



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102076854 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 25

(21) 申请号 200980124993. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 06. 24

C12N 15/11 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/7088 (2006. 01)

08104623. 7 2008. 07. 03 EP

A61P 3/04 (2006. 01)

61/077, 942 2008. 07. 03 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/057907 2009. 06. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02010/000656 EN 2010. 01. 07

(71) 申请人 桑塔里斯制药公司

地址 丹麦赫斯霍尔姆

(72) 发明人 M·林德霍尔姆 E·M·斯特拉尔普

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

权利要求书 2 页 说明书 39 页 序列表 60 页
附图 3 页

(54) 发明名称

用于抑制线粒体 3- 磷酸甘油酰基转移酶
1 (MTGPAT1) 表达的 RNA 拮抗剂化合物

(57) 摘要

本发明涉及寡聚体化合物 (寡聚体), 其靶向
细胞内的 mtGPAT1 mRNA, 导致 mtGPAT1 的表达减
少。mtGPAT1 表达降低有利于治疗某些疾病, 例如
超重, 肥胖症, 脂肪肝, 肝脏脂肪变性, 非酒精性脂
肪肝病 (NAFLD), 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 胰
岛素抗性, 及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。

1. 长度 10 ~ 30 个核苷酸之间的寡聚体,例如 SEQ ID NO:125,其包括总 10 ~ 30 个核苷酸之间的连续核苷酸序列,其中所述连续核苷酸序列至少 80% 同源于对应于下列的区:哺乳动物 mtGPAT1 基因或 mRNA 的反向互补体,例如 SEQ ID NO:263,或者它们的天然存在的变体。

2. 权利要求 1 的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列至少 80% 同源于对应于下列任何的区:SEQ ID NO:264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,及 290。

3. 权利要求 1 或 2 的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列与 SEQ IDNO:263 的相应区的反向互补体不包括错配,或包括不多于 1 个或 2 个错配。

4. 权利要求 1 ~ 3 中任一项的寡聚体,其中所述寡聚体的核苷酸序列由连续核苷酸序列构成。

5. 权利要求 1 ~ 4 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列的长度在 10 ~ 18 个核苷酸之间。

6. 权利要求 1 ~ 5 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列包括核苷酸类似物。

7. 权利要求 1 ~ 6 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸包括 SEQ ID NO:1 ~ 262 中任一个,或由 SEQ ID NO:1 ~ 262 中任一个构成。

8. 权利要求 6 或 7 的寡聚体,其中所述核苷酸类似物是糖修饰的核苷酸,例如选自下列的糖修饰的核苷酸:锁核酸(LNA)单元;2'-O-烷基-RNA 单元,2'-OMe-RNA 单元,2'-氨基-DNA 单元,及 2'-氟-DNA 单元。

9. 权利要求 6 或 7 的寡聚体,其中所述核苷酸类似物是 LNA。

10. 权利要求 6 ~ 9 中任一项的寡聚体,其为间隔聚体。

11. 权利要求 1 ~ 10 中任一项的寡聚体,其中所述寡聚体是 SEQID NO:2,33,125,142,147,169,176,182,214,249,250 及 254 中任一个。

12. 权利要求 1 ~ 11 中任一项的寡聚体,其抑制表达 mtGPAT1 基因或 mRNA 的细胞内的 mtGPAT1 基因或 mRNA 的表达。

13. 缀合物,其包括权利要求 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,及共价连接到所述寡聚体的至少一个非-核苷酸或非-多核苷酸部分。

14. 药物组合物,其包括权利要求 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或权利要求 13 的缀合物,及药学可接受的稀释剂,载质,盐或佐剂。

15. 用作药物的权利要求 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或权利要求 13 的缀合物,所述药物例如用于治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。

16. 权利要求 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或权利要求 13 中定义的缀合物用于制备治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的药物的用途。

17. 治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的方法,所述方法包括给患有,或可能患有超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的患者施用权利

要求 1 ～ 12 中任一项的寡聚体,或权利要求 13 的缀合物,或权利要求 14 的药物组合物。

18. 表达 mtGPAT1 的细胞内的 mtGPAT1 的抑制方法,所述方法包括给所述细胞施用权利要求 1 ～ 12 中任一项的寡聚体,或权利要求 13 的缀合物,以抑制所述细胞内的 mtGPAT1。

用于抑制线粒体 3- 磷酸甘油酰基转移酶 1 (MTGPAT1) 表达的 RNA 拮抗剂化合物

【技术领域】

[0001] 本发明涉及寡聚体化合物 (寡聚体), 其靶向细胞内的 mtGPAT1 mRNA, 导致 mtGPAT1 的表达降低。mtGPAT1 表达降低有利于一系列疾病, 例如超重, 肥胖症, 脂肪肝, 肝脏脂肪变性, 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD), 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 胰岛素抗性, 及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。

【背景技术】

[0002] 线粒体 3- 磷酸甘油酰基转移酶 1 (EC 2. 3. 1. 15, 也被称为 GPAT1, mtGPAT1, GPAM, mtGPAM) 在肝脏甘油三酯形成中起主要作用, 其中高水平的 mtGPAT1 活性导致脂肪肝 (肝脏脂肪变性), 然而 mtGPAT1 的缺乏导致低水平的肝脏甘油三酯及刺激的脂肪酸氧化。

[0003] 3- 磷酸甘油酰基转移酶 (GPATs) 是催化甘油三酯合成中的限速步骤的酶家族。酶催化 3- 磷酸甘油与活化的脂肪酸 (酰基 - 辅酶 A, 酰基 - CoA) 之间的酯键形成。早已知, 不只一种酶负责细胞内 GPAT 酶促活性, 有酶促活性存在于内质网及线粒体外膜, 及一部分酶不敏感相应敏感于 NEM 灭活 (Coleman et al. (2000) Annu. Rev. Nutr. 20, 77-103-3 ; Coleman et al. (2004) Prog. Lipid Res. 43, 134-176 ; Coleman (2007) Cell Metab 5, 87-89)。

[0004] MtGPAT1 已鉴定为不敏感于 NEM 灭活的 GPAT 酶, 及仅存在于线粒体内。mtGPAT1 活性在肝外组织低, 在那里它们负责总 GPAT 活性的 10%, 然而在肝脏中活性高, 其中 mtGPAT1 占总 GPAT 活性的达 50% (Coleman et al. (2000) Annu. Rev. Nutr. 20, 77-103-3 ; Coleman et al. (2004) Prog. Lipid Res. 43, 134-176 ; Coleman (2007) Cell Metab 5, 87-89)。溶血磷脂酸 (LPA), 全部 GPAT 活性的产物, 可驱动合成甘油三酯及磷脂。涉及甘油三酯合成的多数酶存在于内质网, 及 mtGPAT1 因此早先被认为主要涉及磷脂前体合成。但是, mtGPAT1 活性的激素及营养调节显示在肝脏甘油三酯合成中的关键作用 (Coleman et al. (2000) Annu. Rev. Nutr. 20, 77-103-3 ; Coleman et al. (2004) Prog. Lipid Res. 43, 134-176 ; Coleman (2007) Cell Metab 5, 87-89)。MtGPAT1 活性响应喂食及在肥胖的小鼠中显著上调 (Xu et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 349, 439-448)。

[0005] mtGPAT1 在 CHO 或 HEK293 细胞中的过表达导致细胞内甘油三酯的水平稳固增加 (Igal et al. (2001) J. Biol. Chem. 276, 42205-42212)。mtGPAT1 在肝脏细胞中的过表达导致甚至更高水平的细胞内脂质蓄积 (Lewin et al. (2005) Am. J. Physiol Endocrinol. Metab 288, E835-E844), 伴随用于细胞燃料的脂肪酸利用 (β -氧化) 降低 - 看起来似乎高水平的 mtGPAT1 活性导致增加的肝脏脂肪酸摄取及甘油三酯合成 (脂肪合成代谢) 及降低的脂肪酸氧化 (脂质分解代谢)。这与丙二酰 - CoA 控制的“代谢转换”的观点一致, 其中细胞的能量需求 (通过控制丙二酰 - CoA 浓度) 驱使活化的脂肪酸向脂肪生成 / 储存 (mtGPAT1 活性) 或转移到线粒体, 然后脂肪酸氧化 (用肉毒碱棕榈酰转移酶 -1, CPT-1, 作为限速酶)。在表达高水平的 mtGPAT1 的全部细胞中, 甘油三酯合成优于将活化的脂肪酸插入磷脂或胆甾醇酯。

[0006] mtGPAT1 的瞬时的肝脏腺病毒 - 诱导的过表达导致肝脏三酰甘油大量增加,即肝脏脂肪变性 (Linden et al. (2006)FASEB J. 20,434-443) 及胰岛素抗性 (Nagle et al. (2007)J. Biol. Chem. 282,14807-14815)。已产生 MtGPAT1 敲除小鼠。当保持标准喂食时,动物具有更低重量及性腺脂肪垫重量,更低肝脏甘油三酯水平,更低血浆甘油三酯,及更低 VLDL 分泌 (Hammond et al. (2002)Mol. Cell Biol. 22,8204-8214;Yazdi et al. (2008)Biochem. Biophys. Res. Commun. 369,1065-1070)。MtGPAT1 敲除动物也似乎被保护抵抗胰岛素抗性 (Neschen et al. (2005)Cell Metab 2,55-65)。在保持高脂肪,高蔗糖摄食 4 个月的小鼠中,mtGPAT1 的缺乏导致肝脏甘油三酯含量 60%降低,伴随刺激的脂肪酸氧化的适应症,例如增加的血浆 β -羟基丁酸水平 (Hammond et al. (2005)J. Biol. Chem. 280,25629-25636)。老的 mtGPAT1 敲除小鼠具有增加的长链脂肪酸-CoA 肝脏蓄积,提示,酶促活性的平衡的下调优选相比于完全缺乏蛋白 (Hammond et al. (2005)J. Biol. Chem. 280,25629-25636)。但是,mtGPAT1 的缺乏似乎不导致任何肝脏尺寸,肝脏细胞数,或线粒体形态的总变化 (Hammond et al. (2007)Exp. Mol. Pathol. 82,210-219)。总的结论是,高 mtGPAT1 活性关联于肥胖症,胰岛素抗性,及肝脏脂质蓄积。

[0007] mtGPAT1 活性抑制至今限于指向酶活性位点的小分子。但是,在 GPAT 家族不同成员的活性位点有大程度的蛋白序列同源性 (Gonzalez-Baro et al. (2007)Am. J. Physiol Gastrointest. LiverPhysiol 292, G1195-G1199) 使设计特异于蛋白家族的一种奇异成员的小分子抑制剂成为挑战。

[0008] 因此,有对亚型特异性 GPAT 抑制剂的需求,例如 mtGPAT1 特异性抑制剂。含本发明的 RNA 拮抗剂的 LNA 是所述符合未满足的涉及 mtGPAT1 表达调节的治疗性,诊断性及研究应用需求的 mtGPAT1 特异性抑制剂。

[0009] 【发明概述】

[0010] 本发明提供长度 10~30 个核苷酸之间的寡聚体,其中包括总 10~30 个核苷酸之间的连续核苷酸序列,其中所述连续核苷酸序列至少 80% (例如,85%,90%,95%,98%,或 99%) 同源于对应于哺乳动物 mtGPAT1 基因或 mRNA,例如 SEQ ID NO:263 或其天然存在的变体的反向互补体的区。因此,例如,寡聚体与具有部分 SEQ IDNO:263 序列的单链核酸分子杂交。

[0011] 本发明提供缀合物,其包括本发明的寡聚体,及共价连接到所述寡聚体的至少一个非-核苷酸或非-多核苷酸部分。

[0012] 本发明提供药物组合物,其包括本发明的寡聚体或缀合物,及药学可接受的稀释剂,载质,盐或佐剂。

[0013] 本发明提供用作药物的本发明的寡聚体或缀合物,所述药物例如用于治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病 (NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。

[0014] 本发明提供本发明的寡聚体或缀合物用于制备治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病 (NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 的药物的用途。

[0015] 本发明提供治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病 (NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 的

方法,所述方法包括给患有,或可能患有超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病 (NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 的患者施用本发明的寡聚体,缀合物或药物组合物。

[0016] 本发明提供抑制表达 mtGPAT1 的细胞内的 mtGPAT1 的方法,所述方法包括给所述细胞施用本发明的寡聚体,或缀合物,以实现抑制所述细胞内的 mtGPAT1。

【附图说明】

[0017] 图 1 :显示含针对 mtGPAT1 的单链反义寡核苷酸的一系列 LNA 以相同纳摩尔范围体外有效。A) 用一系列含针对 mtGPAT1 的反义分子的 LNA 脂质 - 辅助的转染后 LTK-D2 细胞内的相对 mtGPAT1 mRNA 表达。数据代表表示为模拟转染的细胞内的相应 mRNA 比的百分率的 mtGPAT1/GADPH mRNA 表达的平均值 $\pm$ SD。B) 用一系列含针对 mtGPAT1 的反义分子的 LNA 经脂质 - 辅助的转染后 HuH7 细胞内的相对 mtGPAT1 mRNA 表达。数据代表表示为模拟转染的细胞内相应 mRNA 比的百分率的 mtGPAT1/GADPH mRNA 表达的平均值 $\pm$ SD。

[0018] 图 2 :雌性 C57BL/6 小鼠中肝脏 mtGPAT mRNA 表达的体内下调。测试了 5 种不同 mtGPAT 反义寡聚体,SEQ ID NO :33,125,147,176,及 249 对肝脏 mtGPAT mRNA 表达的影响。

【序列标识号简述】

[0020] 1 ~ 262 提供于表 1。

[0021] 263 提供于实施例部分后的序列表。

[0022] 264 ~ 290 提供于表 2。

[0023] 选自表 1 的特别优选的反义序列的列表提供于表 3。

【发明详述】

【寡聚体】

[0026] 本发明采用寡聚体化合物 (在本文中称为寡聚体),其用于调节编码哺乳动物 mtGPAT1 的核酸分子 (例如显示于 SEQ ID NO :263 的 mtGPAT1 核酸,及所述编码哺乳动物 mtGPAT1 的核酸分子的天然存在的变体) 的功能。术语“寡聚体”在本发明中指由 2 个或更多核苷酸共价连接形成的分子 (即寡核苷酸)。寡聚体包括长度 10 ~ 30 个核苷酸之间的连续核苷酸序列,或由其构成。

[0027] 在各种实施方式中,本发明的化合物不包括 RNA (单元)。优选是,本发明的化合物是线性分子或合成为线性分子。寡聚体是单链分子,及优选不包括例如,互补于相同寡聚体内的等同区的至少 3,4 或 5 个连续核苷酸的短区 (即双链体) - 在这点上,寡聚体 (基本上) 不是双链。在一些实施方式中,寡聚体基本上不是双链,例如不是 siRNA。在各种实施方式中,本发明的寡聚体可完全由连续核苷酸区构成。因此,寡聚体基本上不自体互补。

【靶】

[0029] 适宜地,本发明的寡聚体能下调 mtGPAT1 基因的表达。在这点上,本发明的寡聚体可一般在哺乳动物中例如人细胞中实现 mtGPAT1 的抑制。在一些实施方式中,本发明的寡聚体结合靶核酸,及实现相比正常表达水平至少 10% 或 20% 的表达抑制,更优选相比正常表达水平至少 30%,40%,50%,60%,70%,80%,90% 或 95% 的抑制。在一些实施方式中,当使用 0.04 与 25nM 之间的,例如 0.8 与 20nM 之间的浓度的本发明的化合物时,观察到所述调节。在相同或不同实施方式中,表达抑制小于 100%,例如小于 98% 的抑制,小于 95%

抑制,小于 90%抑制,小于 80%抑制,例如小于 70%抑制。表达水平的调节可通过测量蛋白水平来测定,例如通过例如 SDS-PAGE,然后使用针对产生的靶蛋白的适宜抗体的蛋白印迹的方法。或者,表达水平的调节可通过测量 mRNA 水平来测定,例如通过 RNA 印迹或定量 RT-PCR。当通过 mRNA 水平测量时,当使用适当的剂量,例如 0.04 及 25nM 之间的,例如 0.8 及 20nM 之间的浓度时,下调的水平在一些实施方式中,一般到无本发明的化合物的情况的正常水平的 10 ~ 20%之间的水平。

[0030] 本发明因此提供下调或抑制表达 mtGPAT1 蛋白和 / 或 mRNA 的细胞内的 mtGPAT1 蛋白和 / 或 mRNA 的表达的方法,所述方法包括给所述细胞施用本发明的寡聚体或缀合物,以下调或抑制所述细胞内的 mtGPAT1 蛋白和 / 或 mRNA 的表达。适宜地,细胞是哺乳动物细胞,例如人细胞。在一些实施方式中,施用可体外实现。在一些实施方式中,施用可体内实现。

[0031] 本文所用的术语“靶核酸”指编码哺乳动物 mtGPAT1 多肽(例如人 mtGPAT1)的 DNA 或 RNA,例如 SEQ ID NO:263。编码 mtGPAT1 的核酸或其天然存在的变体,及由其衍生出的 RNA 核酸,优选 mRNA,例如 pre-mRNA,尽管优选为成熟的 mRNA。在一些实施方式中,例如当用于研究或诊断时,“靶核酸”可为 cDNA 或源于以上 DNA 或 RNA 核酸靶的合成的寡核苷酸。本发明的寡聚体优选能与靶核酸杂交。需知,SEQ ID NO:263 是 cDNA 序列,及如所述,对应于成熟的 mRNA 靶序列,尽管在 cDNA 序列中尿嘧啶被胸苷取代。

[0032] 术语“其天然存在的变体”指在指定的分类群(例如哺乳动物,例如小鼠,猴,及优选人)中天然存在的核酸序列的 mtGPAT1 多肽变体。一般而言,当说道多核苷酸的“天然存在的变体”时,术语也可包括编码通过染色体转位或复制见于染色体 10;位置:10q25.2Mb 的 mtGPAT1 的基因组 DNA 的任何等位变体,及 RNA,例如由其衍生出的 mRNA。“天然存在的变体”还可包括源于 mtGPAT1mRNA 的可变剪接的变体。当说道特异性多肽序列时,例如,术语也因此包括天然存在的形式的可例如通过翻译同时或翻译后修饰(例如信号肽切割,蛋白水解切割,糖基化,等)加工的蛋白。

[0033] 【序列】

[0034] 寡聚体包括对应于 SEQ ID NO:263 所示的核苷酸序列的反向互补体的连续核苷酸序列,或由其构成。因此,寡聚体可包括选自 SEQ ID NO:1 ~ 262 的序列,或由其构成,其中所述寡聚体(或其连续核苷酸部分)可相对所述选定的序列任选有 1 个、2 个或 3 个错配。

[0035] 表 1:本发明的寡聚体序列的列表

[0036] 可根据本发明,如别处所述,通过包括增加寡核苷酸 Tm 的核苷酸类似物来设计此表中的寡聚体序列。而且,可将硫代磷酸酯键提供为核苷酸间键。

[0037] “s”代表硫代磷酸酯键,粗体字母代表 LNA 分子。

[0038]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
1	232	5'-GCAGATAAGAAAC-3'	反义序列
2	232	5'-G _s ^o G _s ^o mC _s ^o A _s G _s A _s T _s A _s A _s G _s A _s A _s ^o A _s ^o mC ^o -3'	LNA 反义寡核苷酸
3	452	5'-TTCCGCAAACCCA-3'	反义序列
4	452	5'-ATTCCGCAAACCCA-3'	反义序列
5	452	5'-CATTCCGCAAACCCA-3'	反义序列
6	452	5'-ACATTCCGCAAACCCA-3'	反义序列
7	453	5'-TTCCGCAAACCC-3'	反义序列
8	453	5'-ATTCCGCAAACCC-3'	反义序列
9	453	5'-CATTCCGCAAACCC-3'	反义序列
10	453	5'-ACATTCCGCAAACCC-3'	反义序列
11	453	5'-AACATTCCGCAAACCC-3'	反义序列
12	454	5'-ACATTCCGCAAACC-3'	反义序列
13	454	5'-AACATTCCGCAAACC-3'	反义序列

[0039]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
14	454	5'-TAACATTCCGCAAACC-3'	反义序列
15	455	5'-ACATTCCGCAAAC-3'	反义序列
16	455	5'-AACATTCCGCAAAC-3'	反义序列
17	455	5'-TAACATTCCGCAAAC-3'	反义序列
18	455	5'-ATAACATTCCGCAAAC-3'	反义序列
19	456	5'-AACATTCCGCAAAA-3'	反义序列
20	456	5'-TAACATTCCGCAAAA-3'	反义序列
21	456	5'-ATAACATTCCGCAAAA-3'	反义序列
22	456	5'-AATAACATTCCGCAAAA-3'	反义序列
23	457	5'-AACATTCCGCAA-3'	反义序列
24	457	5'-TAACATTCCGCAA-3'	反义序列
25	457	5'-ATAACATTCCGCAA-3'	反义序列
26	457	5'-AATAACATTCCGCAA-3'	反义序列
27	457	5'-AAATAACATTCCGCAA-3'	反义序列
28	458	5'-TAACATTCCGCA-3'	反义序列
29	458	5'-ATAACATTCCGCA-3'	反义序列
30	458	5'-AATAACATTCCGCA-3'	反义序列
31	458	5'-AAATAACATTCCGCA-3'	反义序列
32	458	5'-TAAATAACATTCCGCA-3'	反义序列
33	459	5'-A _s ^o T _s ^o A _s A _s C _s T _s T _s C _s C _s G _s ^o mC ^o -3'	LNA 反义寡核苷酸
34	459	5'-AATAACATTCCGC-3'	反义序列
35	459	5'-AAATAACATTCCGC-3'	反义序列
36	459	5'-TAAATAACATTCCGC-3'	反义序列
37	459	5'-ATAAATAACATTCCGC-3'	反义序列
38	460	5'-AATAACATTCCG-3'	反义序列
39	460	5'-AAATAACATTCCG-3'	反义序列
40	460	5'-TAAATAACATTCCG-3'	反义序列
41	460	5'-ATAAATAACATTCCG-3'	反义序列
42	460	5'-TATAAATAACATTCCG-3'	反义序列
43	461	5'-TATAAATAACATTCC-3'	反义序列
44	461	5'-ATATAAATAACATTCC-3'	反义序列
45	462	5'-TATAAATAACATTTC-3'	反义序列
46	462	5'-ATATAAATAACATTTC-3'	反义序列
47	462	5'-GATATAAATAACATTTC-3'	反义序列
48	463	5'-GATATAAATAACATT-3'	反义序列
49	463	5'-TGATATAAATAACATT-3'	反义序列
50	464	5'-TGATATAAATAACAT-3'	反义序列
51	464	5'-TTGATATAAATAACAT-3'	反义序列
52	465	5'-TGATATAAATAACA-3'	反义序列
53	465	5'-TTGATATAAATAACA-3'	反义序列
54	465	5'-ATTGATATAAATAACA-3'	反义序列

[0040]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
55	466	5'-TGATATAAATAAC-3'	反义序列
56	466	5'-TTGATATAAATAAC-3'	反义序列
57	466	5'-ATTGATATAAATAAC-3'	反义序列
58	466	5'-CATTGATATAAATAAC-3'	反义序列
59	467	5'-ATTGATATAAATAA-3'	反义序列
60	467	5'-CATTGATATAAATAA-3'	反义序列
61	467	5'-TCATTGATATAAATAA-3'	反义序列
62	470	5'-GTTTCATTGATATAAA-3'	反义序列
63	471	5'-GTTTCATTGATATAA-3'	反义序列
64	472	5'-GTTTCATTGATATA-3'	反义序列
65	556	5'-ACATGCCCTTATG-3'	反义序列
66	556	5'-AACATGCCCTTATG-3'	反义序列
67	556	5'-AAACATGCCCTTATG-3'	反义序列
68	556	5'-CAAACATGCCCTTATG-3'	反义序列
69	557	5'-AACATGCCCTTAT-3'	反义序列
70	557	5'-AAACATGCCCTTAT-3'	反义序列
71	557	5'-CAAACATGCCCTTAT-3'	反义序列
72	558	5'-CAAACATGCCCTTA-3'	反义序列
73	559	5'-CAAACATGCCCTT-3'	反义序列
74	613	5'-CAATTGCCTCTTG-3'	反义序列
75	784	5'-AGAAGCTGTTGAA-3'	反义序列
76	784	5'-AAGAAGCTGTTGAA-3'	反义序列
77	842	5'-CGTCTCAGTTGCAG-3'	反义序列
78	842	5'-TCGTCTCAGTTGCAG-3'	反义序列
79	842	5'-TTCGTCTCAGTTGCAG-3'	反义序列
80	843	5'-CGTCTCAGTTGCA-3'	反义序列
81	843	5'-TCGTCTCAGTTGCA-3'	反义序列
82	843	5'-TTCGTCTCAGTTGCA-3'	反义序列
83	844	5'-TCGTCTCAGTTGC-3'	反义序列
84	844	5'-TTCGTCTCAGTTGC-3'	反义序列
85	845	5'-TCGTCTCAGTTG-3'	反义序列
86	845	5'-TTCGTCTCAGTTG-3'	反义序列
87	846	5'-TTCGTCTCAGTT-3'	反义序列
88	961	5'-TGAGATTATTGCC-3'	反义序列
89	961	5'-TTGAGATTATTGCC-3'	反义序列
90	961	5'-GTTGAGATTATTGCC-3'	反义序列
91	961	5'-TGTTGAGATTATTGCC-3'	反义序列
92	962	5'-GTTGAGATTATTGC-3'	反义序列
93	962	5'-TGTTGAGATTATTGC-3'	反义序列
94	962	5'-ATGTTGAGATTATTGC-3'	反义序列
95	963	5'-GTTGAGATTATTG-3'	反义序列

[0041]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
96	963	5'-TGTTGAGATTATTG-3'	反义序列
97	963	5'-ATGTTGAGATTATTG-3'	反义序列
98	963	5'-GATGTTGAGATTATTG-3'	反义序列
99	964	5'-ATGTTGAGATTATT-3'	反义序列
100	964	5'-GATGTTGAGATTATT-3'	反义序列
101	964	5'-GGATGTTGAGATTATT-3'	反义序列
102	965	5'-ATGTTGAGATTAT-3'	反义序列
103	965	5'-GATGTTGAGATTAT-3'	反义序列
104	965	5'-GGATGTTGAGATTAT-3'	反义序列
105	965	5'-GGGATGTTGAGATTAT-3'	反义序列
106	966	5'-GATGTTGAGATTA-3'	反义序列
107	966	5'-GGATGTTGAGATTA-3'	反义序列
108	966	5'-GGGATGTTGAGATTA-3'	反义序列
109	967	5'-GGGATGTTGAGATT-3'	反义序列
110	1030	5'-TTCATCGAGCCT-3'	反义序列
111	1030	5'-TTTCATCGAGCCT-3'	反义序列
112	1030	5'-GTTTCATCGAGCCT-3'	反义序列
113	1031	5'-GTTTCATCGAGCC-3'	反义序列
114	1032	5'-GTTTCATCGAGC-3'	反义序列
115	1273	5'-AGTGACCTTCGAT-3'	反义序列
116	1273	5'-TAGTGACCTTCGAT-3'	反义序列
117	1273	5'-GTAGTGACCTTCGAT-3'	反义序列
118	1273	5'-TGTAGTGACCTTCGAT-3'	反义序列
119	1274	5'-TAGTGACCTTCGA-3'	反义序列
120	1274	5'-GTAGTGACCTTCGA-3'	反义序列
121	1274	5'-TGTAGTGACCTTCGA-3'	反义序列
122	1274	5'-TTGTAGTGACCTTCGA-3'	反义序列
123	1275	5'-TAGTGACCTTCG-3'	反义序列
124	1275	5'-GTAGTGACCTTCG-3'	反义序列
125	1275	5'-T _s [°] G _s [°] T _s [°] A _s G _s T _s G _s A _s C _s T _s T _s [°] mC _s [°] G [°] -3'	LNA 反义寡核苷酸
126	1275	5'-TTGTAGTGACCTTCG-3'	反义序列
127	1275	5'-ATTGTAGTGACCTTCG-3'	反义序列
128	1276	5'-TTGTAGTGACCTTC-3'	反义序列
129	1276	5'-ATTGTAGTGACCTTC-3'	反义序列
130	1277	5'-ATTGTAGTGACCTT-3'	反义序列
131	1414	5'-TTCTAAATATTCCTT-3'	反义序列
132	1415	5'-TTCTAAATATTCCT-3'	反义序列
133	1667	5'-CTGTAGAGGAGCA-3'	反义序列
134	1674	5'-GCCTGTGTCTGTAG-3'	反义序列
135	1674	5'-TGCCTGTGTCTGTAG-3'	反义序列
136	1675	5'-TGCCTGTGTCTGTA-3'	反义序列

[0042]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
137	1675	5'-CTGCCTGTGTCTGTA-3'	反义序列
138	1675	5'-CCTGCCTGTGTCTGTA-3'	反义序列
139	1676	5'-CCCTGCCTGTGTCTGT-3'	反义序列
140	1677	5'-CCCTGCCTGTGTCTG-3'	反义序列
141	1677	5'-TCCCTGCCTGTGTCTG-3'	反义序列
142	1678	5'- $T_s^{\circ}T_s^{\circ}{}^mC_s^{\circ}C_sC_sT_sG_sC_sC_sT_sG_sT_sG_sT_s^{\circ}{}^mC_s^{\circ}T^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
143	1679	5'-TTCCCTGCCTGTGTC-3'	反义序列
144	1679	5'-ATTCCCTGCCTGTGTC-3'	反义序列
145	1680	5'-TTCCCTGCCTGTGT-3'	反义序列
146	1680	5'-ATTCCCTGCCTGTGT-3'	反义序列
147	1681	5'- $A_s^{\circ}T_s^{\circ}T_s^{\circ}C_sC_sT_sG_sC_sC_sT_sG_s^{\circ}T_s^{\circ}G^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
148	1716	5'-TCACAAAGAAGTCT-3'	反义序列
149	1716	5'-ATCACAAAGAAGTCT-3'	反义序列
150	1716	5'-CATCACAAAGAAGTCT-3'	反义序列
151	1717	5'-ATCACAAAGAAGTC-3'	反义序列
152	1717	5'-CATCACAAAGAAGTC-3'	反义序列
153	1717	5'-TCATCACAAAGAAGTC-3'	反义序列
154	1718	5'-ATCACAAAGAAGT-3'	反义序列
155	1718	5'-CATCACAAAGAAGT-3'	反义序列
156	1718	5'-TCATCACAAAGAAGT-3'	反义序列
157	1718	5'-TTCATCACAAAGAAGT-3'	反义序列
158	1719	5'-TTCATCACAAAGAAG-3'	反义序列
159	1777	5'-ACATCTTCTGAATT-3'	反义序列
160	1823	5'-GGTGATTGTGACAC-3'	反义序列
161	1823	5'-GGGTGATTGTGACAC-3'	反义序列
162	1823	5'-TGGGTGATTGTGACAC-3'	反义序列
163	1824	5'-GGTGATTGTGACA-3'	反义序列
164	1824	5'-GGGTGATTGTGACA-3'	反义序列
165	1824	5'-TGGGTGATTGTGACA-3'	反义序列
166	1824	5'-GTGGGTGATTGTGACA-3'	反义序列
167	1825	5'-GGGTGATTGTGAC-3'	反义序列
168	1825	5'-TGGGTGATTGTGAC-3'	反义序列
169	1825	5'- $G_s^{\circ}T_s^{\circ}G_s^{\circ}G_sG_sT_sG_sA_sT_sT_sG_sT_sG_s^{\circ}A_s^{\circ}{}^mC^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
170	1825	5'-TGTGGGTGATTGTGAC-3'	反义序列
171	1825	5'-GGTGATTGTGAC-3'	反义序列
172	1826	5'-TGGGTGATTGTGA-3'	反义序列
173	1826	5'-GTGGGTGATTGTGA-3'	反义序列
174	1826	5'-TGTGGGTGATTGTGA-3'	反义序列
175	1826	5'-GTGTGGGTGATTGTGA-3'	反义序列
176	1827	5'- $G_s^{\circ}T_s^{\circ}G_s^{\circ}T_sG_sG_sT_sG_sA_sT_sT_sG_s^{\circ}T_s^{\circ}G^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
177	1874	5'-GGGACAGTTGTGC-3'	反义序列

[0043]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
178	1897	5'-TAGAAGTTGAGTTC-3'	反义序列
179	1897	5'-GTAGAAGTTGAGTTC-3'	反义序列
180	1897	5'-TGTAGAAGTTGAGTTC-3'	反义序列
181	1898	5'-GTAGAAGTTGAGTT-3'	反义序列
182	1898	5'-T _s [°] G _s [°] T _s [°] A _s G _s A _s A _s G _s T _s T _s G _s A _s G _s [°] T _s [°] T [°] -3'	LNA 反义寡核苷酸
183	1898	5'-CTGTAGAAGTTGAGTT-3'	反义序列
184	1899	5'-CTGTAGAAGTTGAGT-3'	反义序列
185	1899	5'-GCTGTAGAAGTTGAGT-3'	反义序列
186	1900	5'-CTGTAGAAGTTGAG-3'	反义序列
187	1900	5'-GCTGTAGAAGTTGAG-3'	反义序列
188	1901	5'-GCTGTAGAAGTTGA-3'	反义序列
189	1946	5'-CAAGCTATGATGG-3'	反义序列
190	1946	5'-GCAAGCTATGATGG-3'	反义序列
191	1946	5'-TGCAAGCTATGATGG-3'	反义序列
192	1946	5'-CTGCAAGCTATGATGG-3'	反义序列
193	1947	5'-TGCAAGCTATGATG-3'	反义序列
194	1947	5'-CTGCAAGCTATGATG-3'	反义序列
195	1948	5'-TGCAAGCTATGAT-3'	反义序列
196	1948	5'-CTGCAAGCTATGAT-3'	反义序列
197	2021	5'-CTCCTGGCTGATCA-3'	反义序列
198	2057	5'-AAGGTAGCACAGGC-3'	反义序列
199	2057	5'-GAAGGTAGCACAGGC-3'	反义序列
200	2057	5'-AGAAGGTAGCACAGGC-3'	反义序列
201	2058	5'-GAAGGTAGCACAGG-3'	反义序列
202	2058	5'-AGAAGGTAGCACAGG-3'	反义序列
203	2058	5'-GAGAAGGTAGCACAGG-3'	反义序列
204	2059	5'-AGAAGGTAGCACAG-3'	反义序列
205	2059	5'-GAGAAGGTAGCACAG-3'	反义序列
206	2059	5'-AGAGAAGGTAGCACAG-3'	反义序列
207	2060	5'-AGAAGGTAGCACA-3'	反义序列
208	2060	5'-GAGAAGGTAGCACA-3'	反义序列
209	2060	5'-AGAGAAGGTAGCACA-3'	反义序列
210	2060	5'-GAGAGAAGGTAGCACA-3'	反义序列
211	2061	5'-AGAAGGTAGCAC-3'	反义序列
212	2061	5'-GAGAAGGTAGCAC-3'	反义序列
213	2061	5'-AGAGAAGGTAGCAC-3'	反义序列
214	2061	5'-G _s [°] A _s [°] G _s [°] A _s G _s A _s A _s G _s T _s A _s G _s ^m C _s [°] A _s [°] ^m C [°] -3'	LNA 反义寡核苷酸
215	2062	5'-GAGAGAAGGTAGCA-3'	反义序列
216	2063	5'-GAGAGAAGGTAGC-3'	反义序列
217	2148	5'-GAATGCCATACTGG-3'	反义序列
218	2148	5'-AGAATGCCATACTGG-3'	反义序列

[0044]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
219	2149	5'-AGAATGCCATACTG-3'	反义序列
220	2179	5'-ATCTTCCTGGTCATC-3'	反义序列
221	2215	5'-TTGTCCCCTGCTG-3'	反义序列
222	2215	5'-CTTGTCCCCTGCTG-3'	反义序列
223	2215	5'-TCTTGTCCCCTGCTG-3'	反义序列
224	2216	5'-CTTGTCCCCTGCT-3'	反义序列
225	2216	5'-TCTTGTCCCCTGCT-3'	反义序列
226	2216	5'-TTCTTGTCCCCTGCT-3'	反义序列
227	2218	5'-GCTTCTTGTCCCCTG-3'	反义序列
228	2219	5'-GCTTCTTGTCCCCT-3'	反义序列
229	2219	5'-AGCTTCTTGTCCCCT-3'	反义序列
230	2220	5'-GCTTCTTGTCCCAC-3'	反义序列
231	2220	5'-AGCTTCTTGTCCCAC-3'	反义序列
232	2220	5'-AAGCTTCTTGTCCCAC-3'	反义序列
233	2221	5'-AGCTTCTTGTCCCA-3'	反义序列
234	2221	5'-AAGCTTCTTGTCCCA-3'	反义序列
235	2222	5'-AAGCTTCTTGTCCC-3'	反义序列
236	2223	5'-AAGCTTCTTGTCC-3'	反义序列
237	2266	5'-ACTGTCTTCATCTTC-3'	反义序列
238	2266	5'-CACTGTCTTCATCTTC-3'	反义序列
239	2269	5'-AGTCACTGTCTTCATC-3'	反义序列
240	2270	5'-AGTCACTGTCTTCAT-3'	反义序列
241	2270	5'-AAGTCACTGTCTTCAT-3'	反义序列
242	2272	5'-CAAAGTCACTGTCTTC-3'	反义序列
243	2273	5'-CAAAGTCACTGTCTT-3'	反义序列
244	2273	5'-CCAAAGTCACTGTCTT-3'	反义序列
245	2274	5'-CCAAAGTCACTGTCT-3'	反义序列
246	2275	5'-CCAAAGTCACTGTC-3'	反义序列
247	2298	5'-TAGCAATCTCGC-3'	反义序列
248	2393	5'-AGATGGCAGCAGAGC-3'	反义序列
249	2393	5'- $A_s^{\circ}A_s^{\circ}G_s^{\circ}A_sT_sG_sG_sC_sA_sG_sC_sA_sG_sA_s^{\circ}G_s^{\circ}mC^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
250	2394	5'- $A_s^{\circ}A_s^{\circ}A_s^{\circ}G_sA_sT_sG_sG_sC_sA_sG_sC_sA_sG_sA_s^{\circ}G^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
251	2395	5'-AAAGATGGCAGCAGA-3'	反义序列
252	2395	5'-CAAAGATGGCAGCAGA-3'	反义序列
253	2396	5'-CAAAGATGGCAGCAG-3'	反义序列
254	2396	5'- $A_s^{\circ}mC_s^{\circ}A_s^{\circ}A_sA_sG_sA_sT_sG_sG_sC_sA_sG_sC_sA_s^{\circ}G^{\circ}-3'$	LNA 反义寡核苷酸
255	2656	5'-AAACTCAGAATATA-3'	反义序列
256	2657	5'-AAACTCAGAATAT-3'	反义序列
257	2668	5'-TACAGCACCACAAA-3'	反义序列
258	2668	5'-CTACAGCACCACAAA-3'	反义序列
259	2669	5'-CTACAGCACCACAA-3'	反义序列

[0045]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列类型
260	2670	5'-CTACAGCACCACA-3'	反义序列
261	3006	5'-GTCCATCACAGTAA-3'	反义序列
262	3006	5'-TGTCCATCACAGTAA-3'	反义序列

[0046] 寡核苷酸的优选的设计是 3-10-3,3-9-3,3-8-3,2-8-3,3-8-2,2-8-2 的 LNA-DNA-LNA 类型的间隔聚体。

[0047] 表 2:特别优选的反义序列基序的选择

[0048] 本发明的寡核苷酸会优选包括所列基序中任一个的部分序列,或由其构成。

[0049]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	序列基序	寡核苷酸序 列类型
264	232	5'-GGCAGATAAGAAAC-3'	反义序列
265	452	5'-GTTTCATTGATATAAATAACATTCCGC AAACCCA-3'	反义序列
266	556	5'-CAAACATGCCCTTATG-3'	反义序列
267	613	5'-CAATTGCCTCTTG-3'	反义序列
268	784	5'-AAGAAGCTGTTGAA-3'	反义序列
269	842	5'-TTCGTCTCAGTTGCAG-3'	反义序列
270	961	5'-GGGATGTTGAGATTATTGCC-3'	反义序列
271	1030	5'-GTTTCATCGAGCCT-3'	反义序列
272	1273	5'-ATTGTAGTGACCTTCGAT-3'	反义序列
273	1414	5'-TTCTAAATATTCCTT-3'	反义序列
274	1667	5'-ATTCCCTGCCTGTGTCTGTAGAGGAGC A-3'	反义序列
275	1716	5'-TTCATCACAAAGAAGTCT-3'	反义序列
276	1777	5'-ACATCTTCTGAATT-3'	反义序列
277	1823	5'-GTGTGGGTGATTGTGACAC-3'	反义序列
278	1874	5'-GGGACAGTTGTGC-3'	反义序列
279	1897	5'-GCTGTAGAAGTTGAGTTC-3'	反义序列
280	1946	5'-CTGCAAGCTATGATGG-3'	反义序列
281	2021	5'-CTCCTGGCTGATCA-3'	反义序列
282	2057	5'-GAGAGAAGGTAGCACAGGC-3'	反义序列
283	2148	5'-AGAATGCCATACTGG-3'	反义序列
284	2179	5'-ATCTTCCTGGTCATC-3'	反义序列
285	2215	5'-AAGCTTCTTGTCCCACTGCTG-3'	反义序列
286	2266	5'-CCAAAGTCACTGTCTTCATCTTC-3'	反义序列
287	2298	5'-TAGCAATCTCGC-3'	反义序列

[0050]

测试物质 SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	序列基序	寡核苷酸序 列类型
288	2393	5'-ACAAAGATGGCAGCAGAGC-3'	反义序列
289	2656	5'-CTACAGCACCACAAAACCTCAGAATATA -3'	反义序列
290	3006	5'-TGTCCATCACAGTAA-3'	反义序列

[0051] 表 3:具有同于表 1 中编号的序列标识号的特别优选的反义寡核苷酸序列的选择。

[0052] 也在此表中,寡核苷酸的优选的设计是 3-10-3,3-9-3,3-8-3,2-8-3,3-8-2,2-8-2 的 LNA-DNA-LNA 类型的间隔聚体。

[0053]

测试物 质 序列 ID	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列 类型
1	232	5'-GCAGATAAGAAAC-3'	反义序列
2	232	5'-GGCAGATAAGAAAC-3'	反义序列
28	458	5'-TAACATTCCGCA-3'	反义序列
29	458	5'-ATAACATTCCGCA-3'	反义序列
33	459	5'-ATAACATTCCGC-3'	反义序列
34	459	5'-AATAACATTCCGC-3'	反义序列
35	459	5'-AAATAACATTCCGC-3'	反义序列
36	459	5'-TAAATAACATTCCGC-3'	反义序列
39	460	5'-AAATAACATTCCG-3'	反义序列
40	460	5'-TAAATAACATTCCG-3'	反义序列
41	460	5'-ATAAATAACATTCCG-3'	反义序列
55	466	5'-TGATATAAATAAC-3'	反义序列
56	466	5'-TTGATATAAATAAC-3'	反义序列
65	556	5'-ACATGCCCTTATG-3'	反义序列
80	843	5'-CGTCTCAGTTGCA-3'	反义序列
86	845	5'-TTCGTCTCAGTTG-3'	反义序列
87	846	5'-TTCGTCTCAGTT-3'	反义序列
88	961	5'-TGAGATTATTGCC-3'	反义序列
92	962	5'-GTTGAGATTATTGC-3'	反义序列
121	1274	5'-TGTAGTGACCTTCGA-3'	反义序列
125	1275	5'-TGTAGTGACCTTCG-3'	反义序列
130	1277	5'-ATTGTAGTGACCTT-3'	反义序列
131	1414	5'-TTCTAAATATTCCTT-3'	反义序列
135	1674	5'-TGCCTGTGTCTGTAG-3'	反义序列
142	1678	5'-TTCCCTGCCTGTGTCT-3'	反义序列
145	1680	5'-TTCCCTGCCTGTGT-3'	反义序列

[0054]

测试物质 序列 ID	SEQ ID NO: 263 所示的人 mRNA 中的靶序列起点	寡核苷酸序列	寡核苷酸序列 类型
147	1681	5'-ATTCCCTGCCTGTG-3'	反义序列
151	1717	5'-ATCACAAAGAAGTC-3'	反义序列
155	1718	5'-CATCACAAAGAAGT-3'	反义序列
159	1777	5'-ACATCTTCTGAATT-3'	反义序列
168	1825	5'-TGGGTGATTGTGAC-3'	反义序列
169	1825	5'-GTGGGTGATTGTGAC-3'	反义序列
176	1827	5'-GTGTGGGTGATTGTG-3'	反义序列
181	1898	5'-GTAGAAGTTGAGTT-3'	反义序列
182	1898	5'-TGTAAGAAGTTGAGTT-3'	反义序列
213	2061	5'-AGAGAAGGTAGCAC-3'	反义序列
214	2061	5'-GAGAGAAGGTAGCAC-3'	反义序列
215	2062	5'-GAGAGAAGGTAGCA-3'	反义序列
216	2063	5'-GAGAGAAGGTAGC-3'	反义序列
221	2215	5'-TTGTCCCCTGCTG-3'	反义序列
224	2216	5'-CTTGTCCCCTGCT-3'	反义序列
249	2393	5'-AAGATGGCAGCAGAGC-3'	反义序列
250	2394	5'-AAAGATGGCAGCAGAG-3'	反义序列
254	2396	5'-ACAAAAGATGGCAGCAG-3'	反义序列
257	2668	5'-TACAGCACCACAAA-3'	反义序列
260	2670	5'-CTACAGCACCACA-3'	反义序列
261	3006	5'-GTCCATCACAGTAA-3'	反义序列

[0055] 寡聚体可包括完全互补（完美互补）于编码哺乳动物 mtGPAT1 的核酸（例如，SEQ ID NO:263）的等同区的连续核苷酸序列，或由其构成。因此，寡聚体可包括反义核苷酸序列，或由其构成。

[0056] 但是，在一些实施方式中，寡聚体可在与靶序列杂交时耐受 1, 2, 3, 或 4 个（或更多）错配，且仍有效结合靶来显示期望效果，即下调靶。错配可，例如，通过增加寡聚体核苷酸序列的长度和 / 或增加存在于核苷酸序列内的核苷酸类似物（例如 LNA）数来补偿。

[0057] 在一些实施方式中，连续核苷酸序列在与靶序列，例如与编码哺乳动物 mtGPAT1 的核酸的相应区杂交时包括不超过 3 个，例如不超过 2 个错配。

[0058] 在一些实施方式中，连续核苷酸序列在与靶序列，例如与编码哺乳动物 mtGPAT1 的核酸的相应区杂交时包括不超过单个错配。

[0059] 本发明的寡聚体的核苷酸序列或连续核苷酸序列优选至少 80% 同源选自 SEQ ID NO:1 ~ 262 的相应序列，例如至少 85%，至少 90%，至少 91%，至少 92%，至少 93%，至少 94%，至少 95%，至少 96% 同源，例如 100% 同源（相同）。

[0060] 本发明的寡聚体的核苷酸序列或连续核苷酸序列优选至少 80% 同源 SEQ ID NO:263 所示的相应序列的反向互补体，例如至少 85%，至少 90%，至少 91%，至少 92%，至少 93%，至少 94%，至少 95%，至少 96% 同源，例如 100% 同源（相同）。

[0061] 本发明的寡聚体的核苷酸序列或连续核苷酸序列优选至少 80% 互补于 SEQ ID NO :263 所示的亚序列,例如至少 85%,至少 90%,至少 91%,至少 92%,至少 93%,至少 94%,至少 95%,至少 96% 互补,例如 100% 互补(完美互补)。

[0062] 在一些实施方式中,寡聚体(或其连续核苷酸部分)选自,或包括选自下列的序列之一:SEQ ID NO :1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,或其至少 10 个连续核苷酸的亚序列,其中所述寡聚体(或其连续核苷酸部分)可相比所述序列任选包括 1 个、2 个或 3 个错配。

[0063] 在一些实施方式中,亚序列可由 11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,或 29 个连续核苷酸构成,例如 12 ~ 22 个核苷酸之间,例如 12 ~ 18 个核苷酸之间。适宜地,在一些实施方式中,亚序列与本发明的寡聚体的连续核苷酸序列长度相同。

[0064] 但是,需知,在一些实施方式中,寡聚体的核苷酸序列可包括额外的 5' 或 3' 核苷酸,例如,独立地,1,2,3,4 或 5 个附加的核苷酸 5' 和 / 或 3',其非互补于靶序列的。在这方面,本发明的寡聚体,可在一些实施方式中包括 5' 及或 3' 侧翼有附加的核苷酸的连续核苷酸序列。在一些实施方式中,额外的 5' 或 3' 核苷酸是天然存在的核苷酸,例如 DNA 或 RNA。在一些实施方式中,额外的 5' 或 3' 核苷酸可代表如在本文中的间隔聚体寡聚体语境中所称的区 D。

[0065] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :264 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0066] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :265 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0067] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :266 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0068] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :267 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0069] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :268 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0070] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :269 所示的核苷酸序列,或其

亚序列,或者由其构成。

[0071] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :270 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0072] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :271 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0073] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :272 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0074] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :273 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0075] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :274 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0076] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :275 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0077] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :276 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0078] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :277 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0079] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :278 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0080] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :279 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0081] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :280 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0082] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :281 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0083] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :282 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0084] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :283 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0085] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :284 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0086] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :285 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0087] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :286 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0088] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :287 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0089] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括 SEQ ID NO :288 所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0090] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括SEQ ID NO:289所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0091] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括SEQ ID NO:290所示的核苷酸序列,或其亚序列,或者由其构成。

[0092] 在一优选实施方式中,本发明的寡聚体是SEQ ID NO:2,33,125,142,147,169,176,182,214,249,250及254中任一个。

[0093] 当确定本发明的寡聚体(或连续核苷酸序列)与编码哺乳动物mtGPAT1的核酸或其反向互补体(例如本文公开的那些)之间的“同源性”时,同源性确定可如下实现,通过与本发明的化合物的相应核苷酸序列及编码哺乳动物mtGPAT1的核酸(或靶核酸),或其反向互补体的相应区简单比对,及通过计数对齐的碱基数及除以本发明的化合物的连续核苷酸总数,及乘以100来确定同源性。在所述比较中,如果空位存在,优选为仅所述空位错配,而非本发明的核苷酸序列与靶核酸之间空位内的核苷酸数不同的区。

[0094] 术语“对应于(corresponding to)”及“对应于(responds to)”指寡聚体的核苷酸序列或连续核苷酸序列(第一序列)与选自下列的再一序列的相当的连续核苷酸序列之间的比较:i)核酸靶,例如编码mtGPAT1蛋白的mRNA,例如SEQ ID NO:263的反向互补体的亚序列,和/或ii)本文提供的核苷酸序列,例如:SEQ ID NO:264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,及290。将核苷酸类似物直接与它们相当的或相应的核苷酸比较。在i)或ii)下对应于再一序列的第一序列一般等同于沿第一序列的长度的序列(例如连续核苷酸序列)或,如本文所述可,在一些实施方式中,至少80%同源于相应序列,例如至少85%,至少90%,至少91%,至少92%至少93%,至少94%,至少95%,至少96%同源,例如100%同源(相同)。

[0095] 术语“相应核苷酸类似物”及“相应核苷酸”旨在表示核苷酸类似物与天然存在的核苷酸中的核苷酸相同。例如,当核苷酸的2-脱氧核糖单元连接到腺嘌呤时,“相应核苷酸类似物”含连接到腺嘌呤的戊糖单元(不同于2-脱氧核糖)。

[0096] 【长度】

[0097] 寡聚体包括长度总10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29或30个连续核苷酸之间的连续核苷酸序列,或者由其构成。

[0098] 在一些实施方式中,寡聚体包括长度总10~22,例如12~18,例如13~17或12~16,例如13,14,15,16个连续核苷酸之间的连续核苷酸序列,或者由其构成。

[0099] 在一些实施方式中,寡聚体包括长度总10,11,12,13,或14个连续核苷酸的连续核苷酸序列,或者由其构成。

[0100] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体由不超过22个核苷酸,例如不超过20个核苷酸,例如不超过18个核苷酸,例如15,16或17个核苷酸构成。在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括少于20个核苷酸。

[0101] 【核苷酸类似物】

[0102] 本文所用的术语“核苷酸”指包括糖部分,碱基部分及共价连接的基团(例如磷酸酯或硫代磷酸酯核苷酸间连接基团)的糖苷,及涵盖天然存在的核苷酸,例如DNA或RNA,及非天然存在的核苷酸,包括修饰的糖和/或碱基部分,其在本文中也称为“核苷酸类似物”。

本文中,单个核苷酸(单元)还可称为单体或核酸单元。

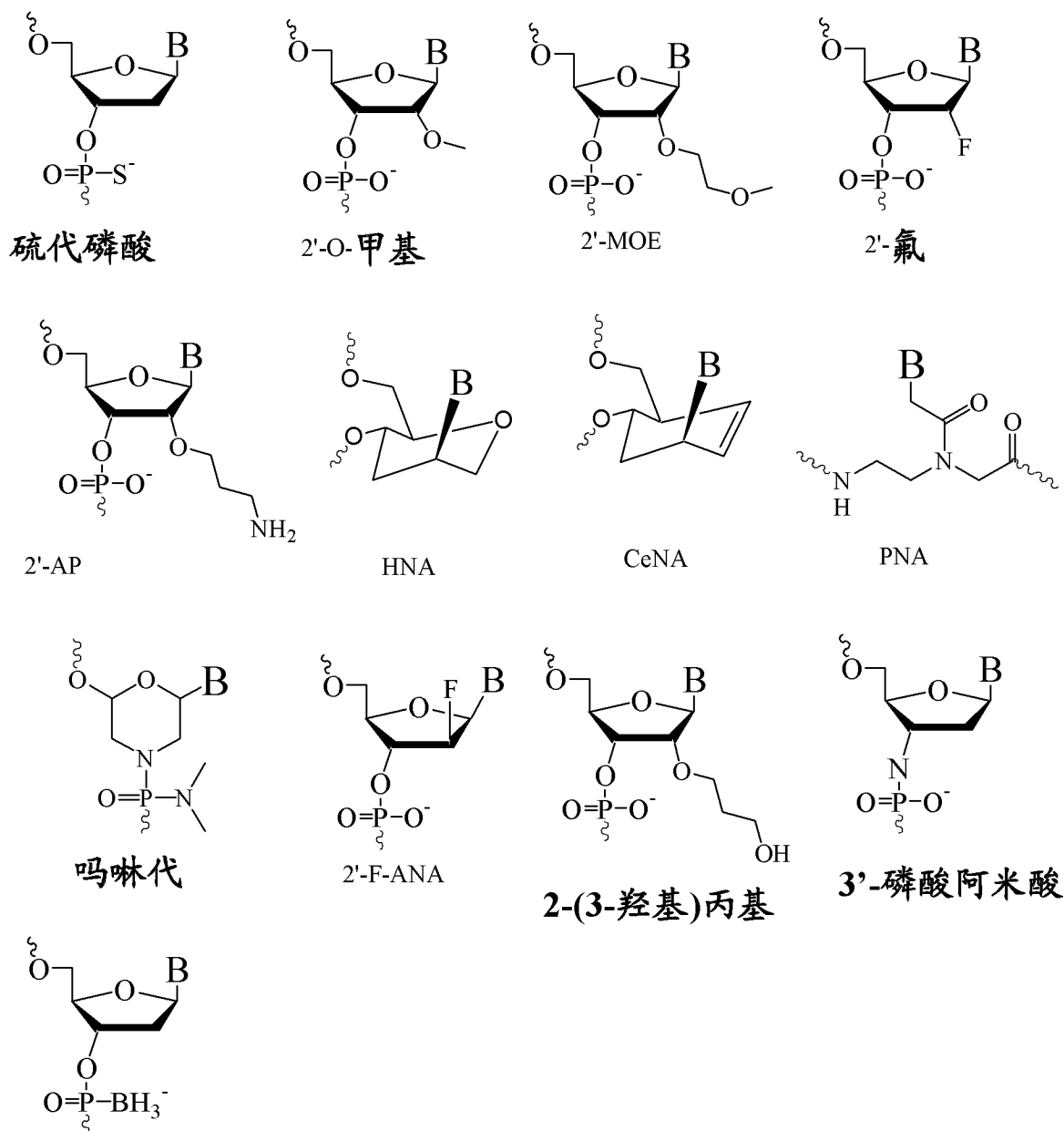
[0103] 在生物化学领域中,术语“核苷”通常用于指糖苷,其包括糖部分及碱基部分,及可因此在说道核苷酸单元时使用,其通过寡聚体核苷酸之间的核苷酸间键共价连接。

[0104] 如本领域技术人员会明晰,寡核苷酸的 5' 核苷酸不包括 5' 核苷酸间连接基团,尽管可或可不包括 5' 末端基团。

[0105] 非天然存在的核苷酸包括具有修饰的糖部分的核苷酸,例如双环的核苷酸或 2' 修饰的核苷酸,例如 2' 取代的核苷酸。

[0106] “核苷酸类似物”是糖和 / 或碱基部分的修饰所致的天然的核苷酸(例如 DNA 或 RNA 核苷酸)的变体。在寡核苷酸的语境中,类似物可原理上仅“沉默”或“相当”于天然的核苷酸,即对寡核苷酸工作以抑制靶基因表达的方式无功能作用。所述“相当的”类似物可还在例如,它们更容易或更廉价于制备,或更稳定于储存或制备条件,或代表标签或标记物时有用。优选地,但是,类似物会对寡聚体工作以抑制表达的方式具有功能作用;例如通过对靶产生增加的结合亲和力和 / 或对细胞内核酸酶的增加的抗性和 / 或转运到细胞内增加的容易性。核苷酸类似物之特例在例如 Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 and Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213 及方案 1 中描述。

[0107]



硼烷磷酸酯

[0108] 【方案 1】

[0109] 寡聚体可因此包括天然存在的核苷酸 - 优选 2' - 脱氧核苷酸 (在本文中通称为“DNA”), 而且可能为核糖核苷酸 (在本文中通称为“RNA”) 的单纯序列, 或所述天然存在的核苷酸与一或多个非天然存在的核苷酸 (即核苷酸类似物) 的组合, 或者由其构成。所述核苷酸类似物可适宜地增强寡聚体对靶序列的亲合力。

[0110] 适宜及优选的核苷酸类似物之例由 PCT/DK2006/000512 提供或其中引用。

[0111] 增强亲和力的核苷酸类似物合并到寡聚体, 例如 LNA 或 2' - 取代的糖类, 可使特异性结合寡聚体的尺寸减小, 及还可在非特异性或异常结合发生之前降至寡聚体尺寸上限。

[0112] 在一些实施方式中, 寡聚体包括至少 2 个核苷酸类似物。在一些实施方式中, 寡聚体包括 3 ~ 8 个核苷酸类似物, 例如 6 或 7 个核苷酸类似物。在至今最优选的实施方式中, 所述核苷酸类似物的至少一个是锁核酸 (LNA); 例如核苷酸类似物的至少 3 或至少 4 个, 或至少 5 个, 或至少 6 个, 或至少 7 个, 或 8 个可为 LNA。在一些实施方式中, 全部核苷酸类似

物可为 LNA。

[0113] 需知,当说道仅由核苷酸构成的优选的核苷酸序列基序或核苷酸序列时,本发明的被序列定义的寡聚体可代之以一或多个存在于所述序列的核苷酸包括相应核苷酸类似物,例如 LNA 单元或其他升高寡聚体 / 靶双链体的双链体稳定性 T_m 的核苷酸类似物 (即增强亲和力的核苷酸类似物)。

[0114] 在一些实施方式中,寡聚体的核苷酸序列与靶序列之间的任何错配优选见于:增强亲和力的核苷酸类似物的区 (例如本文所称的区 B,和 / 或本文所称的区 D) 外侧,和 / 或在寡核苷酸中非修饰的例如 DNA 核苷酸的位点,和 / 或是连续核苷酸序列的 5' 或 3' 的区内。

[0115] 所述核苷酸修饰之例包括修饰糖部分以提供 2' - 取代基或产生增强结合亲和力的桥接的 (锁核酸) 结构,及还可提供增加的核酸酶抗性。

[0116] 优选的核苷酸类似物是 LNA,例如氧基 -LNA (例如 β -D- 氧基 -LNA,及 α -L- 氧基 -LNA),和 / 或氨基 -LNA (例如 β -D- 氨基 -LNA 及 α -L- 氨基 -LNA) 和 / 或硫代 -LNA (例如 β -D- 硫代 -LNA 及 α -L- 硫代 -LNA) 和 / 或 ENA (例如 β -D-ENA 及 α -L-ENA)。最优选的是 β -D- 氧基 -LNA。

[0117] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体内 (例如本文提及的区 A 及 C 内) 存在的核苷酸类似物独立选自,例如:2'-O- 烷基 -RNA 单元,2'- 氨基 -DNA 单元,2'- 氟 -DNA 单元,LNA 单元,阿拉伯糖核酸 (ANA) 单元,2'- 氟 -ANA 单元,HNA 单元,INA (嵌入核酸 -Christensen, 2002. Nucl. Acids. Res. 200230 :4918-4925,通过引用并入本文) 单元及 2' MOE 单元。在一些实施方式中,仅有以上类型的核苷酸类似物之一存在于本发明的寡聚体或其连续核苷酸序列内。

[0118] 在一些实施方式中,核苷酸类似物是 2'-O- 甲氧乙基 -RNA (2' MOE),2'- 氟 -DNA 单体或 LNA 核苷酸类似物,及如所述,本发明的寡核苷酸可包括核苷酸类似物,其独立选自这三种类型的类似物,或可包括选自这 3 种类型中的仅一种类型的类似物。在一些实施方式中,所述核苷酸类似物之至少一是 2'-MOE-RNA,例如 2,3,4,5,6,7,8,9 或 10 个 2'-MOE-RNA 核苷酸单元。在一些实施方式中,所述核苷酸类似物之至少一个是 2'- 氟 DNA,例如 2,3,4,5,6,7,8,9 或 10 个 2'- 氟 -DNA 核苷酸单元。

[0119] 在一些实施方式中,本发明的寡聚体包括至少一个锁核酸 (LNA) 单元,例如 1,2,3,4,5,6,7,或 8 个 LNA 单元,例如 3 ~ 7 个或 4 ~ 8 个之间的 LNA 单元,或 3,4,5,6 或 7 个 LNA 单元。在一些实施方式中,全部核苷酸类似物是 LNA。在一些实施方式中,寡聚体可以 β -D 或 α -L 构型或其组合包括 β -D- 氧基 -LNA,及以下 LNA 单元中的一或多个:硫代 -LNA,氨基 -LNA,氧基 -LNA,和 / 或 ENA。在一些实施方式中,全部 LNA 胞嘧啶单元是 5' 甲基 - 胞嘧啶。在本发明的一些实施方式中,寡聚体可兼包括 LNA 及 DNA 单元。优选 LNA 及 DNA 单元总共是 10 ~ 25,优选 10 ~ 20,甚至更优选 12 ~ 16。在本发明的一些实施方式中,寡聚体的核苷酸序列,例如连续核苷酸序列由至少一个 LNA 构成,及其余核苷酸单元是 DNA 单元。在一些实施方式中,寡聚体仅包括 LNA 核苷酸类似物及天然存在的核苷酸 (例如 RNA 或 DNA,最优选 DNA 核苷酸),任选有修饰的核苷酸间键 (例如硫代磷酸酯)。

[0120] 术语“核碱基”指核苷酸碱基部分,及涵盖天然存在的以及非天然存在的变体。因此,“核碱基”不仅涵盖已知的嘌呤及嘧啶杂环,而且杂环类似物,及它们的互变异构体。

[0121] 核碱基之例包括但不限于：腺嘌呤，鸟嘌呤，胞嘧啶，胸苷，尿嘧啶，黄嘌呤，次黄嘌呤，5-甲基胞嘧啶，异胞嘧啶，假异胞嘧啶，5-溴尿嘧啶，5-丙炔基尿嘧啶，6-氨基嘌呤，2-氨基嘌呤，肌苷，二氨基嘌呤，及 2-氯-6-氨基嘌呤。

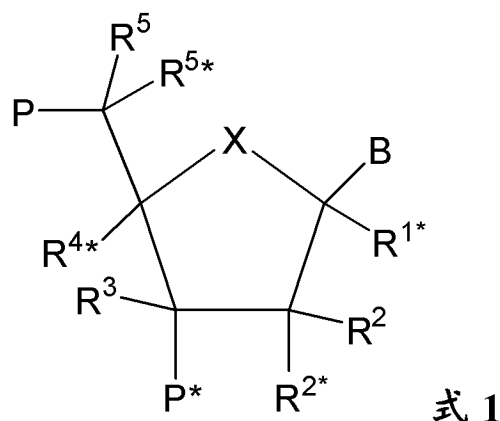
[0122] 在一些实施方式中，存在于寡聚体的核碱基之至少一个是选自下列的修饰的核碱基：5-甲基胞嘧啶，异胞嘧啶，假异胞嘧啶，5-溴尿嘧啶，5-丙炔基尿嘧啶，6-氨基嘌呤，2-氨基嘌呤，肌苷，二氨基嘌呤，及 2-氯-6-氨基嘌呤。

[0123] 【LNA】

[0124] 术语“LNA”指双环的核苷酸类似物，称为“锁核酸”。其可指 LNA 单体，或，当在“LNA 寡核苷酸”的语境中使用时，LNA 指含一或多个所述双环的核苷酸类似物的寡核苷酸。LNA 核苷酸的特征在于核糖糖环的 C2' 与 C4' 之间存在双基‘桥’（例如，如下述双基 R4 * -R2 * 所示）。

[0125] 用于本发明的寡核苷酸化合物的 LNA 优选具有通式 I 的结构：

[0126]



[0127] 其中，对于全部手性中心，不对称基团可取 R 或 S 方向；

[0128] 其中 X 选自 -O-，-S-，-N(R^{N*})-，-C(R⁶R^{6*})-，例如，在一些实施方式中，-O-；

[0129] B 选自氢，任选取代的 C₁₋₄-烷氧基，任选取代的 C₁₋₄-烷基，任选取代的 C₁₋₄-酰基氧基，包括天然存在的及核碱基类似物的核碱基，DNA 嵌入剂，光化学活性基团，热化学活性基团，螯合基团，报告基团，及配体；

[0130] P 表示与相邻单体的核苷酸间键，或 5' -末端基团，所述核苷酸间键或 5' -末端基团任选包括取代基 R⁵ 或等同可应用的取代基 R^{5*}；

[0131] P * 表示与相邻单体的核苷酸间键，或 3' -末端基团；

[0132] R^{4*} 及 R^{2*} 一起表示由选自下列的 1 ~ 4 个基团 / 原子构成的双基：-C(R^aR^b)-，-C(R^a) = C(R^b)-，-C(R^a) = N-，-O-，-Si(R^a)₂-，-S-，-SO₂-，-N(R^a)-，及 >C = Z，其中 Z 选自 -O-，-S-，及 -N(R^a)-，及 R^a 及 R^b 各独立选自氢，任选取代的 C₁₋₁₂-烷基，任选取代的 C₂₋₁₂-烯基，任选取代的 C₂₋₁₂-炔基，羟基，任选取代的 C₁₋₁₂-烷氧基，C₂₋₁₂-烷氧基烷基，C₂₋₁₂-烯氧基，羧基，C₁₋₁₂-烷氧羰基，C₁₋₁₂-烷基羰基，甲酰基，芳基，芳氧基-羰基，芳氧基，芳羰基，杂芳基，杂芳基氧基-羰基，杂芳基氧基，杂芳基羰基，氨基，单-及二(C₁₋₆-烷基)氨基，氨基甲酰基，单-及二(C₁₋₆-烷基)-氨基-羰基，氨基-C₁₋₆-烷基-氨基羰基，单-及二(C₁₋₆-烷基)氨基-C₁₋₆-烷基-氨基羰基，C₁₋₆-烷基-羰氨基，脲基，C₁₋₆-链烷酰氧基，砜代，C₁₋₆-烷基磺酰基氧基，硝基，叠氮基，硫烷基，C₁₋₆-烷硫基，卤素，DNA 嵌入剂，光

化学活性基团,热化学活性基团,螯合基团,报告基团,及配体,其中,芳基及杂芳基可为任选取代的,及其中 2 个成对的取代基 R^a 及 R^b 可一起表示任选取代的亚甲基 ($=CH_2$),其中,对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向,及;

[0133] 各存在的取代基 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^5 , R^6 及 R^6 均独立选自氢,任选取代的 C_{1-12} -烷基,任选取代的 C_{2-12} -烯基,任选取代的 C_{2-12} -炔基,羟基, C_{1-12} -烷氧基, C_{2-12} -烷氧基烷基, C_{2-12} -烯氧基,羧基, C_{1-12} -烷氧羰基, C_{1-12} -烷基羰基,甲酰基,芳基,芳氧基-羰基,芳氧基,芳羰基,杂芳基,杂芳基氧基-羰基,杂芳基氧基,杂芳基羰基,氨基,单-及二 (C_{1-6} -烷基)氨基,氨基甲酰基,单-及二 (C_{1-6} -烷基)-氨基-羰基,氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基,单-及二 (C_{1-6} -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基, C_{1-6} -烷基-羰氨基,脲基, C_{1-6} -链烷酰氧基,砞代, C_{1-6} -烷基磺酰基氧基,硝基,叠氮基,硫烷基, C_{1-6} -烷硫基,卤素, DNA 嵌入剂,光化学活性基团,热化学活性基团,螯合基团,报告基团,及配体,其中芳基及杂芳基可为任选取代的,及其中 2 个成对的取代基可一起表示氧代,硫代,亚氨基,或任选取代的亚甲基;其中 R^N 选自氢及 C_{1-4} -烷基,及其中 2 个相邻 (非成对的) 取代基可表示产生双键的额外的键;及 R^N , 当存在及不包括双基时,选自氢及 C_{1-4} -烷基;及碱式盐及其酸加成盐。对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。

[0134] 在一些实施方式中, R^4 及 R^2 一起表示由选自下列的基团构成的双基: $C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-$, $C(R^aR^b)-O-$, $C(R^aR^b)-NR^a-$, $C(R^aR^b)-S-$, 及 $C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-O-$, 其中各 R^a 及 R^b 可任选独立选择。在一些实施方式中, R^a 及 R^b 可任选独立选自氢及 C_{1-6} 烷基,例如甲基,例如氢。

[0135] 在一些实施方式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^5 独立选自氢,卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基,取代的 C_{1-6} 烷氧基,酰基,取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基。对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。

[0136] 在一些实施方式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^5 是氢。

[0137] 在一些实施方式中, R^1 , R^2 , R^3 独立选自氢,卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基,取代的 C_{1-6} 烷氧基,酰基,取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基。对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。

[0138] 在一些实施方式中, R^1 , R^2 , R^3 是氢。

[0139] 在一些实施方式中, R^5 及 R^5 各独立选自 H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, 及 $-CH=CH_2$ 。适宜地,在一些实施方式中,或者 R^5 或者 R^5 是氢,其中随着其他基团 (分别 R^5 或 R^5) 选自 C_{1-5} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,取代的 C_{1-6} 烷基,取代的 C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 炔基或取代的酰基 ($-C(=O)-$); 其中各取代的基团用独立选自下列的取代基单取代或多取代: 卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,取代的 C_{2-6} 炔基, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , N_3 , $COOJ_1$, CN , $O-C(=O)NJ_1J_2$, $N(H)C(=NH)NJ$, J_2 或 $N(H)C(=X)N(H)J_2$ 其中 X 是 O 或 S; 及各 J_1 及 J_2 独立地为 H, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 氨基烷基,取代的 C_{1-6} 氨基烷基或 a 保护基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^5 是取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^5 是取代的亚甲基,其中优选的取代基包括一或多个独立选自下列的基团: F, NJ_1J_2 , N_3 , CN , OJ_1 , SJ_1 , $O-C(=O)NJ_1J_2$,

$N(H)C(=NH)NJ$, J_2 或 $N(H)C(O)N(H)J_2$ 。在一些实施方式中,各 J_1 及 J_2 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^{5*} 是甲基,乙基或甲氧甲基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^{5*} 是甲基。进一步实施方式中,或者 R^5 或 R^{5*} 是乙炔基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^{5*} 是取代的酰基。在一些实施方式中,或者 R^5 或 R^{5*} 是 $C(=O)NJ_1J_2$ 。对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。所述 5' 修饰的双环的核苷酸公开于 WO 2007/134181, 将其通过引用整体并入本文。

[0140] 在一些实施方式中, B 是核碱基,包括核碱基类似物及天然存在的核碱基,例如嘌呤或嘧啶,或取代的嘌呤或取代的嘧啶,例如本文所称的核碱基,例如选自下列的核碱基:腺嘌呤,胞嘧啶,胸腺嘧啶,腺嘌呤,尿嘧啶,和 / 或修饰的或取代的核碱基,例如 5- 噻唑并 - 尿嘧啶,2- 硫代 - 尿嘧啶,5- 丙炔基 - 尿嘧啶,2' 硫代 - 胸腺嘧啶,5- 甲基胞嘧啶,5- 噻唑并 - 胞嘧啶,5- 丙炔基 - 胞嘧啶,及 2,6- 二氨基嘌呤。

[0141] 在一些实施方式中, R^{4*} 及 R^{2*} 一起表示选自下列的双基: $-C(R^aR^b)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-O-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-$, $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^cR^d)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-N(R^e)-$, $-C(R^aR^b)-N(R^c)-O-$, 及 $-C(R^aR^b)-S-$, $-C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-S-$, 其中 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , 及 R^f 各独立选自:氢,任选取代的 C_{1-12} - 烷基,任选取代的 C_{2-12} - 烯基,任选取代的 C_{2-12} - 炔基,羟基, C_{1-12} - 烷氧基, C_{2-12} - 烷氧基烷基, C_{2-12} - 烯氧基,羧基, C_{1-12} - 烷氧羰基, C_{1-12} - 烷基羰基,甲酰基,芳基,芳氧基 - 羰基,芳氧基,芳羰基,杂芳基,杂芳基氧基 - 羰基,杂芳基氧基,杂芳基羰基,氨基,单 - 及二 (C_{1-6} - 烷基) 氨基,氨基甲酰基,单 - 及二 (C_{1-6} - 烷基) - 氨基 - 羰基,氨基 - C_{1-6} - 烷基 - 氨基羰基,单 - 及二 (C_{1-6} - 烷基) 氨基 - C_{1-6} - 烷基 - 氨基羰基, C_{1-6} - 烷基 - 羰氨基,脲基, C_{1-6} - 链烷酰氧基,砜代, C_{1-6} - 烷基磺酰基氧基,硝基,叠氮基,硫烷基, C_{1-6} - 烷硫基,卤素, DNA 嵌入剂,光化学活性基团,热化学活性基团,螯合基团,报告基团,及配体,其中,芳基及杂芳基可任选取代,及其中 2 个成对的取代基 R^a 及 R^b 可一起表示任选取代的亚甲基 ($=CH_2$)。对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。

[0142] 进一步实施方式中, R^{4*} 及 R^{2*} 一起表示选自下列的双基 (二价基团): $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-O-$, $-CH_2-N(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH(CH_3)-O-$, 及 $-CH(CH_2-O-CH_3)-O-$, 和 / 或, $-CH_2-CH_2-$, 及 $-CH=CH-$, 对于全部手性中心,不对称基团可取 R 或 S 方向。

[0143] 在一些实施方式中, R^{4*} 及 R^{2*} 一起表示双基 $C(R^aR^b)-N(R^c)-O-$, 其中 R^a 及 R^b 独立选自:氢,卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基,取代的 C_{1-6} 烷氧基,酰基,取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基,例如氢,及;其中 R^c 选自:氢,卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基,取代的 C_{1-6} 烷氧基,酰基,取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基,例如氢。

[0144] 在一些实施方式中, R^{4*} 及 R^{2*} 一起表示双基 $C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-$, 其中 R^a , R^b , R^c , 及 R^d 独立选自:氢,卤素, C_{1-6} 烷基,取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基,取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基,取代的 C_{1-6} 烷氧基,酰基,取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基,例如氢。

[0145] 在一些实施方式中, R^4^* 及 R^2^* 形成双基 $-\text{CH}(Z)-\text{O}-$, 其中 Z 选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 取代的 C_{1-6} 烷基, 取代的 C_{2-6} 烯基, 取代的 C_{2-6} 炔基, 酰基, 取代的酰基, 取代的酰胺, 硫醇或取代的硫代; 及其中各取代的基团均独立地用任选保护的独立选自下列的取代基单取代或多取代: 卤素, 氧代, 羟基, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $\text{OC}(=\text{X})\text{J}_1$, $\text{OC}(=\text{X})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{NJ}^3\text{C}(=\text{X})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 及 CN , 其中各 J_1 , J_2 及 J_3 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基, 及 X 为 O , S 或 NJ_1 。在一些实施方式中, Z 为 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, Z 是甲基。在一些实施方式中, Z 是取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, 所述取代基是 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方式中, Z 是 CH_3OCH_2- 。对于全部手性中心, 不对称基团可取 R 或 S 方向。所述双环的核苷酸公开于 US 7, 399, 845, 将其通过引用整体并入本文。在一些实施方式中, R^1^* , R^2 , R^3 , R^5 , R^5^* 是氢。在一些实施方式中, R^1^* , R^2 , R^3^* 是氢, 及 R^5 , R^5^* 中的一个或两个可不同于氢, 如上所述及如 WO 2007/134181 所述。

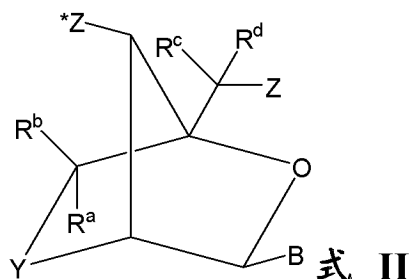
[0146] 在一些实施方式中, R^4^* 及 R^2^* 一起表示桥内包括取代的氨基基团的双基, 例如包括双基 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^c)-$ 或由其构成, 其中 R^c 是 C_{1-12} 烷基氧基。在一些实施方式中, R^4^* 及 R^2^* 一起表示双基 $-\text{Cq}_3\text{q}_4-\text{NOR}-$, 其中 q_3 及 q_4 独立选自: 氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, 取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 酰基, 取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基; 其中各取代的基团独立地用独立选自下列的取代基单取代或多取代: 卤素, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , COOJ_1 , CN , $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 或 $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{X})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 其中 X 是 O 或 S ; 及各 J_1 及 J_2 均独立地为 H , C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 氨基烷基或保护基。对于全部手性中心, 不对称基团可取 R 或 S 方向。所述双环的核苷酸公开于 WO2008/150729, 将其通过引用整体并入本文。在一些实施方式中, R^1^* , R^2 , R^3 , R^5 , R^5^* 独立选自: 氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, 取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 酰基, 取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基。在一些实施方式中, R^1^* , R^2 , R^3 , R^5 , R^5^* 是氢。在一些实施方式中, R^1^* , R^2 , R^3 是氢, 及 R^5 , R^5^* 中的一个或两个可不同于氢, 如上所述的及如 WO 2007/134181 中所述。在一些实施方式中, R^4^* 及 R^2^* 一起表示双基 (二价基团) $\text{C}(\text{R}^a\text{R}^b)-\text{O}-$, 其中 R^a 及 R^b 各独立地为卤素, C_1-C_{12} 烷基, 取代的 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 烯基, 取代的 C_2-C_{12} 烯基, C_2-C_{12} 炔基, 取代的 C_2-C_{12} 炔基, C_1-C_{12} 烷氧基, 取代的 C_1-C_{12} 烷氧基, OJ_1SJ_1 , SOJ_1 , SO_2J_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 或 $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{S})\text{NJ}_1\text{J}_2$; 或 R^a 及 R^b 一起为 $=\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$; q_3 及 q_4 各独立地为 H , 卤素, C_1-C_{12} 烷基或取代的 C_1-C_{12} 烷基; 各取代的基团独立地用独立选自下列的取代基单取代或多取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, 取代的 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, 取代的 C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 取代的 C_2-C_6 炔基, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 或 $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{S})\text{NJ}_1\text{J}_2$ 。及; 各 J_1 及 J_2 独立地为 H , C_1-C_6 烷基, 取代的 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, 取代的 C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 取代的 C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 氨基烷基, 取代的 C_1-C_6 氨基烷基或保护基。所述化合物公开于 WO2009006478A, 将其通过引用整体并入本文。

[0147] 在一些实施方式中, R^4^* 及 R^2^* 形成双基 $-\text{Q}-$, 其中 Q 是 $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$, $\text{C}(\text{q}_1)=\text{C}(\text{q}_3)$, $\text{C}[=\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)]-\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$ 或 $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)-\text{C}[=\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)]$; q_1 , q_2 , q_3 , q_4 各独立地为: H , 卤素, C_{1-12} 烷基, 取代的 C_{1-12} 烷基, C_{2-12} 烯基, 取代的 C_{1-12} 烷氧基, OJ_1 , SJ_1 , SOJ_1 , SO_2J_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})-\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})$

NJ_1J_2 , $\text{N(H)C(=O)NJ}_1\text{J}_2$ 或 $\text{N(H)C(=S)NJ}_1\text{J}_2$; 各 J_1 及 J_2 独立地为 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 氨基烷基或 a 保护基; 及, 任选其中当 Q 是 $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)(\text{q}_3)(\text{q}_4)$ 及 q_3 或 q_4 之一是 CH_3 , 则 q_3 或 q_4 之外之至少一个或 q_1 及 q_2 之一不同于 H。在一些实施方式中, $\text{R}^{1*}, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^{5*}$ 是氢。对于全部手性中心, 不对称基团可取 R 或 S 方向。所述双环的核苷酸公开于 WO2008/154401, 将其通过引用整体并入本文。在一些实施方式中, $\text{R}^{1*}, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^{5*}$ 独立选自氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, 取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, 取代的 C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基或取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 取代的 C_{1-6} 烷氧基, 酰基, 取代的酰基, C_{1-6} 氨基烷基或取代的 C_{1-6} 氨基烷基。在一些实施方式中, $\text{R}^{1*}, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^{5*}$ 是氢。在一些实施方式中, $\text{R}^{1*}, \text{R}^2, \text{R}^3$ 是氢, 及 $\text{R}^5, \text{R}^{5*}$ 中的一个或两个可不同于氢, 如上所述及如 WO 2007/134181 或 WO2009/067647 (α -L- 双环的核酸类似物) 中所述。

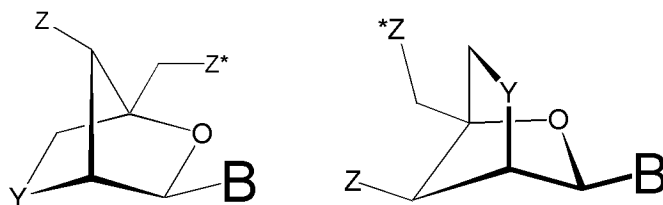
[0148] 在一些实施方式中, 本发明的寡核苷酸化合物中使用的 LNA 优选具有通式 II 的结构:

[0149]



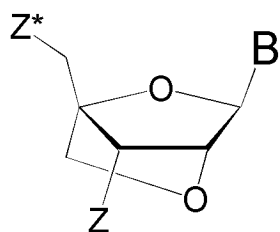
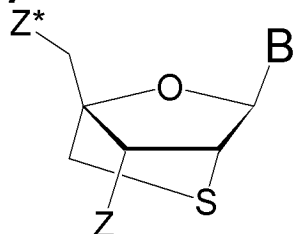
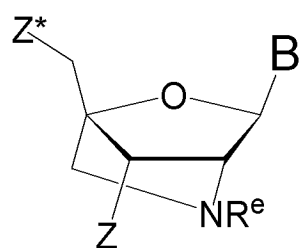
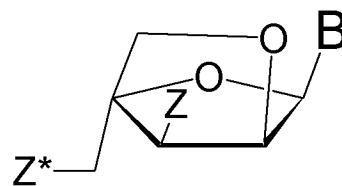
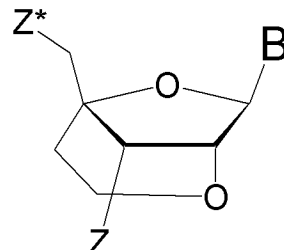
[0150] 其中 Y 选自: $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $\text{N}(\text{R}^e)$ 和 / 或 $-\text{CH}_2-$; Z 及 Z^* 独立选自: 核苷酸间键, R^H , 末端基团或保护基; B 构成天然的或非天然的核苷酸碱基部分 (核碱基), 及 R^H 选自氢及 C_{1-4} - 烷基; $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d$ 及 R^e 任选独立选自氢, 任选取代的 C_{1-12} - 烷基, 任选取代的 C_{2-12} - 烯基, 任选取代的 C_{2-12} - 炔基, 羟基, C_{1-12} - 烷氧基, C_{2-12} - 烷氧基烷基, C_{2-12} - 烯氧基, 羧基, C_{1-12} - 烷氧羰基, C_{1-12} - 烷基羰基, 甲酰基, 芳基, 芳氧基-羰基, 芳氧基, 芳羰基, 杂芳基, 杂芳基氧基-羰基, 杂芳基氧基, 杂芳基羰基, 氨基, 单-及二 (C_{1-6} - 烷基) 氨基, 氨基甲酰基, 单-及二 (C_{1-6} - 烷基)-氨基-羰基, 氨基- C_{1-6} - 烷基-氨基羰基, 单-及二 (C_{1-6} - 烷基) 氨基- C_{1-6} - 烷基-氨基羰基, C_{1-6} - 烷基-羰氨基, 脲基, C_{1-6} - 链烷酰氧基, 砜代, C_{1-6} - 烷基磺酰基氧基, 硝基, 叠氮基, 硫烷基, C_{1-6} - 烷硫基, 卤素, DNA 嵌入剂, 光化学活性基团, 热化学活性基团, 螯合基团, 报告基团, 及配体, 其中芳基及杂芳基可任选取代, 及其中 2 个成对的取代基 R^a 及 R^b 一起可表示任选取代的亚甲基 ($=\text{CH}_2$); 及 R^H 选自氢及 C_{1-4} - 烷基。在一些实施方式中, $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d$ 及 R^e 任选独立选自: 氢及 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。对于全部手性中心, 不对称基团可取 R 或 S 方向, 例如, 2 种例示立体化学异构体包括 β -D 及 α -L 异构体, 其可如下所示:

[0151]



[0152] 特定例示的 LNA 单元示于下:

[0153]

 **β -D-氧基-LNA** **β -D-硫代-LNA** **β -D-氨基-LNA** **α -L-氧基-LNA** **β -D-ENA**

[0154] 术语“硫代-LNA”包括锁核苷酸,其中上示通式中的Y选自S或 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 。硫代-LNA可兼取 β -D及 α -L-构型。

[0155] 术语“氨基-LNA”包括锁核苷酸,其中上示通式中的Y选自 $-\text{N}(\text{H})-$, $\text{N}(\text{R})-$, $\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-$,及 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})-$,其中R选自氢及 C_{1-4} -烷基。氨基-LNA可兼取 β -D及 α -L-构型。

[0156] 术语“氧基-LNA”包括锁核苷酸,其中上示通式中的Y代表 $-\text{O}-$ 。氧基-LNA可兼取 β -D及 α -L-构型。

[0157] 术语“ENA”包括锁核苷酸,其中上示通式中Y的是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (其中 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 的氧原子连接到相对于碱基B的2'-位置)。R^e是氢或甲基。

[0158] 在一些例示实施方式中,LNA选自: β -D-氧基-LNA, α -L-氧基-LNA, β -D-氨基-LNA及 β -D-硫代-LNA尤其是 β -D-氧基-LNA。

[0159] 【RNA 酶募集】

[0160] 需知,寡聚体化合物可通过靶 mRNA 的非 RNA 酶介导的降解来发挥功能,例如通过翻译位阻,或其他方法,但是,本发明的优选的寡聚体能募集核糖核酸内切酶(RNA 酶),例如 RNA 酶 H。

[0161] 优选为寡聚体,或连续核苷酸序列,包括至少6个,例如至少7个连续的核苷酸单元,例如至少8个或至少9个连续的核苷酸单元(残基),包括7,8,9,10,11,12,13,14,15或16个连续的核苷酸的区,其当以有互补靶 RNA 的双链体形成时能募集 RNA 酶的。能募集 RNA 酶的连续序列可为如在如本文所述的间隔聚体的语境中所称的区B。在一些实施方式

中,能募集 RNA 酶的连续序列(例如区 B)的尺寸可更大,例如 10,11,12,13,14,15,16,17,18,19 或 20 个核苷酸单元。

[0162] EP 1 222 309 提供体外确定 RNA 酶 H 活性的方法,其可用于测定募集 RNA 酶 H 的能力。寡聚体被认为如果,当供予互补 RNA 靶时,能募集 RNA 酶 H,其具有使用由 EP 1 222 309 的实施例 91 ~ 95 提供的方法以 pmol/1/ 分钟测量的仅寡核苷酸,无 2' 取代,有寡核苷酸中的全部核苷酸之间的硫代磷酸酯连接基团的相当的 DNA 的至少 1%,例如至少 5%,例如至少 10% 或小于 20% 的初速度。

[0163] 在一些实施方式中,寡聚体被认为如果,当供予互补的 RNA 靶时,基本上不能募集 RNA 酶 H,及 RNA 酶 H,如使用由 EP 1222309 的实施例 91 ~ 95 提供的方法以 pmol/1/ 分钟测量的 RNA 酶 H 的初速度是使用仅寡核苷酸,无 2' 取代,有寡核苷酸中的全部核苷酸之间的硫代磷酸酯连接基团的相当的 DNA 测定的初速度的小于 1%,例如小于 5%,例如小于 10% 或小于 20%。

[0164] 在其他实施方式中,寡聚体被认为如果,当供予互补 RNA 靶时,能募集 RNA 酶 H,及 RNA 酶 H,是如使用由 EP 1 222 309 的实施例 91 ~ 95 提供的方法以 pmol/1/ 分钟测量的 RNA 酶 H 初速度是使用仅寡核苷酸,无 2' 取代,有寡核苷酸中全部核苷酸之间的硫代磷酸酯连接基团的相当的 DNA 测定的初速度的至少 20%,例如至少 40%,例如至少 60%,例如至少 80%。

[0165] 一般而言,形成连续的核苷酸单元的寡聚体区,当与互补靶 RNA 形成双链体时,能募集 RNA 酶,由与 RNA 靶形成 DNA/RNA 样双链体的核苷酸单元构成 - 及兼包括取 α -L 构型的 DNA 单元及 LNA 单元,特别优选为 α -L- 氧基 LNA。

[0166] 本发明的寡聚体可包括兼包括核苷酸及核苷酸类似物的核苷酸序列,及可取间隔聚体,头聚体或混聚体的形式。

[0167] 头聚体被定义为,非 -RNA 酶募集核苷酸类似物在 5' - 端的连续延伸,然后可被 RNA 酶识别及切割的 DNA 或修饰的核苷酸单元向 3' - 端的连续延伸(例如至少 7 个所述核苷酸);及尾聚体被定义为,可被 RNA 酶识别及切割 DNA 或修饰的核苷酸的在 5' - 端的连续延伸(例如至少 7 所述核苷酸),然后非 -RNA 酶募集核苷酸类似物向 3' - 端的连续延伸。其他本发明的嵌合体,称为由可被 RNA 酶识别及切割的 DNA 或修饰的核苷酸与非 -RNA 酶募集核苷酸类似物的交替组成构成的混聚体。一些核苷酸类似物还可能介导 RNA 酶 H 结合及切割。由于 α -L-LNA 某些程度募集 RNA 酶 H 活性,可需要用于间隔聚体构建体的可被 RNA 酶 H 识别及切割的 DNA 或修饰的核苷酸的更小的间隔,及混聚体构建可导入更多柔性。

[0168] 【间隔聚体设计】

[0169] 优选地,本发明的寡聚体是间隔聚体。间隔聚体寡聚体是包括能募集 RNA 酶(例如 RNA 酶 H)的核苷酸的连续延伸的寡聚体,例如至少 6 或 7 个 DNA 核苷酸的区,本文所称的区 B,其中区 B 的 5' 及 3' 侧翼有增强亲和力的核苷酸类似物区,例如向能募集 RNA 酶的核苷酸的连续延伸的 5' 及 3' 的 1 ~ 6 个之间的核苷酸类似物 - 这些区被分别称为区 A 及 C。

[0170] 间隔聚体优选包括式 (5' 至 3'), A-B-C, 或任选 A-B-C-D 或 D-A-B-C 的 (聚) 核苷酸序列,其中:区 A (5' 区) 包括至少一个核苷酸类似物,例如至少一个 LNA 单元,例如 1 ~ 6 个之间的核苷酸类似物,例如 LNA 单元,或者由其构成,及;区 B 包括能募集 RNA 酶的至少

5个连续的核苷酸,或者由其构成(当与互补RNA分子,例如mRNA靶形成双链体时),例如DNA核苷酸,及;区C(3'区)包括至少一个核苷酸类似物,例如至少一LNA单元,例如1~6个之间的核苷酸类似物,例如LNA单元,或者由其构成,及;区D,当存在时包括1,2或3个核苷酸单元,例如DNA核苷酸,或者由其构成。

[0171] 在一些实施方式中,区A由1,2,3,4,5或6个核苷酸类似物,例如LNA单元,例如2~5个之间的核苷酸类似物,例如2~5个LNA单元,例如3或4个核苷酸类似物,例如3或4个LNA单元构成;和/或区C由1,2,3,4,5或6个核苷酸类似物,例如LNA单元,例如2~5个之间的核苷酸类似物,例如2~5个LNA单元,例如3或4核苷酸类似物,例如3或4个LNA单元构成。

[0172] 在一些实施方式中,B包括能募集RNA酶的5,6,7,8,9,10,11或12个连续的核苷酸,或能募集RNA酶的6~10之间的,或7~9之间的,例如8连续的核苷酸,或者由其构成。在一些实施方式中,区B包括至少一个DNA核苷酸单元,例如1~12个DNA单元,优选在4~12个DNA单元之间,更优选在6~10个DNA单元之间,例如在7~10个DNA单元之间,最优选8,9或10个DNA单元,或者由其构成。

[0173] 在一些实施方式中,区A由3或4个核苷酸类似物,例如LNA构成,区B由7,8,9或10个DNA单元构成,及区C由3或4个核苷酸类似物,例如LNA构成。所述设计包括(A-B-C)3-10-3,3-10-4,4-10-3,3-9-3,3-9-4,4-9-3,3-8-3,3-8-4,4-8-3,3-7-3,3-7-4,4-7-3,及还可包括区D,其可具有1个或2个核苷酸单元,例如DNA单元。

[0174] 进一步间隔聚体设计公开于W02004/046160,及通过引用并入本文。

[0175] 将美国临时申请,60/977409,通过引用并入本文,涉及‘短聚体’间隔聚体寡聚体,其在一些实施方式中,可为本发明的间隔聚体寡聚体。

[0176] 在一些实施方式中,寡聚体由总10,11,12,13或14个核苷酸单元的连续核苷酸序列构成,其中所述连续核苷酸序列有式(5'-3'),A-B-C,或任选A-B-C-D或D-A-B-C,其中;A由1,2或3个核苷酸类似物单元,例如LNA单元构成;B由能与互补RNA分子(例如mRNA靶)形成双链体时募集RNA酶的7,8或9个连续核苷酸单元构成;及C由1,2或3个核苷酸类似物单元,例如LNA单元构成。当存在时,D由单个DNA单元构成。

[0177] 在一些实施方式中,A由1个LNA单元构成。在一些实施方式中,A由2个LNA单元构成。在一些实施方式中,A由3个LNA单元构成。在一些实施方式中,C由1个LNA单元构成。在一些实施方式中,C由2个LNA单元构成。在一些实施方式中,C由3个LNA单元构成。在一些实施方式中,B由7个核苷酸单元构成。在一些实施方式中,B由8个核苷酸单元构成。在一些实施方式中,B由9个核苷酸单元构成。在一些实施方式中,B包括1~9个之间的DNA单元,例如2,3,4,5,6,7或8个DNA单元。在一些实施方式中,B由DNA单元构成。在一些实施方式中,B包括至少一个取 α -L构型的LNA单元,例如2,3,4,5,6,7,8或9个取 α -L-构型的LNA单元。在一些实施方式中,B包括至少一个 α -L-氧基LNA单元或其中取 α -L-构型的全部LNA单元是 α -L-氧基LNA单元。在一些实施方式中,存在于A-B-C的核苷酸数选自(核苷酸类似物单元-区B-核苷酸类似物单元):1-8-1,1-8-2,2-8-1,2-8-2,3-8-3,2-8-3,3-8-2,4-8-1,4-8-2,1-8-4,2-8-4,或;1-9-1,1-9-2,2-9-1,2-9-2,2-9-3,3-9-2,1-9-3,3-9-1,4-9-1,1-9-4,或;1-10-1,1-10-2,2-10-1,2-10-2,1-10-3,3-10-1。在一些实施方式中,A-B-C中的核苷酸数选自:2-7-1,1-7-2,2-7-2,3-7-3,2-7-3,3-7-2,

3-7-4, 及 4-7-3。在一些实施方式中, A 及 C 各由 2 个 LNA 单元构成, 及 B 由 8 或 9 个核苷酸单元, 优选 DNA 单元构成。

[0178] 【核苷酸间键】

[0179] 术语“连接基团”或“核苷酸间键”旨在表示能将 2 个核苷酸, 2 核苷酸类似物, 及核苷酸及核苷酸类似物等共价偶联在一起的基团, 特异及优选的实施例包括磷酸酯基团及硫代磷酸酯基团。

[0180] 本发明的寡聚体核苷酸或其连续核苷酸序列通过连接基团偶联在一起。适宜地, 各核苷酸通过连接基团连接到 3' 相邻核苷酸。

[0181] 适宜核苷酸间键包括 PCT/DK2006/000512 中所列的那些, 例如 PCT/DK2006/000512 (通过引用并入本文) 34 页第一段落所列的核苷酸间键。

[0182] 在一些实施方式中, 优选将核苷酸间键从其正常磷酸二酯修饰为更抵抗核酸酶攻击, 例如硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯 - 这两个, 可被 RNA 酶 H 切割, 也在降低靶基因表达中允许反义抑制途径。

[0183] 可优选为本文提供的合适宜硫 (S) 的核苷酸间键。也优选硫代磷酸酯核苷酸间键, 特别对于间隔聚体的间隔区 (B)。硫代磷酸酯键还可用于侧翼区 (A 及 C, 及用于将 A 或 C 连接到 D, 及在区 D 内, 如适当)。

[0184] 但是, 区 A, B 及 C 可包括不同于硫代磷酸酯的核苷酸间键, 例如磷酸二酯键, 特别, 例如当使用核苷酸类似物从内切核酸酶降解保护区 A 及 C 内的核苷酸间键时 - 例如当区 A 及 C 包括 LNA 核苷酸时。

[0185] 寡聚体中的核苷酸间键可为磷酸二酯, 硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯, 以使 RNA 酶 H 切割靶向的 RNA。就改善的核酸酶抗性及其他理由, 例如制备的容易性而言, 优选为硫代磷酸酯。

[0186] 本发明的寡聚体的一方面, 核苷酸和 / 或核苷酸类似物利用硫代磷酸酯基团彼此连接。

[0187] 需知, 在别的硫代磷酸酯寡聚体中, 特别是, 核苷酸类似物单元之间的或与核苷酸类似物单元相邻 (一般区 A 及或 C 内) 包含磷酸二酯键, 例如 1 个或 2 个连接, 可修饰寡聚体的生物利用度和 / 或生物分布 - 见 W02008/053314, 其通过引用并入本文。

[0188] 在一些实施方式中, 例如上述实施方式, 当适宜、且未特别指定时, 全部其余连接基团或是磷酸二酯或硫代磷酸酯, 或其混合物。

[0189] 在一些实施方式中, 全部核苷酸间连接基团是硫代磷酸酯。

[0190] 当说道特异性间隔聚体寡核苷酸序列, 例如 those 本文提供的那些时, 应知, 在各种实施方式中, 当连接是硫代磷酸酯键时, 可使用替代性连接, 例如本文公开的那些, 例如可使用磷酸酯 (磷酸二酯) 键, 特别对于核苷酸类似物, 例如 LNA, 单元之间的连接。同样, 当说道特异性间隔聚体寡核苷酸序列, 例如本文提供的那些时, 当 C 残基标注为 5' 甲基修饰的胞嘧啶, 在各种实施方式中, 存在于寡聚体的一或多个 Cs 可为未修饰的 C 残基。在一些实施方式中, 在一些实施方式中。

[0191] 【寡聚体化合物】

[0192] 本发明的寡聚体序列可, 例如, 选自: SEQ ID NO: 1 ~ 262 及 264 ~ 290。

[0193] 【缀合物】

[0194] 术语“缀合物”旨在表示由如本文所述的寡聚体共价连接(“缀合”)到一或多个非-核苷酸,或非-多核苷酸部分形成的异源分子。非-核苷酸或非-多核苷酸部分之例包括大分子试剂,例如蛋白,脂肪酸链,糖残基,糖蛋白,聚合物,或其组合。一般蛋白可为针对靶蛋白的抗体。典型的聚合物可为聚乙二醇。

[0195] 因此,在各种实施方式中,本发明的寡聚体可兼包括一般由连续核苷酸序列构成的多核苷酸区,及还有非-核苷酸区。当说道本发明的由连续核苷酸序列构成的寡聚体时,化合物可包括非-核苷酸成分,例如缀合物成分。

[0196] 在本发明的各种实施方式中,寡聚体化合物连接到配体/缀合物,其可使用,例如以增加寡聚体化合物的细胞摄取。W02007/031091 提供适宜配体及缀合物,将其通过引用并入本文。

[0197] 本发明也提供包括如本文所述的本发明的化合物,及至少一个共价连接到所述化合物的非-核苷酸或非-多核苷酸部分的缀合物。因此,在各种实施方式中,其中本发明的化合物由如本文公开的指定的核酸或核苷酸序列构成,所述化合物还可包括共价连接到所述化合物的至少一个非-核苷酸或非-多核苷酸部分(例如不包括一或多个核苷酸或核苷酸类似物)。

[0198] 缀合(到缀合物部分)可增强本发明的寡聚体的活性,细胞分布或细胞摄取。所述部分包括但不限于,抗体,多肽,脂质部分,例如胆甾醇部分,胆酸,硫醚,例如己基-s-三苯甲基硫醇,硫代胆甾醇,脂肪族链,例如,十二烷二醇或十一基残基,磷脂,例如,二-十六烷基-rac-甘油或三乙基铵 1,2-二-o-十六烷基-rac-甘油基-3-h-磷酸酯,聚胺或聚乙二醇链,金刚烷乙酸,棕榈基部分,十八烷胺或己基氨基-羰基-氧基胆甾醇部分。

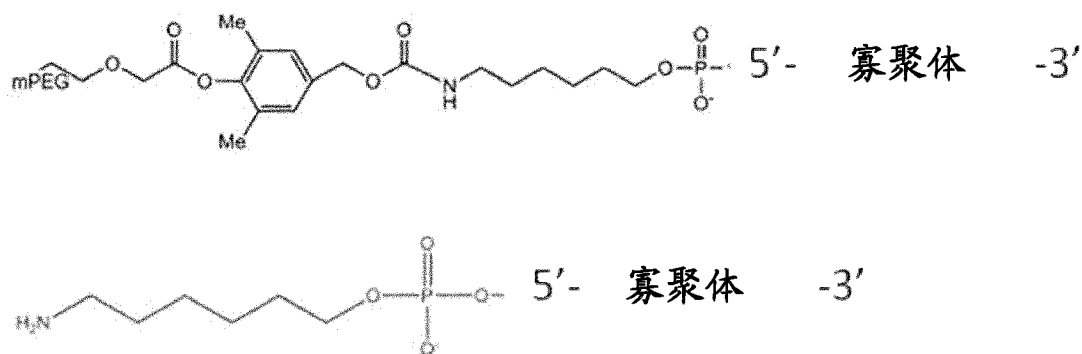
[0199] 本发明的寡聚体还可缀合到活性药物物质,例如,阿司匹林,布洛芬,磺胺药物,抗糖尿病药,抗细菌药或抗生素。

[0200] 在某些实施方式中缀合物部分是甾醇,例如胆甾醇。

[0201] 在各种实施方式中,缀合的部分包括长度例如 1 ~ 50 之间的,例如 2 ~ 20,例如 3 ~ 10 个氨基酸残基的带正电的聚合物,例如带正电的肽,或者由其构成,和/或聚烯基氧化物例如聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇-见 W0 2008/034123,通过引用并入本文。适宜地,带正电的聚合物,例如聚烯基氧化物可通过接头(例如描述于 W0 2008/034123 的可释放的接头)连接到本发明的寡聚体。

[0202] 例如,以下缀合物部分可用于本发明的缀合物:

[0203]



[0204] 【活化的寡聚体】

[0205] 本文所用的术语“活化的寡聚体”指共价连接的(即,官能化的)到允许寡聚体共

价连接到一或多个缀合的部分（即，本身不是核酸或单体的部分）的至少一个官能部分的本发明的寡聚体，以形成本文所述的缀合物。一般而言，官能部分会包括能通过，例如腺嘌呤碱基的 3' - 羟基基团或环外 NH_2 基团共价键合到寡聚体的化学基团，优选为亲水的间隔子及能结合到缀合的部分的末端基团（例如，氨基，巯基或羟基基团）。在一些实施方式中，此末端基团未保护，例如，是 NH_2 基团。在其他实施方式中，末端基团被保护，例如，被任何适宜保护基，例如“Protective Groups in Organic Synthesis” by Theodor W Greene 及 Peter G M Wuts, 3rd 版 (John Wiley & Sons, 1999) 中所述的那些。适宜羟基保护基之例包括酯类，例如乙酸酯，芳烷基，例如苄基，二苯甲基，或三苯甲基，及四氢吡喃基。适宜氨基保护基之例包括，苄基， α - 甲基苄基，二苯甲基，三苯甲基，苄氧基羰基，叔 - 丁氧羰基，及酰基基团例如三氯乙酰基或三氟乙酰基。在一些实施方式中，官能部分是自我切割的。在其他实施方式中，官能部分是可生物降解的。见例如，美国专利 No. 7, 087, 229, 将其通过引用整体并入本文。

[0206] 在一些实施方式中，本发明的寡聚体在 5' 端官能化，以使缀合物的部分共价连接到寡聚体的 5' 端。在其他实施方式中，本发明的寡聚体可官能化在 3' 端。又一实施方式中，本发明的寡聚体可沿着主链或在杂环碱基部分官能化。再一实施方式中，本发明的寡聚体可在独立选自 5' 端，3' 端，主链及碱基的多于一个位置官能化。

[0207] 在一些实施方式中，在合成共价连接到官能部分的一或多个单体期间通过合并成本发明的活化的寡聚体。在其他实施方式中，本发明的活化的寡聚体用尚未官能化的单体合成，及寡聚体在合成完成之后官能化。在一些实施方式中，寡聚体用含氨基烷基接头的阻碍的酯官能化，其中所述烷基部分具有式 $(\text{CH}_2)_w$ ，其中 w 是变动于 1 ~ 10 的整数，优选约 6，其中所述烷基氨基基团的烷基部分可为直链或支链，及其中所述官能团通过酯基 $(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w\text{NH})$ 连接到寡聚体。

[0208] 在其他实施方式中，寡聚体用含 $(\text{CH}_2)_w$ - 巯基 (SH) 接头的阻碍的酯官能化，其中 w 是变动于 1 ~ 10 的整数，优选约 6，其中所述烷基氨基基团的烷基部分可为直链或支链，及其中所述官能团通过酯基 $(-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_w\text{SH})$ 连接到寡聚体。

[0209] 在一些实施方式中，巯基 - 活化的寡核苷酸缀合聚合物部分，例如聚乙二醇或肽（通过形成二硫键）。

[0210] 可通过本领域中已知的任何方法，及尤其是公开于 PCT 公开 No. WO 2008/034122 及其中的实施例的方法合成含如上所述的阻碍的酯类的活化的寡聚体，将它们通过引用整体并入本文。

[0211] 又一实施方式中，通过利用基本上如美国专利 No. 4, 962, 029 及 4, 914, 210 中所述的官能化试剂（即，具有亚磷酰胺的基本上线性的试剂）于一端通过亲水间隔链连接到包括保护的或未保护的巯基，氨基或羟基基团的对侧端来将巯基，氨基或羟基基团导入寡聚体来官能化本发明的寡聚体。所述试剂主要与寡聚体的羟基基团反应。在一些实施方式中，所述活化的寡聚体具有偶联于寡聚体的 5' - 羟基基团的官能化试剂。在其他实施方式中，活化的寡聚体具有偶联于 3' - 羟基基团的官能化试剂。又一实施方式中，本发明的活化的寡聚体具有偶联于寡聚体的主链上的羟基基团的官能化试剂。进一步实施方式中，本发明的寡聚体用如美国专利 No. 4, 962, 029 及 4, 914, 210 中所述的多于一种官能化试剂官能化，将其通过引用整体并入本文。合成所述官能化试剂及将它们合入单体或寡聚体的方法公开

于美国专利 No. 4, 962, 029 及 4, 914, 210。

[0212] 在一些实施方式中, 固相束缚寡聚体的 5' - 末端用二烯基亚磷酰胺衍生物官能化, 然后通过狄尔斯 - 阿德耳环加成反应将去保护的寡聚体与例如, 氨基酸或肽缀合。

[0213] 在各种实施方式中, 将含 2' - 糖修饰, 例如 2' - 氨基甲酸酯取代的糖或 2' - (O- 戊基 - N- 苯二甲酰亚氨基) - 脱氧核糖的单体合入寡聚体辅助缀合的部分与寡聚体糖类的共价连接。在其他实施方式中, 使用试剂 (例如, 5' - 二甲氧基三苯甲基 - 2' - O- (e- 苯二甲酰亚氨基氨基戊基) - 2' - 脱氧腺苷 - 3' - N, N- 二异丙基 - 氰基乙氧基亚磷酰胺) 制备一或多个单体的 2' - 位置有含氨基的接头的寡聚体。见, 例如, Manoharan, et al., Tetrahedron Letters, 1991, 34, 7171。

[0214] 再一实施方式中, 本发明的寡聚体可在核碱基上 (包括在 N6 嘌呤氨基基团上, 在鸟嘌呤的环外 N2 上, 或在胞嘧啶的 N4 或 5 位置上) 具有含胺 - 官能部分。在各种实施方式中, 所述官能化可通过使用已在寡聚体合成中官能化的商业试剂实现。

[0215] 一些官能部分可商购, 例如, 异双官能及同双官能连接部分可获自 Pierce Co. (Rockford, Ill.)。其他可商购的连接基团是 5' - 氨基 - 修饰物 C6 及 3' - 氨基 - 修饰物试剂, 均获自 Glen Research Corporation (Sterling, Va.)。5' - 氨基 - 修饰物 C6 也可获自 ABI (Applied Biosystems Inc., Foster City, Calif.), 如 Aminolink-2, 及 3' - 氨基 - 修饰物也可获自 Clontech Laboratories Inc. (Palo Alto, Calif.)。

[0216] 【组合物】

[0217] 本发明的寡聚体可用于药物制剂及组合物。适宜地, 所述组合物包括药学可接受的稀释剂, 载质, 盐或佐剂。PCT/DK2006/000512 提供适宜及优选的药学可接受的稀释剂, 载质及佐剂 - 将其通过引用并入本文。适宜剂量, 制剂, 施用途径, 组合物, 剂型, 与其他治疗剂的组合, 前药制剂也提供于 PCT/DK2006/000512- 也将其通过引用并入本文。

[0218] 【应用】

[0219] 本发明的寡聚体可用作用于例如, 诊断, 治疗及预防的研究试剂。

[0220] 研究中, 所述寡聚体可用于特异性地抑制细胞内及实验动物内 mtGPAT1 蛋白的合成 (一般通过降解或抑制 mRNA, 由此阻止蛋白形成), 由此辅助靶的功能分析, 或评价作为用于治疗性干预的靶的有用性。

[0221] 诊断中, 寡聚体可用于通过 RNA 印迹, 原位杂交或类似技术检测及定量细胞内及组织内 mtGPAT1 表达。

[0222] 对于治疗, 可通过调节 mtGPAT1 表达来治疗的疑似患病的动物或人, 可通过根据本发明施用寡聚体化合物来治疗。还提供了治疗疑似患或易患相关于 mtGPAT1 表达的病的哺乳动物, 例如治疗人的方法, 其施用治疗或预防有效量的一或多种本发明的寡聚体或组合物。

[0223] 本发明也提供如所述的本发明的化合物或缀合物用于制备治疗如本文所述的病症的药物的用途, 或用于治疗如本文所述的病症的方法。

[0224] 本发明也提供治疗如本文所述的病症的方法, 所述方法包括, 给有需要的患者施用如本文所述的本发明的化合物, 和 / 或本发明的缀合物, 和 / 或本发明的药物组合物。

[0225] 【医药适应症】

[0226] 本发明的寡聚体及其他组合物可用于治疗与突变型的 mtGPAT1 的过表达或表达

相关的病情。

[0227] 本发明还提供本发明的化合物用于制备治疗如本文所述的疾病、病症或病情的药物的用途。

[0228] 总言之,本发明的一方面针对治疗患有或易患与 mtGPAT1 异常水平相关的病情的哺乳动物的方法,包括给哺乳动物施用治疗有效量的靶向 mtGPAT1 的包括一或多个 LNA 单元的寡聚体。

[0229] 如本文所述的疾病或病症,可在一些实施方式中,相关于 mtGPAT1 基因或蛋白产物相关于 mtGPAT1 或与 mtGPAT1 相互作用的基因中的突变。因此,在一些实施方式中,靶 mRNA 是突变型的 mtGPAT1 序列。

[0230] 本发明的感兴趣的方面针对本文定义的寡聚体(化合物)或本文定义的缀合物用于制备治疗如本文所述的疾病、病症或病情的药物的用途。

[0231] 本发明的方法优选用于治疗或预防 mtGPAT1 水平异常所致的疾病。

[0232] 另言之,在一些实施方式中,本发明还针对用于治疗 mtGPAT1 水平异常的方法,所述方法包括给有需要的患者施用本发明的寡聚体,或本发明的缀合物或本发明的药物组合物。

[0233] 本发明也涉及用作药物的本文定义的寡聚体,组合物或缀合物。

[0234] 本发明还涉及本文定义的化合物,组合物,或缀合物用于制备治疗 mtGPAT1 水平异常或突变型 mtGPAT1 表达(例如等位变体,例如相关于本文所述的疾病之一的那些)的药物的用途。

[0235] 而且,本发明涉及治疗患有本文所述的疾病或病情的受试者的方法。

[0236] 需要治疗的患者是患有或可能患疾病或病症的患者。

[0237] 在一些实施方式中,本文所用的术语‘治疗’指治疗既患疾病(例如本文所述的疾病或病症),或预防疾病,即预防。因此要知道,如本文所述的治疗可在一些实施方式中是预防。

[0238] 【实施方式】

[0239] 本发明的以下实施方式可与本文所述的其他实施方式联用。

[0240] 1. 长度 10~30 个核苷酸之间的寡聚体,其包括总 10~30 个核苷酸之间的连续核苷酸序列,其中所述连续核苷酸序列至少 80% 同源于对应于下列的区:哺乳动物 mtGPAT1 基因或 mRNA 的反向互补体,例如 SEQ ID NO:263,或其天然存在的变体。

[0241] 2. 实施方式 1 的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列至少 80% 同源于对应于下列任何的区:SEQ ID NO:264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,及 290。

[0242] 3. 实施方式 1 或 2 的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列与 SEQ IDNO:263 的相应区的反向互补体不包括错配,或包括不多于 1 个或 2 个错配。

[0243] 4. 实施方式 1~3 中任一项的寡聚体,其中所述寡聚体的核苷酸序列由连续核苷酸序列构成。

[0244] 5. 实施方式 1~4 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列的长度在 10~18 个核苷酸之间。

[0245] 6. 实施方式 1~5 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸序列包括核苷酸类似

物。

[0246] 7. 实施方式 1 ~ 6 中任一项的寡聚体,其中所述连续核苷酸包括 SEQ ID NO :1 ~ 262 中任一个,或者由 SEQ ID NO :1 ~ 262 中任一个构成。

[0247] 8. 实施方式 6 或 7 的寡聚体,其中所述核苷酸类似物是糖修饰的核苷酸,例如选自下列的糖修饰的核苷酸:锁核酸(LNA)单元;2'-O-烷基-RNA 单元,2'-OMe-RNA 单元,2'-氨基-DNA 单元,及 2'-氟-DNA 单元。

[0248] 9. 实施方式 6 或 7 的寡聚体,其中所述核苷酸类似物是 LNA。

[0249] 10. 实施方式 6 ~ 9 中任一项的寡聚体,其为间隔聚体。

[0250] 11. 实施方式 1 ~ 10 中任一项的寡聚体,其中所述寡聚体是 SEQID NO :2,33,125,142,147,169,176,182,214,249,250 及 254 中任一个。

[0251] 12. 实施方式 1 ~ 11 中任一项的寡聚体,其抑制表达 mtGPAT1 基因或 mRNA 的细胞内的 mtGPAT1 基因或 mRNA 的表达。

[0252] 13. 缀合物,其包括实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,及共价连接到所述寡聚体的至少一个非-核苷酸或非-多核苷酸部分。

[0253] 14. 药物组合物,其包括实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或实施方式 13 的缀合物,及药学可接受的稀释剂,载质,盐或佐剂。

[0254] 15. 用作药物的实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或实施方式 13 的缀合物,所述药物例如用于治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。

[0255] 16. 实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或实施方式 13 中定义的缀合物,用于制备治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的药物的用途。

[0256] 17. 治疗超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的方法,所述方法包括给患有,或可能患超重,肥胖症,脂肪肝,肝脏脂肪变性,非酒精性脂肪肝病(NAFLD),非酒精性脂肪性肝炎(NASH),胰岛素抗性,及非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的患者施用实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或实施方式 13 的缀合物,或权利要求 14 的药物组合物。

[0257] 18. 表达 mtGPAT1 的细胞内的 mtGPAT1 的抑制方法,所述方法包括给所述细胞施用实施方式 1 ~ 12 中任一项的寡聚体,或实施方式 13 的缀合物,以抑制所述细胞内的 mtGPAT1。

[0258] 【实施例】

[0259] LNA 单体及寡核苷酸合成使用 PCT/EP2007/060703 的实施例 1 及 2 中所述的方法进行。

[0260] 人或大鼠血浆中 LNA 寡核苷酸的稳定性使用 PCT/EP2007/060703 的实施例 4 中所述的方法进行。

[0261] 体外模型;RNA 提取及 cDNA 合成使用 PCT/EP2007/060703 的实施例 7 中所述的方法进行。

[0262] 上述 PCT/EP2007/060703 的实施例特别通过引用并入本文。

[0263] 【实施例 1】体外模型:细胞培养

[0264] 只要靶核酸以可测量的水平存在,则反义化合物对靶核酸表达的影响可在各种细胞类型中的任一种中进行测试。靶可内源性地表达或瞬时或稳定转染编码所述核酸的核酸

[0265] 靶核酸的表达水平可使用例如, RNA 印迹分析, 定量 PCR, 核糖核酸酶保护试验常规测定。提供以下细胞类型用于说明目的,但其他细胞类型可常规使用,只要靶在所选细胞类型中表达。

[0266] 如下述在适当的培养基中的培养细胞及保持在 37℃、于 95 ~ 98% 湿度及 5% CO₂。细胞每周常规传代 2 ~ 3 次。

[0267] LTK-D2 :小鼠成纤维细胞系 LTK-D2 购自 ATCC 及培养于含 10% FBS+Glutamax I+ 非必需氨基酸 + 庆大霉素的 DMEM(Sigma)。

[0268] HuH7 :人肝脏细胞系 HuH7 购自 ATCC 及培养于含 10% FBS+Glutamax I+ 非必需氨基酸 + 庆大霉素的 Eagle MEM(Sigma)。

[0269] 【实施例 2】体外模型 :用反义寡核苷酸治疗

[0270] 细胞培养及转染 :将分别 2.5×10^5 或 4×10^5 细胞的 HuH7 或 LTK-D2 接种于 6-孔平板的各孔,于 37℃ (5% CO₂) 在补充了 10% FBS, Glutamax I 及庆大霉素的生长培养基。当细胞达到 60 ~ 70% 汇合,将它们用不同浓度的寡核苷酸 (0.04 ~ 25nM) 使用 Lipofectamine2000 (5 μg/ml) 一式两份转染。基本上如 Dean et al. (1994, JBC269 : 16416-16424) 中所述进行转染。简言之,细胞用 Lipofectamine 在 OptiMEM 中温育 10 分钟,然后每孔添加寡核苷酸到总体积 0.5ml 的转染混合剂。4 小时后,除去转染混合剂,洗涤细胞,及于 37℃ 生长大致 20 小时 (在适当的生长培养基中 mRNA 分析及蛋白分析。然后收获细胞用于蛋白及 RNA 分析。

[0271] 【实施例 3】体外及体内模型 :通过实时 PCR 分析寡核苷酸对 mtGPAT1 表达的抑制

[0272] mtGPAT1mRNA 水平的实时定量 PCR 分析

[0273] 为测定处理及未处理的样品中的相对小鼠 mtGPAT1mRNA 水平,使用 7500Fast PCR 系统 (Applied Biosystems) 将产生的 cDNA 用于定量 PCR 分析。

[0274] 使用可商购的 TaqMan 试验及试剂 (Applied Biosystems) 进行 MtGPAT1mRNA 定量。简言之,将 4 μl 第一链 cDNA (稀释 15times in 核酸酶 -free 水) 加入 6 μl 补充了 0.5 μl 20× 引物探针混合剂 (mtGPAT1 或 GAPDH) 的 Taq man Fast Universal PCR master 混合剂 (2×) (Applied Biosystems)。

[0275] 使用模拟转染的细胞 cDNA 反应 (使用比样品中多 2.5 倍的总 RNA) 的 2 倍的 cDNA 稀释系列作为标准,以确保扩增的线性范围 (Ct 对比相对拷贝数)。使用 PCR 程序 :95℃ 20 秒钟,然后 40 个循环的 95℃, 3 秒钟, 60℃, 30 秒钟一式两份分析各样品。

[0276] 从计算的阈值循环,使用序列检测软件 (Applied Biosystems) 测定 mtGPAT1mRNA 的相对量。

[0277] 分析结果示于图 1。数据表示为相对于模拟转染的细胞的百分率下调。通过实时 PCR 监控转录物稳定状态,及标准化于 GAPDH 转录物稳定状态。

[0278] 【实施例 4】体内模型 :用针对 mtGPAT1 的反义寡核苷酸治疗后的实验动物中的肝脏脂质含量分析

[0279] 选择一种或几种反义寡核苷酸分子用于在体内实验中评估。选择过程包括但不限于,一个剂量的相应分子后以下调 mtGPAT1mRNA 的方式初始筛选寡核苷酸分子选择效率

(期间筛选典型的寡核苷酸浓度为 5 ~ 25mg/kg), 然后一种或几种选定的寡核苷酸分子的剂量-应答研究, 其中优化浓度及给药次数/周, 以测定可能有效及稳定下调 mtGPAT1mRNA 及由此相关的生物学作用的最低浓度及给药次数(见下)。

[0280] 动物实验在下列中进行, 但不限于, 在不同小鼠株(例如 C57BL/6J, NMRI, 或其他脂质-敏感小鼠)中血管内或皮下注射反义寡核苷酸。动物在研究的持续时间保持标准喂食, 或高脂肪摄食, 或起始治疗之前高脂肪摄食, 然后治疗持续期间标准喂食。一组动物会用盐水处理, 以用作参照/对照。

[0281] 实验终止后, 解剖靶组织(例如肝脏)及在液氮中新鲜冷冻于。分析相应组织等份会中的 mtGPAT1mRNA 及蛋白表达, 以及其他相关蛋白的表达。通过脂质组织提取物的 HPTLC(高效薄层色谱)分析来评价脂质蓄积。使用良好建立的标准流程(Blight Dyer 脂质提取)进行脂质提取。通过定量组织脂质提取物中的中性脂类(三酰甘油, 胆甾醇酯及游离胆甾醇), 将脂质含量标准化于组织质量或组织蛋白含量来评价脂质蓄积。将对照水平之上的水平的中性脂类的肝脏蓄积认为是脂肪肝/肝脏脂肪变性。肝脏脂质蓄积也通过油红 O 染色组织切片确认来, 这是一个评估组织脂质含量的良好建立的技术。

[0282] 【实施例 5】体内模型; 用针对 mtGPAT1 的反义寡核苷酸治疗后实验动物中的血浆脂质, 脂蛋白, 及炎症标记物含量分析

[0283] 在收集自如实施例 4 所示的相同实验动物的样品中进行这些分析。

[0284] 治疗期间, 或实验终止后, 收集自实验动物的血浆或血清, 及直接分析与蛋白酶抑制剂的混合剂混合, 及保存于 -80°C 待分析。使用基于比色的酶分析, 使用根据产品说明书的标准流程(ABX Pentra, Horiba, France) 分析等份中的总胆甾醇及甘油三酯含量。也再次使用根据产品说明书的标准流程(Sebia, France) 分析样品中的脂蛋白脂质分布。

[0285] 组织中的脂质蓄积可开始炎症反应, 处理常被称为部分脂毒性。促炎细胞因子向血清/血浆的分泌定量可用作监控组织发炎的手段。通过 ELISA 或通过 Luminix(Luminix,) 方法, 使用根据产品说明书的标准流程分析自实验动物的血清或血浆中的促炎和抗炎细胞因子水平。Cytokine 分析会包括 TNF- α , IL-1 β , IL-6 及 SAA 的血浆或血清水平定量。

[0286] 【实施例 6】雌性 C57BL/6 小鼠中的肝脏 mtGPAT mRNA 表达的体内下调

[0287] 测试了 5 种不同 mtGPAT 反义寡聚体, SEQ ID NO: 33, 125, 147, 176, 及 249 对肝脏 mtGPAT mRNA 表达的影响。在第 9 天(最后一次注射后的 48 小时)终止实验之前, 给雌性 C57BL/6 小鼠(第 0 天, 第 3 天, 及第 7 天)用相应化合物以 15mg/kg 注射 3 次。分离肝脏 mRNA, 及在 cDNA 合成后进行就 mtGPAT1 及 GAPDH 的 RT-PCR。如图 2 中所示的数据表示为 mtGPAT1/GAPDH mRNA 浓度作为用盐水注射的对照动物中 mtGPAT1/GAPDH mRNA 浓度的百分率。

[0288] 【序列表】

[0289] SEQ ID NO: 263

[0290] <210>263

[0291] <211>6390

[0292] <212>DNA

[0293] <213>智人(homo sapiens)

[0294] <400>2

[0295] 1 gtgcgccact gcagctggca ttggccggga ctggaagtgc gggcttctgc agcagccgaa
[0296] 61 gctggagctg ctaggcagcg gctcccctgt tgtatggaca ttctgcaccc gaaactgata
[0297] 121 gctgagtcct gaagttttat gttatgaaac agaagaactt tcatcccagc acatgatttg
[0298] 181 ggaattacac tttgtgacat ggatgaatct gcactgaccc ttggtacaat agatgtttct
[0299] 241 tatctgccac attcatcaga atacagtgtt ggtcgatgta agcacacaag tgaggaatgg
[0300] 301 ggtgagtgtg gctttagacc caccatcttc agatctgcaa ctttaaaatg gaaagaaagc
[0301] 361 ctaatgagtc ggaaaaggcc atttgttggga agatgttgtt actcctgcac tcccagagc
[0302] 421 tgggacaaat tttcaaccc cagtatcccg tctttgggtt tgcggaatgt tatttatatc
[0303] 481 aatgaaactc acacaagaca ccgcggatgg cttgcaagac gcctttctta cgttcttttt
[0304] 541 attcaagagc gagatgtgca taaggcgatg tttgccacca atgtgactga aaatgtgctg
[0305] 601 aacagcagta gagtacaaga ggcaattgca gaagtggctg ctgaattaaa ccctgatgg
[0306] 661 tctgccagc agcaatcaaa agccgttaac aaagtgaana agaaagctaa aaggattctt
[0307] 721 caagaaatgg ttgccactgt ctaccggca atgatcagac tgactgggtg ggtgctgcta
[0308] 781 aaactgttca acagcttctt ttggaacatt caaattcaca aaggtaact tgagatgggt
[0309] 841 aaagctgcaa ctgagacgaa tttgccgctt ctgtttctac cagttcatag atcccatatt
[0310] 901 gactatctgc tgctacttt cattctcttc tgccataaca tcaaagcacc atacattgct
[0311] 961 tcaggcaata atctcaacat cccaatcttc agtaccttga tccataagct tgggggcttc
[0312] 1021 ttcatacgac gaaggctcga tgaaacacca gatggacgga aagatgttct ctatagagct
[0313] 1081 ttgctccatg ggcatatagt tgaattactt cgacagcagc aattcttggga gatcttcctg
[0314] 1141 gaaggcacac gttctaggag tggaaaaacc tcttgtgctc gggcaggact tttgtcagtt
[0315] 1201 gtggtagata ctctgtctac caatgtcatc ccagacatct tgataatacc tgttggaaac
[0316] 1261 tcctatgatc gcattatcga aggtcactac aatggtgaac aactgggcaa acctaagaag
[0317] 1321 aatgagagcc tgtggagtgt agcaagaggt gttattagaa tgttacgaaa aaactatggt
[0318] 1381 tgtgtccgag tggattttgc acagccattt tccttaaagg aatattttaga aagccaaagt
[0319] 1441 cagaaaccgg tgtctgtctt actttccctg gagcaagcgt tgttaccagc tatacttctt
[0320] 1501 tcaagacca gtgatgctgc tgatgaaggt agagacacgt ccattaatga gtccagaaat
[0321] 1561 gcaacagatg aatccctacg aaggaggttg attgcaaate tggctgagca tattctattc
[0322] 1621 actgctagca agtccctgtc cattatgtcc acacacattg tggcttgcct gctcctctac
[0323] 1681 agacacagc agggaaattga tctctccaca ttggctgaag acttctttgt gatgaaagag
[0324] 1741 gaagtccctg ctctgtattt tgacctgggg ttctcaggaa attcagaaga tgtagtaatg
[0325] 1801 catgccatac agctgctggg aaattgtgtc acaatcacc acactagcag gaacgatgag
[0326] 1861 ttttttatca ccccagcac aactgtccca tcagtcttcg aactcaactt ctacagcaat
[0327] 1921 ggggtacttc atgtctttat catggaggcc atcatagctt gcagccttta tgcagttctg
[0328] 1981 aacaagaggg gactgggggg tcccactagc accccaccta acctgatcag ccaggagcag
[0329] 2041 ctggtgcgga aggcggccag cctgtgctac cttctctcca atgaaggcac catctcactg
[0330] 2101 ccttgccaga cattttacca agtctgccat gaaacagtag gaaagtttat ccagtatggc
[0331] 2161 attcttacag tggcagagca cgatgaccag gaagatatca gtcttagtct tgctgagcag
[0332] 2221 cagtgggaca agaagcttcc agaacctttg tcttgagaaa gtgatgaaga agatgaagac
[0333] 2281 agtgactttg gggaggaaca gcgagattgc tacctgaagg tgagccaate caaggagcac

[0334] 2341 cagcagttta tcaccttctt acagagactc cttgggcctt tgctggaggc ctacagctct
[0335] 2401 gctgccatct ttgttcacaa cttcagtggc cctgttccag aacctgagta tctgcaaaag
[0336] 2461 ttgcacaaat acctaataac cagaacagaa agaaatgttg cagtatatgc tgagagtgcc
[0337] 2521 acatatgtgc ttgtgaagaa tgctgtgaaa atgtttaagg atattggggt tttcaaggag
[0338] 2581 accaaacaaa agagagtgtc tgttttagaa ctgagcagca cttttctacc tcaatgcaac
[0339] 2641 cgacaaaaac ttctagaata tttcttgagt ttgttggtgc tgtaggtaac gtgtggcact
[0340] 2701 gctggcaaat gaaggtcatg agatgagttc cttgtaggta ccagcttctg gctcaagagt
[0341] 2761 tgaaggtgcc atcgcagggt caggcctgcc ctgtcccga gtgatctcct ggaagacaag
[0342] 2821 tgccttctcc ctccatggat ctgtgatctt cccagctctg catcaacaca gcagcctgca
[0343] 2881 gataacactt ggggggacct cagcctctat tcgcaactca taatccgtag actacaagat
[0344] 2941 gaaatctcaa taaattattt ttgagtttat taaagattga cattttaagt acaactttta
[0345] 3001 aggactaatt actgtgatgg acacagaaat gtagctgtgt tctggaactg aatcttacat
[0346] 3061 ggtatactta gtgctgctgg gtaatttggt ggtatattat ctggttagtg gttaatgctt
[0347] 3121 cctttaaaaa taattgagtc atccattcac tcttttcag ttttatctgt caatagtagc
[0348] 3181 tacattttta atgggagcac cttttatccc aaagtgttt ataaattgag tggactgata
[0349] 3241 tatatcacac ccaggtatca ctgtgctgtc ctttgctgtc agatttagaa atgtttttaa
[0350] 3301 gagctatgtg aaaacagaca atattagttt aggtcgggaa ctgagatatt gtaatcaaat
[0351] 3361 agttaacatc aggaagttaa tttggctggc aaaattctag ggaaacttgg ccagaaaact
[0352] 3421 ggtgttgaag gcttttgctc atataaaca gtgccattga gtttcaaag accagcaaat
[0353] 3481 atatttagaa ccttctctgt tttatgtctg tacctgtcc accctcagg taatacctgc
[0354] 3541 ctctcacagg tacagctgtt tcttggaat cctccaacca aatagcagtt ttcctaactt
[0355] 3601 gattagcttg agctgacaga ctgttagaat acagttctct ggccacagct gatgagggt
[0356] 3661 ttctgtactg cacacagatt gtgtactgca cccagtcca ggtgactgg acccactgca
[0357] 3721 gttgtgccgt gcacaacctg tccagtatat gcatgtggtg gccctactga ctggtaatgg
[0358] 3781 ttagaggcat ttatggattt ttagctttga ggaaaaacca tgacttttaa caaattttta
[0359] 3841 tgggtttatat gcctaaacce ttatgccaca tagtggtaaa taattatgaa aaatggtctg
[0360] 3901 ttcataattg gtaggtgcct tttgtgagca gggagcataa ttattggttt attatggtaa
[0361] 3961 ttatggtgat tttttaaata tcatgtaatg ttaaacgtt ttctaacagt ttactgttgc
[0362] 4021 ttatctccaa gatattatgg aattaagaat tttccagat gagtgttaca tagattcttt
[0363] 4081 gaatttagta taaaagtact gagaattaag tttgtactc cataagcttg gattttaaac
[0364] 4141 actgatagta tctcatgagt aatgtgtgtt ttgggagagg gagggatgct gattgatatt
[0365] 4201 tcacattgta tgaaatacca tgtttgaaac tcatagcaat aatgctatgc tgttgtgatc
[0366] 4261 cctctcaagt tctgcattta aaatatattt tttctttata ggaattgatg tataccatga
[0367] 4321 agtcattgtc agttgtagta gctctgatgt tgaatgagat atcatgttt agcattccat
[0368] 4381 tttactgact agggtagaag aacacttttc ttggctacat ttggaggata cccagggagt
[0369] 4441 cttgggtgtt cttatctgg ggaagcaaac atttactag tctcttttt tcatccttta
[0370] 4501 aattgtaaat taaggattac tcaagctcac cattattcaa gattgggact cgcttcccag
[0371] 4561 tcgacactct gccctgcctg tcattgctgc aaagagctgc tgctttgcca acctaagcaa
[0372] 4621 agaaaatacg gcttctcttg cattattttc ctttttggtt ggtttgttt ctagaagtac

[0373] 4681 gttcagatgc tttggggaat gcaatgtatg atttgctagc tctctcacca ctttaactcac
[0374] 4741 tgtgaggata aatatgcatg ctttttgtaa ttaactggtg ctttgaaaat cttttttaag
[0375] 4801 ggagaaaaat ctcaaccaa gttatgctca tccagacaag ctgacctttg agttaatttc
[0376] 4861 agcacaactc attcttcagt gcctcatgac tgaaaacaaa aaacaaaaaa acgaaagcat
[0377] 4921 cttcacaatg aagcttccag atagcaccgt tttgctaaaa gatacattct cattgttttc
[0378] 4981 caacagtgat ggcttccaca taaggttaaa caaactaggt gcttgtaaat aattttattac
[0379] 5041 agtttactct atcgcatttc tgtaacatga aatgcatgcc cttcttcagg ggaagactgt
[0380] 5101 ggtcaagtta aaaaaaaaa acaatattaa acaacatgaa actgcagtct gtttttgaaa
[0381] 5161 atgagaatgt cctaagtgat tcagaagaga ggagggaagt tgtgcactct gaaaatgcat
[0382] 5221 gaaaaacaaa ggcaaaaact agtgggaaat gtgtagaact gttactgag atggcttcga
[0383] 5281 gtcttccttc tggaatctgt taaatttcac aaagtcatga gggtaaatgg agaaaatatt
[0384] 5341 tctgggatta caatgaatgt aagcccaaat tgtggaattg ccagtaacct ggatggggaa
[0385] 5401 aagcatttcc catagcactc catgtaatat gagtgtctg tgagatgttc atcagtgttt
[0386] 5461 tatagaaatg gtgttgctgg gaaaccaagt ttgcacctgg aaacttaca tgcactttag
[0387] 5521 cgcagtaagg gcttggcatc cggtagtga aaactgtcta acccagcatt gcccaaacta
[0388] 5581 ttttgacacc aggacctttt tctcctttgg gatacttatg aacctctcac taatgtcctg
[0389] 5641 tggagaacat tttgggaaac actatgttag atagtcttt aaggagacaa aacggtaatg
[0390] 5701 aacagatagc actggggcag aatatgcatg cattttgtaa cgtccagtgt ggcgttgaat
[0391] 5761 agatgtgtat ttcctccct gcagaaaata agcacagaaa attataatgt aggtgatcgg
[0392] 5821 agctctttcc tttgatagag agaacagccc caatgatcct ggctttttca ctgaacgtat
[0393] 5881 cagaatacat ggatgaattg gggtaaataa ggttttaatt cagatctaga agaaagtatt
[0394] 5941 gtacgtttga atgcagattt ttatccacag atagttag tagtttagaca tgacaggacc
[0395] 6001 tatcgttgag gtttctaaga ctactatgg gctgtaaacc tgttttttaa aactatttta
[0396] 6061 gaaacctgag acttgccgctc tggcatttta gtttaataca aactaatgat tgcatttgaa
[0397] 6121 agagattctt gaccttattt ctaaactct agagctctga aatgtcttga tggaaggtat
[0398] 6181 taaactattt gcctgttgta caaagaaatg ttaagactcg tgaaaagaat tactataagg
[0399] 6241 tactgtgaaa taactgcgat tttgtgagca aaacatactt ggaaatgctg attgattttt
[0400] 6301 atgcttgtaa gtgtattgca agaaacacag aaaatgtagt tttgttttaa taaacaaaa
[0401] 6361 attgaacata caaaaaaaaa aaaaaaaaaa

[0001]

序列表

<110> Santaris Pharma A/S
<120> 用于抑制线粒体3-磷酸甘油酰基转移酶 1 (MTGPAT1) 表达的RNA拮抗剂化合物
<130> 1073W0
<150> US 61/077942
<151> 2008 07 03
<150> EP08104623.7
<151> 2008-07-03
<160> 290
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工的
<220>
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物
<400> 1
gcagataaga aac 13
<210> 2
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工的
<220>
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> 硫代磷酸酯
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C
<400> 2
ggcagataag aaac 14
<210> 3
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工的
<220>
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物

[0002]

<400> 3 ttccgcaaac cca	13
<210> 4 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 4 attccgcaaa ccca	14
<210> 5 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 5 cattccgcaa accca	15
<210> 6 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 6 acattccgca aaccca	16
<210> 7 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 7 ttccgcaaac cc	12
<210> 8 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 8 attccgcaaa ccc	13

[0003]

<210>	9	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	9	
	cattccgcaa accc	14
<210>	10	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	10	
	acattccgca aaccc	15
<210>	11	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	11	
	aacattccgc aaacc	16
<210>	12	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	12	
	acattccgca aacc	14
<210>	13	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	13	
	aacattccgc aaacc	15
<210>	14	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0004]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	14	
	taacattccg caaacc	16
<210>	15	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	15	
	acattccgca aac	13
<210>	16	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	16	
	aacattccgc aaac	14
<210>	17	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	17	
	taacattccg caaac	15
<210>	18	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	18	
	ataacattcc gcaaac	16
<210>	19	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	19	
	aacattccgc aaa	13

[0005]

<210>	20	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	20	
	taacattccg caaa	14
<210>	21	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	21	
	ataacattcc gcaaa	15
<210>	22	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	22	
	aataacattc cgcaaa	16
<210>	23	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	23	
	aacattccgc aa	12
<210>	24	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	24	
	taacattccg caa	13
<210>	25	
<211>	14	
<212>	DNA	

[0006]

<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 25	
ataacattcc gcaa	14
<210> 26	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 26	
aataacattc cgcaa	15
<210> 27	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 27	
aaataacatt ccgcaa	16
<210> 28	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 28	
taacattccg ca	12
<210> 29	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 29	
ataacattcc gca	13
<210> 30	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0007]

<400> 30 aataacattc cgca	14
<210> 31 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 31 aaataacatt ccgca	15
<210> 32 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 32 taaataacat tccgca	16
<210> 33 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(12) <223> 硫代磷酸酯	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(2) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 33 ataacattcc gc	12
<210> 34 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 34	

[0008]

aataacattc cgc	13
<210> 35	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 35	
aaataacatt ccgc	14
<210> 36	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 36	
taaataacat tccgc	15
<210> 37	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 37	
ataaataaca ttccgc	16
<210> 38	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 38	
aataacattc cg	12
<210> 39	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 39	
aaataacatt ccg	13
<210> 40	
<211> 14	

[0009]

<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 40	
taaataacat tccg	14
<210> 41	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 41	
ataaataaca ttccg	15
<210> 42	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 42	
tataaataac attccg	16
<210> 43	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 43	
tataaataac attcc	15
<210> 44	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 44	
atataaataa cattcc	16
<210> 45	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0010]

<400> 45 tataaataac attc	14
<210> 46 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 46 atataaataa cattc	15
<210> 47 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 47 gatataaata acattc	16
<210> 48 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 48 gatataaata acatt	15
<210> 49 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 49 tgatataaat aacatt	16
<210> 50 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 50 tgatataaat aacat	15

[0011]

<210>	51	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	51	
	ttgatataaa taacat	16
<210>	52	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	52	
	tgatataaat aaca	14
<210>	53	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	53	
	ttgatataaa taaca	15
<210>	54	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	54	
	attgatataa ataaca	16
<210>	55	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	55	
	tgatataaat aac	13
<210>	56	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0012]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	56	
	ttgatataaa taac	14
<210>	57	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	57	
	attgatataa ataac	15
<210>	58	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	58	
	cattgatata aataac	16
<210>	59	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	59	
	attgatataa ataa	14
<210>	60	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	60	
	cattgatata aataa	15
<210>	61	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	61	
	tcattgatat aaataa	16

[0013]

<210>	62	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	62	
	gtttcattga tataaa	16
<210>	63	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	63	
	gtttcattga tataa	15
<210>	64	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	64	
	gtttcattga tata	14
<210>	65	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	65	
	acatgccctt atg	13
<210>	66	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	66	
	aacatgccct tatg	14
<210>	67	
<211>	15	
<212>	DNA	

[0014]

<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	67	
	aaacatgccc ttatg	15
<210>	68	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	68	
	caaacatgcc ettatg	16
<210>	69	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	69	
	aacatgccct tat	13
<210>	70	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	70	
	aaacatgccc ttat	14
<210>	71	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	71	
	caaacatgcc ettat	15
<210>	72	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	

[0015]

<400> 72 caaacatgcc ctt	14
<210> 73 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 73 caaacatgcc ctt	13
<210> 74 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 74 caattgcctc ttg	13
<210> 75 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 75 agaagctgtt gaa	13
<210> 76 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 76 aagaagctgt tgaa	14
<210> 77 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 77 cgtctcagtt gcag	14
<210> 78	

[0016]

<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	78	
	tcgtctcagt tgcag	15
<210>	79	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	79	
	ttcgtctcag ttgcag	16
<210>	80	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	80	
	cgtctcagtt gca	13
<210>	81	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	81	
	tcgtctcagt tgca	14
<210>	82	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	82	
	ttcgtctcag ttgca	15
<210>	83	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		

[0017]

<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 83 tcgtctcagt tgc	13
<210> 84 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 84 ttcgtctcag ttgc	14
<210> 85 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 85 tcgtctcagt tg	12
<210> 86 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 86 ttcgtctcag ttg	13
<210> 87 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 87 ttcgtctcag tt	12
<210> 88 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 88 tgagattatt gcc	13

[0018]

<210>	89	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	89	
	ttgagattat tgcc	14
<210>	90	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	90	
	gttgagatta ttgcc	15
<210>	91	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	91	
	tgttgagatt attgcc	16
<210>	92	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	92	
	gttgagatta ttgc	14
<210>	93	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	93	
	tgttgagatt attgc	15
<210>	94	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0019]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	94	
	atgttgagat tattgc	16
<210>	95	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	95	
	gttgagatta ttg	13
<210>	96	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	96	
	tgttgagatt attg	14
<210>	97	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	97	
	atgttgagat tattg	15
<210>	98	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	98	
	gatgttgaga ttattg	16
<210>	99	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	99	

[0020]

atgttgagat tatt	14
<210> 100	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 100	
gatgttgaga ttatt	15
<210> 101	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 101	
ggatgttgag attatt	16
<210> 102	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 102	
atgttgagat tat	13
<210> 103	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 103	
gatgttgaga ttat	14
<210> 104	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 104	
ggatgttgag attat	15
<210> 105	
<211> 16	

[0021]

<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 105	
gggatgttga gattat	16
<210> 106	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 106	
gatgttgaga tta	13
<210> 107	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 107	
ggatgttgag atta	14
<210> 108	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 108	
gggatgttga gatta	15
<210> 109	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 109	
gggatgttga gatt	14
<210> 110	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0022]

<400> 110 ttcatcgagc ct	12
<210> 111 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 111 tttcatcgag cct	13
<210> 112 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 112 gtttcatcga gcct	14
<210> 113 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 113 gtttcatcga gcc	13
<210> 114 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 114 gtttcatcga gc	12
<210> 115 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 115 agtgaccttc gat	13

[0023]

<210>	116	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	116	
	tagtgacctt cgat	14
<210>	117	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	117	
	gtagtgacct tcgat	15
<210>	118	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	118	
	tgtagtgacc ttcgat	16
<210>	119	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	119	
	tagtgacctt cga	13
<210>	120	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	120	
	gtagtgacct tcga	14
<210>	121	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0024]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	121	
	tgtagtgacc ttcga	15
<210>	122	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	122	
	ttgtagtgac cttcga	16
<210>	123	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	123	
	tagtgacctt cg	12
<210>	124	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	124	
	gtagtgacct tcg	13
<210>	125	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(14)	
<223>	硫代磷酸酯	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(12)..(14)	

[0025]

<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 125 tgtagtgacc ttcg	
<210> 126 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 126 ttgtagtgac cttcg	
<210> 127 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 127 attgtagtga ccttcg	
<210> 128 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 128 ttgtagtgac cttc	
<210> 129 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 129 attgtagtga ccttc	
<210> 130 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 130 attgtagtga cctt	

[0026]

<210>	131	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	131	
	ttctaaatat tcctt	15
<210>	132	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	132	
	ttctaaatat tcct	14
<210>	133	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	133	
	ctgtagagga gca	13
<210>	134	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	134	
	gcctgtgtct gtag	14
<210>	135	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	135	
	tgctgtgtc tgtag	15
<210>	136	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0027]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	136	
	tgctgtgtc tgta	14
<210>	137	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	137	
	ctgcctgtgt ctgta	15
<210>	138	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	138	
	cctgcctgtg tctgta	16
<210>	139	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	139	
	ccctgcctgt gtctgt	16
<210>	140	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	140	
	ccctgcctgt gtctg	15
<210>	141	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	141	

[0028]

tcctgcctg tgtctg	16
<210> 142	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)..(16)	
<223> 硫代磷酸酯	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)..(3)	
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (14)..(16)	
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 142	
ttccctgcct gtgtct	16
<210> 143	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 143	
ttccctgcct gtgtc	15
<210> 144	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 144	
attccctgcc tgtgtc	16
<210> 145	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 145	
ttccctgcct gtgt	14

[0029]

<210>	146	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	146	
	attccctgcc tgtgt	15
<210>	147	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(14)	
<223>	硫代磷酸酯	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(12)..(14)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400>	147	
	attccctgcc tgtg	14
<210>	148	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	148	
	tcacaaagaa gtct	14
<210>	149	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	149	
	atcacaaaga agtct	15

[0030]

<210>	150	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	150	
	catcacaag aagtct	16
<210>	151	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	151	
	atcacaaga agtc	14
<210>	152	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	152	
	catcacaag aagtc	15
<210>	153	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	153	
	tcatcacaaa gaagtc	16
<210>	154	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	154	
	atcacaaga agt	13
<210>	155	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0031]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	155	
	catcacaag aagt	14
<210>	156	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	156	
	tcatcacaaa gaagt	15
<210>	157	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	157	
	ttcatcacaa agaagt	16
<210>	158	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	158	
	ttcatcacaa agaag	15
<210>	159	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	159	
	acatcttctg aatt	14
<210>	160	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	160	

[0032]

ggtgattgtg acac	14
<210> 161	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 161	
gggtgattgt gacac	15
<210> 162	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 162	
tgggtgattg tgacac	16
<210> 163	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 163	
ggtgattgtg aca	13
<210> 164	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 164	
gggtgattgt gaca	14
<210> 165	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 165	
tgggtgattg tgaca	15
<210> 166	
<211> 16	

[0033]

<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	166	
	gtgggtgatt gtgaca	16
<210>	167	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	167	
	gggtgattgt gac	13
<210>	168	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	168	
	tgggtgattg tgac	14
<210>	169	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(15)	
<223>	硫代磷酸酯	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(13)..(15)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400>	169	
	gtgggtgatt gtagc	15
<210>	170	
<211>	16	
<212>	DNA	

[0034]

<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 170	
tgtgggtgat tgtgac	16
<210> 171	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 171	
ggtgattgtg ac	12
<210> 172	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 172	
tgggtgattg tga	13
<210> 173	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 173	
gtgggtgatt gtga	14
<210> 174	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 174	
tgtgggtgat tgtga	15
<210> 175	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0035]

<400> 175 gtgtgggtga ttgtga	16
<210> 176 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(15) <223> 硫代磷酸酯	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(3) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220> <221> misc_feature <222> (13)..(15) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 176 gtgtgggtga ttgtg	15
<210> 177 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 177 gggacagttg tgc	13
<210> 178 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 178 tagaagttga gttc	14
<210> 179 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 179	

[0036]

gtagaagttg agttc	15
<210> 180	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 180	
tgtagaagtt gagttc	16
<210> 181	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 181	
gtagaagttg agtt	14
<210> 182	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)..(15)	
<223> 硫代磷酸酯	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (1)..(3)	
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>	
<221> misc_feature	
<222> (13)..(15)	
<223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 182	
tgtagaagtt gagtt	15
<210> 183	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 183	
ctgtagaagt tgagtt	16

[0037]

<210>	184	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	184	
	ctgtagaagt tgagt	15
<210>	185	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	185	
	gctgtagaag ttgagt	16
<210>	186	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	186	
	ctgtagaagt tgag	14
<210>	187	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	187	
	gctgtagaag ttgag	15
<210>	188	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	188	
	gctgtagaag ttga	14
<210>	189	
<211>	13	
<212>	DNA	

[0038]

<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 189	
caagctatga tgg	13
<210> 190	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 190	
gcaagctatg atgg	14
<210> 191	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 191	
tgcaagctat gatgg	15
<210> 192	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 192	
ctgcaagcta tgatgg	16
<210> 193	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 193	
tgcaagctat gatg	14
<210> 194	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0039]

<400> 194 ctgcaagcta tgatg	15
<210> 195 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 195 tgcaagctat gat	13
<210> 196 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 196 ctgcaagcta tgat	14
<210> 197 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 197 ctcctggctg atca	14
<210> 198 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 198 aaggtagcac aggc	14
<210> 199 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 199 gaaggtagca caggc	15
<210> 200	

[0040]

<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 200	
agaaggtagc acaggc	16
<210> 201	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 201	
gaaggtagca cagg	14
<210> 202	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 202	
agaaggtagc acagg	15
<210> 203	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 203	
gagaaggtag cacagg	16
<210> 204	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 204	
agaaggtagc acag	14
<210> 205	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	

[0041]

<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 205 gagaaggtag cacag	15
<210> 206 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 206 agagaaggta gcacag	16
<210> 207 <211> 13 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 207 agaaggtagc aca	13
<210> 208 <211> 14 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 208 gagaaggtag caca	14
<210> 209 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 209 agagaaggta gcaca	15
<210> 210 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 210 gagagaaggt agcaca	16

[0042]

<210>	211	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	211	
	agaaggtac ac	12
<210>	212	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	212	
	gagaaggtac cac	13
<210>	213	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	213	
	agagaaggta gcac	14
<210>	214	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(15)	
<223>	硫代磷酸酯	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(13)..(15)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400>	214	
	gagagaaggt agcac	15

[0043]

<210>	215	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	215	
	gagagaaggt agca	14
<210>	216	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	216	
	gagagaaggt agc	13
<210>	217	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	217	
	gaatgccata ctgg	14
<210>	218	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	218	
	agaatgccat actgg	15
<210>	219	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	219	
	agaatgccat actg	14
<210>	220	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0044]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	220	
	atcttcctgg tcate	15
<210>	221	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	221	
	ttgtcccaact gctg	14
<210>	222	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	222	
	cttgtcccaac tgctg	15
<210>	223	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	223	
	tcttgtccca ctgctg	16
<210>	224	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	224	
	cttgtcccaac tgct	14
<210>	225	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	225	
	tcttgtccca ctgct	15

[0045]

<210>	226	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	226	
	ttcttgtecc actget	16
<210>	227	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	227	
	gcttcttgte ccactg	16
<210>	228	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	228	
	gcttcttgte ccact	15
<210>	229	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	229	
	agcttcttgt cccact	16
<210>	230	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	230	
	gcttcttgte ccac	14
<210>	231	
<211>	15	
<212>	DNA	

[0046]

<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 231	
agcttcttgt cccac	15
<210> 232	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 232	
aagcttcttg tccac	16
<210> 233	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 233	
agcttcttgt ccca	14
<210> 234	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 234	
aagcttcttg tccca	15
<210> 235	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 235	
aagcttcttg tccc	14
<210> 236	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	

[0047]

<400> 236 aagcttccttg tcc	13
<210> 237 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 237 actgtcttca tcttc	15
<210> 238 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 238 cactgtcttc atcttc	16
<210> 239 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 239 agtcactgtc ttcac	16
<210> 240 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 240 agtcactgtc ttcat	15
<210> 241 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 241 aagtcactgt cttcat	16
<210> 242	

[0048]

<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	242	
	caaagtcact gtcttc	16
<210>	243	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	243	
	caaagtcact gtctt	15
<210>	244	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	244	
	ccaaagtcac tgtctt	16
<210>	245	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	245	
	ccaaagtcac tgtct	15
<210>	246	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	246	
	ccaaagtcac tgtc	14
<210>	247	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		

[0049]

<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 247 tagcaatctc gc	12
<210> 248 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 248 agatggcagc agagc	15
<210> 249 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(16) <223> 硫代磷酸酯	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(3) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220> <221> misc_feature <222> (14)..(16) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400> 249 aagatggcag cagagc	16
<210> 250 <211> 16 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<220> <221> misc_feature <222> (1)..(16) <223> 硫代磷酸酯	
<220> <221> misc feature <222> (1)..(3) <223> LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	

[0050]

<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(14)..(16)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400>	250	
	aaagatggca gcagag	16
<210>	251	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	251	
	aaagatggca gcaga	15
<210>	252	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	252	
	caaagatggc agcaga	16
<210>	253	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	253	
	caaagatggc agcag	15
<210>	254	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<220>		
<221>	misc feature	
<222>	(1)..(16)	
<223>	硫代磷酸酯	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1)..(3)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<220>		

[0051]

<221>	misc_feature	
<222>	(14)..(16)	
<223>	LNA, 优选 β -D 氧基 LNA, LNA Cs 优选5-甲基 C	
<400>	254	
	acaaagatgg cagcag	16
<210>	255	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	255	
	aaactcagaa tata	14
<210>	256	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	256	
	aaactcagaa tat	13
<210>	257	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	257	
	tacagcacca caaa	14
<210>	258	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	258	
	ctacagcacc acaaa	15
<210>	259	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	259	

[0052]

ctacagcacc acaa	14
<210> 260	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 260	
ctacagcacc aca	13
<210> 261	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 261	
gtccatcaca gtaa	14
<210> 262	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 262	
tgtccatcac agtaa	15
<210> 263	
<211> 6390	
<212> DNA	
<213> 智人 (homo sapiens)	
<400> 263	
gtgcgccaact gcagctggca ttggccggga ctggaagtgc gggtttctgc agcagccgaa	60
gctggagctg ctaggcagcg gctcccctgt tgtatggaca ttctgcaccc gaaactgata	120
gctgagtcct gaagttttat gttatgaaac agaagaactt tcatcccagc acatgatttg	180
ggaattacac tttgtgacat ggatgaatct gcactgaccc ttggtacaat agatgtttct	240
tatctgccac attcatcaga atacagtgtt ggtcgatgta agcacacaag tgaggaaatgg	300
ggtgagtgtg gcttttagacc caccatcttc agatctgcaa ctttaaaatg gaaagaaagc	360
ctaattgagtc ggaaaaggcc atttgttgga agatgttggt actcctgcac tccccagagc	420
tgggacaaat ttttcaaccc cagtatcccg tctttgggtt tgcggaatgt tatttatatc	480
aatgaaactc acacaagaca ccgcggatgg cttgcaagac gcctttctta cgttcttttt	540
attcaagagc gagatgtgca taagggcattg ttgccacca atgtgactga aaatgtgctg	600

[0053]

aacagcagta	gagtacaaga	ggcaattgca	gaagtggctg	ctgaattaaa	ccctgatggt	660
tctgccagc	agcaatcaa	agccgttaac	aaagtgaata	agaaagctaa	aaggattctt	720
caagaaatgg	ttgccactgt	ctcaccggca	atgatcagac	tgactgggtg	ggtgctgcta	780
aaactgttca	acagcttctt	ttggaacatt	caaattcaca	aaggtaact	tgagatgggt	840
aaagctgcaa	ctgagacgaa	tttgccgctt	ctgtttctac	cagttcatag	atcccatatt	900
gactatctgc	tgtcacttt	cattctcttc	tgcataaca	tcaaagcacc	atacattgct	960
tcaggcaata	atctcaacat	cccaattctt	agtacctga	tccataagct	tgggggcttc	1020
ttcatacgac	gaaggtctga	tgaacacca	gatggacgga	aagatgttct	ctatagagct	1080
ttgtccatg	ggcatatagt	tgaattactt	cgacagcagc	aattcttgga	gatcttcctg	1140
gaaggcacac	gttctaggag	tggaaaaace	tcttgtgctc	gggcaggact	tttgtcagtt	1200
gtggtagata	ctctgtctac	caatgtcacc	ccagacatct	tgataatacc	tgttgggaatc	1260
tcctatgac	gcattatcga	aggtcactac	aatggtgaac	aactgggcaa	acctaagaag	1320
aatgagagcc	tgtggagtgt	agcaagaggt	gttattagaa	tgttacgaaa	aaactatggt	1380
tgtgtccgag	tggattttgc	acagccattt	tccttaaagg	aatttttaga	aagccaaagt	1440
cagaaaccgg	tgtctgctct	acttcccttg	gagcaagcgt	tgttaccagc	tatacttctt	1500
tcaagacca	gtgatgctgc	tgatgaaggt	agagacacgt	ccattaatga	gtccagaaat	1560
gcaacagatg	aatccctacg	aaggagggtg	attgcaaatc	tggtgagca	tattctattc	1620
actgctagca	agtcctgtgc	cattatgtcc	acacacattg	tggttgcct	gtcctctac	1680
agacacaggc	agggatttga	tctctccaca	ttggctgaag	acttctttgt	gatgaaagag	1740
gaagtccctg	ctcgtgattt	tgaactgggg	ttctcaggaa	attcagaaga	tgtagtaatg	1800
catgccatac	agctgctggg	aaattgtgtc	acaatcacc	acactagcag	gaacgatgag	1860
ttttttatca	ccccagcac	aactgtccca	tcagtctctg	aactcaactt	ctacagcaat	1920
ggggtacttc	atgtctttat	catggaggcc	atcatagctt	gcagccttta	tgcagttctg	1980
aacaagaggg	gactgggggg	tcccactagc	acccaccta	acctgatcag	ccaggagcag	2040
ctggtgogga	aggcggccag	cctgtgctac	cttctctcca	atgaaggcac	catctcactg	2100
cttggccaga	catlllacc	agcttgccat	gaaacagtag	gaaaglllat	ccaglatggc	2160
attcttacag	tggcagagca	cgatgaccag	gaagatatca	gtctagtctt	tgtgagcag	2220
cagtgggaca	agaagcttcc	agaacctttg	tcttgagaaa	gtgatgaaga	agatgaagac	2280
agtgaacttg	gggaggaaca	gcgagattgc	tacctgaagg	tgagccaatc	caaggagcac	2340
cagcagttta	tcacctctct	acagagactc	cttgggcctt	tgttgagggc	ctacagctct	2400
gctgccatct	ttgttcacaa	cttcagtggg	cctgttccag	aaactgagta	tctgcaaaaag	2460
ttgcacaaat	acctaataac	cagaacagaa	agaaatgttg	cagtatatgc	tgagagtgcc	2520
acatattgtc	ttgtgaagaa	tgtgtgaaa	atgtttaagg	atattggggg	tttcaaggag	2580

[0054]

accaaacaaa	agagagtgtc	tgttttagaa	ctgagcagca	cttttctacc	tcaatgcaac	2640
cgacaaaaac	ttctagaata	tattctgagt	tttgtggtgc	tgtaggtaac	gtgtggcact	2700
gctggcaaat	gaaggcatg	agatgagttc	cttgtaggta	ccagcttctg	gctcaagagt	2760
tgaaggtgcc	atcgcagggt	caggcctgcc	ctgtcccga	gtgatctcct	ggaagacaag	2820
tgccttctcc	ctccatggat	ctgtgatctt	cccagctctg	catcaacaca	gcagcctgca	2880
gataacactt	ggggggacct	cagcctctat	tcgcaactca	taatccgtag	actacaagat	2940
gaaatctcaa	taaattatit	ttgagtttat	taaagattga	cattttaagt	acaactttta	3000
aggactaatt	actgtgatgg	acacagaaat	gtagctgtgt	tctggaaactg	aatcttacat	3060
ggtatactta	gtgctgctgg	gtaatttggt	ggtatattat	ctggttagtg	gttaatgctt	3120
cctttaaaaa	taattgagtc	atccattcac	tcttttctag	ttttatctgt	caatagtagc	3180
tacattttta	atgggagcac	cttttatecc	aaagtgtctt	ataaattgag	tggactgata	3240
tatatcacac	ccaggtatca	ctgtgctgtc	ctttgctgtc	agatttagaa	atgtttttta	3300
gagctatgtg	aaaacagaca	atattagttt	aggctgggaa	ctgagatatt	gtaatcaaat	3360
agttaacatc	aggaagttaa	tttggtctgc	aaaattctag	ggaaacttgg	ccagaaaact	3420
ggtgttgaag	gcttttgctc	atataaaca	gtgccattga	gtttcaaatg	accagcaaat	3480
atatttagaa	cccttctctg	tttatgtctg	tacctcttcc	accctcagg	taatacctgc	3540
ctctcacagg	tacagctgtt	tcttggaat	cctccaacca	aatagcagtt	ttcttaactt	3600
gattagcttg	agctgacaga	ctgttagaat	acagttctct	ggccacagct	gatgagggt	3660
ttctgtactg	cacacagatt	gtgtactgca	ccccagtcca	ggtgactggt	accactcga	3720
gttgtgccgt	gcacaacctg	tccagtatat	gcatgtggtg	gccctactga	ctggtaatgg	3780
ttagaggcat	ttatggattt	ttagctttga	ggaaaaacca	tgacttttaa	caaattttta	3840
tgggttatat	gcctaaacce	ttatgccaca	tagtggtaaa	taattatgaa	aatgggtctg	3900
ttcataattg	gtaggtgcct	tttgtgagca	gggagcataa	ttattggttt	attatggtaa	3960
ttatggtgat	tttttaaata	tcatgtaatg	ttaaaacgtt	ttctaacagt	ttactgttgc	4020
ttatctccaa	gatattatgg	aattaagaat	ttttccagat	gagtgttaca	tagattcttt	4080
gaatttagta	taaaagtact	gagaattaag	tttgtacttc	cataagcttg	gattttaaac	4140
actgatagta	tctcatgagt	aatgtgtgtt	ttgggagagg	gagggatgct	gattgatatt	4200
tcacattgta	tgaataacca	tgtttgaaac	tcatagcaat	aatgetatgc	tgttgtgate	4260
cctctcaagt	tctgcattta	aaatatatit	tttctttata	ggaattgatg	tataccatga	4320
agtcattgtc	agttgtagta	gctctgatgt	tgaatgagat	atcatgtttt	agcattccat	4380
tttactgact	agggtagaag	aacacttttc	ttggctacat	ttggaggata	cccagggagt	4440
cttgggtgtt	ccttatctgg	ggaagcaaac	atttcaactag	tctctttttt	tcatecttta	4500

[0055]

aattgtaaat taaggattac tcaagctcac cattattcaa gattgggact cgettcccag	4560
tcgacactct gccctgcctg tcattgctgc aaagagctgc tgctttgccca acctaagcaa	4620
agaaaatacg gcttctcttg cattattttt ccttttggtt ggtttgtttt ctagaagtac	4680
gttcagatgc tttggggaat gcaatgtatg atttgctagc tctctcacca cttaaactcac	4740
tgtgaggata aatatgcatg ctttttgtaa ttaactggtg ctttgaaaat cttttttaag	4800
ggagaaaaat ctcaacccaa gttatgctca tccagacaag ctgaccttg agttaatttc	4860
agcacaaactc attcttcagt gccatcatgac tgaaaacaaa aaacaaaaaa acgaaagcat	4920
cttcacaatg aagcttccag atagcaccgt tttgctaaaa gatacattct cattgttttc	4980
caacagtgat ggcttccaca taaggttaaa caaactaggt gcttgtaaat aatttattac	5040
agtttactct atcgcatctc tgtaacatga aatgcatgcc cttcttcagg ggaagactgt	5100
ggtcaagtta aaaaaaaaaa acaatattaa acaacatgaa actgcagtct gtttttgaaa	5160
atgagaatgt cctaagtgat tcagaagaga ggagggaagt tgtgcactct gaaaatgcat	5220
gaaaaacaaa ggcaaaaact agtgggaaat gtgtagaact gttaactgag atggcttcga	5280
gtcttccttc tggaatctgt taaatttcac aaagtcatga gggtaaatgg agaaaatatt	5340
tctgggatta caatgaatgt aagcccaaat tgtggaattg ccagtaacct ggatggggaa	5400
aagcatttcc catagcactc catgtaatat gagtgcctcg tgagatgttc atcagtgttt	5460
tatagaaatg gtgttgctgg gaaaccaagt ttgcacctgg aaacttaca tgcactttag	5520
cgcagtaagg gcttggcatc cggtagtgaa aaactgtcta acceagcatt gccc aaacta	5580
ttttgacacc aggacctttt tctcctttgg gatacttatg aacctctcac taatgtcctg	5640
tggagaacat tttgggaaac actatgttag atagtctttt aaggagacaa aacggtaatg	5700
aacagatagc actggggcag aatatgcatg catttttgtaa cgtccagtgt ggcgttgaat	5760
agatgtgtat ttcctccctc gcagaaaata agcacagaaa attataatgt aggtgatcgg	5820
agctctttcc tttgatagag agaacagccc caatgatcct ggctttttca ctgaacgtat	5880
cagaatacat ggatgaattg gggtaataa ggttttaatt cagatctaga agaaagtatt	5940
gtacgtttga atgcagattt ttatccacag atagtgttag tgttttagaca tgacaggacc	6000
tatcgttgag gtttctaaga cttactatgg gctgtaaacc tgttttttaa aactatttta	6060
gaaacctgag acttgccgtc tggcatttta gtttaataca aactaatgat tgcatttgaa	6120
agagattctt gacctatttt cttaaactct agagctctga aatgtcttga tggaaggtat	6180
taaactattt gccgtttgta caaagaaatg ttaagactcg tgaaaagaat tactataagg	6240
tactgtgaaa taactgcgat tttgtgagca aaacatactt ggaaatgctg attgattttt	6300
atgcttgtaa gtgtattgca agaaacacag aaaatgtagt tttgttttaa taaacccaaa	6360
attgaacata caaaaaaaaa aaaaaaaaaa	6390

[0056]

<210>	264	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	264	
	ggcagataag aaac	14
<210>	265	
<211>	34	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	265	
	gtttcattga tataaataac attccgcaaa ccca	34
<210>	266	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	266	
	caaacatgcc cttatg	16
<210>	267	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	267	
	caattgcctc ttg	13
<210>	268	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	268	
	aagaagctgt tgaa	14
<210>	269	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工的	

[0057]

<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	269	
	ttcgtctcag ttgcag	16
<210>	270	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	270	
	gggatgttga gattattgcc	20
<210>	271	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	271	
	gtttcatcga gcct	14
<210>	272	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	272	
	attgtagtga ccttcgat	18
<210>	273	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	273	
	ttctaaatat tcctt	15
<210>	274	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	274	
	attccctgcc tgtgtctgta gaggagca	28

[0058]

<210>	275	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	275	
	ttcatcacia agaagtct	18
<210>	276	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	276	
	acatcttctg aatt	14
<210>	277	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	277	
	gtgtgggtga ttgtgacac	19
<210>	278	
<211>	13	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	278	
	gggacagttg tgc	13
<210>	279	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	279	
	gctgtagaag ttgagttc	18
<210>	280	
<211>	16	
<212>	DNA	

[0059]

<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	280	
	ctgcaagcta tgatgg	16
<210>	281	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	281	
	ctcctggctg atca	14
<210>	282	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	282	
	gagagaaggt agcacaggc	19
<210>	283	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	283	
	agaatgccat actgg	15
<210>	284	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	
<400>	284	
	atcttcctgg tcata	15
<210>	285	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	寡序列基序或寡聚体化合物	

[0060]

<400> 285 aagcttcttg tcccactgct g	21
<210> 286 <211> 23 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 286 ccaaagtcac tgtcttcac ttc	23
<210> 287 <211> 12 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 287 tagcaatctc gc	12
<210> 288 <211> 19 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 288 acaaagatgg cagcagagc	19
<210> 289 <211> 27 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 289 ctacagcacc acaaaactca gaatata	27
<210> 290 <211> 15 <212> DNA <213> 人工的	
<220> <223> 寡序列基序或寡聚体化合物	
<400> 290 tgtccatcac agtaa	15

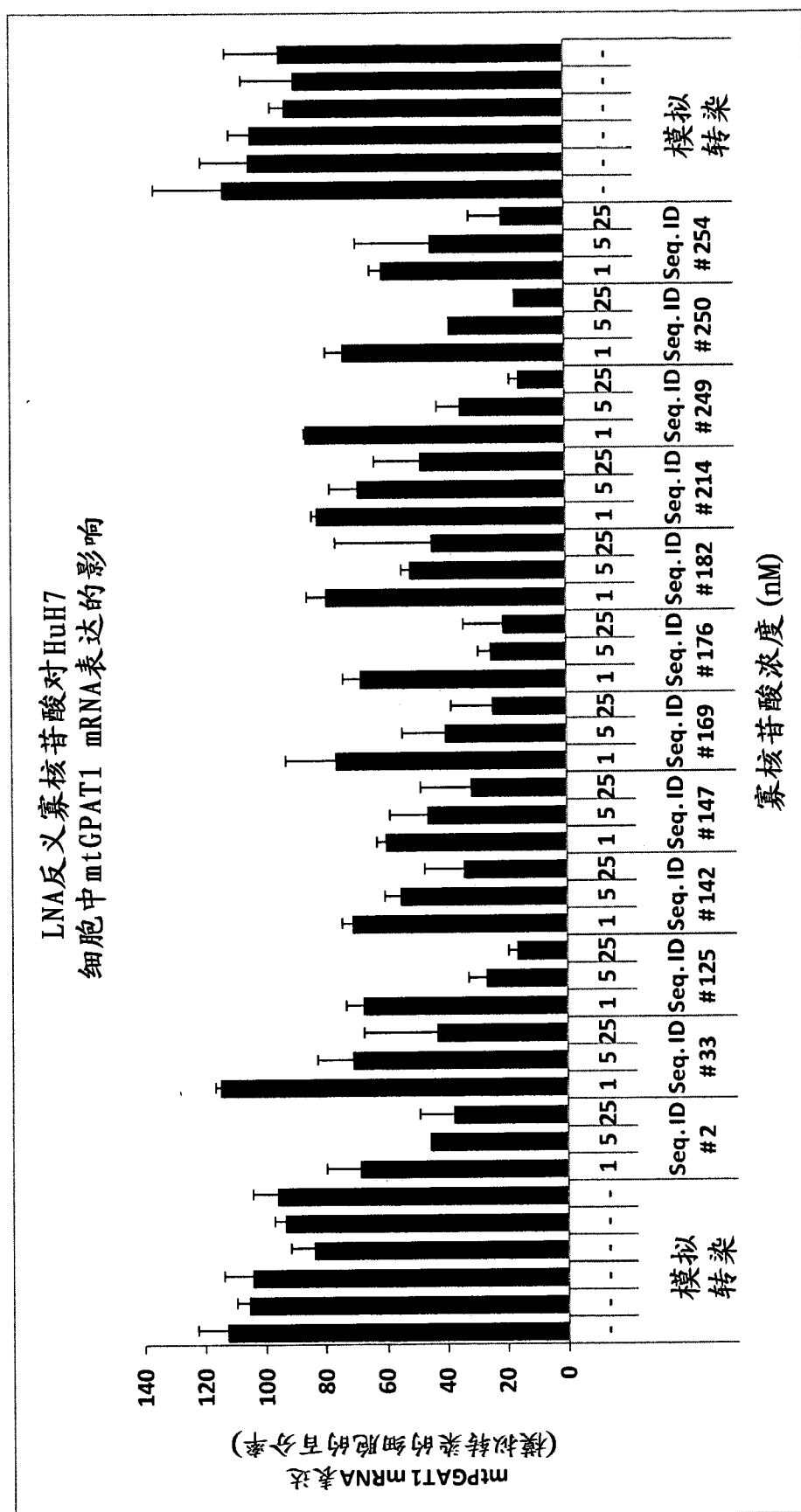


图 1B

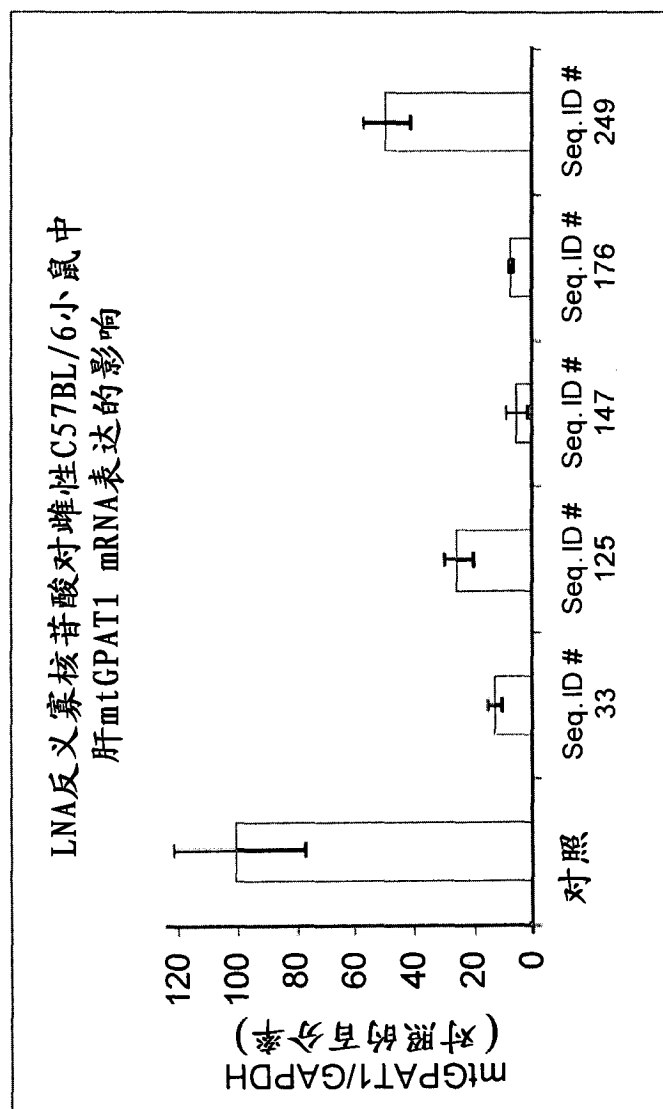


图 2