



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104069512 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201410340470. 2

(22) 申请日 2011. 04. 12

(30) 优先权数据

61/323, 145 2010. 04. 12 US

(62) 分案原申请数据

201180018781. 1 2011. 04. 12

(71) 申请人 私募蛋白质体公司

地址 美国科罗拉多州

申请人 大冢制药株式会社

(72) 发明人 D·J·施奈德 久美奈明彦 S·沃

D·雷尼考 长囊晃 小野俊秀

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 左路 林晓红

(51) Int. Cl.

A61K 48/00 (2006. 01)

A61P 17/04 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书37页

序列表135页 附图14页

(54) 发明名称

针对 β -NGF 的适体及其在治疗 β -NGF 介导的疾病和失调中的用途

(57) 摘要

本公开大体上涉及核酸的领域,更具体而言涉及能够结合 β -NGF 的适体;包含这种 β -NGF 适体的药物组合物;和制造并使用所述适体的方法。

1. 药物组合物,其包含结合 β -NGF 的适体或其药学上可接受的盐或其片段以及药学上可接受的载体或赋形剂,所述适体包含选自 SEQ. ID. NO:1、2、9-44 和 149 的序列。
2. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述适体抑制 β -NGF 的功能。
3. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述适体能够调节 β -NGF 与其一或多种细胞受体的结合。
4. 权利要求 3 的药物组合物,其中所述细胞受体选自 p75 或 TrkA。
5. 权利要求 4 的药物组合物,其中所述适体包含与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一具有至少大约 90% 相同性、至少大约 91% 相同性、至少大约 92% 相同性、至少大约 93% 相同性、至少大约 94% 相同性或至少大约 95% 相同性的序列。
6. 权利要求 1-5 任一项的药物组合物,所述组合物还包含稀释剂、抗微生物剂、结合剂、填充剂、润湿剂、悬浮剂、软化剂和乳化剂。
7. 权利要求 1-6 任一项的药物组合物,其中所述药物组合物是选自霜剂、洗剂、软膏、凝胶、浸渍敷料、气雾剂、含药粉末、含药粘合剂和泡沫的局部制剂。
8. 权利要求 1 至 7 中任一项的适体在生产药物中的用途。
9. 权利要求 8 的用途,其中所述药物是包含适体的用于治疗、预防或改善由 β -NGF 介导的疾病的药剂。
10. 权利要求 9 的用途,其中所述 β -NGF 介导的疾病或病症是这样的疾病或病症,其中在疾病进程中的某个阶段, β -NGF 活性可能直接或间接地导致瘙痒。
11. 权利要求 9 或 10 的用途,其中所述疾病或病症是皮炎或湿疹。
12. 权利要求 11 的用途,其中所述皮炎是异位性皮炎。

针对 β -NGF 的适体及其在治疗 β -NGF 介导的疾病和失调中的用途

[0001] 本申请为申请日为 2011 年 04 月 12 日、申请号为 201180018781.1、发明名称为“针对 β -NGF 的适体及其在治疗 β -NGF 介导的疾病和失调中的用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求美国临时申请序列号 61/323145(2010 年 4 月 12 日提交)的权益,其通过引用全部并入本文。

[0004] 于 2011 年 4 月 1 日创建的题为“Sequence_listing_ST25.txt”126 千字节大小的序列表通过引用全部并入本文。

发明领域

[0005] 本公开大体涉及核酸和更具体地涉及适体的领域,所述适体能够结合神经生长因子,更具体而言神经生长因子的 β 亚基 (“ β -NGF”),并用作针对预防、治疗或改善搔痒症、搔痒性病症和 / 或其他 β -NGF 已牵连其中的疾病或病症的治疗。本公开还涉及用于施用能够结合 β -NGF 的适体的材料和方法。

背景技术

[0006] 以下描述提供与本公开有关的信息概述,并且不是承认本文引用的任何所提供的信息或出版物对本公开是现有技术。

[0007] 严重的搔痒每天负面地影响数以百万计人的生活质量。严重的搔痒可能与多种健康状况有联系,包括搔痒性皮肤病,例如疥疮、湿疹、干皮症、牛皮癣、荨麻疹,以及系统性病症,包括慢性肝脏或肾脏疾病和淋巴瘤。类似地,疼痛是常见的现象,其为看医生的主要原因之一。疼痛可能与多种类型的损害或病症有联系,并且治疗急性疼痛失败可能导致慢性疼痛的问题以及免疫和代谢失调。除降低患有搔痒症和 / 或疼痛的个体的生活质量,在特别是与搔痒性皮肤病以及慢性疼痛失调有关的医疗预算上也有显著的影响。目前处理或治疗搔痒和 / 或疼痛的努力被广泛地认为是不能胜任的。

[0008] 神经生理学研究已确认痒途径与疼痛途径相比的区别。痒的感觉是由专门的 C 神经元感知和传递,其区别于加工疼痛感觉的伤害性感受器 (Schmelz, Neurosci. Biobehav. Rev. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.12.004, 2009)。专门的 C 神经元然后传递所述痒刺激至一类特化的背角神经元并投身至丘脑 (Stander and Schmelz, Eur. J. Pain10:473, 2006)。相信在周围神经末梢上没有特异的痒受体而痒感 C 神经元的特异性是基于其与痒途径在脊髓的连接。在脑活动模式中观察到痒与疼痛的差异,例如缺少可检测的来自痒感觉的丘脑和顶叶体感皮层的活动 (Yosipovitch 等人, Lancet361:690, 2003)。

[0009] 一般将疼痛分类为急性的或慢性的。急性疼痛通常是组织损伤的反应,其特征是短暂并随着最初损伤痊愈而解决。慢性疼痛是持续的并可能与创伤性事件没有明显的联

系。在疼痛的机械起源的基础上可以进一步将疼痛分类并包括伤害性的和非伤害性的。伤害性疼痛是由通过特异性刺激（损伤、炎症、化学制品等）所激活的特异性的受体（伤害性受体）所介导的。伤害性疼痛可以进一步划分为躯体的或内脏的。躯体疼痛发生在组织中，例如皮肤、肌肉、关节、骨骼或韧带。躯体疼痛是一般尖锐的和局部的。目前的治疗包括使用的阿片类和非甾体类抗炎症药物（NSAIDs）。内脏疼痛发生在内部器官中。它经常地是定位不明的疼痛并且通常使用阿片类治疗。

[0010] 非伤害性疼痛可以进一步分解成神经性的或交感神经性的。神经性疼痛可能在周围或中枢神经系统中出现。神经性疼痛可能与退行性病症、炎症或感染性疾病有联系。这类疼痛导致过敏（痛觉过敏）并经常被描述为刺痛或灼痛。治疗可选方案包括 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）拮抗剂、抗心律不齐药、抗惊厥药或抗抑郁药。神经性疼痛经常对常规的止痛药是耐受的。交感神经疼痛出现在交感神经系统以及周围和中枢神经系统并且通常与某种类型的损伤有联系。损伤的位置可能表现出增长的过敏感和异常的温度。治疗通常涉及包括交感神经阻断、血管舒张、抗惊厥药、抗心律不齐药和抗抑郁药的多药物方案。

[0011] 不推荐用阿片类止痛药的常规和长期的治疗，因为考虑到潜在的成瘾性、副作用、耐受性和对阿片类的依赖性。阿片类的副作用包括恶心、呕吐、便秘、呼吸抑制等。对许多目前以帮助进行适当的疼痛控制的治疗，存在缺乏效力、严重的副作用和给药方法不力。这些问题支持需要更好的疼痛控制疗法。

[0012] 虽然痒和疼痛是明显地有区别的感觉，但在痒和疼痛之间有重要的相互作用。众所周知可以通过刮擦引起的疼痛的感觉减少痒。然而，通过作用以降低疼痛的感觉的止痛药（如阿片类）实际上可以增强痒的感觉。因此，一些针对疼痛的治疗可以加剧痒的症状，这进一步支持对更好的有治疗痒和疼痛的潜力的治疗的需要。

[0013] 神经生长因子（NGF）是神经营养性细胞因子或神经营养因子家族中的一员。神经营养因子通过控制细胞的存活、分化和凋亡在周围和中枢神经系统的发育和维持中发挥关键作用。除了这些神经系统的功能，NGF 也已显示出增加组胺的释放、肥大细胞的产生和 B 淋巴细胞的生长和分化。NGF 也已显示出调节某些脂质介质的嗜碱性生产。嗜中性粒细胞的凋亡也可以被 NGF 所抑制。所有这些因素暗示 NGF 在免疫系统中以及神经系统中的作用。

[0014] NGF β 链（ β -NGF）单独地负责 NGF 的神经生长刺激活性。在细胞中， β -NGF 以二聚体存在并与神经元和非神经元细胞中的两类细胞表面受体结合。该蛋白质的三级结构基于三个胱氨酸二硫化物和两个反向平行的 β -链。人、小鼠和大鼠该蛋白的氨基酸的同源性是大约 90%。像所有的神经营养因子， β -NGF 以 nM 的亲和力来结合 p75 细胞受体。 β -NGF 也以 nM 的亲和力来结合一种酪氨酸激酶受体（Trk），具体来说结合 TrkA。与 p75 受体的反应可以诱导细胞死亡而与 TrkA 结合促进细胞存活。 β -NGF 结合 TrkA 导致该受体和细胞内部的蛋白质的磷酸化。 β -NGF 通过受体介导的内吞被内化。在广泛的非神经组织中发现 Trk 受体。

[0015] 从皮肤中的角质形成细胞所释放的神经生长因子（NGF）是主要递质之一，所述递质通过（也包括其他）促进神经纤维发芽来增加皮肤的神经密度并影响形态（Schmelz, Neurosci. Biobehav. Rev. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.12.004, 2009）。已发现有慢性瘙痒的患者表现出增加的皮内神经纤维密度。另外，已发现 NGF 通过（在其他事项中）触发 NGF 受体酪氨酸激酶 TrkA 来增加周围神经元的灵敏度（Stander and

Schmelz, Eur. J. Pain10:473, 2006)。

[0016] 可能由瘙痒和疼痛引起症状的异位性病症中所测量的高浓度的 NGF 中表现出 NGF 在介导瘙痒以及疼痛中的重要性。有异位性皮炎的患者具有极大地提高的 NGF 的血清水平,其与所述病症的严重性正相关。有接触性皮炎的患者具有更高的局部 NGF 浓度而有结节性痒疹的患者也表现出更高的 NGF 水平和 TrkA 活动水平 (Schmelz, Neurosci. Biobehav. Rev. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.12.004, 2009)。

[0017] 通过腹腔内注射系统性施用抗 NGF 抗体在针对异位性皮炎的小鼠模型的的症状上的效果已有研究,并且结果“暗示抗 NGF 抗体阻断 NGF 对周围神经系统上的作用并抑制表皮神经支配、皮炎和抓挠行为”(Takano 等人, J. Pharmacol Sci99:277:284, 2005)。然而,该研究发现抗 -NGF 抗体没有改变血清 NGF 水平,没有减少所测试的皮肤区域中的 NGF 浓度,并且没有完全地抑制抓挠行为。因此,仍然存在更完全地减少或消除与异位性皮炎有关联的瘙痒的需要。

[0018] 不断增长的证据表明 NGF 作为某些疼痛状态的递质起作用。已显示抗 NGF 抗体可以产生持续的热和化学止痛效果,以及阻断由角叉菜胶 (carrageenan) 诱导的炎症所发展的痛觉过敏 (McMahon 等人, Nat. Med. 1:774, 1995)。针对阻断 NGF 生物活性的小分子 NGF 受体拮抗剂的研究已表明在神经性和炎症性疼痛上的止痛效果 (Owolabi 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 289:1271, 1999)。在 Owolabi 等人的研究中,小分子 NGF 活性抑制剂的止痛效果可能小于吗啡的效果,其取决于施用的途径。由于阿片类(例如吗啡)具有很多不需要的副作用,仍然有需要提供在由 NGF 介导的多种疼痛状态中的止痛,其允许在有效施用中的灵活性。

[0019] 概述

[0020] 本公开提供与神经生长因子的 β 亚基结合的多种适体(在本文中单独地称为“ β -NGF 适体”)和使用这种 β -NGF 适体来治疗 β -NGF 介导的疾病和失调(包括疼痛和瘙痒和搔痒性病症的治疗)的方法。包括药物组合物或制剂,其包含 β -NGF 适体或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。

[0021] 可以任何适合的药学上可接受的剂量形式制备本公开的组合物。本文所描述的制剂和剂量,旨在治疗各种病症(例如疼痛和瘙痒和搔痒病症)中最大化临床的效力,而同时减少或最小化不良副作用。

[0022] 本公开还提供用于预防、治疗或改善由 β -NGF 所介导的疾病或病症的方法,所述方法包括给脊椎动物,具体地哺乳动物,更具体地人类施用 β -NGF 适体或所述 β -NGF 适体的药物组合物。具体而言,本公开提供用于治疗、预防或改善疼痛和瘙痒和搔痒性病症的方法。在某些方面,所述 β -NGF 介导的疾病或病症是这样的疾病或病症,其中在疾病某个阶段, β -NGF 活性可能直接或间接地导致瘙痒。在一些实施方案中,所要治疗、防止或改善的疾病或病症是皮炎或湿疹。在其它实施方案中,所要治疗、防止或改善的疾病或病症是异位性皮炎。

[0023] 在一个实施方案中,通过施用 β -NGF 适体使所述适体暴露至 β -NGF 并能够结合 β -NGF(不论用于被治疗的患者的递送所述适体的方式)可以实现治疗效果(例如治疗、预防或改善疼痛和瘙痒和搔痒性病症)。在一个相关的实施方案中,通过施用所述 β -NGF 适体使其暴露于 β -NGF 并结合 β -NGF,从而阻止或减少 β -NGF 与一或多种其不同细胞受体

的结合可以实现治疗效果。在一个实施方案中,所述细胞受体是 p75。在另一实施方案中,所述细胞受体是 Trk 受体。在又一实施方案中,所述细胞受体是 TrkA。在又一实施方案中,所述 β -NGF 适体阻止或减少所述 β -NGF 受体和其它内部的细胞蛋白质的磷酸化水平。

[0024] 所提供的方法包括与一或多种次级活性剂联合施用 β -NGF 适体。这种施用可以是连续的或以组合组合物。

[0025] 在另一方面,本公开提供体外诊断方法,其包括将 β -NGF 适体与疑似包含 β -NGF 的样品接触。在另一方面,本公开提供体内诊断方法,其包括提供适当地标记的 β -NGF 适体,注射所述适体至疑似具有 β -NGF 介导的疾病或病症的个体中,并出于诊断或评估所述个体的健康状况的目的而检测所述标记的适体。将会按照所要使用的成像方式选择所使用的标记。

[0026] 附图简述

[0027] 图 1 展示针对适体 2426-66 (■) (SEQ ID NO:1) 与随机文库 (○) 相比的结合曲线。

[0028] 图 2A 和 2B 表示对适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 使用 454 测序鉴定的适体共有序列。

[0029] 图 3 展示针对 β -NGF 适体的二聚化策略 #1。

[0030] 图 4 展示针对 β -NGF 适体的二聚化策略 #2。

[0031] 图 5 图形化地展示多种适体抑制人 β -NGF 诱导的 PC12 细胞分化的能力,在实施例 4 中所描述的神经突生长测定中测试。

[0032] 图 6 图形化地展示 β -NGF 介导的神经突生长的抑制,其作为适体 2426-66 (■) (SEQ ID NO:1) 与其截短变体 2426-66-50 (○) (SEQ ID NO:2) 的适体浓度的函数,如实施例 4 所描述测量。

[0033] 图 7 图形化地展示通过适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 和截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 和 2426-66-53 (SEQ ID NO:43) 的对人 β -NGF、小鼠 β -NGF 和大鼠 β -NGF 介导的神经突生长的抑制。所有三种适体与对人 β -NGF 几乎一样有效地抑制了小鼠 β -NGF,并以更小的程度抑制了大鼠 β -NGF。

[0034] 图 8 图形化地展示使用适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 和截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 和 2426-66-3 (SEQ ID NO:5) 的 TrkA 磷酸化测定的结果。

[0035] 图 9 图形化地展示使用小鼠和大鼠 (rate) β -NGF 针对适体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 的 TrkA 磷酸化测定。

[0036] 图 10 表示用于制备本文所描述的适体的 C-5 嘧啶修饰。

[0037] 图 11 图形化地展示在用适体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) (●) 治疗的患病小鼠中四个星期内抓挠频率的减少,但在未处理小鼠 (■) 或用亲水性软膏 (HO) 处理的小鼠 (▲) 中没有减少,如实施例 5 中所描述的。在适体治疗与未治疗 (*) 之间或适体治疗与 HO 治疗 (#) 之间观察到统计上显著的差异 ($p < 0.05$),其由 t 检验确定。

[0038] 图 12 图形化地展示在用适体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) (●) 治疗的患病小鼠中四个星期内临床皮肤病症的减少,但在未处理小鼠 (■) 或用亲水性软膏 (HO) 处理的小鼠 (▲) 中没有减少,如实施例 5 中所描述的。在适体治疗与未治疗 (*) 之间或适体治疗与 HO 治疗 (#) 之间观察到统计上显著的差异 ($p < 0.05$),其由 t 检验确定。

[0039] 发明详述

[0040] 现在将会详细描述本发明的代表性实施方案。虽然会结合所列举的实施方案来描述本发明,但会理解本发明并非旨在限于这些实施方案。相反地,本发明旨在涵盖如权利要求所限定的可以包括在本发明的范围内的所有替代物、修改和等同物。

[0041] 本领域技术人员会承认许多类似或等同于本文所描述的方法和材料,其可以在本发明的实施中使用并且在本发明的领域内。本发明不以任何方式限于所描述的方法和材料。

[0042] 除非另有定义,本文中所用的技术和科学术语具有由本发明所属领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然在本发明的实施或测试中可以使用类似或等同于本文中所述的任何方法、设备和材料,现在描述优选的方法、设备和材料。

[0043] 本公开中引用的所有出版物、出版的专利文献和专利申请是本公开所属的领域的技术水平的指示。本文所引用的所有出版物、出版的专利文献和专利申请以相同程度来通过引用并入本文,正如每个单个出版物、公开的专利文件或专利申请被具体地和单个地以通过引用并入。

[0044] 如在本公开(包括附加权利要求)中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数引用,除非所述内容明确另有指定,并与“至少一”和“一或多”可交换地使用。因此,对“一个适体”的引用包括适体的混合物等。

[0045] 如本文中所述的,术语“大约”代表数字数值的不显著的修改或改变,以致所述数字数值相关的项的基本功能是不变的。

[0046] 当在本文中使用时术语“每个”来指复数的项时,旨在指所述项的至少两个。不需要要求组成复数的所有项满足关联的额外限制。

[0047] 如本文中所述的,术语“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“含有(contains)”、“含有(containing)”及其任何变体旨在涵盖非独占性的包含物,例如包含、包括或含有一种元素或一列表的元素的过程、方法、加工产品或物质的组合物不仅包括那些元素还可能包括没有明确地列出的或该过程、方法、加工产品或物质的组合物的固有的其它元素。

[0048] 如本文中所述的,术语“核苷酸”是指核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸,或其修饰的形式及其类似物。核苷酸包括种类,其包括嘌呤(例如,腺嘌呤、次黄嘌呤、鸟嘌呤和它们的衍生物和类似物)以及嘧啶(例如,胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶和它们的衍生物和类似物)。

[0049] 如本文中所述的,互换地使用“核酸”、“寡核苷酸”和“多核苷酸”来指核苷酸的聚合物,并包括DNA、RNA、DNA/RNA杂交体和这些种类的核酸、寡核苷酸和多核苷酸的修饰,其中包括在所述核苷酸单位的任何位置上附加各种实体或部分。术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸”包括双或单链分子以及三螺旋分子。核酸、寡核苷酸和多核苷酸是比术语适体更宽的术语,因此术语核酸、寡核苷酸和多核苷酸包括是适体的核苷酸的聚合物但术语核酸、寡核苷酸和多核苷酸不限于适体。

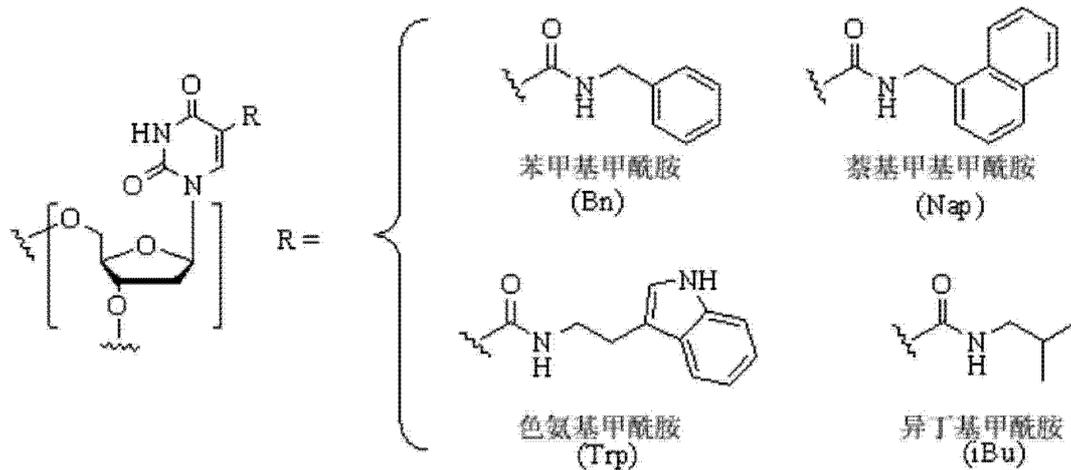
[0050] 如本文中所述的,当指寡核苷酸时使用术语“修饰”、“修饰的”、“修饰”意为所述寡核苷酸的四种组成核苷酸碱基(即A、G、T/U和C)的至少一种是天然存在的核苷酸的类似物或酯。在一些实施方案中,所述修饰的核苷酸赋予寡核苷酸核酸酶抗性。具有在C-5位的取代的嘧啶是修饰的核苷酸的实例。修饰可以包括主链修饰、甲基化、罕有的碱基配对的

组合,例如异碱基异胞苷和异胍等。修饰也可以包括 3' 和 5' 的修饰,如加帽。其他修饰可以包括用类似物取代一或多种天然存在的核苷酸,核苷酸间的修饰,例如具有不带电荷的键(例如甲基膦酸盐、磷酸三酯、磷酸胺盐(phosphoamidates)、氨基甲酸盐等)的核苷酸间修饰和具有带电荷的键(例如硫代膦酸盐、二硫代膦酸盐等)的核苷酸间修饰,有嵌入剂(例如吡啶、补骨脂素(psoralen)等)的核苷酸间修饰,含有螯合剂(例如金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)的核苷酸间修饰,含有烷化剂的核苷酸间修饰和有修饰的键(例如阿尔法异头核酸等)的核苷酸间修饰。另外,通常存在于核苷酸的糖上的任何羟基可以由膦酸基或磷酸基来取代;由标准的保护基团来保护;或被活化来制备额外的与其它核苷酸或固体支持物的连接。可以用胺、大约 1 至大约 20 个碳原子的有机加帽基团部分、在一个实施方案中的大约 10 至大约 80kDa 的聚乙二醇(PEG)聚合物、在另一实施方案中的大约 20 至大约 60kDa 的 PEG 聚合物、或者其它的亲水性或疏水性的生物的或合成的聚合物来磷酸化或取代所述 5' 和 3' 末端的 OH 基。在一个实施方案中,修饰是嘧啶的 C-5 位的修饰。通过直接在 C-5 位的酰胺键或其他类型的键可以产生这些修饰。

[0051] 多核苷酸还可以含有本领域通常所知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括 2'-O-甲基-, 2'-O-烯丙基-, 2'-氟-或 2'-叠氮基-核糖,碳环糖类似物, α -异头糖,差向异构糖如阿拉伯糖、木糖或来苏糖,吡喃糖,呋喃糖,景天庚醛糖,无环类似物和脱碱基核苷类似物如甲基核糖苷。如上所述,通过可选的连接基团可以替代一或多个磷酸二酯键。这些可选的连接基团包括其中磷酸被 P(O)S(“硫代”)、P(S)S(“二硫代”)、(O)NR₂(“酰胺”)、P(O)R、P(O)(O)OR'、CO 或 CH₂(“formacetal”)替换的实施方案,其中每个 R 或 R' 独立地是 H 或任选地含有醚(-O-)键、芳基、链烯基、环烷基、环烯基或芳烷基的取代的或未取代的烷基(1-20C)。并非所有的多核苷酸中的键都需要是相同的。糖、嘌呤和嘧啶的类似物形式的取代在设计终产物中可以是有益的,例如像多酰胺主链的可选主链结构也可以是有利的。

[0052] 如本文中所述的,术语“C-5 修饰的嘧啶”是指有 C-5 位上的修饰的嘧啶,所述修饰包括但不限于图 10 中所示的那些部分。C-5 修饰的嘧啶的实例包括美国专利号 5719273 和 5945527 以及美国临时申请序列号 61/264545(2009 年 11 月 25 日提交,题为“核酸酶抗性寡核苷酸”)中所描述的那些。C-5 修饰的实例包括 C-5 位上的脱氧尿嘧啶由取代基所取代,所述取代基独立地选自:苯甲基甲酰胺(或者苯甲基氨基羰基)(Bn)、萘基甲基甲酰胺(或者萘基甲基氨基羰基)(NAP)、色氨基甲酰胺(或者色氨基羰基)(Trp)和异丁基甲酰胺(或者异丁基氨基羰基)(IBU),如紧接着下面所示。

[0053]



[0054] C-5 修饰的嘧啶的化学修饰也可以与 2'-位糖的修饰、在环外胺上的修饰和 4- 硫尿嘧啶的取代等单独地或以任何组合地结合。

[0055] 代表性 C-5 修饰的嘧啶包括：5-(N- 苯甲基甲酰胺)-2'- 脱氧尿嘧啶 (BndU)、5-(N- 苯甲基甲酰胺)-2'-0- 甲基尿嘧啶、5-(N- 苯甲基甲酰胺)-2'- 氟尿嘧啶、5-(N- 异丁基甲酰胺)-2'- 脱氧尿嘧啶 (iBudU)、5-(N- 异丁基甲酰胺)-2'-0- 甲基尿嘧啶、5-(N- 异丁基甲酰胺)-2'- 氟尿嘧啶、5-(N- 色氨基甲酰胺)-2'- 脱氧尿嘧啶 (TrpdU)、5-(N- 色氨基甲酰胺)-2'-0- 甲基尿嘧啶、5-(N- 色氨基甲酰胺)-2'- 氟尿嘧啶、5-(N-[1-(3- 三甲基铵) 丙基] 甲酰胺)-2'- 氯化脱氧尿嘧啶、5-(N- 萘基甲基甲酰胺)-2'- 脱氧尿嘧啶 (NapdU)、5-(N- 萘基甲基甲酰胺)-2'-0- 甲基尿嘧啶、5-(N- 萘基甲基甲酰胺)-2'- 氟尿嘧啶或 5-(N-[1-(2, 3- 二羟基丙基)] 甲酰胺)-2'- 脱氧尿嘧啶。

[0056] 如果存在，可以在聚合物的组装之前或之后给予对所述核苷酸结构的修饰。可通过非核苷酸的组分中断核苷酸的序列。可以在多聚化后进一步修饰多核苷酸，例如通过用标记组分缀合。

[0057] 如本文中所述的，当术语“至少一种嘧啶”是指核酸的修饰时，是指所述核酸中的一个、几个或全部嘧啶，表明核酸中的任意或所有出现的任意或所有的 C、T 或 U 可以修饰或不修饰。

[0058] 如本文中所述的，互换地使用“核酸配体”、“适体”和“克隆”来指具有所需的对靶分子的作用的非天然存在的核酸。所需的作用包括但不限于与所述靶结合、催化改变所述靶、以修饰或改变所述靶或所述靶的功能性活性的方式与靶反应、共价地连接所述靶（如在自杀抑制剂中）和促进所述靶与其他分子间的反应。在一个实施方案中，所述作用是针对靶分子的特异性结合亲和力，这样的靶分子是三维化学结构而不是多核苷酸，其通过不依赖于 Watson/Crick 碱基配对或三重螺旋形成的机制来结合所述核酸配位体，其中所述适体不是具有被所述靶分子结合的已知生理功能的核酸。对给定靶的适体包括从核酸的候选物混合物中鉴定的核酸，其中所述适体是所述靶的配体，所述鉴定的方法包括：(a) 使所述候选物混合物与所述靶接触，其中相对于所述候选物混合物中其他核酸具有增加的对所述靶的亲合力的核酸可以从所述候选物混合物的剩余物中区分出；(b) 从所述候选物混合物的剩余物中区分所述增加亲和力的核酸；和 (c) 扩增所述增加亲和力的核酸以获得配体富集的核酸混合物，从而鉴定所述靶分子的适体。人们认识到亲和相互作用是程度的问题，然而在本上下文中，适体针对其靶的“特异性结合亲和力”是指所述适体通常以比其结合至

混合物或样品中其他的非靶组分高得多的程度的亲和力来结合至其靶。“适体 (aptamer)”或“核酸配体”是具有特定核苷酸序列的一种或一类核酸分子的一组拷贝。适体可以包括任何适合数目的核苷酸。“适体 (aptamers)”是指多于一组这样的分子。不同的适体可以具有相同或不同数目的核苷酸。适体可以是 DNA 或 RNA 并可以是单链的、双链的或含有双链或三链区域。

[0059] 如本文中所述的，“蛋白质”与“肽”、“多肽”或“肽片段”同义地使用。“纯化的”多肽、蛋白质、肽或肽片段基本上没有来自从中获得所述氨基酸序列的细胞、组织或无细胞来源的细胞材料或其它污染蛋白质，或当进行化学合成时基本上没有化学前体或其他化学品。

[0060] 如本文中所述的，“调节”是指改变（通过增加或减少）肽或多肽的水平，或改变（通过增加或减少）肽或多肽的稳定性或活性。术语“抑制”是指降低肽或多肽的水平或降低肽或多肽的稳定性或活性。如本文所述，所调节或抑制的蛋白是 β -NGF。

[0061] 如本文中所述的，术语“生物活性”表示对一或多种细胞或细胞外的过程的作用（例如通过结合、信号传递等），其可以影响生理或病理过程。

[0062] 如本文中所述的，术语“神经生长因子”、“NGF”和“ β -NGF”是指神经生长因子的 β 亚基及其保留至少部分 NGF 活性的变体。如本文中所述，NGF 包括所有哺乳动物物种的 NGF 天然序列，所述哺乳动物物种包括人、犬科动物、猫科动物、鼠科动物、马科动物、灵长目动物和牛科动物。

[0063] 如本文中所述的，“NGF 受体”是指由 NGF 结合和活化的多肽。NGF 受体包括任何哺乳动物物种的 TrkA 受体和 p75 受体，所述哺乳动物物种包括但不限于人、犬科动物、猫科动物、鼠科动物、灵长目动物、马科动物和牛科动物。

[0064] “ β -NGF 适体”是能够结合 β -NGF 并修饰 β -NGF 活性的适体。如本文中所述，“ β -NGF 适体”是指能够结合 β -NGF 和 / 或抑制 β -NGF 的生物活性和 / 或由 NGF 信号介导的下游通路的适体。

[0065] 如本文中所述的，“由 β -NGF 介导的疾病或医学病症”是指在疾病过程中某个阶段上 β -NGF 活性可能直接或间接地导致疼痛或瘙痒的疾病或医学病症，其包括表 7 中所列的任何的疾病或医学病症。因此，使用 β -NGF 适体的治疗抑制由于在疾病或医学病症中的 β -NGF 活性而存在的疼痛或瘙痒。针对 β -NGF 的适体还可以阻断 β -NGF 结合其一或多种受体。

[0066] 如本文中所述，“疼痛”是指急性疼痛、慢性疼痛、伤害性疼痛、内脏疼痛、躯体疼痛、非伤害性疼痛、神经性疼痛、交感神经性疼痛或与 β -NGF 介导的炎症过程有关的疼痛。

[0067] 术语“瘙痒”是指痒，其范围可以从对痒痛的温和的感觉至强烈的感觉。瘙痒可能伴随原发性皮肤疾病也可能是系统性疾病的症状—有时是唯一的症状。其中瘙痒可以是最严重的皮肤疾病包括疥疮、虱病、昆虫叮咬、皮肤干燥症、荨麻疹、异位性皮炎、接触性皮炎、扁平苔藓、痱子和疱疹样皮炎。瘙痒的系统性原因包括慢性肝脏、肾脏疾病和淋巴瘤。

[0068] 术语“皮肤失调”和“皮肤疾病”是指影响或涉及皮肤的任何疾病或病症，其包括皮肤病症，例如异位性皮炎、鱼鳞癣、皮肤干燥症、脂溢性皮炎、过敏性接触性皮炎、秃头症、天疱疮、疱疹样皮炎、牛皮癣、念珠菌病、痤疮，脚癣、尿布疹、胎赋、湿疹、钩虫和皮肤损伤（来自例如创伤、烧伤和便与尿失禁）。

[0069] 如本文中所述的,术语“药学上可接受的”是指被联邦或州政府或美国药典或其他普遍公认的药典中所列的管理机构批准在动物中和更具体而言在人中使用。术语“载体”是指用来施用所述治疗的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体 (vehicle),并包括但不限于无菌液体如水和油。

[0070] β -NGF 适体的“药学上可接受的盐”或“盐”是公开的化合物,其含有离子键并通常通过将所述公开的化合物与酸或碱反应来产生,适合于给个体施用。药学上可接受的盐可包括但不限于酸加成盐,包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢硫酸盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、芳基烷基磺酸盐、醋酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐和酒石酸盐;碱金属阳离子如 Li、Na、K,碱土金属盐如 Mg 或 Ca,或有机胺盐。

[0071] “药物组合物”是包含适于给个体施用的形式的 β -NGF 适体的制剂。通常将药物组合物配制为与其拟定的施用途径兼容。施用途径的实例包括但不限于口服和肠道外使用,例如静脉内、皮内、皮下、吸入、局部、经皮、经粘膜和直肠施用。

[0072] 如本文中所述的,术语“治疗有效量”通常是指改善本文中所描述的所要预防、减少或治疗的失调或病症的至少一种症状所必要的量。当短语“治疗有效量”涉及本公开的 β -NGF 适体时,是指提供特定药理学反应的所述适体的剂量,为此在显著数目的需要这种治疗的个体中施用所述适体。强调的是在特定实例中施用至特定个体的适体的治疗有效量在治疗本文所描述的病症/疾病中不会总是有效,即使本领域技术人员认为该剂量是治疗有效量。

[0073] SELEX 方法

[0074] 在本文中术语“SELEX”和“SELEX 方法”通常可互换地使用来指以下的组合:(1) 选择以期望的方式与靶分子相互作用的核酸(例如以高亲和力与蛋白质结合)和(2) 扩增所选择的核酸。可以使用 SELEX 方法鉴定对特定靶分子或生物标志物具有高亲和力的适体。

[0075] SELEX 通常包括制备核酸的候选物混合物、使所述候选物混合物结合至所期望的靶分子以形成亲和复合物、将未结合的候选核酸和所述亲和复合物分开、从所述亲和复合物分开和分离所述核酸、纯化所述核酸和鉴定特定的适体序列。该过程可以包括多轮以进一步精炼所选择的适体的亲和力。所述方法可以包括在方法中的一或多个点上的扩增步骤。参见,例如美国专利号 5475096,题为“核酸配体”。可以使用所述 SELEX 方法来产生共价地结合其靶的适体以及非共价地结合其靶的适体。参见,例如美国专利号 5705337,题为“通过指数富集的核酸配体的系统性进化:CHEMI-SELEX”。

[0076] 可以使用所述 SELEX 方法来鉴定含有修饰的核苷酸的高亲和力的适体,其在所述适体上赋予提高的特性,例如提高的体内稳定性或提高的输送特性。这样修饰的实例包括在核糖和/或磷酸和/或碱基位置的化学取代。含有修饰的核苷酸的 SELEX 方法鉴定的适体在美国专利号 5660985,题为“含有修饰的核苷酸的高亲和力核酸配体”中有所描述,其描述含有在嘧啶的 5'-和 2'-位上被化学修饰的核苷酸衍生物的寡核苷酸。同上,美国专利号 5580737 描述含有一或多种用 2'-氨基(2'-NH₂)、2'-氟(2'-F)和/或 2'-O-甲基(2'-OMe)修饰的核苷酸的高度特异性的适体。另见,美国专利申请公开号 20090098549,题为“SELEX 和 PHOTOSELEX”,其描述具有扩大的物理和化学特性的核酸文库及其在 SELEX 和 photoSELEX 中的使用。

[0077] 美国临时申请序列号 61/264545(2009 年 11 月 25 日提交),题为“核酸酶抗性寡

核苷酸”，描述用于生产有提高的核酸酶抗性的寡核苷酸的方法。所述核酸酶抗性寡核苷酸包括至少一个选自图 10 中所提及的在 C-5 位修饰的嘧啶。在各种实施方案中，所述修饰包括 C-5 位上的脱氧尿嘧啶的取代，其取代基独立地选自：如以上所示的苯甲基甲酰胺 (Bn)、萘甲基甲酰胺 (Nap)、色氨基甲酰胺 (Trp) 和异丁基甲酰胺。

[0078] 也可以使用 SELEX 来鉴定具有理想的解离速率 (off-rate) 特性的适体。见美国专利公开号 20090004667，题为“用于产生有提高解离速率的适体的方法”，其描述用于产生可以结合至靶分子的适体的改进的 SELEX 方法。已描述产生具有更低的从其各自靶分子解离的速率的适体和光适体的方法。该方法涉及将所述候选物混合物与靶分子接触，使得核酸-靶复合物的形成发生，并进行缓慢解离速率的富集过程，其中具有快的解离速率的核酸-靶复合物解离并且不重新形成而具有慢的解离速率的复合物保持完整。此外，该方法包括在候选核酸混合物的生产中使用修饰的核苷酸以产生有增强的解离速率表现的适体（见美国专利公开号 20090098549，题为“SELEX 和 PhotoSELEX”）。

[0079] “靶”或“靶分子”或“靶”在本文中是指核酸可以期望的方式作用的任何化合物。靶分子可以是蛋白质、肽、核酸、碳水化合物、脂质、多糖、糖蛋白、激素、受体、抗原、抗体、病毒、病原体、毒性物质、底物、代谢物、过渡态类似物、辅助因子、抑制剂、药物、染料、养料、生长因子、细胞、组织、任何上述的任何部分或片段等，没有限制。实际上，任何化学或生物效应物可以是适合的靶。任何大小的分子可以作为靶。也可以特定的方式修饰靶来增强所述靶和核酸间相互作用的可能性或强度。靶也可以包括特定化合物或分子的任何小的改变，例如在蛋白质的情况下，例如在氨基酸序列、硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其他操纵或修饰（例如用标记组分缀合）中的小的改变，其基本上不改变所述分子的性质。“靶分子 (target molecule)”或“靶 (target)”是能够结合适体的一种或一类分子或多分子结构的一组拷贝。“靶分子 (target molecules)”或“靶 (targets)”是指多于一组这样的分子。其中所述靶是肽的 SELEX 方法的实施方案在美国专利号 6376190，题为“不用纯化蛋白质的修改的 SELEX 方法”中有所描述。在本文的情况中，所述靶是 β -NGF。

[0080] 适体

[0081] 使用用于鉴定具有如实施例 1 中所述的慢解离速率的适体的改进的 SELEX 方法鉴定本公开的适体，其描述用于选择和产生针对 β -NGF 的 DNA 适体的代表性方法。在所述选择方法中使用的 β -NGF 形式是重组人蛋白并分离为具有 13.2kD 分子量的蛋白单体形式。在溶液中所述单体形成二聚体。使用该方法，鉴定了定名为适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 的针对 β -NGF 的 DNA 适体。

[0082] 使用适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 进行研究以鉴定保持针对 β -NGF 的强亲和力所需的最小序列长度，如实施例 2 中所描述。最小化序列长度允许化学方法中更加可重复的适体合成并潜在地有助于通过皮肤的吸收以及有助于并入药剂中。该截短研究导致鉴定具有许多对 β -NGF 也是强烈 (avid) 的结合物的截短序列 (Kd 值高达约 30nM) 的适体。这些序列包括 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 (表 3 和表 4)。在特定的适体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2, 表 4) 中，鉴定了具有 1.4nM 的 K_d 的针对 β -NGF 的 28-聚体。

[0083] 对从中选择出 2426-66 (SEQ ID NO:1) 的序列池进行额外的测序研究。所用的测序方法是 454 测序。这是使用平行焦磷酸测序的大规模、高通量的方法。该方法提供无偏差的样品制备和非常准确的序列分析。在该方法中，在链霉亲和素珠上捕获生物素化的 DNA

片段然后通过 PCR 扩增。从所述珠释放非生物素化的链并用其作为单链模板 DNA 文库。然后通过 PCR 扩增该文库。然后,每个珠含有所述 DNA 片段的扩增的克隆拷贝。然后在酶测序方法中使用该珠的文库。使用该测序数据来鉴定针对 β -NGF 适体的共有序列。另外,实施例 3 中所描述的核苷酸取代研究导致发现在所述共有序列中九个 BndU 位置的七个对 β -NGF 结合是需要的,但两个 BndU 位置可以用 dT 替代而不损失结合活性。图 2A 中显示所述共有序列,以及在相对于所述 2426-66 (SEQ ID NO:1) 适体的各个位置上的核苷酸频率的图示。如图 2A 中所示,所述共有序列是:

[0084] BAZGRGGRSZWGGGGZZWADCCGZZRZG (SEQ ID NO:45)

[0085] 其中

[0086] B 选自除 A 以外的任何核苷酸;

[0087] R 独立地选自 A 或 G;

[0088] S 选自 C 或 G;

[0089] W 独立地选自 Z 或 T;

[0090] D 选自除 C 以外的任何核苷酸;和

[0091] Z 独立地选自修饰的核苷酸,特别是修饰的嘧啶。

[0092] 一个方面,B 选自 C、G 或 Z;D 选自 A、G 或 Z 而 R、S、W 和 Z 如上所定义。

[0093] 另一方面,所述共有序列是:

[0094] BAZGRGGRSZZGGGGZZADCCGZZRZG (SEQ ID NO:3)

[0095] 其中 B、R、S、D 和 Z 如上所定义。

[0096] 在一些实施方案中,Z 是修饰的尿嘧啶。在其他实施方案中,Z 是如上所定义的 C-5 修饰的嘧啶。在另外的其他实施方案中,Z 是 C-5 修饰的嘧啶,其独立地选自 5-(N-苯甲基甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶 (BndU)、5-(N-苯甲基甲酰胺)-2'-O-甲基尿嘧啶、5-(N-苯甲基甲酰胺)-2'-氟尿嘧啶、5-(N-异丁基甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶 (iBudU)、5-(N-异丁基甲酰胺)-2'-O-甲基尿嘧啶、5-(N-异丁基甲酰胺)-2'-氟尿嘧啶、5-(N-色氨基甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶 (TrpdU)、5-(N-色氨基甲酰胺)-2'-O-甲基尿嘧啶、5-(N-色氨基甲酰胺)-2'-氟尿嘧啶、5-(N-[1-(3-三甲基铵)丙基]甲酰胺)-2'-氯化脱氧尿嘧啶、5-(N-萘基甲基甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶 (NapdU)、5-(N-萘基甲基甲酰胺)-2'-O-甲基尿嘧啶、5-(N-萘基甲基甲酰胺)-2'-氟尿嘧啶和 5-(N-[1-(2,3-二羟丙基)]甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶。在其它实施方案中,Z 是 5-(N-苯甲基甲酰胺)-2'-脱氧尿嘧啶 (BndU)。预期任何这些核苷酸修饰在促进对 β -NGF 的高亲和力并提供慢解离速率中是同样地有效。

[0097] 如本文中所示,当对一系列相关的核酸使用“共有序列”时,是指反映在序列中各个位置上碱基最普遍的选择的核酸序列,其中对所述系列相关的核酸已进行精密的数学和/或序列分析。

[0098] 本公开提供使用所述 SELEX 方法鉴定并列于表 3 和表 4 (SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149) 中的 β -NGF 适体 (SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149)。本公开也包括基本上与任何所列出的适体同源并具有与选自表 3 和 4 中所提及的适体 (SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149) 基本上类似的结合 β -NGF 能力的针对 β -NGF 的适体。另外,本公开也包括具有与本文所鉴定的适体基本上同样结构形式并具有与选自表 3 和 4 中所提及的适体 (SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149) 基本上类似的结合 β -NGF 能力的针对 β -NGF 的适体。

[0099] 一方面,本公开提供特异性结合 β -NGF 的适体并包括一级核酸序列。在一个实施方案中,所述一级核酸序列选自 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149。在其它实施方案中,选择一级核酸序列使得其与选自 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 的一级核酸序列具有至少大约 75% 相同性、至少大约 80% 相同性、至少大约 85% 相同性、至少大约 90% 相同性或至少大约 95% 相同性。

[0100] 当在两或多个核酸序列的上下文中使用时,互换地使用术语“序列相同性”、“序列相同性百分比”、“相同性百分比”、“% 相同的”、“% 相同性”及其变体来指当针对最大一致进行比较和比对时,两或多个序列或子序列是相同的或具有特定百分比的同样的核苷酸,其使用序列比较算法或通过肉眼检查来测得。对于序列比较,通常一个序列作为参考序列而将测试序列与其比较。当使用序列比较算法时,将测试和参考序列输入计算机,指定子序列的坐标(如果必要的话)并指定序列算法程序的参数。然后序列比较算法基于指定的程序参数来计算所述测试序列相对于参考序列的序列相同性百分比。用于比较的最佳的序列比对可以例如通过 Smith 和 Waterman 的局部同源性算法(Adv. Appl. Math., 2:482, 1981), 通过 Needleman 和 Wunsch 的同源性比对算法(J. Mol. Biol., 48:443, 1970), 通过 Pearson 和 Lipman 的相似性搜索的方法(Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA85:2444, 1988), 通过这些算法的电脑化实现(Wisconsin Genetics Software Package(Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) 中的 GAP、BESTFIT、FASTA 和 TFASTA) 或者通过肉眼检查(通常见 Ausubel, F. M. 等人, Current Protocols in Molecular Biology, pub. by Greene Publishing Assoc. and Wiley-Interscience(1987)) 进行。

[0101] 适合于确定序列相同性百分比的算法的一个实例是在基本局部比对搜索工具(以下为“BLAST”)中使用的算法,见例如 Altschul 等人, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990 和 Altschul 等人, Nucleic Acids Res., 15:3389-3402, 1997。进行 BLAST 分析的软件是通过国家生物技术信息中心(以下为“NCBI”)公开地可获得的。在使用从 NCBI 可获得的软件(如针对核酸序列的 BLASTN)来确定序列相同性所使用的默认参数在 McGinnis 等人 Nucleic Acids Res., 32:W20-W25, 2004 中有所描述。

[0102] 如本文中所述的,当描述核酸(如 β -NGF 适体)的相同性百分比,例如其序列与参考核苷酸序列具有至少大约 95% 相同性时,其旨在指所述核酸序列与所述参考序列是相同的,除了所述核酸序列可能在所述参考核酸序列的每 100 个核苷酸包括最高五个点突变。换言之,为了获得序列与参考核酸序列具有至少大约 95% 相同性的所期望的核酸序列,所述参考序列中的高达 5% 的核苷酸可能被缺失或由另一核苷酸取代,或高达所述参考序列中核苷酸的总数的 5% 的一些数目的核苷酸可能被插入至所述参考序列(本文称之为插入)。用于产生所期望的序列的所述参考序列的这些突变可以出现在所述参考核苷酸序列的 5' 或 3' 末端位置或所述末端位置之间的任何位置,单独地在所述参考序列中的核苷酸当中或以一或多个连续的组中散布于所述参考序列中。所述参考(查询)序列可以是 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 或任何这些序列的任何片段中所示的全部核苷酸序列的任何一种。

[0103] 一方面,可以修饰 SEQ ID NO:45 或 SEQ ID NO:3 的各自的共有序列以包括至少一个插入。在一个实施方案中,修饰 SEQ ID NO:45 或 SEQ ID NO:3 的共有序列使得在所述共有序列的碱基 9 和 10 之间插入一个核苷酸(N)。在另一实施方案中,修饰 SEQ ID NO:45 或 SEQ ID NO:3 的共有序列使得在所述共有序列的碱基 15 和 16 之间插入一个核苷酸(N)。在

另一实施方案中,修饰 SEQ ID NO:45 或 SEQ ID NO:3 的共有序列使得在共有序列的碱基 9 和 10 之间插入一个核苷酸 (N) 并且在所述共有序列的碱基 15 和 16 之间插入一个额外的核苷酸 (N)。这些实施方案如下所示:

[0104] BAZGRGGRSN₍₀₋₁₎ZWGGGGN₍₀₋₁₎ZZWADCCGZZRZG (SEQ ID NO:154)

[0105] BAZGRGGRSN₍₀₋₁₎ZZGGGGN₍₀₋₁₎ZZZADCCGZZRZG (SEQ ID NO:155)

[0106] 其中 B、R、S、D 和 Z 如上所定义而 N 独立地选自任何天然存在的核苷酸或修饰的核苷酸 (A、C、G 或 T)。

[0107] 另一方面,本公开提供 β -NGF 适体,其通过结合 β -NGF 来调节 β -NGF 的功能。在多种实施方案中,所述适体调节 β -NGF 的体内功能。在多种实施方案中,所述 β -NGF 适体包括连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的连续核苷酸的序列相同。在多种实施方案中,所述 β -NGF 适体中的连续核苷酸序列可以包括任意数目的核苷酸,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的连续核苷酸序列中同样数目的核苷酸相同。在多种实施方案中,所述 β -NGF 适体中的连续核苷酸序列包括大约 4 至大约 30 个连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的大约 4 至大约 30 个连续核苷酸的序列相同。在一个示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体包括 30 个连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的 30 个连续核苷酸的序列相同。在另一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体包括 20 个连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的 20 个连续核苷酸的序列相同。在又一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体包括 8 个连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的 8 个连续核苷酸的序列相同。在又一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体包括 4 个连续核苷酸的序列,其与 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 中的任一个所包括的 4 个连续核苷酸的序列相同。

[0108] 在一个实施方案中,所述 β -NGF 适体是 SEQ ID NO:1。在另一实施方案中,所述 β -NGF 适体是 SEQ ID NO:2。在又一实施方案中,所述 β -NGF 适体衍生自 SEQ ID NO:3 的共有序列。在其它实施方案中,所述 β -NGF 适体是 SEQ ID NOS:9-44 和 149 中的任一个。在一个实施方案中,所述 β -NGF 适体与 SEQ ID NOS:1、2、9-44 和 149 中的任一个具有至少大约 95% 相同性、至少大约 90% 相同性、至少大约 85% 相同性、至少大约 80% 相同性或至少大约 75% 相同性。在另一实施方案中,所述 β -NGF 适体包括来自 SEQ ID NOS:1、2、9-44 和 149 中任一个及这些中任一个的片段的序列。

[0109] 除 β -NGF 结合区域之外,所述 β -NGF 适体可以含有任意数目的核苷酸。在多种实施方案中,所述 β -NGF 适体可以包括多达大约 100 个核苷酸、多达大约 95 个核苷酸、多达大约 90 个碱基、多达大约 85 个核苷酸、多达大约 80 个核苷酸、多达大约 75 个核苷酸、多达大约 70 个碱基、多达大约 65 个碱基、多达大约 60 个核苷酸、多达大约 55 个核苷酸、多达大约 50 个核苷酸、多达大约 45 个核苷酸、多达大约 40 个核苷酸、多达大约 35 个核苷酸、多达大约 30 个核苷酸、多达大约 25 个核苷酸和多达大约 20 个核苷酸。

[0110] 在又一实施方案中,所述 β -NGF 适体选自具有与选自 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 的适体类似的结合特性和治疗 β -NGF 关联的疼痛或瘙痒和搔痒病症的能力的适体。

[0111] 可以选择所述 β -NGF 适体以具有任何适合的针对 β -NGF 的解离常数 (K_d)。在一个示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体对 β -NGF 具有大约 10nM 或更小的解离常数 (K_d)。

在另一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体对 β -NGF 具有大约 15nM 或更小的解离常数 (K_d)。在又一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体对 β -NGF 具有大约 20nM 或更小的解离常数 (K_d)。在又一示例性实施方案中,所述 β -NGF 适体对 β -NGF 具有大约 25nM 或更小的解离常数 (K_d)。使用多点滴定并拟合如下面实施例 1 中所描述的方程 $y = (\max - \min) (\text{Protein}) / (K_d + \text{Protein}) + \min$ 可以确定适合的解离常数。应当理解解离常数的确定是高度地依赖于其所测量的条件,因此这些数目可能由于例如平衡时间等的因素而显著差异。在其他实施方案中,所述 β -NGF 适体是 K_d 小于或等于选自 SEQ ID NO:1、2、9-44 和 149 的适体的 K_d 的适体。

[0112] 适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 以 1:1 化学计量与 β -NGF 单体结合。由于 β -NGF 形成与其靶受体反应所需的紧密的同二聚体,可以通过使用适体 2426-66 的二聚体或其他多聚体形式实现对 β -NGF 活性更有效的抑制。因此,在另一实施方案中,所述 β -NGF 适体是上述序列的任意组合的多聚化。图 3 和图 4 展示二聚化所述适体 2426-66 的可能的的方法。相同的策略可以用于具有适当的针对 β -NGF 的结合特性的任何适体序列。类似的方法也可以用于用如所期望的多拷贝的适体序列创造多聚化适体。在这种情况下使用所述适体截短的 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 序列,但也可以利用全长的 2426-66 序列。图 3 展示两个 2426-66 序列的从头至尾的构建体,其用一或多个六乙二醇 (HEG) 或脱碱基糖磷酸作为所述新适体序列两个部分之间的接头。图 4 表示通过使用分支的亚磷酰胺任选地包括六乙二醇 (HEG) 或脱碱基糖磷酸盐作为接头的所述 2426-66 序列的二聚化。

[0113] 包括 β -NGF 适体的药物组合物

[0114] 本公开包括药物组合物,其包括至少一种针对 β -NGF 的适体和至少一种药学上可接受的载体。适合的载体在“Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty-first Edition,” published by Lippincott Williams & Wilkins 中有所描述,其通过引用并入本文。包括至少一种针对 β -NGF 的适体和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物还可以包括一或多种不是 β -NGF 抑制剂的活性剂。

[0115] 本文所描述的适体可以任何药学上可接受的剂量形式使用,包括但不限于以可注射剂量形式、液体分散体、凝胶、喷雾、软膏、霜剂、冻干制剂、干粉、片剂、胶囊、控制释放制剂、速熔制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉动释放制剂、混合的立即释放和控制释放制剂等。具体地,本文所描述的适体可以配制为:(a) 通过选自口腔、肺、静脉内、动脉内、鞘内、内关节、直肠、眼、结肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部、颊、鼻和局部施用中的任一项来施用;(b) 选自液体分散体、凝胶、喷雾、软膏、霜剂、片剂、香囊和胶囊中任一项的剂量形式;(c) 选自冻干制剂、干粉、速熔制剂、控制释放制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉动释放制剂和混合的立即释放和控制释放制剂中任一项的剂量形式;或(d) 它们的任意组合。

[0116] 用于肠胃外、皮内或皮下的施用的溶液或悬浮液可以包含一或多种的以下组分:(1) 无菌稀释剂,例如用于注射的水、盐溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;(2) 抗菌剂,例如苯甲醇或对羟苯甲酯;(3) 抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸钠;(4) 螯合试剂,例如乙二胺四乙酸;(5) 缓冲液,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和(5) 用于调节张力 (tonicity) 的物质,例如氯化钠或葡萄糖。用酸或碱(如盐酸或氢氧化钠)可以调整 pH。肠胃外的制剂可以封装在玻璃或塑料制成的安瓿瓶、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0117] 适于注射使用的药物组合物可以包括无菌的水性溶液（其中是水溶的）或分散体和用于临时制备无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用，适合的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, N. J.) 或磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。在所有情况下，所述组合物应该是无菌的并且其流动程度应该为易于注射。在制造和储存的条件下所述药物组合物应该是稳定的并应当被保护以防微生物如细菌和真菌的污染作用。如本文中所述的术语“稳定的”意为保持在适合于给患者施用的状态或条件。

[0118] 所述载体可以是溶剂或分散介质，包括例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）及其适合的混合物。例如通过使用如卵磷脂的包衣，通过在分散体的情况下维持所需的颗粒大小和通过使用表面活性剂可以保持适当的流动性。通过各种抗菌和抗真菌的试剂，例如，对羟基苯甲酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸，硫柳汞等可以实现防止微生物的作用。在许多情况下，优选在所述组合物中包括等渗试剂，例如糖、多元醇（如甘露醇或山梨醇）和无机盐（如氯化钠）。通过在所述组合物中包括延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶可以带来可注射组合物的延长的吸收。

[0119] 可以通过在适当的溶剂中用以上所列举的成分的一种或组合（如需要的）以需要的量并入活性剂（例如， β -NGF 适体）接着过滤灭菌来制备无菌的可注射溶液。通常，通过向含有基本分散介质和任何其他所需成分的无菌载体并入至少一种 β -NGF 适体来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，制备的示例性方法包括真空干燥和冷冻干燥，这两者会获得所述 β -NGF 适体的粉末以及来自之前其无菌过滤溶液的任何额外的所需的成分。

[0120] 口服组合物通常包括惰性的稀释剂或可食用的载体。例如，可以将它们装入明胶胶囊或压成片剂。针对口服治疗施用的目的，所述 β -NGF 适体可以并入赋形剂并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。还可以使用流体载体来制备口服组合物以用作漱口水，其中在口腔中使用所述流体载体中的化合物并冲洗，并吐出或吞咽。可以包括药物相容的结合剂和/或佐剂材料作为所述组合物的一部分。

[0121] 对于通过吸入的施用，以来自含有适合的推进物（例如气体（如二氧化碳）、雾化的液体或来自适合的装置的干粉末）的加压容器或分配器的气溶胶喷雾的形式来递送所述化合物。对于经粘膜或经皮的施用，在制剂中使用对要渗透的屏障是适当的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域已知的，并包括例如，用于经粘膜施用的去污剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。通过使用鼻腔喷雾剂或栓剂可以实现经粘膜的施用。对于经皮的施用，所述活性剂配制成如本领域所熟知的的软膏、油膏、凝胶或霜剂。也可以栓剂（例如用常规的栓剂基质，如可可脂和其它甘油酯）或用于直肠递送的保留灌肠剂的形式来制备所述试剂。

[0122] 在一个实施方案中， β -NGF 适体配制为用于局部施用。如本文所用，“局部施用”是指通过将（直接地或其他方式）包含所述 β -NGF 适体的制剂与动物的全部或部分皮肤（表皮）接触来递送 β -NGF 至所述动物。该术语包括了几种施用途径，包括但不限于局部施用和经皮施用。针对这些施用模式的普遍需求是有效递送至靶组织或层。一方面，使用局部施用作为渗透所述表皮和真皮的方式并最终实现 β -NGF 适体的全身性递送。另一方面，使用局部施用作为选择性地递送 β -NGF 适体至动物的表皮或真皮或其特定的层的方式。

[0123] 对于局部施用，所述 β -NGF 适体可以配制成药学上可接受的软膏剂、霜剂、洗剂、眼用软膏剂、滴眼剂、滴耳剂、浸渍敷料、和气雾剂、含药粉末、含药粘合剂、泡沫，并且可以

含有适当的常规添加剂或赋形剂,包括,例如防腐剂或帮助药物渗透的溶剂和软膏剂、凝胶和霜剂中的软化剂。这种局部制剂也可以含有兼容的常规载体,例如用于乳液的乙醇或油醇。这样的载体可能构成所述制剂的大约 1% 至大约 98% 的重量,更通常地,这样的载体构成所述制剂的高达大约 80% 的重量。针对适体的局部递送的具体制剂在美国专利号 6841539 和美国公开号 20050096287 中有所描述。设计以局部制剂递送的剂量以适应持续的递送模式。

[0124] 在一个实施方案中,用会防止从身体迅速除去的载体制备 β -NGF 适体。例如,可以使用控制释放制剂,包括植入和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解的、生物兼容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。这种制剂的制备方法对本领域技术人员会是显而易见的。所述材料也可以从 Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals, Inc 商购获得。

[0125] 脂质体悬浮液(包括以被感染的细胞为靶的具有针对病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如在美国专利号 4522811 中所描述的。

[0126] 此外,可以制备所述 β -NGF 适体的悬浮液作为适当的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油(如芝麻油)或合成脂肪酸酯(如油酸乙酯、甘油三酯)或脂质体。非脂的聚阳离子氨基酸聚合物也可以用于递送。任选地,所述悬浮液还可以包括适合的稳定剂或试剂以增加所述化合物的溶解度并允许用于制备高浓缩的溶液。

[0127] 在某些情况下,以剂量单位来配制口服或胃肠外的组合物对便于施用和剂量均一可能是特别有利的。如本文中所述的剂量单位形式是指物理上离散的单位,适合作为用于要治疗的对象的单一剂量;每单位含有经计算能产生期望的治疗效果的预定量的 β -NGF 适体以及所需的药物载体。本文所描述的 β -NGF 适体的剂量单位形式的说明决定于并直接依赖于特定 β -NGF 适体的独特的特性和所要实现的特定的治疗效果和配制此类用于治疗个体的活性剂的技术的固有限制。

[0128] 包含至少一种 β -NGF 适体的药物组合物可以包括一或多种药物赋形剂。这样的赋形剂的实施例包括但不限于,结合剂、填充剂、润滑剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、泡腾剂和其它赋形剂。这样的赋形剂在本领域中是已知的。示例性赋形剂包括:(1) 结合剂,包括各种纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素(如 Avicel PH101 和 Avicel PH102)、硅化微晶纤维素(ProSolv SMCC™)、黄耆胶和明胶;(2) 填充剂,例如各种淀粉、乳糖,乳糖单水合物、无水乳糖;(3) 崩解剂如藻酸、Primogel、玉米淀粉、轻度交联的聚乙烯基吡咯烷、马铃薯淀粉、玉米淀粉和修饰的淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、乙醇酸淀粉钠及它们的混合物;(4) 润滑剂,包括作用于所要压缩的粉末的流动性的试剂,包括硬脂酸镁、胶状二氧化硅(如 Aerosil200、滑石)、硬脂酸、硬脂酸钙和硅胶;(5) 助流剂,如胶状二氧化硅;(6) 防腐剂,如山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、其他对羟基苯甲酸的酯(如对羟基苯甲酸丁酯)、醇(如乙醇或苯甲醇)、酚类化合物(如苯酚)或季铵化合物(如氯化苯甲烃胺);(7) 稀释剂,如药学上可接受的惰性填料,如微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、糖类和/或任何以上的混合物;稀释剂的实施例包括微晶纤维素,如 Avicel PH101 和 Avicel PH102;乳糖如乳糖单水合物、无水乳糖和 Pharmatose DCL21;磷酸氢钙如 Emcompress 甘露醇、淀粉、山梨醇、蔗糖和葡萄糖;(8) 甜

味剂,包括任何天然或人造的甜味剂,如蔗糖、糖精蔗糖、木糖醇、糖精钠、甜蜜素、阿斯巴甜和安赛蜜;(9) 调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯、橙调味剂、Magnasweet(商标 MAFCO)、泡泡糖香料、水果香料等;和(10) 泡腾剂,包括泡腾剂对(effervescent couple),如有机酸和碳酸盐或重碳酸盐。适合的有机酸包括,例如柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸和藻酸和酞和酸式盐。适合的碳酸盐和重碳酸盐包括,例如碳酸钠、重碳酸钠、碳酸钾、重碳酸钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐。可选地,只有所述泡腾剂对的重碳酸钠成分可以存在。

[0129] 在多种实施方案中,本文所描述的制剂基本上是纯的。如本文中所述的,“基本上纯的”是指活性成分(β -NGF 适体)是最主要存在的种类(species)(即,基于摩尔数,其比所述组合物中其他任何的单个种类更丰富)。在一个实施方案中,基本上纯化的比例是组合物中的活性成分包括所有存在的大分子种类的至少大约 50%(基于摩尔数)。通常地,基本上纯的组合物会包括存在于所述组合物中的超过大约 80%的所有的大分子种类。在多种实施方案中,基本上纯的组合物会包括存在于所述组合物中的至少大约 85%、至少大约 90%、至少大约 95%或至少大约 99%的所有大分子种类。在各种实施方案中,纯化所述活性成分至必要的同质性(通过常规的检测方法在所述组合物中不能检测到污染物种类),其中所述组合物基本上由单一的大分子种类组成。

[0130] 包含 β -NGF 适体组合物的试剂盒

[0131] 本公开提供包含本文所描述的任何 β -NGF 适体的试剂盒。这种试剂盒可以包含,例如(1)至少一种 β -NGF 适体,和(2)至少一种药学上可接受的载体,例如溶剂或溶液。额外的试剂盒组分可以任选地包括,例如:(1)任何本文所鉴定的药学上可接受的赋形剂,例如稳定剂、缓冲剂等;(2)至少一种容器,用于容纳和/或混合所述试剂盒组分的小瓶或类似的装置;和(3)递送装置。

[0132] 治疗方法

[0133] 本公开提供通过使用 β -NGF 适体的预防或治疗(例如,减轻一或多种症状)医学病症的方法。该方法包括施用治疗有效量的 β -NGF 适体至需要所述适体的患者。所描述的适体也可以用于预防性的治疗。在一些实施例中局部地施用所述 β -NGF 适体。

[0134] 在治疗方法中所使用的 β -NGF 适体可以是:(1)通过本文所描述的方法制备新型的 β -NGF 适体,或其药学上可接受的盐,或其前药。

[0135] 所述个体或患者可以是任何动物(驯养的、家畜或野生的),其包括但不限于猫、狗、马、猪和牛,并优选人类患者。如本文中所述,术语患者、个体和对象可以互换地使用。

[0136] 如本文中所述的,“治疗”描述患者的管理和护理,其目的为治疗疾病、病症或失调并包括施用 β -NGF 适体以预防所述患者的症状或疾病并发症、病症或失调的发生;或为了缓和症状或疾病并发症、病症或失调;或以消除疾病、病症或失调。更具体地,“治疗”包括逆转、减弱、缓和、最小化、抑制或停止至少一种有害的症状或疾病(失调)状态、疾病进展、疾病的病原体(如细菌或病毒)的作用,或其它异常病症。只要症状和/或病理改善,通常继续治疗。

[0137] 在各种实施方案中,所公开的组合物(包括局部制剂)和方法用于治疗皮炎,其特征往往在于表面的炎症或特征为发红、水肿、渗出、结痂、脱屑和有时为囊泡的皮肤疹。瘙痒(痒)在皮炎中是普遍的。湿疹是与皮炎经常互换地使用的术语。皮炎或湿疹的实施例包

括,例如,异位性皮炎(也称为婴儿或屈侧湿疹)、接触性皮炎(包括过敏性和刺激性)、干燥湿疹(也称为干性湿疹、craquele 或 craquelatum、冬季痒或冻瘃痒)、剥脱性皮炎、手和脚的皮炎、神经性皮炎(例如,慢性单纯性苔藓)、脂溢性皮炎(婴儿中的胎赋、头皮屑)、盘状湿疹(也称为钱币状湿疹、渗出性湿疹、微生物湿疹)、出汗障碍、静脉湿疹(引力性湿疹、淤滞性皮炎、静脉曲张性湿疹淤滞性皮炎、疱疹样皮炎(杜林病)、自体湿疹化(也称为 id 反应、自体敏感性)、尾蚴性皮炎(例如,游泳者的痒或鸭痒)、漆酚诱导的接触性皮炎,其也称为漆树皮炎和盐肤木皮炎(例如,有毒橡树、有毒藤、漆树)、日光性皮炎和主妇湿疹。

[0138] 在一个实施方案中,可以与其它改善或根除痒的治疗组合施用所公开的化合物或其药学上可接受的盐或前药。包括所公开的 β -NGF 适体的组合物可以含有,例如,多于一种适体,如 IgE、IL-6 和 / 或 PAR2 适体和 β -NGF 适体。在一些实施例中,含有一或多种适体的 β -NGF 适体组合物与其他有用的抗痒组合物(例如,抗组胺、止痛药、抗胆碱药、非固醇类抗炎药物、类固醇、抗氧化剂、维生素、白细胞三烯修饰剂、白细胞介素拮抗剂、肥大细胞抑制剂、抗 IgE 抗体、选择性血清素再摄取抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂、抗生素、钙调磷酸酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、加巴喷丁或纳洛酮,其中活性成分以游离形式或以药学上可接受的盐的形式存在)和任选地至少一种药学上可接受的载体组合来施用,用于同时地、分开地或顺序地(等)系统性或局部使用或施用。通常,针对在这样组合中使用的已知治疗试剂的目前可获得的剂量形式会是适合的。

[0139] “组合疗法”(或“共疗法”)包括使用一种 β -NGF 适体组合物和至少另一种试剂作为旨在从这些治疗试剂的共同作用中提供有益效果的特定治疗方案。所述组合的有益效果包括但并不限于,从所述治疗试剂的组合所导致的药物代谢动力学上和药效(pharmacodynamic)上的共同作用。在限定的时间段(取决于所选择的组合通常为分钟、小时、天或数周)内进行这些治疗试剂的组合施用。

[0140] “组合疗法”可以,但通常不是,旨在包括施用两或多种这些治疗性试剂作为作为单独的单治疗方案的部分,其偶然地并任意地导致在本公开的组合物。“组合疗法”旨在包括以顺序的方式施用这些治疗性试剂,即,其中在不同时间下施用每种治疗性试剂,以及基本上同时的方式施用这些治疗性试剂或至少两个所述治疗性试剂。例如,通过给所述对象施用具有固定比率的每种治疗性试剂的单剂或以多个针对每种治疗性试剂的单剂可以完成基本上同时的施用。

[0141] 按照多种因素选择利用所述 β -NGF 适体的剂量方案,所述因素包括例如,所述患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗病症;所要治疗的病症的严重性;施用途径;所述患者的肾与肝的功能;和所使用的特定的 β -NGF 适体或其盐。普通熟练的医生或兽医可以容易地确定并指定预防、对抗或抑制所述病症进展所需要的组合物的有效量。

[0142] 通常,所述剂量(即,治疗有效量的)为每天大约 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 所治疗对象体重至约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 所治疗对象体重。

[0143] 效力

[0144] 实施例 4 展示各种 β -NGF 适体和其截短变体抑制人 β -NGF 介导的神经突生长(图 5-7)和抑制由 β -NGF 的 TrkA 磷酸化(图 8 和 9)的能力。

[0145] 实施例 5 展示 β -NGF 适体在通过对患病小鼠施用适体 2426-66-50(SEQ ID NO:2)减少抓挠频率和改善临床皮肤病症中的效力。参照图 11,可以看出抓挠频率在用适体

2426-66-50(●) 治疗的小鼠中从 14-28 天稳定地下降,相反在未治疗的小鼠(■) 或用亲水性软膏(HO)(▲) 治疗的小鼠中没有观察到改变。同样地,参照图 12,可以看出在用适体 2426-66-50(SEQ ID NO:2)(●) 治疗的患病小鼠中临床皮肤病症在 4 周内改善,而如抓挠频率,在未治疗的小鼠(■) 或用 HO(▲) 治疗的小鼠中没有改善。

实施例

[0146] 提供以下的实施例中仅用于展示的目的而不是旨在限制由附加权利要求所限定的本发明的范围。使用标准技术进行本文所描述的所有实施例,所述技术对本领域技术人员是熟知的和常规的。可以如在标准的实验室手册中所描述的进行以下实施例中描述的常规分子生物学技术,例如 Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd. ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., (2001)。

[0147] 实施例 1. 适体选择和序列

[0148] A. 候选物混合物的制备

[0149] 通过聚合酶延伸退火至生物素化的 ssDNA 模板(如表 1 中所示)的 DNA 引物来制备部分随机化的 ssDNA 寡核苷酸的候选物混合物。所述候选物混合物含有 40 个核苷酸的含有 dATP、dGTP、dCTP 和 BndUTP (5-(N-苯甲基甲酰胺-2'-脱氧尿嘧啶三磷酸)的随机盒。

[0150] 将 4.8nmol 的在 5' 末端带有独特发色团硝基叠氮苯胺(ANA, 命名为所述序列中的 X)的引物 1(SEQ ID NO:165)和 4nmol 的带有两个生物素残基(命名为所述序列中的 B')和 40 个随机位置(A、C、G 或 T)(命名为所述序列中的 N)的模板 1(SEQ ID NO:46)合并于 100 μL 1X KOD DNA 聚合酶缓冲液(Novagen)中,加热至 95°C 下 8 分钟,并在冰上冷却。所述 100 μL 引物:模板混合物添加至含有 1X KOD DNA 聚合酶缓冲液、0.125U/μL KOD XL DNA 聚合酶和 0.5mM 各个 dATP、dCTP、dGTP 和 BndUTP 的 400 μL 延伸反应,并在 70°C 下孵育 30 分钟。通过加入 1mL 链霉亲和素包被的磁珠(MagnaBind Streptavidin, Pierce, 5mg/mL 在含有 0.05% TWEEN-20 的 3M NaCl 中)通过所述模板链生物素捕获双链产物并在 25°C 下孵育 10 分钟。用 0.75mL SB17T 缓冲液(40mM HEPES, pH7.5, 125mM NaCl, 5mM KCl, 5mM MgCl₂, 0.05% TWEEN-20)洗珠三次。用 1.2mL 20mM NaOH 从所述珠上洗脱所述适体链,用 0.3mL 80mM HCl 中和,并用 with 15 μL 1M HEPES, pH7.5 缓冲。用 Centricon-30 浓缩所述候选物混合物至大约 0.2mL,并通过 UV 吸收光谱定量。

[0151] 表 1: SELEX 模板和引物的序列

[0152]

寡核苷酸名称	序列 (5'→3')	SEQ ID NO:
模板 1	AB'AB'TTTTTTTTGGTCTTGTTTCTTCTCTGTG-(N) ₄₀ -CAGGCAGACGGTCACTC	46
引物 1	XGGTCTTGTTTCTTCTCTGTG	165
引物 2	ATATATATGAGTGACCGTCTGCCTG	47
引物 3	AB'AB'TTTTTTTTGGTCTTGTTTCTTCTCTGTG	48
引物 4	TTTTTTTTGGTCTTGTTTCTTCTCTGTG	169

[0153] B. 制备靶蛋白

[0154] 通过 NHS-PE04- 生物素 (Pierce) 共价偶联至赖氨酸残基来生物素化未标记的人 β -NGF (R&D Systems)。用 Sephadex G-25 微旋转柱交换蛋白质 (300pmol 在 50 μ L 中) 进入 SB17T。添加 NHS-PE04- 生物素至 1.5mM 并在 4°C 下孵育该反应 16 小时。用 Sephadex G-25 微旋转柱去除未反应的 NHS-PE04- 生物素。

[0155] C. 固定靶蛋白

[0156] 为第 1 轮 SELEX 固定靶蛋白在 MyOne-SA 顺磁性珠 (MyOne SA, Invitrogen, 或下文称为 SA 珠)。 β 在 0.5mL SB17T 中稀释 β -NGF 至 0.2mg/mL 并添加至 0.5mL SA 珠 (预先用 20mM NaOH 洗两次和用 SB17T 洗一次)。在 25°C 下旋转该混合物 30 分钟并在 4°C 下储存直至使用。

[0157] D. 用慢解离速率富集方法和光交联选择适体

[0158] 进行对所述候选物混合物的选择, 比较有靶蛋白质的样本 (信号 S) 和无靶蛋白质的样品 (背景 B) 间的结合。进行前三轮针对亲和力 (无光交联) 的选择, 第二和第三轮包括慢解离速率的富集方法。第四至九轮包括慢解离速率富集方法和光交联。

[0159] 对每个样品, 在有 10-20pmol 候选物混合物 (在第一轮中的 56pmol) 和 56pmol 反向引物的 SB17T 中制备 90 μ L DNA 混合物。加热样品至 95°C 3 分钟并以 0.1°C / 秒的速率冷却至 37°C。将样品与 10 μ L 蛋白至竞争物混合物 (0.1% HSA, 10 μ M 酪蛋白和 10 μ M 凝血酶原, 在 SB17T 中) 组合, 添加至 0.5mg SA 珠并在 37°C 下孵育 5 分钟。通过磁分离去除珠。

[0160] 通过添加 10 μ L 靶蛋白 (0.5 μ M, 在 SB17T 中) 或 SB17T 至 40 μ L DNA 混合物并在 37°C 下孵育 30 分钟进行结合反应。以三种不同的方式使用所述慢解离速率富集方法。在第二和第三轮中, 通过添加 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 稀释样品 20 倍, 并在捕获复合物前在 37°C 下孵育 15 分钟前。在第四和第五轮中, 通过添加 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 稀释样品 20 倍, 并在交联前在 37°C 下孵育 30 分钟前。在第六和第七轮中, 通过添加 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 稀释样品 20 倍。通过转移至含有 10mM 硫酸葡聚糖 (5kDa) 的 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 再次稀释 50 μ L 的每个稀释样品以给出整体的 400 倍的稀释, 并在交联前在 37°C 下孵育 30 分钟前。在第八和第九轮中, 通过添加 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 稀释样品 20 倍, 并通过转移至 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 再次稀释 50 μ L 的每个稀释样品以给出整体的 400 倍的稀释。最后, 通过转移至含有 10mM 硫酸葡聚糖 (5kDa) 的 950 μ L SB17T (预热至 37°C) 再次稀释 50 μ L 的每个 400 倍稀释的样品以给出整体 8000 倍的稀释, 并在交联前在 37°C 下孵育 30 分钟前。当使用光交联时, 在复合物捕获之前用 470nm LED 的阵列从上方照射所述慢解离速率富集方法后的 1mL 结合反应物 60 秒。

[0161] 通过加入 0.25mg MyOne-SA 珠 (Invitrogen) 并在 25°C 下混合地孵育 15 分钟由蛋白质生物素捕获 SA 珠上的复合物。通过用 SB17T 洗所述珠五次去除游离 DNA。除非另有说明, 通过在 100 μ L 洗涤溶液中重悬浮, 在 25°C 下混合 30 秒, 用磁铁分离所述珠并去除所述洗涤溶液进行所有的洗涤。通过添加 85 μ L 20mM NaOH 并在 37°C 下混合地孵育 1 分钟来从所述珠上洗脱所述适体链。磁分离后, 转移 80 μ L 适体洗脱液至新管, 用 20 μ L 80mM HCl 中和, 并用 1 μ L 0.5M Tris-HCl (pH7.5) 缓冲。

[0162] 当使用光选择时, 如上地捕获复合物, 而通过用含有 0.05% TWEEN-20 的 4M 盐酸胍

在 50℃ 下洗一次所述珠 10 分钟、用 SB17T 洗两次和用 16mM NaCl 洗一次来去除非交联的 DNA。针对扩增步骤不会从珠表面去除交联的 DNA。

[0163] E. 适体的扩增和纯化

[0164] 扩增所选择的适体 DNA 并通过 QPCR 定量。添加 48 μL DNA 溶液至 12 μL QPCR Mix (5X KOD DNA 聚合酶缓冲液、25mM MgCl₂、10 μM 正向 PCR 引物 (引物 2, SEQ ID NO:47)、10 μM 生物素化的反向 PCR 引物 (引物 3, SEQ ID NO:48)、5X SYBR Green I、0.125U/μL KOD XL DNA 聚合酶和 1mM 每种 dATP、dCTP、dGTP 和 dTTP) 并在 Bio-Rad MyiQ™ QPCR 仪器中用以下方案热循环: 1 个循环的 99.9℃ 15sec、55℃ 10sec、68℃ 30min, 30 个循环的 99.9℃ 15sec、72℃ 1min。用所述仪器软件进行定量并与和与靶蛋白质比较所选择的 DNA 的拷贝数以确定信号 / 背景的比例。

[0165] 当进行光选择时, 通过在所述珠表面的引物延伸制备所选择的 DNA 的 cDNA 拷贝。在 20 μL cDNA 延伸混合物 (含有 5 μM 非生物素化的反向 PCR 引物 (引物 4, SEQ ID NO:169)、0.5mM 各种 dATP、dCTP、dGTP 和 dTTP 和 0.125U/μL KOD XL DNA 聚合酶的引物延伸缓冲液) 重悬浮洗过的小珠并在 68℃ 下混合地孵育 30 分钟。用 SB17T 洗所述珠三次, 并通过添加 85 μL 20mM NaOH 并在 37℃ 下混合地孵育 1 分钟来从所述珠上洗脱所述适体链。磁分离后, 转移 80 μL 适体洗脱液至新管, 用 20 μL 80mM HCl 中和, 并用 1 μL 0.5M Tris-HCl (pH7.5) 缓冲。扩增所述 cDNA 并通过有 30 个循环的 99.9℃ 15 秒, 72℃ 1 分钟的如上的 QPCR 定量。

[0166] 扩增之后, 通过生物素化的反义链捕获 SA 珠上的 PCR 产物。用 0.5mL 20mM NaOH 洗 1.25mL SA 珠 (10mg/mL) 两次, 用 SB17T 洗一次, 在 1.25mL 3M NaCl+0.05% Tween 中重悬浮, 并在 4℃ 下储存。添加 25 μL SA 珠 (10mg/mL 在 3M NaCl 中) 至 50 μL 双链 QPCR 产物中并在 25℃ 下混合地孵育 5 分钟。用 SB17T 洗所述珠一次, 并通过添加 85 μL 20mM NaOH 并在 37℃ 下混合地孵育 1 分钟来从所述珠上洗脱所述“有义”链。丢弃所述洗脱的链并用 SB17T 洗珠三次和用 16mM NaCl 洗一次。

[0167] 通过从固定的反义链的引物延伸用 ANA 发色团制备适体有义链。在 20 μL 引物延伸反应混合物 (1X 引物延伸缓冲液、1.5mM MgCl₂、5 μM 有 5' ANA 发色团的正向引物 (引物 1, SEQ ID NO:165)、0.5mM 各种 dATP、dCTP、dGTP 和 dTTP 和 0.125U/μL KOD XL DNA 聚合酶) 中重悬浮所述珠并在 68℃ 下混合地孵育 30 分钟。用 SB17T 洗所述珠三次, 并通过添加 85 μL 20mM NaOH 并在 37℃ 下混合地孵育 1 分钟来从所述珠上洗脱所述适体链。磁分离后, 转移 80 μL 适体洗脱液至新管, 用 20 μL 80mM HCl 中和, 并用 1 μL 0.5M HEPES (pH7.5) 缓冲。

[0168] F. 选择的严格性和反馈

[0169] 响应如下的 S/B 比例, 每一轮降低所述选择步骤的相对靶蛋白质浓度, 其中在 D 节中定义信号 S 和背景 B:

[0170] 如果 $S/B < 10$, $[P]_{(i+1)} = [P]_i$

[0171] 如果 $10 \leq S/B < 100$, $[P]_{(i+1)} = [P]_i / 3.2$

[0172] 如果 $S/B \geq 100$, $[P]_{(i+1)} = [P]_i / 10$

[0173] 其中 $[P]$ = 蛋白质浓度而 i = 当前轮数。

[0174] 每个选择轮次后, 确定所述富集的 DNA 混合物的会聚状态。用含有 1X SYBR Green

I 的 4mM MgCl₂ 稀释 10 μL 双链 QPCR 产物至 200 μL。用 75 μL 的硅油覆盖样品并用 C₀t 分析针对收敛性分析,其测量针对双链寡核苷酸的复合体混合物的杂交时间。用以下方案热循环样品:3 个循环的 98°C 1 分钟、85°C 1 分钟,1 个循环的 93°C 1 分钟、85°C 15 分钟。在 85°C 下的 15 分钟期间,以 5 秒的间隔测量荧光图像。对荧光强度作图为对数(时间)的函数,并观察到随着每个 SELEX 的杂交率的增加,表明序列的收敛。

[0175] G. 克隆筛选方法及适体鉴定

[0176] 克隆并测序 9 轮 SELEX 后的收敛池。用非生物素化的 SELEX 引物 PCR 扩增所选择的 DNA 来创造 AGCT DNA,用 QIAquick96 PCR 纯化试剂盒 (Cat#28181) 纯化,并用 Stratagene PCR-Script 克隆试剂盒 (Cat#211189) 按照制造商的方案克隆纯化的插入子。发送所述连接的 SELEX 池至测序供应商 (Cogenics, Houston, Texas) 进行转化、阵列入 96 孔板中、DNA 制备和测序。获得了针对 ~42 个克隆的序列并使用确定序列计数 / 拷贝数并使用局部比对算法鉴定普遍收敛模式的用户软件来针对收敛性分析。选择在所述池中有最高代表性 / 拷贝数的序列收敛至普遍结合基序的序列用于下游的筛选。选择六条序列用于进一步的分析并使用从 Cogenics 获得的质粒 DNA 作为针对 PCR 扩增的模板来酶学地制备所述序列。

[0177] H. 测量平衡结合常数 (K_d)

[0178] 在亲和力测定中测量所述六条选择的序列的平衡结合常数。在 95°C 下在 SB17T-0.002 (有降低至 0.002% 的 TWEEN-20 的 SB17T) 中加热放射性标记的 DNA 3 分钟并缓慢冷却至 37°C。通过混合低浓度的放射性标记的 DNA (~1×10⁻¹¹ M) 与在 SB17T-0.002 中的浓度范围内的靶蛋白质 (1×10⁻⁷M 至 1×10⁻¹²M) 形成复合体,并在 37°C 下孵育 30 分钟。转移每个反应的部分至尼龙膜上并干燥以确定每个反应中的总计数。在 ZORBAX 树脂 (Agilent) 上捕获复合体,在真空下通过 MultiScreen HV 板 (Millipore) 中,并用 200 μL SB17T-0.002 缓冲液洗以从未结合的 DNA 分离蛋白质结合的复合体。磷屏成像 (phosphorimaged) 所述尼龙膜和 MultiScreen HV 板并使用 FUJI FLA-3000 定量每个样品中的放射性的量。将所捕获 DNA 的比例作图为蛋白质浓度 (P_t) 的函数并使用 $y = (\max - \min) (P_t) / (K_d + P_t) + \min$ 确定平衡结合常数 (K_d)。选择有 K_d = 5×10⁻⁹M 的 76 聚体的克隆 2426-66 (SEQ ID NO:1, 列于表 3 中) 作为 lead 克隆用于进一步特征化,见图 1。

[0179] I. SELEX 池的深度测序

[0180] 为了更完全地评估所述 2426-66 适体家族的序列,使用 454 焦磷酸测序技术测序所述富集池。如上所述的用 454 引物扩增所述 DNA 池并纯化所述 PCR 产物并使用 Sequal 归一化板 (Invitrogen, Cat#A10510-01) 归一化。在凝胶上运行所述洗脱液以确认每个扩增子的大小和纯度。在位于 Aurora CO 的科罗拉多大学健康科学中心的 454 焦磷酸测序设备上测序所述纯化的 PCR 产物。

[0181] 用 CLUSTAL 分析用 2426-66 比对所述 454 序列。从总数为 1165 个多拷贝序列中,165 个序列具有与 2426-66 类似的模式。基于这些序列中 5' 序列的共性,他们被比对为三组。序列的中间区域在所有三组中是保守的。对于所有的序列,计算在每个位置上与 2426-66 的相同性百分比,如图 2B 中所列。表 2 列出所述 2426-66 适体家族序列的一些序列代表,其中 Z' 代表 BndU。

[0182] 表 2: 所述适体 2426-66 的代表性序列 *

[0183]

适体名称	序列 (5'→3')	SEQ ID NO:
2426-87	CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'GGCCGZ'Z'GZ'GG	49
2426-88	CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GC	50

[0184]

2426-1373	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACAZ'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	51
2426-1621	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACCZ'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	52
2426-1634	GCGGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	53
2426-1627	GCAGCGGGACACAZ'Z'AGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	54
2426-1372	GCAGCGGAACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	55
2426-1387	GCAGCGGZ'ACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	56
2426-1527	CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCA	57
2426-1753	Z'CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	58
2426-1003	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	59
2426-1626	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGZ'CGZ'Z'GZ'GG	60
2426-1380	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCAZ'Z'GZ'GG	61
2426-1625	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCZ'Z'Z'GZ'GG	62
2426-1388	GCAGCGZ'GACAZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	63
2426-1381	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'AG	64
2426-1699	GZ'AGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GG	65
2426-1702	GZ'AGCGGGACACAZ'GGGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GG	66
2426-1265	GAAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GG	67
2426-1374	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GAGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GG	68
2426-1377	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GG	69
2426-1384	GCAGCGGGACACAZ'GAGZ'ACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GGC	70
2426-1622	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GGC	71
2426-1378	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'GZ'GZ'	72
2426-1266	GAAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	73
2426-1537	GAAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	74
2426-1355	GCAACGGGACACAZ'GAZ'GACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	75
2426-1385	GCAGCGGGACACAZ'GAZ'GACZ'Z'Z'GGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GG	76
2426-1701	GZ'AGCGGGACACAZ'GAZ'GACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	77
2426-1458	GZ'AGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GCGG	78
2426-1700	GZ'AGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	79
2426-1386	GCAGCGGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	80
2426-1623	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCAGZ'Z'AZ'GG	81
2426-1392	GCAGZ'GGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GC	82
2426-1624	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GC	83
2426-1383	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GC	84
2426-1382	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GA	85
2426-1619	GCAGCCGGACACAZ'GAGZ'ACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	86
2426-1389	GCAGCZ'GGACACACGAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCZ'GZ'Z'GZ'GG	87
2426-1371	GCAGCAGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	88
2426-1391	GCAGZ'AGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	89
2426-1618	GCAGAGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	90
2426-1629	GCAGZ'GGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	91
2426-1393	GCAGZ'GGGAZ'ACAZ'GAGGACGZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	92
2426-1457	GZ'AGCGGGACACAZ'GAGGACGZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	93
2426-1642	GGAGCGGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	94
9999-1044	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	95
2426-1628	GCAGCGGGACACAZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGGCCGZ'Z'GZ'	96
2426-1376	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AACCGZ'Z'	97
2426-1379	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AG	98
2426-1375	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGGZ'Z'Z'AGC	99
2426-1390	GCAGCZ'GGACACAZ'GAZ'GZ'ACGZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCC	100
2426-1390	GCAGCZ'GGACACAZ'GAZ'GZ'ACGZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCC	101
2426-1402	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GC	102
2426-1531	GAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GC	103
2426-1401	GGAACZ'AGCGZ'GAZ'GGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'GC	104
2426-1755	Z'GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGCZ'Z'GGGZ'Z'Z'AGCCG Z'Z'AZ'G	105
2426-1404	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCAZ'Z'AZ'G	106
2426-1009	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'AZ'G	107

[0185]

2426-1403	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGAGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'G	108
2426-1637	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AAACCGZ'Z'AZ'G	109
2426-1529	GAAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'G	110
2426-1638	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	111
2426-1643	GGAGCZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	112
2426-1636	GGAACZ'AGCACGGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'G	113
2426-1405	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'AZ'A	114
2426-1406	GGAACZ'AGCGZ'GGAZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGZ'	115
2426-1364	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGAGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'	116
2426-1365	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'	117
2426-1366	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGACZ'Z'GGGGZ'Z'GGCCGZ'Z'GZ'	118
2426-1617	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'GZ'	119
2426-1367	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCAZ'Z'GZ'	120
2426-1067	GCAGAAZ'GAGGZ'AZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'	121
2426-1369	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'AZ'	122
2426-1368	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'	123
2426-1370	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'	124
2426-1616	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'G	125
2426-1363	GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AGZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'A	126
2426-1519	Z'GCAGAAZ'GCGGZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCG	127
2426-1156	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCGZ'Z'GZ'CCGCC	128
2426-1743	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCGZ'Z'GZ'Z'CGCC	129
2426-1514	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCGZ'Z'GZ'Z'CGZ'	130
2426-1513	GZ'GZ'CACZ'CGZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCGZ'Z'GZ'Z'CGCZ'	131
2426-1742	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCAAZ'GZ'Z'CGCZ'	132
2426-1744	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GAZ'CCGZ'Z'GZ'Z'Z'CGC	133
2426-1157	GZ'GZ'CACZ'Z'GZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'GZ'AZ'CCGZ'Z'CGZ'Z'Z'C	134
2426-1094	GGCGACGCGCACAGZ'GGGGZ'AGZ'Z'GGGGZ'Z'AAACCGZ'Z'GZ'	135
2426-1417	GGCGACGCGCGCAZ'AGGGZ'AGZ'Z'GGGGZ'Z'AAACCGZ'Z'GZ'C	136
2426-63	GCGACGCGCGCAZ'GGGGZ'AGZ'Z'GGGGZ'Z'AAACGGZ'Z'GZ'CG	137
2426-1038	GACCAACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAG	138
2426-1571	GACCAACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'Z'GCACAG	139
2426-1100	GGGAAGCGAZ'AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCA	140
2426-1419	GGGAAGCGAZ'AZ'GAGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'GZ'CAAC	141
2426-1089	GGAGZ'AGGGAAAZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'GZ'CA	142
2426-1064	GAZ'Z'GCZ'GGAGGAZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'GZ'CA	143
2426-1352	GAZ'Z'GCZ'GGAGGAZ'GGGGAGZ'Z'GGGGZ'Z'AZ'CCGZ'Z'GZ'CA	144
2426-1198	GAZ'Z'GCZ'GGAGGAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	145
2426-1073	GCCGGGGCCGCZ'AZ'GAGGACAZ'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG	146
2426-1068	GCAGAAZ'GCGAZ'AZ'AZ'GGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'AGCCGZ'Z'AZ'	147
2426-1231	GGZ'GGCACACZ'GGZ'GGGGGGCZ'Z'GGGGZ'Z'GAGCCGZ'Z'AZ'G	148

[0186] * 只显示 40N 区域

[0187] 基于此,如上所述,确定结合 β -NGF 的共有序列为以下序列:

[0188] BAZGRGGRSZZGGGGZZADCCGZZRZG (SEQ ID NO:3)

[0189] 其中 B、Z、R、S 如上所定义。虽然所述共有序列长为 28 个核苷酸,表 2 中列出的一些序列在这个共有序列中具有单碱基插入。图 2B 表示大约 91% 的所述序列具有在 12 位的缺失,但大约 7% 的所述序列具有在该位置的 G 或 Z,而且大约 95% 具有在 19 位的缺失,但大约 3% 具有在该位置的 G。这一观察暗示在所述 β -NGF 共有序列 (SEQ ID NO:3) 中的插入在某些位置上是可容忍的而这些插入不会失活所述 β -NGF 适体。

[0190] 实施例 2 序列截短研究

[0191] β β -NGF 适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 长为 76 个核苷酸, $K_d = 5 \times 10^{-9} M$ 。对最有

效的化学合成, 鉴定最小的高亲和力适体序列和截短所述适体至最小的可能的大小是重要的。其他优点是增加的组织渗透和体内对核酸酶活性的稳定性。

[0192] 为了鉴定保留结合亲和力的适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 的最小区域, 合成了一系列截短的变体代表 2426-66 中存在的所有可能的连续的 50 个核苷酸长的序列。所述变体的序列列于表 3 中, 其中 Z' 代表 BndU 而 T 代表 dT。在如上所述的亲和力结合测定中针对 β -NGF 的亲和力测试所述变体。

[0193] 表 3: 适体 2426-66 和截短变体的序列

[0194]

适体名称	序列 (5'→3')	SEQ ID NO:
2426-66 (76 聚体)	GAGTGACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'G GGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAGAGAAGAAACAAGACC	1
2426-66-2 (50 聚体)	GAGTGACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'G GGGZ'Z'Z'AGCCG	4
2426-66-3 (50 聚体)	AGTGACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GG GGZ'Z'Z'AGCCGZ'	5
2426-66-4 (50 聚体)	GTGACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGG GZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'	6
2426-66-5 (50 聚体)	TGACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGG Z'Z'Z'AGCCGZ'Z'G	7
2426-66-6 (50 聚体)	GACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ' Z'Z'AGCCGZ'Z'GT	8
2426-66-7 (50 聚体)	ACCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z' Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	9
2426-66-8 (50 聚体)	CCGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z' AGCCGZ'Z'GZ'GG	10
2426-66-9 (50 聚体)	CGTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'Z'GAGGACZ'Z'Z'GGGGZ' Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGC	11
2426-66-10 (50 聚体)	GTCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AG CCGZ'Z'GZ'GGCA	12
2426-66-11 (50 聚体)	TCTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGC CGZ'Z'GZ'GGCAC	13
2426-66-12 (50 聚体)	CTGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCC GZ'Z'GZ'GGCACA	14
2426-66-13 (50 聚体)	TGCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCG Z'Z'GZ'GGCACAG	15
2426-66-14 (50 聚体)	GCCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ' Z'GZ'GGCACAGA	16
2426-66-15 (50 聚体)	CCTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z' 'GZ'GGCACAGAG	17
2426-66-16 (50 聚体)	CTGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z' GZ'GGCACAGAGA	18
2426-66-17 (50 聚体)	TGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'G Z'GGCACAGAGAA	19
2426-66-18	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'	20

[0195]

(50 聚体)	GGCACAGAGAAG	
2426-66-19 (50 聚体)	CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G GCACAGAGAAGA	21
2426-66-20 (50 聚体)	AGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GG CACAGAGAAGAA	22
2426-66-21 (50 聚体)	GCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGC ACAGAGAAGAAA	23
2426-66-22 (50 聚体)	CGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCA CAGAGAAGAAAC	24
2426-66-23 (50 聚体)	GGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCAC AGAGAAGAAACA	25
2426-66-24 (50 聚体)	GGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACA GAGAAGAAACAA	26
2426-66-25 (50 聚体)	GACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAG AGAAGAAACAAG	27
2426-66-26 (50 聚体)	ACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAGA GAAGAAACAAGA	28
2426-66-38 (50 聚体)	CACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAGAG AAGAAACAAGAC	29
2426-66-39 (50 聚体)	ACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'GGCACAGAGA AGAAACAAGACC	30

[0196] 除变体 2426-66-2 (SEQ ID NO:4)、2426-66-3 (SEQ ID NO:5)、2426-66-4 (SEQ ID NO:6)、2426-66-5 (SEQ ID NO:7) 和 2426-66-6 (SEQ ID NO:8) 之外,所有变体保留 β -NGF 结合活性,暗示 2426-66 的 5' 末端的 26 个核苷酸 (位置 1-26) 和 3' 末端的 21 个核苷酸 (位置 56-76) 不是结合 β -NGF 所需要的,而保留的 29 个核苷酸元素的全部或部分 (位置 27-55) 可能是足够的。通过合成和测量 2426-66 (SEQ ID NO:1) 的第二系列变体的结合亲和力来检验这个假说。所述变体的序列列于表 4 中,其中 Z' 代表 BndU 而 T 代表 DT。除变体 2426-66-56 (SEQ ID NO:150)、2426-66-57 (SEQ ID NO:151)、2426-66-58 (SEQ ID NO:152) 和 2426-66-59 (SEQ ID NO:153) 之外,所有变体保留 β -NGF 结合活性。25 聚体的变体 2426-66-55 (SEQ ID NO:149) 是 β -NGF 结合亲和力等于所述全长适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 的最短的序列。26 聚体的变体 2426-66-54 (SEQ ID NO:44) 具有比所述全长适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 稍好的针对 β -NGF 的亲和力并被选择用于进一步的优化。

[0197] 表 4: 适体 2426-66 的截短变体的序列

[0198]

适体名称	序列 (5'→3')	SEQ ID NO:
2426-66-30 (40 聚体)	TGCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	31
2426-66-40 (39 聚体)	GCAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	32
2426-66-41 (38 聚体)	CAGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	33
2426-66-42	AGCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	34

[0199]

(37 聚体)		
2426-66-52 (36 聚体)	GCGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	35
2426-66-43 (35 聚体)	CGGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	36
2426-66-44 (34 聚体)	GGGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	37
2426-66-45 (33 聚体)	GGACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	38
2426-66-46 (32 聚体)	GACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	39
2426-66-47 (31 聚体)	ACACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	40
2426-66-48 (30 聚体)	CACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	41
2426-66-49 (29 聚体)	ACAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	42
2426-66-50 (28 聚体)	CAZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	2
2426-66-53 (27 聚体)	AZ'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	43
2426-66-54 (26 聚体)	Z'GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	44
2426-66-55 (25 聚体)	GAGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	149
2426-66-56 (24 聚体)	AGGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	150
2426-66-57 (23 聚体)	GGACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	151
2426-66-58 (22 聚体)	GACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	152
2426-66-59 (21 聚体)	ACZ'Z'GGGGZ'Z'Z'AGCCGZ'Z'GZ'G	153

[0200] 实施例 3. 理想的 BndU 位置的确定

[0201] 26 聚体的 BndU 至 dT 的单取代

[0202] 适体 2426-66-54 (SEQ ID NO: 44) 26 个核苷酸的 9 个是 BndU。为了确定哪些 BndU 位置参与结合, 合成了 2426-66-54 的九个变体, 每个含有在九个 BndU 位置中一个的单个的 dT 取代并测量 β -NGF 亲和力。所述变体的序列列于表 5 中, 其中 Z' 代表 BndU 而 T 代表 dT。

[0203] 表 5: 适体 2426-66-54 的变体的序列

[0204]

适体名称	取代位置	序列 (5' → 3')	SEQ ID NO:
2426-66-54	无	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' Z' GZ' G	44
2426-66-66	1	TGAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' Z' GZ' G	156
2426-66-67	8	Z' GAGGACTZ' GGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' Z' GZ' G	157

[0205]

2426-66-68	9	Z' GAGGACZ' TGGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' Z' GZ' G	158
2426-66-69	14	Z' GAGGACZ' Z' GGGGTZ' Z' AGCCGZ' Z' GZ' G	159
2426-66-70	15	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' TZ' AGCCGZ' Z' GZ' G	160
2426-66-71	16	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' TAGCCGZ' Z' GZ' G	161
2426-66-72	22	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' Z' AGCCGTZ' GZ' G	162
2426-66-73	23	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' TGZ' G	163
2426-66-74	25	Z' GAGGACZ' Z' GGGGZ' Z' Z' AGCCGZ' Z' GTG	164

[0206] 在第9位和第16位(变体2426-66-71, SEQ ID NO:161)上的用dT取代BndU(变体2426-66-68, SEQ ID NO:158)显示与所述未取代的(所有BndU)适体2426-66-54(SEQ ID NO:44)相比,没有针对 β -NGF的亲合力的损失。在第1位(变体2426-66-66, SEQ ID NO:156)、第8位(变体2426-66-67, SEQ ID NO:157)和第14位(2426-66-69, 序列ID NO:159)上的用dT取代BndU显示亲和力的部分损失,而在第15位(2426-66-70, SEQ ID NO:160)、第22位(2426-66-72, SEQ ID NO:162)、第23位(2426-66-73, SEQ ID NO:163)和第25位(2426-66-74, SEQ ID NO:164)上的取代显示亲和力的完全丧失。这些结果表明在第1、8、14、15、22、23和25位修饰尿嘧啶残基对最大化 β -NGF的结合亲和力是理想的。

[0207] 合成用dT替代第9和16位BndU残基的2426-66(SEQ ID NO:1)的截短变体并测试对 β -NGF的亲合力。序列列于表6中,其中Z'代表BndU而T代表dT。任何的三种变体与未取代的对照相比,在两个位置上用dT取代BdU显示没有亲和力的损失。

[0208] 表6: 适体2426-66的截短和取代变体的序列

[0209]

适体名称	取代位置	序列 (5'→3')	SEQ ID NO:
2426-66-75 (28聚体)	11, 18	CAZ'GAGGACZ'TGGGGZ'Z'TAGCCGZ'Z'GZ'G	166
2426-66-76 (27聚体)	10, 17	AZ'GAGGACZ'TGGGGZ'Z'TAGCCGZ'Z'GZ'G	167
2426-66-77 (26聚体)	9, 16	Z'GAGGACZ'TGGGGZ'Z'TAGCCGZ'Z'GZ'G	168

[0210] 基于这些结果(总结在图2A中),如下修饰所述用于结合 β -NGF的共有序列(SEQ ID NO:3)以反映在两个位置用dT取代BndU的能力:

[0211] BAZGRGGRSZWGGGGZZWADCCGZZRZG(SEQ ID NO:45)

[0212] 其中Z、R、S、Z和W如上所定义。

[0213] 实施例4. 细胞测定

[0214] 针对在两个体外细胞测定中的 β -NGF活性的抑制筛选 β -NGF适体2426-66(SEQ ID NO:1)和2426-66的截短变体。PC12细胞(来自ATCC的CRL-1721),其为来自大鼠嗜铬细胞瘤的癌症细胞系和针对神经元分化的模型,通过诱导的神经元的表型对 β -NGF响应。

该反应的两种表现是膜结合 TrkA 的磷酸化和神经突的延伸。对适体测试其抑制 PC12 细胞的 β -NGF 刺激的 TrkA 磷酸化和神经突生长的能力。

[0215] 神经突生长测定

[0216] 在 60mm 培养皿中稀疏地放置 PC12 细胞并允许过夜附着至所述板。附着之后,用低血清培养基 (LSM) 替代正常生长培养基,因为 PC12 细胞在正常高血清生长培养基中不分化。 β 在 LSM 中预混合 β -NGF (100ng/mL) 和适体 (100nM) 并允许平衡一小时,然后添加至板中达到 10ng/mL β -NGF (0.38nM) 和 10nM 适体的最终浓度。允许所述细胞孵育三天,并在第三天如之前更换所述培养基、 β -NGF 和适体。在第 5 天,用相差显微镜捕获所述细胞的图像并使用针对 ImageJ (NIH 计划) 的 NeuronJ 插件测量神经突的长度。计算神经突长度/细胞并对无适体的对照样品归一化至 100 的数值 (相对于神经突的生长)。

[0217] 在神经突生长测定中测试适体抑制人 β -NGF 诱导的 PC12 细胞分化的能力。用在 3' 末端的倒置的 dT amidite (3'-IDT) 合成适体以提供对存在于所述培养基中的 3'-5' 核酸外切酶的抗性 (见图 5)。

[0218] 适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 和截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 有效地抑制由 β -NGF 诱导的神经突生长。变体 2426-66-53 (SEQ ID NO:43)、2426-66-54 (SEQ ID NO:44) 和 2426-66-55 (SEQ ID NO:149) 在抑制 β -NGF 介导的神经突生长上没有 2426-66-50 有效,表明 28 个核苷酸的最小适体长度是为最大的抑制所需要的。变体 2426-66-75 (SEQ ID NO:166) (在 2426-66-50 的第 11 和 18 位上的 BndU 残基由 dT 残基替代) 在阻断 β -NGF 介导的神经突生长中也不有效。有差的对 β -NGF 的亲力的 50 聚体的变体 2426-66-3 (SEQ ID NO:5) 显示对 β -NGF 介导的神经突生长几乎没有抑制。

[0219] 通过在适体浓度在 0.5nM 至 8.0nM 范围内下测量相对神经突生长和使用非线性曲线拟合 (有可变斜率的 S 形剂量反应) 计算最大抑制浓度 (IC_{50}) 来确定适体对 β -NGF 介导的神经突生长抑制的有效性 (见图 6)。在该测定中,适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 显示出 $IC_{50} = 2 \times 10^{-9}M$,而截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 显示出 $IC_{50} = 1 \times 10^{-9}M$ 。

[0220] 在神经突生长测定中针对小鼠 β -NGF 和大鼠 β -NGF 的抑制来测试适体 2426-66 (SEQ ID NO:1) 和截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 与 2426-66-53 (SEQ ID NO:43)。所有三个与对人 β -NGF 几乎一样有效地抑制了小鼠 β -NGF,并以更小的程度抑制了大鼠 β -NGF (见图 7)。

[0221] TrkA 磷酸化测定

[0222] β β -NGF 结合至所述 PC12 细胞表面的 TrkA 受体,诱导所述受体的二聚化和自身磷酸化。TrkA 磷酸化测定在用己拿适体预平衡的 β -NGF 处理 10 分钟后检测 TrkA 的磷酸化状态。虽然神经突生长测定是末端测定,看 β -NGF 刺激的结束点,所述 TrkA 磷酸化测定是 β -NGF 刺激之后紧接的信号事件的快照。

[0223] 接种 PC12 细胞在 100mm 板上并允许过夜附着。附着后,更换所述培养基至 LSM。细胞留在 LSM 中过夜,然后只用 β -NGF (10ng/mL 最终浓度,或 0.38nM)、用有 TrkA 磷酸化抑制剂 K252a 的 β -NGF (0.2 μ M) 和用 10nM 最终浓度的适体预平衡的 β -NGF 处理 10 分钟。收集细胞,裂解细胞,用总 Trk 抗体 (TrkA 是在 PC12 细胞中表达的唯一 Trk 受体) 从澄清的裂解物中免疫沉淀 TrkA。在 SDS-PAGE 凝胶上跑所述免疫沉淀物,电印迹到 PVDF 膜上,并用磷酸化酪氨酸抗体探测 probe 以定量磷酸化 TrkA 的量。剥去所述印迹并用 TrkA 抗体探

测以定量总 TrkA 的量。对每个样品计算 TrkA 磷酸化的百分比（磷酸化的 TrkA/ 总 TrkA 的比例）并对无适体对照归一化至 100 的数值。所述结果在图 8 中说明。

[0224] 针对由人 β -NGF 的 TrkA 磷酸化的抑制测试适体 2424-66 (SEQ ID NO:1) 和截短变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 与 2426-66-3 (SEQ ID NO:5)。适体 2426-66 和截短变体 2426-66-50 有效地抑制由 β -NGF 诱导的 TrkA 受体的磷酸化。有差的对 β -NGF 的亲力的 50 聚体的变体 2426-66-3 显示几乎没有对由 β -NGF 的 TrkA 磷酸化的抑制。

[0225] 在 TrkA 磷酸化测定中针对小鼠 β -NGF 和大鼠 β -NGF 的抑制测试变体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2)。所述结果在图 9 中说明。变体 2426-66-50 有效地抑制小鼠 β -NGF 和大鼠 β -NGF 诱导的 TrkA 磷酸化。

[0226] 实施例 5. 在小鼠模型系统中的异位性皮炎的适体治疗

[0227] 在非无菌的（常规的）环境中养殖的自交系 NC/NgaTnd 小鼠的自发地发展类似于人的异位性皮炎损伤的皮肤损伤，所述自交系小鼠是针对调查异位性皮炎的治疗而建立的模型 (Matsuda 等人, *Int. Immunol.* **9**:461, 1997)。设计以下研究以评估 NGF 中和适体在体内减少或消除这种小鼠模型中异位性皮炎的临床表现的能力。

[0228] NC/NgaTnd 小鼠保持在 20-26°C 下有 12 小时日/夜循环的空气未控制的常规环境中，并可随意获得标准的食物和水。在该研究中使用表现出轻度的皮肤损伤（疾病表型）的年龄为 8-10 周的小鼠。使用保持在无特定病原 (SPF) 条件下并未表现出异位性皮炎的临床信号或症状（无疾病表型）的 NC/NgaTnd 小鼠作为对照。

[0229] 根据日本药典制备亲水性软膏 (H0) (25% 白色凡士林、20% 硬脂醇、12% 丙二醇、4% 聚氧乙烯氢化蓖麻油 60、1% 甘油单硬脂酸酯、0.1% 对羟基苯甲酸甲酯、0.1% 羟基苯甲酸丙酯)。通过在 85°C 下的水浴中融化 20g 的 H0，在水中添加 20g 的 2% 适体并在冰冷水浴中混合直至冷却来在 H0 中制备适体。

[0230] 小鼠分为四组。组 1 含有 7 只患有皮炎的未治疗的小鼠。组 2 含有 7 只患有皮炎的用 H0 治疗的小鼠。组 3 含有 7 只患有皮炎的有用 3'-idT (1% w/v 在 H0 中) 的适体 2426-66-50 (SEQ ID NO:2) 治疗的小鼠。组 4 含有 7 只正常 SPF 的未治疗的小鼠。通过应用 100mg 样品至所影响的背侧区域在四周内每天一次地治疗组 2 和 3 中的小鼠。在四周内每周一次 (0、7、14、21、28 天) 地定量所述小鼠的抓挠行为和临床皮肤病症得分。

[0231] 使用 SCLABA-Real 系统 (Scratch Counting for LABoratory Animals, Noveltec Inc., Kobe, Japan) 定量自发的抓挠行为 (Hattori 等人, *J. Immunol.* **184**:2729, 2010)。在测量前将小鼠放入所述 SCLABA 仪器 30 分钟以使得它们可以适应新的环境，并在观察室中记数抓挠数目一个小时。一系列的抓挠行为，开始于拉伸后爪至头、面或背而并结束于收回爪子，计数为一次抓挠。

[0232] 根据 Matsuda 等人 (*Int. Immunol.* **9**:461, 1997) 所描述的标准确定临床皮肤病症得分。观察项为 1) 瘙痒/痒, 2) 红斑/出血, 3) 水肿, 4) 表皮脱落/侵蚀, 和 5) 脱屑/干燥。将各观测项的得分分级为 0 (无)、1 (轻度)、2 (中度) 和 3 (重度)。所述临床皮肤病症得分是 5 个观察项得分的总和。

[0233] 图 11 展示针对每个治疗组的在抓挠频率中的改变，以带标准误差线的平均值作图。对组 3 抓挠频率从 14-28 天稳定地降低（适体治疗），对组 1（未治疗）和 2（H0 治疗）在 28 天内频率上没有显示出变化。组 4（正常 SPF 小鼠）的抓挠频率是非常低的（数据未

显示)。图 12 展示针对每个治疗组的在临床皮肤病症得分中的改变,以带标准误差线的平均值作图。对组 3 皮肤病症得分从 14-28 天稳定地降低(适体治疗),对组 1(未治疗)和 2(HO 治疗)在 28 天内没有显示出变化。组 4(正常 SPF 小鼠)的皮肤病症得分是非常低的(数据未显示)。

[0234] 以上实施方案和实施例仅仅旨在作为例子。无特定的实施方案、实施例或特定实施方案或实施例的元素会,被解释为任一权利要求的关键的、必需的或必要的元素或特征。另外,针对附加权利要求的实践不需要本文所描述的元素,除非明确地描述为“必要的”或“关键的”。可以对所公开的实施方案做各种改变、修改、替换和其他变化而不脱离本发明的领域,其由所附的权利要求限定。本说明书,包括附图和实施例,是被视为以展示性的方式而不是限制性的方式,并且所有这样的修改和替换旨在包括在本发明领域的范围之内。因此,应当由所附权利要求及其合法等同物而不是由以上所给出的实施例来确定本发明的领域。例如,可以以任何可行的顺序执行任何方法或方法权利要求中所叙述的步骤,而不受任何实施方案、实施例或权利要求中所展示的顺序限制。

[0235]

艾滋病痴呆症状群	克罗恩氏病	间质性肺炎	瘙痒
获得性免疫缺陷综合征(AIDS)	不明原因自身免疫性肝炎	电离辐射暴露	牛皮癣
获得性免疫缺陷综合征	隐源性纤维化肺泡炎	虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎	I 型牛皮癣
获得性恶性贫血症	培养阴性败血症	肠易激综合征	II 型牛皮癣
手足紫绀症	囊性纤维症	缺血性再灌注损伤	牛皮癣关节炎
急性和慢性疼痛(不同形式的疼痛)	细胞因子治疗相关疾病	缺血性中风	牛皮癣关节病

[0236]

与感染性疾病(细菌或病毒)关联的急性和慢性疼痛	传入神经阻滞综合征	幼年型慢性关节炎	肺间质纤维化
与器官移植关联的急性免疫疾病	早老性痴呆症	幼年型恶性贫血症	结缔组织病继发肺动脉高压
急性白血病	脱髓鞘疾病	幼年型类风湿关节炎	结节性多动脉炎的肺部表现
急性淋巴细胞白血病(ALL)	登革出血热	幼年型脊髓性肌萎缩症	放射性纤维症
急性髓系白血病(AML)	牙痛	卡波济氏肉瘤	放射治疗
与器官移植关联的急性或慢性免疫系统疾病	皮炎	川崎氏病	雷诺氏现象和疾病
急性胰腺炎	皮炎硬皮病	肾移植排斥	反应性关节炎
急性肾功能衰竭	皮肤病症	军团病	雷弗素姆病
急性风湿热	皮肤疾病	利什曼病	定期窄 QRS 心动过速
急性横贯性脊髓炎	皮炎/多发性肌炎相关性肺疾病	麻风病	莱特尔氏病
阿狄森氏病	糖尿病	皮质系统的损伤	肾病 NOS
腺癌	糖尿病	线状 IgA 病	肾脏疾病
成人呼吸窘迫综合征(急性)	糖尿病动脉硬化性疾病	脂肪水肿	肾血管性高血压
航空性异位搏动	糖尿病神经病变	肝移植排斥反应	再灌注损伤
酒精诱导的肝炎	弥漫性路易体病	狼疮	器官移植后的再灌注损伤
酒精诱导的肝损伤	扩张型心肌病	莱姆关节炎	限制型心肌病
酒精性肝硬化	扩张型心肌病充血性心肌病	莱姆病	视网膜退化
过敏和过敏性疾病	盘状红斑狼疮	淋巴水肿	雷特氏综合症
过敏性结膜炎	基底神经节失调	淋巴细胞浸润性肺疾病	风湿性疾病
过敏性接触性皮炎	弥散性血管内凝血	疟疾	类风湿关节炎
过敏性疾病	在呼吸的内脏活动的干扰	特发性男性不育症或 NOS	类风湿关节炎关联的间质性肺疾病
过敏性鼻炎	中年唐氏综合症	恶性肿瘤	类风湿性脊椎炎
过敏性皮肤反应	药物敏感性	恶性淋巴瘤	结节病
过敏和哮喘	药物诱导性肝炎	恶性组织细胞增生症	肉瘤
移植排斥反应	药物诱导性间质性肺疾病	恶性黑色素瘤	施密特综合征
秃头症	由阻断 CNS 多巴胺受体的药物所诱导的药物诱导性运动失调	记忆失调	硬皮病
斑秃	十二指肠球部溃疡	脑膜炎	坐骨神经病变

[0237]

α -1-抗胰蛋白酶缺乏症	痛经	脑膜炎球菌血症	路易体类型老年性痴呆
阿尔茨海默氏病	消化不良	精神失调(如抑郁症和精神分裂症)	老年性舞蹈病
肌萎缩性脊髓侧索硬化症	湿疹	代谢和特发性疾病	败血症综合征
贫血症	脑脊髓炎	代谢/特发性	化脓性关节炎
心绞痛	心内膜炎	肾脏显微血管炎	感染性休克
强直性脊柱炎相关性肺疾病	内分泌失调	偏头痛	血清阴性关节病
前髓细胞退化	肠病性滑膜炎	线粒体多系统失调	惊厥
抗 CD3 治疗	癫痫	混合性结缔组织病	镰状细胞性贫血
抗受体的过敏反应	会厌炎	混合性结缔组织病相关性肺疾病	干燥病相关性肺疾病
抗体介导的细胞毒性	上皮组织损伤或功能障碍	混合性血管或非血管综合征	干燥综合征
抗磷脂综合征	EB 病毒感染	单克隆丙种球蛋白	皮肤移植排斥反应
主动脉及外周瘤	红斑性肢痛症	多发性骨髓瘤	皮肤变化综合症
主动脉夹层动脉瘤	锥体外系和小脑疾病	多发性硬化症(所有亚型)	有炎症性成分的皮肤疼痛
动脉高血压	乳房外 Paget 病	多系统退化 (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager 和 Machado-Joseph)	小肠移植排斥反应
动脉硬化	家族性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	肌痛脑炎/皇家自由疾病	固体和液体的肿瘤病理
动静脉瘘	女性不孕	重症肌无力	实体瘤
关节炎	胎儿胸腺植入物排斥反应	胞内结核分枝杆菌	特异性心律失常
关节病	纤维肌痛	结核分枝杆菌	精子自身免疫
衰弱	肝纤维化	骨髓增生异常综合征	脊髓共济失调
哮喘	肺纤维化疾病	心肌梗死	脊髓小脑变性
共济失调	弗里德氏共济失调	心肌缺血性疾病	脊柱关节病
动脉粥样硬化疾病/动脉硬化	功能性外周动脉疾病	肌炎	零星
动脉粥样硬化	真菌性败血症	β -NGF 相关的疼痛和痛觉过敏	斯提耳氏病
异位性过敏	气性坏疽	鼻咽癌	链球菌性肌炎
异位性皮炎	胃溃疡	新生儿慢性肺部疾病	中风
心房纤维性颤动(持续性或阵发性)	胃食管反流	肾炎	小脑结构性损伤
心房扑动	胃肠道或血管区域	肾病	亚急性硬化性全脑炎
房室传导阻滞	一般性胃肠功能失	肾病综合征	晒伤

[0238]

	调		
萎缩性自身免疫性甲状腺功能减退症	一般性头痛	神经炎	手术性疼痛
自身免疫性大疱病	一般性炎症	神经退行性疾病	交感性眼炎
自身免疫性疾病	泌尿生殖系统	I 型神经源性肌肉萎缩	交感神经性持续疼痛
自身免疫性溶血性贫血	巨细胞动脉炎	神经系统疾病	昏厥
自身免疫性肝炎	肾小球肾炎	神经病理性疼痛	心血管系统梅毒
自身免疫性低血糖	甲状腺肿 自身免疫性甲状腺功能减退 (桥本氏病)	神经性疼痛和相关的痛觉过敏和异常性疼痛	系统性过敏反应
自身免疫性中性粒细胞减少症	肺出血肾炎综合征	神经病理性疼痛相关的痛觉过敏或异常性疼痛	系统性炎症反应综合征
自身免疫性血小板减少症	痛风性关节炎	中性粒细胞减少热	系统性红斑狼疮
自身免疫性甲状腺疾病	任何器官或组织的移植排斥反应	非酒精性脂肪性肝炎	系统性红斑狼疮相关性肺疾病
B 细胞淋巴瘤	青光眼	非霍奇金淋巴瘤	系统性幼年型类风湿关节炎
骨移植排斥反应	革兰氏阴性败血症	产科和妇科疾病	系统性硬化症
骨髓移植(BMT)排斥反应	革兰氏阳性败血症	腹主动脉及其分支闭塞	系统性硬化症相关的间质性肺疾病
支气管疾病	由于细胞内生物的肉芽肿	闭塞性动脉疾病	T-细胞或 FAB ALL
闭塞性细支气管炎	格雷夫斯病	Okt3 疗法	Takayasu 氏疾病/动脉炎
束支传导阻滞	B 组链球菌(GBS)感染	眼科疾病	毛细血管扩张
伯基特氏淋巴瘤	HIV	睾丸炎/附睾炎	紧张性头痛
烧伤	HIV 神经病变	睾丸炎/输精管结扎术反转程序	Th2 型和 Th1 型介导的疾病
恶病质	铁质沉着出血相关性肺疾病	器官移植排斥反应	丘脑疼痛综合征
癌症	毛细细胞白血病	肿大	血栓闭塞性脉管炎
心律失常	Hallerrorden-Spatz 疾病	骨性关节炎	血小板减少症
心脏眩晕综合征	桥本氏甲状腺炎	骨关节病	甲状腺炎
心脏肿瘤	花粉热	骨质疏松	中毒性休克综合征
心肌病	心脏衰竭	气道炎症疾病	毒性
体外循环炎症反应	心脏移植排斥反应	卵巢功能衰竭	毒素
心血管疾病	血色素沉着症	POEMS 综合征(多发性神经病变、脏器肿大、内分泌病、单克隆丙种球蛋白、皮肤变化综合症)	毒素和化疗
心脏炎	造血系统恶性肿瘤(白血病和淋巴瘤) 无脂蛋白血症	疼痛	移植排斥疾病

[0239]

软骨移植排斥反应	血液透析	截肢或脓肿疼痛	移植
灼性神经痛	溶血性贫血症	来自创伤的疼痛	创伤/出血
小脑皮质变性	溶血性尿毒症综合征/溶解血栓性血小板减少性紫癜, 出血	胰腺移植排斥反应	三叉神经痛
小脑失调	Henoch-Schoenlein	胰腺癌	B 型胰岛素抗性与黑棘皮病
混沌或多灶性房性心动过速	A 型肝炎	胰腺炎	III 型过敏性反应
化疗	B 型肝炎	副肿瘤综合征/恶性高钙血症	IV 型超敏反应
脑梗塞	C 型肝炎	寄生虫疾病	I 型自身免疫性肝炎(经典的自身免疫性或狼疮样肝炎)
衣原体	单纯疱疹病毒	甲状旁腺移植排斥反应	2 型自身免疫性肝炎(抗-LKM 抗体肝炎)
Choleosatis	希氏束心律失常	帕金森氏症	溃疡性结肠炎关节病
色粒细胞性白血病(CML)	霍奇金病	盆腔炎疾病	溃疡性结肠炎
慢性活动性肝炎	亨廷顿氏舞蹈病	类天疱疮	不稳定型心绞痛
慢性酒精中毒	多动失调症	天疱疮	尿毒症
慢性嗜酸性粒细胞性肺炎	过敏反应	寻常型天疱疮	尿脓毒症
慢性疲劳综合征	过敏性肺炎	常年性鼻炎	荨麻疹
与器官移植相关的慢性免疫系统疾病	高血压	心包疾病	葡萄膜炎
慢性炎症性疾病	甲状腺功能亢进症	周围 atherosclerotic 疾病	心脏瓣膜疾病
慢性炎症性疼痛或神经性疼痛	运动减弱运动失调	周围血管疾病	静脉曲张
慢性炎症性病变	低血糖	腹膜炎	血管炎弥漫性肺疾病
慢性肝病	甲状旁腺功能减退症	恶性贫血症	血管炎
慢性淋巴细胞性白血病(CLL)	下丘脑-垂体-肾上腺轴的评价	晶状体源性葡萄膜炎	血管运动性或过敏性鼻炎
慢性皮肤粘膜念珠菌病	医源性中毒	卡氏肺囊虫肺炎	静脉疾病
慢性阻塞性肺疾病	特发性阿狄森氏病	肺炎	静脉血栓
慢性阻塞性肺疾病(COPD)	特发性中性粒细胞减少	多腺体缺乏 I 型和 II 型多腺体缺乏	心室纤颤
慢性水杨酸中毒	特发性肺间质纤维化	发表带状疱疹后遗神经痛	病毒和真菌感染
慢性内脏痛	特发性血小板减少症	发表灌注综合征	内脏痛或肠易激综合征
丛集性头痛	特发性肝脏疾病	发表泵综合征	重要的脑炎/无菌性脑膜炎

[0240]

结肠炎	手术后疼痛	MI 吸引后综合征	生命相关的噬血细胞综合征
胶原血管疾病	小儿脊髓性肌萎缩症	炎症后间质性肺疾病	白癜风
大肠癌	传染性疾病	感染后间质性肺疾病	白癜风急性肝病
常见的不同的免疫缺陷病(常见的可变低丙种球蛋白血症)	主动脉炎	先兆子痫	Wallerian 退化
先天性疾病	炎症性肠病	卵巢早衰	韦格纳肉芽肿病
充血性心脏衰竭	炎症性肠道疾病	原发性胆汁性肝硬化	韦尼克-科尔萨科夫综合征
结膜炎	炎症性疾病	原发性粘液性水肿	威尔森氏症
结缔组织病相关的间质性肺疾病	眼部炎症性疾病	原发性肺动脉高血压	伤口
接触性皮炎	炎性或不稳定膀胱疾病	原发性硬化性胆管炎	异种移植排斥反应的任何器官或组织
库姆斯积极性溶血性贫血	炎症性疼痛	原发性硬化性肝炎	耶尔森氏菌和沙门氏菌相关的关节病
肺心病	炎性痛及相关的痛觉过敏和异常性疼痛	原发性小血管炎	
冠状动脉疾病	A 型流感	进行性核上麻痹	
克雅氏病	胰岛素依赖型糖尿病		

[0001]

序列表

<110> 私募蛋白质体公司
 <120> 针对 β -NGF 的适体及其在治疗 β -NGF 介导的疾病和失调中的用途
 <130> 0057.25/PCT
 <150> 61/323,145
 <151> 2010-04-12
 <160> 169
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(45)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (51)..(52)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (54)..(54)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 1
 gagtgaccgt ctgcctgcag cgggacacan gaggacnngg ggnnnagccg nngnggcaca 60
 gagaagaac aagacc 76

[0002]

- <210> 2
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (3)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 2
 cangaggacn nggggnnag ccgnngg 28

 <210> 3
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> a C, G, or Independently selected from a modified nucleotide,

[0003]

- specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> an A or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> an A or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> a C or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(11)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(18)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> an A, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> an A or G
- <220>

[0004]

- <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine

 <400> 3
 nangngggnnn nggggnnnan ccgnnnng 28

 <210> 4
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(45)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <400> 4
 gagtgaccgt ctgcctgcag cgggacacan gaggacnngg ggnnnagccg 50

 <210> 5
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0005]

<222>	(36).. (37)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(42).. (44)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(50).. (50)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	5	
	agtgaccgtc tgctgcagc gggacacang aggacnnggg gnnagccgn	50
<210>	6	
<211>	50	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(28).. (28)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(35).. (36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(41).. (43)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(49).. (50)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	6	
	gtgaccgtct gctgcagcg ggacacanga ggacnngggg mnnagccgn	50
<210>	7	
<211>	50	
<212>	DNA	

[0006]

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(42)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(49)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 7
 tgaccgtctg cctgcagcgg gacacangag gacnnggggn nnagccgnng

 <210> 8
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(41)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

50

[0007]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (47)..(48)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 8
 gaccgtctgc ctgcagcggg acacangagg acnngggggnn nageccgnngt 50
- <210> 9
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(47)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(49)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 9
 accgtctgcc tgcagcggga cacangagga cnnnggggnnn ageccgnngg 50
- <210> 10
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

[0008]

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (45)..(46)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (48)..(48)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 10
 ccgctgcct gcagcgggac acangaggac nnggggnna gcegnnggg

<210> 11
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>

50

[0009]

- <221> misc_feature
 <222> (38)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(47)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (49)..(49)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 11
 cgtctgcctg cagcgggaca canngaggac nnnnggggnn agccgnngng gc 52

 <210> 12
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (43)..(44)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(46)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 12

[0010]

gtctgcctgc agcgggacac angaggacnn ggggnnnagc cgngnggca

50

<210> 13
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (42)..(43)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (45)..(45)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 13
 tctgctgca ggggacaca ngaggacnng gggnnnagcc gngnggcac

50

<210> 14
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)

[0011]

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (41)..(42)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (44)..(44)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 14
 ctgctgtcag cgggacacaa gaggacnngg ggnnnagccg mngnggcaca
 <210> 15
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(41)

50

[0012]

- <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc feature
 <222> (43)..(43)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 15
 tgctgcagc gggacacang aggacnnggg gnnnagccgn ngnggcacag 50
- <210> 16
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (42)..(42)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 16
 gcctgcagcg ggacacanga ggachngggg hnnagccggn gnggcacaga 50
- <210> 17
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

[0013]

- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17).. (17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30).. (32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (41).. (41)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 17
 cctgeagegg gacacangag gacnnggggn nnagecgnng nggcacagag
- <210> 18
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

50

[0014]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 18
 ctgcagcggg acacangagg acnnggggnn nagccgnngn ggcaecagaga 50

 <210> 19
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0015]

<400> 19		
tcagcggga cacangagga cngggggnn agccngng gcacagagaa		50
<210> 20		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (14).. (14)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (21).. (22)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (27).. (29)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (35).. (36)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (38).. (38)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<400> 20		
gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccngngg cacagagaag		50
<210> 21		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic		
<220>		
<221> misc_feature		

[0016]

- <222> (13).. (13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20).. (21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34).. (35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 21
 cagcgggaca cangaggach nggggnhhag ccgnngnggc acagagaaga 50

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

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0017]

<222>	(33).. (34)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(36).. (36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	22	
	agcgggacac angaggacnn ggggnnagc cgnngggca cagagaagaa	50
<210>	23	
<211>	50	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(11).. (11)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(18).. (19)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(24).. (26)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(32).. (33)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(35).. (35)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	23	
	gcgggacaca ngaggacnng gggnnagcc gnnnggcac agagaagaaa	50
<210>	24	
<211>	50	
<212>	DNA	

[0018]

- <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10).. (10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17).. (18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31).. (32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34).. (34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 24
 cgggacacan gaggacnngg ggnnnagccg nngnggcaca gagaagaaac

 <210> 25
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

50

[0019]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 25
 gggacacang aggacnnggg gnnnagccgn ngnggcacag agaagaaaca 50
- <210> 26
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

[0020]

<400> 26	
ggacacanga ggacnngggg nnnagccggn nggcacaga gaagaacaa	50
<210> 27	
<211> 50	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (7).. (7)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (14).. (15)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (20).. (22)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (28).. (29)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (31).. (31)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400> 27	
gacacangag gacnnggggn nnagccgng nggcacagag aagaacaag	50
<210> 28	
<211> 50	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<220>	

[0021]

- <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 28
 acacangagg acnnggggnn nagccgnngn ggcacagaga agaaacaaga 50

 <210> 29
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>

[0022]

<221>	misc_feature	
<222>	(26)..(27)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(29)..(29)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	29	
	cacangagga chnggggnhn agccgngng gcacagagaa gaaacaagac	50
<210>	30	
<211>	50	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(4)..(4)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(11)..(12)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(17)..(19)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(25)..(26)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(28)..(28)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	30	
	acangaggac nnggggnna gccgngngg cacagagaag aaacaagacc	50
<210>	31	
<211>	40	

[0023]

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 31
 tgcagcggga cacangagga cnnnggggnnn agccngngng

 <210> 32
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)

40

[0024]

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 32
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngng
 <210> 33
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(37)

39

[0025]

- <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 33
 cagcgggaca cangaggacn nggggnnag ccgngng 38
 <210> 34
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33).. (34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 34
 agcgggacac angaggacnn ggggnnagc cgnngng 37
 <210> 35
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

[0026]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 35
 ggggacaca ngaggachng gggnnnagcc gnnng

36

<210> 36
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0027]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(31)..(32)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(34)..(34)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<400>	36	
	cgggacacan gaggacnngg ggnnnagccg nngng	35
<210>	37	
<211>	34	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(9)..(9)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(16)..(17)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(22)..(24)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(30)..(31)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(33)	
<223>	5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine	
<400>	37	
	gggacacang aggacnngg gnnnagccg nngng	34
<210>	38	

[0028]

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 38
 ggacacanga ggacnngggg nnnagccgmn gng

 <210> 39
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

33

[0029]

<222> (14).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 39
 gacacangag gacnnggggn nnagccgng ng 32

<210> 40
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0030]

<222>	(30)..(30)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	40	
	acacangagg acnngggggnn nageccgnngn g	31
<210>	41	
<211>	30	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(5)..(5)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(12)..(13)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(18)..(20)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(26)..(27)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(29)..(29)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	41	
	cacangagga cngggggnnn ageccgnngng	30
<210>	42	
<211>	29	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	

[0031]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 42
 acangaggac nnggggnna gccgnngng

29

<210> 43
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0032]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26).. (26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 43
 angaggacnn ggggnnagc cgngng 27
- <210> 44
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 44
 ngaggacnng gggnnagcc gmgng 26

[0033]

- <210> 45
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
<223> Synthetic
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> a C, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> an A or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> an A or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> a C or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine, or T
- <220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(17)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine

[0034]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(18)..(18)	
<223>	Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine, or T	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(20)..(20)	
<223>	an A, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(24)..(25)	
<223>	Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine	
<220>		
<221>	misc feature	
<222>	(26)..(26)	
<223>	an A or G	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(27)..(27)	
<223>	Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine	
<400>	45	
	nangngggnnn nggggnnnan cegnnnng	28
<210>	46	
<211>	85	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(29)..(68)	
<223>	n is a, c, g, or t	
<400>	46	
	tttttttgg tcttgttct tetctgtggn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
	nnnnnnnca ggcagacggt cactc	85

[0035]

<210>	47	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<400>	47	
	atatatatga gtagccgtct gectg	25
<210>	48	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<400>	48	
	tttttttgg tcttgttct tctctgtg	28
<210>	49	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(13).. (13)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(20).. (21)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(26).. (28)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(34).. (35)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	

[0036]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 49
 cagcgggaca cangaggacn nggggnngg ccgngngg 39
- <210> 50
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20).. (21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34).. (35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 50
 cagcgggaca cangaggach nggggnhag ccgngngc 39
- <210> 51
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

[0037]

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 51
 gcagcgggac acangaggac anggggnnna gccgnngngg

<210> 52
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>

40

[0038]

<221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 52
 gcagcgggac acangaggac cnggggnrna gccgnnggg

40

<210> 53
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 53

[0039]

gcggcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngngg

40

<210> 54
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 54
 gcagcgggac acannaggac nnggggnna gccgnngngg

40

<210> 55
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)

[0040]

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 55
 gcagcggaac acangaggac nnggggnhna gccgnngngg
 <210> 56
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)

40

[0041]

<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(35)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(38)..(38)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	56	
	gcagcggnac acangaggac nngggghnna gccghnngg	40
<210>	57	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(13)..(13)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(20)..(21)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(25)..(27)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(34)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(36)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	57	
	cagcgggaca cangaggacn nnggnnagc cgnngggca	40

[0042]

<210> 58
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 58
 ncagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngngg

40

<210> 59
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

[0043]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 59
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnnggg

40

<210> 60
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0044]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 60
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gncgnnggg

40

<210> 61
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0045]

<400> 61		
gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccannngg		40
<210> 62		
<211> 40		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (14).. (14)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (21).. (22)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (27).. (29)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (34).. (36)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (38).. (38)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<400> 62		
gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccnnngg		40
<210> 63		
<211> 40		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic		
<220>		
<221> misc_feature		

[0046]

<222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 63
 gcagcngac anangaggac nngggghna gccgnngngg

40

<210> 64
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0047]

<222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 64
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngnag

40

<210> 65
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0048]

<222>	(35)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(38)..(38)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	65	
	gnagcgggac acangaggac nnggggnna accgngngg	40
<210>	66	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(2)..(2)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(14)..(14)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(21)..(22)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(27)..(29)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(35)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(38)..(38)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	66	
	gnagcgggac acanggggac nnggggnna accgngngg	40

[0049]

<210> 67
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 67
 gaagcgggac acangaggac nnggggnna accgnnggg

40

<210> 68
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0050]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 68
 gcagcgggac acangaggac nngaggnna accgnngngg 40

<210> 69
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0051]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 69
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna accgnnggg 40
- <210> 70
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18).. (18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34).. (35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 70
 gcagcgggac acangagnac nnggggnnaa ccgnngggc 40

[0052]

- <210> 71
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 71
 gcagcgggac acangaggac mggggnaa ccgngnggc

 <210> 72
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>

40

[0053]

<221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 72
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna accgnngngn 40

 <210> 73
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>

[0054]

- <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 73
 gaagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngng 40

 <210> 74
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 74
 gaagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnngng 40

 <210> 75
 <211> 40

[0055]

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 75
 gcaacgggac acangangac nnggggnna gccgnngngg

 <210> 76
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)

40

[0056]

- <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 76
 gcagcgggac acangangac nngggmna gccgnhangg
 <210> 77
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)

40

[0057]

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 77
 gnagcgggac acangangac nnggggnhna gccgnngngg
 <210> 78
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(29)

40

[0058]

- <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 78
 gnagcgggac acangaggac nnggggggna gccgnagegg 40

 <210> 79
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 79
 gnagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnnggg 40

[0059]

<210> 80
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 80
 gcagcggggc acangaggac nnggggnna gccgnnggg 40

<210> 81
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0060]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 81
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gcagnnangg

40

<210> 82
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0061]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 82
 gcagngggac acangaggac nnggggnna gccgnnangc

40

<210> 83
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 83
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna gccgnnangc

40

<210> 84

[0062]

<211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 84
 gcagcgggac acangaggac nnggggnnna gccgnngnc 40

 <210> 85
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0063]

<222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 85
 gcagcgggac acangaggac mnggggnna gccgnngna

40

<210> 86
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0064]

<222>	(35)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(38)..(38)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	86	
	gcagccggac acangagnac nnggggnna gccgnnggg	40
<210>	87	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(6)..(6)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(21)..(22)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(27)..(29)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(33)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(35)..(36)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(38)..(38)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	87	
	gcagcnggac acacaggac nnggggnna gcngnnggg	40

[0065]

<210> 88
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 88
 gcagcaggac acangaggac nnggggnna gccgnnggg

40

<210> 89
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0066]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 89
 gcagnaggac acangaggac nnggggnna gccgnnggg

40

<210> 90
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0067]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 90
 gcagaggac acangaggac nnggggnna gccgnnggg

40

<210> 91
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0068]

<400> 91		
gcaghgaggac acangaggac hnggggnna gccgnhgngg		40
<210> 92		
<211> 40		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Synthetic		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (5).. (5)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (10).. (10)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (14).. (14)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (22).. (23)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (28).. (30)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (36).. (37)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (39).. (39)		
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine		
<400> 92		
gcagngggan acangaggac gnnggggnn agccgnngng		40

[0069]

<210> 93
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 93
 gnagcgggac acangaggac gnnnggggnnn agccgngngg 40

<210> 94
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>

[0070]

<221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 94
 ggagcggggc acangaggac nngggggnnn agccgnnng

 <210> 95
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>

40

[0071]

<221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 95
 gcagcgggac acangaggac nngggggnnn agccgngng

40

<210> 96
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 96

[0072]

gcagcgggac achangagga cnnnggggnn aggccgnngn

40

<210> 97
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 97
 gcagcgggac acangaggac nnggggnna accgnn

36

<210> 98
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)

[0073]

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>

<221> misc_feature

<222> (27)..(29)

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 98

gcagcgggac acangaggac nnggggnna g

31

<210> 99

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> misc feature

<222> (14)..(14)

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>

<221> misc feature

<222> (21)..(22)

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>

<221> misc_feature

<222> (28)..(30)

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 99

gcagcgggac acangaggac nnggggnnn agc

33

<210> 100

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0074]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 100
 gcagcgggac acangangna cgngggggnn nagcc

35

<210> 101
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0075]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 101
 gcagcgggac acangangna cgnnggggnn nagcc

35

<210> 102
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0076]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 102
 ggaacnagcg ngganggggc nnggggnna gccgnnangc 40
- <210> 103
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0077]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 103
 gaachagcgn ggangggggc nnggggnna gccgnnange 40

 <210> 104
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0078]

<400> 104
 ggaachagcng ngangggggc nnggggnna gccgnnangc 40

<210> 105
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0079]

<400> 105	
nggaacnagc gnggangggg gcnnngggnn agccgnnang	40
<210> 106	
<211> 40	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (6).. (6)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (11).. (11)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (15).. (15)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (22).. (23)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (28).. (30)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc feature	
<222> (36).. (37)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (39).. (39)	
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400> 106	
ggaacnagcg ngganggggg cnnggggnn agccannang	40
<210> 107	

[0080]

- <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 107
 ggaacnagcg nggahggggg ennggggnhh agccgnnang

 <210> 108
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>

40

[0081]

- <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 108
 ggaachagcg ngganggggg cnnngagnnn agccgnhang 40

 <210> 109
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature

[0082]

<222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 109
 ggaacnagcg ngganggggg cngggggnh aaccgnang

 <210> 110
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

40

[0083]

<222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 110
 gaaacnagcg ngganggggg cnnnggggnnn agccgnnang 40

<210> 111
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0084]

<222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 111
 ggaacnagcg nggahggggg chnggggnnh agccgnhgng

 <210> 112
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

40

[0085]

<222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 112
 ggagcnagcg nggangggga cnnnggggnn agccgnngng

40

<210> 113
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0086]

- <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 113
 ggaacnagca cgganggggg cngggggnn agccgnnang 40
- <210> 114
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature

[0087]

<222> (32).. (32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 114
 ggaacnagcg ngganggggg cngggggnnn anccgnana

 <210> 115
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

40

[0088]

- <222> (31)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 115
 ggaacnagcg ngganggggg cnnngggnag n 31

 <210> 116
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0089]

- <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 116
 gcagaangcg gnanangagg acnnggagmn nagccgmnngn 40
- <210> 117
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature

[0090]

- <222> (40).. (40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 117
 gcagaangcg gnanangagg acnngggggn nagccgngn 40
- <210> I18
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature

[0091]

- <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 118
 gcagaangcg gnanangggg acnnggggn nggccgnngn 40

 <210> 119
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0092]

<222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 119
 gcagaangcg gnanangggg gennggggn nanccgngn

40

<210> 120
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0093]

<222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 120
 gcagaangcg gnanangggg gennggggnn nagccanngn

40

<210> 121
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0094]

<222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 121
 gcagaangag gnanangagg acnngggggn nagecgnngn 40

<210> 122
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0095]

<222> (33)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 122
 gcagaangcg gnanangggg gennggggnn nancegnan.

40

<210> 123
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0096]

<222> (29).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40).. (40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 123
 gcagaangcg gnanangggg gcnnnggggm nagccggnan.

40

<210> 124
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0097]

<222> (29).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40).. (40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 124
 gcagaangcg gnanangggg gennngggnn nagccgnan. 40

 <210> 125
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0098]

<222> (30)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 125
 gcagaangeg gnanangggg acnngggggn nnagecgngg

40

<210> 126
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(32)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0099]

<222>	(38)..(39)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	126	
	gcagaangcg gnanagnggg ggcnnnggggn nnagccgna	40
<210>	127	
<211>	37	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(1)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(8)..(8)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(13)..(13)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(15)..(15)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(17)..(17)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(24)..(25)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(30)..(32)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	

[0100]

<222> (34)..(34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 127
 ngcagaangc ggnananggg ggcnnnggggn nnanccg

37

<210> 128
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0101]

<222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 128
 gngncacnng nggggagng gggngancc gngngcegcc

40

<210> 129
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0102]

<222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 129
 gngncacnng nggggagng gggngancc gngngnecce

40

<210> 130
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0103]

<222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 130
 gngncacnng nggggagng gggngancc gnhgnhncgh

40

<210> 131
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0104]

<222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 131
 gngcaccnng nggggagng gggngancc gngngnecn 40

 <210> 132
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

[0105]

<222> (4)..(4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 132
 gngncacnng nggggagng gggngancc aangmcgn

 <210> 133
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>

40

[0106]

- <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4).. (4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18).. (19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (28)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32).. (33)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 133
 gngncacng nggggagng gggnganc c gngnncgc

 <210> 134

40

[0107]

<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(20)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(34)
<223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0108]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 134
 gngcaccnng nggggagannn gggmgnanc egncgnnc 40
- <210> 135
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 135
 ggcgacgcgc acagnggggn agnnggggn naaccgnng 40
- <210> 136

[0109]

- <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (19)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (30)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 136
 ggcgacgcgc gcanaggna gnnngggann aaccgngnc 40

 <210> 137
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature

[0110]

<222> (13).. (13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (18).. (18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 137
 ggcacgcgcg canggggnag nnggggnna acggnngcgc

40

<210> 138
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (17)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0111]

<222>	(22)..(24)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(30)..(31)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(33)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	138	
	gaccaacang aggacnnggg gnnnagcogn ngnggeacag	40
<210>	139	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(9)..(9)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(16)..(17)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(22)..(24)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(30)..(31)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(34)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	139	
	gaccaacang aggacnnggg gnnnagccgn ngnggeacag	40

[0112]

<210> 140
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36)..(36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 140
 gggaagcgan angaggacnn ggggnnnage cgnnnggca

40

<210> 141
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

[0113]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10).. (10)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (33).. (34)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 141
 gggaagcgan angaggagnn ggggnnnanc cgngncaac

40

<210> 142
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5).. (5)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0114]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 142
 ggagnagga aaangggag nnggggnna nccgnngca

40

<210> 143
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0115]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 143
 ganngcngga gganggggag ngggggnnna nccgnngnca

40

<210> 144
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0116]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31).. (31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 144
 ganngcngga gganggggag nnggggnna nccgnngca

40

<210> 145
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (4)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0117]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 145
 ganngcngga ggangaggac nnggggnna gccgnngngg

40

<210> 146
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0118]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (27).. (29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35).. (36)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (38).. (38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 146
 gccggggccg cnangaggac anggggnna gccgnnggg

40

<210> 147
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0119]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (37)..(38)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (40)..(40)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 147
 gcagaangcg ananangggg gccnggggmn nagccgnnan

40

<210> 148
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(29)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0120]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36).. (37)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39).. (39)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 148
 ggnggcacac ngngggggg cnggggng agccgngng 40
- <210> 149
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7).. (8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24).. (24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 149
 gaggacnng ggnnagccg nngng 25
- <210> 150
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

[0121]

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(7)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 150
 aggaacnnggg gnnnagccgn ngng

<210> 151
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(13)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>

24

[0122]

<221>	misc_feature	
<222>	(22).. (22)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	151	
	ggacnngggg nnnagccggn gng	23
<210>	152	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(4).. (5)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(10).. (12)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(18).. (19)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(21).. (21)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	152	
	gacnnggggn nnagccgng ng	22
<210>	153	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(3).. (4)	

[0123]

- <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9).. (11)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17).. (18)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20).. (20)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
 <400> 153
 acnnggggghn nagccgngngn g 21
 <210> 154
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> a C, G, or Independently selected from a modified nucleotide,
 specifically a modified pyrimidine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (3)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a
 modified pyrimidine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5).. (5)
 <223> an A or G
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (8)
 <223> an A or G
 <220>

[0124]

- <221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> a C or G
- <220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> any base or no base
- <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine, or T
- <220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> any base or no base
- <220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine, or T
- <220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> an A, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)

[0125]

- <223> an A or G
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
 <400> 154
 nangngggnnn nnggggnnnn anccgnnnng 30
 <210> 155
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> a C, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> an A or G
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> an A or G
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> a C or G
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> any base or no base

[0126]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (12)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17).. (17)
 <223> any base or no base
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18).. (20)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (22)
 <223> an A, G, or Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26).. (27)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28).. (28)
 <223> an A or G
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29).. (29)
 <223> Independently selected from a modified nucleotide, specifically a modified pyrimidine
- <400> 155
 nangnggnnn nhggggnnnn anccgnnng 30
- <210> 156
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic

[0127]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 156
 tgaggacnng gggnnnagcc gnnngng

26

<210> 157
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

[0128]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <400> 157
 ngaggactng gggnnnagcc gnnng 26

 <210> 158
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamido)-2'-deoxyuridine

 <400> 158
 ngaggactg gggnnnagcc gnnng 26

 <210> 159
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>

[0129]

- <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <400> 159
 ngaggacnng gggtnnagcc gnnngng

 <210> 160
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

 <220>
 <221> misc_feature

26

[0130]

<222> (14).. (14)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<400> 160
 ngaggacnng gggtnagcc gnnng

26

<210> 161
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature

[0131]

- <222> (25).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 161
 ngaggacnng gggmntagcc gnnngng 26
- <210> 162
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 162
 ngaggacnng gggmnnagcc gtnngng 26
- <210> 163
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic

[0132]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<400> 163
 ngaggacnng gggnnnagcc gntgng

26

<210> 164
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxyamide)-2'-deoxyuridine

[0133]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(22).. (23)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<400>	164	
	ngaggacnng gggnnnagcc gnnngtg	26
<210>	165	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<400>	165	
	ggtctttgttt cttctctgtg	20
<210>	166	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Synthetic	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(3).. (3)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(10).. (10)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(16).. (17)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(24).. (25)	
<223>	5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine	
<220>		
<221>	misc_feature	

[0134]

- <222> (27)..(27)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 166
 caggagacn tggggntag ccgngng 28
- <210> 167
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(24)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (26)..(26)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 167
 angagacnt ggggnntagc cgngng 27
- <210> 168
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic

[0135]

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1).. (1)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (8)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14).. (15)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (22).. (23)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (25)
 <223> 5-(N-benzylcarboxamide)-2'-deoxyuridine
- <400> 168
 ngaggacntg gggntagcc gngng 26
- <210> 169
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
- <220>
 <223> Synthetic
- <400> 169
 tttttttgg tcttgtttct tetetgtg 28

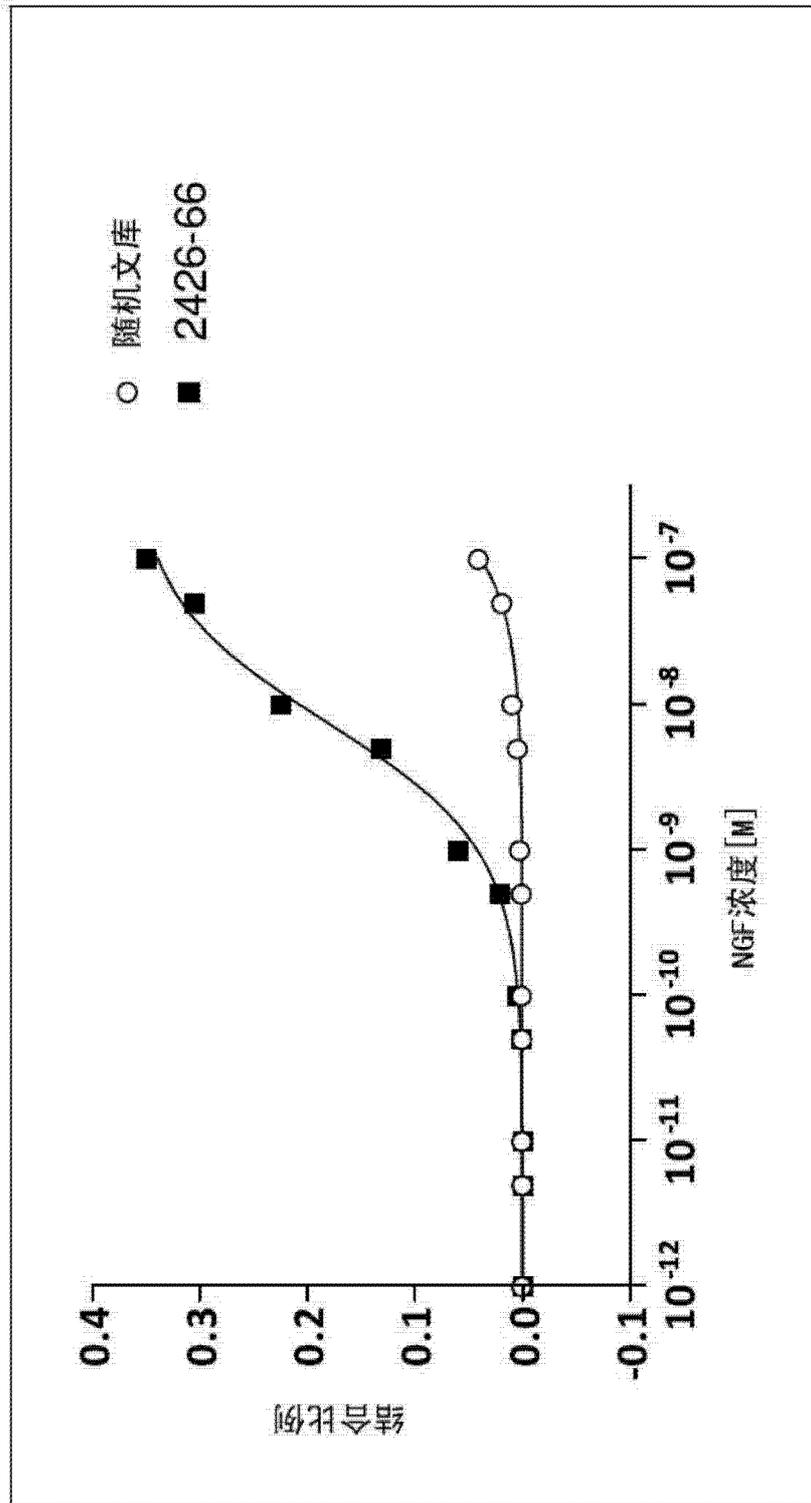


图 1

	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	
A	0	92	0	0	61	0	0	75	2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	96	13	0	0	3	0	0	0	20	0	1
Z	23	0	99	1	0	2	3	2	0	97	97	2	0	0	0	99	99	87	0	13	0	0	1	94	93	0	89	7	
G	17	7	0	98	38	97	96	20	10	0	2	97	99	98	96	0	0	7	2	71	0	1	89	0	0	71	0	62	
C	57	0	0	0	0	0	0	0	86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	97	93	0	0	0	0	0	6	
T											•																		

共有序列	B	A	Z	G	R	G	R	G	R	S	Z	W	G	G	G	Z	Z	W	A	D	C	C	G	Z	Z	R	Z	G
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

行(A)表明在所述2426-66适体家族的28个保守位置中的每个上所观察到的A的频率
 行(Z)表明在所述2426-66适体家族的28个保守位置中的每个上所观察到的Z的频率
 行(G)表明在所述2426-66适体家族的28个保守位置中的每个上所观察到的G的频率
 行(C)表明在所述2426-66适体家族的28个保守位置中的每个上所观察到的C的频率
 行(T)表明可以用T替代而不损失β-NGF结合活性的仅有的两个保守的Z位置(•)

行(共有序列)是有BndU取代的适体的共有序列, 其中:

- Z=修饰的U
- B=除A外的任意核苷酸
- R=A 或 G
- S=C 或 G
- W=Z 或 G
- D=除C外的任意核苷酸

图2A

	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	
A	0	92	0	0	0	61	0	0	0	75	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	96	13	0	0	0	0	0	0	0	20	0	1	
Z	23	0	0	99	1	0	1	2	3	2	0	1	97	97	2	0	0	0	0	99	99	87	0	13	0	0	0	0	94	93	0	0	89	7	
G	17	7	1	0	98	38	0	97	96	20	10	6	0	2	97	98	98	96	3	0	0	7	2	71	0	0	0	1	89	0	0	1	71	0	62
C	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	97	93	0	0	0	0	0	0	0	6
-	0	0	98	0	0	0	97	0	0	0	0	91	0	0	0	0	0	3	95	0	0	3	0	0	0	97	1	2	4	4	6	98	6	8	20
共有序列	B	A	-	Z	G	R	-	G	G	R	S	-	Z	Z	G	G	G	G	-	Z	Z	Z	A	D	-	C	C	G	Z	Z	-	R	Z	G	

行(A)表明在所述2426-66适体家族的34个保守位置中的每个上所观察到的A的频率
 行(Z)表明在所述2426-66适体家族的34个保守位置中的每个上所观察到的Z的频率
 行(G)表明在所述2426-66适体家族的34个保守位置中的每个上所观察到的G的频率
 行(C)表明在所述2426-66适体家族的34个保守位置中的每个上所观察到的C的频率
 行(-)表明在所述2426-66适体家族的34个保守位置中的每个上所观察到的缺失的频率
 行(共有序列)是有BndU取代的适体的共有序列, 其中:

- Z=修饰的U
- B=C, G或 Z
- R=A 或 G
- S=C 或 G
- D=A, G或Z

图 2B

二聚化策略#2

通过分支Amidite的适体的二聚化

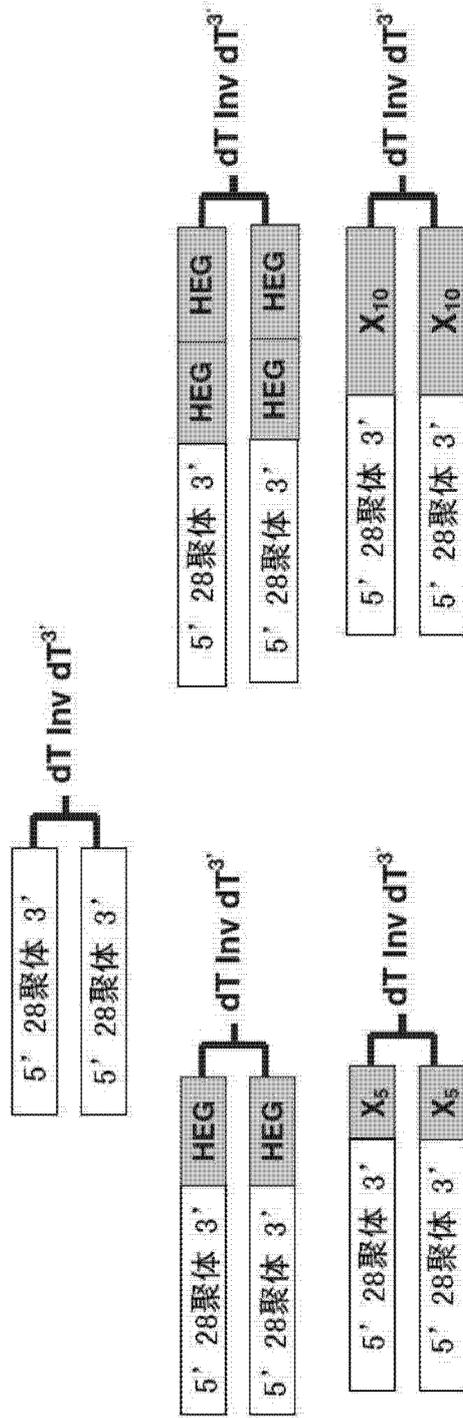


图 4

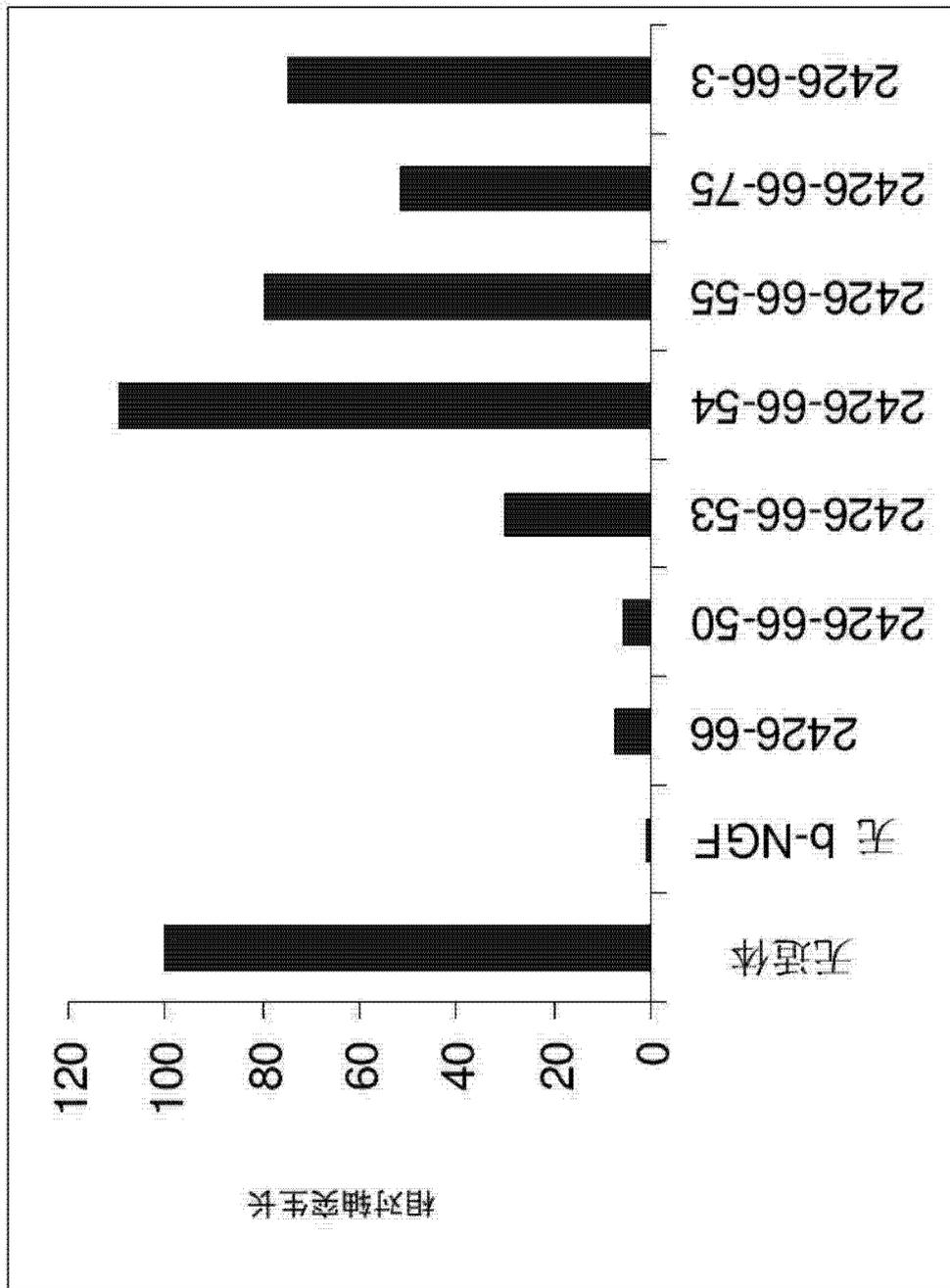


图 5

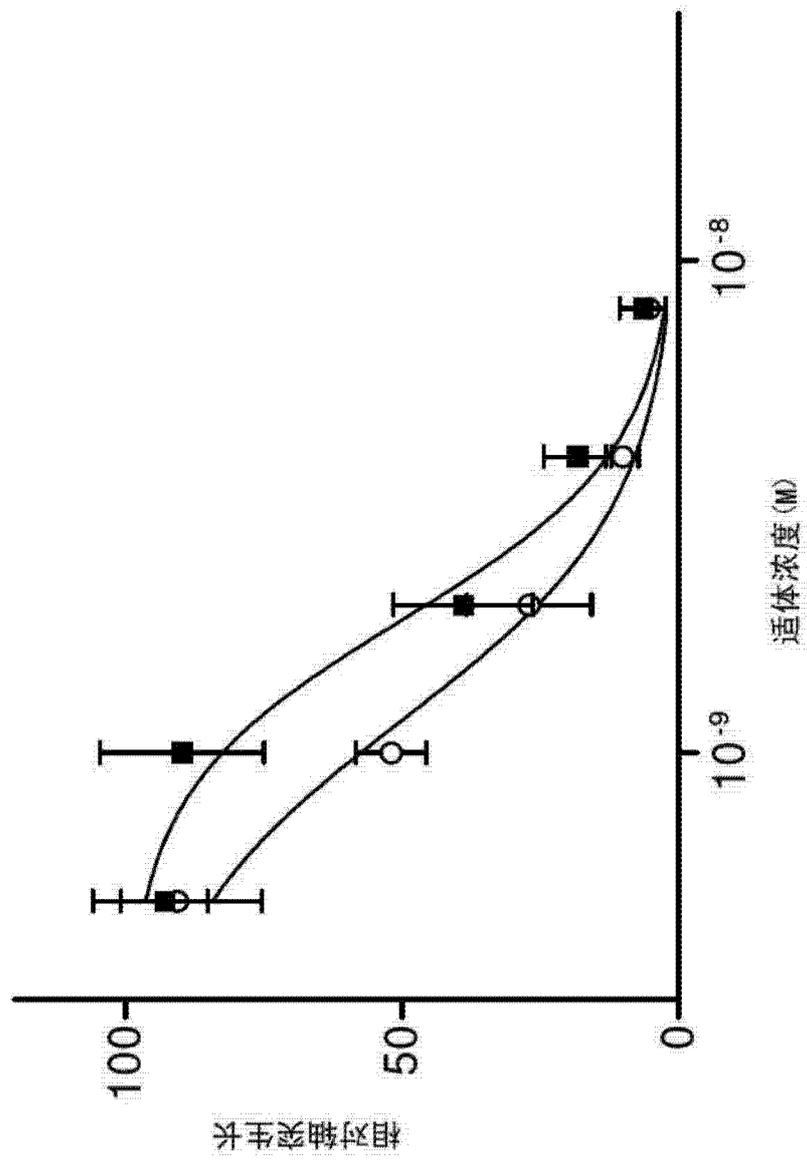


图 6

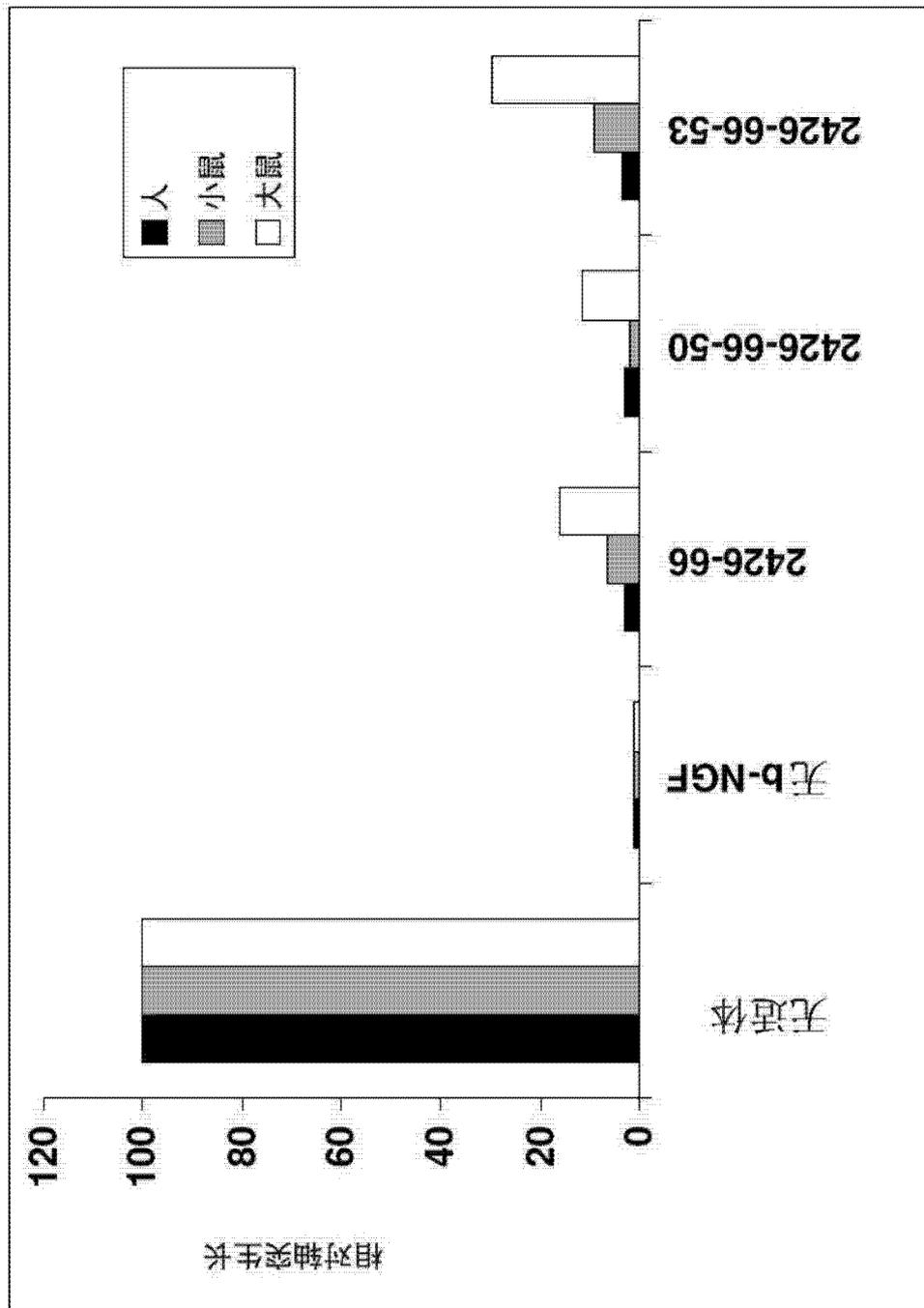


图 7

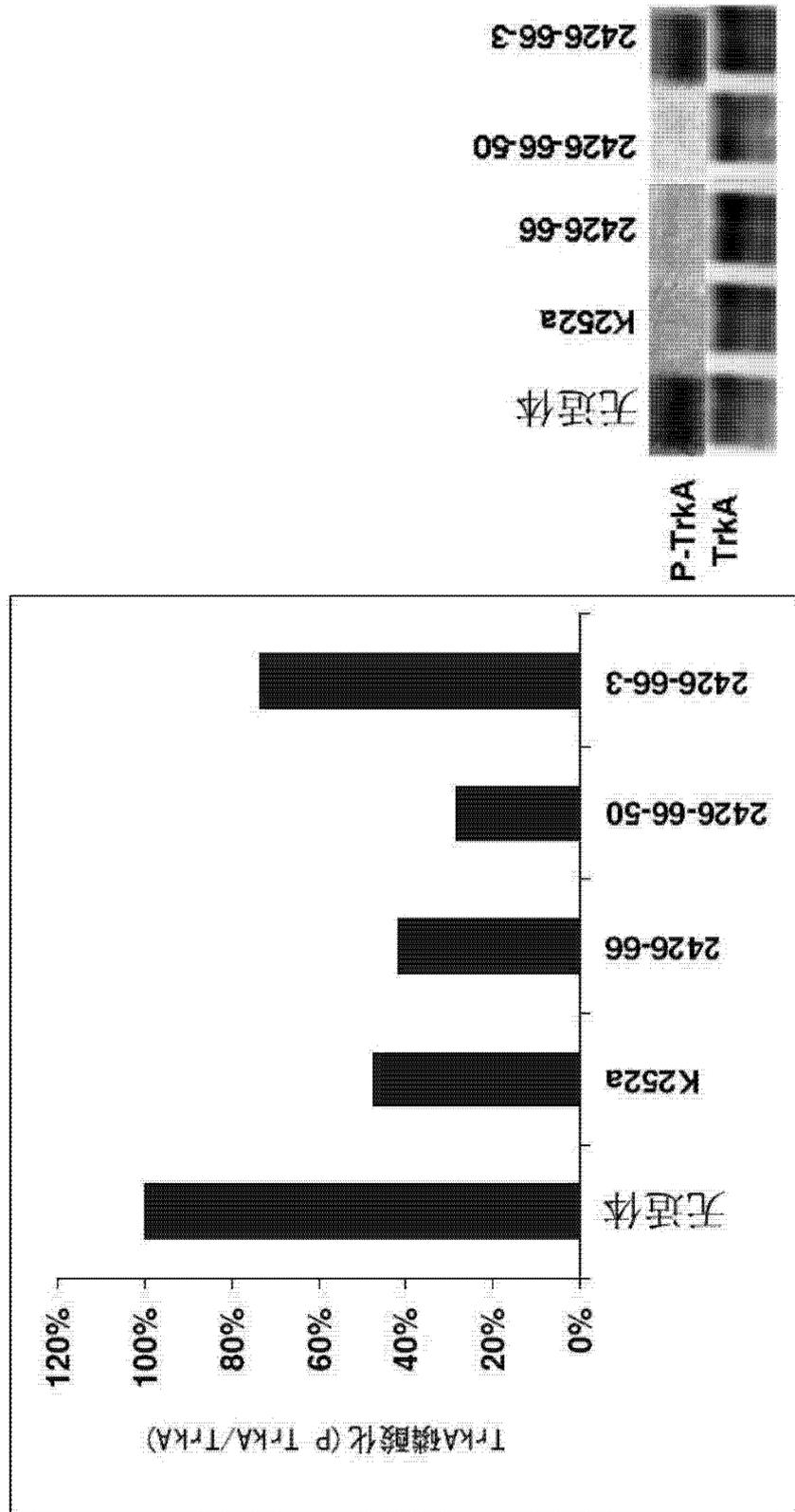


图 8

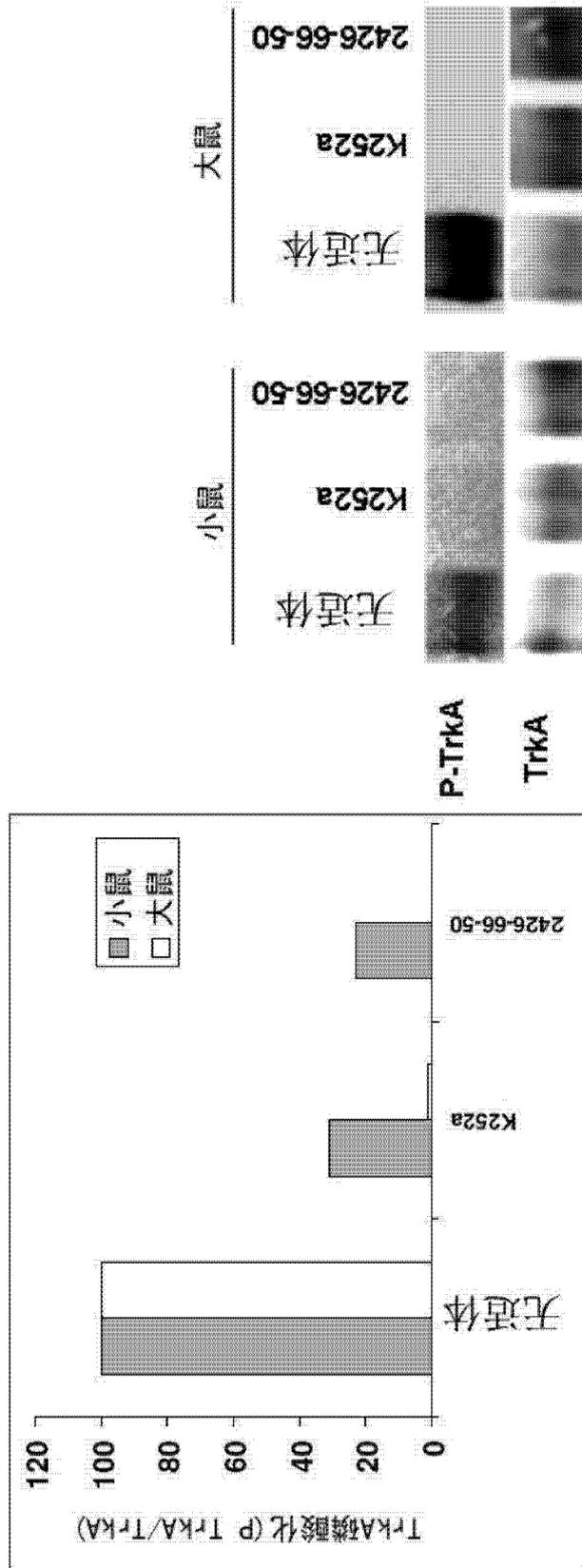
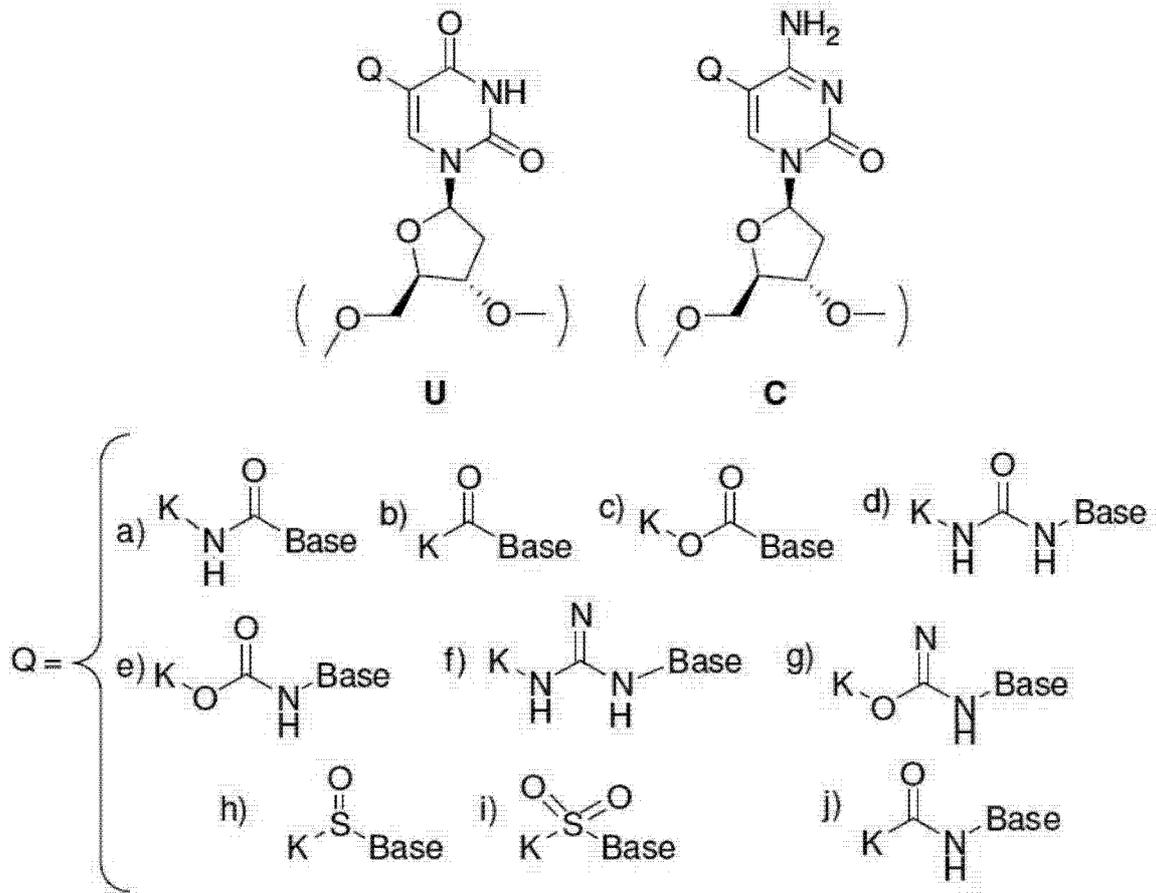


图 6



碱基=尿嘧啶(U)或胞嘧啶(C) (连接至5-位置)
 K=R' 基团加 $(\text{CH}_2)_n$ 连接基团, 其中n=0-3

图 10

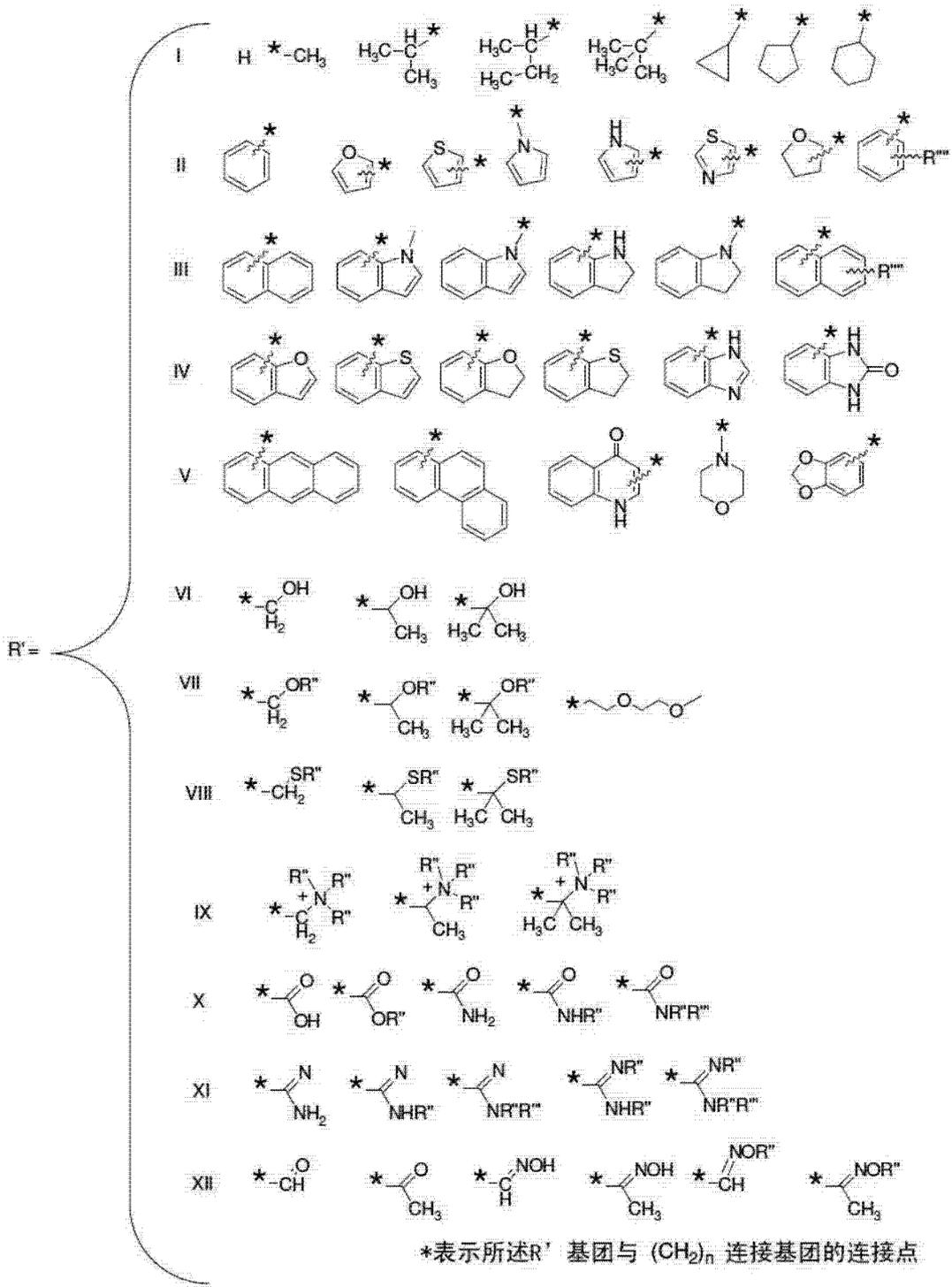


图 10 续

其中

R^{'''} 选自支链或线性较低烷基 (C1-C20);
 卤素 (F、Cl、Br、I); 腈 (CN); 硼酸 (BO₂H₂); 羧酸 (COOH);
 羧酸酯; 一级胺 (CONH₂); 二级胺 (CONHR^{''});
 三级胺 (CONR^{''} R^{'''}); 磺酰胺 (SO₂NH₂); N-烷基磺酰胺 (SONHR^{''})

其中

R^{''}、R^{'''} 独立地选自支链或线性的较低烷基 (C1-C2); 苯基 (C₆H₅);
 R^{'''} 取代苯基环 (R^{'''} C₆H₄); 其中 R^{'''} 如上定义; 羧酸 (COOH);
 羧酸酯 (COOR^{'''}); 其中 R^{'''} 是支链或线性的较低烷基 (C1-C20);
 和环烷基; 其中 R^{''} = R^{'''} = (CH₂)_n
 其中 n=2-10。

图 10 续

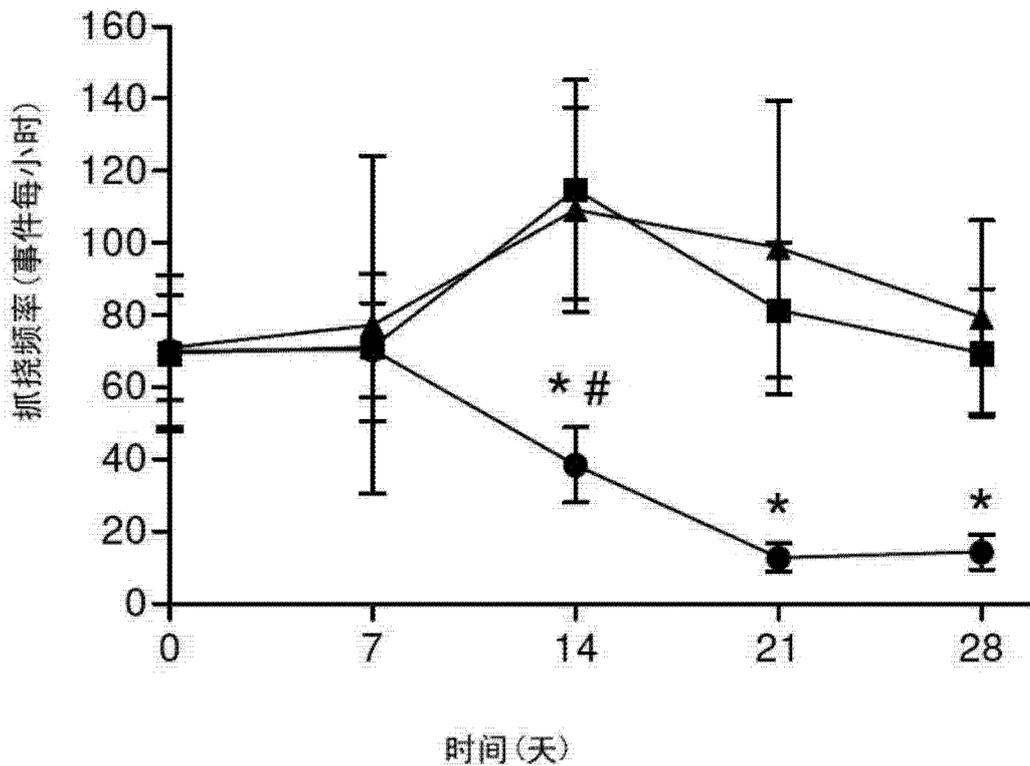


图 11

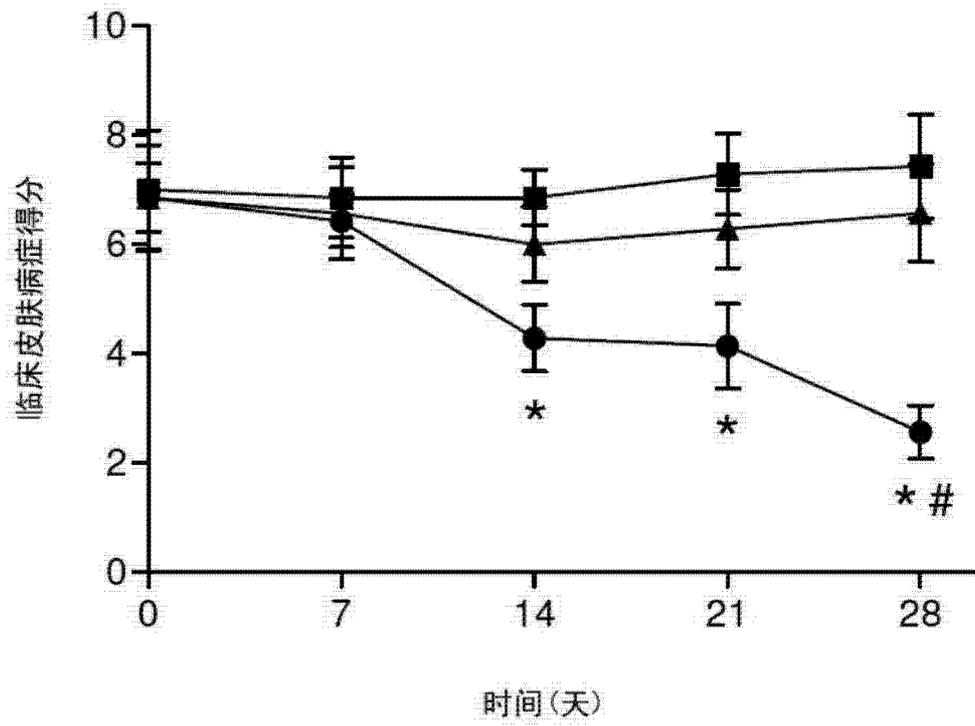


图 12