NA
WV-8584	3945
WV-8585	1478
WV-8586	1029
WV-8587	120
WV-8593	275.7
WV-9058	273.7

[2831] 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[2832] **표 3B. 소정 Malat1 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2833] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다.

[2834]

	0.004uM			0.02uM			0.1uM		
WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41	0.14	0.14	0.09
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58	0.15	0.23	0.17
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54	0.19	0.19	0.21
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78	1.27	0.40	0.45
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37	0.12	0.17	0.13
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60	0.29	0.31	0.15
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48	0.22	0.24	0.16
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64	0.22	0.33	0.24
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53	0.23	0.23	0.24
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50	0.17	0.20	0.21
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27	0.88	0.91	1.06

[2835] 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드는 1, 2 또는 3개의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 윙 및/또는 코어에 포함한다.

[2836] **표 3C. Malat1 올리고뉴클레오티드의 데이터**

[2837] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다. WV-9491은 Malat1을 표적화하도록 설계되지 않은 음성 대조군이다.

[2838]

	0.004uM			0.02uM			0.1uM		
WV-8587	1.23	1.21	0.94	0.95	0.84	0.81	0.54	0.53	0.61
WV-14733	1.81	1.06	1.36	1.47	1.12	1.17	0.98	0.97	0.72
WV-15351	1.27	0.92	1.00	0.89	0.95	0.92	0.74	0.66	0.71
WV-15352	1.49	1.78	1.52	0.88	0.83	0.91	0.50	0.52	0.73
WV-15353	0.85	0.91	1.10	0.65	0.59	0.68	0.44	0.42	0.40
WV-15354	1.31	1.00	0.90	0.69	0.94	0.79	0.56	0.87	0.74
WV-15356	0.77	0.87	0.68	0.49	0.67	0.63	0.30	0.35	0.31
WV-15357	0.91	1.02	1.13	0.66	0.75	0.79	0.37	0.32	0.36
WV-15358	0.80	0.82	0.90	0.83	0.85	0.85	0.36	0.45	0.43
WV-8582	1.11	1.06	1.15	1.30	1.15	1.14	0.67	0.85	1.06
WV-15359	1.16	1.26	1.02	0.92	0.83	0.83	0.85		0.90
WV-15360	1.57	1.38	1.31	1.05	0.99	0.83	1.03	0.91	0.80
WV-15361	0.92	1.11	1.00	0.71	0.63	0.68	0.74	1.09	0.73
WV-15362	1.23	1.22	1.07	0.90	0.83	0.82	0.99	0.97	0.80
WV-15363	1.16	1.03	0.85	0.89	0.87	0.90	1.10	1.18	1.01
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58	0.15	0.23	0.17
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54	0.19	0.19	0.21
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78	1.27	0.40	0.45
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37	0.12	0.17	0.13
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60	0.29	0.31	0.15
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48	0.22	0.24	0.16

[2839]

WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41	0.14	0.14	0.09
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64	0.22	0.33	0.24
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53	0.23	0.23	0.24
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50	0.17	0.20	0.21
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27	0.88	0.91	1.06
WV-14349	1.07	1.34	1.03	0.86	0.77	1.11	0.63	0.60	0.79

[2840] 하나 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 코어에 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. Malat1 올리고뉴클레오티드의 다양한 실시 형태에서, Rp 구성에서의 포스포로티오에이트는 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결에 의해 대체된다.

[2841] **표 3D. Malat1 올리고뉴클레오티드의 데이터**

[2842] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다.

	WV-8587	WV-15351	WV-15352	WV-15353	WV-15354	WV-9491
0.004uM	1.23	1.27	1.49	0.85	1.31	1.02
	1.21	0.92	1.78	0.91	1.00	0.96
	0.94	1.00	1.52	1.10	0.90	1.28
0.02uM	0.95	0.89	0.88	0.65	0.69	0.82
	0.84	0.95	0.83	0.59	0.94	0.93
	0.81	0.92	0.91	0.68	0.79	1.27
0.1uM	0.54	0.74	0.50	0.44	0.56	0.88
	0.53	0.66	0.52	0.42	0.87	0.91
	0.61	0.71	0.73	0.40	0.74	1.06

[2843]

[2844] 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[2845] **표 3E. 소정 올리고뉴클레오티드의 데이터.**

[2846] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다.

	WV-8587	WV-15356	WV-15357	WV-15358	WV-9491
0.004uM	1.23	0.77	0.91	0.80	1.02
	1.21	0.87	1.02	0.82	0.96
	0.94	0.68	1.13	0.90	1.28
0.02uM	0.95	0.49	0.66	0.83	0.82
	0.84	0.67	0.75	0.85	0.93
	0.81	0.63	0.79	0.85	1.27
0.1uM	0.54	0.30	0.37	0.36	0.88
	0.53	0.35	0.32	0.45	0.91
	0.61	0.31	0.36	0.43	1.06

[2847]

[2848] 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[2849] **표 3F. 소정 올리고뉴클레오티드의 데이터.**

[2850] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다.

	WV-8582	WV-15359	WV-15360	WV-15361	WV-15362	WV-15363	WV-9491
	1.11	1.16	1.57	0.92	1.23	1.16	1.02
	1.06	1.26	1.38	1.11	1.22	1.03	0.96
0.004uM	1.15	1.02	1.31	1.00	1.07	0.85	1.28
	1.30	0.92	1.05	0.71	0.90	0.89	0.82
	1.15	0.83	0.99	0.63	0.83	0.87	0.93
0.02uM	1.14	0.83	0.83	0.68	0.82	0.90	1.27
	0.67	0.85	1.03	0.74	0.99	1.10	0.88
	0.85		0.91	1.09	0.97	1.18	0.91
0.1uM	1.06	0.90	0.80	0.73	0.80	1.01	1.06

[2851]

[2852] 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드를 설계하고, 구축하고, 시험하였다. 다양한 Malat1 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[2853] **표 3G. 소정 올리고뉴클레오티드의 데이터.**

[2854] 숫자는 HPRT1에 대한 Malat1 mRNA의 넉다운을 나타내며, 여기서, 1.000은 넉다운이 없음 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고 0.000은 100.0% 넉다운을 나타내며; 반복 실험의 결과가 나타나 있다.

[2855]

	0.004uM			0.02uM		
WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27

[2856] **실시예 4.**

[2857] **다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성**

[2858] 설계되고, 구축되고/되거나 시험된 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예는 본 명세서에 열거되고 예를 들어, 표 1A에서 개시된, C9orf72에 대한 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[2859] 표 4A 내지 D는 iPSC 뉴런에서 시험관 내에서 전사체(표 4A, 모든 전사체; 표 4B, V3 전사체 단독; 표 4C, 인트론/AS 전사체; 및 표 4D, 엑손 1a 전사체 단독)의 넉다운에서의 올리고뉴클레오티드의 활성을 보여준다. 표 4C는 인트론/AS 전사체의 넉다운을 보여준다(반복 전사체 확장에 대해 3'인 영역을 표적화하는 프로브를 이용하며, 검출된 영역은 인트론성 영역의 센스 및 안티센스 전사체 둘 모두를 포함함). HPRT1에서의 상대적-배수 변화가 나타난다. 3회 반복 실험을 1 μM(컬럼 A) 또는 10 μM(컬럼 B)의 농도의, 다양한 올리고뉴클레오티드에 대해 나타낸다. 숫자는 잔존 전사체 수준(모든 전사체)을 나타낸다. 예를 들어, WV-7601에서는, 3회 반복이 1 μM의 농도에서(군 A) 이루어졌으며, 각각 17.4%, 13.2% 및 22.3% 넉다운에 해당하는 82.6%, 86.8% 및 77.6% 잔존 전사체 수준(모든 전사체)을 나타냈다. WV-7601에 대해, 3회 반복을 또한 10 μM의 농도에서(군 B) 수행하였으며, 각각 24.0%, 31.5%, 및 25.0% 넉다운에 해당하는 76.0%, 68.5%, 및 75.0% 잔존 전사체 수준(모든 전사체)을 나타냈다. 올리고뉴클레오티드의 전달은 짐노틱 전달이었으며 세포를 1주 후에 시험하였다. 사용된 대조군은 Malat1을 표적화하는 WV-5302 및 WV-6493을 포함하였다. Malat1 및 올리고뉴클레오티드를 또한 Malat1에 대해 시험하였으며; Malat1 올리고뉴클레오티드는 Malat1을 넉다운시키는데는 효과적이었으나, 올리고뉴클레오티드는 Malat1을 넉다운시키는데는 효과적이지 않았다(데이터는 나타내지 않음). 대조군은 또한 C9orf72가 아닌 유전자 표적을 표적화하는WV-2549 및 WV-6028을 포함하였다.

[2860] 표 4A. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7601	0.826	0.760
	0.868	0.685
	0.776	0.750
WV-7657	0.832	0.622
	0.844	0.676
	0.886	0.719
WV-7658	0.917	0.798
	0.850	0.676
	0.880	0.704
WV-7659	0.882	0.740
	0.946	0.631
	0.852	0.626
WV-8005	0.795	0.622
	0.768	0.568
	0.763	0.609
WV-8006	0.952	0.681
	0.835	0.662
	0.774	0.700
WV-8007	0.727	0.605
	0.697	0.568
	0.702	0.545
WV-8008	0.747	0.502
	0.637	0.601
	0.717	0.584
WV-8009	0.722	0.593
	0.732	0.605
	0.779	0.553
WV-8010	0.688	0.572
	0.742	0.626
	0.835	0.622
WV-8011	0.650	0.486
	0.702	0.486
	0.655	0.483
WV-8012	0.707	0.489
	0.687	0.496
	0.655	0.496
WV-2549	0.939	0.900
	0.920	0.888
	0.907	
WV-6028	0.972	1.006
	0.992	0.932
	0.972	0.985
WV-3688	0.852	0.731
	0.840	0.711
	0.876	0.806
WV-6408	0.773	0.624
	0.835	0.641
	0.945	0.558

[2861]

WV-3662	0.423	
	0.429	0.109
		0.086
WV-7118	0.405	0.240
	0.380	0.240
	0.380	0.237
WV-6936	0.937	1.044
	0.862	0.974
	0.924	0.915
WV-7027	0.963	0.928
	0.868	0.981
	0.937	0.994
WV-5302	0.880	0.947
	0.874	1.029
	0.937	1.022
WV-6493	0.990	0.981
	0.833	1.001
	0.990	1.044
WV-2376	1.018	0.987
	0.911	0.693
	0.970	0.764
WV-3542	0.892	0.994
	0.892	0.967
	1.004	1.022

[2862]

[2863] 표 4B. 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	0.631	0.455
	0.725	0.442
	0.740	0.445
WV-7604	0.572	0.436
	0.622	0.407
	0.601	0.362
WV-7605	0.667	0.340
	0.695	0.354
	0.648	0.374
WV-7606	0.676	0.298
	0.495	0.286
	0.576	0.247
WV-7601	0.475	0.286
	0.557	0.278
	0.530	0.247
WV-7657	0.618	0.424
	0.676	0.364
	0.549	0.407
WV-7658	0.568	0.326
	0.542	0.321
	0.572	0.304
WV-7659	0.558	0.333

[2864]

	0.539	0.315
	0.582	0.296
WV-8005	0.366	0.123
	0.327	0.124
	0.392	0.147
WV-8006	0.409	0.158
	0.438	0.171
	0.473	0.157
WV-8007	0.182	0.056
	0.196	0.056
	0.238	0.050
WV-8008	0.197	0.048
	0.183	0.045
	0.172	0.043
WV-8009	0.412	0.150
	0.379	0.129
	0.406	0.110
WV-8010	0.339	0.137
	0.344	0.138
	0.368	0.128
WV-8011	0.229	0.059
	0.244	0.067
	0.263	0.055
WV-8012	0.212	0.046
	0.244	0.050
	0.217	0.057
WV-2549	0.827	0.821
	0.936	0.905
	0.983	
WV-6028	0.943	1.018
	0.990	0.983
	0.905	1.011
WV-3688	0.735	0.502
	0.730	0.472
	0.715	0.538
WV-6408	0.505	0.341
	0.557	0.343
	0.644	0.343
WV-3662	0.357	
	0.408	0.071
		0.028
WV-7118	0.369	0.153
	0.404	0.159
	0.352	0.148
WV-6936	0.843	0.562
	0.792	0.649
	0.808	0.589
WV-7027	0.792	0.602
	0.819	0.731

[2865]

	0.941	0.778
WV-5302	1.066	1.062
	1.059	1.055
	1.066	1.077
WV-6493	1.044	1.026
	1.030	1.085
	0.995	1.115
WV-2376	0.981	1.108
	0.968	0.887
	0.995	0.828
WV-3542	1.030	1.041
	1.009	0.991
	1.016	1.070

[2866]

[2867] 표 4C. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론/AS C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	0.557	0.654
	0.767	0.705
	0.799	0.654
WV-7604	0.386	0.375
	0.538	0.329
	0.535	0.299
WV-7605	0.851	0.585
	0.845	0.561
	0.663	0.610
WV-7606	0.783	0.408
	0.178	0.623
	0.343	0.520
WV-7601	0.303	0.260
	0.260	0.271
	0.265	0.311
WV-7657	0.715	0.606
	0.756	0.513
	0.405	0.434
WV-7658	0.520	0.345
	0.502	0.277
	0.677	0.370
WV-7659	0.372	0.417
	0.458	0.397
	0.359	0.479
WV-8005	0.471	0.346
	0.613	0.425
	0.626	0.654
WV-8006	0.410	0.355
	0.474	0.663
	0.471	0.411
WV-8007	0.621	0.531
	0.512	0.475

[2868]

	0.548	0.307
WV-8008	0.439	0.645
	0.311	0.483
	0.564	0.495
WV-8009	0.580	0.593
	0.685	0.479
	0.592	0.706
WV-8010	0.461	0.394
	0.252	0.431
	0.407	0.341
WV-8011	0.514	0.415
	0.594	0.774
	0.972	0.774
WV-8012	0.594	1.050
	0.650	0.633
	0.606	0.651
WV-2549	0.435	1.198
	1.282	1.174
	1.318	
WV-6028	1.715	2.001
	1.049	2.604
	0.846	1.058
WV-3688	0.795	0.703
	0.687	0.836
	0.554	0.764
WV-6408	1.071	1.029
	0.741	1.036
	0.789	0.940
WV-3662	1.273	
	1.180	0.802
		1.376
WV-7118	1.356	1.094
	0.712	1.248
	1.156	0.876
WV-6936	1.291	1.375
	1.064	1.310
	1.443	1.944
WV-7027	0.507	0.727
	0.992	1.494
	0.768	1.777
WV-5302	1.230	2.157
	0.737	0.795
	1.101	0.840
WV-6493	0.562	1.463
	0.586	0.727
	0.536	0.784
WV-2376	0.784	1.985
	1.579	0.387
	0.594	0.426

[2869]

WV-3542	1.494	1.515
	1.283	1.944
	1.704	2.361

[2870]

[2871] 표 4D. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(엑손 1a C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	1.006	1.127
	1.042	1.051
	0.965	0.981
WV-7604	0.823	1.059
	0.823	0.848
	0.737	0.738
WV-7605	1.282	1.059
	1.205	1.023
	1.049	1.096
WV-7606	0.907	0.995
	0.524	1.008
	0.687	1.044
WV-7601	0.707	1.044
	0.795	0.909
	0.726	0.848
WV-7657	0.985	0.854
	0.888	0.728
	0.551	0.733
WV-7658	0.979	1.104
	0.829	0.786
	1.124	1.183
WV-7659	1.160	1.582
	1.090	1.119
	0.904	1.088
WV-8005	0.923	1.199
	0.996	1.119
	0.936	1.330
WV-8006	1.121	1.088
	1.010	1.216
	0.792	0.981
WV-8007	1.168	1.582
	0.904	1.358
	0.873	1.058
WV-8008	1.090	1.755
	0.820	1.560
	1.136	1.684
WV-8009	0.892	1.233
	0.917	1.001
	0.843	0.884
WV-8010	0.755	0.896
	0.666	1.111
	1.010	1.037

[2872]

WV-8011	1.028	1.084
	1.049	1.153
	1.086	1.138
WV-8012	0.986	1.298
	0.933	1.138
	0.926	1.254
WV-2549	0.946	1.084
	1.132	1.047
	1.071	
WV-6028	1.197	1.194
	0.959	1.334
	1.086	1.054
WV-3688	1.013	1.122
	0.852	0.977
	0.795	0.943
WV-6408	1.101	1.254
	1.049	1.316
	1.172	1.245
WV-3662	0.939	
	1.028	0.886
		1.271
WV-7118	1.070	1.171
	1.026	1.020
	1.077	1.013
WV-6936	1.077	0.408
	0.945	0.773
	1.115	0.677
WV-7027	1.123	0.978
	1.221	1.204
	1.246	1.171
WV-5302	1.281	1.524
	1.026	1.116
	1.034	0.965
WV-6493	1.100	1.255
	0.971	1.282
	0.912	1.238
WV-2376	1.171	1.462
	1.255	0.747
	0.951	0.817
WV-3542	1.383	1.657
	1.412	1.680
	1.588	2.011

[2873]

[2874] 표 5A 내지 D는 C9orf72 전사체(표 5A, 모든 전사체; 표 5B, V3 전사체 단독; 표 5C, 인트론/AS 전사체; 및 표 5D, 엑손 1a 전사체 단독)의 넉다운에서 다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성을 보여준다. C9orf72/HPRT1에서의 상대적-배수 변화가 나타난다. 3회 반복 실험을 1 μM(컬럼 A) 또는 10 μM(컬럼 B)의 농도의, 다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드에 대해 나타낸다. 표 5A 내지 D에서, 숫자는 잔존 전사체 수준을 나타낸다. 올리고뉴클레오티드의 전달은 짐노틱 전달이었으며 세포를 1주 후에 시험하였다.

[2875] 표 5A. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8122	1.031	0.928
	0.975	0.802
	0.942	0.718
WV-8311	1.090	0.915
	0.948	0.744
	0.962	0.819
WV-8315	0.923	0.600
	0.935	0.596
	1.097	0.471
WV-8312	1.164	1.210
	1.034	1.003
	1.006	0.969
WV-8313	1.201	1.550
	1.082	1.277
	1.024	1.268
WV-8314	1.105	1.044
	1.176	1.052
	1.351	1.044
WV-8316	0.926	0.930
	0.789	0.873
	0.846	0.898
WV-8317	1.013	0.996
	0.882	0.886
	0.876	0.861
WV-8318	1.078	1.136
	0.919	0.969
	0.972	1.010
WV-2549	0.885	0.903
	0.897	0.915
	0.989	0.922
WV-6028	0.840	0.855
	0.876	0.879
	1.006	0.976
WV-6936	0.958	0.969
	0.999	0.892
	1.140	1.046
WV-7027	0.752	0.873

[2876]

[2877] 표 5B. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	0.880	0.372
	0.904	0.608
	0.826	0.704
WV-8122	0.936	0.708
	1.003	0.689
	0.936	0.596
WV-8311	0.917	0.377
	0.898	0.364
	0.930	0.377
WV-8315	1.018	0.552
	1.039	0.508
	0.997	0.313
WV-8312	0.803	0.655
	0.803	0.683
	0.855	0.651
WV-8313	0.793	0.501
	0.862	0.544
	0.832	0.511
WV-8314	0.593	0.335
	0.564	0.364
	0.576	0.313
WV-8316	0.891	0.801
	0.843	0.707
	0.787	0.818
WV-8317	0.648	0.497
	0.671	0.467
	0.699	0.518
WV-8318	0.360	0.235
	0.372	0.283
	0.388	0.276
WV-2549	1.076	1.052
	1.076	1.002
	1.053	1.044
WV-6028	0.955	1.065
	0.975	1.133
	0.996	1.133
WV-6936	0.891	0.722
	0.873	0.665
	0.982	0.717
WV-7027	0.680	0.655
	0.719	0.624
	0.676	0.587

[2878]

[2879] 표 5C. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론/AS C9orf72 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	1.960	0.449
	1.906	1.090
	1.742	1.399
WV-8122	1.284	0.734
	1.517	0.416
	1.008	0.317
WV-8311	1.987	1.193
	1.485	1.306
	1.766	1.500
WV-8315	1.396	0.370
	0.934	0.298
	1.126	0.294
WV-8312	2.898	2.346
	3.305	1.602
	1.965	0.940
WV-8313	2.072	5.115
	1.302	3.282
	1.506	3.305
WV-8314	2.464	1.664
	2.696	1.585
	2.380	1.333
WV-8316	1.965	2.028
	1.630	0.835
	1.279	1.879
WV-8317	1.687	
	2.337	1.028
	1.872	1.117
WV-8318	2.354	
	1.898	1.569
	1.500	2.000
WV-2549	1.718	1.185
	1.455	1.046
	1.581	1.244
WV-6028	2.063	1.214
	1.821	1.248
	2.437	2.099
WV-6936	2.593	1.454
	2.471	1.050
	3.398	2.144
WV-7027	1.270	1.705
	1.075	0.742
	1.024	0.521

[2880]

[2881] 표 5D. 올리고뉴클레오티드의 활성(엑손 1a 전사체의 잔존 수준)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	1.422	0.339
	1.462	0.713
	1.402	0.974
WV-8122	1.212	0.665
	1.163	0.480
	1.063	0.401
WV-8311	1.392	0.222
	1.123	0.194
	1.229	0.157
WV-8315	1.070	0.377
	0.919	0.347

[2882]

	0.365	0.119
WV-8312	1.407	1.605
	1.304	1.081
	1.030	0.713
WV-8313	1.667	1.103
	1.255	0.819
	1.308	0.796
WV-8314	1.373	1.043
	1.392	0.980
	1.611	0.994
WV-8316	0.948	1.200
	0.797	0.744
	0.797	1.096
WV-8317	0.941	
	0.941	0.837
	0.808	0.872
WV-8318	0.903	
	0.866	0.948
	0.825	1.002
WV-2549	1.255	0.954
	0.971	0.859
	1.432	0.974
WV-6028	0.872	0.961
	0.819	0.954
	0.941	1.388
WV-6936	1.059	0.749
	1.216	0.878
	1.216	0.890
WV-7027	0.713	1.089
	0.770	0.770
	0.791	0.872

[2883]

[2884] 표 6A 및 B는 C9orf72 전사체(표 6A, 모든 전사체; 및 표 6B, V3 전사체 단독)의 넉다운에서 다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성을 보여준다. C9orf72 /HPRT1에서의 상대적-배수 변화가 나타난다. 3회 반복 실험을 10 μM의 농도의, 다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드에 대해 나타낸다. 표 3A 내지 D에서처럼, 숫자는 HPRT1에 비하여 잔존 전사체 수준을 나타낸다. 올리고뉴클레오티드의 전달은 짐노틱 전달이었으며 세포를 1주 후에 시험하였다. 대조군으로서, C9orf72 올리고뉴클레오티드를 시험하였으며 Malat1의 넉다운에서 효과적이지 않은 것으로 나타났다(데이터는 나타내지 않음). C9orf72 올리고뉴클레오티드 또한 다른 표적인 PFN1에 대해 효과적이지 않은 것으로 밝혀졌다(데이터는 나타내지 않음).

[2885] **표 6A. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 C9orf72 전사체의 잔존 수준)**

	반복 실험 (10 μM)		
WV-8008	0.592	0.564	0.608
WV-8548	0.625	0.634	0.630
WV-8010	0.639	0.497	0.579
WV-8549	0.680	0.643	0.621
WV-8012	0.579	0.445	0.617
WV-8550	0.634	0.580	0.608
WV-8454	0.527	0.405	0.489
WV-8455	0.440	0.381	0.437
WV-8551	0.640	0.649	0.691
WV-6408	0.687	0.687	0.762
WV-3662	0.148	0.153	0.157
WV-6936	0.951	0.875	1.255
WV-5302	0.979	0.945	
WV-2376	0.926	0.972	
물(음성 대조군)	1.013	0.932	1.056

[2886]

[2887] **표 6B. C9orf72 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 C9orf72 전사체의 잔존 수준)**

		반복 실험 (10 μM)	
WV-8008	0.104	0.100	0.121
WV-8548	0.313	0.318	0.294
WV-8010	0.222	0.229	0.229
WV-8549	0.347	0.367	0.280
WV-8012	0.135	0.107	0.117
WV-8550	0.313	0.302	0.290
WV-8454	0.161	0.131	0.137
WV-8455	0.087	0.082	0.109
WV-8551	0.316	0.308	0.293
WV-6408	0.546	0.499	0.562
WV-3662	0.121	0.121	0.132
WV-6936	0.845	0.554	
WV-5302	0.926	0.907	
WV-2376	0.876	0.907	
물(음성 대조군)	1.055	0.945	

[2888]

[2889] 하기의 표 6C는 ALS MN(운동 뉴런)에서의 전체 용량-반응 분석에서 시험되고, 짐노틱 전달되고 1주 후에 평가된 다양한 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 IC50을 보여준다. 10, 2.5, 0.625, 0.16, 0.04 및 0.001 μM 농도를 시험하였다.

[2890] **표 6C. 일부 C9orf72 올리고뉴클레오티드의 IC_{50}**

	IC50 (μM)
WV-8011	0.9119
WV-8012	0.5319
WV-8454	0.5982
WV-8455	0.5803
WV-8551	1.47
WV-8550	0.7681

[2891]

[2892] 표 7A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성

분석	종점	WV-6408	WV-3688	WV-8005	WV-8006	WV-8007	WV-8008	WV-8009	WV-8010	WV-8011	WV-8012
리포터	IC_{50} (nM)	1.32 / 2.63	5.56 / 8.65	0.5	0.5	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.2
ALS 뉴런	V3/언트론	66 / 0	50 / 23	87 / 53	84 / 52	94 / 52	95 / 46	87 / 41	87 / 61	94 / 35	95 / 22
안정성	Ms 뇌	100	63.2	72	88	77	77	93	92	222	77
TLR9	엔강	클린	클린	클린	클린	클린	클린	클린	클린	클린	클린
PD (C9-BAC, icv)	V3/ 언트론	20 / 30	HP, Str. 및 SC에서의 경향					38 / 39	28 / 43	61 / 77	59 / 73
효능 (C9-BAC)	포커스 DPR	TBD 25 %						TBD 37 %	TBD 11 %	TBD 56 %	TBD 69 %

[2893]

[2894] **표 7B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성**

[2895]

분석	종점	WV-6408	WV-3688	WV-8321	WV-8322
리포터	IC_{50} (nM)	1.32 / 2.63	5.56 / 8.65		
ALS 뉴런	V3/인트론	66 / 0	50 / 23		
안정성	Ms 뇌	100	63.2	100	100
TLR9	인간	클린	클린	클린	
PD (C9-BAC, icv)	V3/인트론	HP, Str 및 SC에서의 KD	HP, Str 및 SC에서의 경향		

[2896] TBD, 결정될 것임.

[2897] **표 8. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2898] 표 8A 내지 8X에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 ALS 운동 뉴런(MN)에서 10 μM로 시험하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 염기 서열, 화학 패턴(예를 들어, 2' 당 변형의 패턴), 백본 뉴클레오티드간 연결 패턴 및/또는 입체화학의 패턴에서 상이하다. 표 8A 내지 8X에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 다양한 전사체(예를 들어, 모든 전사체, 또는 단독의 V3, V1, 인트론 1, 등)의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 표 8A 내지 8X에서, 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다.

[2899] **표 8A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)**

[2900]

WV-3688	0.619	0.817	0.806
WV-7124	0.800	0.641	0.711
WV-6408	0.646	0.574	0.582
WV-7130	0.344	0.321	1.070
WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-8011	0.113	0.144	0.111
WV-8012	0.157	0.185	0.153
WV-2376	1.188	1.108	1.180
WV-9491	1.034	1.027	1.108
WV-5302	1.140	1.101	1.078
WV-6493	1.056	1.049	1.063
WV-8552	1.300	1.140	0.932
물	0.834	1.041	0.985

[2901] 표 8B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.845	0.881	0.862
WV-7124	0.799	0.845	0.893
WV-6408	0.810	0.751	0.767
WV-7130	0.788	0.542	
WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-8011	0.440	0.446	0.495
WV-8012	0.597	0.509	0.565
WV-2376	1.092	1.012	0.944
WV-9491	1.245	1.146	1.069
WV-5302	1.170	0.839	1.077
WV-6493	1.115	0.868	0.991
WV-8552	1.092	0.875	1.122
물	1.122	0.950	1.122

[2902]

[2903] 표 8C. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.901	0.829	0.655
WV-7124	0.594	0.829	0.702
WV-6408	0.784	0.732	0.888
WV-7130	0.476	0.539	0.972
WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-8011	0.207	0.279	0.216
WV-8012	0.250	0.241	0.291
WV-2376	0.993	0.864	0.920
WV-9491	1.156	0.946	1.049
WV-5302	0.920	1.101	0.933
WV-6493	1.056	0.858	1.071
WV-8552	0.901	1.148	1.140
물	1.197	0.846	0.999

[2904]

[2905] 표 8D. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688		0.538	0.685
WV-7124		0.681	0.538
WV-6408	0.516	0.408	0.509
WV-7130	0.399	0.523	
WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-8011	0.336	0.378	0.434
WV-8012	0.446	0.446	0.475
WV-2376	0.685	0.681	0.714
WV-9491	0.880	0.923	1.261
WV-5302	0.745	1.510	1.091
WV-6493	0.826	0.997	1.017
WV-8552	1.210	0.963	1.010
물	1.315	1.193	0.990

[2906]

[2907] 표 8E. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.619	0.817	0.806
WV-6408	0.646	0.574	0.582
WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-3662	0.105	0.121	0.119
WV-7188	0.065	0.074	0.062
WV-9494	0.009	0.006	0.009
WV-6936	0.795	0.972	0.800
WV-7027	0.741	0.882	0.900
WV-8595	0.926	0.741	0.919
WV-2376	1.188	1.108	1.180
WV-9491	1.034	1.027	1.108
WV-5302	1.140	1.101	1.078
물	0.834	1.041	0.985

[2908]

[2909] 표 8F. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.845	0.881	0.862
WV-6408	0.810	0.751	0.767
WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-3662	0.160	0.155	0.145
WV-7188	0.116	0.116	0.108
WV-9494	0.013	0.010	0.012
WV-6936	1.099	1.084	0.957
WV-7027	1.040	0.991	0.931
WV-8595	1.280	1.005	1.186
WV-2376	1.092	1.012	0.944
WV-9491	1.245	1.146	1.069
WV-5302	1.170	0.839	1.077
물	1.122	0.950	1.122

[2910]

[2911] 표 8G. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.901	0.829	0.655
WV-6408	0.784	0.732	0.888
WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-3662	0.185	0.099	0.182
WV-7188	0.114	0.128	0.106
WV-9494	0.023	0.018	0.026
WV-6936	0.913	0.939	0.907
WV-7027	0.702	0.757	0.926
WV-8595	0.952	0.959	0.959
WV-2376	0.993	0.864	0.920
WV-9491	1.156	0.946	1.049
WV-5302	0.920	1.101	0.933
물	1.197	0.846	0.999

[2912]

[2913] 표 8H. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688		0.538	0.685
WV-6408	0.516	0.408	0.509
WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-3662		0.700	0.576
WV-7188	0.787	0.455	0.527
WV-9494	0.534	0.302	0.512
WV-6936	0.676	0.815	0.930
WV-7027	1.500	0.936	0.976
WV-8595	0.983	1.361	0.930
WV-2376	0.685	0.681	0.714
WV-9491	0.880	0.923	1.261
WV-5302	0.745	1.510	1.091
물	1.315	1.193	0.990

[2914]

[2915] 표 8I. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-8011	0.113	0.144	0.111
WV-8012	0.157	0.185	0.153
WV-9493	1.013	0.978	1.034
WV-9492	0.784	0.811	0.741
WV-3536	0.789	0.510	0.678
WV-2376	1.188	1.108	1.180
물	0.834	1.041	0.985

[2916]

[2917] 표 8J. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-8011	0.440	0.446	0.495
WV-8012	0.597	0.509	0.565
WV-9493	1.122	1.084	1.069
WV-9492	1.107	0.816	0.924
WV-3536	0.991	0.783	0.977
WV-2376	1.092	1.012	0.944
물	1.122	0.950	1.122

[2918]

[2919] 표 8K. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-8011	0.207	0.279	0.216
WV-8012	0.250	0.241	0.291
WV-9493	0.933	0.979	0.952
WV-9492	0.712	0.737	0.858
WV-3536	0.687	0.493	0.598
WV-2376	0.993	0.864	0.920
물	1.197	0.846	0.999

[2920]

[2921] 표 8L. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-8011	0.336	0.378	0.434
WV-8012	0.446	0.446	0.475
WV-9493	0.917	0.838	0.917
WV-9492	1.075	0.714	
WV-3536	0.710	0.969	1.061
WV-2376	0.685	0.681	0.714
물	1.315	1.193	0.990

[2922]

[2923] 표 8M. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.751	0.677	0.573
WV-7124	0.546	0.482	0.799
WV-6408	0.649	0.593	0.573
WV-7130	0.365	0.343	0.389
WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-8011	0.135	0.123	0.097
WV-8012	0.111	0.162	0.106
WV-2376	0.833	1.033	1.092
WV-3542	0.977	1.069	0.970
WV-9491	1.047	0.899	1.011
WV-5302	1.011	0.944	1.162
WV-6493	0.984	1.099	1.502
WV-8552	1.146	1.077	0.991
물	0.899	1.122	1.122

[2924]

[2925] 표 8N. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.940	0.847	0.813
WV-7124	0.737	0.764	1.022
WV-6408	0.774	0.717	0.646
WV-7130	0.591	0.559	0.525
WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-8011	0.451	0.421	0.421
WV-8012	0.451	0.429	0.470
WV-2376	1.182	1.029	1.058
WV-3542	0.966	0.902	0.871
WV-9491	1.087	0.973	0.933
WV-5302	0.902	0.966	0.980
WV-6493	1.043	0.966	0.947
WV-8552	1.149	1.087	0.947
물	0.895	1.029	0.987

[2926]

[2927] 표 8O. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.846	0.920	0.858
WV-7124	0.829	0.779	1.064
WV-6408	0.946	0.801	0.790
WV-7130	0.758	0.664	0.582
WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-8011	0.213	0.235	0.272
WV-8012	0.368	0.283	0.351
WV-2376	1.086	0.835	0.858
WV-3542	0.846	1.101	0.972
WV-9491	0.939	1.140	0.779
WV-5302	0.979	1.035	1.274
WV-6493	1.181	1.035	0.993
WV-8552	1.214	0.966	0.926
물	1.079	0.870	0.889

[2928]

[2929] 표 8P. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.324	0.481	0.626
WV-7124	0.734	0.354	0.181
WV-6408	0.261	0.340	0.548
WV-7130	0.452	0.288	0.449
WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-8011	0.391	0.296	
WV-8012	0.461	0.508	0.375
WV-2376		1.038	1.269
WV-3542	1.184	0.879	0.600
WV-9491	1.060	1.023	1.674
WV-5302	1.217	1.295	1.097
WV-6493	1.136	1.418	
WV-8552	1.128	1.332	0.776
물	0.968	0.903	0.685

[2930]

[2931] 표 8Q. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.751	0.677	0.573
WV-6408	0.649	0.593	0.573
WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-3662	0.267	0.216	0.248
WV-7118	0.311	0.219	0.249
WV-9494	0.031	0.043	0.042
WV-6936	0.827	0.874	0.667
WV-7027	0.868	0.788	0.874
WV-8595	0.725	0.681	0.822
WV-2376	0.833	1.033	1.092
WV-3542	0.977	1.069	0.970
WV-9491	1.047	0.899	1.011
물	0.899	1.122	1.122

[2932]

[2933] 표 8R. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.940	0.847	0.813
WV-6408	0.774	0.717	0.646
WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-3662	0.261	0.235	0.238
WV-7118	0.276	0.263	0.291
WV-9494	0.046	0.043	0.047
WV-6936	1.014	1.007	1.007
WV-7027	1.065	0.966	0.947
WV-8595	0.994	0.818	0.830
WV-2376	1.182	1.029	1.058
WV-3542	0.966	0.902	0.871
WV-9491	1.087	0.973	0.933
물	0.895	1.029	0.987

[2934]

[2935] 표 8S. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.846	0.920	0.858
WV-6408	0.946	0.801	0.790
WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-3662	0.299	0.272	0.381
WV-7118	0.387	0.358	0.325
WV-9494	0.065	0.050	0.063
WV-6936	0.712	0.966	1.035
WV-7027	0.959	0.952	1.049
WV-8595	0.742	0.790	0.841
WV-2376	1.086	0.835	0.858
WV-3542	0.846	1.101	0.972
WV-9491	0.939	1.140	0.779
물	1.079	0.870	0.889

[2936]

[2937] 표 8T. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-3688	0.324	0.481	0.626
WV-6408	0.261	0.340	0.548
WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-3662	0.995	0.831	0.891
WV-7118	0.596	0.724	0.584
WV-9494	0.699	0.455	0.556
WV-6936		1.144	0.948
WV-7027	0.729	1.176	1.260
WV-8595	1.045	0.837	1.209
WV-2376		1.038	1.269
WV-3542	1.184	0.879	0.600
WV-9491	1.060	1.023	
물	0.968	0.903	0.685

[2938]

[2939] 표 8U. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-8011	0.135	0.123	0.097
WV-8012	0.111	0.162	0.106
WV-9493	0.761	0.705	0.649
WV-9492	0.506	0.520	0.478
WV-3536	0.663	0.606	0.805
WV-2376	0.833	1.033	1.092
물	0.899	1.122	1.122

[2940]

[2941] 표 8V. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-8011	0.451	0.421	0.421
WV-8012	0.451	0.429	0.470
WV-9493	1.014	0.824	0.807
WV-9492	0.859	0.818	0.801
WV-3536	0.830	0.790	1.126
WV-2376	1.182	1.029	1.058
물	0.895	1.029	0.987

[2942]

[2943] 표 8W. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-8011	0.213	0.235	0.272
WV-8012	0.368	0.283	0.351
WV-9493	1.049	0.870	0.586
WV-9492	0.993	0.795	0.758
WV-3536	0.683	0.697	1.021
WV-2376	1.086	0.835	0.858
물	1.079	0.870	0.889

[2944]

[2945] 표 8X. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-8011	0.391	0.296	0.781
WV-8012	0.461	0.508	0.375
WV-9493	0.391	0.942	0.724
WV-9492	0.481	0.989	0.942
WV-3536	0.729	0.948	0.580
WV-2376		1.038	1.269
물	0.968	0.903	0.685

[2946]

[2947] 표 9. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.

[2948] 표 9A 내지 9D에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 ALS 운동 뉴런(MN)에서 1 μM로 시험하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 염기 서열, 화학 패턴(예를 들어, 2' 당 변형의 패턴), 백본 뉴클레오티드간 연결 패턴 및/또는 입체화학의 패턴에서 상이하다. 표 9A 내지 9D에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 다양한 전사체(예를 들어, 모든 전사체, 또는 단독의 V3, V1, 인트론 1, 등)의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 표 9A 내지 9D에서, 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다.

[2949] 표 9A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

[2950]

WV-8550	0.557	0.672
WV-8011	0.389	0.417
WV-9505	0.370	0.378
WV-9506	0.465	0.446
WV-9507	0.799	0.822
WV-9508	0.502	0.478
WV-9509	0.428	0.397
WV-9510	0.589	0.478
WV-2376	1.047	1.018
물	0.899	1.122

[2951] 표 9B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)

[2952]

WV-8550	0.683	0.790
WV-8011	0.571	0.567
WV-9505	0.651	0.651
WV-9506	0.824	0.743
WV-9507	0.835	0.847
WV-9508	0.717	0.679
WV-9509	0.703	0.688
WV-9510	0.801	0.830
WV-2376	1.198	1.149
물	0.895	1.029

[2953] 표 9C. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V1 전사체의 잔존 수준)

[2954]

WV-8550	0.758	0.979
WV-8011	1.000	0.818
WV-9505	0.702	0.603
WV-9506	0.476	0.972
WV-9507	0.993	1.265
WV-9508	0.870	0.926
WV-9509	0.907	0.806
WV-9510	1.109	1.049
WV-2376	1.301	1.310
물	1.079	0.870

[2955] 표 9D. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(인트론 1 전사체의 잔존 수준)

[2956]

WV-8550	0.781	0.533
WV-8011	1.002	0.600
WV-9505	1.009	0.916
WV-9506	0.910	0.765
WV-9507	0.634	0.843
WV-9508	0.724	0.657
WV-9509	0.512	0.873
WV-9510	0.245	1.045
WV-2376	1.128	1.226
물	0.968	0.903

[2957] 표 10. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.

[2958] 표 10A 내지 10B에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 ALS 운동 뉴런(MN)에서 0.01 내지 10 μM의 다양한 농도로 시험하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 백본 뉴클레오티드간 연결 패턴 및/또는 입체화학의 패턴에서 상이하

다. DNA 코어에서, 다양한 올리고뉴클레오티드는 1 또는 2개의 SSO[Sp 배좌의 5'-PS(포스포로티오에이트), Sp 배좌의 PS, PO(포스포다이에스테르)-3'] 또는 1 또는 2개의 SSR[Sp 배좌의 5'-PS(포스포로티오에이트), Sp 배좌의 PS, Rp 배좌의 PS-3']을 포함한다. 표 10A 내지 10B에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 다양한 전사체(예를 들어, 모든 전사체, 또는 단독의 V3)의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 표 10A 내지 10B에서, 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다.

[2959] **표 10A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)**

	WV-8011	WV-9394	WV-8012	WV-9395
	0.617	0.621	0.639	0.680
10uM	0.613	0.643	0.617	0.760
	0.724	0.724	0.739	0.754
2.5uM	0.699	0.704	0.680	0.849
	0.843	0.855	0.814	0.897
0.625uM	0.792	0.855	0.831	0.897
	0.891	0.897	0.849	0.948
0.16uM	0.982	0.968	0.922	0.879
	1.038	1.097	1.009	0.962
0.04uM	1.082	0.975	0.942	1.082
	1.002	1.024	1.009	1.002
0.01uM	0.935	0.948	0.922	0.955

[2960]

[2961] **표 10B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)**

	WV-8011	WV-9394	WV-8012	WV-9395
	0.023	0.042	0.026	0.026
10uM	0.033	0.032	0.023	0.025
	0.061	0.072	0.049	0.061
2.5uM	0.050	0.055	0.060	
	0.125	0.147	0.133	0.130
0.625uM	0.152	0.146	0.139	0.169
	0.266	0.318	0.227	0.291
0.16uM	0.236	0.310	0.277	0.332
	0.726	0.668	0.578	0.687
0.04uM	0.711	0.628	0.444	0.906
	0.992	0.932	0.817	0.992
0.01uM	0.888	0.978	0.932	0.900

[2962]

[2963] **표 11. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2964] 표 11A 및 11B에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 ALS 운동 뉴런(MN)에서 10 μM로 시험하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 염기 서열, 뉴클레오티드간 연결 패턴, 및 화학 패턴(예를 들어, 2' 당 변형의 패턴)에서 상이하며, 여기서 일부 올리고뉴클레오티드는 대칭적 포맷을 가지며(예를 들어, 표 11B) 일부는 비대칭 포맷을 가진다(예를 들어, 표 11A). 표 11A 및 11B에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 V3 전사체의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 표 11A 및 11B에서, 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다. 이 표와 다른 표에서, 다양한 실험에서 수행된 모든 양성 및 음성 대조군이 반드시 나타나지는 않는다.

[2965] **표 11A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)**

WV-10406	0.250	0.267	0.264
WV-10407	0.301	0.314	0.297
WV-10408	0.201	0.211	0.228
WV-10409	0.301	0.314	0.279
WV-10410	0.301	0.363	0.287
WV-10411	0.381	0.332	0.325
WV-10412	0.368	0.414	0.400
WV-10413	0.492	0.428	0.459
WV-10414	0.341	0.358	0.437
WV-10415	0.160	0.239	0.231
WV-10416	0.239	0.239	0.214
WV-8550	0.173	0.184	0.200
WV-10417	0.309	0.479	0.411
WV-10418	0.198	0.279	0.244
WV-10419	0.314	0.420	0.332
WV-10420	0.453	0.517	0.546
WV-10421	0.447	0.658	0.539
WV-10422	0.485	0.444	0.577
WV-10423	0.573	0.602	0.479
WV-10424	0.711	0.741	0.811
WV-10425	0.558	0.341	0.403
WV-9491	0.984	1.107	1.317
WV-3662	0.047	0.051	0.058
WV-10426	0.531		1.005

[2966]

[2967] **표 11B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)**

WV-6936	0.517	0.420	0.502
WV-6989	0.746	0.828	0.767
WV-7002	0.691	0.726	0.598
WV-6474	0.649	0.778	0.716
WV-3688	0.581	0.606	0.593
WV-6969		0.677	0.558
WV-6951	0.672	0.636	0.731
WV-3690	0.767	0.736	0.677
WV-6952	0.857	0.799	0.731
WV-6976	0.658	0.558	0.645
WV-6981	0.686	0.731	0.663
WV-6982	0.863	0.751	0.658
WV-9694	0.610	0.663	0.645
WV-9695	0.663	0.636	0.585
WV-3662	0.043	0.038	0.029
WV-2376	0.899	1.040	0.822

[2968]

[2969] **표 12. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2970] 표 12A 및 12B에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 ALS 운동 뉴런(MN)에서 2.5 또는 10 μM로 시험하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 염기 서열, 뉴클레오티드간 연결 패턴, 및 화학 패턴(예를 들어, 2' 당 변형의 패턴)에서 상이하며, 여기서 일부 올리고뉴클레오티드는 대칭적 포맷을 가지며 일부는 비대칭 포맷을 가진다. 표 12A 및 12B에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 V3 또는 모든 V 전사체의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 표 12A 및 12B에서, 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다. 이 표와 다른 표에서, 다양한 실험에서 수행된 모든 양성 및 음성 대조군이 반드시 나타나지는 않는다.

[2971] 표 12A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)

[2972]

WV-6408 (10uM)	0.564	0.740	0.714
WV-6408 (2.5uM)	0.700	0.745	0.657
WV-12480 (10uM)	0.936	1.024	0.880
WV-12480 (2.5uM)	0.956	0.873	0.798
WV-12481 (10uM)	0.541	0.667	0.657
WV-12481 (2.5uM)	0.676	0.626	0.676
WV-12482 (10uM)	0.378	0.407	0.357
WV-12482 (2.5uM)	0.431	0.462	0.475
WV-12483 (10uM)	0.446	0.458	0.458
WV-12483 (2.5uM)	0.530	0.478	0.505
WV-12484 (10uM)	0.580	0.667	0.705
WV-12484 (2.5uM)	0.530	0.662	0.714
WV-12486 (10uM)	0.527	0.597	0.657
WV-12486 (2.5uM)	0.538	0.719	0.667
WV-8548 (10uM)	0.372	0.383	0.367
WV-8548 (2.5uM)	0.523	0.509	0.516
WV-12439 (10uM)	0.419	0.549	0.446
WV-12439 (2.5uM)	0.755	0.609	0.478
WV-12440 (10uM)	0.352	0.485	0.462
WV-12440 (2.5uM)	0.635	0.485	0.588

[2973]

WV-12441 (10uM)		0.246	0.261
WV-12441 (2.5uM)	0.434	0.360	0.357
WV-12442 (10uM)	0.861		0.505
WV-12442 (2.5uM)	0.671	0.553	
WV-12443 (10uM)			
WV-12443 (2.5uM)	0.481	0.613	0.315
WV-12444 (10uM)	0.251	0.391	0.367
WV-12444 (2.5uM)		0.471	0.561
WV-12446 (10uM)	0.481	0.495	0.564
WV-12446 (2.5uM)		0.644	0.850
WV-12445 (10uM)	0.657	0.605	0.588
WV-12445 (2.5uM)		0.662	0.880
WV-12447 (10uM)	0.286	0.491	0.329
WV-12447 (2.5uM)		0.618	0.564
WV-12448 (10uM)	0.191	0.320	0.214
WV-12448 (2.5uM)		0.468	0.440
WV-12449 (10uM)	0.505	0.465	
WV-12449 (2.5uM)		0.597	0.478
WV-12450 (10uM)			
WV-12450 (2.5uM)	0.491	0.534	0.553
WV-12451 (10uM)	0.443	0.458	0.462
WV-12451 (2.5uM)	0.545	0.452	0.502
WV-8550 (10uM)	0.273	0.298	0.278
WV-8550 (2.5uM)	0.478	0.488	0.440
WV-9491 (10uM)	0.635	1.053	1.010
WV-9491 (2.5uM)	1.106	0.815	0.850
WV-3542 (10uM)	0.962	1.053	1.061
WV-3542 (2.5uM)	1.113	0.983	1.039

[2974] **표 12B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)**

[2975]

WV-6408 (10uM)	0.861	0.843	0.861
WV-6408 (2.5uM)	0.861	0.949	0.861
WV-12480 (10uM)	0.982	0.982	0.969
WV-12480 (2.5uM)	0.923	0.910	0.956
WV-12481 (10uM)	0.838	0.832	0.809
WV-12481 (2.5uM)	0.838	0.820	0.867
WV-12482 (10uM)	0.714	0.714	0.653
WV-12482 (2.5uM)	0.699	0.744	0.734
WV-12483 (10uM)	0.976	0.936	0.936
WV-12483 (2.5uM)	0.820	0.861	0.917
WV-12484 (10uM)	0.996	0.969	0.976
WV-12484 (2.5uM)	0.929	0.923	0.982
WV-12486 (10uM)	0.760	0.820	0.724
WV-12486 (2.5uM)	0.782	0.843	0.832
WV-8548 (10uM)	0.729	0.760	0.771
WV-8548 (2.5uM)	0.771	0.826	0.798
WV-12439 (10uM)	0.898	0.873	0.855
WV-12439 (2.5uM)	0.949	0.873	0.820
WV-12440 (10uM)	0.803	0.809	0.771
WV-12440 (2.5uM)	0.849	0.792	0.771
WV-12441 (10uM)	0.431	0.657	0.685
WV-12441 (2.5uM)	0.657	0.719	0.695
WV-12442 (10uM)	0.976	0.861	0.996
WV-12442 (2.5uM)	0.929	0.461	0.495
WV-12443 (10uM)	0.923	0.798	0.996
WV-12443 (2.5uM)	0.484	0.879	0.601
WV-12444 (10uM)	0.653	0.680	0.666
WV-12444 (2.5uM)		0.734	0.792
WV-12446 (10uM)	0.820	0.849	0.849
WV-12446 (2.5uM)		0.838	0.898
WV-12445 (10uM)	0.861	0.849	0.855
WV-12445 (2.5uM)		0.898	0.898
WV-12447 (10uM)	0.744	0.755	0.739
WV-12447 (2.5uM)		0.782	0.798
WV-12448 (10uM)	0.704	0.699	0.662
WV-12448 (2.5uM)		0.792	0.776
WV-12449 (10uM)	1.098	0.676	0.443
WV-12449 (2.5uM)		0.873	0.861
WV-12450 (10uM)	0.580	0.695	0.704
WV-12450 (2.5uM)	0.917	0.923	0.996
WV-12451 (10uM)	0.832	0.885	0.820
WV-12451 (2.5uM)	0.861	0.792	0.867
WV-8550 (10uM)	0.724	0.739	0.771
WV-8550 (2.5uM)	0.803	0.815	0.873
WV-9491 (10uM)	0.982	0.969	1.060
WV-9491 (2.5uM)	0.962	0.996	1.053
WV-3542 (10uM)	1.017	1.038	1.024
WV-3542 (2.5uM)	1.031	0.879	0.949

[2976]

[2977] **표 13. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2978] 표 13A 및 13F에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 c9 BAC 마우스에서 시험하였으며; 마우스에게 1주일 간격으로

각각 50㎍씩 2 용량으로 올리고뉴클레오티드 ICV를 투여하였으며, 두번째 용량 후 1주일에 조직을 수집하였다. 올리고뉴클레오티드는 특히, 염기 서열, 뉴클레오티드간 연결 패턴, 및 화학 패턴(예를 들어, 2' 당 변형의 패턴)에서 상이하며, 여기서 일부 올리고뉴클레오티드는 대칭적 포맷을 가지며 일부는 비대칭 포맷을 가진다. 표 13A 및 13F에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 전사(예를 들어, 모든 전사체(모든 V) 또는 V3 단독)의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다. 평가된 조직: SC, 척수; 및 CX, 대뇌 피질.

[2979] **표 13A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(CX에서 모든 V 전사체의 잔존 수준)**

[2980]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.011	0.798	0.676	0.735	0.705	0.523
0.862	1.011	0.553	0.787	0.963	0.530
1.032	0.969	0.745	0.725	0.950	0.549
1.091	0.976	0.720	0.777	0.997	0.827
1.039	0.950	0.750	0.844	0.844	0.715
0.997	0.838	0.868	0.740	0.917	0.976
0.856	0.771	0.333	0.761	0.844	0.662
1.114	0.850	0.750	0.671	0.705	0.690

[2981] **표 13B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(CX에서 V3 전사체의 잔존 수준)**

[2982]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
0.935	0.754	0.708	0.684	0.739	0.439
0.897	1.089	0.537	0.643	0.968	0.556
1.002	0.891	0.666	0.670	1.059	0.413
1.009	0.928	0.704	0.781	1.009	0.775
0.968	0.981	0.792	0.497	0.837	0.643
1.167	0.749	0.928	0.568	0.848	1.030
0.872	0.533	0.229	0.814	0.803	0.759
1.151	0.968	0.968	0.694	0.575	0.808

[2983] **표 13C. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(CX에서 인트론 1/AS 전사체의 잔존 수준)**

[2984]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
0.426	1.124	1.248	0.619	2.712	1.256
0.441	0.840	1.944	2.113	2.344	2.280
0.852	0.846		3.072	0.993	2.377
1.213	0.646		3.137	0.888	
1.433	0.325		3.704	1.109	2.693
1.230		1.453	3.247		1.568
	1.180	0.673			1.740
1.404	1.827	0.301	1.931	2.218	0.864

[2985] **표 13D. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(SC에서 모든 V 전사체의 잔존 수준)**

[2986]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.635	0.747	0.692	0.603	0.528	0.747
0.999	1.042	0.747	1.504	0.673	0.507
1.525	0.768	0.692	0.536	0.779	0.659
0.742	0.835	0.721	0.598	0.806	0.727
0.779	0.717	0.603	0.632	0.551	0.712
0.678	1.172	0.615	1.515	0.574	0.517
0.697	0.727	0.795	0.558	0.574	0.586
0.945	0.939	0.578	0.582	0.795	0.558

[2987] **표 13E. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(SC에서 V3 전사체의 잔존 수준)**

[2988]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.325	0.681	0.686	0.465	0.513	0.805
1.122	1.307	0.735	0.816	0.746	0.355
1.382	0.725	0.827	0.408	0.905	0.725
0.788	0.772	0.799	0.389	0.856	0.475
0.874	0.499	0.672	0.416	0.557	0.833
0.761	0.887	0.527	0.931	0.550	0.309
0.777	0.715	1.069	0.443	0.557	0.301
0.970	0.950	0.431	0.482	0.816	0.499

[2989] **표 13F. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(SC에서 인트론 1/AS 전사체의 잔존 수준)**

[2990]

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.812	0.054	1.070	0.065	0.070	0.869
1.942	1.545	0.998		0.241	0.074
	0.055	1.163	0.258	0.131	0.438
0.528	0.075	1.503	0.281	0.072	0.721
0.789	0.149	0.124	0.381	0.099	0.091
0.701	2.293	0.015		0.057	0.058
0.757	0.450	0.206	0.129	0.358	0.016
0.472		0.027	0.287		0.021

[2991] **표 14. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[2992] 표 14A 내지 14B에서, 다양한 올리고뉴클레오티드를 운동 뉴런에서 시험하였으며, 올리고뉴클레오티드는 0.003 내지 10 μM의 농도로(농도는 exp10으로서 제공됨) 짐노틱 전달되었다. 시험된 올리고뉴클레오티드 WV-11532는 3개의 중성 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 표 14A 및 14B에서, 올리고뉴클레오티드로 처리한 후, HPRT1에 비하여 전사(예를 들어, 모든 전사체(모든 V) 또는 V3 단독)의 잔존 수준이 나타나며, 여기서 1.000은 100% 상대적 전사체 수준(넉다운 없음)을 나타내고 0.000은 0% 상대적 전사체 수준(예를 들어, 100% 넉다운)을 나타낸다. 반복 실험으로부터의 결과를 나타낸다.

[2993] **표 14A. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(모든 V 전사체의 잔존 수준)**

[2994]

농도	WV-8008			WV-11532		
-2.495	0.999	0.958	0.913	1.006	0.894	0.900
-1.796	0.965	0.864	0.882	0.972	0.829	0.858
-1.097	1.006	0.900	0.932	0.907	0.888	0.858
-0.398	0.800	0.742	0.806	0.795	0.747	0.742
0.301	0.624	0.611	0.687	0.562	0.554	0.554
1	0.524	0.500	0.521	0.409	0.411	0.387

[2995] **표 14B. 다양한 올리고뉴클레오티드의 활성(V3 전사체의 잔존 수준)**

[2996]

농도	WV-8008			WV-11532		
-2.495	0.947	0.871	1.014	0.927	0.853	0.908
-1.796	0.877	0.841	0.908	0.836	0.769	0.841
-1.097	0.665	0.743	0.871	0.620	0.633	0.717
-0.398	0.555	0.427	0.707	0.421	0.415	0.427
0.301	0.210	0.178	0.304	0.096	0.105	0.094
1	0.056	0.071	0.083	0.012	0.015	0.015

[2997] C9-BAC 마우스에서 전사체의 넉다운에 대한 올리고뉴클레오티드의 효과를 비교하기 위해 약력학 연구를 수행하였다.

[2998] 시험한 C9orf72 올리고뉴클레오티드는 WV-6408, WV-8009, WV-8010, WV-8011, 및 WV-8012였다. 음성 대조군은

PBS(인산염 완충 염수) 및 WV-2376(이는 표적화하지 않음)이었다.

[2999] 사용한 동물: 수컷 및 암컷 C9-BAC 마우스, 12주령, 7개의 군, 50마리의 마우스.

[3000] ICV 삽관을 수행하였다. 깨어 있는 동물에서 제1일에 PBS 또는 50 μg의 올리고뉴클레오티드의 ICV 주사. 제8일에 PBS 또는 50 μg의 올리고뉴클레오티드의 두 번째 투약. 투약 부피, 2.5 μl. 첫 번째 주사한지 2주 후 부검.

[3001] 부검: PBS를 이용한 전신 관류. 요수(PD)를 해부하고, 흉수/경수를 포르말린 내에 넣고(조직학); 하나의 반뇌(피질, 해마, 선조체, 소뇌)를 해부하고, 급속 동결시킨다(노출 / 전사체). 두 번째 반뇌를 포르말린에서 후고정하고, 한랭보호하고, 급속 동결시킨다 (RNA 포커스 / 올리고뉴클레오티드 시각화).

[3002] 대뇌 피질 및 척수로부터 전사체를 분석하였다. 분석한 전사체는 모든 전사체; V3; V3(엑손 1a); 및 인트론 1/AS(데이터는 나타내지 않음)였다.

[3003] 몇몇 올리고뉴클레오티드는 C9-BAC 마우스의 대뇌 피질 및 척수에서 V3을 포함하는 전사체를 넉다운시킬 수 있는 것으로 나타났다.

[3004] C9-BAC 마우스의 척수 및 대뇌 피질에서 생체 내에서의 올리고뉴클레오티드의 분포를 조사하기 위해 약동학 연구를 수행하였다.

[3005] 시험한 C9orf72 올리고뉴클레오티드는 WV-6408, WV-8009, WV-8010, WV-8011, 및 WV-8012였다. 음성 대조군은 PBS(인산염 완충 염수) 및 WV-2376(이는 표적화하지 않음)이었다.

[3006] 몇몇 올리고 뉴클레오티드는 척수 및 피질에서 유의한 축적을 나타냈다(데이터는 나타내지 않음).

[3007] C9-BAC 마우스의 해마에서 폴리GP(디펩티드 반복 단백질) 수준에 대한 생체 내에서의 올리고뉴클레오티드의 영향을 평가하기 위하여 연구를 수행하였다.

[3008] 시험한 C9orf72 올리고뉴클레오티드는 WV-6408, WV-8009, WV-8010, WV-8011, 및 WV-8012였으며, 이들 중 몇몇은 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드이다. 음성 대조군은 PBS(인산염 완충 염수) 및 WV-2376(이는 표적화하지 않음)이었다. WT는 대조군이다. 데이터는 올리고뉴클레오티드가 C9-BAC 마우스의 해마에서 폴리GP(디펩티드 반복 단백질)의 수준을 감소시킬 수 있음을 보여준다(데이터는 나타내지 않음).

[3009] **실시예 5.**

[3010] **다양한 PNPLA3 올리고뉴클레오티드의 활성**

[3011] PNPLA3을 표적화하는 다양한 올리고뉴클레오티드의 효능을 시험하였다. 이 실시예에 예시된 바와 같이, 시험관내를 포함하여 PNPLA3의 넉다운을 매개하는 능력에 대해 다양한 올리고뉴클레오티드를 설계, 구축 및 시험하였다.

[3012] 야생형 PNPLA3 서열 또는 돌연변이체 I148M에 상보성인 다양한 PNPLA3 올리고뉴클레오티드를 설계한다. 다양한 올리고뉴클레오티드를 동형접합 야생형 (PNPLA3에서 I/I의 아미노산)과 함께 Hep3B (I/I) 세포에서; 그리고 동형접합 돌연변이체인 Huh7 세포 (PNPLA3에서 M/M의 아미노산(I148M)에 상응함)에서 시험하였다. 또한 다양한 올리고뉴클레오티드를 일차 시노몰구스 간세포에서 시험하였는데, 이는 rs738408에 대한 하나의 미스매치 및 rs738409에 대한 완벽한 매치를 갖는다.

[3013] 다양한 표에서, 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리 후 1.00은 100% PNPLA3 mRNA 수준 (0.0% 넉다운)을 나타낼 것이고, 0.00은 0% PNPLA3 mRNA (100.0% 넉다운)를 나타낼 것이다.

[3014] **표 15. 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[3015] 일차 시노 간세포.

농도 (nM)	WV-9893		WV-3421		WV-12101	
1.079181	116.7	90.2	13.6	6.5	20.1	27.6
0.681241	135.5	98.9	13.9	5.4	20.1	
0.283301	86.5	126.1	32.9	23.7	11.0	37.7
-0.11464	105.3	108.9	70.7	46.7	40.7	
-0.51258	121.9	114.1	89.3	81.5	70.0	97.1
-0.91052	112.7	137.8	124.2	113.7	81.7	114.1
-1.30846	116.0	110.1	134.7	80.5	81.0	72.6
-1.7064	120.5	106.7	105.7	140.0	82.5	77.1
-2.10434	120.5	108.0	131.0	95.2	98.4	88.2
-2.50228	94.8	99.6	89.2	85.4	106.7	89.7

[3016]

[3017] 표 16. 올리고뉴클레오티드의 활성.

[3018] 올리고뉴클레오티드를 Huh7 세포에서 시험하였다.

농도 (nM)	1	0.52288	0.04576	-0.4314	-0.9085	-1.3856	-1.8627
WV-7805	7.0	23.5	64.7	80.4	88.2	92.5	99.5
	5.1	24.7	78.9	74.1	86.7		
WV-9890	1.6	35.0		90.4	90.3	92.6	104.6
	13.1	29.2	73.7	88.5	87.1	95.8	105.5
WV-12100	12.4	33.8	63.6	90.6		102.3	101.5
	10.2	27.6	76.6	80.0	83.6	80.7	85.0
WV-9893	10.4	28.7	74.3	86.3	87.7	116.1	93.8
	4.3	36.4	80.4	91.5	110.3	108.6	106.5
WV-12101		4.6	19.8	60.3	85.8	92.0	108.3
		6.8	19.2	60.0	81.1	81.0	85.6

[3019]

[3020] 비대칭 포맷을 갖는 올리고뉴클레오티드인 WV-12101은, DNA 코어에서 하나의 미스매치를 가짐에도 불구하고 시노몰구스 세포에서 대립유전자-특이적 용량 반응 및 효력을 보여주었다.

[3021] 표 17. 올리고뉴클레오티드의 활성.

[3022] 데이터는 25 nM에 대하여 예시되어 있으며; 올리고뉴클레오티드를 0, 1.6, 및 6.2 nM에서 또한 시험하였다(데이터는 나타내지 않음). 올리고뉴클레오티드를 시험관 내에서 일차 시노몰구스 간세포에서 시험하였다.

올리고뉴클레오티드	25 nM
WV-3421	13
WV-9434	63
WV-9439	55
WV-9444	37
WV-3421	12
WV-9435	62
WV-9440	37
WV-9445	34
WV-3421	17
WV-9431	92
WV-9436	70
WV-9441	73
WV-9432	53
WV-9437	36
WV-9442	54
WV-9433	77
WV-9438	44
WV-9443	69

[3023]

[3024] **표 18. 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[3025] 일차 시노몰구스 간세포. 데이터는 4 nM에 대하여 예시되어 있다. 올리고뉴클레오티드를 0, 0.1, 0.25, 0.66, 1.6, 및 10 nM에서 또한 시험하였다(데이터는 나타내지 않음). 수치는 잔존 PNPLA3 mRNA 수준(PNPLA3/HPRT1)을 나타내며, 근사치이다.

[3026]

	Hep3B (야생형)	Huh7 (돌연변이체)
WV-9890	88	37
WV-12100	103	27
WV-9893	67	10
WV-12101	69	8

[3027] WV-9893 및 WV-12101은 비대칭 포맷을 갖는다.

[3028] 비대칭 포맷을 갖지만 스테레오랜덤인 추가의 올리고뉴클레오티드를 시험하였는데, 이는 P9/P12(위치 9 및 12)에서 이중 돌연변이를 갖는다. WV-8609, WV-8847, WV-8848, WV-8849 전부는 약 4 내지 5 nM의 IC50을 가졌다.

[3029] **표 19. 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[3030] 몇몇 PNPLA3 올리고뉴클레오티드(이들 중 일부는 비대칭 포맷을 가짐)를 2일에 래트 간 균질물에서 안정성에 대하여 시험하였다. 수치는 잔존 전장 올리고뉴클레오티드의 %를 나타내며; 근사치이다.

[3031]

WV-7805	58
WV-8603	46
WV-8608	73
WV-9889	69
WV-9890	76
WV-8609	26
WV-8601	61
WV-8605	65
WV-8606	105
WV-9891	43
WV-9892	52
WV-9893	115

[3032] 다양한 PNPLA3 올리고뉴클레오타이드(WV-7805, WV-8132, WV-8566, WV-8599, WV-9859, 및 WV-9670을 포함하지만 이에 한정되지 않음)는 또한 트리안테나리 GalNAc 콘쥬게이트인 추가 성분을 이용하여 효능에 대하여 시험하였다. 올리고뉴클레오티드를 시험관 내에서 Huh7-148 OE 세포(이는 PNPLA3의 돌연변이 대립유전자를 포함함)에서 10 nM에서 시험하였다. 수치는 PNPLA3 mRNA 수준(PNPLA3/HPRT1)을 나타내며, 근사치이다. 많은 경우에, 올리고뉴클레오티드는 시노몰구스(비-인간 영장류 또는 NHP) 간세포에서 야생형 PNPLA3의 유의한 넉다운을 보여주지 않았다. 예를 들어, WV-8132, WV-8600, WV-9868 및 WV-9860은 10 nM 이하로 시험되었을 때 시노몰구스(비-인간 영장류 또는 NHP) 간세포에서 야생형 PNPLA3의 유의한 넉다운을 보여주지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[3033] **표 20. 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[3034] 다양한 PNPLA3 올리고뉴클레오티드들은 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리 후 시험관 내에서 세포에서 시험하였다. 이 표에서, 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리 후 100.00은 100% PNPLA3 mRNA 수준을 나타낼 것이고, 0.00은 0% PNPLA3 mRNA를 나타낼 것이다.

음성 대조군	100	음성 대조군	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-7805	20	WV-8600	47
WV-8132	54	WV-8564	47
WV-8566	67	WV-8596	62
WV-8599	82	WV-8597	38
WV-9859	56		
WV-9670	57		

음성 대조군	100	음성 대조군	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-9868	48	WV-9860	65
WV-9869	50	WV-9861	58
WV-9870	53	WV-9862	62

[3035]

[3036] **표 21. 올리고뉴클레오티드의 활성.**

[3037] 다양한 PNPLA3 올리고뉴클레오티드들을 RNaseH 분석에서 시험관 내에서 시험하였다.

[3038] PNPLA3 올리고뉴클레오티드를 야생형 대립유전자(WV-8808) 또는 148 대립유전자(WV-8807)인 표적 RNA의 존재 하에 인큐베이션하였다. 수치는 잔존 표적 RNA(WV-8808 또는 WV-8807)의 백분율을 나타낸다. 이 표에서, 올리고뉴클레오티드를 이용한 처리 후 100.00은 100% PNPLA3 mRNA 수준을 나타낼 것이고, 0.00은 0% PNPLA3 mRNA를 나타낼 것이다.

시간(분)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-7805+WV-8807	100.0	94.1	93.4	88.6	90.6	82.8	74.5	73.4
WV-8603+WV-8807	100.0	93.1	89.7	84.4	91.0	82.4	73.0	66.4
WV-8608+WV-8807	100.0	95.4	92.2	89.8	87.4	81.4	79.7	72.1
WV-9889+WV-8807	100.0	90.9	87.7	81.9	85.7	74.4	72.9	66.4
WV-9890+WV-8807	100.0	92.7	89.6	85.4	88.7	77.0	75.8	66.8
WV-7805+WV-8808	100.0	99.5	97.7	98.1	96.9	96.2	95.6	93.4
WV-8603+WV-8808	100.0	102.2	99.4	100.3	99.1	98.5	99.2	95.6
WV-8608+WV-8808	100.0	98.8	97.5	96.9	95.9	96.9	95.5	94.1
WV-9889+WV-8808	100.0	99.9	99.2	99.5	98.6	97.8	97.2	96.3
WV-9890+WV-8808	100.0	107.5	100.7	100.8	99.1	104.2	98.3	97.5
시간(분)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-8601+WV-8807	100.0	93.1	90.9	90.4	91.4	88.2	85.6	80.1
WV-8605+WV-8807	100.0	98.3	96.0	96.4	96.0	96.0	87.1	86.7
WV-8606+WV-8807	100.0	90.1	91.6	90.7	90.9	86.6	82.4	79.1
WV-8609+WV-8807	100.0	92.1	89.0	83.8	85.5	75.6	75.7	69.0
WV-8601+WV-8808	100.0	99.0	100.2	100.2	97.8	97.6	97.2	94.1
WV-8605+WV-8808	100.0	100.7	99.7	100.9	98.4	99.1	98.5	94.6
WV-8606+WV-8808	100.0	101.2	97.6	98.1	96.3	97.0	96.5	93.9
WV-8609+WV-8808	100.0	96.7	93.7	98.6	96.8	95.6	96.2	94.5
시간(분)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9891+WV-8807	100.0	91.6	88.3	86.1	87.9	79.8	75.6	75.2
WV-9892+WV-8807	100.0	93.2	86.9	83.5	84.3	74.2	64.2	58.6
WV-9893+WV-8807	100.0	94.6	88.6	86.6	88.6	77.4	69.0	65.6
WV-9891+WV-8808	100.0	98.3	98.6	96.9	95.0	94.2	92.8	89.8
WV-9892+WV-8808	100.0	100.7	101.8	100.7	99.3	97.9	97.4	95.7
WV-9893+WV-8808	100.0	100.1	100.3	100.2	99.3	96.3	96.1	93.5
시간(분)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9894+WV-8807	100.0	96.2	90.1	85.1	84.7	79.5	76.8	74.9
WV-9895+WV-8807	100.0	97.0	92.5	87.1	84.3	77.0	71.8	70.7
WV-9896+WV-8807	100.0	98.2	93.2	86.0	81.8	74.8	69.2	70.0
WV-9894+WV-8808	100.0	98.8	97.1	97.4	96.1	94.0	95.4	91.4
WV-9895+WV-8808	100.0	99.9	97.1	98.5	99.3	96.1	96.4	93.6
WV-9896+WV-8808	100.0	99.2	99.0	98.3	96.4	95.6	93.8	90.6

[3039]

[3040] PNPLA3 올리고뉴클레오티드 WV-980, WV-9893, WV-8606 및 WV-7805는 또한 PNLA3 148 돌연변이를 갖는 Huh7 세포에서 PNPLA3 148 돌연변이 mRNA 수준을 (12.5 nM에서 HPRT1에 비하여 약 25 내지 55%의 잔존 돌연변이

PNPLA3까지) 유의하게 감소시켰지만, 이들 올리고뉴클레오티드는 야생형 PNPLA3을 갖는 Huh7 세포에서 야생형 PNPLA3 수준을 유의하게 감소시킨 것은 아니었다(12.5 nM에서 약 90% 이상의 잔존 야생형 PNPLA3).

[3041] **실시예 6.**

[3042] **시험관 내 스크리닝 프로토콜**

[3043] 다양한 기술이 제공 올리고뉴클레오티드 및 조성물의 평가에 이용가능하고 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 이 실시예는 특정 올리고뉴클레오티드에 대한 시험관 내 스크리닝 프로토콜을 설명한다. 올리고뉴클레오티드를 24 웰 플레이트에서 48시간 동안 ALS 뉴런에 짐노틱 전달하였다. 당업자는 다양한 조건 및/또는 파라미터가 조정될 수 있고, 기술된 프로토콜이 다양한 적합한 올리고뉴클레오티드에 적용될 수 있음을 이해한다.

[3044] RNA 추출

[3045] 다음의 프로토콜에 따른 RNeasy Plus 96 키트(Qiagen, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)를 이용한 RNA 추출: 진공/스핀 기술을 이용한 세포로부터의 전체 RNA의 정제. (gDNA 제거가 결정적임.)

[3046] 각각의 웰에 있어서, 전체 RNA를 Rnase-무함유 물 60 ul에서 용출시켰다.

[3047] 역전사(reverse transcription; RT)

[3048] High-Capacity RNA-to-cDNA™ 키트(Applied Biosystems; 미국 매사추세츠주 월섬 소재의 ThermoFisher로부터 입수가능함)를 이용한 역전사

[3049] 2X RT 완충액 믹스 9 ul

[3050] RNA 샘플 13.5 ul

[3051] 72℃에서 5분 동안 열변성시키고, 플레이트를 얼음 위에서 적어도 2분 동안 냉각시킨다. 열변성된 RNA의 각각의 웰에 다음을 첨가한다:

[3052] 2X RT 완충액 믹스 6 ul

[3053] 20X RT 효소 믹스 1.5 ul

[3054] cDNA의 최종 부피는 30 ul이다.

[3055] 실시간 PCR

[3056] Taqman 프로브:

[3057] C9orf72의 모든 변이체: Hs00376619_m1 (FAM), 카탈로그 번호 4351368 (ThermoFisher, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)

[3058] C9orf72 V3: Hs00948764_m1(FAM), 카탈로그 번호 4351368 (ThermoFisher, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)

[3059] C9orf72 엑손1a:

[3060] 정방향 프라이머 AGATGACGCTTGGTGTGTC

[3061] 역방향 프라이머 TAAACCCACACCTGCTCTTG

[3062] 프로브 CTGCTGCCCGGTTGCTTCTCTTT

[3063] C9orf72 안티센스 RNA/인트론:

[3064] 정방향 프라이머 GGTCAGAGAAATGAGAGGGAAAG

[3065] 역방향 프라이머 CGAGTGGGTGAGTGAGGA

[3066] 프로브 AAATGCGTCGAGCTCTGAGGAGAG

[3067] 내부 대조군: 인간 HPRT1 (VIC)

[3068] Hs02800695_m1, 카탈로그 번호 4448486 (ThermoFisher, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)

[3069] PCR 반응:

[3070] Lightcycler 480 마스터(master) 믹스 10 ul

[3071] C9 프로브 (FAM) 0.5 ul

[3072] HPRT 1 (VIC) 0.5 ul

[3073] cDNA * 9 ul까지

[3074] 뉴클레아제-무함유 H_2O 20 ul까지

[3075] *모든 변이체의 프로브에 대하여 cDNA 2 ul. 다른 C9 프로브에 대하여 cDNA 9 ul. Bio-rad CFX96 Touch를 이용한 실시간 PCR

[3076] 런(run) 정보:

[3077] 1 95.0 C, 3:00

[3078] 2 95.0 C, 12:10

[3079] 3 60.0 C, 12:30

[3080] + 플레이트 판독

[3081] 4 GOTO 2, 39회 더

[3082] 종료

[3083] **실시예 7.**

[3084] **실시예 분석**

[3085] 제공된 올리고뉴클레오티드 및 조성물을 평가하는 데 유용한 예시적인 분석법이 기술되어 있다. 당업자에게 쉽게 이해되는 바와 같이, 기술된 분석법의 조건 및/또는 파라미터는 다양한 표적을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 다양한 올리고뉴클레오티드를 평가하기 위해 쉽게 조정될 수 있다.

[3086] **수행된 다양한 분석에 대한 간단한 설명:**

[3087] **리포터:**

[3088] 본원에 기술된 바와 같은 루시퍼라아제 분석. 일부 올리고뉴클레오티드의 경우, 2개의 수치를 제공하며(예를 들어, WV-6408의 경우 1.32/2.63); 이들은 반복 실험을 나타낸다.

[3089] **ALS 뉴런:**

[3090] iPSC의 신경세포 분화: C9orf72-관련 ALS 환자 (여성, 64세)로부터의 섬유아세포로부터 유래된 iPSC를 RUCDR Infinite Biologics로부터 얻었다. iPSC를 mTeSR1 배지(STEMCELL Technologies, 캐나다 BC주 밴쿠버 소재)에서 Corning Matrigel 매트릭스(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 상에서 콜로니로 유지하였다. 신경 전구체는 STEMdiff Neural System(STEMCELL Technologies, 캐나다 BC주 밴쿠버 소재)을 사용하여 생성하였다. iPSC를 AggreWell800 플레이트에서 현탁시키고 5일 동안 STEMdiff 신경 유도 배지에서 배아체로서 성장시켰고, 매일 75% 배지 교환을 하였다. 배아체를 37 μm 세포 스트레이너(strainer)로 수확하고, STEMdiff 신경 유도 배지에서 Matrigel-코팅된 플레이트 상에 도말하였다. 배지를 7일 동안 매일 교환하였고, 이때 배아체의 85~95%는 도말한지 2일 후 신경 로제트를 나타냈다. 로제트를 수동으로 고르고, STEMdiff 신경 유도 배지(STEMCELL Technologies, 캐나다 BC주 밴쿠버 소재)에서 폴리-L-오르니틴 및 라미닌으로 코팅된 플레이트로 옮겼다. 세포가 90% 합류에 도달하고 신경 전구 세포(NPC)로 간주될 때까지 배지를 매일 7일 동안 교환하였다. NPC는 TrypLE (Gibco, ThermoFisher(미국 매사추세츠주 월섬 소재)를 통해 입수가능함)를 이용하여 해리시키고, 성장 인자 (20 ng/ml의 FGF2, 20 ng/ml의 EGF, 5 μg/ml의 헤파린)가 보충된 신경 유지 배지 (NMM, 70% DMEM, 30% 햄(Ham's) F12, 1X B27 보충제)에서 폴리-L-오르니틴/라미닌 플레이트 상에서 1:2 또는 1:3의 비로 계대하였다. 뉴런으로의 성숙을 위해, NPC를 5회 미만의 계대 동안 유지 및 확장하고, 90% 초과의 합류에서 성장 인자가 보충된 NMM에서 폴리-L-오르니틴/라미닌-코팅 플레이트 상에 1:4로 계대하였다. 다음 날, 분화 0일째에, 배지는 성장 인자를 포함하지 않는 신선한 NMM으로 교환하였다. 분화 중인 뉴런을 4주 이상 동안 NMM에서 유지하였으며, 이때 매주 2회 50% 배지 교환을 하였다. 세포는 필요에 따라 125,000개의 세포/cm^2의 밀도로 TrypLE를

이용하여 재도말하였다.

[3091] **V3/인트론:** V3 RNA 전사체 및 인트론 RNA 전사체의 넉다운(KD)을 ALS 뉴런에서 측정하였다(도 4). 넉다운된 V3 전사체들 둘 다는 야생형 및 반복-함유 전사체이다. 그러나, 본 발명은 임의의 특정 이론에 구애되는 것은 아니지만, 반복-함유 전사체가 핵에서 더 긴 체류 시간을 가질 수 있고, 따라서 우선적으로 넉다운될 수 있음을 주목한다. WV-6408의 경우 V3은 59% 넉다운되고 인트론은 65% 넉다운되었다.

[3092] **안정성:**

[3093] 마우스(Ms) 뇌 균질물을 사용하여 시험관 내에서 안정성을 분석하였다.

[3094] **TLR9:**

[3095] TLR9 리포터 분석 프로토콜: NF-κB(NF-κB 유도성 SEAP) 활성의 유도는 인간 TLR9 또는 마우스 TLR9 리포터 분석(HEK-Blue™ TLR9 세포, InvivoGen, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 사용하여 분석하였다. 50 μM (330 μg/mL)의 농도의 올리고뉴클레오티드 및 2배 연속 희석물을 물 중 20 μl의 최종 부피로 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. HEK-Blue™ TLR9 세포를 180 μl의 부피의 HEK-Blue™ 검출 배지에서 $7.2x10^4$개의 세포의 밀도로 각각의 웰에 첨가하였다. 웰에서의 올리고뉴클레오티드의 최종 작업 농도는 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312, 0.156, 0.078, 및 0.0375 μM였다. HEK-Blue™ TLR9 세포를 올리고뉴클레오티드와 함께 16시간 동안 37℃및 5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료시, Spectramax로 655nM 에서의 흡광도를 측정하였다. 물은 음성 대조군이었다. 양성 대조군은 WV-2021 및 ODN 2359(CpG 올리고뉴클레오티드임)였다. 결과를 비히클 대조군-처리 세포에 대한 NF-κB 활성화의 배수 변화로 표현한다. 기준: Human TLR9 Agonist Kit (InvivoGen, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재). 이 분석에서, 올리고뉴클레오티드는 활성이 없거나 본질적으로 검출되지 않으면 "클린"으로 간주된다. 일부 실시 형태에서, WV-8005, WV-8006, WV-8007, WV-8008, WV-8009, WV-8010, WV-8011, WV-8012 및 WV-8321은 눈에 띄는 hTLR9 활성을 보이지 않았지만, 일부는 mTRL9에서 적은 활성을 나타냈다.

[3096] **보체**

[3097] 일부 실시 형태에서, 보체를 시노몰구스 원숭이 혈청 보체 활성화 생체 외 분석에서 평가한다. 보체 활성화에 대한 올리고뉴클레오티드의 영향을 생체 외에서 시노몰구스 원숭이 혈청에서 측정하였다. 3마리의 개별 수컷 시노몰구스 원숭이로부터의 혈청 샘플을 풀링하고 풀을 연구에 사용하였다.

[3098] C3a 생성의 시간 경과는 330 μg/mL의 최종 농도의 올리고뉴클레오티드 또는 물 대조군을 신선하게 해동된 시노몰구스 원숭이 혈청(1:30의 비, v/v)에서 37℃에서 인큐베이션함으로써 측정하였다. 구체적으로, 9.24 μl의, 비히클 중 올리고뉴클레오티드의 10 mg/mL 스톡 또는 비히클 단독을 270.76 μl의 풀링된 혈청에 첨가하고, 생성된 혼합물을 37℃에서 인큐베이션하였다. 0, 5, 10, 및 30분에, 20 μl의 분취물을 수집하고, 반응을 2.2 μl의 18 mg/mL EDTA의 첨가에 의해 즉각적으로 종결시켰다.

[3099] 1:3000 희석에서 MicroVue C3a Plus Enzyme Immunoassay를 사용하여 C3a 농도를 측정하였다. 결과는 비히클 대조군을 이용한 처리와 비교하여 올리고뉴클레오티드를 이용한 풀링된 혈청의 처리시 보체 분할 생성물 농도 증가로서 제시되었다.

[3100] **PD(약력학)(C9-BAC, icv 또는 뇌실내 주사):**

[3101] **PD 및 효능을 C9orf72-BAC (C9-BAC) 마우스 모델에서 시험하였다:**

[3102] 생체 내 약리학적 연구에 사용한 트랜스제닉 마우스는 문헌[O'Rourke et al. 2015 Neuron. 88(5): 892-901]에 기술되어 있다. 간략하게는, 트랜스제닉 구축물은 대안적 스플라이싱 비-코딩 제1 엑손 1a 및 1b 사이의 인트론 내에 헥사뉴클레오티드 반복 확장(GGGGCC)을 갖는 인간 염색체 9 오픈 리딩 프레임 72 유전자(C9orf72)(변이체 3)를 지닌, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 환자의 섬유아세포로부터 유래된 박테리아 인공 염색체(BAC) 클론을 사용하여 설계하였다. BAC는 대략 166 kbp의 서열(대략 36 kbp의 인간 C9orf72 게놈 서열(대략 110 kbp의 상류 서열 및 대략 20 kbp의 하류 서열을 가짐))을 분리하였다. 상이한 BAC 하위클론들의 증폭시에, 100~1000개의 GGGGCC 반복까지의 제한된 축소를 갖는 하나의 하위클론을 사용하였다. Tg(C9orf72_3) 라인 112 마우스(JAX 스톡 번호 023099, Jackson Laboratories, 미국 메인주 바 하버 소재)는 C9orf72_3 트랜스진의 여러 탠덤 카피를 가지며, 이때 각각의 카피는 100~1000개의 반복([GGGGCC]100~1000)을 갖는다. 그러나, 500개 이상의 반복을 발현하는 마우스만을 본원에서 사용된 생체 내 연구를 위해 선택하였다.

[3103] **생체 내 절차:**

[3104] 측면 뇌실 내로의 올리고뉴클레오티드의 주사를 위해, 마우스를 마취시키고 설치류용 정위 장치에 두고; 그 후 측면 뇌실들 중 하나에 스테인리스강 가이드 캐뉼러를 이식하고(좌표: -0.3 mm 후방, + 1.0 mm 측면 및 전정에서 수직으로 -2.2 mm), 치과용 시멘트를 사용하여 적소에 고정하였다. 마우스는 화합물의 주사 전에 1주일의 회복 기간이 허용되었다. 전형적인 약리학적 연구는 제1일에 2.5 μl의 부피의 최대 50 μg의 올리고뉴클레오티드를 주사하고, 이어서 제8일에 동일한 양 및 부피를 다시 주사하는 것을 포함하였다. 안락사를 제15일에 수행하였고; 마우스는 아베르틴을 이용하여 깊게 마취시키고, 식염수를 이용하여 경심 관류하였다. 뇌에서 두개골을 신속하게 제거하고, 하나의 반구를 조직학적 분석을 위해 프로세싱하고, 다른 하나의 반구를 해부하고 생화학적 분석을 위해 드라이 아이스에서 동결시켰다. 이와 유사하게, 척수를 해부하고 드라이 아이스에서 동결시키거나 (요수) 조직학적 분석을 위해 프로세싱하였다(경수/흉수).

[3105] **효능(C9-BAC): 포커스:**

[3106] 조직 준비 및 조직학적 분석

[3107] 반구 및 척수를 24시간 동안 4% 파라포름알데히드에서 적하 고정하고, 그 후 24~48시간 동안 30% 수크로스로 옮기고, 액체 질소에서 동결시켰다. 일련의 시상면 20 μm 두께 섹션을 크라이오스탯(cryostat)에서 -18℃에서 절단하고, Superfrost 슬라이드 상에 두었다.

[3108] **효능(C9-BAC) : 폴리GP(DPR 분석):**

[3109] 단백질 및 폴리GP 정량화를 위한 조직 준비:

[3110] 뇌 및 척수 샘플은 2단계 추출 절차를 사용하여 프로세싱하였으며; 각각의 단계에 이어 4℃에서 10분 동안 10,000 rpm으로 원심분리하였다. 첫 번째 단계는 RIPA(50 mM 트리스, 150 mM NaCl, 0.5% DOC, 1% NP40, 0.1% SDS 및 Complete™, pH 8.0)에서의 샘플의 균질화로 이루어졌다. 두 번째 단계는 5 M 구아니딘-HCl에서의 펠렛의 재현탁으로 이루어졌다.

[3111] 각각의 풀에서 Mesoscale 기반 분석을 사용하여 폴리GP를 정량화하였다. 간략하게는, 다클론 항체 AB1358(Millipore, Millipore Sigma(미국 매사추세츠주 빌레리카 소재)로부터 입수가능함)을 포획 및 검출 항체 둘 다로서 사용하였다. MULTI-ARRAY 96 Sm Spot Plate Pack, SECTOR Plate는 PBS 중 10 ug/ml의 정제 항-폴리GP 항체(Millipore, AB1358, Millipore Sigma(미국 매사추세츠주 빌레리카 소재)로부터 입수가능함) 1 μl를 이용하여 직접적으로 작은 스폿 상에 4℃에서 하룻밤 코팅하였다. PBST(PBS 중 0.05% 트윈(Tween)-20)로 3회 세척한 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 MSD Blocker A Kit(R93AA-2) 또는 10% FBS/PBS로 차단하였다. HEK-293 세포로부터 (플라스미드 형질감염 후 항-FLAG 친화성 정제에 의해(Genescript 주문 제작)) 정제한 폴리-GP를 10% FBS/PBS로 연속 희석하고 표준물로 사용하였다. 25 μl의 표준 폴리-GP 및 샘플 (희석 또는 비-희석)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1-2 시간 동안 인큐베이션 하였다. 25 μl의 표준 폴리-GP 및 샘플(희석되거나 희석되지 않음)을 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 1~2시간 동안 인큐베이션하였다. PBST를 이용한 3회의 세척 후, 술포-태그된 항-GP(AB1358)를 웰당 25 μl 첨가하고, 실온에서 추가 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 3회 세척하고, 150 μl/웰의 MSD Read Buffer T(1x)(R92TC-2, MSD)를 각각의 웰에 첨가하고, 제조업체의 기본 설정에 따라 MSD(MESO QUICKPLEX SQ 120)에 의해 판독하였다.

[3112] 웨스턴 블롯팅에 의해 C9orf72 단백질의 발현을 측정하였다. 간략하게는, RIPA 추출물로부터의 단백질을 4~12%의 SDS-PAGE(Criterion gel, Bio-Rad)에 의해 크기 분획화하고 PVDF 막으로 옮겼다. C9orf72를 검출하기 위해, 마우스 단클론 항-C9orf72 항체 GT779(1:2000; GeneTex, 미국 캘리포니아주 어바인 소재), 이어서 이차 DyLight 콘쥬게이션된 항체를 사용하여 막을 면역블롯팅하였다. Odyssey/Li-Cor 이미징 시스템을 사용하여 시각화를 수행하였다.

[3113] 일부 추가 약어:

[3114] Cx: 피질

[3115] HP: 해마

[3116] KD: 넉다운

[3117] SC: 척수

[3118] Str: 선조체

[3119] 실험을 위한 추가 프로토콜이 아래에 제시되어 있다.

[3120] 표적 핵산을 검출하기 위한 혼성화 분석의 비제한적인 예가 본원에 기술되어 있다. 이러한 분석은 C9orf72가 아닌 표적을 포함하는 임의의 표적에 대한 C9orf72 올리고뉴클레오티드, 또는 임의의 다른 핵산 또는 올리고뉴클레오티드의 검출 및/또는 정량화에 사용할 수 있다.

[3121] 약동학 연구:

[3122] **올리고뉴클레오티드 정량화 및 전사체 정량화를 위한 조직 준비:**

[3123] 사전 칭량된 Eppendorf 튜브에서 조직을 해부하고 신선 동결시켰다. 튜브를 재칭량함으로써 조직 중량을 계산하였다. 4배 부피의 트리졸 또는 용해 완충액(4 M 구아니딘; 0.33% N-라우릴 사르코신; 25 mM 시트르산나트륨; 10 mM DTT)을 1 단위 중량(1 mg 조직에 대해 4 μl의 완충액)에 첨가하였다. 조직 용해는 Precellys Evolution 조직 균질화기(Bertin Technologies, 프랑스 몽티그니-르-브레토뇌 소재)에 의해 모든 조직 조각이 4℃에서 용해될 때까지 행하였다. 30~50 μl의 조직 용해물을 PK 측정을 위해 96웰 플레이트에 저장하고, 나머지 용해물을 -80℃에서 보관하거나(이것이 용해 완충액 중에 있는 경우) 또는 RNA 추출을 계속하였다(이것이 트리졸 완충액 중에 있는 경우).

[3124] **전사체 정량화:**

[3125] 혼성화 프로브(IDT-DNA)

[3126] 포획 프로브: "C9-Intron-Cap" /5AmMC12/TGGCGAGTGG

[3127] 검출 프로브: "C9-Intron-Det": GTGAGTGAGG/3BioTEG/

[3128] 5AmC12는 C_{12} 링커를 갖는 5'-아민이다.

[3129] 3BioTEG는 비오티닐화 프로브이다.

[3130] 말레산 무수물 활성화 96웰 플레이트(Pierce 15110)를 37C에서 2시간 동안 2.5% $NaHCO_3$(Gibco, 25080-094) 중 500 nM의 포획 프로브 50 μl로 코팅하였다. 그 후 플레이트를 PBST(PBS + 0.1% 트윈-20)로 3회 세척하고, 5% 무지방 밀크-PBST로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 페이로드 올리고뉴클레오티드를 매트릭스 내로 연속 희석하였다. 이 표준물을 원래 샘플과 함께 용해 완충액(4 M 구아니딘; 0.33% N-라우릴 사르코신; 25 mM 시트르산나트륨; 10 mM DTT)으로 희석하여 모든 샘플들 중의 올리고뉴클레오티드 양이 50 ng/ml 미만이 되도록 하였다. 20 μl의 희석된 샘플을 PBST에 희석된 180 μl의 333 nM 검출 프로브와 혼합하고, 그 후 PCR 기계에서 변성시켰다(65℃, 10분, 95℃, 15분, 4℃ ∞). 50 μl의 변성 샘플을 삼중으로 차단 ELISA 플레이트에 분배하고, 4℃에서 하룻밤 인큐베이션하였다. PBST의 3회 세척 후, PBST 중 1:2000의 스트렙타비딘-AP(SouthernBiotech, 7100-04)를 웰당 50 μl 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBST를 이용한 광범위한 세척 후, 100 μl의 AttoPhos(Promega S1000)를 첨가하고, 실온에서 암소에서 10분 동안 인큐베이션하고 플레이트 판독기(Molecular Device, M5)에서 형광 채널을 판독하였다: Ex435nm, Em555nm. 샘플에서의 올리고뉴클레오티드를 4-파라미터 회귀에 의해 표준 곡선에 따라 계산하였다.

[3131] **GGGGCC 및 GGCCCC RNA 포커스를 위한 FISH 프로토콜**

[3132] 고정:

[3133] 슬라이드를 실온에서 30분 동안 건조시키고, 그 후 4% PFA에서 20분 동안 고정시켰다. 고정 후, 슬라이드를 PBS에서 3회 세척하고, 그 후 70% 사전 냉각 에탄올에서 4℃에서 동안 30분 이상 동안 보관하였다.

[3134] 사전 혼성화:

[3135] 슬라이드를 FISH 세척 완충액(40% 포름아미드, DEPC 물 중 2XSSC)에서 10분 동안 재수화시켰다. 혼성화 완충액(40% 포름아미드, 2X SSC, 0.1 mg/ml의 BSA, 0.1g/ml의 덱스트란 술페이트, 1% 바나딜 술페이트 착물, 0.25 mg/ml의 tRNA(DEPC 물 중))을 슬라이드에 첨가하고 55℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[3136] 프로브의 준비:

[3137] Cy3-(GGCCCC)3(검출 센스 반복 확장) 및 Cy3-(GGGGCC)3(검출 안티센스 반복 확장) 프로브를 95℃에서 10분 동

안 변성시켰다. 얼음에서의 냉각 후, 프로브를 냉 혼성화 완충액을 이용하여 200 ng/ml까지 희석시켰다.

[3138] 혼성화:

[3139] 슬라이드를 FISH 세척 완충액으로 간단히 세척하고 희석된 프로브를 슬라이드에 첨가하였다. 슬라이드를 혼성화 오븐에서 55℃에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 혼성화 후, 슬라이드를 세척당 15분간 FISH 세척 완충액으로 55℃에서 3회 세척하였다. 그 후 슬라이드를 1XPBS로 1회 간단히 세척하였다.

[3140] 신경세포 핵 면역형광 염색:

[3141] 슬라이드를 차단 용액(PBS 중 2% 정상 염소 혈청)으로 1시간 동안 차단시켰다. 항-NeuN 항체(MAB377, Millipore)를 차단 용액에서 1:500으로 희석하고 4℃에서 하룻밤 슬라이드에 적용하였다. 그 후, 슬라이드를 PBS로 3회 세척하고 실온에서 1시간 동안 Alexa Fluor 488을 포함하는, 1:500으로 희석된 염소 항-마우스 이차 항체(Life technology)와 함께 인큐베이션하였다. 그 후 슬라이드를 PBS로 3회 세척하였다. 마지막으로, 측면은 이미징을 위해 DAPI를 장착하였다.

[3142] 이미징 및 포커스 정량화:

[3143] 이미지를 40배 배율에서 RPI 스피닝 디스크 공초점 현미경(Zeiss)으로 촬영하였다. 488, CY3 및 DAPI 채널을 수집하였다. RNA 포커스를 ImageJ 소프트웨어(NIH)로 정량화하였다.

[3144] **시험관 내에서의 RNase HC 활성**

[3145] 올리고뉴클레오티드-RNA 듀플렉스를 37℃에서 인간 RNase HC와 함께 인큐베이션하였다. 올리고뉴클레오티드 및 RNA의 등몰 용액(각각 20 μM)을 혼합하고, 적합한 온도, 예를 들어 90℃까지 소정 시간 동안, 예를 들어 2분 동안 가열하고, 수시간에 걸쳐 서서히 냉각시킴으로써 듀플렉스를 제조하였다. 각각의 RNase HC 반응은 RNase H 완충액(75 mM KCl, 50 mM 트리스-HCl, 3 mM $MgCl_2$, 10 mM 디티오트레이톨, pH = 8.3) 중 5.56 μM 올리고뉴클레오티드-RNA 듀플렉스를 90 μl의 반응 부피로 함유하였다. 상기 혼합물을 37℃에서 10분 동안 사전 인큐베이션한 후 5.0 μM의 기질 및 0.0025 μM의 RNase HC(2000:1의 비)의 최종 농도를 갖는 10 μl의 효소 용액(0.025 μM)을 첨가하였다. 물 중 500 mM EDTA 이나트륨 용액 7.0 μl를 사용하여 반응물을 5, 10, 15, 30, 45, 60분에서 켄칭하였다. 0분의 시점에 있어서, EDTA를 반응 혼합물에 첨가한 후 효소를 첨가하였다. 대조군은 EDTA가 효소 활성을 완전히 억제함을 보장하였다. 모든 반응물을 켄칭한 후, 예를 들어 HPLC를 사용하여 분석을 수행하였다. 예를 들어, 하기 차트에서의 구배를 사용하여 용출제로서 완충액 A(200 mM HFIP 및 8 mM 트리에틸아민) 및 완충액 B(A+메탄올, 50:50, v/v)를 사용하여, 70℃에서 Agilent Poroshell 120 EC-C18 컬럼(2.7 μm, 2.1 x 50 mm)에 10 μl의 각각을 주입하였다.

[3146]

	시간(분)	유량(ml/분)	%A	%B	곡선
1	0.0	0.20	90.0	10.0	
2	15.00	0.20	70.0	30.0	6
3	22.00	0.20	40.0	60.0	6
4	25.00	0.20	5.0	95.0	6
5	25.50	0.20	90.0	10.0	6
6	30.0	0.20	90.0	10.0	1

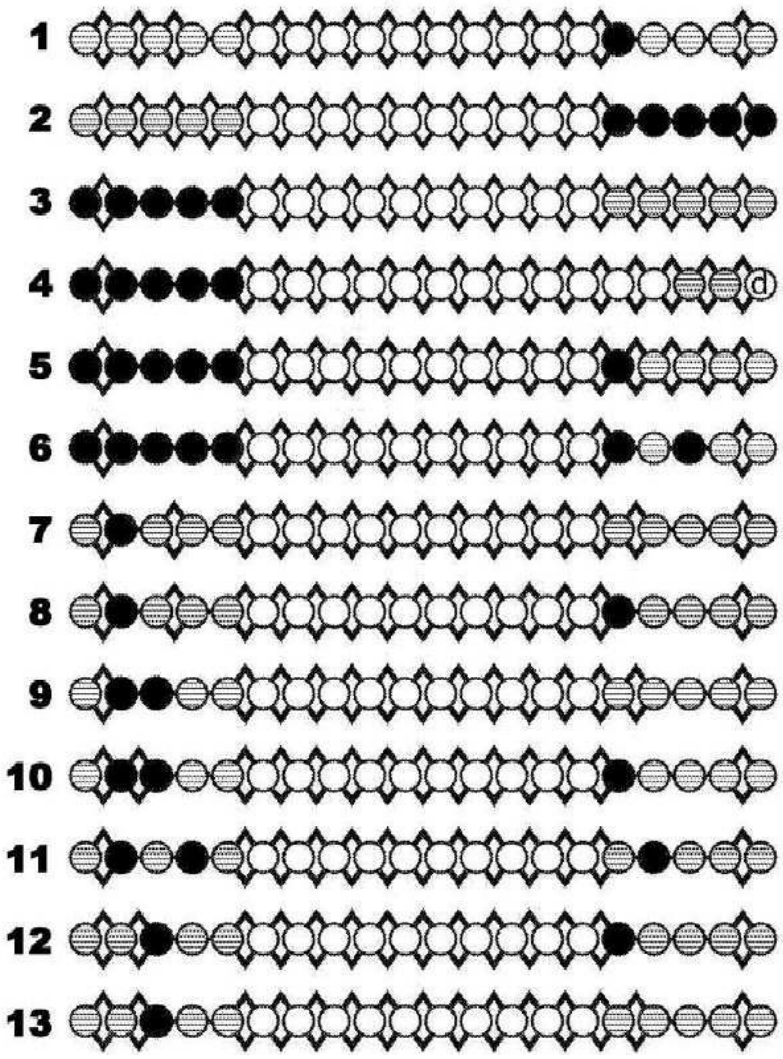
[3147] UV 흡광도를 적합한 파장, 예를 들어 254 nm 및 280 nm에서 기록하였다. 전장 RNA 올리고머에 상응하는 크로마토그램으로부터의 피크 면적을 적분하고 안티센스 가닥에 대해 정규화하였다. 0분의 시점을 100%로 한 데이터에 대한 잔존 RNA의 양을 시간에 대하여 도시하여 상대적인 RNA 절단율을 나타냈다. RNA 절단 생성물을 LC/MS에 의해 확인하였다. 예시적인 데이터는 도 2 및 도 3에 제시되어 있다. 확인된 바와 같이, *Op*Sp*Sp*를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴이 표적 핵산의 특히 유용하고 유리한 절단을 제공할 수 있는 올리고뉴클레오티드들의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이 제공된다.

[3148] 다양한 실시 형태가 본원에서 설명되고 예시되었지만, 당업자는 기능을 수행하고/하거나 결과 및/또는 하나 이상의 장점(본 발명에 기술됨)을 얻기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 구상할 것이며, 이러한 각각의 변화 및/또는 변형은 포함되는 것으로 간주된다. 더 일반적으로, 당업자는 본원에 설명된 모든 파라미터, 치수, 재료 및 구성이 예시적인 것이며 실제 파라미터, 치수, 재료 및/또는 구성이 특정 응용 또는 본 발명의 교시가 사용되는 응용에 의존할 것임을 쉽게 이해할 것이다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본 발명에 기술된 개시 내용의 특정 실시 형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러므로, 전술

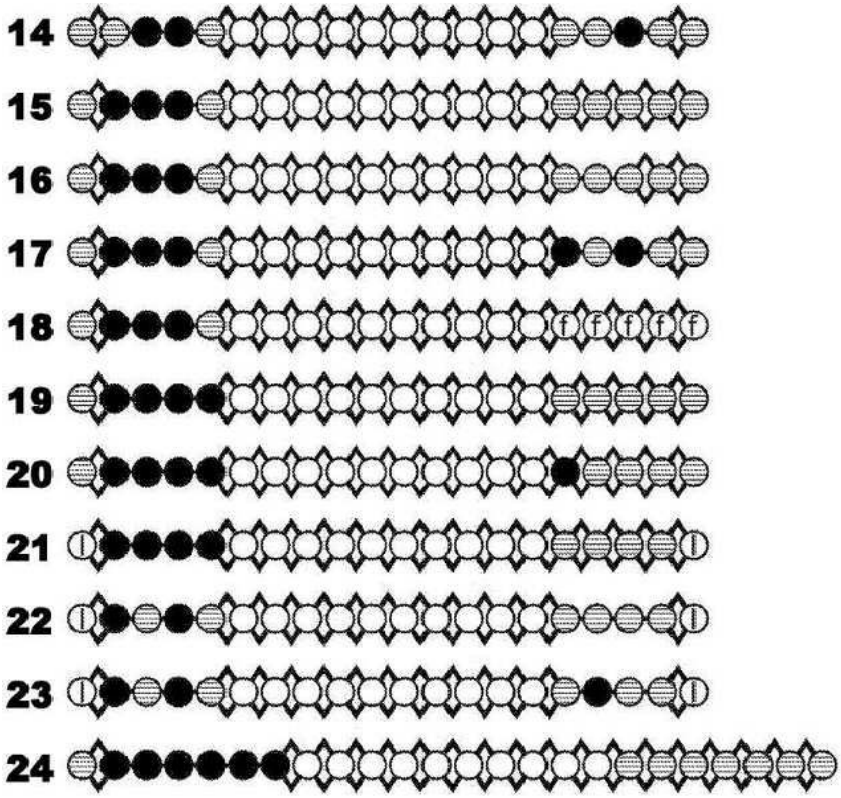
한 실시 형태는 단지 예로서 제시되며, 첨부된 청구범위 및 이에 대한 등가물의 범주 내에서, 청구된 기술은 구체적으로 설명되고 청구된 것과 다르게 실시될 수 있음을 이해해야 한다. 게다가, 둘 이상의 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법의 임의의 조합은, 그러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법이 서로 모순되지 않는 경우, 본 발명의 범주 내에 포함된다.

도면

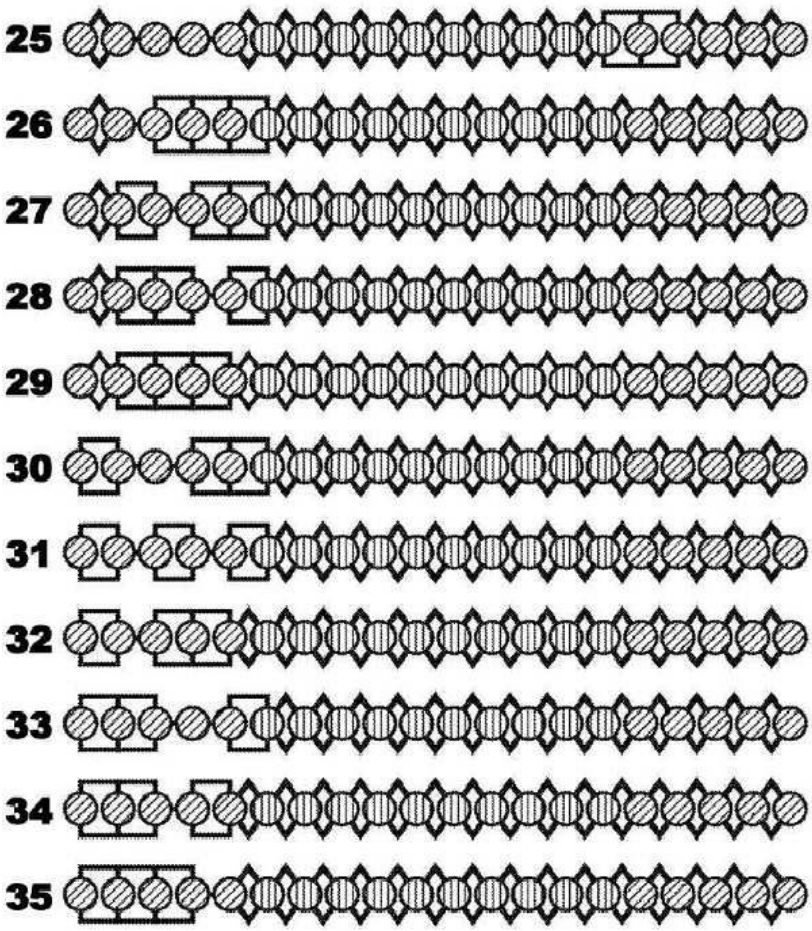
도면1a



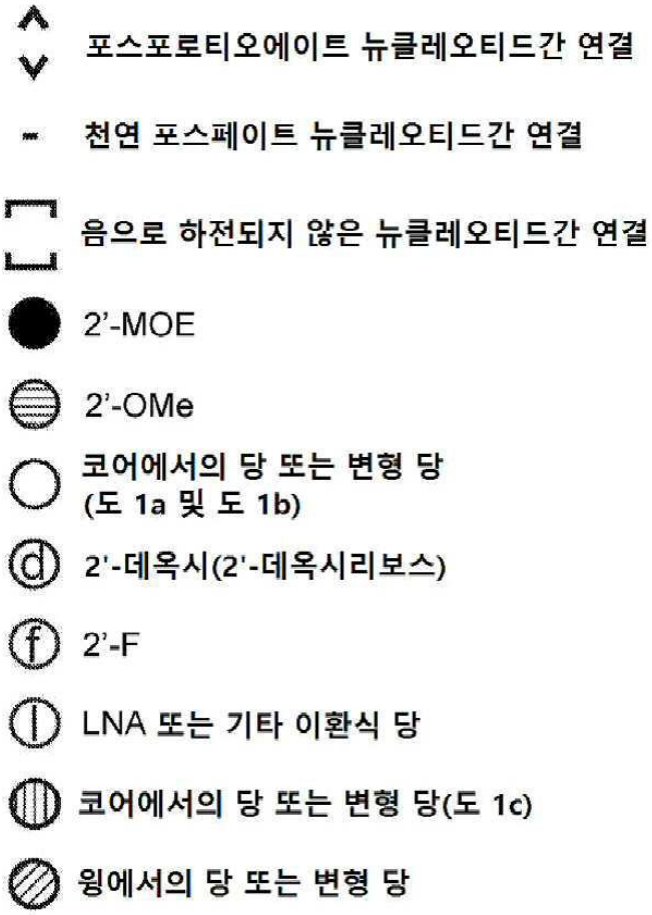
도면1b



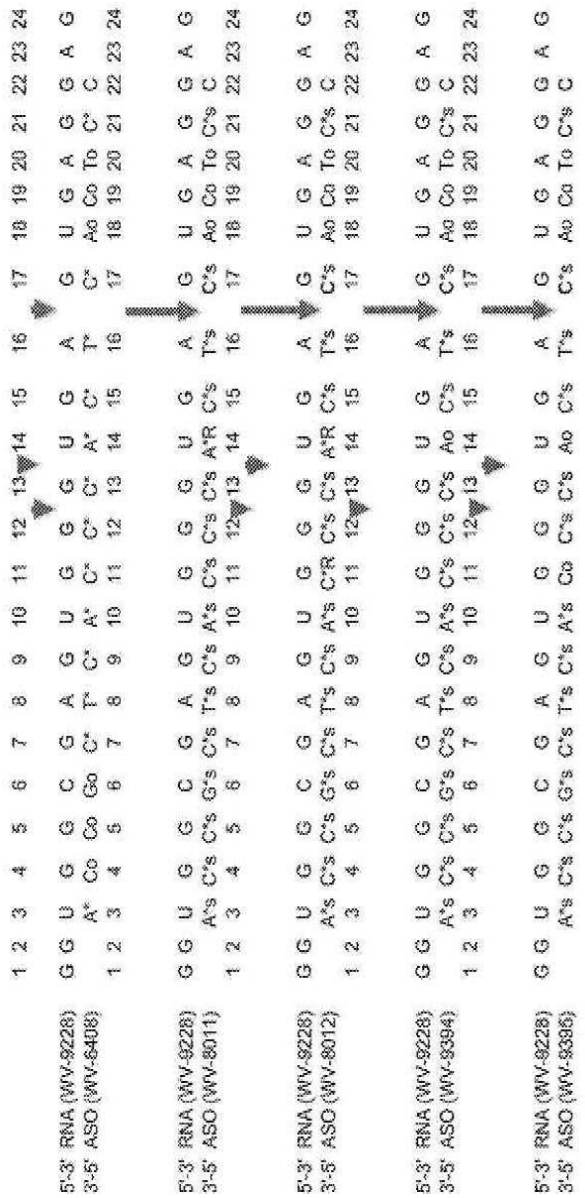
도면1c



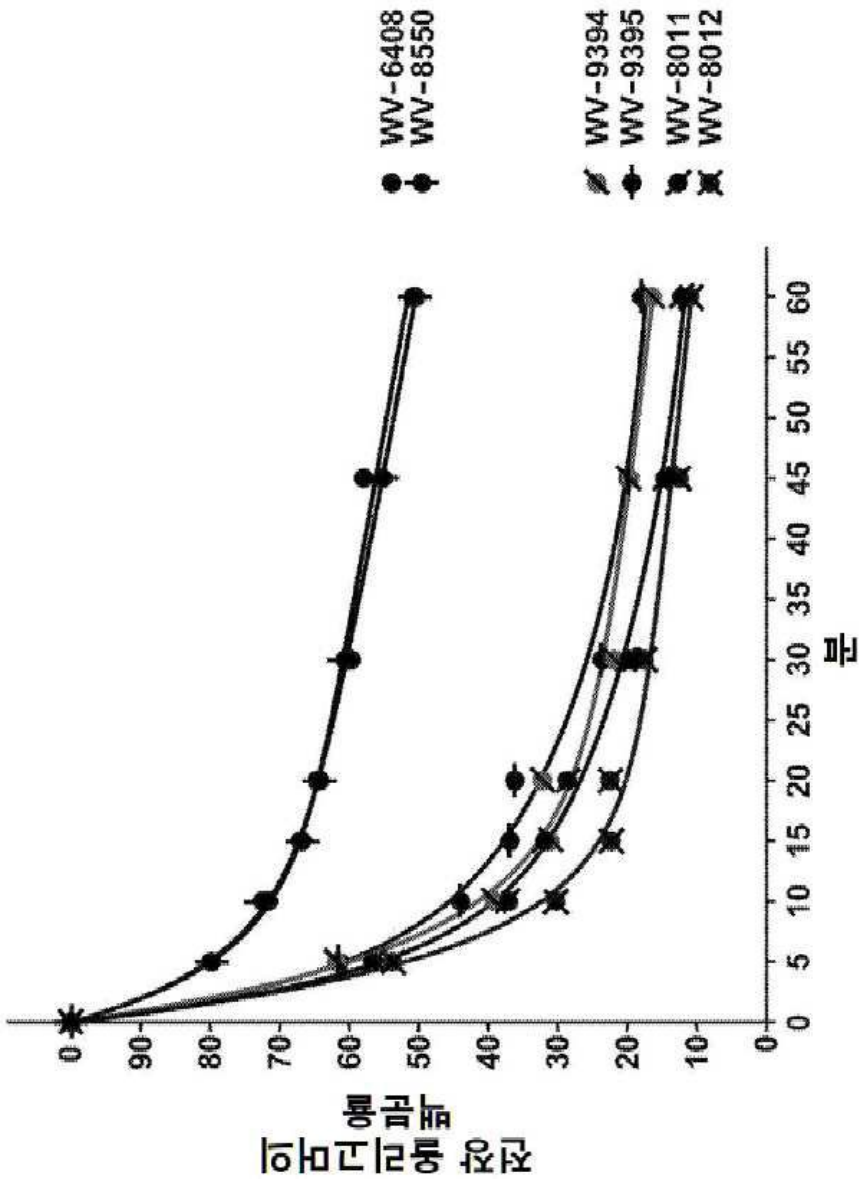
도면1d


포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결
천연 포스페이트 뉴클레오티드간 연결
음으로 하전되지 않은 뉴클레오티드간 연결
2'-MOE
2'-OMe
코어에서의 당 또는 변형 당
(도 1a 및 도 1b)
2'-데옥시(2'-데옥시리보스)
2'-F
LNA 또는 기타 이환식 당
코어에서의 당 또는 변형 당(도 1c)
윙에서의 당 또는 변형 당

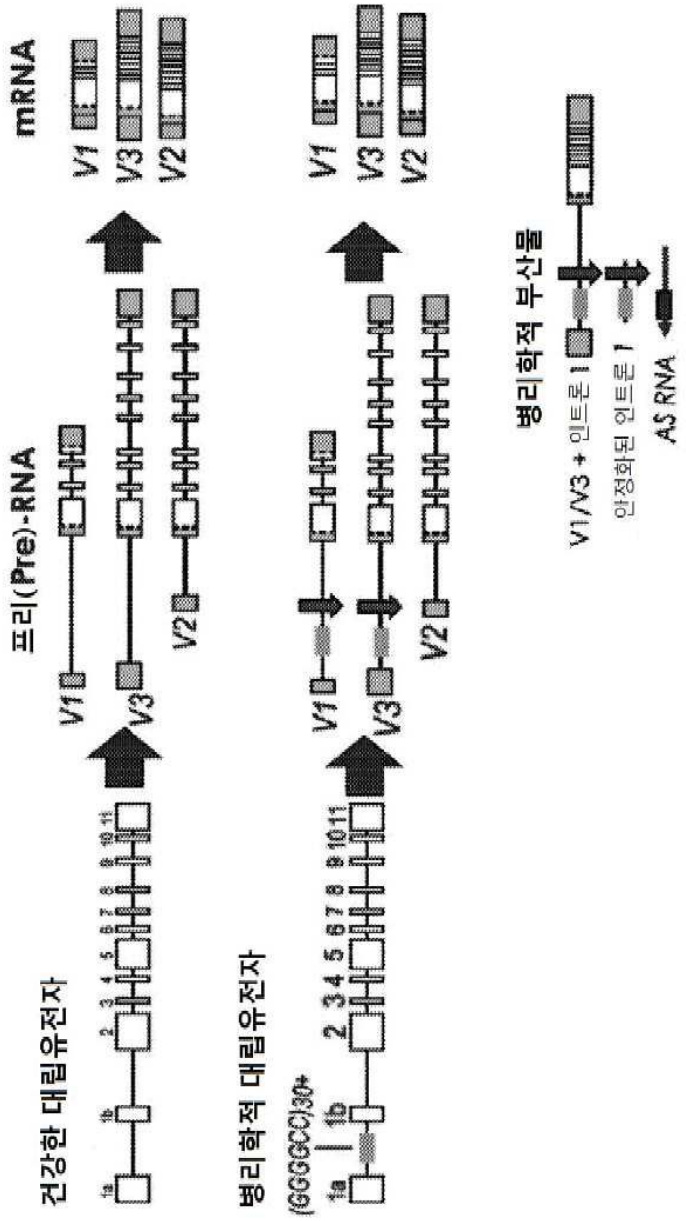
도면2


5'-3' RNA (WV-9228)
3'-5' ASO (WV-6408)
5'-3' RNA (WV-9228)
3'-5' ASO (WV-8011)
5'-3' RNA (WV-9228)
3'-5' ASO (WV-8012)
5'-3' RNA (WV-9228)
3'-5' ASO (WV-9394)
5'-3' RNA (WV-9228)
3'-5' ASO (WV-9395)

도면3


WV-6408
WV-8550
WV-9394
WV-9395
WV-8011
WV-8012
전장 올리고머의 백분율
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
분

도면4



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> WAVE LIFE SCIENCES LTD.

<120> OLIGONUCLEOTIDE COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

<130> 2010581-0585

<140> PCT/US18/45659

<141> 2018-08-07

<150> 62/542,778

<151> 2017-08-08

<160> 613

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 180

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 1

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 60

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 180

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

gcauagcgag cgagggaaaa c 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

guuuucccuc gcucgcuaug c 21

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 4

tacaggctgc ggttgtttcc 20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 5

ccttccctga aggttcctcc 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 6

gugcugcgat ccccauucca 20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 7

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 8

gccaggatgc cgcctccuca 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 9

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 10

gccgcctcct cactcaccca 20

<210> 11

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 11

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 12

guucaccctc agcgaguacu 20

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 13

cuugutcacc ctcagcgagu 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 14

gagcutgcta caggcugcgg 20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 15

gcgcgactcc tgagtuccag 20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 16

caggatgccg cctccucacu 20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 17

ccaggatgcc gcctccucac 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 18

gccacccgcc aggatgccgc 20

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 19
cgccucttcc cggcagccga 20
<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 20
accgggcagc agggacggct 20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 21
gtgctgcgat ccccattcca 20
<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 22

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 25

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 26

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 27

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 28

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 29

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 30

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 33

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 34

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 35

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 36

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 37

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 40

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 41

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 42

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 42

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 43

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 43

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 44

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 44

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 45

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 45

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 46

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 47

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 48

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 49

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 50

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 51

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 52

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 53

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 54

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 54

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 55

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 55

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 56

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 56

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 57

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 57

accgggcagc agggacggct 20

<210> 58

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 58

accgggcagc agggacggct 20

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

accgggcagc agggacggct 20

<210> 60

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

accgggcagc agggacggct 20

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

accgggcagc agggacggct 20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 63

accgggcagc agggacggct 20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 64

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 65

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 66

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 67

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 68

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 69

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 70

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 70

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 71

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 72

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 73

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 74

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 75

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 76

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 77

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 78

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 79

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 80

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 81

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 82

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 83

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 83

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 84

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 84

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 85

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 85

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 86

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 86

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 87

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 87

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 88

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 88

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 89

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 89

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 90

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 90

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 91

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 91

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 92

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 93

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 94

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 95

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 96

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 97

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 98

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 100

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 101

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 102

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 104

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 106

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 107

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 108

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 109

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 110

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 111

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 111

uacccgcgcc tcttcccggc 20

<210> 112

<211>

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

ctacccgcgc ctcttcccgg 20

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 113

gggcuctcct cagagcucga 20

<210> 114

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 114

gggtgtcggg ctttcgccuc 20

<210> 115

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 115

gcatccgggc cccgggcuuc 20

<210> 116

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 116

ccttccctga aggttccucc 20

<210> 117

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 117

cccggcccct agcgcgcgac 20

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 118

cccggcccct agcgcgcgac 20

<210> 119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 119

gtgcugcgat ccccauucca 20

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 121

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 121

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 122

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 124

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 124

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 125

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 125

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 126

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 126

cccggcccct agcgcgcgac 20

<210> 127

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127

uacaggctgc ggttguuucc 20

<210> 128

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 128

gatgccgcct cctcacucac 20

<210> 129

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 129

atgccgcctc ctcacucacc 20

<210> 130

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 130

ugccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 131

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

gccgcctcct cactcaccca 20

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

ccgcctcctc actcacccac 20

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 133

cgccucctca ctcacccacu 20

<210> 134

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

gcctcctcac tcacccacuc 20

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

cctcctcact cacccacucg 20

<210> 136

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 136

ctccucactc acccacucgc 20

<210> 137

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 137

ucctcactca cccacucgcc 20

<210> 138

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138

ctcactcacc cactcgccac 20

<210> 139

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 139

cactcaccca ctcgccaccg 20

<210> 140

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 140

actcacccac tcgccaccgc 20

<210> 141

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 141

ctcacccact cgccaccgcc 20

<210> 142

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 142

ucacccactc gccaccgccu 20

<210> 143

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 143

cacccactcg ccaccgccug 20

<210> 144

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 144

acccactcgc caccgccugc 20

<210> 145

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 145

cccactcgcc accgccugcg 20

<210> 146

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 146

ccacucgcca ccgccugcgc 20

<210> 147

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

ucacucaccc actcgccacc 20

<210> 148

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 148

ccucacucac ccacucgcca 20

<210> 149

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 149

cccggcccct agcgcgcgac 20

<210> 150

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 150

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 151

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 151

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 152

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 156

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

uggcgagugg gugagugagg 20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 157

ctcactcacc cactcgccac 20

<210> 158

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158

tcctcactca cccacucgcc 20

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 159

tgccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 160

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 160

gcgcgactcc tgagtuccag 20

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 161

gagcttgcta caggcugcgg 20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

caggatgccg cctccucacu 20

<210> 163

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

cucactcacc cactcgccac 20

<210> 164

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

ccucactcac ccactcgcca 20

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 165

uccucactca cccactcgcc 20

<210> 166

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 166

ugccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

gcgcgactcc tgagttccag 20

<210> 168

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

gagcutgcta caggctgcgg 20

<210> 169

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

caggatgccg cctcctcact 20

<210> 170

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

ctcactcacc cactcgccac 20

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

tcctcactca cccactcgcc 20

<210> 172

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

tgccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 173

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

gcgcgactcc tgagttccag 20

<210> 174

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

gagcttgcta caggctgcgg 20

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

caggaatgcc gcctcctcac t 21

<210> 176

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

caggatgccg cctcctcact 20

<210> 177

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 177

cctcacucac ccacucgcca 20

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 178

cctcacucac ccacucgcca 20

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 179

cctcacucac ccacucgcca 20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 180

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 181

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 182

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 183

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 184

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 185

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 186

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 187

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 188

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 190

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

tgccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 191

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

tgccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 192

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

tgccgcctcc tcactcaccc 20

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 195

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

cctcactcac ccactcgcca 20

<210> 199

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 199

uctcactcac ccactuguua 20

<210> 200

<211>

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 200

uctcactcac ccactgacuc 20

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 201

cctcaggctg gttatcgcca 20

<210> 202

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 202

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 203

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 203

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 204

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 204

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 205

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 205

accgggcagc agggacggcu 20

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 206

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 207

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 208

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 209

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 210
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 211
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 211
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 212
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 212
ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 213
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 213

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 214

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 215

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 215

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 216

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 216

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 218

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 219

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 220

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 221

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 222

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 223

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 223

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 224

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 224

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 225

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 225

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 227

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 227

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 228

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 229

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 230

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 231

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 231

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 232

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 232

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 233

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 234

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 235

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 235

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 236

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 237

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 238

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 239

tgccaggctg gttatgacuc 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 240

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 241

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 242

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 243
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 244
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 245
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 246
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 246

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 247

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 247

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 248

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 248

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 249

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 250

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 250

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 251

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 251

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 252

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 252

gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 253

gggtcagctg ccaatgctag 20

<210> 254

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 255

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 255

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 256

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 257

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 258

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 259

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 259

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 260

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 260

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 261

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 261

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 262

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 262

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 263

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 264

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 264

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 265

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 266

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 266

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 267
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 268
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 269
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 270
<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 270

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 271

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 271

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 272

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 272

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 273

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 274

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 275

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 275

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 276

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 277

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 278

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 279

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 279

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 280

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 280

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 282

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 283

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 283

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 284

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 285

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 285

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 286

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 286

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 287

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 288

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 288

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 289

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 290

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 291

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 291

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 292

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 292

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 293

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 293

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 294

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 294

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 295

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 296

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 296

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 297

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 297

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 298

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 298

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 299

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 299

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 300

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 300

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 301

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 302

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 302

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 303

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 303

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 304

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 304

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 305

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 305

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 306

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 306

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 307

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 307

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 308

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 308

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 309

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 309

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 310

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 310

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 311

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 311

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 312

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 312

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 313

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 313

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 314

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 314

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 315

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 315

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 316

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 316
ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 317
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 318
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 318
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 319

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 320

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 320

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 321

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 321

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 322

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 323

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 324

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 325

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 326

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 327

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 328

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 329

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 330

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 330

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 331

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 331

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 332

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 332

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 333

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 334

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 335

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 335

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 336

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 336

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 337

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 337

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 338

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 338

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 339

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 339

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 340

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 340

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 341

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 341

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 342

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 342

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 343

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 343

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 344

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 344

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 345

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 346

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 346

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 347

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 347

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 348

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 348

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 349

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 349
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 350
ugccaggctg gttatgacuc 20
<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 351
ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 352

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 353

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 353

ugccaggctg gttatgacuc 20

<210> 354

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 354

uguagaaagg catgaagcag 20

<210> 355

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 355

uguagaaagg catgaagcag 20

<210> 356

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 356

ugtagaaagg gatgaagcag 20

<210> 357

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

tgtagaaagg gatgaagcag 20

<210> 358

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

tgtagaaagg gatgaagcag 20

<210> 359

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

tgtagaaagg catgaagcag 20

<210> 360

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 361

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 361

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 362

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 362

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 363

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 363

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 364

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 365

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 366

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 367

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 368

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

ggacctgagg atggaccgcg 20

<210> 369

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 369

cuguagaaag gcatgaagca 20

<210> 370

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 370

cuguagaaag gcatgaagca 20

<210> 371

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 371

cugcuucaug ccuuucuaca gugg 24

<210> 372

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 372

cugcuucauc cccuucuaca gugg 24

<210> 373

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 373

ctgtagaaag ggatgaagca 20

<210> 374

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 374

ctgtagaaag ggatgaagca 20

<210> 375

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 375

ctgtagaaag ggatgaagca 20

<210> 376

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 376

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 377

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 377

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 378

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 378

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 379

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 379

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 380

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 381

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 382

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 383

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 384

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 385

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 386

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 387

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 388

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 389

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 390

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 391

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 392

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 392

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 393

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 393

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 394

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 394

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 395

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 395

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 396

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 396

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 397

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 397

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 398

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 398

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 399

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 399

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 400

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 400

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 401

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 402

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 403

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 404

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 404

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 405

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 405

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 406

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 406

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 407

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 407

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 408

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 409

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 410

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 411

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 411

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 412

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 413

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 413

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 416

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 418

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 419

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 420

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 421

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 421

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 422

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

ctgtagaaag gcatgaagca 20

<210> 423

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 423

cgaacatgac ctccgcac 18

<210> 424

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 424

ccacugtaga aagggaugaa 20

<210> 425

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 425

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 426

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 426

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 427

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 427

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 428

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 428

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 429

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 430

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 430

ccacugtaga aaggcaugaa 20

<210> 431

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

ccacugtaga aaggcatgaa 20

<210> 432

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

ccacugtaga aaggcatgaa 20

<210> 433

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

ccacugtaga aaggcatgaa 20

<210> 434

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

ccacugtaga aaggcatgaa 20

<210> 435

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 435
ccacugtaga aaggcatgaa 20
<210> 436
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 436
ccactgtaga aagggatgaa 20
<210> 437
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 437
ccactgtaga aagggatgaa 20

<210> 438
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 438
ccactgtaga aaggcaugaa 20
<210> 439

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 439

ccactgtaga aaggcatgaa 20

<210> 440

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 440

cacugtagaa aggcaugaag 20

<210> 441

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 441

cacugtagaa aggcatgaag 20

<210> 442

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

cactgtagaa agggaugaag 20

<210> 443

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 443

cactgtagaa agggatgaag 20

<210> 444

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 444

cactgtagaa agggatgaag 20

<210> 445

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 445

cactgtagaa aggcaugaag 20

<210> 446

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 446

cactgtagaa aggcaugaag 20

<210> 447

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 448

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 449

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 450

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 451

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 452

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 453

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

cactgtagaa aggcatgaag cagg 24

<210> 454

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

aggcugggat cctccacguc 20

<210> 455

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

acuguagaaa ggcatgaagc 20

<210> 456

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 456

acuguagaaa ggcatgaagc 20

<210> 457

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 457

actguagaaa gggatgaagc 20

<210> 458

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 458

actguagaaa ggcatgaagc 20

<210> 459

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 459

actgtagaaa gggatgaagc 20

<210> 460

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460

actgtagaaa gggatgaagc 20

<210> 461

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 461

actgtagaaa ggcatgaagc 20

<210> 462

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 462

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 463

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 463

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 464

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 464

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 465

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 465

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 466

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 466

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 467

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 467

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 468

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 468

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 469

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 470

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 470

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 471

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 471
agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 472
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 472
agctucttgt ccagcuuuau 20
<210> 473
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 473
agctucttgt ccagcuuuau 20
<210> 474
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 474

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 475

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 476

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 476

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 477

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 477

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 478

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 479

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 479

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 480

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 480

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 481

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 481

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 482

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 482

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 483

<211>

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 483

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 484

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 484

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 485

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 485

cttgtccagc tttatuggga 20

<210> 486

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 486

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 487

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 487

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 488

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 488

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 489

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 490

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 491

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 491

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 492

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 492

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 493

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 494

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 495

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 495

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 496

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 496

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 497

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 497

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 498

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 499

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 500

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 500

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 502

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 503

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 503

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 504

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 504

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 505

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 506

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 506

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 507

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 507

cttguccagc tttatuggga 20

<210> 508

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 508
cttguccagc tttatuggga 20
<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 509
cttguccagc tttatuggga 20
<210> 510
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 510
atagcagctt cttgtccagc 20
<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 511
atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 512

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 512

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 513

atagcagctt cttgtccagc 20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 514

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 515

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 515

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 516
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 516
agctucttgt ccagcuuuau 20
<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 517
agctucttgt ccagcuuuau 20
<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 518
agctucttgt ccagcuuuau 20
<210> 519
<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 519

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 520

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 520

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 521

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 521

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 522

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 522

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 523

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 523

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 524

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 524

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 525

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 525

agctucttgt ccagcuuuau 20

<210> 526

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 526

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 527

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 527

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 528

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 528

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 529

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 529

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 530

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 531

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 532

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 533

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 534

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 535

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 536

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

agcttcttgt ccagctuuau 20

<210> 538

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

gcactgagaa tactgucccu 20

<210> 539

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

cactgagaat actgtcccuu 20

<210> 540

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

actgagaata ctgtcccuuu 20

<210> 541

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541

ctgagaatac tgtcccuuuu 20

<210> 542

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542

tgagaatact gtcccuuuua 20

<210> 543

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 543

gagaatactg tccctuuuaa 20

<210> 544

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 544

agaatactgt cccttuuaag 20

<210> 545

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 545

gaatactgtc cctttuaagc 20

<210> 546

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 546

aatactgtcc cttttaagca 20

<210> 547

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 547

atactgtccc ttttaagcaa 20

<210> 548

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 548

tactgtccct tttaagcaac 20

<210> 549

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 549

actgtccctt ttaagcaacc 20

<210> 550

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 550

ctgtcccttt taagcaaccu 20

<210> 551

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 551

tgtccctttt aagcaaccua 20

<210> 552

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 552

gtccctttta agcaaccuac 20

<210> 553

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 553

tccctttaa gcaaccuaca 20

<210> 554

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

ccctttaag caaccuacag 20

<210> 555

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 555

cctttaagc aacctacagg 20

<210> 556

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 556

cttttaagca acctacaggg 20

<210> 557

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 557

ttttaagcaa cctacagggg 20

<210> 558

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 558

tttaagcaac ctacaggggc 20

<210> 559

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 559

ttaagcaacc tacaggggca 20

<210> 560

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 560

taagcaacct acaggggcag 20

<210> 561

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 561

aagcaaccta caggggcagc 20

<210> 562

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 562

agcaacctac aggggcagcc 20

<210> 563

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 563

gcaacctaca ggggcagccc 20

<210> 564

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 564

caacctacag gggcagcccu 20

<210> 565

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

aacctacagg ggcagcccug 20

<210> 566

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

acctacaggg gcagcccugg 20

<210> 567

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

agcttcttgt ccagcuuuau 20

<210> 568

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 568

gcacugagaa tactgtccct 20

<210> 569

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 569

cacugagaat actgtccctt 20

<210> 570

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 570

acugagaata ctgtcccttt 20

<210> 571

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 571

cugagaatac tgtccctttt 20

<210> 572

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 572

ugagaatact gtcccttta 20

<210> 573

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 573

gagaatactg tccctttaa 20

<210> 574

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 574

agaauactgt ccctttaag 20

<210> 575
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 575
gaauactgtc ccttttaagc 20
<210> 576
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 576
aauactgtcc cttttaagca 20
<210> 577
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 577
auacugtccc ttttaagcaa 20
<210> 578
<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 578

uacugtccct tttaagcaac 20

<210> 579

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 579

acugucccttt ttaagcaacc 20

<210> 580

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 580

cugucccttt taagcaacct 20

<210> 581

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 581

uguccctttt aagcaaccta 20

<210> 582

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 582

guccctttta agcaacctac 20

<210> 583

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 583

ucccutttaa gcaacctaca 20

<210> 584

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 584

cccuuttaag caacctacag 20

<210> 585

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 585

ccuuutaagc aacctacagg 20

<210> 586

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

cuuuuaagca acctacaggg 20

<210> 587

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 587

uuuuaagcaa cctacagggg 20

<210> 588

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 588

uuuaagcaac ctacaggggc 20

<210> 589

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 589

uuaagcaacc tacaggggca 20

<210> 590

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 590

uaagcaacct acaggggcag 20

<210> 591

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 591

aagcaaccta caggggcagc 20

<210> 592

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 592

agcaacctac aggggcagcc 20

<210> 593

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 593

gcaacctaca ggggcagccc 20

<210> 594

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 594

caacctacag gggcagccct 20

<210> 595

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 595

aaccuacagg ggcagccctg 20

<210> 596

<211>

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 596

accuacaggg gcagccctgg 20

<210> 597

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 597

cuuguccagc tttattggga 20

<210> 598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 598

agcuucttgt ccagctttat 20

<210> 599

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 599

auagcagctt cttgtccagc 20

<210> 600

<211> 6000

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6000)

<223> This sequence may encompass at least 30, 50, 100, 150,

200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, or 1000 "ggggcc"

repeats

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 60

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 180

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 240

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 300

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 360

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 420

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 480

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 540

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 660

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 720

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 780

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 840

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 900

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 960

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1020

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1080

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1140

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1200

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1260

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1320

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1380

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1440

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1500

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1560

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1620

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1680

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1740

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1800

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1860

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1920

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1980

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2040

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2100

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2160

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2220

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2280

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2340

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2400

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2460

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2520

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2580

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2640

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2700

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2760

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2820

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2880

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2940

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3000

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3060

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3180

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3240

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3300

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3360

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3420

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3480

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3540

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3660

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3720

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3780

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3840

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3900

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3960

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4020

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4080

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4140

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4200
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4260
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4320
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4380
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4440
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4500
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4560

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4620
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4680
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4740
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4800
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4860
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4920
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4980

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5040
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5100
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5160
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5220
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5280
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5340
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5400

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5460
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5520
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5580
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5640
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5700
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5760
ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5820

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5880

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5940

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 6000

<210> 601

<211> 3000

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3000)

<223> This sequence may encompass at least 30, 50, 100, 200, 300, 400, or 500 "ggggcc" repeats

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 601

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 60

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 180

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 240

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 300

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 360

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 420

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 480

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 540

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 660

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 720

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 780

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 840

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 900

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 960

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1020

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1080

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1140

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1200

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1260

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1320

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1380

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1440

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1500

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1560

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1620

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1680

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1740

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1800

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1860

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1920

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1980

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2040

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2100

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2160

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2220

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2280

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2340

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2400

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2460

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2520

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2580

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2640

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2700

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2760

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2820

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2880

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2940

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3000

<210> 602

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 602

agatgacgct tggtgtgtc 19

<210> 603

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 603

taaacccaca cctgctcttg 20

<210> 604

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 604

ctgctgcccg gttgcttctc ttt 23

<210> 605

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 605

ggtcagagaa atgagaggga aag 23

<210> 606

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 606

cgagtgggtg agtgagga 18

<210> 607

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 607

aaatgcgtcg agctctgagg agag 24

<210> 608

<211> 6000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6000)

<223> This sequence may encompass 100-1000 "ggggcc" repeating units

<400> 608

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 60

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 180

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 240

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 300

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 360

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 420

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 480

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 540

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 660

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 720

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 780

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 840

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 900

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 960

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1020

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1080

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1140

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1200

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1260

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1320

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1380

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1440

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1500

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1560

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1620

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1680

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1740

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1800

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1860

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1920

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 1980

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2040

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2100

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2160

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2220

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2280

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2340

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2400

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2460

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2520

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2580

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2640

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2700

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2760

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2820

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2880

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 2940

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3000

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3060

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3120

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3180

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3240

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3300

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3360

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3420

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3480

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3540

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3600

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3660

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3720

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3780

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3840

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3900

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 3960

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4020

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4080

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4140

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4200

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4260

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4320

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4380

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4440

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4500

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4560

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4620

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4680

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4740

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4800

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4860

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4920

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 4980

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5040

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5100

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5160

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5220

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5280

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5340

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5400

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5460

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5520

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5580

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5640

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5700

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5760

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5820

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5880

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 5940

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc 6000

<210> 609

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 609

tggcgagtgg 10

<210> 610

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 610

gtgagtgagg 10

<210> 611

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 611

ggccccggcc ccggcccc 18

<210> 612

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 612

ggggccgggg ccggggcc 18

<210> 613

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 613

gguggcgagu gggugaguga ggag 24