(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104080454 B
(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201280038664.6
(22)申请日 2012.06.06
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104080454 A
(43)申请公布日 2014.10.01
(30)优先权数据
61/493,969 2011.06.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.02.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/041119 2012.06.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/170546 EN 2012.12.13
(73)专利权人 爱荷华大学研究基金会
地址 美国爱荷华州
专利权人 由退伍军人事务部代表的美国政府
(72)发明人 C·M·亚当斯 S·D·康凯尔 M·威尔士
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 孙占华 张广育
(51)Int.Cl.
A61K 31/473(2006.01)
(56)对比文件
余静.马铃薯糖苷生物碱的提取与纯化.《中国优秀硕士学位论文全文数据库(农业科技辑)》.2011,D047-174.
余静.马铃薯糖苷生物碱的提取与纯化.《中国优秀硕士学位论文全文数据库(农业科技辑)》.2011,D047-174.
审查员 马彦冬

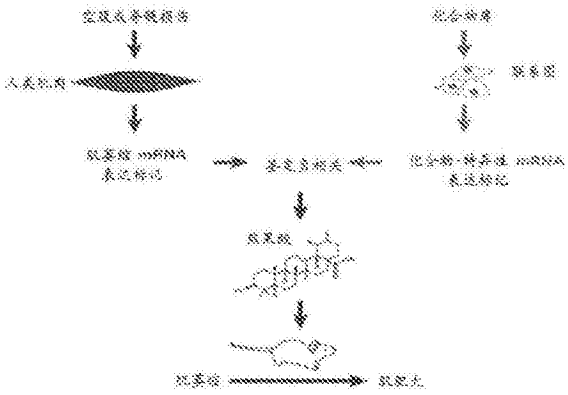
权利要求书2页 说明书126页 附图42页

(54)发明名称

用于抑制肌萎缩的方法

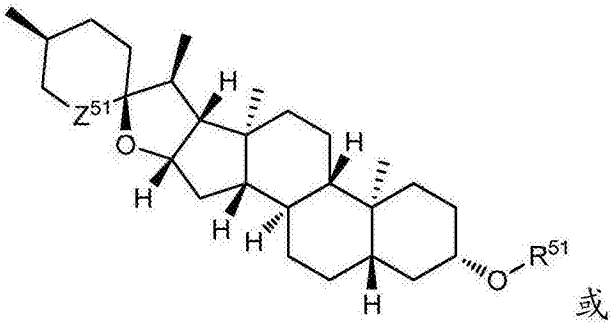
(57)摘要

在一个方面,本发明涉及通过向需要其的动物提供有效量的化合物来治疗肌萎缩的方法。所述化合物可调节肌萎缩标记的多个mRNA的表达水平。本摘要意在作为扫描工具以便在具体领域中进行搜索,而无意限制本发明。公开的化合物当以有效量向动物诸如哺乳动物、鱼或鸟施用时可治疗肌萎缩。还公开了通过以有效量向动物施用熊果酸或熊果酸类似物诸如白桦脂酸类似物、和尿囊素类似物诸如柚皮素来降低动物中的血糖的方法。还公开了通过以有效量向动物施用不老蒜碱/小星蒜碱类似物、诸如小星蒜碱来降低动物中的血糖的方法。公开的化合物还可通过向需要其的受试者提供有效量的公开的化合物来促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。



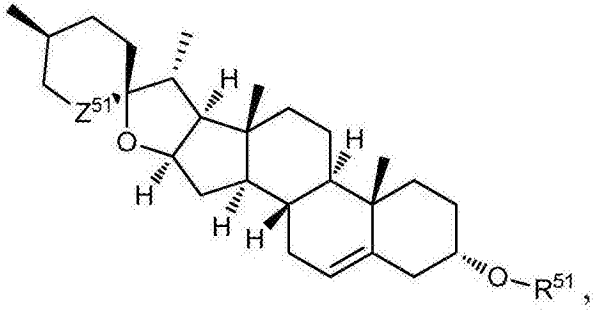
CN 104080454 B

1.一种具有由式E1或E2所示的结构的化合物：



或

E1



，

E2

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于制备用于以下的组合物的用途：

(a)增加骨骼肌质量，或

(b)减少骨骼肌萎缩，

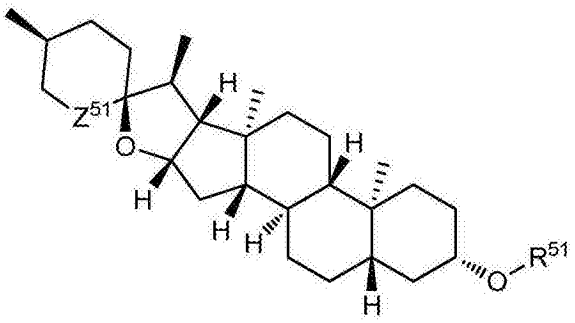
其中R^{51}选自H、C1-C6烷基和COR^{53}；

R^{53}为C1-C6烷基；

Z^{51}为NR^{54}；和

R^{54}选自H和C1-C6烷基。

2.根据权利要求1的用途，其中所述化合物具有由式E1所示的结构



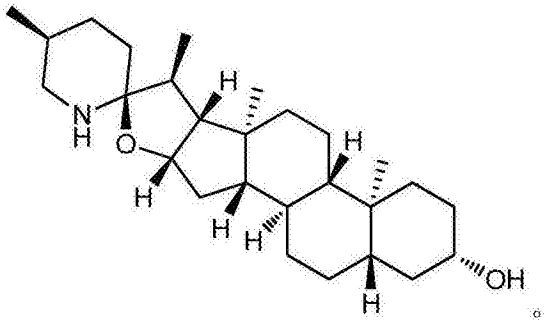
E1 。

3.根据权利要求1或2的用途，其中R^{51}选自H和C1-C6烷基。

4.根据权利要求1或2的用途，其中R^{51}为H。

5.根据权利要求1或2的用途，其中R^{54}为H。

6.根据权利要求1的用途，其中所述化合物具有由下式所示的结构



7.根据权利要求1、2或6任一项的用途，用于制备在动物中治疗肌肉萎缩的药剂。

8.根据权利要求1、2或6任一项的用途，用于制备在动物中增加肌肉质量的药剂。

9.根据权利要求7的用途，其中动物为家养动物。

10.根据权利要求1、2或6任一项的用途，用于制备在人类中治疗肌肉萎缩的药剂。

11.根据权利要求8的用途，其中动物为家养动物。

12.根据权利要求1、2或6任一项的用途，用于制备在人类中增加肌肉质量的药剂。

13.根据权利要求1的用途，其中剂量水平为每天0.01mg/kg至500mg/kg。

14.根据权利要求1的用途，其中剂量水平为每天0.1mg/kg至250mg/kg。

15.根据权利要求1的用途，其中剂量水平为每天0.5mg/kg至100mg/kg。

16.根据权利要求1的用途，其中剂量水平为每天0.1mg/kg至50mg/kg。

17.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天5mg的量施用。

18.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天10mg的量施用。

19.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天50mg的量施用。

20.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天100mg的量施用。

21.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天200mg的量施用。

22.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天300mg的量施用。

23.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天400mg的量施用。

24.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天500mg的量施用。

25.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天750mg的量施用。

26.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天1000mg的量施用。

27.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天1500mg的量施用。

28.根据权利要求1的用途，其中化合物以大于每天2000mg的量施用。

用于抑制肌萎缩的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2011年6月6日提交的美国申请No.61/493,969的权益，其以引用的方式整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明在Christopher M.Adams的资助VA事业发展奖-2(VA Career Development Award-2)下；由对Steven D.Kunkel的VA研究促进奖励计划(VA Research Enhancement Award Program)；以及由Department of Veterans Affairs Biomedical Laboratory Research&Development Service奖励的资助IBX000976A和由National Institutes of Health and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases(NIH/NIAMS)奖励的资助1R01AR059115-01下由政府支持完成。美国政府拥有本发明中的某些权利。

[0005] 背景

[0006] 骨骼肌萎缩是饥饿所特有的，并且是衰老的常见结果。它也是严重的人类疾病的几乎普遍的后果，包括癌症、慢性肾衰竭、充血性心力衰竭、慢性呼吸道疾病、胰岛素缺乏、急性危重病、慢性感染诸如HIV/AIDS、肌去神经和限制肌肉使用的许多其它医学和外科疾患。但是，预防或逆转人患者中骨骼肌萎缩的医学治疗并不存在。因此，成千上万的个体患有肌萎缩的后遗症，包括虚弱、跌倒、骨折、机会性呼吸道感染和丧失生活自理能力(loss of independence)。骨骼肌萎缩给个体、他们的家庭以及整个社会带来了巨大的负担。

[0007] 骨骼肌萎缩的发病机制没有被很好地理解。不过还是取得了重要的进展。例如，此前已描述胰岛素/IGF1信号转导促进肌肥大并且抑制肌萎缩，但是萎缩诱导的应激诸如空腹或肌去神经减少所述胰岛素/IGF1信号转导(Bodine SC等人(2001)Nat Cell Biol3(11):1014-1019;Sandri M等人(2004)Cell117(3):399-4121;Stitt TN等人(2004)MolCell14(3):395-403;Hu Z等人(2009)The Journal of clinical investigation119(10):3059-3069;Dobrowolny G等人(2005)The Journal of cell biology168(2):193-199;Kandarian SC&Jackman RW(2006)Muscle&nerve33(2):155-165;Hirose M等人(2001)Metabolism:clinical and experimental50(2):216-222;Pallafacchina G等人(2002)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America99(14):9213-9218)。胰岛素/IGF1信号转导的促肥厚和抗萎缩作用至少部分通过磷酸肌醇3-激酶(PI3K)增加的活性和其下游效应器(包括Akt和哺乳动物雷帕霉素靶标复合物1(mTORC1))来介导(Sandri M(2008)Physiology(Bethesda)23:160-170;Glass DJ(2005)The international journal of biochemistry&cell biology37(10):1974-1984)。

[0008] 另一个重要的进展来自萎缩的啮齿动物肌肉的微阵列研究(Lecker SH等人(2004)Faseb J18(1):39-51;Sacheck JM等人(2007)Faseb J21(1):140-155;Jagoe RT等人Faseb J16(13):1697-1712)。那些研究显示，若干看似不同的萎缩诱导的应激(包括空腹、肌去神经和严重的系统性疾病)使骨骼肌mRNA表达产生了许多常见的变化。那些萎缩相

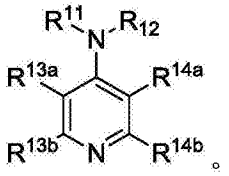
关的变化中的一些促进了小鼠的肌萎缩;这些包括诱导编码atroginI/MAFbx和MuRF1(催化蛋白水解事件的两个E3泛素连接酶)的mRNA,并抑制编码PGC-1α(抑制肌萎缩的转录辅助激活因子)的mRNA(Sandri M等人(2006)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America103(44):16260-16265;Wenz T等人Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America106(48):20405-20410;Bodine SC等人(2001)Science(New York,N.Y294(5547):1704-1708;Lagirand-Cantaloube J等人(2008)The EMBO journal27(8):1266-1276;Cohen S等人(2009)The Journal of cell biology185(6):1083-1095;Adams V等人(2008)Journal of molecular biology384(1):48-59)。但是,仍未确定在萎缩的啮齿动物肌肉中增加或减少的许多其它mRNA的作用。关于人类肌萎缩机制的数据更为有限,尽管有可能涉及atrogin-1和MuRF1(Leger B等人(2006)Faseb J20(3):583-585;Doucet M等人(2007)American journal of respiratory and critical care medicine176(3):261-269;Levine S等人(2008)The New England journal of medicine358(13):1327-1335)。

[0009] 尽管在理解肌萎缩的生理学和病理生理学中取得了进展,但仍然缺乏这样的化合物:其既是肌肉生长有力的、有效的和选择性的调节剂,又在肌萎缩相关的以及涉及肌萎缩或者需要增加肌肉质量的疾病的治疗中有效。这些需要和其它需要均可通过本发明得以满足。

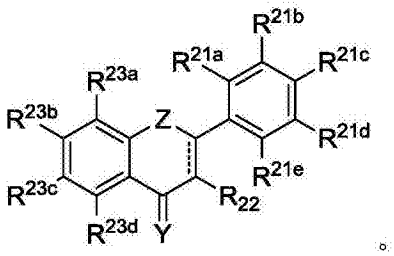
[0010] 概述

[0011] 根据本发明的目的,如本文所体现和广泛描述,本发明在一方面涉及用于治疗肌萎缩的方法的化合物。所述化合物可选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物。

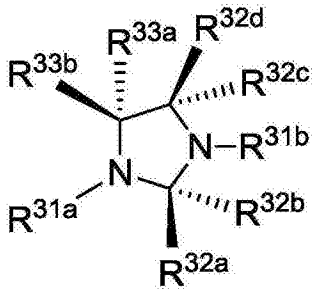
[0012] 他克林及类似物可具有以下结构:

[0013]  。

[0014] 柚皮素及类似物可具有以下结构:

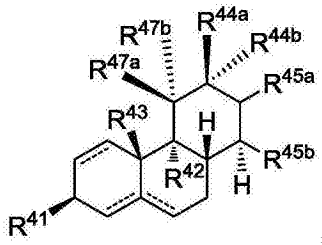
[0015]  。

[0016] 尿囊素及类似物可具有以下结构:

[0017] 

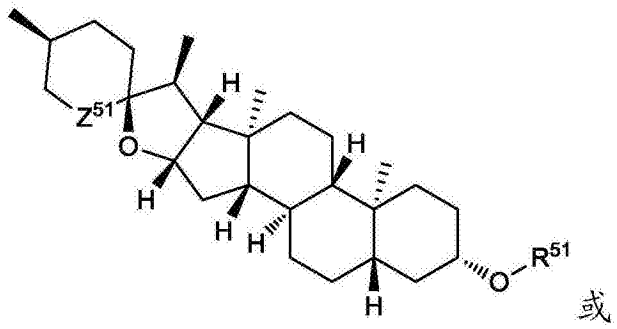
。

[0018] 可内新及类似物可具有以下结构：

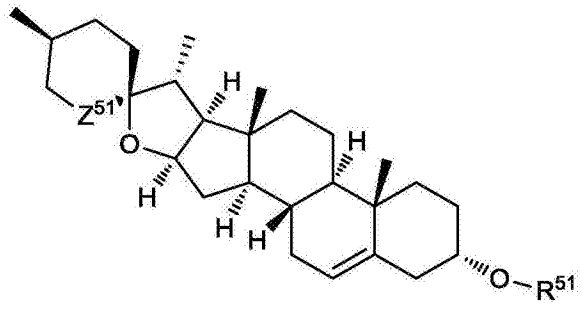
[0019] 

。

[0020] 番茄碱及类似物可具有以下结构：

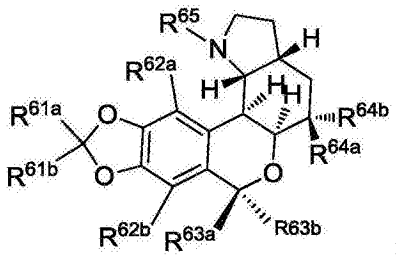
[0021] 

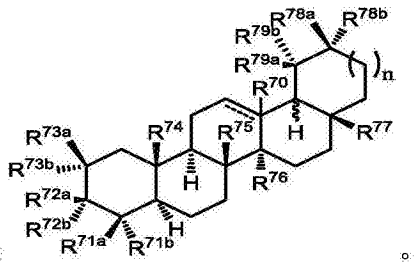
或

[0022] 

。

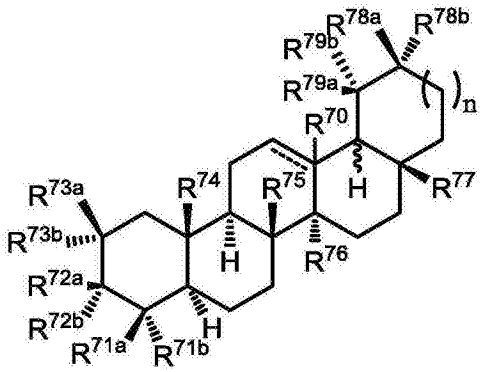
[0023] 不老蒜碱/小星蒜碱及类似物可具有以下结构：

[0024] 

或 

。

[0025] 白桦脂酸及类似物可具有以下结构：

[0026] 

[0027] 公开的化合物当以有效量向动物诸如哺乳动物、鱼或鸟，例如人施用时可治疗肌萎缩。

[0028] 还公开了通过以有效量向动物施用熊果酸或熊果酸类似物诸如白桦脂酸类似物、和柚皮素类似物诸如柚皮素来降低动物中的血糖的方法。

[0029] 还公开了通过以有效量向动物施用不老蒜碱/小星蒜碱类似物、诸如小星蒜碱来降低动物中的血糖的方法。

[0030] 公开的化合物还可通过向需要其的受试者提供有效量的公开的化合物来促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0031] 本文还公开了包含用于本方法的化合物的药物组合物。本文还公开了包含用于本方法的化合物的试剂盒。

[0032] 在其它方面，在另一方面，本发明涉及使用肌萎缩标记-1、肌萎缩标记-2或两种肌萎缩标记鉴定的化合物。在又其它方面，本发明的目的，如本文所体现和广泛描述，本发明在一方面涉及用于调节肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的方法、抑制肌萎缩的方法、增加胰岛素/IGF-1信号转导的方法、减少体脂肪的方法、降低血糖的方法、降低血液甘油三酯的方法、降低血液胆固醇的方法、减少肥胖的方法、减少脂肪肝疾病的方法、和减少糖尿病的方法的化合物、以及包含用于本方法的化合物的药物组合物。

[0033] 公开的是治疗哺乳动物中的肌萎缩的方法，所述方法包括向哺乳动物施用有效量的化合物，由此抑制哺乳动物中的肌萎缩，其中所述化合物(a)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的诱导的mRNA的表达水平相比，下调肌萎缩标记的多个诱导的mRNA，和/或(b)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的遏抑的mRNA的表达水平相比，上调肌萎缩标记的多个遏抑的mRNA。

[0034] 还公开了用于鉴定当以有效量施用至需要这种治疗的动物时抑制肌萎缩的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：(i)选择候选化合物；(ii)确定候选化合物对肌萎缩标记的多个诱导的mRNA和/或遏抑的mRNA的细胞表达水平的作用，其中如果存在下述情况，则所述候选化合物被鉴定为适合用于肌萎缩抑制：(a)与在缺少所述候选化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的诱导的mRNA的表达水平相比，肌萎缩标记的多于一个诱导的mRNA被下调；和/或(b)与在缺少所述候选化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的遏抑的mRNA的表达水平相比，肌萎缩标记的多于一个遏抑的mRNA被上调。在一个方面，所述方法还包括向动物施用候选化合物。候选化合物可以是他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物。

[0035] 还公开了用于制备与肌萎缩或需要促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉相关的药物的方法，所述方法包括将至少一种公开的化合物或至少一种公开的产品与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0036] 还公开了公开的化合物或公开的产品在制备用于治疗肌萎缩或需要促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉相关的病症的药物中的用途。

[0037] 尽管可在具体的法定类别(例如系统法定类别)中描述和要求本发明的方面，但这仅仅为了方便，并且本领域的技术人员应理解可在任何法定类别中描述和要求本发明的每个方面。除非另外清楚地陈述，否则绝无意将本文列出的任何方法或方面理解为要求将它的步骤以特定的次序来实施。因此，在权利要求书或说明书中的方法的权利要求没有具体陈述步骤被限制于特定次序的情况下，绝无意在任何方面推测次序。这适用于以解释为基础的任何可能的不表达，其包括关于步骤的排列或操作方案的逻辑问题、源自语法结构或标点的明显含义，或在说明书中所述方面的编号或类型。

[0038] 附图简述

[0039] 并入并构成本说明书部分的附图说明了若干方面并连同此描述共同用于解释本发明的原理。

[0040] 图1显示了导致促进骨骼肌生长和抑制骨骼肌萎缩的发现过程的概述图。

[0041] 图2显示了人类肌萎缩标记-1。

[0042] 图3显示了人类肌萎缩标记-2。

[0043] 图4显示了关于空腹对健康成年人骨骼肌mRNA表达的影响的代表性数据。

[0044] 图5显示了来自人类骨骼肌的代表性空腹响应mRNA的qPCR分析。

[0045] 图6显示了关于鉴定熊果酸为空腹诱导的骨骼肌萎缩抑制剂的代表性数据。

[0046] 图7显示了关于鉴定熊果酸为去神经诱导的肌萎缩抑制剂的代表性数据。

[0047] 图8显示了关于熊果酸介导诱导肌肥大的代表性数据。

[0048] 图9显示了关于熊果酸对小鼠骨骼肌特异性强直性张力影响的代表性数据。

[0049] 图10显示了关于熊果酸对肌肉生长、萎缩基因表达、营养基因表达和骨骼肌IGF-I信号转导的影响的代表性数据。

[0050] 图11显示了关于熊果酸对IGF1基因外显子的骨骼肌表达、脂肪IGF1mRNA表达和骨骼肌胰岛素信号转导的影响的代表性数据。

[0051] 图12显示了熊果酸对脂肪过多和血浆脂质的影响的代表性数据。

[0052] 图13显示了关于熊果酸对摄食量、肝重量、肾重量和血浆ALT、胆红素和肌酸酐浓度的影响的代表性数据。

[0053] 图14显示了关于熊果酸在肥胖和代谢综合征的小鼠模型中对体重增加、白色脂肪组织重量、骨骼肌重量、棕色脂肪组织重量和能量消耗的影响的代表性数据。

[0054] 图15显示了关于熊果酸在肥胖和代谢综合征的小鼠模型中对肥胖相关的糖尿病前期、糖尿病、脂肪肝病和高脂血症的影响的代表性数据。

[0055] 图16显示了齐墩果酸和二甲双胍不减少骨骼肌萎缩的代表性数据。

[0056] 图17显示了PTP1B的靶向抑制不抑制骨骼肌萎缩的代表性数据。

[0057] 图18显示了关于熊果酸血清浓度对肌肉质量和脂肪过多的影响的代表性数据。

[0058] 图19显示了白桦脂酸如熊果酸减少固定化诱导的骨骼肌萎缩。经由腹腔内注射每

天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)或指示浓度的熊果酸(A)或白桦脂酸(B),持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定,留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次施用媒介物、或相同剂量的熊果酸或白桦脂酸,持续六天,然后比较固定和移动TA的重量。数据为每种疾患9-10只小鼠的平均值±SEM。A,熊果酸剂量响应关系。B,白桦脂酸剂量响应关系。

[0059] 图20显示了柚皮素减少固定化诱导的骨骼肌萎缩。经由腹腔内注射每天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)、熊果酸(200mg/kg)、柚皮素(200mg/kg)或熊果酸+柚皮素(均为200mg/kg),持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定,留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次媒介物、或相同剂量的熊果酸和/或柚皮素,持续六天,然后比较固定和移动TA的重量。数据为每种疾患9-10只小鼠的平均值±SEM。

[0060] 图21显示了熊果酸和柚皮素的组合使葡萄糖耐受不良、肥胖和脂肪肝疾病的小鼠模型中的口服血糖水平归一化。向小鼠喂食标准饲料、高脂肪饮食(HFD)+指示浓度的柚皮素、或含有0.15%熊果酸(UA)+指示浓度的柚皮素的HFD,持续5周,然后测量空腹血糖(A)、总体重(B)、通过NMR的脂肪量(C)、肝重(D)、握力(E)和骨骼肌重量(双侧胫骨前肌、腓肠肌、比目鱼肌、四头肌和三头肌;F).虚线指示喂食标准饲料的对照小鼠中的水平。空心符号指示喂食含有指示浓度的柚皮素的HFD的小鼠中的水平。实心符号指示喂食含有0.15%UA+指示浓度的柚皮素的HFD的小鼠中的水平。数据为每种疾患≥12只小鼠的平均值±SEM。

[0061] 图22显示了番茄碱减少固定化诱导的肌萎缩。经由腹腔内注射每天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)或指示浓度的番茄碱,持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定,留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次施用媒介物、或相同剂量的番茄碱,持续六天,然后比较固定和移动TA的重量。数据为每种疾患9-10只小鼠的平均值±SEM。A,50、100和200mg/kg番茄碱的作用。B,5、15和50mg/kg番茄碱的作用。

[0062] 图23显示了番茄碱减少空腹诱导的肌萎缩。数据为每种疾患9-12只小鼠的平均值±SEM。从小鼠撤回食物,然后通过i.p.注射施用媒介物(玉米油)、或指示浓度的熊果酸或番茄碱。十二小时后,小鼠接受媒介物或相同剂量的熊果酸或番茄碱的另一次i.p.注射。十二小时后,采集并称重骨骼肌(双侧胫骨前肌、腓肠肌、比目鱼肌、四头肌)。A,200mg/kg熊果酸和50mg/kg番茄碱的比较。B,5、15和50mg/kg番茄碱的作用。

[0063] 图24显示了尿囊素、他克林、不老蒜碱、小星蒜碱和可内新减少空腹诱导的肌萎缩。从小鼠撤回食物,然后通过i.p.注射施用媒介物或指示剂量的熊果酸、番茄碱、尿囊素、他克林、不老蒜碱、小星蒜碱或可内新。十二小时后,小鼠接受媒介物或相同剂量的熊果酸、番茄碱、尿囊素、他克林、不老蒜碱、小星蒜碱或可内新的另一次i.p.注射。十二小时后,采集并称重骨骼肌(双侧胫骨前肌、腓肠肌和比目鱼肌)。数据为每种疾患≥9只小鼠的平均值±SEM并且显示相同实验中骨骼肌重量相对于媒介物治疗的动物的变化百分比。熊果酸、番茄碱、不老蒜碱、小星蒜碱和可内新的媒介物为玉米油。他克林和尿囊素的媒介物为盐水。

[0064] 图25显示了小星蒜碱和可内新减少空腹血糖。从小鼠撤回食物,然后通过i.p.注射施用媒介物或指示剂量的小星蒜碱或可内新。十二小时后,小鼠接受媒介物或相同剂量的小星蒜碱或可内新的另一次i.p.注射。十二小时后,经由尾静脉测量血糖。数据为每种疾患≥9只小鼠的平均值±SEM。

[0065] 本发明另外的优势将部分列于随后的说明中,而部分可从描述中明显地看出,或

可通过实践本发明而得知。本发明的优势将通过在所附权利要求中具体指出的要素和组合来实现和获得。应理解，前述一般说明和下列详细说明二者仅是示例性的和解释性的，并且不限制所要求保护的本发明。

[0066] 描述

[0067] 可通过引用本发明的下列详细说明和其中包括的实施例来更容易地理解本发明。

[0068] 在将本发明的化合物、组合物、物品、系统、装置和/或方法公开和描述之前，应理解它们不限于特定的合成方法(除非另外指明)或具体的试剂(除非另外指明)，因此当然可以改变。还应理解本文使用的术语仅仅是为了描述具体方面的目的，而无意限制。尽管可将类似或等同于本文所描述的那些的任何方法和材料用于本发明的实践或测试，但现在描述的是示例性的方法和材料。

[0069] 将本文涉及的所有公布以引用的方式并入本文以公开和描述与引用的公布有关的方法和/或材料。本文讨论的公布仅为它们在本申请的提交日期之前的公开提供。本文的任何内容不应解释为承认本发明不享有先于由于在先发明的此类公开。而且，本文提供的公布的日期可与实际公布日期不同，其可能需要单独确认。

[0070] A.定义

[0071] 如本文使用，对于包括有机化合物的化合物的命名法可使用通用名、IUPAC、IUBMB或CAS推荐命名法来给出。当存在一个或多个立体化学特征时，可采用立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则以指明立体化学优先权、E/Z规格(specification)等。如果通过使用命名惯例来系统性简化化合物结构，或通过市售软件例如CHEMDRAW™(Cambridgesoft Corporation,U.S.A.)给出了命名，则本领域的技术人员可以容易地确定化合物的结构。

[0072] 如在本说明书和所附权利要求中使用，除非上下文另外清楚地指明，否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。因此，例如，涉及“一个官能团”、“一种烷基”或“一个残基”包括两个或更多个这类官能团、烷基或残基等的混合物。

[0073] 本文可将范围表达为从“约”一个具体的值，和/或至“约”另一个具体的值。当表达这类范围时，另一个方面包括从一个具体的值和/或至另一个具体的值。类似地，当通过使用前述的“约”将值表达为近似值时，应理解该具体的值就形成了另一个方面。应进一步理解，每个范围的端点显著地与另一个端点相关，且不依赖于另一个端点。还应理解，有许多本文公开的值，并且除了该值自身之外每个值也在本文中公开为“约”该具体值。例如，如果公开了值“10”，那么也公开了“约10”。也应理解，还公开了在两个具体单元之间的每个单元。例如，如果公开了10和15，那么也公开了11、12、13和14。

[0074] 在说明书和最后的权利要求书中涉及的在组合物中具体的元素或成分的重量份表示在重量份表达的该组合物或物品中的该元素或成分和任何其它元素或成分之间的重量关系。因此，在含有2重量份的成分X和5重量份的成分Y的化合物中，X和Y以2:5的重量比存在，且无论在化合物中是否含有另外的组分它们都以这种比例存在。

[0075] 除非相反地明确陈述，否则成分的重量百分比(重量%)基于包含该成分的制剂或组合物的总重量。

[0076] 如本文使用，术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，且该描述包括所述事件或情况发生的实例以及不发生的实例。

[0077] 如本文使用，术语“肌萎缩标记-1”是指具有与肌萎缩相关的改变的表达模式的

mRNA的集合。mRNA包含在肌萎缩病理生理学期间诱导或遏抑的并且使用本文所述的方法鉴定的mRNA。为了清楚起见，肌萎缩标记-1包含图2中所述的诱导的和遏抑的mRNA。

[0078] 如本文使用，术语“肌萎缩标记-2”是指具有与肌萎缩相关的改变的表达模式的mRNA的集合。mRNA包含在肌萎缩病理生理学期间诱导或遏抑的并且使用本文所述的方法鉴定的mRNA。为了清楚起见，肌萎缩标记-2包含图3中所述的诱导的和遏抑的mRNA。

[0079] 如本文使用，术语“肌萎缩标记-3”是指具有与肌萎缩相关的改变的表达模式的mRNA的集合。mRNA包含在肌萎缩病理生理学期间诱导或遏抑的并且使用本文所述的方法鉴定的mRNA。为了清楚起见，肌萎缩标记-3包含实施例23中所述的诱导的和遏抑的mRNA。

[0080] 如本文使用，术语“肌萎缩标记-4”是指具有与肌萎缩相关的改变的表达模式的mRNA的集合。mRNA包含在肌萎缩病理生理学期间诱导或遏抑的并且使用本文所述的方法鉴定的mRNA。为了清楚起见，肌萎缩标记-4包含实施例24中所述的诱导的和遏抑的mRNA。

[0081] 如本文使用，术语“受试者”指施用的靶标，例如动物。因此，本文公开的方法的受试者可为脊椎动物，例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。或者，本文公开的方法的受试者可为人类、非人灵长类、马、猪、兔、犬、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠、鱼、鸟或啮齿动物。该术语不表示具体的年龄或性别。因此，意在涵盖成年和新生儿受试者及胎儿，无论雄性或雌性。在一方面，所述受试者为哺乳动物。患者指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人类和兽类受试者。在公开的方法的某些方面，在施用步骤之前已诊断受试者需要一个或多个肌肉病症的治疗。在公开的方法的某些方面，在施用步骤之前已诊断受试者需要促进肌肉健康。在公开的方法的某些方面，在施用步骤之前已诊断受试者需要促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0082] 如本文使用，术语“治疗”指对意在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或病症的患者的医学管理。该术语包括克己和自我完善目的，例如，此类用途包括但不限于公开的化合物在营养制品、药膳、能量棒、能量饮料、补充品(诸如多种维生素)中的施用。该术语包括积极治疗，即具体涉及改善疾病、病理状况或病症的治疗，并且也包括病因治疗，即具体涉及消除相关疾病、病理状况或病症的病因的治疗。此外，该术语包括姑息治疗，即设计用于缓解症状而不是治愈该疾病、病理状况或病症的治疗；预防性治疗，即涉及最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症发展的治疗；和支持性治疗，即涉及改善相关疾病、病理状况或病症的用于补充另一个特定治疗的治疗。在不同方面，该术语涵盖了包括哺乳动物(例如人类)的受试者的任何治疗，且包括：(i)预防疾病在可被诱发该疾病但尚未诊断患有其的受试者中发生；(ii)抑制疾病，即阻止其发展；或(iii)缓解疾病，即使该疾病消退。在一方面，所述受试者为哺乳动物例如灵长类，而在另一方面，所述受试者为人类。术语“受试者”也包括驯养动物(例如猫、犬等)、家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊、鱼、鸟等)和实验动物(例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0083] 如本文使用的术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”指排除、阻止、避免、预防、停止或妨碍某事发生，特别是通过预先的行动。应理解，在本文使用减少、抑制或预防的情况下，除非另外具体地指明，否则也清楚地公开了另外两个词的使用。

[0084] 如本文使用，术语“诊断”意指已接受由技术人员(例如医师)进行的身体检查，并发现患有可诊断或通过本文公开的化合物、组合物或方法治疗的疾患。例如，“诊断患有肌萎缩病症”意指已接受由技术人员(例如医师)进行的身体检查，并发现患有可诊断或通过

可促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的化合物组合物治疗的疾患。作为另一个实例，“诊断需要促进肌肉健康”指已接受由技术人员(例如医师)进行的身体检查，并发现患有以肌萎缩为特征的疾患或其中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉将对受试者有益的其它疾病。这种诊断可涉及病症，例如如本文讨论的肌萎缩等。

[0085] 如本文使用，短语“鉴定需要治疗病症”等指基于治疗病症的需要来选择受试者。例如，受试者可基于技术人员的早期诊断被鉴定为有治疗病症(例如与肌萎缩相关的病症)的需要，此后接受该病症的治疗。预计在一方面，鉴定可由与作出诊断的人不同的人来实施。还预计在另一方面，施用可由随后实施施用的人实施。

[0086] 如本文使用，术语“施用(administering)”和“施用(administration)”指向受试者提供药物制剂的任何方法。这类方法是本领域技术人员熟知的，且包括但不限于，口服施用、经皮施用、通过吸入施用、鼻施用、局部施用、阴道内施用、眼睛施用、耳内施用、大脑内施用、直肠施用、舌下施用、口腔施用，和包括可注射的例如静脉内施用、动脉内施用、肌内施用和皮下施用的胃肠外施用。施用可为连续的或间歇的。在不同方面，可在治疗上施用制剂；即施用以治疗存在的疾病或疾患。在另外的不同方面，可将制剂预防性施用；即施用用于预防疾病或疾患。

[0087] 如本文使用的术语“接触”指使公开的化合物和细胞、靶受体或其它生物实体以化合物可影响靶标(例如受体、转录因子、细胞等)的活性的方式直接(即通过与靶自身相互作用)或间接(即通过与靶标的活性所依赖的另一个分子、辅助因子、因子或蛋白相互作用)而结合在一起。

[0088] 如本文使用，术语“有效量(effective amount)”和“有效的量(amount effective)”指足以获得所需结果或对不期望的疾患有作用的量。例如，“治疗有效量”指足以获得所需治疗结果或对不期望的症状有作用，但通常不足以引起不良副作用的量。用于任何具体患者的特定的治疗有效剂量水平将取决于多种因素，其包括所治疗的病症和该病症的严重性；所用的特定组合物；患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食；施用时间；施用途径；使用的特定化合物的排泄速率；治疗持续时间；与所用的特定化合物和在医学领域中熟知的相似因素组合或巧合使用的药物。例如，在本领域技术范围之内众所周知，在低于需要获得所需的治疗作用的水平下开始化合物给药并逐渐增加剂量直至获得所需的作用。如果需要，为了施用的目的可将有效日剂量分成多剂量。因此，单剂量组合物可含有这类量或其约数以构成日剂量。如果发生任何禁忌症，可由个别医师调节剂量。剂量可以改变，并且可以以每日一次或多次剂量施用，持续一天或若干天。可以在给定种类药品的适当剂量的文献中找到指导。在另外的不同方面，可将制剂以“预防性有效量”施用；即有效用于预防疾病或疾患的量。

[0089] 如本文使用，“EC_{50}”意指生物过程或过程的组成部分50%增强或活化所需要的物质(例如化合物或药物)的浓度或剂量，所述物质包括蛋白、亚基、细胞器、核糖核蛋白等。如本文在其它地方另外定义，EC_{50}也指在体内50%增强或活化所需要的物质的浓度或剂量。或者，EC_{50}可指引起在基线和最大响应之间一半的响应的化合物的浓度或剂量。该响应可在体外或体内系统中进行测量，因为该系统是方便的并适用于感兴趣的生物响应。例如，该响应可使用培养的肌细胞或在具有分离的肌纤维的离体器官培养系统中在体外进行测量。或者，

该响应可使用合适的研究模型(例如啮齿动物,包括小鼠和大鼠)在体内进行测量。小鼠和大鼠可为具有感兴趣的表型特性(例如肥胖或糖尿病)的近交系。适当地,该响应可在转基因或基因敲除小鼠或大鼠中进行测量,其中已将一个或多个基因引入或敲除以适当复制疾病过程。

[0090] 如本文使用的"IC_{50}"意指生物过程或过程的组成部分50%抑制或减少(diminuation)所需要的物质(例如化合物或药物),包括蛋白、亚基、细胞器、核糖核蛋白等的浓度或剂量。如本文在其它地方另外定义,IC_{50}也指在体内50%抑制或减少所需要的物质的浓度或剂量。或者,IC_{50}也指物质的一半最大(50%)抑制浓度(IC)或抑制剂量。响应可在体外或体内系统中进行测量,因为该系统是方便的并适用于感兴趣的生物响应。例如,响应可使用培养的肌细胞或在具有分离的肌纤维的离体器官培养系统中在体外进行测量。或者,响应可使用合适的研究模型例如啮齿动物,包括小鼠和大鼠在体内进行测量。小鼠和大鼠可为具有感兴趣的表型特性(例如肥胖或糖尿病)的近交系。适当地,响应可在其中已将基因引入或敲除以适当复制疾病过程的转基因或基因敲除小鼠或大鼠中进行测量。

[0091] 术语"药学上可接受的"描述不是生物上或另外不希望的材料,即不以有害方式引起不可接受水平的不希望的生物作用或相互作用。

[0092] 如本文使用的术语"衍生物"指具有衍生自母体化合物(例如本文公开的化合物)结构的化合物,且其结构十分类似于本文公开的那些,并且基于该相似性,本领域的技术人员期望其显示与要求的化合物相同或类似的活性和效用,或作为前体诱导与要求的化合物相同或类似的活性和效用。示例性的衍生物包括盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐和母体化合物的N-氧化物。

[0093] 如本文使用,术语"药学上可接受的载体"指无菌水性或非水性溶液、分散剂、混悬剂或乳剂,以及在即将使用前重构为无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯(例如油酸乙酯)。例如可以通过使用包衣材料(例如卵磷脂),通过在分散的情况下维持所需的粒度,并通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。这些组合物也可含有助剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过包含不同抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)来确保预防微生物作用。也可能需要包括等渗剂例如糖、氯化钠等。可注射的药物形式的延长吸收可由包含延缓吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶引起。通过在生物可降解聚合物,例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯、聚(原酸酯)、聚(酸酐)中形成药物的微囊基质来制备可注射的贮库形式(depot form)。根据药物与聚合物之比和所用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。还通过将药物放入与身体组织相容的脂质体或微乳中来制备贮库可注射制剂。可将可注射制剂例如通过截留细菌的过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物(在即将使用前可溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中)形式的杀菌剂进行灭菌。合适的惰性载体可包括糖例如乳糖。期望的是,至少95重量%活性组分的颗粒具有0.01至10微米范围的有效粒度。

[0094] 如在说明书和最后的权利要求书中使用的化学种类的残基指在具体的反应方案中所生成的化学种类的产物或随后的制剂或化学产物的部分,无论该部分是否从化学种类得到。因此,在聚酯中的乙二醇残基指在聚酯中的一个或多个$-OCH_2CH_2O-$单元,无论是否将

乙二醇用于制备聚酯。类似地，在聚酯中的癸二酸残基指在聚酯中的一个或多个-CO(CH_2)$_8$CO-部分，无论该残基是否通过将癸二酸或其酯反应得到聚酯而得到。

[0095] 如本文使用，术语“取代的”预计包括有机化合物的所有可允许的取代基。在宽的方面，可允许的取代基包括有机化合物的非环和环的、支链和无支链的、碳环和杂环的，以及芳族和非芳族的取代基。示例性的取代基包括(例如)下文描述的那些。对于合适的有机化合物可允许的取代基可为一个或多个且相同或不同。为了本公开的目的，杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文所述有机化合物的任何可允许的取代基。本公开无意以任何方式受限于有机化合物的可允许的取代基。而且，术语“取代”或“取代的”包括的隐含条件为这类取代基与经取代的原子和取代基允许的化合价一致，并且该取代基产生了稳定的化合物，例如不自发地经历转换(例如通过重排、环化、消除等)的化合物。预计在某些方面，除非相反地清楚地指明，否则个别取代基可进一步经任选取代(即进一步经取代或未经取代)。

[0096] 在定义不同术语中，在本文中将“A^1”、“A^2”、“A^3”和“A^4”用作通用符号以表示不同特定的取代基。这些符号可为任何取代基，不限于本文公开的那些，且当在一个实例中将它们定义为某些取代基时，在另一个实例中可将它们定义为某些其它的取代基。

[0097] 如本文使用的术语“烷基”为1至24个碳原子的支链或非支链饱和烃基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基可为环状的或非环状的。烷基可为支链的或无支链的。烷基也可为经取代的或未经取代的。例如，烷基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基(sulfo-oxo)或巯基。“低级烷基”为含有一至六个(例如一至四个)碳原子的烷基。

[0098] 整个说明书的“烷基”通常用于指未经取代的烷基和经取代的烷基二者；但是，也将经取代的烷基通过鉴定烷基上特定的取代基在本文中具体地指出。例如，术语“卤代的烷基(halogenated alkyl)”或“卤烷基(haloalkyl)”具体指经一个或多个卤化物(例如氟、氯、溴或碘)取代的烷基。术语“烷氧基烷基”具体指经如下文所述的一个或多个烷氧基取代的烷基。术语“烷氨基”具体指经如下文所述的一个或多个氨基等取代的烷基。当将“烷基”用于一个实例，而将特定术语例如“烷基醇”用于另一个时，并不意指术语“烷基”不能同样指特定的术语例如“烷基醇”等。

[0099] 也将本实践用于本文所述的其它基团。即，当术语例如“环烷基“指未经取代或经取代的环烷基部分二者时，可将经取代的部分在本文中另外明确地鉴定；例如，可将具体经取代的环烷基称为例如“烷基环烷基”。类似地，可将经取代的烷氧基明确地称为例如“卤代烷氧基”，具体经取代的烯基可为例如“烯醇”等。此外，使用通用术语例如“环烷基”和特定的术语例如“烷基环烷基”的实践不意指通用术语不能同样包括特定的术语。

[0100] 如本文使用的术语“环烷基”为由至少三个碳原子组成的非芳族基于碳的环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。术语“杂环烷基”为如上文定义的一种环烷基，且包含在术语“环烷基”的含义之内，其中环的碳原子的至少一个被杂原子(例如但不限于，氮、氧、硫或磷)取代。环烷基和杂环烷基可为经取代的或未经取代的。环烷基和杂环烷基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的

烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。

[0101] 如本文使用的术语“聚亚烷基”为具有彼此连接的两个或更多个CH_2基团。聚亚烷基可通过式—$(CH_2)_a$—表示，其中“a”为2至500的整数。

[0102] 如本文使用的术语“烷氧基(alkoxy)”和“烷氧基(alkoxyl)”指通过醚键键合的烷基或环烷基；即，可将“烷氧基”定义为—OA^1，其中A^1为如上文定义的烷基或环烷基。“烷氧基”也包括如所描述的烷氧基的聚合物；即，烷氧基可为聚醚例如—OA^1—OA^2或—OA^1—$(OA^2)_a$—OA^3，其中“a”为1至200的整数且A^1、A^2和A^3为烷基和/或环烷基。

[0103] 如本文使用的术语“烯基”为具有包含至少一个碳-碳双键的结构式的2至24个碳原子的烃基。不对称结构例如$(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$意在包括E和Z异构体二者。可在其中存在不对称烯烃的本文结构式中对其进行推测，或可通过键符号C=C清楚地指明。烯基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。

[0104] 如本文使用的术语“环烯基”为由至少三个碳原子组成并包含至少一个碳-碳双键，即C=C的非芳族的基于碳的环。环烯基的实例包括但不限于，环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烯基(norbornenyl)等。术语“杂环烯基”为如上文定义的一种环烯基，且包含在术语“环烯基”的含义之内，其中环的至少一个碳原子被杂原子(例如但不限于，氮、氧、硫或磷)取代。环烯基和杂环烯基可为经取代的或未经取代的。环烯基和杂环烯基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。

[0105] 如本文使用的术语“炔基”为具有包含至少一个碳-碳三键的结构式的2至24个碳原子的烃基。炔基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。

[0106] 如本文使用的术语“环炔基”为由至少七个碳原子组成且包含至少一个碳-碳三键的非芳族基于碳的环。环炔基的实例包括但不限于，环庚炔基、环辛炔基(cyclooctynyl)、环壬炔基(cyclononynyl)等。术语“杂环炔基”为如上文定义的一种环烯基，且包含在术语“环炔基”的含义之内，其中环的至少一个碳原子被杂原子(例如但不限于，氮、氧、硫或磷)取代。环炔基和杂环炔基可为经取代的或未经取代的。环炔基和杂环炔基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。

[0107] 如本文使用的术语“芳基”为包含任何基于碳的芳族基团的基团，包括但不限于，苯、萘、苯基、联苯基、苯氧基苯等。术语“芳基”也包括“杂芳基”，其被定义为含有芳族基团(在该芳族基团的环内并入至少一个杂原子)的基团。杂原子的实例包括但不限于，氮、氧、硫和磷。同样，术语“非杂芳基”(其也包含在术语“芳基”中)定义了含有芳族基团、不含杂原子的基团。芳基也可为经取代的或未经取代的。芳基可被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、

醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫代-氧基或巯基。术语“联芳基”为特定类型的芳基并包含在“芳基”的定义中。联芳基指经稠环结构结合在一起(如在萘中),或经一个或多个碳-碳键连接在一起(如在联苯中)的两个芳基。

[0108] 将如本文使用的术语“醛”通过式—C(O)H表示。整个说明书的“C(O)”为羰基即C=O的简写。

[0109] 如本文使用的术语“胺”或“氨基”通过式—NA^1A^2表示,其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0110] 如本文使用的术语“烷氨基”通过式—NH(-烷基)表示,其中烷基为本文所述的烷基。代表性的实例包括但不限于,甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊氨基、异戊氨基、(叔戊基)氨基、己氨基等。

[0111] 如本文使用的术语“二烷氨基”通过式—$N(-烷基)_2$表示,其中烷基为本文所述的烷基。代表性的实例包括但不限于,二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二异丁氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊氨基、二异戊氨基、二(叔戊基)氨基、二己氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-甲基-N-丙氨基、N-乙基-N-丙氨基等。

[0112] 如本文使用的术语“羧酸”通过式—C(O)OH表示。

[0113] 如本文使用的术语“酯”通过式—$OC(O)A^1$或—$C(O)OA^1$表示,其中A^1可为如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。将如本文使用的术语“聚酯”通过式—$(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a$—或—$(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a$—表示,其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基且“a”为1至500的整数。将“聚酯”作为术语用于描述通过在具有至少两个羧酸基团的化合物和具有至少两个羟基的化合物之间的反应产生的基团。

[0114] 如本文使用的术语“醚”通过式A^1OA^2表示,其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。将如本文使用的术语“聚醚”通过—$(A^1O-A^2O)_a$—表示,其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基且“a”为1至500的整数。聚醚的实例包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和聚环氧丁烷。

[0115] 如本文使用的术语“卤化物”指卤素氟、氯、溴和碘。

[0116] 如本文使用的术语“杂环”指其中环成员的至少一个不是碳的单环和多环的芳族或非芳族的环系统。杂环包括氮杂环丁烷、二噁烷、呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、吗啉、噁唑、包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑的噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢呋喃、四氢吡喃、包括1,2,4,5-四嗪的四嗪、包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑的四唑、包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑的噻二唑、噻唑、噻吩、包括1,3,5-三嗪和1,2,4-三嗪的三嗪、包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑的三唑等。

[0117] 如本文使用的术语“羟基”通过式—OH表示。

[0118] 如本文使用的术语“酮”通过式$A^1C(O)A^2$表示,其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0119] 如本文使用的术语“叠氮化物”通过式—N_3表示。

[0120] 如本文使用的术语“硝基”通过式—NO_2表示。

[0121] 如本文使用的术语“腈”通过式—CN表示。

[0122] 如本文使用的术语“甲硅烷基”通过式—$SiA^1A^2A^3$表示，其中A^1、A^2和A^3可独立地是氢或如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0123] 如本文使用的术语“硫代-氧基”通过式—$S(O)A^1$、—$S(O)_2A^1$、—$OS(O)_2A^1$或—$OS(O)_2OA^1$表示，其中A^1可为如本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。整个本说明书的“S(O)”为S=O的简写。将术语“磺酰基”在本文中用于指通过式—$S(O)_2A^1$表示的硫代-氧基，其中A^1可为如本文所述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。将如本文使用的术语“砜”通过式$A^1S(O)_2A^2$表示，其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。将如本文使用的术语“亚砜”通过式$A^1S(O)A^2$表示，其中A^1和A^2可独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0124] 如本文使用的术语“巯基”通过式—SH表示。

[0125] 如本文使用的“R^1”、“R^2”、“R^3”、“R^n”，其中n为整数，可独立具有上文所列基团的一个或多个。例如，如果R^1为直链烷基，那么烷基的氢原子之一可任选地经羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。根据选择的基团，可将第一基团并入第二基团内，或者，可将第一基团侧链并入(即连接)至第二基团。例如，短语“包含氨基的烷基”，可将氨基并入烷基主链内。或者，可将氨基连接至烷基的主链。所选基团的性质将会决定第一基团是嵌入还是连接至第二基团。

[0126] 如本文所述，本发明的化合物可含有“任选取代的”部分。通常，术语“取代的”，无论术语“任选地”是否在其之前，都意指将指明部分的一个或多个氢被合适的取代基取代。除非另外指明，否则“任选取代的”基团可在基团的每个可取代的位置具有合适的取代基，且当在任何给定结构中超过一个位置可经选自特定基团的超过一个取代基取代时，所述取代基在每个位置可相同或不同。由本发明预想的取代基的组合优选为导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。也预计在某些方面，除非相反地清楚地指明，个别取代基可进一步任选经取代(即进一步经取代或未经取代)。

[0127] 如本文使用的术语“稳定的”指当为了本文公开目的的一个或多个而使化合物接受顾及它们的生产、检测和在某些方面它们的回收、纯化、以及使用的条件时，其基本上不改变。

[0128] 在“任选取代的”基团的可取代的碳原子上合适的单价取代基独立地是卤素；-$(CH_2)_{0-4}R^o$；-$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-$O(CH_2)_{0-4}R^o$、-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^o$；可被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}Ph$；可被R^o取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；可被$R^o$取代的-CH=CHPh；可被$R^o$取代的-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)C(S)NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；-$C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；-$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^-$，$SC(S)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；-$C(S)NR^o_2$；-$C(S)SR^o$；-$SC(S)SR^o$、-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；-$C(O)N(OR^o)R^o$；-$C(O)C(O)R^o$；-$C(O)CH_2C(O)R^o$；-$C(NOR^o)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；-$S(O)_2NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；-$N(R^o)S(O)_2R^o$；-$N(OR^o)R^o$；-$C(NH)NR^o_2$；-$P(O)_2R^o$；-$P(O)R^o_2$；-$OP(O)R^o_2$；-$OP(O)(OR^o)_2$；$SiR^o_3$；-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)O-$N(R^o)_2$；或-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)C(O)O-$N(R^o)_2$，其中

每个R°可为如下文所定义的经取代的且独立地是氢、C_{1-6}脂族、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$、-CH_2-(5-6元杂芳环)、或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环，或者，尽管定义如上，但两个独立存在的R°连同其插入的原子一起形成具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的3-12-元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或二环，其可如下文定义被取代。

[0129] 在R°(或通过两个独立存在的R°连同其插入的原子一起形成的环)上合适的单价取代基独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$；-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-$N_3$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、-$(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、-$(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、-$NO_2$、-$SiR^{\bullet}_3$、-$OSiR^{\bullet}_3$、-$C(O)SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$直链或支链亚烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或-$SSR^{\bullet}$，其中每个$R^{\bullet}$是未经取代的或在“卤代”在其之前的情况下仅经一个或多个卤素取代，且独立地选自C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。在R°的饱和碳原子上合适的二价取代基包括=O和=S。

[0130] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上合适的二价取代基包括下列：=O、=S、=NNR^*_2、=NNHC(O)R^*、=NNHC(O)OR^*、=$NNHS(O)_2R^*$、=NR^*、=NOR^*、-$O(C(R^*_2))_{2-3}O$-或-$S(C(R^*_2))_{2-3}S$-，其中每个独立存在的R^*选自氢、可如下文定义被取代的C_{1-6}脂族或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的未经取代的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。与“任选取代的”基团的邻位可取代的碳连接的合适的二价取代基包括：-$O(CR^*_2)_{2-3}O$-，其中每个独立存在的R*选自氢、可如下文定义被取代的C_{1-6}脂族或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的未经取代的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0131] 在R^*的脂族基上的合适的取代基包括卤素、$R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$、或-NO_2，其中每个$R^{\bullet}$是未经取代的或在“卤代”在其之前的情况下仅经一个或多个卤素取代，且独立地是C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0132] 在“任选取代的”基团的可取代的氮上的合适的取代基包括$-R^{\dagger}$、

[0133] $-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、

[0134] $-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$、或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；

其中每个$R^{\dagger}$独立地是氢、可如下文所述被取代的C_{1-6}脂族、未经取代的-OPh或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环，或尽管定义如上，但两个独立存在的$R^{\dagger}$连同其插入的原子一起形成具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的未经取代的3-12-元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或二环。

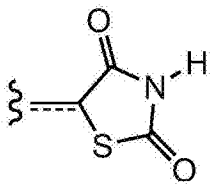
[0135] 在$R^{\dagger}$的脂族基上的合适的取代基独立地是卤素、-$R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、-$OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^{\bullet}$、-NH_2、-$NHR^{\bullet}$、-$NR^{\bullet}_2$、或-NO_2，其中每个$R^{\bullet}$未经取代的或在“卤代”在其之前的情况下为仅经一个或多个卤素取代，且独立地是C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0136] 术语“离去基团”指带有成键电子、可被取代为稳态(stable species)的、具有拉电子能力的原子(或原子团)。合适的离去基团的实例包括卤化物和磺酸酯,包括但不限于,三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。

[0137] 术语“可水解的基团”和“可水解的部分”指例如在碱性或酸性条件下能够经受水解的官能团。可水解的残基的实例包括不限于酰卤、活化的羧酸和本领域已知的不同保护基团(参见,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis,”T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,1999)。

[0138] 术语“有机残基”定义了含有碳的残基,即包含至少一个碳原子的残基,且包括但不限于在上文定义的含有碳的基团、残基或原子团。有机残基可含有不同杂原子,或通过杂原子(包括氧、氮、硫、磷等)与另一个分子键合。有机残基的实例包括但不限于烷基或取代的烷基、烷氧基或经取代的烷氧基、单或二取代氨基、酰胺基团等。有机残基可优选地包含1至18个碳原子、1至15个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。在另一方面,有机残基可包含2至18个碳原子、2至15个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至4个碳原子或2至4个碳原子。

[0139] 术语“残基”的极接近的同义词为如本说明书和最后的权利要求书使用的术语“原子团”,其指本文所述分子的片段、基团或亚结构,而无论该分子如何被制备。例如,在具体化合物中的2,4-噻吩烷二酮原子团具有以下结构:

[0140] 

[0141] 无论是否将噻吩烷二酮用于制备化合物。在某些实施方案中,可将原子团(例如烷基)通过已键合至其上一个或多个“取代基原子团”进一步修饰(即取代的烷基)。在给定的原子团中的原子的数目对发明不重要,除非本文其它地方相反地指明。

[0142] 如本文定义和使用的术语“有机原子团”含有一个或多个碳原子。有机原子团可具有例如1-26个碳原子、1-18个碳原子、1-12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-4个碳原子。在另一方面,有机原子团可具有2-26个碳原子、2-18个碳原子、2-12个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机原子团常具有与有机原子团的至少某些碳原子结合的氢。不包含无机原子的有机原子团的一个实例为5,6,7,8-四氢-2-萘基原子团。在某些实施方案中,有机原子团可含有结合在其上或在其中的1-10个无机杂原子,包括卤素、氧、硫、氮、磷等。有机原子团的实例包括但不限于烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧酰胺、取代的烷基羧酰胺、二烷基羧酰胺、取代的二烷基羧酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、杂环或取代杂环原子团,其中该术语在本文其它地方定义。包含杂原子的有机原子团的几个非限制性实例包括烷氧基原子团、三氟甲氧基原子团、乙酰氧基原子团、二甲氨基原子团等。

[0143] 如本文定义和使用的术语“无机原子团”不含有碳原子并因此仅包含不是碳的原子。无机原子团包含选自氢、氮、氧、硅、磷、硫、硒的原子的键合的组合,和例如氟、氯、溴和碘的卤素,其可单独存在或以其化学稳定的组合键合在一起。无机原子团具有10个或更少,

或优选一至六个或一至四个如上文列出的键合在一起的无机原子。无机原子团的实例包括但不限于氨基、羟基、卤素、硝基、巯基、硫酸根、磷酸根，以及类似的通常已知的无机原子团。无机原子团并没有键合周期表的金属元素(例如碱金属、碱土金属、过渡金属、镧系金属、锕系金属)在其中，尽管这类金属离子有时可充当药学上可接受的阳离子用于阴离子无机原子团例如硫酸根、磷酸根等阴离子无机原子团。无机原子团并不包含类金属元素例如硼、铝、镓、锗、砷、锡、铅或碲或惰性气体元素，除非本文在其它地方另外具体地指明。

[0144] 本文所述的化合物可含有一个或多个双键，并因此有可能产生顺/反(E/Z)异构体，以及其它构象异构体。除非相反地陈述，否则本发明包括所有这类可能的异构体，以及这类异构体的混合物。

[0145] 除非相反地陈述，否则具有仅显示为实线而不显示为楔形线或虚线的化学键的式预计了每种可能的异构体，例如每种对映异构体和非对映异构体，以及异构体的混合物，例如外消旋的或部分消旋的(scalemic)混合物。本文所述的化合物可含有一个或多个不对称中心，并因此有可能产生非对映异构体和旋光异构体。除非相反地陈述，否则本发明包括所有这类可能的非对映异构体以及它们的外消旋的混合物、其基本上纯的拆分的对映异构体、所有可能的几何异构体，和其药学上可接受的盐。也包括立体异构体的混合物，以及分离的特定的立体异构体。在用于制备这类化合物的合成操作期间，或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化操作中，这类操作的产物可为立体异构体的混合物。

[0146] 许多有机化合物以旋光活性形式存在，具有使平面偏振光的平面旋转的能力。在描述旋光活性化合物时，前缀D和L或R和S用于表示分子在其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指明化合物平面偏振光旋转的符号，(-)或意指所述化合物是左旋的。前缀有(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构，称作立体异构体的这些化合物是相同的，除了它们是彼此不可重叠的镜像之外。特定的立体异构体也可被称为对映异构体，且这类异构体的混合物常被称为对映异构体混合物。对映异构体50:50的混合物被称为外消旋混合物。本文所述的许多化合物可具有一个或多个手性中心，并因此可以以不同的对映异构体形式存在。如果需要，可将手性碳用星号(*)指明。当将手性碳的键在公开的式中描述为直线时，应理解手性碳的(R)和(S)构型二者，和因此的两种对映异构体及其混合物均包括在该式之内。如本领域所用，当需要指明手性碳的绝对构型时，可将与手性碳键合的键之一描述为楔形(与平面上方的原子键合的键)，而将另一个描述为一系列或楔形的短平行线(与平面下方的原子键合的键)。可将Cahn-Inglod-Prelog系统用于指定手性碳的(R)或(S)构型。

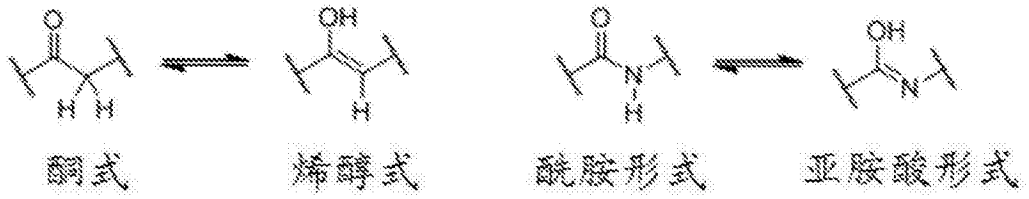
[0147] 本文所述的化合物包含了其天然同位素丰度和非天然丰度二者的原子。公开的化合物可为与描述的那些相同的同位素标记或同位素取代的化合物，但事实是一个或多个原子可被具有与自然界通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代。可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟或氯的同位素，例如分别为^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。化合物进一步包含其前药，并且所述化合物或所述前药(其含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素)的药学上可接受的盐也在本发明范围内。将本发明的某些同位素标记的化合物，例如放射性同位素(例如^{3}H和^{14}C)并入的那些，用于药物和/或底物组织的分布测定。氚化的(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素由于其易于制备和检测而为特别优选的。而且，经较重的同位素如氘(即^{2}H)取代可以提供由更大的代谢稳

定性所带来的某些治疗优势，例如因为延长体内半衰期或减少剂量需要，而因此在某些情况下可以被优选。通常可将本发明的同位素标记的化合物及其前药通过进行下面的操作，通过用易于得到的同位素标记试剂取代非同位素标记试剂来制备。

[0148] 本发明所述的化合物可以作为溶剂合物存在。在某些情况下，用于制备溶剂合物的溶剂为水溶液，且因此常将该溶剂合物称为水合物。所述化合物可以作为水合物存在，其可通过例如从溶剂或水溶液中结晶得到。在这一点上，一个、两个、三个或任何任意数目的溶剂合物或水分子可与根据本发明的化合物结合以形成溶剂合物和水合物。除非相反地陈述，否则本发明包括所有这类可能的溶剂合物。

[0149] 术语“共晶”意指通过非共价相互作用使其稳定性的两个或更多个分子的物理相关。该分子复合物的一个或多个成分提供了晶格中的稳定骨架。在某些情况下，将客分子作为脱水物或溶剂合物并入晶格，参见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases.Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?”Almarasson,O.等人,The Royal Society of Chemistry,1889-1896,2004。共晶的实例包括对甲苯磺酸和苯磺酸。

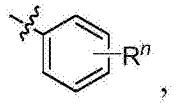
[0150] 也应理解本文所述的某些化合物可以以互变异构体的平衡状态存在。例如，具有α-氢的酮可以以酮式和烯醇式的平衡状态存在。

[0151] 

[0152] 同样，具有N-氢的酰胺可以以酰胺形式和亚胺酸形式的平衡状态存在。除非相反地陈述，否则本发明包括所有这类可能的互变异构体。

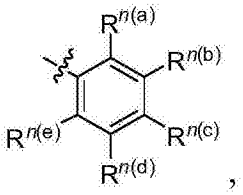
[0153] 已知化学物质形成了以不同次序状态存在的固体，将其称为多晶型物或修饰。多晶型物质的不同修饰可在它们的物理性质方法有很大的不同。根据本发明的化合物可以以不同的多晶型物存在，这对于相对稳定的具体的修饰来说是可能的。除非相反地陈述，否则本发明包括所有这类可能的多晶型物。

[0154] 在某些方面，化合物的结构可通过下式来表示：

[0155] 

，

[0156] 其可理解为等同于下式：

[0157] 

，

[0158] 其中n通常为整数。即，R^n可被理解为表示五个独立的取代基，$R^{n(a)}$、$R^{n(b)}$、$R^{n(c)}$、$R^{n(d)}$、$R^{n(e)}$。“独立的取代基”意指每个R取代基可被独立定义。例如，如果在一个实例中$R^{n(a)}$为卤素，那么在该实例中$R^{n(b)}$不一定为卤素。

[0159] 本文公开的某些材料、化合物、组合物和成分可为市售或易于使用本领域技术人员通常已知的技术合成的。例如用于制备公开的化合物和组合物的原料和试剂可从供应商例如Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,Wis.)、Acros Organics(Morris Plains,N.J.)、Fisher Scientific(Pittsburgh,Pa.)或Sigma(St.Louis,Mo.)购买,或通过本领域技术人员已知的方法按下列参考文献列出的操作来制备,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和Supplementals(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,第4版);和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0160] 除非另外清楚地陈述,否则绝无意将本文列出的任何方法理解为需要将它的步骤以特定的次序来实施。因此,在方法的权利要求实际上未叙及随后其步骤的次序或在权利要求书或说明书中未另外具体地陈述将步骤限定于特定的次序的情况下,在任何方面都绝无意推测次序。这适用于以解释为基础的任何可能的不表达,其包括:关于步骤的排列或操作方案的逻辑问题;源自语法结构或标点的明显含义;以及在说明书中所述实施方案的编号或类型。

[0161] 公开的是用于制备本发明组合物的成分及在本文公开的方法内使用的组合物自身。本文公开了这些和其它的材料,且应理解,当虽然这些化合物的每个不同的个体和共同的组合和排列的特定参考文献不能清楚地公开,但公开了这些材料的组合、亚组、相互作用、基团等时,会对每个进行具体地预计并在本文中描述。例如,如果公开和讨论了具体的化合物,并讨论了对包括化合物的许多分子可作出许多修饰,除非相反地具体地指明,否则具体预计的是化合物的每一种组合和排列以及可能的修饰。因此,如果公开了分子A、B和C型,以及公开了分子D、E和F型以及组合分子A-D的实例,那么即使每个未被单独叙及,每个也会被单独和共同预计含义的组合,应考虑将A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F公开。同样,也公开了这些的任何亚组或组合。因此,例如应考虑将A-E、B-F和C-E的亚组公开。该观点适用于该申请的所有方面,包括但不限于在制备和使用本发明组合物的方法中的步骤。因此,如果有可实施的多种另外的步骤,应理解,可将每个这些另外的步骤与本发明方法的任何具体实施方案或实施方案的组合一起实施。

[0162] 应理解本文公开的组合物具有某些功能。本文公开的是某些结构对实施公开的功能的要求,且应理解,有多种可实施相同功能的结构,该结构与公开的结构有关,且这些结构将通常会获得相同的结果。

[0163] B.化合物

[0164] 在一个方面,本发明涉及用于通过向需要其的受试者提供有效量的化合物(选自本文所述的化合物)或其类似物来抑制肌萎缩的方法的化合物,以及包含用于本方法的化合物的药物组合物。在另一方面,本发明涉及使用肌萎缩标记-1、肌萎缩标记-2、或这两种肌萎缩标记鉴定的化合物。在另一方面,本发明涉及用于调节肌肉健康、抑制肌萎缩的方法、增加胰岛素/IGF-1信号转导的方法、减少体脂肪的方法、降低血糖的方法、降低血液甘油三酯的方法、降低血液胆固醇的方法、减少肥胖的方法、减少脂肪肝疾病的方法和减少糖尿病的方法的化合物、以及包含用于本方法的化合物的药物组合物。

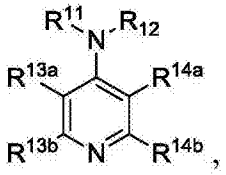
[0165] 在一方面，将本发明的化合物用于治疗肌肉病症。在另一方面，肌肉病症可为营养不良继发的骨骼肌萎缩、肌肉失用(自愿性或非自愿性卧床继发)、神经性疾病(包括多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、危重病性神经病、脊髓损伤或周围神经损伤)、整形外科损伤、拉伤(casting)以及肢体固定的其它术后的形式、慢性疾病(包括癌症、充血性心力衰竭、慢性肺病、慢性肾衰竭、慢性肝病、糖尿病、库欣综合征、生长激素缺乏症、IGF-I缺乏症、雄激素缺乏症、雌激素缺乏症和慢性感染例如HIV/AIDS或肺结核)、烧伤、败血病、需要机械通气的其它疾病、药物诱导的肌肉疾病(例如糖皮质激素诱导的肌病和他汀类药物诱导的肌病)、主要影响骨骼肌的遗传疾病(例如肌营养不良症和肌肉强直性营养不良)、影响骨骼肌的自身免疫疾病(例如多肌炎和皮肌炎)、空间飞行或年龄相关的少肌症。

[0166] 预计可任选将每个公开的衍生物进一步取代。还预计可任选将一个或多个衍生物从本发明中删除。应理解，可将公开的化合物通过公开的方法提供。也应理解，公开的化合物可用于公开的方法的使用。

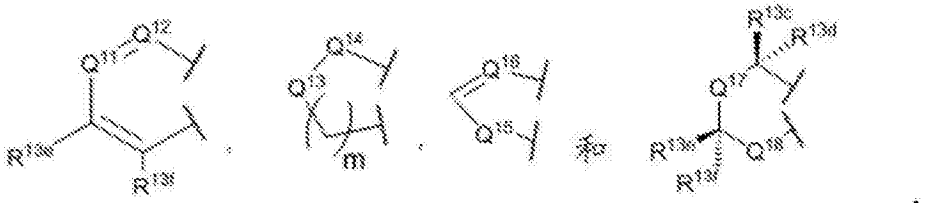
[0167] 1.他克林及类似物

[0168] 在一个方面，所述化合物可以是他克林类似物。

[0169] 在一个方面，所述他克林类似物具有由下式所示的结构：

[0170] 

[0171] 其中R^{13a}和R^{13b}一起包含选自以下的环：

[0172] 

[0173] 其中Q^{11}选自N和CR^{13c}；

[0174] 其中Q^{12}选自N和CR^{13d}；

[0175] 其中Q^{13}和Q^{14}独立地选自$CR^{13c}R^{13d}$、O、S和NR^{14c}；

[0176] 其中Q^{15}选自$CR^{13c}R^{13d}$、O、S和NR^{14c}；

[0177] 其中Q^{16}选自N和CR^{13c}；

[0178] 其中Q^{17}和Q^{18}独立地选自$CR^{13c}R^{13d}$、O、S和NR^{14c}；

[0179] 其中R^{11}和R^{12}独立地选自H和C1-C6烷基；

[0180] 其中R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0181] 其中每个R^{14c}独立地选自H和C1-C6烷基；

[0182] 其中R^{14a}和R^{14b}一起包含选自以下的环：

[0183] 

[0184] 其中Q^{19}、Q^{20}、Q^{21}、Q^{22}、Q^{23}、Q^{24}和Q^{25}中的每个独立地选自$CR^{17a}R^{17b}$、O、S和NR^{18}；

[0185] 其中R^{16a}和R^{16a}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0186] 其中R^{17a}和R^{17b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0187] 其中每个R^{18}独立地选自H和C1-C6烷基；

[0188] 其中每个R^{15}独立地选自H和C1-C6烷基；

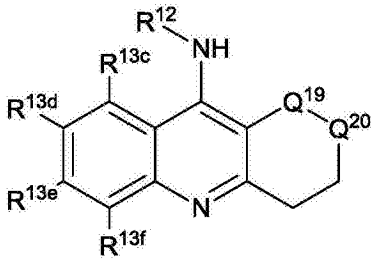
[0189] 其中每个n独立地选自0、1和2；

[0190] 其中m选自1和2；且

[0191] 其中p选自1、2和3；或

[0192] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0193] 在一个方面，化合物(A)具有由下式所示的结构：

[0194] 

[0195] 其中R^{12}选自H和C1-C6烷基；

[0196] 其中R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0197] 其中Q^{19}和Q^{20}独立地选自$CR^{17a}R^{17b}$、O、S和NR^{18}；

[0198] 其中R^{17a}和R^{17b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基、C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0199] 其中每个R^{18}独立地选自H和C1-C6烷基；且

[0200] 其中n选自0、1和2。

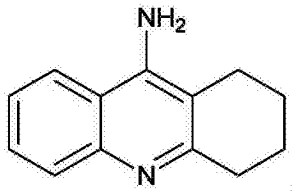
[0201] 在另一个方面，R^{12}是H；R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基和氨基；Q^{19}和Q^{20}独立地选自$CR^{17a}R^{17b}$、O、S和NR^{18}；其中R^{17a}和R^{17b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基和氨基；其中每个R^{18}独立地是H；且n选自0、1和2。

[0202] 在另一个方面，R^{12}是H；R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基和氨基；Q^{19}和Q^{20}独立地选自$CR^{17a}R^{17b}$；其中R^{17a}和R^{17b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基和氨基；且n是1。

[0203] 在另一个方面，R^{12}是H；R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基和羟基；Q^{19}和Q^{20}独立地选自$CR^{17a}R^{17b}$；其中R^{17a}和R^{17b}独立地是H；且n是1。

[0204] 在另一个方面，R^{12}是H；R^{12}是H；R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}和R^{13f}独立地选自H、C1-C6烷基和卤基；Q^{19}和Q^{20}独立地是$CR^{17a}R^{17b}$；其中R^{17a}和R^{17b}独立地是H；且其中n是1。

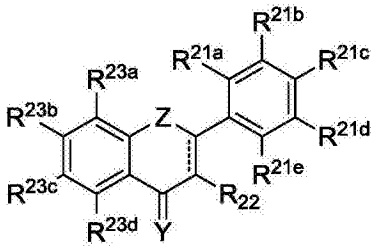
[0205] 在另一个方面，所述式是：]

[0206] 

[0207] 2.柚皮素及类似物

[0208] 在一个方面，所述化合物可以是柚皮素类似物。

[0209] 在一个方面，所述柚皮素类似物具有由下式所示的结构：

[0210] 

，

[0211] 其中每个-----表示选自单键或双键的共价键；

[0212] 其中R^{21a}、R^{21b}、R^{21c}、R^{21d}和R^{21e}独立地选自H、OH、O-葡糖基、卤基、氰基、氨基、硝基、亚硝基、$NHCOR^{15}$、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、酰基、苯基-C1-C6烷氧基、苄基-C1-C6烷氧基和C1-C6二烷氨基；

[0213] 其中R^{22}选自H、OH、O-葡糖基、卤基、氰基、氨基、硝基、亚硝基、$NHCOR^{15}$、C1-C6烷基、

C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、酰基苯基-C1-C6烷氧基、苄基-C1-C6烷氧基和C1-C6二烷氨基；

[0214] 其中R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}和R^{23d}独立地选自H、OH、O-葡糖基卤基、氰基、氨基、硝基、亚硝基、$NHCOR^{15}$、C1-C20烷基、C1-C20烯基、C1-C20炔基、C1-C20烯炔基、C1-C20烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、酰基、苯基-C1-C6烷氧基、苄基-C1-C6烷氧基和C1-C6二烷氨基；

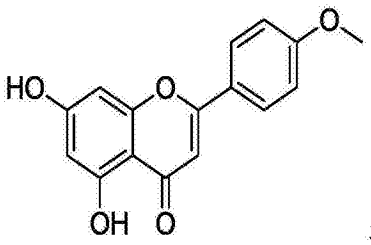
[0215] 其中R^{15}选自H和C1-C6烷基；

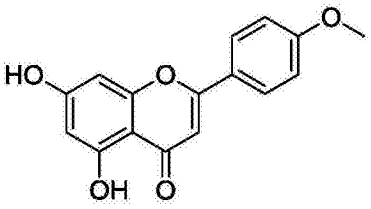
[0216] 其中Z选自O和S；且

[0217] 其中Y选自O和S；或

[0218] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐；

[0219] 其中所述化合物不具有以下结构：

[0220] 

或


。

[0221] 在一个方面，-----指示共价单键。在另一个方面，-----指示共价双键。

[0222] 在另一个方面，Z是O，且Y是O。

[0223] 在另一个方面，R^{21a}、R^{21b}、R^{21c}、R^{21d}和R^{21e}独立地选自H和OH；其中R^{22}选自H和OH；且其中R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{23d}和R^{23e}独立地选自H和OH。

[0224] 在另一个方面，R^{21a}、R^{21b}、R^{21c}、R^{21d}和R^{21e}独立地选自H、OH、O-葡糖基、卤基、氰基、氨基、硝基和亚硝基。

[0225] 在另一个方面，R^{22}是H。

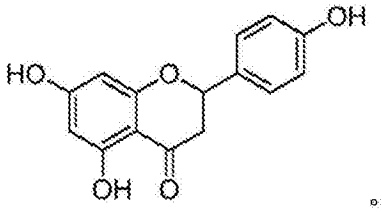
[0226] 在另一个方面，R^{21a}、R^{21b}、R^{21d}和R^{21e}是H且R^{21c}是OH。

[0227] 在另一个方面，R^{23a}和R^{23c}是H且R^{23b}和R^{23d}是OH。

[0228] 在另一个方面，R^{21a}、R^{21b}、R^{21d}和R^{21e}是H，R^{21c}是OH，R^{23a}和R^{23c}是H且R^{23b}和R^{23d}是OH。

[0229] 在另一个方面，R^{21a}、R^{21d}和R^{21e}是H，R^{21b}和R^{21c}是OH，R^{23a}和R^{23c}是H且R^{23b}和R^{23d}是OH。

[0230] 在另一个方面，所述化合物具有以下结构：

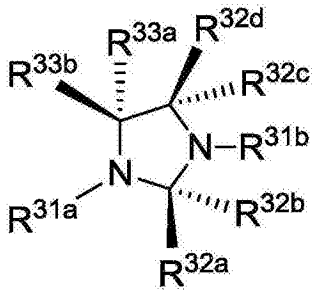
[0231] 

。

[0232] 3.尿囊素及类似物

[0233] 在一个方面，所述化合物可以是尿囊素类似物。

[0234] 在一个方面，所述尿囊素类似物具有由下式所示的结构：

[0235] 

，

[0236] 其中R^{31a}和R^{31b}独立地选自H、C1-C6烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0237] 其中R^{32a}和R^{32b}独立地选自H、C1-C6烷基、$OCl(OH)_4Al_2$、$OAl(OH)_2$、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基或合起来形成选自=O和=S的双键，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0238] 其中R^{32c}和R^{32d}独立地选自H、C1-C6烷基、$OCl(OH)_4Al_2$、$OAl(OH)_2$、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基或合起来形成选自=O和=S的双键，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0239] 其中R^{33a}和R^{33b}独立地选自H、$NR^{34a}CONR^{34b}R^{34c}$、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；且

[0240] 其中$R^{34a}R^{34b}$和R^{34c}独立地选自H、C1-C6烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；或

[0241] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0242] 在一个方面，R^{31a}和R^{31b}是H。

[0243] 在另一个方面，R^{32a}和R^{32b}合起来形成=O。

[0244] 在另一个方面，R^{32c}和R^{32d}合起来形成=O。

[0245] 在另一个方面，R^{32a}和R^{32b}合起来形成=O且R^{32c}和R^{32d}合起来形成=O。

[0246] 在另一个方面，R^{31a}是H，R^{31b}是H，R^{32a}和R^{32b}合起来形成=O且R^{32c}和R^{32d}合起来形成=

O。

[0247] 在另一个方面，R^{31a}是H，R^{31b}是H，R^{32a}和R^{32b}合起来形成=O，R^{32c}和R^{32d}合起来形成=O，且R^{33a}和R^{33b}中的一个是$NR^{34a}CONR^{34b}R^{34c}$而$R^{33a}$和$R^{33b}$中的另一个是H。

[0248] 在另一个方面，R^{33a}和R^{33b}中的一个是$NR^{34a}CONR^{34b}R^{34c}$而$R^{33a}$和$R^{33b}$中的另一个是H。

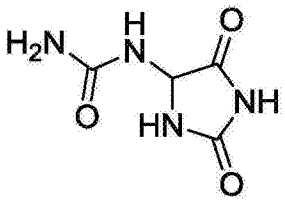
[0249] 在另一个方面，R^{32a}和R^{32b}中的一个是$OCl(OH)_4Al_2$而R^{32a}和R^{32b}中的另一个是H。

[0250] 在另一个方面，R^{32c}和R^{32d}中的一个是$OCl(OH)_4Al_2$而R^{32c}和R^{32d}中的另一个是H。

[0251] 在另一个方面，R^{32a}和R^{32b}中的一个是$OAl(OH)_2$而R^{32a}和R^{32b}中的另一个是H。

[0252] 在另一个方面，R^{32c}和R^{32d}中的一个是$OAl(OH)_2$而R^{32c}和R^{32d}中的另一个是H。

[0253] 在另一个方面，所述化合物具有以下结构：

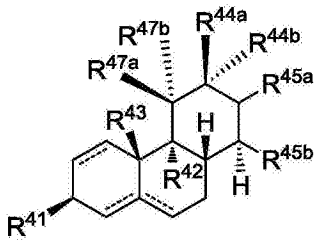
[0254] 

。

[0255] 4.可内新及类似物

[0256] 在一个方面，所述化合物可以是可内新类似物。

[0257] 在一个方面，所述可内新类似物具有由下式所示的结构：

[0258] 

[0259] 其中每个-----表示独立地选自单键或双键的共价键，其中满足价态；

[0260] 其中R^{41}选自$NR^{48a}R^{48b}$、=O、=S、C1-C6烷氧基和羟基；

[0261] 其中R^{48a}和R^{48b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6杂烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

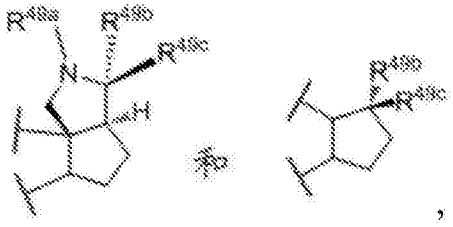
[0262] 其中R^{42}选自H、C1-C6烷氧基和羟基；

[0263] 其中R^{43}选自H和C1-C6烷基；

[0264] 其中R^{44a}和R^{44b}独立地选自独立地选自H、羟基和C1-C6烷氧基；

[0265] 其中R^{47a}和R^{47b}独立地选自独立地选自H、羟基和C1-C6烷氧基；

[0266] 其中R^{45a}和R^{45b}一起包含选自以下的环：

[0267] 

，

[0268] 其中R^{49a}选自H和C1-C6烷基;且

[0269] 其中R^{49b}和R^{49c}独立地选自H和C1-C6烷基,或合起来形成=O;或

[0270] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0271] 在一个方面,R^{47a}和R^{47b}独立地选自H、羟基和C1-C6烷氧基。

[0272] 在另一个方面,R^{44a}和R^{44b}独立地选自H、羟基和C1-C6烷氧基。

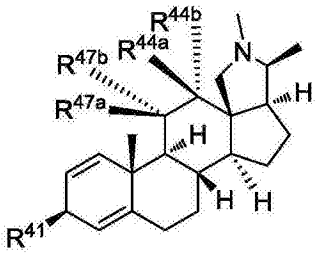
[0273] 在另一个方面,R^{42}是H。

[0274] 在另一个方面,R^{47a}和R^{47b}选自H、羟基和C1-C6烷氧基;R^{44a}和R^{44b}是H。

[0275] 在另一个方面,R^{41}选自$NR^{48a}R^{48b}$和=O,其中R^{48a}和R^{48b}独立地选自H和C1-C6烷基。

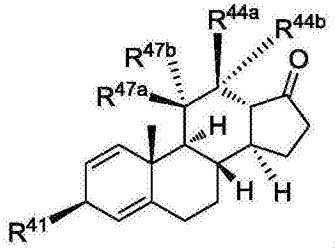
[0276] 在另一个方面,R^{43}是C1烷基。

[0277] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0278] 

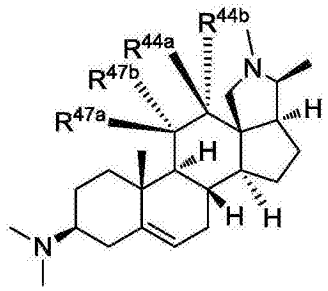
。

[0279] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0280] 

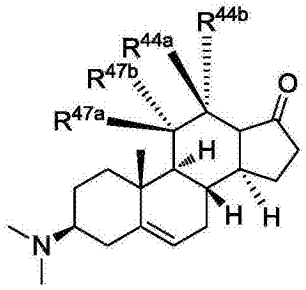
。

[0281] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0282] 

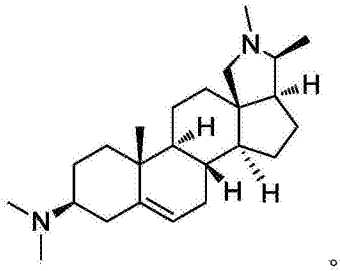
。

[0283] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0284] 

。

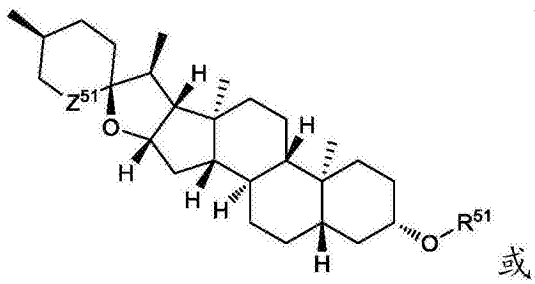
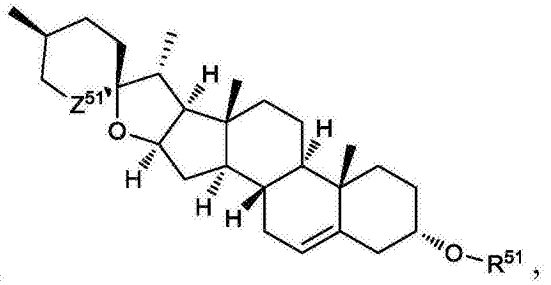
[0285] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0286]  。

[0287] 5.番茄碱及类似物

[0288] 在一个方面，所述化合物可以是番茄碱类似物。

[0289] 在一个方面，番茄碱类似物具有由下式所示的结构：

[0290]  或  ，

[0291] 其中R^{51}选自H、C1-C6烷基、COR^{53}、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0292] 其中R^{53}选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0293] 其中Z^{51}选自O、S和NR^{54}；

[0294] 其中R^{54}选自H、C1-C6烷基、COR^{55}、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0295] 其中R^{55}选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；或

[0296] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0297] 在一个方面，R^{51}选自H、C1-C6烷基和COR^{53}，其中R^{53}是C1-C6烷基。

[0298] 在另一个方面，R^{51}是H。

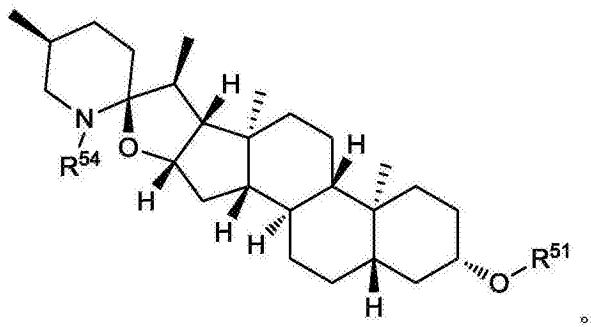
[0299] 在另一个方面，Z^{51}是NR^{54}。在另一个方面，Z^{51}是NR^{54}，其中R^{54}选自H、C1-C6烷基和COR^{55}，其中R^{55}是C1-C6烷基。

[0300] 在另一个方面，R^{51}选自H、C1-C6烷基和COR^{53}，其中R^{53}是C1-C6烷基；且Z^{51}是NR^{54}，其

中R^{54}选自H、C1-C6烷基和COR^{55}，其中R^{55}是C1-C6烷基。

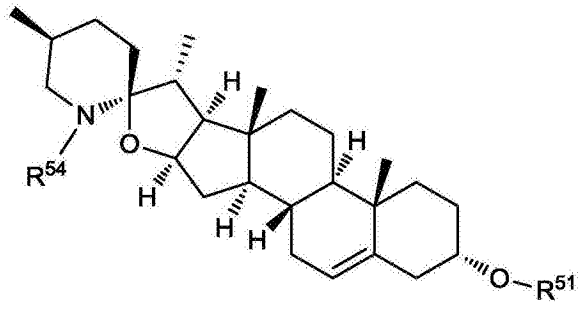
[0301] 在另一个方面，R^{51}和R^{54}是相同的。

[0302] 在另一个方面，所述结构由下式所示：

[0303] 

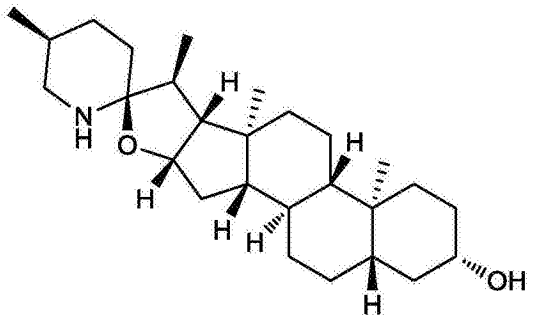
。

[0304] 在另一个方面，所述结构由下式所示：

[0305] 

。

[0306] 在另一个方面，所述式具有以下结构：

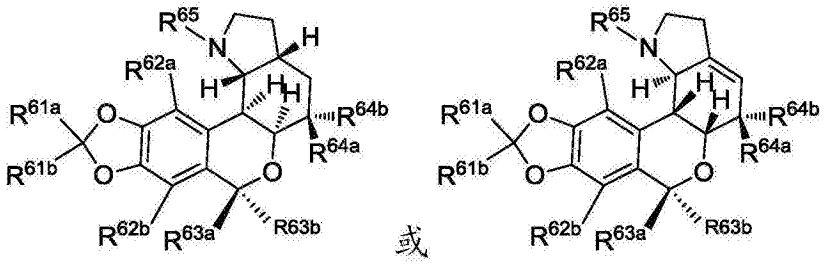
[0307] 

。

[0308] 6.不老蒜碱/小星蒜碱及类似物

[0309] 在一个方面，所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。

[0310] 在一个方面，所述不老蒜碱/小星蒜碱具有由下式所示的结构：

[0311] 

，

[0312] 其中R^{61a}和R^{61b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、

C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0313] 其中R^{62a}和R^{62b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0314] 其中R^{63a}和R^{63b}独立地选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，或合起来形成选自=O和=S的基团，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0315] 其中R^{64a}和R^{64b}独立地选自H、OR^{67}、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、$NHCOR^{15}$、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0316] 其中R^{65}选自H、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、COR^{66}、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0317] 其中R^{66}选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

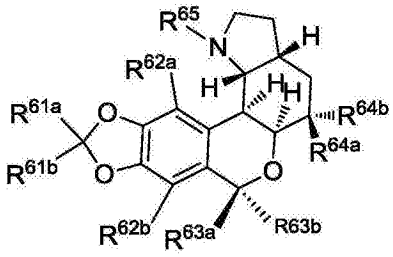
[0318] 其中R^{67}选自C1-C6烷基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基，其中C6-C10芳基、C3-C10环烷基、C5-C9杂芳基和C2-C9杂环基独立地被0、1、2或3个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6单卤代烷基、C1-C6多卤代烷基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基；

[0319] 其中每个R^{15}独立地选自H和C1-C6烷基；或

[0320] 其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐，

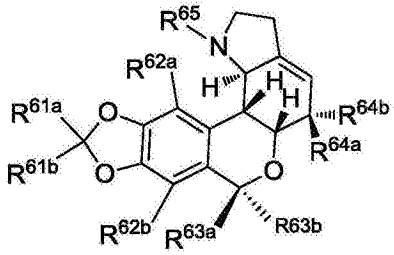
[0321] 其中所述化合物以有效量存在。

[0322] 在一个方面，所述结构由下式所示：

[0323] 

。

[0324] 在另一个方面,所述结构由下式所示:

[0325] 

。

[0326] 在另一个方面,R^{61a}、R^{61b}、R^{62a}和R^{62b}是H。

[0327] 在另一个方面,R^{63a}和R^{63b}中的一个是羟基而R^{63a}和R^{63b}中的另一个是H。

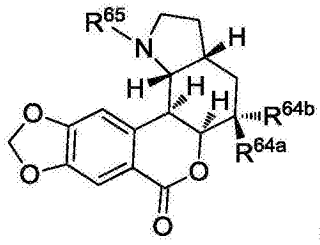
[0328] 在另一个方面,R^{63a}和R^{63b}合起来并且形成=O。

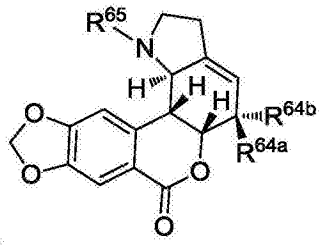
[0329] 在另一个方面,R^{64a}和R^{64b}中的一个是羟基或OR^{67}而R^{64a}和R^{64b}中的另一个是H。

[0330] 在另一个方面,R^{64a}和R^{64b}中的一个是羟基或OR^{67}而R^{64a}和R^{64b}中的另一个是H,其中R^{67}是C1-C6烷基。

[0331] 在另一个方面,R^{65}是C1-C6烷基。

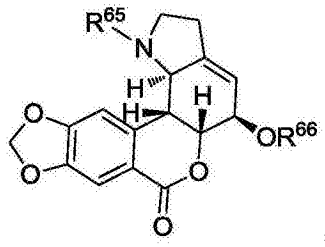
[0332] 在另一个方面,所述结构由下式所示:

[0333] 

或 

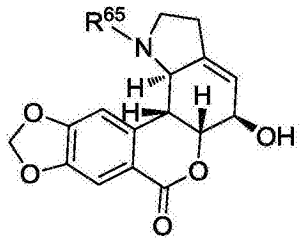
。

[0334] 在另一个方面,所述结构由下式所示:

[0335] 

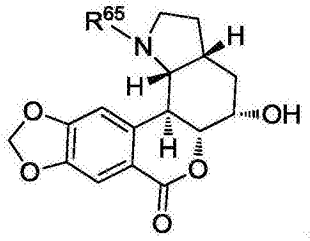
。

[0336] 在另一个方面,所述结构由下式所示:

[0337] 

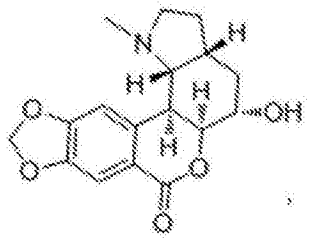
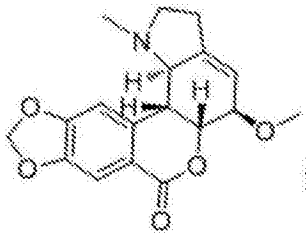
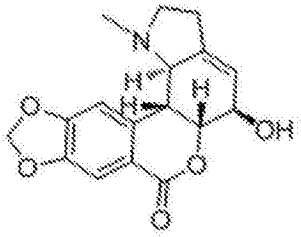
。

[0338] 在另一个方面，所述结构由下式所示：

[0339] 

。

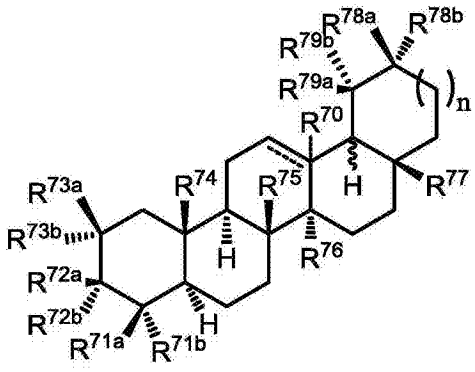
[0340] 在另一个方面，所述结构由下式所示：

[0341] 

和

。

[0342] 7.白桦脂酸及类似物

[0343] 在一个方面，所述化合物可以是白桦脂酸衍生物。

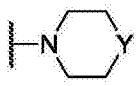
[0344] 在一个方面，具有由下式所示的结构：

[0345] 

，

[0346] 其中-----是选自单键和双键的共价键，其中满足价态且R^{70}任选存在；其中n是0或1；其中R^{70}当存在时为氢；其中R^{71a}选自C1-C6烷基和-C(O)ZR^{82}；其中R^{71b}选自C1-C6烷基，或其中R^{71a}和R^{71b}任选地共价键合并且与中间碳一起，包含任选取代的C3-C5环烷基或C2-C5杂环烷基；其中R^{72a}和R^{72b}中的一个是-Z^{72}，且另一个是氢，或R^{72a}和R^{72b}一起包含=O；其中R^{73a}和R^{73b}中的每个独立地选自氢、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基，条件是R^{73a}和R^{73b}不同时是羟基，其中R^{73a}和R^{73b}任选地共价键合并且与中间碳一起，包含任选取代的C3-C5环烷基或C2-C5杂环烷基；其中R^{74}、R^{75}和R^{76}中的每个独立地选自C1-C6烷基；其中R^{77}选自C1-C6烷基和-C(O)Z^{71}R^{80}；其中R^{80}选自氢和C1-C6烷基；其中R^{78a}和R^{78b}独立地选自氢和C1-C6烷基；其中R^{79a}和R^{79b}中的每个独立地选自氢和C1-C6烷基、C2-C6烯基和C2-C6炔基，条件是R^{79a}和R^{79b}不同

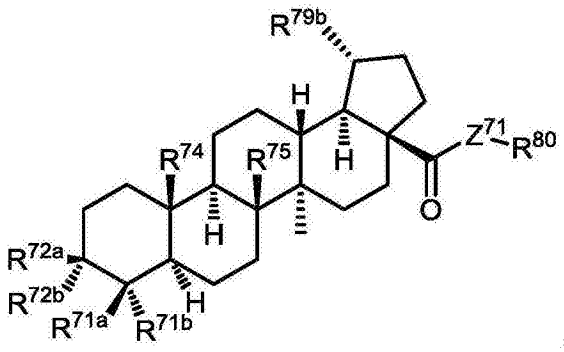
时是氢;或其中R^{79a}和R^{79b}共价键合并且连同中间碳一起包含C3-C5环烷基或C2-C5杂环烷基;其中R^{82}选自氢和C1-C6烷基;其中Z^{71}和Z^{72}独立地选自-OR^{81}-和-NR^{83}-;其中R^{83}和R^{83}独立地选自氢和C1-C4烷基;或,其中Z^{71}和Z^{72}独立地是N,R^{84}和R^{85}共价键合并且-$NR^{84}R^{85}$包含下式的部分:

[0347]  ,

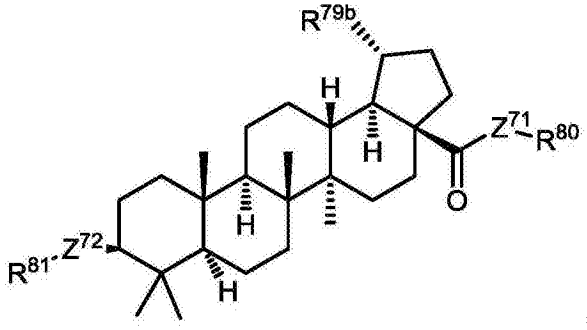
[0348] 其中Y选自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NH-、-NCH_3-,

[0349] 或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或药学上可接受的盐。

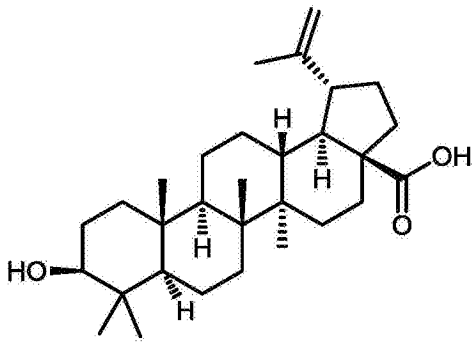
[0350] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0351]  。

[0352] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0353]  。

[0354] 在另一个方面,所述式具有以下结构:

[0355]  。

[0356] 在一个方面,-----是单键。在另一个方面,-----是双键。

[0357] 在一个方面,n是0。在另一个方面,n是1。

[0358] 在另一个方面,R^{71a}是C1-C6烷基;R^{71b}选自C1-C6烷基;R^{72a}中的一个是-Z^{72}且R^{72b}是氢;R^{74}、R^{75}独立地选自C1-C6烷基;其中R^{79b}选自C1-C6烷基、C2-C6烯基和C2-C6炔基;Z^{71}是O-;且Z^{72}选自-OR^{8}和-NR^{83}-;R^{81}和R^{83}独立地选自氢和C1-C4烷基。

[0359] 在另一个方面，$R^{71}a$是C1烷基；R^{71b}是C1烷基；$R^{72}a$是- Z^{72}，且R^{72b}是氢；R^{74}、R^{75}独立地选自C1烷基；其中R^{79b}选自C1-C6烷基、C2-C6烯基和C2-C6炔基；Z^{71}是- O-；且Z^{72}选自- OR^{81}和- NR^{83}- ；其中R^{81}和R^{83}是氢。

[0360] 在另一个方面，R^{71a}是C1烷基；R^{71b}是C1烷基；R^{72a}是- Z^{72}，且R^{72b}是氢；R^{74}、R^{75}独立地选自C1烷基；R^{79b}是C2-C6烯基；Z^{71}是- O-；且Z^{72}选自- OR^{81}和- NR^{83}- ；其中R^{81}和R^{83}是氢。

[0361] 8.由肌萎缩标记-1和肌萎缩标记-2鉴定的化合物

[0362] 在各个方面，本发明涉及选自他克林类似物、柚皮素类似物、尿囊素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、小星蒜碱/不老蒜碱类似物和白桦脂酸类似物的一种或多种化合物的用途。

[0363] A.肌萎缩标记-1

[0364] 在一个方面，公开的化合物包含使用肌萎缩标记-1鉴定的化合物。此类化合物包括但不限于尿囊素；可内新；柚皮素；他克林；番茄碱或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或多晶型物。在又一方面，所述化合物是如上文所定义的前述化合物之一的类似物。

[0365] B.肌萎缩标记-2

[0366] 在另一方面，公开的化合物包含使用肌萎缩标记-2鉴定的化合物。此类化合物包括但不限于尿囊素；白桦脂酸；可内新；柚皮素；他克林；番茄碱或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或多晶型物。在又一方面，所述化合物是如上文所定义的前述化合物之一的类似物。

[0367] C.肌萎缩标记-1或肌萎缩标记-2

[0368] 在另一方面，公开的化合物包含使用肌萎缩标记-1或肌萎缩标记-2鉴定的化合物。此类化合物包括但不限于尿囊素；白桦脂酸；可内新；柚皮素；他克林；番茄碱或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或多晶型物。在又一方面，所述化合物是如上文所定义的前述化合物之一的类似物。

[0369] D.肌萎缩标记-1和肌萎缩标记-2

[0370] 在另一方面，公开的化合物包含使用肌萎缩标记-1和肌萎缩标记-2两者鉴定的化合物，并且是与这两种肌萎缩标记相关的化合物。此类化合物包括但不限于尿囊素；可内新；柚皮素；他克林；番茄碱或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、或多晶型物。在又一方面，所述化合物是如上文所定义的前述化合物之一的类似物。

[0371] 9.肌萎缩的抑制

[0372] 在一个方面，公开的化合物抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在又一方面，公开的化合物抑制肌萎缩及促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在另一方面，在动物中抑制肌萎缩。在更进一步的方面，在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在再一方面，所述动物是哺乳动物，在又一方面，所述哺乳动物是人类。在另一方面，所述哺乳动物是小鼠。在又一方面，所述哺乳动物是啮齿类动物。

[0373] 在另一方面，公开的化合物当以大于每天约5mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约10mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约25mg的口服剂量在人类中施用时抑制

肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约50mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约75mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约100mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约150mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约200mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约250mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在又一方面，公开的化合物当以大于每天约300mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在再一方面，公开的化合物当以大于每天约400mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在更进一步的方面，公开的化合物当以大于每天约500mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在另一方面，公开的化合物当以大于每天约750mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在又一方面，公开的化合物当以大于每天约1000mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在再一方面，公开的化合物当以大于每天约1500mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。在更进一步的方面，公开的化合物当以大于每天约2000mg的口服剂量在人类中施用时抑制肌萎缩。

[0374] 预计可将一个或多个化合物从所公开的发明任选地删除。

[0375] C.药物组合物

[0376] 在一个方面，本发明涉及包含公开的化合物的药物组合物。即，可以提供包含治疗有效量的至少一种公开的化合物的药物组合物。在另一实例中，可以提供包含预防有效量的至少一种公开的化合物的药物组合物。

[0377] 在一个方面，本发明涉及包含药学上可接受的载体和化合物的药物组合物，其中所述化合物以有效量存在。所述化合物可以是选自他克林类似物、尿囊素类似物、柚皮素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物。例如，所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中，所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中，所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0378] 在一个方面，所述化合物以大于约选自5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400,mg、500mg、750mg、1000mg、1,500mg或2,000mg的量存在。

[0379] 一种药物组合物，其包含药学上可接受的载体和有效量的以下的一种或多种：(a)选自他克林类似物、尿囊素类似物、柚皮素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物的化合物；(b)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1的多个诱导的mRNA的化合物；(c)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1的多个遏抑的mRNA的化合物；(d)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记2的多个诱导的mRNA的化合物；和/或(e)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记2的多个mRNA的化合物。

[0380] 在另一方面，所述量为治疗有效量。在再一方面，所述量为预防有效量。

[0381] 在另一方面，向动物施用药物组合物。在再一方面，所述动物是哺乳动物、鱼或鸟。在又一方面，所述哺乳动物是灵长类动物。在再一方面，所述哺乳动物是人类。在更进一步

的方面，所述人类是患者。

[0382] 在另一方面，所述药物组合物包含使用肌萎缩标记-1鉴定的化合物。在又一方面，所述药物组合物包含化使用肌萎缩标记-2鉴定的化合物。在又一方面，所述药物组合物包含使用肌萎缩标记-1和肌萎缩标记-2两者鉴定的化合物。

[0383] 在另一方面，所述动物是家养动物。在再一方面，所述家养动物是家养鱼、家养的甲壳类动物、或家养的软体动物。在又一方面，所述家养动物是家禽。在更进一步的方面，所述家禽选自鸡、火鸡、鸭和鹅。在再一方面，所述家养动物是家畜。在又一方面，所述家畜动物选自猪、牛、马、山羊、野牛和绵羊。

[0384] 在另一方面，所述有效量是治疗有效量。在再一方面，所述有效量是预防有效量。在又一方面，所述肌肉病症是肌萎缩。在更进一步的方面，所述肌肉病症是需要促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的疾患。

[0385] 在另一方面，在鉴定需要治疗肌萎缩的哺乳动物之后施用所述药物组合物。在再一方面，在鉴定需要预防肌萎缩的哺乳动物之后施用所述药物组合物。在更进一步的方面，在所述施用步骤之前已诊断所述哺乳动物需要治疗肌萎缩。

[0386] 在某些方面，公开的药物组合物包含作为活性成分的公开的化合物(包括其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体以及任选其它治疗成分或助剂。本发明的组合物包括适合口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的那些，然而在任何给定的情况下最合适的途径将取决于施用活性成分所针对疾患的具体宿主、性质和严重性。所述药物组合物可方便地以单位剂量形式存在，且可通过任何药学领域熟知的方法来制备。

[0387] 如本文使用，术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时，可将其相应的盐由药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)来方便地制备。源自这类无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐(高价和低价)、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐(高价和低价)、钾盐、钠盐、锌盐等盐。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。源自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺以及环胺和经取代的胺(例如天然存在和合成的经取代的胺)的盐。可由其形成盐的其它药学上可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂例如，精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄乙烯二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、氨基葡糖(glucosamine)、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等。

[0388] 如本文使用，术语“药学上可接受的无毒酸”，包括无机酸、有机酸，和由其制备的盐，例如，乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0389] 实际上，根据常规药物调配技术可将本发明的化合物或本发明的其药学上可接受的盐作为活性成分与药物载体以直接混合的方式组合。根据施用(例如，口服或胃肠外(包括静脉内))所需的剂型，载体可采取各种各样的形式。因此，本发明的药物组合物可作为适用于口服施用的分离的单位存在，例如各含有预测量的活性成分的胶囊、扁胶囊或片剂。而且，所述组合物可作为粉剂、作为颗粒剂、作为溶液、作为在水性液体中的混悬剂、作为非水

性液体、作为水包油的乳剂或作为油包水的液体乳剂存在。除了以上列出的常见剂型外，也可将本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐通过控释工具和/或递送装置来施用。所述组合物可通过任何药学方法来制备。通常，这类方法包括将活性成分与构成一种或多种必需成分的载体结合在一起的步骤。通常，将所述组合物通过将活性成分与液体载体或细分的固体载体或其二者均匀且充分混合来制备。随后可使产物形成所需的制剂(presentation)。

[0390] 因此，本发明的药物组合物可包含药学上可接受的载体和本发明的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。也可将本发明的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗活性化合物组合包含在药物组合物中。

[0391] 所用的药物载体可以是，例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、白陶土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例为糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[0392] 在制备口服剂型的组合物时，可采用任何方便的药物介质。例如，可将水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等用于形成口服液体制剂例如混悬剂、酏剂和溶液；而可将载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等用于形成口服固体制剂例如粉剂、胶囊和片剂。因为它们易于施用，所以片剂和胶囊是由此采用固体药物载体的优选的口服剂型。任选地，可将片剂通过标准水性或非水性技术来包衣。

[0393] 可通过任选与一种或多种辅助成分或助剂一起压缩或模压来制备含有本发明组合物的片剂。可通过在合适的机器中将呈自由流动形式(例如粉末或颗粒)的任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分进行压缩来制备压缩片剂。可通过在合适的机器中将经惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物进行模压来制备模压片剂。

[0394] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体以及任选一个或多个另外的治疗剂或助剂。本发明的组合物包括适合口服、直肠、局部和胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的组合物，然而在任何给定的情况下最合适的途径将取决于施用活性成分所针对疾患的具体宿主、性质和严重性。所述药物组合物可方便地以单位剂量形式存在，且可通过任何药学领域熟知的方法来制备。

[0395] 可将适用于胃肠外施用的本发明的药物组合物制备为活性化合物在水中的溶液或混悬剂。其可包含合适的表面活性剂例如，羟丙基纤维素。也可将分散剂在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中进行制备。而且，可包含防腐剂以预防微生物有害生长。

[0396] 适用于可注射用途的本发明的药物组合物包括无菌水溶液或分散剂。而且，所述组合物可为用于临用现配这类无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末的形式。在所有情况下，最终可注射形式必须是无菌的且必须是易于注射的有效流体。所述药物组合物在制备和贮藏条件下必须是稳定的；因此，优选应当针对微生物(例如细菌和真菌)的污染行为进行防腐。所述载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油和其合适的混合物的溶剂或分散介质。

[0397] 本发明的药物组合物可为适用于局部使用的形式，例如气溶胶、乳膏、软膏、洗剂、撒粉、漱口水(mouth washes)、含漱剂(gargle)等。而且，所述组合物可为适用于经皮装置的形式。利用本发明的化合物或其药学上可接受的盐，可将这些制剂经常规处理方法来制

备。例如，将乳膏或软膏通过将亲水材料和水连同约5重量%至约10重量%的所述化合物一起混合以产生具有所需稠度的乳膏或软膏来制备。

[0398] 本发明的药物组合物可为适用于直肠施用的形式，其中载体为固体。可优选的是，所述混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可豆脂和通常用于本领域的其它材料。可将栓剂通过首先将该组合物与软化或熔化的载体混合，接着在模具中冷却并成型来方便地形成。

[0399] 除了前述载体成分之外，上述药物制剂可适当地包含一个或多个另外的载体成分，例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧剂)等。而且，可包含其它助剂以使该制剂与预期的接受者的血液等渗。也可将含有本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的组合物制备成粉末或液体浓缩物的形式。

[0400] 在治疗需要调节与肌肉健康、肌肉功能和/或健康肌肉老化有关的相关的细胞功能的疾患中，合适的剂量水平通常为每天每kg患者体重约0.01mg至500mg，且可以以单或多剂量施用。优选的是，剂量水平为每天约0.1mg/kg至约250mg/kg；更优选每天0.5mg/kg至100mg/kg。合适的剂量水平可为每天约0.01mg/kg至250mg/kg、每天约0.05mg/kg至100mg/kg或每天约0.1mg/kg至50mg/kg。在此范围内，剂量可为每天0.05mg/kg至0.5mg/kg、0.5mg/kg至5.0mg/kg或5.0mg/kg至50mg/kg。对于口服施用，优选将所述组合物以含有1.0毫克至1000毫克活性成分的片剂形式提供，具体为1.0毫克、5.0毫克、10毫克、15毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、750毫克、800毫克、900毫克和1000毫克活性成分，用于待治疗患者的剂量的症状调节。可将所述化合物按每天1至4次，优选每天一次或两次的方案来施用。可调节所述剂量方案以提供最佳的治疗响应。

[0401] 但是，应理解，用于任何具体患者的特定的剂量水平将取决于多种因素。这类因素包括患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食。其它因素包括施用的时间和途径、排泄速率、联合用药以及处于治疗中的具体疾病的类型和严重性。

[0402] 本发明进一步涉及制备用于在哺乳动物(例如，人类)中调节与肌肉健康、肌肉功能、和/或健康老化肌肉相关的细胞活性的药物(例如，治疗与肌肉功能障碍或萎缩相关的一个或多个病症)的方法，包括将一个或多个公开的化合物、产物或组合物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。因此，在一方面，本发明涉及制备药物的方法，包括将至少一个公开的化合物或至少一个公开的产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0403] 公开的药物组合物可进一步包含通常用于治疗上述病理状况的其他治疗活性化合物。

[0404] 应理解，公开的组合物可从公开的化合物来制备。也应理解可将公开的组合物用于所公开方法的使用。

[0405] D.使用化合物和组合物的方法

[0406] 1.肌萎缩

[0407] 肌萎缩被定义为肌肉质量的减少；其可以是肌肉的部分或完全消瘦。因为用力的能力与肌肉质量有关，所以当肌萎缩时，会导致肌无力。肌萎缩是若干常见疾病的共同病态，并且在这些疾病环境中患有“恶病质”的患者具有不良预后。

[0408] 肌萎缩也可以是由营养不良、衰老、肌肉失用(例如自愿性或非自愿性卧床)、神经

性疾病(例如多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、危重病性神经病、脊髓损伤、周围神经病变或周围神经损伤)、肢体或关节损伤、拉伤、肢体固定的其它术后的形式或空间飞行)、慢性疾病(例如癌症、充血性心力衰竭、慢性肺病、慢性肾衰竭、慢性肝病、糖尿病、糖皮质激素过多、生长激素缺乏症、IGF-I缺乏症、雌激素缺乏症和慢性感染例如HIV/AIDS或肺结核)、烧伤、败血病、需要机械通气的其它疾病、药物诱导的肌肉疾病(例如糖皮质激素诱导的肌病和他汀类药物诱导的肌病)、主要影响骨骼肌的遗传疾病(例如肌营养不良症、肌强直性营养不良以及包涵体肌炎)或影响骨骼肌的自身免疫疾病(例如多肌炎和皮肌炎)引起的骨骼肌损失或虚弱。

[0409] 有许多引起肌萎缩的疾病和疾患,包括营养不良、肌肉失用(自愿性或非自愿性卧床继发)、神经性疾病(包括多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、危重病性神经病、脊髓损伤或周围神经损伤)、整形外科损伤、拉伤以及肢体固定的其它术后的形式)、慢性疾病(包括癌症、充血性心力衰竭、慢性肺病、慢性肾衰竭、慢性肝病、糖尿病、库欣综合征、生长激素缺乏症、IGF-I缺乏症、雌激素缺乏症和慢性感染例如HIV/AIDS或肺结核)、烧伤、败血病、需要机械通气的其它疾病、药物诱导的肌肉疾病(例如糖皮质激素诱导的肌病和他汀类药物诱导的肌病)、主要影响骨骼肌的遗传疾病(例如肌营养不良症和肌强直性营养不良)、影响骨骼肌的自身免疫疾病(例如多肌炎和皮肌炎)、空间飞行和衰老。

[0410] 肌萎缩由在蛋白合成和蛋白分解之间正常平衡变化而发生。在萎缩期间,存在蛋白合成途径下调和蛋白分解途径活化。具体的蛋白降解途径(其似乎是处于萎缩的肌肉中所见的大量肌肉损失的原因)是ATP依赖性的泛素/蛋白酶体途径。在该系统中,通过将称为泛素的至少四拷贝的小肽连接到底物蛋白上,使具体的蛋白成为破坏的靶标。当底物因此为“泛素化”时,其成为蛋白酶体破坏的靶标。在泛素/蛋白酶体途径中具体的酶允许某些蛋白而不是其它泛素化——特异性通过将靶蛋白与“E3泛素连接酶”偶联而得到。每个E3泛素连接酶与引起它们泛素化的一系列具体的底物结合。例如,在骨骼肌中,已知E3泛素连接酶atrogin-1和MuRF1在蛋白降解和肌萎缩中起重要作用。

[0411] 诱导肌肥大或肌肉尺寸增加的信号转导途径可对抗肌萎缩。因此,一种通过锻炼诱导促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的方式将会使具有相反作用的途径下调。肌萎缩的一种重要的修复工具包括使用功能电刺激来刺激肌肉,其在修复截瘫患者方面取得的成功有限。

[0412] 在某些方面,公开的化合物可用作用于疾病和年龄相关的肌萎缩的治疗。它作为单一治疗或与其它已考虑的策略例如肌肉生长抑素抑制(Zhou,X.等人(2010)Cell142(4):531-543)组合都是有用的。鉴于其能够减少脂肪过多、空腹血糖和血浆脂质水平,公开的化合物也可用作用于肥胖、代谢综合症和2型糖尿病的治疗。

[0413] 公开的化合物可作为单一试剂或与一个或多个其它药物组合用于治疗、预防、控制、改善或减少前述疾病、病症和疾患的危险,对于所述疾病、病症和疾患,式I化合物或其它药物有效,其中药物组合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。因此也可将其它药物通过一种途径或以通常使用的量与公开的化合物同时或连续施用。当将公开的化合物与一个或多个其它药物同时使用时,含有这类药物和公开的化合物的单位剂型的药物组合物是优选的。但是,也可按重叠的时间表来实施联合治疗。也可预想,一个或多个活性成分和公开的化合物组合比任一单一试剂更有效。

[0414] 全身施用一种或多种公开的化合物(例如,通过胃肠外注射剂或通过口服)可用于在所有肌肉中(包括肢体和膈的肌肉)促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉并减少了肌萎缩。局部施用公开的化合物(通过局部途径或局部注射)可用于促进局部肌肉健康,在局部注射或手术之后按需要进行。

[0415] 在一个方面,所述主题化合物可与刺激胰岛素信号转导、IGF1信号转导和/或肌肉健康的试剂共同施用,所述试剂包括熊果酸、胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素样生长因子1、二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、氯茴苯酸类、瘦素、二肽基肽酶-4抑制剂、胰高血糖素样肽-1激动剂、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型抑制剂、肌肉生长抑素信号转导抑制剂、β-2拟肾上腺素药(包括克伦特罗)、雄激素、选择性雄激素受体调节剂(诸如GTx-024、BMS-564,929、LGD-4033、AC-262,356、JNJ-28330835、LGD-2226、LGD-3303、S-40503或S-23)、芳香酶抑制剂(诸如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏氯唑、福美司坦、法倔唑、4-羟基雄烯二酮、1,4,6-雄甾烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17-三酮)、生长激素、生长激素类似物、生长激素释放肽、生长激素释放肽类似物。公开的化合物或其盐可口服、肌内、静脉内或动脉内施用。公开的化合物或其盐可为基本上纯的。公开的化合物或其盐可以约10mg/天至10g/天来施用。

[0416] 在另一个方面,所述主题化合物可以是刺激熊果酸的试剂、胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素样生长因子1、二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、氯茴苯酸类、瘦素、二肽基肽酶-4抑制剂、胰高血糖素样肽-1激动剂、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型抑制剂、肌肉生长抑素信号转导抑制剂、β-2拟肾上腺素药(包括克伦特罗)、雄激素、选择性雄激素受体调节剂(诸如GTx-024、BMS-564,929、LGD-4033、AC-262,356、JNJ-28330835、LGD-2226、LGD-3303、S-40503或S-23)、芳香酶抑制剂(诸如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏氯唑、福美司坦、法倔唑、4-羟基雄烯二酮、1,4,6-雄甾烷三烯-3,17-二酮和4-雄甾烯-3,6,17-三酮)、生长激素、生长激素类似物、生长激素释放肽、或生长激素释放肽类似物组合施用。公开的化合物或其盐可口服、肌内、静脉内或动脉内施用。公开的化合物或其盐可为基本上纯的。公开的化合物或其盐可以约10mg/天至10g/天施用。

[0417] 本发明的药物组合物和方法可进一步包含通常用于治疗上述病理状况的如本文提及的其它治疗活性化合物。

[0418] 2.治疗方法

[0419] 本文公开的化合物用于治疗、预防、改善、控制或减少多种肌肉病症的危险。这类肌肉病症的实例包括但不限于营养不良继发的骨骼肌萎缩、肌肉失用(自愿性或非自愿性卧床继发)、神经性疾病(包括多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、脊髓性肌萎缩、危重病性神经病、脊髓损伤或周围神经损伤)、整形外科损伤、拉伤以及肢体固定的其它术后的形式、慢性疾病(包括癌症、充血性心力衰竭、慢性肺病、慢性肾衰竭、慢性肝病、糖尿病、库欣综合征和慢性感染例如HIV/AIDS或肺结核)、烧伤、败血病、需要机械通气的其它疾病、药物诱导的肌肉疾病(例如糖皮质激素诱导的肌病和他汀类药物诱导的肌病)、主要影响骨骼肌的遗传疾病(例如肌营养不良症和肌肉强直性营养不良)、影响骨骼肌的自身免疫疾病(例如多肌炎和皮肌炎)、空间飞行或年龄相关的少肌症。在又其它方面,本发明涉及调节肌肉健康的方法、抑制肌萎缩的方法。

[0420] 因此,提供了用于治疗或预防肌萎缩的方法,其包括:以有效治疗受试者中的所述

病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种公开的化合物;至少一种公开的药物组合物;和/或至少一种公开的产物。

[0421] 还提供了用于促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的方法,其包括:以有效治疗在受试者中所述病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种公开的化合物;至少一种公开的药物组合物;和/或至少一种公开的产物。

[0422] 本文公开的化合物可用于治疗、预防、改善、控制或降低多种代谢病症的危险。在另一方面,公开的化合物可用于治疗与胰岛素/IGF-I信号转导功能障碍相关的病症。因此,提供了增加胰岛素/IGF-I信号转导的方法、减少体脂肪的方法;降低血糖的方法、降低血液甘油三酯的方法、降低血液胆固醇的方法、减少肥胖的方法、减少脂肪肝疾病的方法和减少糖尿病的方法、以及包含用于本方法的化合物的药物组合物。

[0423] A.治疗肌萎缩

[0424] 本文公开了治疗动物的肌萎缩的方法,其包括向所述动物施用有效量的化合物。所述化合物可以是选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物。例如,所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中,所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中,所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0425] 在一个方面,所述化合物以每天每kg患者体重约0.01至500mg施用,且可以以单或多剂量施用。优选的是,剂量水平为每天约0.1mg/kg至约250mg/kg;更优选每天0.5mg/kg至100mg/kg。合适的剂量水平可为每天约0.01mg/kg至250mg/kg、每天约0.05mg/kg至100mg/kg或每天约0.1mg/kg至50mg/kg。在此范围内,剂量可为每天0.05mg/kg至0.5mg/kg、0.5mg/kg至5.0mg/kg或5.0mg/kg至50mg/kg。对于口服施用,优选将所述组合物以含有1.0毫克至1000毫克活性成分的片剂形式提供,具体为1.0毫克、5.0毫克、10毫克、15毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、750毫克、800毫克、900毫克和1000毫克活性成分,用于待治疗患者的剂量的症状调节。可将所述化合物按每天1至4次,优选每天一次或两次的方案来施用。可调节所述剂量方案以提供最佳的治疗响应。

[0426] 在一个方面,公开的化合物抑制肌萎缩。在另一方面,公开的化合物促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在又一方面,公开的化合物抑制肌萎缩及促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在更进一步的方面,公开的化合物抑制肌萎缩。

[0427] 在另一方面,所施用的化合物是公开的化合物或所公开的制备化合物的方法的产物。在又一方面,本发明涉及包含至少一种如本文公开的化合物的药物组合物。

[0428] 在另一方面,所述化合物与同化剂共同施用。在另一个方面,其中所述化合物与熊果酸或熊果酸衍生物共同施用。

[0429] 在另一方面,所述动物是哺乳动物、鱼或鸟。在又一方面,所述哺乳动物是灵长类动物。在再一方面,所述哺乳动物是人类。在更进一步的方面,所述人类是患者。

[0430] 在另一方面,肌萎缩标记是肌萎缩标记1。在再一方面,肌萎缩标记是肌萎缩标记

2。

[0431] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗选自肌萎缩、糖尿病、肥胖和脂肪肝疾病的病症。在又一方面，所述病症是肌萎缩。

[0432] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与胰岛素/IGF-I信号转导功能障碍相关的病症。

[0433] 在另一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I信号转导。在再一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I生成。

[0434] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与瘦素循环水平相关的病症。在再一方面，所述治疗降低瘦素循环水平。

[0435] 在另一方面，在哺乳动物中所述方法的施用促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在又一方面，施用增加能量消耗。在再一方面，增加棕色脂肪。在更进一步的方面，施用增加棕色脂肪与白色脂肪的比率。在再一方面，施用增加骨骼肌与脂肪的比率。在再一方面，所述化合物与公开的化合物或其衍生物共同施用。

[0436] 在另一方面，所述动物是家养动物。在再一方面，所述家养动物是家养鱼、家养的甲壳类动物、或家养的软体动物。在又一方面，所述家养动物是家禽。在更进一步的方面，所述家禽选自鸡、火鸡、鸭和鹅。在再一方面，所述家养动物是家畜。在又一方面，所述家畜动物选自猪、牛、马、山羊、野牛和绵羊。

[0437] 在另一方面，所述有效量是治疗有效量。在再一方面，所述有效量是预防有效量。在又一方面，通过施用所述化合物预防肌萎缩。在更进一步的方面，通过施用所述化合物治疗肌萎缩。在再一方面，所述方法还包括需要鉴定治疗肌萎缩的哺乳动物的步骤。在又一方面，所述方法还包括需要鉴定预防肌萎缩的哺乳动物的步骤。在更进一步的方面，在所述施用步骤之前已诊断所述哺乳动物需要治疗肌萎缩。

[0438] B.促进肌肉健康

[0439] 在一个方面，本发明涉及在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的化合物，所述化合物选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物，由此在动物中促进肌肉健康。例如，所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中，所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中，所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是白桦脂酸类似物。在一个方面，本发明涉及用于促进肌肉健康的方法。在另一个方面，本发明涉及用于促进正常肌肉功能的方法。在另一个方面，本发明涉及用于促进健康的老化肌肉的方法。

[0440] 在一个方面，本发明涉及在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的化合物，其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个诱导的mRNA，和/或其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个遏抑的mRNA，由此在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0441] 在另一方面，所述动物是哺乳动物、鱼或鸟。在又一方面，所述哺乳动物是灵长类动物。在再一方面，所述哺乳动物是人类。在更进一步的方面，所述人类是患者。

[0442] 在另一方面，肌萎缩标记是肌萎缩标记1。在再一方面，肌萎缩标记是肌萎缩标记2。

[0443] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗选自肌萎缩、糖尿病、肥胖和脂肪肝疾病的病症。在又一方面，所述病症是肌萎缩。

[0444] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与胰岛素/IGF-I信号转导功能障碍相关的病症。

[0445] 在另一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I信号转导。在再一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I生成。

[0446] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与瘦素循环水平相关的病症。在再一方面，所述治疗降低瘦素循环水平。

[0447] 在另一方面，施用在哺乳动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。在又一方面，施用增加能量消耗。在再一方面，增加棕色脂肪。在更进一步的方面，施用增加棕色脂肪与白色脂肪的比率。在再一方面，施用增加骨骼肌与脂肪的比率。在又一方面，所述化合物与公开的化合物或其衍生物共同施用。

[0448] 在另一个方面，所述动物是家养动物。在再一方面，所述家养动物是家养鱼、家养的甲壳类动物、或家养的软体动物。在又一方面，所述家养动物是家禽。在更进一步的方面，所述家禽选自鸡、火鸡、鸭和鹅。在再一方面，所述家养动物是家畜。在又一方面，所述家畜动物选自猪、牛、马、山羊、野牛和绵羊。

[0449] 在另一方面，所述有效量是治疗有效量。在再一方面，所述有效量是预防有效量。在又一方面，通过施用所述化合物预防肌萎缩。在更进一步的方面，通过施用所述化合物治疗肌萎缩。在再一方面，所述方法还包括需要鉴定治疗肌萎缩的哺乳动物的步骤。在又一方面，所述方法还包括需要鉴定预防肌萎缩的哺乳动物的步骤。在更进一步的方面，在所述施用步骤之前已诊断所述哺乳动物需要治疗肌萎缩。

[0450] c.增强肌肉形成

[0451] 在一个方面，本发明涉及在哺乳动物中增强肌肉形成的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的化合物选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物，由此在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。例如，所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中，所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中，所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0452] 在另一方面，本发明涉及在哺乳动物中增强肌肉形成的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的化合物，其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个诱导的mRNA，和/或其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个遏抑的mRNA，由此在动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或

促进健康的老化肌肉。

[0453] 在另一方面，所述哺乳动物是人类。在再一方面，所述人类是患者。在又一方面，施用所述化合物预防哺乳动物的肌萎缩。在更进一步的方面，施用所述化合物治疗哺乳动物的肌萎缩。在再一方面，施用所述化合物在哺乳动物中促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0454] 在另一方面，所述化合物以有效量施用。在又一方面，所述有效量是治疗有效量。在再一方面，所述有效量是预防有效量。在再一方面，所述方法还包括需要鉴定治疗肌萎缩的哺乳动物的步骤。在又一方面，所述方法还包括鉴定需要预防肌萎缩的哺乳动物的步骤。在更进一步的方面，在所述施用步骤之前已诊断所述哺乳动物需要治疗肌萎缩。

[0455] 在另一个方面，所述哺乳动物是家养动物。在又一方面，家养动物是家畜。在又一方面，所述家畜动物选自猪、牛、马、山羊、野牛和绵羊。

[0456] 3.促进体外组织形成

[0457] 在一个方面，本发明涉及增强体外组织健康的方法，所述方法包括向所述组织施用有效量的化合物，其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个诱导的mRNA，和/或其中所述化合物与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1或肌萎缩标记2的至少一个遏抑的mRNA，由此促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0458] 在另一方面，所施用的化合物是公开的化合物。在另一方面，所述化合物选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物，由此促进体外组织形成。例如，所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中，所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中，所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0459] 在另一方面，所述组织包含动物细胞。在再一方面，所述动物细胞是肌细胞。在又一方面，所述肌细胞是骨骼肌干细胞或祖细胞。在更进一步的方面，所述骨骼肌干细胞或祖细胞在支架上生长。

[0460] 4.药物的制备

[0461] 在一个方面，本发明涉及用于制备用于在哺乳动物中抑制肌萎缩和用于促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的药物的方法，所述方法包括治疗有效量的公开的化合物或公开的方法的产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0462] 在一个方面，本发明涉及用于制备与肌萎缩或需要促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉相关的药物的方法，所述方法包括将有效量的以下的一者或多者和药学上可接受的载体或稀释剂组合的步骤：(a)选自他克林类似物、柚皮素类似物、尿囊素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物、或其混合物的化合物；(b)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1的多个诱导的mRNA的化合物；(c)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1的多个遏抑的mRNA的化合物；(d)与在缺少所述化

合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记2的多个诱导的mRNA的化合物;和/或(e)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记2的至少一个遏抑的mRNA的化合物。

[0463] 在另一方面,所述药物包含公开的化合物。在再一方面,所述化合物选自他克林及类似物、柚皮素及类似物、尿囊素及类似物、可内新及类似物、番茄碱及类似物、不老蒜碱/小星蒜碱及类似物、和白桦脂酸及类似物、或其混合物。例如,所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中,所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中,所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0464] 在另一方面,所述药物调节肌肉健康。在再一方面,所述药物抑制肌萎缩。在又一方面,所述药物促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉。

[0465] 5.试剂盒

[0466] 本文还公开包含他克林类似物、柚皮素类似物、尿囊素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物、或其混合物,和以下的一者或多者的试剂盒:a)至少一种已知治疗动物的肌萎缩的试剂;b)至少一种已知减少动物获得肌萎缩的危险的试剂;c)至少一种已知具有肌萎缩的副作用的试剂;d)用于治疗肌萎缩的使用说明;或e)至少一种同化剂。例如,所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中,所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中,所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中,所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中,所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0467] 在一个方面,所述试剂盒还包含至少一种试剂,其中所述化合物与所述试剂共同配制。

[0468] 在另一个方面,所述化合物与所述试剂共同包装。所述试剂可以是如本文公开的任何试剂,诸如同化剂、已知具有肌萎缩的副作用的试剂、已知减少动物获得肌萎缩的危险的试剂、或已知治疗动物的肌萎缩的试剂。

[0469] 在一个方面,本发明涉及试剂盒,其包含有效量的以下的一者或多者:(a)选自他克林类似物、柚皮素类似物、尿囊素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物的化合物;(b)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记1的多个诱导的mRNA的化合物;(c)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记1的多个遏抑的mRNA的化合物;(d)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比下调肌萎缩标记2的多个诱导的mRNA的化合物;和/或(e)与在缺少所述化合物下相同类型的肌细胞中的表达水平相比上调肌萎缩标记2的多个遏抑的mRNA的化合物,(f)和以下的一者或多者:(i)蛋白补充剂;(ii)同化剂;(iii)异化剂;(iv)饮食补充剂;(v)至少一种已知治疗与肌肉萎缩相关的病症的试剂;(vi)用于治疗与胆碱能活性相关的病症的使用说明;或(vii)使用所述化合物促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的使用说明。

[0470] 所述试剂盒还包含与其它成分共同包装的、共同配制的和/或共同递送的化合物

和/或产物。例如，药品生产商、药品经销商、医师、药房(compounding shop)或药剂师可提供包含向患者递送公开的化合物和/或产物以及另一成分的试剂盒。

[0471] 预计可将所公开的试剂盒与公开的制备方法、公开的使用方法和/或所公开的组合物联合起来使用。

[0472] 6.降低血糖的方法

[0473] 在一个方面，本发明涉及降低动物中的血糖的方法，其包括向所述动物施用有效量的包含熊果酸和柚皮素类似物的组合物，由此降低所述动物中的血糖。在一个方面，所述柚皮素类似物可以是柚皮素。在一个方面，所述熊果酸可以是熊果酸衍生物。

[0474] 在另一个方面，本发明涉及降低动物中的血糖的方法，其包括向所述动物施用有效量的小星蒜碱类似物，由此降低所述动物中的血糖。在一个方面，所述小星蒜碱类似物可以是小星蒜碱。

[0475] 在另一个方面，本发明涉及降低动物中的血糖的方法，其包括向所述动物施用有效量的可内新类似物，由此降低所述动物中的血糖。在一个方面，所述可内新类似物可以是可内新。

[0476] 在另一方面，所述动物是哺乳动物、鱼或鸟。在又一方面，所述哺乳动物是灵长类动物。在再一方面，所述哺乳动物是人类。在更进一步的方面，所述人类是患者。

[0477] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与需要降低血糖相关的病症。

[0478] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与胰岛素/IGF-I信号转导功能障碍相关的病症。

[0479] 在另一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I信号转导。在再一方面，所述病症的治疗增加肌肉IGF-I生成。

[0480] 在另一方面，在施用步骤之前哺乳动物已诊断需要治疗与瘦素循环水平相关的病症。在再一方面，所述治疗降低瘦素循环水平。

[0481] 在另一个方面，所述动物是家养动物。在再一方面，所述家养动物是家养鱼、家养的甲壳类动物、或家养的软体动物。在又一方面，所述家养动物是家禽。在更进一步的方面，所述家禽选自鸡、火鸡、鸭和鹅。在再一方面，所述家养动物是家畜。在又一方面，所述家畜动物选自猪、牛、马、山羊、野牛和绵羊。

[0482] 在另一方面，所述有效量是治疗有效量。在再一方面，所述有效量是预防有效量。在又一方面，通过施用所述化合物预防高血糖。在再一方面，所述方法还包括鉴定需要降低血糖的治疗的哺乳动物的步骤。在又一方面，所述方法还包括鉴定需要预防降低血糖的需要的哺乳动物。在更进一步的方面，在施用步骤之前所述哺乳动物已诊断需要降低血糖。

[0483] 7.鉴定抑制肌萎缩的化合物

[0484] 还公开了用于鉴定当以有效量向需要这种治疗的动物施用时抑制肌萎缩的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：(i)选择候选化合物；(ii)确定候选化合物对肌萎缩标记的多个诱导的mRNA和/或遏抑的mRNA的细胞表达水平的作用，其中如果存在下述情况，则所述候选化合物被鉴定为适合用于肌萎缩抑制：(a)与在缺少所述候选化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的诱导的mRNA的表达水平相比，肌萎缩标记的多于一个诱导的mRNA被下调；和/或(b)与在缺少所述候选化合物下相同类型的肌细胞中肌萎缩标记的遏抑的

mRNA的表达水平相比，肌萎缩标记的多于一个遏抑的mRNA被上调。在一个方面，所述方法还包括向动物施用所述候选化合物。在又另一方面，所述方法还包括书写报告。在又另一方面，所述方法还包括报告结果。在又另一方面，所述方法还包括对所述候选化合物进行进一步的试验，诸如证实试验。在又另一方面，所述方法还包括对所述候选化合物进行毒性研究。

[0485] 在另一方面，所述候选化合物包含公开的化合物。在再一方面，所述化合物选自如本文他处所定义的他克林类似物、柚皮素类似物、尿囊素类似物、可内新类似物、番茄碱类似物、不老蒜碱/小星蒜碱类似物和白桦脂酸类似物。例如，所述化合物可以是他克林类似物。在另一实例中，所述化合物可以是柚皮素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是尿囊素类似物。在另一实例中，所述化合物可以是可内新类似物。在另一实例中，所述化合物可以是番茄碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是不老蒜碱/小星蒜碱类似物。在另一实例中，所述化合物可以是白桦脂酸类似物。

[0486] 在另一方面，所述动物是哺乳动物、鱼或鸟。在又一方面，所述哺乳动物是灵长类动物。在再一方面，所述哺乳动物是人类。在更进一步的方面，所述人类是患者。

[0487] 在另一方面，肌萎缩标记是肌萎缩标记1。在再一方面，肌萎缩标记是肌萎缩标记2。

[0488] 在另一方面，根据包括以下的步骤确定肌萎缩标记：a)确定在经历肌萎缩的肌细胞中的mRNA表达水平，b)确定在未经历肌萎缩的肌细胞中的mRNA表达水平，其中如果存在下述情况，则mRNA被确定为肌萎缩标记的部分：(a0与未经历肌萎缩的肌细胞相比，经历肌萎缩的肌细胞中的mRNA被上调，或(b)与未经历肌萎缩的肌细胞相比，未经历肌萎缩的肌细胞中的mRNA被下调。

[0489] 在一个方面，从动物采集经历萎缩的肌细胞和未经历肌萎缩的肌细胞。在另一个方面，采集经历肌萎缩的肌细胞，而所述动物处于空腹状态以及在空腹状态之前采集未经历肌萎缩的肌。在又另一方面，从固定化肌肉采集经历肌萎缩的肌细胞并且从移动肌肉采集未经历肌萎缩的肌细胞。在又另一方面，从具有脊椎损伤的动物采集经历肌萎缩的肌细胞并且从已接受电刺激的肌肉采集未经历肌萎缩的肌细胞。在又另一方面，通过在本文所述的方法的两个或更多个肌萎缩标记之间选择通常上调或通常下调的mRNA确定肌萎缩标记。

[0490] 在另一方面，本发明涉及用于抑制哺乳动物中的肌萎缩的方法，所述方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的使用上文所述的方法鉴定的化合物。

[0491] 8.非医学用途

[0492] 还提供了所公开的化合物和产物在发展和标准化用于在实验动物(例如猫、犬、兔、猴子、大鼠、鱼、鸟和小鼠)中评价与活性相关的肌萎缩抑制剂的作用的体外和体内测试系统中作为药理学工具的用途，作为搜索促进肌肉健康、促进正常肌肉功能、和/或促进健康的老化肌肉的新的治疗剂的一部分。

[0493] E.实验

[0494] 列出下列实施例以便向本领域普通技术人员提供如何制备和评估本文要求的化合物、组合物、物品、装置和/或方法的完整的公开和说明书，并仅仅是意在作为本发明的示例而无意限制发明人视为其发明对象的范围。但是，本领域的技术人员根据本公开应理解，

在不脱离本发明的精神和范围的前提下，可在公开的特定实施方案中作出许多变化且仍然会得到同样或类似的结果。

[0495] 已尽力确保数字(例如，量、温度等)精确，但仍应对某些误差和偏差进行说明。除非另外指明，否则份为重量份，温度为℃或为在环境温度下，且压力为在大气压下或接近大气压。

[0496] 某些材料、试剂和试剂盒从如下指明的特定供应商得到，且适当地指明指定条目的供应商目录、角色或其它编号。下面指明的供应商如下："Ambion"是Ambion，Life Technologies Corporation，Austin，Texas，USA的分公司；"Applied Biosystems"是Applied Biosystems，Life Technologies Corporation，Carlsbad，California，USA的分公司；"Boehringer Mannheim"是Boehringer Mannheim Corporatin，Indiapolis，Indiana，USA；"CardinalHealth"是Cardinal Health，Inc.，Dublin，Ohio，USA；"Cell Signaling"是Cell Signaling Technology，Inc.，Beverly，Massachussetts，USA；"Columbus Inst"是Columbus Instruments International，Columbus，Ohio，USA；"Harlan"是Harlan Laboratories，Indianapolis，Indiana，USA；"Instrumedics"是Instrumedics，Inc.，Richmond，Illinois，USA；"Invitrogen"是Invitrogen Corporation，Carlsbad，California，USA；"Microm"是Thermo Fisher Scientific Inc.，Rockford，Illinois，USA的Microm分公司(Walldorf，Germany)；"Millipore"是Millipore Corporation，Billerica，Massachussetts，USA；Merck KGaA，Darmstadt，Germany的分公司；"Ortho"是Ortho Clinical Diagnostics，Rochester，New York，USA；"Pierce"是Pierce Biotechnology，Inc.，Milwaukee，Wisconsin，USA，Thermo Fisher Scientific，Inc.的分公司；"R&D Systems"是R&D Systems Inc.，Minneapolis，Minnesota，USA；"Roche Diagnostics"是Roche Diagnostics Corporation，Indianapolis，Indiana，USA；"Sakura"是Sakura Finetek USA，Inc.，Torrance，California，USA；"Santa Cruz"是Santa Cruz Biotechnology，Inc.，Santa Cruz，California，USA；和"Sigma"是Sigma-Aldrich Corporation，Saint Louis，Missouri，USA。

[0497] 1.一般方法

[0498] a.人类受试者方案。

[0499] 本文涉及的研究由爱荷华大学的机构审查委员会(Institutional Review Board)批准，并涉及七名在参与前给出他们知情同意的健康成人。在空腹研究前一周，受试者到访临床研究单位(Clinical Research Unit)("CRU")一次以便进行：人体测量、制定每位受试者的日常食物摄取和食物喜好的食谱访谈(dietary interview)，以及对以下的基线测定：使用BM/Hitachi911分析器(Boehringer Mannheim)测定的血红蛋白("Hb")A1c比浊免疫抑制；使用Elecsys®系统(Roche Diagnostics)通过电化学发光免疫测定的血浆甘油三酯和血浆游离T4和TSH；使用Roche Cobas Integra®高灵敏度测定法(Roche Diagnostics)通过免疫比浊测定的血浆CRP；以及使用Quantikine®试剂盒(R&D Systems)测定的血浆TNF-α水平。为确保受试者在空腹研究之前进食他们日常饮食，在空腹研究之前48小时受试者仅仅进食由CRU营养学家制备的膳食(基于食谱访谈)。空腹研究开始于t=0小时，此时受试者进入CRU并且开始空腹。当空腹时，鼓励留在CRU中的受试者维持

他们日常身体活动。自由饮水，但禁止热量摄取。在约40小时时，使用Temno®活检针(CardinalHealth;分类号T1420)在超声引导下由股外侧肌进行经皮活组织检查。随后受试者进食CRU-制备的混合膳食，并在t=46小时，由对侧股外侧肌进行肌肉活组织检查。在t=36、40、42和46小时测量血糖和胰岛素水平;将Elecsys®系统用于定量血浆胰岛素。此前描述了我们对患有脊髓损伤的人的研究方案(Adams CM等人(2011)Muscle Nerve.43(1):65-75)。

[0500] b.人类骨骼肌mRNA水平的微阵列分析。

[0501] 采集骨骼肌样品之后，将其立即放置于RNAlater(Ambion)中并在-80℃下贮藏直至进一步使用。使用TRIzol溶液(Invitrogen)提取总RNA，并在爱荷华大学DNA设备上实施微阵列杂交，如此前所描述(Lamb J等人(2006)Science(New York,N.Y313(5795):1929-1935)。如本文所示的$\log_2$杂交信号反映出对个别mRNA特异性的所有外显子探针的平均信号强度。为确定哪个人类骨骼肌mRNA由空腹而发生显著改变($P\leq0.02$)，用配对t-检验来比较空腹和喂食的$\log_2$信号。为确定哪个小鼠骨骼肌mRNA由熊果酸而发生显著改变($P\leq0.005$)，用不配对t-检验来比较喂食对照饮食或添加熊果酸饮食的小鼠中的$\log_2$信号。将高表达mRNA定义为那些被抑制或诱导至$\log_2$信号>8的显著改变的mRNA。来自人类和小鼠的这些原始微阵列数据已存入NCBI基因表达综合数据库(NCBI′s Gene Expression Omnibus)(“GEO”)中，并且可分别通过GEO系列登录号GSE28016和GSE28017获取。此前描述了空腹对小鼠骨骼肌的影响和脊髓损伤对人类骨骼肌影响的外显子阵列研究(Adams CM等人(2011)Muscle&nerve43(1):65-75;Ebert SM等人(2010)Molecular Endocrinology24(4):790-799)。

[0502] c.实时定量RT-PCR(qPCR)。

[0503] 使用Turbo DNA-free试剂盒(Ambion)将TRIzol-提取的mRNA用DNA酶I处理。使用TaqMan Gene Expression Assay(Applied Biosystems)来实施人类mRNA和小鼠IGF-I mRNA的qPCR分析。使用高容量cDNA反转录试剂盒(Applied Biosystems,Part No.4368814)由2μg RNA合成第一链cDNA。该实时PCR在20μl终体积中含有20ng反转录的RNA、1μl20XTaqMan Gene Expression Assay和10μl TaqMan Fast Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems;Part No.4352042)。使用7500快速实时PCR系统(Applied Biosystems)以9600仿真模式进行qPCR。按此前的描述(Ebert SM等人(2010)Molecular Endocrinology24(4):790-799)来实施小鼠atrogin-1和MuRF1mRNA水平的qPCR分析。将所有qPCR反应平行实施三次，并计算循环阈值(Ct)的平均值以得到最终结果。为分析该数据，使用ΔCt方法，36B4mRNA水平作为不变量对照(invariant control)。

[0504] d.小鼠方案。

[0505] 从NCI得到6-8周龄雄性C57BL/6小鼠，饲养于具有12小时光照/12小时黑暗循环的群居笼(colony cage)中，并在它们到达3周内用于实验。除非另外指明，否则用标准饲料(Harlan;Teklad Diet,Formula7013,NIH-31Modified Open Formula Mouse/Rat Sterilizable Diet)饲养小鼠。将二甲双胍(Sigma)以250mg/ml的浓度溶于0.9%NaCl中。将熊果酸(Enzo Life Sciences)以200mg/ml的浓度溶于玉米油中(用于i.p.注射);或者，将熊果酸作为专用饲料(customized chow)直接加至标准饲料(Harlan;Teklad Diet,

Formula7013)或标准高脂饮食(Harlan;Teklad Diet,Formula TD.93075)中。将齐墩果酸(Sigma)以200mg/ml的浓度溶于玉米油中。通过移除食物但不移除水,使小鼠空腹24小时。用ACCU-CHEK®Aviva葡萄糖计(Roche Diagnostics)从尾静脉得到空腹血糖水平。通过在麻醉下横切坐骨神经来实施单侧后肢肌去神经,接着每天两次经i.p注射施用熊果酸(200mg/kg)或仅施用媒介物(玉米油),持续7天。使用装配三角形拉杆的握力计(Columbus Inst)测定前肢握力。使每只小鼠接受5次连续试验以得到峰值。通过在Vanderbilt University Hormone Assay Core Facility的RIA测量血浆IGF-I和瘦素水平。使用VITROS®350化学系统(Ortho)测量血浆胆固醇、甘油三酯、肌酸酐、胆红素和ALT。所有动物操作经爱荷华大学的机构动物关爱和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Iowa)批准。

[0506] e.组织学分析。

[0507] 采集组织之后,将其立即放置于已用液N_2冷冻至-160℃的异戊烷中。将肌肉浸入组织冷冻介质中,并使用装配CryoJane切片系统(Instrumedics)的Microm HM505E低温恒温器来制备中腹部的10μm切片。将脂肪组织固定于10%中性缓冲的福尔马林中,浸入石蜡中,随后使用Microm HM355S机动切片机(Microm)来制备4μm切片。苏木精和伊红染色使用DRS-601自动涂片染色机(automatic slide stainer)(Sakura)来实施,并在装配DP-70照相机的Olympus IX-71显微镜上进行检查。使用ImageJ软件(公共领域,获自National Institutes of Health,USA)来实施图像分析。使用如在其它地方所描述的较小直径方法来测量肌纤维直径(Dubowitz V等人(2007)Muscle biopsy:a practical approach(Saunders Elsevier,Philadelphia)第3版pp XIII,611s)。

[0508] f.分析IGF-I和胰岛素介导的蛋白质磷酸化。

[0509] 将小鼠四头肌折断并冷冻于液N_2中,并将Triton-X100可溶蛋白提取物按此前描述(Ebert SM等人(2010)Molecular endocrinology24(4):790-799)来制备。小鼠C2C12成肌细胞从美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection)("ATCC")得到,并将其维持在含有抗生素(100单位/ml青霉素,100μg/ml硫酸链霉素)和10%(v/v)胎牛血清(FBS)的Dulbecco改良伊格尔培养基(DMEM;ATCC#30-2002)中。在第0天,将肌管以2.5×10^5个细胞/孔的密度装入6-孔板。在第2天,通过用2%马血清替换10%FBS来诱导向肌管的分化。在第7天,使肌管通过用磷酸盐缓冲盐水洗涤2次进行血清饥饿,随后添加新鲜无血清培养基。在16小时血清饥饿之后,将10μM熊果酸(来自在DMSO中制备的10mM储备液),或等体积含或不含10nM小鼠IGF-I(Sigma;目录号I8779)或10nM牛胰岛素(Sigma;目录号I6634)的DMSO直接加至该培养基。为分析Akt、S6K、ERK和FoxO磷酸化,将肌管在熊果酸、IGF-I和/或胰岛素存在或不存在的情况下孵育20分钟,随后采集至SDS溶胞缓冲剂(10mM Tris-HCl、pH7.6、100mM NaCl、1%(w/v)SDS、1μg/ml胃酶抑素A、2μg/ml抑肽酶(aprotonin)、10μg/ml亮抑酶肽、200μM苯甲基磺酰氟和1:100稀释度的磷酸酶抑制剂混合物3(Sigma)中。将等份的各肌肉提取物或细胞溶解物与0.25体积的样品缓冲剂(250mM Tris-HCl、pH6.8,10%SDS、25%甘油、0.2%(w/v)溴酚蓝和5%(w/v)2-巯基乙醇)混合并在95℃加热5分钟,而将单独的等份通过BCA试剂盒(Pierce)用于测定蛋白浓度。对样品(25μg)进行8%SDS-PAGE,随后转移至Hybond-Cextra硝酸纤维素滤膜(Millipore)。使用探测总Akt、磷酸化-Akt(Ser473)、总S6K、磷酸化-S6K(T421/S424)、总ERK1/2、磷酸化-ERK(T202/Y204)、FoxO3a或磷酸化-FoxO1

(T24)/FoxO3a(T32)(Cell Signaling)的1:2000的抗体稀释度在4℃下实施免疫印迹,持续16小时。为分析IGF-1受体或胰岛素受体磷酸化,将肌管在熊果酸、IGF-I和/或胰岛素存在或不存在的情况下孵育2分钟,随后采集至RIPA缓冲剂(10mM Tris-HCL、pH7.4、150mM NaCl、0.1%(w/v)SDS、1%(w/v)Triton X-100、1%脱氧胆酸Na、5mM EDTA、1mM NaF、1mM正钒酸Na、1μg/ml胃酶抑素A、2μg/ml抑肽酶(aprotonin)、10μug/ml亮抑酶肽、200μM苯甲基磺酰氟、1:100稀释度的磷酸酶抑制剂混合物2(Sigma)和1:100稀释度磷酸酶抑制剂混合物3(Sigma)中。使用BCA试剂盒测量蛋白浓度,此后将该提取物稀释至在RIPA缓冲剂中1mg/ml的浓度(终体积500μl)。随后将2μg抗-IGF-1受体β抗体(Cell Signaling)或2μg抗-胰岛素受体β抗体(Santa Cruz)与50μl G蛋白+Sepharose珠(Santa Cruz)一起添加,接着将该样品在4℃下旋转16小时。将免疫沉淀物在20分钟内用1ml RIPA缓冲剂洗涤三次,随后与100μl样品缓冲剂(50mM Tris-HCl(pH6.8)、2%SDS、5%甘油、0.04%(w/v)溴酚蓝和5%(w/v)2-巯基乙醇)混合,接着煮沸5分钟。对免疫沉淀物进行8%SDS-PAGE。为分析总IGF-1受体、磷酸化-胰岛素受体和总胰岛素受体,将蛋白转移转移至Hybond-C extra硝酸纤维素滤膜(Millipore)。为分析磷酸化-IGF-1受体,将蛋白转移至PVDF膜(Bio-Rad)。使用1:2000稀释度的抗-IGF-1受体β抗体、1:5000稀释度的小鼠抗-磷酸化-酪氨酸4G10单克隆抗体(Millipore)、1:2000稀释度的抗-胰岛素受体β或1:2000稀释度的抗-磷酸化-胰岛素受体β(Y1162/1163)(SantaCruz)在室温下实施免疫印迹。

[0510] g.经RNA干扰的PTP1B抑制。

[0511] 通过将PTPN1-特异性寡聚核苷酸双链体(Invitrogen)连接到pcDNA6.2GW/EmGFP miR质粒(Invitrogen)中来生成质粒pCMV-miR-PTP1B#1和pCMV-miR-PTP1B#2,所述pcDNA6.2GW/EmGFP miR质粒含有操纵工程pre-miRNA和EmGFP同-顺反子表达的CMV启动子。pCMV-miR-control编码在pcDNA6.2GW/EmGFP miR质粒中的非靶向pre-miRNA发夹序列(miR-neg control;Invitrogen)。从NCI得到6-8周龄的雄性C57BL/6小鼠,并在收到小鼠3周内将其用于实验。按此前的描述(Ebert SM等人(2010)Molecular endocrinology24(4):790-799)来实施小鼠胫骨前肌的电穿孔和骨骼肌RNA的分离。在含有2μg的RNA、随机六聚体引物和高容量cDNA反转录试剂盒(Applied Biosystems)的组分的20μl反应物中合成第一链cDNA。使用如此前描述(Ebert SM等人(2010)Molecular endocrinology24(4):790-799)的Taqman表达测定来实施PTPN1mRNA水平的qPCR分析。qPCR使用7500快速实时PCR系统(Applied Biosystems)进行。将所有qPCR反应平行实施三次,并计算循环阈(Ct)值的平均值以得到最终结果。通过ΔCt方法来测定折叠变化,36B4mRNA水平作为不变量对照。按此前描述(Ebert SM等人(2010)Molecular endocrinology24(4):790-799)制备骨骼肌切片,并鉴定和测量转染的(EmGFP-阳性)肌纤维。

[0512] h.血清熊果酸水平的测量。

[0513] 使用己烷:丙醇的10:1混合物从血清提取熊果酸(回收率>90%),随后将其羧酸基连接于三氟甲磺酸2-(2,3-萘二甲酰亚氨基)乙酯(Invitrogen;Ne-OTf)(增强TUV和荧光检测的部分)。随后在装配含1.8μm珠(Waters Part No.186003533)的100X2.1mm C18HSS柱和TUV检测器的Waters Acquity UPLC上分析衍生化的样品。

[0514] 2.治疗肌萎缩的治疗法的鉴定

[0515] 骨骼肌萎缩是缺乏药物治疗的常见且使人衰弱的疾患。为鉴定和开发对这种病理

生理疾患的新的治疗方法(图1),使用了一种使用与小分子、基因和病症有关的基因表达标记的方法。简而言之,鉴定了63个在人类和小鼠肌肉二者中受空腹调控的mRNA,并鉴定了29个在人肌肉中受空腹和脊髓损伤二者调控的mRNA。肌萎缩的这两个无偏倚mRNA表达标记被用于查询联系图(Connectivity Map),所述查询联系图是一种使所用的基因标记数据集找到在分子、基因和病症之间关系的算法。

[0516] 进行三项互补的研究以表征在人类和小鼠中骨骼肌mRNA水平整体萎缩相关的变化。这三项研究测定以下影响:A)空腹对本文所述的人类骨骼肌mRNA水平的影响,B)脊髓损伤("SCI")对人类骨骼mRNA水平的影响(Adams CM等人(2011)Muscle&nerve43(1):65-75)和C)空腹对小鼠骨骼肌mRNA水平的影响(Ebert SM等人(2010)Molecular endocrinology24(4):790-799)。在每项研究中,使用大于16,000个mRNA的定量水平的外显子表达阵列。尽管每项研究都有许多显著变化,但是分析集中于其水平在至少两个萎缩模式上发生类似改变的mRNA。因此,通过比较空腹对人类和小鼠骨骼肌的影响,有以下两组mRNA需要进行鉴定:a)在两个物种中由于空腹而增加的31个mRNA,和b)在两个物种中由于空腹而减少的32个mRNA。这些进化上保守的、空腹调控的骨骼肌mRNA被称为"肌萎缩标记-1"(参见图2)。接着,测定空腹和SCI对人类骨骼肌的影响并鉴定以下两组mRNA:a)由于空腹和SCI而增加的18个mRNA,和b)由于空腹和SCI而减少的17个mRNA。该第二组mRNA被称为"肌萎缩标记-2"(参见图3)。在肌萎缩标记-1和-2中几乎所有的mRNA此前并未对正常或萎缩的骨骼肌的作用进行过表征。接着推测对细胞mRNA水平的影响与肌萎缩标记-1和-2相反的药物化合物可能会抑制骨骼肌萎缩。为鉴定候选化合物,将联系图(Lamb J等人(2006)Science(New York,N.Y313(5795):1929-1935)用于比较肌萎缩标记-1和-2与>1300个生物活性小分子的mRNA表达标记。这些结果鉴定了人类骨骼肌萎缩的若干预测的抑制剂,包括熊果酸。预测的人类骨骼肌萎缩抑制剂,即与肌萎缩标记具有消极联系的化合物,示于下表2和3中。表2显示了与人类肌萎缩标记-1具有消极联系的化合物(对于标记中的mRNA,参见图2),而表3显示了与人类肌萎缩标记-2具有消极联系的化合物(对于标记中的mRNA,参见图3)。

[0517] 作为本文描述的萎缩标记-1和-2的有效性的概念验证(proof-of-concept),在小鼠中对熊果酸的作用进行评估,而且惊讶地发现熊果酸抑制肌萎缩并促进肌肥大。

[0518] 表2.与人类肌萎缩标记-1具有消极联系的化合物

[0519]

Cmap名称/细胞系	联系评分	n	富集	p	特异性	非空%
可内新 -HL60	-0.752	1	-0.991	---	---	100
尿囊素-HL60	-0.622	1	-0.954	---	---	100
可内新 -PC3	-0.598	1	-0.941	---	---	100
他克林 -HL60	-0.551	1	-0.91	---	---	100
番茄碱 -HL60	-0.497	1	-0.873	---	---	100
番茄碱 -PC3	-0.483	1	-0.861	---	---	100
柚皮素-PC3	-0.462	1	-0.846	---	---	100
尿囊素-MCF7	-0.347	2	-0.735	0.13873	0.1118	50
番茄碱 -MCF7	-0.343	2	-0.78	0.09489	0.2263	50
柚皮素-MCF7	-0.219	2	-0.546	0.4127	0.6589	50
尿囊素-PC3	-0.077	2	-0.414	0.78446	0.7654	50

[0520] 表3.与人类肌萎缩标记-2具有消极联系的化合物

[0521]

Cmap名称/细胞系	联系评分	n	富集	p	特异性	非空%
他克林 -HL60	-0.870	1	-0.998	---	---	100
番茄碱 -PC3	-0.861	1	-0.998	---	---	100
柚皮素-PC3	-0.754	1	-0.990	---	---	100
白桦脂酸-HL60	-0.569	1	-0.929	---	---	100
可内新 -HL60	-0.543	1	-0.915	---	---	100
尿囊素-MCF7	-0.486	2	-0.840	0.05114	0.04710	100
柚皮素-MCF7	-0.314	2	-0.460	0.64871	0.84500	50
番茄碱 -MCF7	-0.281	2	-0.611	0.30586	0.65260	50

[0522] 3.空腹对人类骨骼肌mRNA表达的影响。

[0523] 持续的空腹诱导肌萎缩，但其对人类骨骼肌中全mRNA表达的影响迄今仍未知晓。为了测定全mRNA表达和人类骨骼肌状况之间的关系，对年龄25至69岁(平均值=46岁)的七名健康成年人志愿者(3名男性和4名女性)进行研究。将整个研究设计显示在图4A中。这些受试者的平均体重指数(±SEM)为25±1。他们的平均体重为69.4±4.8kg。血红蛋白A1c(HbA1c)、甘油三酯(TG)、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(游离T4)、C-反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的基线循环水平均在正常范围内(图4A)。表(图4A，插入)显示基线循环代谢指标和炎症性指标。该图显示血浆葡萄糖和胰岛素水平(图4A)。数据为七名研究受试者的平均值±SEM。在某些情况下，误差线太小而无法看见。当待在爱荷华大学临床研究单位(University of Iowa Clinical Research Unit)时，使受试者通过不接受食物但可以饮水来空腹40小时。空腹期间平均体重减少为1.7±0.1kg(初始体重的3±0%)。

[0524] 在40小时空腹之后，肌肉活组织检查从受试者股外侧(VL)肌得到。在肌肉活组织检查之后受试者立即进食混合膳食。五小时以后(在首次活组织检查后六小时)，由他们对侧的VL肌进行第二次肌肉活组织检查。因此，每名受试者在空腹和未空腹条件下都做了肌

肉活组织检查。不出所料，血浆葡萄糖和胰岛素水平在40小时空腹结束时低，进食后升高，且到第二次活组织检查时又回到基线(图4A)。这些数据指明血浆葡萄糖和胰岛素水平在首次(空腹)和第二次(未空腹)肌肉活组织检查时相当。

[0525] 为测定空腹对骨骼肌mRNA表达的影响，将RNA从成对的肌肉活组织检查分离，随后用外显子表达阵列对其进行分析。按统计显著性标准使用P≤0.02(通过配对t-检验)，发现281个mRNA在空腹状态较高而277个较低(来自测量的＞17,000个mRNA，参见图4B)。这些空腹响应的mRNA一览表示于下面的表X1中(“变化”是空腹和喂食状态之间平均$\log_2$的变化或差异)。表X1中的数据是在该研究中所有mRNA的数据，其水平由于空腹而增加或减少(P≤0.02通过配对t-检验)。

[0526] 如通过Affymetrix Human Exon1.0ST阵列评估，代表性空腹响应人类骨骼肌mRNA和空腹对它们log2杂交信号的影响均显示在图4B中。在每名受试者中，将空腹信号归一化为相同受试者的未空腹信号。数据为7名受试者的平均值±SEM。P≤0.02通过配对t-检验用于所有显示的mRNA。表X1显示了全套458个空腹响应mRNA。令人惊讶的是，鉴定为通过空腹改变的大多数差异表达的mRNA并没有此前已知的对肌萎缩的作用。但是，空腹增加了若干mRNA，其编码在分解代谢过程(例如脂肪氧化、胆固醇逆转运、产热、抑制蛋白合成、自体吞噬、泛素介导的蛋白水解、谷氨酰胺转运和血红素分解代谢)中具有已知作用的蛋白(图4B)。在这些之中，atrogin-1、MuRF1和ZFAND5mRNA编码已知是小鼠骨骼肌萎缩所需的蛋白(Bodine SC等人(2001)Science(New York,N.Y294(5547):1704-1708;Hishiya A等人(2006)The EMBO journal25(3):554-564)。相反，空腹显著减少了若干mRNA，其编码在合成代谢过程(例如糖原合成、脂质合成和摄取、聚胺合成、铁摄取、血管发生和线粒体生物发生)中具有已知作用的蛋白(图4B)。在这些之中，PGC-1α.mRNA编码抑制小鼠萎缩相关的基因表达和骨骼肌萎缩的蛋白(Sandri M等人(2006)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United Sta tes of America103(44):16260-16265)。

[0527] 使用qPCR进一步验证该结果以分析从七名健康人类受试者得到的成对的喂食和空腹骨骼肌活组织检查样品的RNA(参见图5;数据为平均值±SEM;*P≤0.01通过配对t-检验)。在每名受试者中，将空腹mRNA水平归一化为未空腹水平，将其设定为1。编码的肌肉生长抑素(myostatin)(MSTN)的mRNA是其水平不受空腹而改变的对照转录物，如通过外显子表达阵列所评估。总之，这些数据确立了在人类骨骼肌中空腹的mRNA表达标记。

[0528] 表X1.空腹响应人类mRNA.

[0529]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3062082	*PDK4*	NM_002612 // PDK4 //丙酮酸脱氢酶激酶，同工酶4 // 7q21.3 // 5166	NM_002612	2.15	0.34	0.000
2319340	*SLC25A33*	NM_032315 // SLC25A33 //溶质载体家族25，成员33 // 1p36.22 // 84275	NM_032315	1.42	0.41	0.007
3165957	*IFNK*	NM_020124 // IFNK //干扰素，κ// ---// 56832 /// ENST00000276943 // IF	NM_020124	0.96	0.28	0.007
3424158	*MYF6*	NM_002469 // MYF6 //肌源因子6 (herculin) // 12q21 // 4618 /// ENST00000	NM_002469	0.95	0.12	0.000
3422144	*LGR5*	NM_003667 // LGR5 //含有亮氨酸丰富重复的G蛋白偶联受体5	NM_003667	0.88	0.12	0.000
2356115	*TXNIP*	NM_006472 // TXNIP //硫氧还蛋白结合蛋白 // 1q21.1 // 10628 /// ENS	NM_006472	0.85	0.22	0.004
3233605	*PFKFB3*	NM_004566 // PFKFB3 // 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3 //	NM_004566	0.84	0.18	0.002
3151607	*FBXO32*	NM_058229 // FBXO32 // F框蛋白32 // 8q24.13 // 114907 /// NM_148177 // FB	NM_058229	0.82	0.19	0.002

[0530]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2745547	*GAB1*	NM_207123 // GAB1 // GRB2-关联结合蛋白1 // 4q31.21 // 2549 /// NM	NM_207123	0.71	0.08	0.000
3173479	*FOXD4L3*	NM_199135 // FOXD4L3 // 叉头框D4样3 // 9q13 // 286380 /// NM_012184 /	NM_199135	0.68	0.25	0.017
3199500	*CER1*	NM_005454 // CER1 // cerberus 1, 半胱氨酸结超家族，同源物(非洲爪蟾	NM_005454	0.64	0.24	0.019
3444309	*TAS2R9*	NM_023917 // TAS2R9 // 味觉受体，2型，成员9 // 12p13 // 50835 /// EN	NM_023917	0.63	0.22	0.015
3452323	*SLC38A2*	NM_018976 // SLC38A2 //溶质载体家族38，成员2 // 12q // 54407 /// E	NM_018976	0.62	0.13	0.001
3381843	*UCP3*	NM_003356 // UCP3 //解偶联蛋白3 (线粒体，质子载体) // 11q	NM_003356	0.59	0.04	0.000
3147508	*KLF10*	NM_005655 // KLF10 // Kruppel 样因子10 // 8q22.2 // 7071 /// NM_001032282	NM_005655	0.58	0.11	0.001
3982534	*LPAR4*	NM_005296 // LPAR4 //溶血磷脂酸受体4 // Xq13-q21.1 // 2846 ///	NM_005296	0.57	0.17	0.008
3384321	*RAB30*	NM_014488 // RAB30 // RAB30，RAS癌基因家族成员// 11q12-q14 // 27314 //	NM_014488	0.56	0.21	0.019
3256192	*C10orf116*	NM_006829 // C10orf116 // 染色体10开放阅读框116 // 10q23.2 // 109	NM_006829	0.55	0.19	0.013
2705690	*GHSR*	NM_198407 // GHSR //生长激素促分泌素受体// 3q26.31 // 2693 ///	NM_198407	0.54	0.20	0.016
3326938	*LOC100130104*	AF274942 // LOC100130104 // PNAS-17 // 11p13 // 100130104	AF274942	0.53	0.16	0.009
2318656	*PER3*	NM_016831 // PER3 //阶段基因同源物3 (果蝇) // 1p36.23 // 8863 /// ENST00	NM_016831	0.52	0.16	0.009
3209623	*ZFAND5*	NM_001102420 // ZFAND5 // 锌指，AN1-型域5 // 9q13-q21 // 7763 ///	NM_001102420	0.51	0.13	0.005
3741300	*OR1D4*	NM_003552 // OR1D4 // 嗅觉受体，家族1，亚家族D，成员4 // 17p	NM_003552	0.50	0.19	0.019

[0531]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2899176	*HIST1H2BD*	NM_138720 // HIST1H2BD // 组蛋白簇1, H2bd // 6p21.3 // 3017 /// NM_02106	NM_138720	0.49	0.16	0.010
3439256	*RPS11*	ENST00000270625 // RPS11 // 核糖体蛋白S11 // 19q13.3 // 6205 /// BC10002	ENST00000270625	0.49	0.11	0.002
2973232	*KIAA0408*	NM_014702 // KIAA0408 // KIAA0408 // 6q22.33 // 9729 /// NM_001012279 // C6orf17	NM_014702	0.49	0.14	0.006
3291151	*RHOBTB1*	NM_014836 // RHOBTB1 // Rho-相关的含BTB域1 // 10q21.2 // 9886 /	NM_014836	0.48	0.09	0.001
2358136	*C1orf51*	BC027999 // C1orf51 // 染色体1开放阅读框51 // 1q21.2 // 148523 //	BC027999	0.48	0.17	0.016
3948936		---	---	0.47	0.18	0.020
3944129	*HMOX1*	NM_002133 // HMOX1 // 血红素加氧酶(解环) 1 // 22q12|22q13.1 // 3162 ///	NM_002133	0.46	0.13	0.006
2968652	*SESN1*	NM_014454 // SESN1 // sestrin 1 // 6q21 // 27244 /// ENST00000302071 // SESN1 //	NM_014454	0.46	0.12	0.004
2951881	*PXT1*	NM_152990 // PXT1 // 过氧化物酶体、睾丸特异1 // 6p21.31 // 222659 /// ENS	NM_152990	0.45	0.14	0.008
2819747	*POLR3G*	NM_006467 // POLR3G // 聚合酶(RNA) III (DNA引导的)多肽G (32kD)	NM_006467	0.45	0.13	0.007
2957384	*GSTA2*	NM_000846 // GSTA2 // 谷胱甘肽S-转移酶A2 // 6p12.1 // 2939 /// NM_1536	NM_000846	0.44	0.10	0.002
4014387	*RPSA*	NM_002295 // RPSA // 核糖体蛋白SA // 3p22.2 // 3921 /// NM_001012321 //	NM_002295	0.44	0.16	0.018
3021158	*C7orf58*	NM_024913 // C7orf58 // 染色体7开放阅读框58 // 7q31.31 // 79974 /	NM_024913	0.44	0.07	0.000
2976155	*OLIG3*	NM_175747 // OLIG3 // 少突胶质细胞转录因子3 // 6q23.3 // 167826	NM_175747	0.44	0.12	0.006
3261886	*C10orf26*	NM_017787 // C10orf26 // 染色体10开放阅读框26 // 10q24.32 // 5483	NM_017787	0.44	0.17	0.019
2489169		---	---	0.42	0.12	0.006

[0532]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	*P*
2790062	*TMEM154*	NM_152680 // TMEM154 // 跨膜蛋白154 // 4q31.3 // 201799 /// ENST00	NM_152680	0.42	0.14	0.012
3792656	*CCDC102B*	NM_024781 // CCDC102B // 含卷曲螺旋域102B // 18q22.1 // 79839	NM_024781	0.42	0.12	0.007
3554282	*INF2*	NM_022489 // INF2 //反转形成素，含FH2和WH2域// 14q32.33	NM_022489	0.41	0.14	0.012
2614142	*NR1D2*	NM_005126 // NR1D2 // 核受体亚家族1，组D，成员2 // 3p24.2	NM_005126	0.39	0.15	0.019
3404636	*GABARAPL1*	NM_031412 // GABARAPL1 // GABA(A)受体关联蛋白样1 // 12p13.2	NM_031412	0.39	0.10	0.004
3063856	*tcag7.1177*	ENST00000292369 // tcag7.1177 // 反链转录单位至STAG3 //	ENST00000292369	0.39	0.09	0.003
3461981	*TSPAN8*	NM_004616 // TSPAN8 // 四旋蛋白8 // 12q14.1-q21.1 // 7103 /// ENST0000039333	NM_004616	0.39	0.14	0.015
2908154	*C6orf206*	BC029519 // C6orf206 // 染色体6开放阅读框206 // 6p21.1 // 221421	BC029519	0.39	0.09	0.003
3415046	*FLJ33996*	AK091315 // FLJ33996 // 预测蛋白FLJ33996 // 12q13.13 // 283401 ///	AK091315	0.39	0.15	0.019
3326400	*CAT*	NM_001752 // CAT //过氧化氢酶// 11p13 // 847 /// ENST00000241052 // CAT //催化剂	NM_001752	0.39	0.09	0.003
2390322	*OR2M5*	NM_001004690 // OR2M5 // 嗅觉受体，家族2，亚家族M，成员5 //	NM_001004690	0.38	0.12	0.011
2402536	*TRIM63*	NM_032588 // TRIM63 // 含三联基元63 // 1p34-p33 // 84676 /// E	NM_032588	0.38	0.12	0.009
2976768	*CITED2*	NM_006079 // CITED2 // Cbp/p300-互作的转化激活因子，含Glu/Asp丰富的ca	NM_006079	0.37	0.10	0.005
3218528	*ABCA1*	NM_005502 // ABCA1 // ATP-结合盒，亚家族A (ABC1)，成员1 // 9q3	NM_005502	0.37	0.14	0.016

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3377861	*DKFZp761E198*	NM_138368 // DKFZp761E198 // DKFZp761E198 蛋白 // 11q13.1 // 91056 /// BC1091	NM_138368	0.37	0.06	0.000
2961347	*FILIP1*	NM_015687 // FILIP1 // 细丝蛋白A互作蛋白1 // 6q14.1 // 27145 /// EN	NM_015687	0.37	0.10	0.005
3097580	*C8orf22*	NM_001007176 // C8orf22 // 染色体8开放阅读框22 // 8q11 // 492307	NM_001007176	0.37	0.08	0.002
3755655	*FBXL20*	NM_032875 // FBXL20 // F框和亮氨酸丰富重复蛋白20 // 17q12 // 8496	NM_032875	0.35	0.08	0.002
3057505	*CCL26*	NM_006072 // CCL26 // 趋化因子(C-C基元)配体26 // 7q11.23 // 10344 /// EN	NM_006072	0.35	0.12	0.012
3307795	*C10orf118*	NM_018017 // C10orf118 // 染色体10开放阅读框118 // 10q25.3 // 550	NM_018017	0.35	0.13	0.020
[0533] 3654699	*NUPR1*	NM_001042483 // NUPR1 // 核蛋白1 // 16p11.2 // 26471 /// NM_012385 //	NM_001042483	0.35	0.10	0.007
3778252	*ANKRD12*	NM_015208 // ANKRD12 // 锚蛋白重复域12 // 18p11.22 // 23253 /// NM_001	NM_015208	0.34	0.08	0.002
2662560	*C3orf24*	NM_173472 // C3orf24 // 染色体3开放阅读框24 // 3p25.3 // 115795 /	NM_173472	0.34	0.08	0.002
3896370	*RP5-1022P6.2*	NM_019593 // RP5-1022P6.2 // 预测蛋白KIAA1434 // 20p12.3 // 56261 /	NM_019593	0.34	0.10	0.007
3389566	*KBTBD3*	NM_198439 // KBTBD3 // 含kelch重复和BTB (POZ)域3 // 11q22.3	NM_198439	0.34	0.08	0.003
3247818	*FAM133B*	NM_152789 // FAM133B // 序列相似家族133，成员B // 7q21.2	NM_152789	0.34	0.11	0.010
2457988	*ZNF706*	AF275802 // ZNF706 // 锌指蛋白706 // 8q22.3 // 51123 /// BC015925 //	AF275802	0.34	0.12	0.016
3525234	*IRS2*	NM_003749 // IRS2 // 胰岛素受体底物2 // 13q34 // 8660 /// ENST00000	NM_003749	0.34	0.09	0.004

[0534]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	*P*
2730281	*ODAM*	NM_017855 // ODAM // 牙源性，成釉细胞关联// 4q13.3 // 54959 ///	NM_017855	0.34	0.12	0.016
3768969	*ABCA5*	NM_018672 // ABCA5 // ATP-结合盒，亚家族A (ABC1)，成员5 // 17q	NM_018672	0.33	0.10	0.008
3687494	*MAPK3*	NM_001040056 // MAPK3 // 促分裂元活化蛋白激酶3 // 16p11.2 // 5595 /	NM_001040056	0.33	0.09	0.004
3405396	*CREBL2*	NM_001310 // CREBL2 // cAMP应答元件结合蛋白样2 // 12p13 /	NM_001310	0.33	0.07	0.002
3647504	*PMM2*	NM_000303 // PMM2 // 磷酸甘露糖酶2 // 16p13.3-p13.2 // 5373 /// ENST00000	NM_000303	0.33	0.10	0.008
3392840	*BUD13*	NM_032725 // BUD13 // BUD13同源物(芽殖酵母) // 11q23.3 // 84811 /// ENST	NM_032725	0.33	0.07	0.002
3453837	*TUBA1A*	NM_006009 // TUBA1A // 微管蛋白，α1a // 12q12-q14.3 // 7846 /// ENST00000301	NM_006009	0.33	0.07	0.002
2409310	*ELOVL1*	NM_022821 // ELOVL1 // 延伸极长链脂肪酸(FEN1/Elo2, SUR	NM_022821	0.32	0.09	0.005
3837707	*ZNF114*	NM_153608 // ZNF114 // 锌指蛋白114 // 19q13.32 // 163071 /// ENST000	NM_153608	0.31	0.09	0.007
3504434	*XPO4*	NM_022459 // XPO4 // 输外蛋白4 // 13q11 // 64328 /// ENST00000255305 // XPO4 //	NM_022459	0.31	0.10	0.009
2431877		---	---	0.31	0.11	0.017
3837836	*PSCD2*	NM_017457 // PSCD2 // 血小板-白细胞C激酶底物(pleckstrin)同源性，Sec7和卷曲螺旋域2 (cytoh	NM_017457	0.31	0.05	0.000
3869396	*ZNF432*	NM_014650 // ZNF432 // 锌指蛋白432 // 19q13.33 // 9668 /// ENST00000	NM_014650	0.31	0.09	0.006
3981120	*OGT*	NM_181672 // OGT // O-连接的N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)转移酶(UDP-N-ace	NM_181672	0.31	0.10	0.013

[0535]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	变化 SEM	P
2622607	*SLC38A3*	NM_006841 // SLC38A3 //溶质载体家族38，成员3 // 3p21.3 // 10991 //	NM_006841	0.30	0.11	0.016
3978812	*FOXR2*	NM_198451 // FOXR2 // 叉头框R2 // Xp11.21 // 139628 /// ENST00000339140 /	NM_198451	0.30	0.09	0.008
3571904	*NPC2*	NM_006432 // NPC2 // Niemann-Pick疾病，C2型 // 14q24.3 // 10577 /// NM_00	NM_006432	0.30	0.10	0.011
2417945	*PTGER3*	NM_198715 // PTGER3 // 前列腺素E受体3 (亚型EP3) // 1p31.2 // 573	NM_198715	0.30	0.11	0.017
3059393	*SEMA3E*	NM_012431 // SEMA3E // sema域，免疫球蛋白域(Ig)，短碱性doma	NM_012431	0.30	0.09	0.009
2336456	*MGC52498*	NM_001042693 // MGC52498 // 预测蛋白MGC52498 // 1p32.3 // 348378 //	NM_001042693	0.30	0.10	0.011
3726772	*CROP*	NM_016424 // CROP // 顺铂抗性-关联过表达蛋白// 17	NM_016424	0.30	0.11	0.016
2784265	*IL2*	NM_000586 // IL2 // 白细胞介素2 // 4q26-q27 // 3558 /// ENST00000226730 // IL2	NM_000586	0.29	0.11	0.019
2495782	*LIPT1*	NM_145197 // LIPT1 //脂肪酸转移酶1 // 2q11.2 // 51601 /// NM_145198 // LI	NM_145197	0.29	0.10	0.012
2377094	*PFKFB2*	NM_006212 // PFKFB2 // 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶2 //	NM_006212	0.29	0.10	0.012
2469213	*KLF11*	NM_003597 // KLF11 // Kruppel样因子11 // 2p25 // 8462 /// ENST00000305883	NM_003597	0.29	0.10	0.011
3662387	*HERPUD1*	NM_014685 // HERPUD1 // 高半胱氨酸可诱导的，内质网压力-ind	NM_014685	0.29	0.07	0.003
3771215	*ACOX1*	NM_004035 // ACOX1 // 酰基-辅酶A氧化酶1，棕榈酰 // 17q24-q25|17q25.1	NM_004035	0.29	0.10	0.013
3203135	*TOPORS*	NM_005802 // TOPORS // 拓扑异构酶I结合，精氨酸/丝氨酸丰富// 9p21 //	NM_005802	0.28	0.11	0.018
2805482		---	---	0.28	0.09	0.008

[0536]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3247757	*UBE2D1*	NM_003338 // UBE2D1 // 泛素-缀合酶E2D 1 (UBC4/5同源物，酵母	NM_003338	0.28	0.08	0.007
3444147	*KLRC1*	NM_002259 // KLRC1 // 杀伤细胞凝集素样受体亚家族C，成员1 //	NM_002259	0.28	0.10	0.015
3348891	*C11orf57*	NM_018195 // C11orf57 // 染色体11开放阅读框57 // 11q23.1 // 55216	NM_018195	0.28	0.09	0.011
3906942	*SERINC3*	NM_006811 // SERINC3 // 丝氨酸整合因子3 // 20q13.1-q13.3 // 10955 /// NM_1	NM_006811	0.28	0.07	0.003
2930418	*UST*	NM_005715 // UST // 糖醛基-2-磺基转移酶 // 6q25.1 // 10090 /// ENST0000036	NM_005715	0.28	0.06	0.002
3188200	*OR1L1*	NM_001005236 // OR1L1 // 嗅觉受体，家族1，亚家族L，成员1 //	NM_001005236	0.28	0.09	0.011
3856075	*ZNF682*	NM_033196 // ZNF682 // 锌指蛋白682 // 19p12 // 91120 /// NM_00107734	NM_033196	0.28	0.10	0.017
3385951	*NOX4*	NM_016931 // NOX4 // NADPH氧化酶4 // 11q14.2-q21 // 50507 /// ENST00000263317	NM_016931	0.28	0.06	0.002
3523881	*KDELC1*	NM_024089 // KDELC1 // 含KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 1 // 13q33 // 79070 ///	NM_024089	0.28	0.06	0.002
2632778	*EPHA6*	NM_001080448 // EPHA6 // EPH受体A6 // 3q11.2 // 285220 /// ENST00000389672	NM_001080448	0.28	0.09	0.010
3373272	*OR5W2*	NM_001001960 // OR5W2 // 嗅觉受体，家族5，亚家族W，成员2 //	NM_001001960	0.28	0.10	0.015
4017694	*IRS4*	NM_003604 // IRS4 // 胰岛素受体底物4 // Xq22.3 // 8471 /// ENST0000	NM_003604	0.28	0.10	0.016
3545311	*KIAA1737*	NM_033426 // KIAA1737 // KIAA1737 // 14q24.3 // 85457 /// ENST00000361786 // KIA	NM_033426	0.28	0.07	0.003
3753860	*CCL5*	NM_002985 // CCL5 // 趋化因子(C-C基元)配体5 // 17q11.2-q12 // 6352 /// E	NM_002985	0.28	0.05	0.001

[0537]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	*P*
3617312	*SLC12A6*	NM_001042496 // SLC12A6 //溶质载体家族12 (钾/氯化物transpor	NM_001042496	0.27	0.07	0.005
3351315	*UBE4A*	NM_004788 // UBE4A // 泛素化因子E4A (UFD2同源物，酵母) // 11q23.3	NM_004788	0.27	0.07	0.004
3755396	*CCDC49*	NM_017748 // CCDC49 // 含卷曲螺旋域49 // 17q12 // 54883 /// EN	NM_017748	0.27	0.09	0.013
2870889	*C5orf13*	NM_004772 // C5orf13 // 染色体5开放阅读框13 // 5q22.1 // 9315 ///	NM_004772	0.27	0.09	0.010
2775259	*RASGEF1B*	NM_152545 // RASGEF1B // RasGEF域家族，成员1B // 4q21.21-q21.22 // 15	NM_152545	0.27	0.10	0.015
3165624		---	---	0.27	0.06	0.003
2771654	*CENPC1*	NM_001812 // CENPC1 // 着丝粒蛋白C 1 // 4q12-q13.3 // 1060 /// ENST0000	NM_001812	0.27	0.09	0.013
3784670	*C18orf21*	NM_031446 // C18orf21 // 染色体18开放阅读框21 // 18q12.2 // 83608	NM_031446	0.27	0.08	0.008
2364231	*DDR2*	NM_001014796 // DDR2 // 盘蛋白域受体酪氨酸激酶2 // 1q23.3 //	NM_001014796	0.26	0.10	0.018
3921442	*SH3BGR*	NM_007341 // SH3BGR // SH3域结合谷氨酸丰富蛋白// 21q22.3	NM_007341	0.26	0.08	0.007
2627368	*C3orf49*	BC015210 // C3orf49 // 染色体3开放阅读框49 // 3p14.1 // 132200	BC015210	0.26	0.06	0.003
3250699	*EIF4EBP2*	NM_004096 // EIF4EBP2 // 真核翻译启动因子4E结合pro	NM_004096	0.26	0.10	0.018
3237788	*PLXDC2*	NM_032812 // PLXDC2 // 含丝状蛋白域2 // 10p12.32-p12.31 // 84898 //	NM_032812	0.26	0.09	0.013
3285926	*ZNF33B*	NM_006955 // ZNF33B // 锌指蛋白33B // 10q11.2 // 7582 /// ENST000003	NM_006955	0.26	0.10	0.018
3304475	*ARL3*	NM_004311 // ARL3 // ADP-核糖基化因子样3 // 10q23.3 // 403 /// ENST00	NM_004311	0.26	0.08	0.008
3364306	*SOX6*	NM_017508 // SOX6 // SRY (性别决定区Y)-框6 // 11p15.3 // 55553 //	NM_017508	0.26	0.08	0.010

[0538]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3185498	*SLC31A2*	NM_001860 // SLC31A2 //溶质载体家族31 (铜转运蛋白)，成员2	NM_001860	0.25	0.09	0.015
3998766	*KAL1*	NM_000216 // KAL1 // Kallmann综合征1序列 // Xp22.32 // 3730 /// ENST000	NM_000216	0.25	0.07	0.006
3143266	*PSKH2*	NM_033126 // PSKH2 // 蛋白丝氨酸激酶H2 // 8q21.2 // 85481 /// ENST000002	NM_033126	0.25	0.07	0.006
3458911	*CTDSP2*	NM_005730 // CTDSP2 // CTD (羧基末端域，RNA聚合酶II, polypept	NM_005730	0.25	0.06	0.003
3195034	*PTGDS*	NM_000954 // PTGDS // 前列腺素D2合成酶21kDa (脑) // 9q34.2-q34.3 //	NM_000954	0.25	0.08	0.010
3854066	*C19orf42*	NM_024104 // C19orf42 // 染色体19开放阅读框42 // 19p13.11 // 7908	NM_024104	0.25	0.08	0.010
3819474	*ANGPTL4*	NM_139314 // ANGPTL4 // 血管位蛋白样4 // 19p13.3 // 51129 /// NM_001039667	NM_139314	0.25	0.06	0.004
3944084	*TOM1*	NM_005488 // TOM1 // myb1靶标(鸡) // 22q13.1 // 10043 /// ENST000003	NM_005488	0.25	0.07	0.006
3848243	*INSR*	NM_000208 // INSR // 胰岛素受体// 19p13.3-p13.2 // 3643 /// NM_001079817	NM_000208	0.24	0.09	0.014
3168415	*CLTA*	NM_007096 // CLTA // 网格蛋白，轻链(Lca) // 9p13 // 1211 /// NM_00107667	NM_007096	0.24	0.08	0.009
2609462	*CAV3*	NM_033337 // CAV3 // 小窝蛋白3 // 3p25 // 859 /// NM_001234 // CAV3 // 小窝蛋白	NM_033337	0.24	0.07	0.007
3393834	*C11orf60*	BC022856 // C11orf60 // 染色体11开放阅读框60 // 11q23.3 // 56912	BC022856	0.24	0.06	0.003
3755614	*STAC2*	NM_198993 // STAC2 // SH3和半胱氨酸丰富域2 // 17q12 // 342667 /// ENST	NM_198993	0.24	0.07	0.009
3627363	*NARG2*	NM_024611 // NARG2 // NMDA受体调控2 // 15q22.2 // 79664 /// NM_00101	NM_024611	0.24	0.06	0.003

[0539]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	*P*
3212976	*ZCCHC6*	NM_024617 // ZCCHC6 // 锌指，含CCHC域6 // 9q21 // 79670 //	NM_024617	0.24	0.08	0.014
3275922	*PRKCQ*	NM_006257 // PRKCQ // 蛋白激酶C, θ // 10p15 // 5588 /// ENST000002631	NM_006257	0.24	0.05	0.002
3023825	*C7orf45*	BC017587 // C7orf45 // 染色体7开放阅读框45 // 7q32.2 // 136263 //	BC017587	0.23	0.09	0.020
3832906	*IL29*	NM_172140 // IL29 // 白细胞介素29 (干扰素，λ1) // 19q13.13 // 282618	NM_172140	0.23	0.08	0.015
3529156	*NGDN*	NM_015514 // NGDN // neuroguidin， EIF4E结合蛋白 // 14q11.2 // 25983 ///	NM_015514	0.23	0.08	0.012
2620448	*CLEC3B*	NM_003278 // CLEC3B // C型凝集素域家族 3，成员B // 3p22-p21.3 //	NM_003278	0.23	0.08	0.014
3481296	*SGCG*	NM_000231 // SGCG // 肌糖，λ(35kDa 肌营养不良蛋白关联糖蛋白	NM_000231	0.23	0.09	0.019
3135184	*RB1CC1*	NM_014781 // RB1CC1 // RB1-可诱导卷曲螺旋1 // 8q11 // 9821 /// NM_001083	NM_014781	0.23	0.07	0.008
2421843	*GBP3*	NM_018284 // GBP3 // 鸟苷酸结合蛋白3 // 1p22.2 // 2635 /// ENST00000	NM_018284	0.23	0.06	0.004
3385003	*CREBZF*	NM_001039618 // CREBZF // CREB/ATF bZIP转录因子// 11q14 // 58487 /	NM_001039618	0.23	0.09	0.020
3610804	*IGF1R*	NM_000875 // IGF1R // 胰岛素样生长因子1受体 // 15q26.3 // 3480 /	NM_000875	0.23	0.08	0.013
3606304	*AKAP13*	NM_006738 // AKAP13 // A激酶(PRKA) 锚定蛋白13 // 15q24-q25 // 11214 /	NM_006738	0.23	0.04	0.000
2565579	*ANKRD39*	NM_016466 // ANKRD39 // 锚蛋白重复域39 // 2q11.2 // 51239 /// ENST0000	NM_016466	0.23	0.05	0.003
2722151	*RBPJ*	NM_005349 // RBPJ // 免疫球蛋白κ的重组信号结合蛋白	NM_005349	0.22	0.07	0.008
3031533	*GIMAP4*	NM_018326 // GIMAP4 // GTP酶，IMAP家族成员4 // 7q36.1 // 55303 /// ENST0	NM_018326	0.22	0.08	0.017

[0540]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3725481	*UBE2Z*	NM_023079 // UBE2Z // 泛素-缀合酶E2Z // 17q21.32 // 65264 ///	NM_023079	0.22	0.06	0.004
3549575	*IFI27*	NM_005532 // IFI27 //干扰素，α-可诱导蛋白27 // 14q32 // 3429 //	NM_005532	0.22	0.08	0.016
3725035	*NFE2L1*	NM_003204 // NFE2L1 // 核因子(类红细胞源性2)样1 // 17q21.3 //	NM_003204	0.22	0.07	0.011
3348748	*C11orf1*	NM_022761 // C11orf1 // 染色体11开放阅读框1 // 11q13-q22 // 64776	NM_022761	0.22	0.07	0.008
3722039	*RAMP2*	NM_005854 // RAMP2 // 受体(G蛋白偶联)活性修饰蛋白2	NM_005854	0.22	0.05	0.003
3886704	*STK4*	NM_006282 // STK4 // 丝氨酸/苏氨酸激酶4 // 20q11.2-q13.2 // 6789 /// ENST	NM_006282	0.22	0.07	0.012
3645901	*FLJ14154*	NM_024845 // FLJ14154 // 预测蛋白FLJ14154 // 16p13.3 // 79903 /// N	NM_024845	0.22	0.06	0.005
3367673	*MPPED2*	NM_001584 // MPPED2 // 含金属磷酸酯酶域2 // 11p13 // 74	NM_001584	0.22	0.08	0.017
3219885	*PTPN3*	NM_002829 // PTPN3 // 蛋白酪氨酸磷酸酶，非受体3型 // 9q31	NM_002829	0.22	0.05	0.003
3791466		---	---	0.22	0.06	0.007
3717635	*ZNF207*	NM_001098507 // ZNF207 // 锌指蛋白207 // 17q11.2 // 7756 /// NM_0034	NM_001098507	0.22	0.08	0.015
2648141	*MBNL1*	NM_021038 // MBNL1 // 盲肌样(果蝇) // 3q25 // 4154 /// NM_20729	NM_021038	0.22	0.07	0.009
2436938	*PBXIP1*	NM_020524 // PBXIP1 // 前B细胞白血病同源框互作蛋白1 // 1q2	NM_020524	0.21	0.05	0.002
3299705	*PANK1*	NM_148977 // PANK1 // 泛酸激酶1 // 10q23.31 // 53354 /// NM_148978 /	NM_148977	0.21	0.06	0.007
3628923	*FAM96A*	NM_032231 // FAM96A // 序列相似家族96，成员A // 15q22.31	NM_032231	0.21	0.05	0.003
2353669	*CD2*	NM_001767 // CD2 // CD2分子 // 1p13 // 914 /// ENST00000369478 // CD2 // CD	NM_001767	0.21	0.06	0.006

[0541]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3474450	*PLA2G1B*	NM_000928 // PLA2G1B // 磷脂酶A2，IB型(胰腺) // 12q23-q24.1 //	NM_000928	0.21	0.08	0.016
3722417	*NBR1*	NM_031858 // NBR1 // BRCA1 基因邻近 1 // 17q21.31 // 4077 /// NM_005899	NM_031858	0.21	0.08	0.017
3234760	*CUGBP2*	NM_001025077 // CUGBP2 // CUG三聚体重复，RNA结合蛋白2 // 10p13 //	NM_001025077	0.21	0.06	0.004
3627422	*RORA*	NM_134260 // RORA // RAR-相关孤儿受体A // 15q21-q22 // 6095 /// NM_0	NM_134260	0.21	0.06	0.006
3382061	*XRRA1*	NM_182969 // XRRA1 // X射线辐射抗性关联1 // 11q13.4 // 1435	NM_182969	0.21	0.08	0.017
3015338	*STAG3*	NM_012447 // STAG3 // 基质抗原3 // 7q22.1 // 10734 /// ENST00000317296 /	NM_012447	0.21	0.06	0.007
2665720	*ZNF385D*	NM_024697 // ZNF385D // 锌指蛋白385D // 3p24.3 // 79750 /// ENST0000	NM_024697	0.21	0.07	0.013
3154185	*TMEM71*	NM_144649 // TMEM71 // 跨膜蛋白71 // 8q24.22 // 137835 /// ENST000	NM_144649	0.21	0.06	0.009
3789947	*NEDD4L*	NM_015277 // NEDD4L // 神经前体细胞表达，发育性下调	NM_015277	0.21	0.08	0.016
2688933	*CD200R2*	ENST00000383679 // CD200R2 // CD200 细胞表面糖受体受体同工型2	ENST00000383679	0.21	0.08	0.016
3379644	*CPT1A*	NM_001876 // CPT1A // 肉碱棕榈酰转移酶1A (肝) // 11q13.1-q13.2	NM_001876	0.21	0.04	0.001
3677795	*CREBBP*	NM_004380 // CREBBP // CREB 结合蛋白(Rubinstein-Taybi综合征) // 16p13	NM_004380	0.21	0.05	0.004
2358320	*TARS2*	NM_025150 // TARS2 // 苏氨酰-tRNA合成酶2，线粒体(预测) // 1q	NM_025150	0.21	0.06	0.007
3228373	*TSC1*	NM_000368 // TSC1 // 结节硬化1 // 9q34 // 7248 /// NM_001008567 // TS	NM_000368	0.20	0.06	0.006

[0542]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3362795	*RNF141*	NM_016422 // RNF141 // 环指蛋白141 // 11p15.4 // 50862 /// ENST00000	NM_016422	0.20	0.08	0.019
3673684	*CDT1*	NM_030928 // CDT1 // 染色质验收和DNA复制因子1 // 16q24.3	NM_030928	0.20	0.07	0.015
3042881	*H氧杂7*	NM_006896 // H氧杂7 // 同源框 A7 // 7p15-p14 // 3204 /// ENST00000396347 // HOX	NM_006896	0.20	0.02	0.000
3381817	*UCP2*	NM_003355 // UCP2 //解偶联蛋白2 (线粒体，质子载体) // 11q	NM_003355	0.20	0.05	0.005
3415068	*ANKRD33*	NM_182608 // ANKRD33 // 锚蛋白重复域33 // 12q13.13 // 341405 /// ENST0	NM_182608	0.20	0.06	0.006
3633403	*SIN3A*	NM_015477 // SIN3A // SIN3同源物A，转录调控因子(酵母) // 15q24.2	NM_015477	0.20	0.07	0.014
3380901	*NUMA1*	NM_006185 // NUMA1 // 核有丝分裂器蛋白1 // 11q13 // 4926 /// E	NM_006185	0.19	0.04	0.002
2598099	*BARD1*	NM_000465 // BARD1 // BRCA1关联RING域1 // 2q34-q35 // 580 /// ENST	NM_000465	0.19	0.07	0.015
3139722	*NCOA2*	NM_006540 // NCOA2 // 核受体辅激活蛋白2 // 8q13.3 // 10499 /// ENST	NM_006540	0.19	0.06	0.010
3641871	*LINS1*	NM_018148 // LINS1 // 种系同源物1 (果蝇) // 15q26.3 // 55180 /// NM_00	NM_018148	0.19	0.06	0.013
3401217	*TULP3*	NM_003324 // TULP3 // 桶状蛋白3 // 12p13.3 // 7289 /// ENST0000022824	NM_003324	0.19	0.06	0.008
3741997	*ANKFY1*	NM_016376 // ANKFY1 // 含锚蛋白重复和FYVE域1 // 17p13.3 //	NM_016376	0.19	0.06	0.008
2622742	*C3orf45*	BC028000 // C3orf45 // 染色体3开放阅读框45 // 3p21.31 // 132228 /	BC028000	0.19	0.06	0.013
3845352	*UQCR*	NM_006830 // UQCR // 泛醌-细胞色素c还原酶，6.4kDa亚基 // 19p13.3	NM_006830	0.19	0.06	0.014
3960356	*BAIAP2L2*	NM_025045 // BAIAP2L2 // BAI1-关联蛋白2样2 // 22q13.1 // 80115 //	NM_025045	0.19	0.07	0.018

[0543]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3645947	*CLUAP1*	NM_015041 // CLUAP1 // 成簇蛋白关联蛋白1 // 16p13.3 // 23059 /// NM	NM_015041	0.19	0.06	0.012
3835544	*ZNF227*	NM_182490 // ZNF227 // 锌指蛋白227 // ---// 7770 /// ENST0000031304	NM_182490	0.18	0.06	0.011
3368748	*FBXO3*	NM_033406 // FBXO3 // F框蛋白3 // 11p13 // 26273 /// NM_012175 // FBXO3 /	NM_033406	0.18	0.07	0.020
3621623	*ELL3*	NM_025165 // ELL3 // 延伸因子RNA聚合酶II样3 // 15q15.3 // 80	NM_025165	0.18	0.05	0.005
3430552	*PWP1*	NM_007062 // PWP1 // PWP1同源物(芽殖酵母) // 12q23.3 // 11137 /// ENST00	NM_007062	0.18	0.07	0.016
2844908	*BTNL9*	NM_152547 // BTNL9 // 嗜乳脂蛋白样9 // 5q35.3 // 153579 /// ENST0000032770	NM_152547	0.18	0.05	0.005
4021508	*ZNF280C*	NM_017666 // ZNF280C // 锌指蛋白280C // Xq25 // 55609 /// ENST000003	NM_017666	0.18	0.07	0.018
2489071	*TET3*	NM_144993 // TET3 // tet癌基因家族成员3 // 2p13.1 // 200424 /// ENST00	NM_144993	0.18	0.04	0.003
2516879	*HOXD8*	NM_019558 // HOXD8 // 同源框 D8 // 2q31.1 // 3234 /// ENST00000313173 // HOXD8	NM_019558	0.18	0.06	0.015
3740704	*SMYD4*	NM_052928 // SMYD4 // 含SET和MYND域4 // 17p13.3 // 114826 ///	NM_052928	0.18	0.06	0.012
3975467	*UTX*	NM_021140 // UTX // 广泛转录三角形四肽重复, X染色体	NM_021140	0.18	0.06	0.013
3699044	*RFWD3*	NM_018124 // RFWD3 // 环指和WD重复域3 // 16q22.3 // 55159 ///	NM_018124	0.18	0.06	0.011
3473083	*MED13L*	NM_015335 // MED13L // 介体复合体亚基13样 // 12q24.21 // 23389 ///	NM_015335	0.18	0.02	0.000
2332711	*PPIH*	NM_006347 // PPIH // 肽酰脯氨酰异构酶H (亲环蛋白H) // 1p34.1 // 104	NM_006347	0.17	0.06	0.017

[0544]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3556990	*JUB*	NM_032876 // JUB // jub, ajuba同源物(非洲爪蟾) // 14q11.2 // 84962 ///	NM_032876	0.17	0.04	0.004
2780143	*BDH2*	NM_020139 // BDH2 // 3-羟基丁酸脱氢酶，2型// 4q24 // 56898 //	NM_020139	0.17	0.05	0.006
3899495	*C20orf12*	NM_001099407 // C20orf12 // 染色体20开放阅读框12 // 20p11.23 // 5	NM_001099407	0.17	0.05	0.008
3290875	*ANK3*	NM_020987 // ANK3 // 锚蛋白3，Ranvier结 (锚蛋白G) // 10q21 // 288 ///	NM_020987	0.17	0.03	0.001
3576014	*C14orf102*	NM_017970 // C14orf102 // 染色体14开放阅读框102 // 14q32.11 // 55	NM_017970	0.17	0.04	0.002
3644887	*ATP6V0C*	NM_001694 // ATP6V0C // ATP酶，H+转运，溶酶体16kDa，V0亚基c /	NM_001694	0.17	0.06	0.017
2648378	*RAP2B*	NM_002886 // RAP2B // RAP2B，RAS癌基因家族成员// 3q25.2 // 5912 ///	NM_002886	0.17	0.06	0.017
2362892	*ATP1A2*	NM_000702 // ATP1A2 // ATP酶，Na+/K+转运，α2 (+)多肽// 1	NM_000702	0.16	0.06	0.015
2361488	*RHBG*	NM_020407 // RHBG // Rh家族，B糖受体// 1q21.3 // 57127 /// ENST000003	NM_020407	0.16	0.06	0.014
3415915	*PFDN5*	NM_002624 // PFDN5 // 前折叠蛋白亚基5 // 12q12 // 5204 /// NM_145897 // PFDN	NM_002624	0.16	0.05	0.011
3433796	*PEBP1*	NM_002567 // PEBP1 // 磷脂酰乙醇胺结合蛋白1 // 12q24.23 //	NM_002567	0.16	0.04	0.004
3788302	*SMAD4*	NM_005359 // SMAD4 // SMAD家族成员4 // 18q21.1 // 4089 /// ENST0000039841	NM_005359	0.16	0.05	0.012
3436236	*ZNF664*	NM_152437 // ZNF664 // 锌指蛋白664 // 12q24.31 // 144348 /// ENST000	NM_152437	0.16	0.06	0.016
3441542	*TMEM16B*	NM_020373 // TMEM16B // 跨膜蛋白16B // 12p13.3 // 57101 /// ENST00	NM_020373	0.16	0.06	0.018
3456353	*CALCOCO1*	NM_020898 // CALCOCO1 // 钙结合和卷曲螺旋域1 // 12q13.13 //	NM_020898	0.16	0.05	0.010

[0545]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3888721	*PTPN1*	NM_002827 // PTPN1 // 蛋白酪氨酸磷酸酶，非受体1型 // 20q13	NM_002827	0.16	0.06	0.020
3138204	*CYP7B1*	NM_004820 // CYP7B1 // 细胞色素P450，家族7，亚家族B，多肽1 //	NM_004820	0.15	0.05	0.014
3278401	*FRMD4A*	NM_018027 // FRMD4A // 含FERM域4A // 10p13 // 55691 /// ENST00000	NM_018027	0.15	0.05	0.009
3904226	*RBM39*	NM_184234 // RBM39 // RNA结合基元蛋白39 // 20q11.22 // 9584 /// NM_00	NM_184234	0.15	0.05	0.015
3791850	*SERPINB13*	NM_012397 // SERPINB13 // 丝氨酸蛋白酶抑制因子(serpin)肽酶抑制剂，进化枝B (卵白蛋白)，成员	NM_012397	0.15	0.04	0.005
3665603	*CTCF*	NM_006565 // CTCF // CCCTC-结合因子(锌指蛋白) // 16q21-q22.3 /	NM_006565	0.15	0.04	0.004
3969802	*BMX*	NM_203281 // BMX // BMX非受体酪氨酸激酶// Xp22.2 // 660 /// NM_001	NM_203281	0.15	0.05	0.016
3621276	*HISPPD2A*	NM_014659 // HISPPD2A // 含组氨酸磷酸酶域2A // 15q1	NM_014659	0.14	0.04	0.005
2325113	*C1orf213*	NM_138479 // C1orf213 // 染色体1开放阅读框213 // 1p36.12 // 14889	NM_138479	0.14	0.05	0.012
3681956	*KIAA0430*	NM_014647 // KIAA0430 // KIAA0430 // 16p13.11 // 9665 /// ENST00000396368 // KIA	NM_014647	0.14	0.05	0.018
3415193	*GRASP*	NM_181711 // GRASP // GRP1 (普通受体，磷酸肌醇1)-关联	NM_181711	0.14	0.05	0.019
3249369	*LRRTM3*	NM_178011 // LRRTM3 // 亮氨酸丰富重复跨膜神经元3 // 10q21.3 /	NM_178011	0.14	0.05	0.011
3874023	*PTPRA*	NM_002836 // PTPRA // 蛋白酪氨酸磷酸酶，受体型，A // 20p13 //	NM_002836	0.14	0.04	0.004
3809621	*FECH*	NM_001012515 // FECH // 铁螯合酶(原卟啉病) // 18q21.3 // 2235 /// N	NM_001012515	0.14	0.04	0.009
3351385	*MLL*	NM_005933 // MLL // 髓性/淋巴样或混合系白血病(三胸homolo	NM_005933	0.14	0.05	0.016

[0546]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3288707	*ERCC6*	NM_000124 // ERCC6 // 切除修复交叉补偿啮齿类动物修复缺陷	NM_000124	0.14	0.05	0.016
3624607	*MYO5A*	NM_000259 // MYO5A // 肌球蛋白VA (重链12, myoxin) // 15q21 // 4644 /// EN	NM_000259	0.14	0.04	0.006
3353859	*OR4D5*	NM_001001965 // OR4D5 // 嗅觉受体，家族4，亚家族D，成员5 //	NM_001001965	0.14	0.05	0.017
2823797	*TSLP*	NM_033035 // TSLP // 胸腺基质淋巴细胞生成素 // 5q22.1 // 85480 /// NM_1385	NM_033035	0.14	0.05	0.013
2414366	*PPAP2B*	NM_003713 // PPAP2B // 磷脂酸性磷酸酶2B型 // 1pter-p22.1 // 8	NM_003713	0.13	0.04	0.007
3878308	*CSRP2BP*	NM_020536 // CSRP2BP // CSRP2结合蛋白 // 20p11.23 // 57325 /// NM_177926	NM_020536	0.13	0.05	0.019
4025771	*CD99L2*	NM_031462 // CD99L2 // CD99 分子样2 // Xq28 // 83692 /// NM_134446 // CD	NM_031462	0.13	0.04	0.007
3414776	*LETMD1*	NM_015416 // LETMD1 // 含LETM1域1 // 12q13.13 // 25875 /// NM_001	NM_015416	0.13	0.05	0.014
3645253	*SRRM2*	NM_016333 // SRRM2 // 丝氨酸/精氨酸重复基质2 // 16p13.3 // 23524 //	NM_016333	0.13	0.04	0.007
2440700	*ADAMTS4*	NM_005099 // ADAMTS4 // 含血小板反应蛋白1型基元的ADAM金属肽酶	NM_005099	0.13	0.03	0.005
2609870	*BRPF1*	NM_001003694 // BRPF1 // 含溴结构域和PHD指，1 // 3p26-p25 //	NM_001003694	0.13	0.04	0.012
3632298	*ADPGK*	NM_031284 // ADPGK // ADP依赖性葡糖激酶 // 15q24.1 // 83440 /// ENST0000	NM_031284	0.13	0.04	0.007
3184940	*GNG10*	NM_001017998 // GNG10 // 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白), λ1	NM_001017998	0.13	0.04	0.011
3223776	*C5*	NM_001735 // C5 // 补体成分5 // 9q33-q34 // 727 /// ENST00000223642	NM_001735	0.13	0.04	0.008
3922100	*MX1*	NM_002462 // MX1 // 粘病毒(流感病毒)抗性1，干扰素可诱导	NM_002462	0.12	0.04	0.015

[0547]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3960478	*CSNK1E*	NM_001894 // CSNK1E // 酪蛋白激酶1，ε// 22q13.1 // 1454 /// NM_152221	NM_001894	0.12	0.04	0.018
3715703	*SUPT6H*	NM_003170 // SUPT6H // Ty 6同源物(芽殖酵母)抑制因子 // 17q11.2 //	NM_003170	0.11	0.03	0.005
2322818	*PADI3*	NM_016233 // PADI3 // 肽基精氨酸脱亚氨酶，III型 // 1p36.13 // 51702	NM_016233	0.11	0.03	0.006
2393740	*KIAA0562*	NM_014704 // KIAA0562 // KIAA0562 // 1p36.32 // 9731 /// ENST00000378230 // KIAA	NM_014704	0.11	0.03	0.009
3784509	*ZNF271*	NM_001112663 // ZNF271 // 锌指蛋白271 // 18q12 // 10778 /// NM_00662	NM_001112663	0.11	0.04	0.020
3372253	*CUGBP1*	NM_006560 // CUGBP1 // CUG三聚体重复、RNA结合蛋白1 // 11p11 // 106	NM_006560	0.11	0.04	0.011
2948259	*TRIM26*	NM_003449 // TRIM26 // 含三联基元26 // 6p21.3 // 7726 /// ENST	NM_003449	0.11	0.03	0.006
3191900	*NUP214*	NM_005085 // NUP214 // 核孔蛋白214kDa // 9q34.1 // 8021 /// ENST00000359428	NM_005085	0.11	0.03	0.003
3105581	*CA3*	NM_005181 // CA3 // 碳酸酐酶III，肌特异性 // 8q13-q22 // 761 /	NM_005181	0.11	0.03	0.003
3832457	*RYR1*	NM_000540 // RYR1 // 利阿诺定受体1 (骨骼) // 19q13.1 // 6261 /// NM_0	NM_000540	0.11	0.03	0.006
3936256	*BCL2L13*	NM_015367 // BCL2L13 // BCL2样13 (细胞凋亡促进剂) // 22q11 // 23786 /	NM_015367	0.10	0.02	0.002
3599280	*PIAS1*	NM_016166 // PIAS1 // 激活STAT蛋白抑制剂，1 // 15q // 8554 ///	NM_016166	0.10	0.04	0.017
3755976	*MED24*	NM_014815 // MED24 // 介体复合体亚基24 // 17q21.1 // 9862 /// NM_0010	NM_014815	0.10	0.04	0.019
3656418	*SRCAP*	NM_006662 // SRCAP // Snf2-相关CREBBP激活因子蛋白 // 16p11.2 // 10847	NM_006662	0.10	0.04	0.017

[0548]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	*P*
3943101	*DEPDC5*	NM_014662 // DEPDC5 // 含DEP域5 // 22q12.3 // 9681 /// NM_0010071	NM_014662	0.09	0.01	0.000
3960685	*DMC1*	NM_007068 // DMC1 // mck1同源物DMC1剂量抑制因，减数分裂特异性ho	NM_007068	0.09	0.03	0.013
2434776	*CDC42SE1*	NM_001038707 // CDC42SE1 // CDC42小效应分子1 // 1q21.2 // 56882 /// NM_020	NM_001038707	0.08	0.03	0.014
3438417	*SFRS8*	NM_004592 // SFRS8 // 剪接因子，精氨酸/丝氨酸丰富8 (其抑制因子	NM_004592	0.08	0.03	0.016
3457696	*PAN2*	NM_014871 // PAN2 // PAN2 polyA特异性核糖核酸酶亚基同源物 (S. cerevi	NM_014871	0.08	0.02	0.008
2534615	*SCLY*	NM_016510 // SCLY // 硒代半胱氨酸裂合酶 // 2q37.3 // 51540 /// ENST00000254663	NM_016510	0.08	0.02	0.004
2765865	*RELL1*	NM_001085400 // RELL1 // RELT样1 // 4p14 // 768211 /// NM_001085399 // RELL1	NM_001085400	0.07	0.02	0.002
3765642	*INTS2*	NM_020748 // INTS2 // 整合因子复合体亚基2 // 17q23.2 // 57508 /// ENST0	NM_020748	0.05	0.01	0.005
2906607	*NFYA*	NM_002505 // NFYA // 核转录因子Y, α// 6p21.3 // 4800 ///	NM_002505	-0.07	0.02	0.011
3168102	*CREB3*	NM_006368 // CREB3 // cAMP应答元件结合蛋白3 // 9pter-p22.1 /	NM_006368	-0.07	0.02	0.010
3939365	*SMARCB1*	NM_003073 // SMARCB1 // SWI/SNF相关的，基质关联的，肌动蛋白依赖性regu	NM_003073	-0.07	0.02	0.013
3415229	*NR4A1*	NM_002135 // NR4A1 // 核受体亚家族4，组A，成员1 // 12q13 /	NM_002135	-0.07	0.03	0.015
2437801	*ARHGEF2*	NM_004723 // ARHGEF2 // rho/rac 嘌呤核苷酸交换因子(GEF) 2 // 1q	NM_004723	-0.09	0.02	0.002
3645565	*THOC6*	NM_024339 // THOC6 // THO复合体6同源物(果蝇) // 16p13.3 // 79228 ///	NM_024339	-0.10	0.04	0.018

[0549]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2406766	*MRPS15*	NM_031280 // MRPS15 // 线粒体核糖体蛋白S15 // 1p35-p34.1 // 6496	NM_031280	-0.11	0.03	0.003
3553141	*KIAA0329*	NM_014844 // KIAA0329 // KIAA0329 // 14q32.31 // 9895 /// ENST00000359520 // KIA	NM_014844	-0.11	0.04	0.018
3297666	*DYDC1*	NM_138812 // DYDC1 // 含DPY30域1 // 10q23.1 // 143241 /// ENST000	NM_138812	-0.11	0.02	0.000
3625674	*RFXDC2*	NM_022841 // RFXDC2 // 含调控因子X域2 // 15q21.3 // 648	NM_022841	-0.12	0.04	0.012
2926969	*PDE7B*	NM_018945 // PDE7B // 磷酸二酯酶7B // 6q23-q24 // 27115 /// ENST00000308	NM_018945	-0.12	0.04	0.013
3525313	*COL4A1*	NM_001845 // COL4A1 // 胶原，IV型，α1 // 13q34 // 1282 /// ENST00000	NM_001845	-0.12	0.04	0.014
2438892	*FCRL5*	NM_031281 // FCRL5 // Fc受体样5 // 1q21 // 83416 /// ENST00000361835 //	NM_031281	-0.12	0.04	0.009
3220846	*SUSD1*	NM_022486 // SUSD1 // 含sushi域1 // 9q31.3-q33.1 // 64420 /// ENS	NM_022486	-0.12	0.03	0.006
3598430	*SLC24A1*	NM_004727 // SLC24A1 //溶质载体家族24 (钠/钾/钙 excha	NM_004727	-0.12	0.05	0.019
3506431	*RNF6*	NM_005977 // RNF6 // 环指蛋白(C3H2C3型) 6 // 13q12.2 // 6049 ///	NM_005977	-0.12	0.04	0.011
3696057	*SLC12A4*	NM_005072 // SLC12A4 //溶质载体家族12 (钾/氯化物转运	NM_005072	-0.12	0.02	0.001
2519577	*COL3A1*	NM_000090 // COL3A1 // 胶原，III型，α1 (Ehlers-Danlos综合征型	NM_000090	-0.12	0.04	0.012
3734479	*TMEM104*	NM_017728 // TMEM104 // 跨膜蛋白104 // 17q25.1 // 54868 /// ENST00	NM_017728	-0.13	0.04	0.015
3345157	*PIWIL4*	NM_152431 // PIWIL4 // piwi样4 (果蝇) // 11q21 // 143689 /// ENST00000	NM_152431	-0.13	0.05	0.015
2949471	*NEU1*	NM_000434 // NEU1 // 唾液酸酶1 (溶酶体唾液酸酶) // 6p21.3 // 4758 /// ENS	NM_000434	-0.13	0.04	0.013

[0550]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2599670	*CRYBA2*	NM_057093 // CRYBA2 // 晶状体蛋白，βA2 // 2q34-q36 // 1412 /// NM_005209 //	NM_057093	-0.13	0.04	0.014
3922444	*ABCG1*	NM_207628 // ABCG1 // ATP-结合盒，亚家族G (WHITE)，成员1 // 21	NM_207628	-0.13	0.03	0.003
2760371	*WDR1*	NM_017491 // WDR1 // WD重复域1 // 4p16.1 // 9948 /// NM_005112 // WDR1	NM_017491	-0.14	0.05	0.019
2835440	*TCOF1*	NM_001008656 // TCOF1 // Treacher Collins-Franceschetti综合征1 // 5q32-q33.1	NM_001008656	-0.14	0.04	0.007
2451544	*MYOG*	NM_002479 // MYOG // 肌细胞生成素(肌源因子4) // 1q31-q41 // 4656 /// ENST00	NM_002479	-0.14	0.05	0.018
3745504	*SCO1*	NM_004589 // SCO1 // SCO细胞色素氧化酶缺陷同源物1 (酵母) // 17p12	NM_004589	-0.14	0.03	0.003
2835213	*PPARGC1B*	NM_133263 // PPARGC1B // 过氧化物酶体增殖物-激活受体γ，coact	NM_133263	-0.14	0.04	0.006
3704567	*CBFA2T3*	NM_005187 // CBFA2T3 // 核心结合因子，矮小域，α亚基2; trans	NM_005187	-0.14	0.05	0.020
2893562	*RREB1*	NM_002955 // RREB1 // ras应答元件结合蛋白1 // 6p25 // 6239 /	NM_002955	-0.14	0.04	0.006
2672712	*SCAP*	NM_012235 // SCAP // SREBF伴侣蛋白 // 3p21.31 // 22937 /// ENST00000265565 //	NM_012235	-0.14	0.04	0.009
2768197	*CORIN*	NM_006587 // CORIN // corin，丝氨酸肽酶 // 4p13-p12 // 10699 /// ENST00000	NM_006587	-0.14	0.05	0.011
2495279	*VWA3B*	NM_144992 // VWA3B // 行von Willebrand因子A域3B // 2q11.2 //	NM_144992	-0.14	0.04	0.006
2903588	*PFDN6*	NM_014260 // PFDN6 // 前折叠蛋白亚基6 // 6p21.3 // 10471 /// ENST00000399112	NM_014260	-0.14	0.05	0.014

[0551]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3031383	*REPIN1*	NM_013400 // REPIN1 // 复制启动子1 // 7q36.1 // 29803 /// NM_014374	NM_013400	-0.15	0.05	0.018
3754469	*ACACA*	NM_198839 // ACACA // 乙酰基-辅酶A羧化酶α// 17q21 // 31 /// NM_	NM_198839	-0.15	0.05	0.010
3767480	*AXIN2*	NM_004655 // AXIN2 // axin 2 (导蛋白，腋) // 17q23-q24 // 8313 /// ENST0000	NM_004655	-0.15	0.05	0.013
2954506	*CRIP3*	NM_206922 // CRIP3 // 半胱氨酸丰富蛋白3 // 6p21.1 // 401262 /// ENST000003	NM_206922	-0.15	0.06	0.018
3845263	*ADAMTSL5*	NM_213604 // ADAMTSL5 // ADAMTS样5 // 19p13.3 // 339366 /// ENST00000330475	NM_213604	-0.15	0.06	0.016
2565143	*STARD7*	NM_020151 // STARD7 // 含StAR相关脂质转移(START)域7 /	NM_020151	-0.15	0.06	0.016
2321960	*PLEKHM2*	NM_015164 // PLEKHM2 // 含血小板-白细胞C激酶底物(pleckstrin)同源性域，家族M (含RU	NM_015164	-0.16	0.05	0.009
3829174	*GPATCH1*	NM_018025 // GPATCH1 // 含G补丁域1 // 19q13.11 // 55094 /// ENS	NM_018025	-0.16	0.03	0.001
2798586	*AHRR*	NM_020731 // AHRR //芳基-烃受体抑制因子 // 5p15.3 // 57491 ///	NM_020731	-0.16	0.05	0.011
2362991	*CASQ1*	NM_001231 // CASQ1 // 肌集钙蛋白1 (快痉挛，骨骼肌) // 1q21 //	NM_001231	-0.16	0.06	0.015
3954525	*ZNF280B*	NM_080764 // ZNF280B // 锌指蛋白280B // 22q11.22 // 140883 /// ENST0	NM_080764	-0.16	0.04	0.005
4020991	*ACTRT1*	NM_138289 // ACTRT1 // 肌动蛋白相关蛋白T1 // Xq25 // 139741 /// ENST000003	NM_138289	-0.16	0.05	0.007
3982975	*POU3F4*	NM_000307 // POU3F4 // POU类3同源框4 // Xq21.1 // 5456 /// ENST00000373	NM_000307	-0.16	0.05	0.013
3963990	*PKDREJ*	NM_006071 // PKDREJ // 多囊肾病(多囊)和REJ同源物(s	NM_006071	-0.16	0.03	0.001

[0552]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2436401	*JTB*	NM_006694 // JTB // 跳运输断裂点 // 1q21 // 10899 /// NM_002	NM_006694	-0.16	0.06	0.014
2759654	*ABLIM2*	NM_032432 // ABLIM2 // 激动蛋白结合LIM蛋白家族，成员2 // 4p16-p15 //	NM_032432	-0.16	0.05	0.007
2437329	*CLK2*	NM_003993 // CLK2 // CDC样激酶2 // 1q21 // 1196 /// NR_002711 // CLK2P //	NM_003993	-0.16	0.06	0.016
3401119	*ITFG2*	NM_018463 // ITFG2 // 含整联蛋白αFG-GAP重复2 // 12p13.33 // 5	NM_018463	-0.16	0.04	0.004
3599709	*GLCE*	NM_015554 // GLCE // 葡糖醛酸差向异构酶 // 15q23 // 26035 /// ENST0000026	NM_015554	-0.16	0.06	0.014
3882413	*C20orf114*	NM_033197 // C20orf114 // 染色体20开放阅读框114 // 20q11.21 // 92	NM_033197	-0.16	0.06	0.020
3712922	*C17orf39*	NM_024052 // C17orf39 // 染色体17开放阅读框39 // 17p11.2 // 79018	NM_024052	-0.16	0.06	0.017
2473376	*EFR3B*	BC049384 // EFR3B // EFR3同源物B (芽殖酵母) // 2p23.3 // 22979 /// ENST0	BC049384	-0.17	0.05	0.009
2607262	*STK25*	NM_006374 // STK25 // 丝氨酸/苏氨酸激酶25 (STE20同源物，酵母) // 2q37.	NM_006374	-0.17	0.06	0.015
3755580	*CACNB1*	NM_199247 // CACNB1 // 钙通道，电压依赖性，β1亚基// 17q	NM_199247	-0.17	0.06	0.013
3402150	*NTF3*	NM_001102654 // NTF3 // 神经营养蛋白3 // 12p13 // 4908 /// NM_002527 // NTF3 //	NM_001102654	-0.17	0.06	0.020
3014714	*ARPC1B*	NM_005720 // ARPC1B // 肌动蛋白相关蛋白2/3复合体，亚基1B, 41kDa // 7	NM_005720	-0.17	0.06	0.020
3723071	*DBF4B*	NM_145663 // DBF4B // DBF4同源物B (芽殖酵母) // 17q21.31|17q21 // 80174	NM_145663	-0.17	0.04	0.002
2371255	*SMG7*	NM_173156 // SMG7 // Smg-7同源物，无义介导的mRNA衰变因子(C. eleg	NM_173156	-0.17	0.06	0.014

[0553]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3217487	*ALG2*	NM_033087 // ALG2 // 天冬酰胺-连接的糖基化2同源物(芽殖酵母, a	NM_033087	-0.17	0.06	0.011
3352159	*LOC100130353*	AK130019 // LOC100130353 // 预测蛋白 LOC100130353 // 11q23.3 // 1001	AK130019	-0.17	0.06	0.018
3401259	*TEAD4*	NM_003213 // TEAD4 // TEA域家族成员4 // 12p13.3-p13.2 // 7004 /// NM	NM_003213	-0.17	0.07	0.020
3114618	*RNF139*	NM_007218 // RNF139 // 环指蛋白139 // 8q24 // 11236 /// ENST00000303	NM_007218	-0.17	0.06	0.015
2991150	*TSPAN13*	NM_014399 // TSPAN13 // 四旋蛋白13 // 7p21.1 // 27075 /// ENST00000262067 //	NM_014399	-0.18	0.05	0.006
2875193	*P4HA2*	NM_004199 // P4HA2 // 原胶原-脯氨酸, 2-氧代戊二酸 4-双加氧酶(脯氨酸	NM_004199	-0.18	0.05	0.007
4011743	*SLC7A3*	NM_032803 // SLC7A3 // 溶质载体家族7 (阳离子氨基酸转运蛋白	NM_032803	-0.18	0.06	0.009
3194015	*LCN9*	NM_001001676 // LCN9 // 脂钙蛋白9 // 9q34.3 // 392399 /// ENST00000277526 // L	NM_001001676	-0.18	0.06	0.011
3741040	*MNT*	NM_020310 // MNT // MAX结合蛋白// 17p13.3 // 4335 /// ENST00000174618 /	NM_020310	-0.18	0.04	0.003
3901851	*ABHD12*	NM_001042472 // ABHD12 // 含水解酶域12 // 20p11.21 // 26090	NM_001042472	-0.18	0.05	0.004
2324919	*EPHB2*	NM_017449 // EPHB2 // EPH受体B2 // 1p36.1-p35 // 2048 /// NM_004442 // EPH	NM_017449	-0.18	0.06	0.010
3185976	*COL27A1*	NM_032888 // COL27A1 // 胶原, XXVII型, α1 // 9q32 // 85301 /// ENST0	NM_032888	-0.18	0.06	0.009
2855434	*C5orf39*	NM_001014279 // C5orf39 // 染色体5开放阅读框39 // 5p12 // 389289	NM_001014279	-0.18	0.05	0.007
2334476	*MAST2*	NM_015112 // MAST2 // 微管关联丝氨酸/苏氨酸激酶2 // 1p34.1	NM_015112	-0.18	0.02	0.000

[0554]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	(空腹-喂食)	变化 SEM	P
3962734	*TTLL1*	NM_001008572 // TTLL1 // 微管蛋白酪氨酸连接酶样家族，成员1 // 22q13.	NM_001008572	-0.18	0.03	0.001
4017538	*COL4A6*	NM_033641 // COL4A6 // 胶原、IV型，α6 // Xq22 // 1288 /// NM_001847	NM_033641	-0.18	0.03	0.000
3141589	*IL7*	NM_000880 // IL7 // 白细胞介素7 // 8q12-q13 // 3574 /// ENST00000263851 // IL7	NM_000880	-0.19	0.05	0.006
2436826	*KCNN3*	NM_002249 // KCNN3 // 钾中间体/小电导钙-激活的	NM_002249	-0.19	0.06	0.008
3521174	*ABCC4*	NM_005845 // ABCC4 // ATP-结合盒，亚家族C (CFTR/MRP)，成员4 //	NM_005845	-0.19	0.07	0.017
3768280	*C17orf58*	NM_181656 // C17orf58 // 染色体17开放阅读框58 // 17q24.2 // 28401	NM_181656	-0.19	0.07	0.017
2363784	*HSPA6*	NM_002155 // HSPA6 // 热休克70kDa蛋白6 (HSP70B') // 1q23 // 3310 /// E	NM_002155	-0.19	0.06	0.011
3928211	*GRIK1*	NM_175611 // GRIK1 // 谷氨酸受体，离子型，红藻氨酸1 // 21q22.11 // 2	NM_175611	-0.19	0.06	0.011
2758978	*EVC2*	NM_147127 // EVC2 // Ellis van Creveld综合征2 (肢蛋白) // 4p16.2-p16.1 // 13	NM_147127	-0.19	0.06	0.012
3740664	*C17orf91*	NM_032895 // C17orf91 // 染色体17开放阅读框91 // 17p13.3 // 84981	NM_032895	-0.19	0.07	0.015
2782267	*NEUROG2*	NM_024019 // NEUROG2 // 神经源蛋白2 // 4q25 // 63973 /// ENST00000313341 // NEU	NM_024019	-0.20	0.06	0.010
3826542	*ZNF738*	BC034499 // ZNF738 // 锌指蛋白738 // 19p12 // 148203 /// AK291002 //	BC034499	-0.20	0.05	0.003
3966000	*TYMP*	NM_001113756 // TYMP // 胸苷磷酸化酶 // 22q13|22q13.33 // 1890 /// NM	NM_001113756	-0.20	0.05	0.003
3607447	*ABHD2*	NM_007011 // ABHD2 // 含水解酶域2 // 15q26.1 // 11057 /// NM	NM_007011	-0.20	0.05	0.005

[0555]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3236448	*SUV39H2*	NM_024670 // SUV39H2 //色斑3-9抑制因子同源物2 (果蝇) //	NM_024670	-0.20	0.07	0.011
2528504	*SPEG*	NM_005876 // SPEG // SPEG 复合体基因座 // 2q35 // 10290 /// ENST00000312358 //	NM_005876	-0.20	0.06	0.009
2730746	*SLC4A4*	NM_001098484 // SLC4A4 //溶质载体家族4，碳酸氢钠协同转运子	NM_001098484	-0.20	0.06	0.007
2544662	*DNMT3A*	NM_175629 // DNMT3A // DNA (胞嘧啶-5-)-甲基转移酶3 α// 2p23 // 17	NM_175629	-0.20	0.06	0.007
2937625	*C6orf208*	BC101251 // C6orf208 // 染色体6开放阅读框208 // 6q27 // 80069 ///	BC101251	-0.20	0.06	0.007
3233157	*UCN3*	NM_053049 // UCN3 // 尿皮质素3 (顶压素) // 10p15.1 // 114131 /// ENST0000	NM_053049	-0.20	0.08	0.017
2548172	*FEZ2*	NM_001042548 // FEZ2 // 成束和延伸蛋白ξ2 (椎骨蛋白II) /	NM_001042548	-0.21	0.03	0.000
3877809	*OTOR*	NM_020157 // OTOR // 纤维细胞源性蛋白 (otoraplin)// 20p12.1-p11.23 // 56914 /// ENST00000246081 //	NM_020157	-0.21	0.08	0.019
3839400	*C19orf63*	NM_175063 // C19orf63 // 染色体19开放阅读框63 // 19q13.33 // 2843	NM_175063	-0.21	0.04	0.002
3875108	*C20orf196*	AK292708 // C20orf196 // 染色体20开放阅读框196 // 20p12.3 // 1498	AK292708	-0.21	0.06	0.006
2970985	*TSPYL4*	NM_021648 // TSPYL4 // TSPY 样 4 // 6q22.1 // 23270 /// ENST00000368611 // TSP	NM_021648	-0.21	0.07	0.011
3189580	*ZBTB43*	NM_014007 // ZBTB43 // 含锌指和 BTB 域 43 // 9q33-q34 // 2	NM_014007	-0.21	0.08	0.017
3407926	*CMAS*	NM_018686 // CMAS // 胞苷单磷酸N-乙酰基神经氨酰酸合成酶/	NM_018686	-0.21	0.03	0.000
3249886	*TET1*	NM_030625 // TET1 // ten 癌基因1 // 10q21 // 80312 /// ENST00000373644 // TET	NM_030625	-0.21	0.06	0.007

[0556]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3151970	*MTSS1*	NM_014751 // MTSS1 // 转移抑制因子1 // 8p22 // 9788 /// ENST0000032506	NM_014751	-0.21	0.07	0.009
3937183	*DGCR8*	NM_022720 // DGCR8 // DiGeorge综合征危象区基因8 // 22q11.2 // 544	NM_022720	-0.21	0.06	0.008
3958253	*C22orf28*	BC016707 // C22orf28 // 染色体22开放阅读框28 // 22q12 // 51493 //	BC016707	-0.22	0.08	0.019
3607503	*ABHD2*	NM_007011 // ABHD2 // 水解酶域含有2 // 15q26.1 // 11057 /// NM	NM_007011	-0.22	0.07	0.010
2799030	*SLC6A19*	NM_001003841 // SLC6A19 //溶质载体家族6 (中性氨基酸转运蛋白	NM_001003841	-0.22	0.06	0.007
3870611	*LILRB3*	NM_001081450 // LILRB3 // 白细胞免疫球蛋白样受体，亚家族B (w	NM_001081450	-0.22	0.08	0.016
3857811	*C19orf12*	NM_031448 // C19orf12 // 染色体19开放阅读框12 // 19q12 // 83636 /	NM_031448	-0.22	0.08	0.019
2500667	*FBLN7*	NM_153214 // FBLN7 // 腓骨蛋白7 // 2q13 // 129804 /// ENST00000331203 // FBLN7 /	NM_153214	-0.22	0.08	0.019
3523156	*TMTC4*	NM_032813 // TMTC4 // 含跨膜和三角形四肽重复4 //	NM_032813	-0.22	0.07	0.010
2612371	*EAF1*	NM_033083 // EAF1 // ELL相关因子1 // 3p24.3 // 85403 /// ENST00000396	NM_033083	-0.22	0.07	0.008
3988638	*LONRF3*	NM_001031855 // LONRF3 // LON 肽酶N末端域和环指3 // X	NM_001031855	-0.23	0.08	0.012
3114240	*C8orf32*	BC008781 // C8orf32 // 染色体8开放阅读框32 // 8q24.13 // 55093 //	BC008781	-0.23	0.08	0.016
2460368	*TTC13*	NM_024525 // TTC13 // 三角形四肽重复域13 // 1q42.2 // 79573 ///	NM_024525	-0.23	0.08	0.014
2428425	*PPM1J*	NM_005167 // PPM1J // 蛋白磷酸酶1J (含PP2C域) // 1p13.2	NM_005167	-0.23	0.06	0.003
3194986	*LCN12*	NM_178536 // LCN12 // 脂钙蛋白12 // 9q34.3 // 286256 /// ENST00000371633 // LC	NM_178536	-0.23	0.06	0.004

[0557]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3642875	*RAB11FIP3*	NM_014700 // RAB11FIP3 // RAB11家族互作蛋白3 (II类) // 16p13	NM_014700	-0.23	0.07	0.010
2532378	*CHRND*	NM_000751 // CHRND // 胆碱能受体，烟碱，δ// 2q33-q34 // 1144	NM_000751	-0.23	0.08	0.018
2995667	*ADCYAP1R1*	NM_001118 // ADCYAP1R1 // 腺苷酸环化酶激活多肽1 (垂体)	NM_001118	-0.23	0.05	0.002
3390641	*ARHGAP20*	NM_020809 // ARHGAP20 // Rho GTP酶激活蛋白20 // 11q22.3-q23.1 // 57	NM_020809	-0.23	0.05	0.003
2830465	*MYOT*	NM_006790 // MYOT // 肌收缩蛋白// 5q31 // 9499 /// ENST00000239926 // MYOT // myo	NM_006790	-0.23	0.07	0.007
2452069	*PIK3C2B*	NM_002646 // PIK3C2B // 磷酸肌醇-3-激酶，2类，β多肽//	NM_002646	-0.23	0.02	0.000
3744127	*HES7*	NM_032580 // HES7 //分裂7 (果蝇)的毛发和增强子 // 17p13.1 // 84	NM_032580	-0.23	0.09	0.019
3327057	*FLJ14213*	NM_024841 // FLJ14213 // protor-2 // 11p13-p12 // 79899 /// ENST00000378867 // F	NM_024841	-0.23	0.07	0.007
2664332	*COLQ*	NM_005677 // COLQ // 胶原样尾亚基(同三聚体单链) of	NM_005677	-0.23	0.07	0.006
3829160	*C19orf40*	NM_152266 // C19orf40 // 染色体19开放阅读框40 // 19q13.11 // 9144	NM_152266	-0.23	0.08	0.012
3708798	*SENP3*	NM_015670 // SENP3 // SUMO1/sentrin/SMT3特异性肽酶3 // 17p13 // 26168	NM_015670	-0.23	0.06	0.005
2358700	*MGC29891*	NM_144618 // MGC29891 // 预测蛋白MGC29891 // 1q21.2 // 126626 /// E	NM_144618	-0.23	0.09	0.019
2755111	*KLKB1*	NM_000892 // KLKB1 // 激肽释放酶B，血浆(Fletcher因子) 1 // 4q34-q35 // 38	NM_000892	-0.24	0.08	0.012
2568968	*UXS1*	NM_025076 // UXS1 // UDP-葡糖醛酸脱羧酶1 // 2q12.2 // 80146 /// BC00	NM_025076	-0.24	0.08	0.011

[0558]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	(空腹-喂食)	变化 SEM	P
2748923	*GUCY1B3*	NM_000857 // GUCY1B3 // 鸟苷酸环化酶1，可溶，β3 // 4q31.3-q33 // 29	NM_000857	-0.24	0.07	0.007
3816509	*GADD45B*	NM_015675 // GADD45B // 生长停滞和DNA损伤可诱导的，β// 19p13.3	NM_015675	-0.24	0.09	0.016
3376410	*SLC22A24*	BC034394 // SLC22A24 // 溶质载体家族22，成员24 // 11q12.3 // 283238	BC034394	-0.24	0.07	0.007
3286393	*ZNF32*	NM_006973 // ZNF32 // 锌指蛋白32 // 10q22-q25 // 7580 /// NM_0010053	NM_006973	-0.24	0.08	0.010
2540157	*ODC1*	NM_002539 // ODC1 // 鸟氨酸脱羧酶1 // 2p25 // 4953 /// ENST000002341	NM_002539	-0.24	0.09	0.020
2994835	*CHN2*	NM_004067 // CHN2 // 嵌合蛋白(嵌合蛋白) 2 // 7p15.3 // 1124 /// NM_001039936 /	NM_004067	-0.24	0.09	0.017
3603199	*IDH3A*	NM_005530 // IDH3A // 异柠檬酸脱氢酶3 (NAD+) α// 15q25.1-q25.2 /	NM_005530	-0.24	0.05	0.001
3040454	*TWISTNB*	NM_001002926 // TWISTNB // TWIST邻近 // 7p15.3 // 221830 /// ENST0000022256	NM_001002926	-0.24	0.09	0.017
2497301	*TMEM182*	NM_144632 // TMEM182 // 跨膜蛋白182 // 2q12.1 // 130827 /// ENST00	NM_144632	-0.24	0.07	0.007
3766716	*TEX2*	NM_018469 // TEX2 // 睾丸表达2 // 17q23.3 // 55852 /// ENST00000258991	NM_018469	-0.25	0.07	0.007
3458819	*CYP27B1*	NM_000785 // CYP27B1 // 细胞色素P450，家族27，亚家族B，多肽1 /	NM_000785	-0.25	0.08	0.009
3368940	*ABTB2*	NM_145804 // ABTB2 // 含锚蛋白重复和BTB (POZ)域2 // 11p13	NM_145804	-0.25	0.08	0.010
3298924	*MMRN2*	NM_024756 // MMRN2 // 多聚蛋白2 // 10q23.2 // 79812 /// ENST00000372027 // MM	NM_024756	-0.25	0.07	0.006
3529951	*KIAA1305*	NM_025081 // KIAA1305 // KIAA1305 // 14q12 // 57523 /// BC008219 // KIAA1305 //	NM_025081	-0.25	0.08	0.011

[0559]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3006572	*AUTS2*	NM_015570 // AUTS2 // 孤独症易感候选基因2 // 7q11.22 // 26053 ///	NM_015570	-0.25	0.09	0.017
3025500	*BPGM*	NM_001724 // BPGM // 2,3-二磷酸甘油酸变位酶 // 7q31-q34 // 669 /// NM_19	NM_001724	-0.25	0.10	0.018
2494709	*CNNM4*	NM_020184 // CNNM4 // 周期蛋白M4 // 2p12-p11.2 // 26504 /// ENST00000377075 // CN	NM_020184	-0.26	0.09	0.016
3329983	*PTPRJ*	NM_002843 // PTPRJ // 蛋白酪氨酸磷酸酶，受体型，J // 11p11.2	NM_002843	-0.26	0.08	0.010
2769346	*LNX1*	NM_032622 // LNX1 //麻木蛋白配体X 1 // 4q12 // 84708 /// ENST0000030	NM_032622	-0.26	0.09	0.015
3867195	*FAM83E*	NM_017708 // FAM83E // 序列相似家族83，成员E // 19q13.32-	NM_017708	-0.26	0.09	0.013
3790529	*GRP*	NM_002091 // GRP // 胃泌素释放肽 // 18q21.1-q21.32 // 2922 /// NM_0	NM_002091	-0.26	0.05	0.001
3987029	*TMEM164*	NM_032227 // TMEM164 // 跨膜蛋白164 // Xq22.3 // 84187 /// ENST000	NM_032227	-0.26	0.10	0.018
3526454	*GRTP1*	NM_024719 // GRTP1 // 生长激素调控TBC蛋白1 // 13q34 // 79774 /	NM_024719	-0.26	0.09	0.015
2438344	*GPATCH4*	NM_182679 // GPATCH4 // 含G补丁域4 // 1q22 // 54865 /// NM_0155	NM_182679	-0.26	0.07	0.006
3132927	*NKX6-3*	NM_152568 // NKX6-3 // NK6同源框3 // 8p11.21 // 157848 /// ENST00000343444 /	NM_152568	-0.27	0.09	0.014
2672376	*TESSP2*	NM_182702 // TESSP2 // 睾丸丝氨酸蛋白酶2 // 3p21.31 // 339906 /// ENST000	NM_182702	-0.27	0.09	0.013
2730347	*C4orf35*	NM_033122 // C4orf35 // 染色体4开放阅读框35 // 4q13.3 // 85438 //	NM_033122	-0.27	0.10	0.019
3921068	*ETS2*	NM_005239 // ETS2 // v-ets 骨髓成红细胞增多症病毒E26癌基因同源物2 (鸟)	NM_005239	-0.27	0.03	0.000

[0560]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2532894	*DGKD*	NM_152879 // DGKD // 二酰甘油激酶，δ130kDa // 2q37.1 // 8527 /// N	NM_152879	-0.27	0.07	0.003
4018454	*AMOT*	NM_133265 // AMOT // 血管动蛋白 // Xq23 // 154796 /// NM_001113490 // AMOT // an	NM_133265	-0.27	0.09	0.012
3070507	*RNF148*	NM_198085 // RNF148 // 环指蛋白148 // 7q31.33 // 378925 /// BC029264	NM_198085	-0.27	0.10	0.017
3832256	*SPINT2*	NM_021102 // SPINT2 // 丝氨酸肽酶抑制剂，Kunitz型，2 // 19q13.1 //	NM_021102	-0.27	0.10	0.017
3371225	*CHST1*	NM_003654 // CHST1 // 糖(角蛋白硫酸Gal-6) 磺基转移酶1 //	NM_003654	-0.27	0.07	0.005
3870494	*TFPT*	NM_013342 // TFPT // TCF3 (E2A) 融合伴侣(幼年白血病) // 19q13	NM_013342	-0.27	0.09	0.010
3863811	*PSG9*	NM_002784 // PSG9 // 妊娠特异性 β-1-糖受体 9 // 19q13.2 // 5678	NM_002784	-0.28	0.09	0.011
3160175	*VLDLR*	NM_003383 // VLDLR // 极低密度脂蛋白受体 // 9p24 // 7436 ///	NM_003383	-0.28	0.08	0.007
2794704	*ASB5*	NM_080874 // ASB5 // 含锚蛋白重复和SOCS框5 // 4q34.2 // 14045	NM_080874	-0.28	0.11	0.019
3908901	*KCNB1*	NM_004975 // KCNB1 // 钾电压阀通道，Shab相关亚家族，m	NM_004975	-0.28	0.09	0.009
3390852	*FLJ45803*	NM_207429 // FLJ45803 // FLJ45803蛋白 // 11q23.1 // 399948 /// ENST00000003554	NM_207429	-0.28	0.10	0.015
2600689	*EPHA4*	NM_004438 // EPHA4 // EPH受体A4 // 2q36.1 // 2043 /// ENST00000281821 // E	NM_004438	-0.29	0.07	0.003
3469597	*NUAK1*	NM_014840 // NUAK1 // NUAK家族，SNF1样激酶，1 // 12q23.3 // 9891 /// EN	NM_014840	-0.29	0.09	0.009
3607232	*ISG20L1*	NM_022767 // ISG20L1 // 干扰素激活外切核酸酶基因20kDa样1 // 1	NM_022767	-0.29	0.10	0.015
2358426	*ADAMTSL4*	AK023606 // ADAMTSL4 // ADAMTS样4 // 1q21.2 // 54507	AK023606	-0.29	0.11	0.016

[0561]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3853609	*CYP4F2*	NM_001082 // CYP4F2 // 细胞色素P450，家族4，亚家族F，多肽2 //	NM_001082	-0.29	0.11	0.016
2936971	*KIF25*	NM_030615 // KIF25 // 驱动蛋白家族成员25 // 6q27 // 3834 /// NM_005355 //	NM_030615	-0.30	0.09	0.008
2997272	*EEPD1*	NM_030636 // EEPD1 // 含内切酶/外切酶/磷酸酶家族域	NM_030636	-0.30	0.09	0.010
3961253	*RPS19BP1*	NM_194326 // RPS19BP1 // 核糖体蛋白S19结合蛋白1 // 22q13.1 // 9	NM_194326	-0.30	0.10	0.013
3082373	*VIPR2*	NM_003382 // VIPR2 // 血管活性肠肽受体2 // 7q36.3 // 7434	NM_003382	-0.30	0.10	0.011
2340961	*IL12RB2*	NM_001559 // IL12RB2 // 白细胞介素12受体，β2 // 1p31.3-p31.2 // 3595	NM_001559	-0.30	0.08	0.005
2736462	*BMPR1B*	NM_001203 // BMPR1B // 骨形态发生蛋白受体，IB型 // 4q22-q24	NM_001203	-0.30	0.08	0.004
3774504		---	---	-0.30	0.11	0.016
3395958	*OR8B4*	NM_001005196 // OR8B4 // 嗅觉受体，家族8，亚家族B，成员4 //	NM_001005196	-0.30	0.11	0.018
2806231	*BXDC2*	NM_018321 // BXDC2 // 含brix域2 // 5p13.2 // 55299 /// ENST000003	NM_018321	-0.31	0.10	0.013
2396858	*NPPB*	NM_002521 // NPPB // 尿钠排泄肽前体B // 1p36.2 // 4879 /// ENST0	NM_002521	-0.31	0.11	0.016
3233322	*C10orf18*	NM_017782 // C10orf18 // 染色体10开放阅读框18 // 10p15.1 // 54906	NM_017782	-0.31	0.06	0.001
2439101	*FCRL1*	NM_052938 // FCRL1 // Fc受体样1 // 1q21-q22 // 115350 /// ENST000003681	NM_052938	-0.31	0.06	0.001
2413907	*DHCR24*	NM_014762 // DHCR24 // 24-脱氢胆固醇还原酶 // 1p33-p31.1 // 1718 ///	NM_014762	-0.31	0.11	0.014
3231186	*C9orf37*	NM_032937 // C9orf37 // 染色体9开放阅读框37 // 9q34.3 // 85026 //	NM_032937	-0.31	0.09	0.008
2669955	*XIRP1*	NM_194293 // XIRP1 // 含xin肌动蛋白结合重复1 // 3p22.2 // 165904	NM_194293	-0.32	0.11	0.013

[0562]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3345222	*AMOTL1*	NM_130847 // AMOTL1 // 血管动蛋白样1 // 11q14.3 // 154810 /// ENST0000031782	NM_130847	-0.32	0.11	0.012
2573326	*FLJ14816*	BC112205 // FLJ14816 // 预测蛋白FLJ14816 // 2q14.2 // 84931 /// BC1	BC112205	-0.32	0.11	0.016
3349437	*UNQ2550*	AY358815 // UNQ2550 // SFVP2550 // 11q23.1 // 100130653	AY358815	-0.32	0.09	0.005
3951117	*ACR*	NM_001097 // ACR // 顶体蛋白酶 // 22q13-qter|22q13.33 // 49 /// ENST00000216139 //	NM_001097	-0.32	0.12	0.017
2489140		---	---	-0.32	0.07	0.002
2562115	*LSM3*	CR457185 // LSM3 // LSM3同源物，U6小核RNA关联(芽殖酵母	CR457185	-0.32	0.11	0.011
3572975	*NGB*	NM_021257 // NGB // 神经球蛋白 // 14q24.3 // 58157 /// ENST00000298352 // NGB /	NM_021257	-0.33	0.09	0.004
2439350	*OR6N1*	NM_001005185 // OR6N1 // 嗅觉受体，家族6，亚家族N，成员1 //	NM_001005185	-0.33	0.10	0.009
3590275	*CHAC1*	NM_024111 // CHAC1 // ChaC，阳离子转运调控因子同源物1 (大肠埃希氏菌) // 15	NM_024111	-0.33	0.12	0.014
2397898	*HSPB7*	NM_014424 // HSPB7 // 热休克27kDa蛋白家族，成员7 (心血管)	NM_014424	-0.33	0.12	0.015
2364677	*PBX1*	NM_002585 // PBX1 // 前B细胞白血病同源框 1 // 1q23 // 5087 /// ENST0000	NM_002585	-0.34	0.07	0.001
2474409	*DNAJC5G*	NM_173650 // DNAJC5G // DnaJ (Hsp40)同源物，亚家族C，成员5λ// 2p2	NM_173650	-0.34	0.09	0.004
3581373		---	---	-0.34	0.12	0.014
3508330	*HSPH1*	NM_006644 // HSPH1 // 热休克105kDa/110kDa蛋白1 // 13q12.3 // 10808 ///	NM_006644	-0.34	0.13	0.019
3751164	*DHRS13*	NM_144683 // DHRS13 // 脱氢酶/还原酶(SDR家族)成员13 // 17q11.2	NM_144683	-0.35	0.10	0.006
2908179	*VEGFA*	NM_001025366 // VEGFA // 血管内皮生长因子A // 6p12 // 7422 //	NM_001025366	-0.35	0.13	0.016

[0563]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3962448	*dJ222E13.2*	NR_002184 // dJ222E13.2 // 类似CGI-96 // 22q13.2 // 91695 /// BC073834 //	NR_002184	-0.35	0.12	0.014
3747638	*LOC201164*	BC031263 // LOC201164 // 类似CG12314基因产物 // 17p11.2 // 201164 //	BC031263	-0.35	0.09	0.004
2821981	*TMEM157*	NM_198507 // TMEM157 // 跨膜蛋白157 // 5q21.1 // 345757 /// ENST00	NM_198507	-0.35	0.12	0.015
3123675	*PPP1R3B*	NM_024607 // PPP1R3B // 蛋白磷酸酶1，调控(抑制剂)亚基3B	NM_024607	-0.35	0.12	0.014
2656837	*ST6GAL1*	NM_173216 // ST6GAL1 // ST6 β-半乳糖胺α-2,6-唾液酸tranferase 1 // 3	NM_173216	-0.35	0.13	0.016
3746574	*PMP22*	NM_000304 // PMP22 // 周围髓磷脂22 // 17p12-p11.2 // 5376 /// NM	NM_000304	-0.36	0.09	0.004
2771342	*EPHA5*	NM_004439 // EPHA5 // EPH受体A5 // 4q13.1 // 2044 /// NM_182472 // EPHA5 /	NM_004439	-0.36	0.09	0.003
2888674	*MXD3*	NM_031300 // MXD3 // MAX二聚化蛋白3 // 5q35.3 // 83463 /// ENST00000	NM_031300	-0.36	0.12	0.012
2353477	*ATP1A1*	NM_000701 // ATP1A1 // ATP酶，Na+/K+转运，α1多肽// 1p21	NM_000701	-0.36	0.11	0.007
3956984	*ZMAT5*	NM_019103 // ZMAT5 // 锌指，基质蛋白类型5 // 22cen-q12.3 // 55954 /// NM_	NM_019103	-0.36	0.11	0.009
2551651	*ATP6V1E2*	NM_080653 // ATP6V1E2 // ATP酶，H+转运，溶酶体31kDa, V1亚基E2	NM_080653	-0.37	0.13	0.017
3578069	*C14orf139*	BC008299 // C14orf139 // 染色体14开放阅读框139 // 14q32.13 // 796	BC008299	-0.37	0.13	0.016
2428501	*SLC16A1*	NM_003051 // SLC16A1 //溶质载体家族16，成员1(单羧酸	NM_003051	-0.37	0.14	0.018
3061621	*TFPI2*	NM_006528 // TFPI2 // 组织因子途径抑制剂2 // 7q22 // 7980 /// ENST	NM_006528	-0.37	0.09	0.002
3705516	*LOC100131454*	AF229804 // LOC100131454 // 类似hCG1646635 // 17p13.3 // 100131454 /// EN	AF229804	-0.38	0.11	0.008

[0564]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3306299	*XPNPEP1*	NM_020383 // XPNPEP1 // X-脯氨酰氨基肽酶(氨基肽酶P) 1，可溶//	NM_020383	-0.38	0.14	0.018
2763550	*PPARGC1A*	NM_013261 // PPARGC1A // 过氧化物酶体增殖物-激活受体γ，coact	NM_013261	-0.38	0.13	0.012
2769063	*USP46*	NM_022832 // USP46 // 泛素特异性肽酶46 // 4q12 // 64854 /// ENST0	NM_022832	-0.38	0.13	0.013
3806459	*ST8SIA5*	NM_013305 // ST8SIA5 // ST8 α-N-乙酰基-神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移	NM_013305	-0.38	0.10	0.004
3190151	*SLC25A25*	NM_001006641 // SLC25A25 //溶质载体家族25 (线粒体载体；pho	NM_001006641	-0.39	0.09	0.003
2489172	*MTHFD2*	NM_001040409 // MTHFD2 // 亚甲基四氢叶酸脱氢酶(NADP+ 依赖	NM_001040409	-0.39	0.05	0.000
2952065	*PPIL1*	NM_016059 // PPIL1 // 肽酰脯氨酰异构酶(亲环蛋白)样1 // 6p21.1 //	NM_016059	-0.39	0.10	0.005
3382015	*CHRDL2*	NM_015424 // CHRDL2 // 腱蛋白样2 // 11q14 // 25884 /// ENST00000263671 // C	NM_015424	-0.39	0.10	0.003
2711139	*ATP13A5*	NM_198505 // ATP13A5 // ATP酶类型13A5 // 3q29 // 344905 /// ENST00000342358 /	NM_198505	-0.40	0.11	0.005
2633917	*RG9MTD1*	NM_017819 // RG9MTD1 // 含RNA (鸟嘌呤-9-) 甲基转移酶域1 /	NM_017819	-0.41	0.14	0.013
2974671	*C6orf192*	NM_052831 // C6orf192 // 染色体6开放阅读框192 // 6q22.3-q23.3 //	NM_052831	-0.41	0.15	0.018
2982270	*FLJ27255*	ENST00000355047 // FLJ27255 // 假设LOC401281 // 6q25.3 // 401281 /// AK	ENST00000355047	-0.41	0.12	0.007
2778273	*PGDS*	NM_014485 // PGDS // 前列腺素D2合成酶，造血 // 4q22.3 // 27306	NM_014485	-0.41	0.08	0.001
3005332	*RCP9*	NM_014478 // RCP9 // 降血钙蛋白基因相关肽受体成分蛋白	NM_014478	-0.41	0.14	0.013
2650393	*PPM1L*	NM_139245 // PPM1L // 蛋白磷酸酶1 (原2C)样// 3q26.1 // 1517	NM_139245	-0.42	0.12	0.006

[0565]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
3463056	*CSRP2*	NM_001321 // CSRP2 // 半胱氨酸和甘氨酸丰富蛋白2 // 12q21.1 // 1466 ///	NM_001321	-0.42	0.11	0.005
2459405		---	---	-0.43	0.10	0.003
2570238	*NPHP1*	NM_000272 // NPHP1 // 肾结核1 (青少年) // 2q13 // 4867 /// NM_20718	NM_000272	-0.43	0.06	0.000
2840616	*NPM1*	NM_002520 // NPM1 // 核磷蛋白(核仁磷蛋白B23, numatrin) // 5	NM_002520	-0.43	0.14	0.010
3601051	*NEO1*	NM_002499 // NEO1 // 再生蛋白同源物1 (鸡) // 15q22.3-q23 // 4756 /// ENS	NM_002499	-0.43	0.09	0.002
3936515	*TUBA8*	NM_018943 // TUBA8 // 微管蛋白，α8 // 22q11.1 // 51807 /// ENST00000330423 /	NM_018943	-0.43	0.10	0.002
2725013	*UCHL1*	NM_004181 // UCHL1 // 泛素羧基末端酯酶L1 (泛素thioles	NM_004181	-0.44	0.11	0.004
2380590	*TGFB2*	NM_003238 // TGFB2 // 转化生长因子，β2 // 1q41 // 7042 /// ENS	NM_003238	-0.44	0.16	0.017
2496382	*NPAS2*	NM_002518 // NPAS2 // 神经元PAS域蛋白2 // 2q11.2 // 4862 /// ENST00	NM_002518	-0.46	0.10	0.002
3841574	*LILRB1*	NM_006669 // LILRB1 // 白细胞免疫球蛋白样受体，亚家族B (含	NM_006669	-0.46	0.16	0.015
3726960	*NME2*	NM_001018137 // NME2 // 非转移细胞2，蛋白(NM23B) 表达于//	NM_001018137	-0.47	0.16	0.013
2649367	*PTX3*	NM_002852 // PTX3 // 穿透素-相关基因，由IL-1 β快速诱导// 3q2	NM_002852	-0.47	0.11	0.002
2909483	*GPR111*	NM_153839 // GPR111 // G蛋白偶联受体111 // 6p12.3 // 222611 /// EN	NM_153839	-0.47	0.13	0.006
2881950	*SLC36A2*	NM_181776 // SLC36A2 //溶质载体家族36 (质子/氨基酸协同运输蛋白),	NM_181776	-0.48	0.12	0.004
3441190	*FGF6*	NM_020996 // FGF6 // 成纤维细胞生长因子6 // 12p13 // 2251 /// ENST0000022	NM_020996	-0.48	0.12	0.004
3028911	*C7orf34*	NM_178829 // C7orf34 // 染色体7开放阅读框34 // 7q34 // 135927 ///	NM_178829	-0.49	0.18	0.019

[0566]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2830861	*EGR1*	NM_001964 // EGR1 // 早期生长应答1 // 5q31.1 // 1958 /// ENST000002399	NM_001964	-0.49	0.19	0.020
3323891	*GAS2*	NM_177553 // GAS2 // 生长停滞特异性2 // 11p14.3-p15.2 // 2620 /// NM_00	NM_177553	-0.49	0.16	0.011
2497252	*SLC9A2*	NM_003048 // SLC9A2 // 溶质载体家族9 (钠/氢交换剂), memb	NM_003048	-0.50	0.11	0.002
3018484	*GPR22*	NM_005295 // GPR22 // G蛋白偶联受体22 // 7q22-q31.1 // 2845 /// EN	NM_005295	-0.51	0.15	0.008
2712632	*TFRC*	NM_003234 // TFRC // 运铁蛋白受体(p90、CD71) // 3q29 // 7037 /// ENST00	NM_003234	-0.51	0.12	0.003
3214451	*NFIL3*	NM_005384 // NFIL3 // 核因子，白细胞介素3调控// 9q22 // 4783 //	NM_005384	-0.53	0.14	0.004
2435981	*S100A12*	NM_005621 // S100A12 // S100 钙结合蛋白A12 // 1q21 // 6283 /// ENS	NM_005621	-0.54	0.19	0.014
3320675	*RIG*	U32331 // RIG //在神经胶质瘤中调控// 11p15.1 // 10530	U32331	-0.54	0.10	0.001
3290746	*SLC16A9*	NM_194298 // SLC16A9 //溶质载体家族16，成员9 (单羧酸	NM_194298	-0.54	0.15	0.006
3055703	*NSUN5C*	NM_032158 // NSUN5C // NOL1/NOP2/Sun域家族，成员5C // 7q11.23 // 2602	NM_032158	-0.57	0.17	0.008
3265494	*TRUB1*	NM_139169 // TRUB1 // TruB 假尿苷 (psi)合成酶同源物1 (大肠埃希氏菌) // 1	NM_139169	-0.57	0.17	0.008
3374213	*OR1S2*	NM_001004459 // OR1S2 // 嗅觉受体，家族1，亚家族S，成员2 //	NM_001004459	-0.58	0.20	0.013
3318253	*OR51L1*	NM_001004755 // OR51L1 // 嗅觉受体，家族51，亚家族L，成员1 /	NM_001004755	-0.59	0.18	0.009
3294280	*DNAJC9*	NM_015190 // DNAJC9 // DnaJ (Hsp40)同源物，亚家族C，成员9 // 10q22.2 //	NM_015190	-0.59	0.22	0.018
2899095	*HIST1H4A*	NM_003538 // HIST1H4A // 组蛋白簇1，H4a // 6p21.3 // 8359 /// ENST000003	NM_003538	-0.60	0.16	0.005

[0567]

Affymetrix ID	mRNA	基因定位	登记号	变化 (空腹-喂食)	SEM	P
2378068	*G0S2*	NM_015714 // G0S2 // G0/G1转换2 // 1q32.2-q41 // 50486 /// ENST00000367029 //	NM_015714	-0.63	0.22	0.016
3737677	*LOC100129503*	AF218021 // LOC100129503 // 预测蛋白 LOC100129503 // 17q25.3 // 1001	AF218021	-0.64	0.19	0.007
3300115	*PPP1R3C*	NM_005398 // PPP1R3C // 蛋白磷酸酶1，调控(抑制剂)亚基3C	NM_005398	-0.69	0.26	0.020
3279058	*ACBD7*	NM_001039844 // ACBD7 // 含酰基-辅酶A结合域7 // 10p13 //	NM_001039844	-0.69	0.13	0.001
4031156	*RPS4Y2*	NM_001039567 // RPS4Y2 // 核糖体蛋白S4, Y连锁2 // Yq11.223 // 140032	NM_001039567	-0.71	0.17	0.003
2979246	*RAET1L*	NM_130900 // RAET1L // 视黄酸早期转录物1L // 6q25.1 // 154064 ///	NM_130900	-0.75	0.26	0.013
3321150	*ARNTL*	NM_001178 // ARNTL // 芳基烃受体核转位因子样// 11p	NM_001178	-0.80	0.20	0.004
3862873	*CYP2A6*	NM_000762 // CYP2A6 // 细胞色素P450，家族2，亚家族A，多肽6 //	NM_000762	-1.12	0.34	0.009

[0568] 4.鉴定熊果酸作为空腹诱导的肌萎缩的抑制剂。

[0569] 该联系图描述了＞1300个生物活性小分子对若干培养的细胞系中的全mRNA表达的影响，并且含有在化合物特异性mRNA表达标记和感兴趣的mRNA表达标记之间进行比较的搜索算法(Lamb J等人(2006)Science(New York,N.Y313(5795):1929-1935)。本文预计，用空腹的mRNA表达标记(肌萎缩标记-1)查询联系图将会鉴定出萎缩关联的基因表达抑制剂和因此可能的肌萎缩抑制剂。本文也推断增加查询的特异性将会提高输出。为了达到这个目的，如本文所述，通过比较空腹对人类骨骼肌的影响和24小时空腹对小鼠骨骼肌的影响发现了空腹的进化上保守的mRNA表达标记。此前描述了小鼠研究(Ebert SM等人(2010) Molecular endocrinology24(4):790-799)。总之，在人类和小鼠骨骼肌二者中鉴定了由空腹增加的35个mRNA和由空腹减少的40个mRNA(表X2;在标记“变化”的列中的数据显示了指明的物种在空腹和喂食状态之间$\log_2$杂交信号的平均变化，[空腹的平均$\log_2$mRNA水平]减去[在未空腹中平均$\log_2$mRNA水平];P-值用配对t-检验测定)。显示于表X2中的数据包括其水平由于在人肌肉中($P\leq0.02$)和在小鼠肌肉中($P\leq0.05$)空腹而增加的所有mRNA，和其水平由于在人肌肉中($P\leq0.02$)和在小鼠肌肉中($P\leq0.05$)空腹而减少的所有mRNA。在显示于表X2中的mRNA中，将63个mRNA表示在用于联系图的HG-U133A阵列上(图6A)。将这些mRNA(由于空腹增加的31个和由于空腹减少的32个)用于查询用于肌萎缩的候选的小分子抑制剂的联系图。

[0570] 表X2.人类和小鼠骨骼肌共有的空腹-调控的mRNA。

mRNA	蛋白	人类		小鼠	
		平均Log2 变化		平均Log2 变化	
		(空腹-喂食)	*P*	(空腹-喂食)	*P*
PDK4	丙酮酸脱氢酶激酶，同工酶4	2.15	0.000	1.91	0.000
TXNIP	硫氧还蛋白互作蛋白	0.85	0.004	0.60	0.038
FBXO32	F框蛋白32	0.82	0.002	2.13	0.000
SLC38A2	溶质载体家族38，成员2	0.62	0.001	0.33	0.036
UCP3	解偶联蛋白3 (线粒体，质子载体)	0.59	0.000	1.02	0.001
ZFAND5	锌指，AN1-型域5	0.51	0.005	0.57	0.001
HMOX1	血红素加氧酶(解环) 1	0.46	0.006	0.17	0.035
SESN1	sestrin 1	0.46	0.004	1.51	0.001
GABARAPL1	GABA(A)受体关联蛋白样1	0.39	0.004	1.18	0.000
CAT	过氧化氢酶	0.39	0.003	0.85	0.001
CITED2	Cbp/p300-互作的转化激活因子，含Glu/Asp丰富羧基末端域	0.37	0.005	0.29	0.010
ABCA1	ATP-结合盒，亚家族A (ABC1)，成员1	0.37	0.016	0.26	0.018
FBXL20	F框和亮氨酸丰富重复蛋白20	0.35	0.002	0.46	0.001
XPO4	输外蛋白4	0.31	0.009	0.22	0.022
HERPUD1	高半胱氨酸可诱导的，内质网压力-可诱导，泛素样域1	0.29	0.003	0.27	0.029
ACOX1	酰基-辅酶A氧化酶1，棕榈酰	0.29	0.013	0.53	0.006
NOX4	NADPH氧化酶4	0.28	0.002	0.41	0.018
UBE4A	泛素化因子E4A (UFD2同源物，酵母)	0.27	0.004	1.08	0.010
INSR	胰岛素受体	0.24	0.014	0.58	0.003
IGF1R	胰岛素样生长因子1受体	0.23	0.013	0.40	0.001
PANK1	泛酸激酶1	0.21	0.007	0.78	0.000
NBR1	BRCA1邻近基因1	0.21	0.017	0.39	0.009
RORA	RAR-相关孤儿受体A	0.21	0.006	0.39	0.006
TMEM71	跨膜蛋白71	0.21	0.009	0.40	0.008
CPT1A	肉碱棕榈酰转移酶1A (肝)	0.21	0.001	0.21	0.020

[0571]

[0572]

mRNA	蛋白	人类		小鼠	
		平均Log2 变化		平均Log2 变化	
		(空腹-喂食)	*P*	(空腹-喂食)	*P*
UCP2	解偶联蛋白2 (线粒体，质子载体)	0.20	0.005	0.33	0.024
TULP3	桶状蛋白3	0.19	0.008	0.22	0.008
MED13L	介体复合体亚基13样	0.18	0.000	0.23	0.011
CALCOCO1	钙结合和卷曲螺旋域1	0.16	0.010	0.31	0.028
MYO5A	肌球蛋白VA (重链12，myoxin)	0.14	0.006	0.36	0.012
PPAP2B	磷脂酸性磷酸酶2B型	0.13	0.007	0.09	0.029
SRRM2	丝氨酸/精氨酸重复基质2	0.13	0.007	0.24	0.040
ADPGK	ADP-依赖性葡糖激酶	0.13	0.007	0.16	0.009
SUPT6H	Ty 6同源物(芽殖酵母)抑制因子	0.11	0.005	0.26	0.036
SFRS8	剪接因子，精氨酸/丝氨酸丰富8	0.08	0.016	0.13	0.011
NFYA	核转录因子Y, α	-0.07	0.011	-0.31	0.045
MRPS15	线粒体核糖体蛋白S15	-0.11	0.003	-0.25	0.001
PDE7B	磷酸二酯酶7B	-0.12	0.013	-0.51	0.011
WDR1	WD重复域1	-0.14	0.019	-0.21	0.047
ACACA	乙酰基-辅酶A羧化酶α	-0.15	0.010	-0.22	0.041
AXIN2	axin 2 (导蛋白，腋)	-0.15	0.013	-0.12	0.046
CASQ1	肌集钙蛋白1 (快痉挛，骨骼肌)	-0.16	0.015	-0.26	0.015
ZNF280B	锌指蛋白280B	-0.16	0.005	-0.34	0.046
JTB	跳运输断裂点	-0.16	0.014	-0.42	0.030
CACNB1	钙通道，电压依赖性，β1亚基	-0.17	0.013	-0.43	0.003
ALG2	天冬酰胺-连接的糖基化2同源物	-0.17	0.011	-0.39	0.019
TSPAN13	四旋蛋白13	-0.18	0.006	-0.30	0.028
P4HA2	原胶原-脯氨酸，2-氧代戊二酸 4-双加氧酶，αII多肽	-0.18	0.007	-0.12	0.012
TTLL1	微管蛋白酪氨酸连接酶样家族，成员1	-0.18	0.001	-0.29	0.043
SUV39H2	色斑3-9抑制因子同源物2 (果蝇)	-0.20	0.011	-0.26	0.014
SLC4A4	溶质载体家族4，碳酸氢钠协同转运蛋白，成员4	-0.20	0.007	-0.69	0.003
DNMT3A	DNA (胞嘧啶-5-)-甲基转移酶3 α	-0.20	0.007	-0.48	0.000
FEZ2	成束和延伸蛋白ζ2 (椎骨蛋白II)	-0.21	0.000	-0.50	0.019
MTSS1	转移抑制因子1	-0.21	0.009	-0.22	0.033
TMTC4	含跨膜和三角形四肽重复4	-0.22	0.010	-0.17	0.035
PPM1J	蛋白磷酸酶1J (含PP2C域)	-0.23	0.003	-0.30	0.012
ARHGAP20	Rho GTP酶激活蛋白20	-0.23	0.003	-0.22	0.013
ABTB2	含锚蛋白重复和BTB (POZ)域2	-0.25	0.010	-0.18	0.005
CNNM4	周期蛋白M4	-0.26	0.016	-0.27	0.005
GRTP1	生长激素调控的TBC 蛋白1	-0.26	0.015	-0.54	0.002
RNF148	环指蛋白148	-0.27	0.017	-0.35	0.014
SPINT2	丝氨酸肽酶抑制剂，Kunitz型，2	-0.27	0.017	-0.23	0.026
PBX1	前B细胞白血病同源框 1	-0.34	0.001	-0.22	0.000
HSPH1	热休克105kDa/110kDa 蛋白1	-0.34	0.019	-0.20	0.043
VEGFA	血管内皮生长因子A	-0.35	0.016	-0.26	0.002
PMP22	周围髓磷脂22	-0.36	0.004	-0.13	0.012
PPARGC1A	过氧化物酶增殖激活受体 γ，辅激活蛋白1 α	-0.38	0.012	-0.39	0.030
ST8SIA5	ST8 α-N-乙酰基-神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移酶5	-0.38	0.004	-0.48	0.011
PPIL1	肽酰脯氨酰异构酶(亲环蛋白)样1	-0.39	0.005	-0.52	0.016
PPM1L	蛋白磷酸酶1 (原2C)样	-0.42	0.006	-0.46	0.000
NEO1	再生蛋白同源物1 (鸡)	-0.43	0.002	-0.31	0.037
TGFB2	转化生长因子，β2	-0.44	0.017	-0.30	0.003
PTX3	穿透素-相关基因，由IL-1 β快速诱导	-0.47	0.002	-0.48	0.000

[0573]

mRNA	蛋白	人类		小鼠	
		平均Log2 变化		平均Log2 变化	
		(空腹-喂食)	*P*	(空腹-喂食)	*P*
GAS2	生长停滞特异性2	-0.49	0.011	-0.23	0.044
TFRC	运铁蛋白受体(p90、CD71)	-0.51	0.003	-1.37	0.011

[0574] 图6B左侧显示与空腹对骨骼肌的影响最显著正相关(P＜0.004)的10个联系图实例(或数据集)。表示在y-轴上的联系评分是相关强度的量度(Lamb J等人(2006)Science(New York,N.Y313(5795):1929-1935);将该化合物和细胞系显示在表示联系评分的杆的下面。在这些之中,6个涉及渥曼青霉素或LY-294002(磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂)或雷帕霉素(哺乳动物雷帕霉素靶标复合物1(mTORC1)的抑制剂)。因为PI3K和mTORC1介导胰岛素和IGF-I的作用,且因为胰岛素/IGF-I信号转导抑制了在骨骼肌mRNA表达中肌萎缩和萎缩相关的变化(Bodine SC等人(2001)Nat Cell Biol3(11):1014-1019;Sandri M等人(2004)Cell117(3):399-412),所以这些结果增强了可能将联系图用于鉴定可能的肌萎缩抑制剂的信心。图6B右侧显示了与空腹对骨骼肌的影响最显著负相关(P＜0.004)的10个联系图实例。对培养的细胞系的影响与空腹对肌肉的影响相反的这些化合物包括二甲双胍(广泛用于治疗2型糖尿病的胰岛素增敏剂),以及熊果酸。进一步的实验集中于二甲双胍和熊果酸。为测试二甲双胍和熊果酸可能减少空腹诱导的肌萎缩的假设,经腹腔注射向C57BL/6小鼠施用每个化合物或仅媒介物。随后将小鼠空腹,且在12小时空腹后,使小鼠接受第二剂化合物或媒介物。在24小时空腹后,测量血糖并采集肌肉。图4C-4H中显示的数据为16只小鼠的平均值±SEM。二甲双胍(250mg/kg)和熊果酸(200mg/kg)二者均显著减少了空腹血糖(图4C和4D)。还检查了二甲双胍和熊果酸对空腹诱导的肌萎缩的影响,即,24小时空腹(相对于自由喂食)对下后肢骨骼肌(双侧胫骨前肌(“TA”肌肉)、腓肠肌和比目鱼肌的湿重的影响,参见图4E-4G)。在二甲双胍和熊果酸不存在的情况下,空腹减少肌肉重量9%(图6E)。尽管二甲双胍并没有改变空腹小鼠的肌肉重量(图6F),但熊果酸却使其增加7±2%(图6G)。而且,与预测的对本文描述的空腹诱导的基因表达的抑制作用相符,熊果酸减少了在空腹小鼠TA肌中atrogin-1空腹水平和MuRF1mRNA水平(图6H;将显示的数据归一化为在媒介物处理小鼠中的水平,将其设定为1)。在图4E-4H中,每个数据点表示一只小鼠而水平杆表示平均值。在图4C-4H中,P-值使用不配对t-检验来测定。因此,熊果酸而不是二甲双胍减少了空腹诱导的肌萎缩。

[0575] 5.熊果酸减少去神经支配诱导的肌萎缩。

[0576] 用第二mRNA表达标记、肌萎缩标记-2(上述)来查询联系图,以确定该肌萎缩标记是否也与在其它化合物之中的熊果酸相关。如上所述,肌萎缩标记-2是用于人类骨骼肌mRNA、由空腹且也由脊髓损伤(“SCI”)诱导或抑制、经如本文所述鉴定的mRNA表达标记。此前描述了SCI对人类骨骼肌基因表达的影响的研究(Adams CM等人(2011)Muscle Nerve.43(1):65-75)。使用这种方法和本文描述的肌萎缩表达标记,有18个通过空腹和SCI而增加的人类mRNA,和17个通过空腹和SCI而减少的人类mRNA,且将其显示于表X3中(“变化”表示如指明的一对$\log_2$杂交信号的平均变化,例如对于标记“(空腹- 喂食)”的列为空腹和喂食状态或对于标记“(未受训-受训”)的列的未受训和受训)。表X3中的数据包括其水平由于空腹(P≤0.02)和由于SCI(P≤0.05)而增加的所有mRNA,和其水平由于空腹(P≤0.02)和由于

SCI(P≤0.05)而减少的所有mRNA。在表X3中的P-值用配对t-检验来测定。

[0577] 表X3.由空腹和SCI诱导或抑制的人类骨骼肌mRNA。

[0578]

mRNA	蛋白	空腹的影响		SCI的影响	
		变化（空腹-喂食)	P	变化(未受训-受训)	P
OR1D4	嗅觉受体，家族1，亚家族D，成员4	0.50	0.019	0.65	0.030
RHOBTB1	Rho相关的含BTB域1	0.48	0.001	0.71	0.032
TSPAN8	四旋蛋白8	0.39	0.015	1.79	0.023
FLJ33996	预测蛋白FLJ33996	0.39	0.019	0.68	0.020
NUPR1	核蛋白1	0.35	0.007	0.65	0.030
IRS2	胰岛素受体底物2	0.34	0.004	0.21	0.035
NPC2	Niemann-Pick疾病，C2型	0.30	0.011	0.39	0.042

[0579]

mRNA	蛋白	空腹的影响		SCI的影响	
		变化（空腹-喂食)	P	变化(未受训-受训)	P
KLF11	Kruppel样因子11	0.29	0.011	0.22	0.034
ZNF682	锌指蛋白682	0.28	0.017	0.72	0.013
NOX4	NADPH氧化酶4	0.28	0.002	0.56	0.007
PLXDC2	含丝状蛋白域2	0.26	0.013	0.38	0.022
CTDSP2	CTD小磷酸酶2	0.25	0.003	0.34	0.021
CAV3	小窝蛋白3	0.24	0.007	0.56	0.020
IGF1R	胰岛素样生长因子1受体	0.23	0.013	0.63	0.040
FLJ14154	预测蛋白FLJ14154	0.22	0.005	0.30	0.021
CUGBP2	CUG三聚体重复，RNA结合蛋白2	0.21	0.004	0.14	0.034
MLL	髓性/淋巴样或混合系白血病	0.14	0.016	0.30	0.040
SUPT6H	Ty 6同源物抑制因子	0.11	0.005	0.19	0.024
MRPS15	线粒体核糖体蛋白S15	-0.11	0.003	-0.33	0.001
RFXDC2	含调控因子X域2	-0.12	0.012	-0.10	0.037
PDE7B	磷酸二酯酶7B	-0.12	0.013	-0.39	0.011
PFDN6	前折叠蛋白亚基6	-0.14	0.014	-0.42	0.021
ZNF280B	锌指蛋白280B	-0.16	0.005	-0.30	0.028
TSPAN13	四旋蛋白13	-0.18	0.006	-0.56	0.023
TTLL1	微管蛋白酪氨酸连接酶样家族，成员1	-0.18	0.001	-0.37	0.020
CMAS	胞苷单磷酸N-乙酰基神经氨酰酸合成酶	-0.21	0.000	-0.22	0.025
C8orf32	染色体8开放阅读框32	-0.23	0.016	-0.11	0.049
GUCY1B3	鸟苷酸环化酶1，可溶，β3	-0.24	0.007	-0.24	0.008
ZNF32	锌指蛋白32	-0.24	0.010	-0.21	0.030
VLDLR	极低密度脂蛋白受体	-0.28	0.007	-0.16	0.015
HSPB7	热休克27kDa蛋白家族，成员7 (心血管)	-0.33	0.015	-0.77	0.032
VEGFA	血管内皮生长因子A	-0.35	0.016	-0.43	0.020
SLC16A1	溶质载体家族16，成员1	-0.37	0.018	-0.94	0.015
PPARGC1A	过氧化物酶增殖激活受体，γ，辅激活蛋白1α	-0.38	0.012	-0.74	0.001
C6orf192	染色体6开放阅读框192	-0.41	0.018	-0.39	0.042

[0580] 在列于表X3中的mRNA中，29个被表示在用于联系图的HG-U133A阵列上(图7A)，但对于肌萎缩标记-1，仅仅10个(IGF-IR、NOX4、SUPT6H、MRPS15、PDE7B、PGC-1a、TSPAN13、TTLL1、VEGFA和ZNF280B)是用于上述首次联系图查询的63个mRNA所共有的。列于图7A中的mRNA表示人类肌萎缩标记-2：在人肌肉中mRNA被空腹和SCI二者改变。将如上所述的这些

mRNA用于查询联系图。入选标准是:在空腹的人肌肉中P≤0.02(通过t-检验),在未受训的、无力的肌肉中P≤0.05(通过T-检验),且在HG-U133A阵列上存在互补探针(complimentary probes)。在人肌肉中与空腹和SCI的影响最显著正和负相关的联系图实例。将P<0.005的所有化合物显示在图7B中。该结果与第一次搜索的结果部分重叠:两个搜索策略均将LY-294002、渥曼青霉素和雷帕霉素鉴定为预测的萎缩引起应激的拟似剂(mimics),而熊果酸(而不是二甲双胍)为预测的抑制剂(图7B)。

[0581] 因为肌萎缩标记-2使用SCI受试者的数据,所以预计熊果酸可能会减少去神经支配诱导的肌萎缩。为对此进行测试,使用小鼠左后肢肌肉去神经支配诱导的骨骼肌萎缩模型。简而言之,在第0天,将C57BL/6小鼠的左后肢通过横切左侧坐骨神经来去神经支配。该方法允许右后肢充当受试者间对照。随后经i.p.注射每日两次向小鼠施用熊果酸(200mg/kg)或仅相等体积的媒介物(玉米油),持续七天。在此期间,小鼠继续自由获取食物。在第7天,采集肌肉组织用于分析,并将两组(熊果酸相对于媒介物施用)中的左(去神经支配的)和右(神经支配的)后肢肌肉进行比较。熊果酸显著减少去神经支配诱导的肌肉损失(图7C)。在图7C中,将左(去神经支配的)下后肢肌肉的重量归一化为相同小鼠的右(神经支配的)下后肢肌肉的重量。每个数据点表示一只小鼠,而水平杆表示平均值且P-值使用不配对t-检验来测定。组织学上,熊果酸的这种作用反映为在去神经支配的腓肠肌(D)和TA(E)肌中的去神经支配的骨骼肌纤维直径的尺寸上的增加(分别是图5D和5E)。图5D和5E中显示的数据是来自每个条件>2500条肌纤维;P<0.0001通过不配对t-检验。因此,熊果酸减少去神经支配诱导的肌萎缩。

[0582] 6.熊果酸诱导骨骼肌肥大。

[0583] 去神经支配诱导的肌萎缩模型的结果表明:熊果酸减少了肌萎缩,因此熊果酸可能促进肌肥大而不引起萎缩诱导的应激的假设是合理的。在测量握力和采集组织之前,持续5周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸(熊果酸饮食)的标准饲料。在五周之后,施用熊果酸的小鼠下后肢肌肉重量(图8A)、四头肌重量(图8B)和上前肢肌肉(三头肌和二头肌)重量(图8C)增加。在图6A-6C中的每个数据点表示一只小鼠,而水平杆表示平均值。将在该研究中熊果酸对骨骼肌纤维尺寸分布的影响显示在图8D中。各分布表示7个动物(>100个测量值/动物)的>800条三头肌纤维的测量值;P<0.0001。将熊果酸对峰值握力的影响(归一化为体重)显示在图8E中。每个数据点表示一只小鼠,而水平杆表示平均值。未归一化的握力数据为157±9g(对照饮食)和181±6g(熊果酸饮食)(P=0.04)。

[0584] 而且,熊果酸饮食增加了由离体肌肉产生的特定的力(图9)。简而言之,在处以安乐死之前,持续16周向六周龄老龄雄性C57BL/6小鼠提供标准饮食或含有0.27%熊果酸的饮食。将下后肢移除(通过穿过股骨横切上后肢中间位置),并放置于95%O2和5%CO2充气的Krebs溶液中。随后将腓肠肌、比目鱼肌和胫骨前肌、以及胫腓骨远半部移除并丢弃,留下具有它们完整起源和插入的趾长伸肌和腓骨肌。将缝合线穿过近端肌腱放置,并固定在远端股骨断片上。随后将这种离体制剂通过将缝合线系于伺服控制杆(servo-controlled lever)(上级)并夹紧跖骨(下级)垂直装在水夹套浴(water jacket bath)中(装满充气的Krebs溶液的Aurora Scientific1200A完整肌肉测试系统(Aurora Scientific1200A Intact Muscle Test System))。将被动肌力调节至基线1g,随后用超大电压(80V)以100Hz刺激肌肉。从安乐死至最大力测量的平均时间为10分钟。在测量力之后,将肌肉移除并称重

以便计算特异性强直性张力。两组间的最大强直性张力和肌肉重量并无差异(分别是P=0.20和0.26)。数据为每种饮食5-6只小鼠的平均值±SEM。P-值用t-检验来测定。总之,在图6和7中的数据提供了形态学上和功能上的证据证明熊果酸诱导骨骼肌肥大。

[0585] 7.熊果酸诱导骨骼肌基因表达的营养变化。

[0586] 前述结果表明:熊果酸可能改变了骨骼肌基因表达。为测试这种假设,使用了无偏倚方法,具体的是将外显子表达阵列用于分析在持续5周已喂食不含或含有熊果酸的饮食的小鼠中腓肠肌mRNA表达。在采集和通过Affymetrix Mouse Exon1.0ST阵列(每种饮食阵列n=4)分析腓肠肌RNA之前,使小鼠持续5周自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸(熊果酸饮食)的标准饲料。每个阵列评估两只小鼠的合并的腓肠肌RNA。将严格的标准用于熊果酸对mRNA水平(P<0.005)诱导的影响,而将具有低表达水平的mRNA忽略(即,仅仅包括被增加至平均$\log_2$杂交信号≥8的或被抑制平均$\log_2$杂交信号≥8的转录物)。该结果是:熊果酸减少了18个mRNA并增加了51个mRNA(分析了超过>16,000个mRNA。将结果显示于表X4中("变化"是在小鼠熊果酸饮食和对照饮食的间平均$\log_2$变化或差异,即[在熊果酸饮食中平均$\log_2$mRNA水平]减去[在对照饮食中平均$\log_2$mRNA水平])。

[0587] 表X4.小鼠骨骼肌mRNA受熊果酸诱导或抑制。

[0588]

mRNA	蛋白	变化	P
Smox	精胺氧化酶	0.81	0.001
Lyz2	溶菌酶2	0.71	0.001
C3	补体成分3	0.70	0.000
Tyrobp	TYRO蛋白酪氨酸激酶结合蛋白	0.69	0.001
Lum	内腔蛋白	0.61	0.001
Igf1	胰岛素样生长因子1	0.56	0.005
Fmo1	含黄素单加氧酶1	0.47	0.000
Ostn	骨织素	0.43	0.001
Nampt	烟酰胺磷酸核糖基转移酶	0.41	0.003
H19	H19胎儿肝mRNA	0.39	0.004
Hipk2	同源域互作蛋白激酶2	0.38	0.002
Fbp2	果糖二磷酸酶2	0.37	0.003
Gpx1	谷胱甘肽过氧化物酶1	0.36	0.001
Sepp1	硒蛋白P,血浆,1	0.35	0.004
Parp3	聚(ADP-核糖)聚合酶家族,成员3	0.32	0.001
Hspb8	热休克蛋白8	0.32	0.000
Musk	肌肉,骨架,受体酪氨酸激酶	0.31	0.004
Fhl3	四个半LIM域3	0.31	0.005
Hsph1	热休克105kDa/110kDa蛋白1	0.30	0.001
Arfgap2	ADP-核糖基化因子GTP酶激活蛋白2	0.30	0.001

Cd24a	CD24a抗原	0.28	0.002
Sepx1	硒蛋白X1	0.28	0.003
Hk2	己糖激酶2	0.26	0.003
Ggct	γ-谷氨酰环化转移酶	0.24	0.005

[0589]

mRNA	蛋白	变化	P
Trip10	甲状素激素受体交互蛋白10	0.23	0.000
Npc1	尼曼匹克病C1型	0.22	0.001
Asb5	含锚蛋白重复和SOCs框5	0.21	0.001
Vps29	膜泡蛋白分选29 (裂殖酵母)	0.20	0.000
Ahsa2	AHA1，热休克蛋白ATP酶同源物2的激活因子	0.18	0.001
Lsm14a	LSM14同源物A (SCD6，芽殖酵母)	0.18	0.004
Pdha1	丙酮酸脱氢酶E1 α1	0.18	0.001
Trappc2l	运输蛋白颗粒复合体2样	0.16	0.004
Ube2l3	泛素-缀合酶E2L 3	0.16	0.003
Ctsb	组织蛋白酶B	0.16	0.003
D0H4S114	DNA片段，人类D4S114	0.15	0.004
Psma2	蛋白酶体(蛋白酶体，巨蛋白因子)亚基，α型2	0.15	0.005
Mrpl46	线粒体核糖体蛋白L46	0.15	0.001
Eef1e1	真核翻译延伸因子1 ε1	0.15	0.002
Krr1	KRR1，小亚基(SSU)加工体成分，同源物	0.15	0.005
Ndufaf4	NADH脱氢酶(辅酶Q) 1 α复合体亚基，组装因子4	0.14	0.005
Ndufs2	NADH脱氢酶(辅酶Q) Fe-S 蛋白2	0.14	0.002
2610507B11Rik	RIKEN cDNA 2610507B11基因	0.14	0.000
Ssr4	信号序列受体，δ	0.14	0.000
Ndufs4	NADH脱氢酶(辅酶Q) Fe-S 蛋白4	0.14	0.003
Sqstm1	死骨片1	0.12	0.001
Gfm1	G延伸因子，线粒体1	0.12	0.003
2310016M24Rik	RIKEN cDNA 2310016M24基因	0.12	0.004
Sod2	超氧化物歧化酶2，线粒体	0.12	0.001
Prdx5	过氧化还原酶5	0.10	0.005
BC004004	cDNA序列BC004004	0.06	0.001
Ghitm	生长激素诱导的跨膜蛋白	0.05	0.005
Foxn3	叉头框N3	-0.09	0.000
Klhl31	kelch样31 (果蝇)	-0.09	0.001
Acadm	酰基-辅酶A脱氢酶，介质链	-0.11	0.001
Eif4g3	真核翻译启动因子4 γ，3	-0.12	0.005
Nrap	伴肌动蛋白相关锚定蛋白	-0.14	0.003
Golga4	高尔基自身抗原，高尔基体亚家族a, 4	-0.14	0.003
Paip2b	聚(A)结合蛋白互作蛋白2B	-0.16	0.000
Pde4dip	磷酸二酯酶4D互作蛋白(myomegalin)	-0.18	0.001
Sfpq	剪接因子脯氨酸/谷氨酰胺丰富	-0.18	0.005
Pnn	松果腺蛋白	-0.18	0.002

[0590]

mRNA	蛋白	变化	P
D4Wsu53e	DNA片段，Chr 4，Wayne State University 53，表达	-0.18	0.003
Mlec	malectin	-0.19	0.003
Cacna1s	钙通道，电压依赖性，L型，α1S	-0.22	0.001
Sfrs5	剪接因子，精氨酸/丝氨酸丰富5 (SRp40, HRS)	-0.22	0.005
Nnt	烟酰胺核苷酸转氢酶	-0.24	0.002
Adprhl1	ADP-核糖水解酶样1	-0.26	0.002
Ddit4l	DNA-损伤可诱导转录物4样	-0.32	0.000
Fbxo32	F框蛋白32 (Atrogin-1)	-0.35	0.001

[0591] 如上讨论，atrogin-1和MuRF1受萎缩诱导的应激转录上调(参见图4B和Sacheck JM等人(2007)Faseb J21(1):140-155)，且它们是肌萎缩所必需的(Bodine SC等人(2001) Science(New York,N.Y294(5547):1704-1708)。而且，如本文上述在空腹小鼠的研究中，熊果酸减少了atrogin-1和MuRF1mRNA(图6H)。与发现相符，该阵列指明熊果酸饮食减少了atrogin-1mRNA，其是最高度抑制的mRNA(图10A)。图10A中显示的结果表示来自表X4的一组mRNA，其具有在响应熊果酸的表达水平方面的最大增加或减少。尽管MuRF1mRNA并没有通过用于这些实验的的阵列进行测量，但qPCR分析却证实熊果酸饮食抑制了atrogin-1和MuRF1mRNA二者(图10B;数据为平均值±SEM)。有趣的是，最高度上调的肌肉mRNA之一是IGF1(图8A和8B)，其编码胰岛素样生长因子-I(IGF-I)(一种局部产生的自分泌/旁分泌激素)。已知IGF1mRNA在肥厚的肌肉中被转录诱导(Hameed M等人(2004)The Journal of physiology555(Pt1):231-240;Adams GR&Haddad F(1996)J Appl Physiol81(6):2509-2516;Gentile MA等人(2010)Journal of molecular endocrinology44(1):55-73)。此外，增加的骨骼肌IGF1表达减少了去神经支配诱导的肌萎缩(Shavlakadze T等人(2005) Neuromuscul Disord15(2):139-146)，并刺激肌肥大(Barton-Davis ER等人(1998) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America95(26):15603-15607;MusaròA等人(2001)Nature Genetics27(2):195-200)。而且，通过刺激骨骼肌胰岛素/IGF-I信号转导，IGF-I抑制了atrogin-1和MuRF mRNA(Sacheck JM等人(2004)Am J Physiol Endocrinol Metab287(4):E591-601;Frost RA等人(2009)J Cell Biochem108(5):1192-1202.)，以及DDIT4L mRNA(如上)，其为在熊果酸处理的小鼠的肌肉中排在atrogin-1mRNA之后的次高度遏抑的mRNA(图10A)。因此，5周的熊果酸饮食以已知减少萎缩和促进肥厚的方式改变了骨骼肌基因表达，且肌肉特异性IGF1诱导成为在熊果酸诱导的肌肥大中可能起作用的机制。还测定了熊果酸对血浆IGF-I水平的影响，其主要反映生长激素介导的肝IGF-I的产生(Yakar S等人(1999)Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America96(13):7324-7329)。尽管含有0.14%或0.27%熊果酸的饮食增加了肌肉质量(下面详细描述;图12A)，但没有增加血浆IGF-I(图10C)。对于在图10C中的数据，在测量血浆IGF-I水平之前，持续7周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或添加指明浓度的熊果酸的标准饲料。每个数据点表示一只小鼠，而水平杆表示平均值。P-值通过单因素ANOVA和Dunnett事后-检验来测定。值得注意的是，外显

子表达阵列指明:熊果酸增加了所有测量的IGF1外显子的水平(外显子2-6;图11A)。图11A中的数据为来自表X2中所述阵列的平均外显子特异性$\log_2$杂交信号。但是,熊果酸并没有改变编码肌肉生长抑素(其减少肌肉质量,例如参见Lee SJ(2004)Annu Rev Cell Dev Biol20:61-86),或捻同源物或肌细胞生成素(其在发展期间受IGF-I诱导,例如参见Dupont J等人(2001)The Journal of biological chemistry276(28):26699-26707;Tureckova J等人(2001)The Journal of biological chemistry276(42):39264-39270)的mRNA水平。而且,熊果酸并没有改变IGF1mRNA在脂肪组织中的量(图11B)。简而言之,图11B中显示的数据可如下得到:在采集腹膜后脂肪组织用于IGF1mRNA的qPCR定量之前,持续7周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸(熊果酸饮食)的标准饲料。显示的数据为每组5只小鼠的平均值±SEM。无意受到具体理论的约束,可将熊果酸介导的IGF1诱导局限于骨骼肌。

[0592] 8.熊果酸增强骨骼肌IGF-I信号转导。

[0593] 尽管肌肉特异性IGF1诱导特征为,并促使肌肥大,但其可能为相对迟发的事件,在其已被其它刺激物启动之后才促进肥厚(Adams GR等人(1999)J Appl Physiol87(5):1705-1712)。无意受到具体理论的约束,有可能熊果酸可以具有对胰岛素/IGF-I信号转导最接近的影响。在先前非肌肉细胞系(CHO/IR和3T3-L1细胞)的研究中,熊果酸增强了胰岛素介导的Akt活化(Jung SH等人(2007)The Biochemical journal403(2):243-250)。为测定熊果酸是否可能在骨骼肌中具有类似的影响,对喂食不含或含有熊果酸饮食的小鼠的四头肌中磷酸化Akt水平进行评估。简而言之,持续16周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸的标准饲料。使四头肌的总蛋白提取物接受SDS-PAGE,接着免疫印迹分析如指明的磷酸化和总Akt。将代表性免疫印迹显示于图10D中。将免疫印迹数据定量如下:在每只小鼠中,将磷酸化-Akt水平归一化为总Akt水平;随后将这些比值归一化为对照小鼠的平均磷酸化-Akt/总Akt之比,并将该结果显示于图10E中(数据为每种饮食9只小鼠的平均值±SEM。将P-值通过不配对t-检验来测定)。该数据显示在四头肌中熊果酸增加Akt磷酸化1.8倍。

[0594] 将熊果酸对Akt活化的影响在C2C12骨骼肌管(一种已确立的骨骼肌体外模型)中进行检查(Sandri M等人(2004)Cell117(3):399-412;Stitt TN等人(2004)Mol Cell14(3):395-403)。使用避免来自非肌肉组织的潜在混杂影响并能够进行IGF-I或胰岛素的测定的体外系统(例如C2C12骨骼肌管)是测定熊果酸的影响所需的。后一种考虑是重要的,因为循环的IGF-I和胰岛素总是存在于健康动物体内。使用体外系统也允许在明确定义的孵育时间(20分钟)内测试明确定义浓度的熊果酸(10μM,类似于在联系图中所使用的(8.8μM))。这些考虑是重要的因为熊果酸体内药物代谢动力学性质仍然未知。

[0595] 对于显示于图8F-8K中的数据,如指明的将血清饥饿的C2C12肌管在熊果酸(10μM)和/或IGF-I(10nM)不存在或存在的情况下进行处理。对于IGF-I受体的研究,采集细胞2分钟以后,用抗-IGF-I受体β抗体使蛋白提取物接受免疫沉淀,接着用抗-磷酸化-酪氨酸或抗-IGF-I受体β抗体进行免疫印迹分析,以分别评估磷酸化-和总IGF-I受体。对于其它研究,在添加熊果酸和/或IGF-I之后20分钟采集细胞,并将免疫印迹分析使用总细胞蛋白提取物和对指明的磷酸化或总蛋白特异性抗体来实施。代表性免疫印迹显示熊果酸对IGF-I介导的Akt磷酸化(图10F)、S6K(图10G)和IGF-I受体(图10H)的影响。将免疫印迹的数据定

量如下:将在熊果酸和IGF-I存在的情况下的水平归一化为在仅IGF-I存在的情况下的水平,将其设定为1并通过虚线指明。图10I中显示的数据为≥3次实验的平均值±SEM。

[0596] 对于显示于图9C-9F中的数据,如指明的将血清饥饿的C2C12肌管在熊果酸(10μM)、胰岛素(10nM)和/或IGF-I(10nM)不存在或存在的情况下进行处理。对于胰岛素受体的研究,采集细胞2分钟以后,用抗-胰岛素受体β抗体使蛋白提取物接受免疫沉淀,接着用抗-磷酸化-胰岛素受体β(Y1162/1163)或抗-胰岛素受体β抗体进行免疫印迹分析,以分别评估磷酸化-和总胰岛素受体。对于其它研究,在添加熊果酸、胰岛素和/或IGF-I之后20分钟采集细胞,并使用总细胞蛋白提取物和对指明的磷酸化或总蛋白特异性抗体来实施免疫印迹分析。

[0597] 当仅用熊果酸处理血清饥饿肌管时,Akt磷酸化并不增加(图10F)。但是,在IGF-I存在的情况下,熊果酸增加Akt磷酸化1.9倍(图8F和8I)。在胰岛素存在的情况下熊果酸也增加Akt磷酸化(图11C)。因此,熊果酸增强了IGF-I介导的和胰岛素介导的Akt磷酸化。熊果酸增强体内和体外肌肉Akt活性的发现与熊果酸的mRNA表达标记与LY-294002和渥曼青霉素(其抑制胰岛素/IGF-I信号转导Akt上游)的mRNA表达标记负相关的发现相符(图4B和5B)。但是,熊果酸的标记也与雷帕霉素(其抑制胰岛素/IGF-I信号转导Akt下游)标记负相关。

[0598] 尽管仅熊果酸并不增加S6K磷酸化(图11D),但它却增强了IGF-I介导的和胰岛素介导的S6K磷酸化(图8G、8I和9D)。为进一步研究该基质,检查了熊果酸对IGF-I受体的影响。在IGF-I存在而不是不存在的情况下熊果酸增加IGF-I受体磷酸化(图8H和8I)。类似地,在胰岛素存在而不是不存在的情况下熊果酸增加胰岛素受体磷酸化(图11E)。这些作用都是快速的,在添加熊果酸和IGF-I或胰岛素之后2分钟内发生。与在IGF-I和胰岛素受体水平上增强的信号转导相符,熊果酸也增强了IGF-I介导的和胰岛素介导的ERK磷酸化(图8J和9F)。而且,熊果酸增强了IGF-I介导的FoxO转录因子(其活化atrogin-1和MuRF1mRNA的转录)的磷酸化(抑制)(图10K;Sandri M等人(2004)Cell117(3):399-412;Stitt TN等人(2004)Mol Cell14(3):395-403)。无意受到具体理论的约束,熊果酸通过增加IGF-I和胰岛素受体的活性来抑制萎缩相关的基因表达并促进肌肥大。

[0599] 9.熊果酸减少脂肪过多。

[0600] 在采集组织用于分析之前,持续7周使小鼠自由获取添加指明浓度(饲料中的重量百分比为如图12中所指明的0.14%或0.28%)的熊果酸的标准饲料。数据为每种饮食10只小鼠的平均值±SEM。将熊果酸对骨骼肌(四头肌+三头肌)、附睾脂肪、腹膜后脂肪和心脏重量的影响的数据显示于图12A中。P-值,通过单因素ANOVA和用于线性趋势的事后-检验测定,对于肌肉为<0.001;对于附睾和腹膜后脂肪分别为0.01和0.04;和对于心脏为0.46。该数据显示7周熊果酸饮食以剂量依赖性方式增加了骨骼肌重量,0.14%熊果酸出现峰值作用。有趣的是,尽管熊果酸增加了肌肉重量,但它并没有增加总体重(图12B;初重和终重的P-值分别为0.71和0.80)。

[0601] 在图12A中的数据也显示7周熊果酸饮食减少了附睾和腹膜后脂肪库的重量,峰值作用为0.14%。在另一研究中,持续5周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸的标准饲料(熊果酸饮食)。将骨骼肌重量(四头肌、三头肌、二头肌、TA、腓肠肌和比目鱼肌)和腹膜后脂肪重量的关系显示于图12C中。在图12C中的每个数据点表示一只小鼠;对

于肌肉和脂肪二者P＜0.001通过不配对t-检验。该数据显示5周施用熊果酸(0.14%)也减少了脂肪重量。因此，肌肉和脂肪重量成反比关系。无意受到具体理论的约束，熊果酸处理的小鼠含有更少的脂肪，部分因为熊果酸增加Akt活性(参见图8和9)，而作为肌肥大的次生结果，肌肉特异性增加Akt活性则减少了脂肪过多(Lai KM等人(2004)Molecular and cellular biology24(21):9295-9304;Izumiya Y等人(2008)Cell metabolism7(2):159-172)。

[0602] 熊果酸通过减少脂肪细胞的尺寸减少了脂肪重量，如通过图10D-10F中的数据显示。图12D显示对于喂食对照饮食或含如指明0.27%熊果酸的饲料的动物腹膜后脂肪的代表性H&E染色。将图12D中的数据以脂肪细胞直径的方式以量显示于图12E中，其中数据点表示一只小鼠≥125个腹膜后脂肪细胞的平均直径。腹膜后脂肪细胞尺寸分布。每个分布表示来自图12E的组合的脂肪细胞测量值(每种饮食＞1000)。

[0603] 脂肪细胞尺寸的变化伴随血浆瘦素水平显著减少，该血浆瘦素水平与脂肪重量密切相关(参见图10G和10H)。在图12G中，每个数据点表示一只小鼠，而水平杆表示平均值。P-值通过t-检验来测定。在图12H中，每个数据点表示一只小鼠。重要的是，熊果酸也显著减少了血浆甘油三酯(图12I)和胆固醇(图12J)。在图10I和10J中，每个数据点表示一只小鼠，而水平杆表示平均值。P-值通过不配对t-检验来测定。尽管熊果酸减少了瘦素，但它并没有改变食物摄取(图13A)。在该研究中，持续4周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸的标准饲料(熊果酸饮食)。随后将小鼠转移至全面的动物代谢监测系统(comprehensive animal metabolic monitoring system)(CLAMS;Columbus Instruments,Columbus,OH)并使其自由获取相同的饮食。测量摄食量48小时。数据为每组6只小鼠的平均值±SEM。但是，熊果酸并没有改变心脏(图12A)、肝或肾(图11B和11C)的重量，也没有提高肝毒性或肾毒性的血浆指标(丙氨酸氨基转移酶、胆红素和肌酸酐;参见图11D-11F)。在图11B-11F中的数据如下得到:在采集组织和血浆用于指明的测量之前，持续5周使小鼠自由获取标准饲料(对照饮食)或补充0.27%熊果酸的标准饲料(熊果酸饮食);每个数据点表示一只小鼠，而水平杆表示平均值。对于图13，P-值使用不配对t-检验来测定。因此，熊果酸饮食具有以下两个主要作用:使骨骼肌肥大和减少脂肪过多。

[0604] 10.熊果酸减少体重增加和白色脂肪组织。

[0605] 熊果酸增加骨骼肌和减少脂肪过多的发现表明熊果酸可能会增加能量消耗，其将会导致肥胖抵抗。为对此进行测试，使C57BL/6小鼠自由获取不含或含有0.27%熊果酸的高脂肪饮食(HFD;Teklad TD.93075;55%卡路里来自脂肪)。在7周之后，将每组小鼠在全面实验动物监测系统(comprehensive lab animal monitoring systems)(“CLAMS”;Columbus Instruments)中研究三天。在CLAMS中，自实验开始就使小鼠维持它们已进食的相同饮食。在CLAMS之后，采集组织用于分析。在喂食高脂肪的小鼠中，熊果酸戏剧性地减少了体重增加，并且这种作用在一周内是明显的(图14A)。如此前在喂食熊果酸和标准饲料的小鼠中所观察到的(图8)，熊果酸增加了握力和肌肉质量(图12B和12C)。而且，熊果酸减少了腹膜后和附睾脂肪(图12D和12E)。有趣的是，在含有白色和产热的棕色脂肪的肩胛脂肪垫中，熊果酸减少了白色脂肪(图14F)，却增加了棕色脂肪(图14G)。重要的是，增加的骨骼肌和棕色脂肪组织预示着增加能量消耗。实际上，CLAMS揭示熊果酸增加能量消耗(图14H)，这为熊果酸如何减少脂肪过多和肥胖提供了解释。值得注意，CLAMS分析揭示熊果酸处理的小鼠消耗了

更多的食物(图14I),即使它们增加了更少的体重(图14A)。对于图14A中显示的数据,数据为12只对照小鼠和15只处理的小鼠的平均值±SEM,但是应注意某些误差线太小而看不见;P<0.01在第1周和每个随后的时间点。在图12B-12I中,每个数据点表示一只小鼠,而水平杆表示平均值。P-值用不配对t-检验来测定。

[0606] 11.熊果酸减少肥胖相关的糖尿病前期、糖尿病、脂肪肝病和高胆固醇血症。

[0607] 该研究如下进行:使C57BL/6小鼠自由获取不含或含有0.27%熊果酸的高脂肪饮食("HFD";TekladTD.93075;55%卡路里来自脂肪)。在5周之后,在经尾静脉测量血糖之前使小鼠空腹16小时(图15A)。正常空腹血糖:≤100mg/dl。(B-I)在7周之后,采集肝和血浆用于分析(图13B-13I)。显示于图15A中的数据表明大多数持续6周喂食不含熊果酸的HFD的小鼠形成了空腹血糖受损(糖尿病前期)或糖尿病。重要的是,熊果酸(图15A)预防这种情况的发生。此外,喂食不含熊果酸的HFD小鼠形成了脂肪肝病,如由肝重增加(在正常小鼠的1500mg肝重以上增加>30%;图15B)、肝细胞脂质堆积(图15C,在20X放大倍数下H&E染色;图15D,在10X放大倍数下脂质染色锇),和血浆肝功能测试提高(图15E,AST;13F,ALT;13G,碱性磷酸酶(在图中标记为"Alk.Phos.");以及13H,胆固醇)所证明。但是,熊果酸却预防所有这些肝的变化(图15B-13G)。此外,熊果酸减少肥胖相关的高胆固醇血症(图15H)。在图13A、13B和13E-13H中,每个数据点表示一只小鼠,而水平杆表示平均值。

[0608] 12.齐墩果酸并没有增加骨骼肌质量。

[0609] 将熊果酸对骨骼肌重量和肝重量的影响与齐墩果酸和二甲双胍的影响进行比较。二甲双胍是由肌萎缩标记-1而不是肌萎缩标记-2鉴定的化合物。齐墩果酸,类似于熊果酸是五环三萜酸。这是一种在结构上与熊果酸类似的化合物。但是,这两种化合物是不同的。齐墩果酸在20位上有两个甲基,而熊果酸在19和20位上各有一个单独的甲基(比较图14A和14D)。熊果酸和齐墩果酸二者都降低血糖、脂肪过多和脂肪肝(Wang ZH等人(2010)European journal of pharmacology628(1-3):255-260;Jayaprakasam B等人(2006)J Agric Food Chem54(1):243-248;de Melo CL等人(2010)Chem Biol Interact185(1):59-65)。此外,熊果酸和齐墩果酸二者都对大量的细胞和生物化学靶标具有影响,包括对蛋白酪氨酸激酶都有几乎相等的抑制("PTP";参见Zhang W等人(2006)Biochimica et biophysica acta1760(10):1505-1512;Qian S等人(2010)J Nat Prod73(11):1743-1750;Zhang YN等人(2008)Bioorg Med Chem16(18):8697-8705)。但是,这些化合物对骨骼肌质量的影响却是未知的。

[0610] 因为某些PTP(具体的是PTP1B)使胰岛素受体去磷酸化(失活),所以PTP抑制表示了一种解释熊果酸介导的胰岛素信号转导增强的可能机制。因此,因为齐墩果酸和熊果酸抑制PTP1B和具有类似的体外功效和效能的其它PTP(Qian S等人(2010)J Nat Prod73(11):1743-1750;Zhang YN等人(2008)Bioorg Med Chem16(18):8697-8705),所以测试齐墩果酸对骨骼质量的影响测试了PTP抑制的可能作用。应注意,既不是熊果酸也不是齐墩果酸已知在体内抑制PTP,并已知这两个化合物都不增强IGF-I信号转导。而且,熊果酸抑制PTP的能力基于熊果酸不能在培养的细胞中延迟胰岛素受体去磷酸化(Jung SH等人(2007)The Biochemical journal403(2):243-250)而存在争议,且熊果酸充当胰岛素拟似剂的能力(Jung SH等人(2007)The Biochemical journal403(2):243-250)也存在争议。此外,整体和肌肉特异性PTP1B敲除小鼠并没有增加的肌肉质量,尽管它们对肥胖和肥胖相关的病

症具有抵抗力(Delibegovic M等人(2007)Molecular and cellular biology27(21):7727-7734;Klaman LD等人(2000)Molecular and cellular biology20(15):5479-5489)。而且,熊果酸可能通过其抗炎作用来增加体内胰β细胞质量和血清胰岛素水平(Wang ZH等人(2010)European journal of pharmacology628(1-3):255-260;Jayaprakasam B等人(2006)J Agric Food Chem54(1):243-248;de Melo CL等人(2010)Chem Biol Interact185(1):59-65)。重要的是,现在炎症被公认为是在肌萎缩、代谢综合征、肥胖、脂肪肝病和2型糖尿病中的重要发病机制。因此,现存数据表明至少有以下四种机制解释熊果酸增加体内胰岛素信号转导的能力:PTP抑制、直接刺激胰岛素受体、增加胰岛素产生和减少炎症。在这四种可能的机制中,仅仅后三种在体内得到证实。

[0611] 为比较熊果酸和齐墩果酸对骨骼肌和肝重量的影响,经i.p.注射向C57BL/6小鼠施用熊果酸(200mg/kg)、齐墩果酸(200mg/kg)或仅仅媒介物(玉米油)。随后使小鼠空腹,并在12小时空腹之后,使小鼠接受第二剂熊果酸、齐墩果酸或媒介物。在空腹24小时之后,采集下后肢骨骼肌和肝并称重。如此前显示,熊果酸增加骨骼肌重量(图16B),但不增加肝重量(图16C)。相反,齐墩果酸增加肝重量(图14F),但不增加骨骼肌重量(图16E)。有趣的是,二甲双胍(250mg/kg)在生物效应方面类似于齐墩果酸:其增加肝重量(图16I)而不增加肌肉重量(图16H)。无意受到具体理论的约束,熊果酸通过不涉及PTP抑制的途径增加骨骼肌重量并抑制肌萎缩。

[0612] 13.PTP1B的靶向抑制并不诱导骨骼肌肥大。

[0613] 为进一步排除在骨骼肌肥大中PTP1B抑制的可能作用,将小鼠骨骼肌中的PTP1B表达通过构建以表达RNA干扰构建体的转染质粒DNA来具体地减少。简而言之,将C57BL/6小鼠胫骨前肌用20μg pCMV-miR-对照(在左TA中转染的对照质粒)或20μg pCMV-miR-PTP1B#1(编码miR-PTP1B#1;在右TA中转染)或20μg pCMV-miR-PTP1B#2(编码miR-PTP1B#2;在右TA中转染)转染。miR-PTP1B#1和miR-PTP1B#2编码靶向PTP1B mRNA不同区域的两个不同的RNA干扰(RNAi)构建体。转染后10天采集组织。

[0614] 注意图17A,mRNA测量值取自整个TA肌肉。因为电穿孔仅仅转染了一部分肌纤维,所以数据低估了在转染的肌肉纤维中PTP1B敲除。在图17A中,将在右TA中的mRNA水平归一化为在左TA中的水平,将其设定为1;数据为3只小鼠的平均值±SEM。在图17B中,在每块TA肌肉中,测定>300条转染的纤维的平均直径;数据为每个条件3块TA肌肉的平均值±SEM。对于图15A和15B二者,P-值用单尾配对t-检验来测定。

[0615] 尽管两种miR-PTP1B构建体都减少了PTP1B mRNA(图17A),但两者都未增加骨骼肌纤维直径(图17B)。这些数据证实:靶向PTP1B抑制并不会引起肌肉纤维肥厚。无意受到具体理论的约束,熊果酸并没有通过抑制PTP1B而增加骨骼肌重量。

[0616] 14.与增加肌肉质量和减少脂肪过多相关的熊果酸血清水平。

[0617] 为测定熊果酸饮食和肌肉及脂肪重量间的剂量响应关系,持续7周使C57BL/6小鼠喂食含有不同量熊果酸的标准饲料。如上所述对小鼠的血清熊果酸水平进行测定。如此前在图12A中显示,熊果酸以剂量依赖性的方式增加骨骼肌重量并减少腹膜后和附睾脂肪垫的重量,但并没有改变心脏重量(图18A;数据为平均值±SEM)。熊果酸的这些作用在0.035%熊果酸时是可辨别的,且在剂量≥0.14%熊果酸时是最大的。在尸检时从这些相同的小鼠采集血清,随后经超高效液相色谱法(UPLC)随机测量血清熊果酸水平。该数据指明:在0.25-

0.5μg/ml范围内的熊果酸血清水平足以增加肌肉质量并减少脂肪过多(图18B;数据为平均值±SEM)。值得注意的是,0.5μg/ml等于1.1μM熊果酸,接近在联系图中使用的剂量(8.8μM)和在上述C2C12实验中使用的剂量(10μM)。

[0618] 本文描述的数据指明:熊果酸减少了小鼠肌萎缩并刺激肌肥大。重要的是,熊果酸对肌肉的影响伴随着脂肪过多、空腹血糖和血浆瘦素、胆固醇和甘油三酯的减少,以及骨骼肌与脂肪之比、棕色脂肪的量、棕色脂肪与白色脂肪之比的增加,并增加能量消耗。无意受到具体理论的约束,熊果酸通过增强骨骼肌IGF-I表达和IGF-I信号转导,并抑制萎缩相关的骨骼肌mRNA表达而减少了肌萎缩并刺激肌肥大。

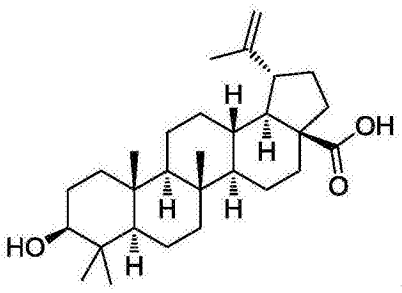
[0619] 在不过度实施根据本公开的实验的前提下,可制备和执行本文公开的和要求的所有组合物和/或方法。本领域的技术人员显而易见,在不脱离本发明范围或精神的前提下,可在本发明中做出不同修饰和变型。更具体地,化学和生理学上相关的某些试剂可替代本文所述的药剂,同时可获得相同或相似的结果。本领域的技术人员显而易见的所有这类类似的替代品和修饰都被认为是在如所附权利要求定义的本发明的精神、范围和概念之内。从本说明书的考虑和本文所公开的发明的实施,本发明的其它实施方案对于本领域的技术人员而言都将是显而易见的。仅意在将本说明书和实施例视为示例性的,而本发明真正的范围和精神则通过以下权利要求书来指明。

[0620] 15.肌萎缩的治疗

[0621] 数种化合物已显示如下所示治疗肌萎缩。

[0622] a.白桦脂酸

[0623] 白桦脂酸具有下列结构:

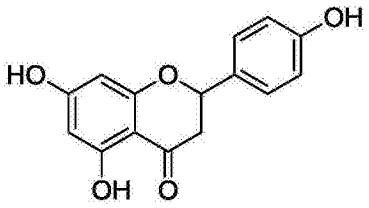
[0624] 

。

[0625] 白桦脂酸的mRNA表达标记与人类肌萎缩标记-2负相关。因此,白桦脂酸如熊果酸,可抑制骨骼肌萎缩。为了对其进行测试,使用固定化诱导的骨骼肌萎缩的小鼠模型:经由腹腔内注射每天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)或不同剂量的熊果酸(阳性对照)或白桦脂酸,持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定,留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次连续施用媒介物或相同剂量的熊果酸或白桦脂酸,持续六天,然后比较固定和移动TA的重量。正如预期的,固定化导致肌萎缩,并且熊果酸以剂量依赖性方式减少了肌萎缩,其最大抑制为200mg/kg(图19A)。白桦脂酸也以剂量依赖性方式减少了肌萎缩,其最大抑制为≤50mg/kg(图19B)。这些数据指示白桦脂酸减少了固定化诱导的肌萎缩,并且其比熊果酸更有效。

[0626] b.柚皮素

[0627] 柚皮素具有下列结构:

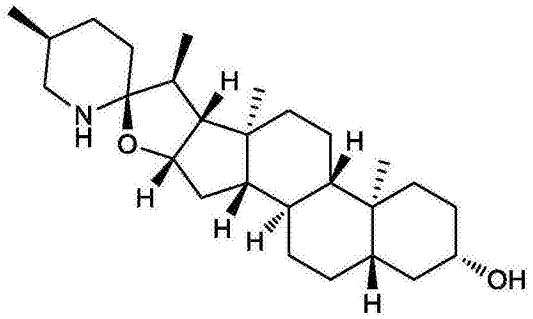
[0628] 

[0629] 柚皮素的mRNA表达标记与人类肌萎缩标记-1和-2负相关。因此，柚皮素可抑制骨骼肌萎缩。为了对其进行测试，经由i.p注射每天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)、熊果酸(200mg/kg)、柚皮素(200mg/kg)或熊果酸和柚皮素的组合(各自为200mg/kg)，持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定，留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次连续施用媒介物或相同剂量的熊果酸和/或柚皮素，持续六天，然后比较固定和移动TA的重量。如同熊果酸，柚皮素减少了肌萎缩(图20)。熊果酸和柚皮素的组合也减少了肌萎缩，但没超过任一种单独的化合物(图20)。这些数据指示，柚皮素减少了骨骼肌萎缩。

[0630] 如同熊果酸，柚皮素降低了血糖，以及减少了肥胖和脂肪肝疾病。因此，熊果酸和柚皮素可具有累加效应。为了确定这一点，提供了重量匹配的小鼠，它们随意获取标准饮食(Harlan Teklad配方7013)、高脂肪饮食(HFD;Harlan Teklad配方TD93075)、或含有不同浓度的熊果酸(0.15%)和/或柚皮素(0.5%或1.5%)的HFD。在小鼠服用这些饮食5周后，测量空腹血糖、总体重、脂肪量、肝重量、握力和骨骼肌重量。正如预期的，HFD增加了血糖，并且这种血糖的增加部分被熊果酸和柚皮素阻止(图21A)。熊果酸+任一剂量的柚皮素的组合比任一种单独的化合物降低更多的血糖，并且其使血糖恢复至正常水平(图21A)。重要的是，熊果酸和柚皮素对总体重(图21B)、脂肪量(图21C)、肝重量(图21D)、握力(图21E)、或骨骼肌重量(图21F)不具有累加效应。此外，熊果酸使握力比柚皮素有较大程度的增加(图21E)，并且熊果酸(而不是柚皮素)增加肌肉重量(图21F)。高脂肪喂食的小鼠中熊果酸与柚皮素之间的这些差异指示，熊果酸和柚皮素在它们的作用机理方面具有差异，这可解释它们对空腹血糖的累加效应。

[0631] c.番茄碱

[0632] 番茄碱具有下列结构：

[0633] 

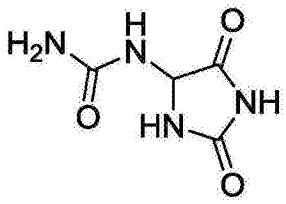
[0634] 番茄碱的mRNA表达标记与人类肌萎缩标记-1和-2负相关。因此，番茄碱可抑制骨骼肌萎缩。为了对其进行测试，经由i.p注射每天两次向小鼠施用媒介物(玉米油)或番茄碱(50、100或200mg/kg)，持续两天。一处胫骨前(TA)肌肉用手术缝合钉固定，留下对侧移动TA作为受试者间对照。经由i.p.注射每天两次施用媒介物或相同剂量的番茄碱，持续六天，然后比较固定和移动TA的重量。所有3种剂量的番茄碱均减少了肌萎缩，并且最大效应为50mg/kg(图22A)。使用相同方案来比较媒介物(玉米油)和番茄碱(5、15或50mg/kg)对固定

化诱导的肌萎缩的效应。番茄碱以剂量依赖性方式减少了肌萎缩，其最大效应为50mg/kg和EC50<5mg/kg(图22B)。这些数据指示，番茄碱减少了固定化诱导的肌萎缩，并且其比熊果酸更有效。

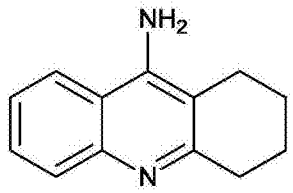
[0635] 番茄碱也可抑制由空腹诱导的骨骼肌萎缩。为了对其进行测试，从小鼠撤回食物，然后通过i.p.注射施用媒介物、熊果酸(200mg/kg)或番茄碱(50mg/kg)。十二小时后，小鼠接受媒介物或相同剂量的熊果酸或番茄碱的另一次i.p.注射。十二小时后，采集骨骼肌并称重。熊果酸和番茄碱均增加骨骼肌，指示减少了空腹诱导的骨骼肌萎缩(图23A)。我们接下来使用相同方案来比较媒介物(玉米油)和番茄碱(5、15和50mg/kg)的效应。番茄碱以剂量依赖性方式减少了肌萎缩，其最大效应为50mg/kg且EC50在5mg/kg与15mg/kg之间(图23B)。

[0636] d.尿囊素、他克林、不老蒜碱、小星蒜碱和可内新

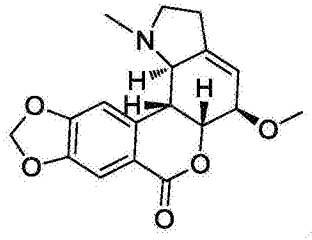
[0637] 尿囊素具有下列结构：

[0638] 

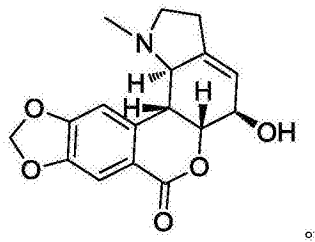
[0639] 他克林具有下列结构：

[0640] 

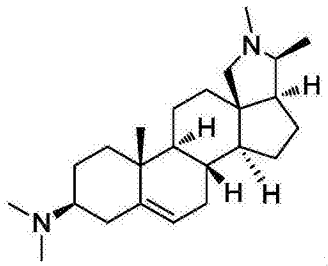
[0641] 不老蒜碱具有下列结构：

[0642] 

[0643] 小星蒜碱具有下列结构：

[0644] 

[0645] 可内新具有下列结构：

[0646] 

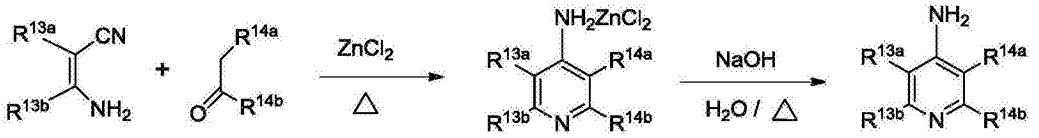
[0647] 尿囊素、他克林、不老蒜碱(Prestwick-689)、小星蒜碱(Prestwick-675)和可内新的mRNA表达标记也与人类肌萎缩标记-1和-2负相关。因此,这些化合物可抑制骨骼肌萎缩。为对此进行测试,使用空腹诱导的肌萎缩模型比较熊果酸(200mg/kg)、番茄碱(50mg/kg)、尿囊素(2mg/kg)、他克林(4mg/kg)、不老蒜碱(2mg/kg)、小星蒜碱(2mg/kg)和可内新(2mg/kg)的作用。如同熊果酸和番茄碱,尿囊素、他克林、不老蒜碱、小星蒜碱和可内新增加空腹小鼠的肌肉重量(图24),指示这些化合物减少了骨骼肌萎缩。

[0648] 由于熊果酸和柚皮素降低了空腹血糖,所以小星蒜碱(2mg/kg)和可内新(2mg/kg)可具有类似的效应。小星蒜碱和可内新降低了空腹血糖(图25)。

[0649] 16.他克林及类似物的预示合成

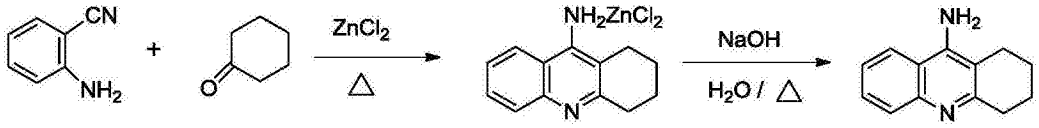
[0650] 本文所述的式也可通过在存在氯化锌的情况下使邻氨基苯甲腈衍生物与环己酮衍生物反应来合成(Proctor等人,Curr Medici.Chem.,2000,7,295-302)。此类反应的实例示于方案1A中。

[0651] 方案1A

[0652] 

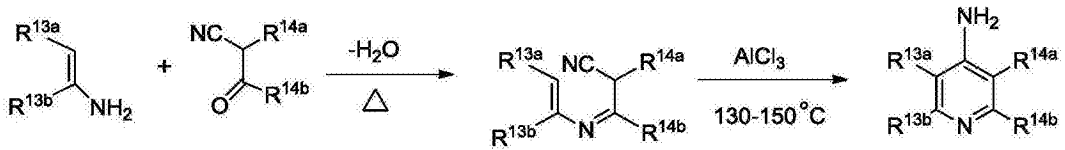
[0653] 因此,他克林可如方案1B中所示来合成。

[0654] 方案1B

[0655] 

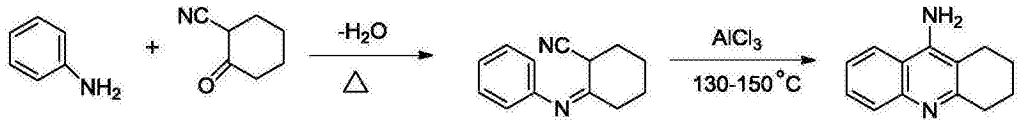
[0656] 本文所述的式也可通过使用$TiCl_4$或$AlCl_3$作为试剂使α-氰基环酮(cyanocyclonone)与多种苯胺类反应来合成(Proctor等人,Curr Medici.Chem.,2000,7,295-302)。此类反应的实例示于方案1C中。

[0657] 方案1C

[0658] 

[0659] 因此,他克林可如方案1D中所示来合成。

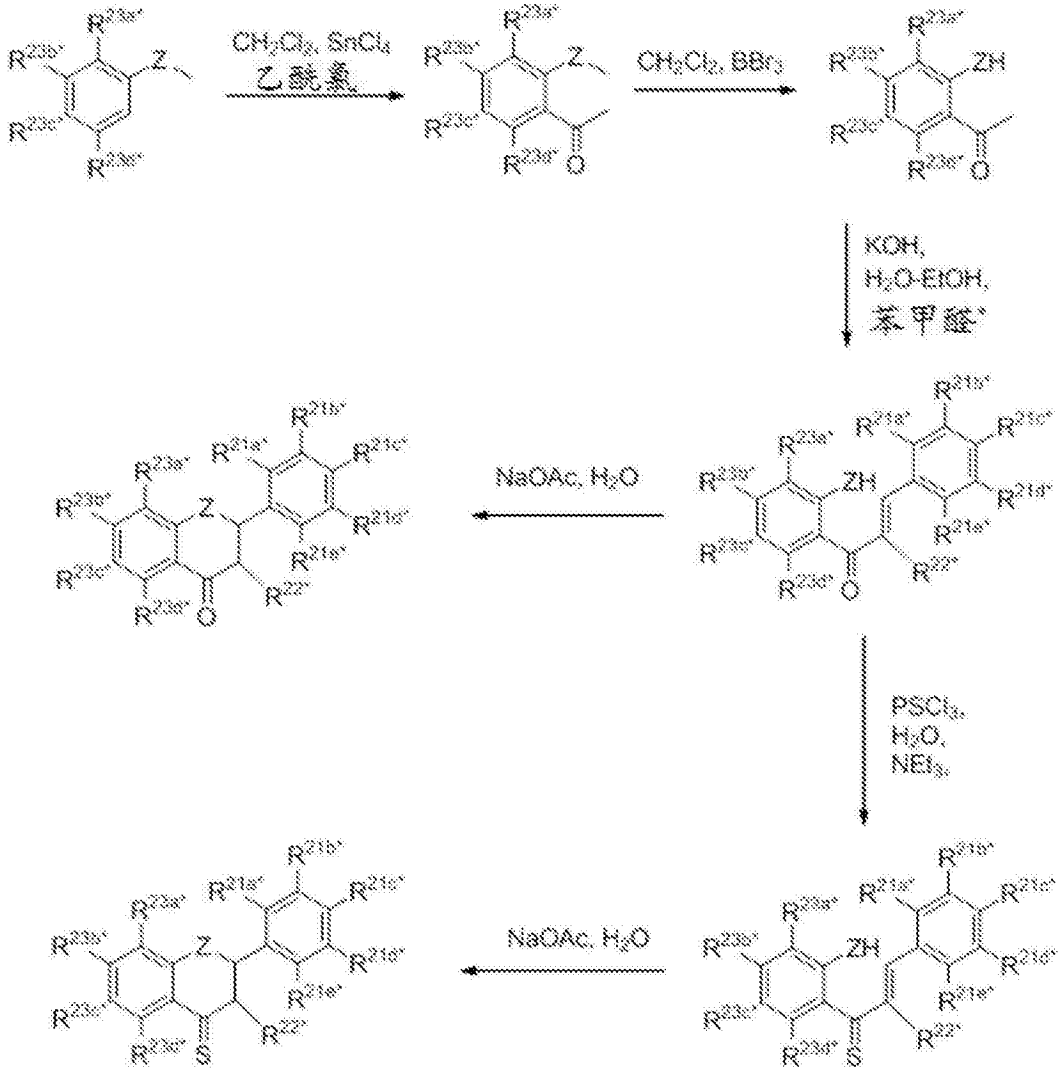
[0660] 方案1D

[0661] 

[0662] 17.柚皮素及类似物的预示合成

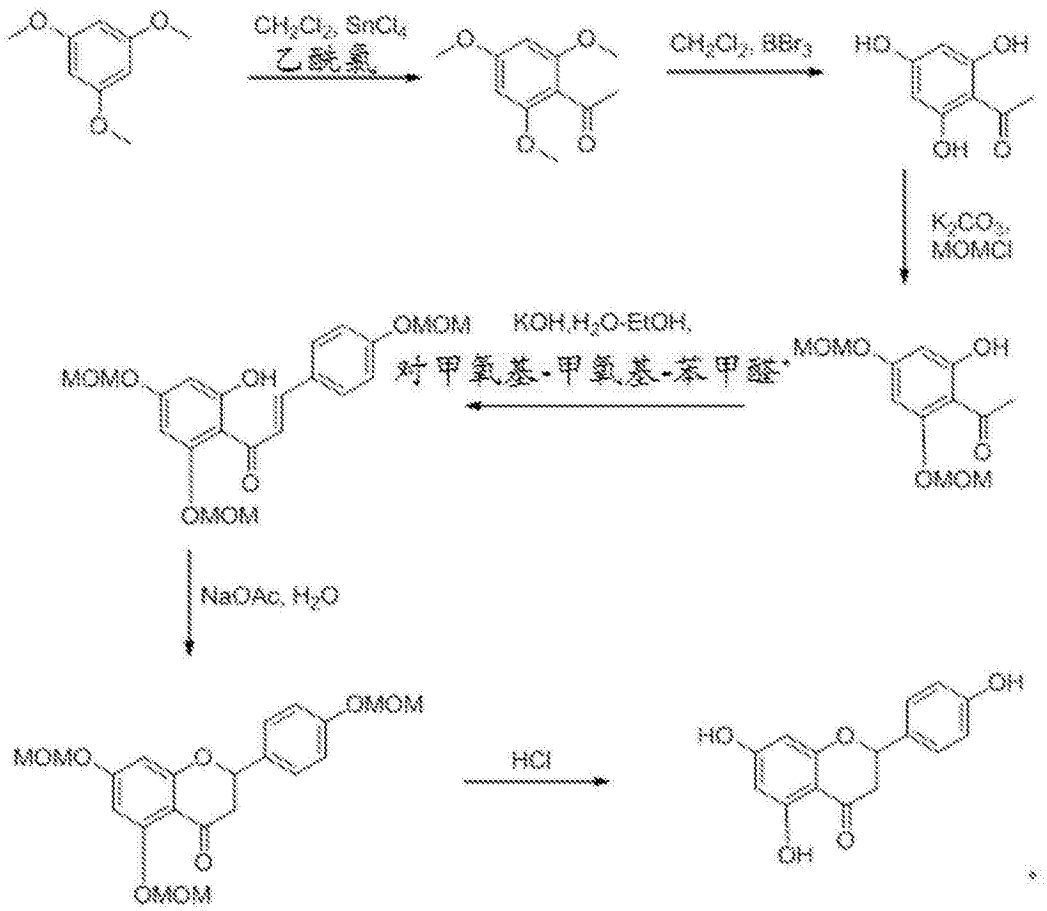
[0663] 公开的式可如De Keukkeleire等人的PCT申请WO2007/053915中所述来合成，其据此以引用的方式整体并入。在另一实例中，葡糖基取代的柚皮素可如Kashiwaba等人的美国专利6,770,630中所述进行提取，其据此以引用的方式整体并入。如De Keukkeleire等人所述，公开的式可如方案2A中所示来合成：

[0664] 方案2A

[0665] 

[0666] 硫酮的形成通过Pathak等人(J.Org.Chem.,2008,73,2890-2893)所述。方案中的*表示这样的部分，即其使用已知的化学方法被转化成或可转化成公开的R部分。例如，柚皮素的合成示于方案2B中。

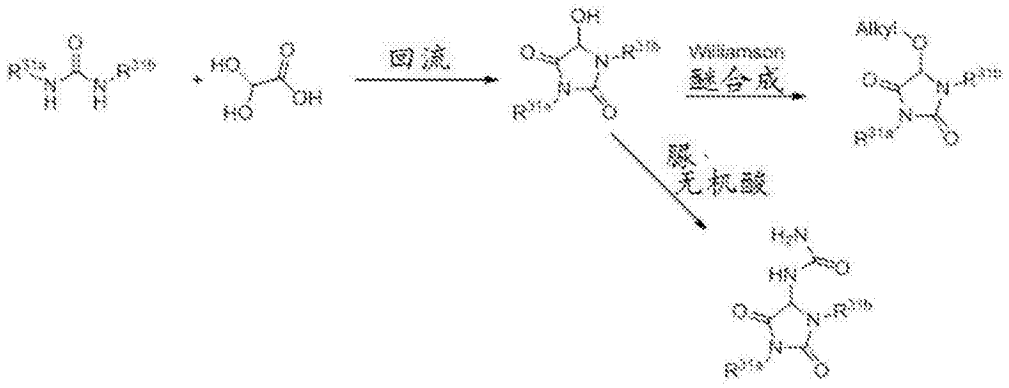
[0667] 方案2B

[0668] 

[0669] 18.尿囊素及类似物的预示合成

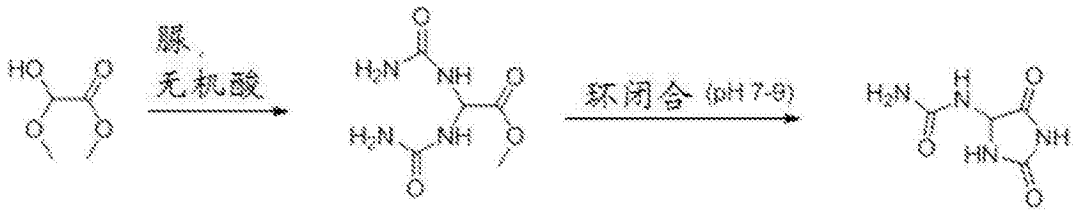
[0670] 公开的式可使用多种本领域已知的化学方法来制备。例如,一组公开的式可如方案3A中所示并且如Ineaga等人的美国专利4,647,574中所述地进行制备,其据此以引用的方式整体并入。

[0671] 方案3A

[0672] 

[0673] 尿囊素可如Schermanz的美国专利5,196,545中所述进行制备,其据此以引用的方式整体并入,并且如示于方案3B中。

[0674] 方案3B

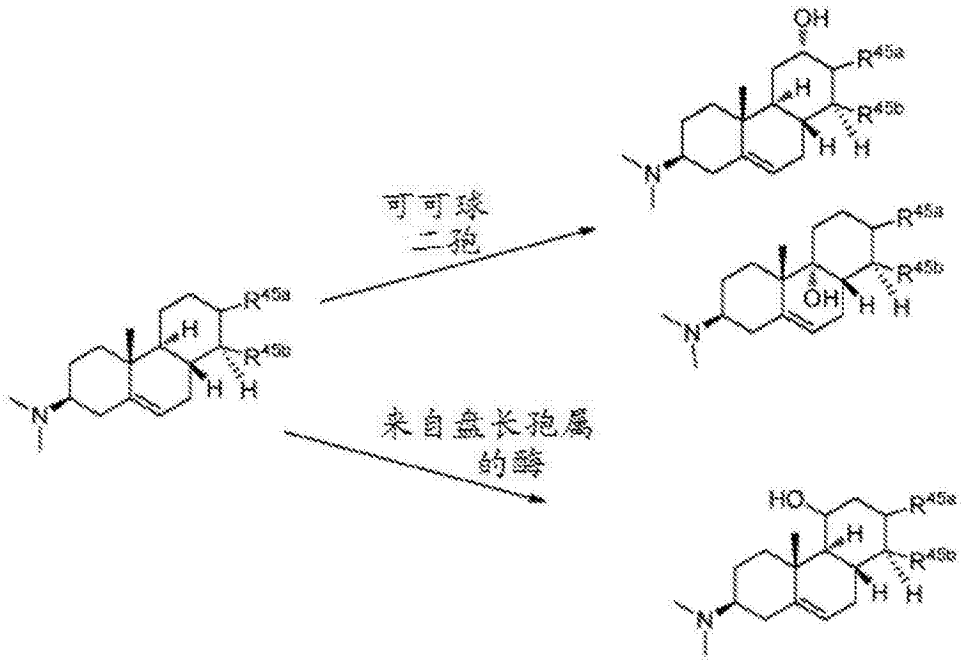
[0675] 

[0676] 如何制备公开的式的综合指南可记载于Avendaño等人(2000)的Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology的Hydantoin and Its Derivatives章节中,其据此以引用的方式整体并入本文。

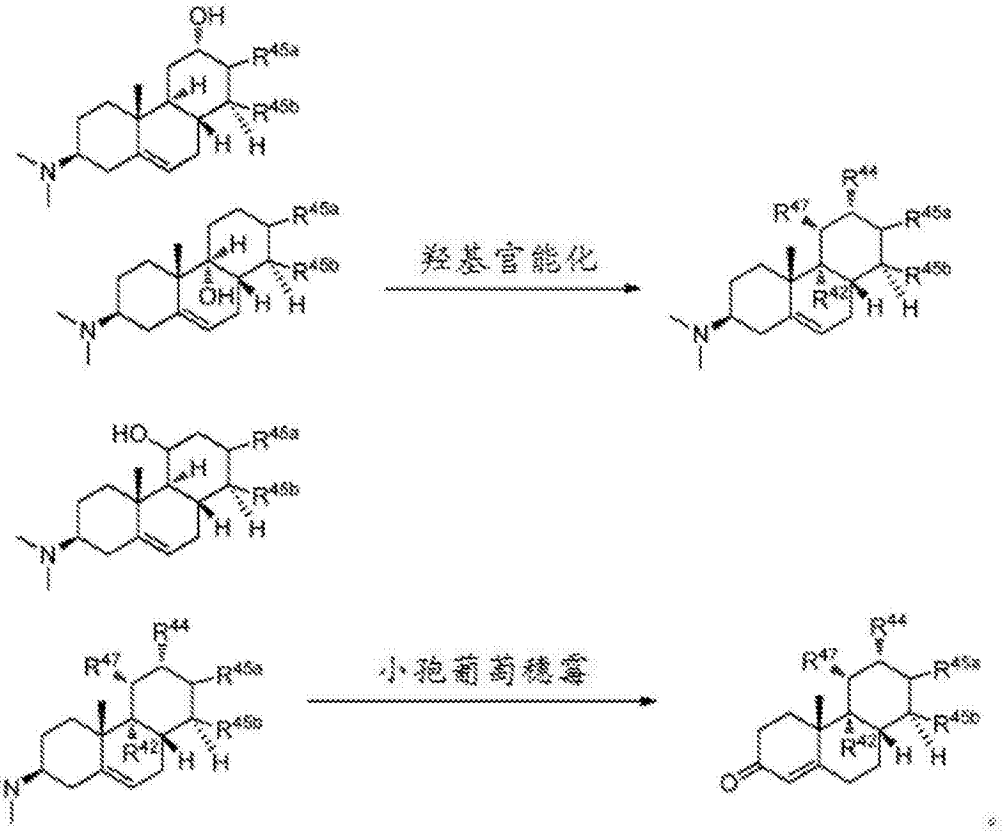
[0677] 19.可内新及类似物的预示合成

[0678] 可内新是在来自夹竹桃科(Apocynaceae)家族植物种类,例如繁花止泻木(Holarrhena floribunda)中发现的类固醇生物碱。可内新衍生物可如Marx的美国专利3,539,449、3,466,279和3,485,825中所述进行制备,其据此以引用的方式整体并入。如描述于Marx的美国专利3,539,449、3,466,279和3,485,825中,可内新衍生物可使用微生物诸如真菌小孢葡萄穗霉(Stachybotrys parvispora)和来自盘长孢属(Gloeosporium)、炭疽菌属(Colletotrichum)和漆斑菌属(Myrothecium)的酶来制备。例如,参加方案4A。

[0679] 方案4A



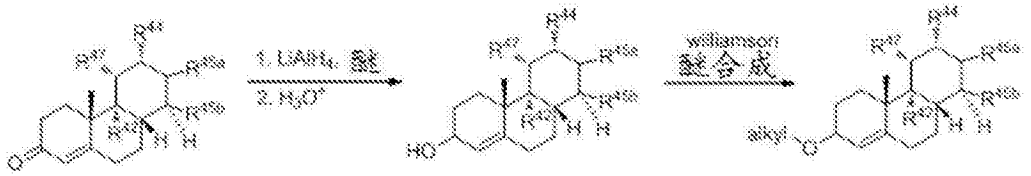
[0680]



[0681] 可内新氧代衍生物可经由还原和随后本领域技术人员已知的化学方法进一步修饰，如方案4B中所示。

[0682] 方案4B

[0683]



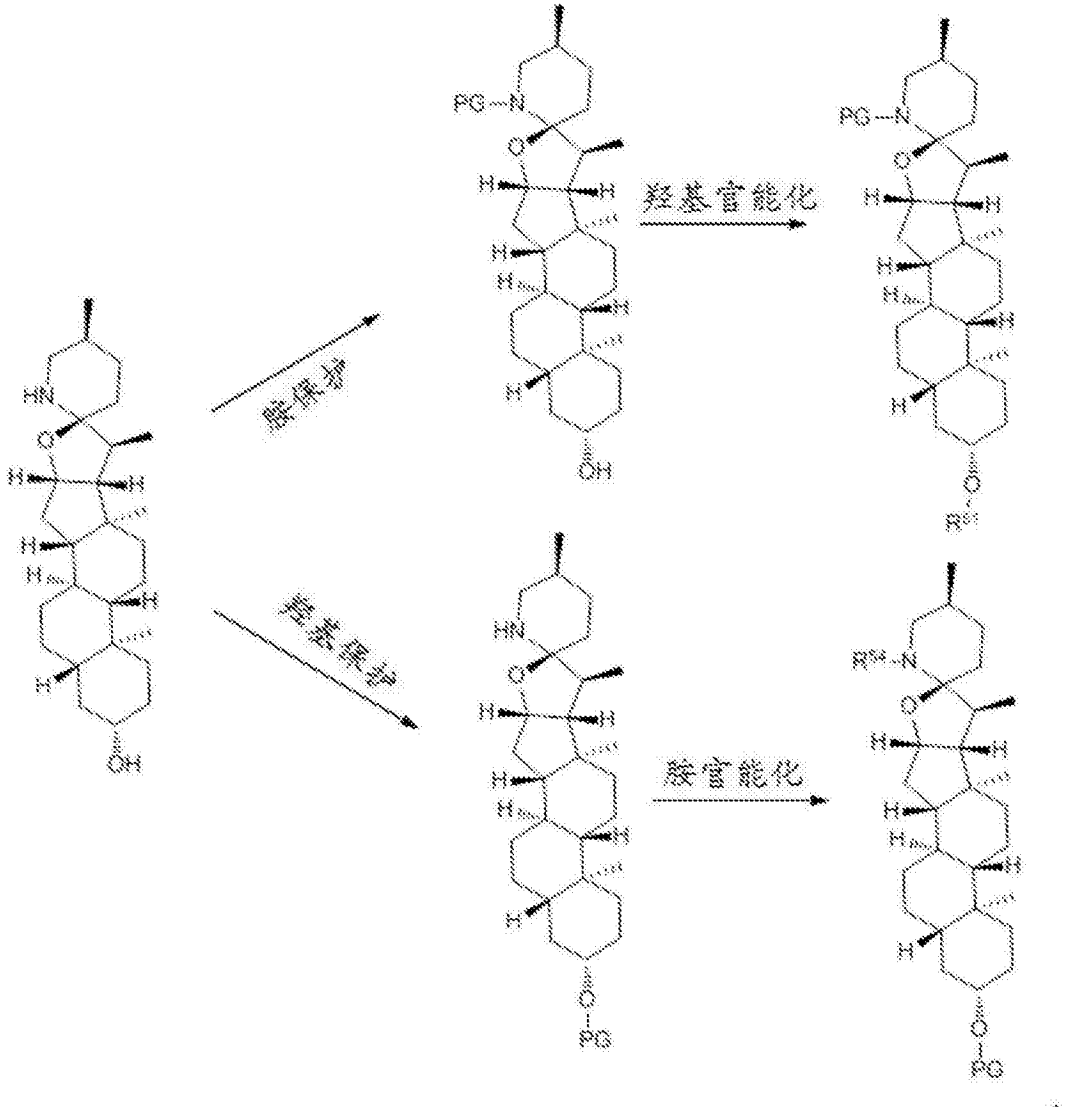
[0684] 羟基官能度可经受多个本领域已知的化学反应。一个实例，如方案4B中所示，是Williamson醚合成。

[0685] 可内新衍生物可如美国专利2,910,470中所述进行合成制备，据此以引用的方式整体并入。可内新衍生物也描述于Orlow的WO2011/046978中，其据此以引用的方式整体并入。公开的式的合成也描述于Pappo的美国专利3,625,941中，其据此以引用的方式整体并入。

[0686] 20.番茄碱及类似物的预示合成

[0687] 公开的式可通过Uhle和Moore，J.Am.Chem.Soc.76,6412(1954)；Uhle，J.Am.Chem.Soc.83,1460(1961)；及Kessar等人，Tetrahedron27,2869(1971)公开的方法来合成，该文献均据此以引用的方式整体并入。公开的化合物也可如方案5A中所示进行制备。

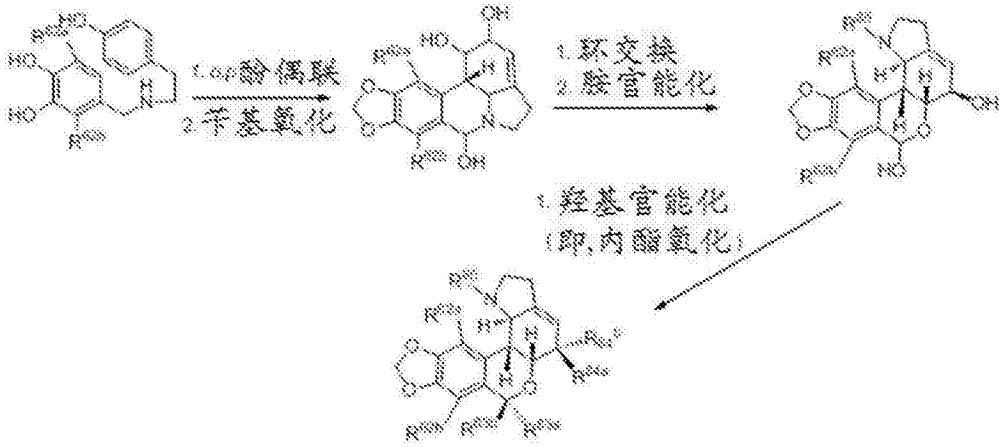
[0688] 方案5

[0689] 

[0690] 21.小星蒜碱/不老蒜碱及类似物的预示合成

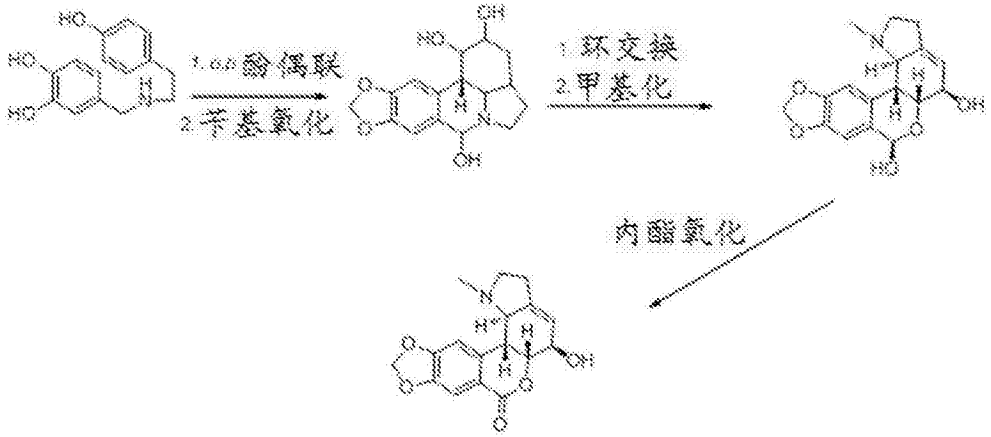
[0691] 公开的式可通过Mañas等人公开的方法(J.Am.Chem.Soc.2010,132,5176-78)来合成，该文献据此以引用的方式整体并入。因此，公开的式可如方案6A中所示来合成。

[0692] 方案6A

[0693] 

[0694] 因此,例如,小星蒜碱可如方案6B中所示进行制备。

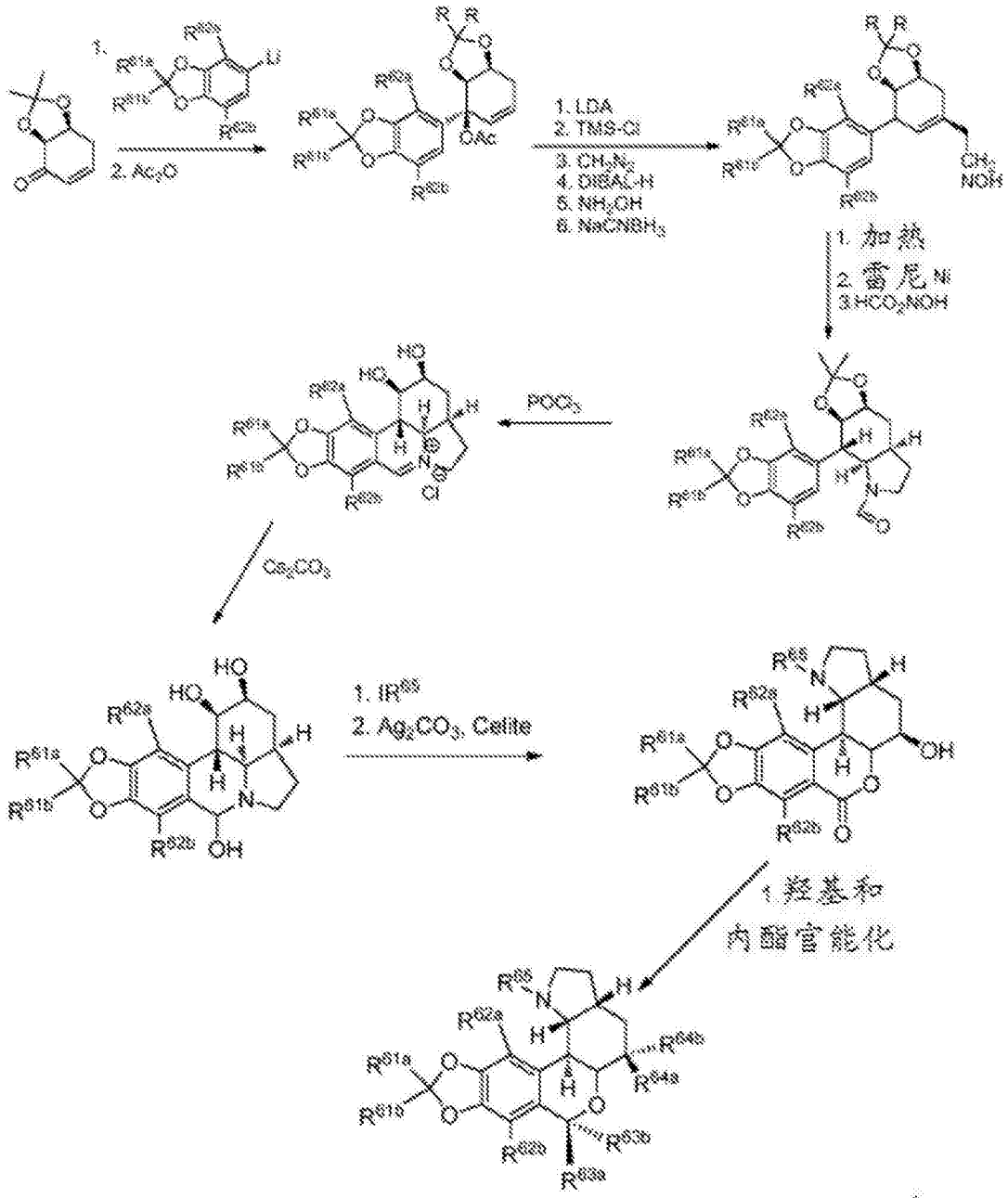
[0695] 方案6B

[0696] 

[0697] 另一个制备公开的式的途径示于方案6C中,如Mañas等人证实。

[0698] 方案6B

[0699]



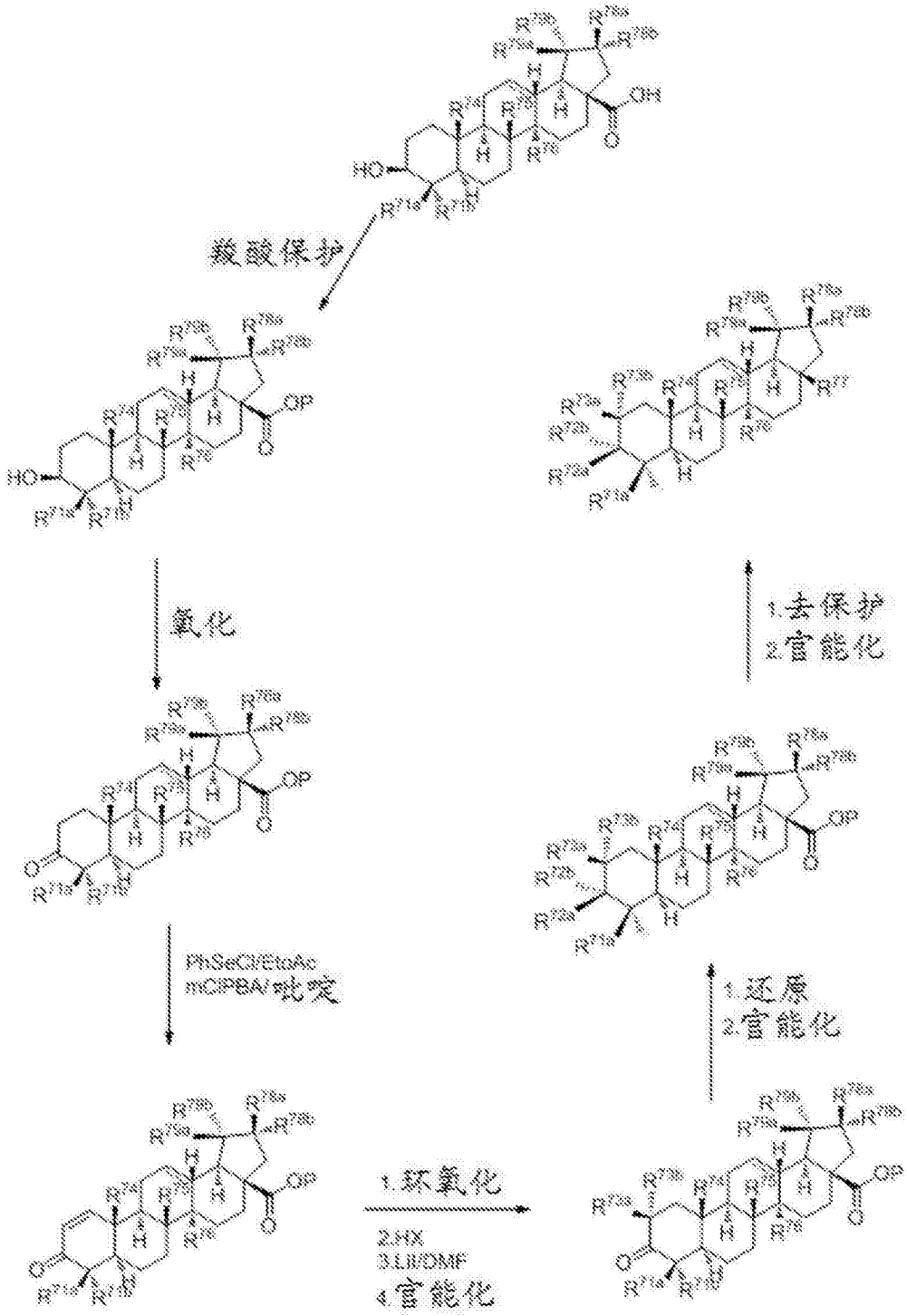
[0700] 公开的衍生物也可使用通过Haning等人(Org.Biomolec.Chem.2011,9,2809-2820)公开的方法来制备。

[0701] 22.白桦脂酸及类似物的预示合成

[0702] 白桦脂酸类似物也描述于Regueiro-Ren等人的国际公布申请WO2011/153315和在Safe等人的国际公布申请WO2008/063318中,所述国际公布申请据此以引用的方式整体并入。本发明的白桦脂酸类似物可一般如下面方案7A中所示进行制备。起始材料可用本领域已知的方法来制备。

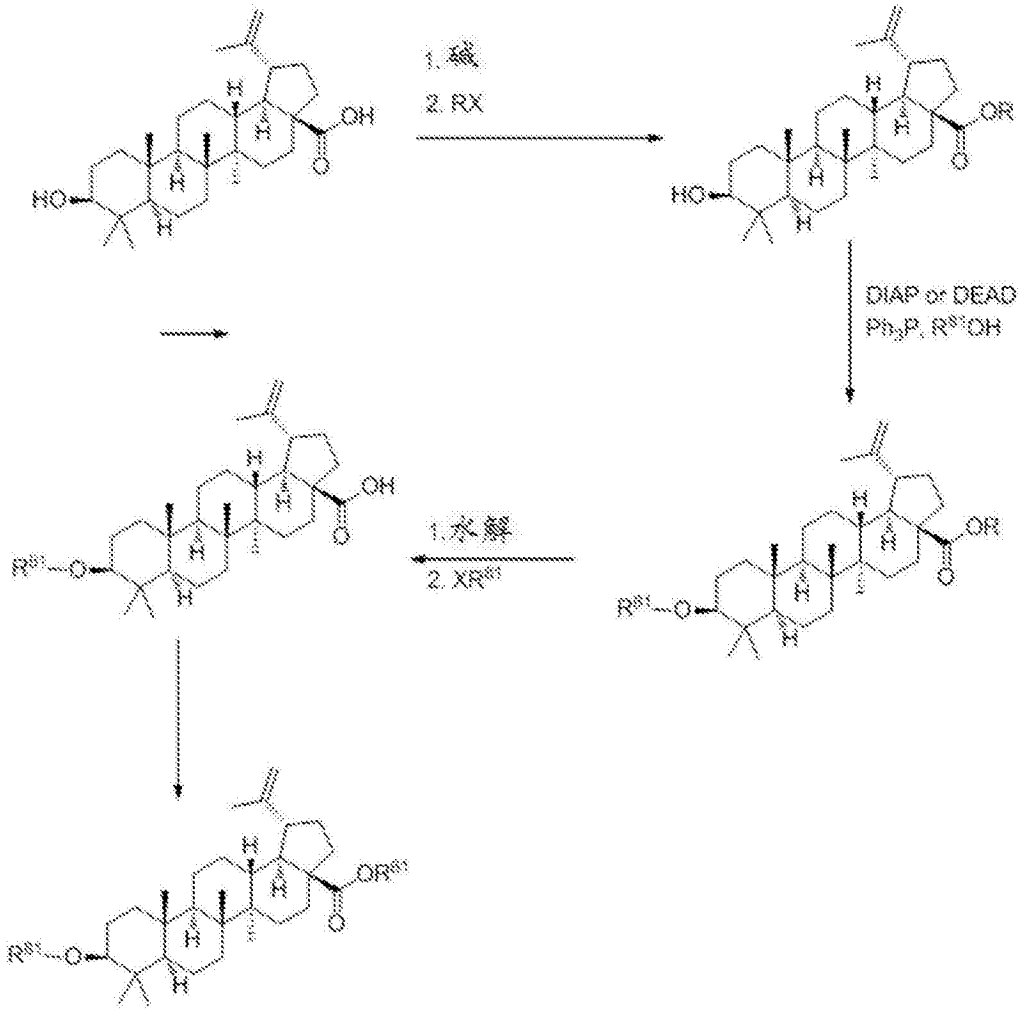
[0703] 方案7A

[0704]



[0705] 化合物以一般形式表示，其中取代基如在本文其它地方的化合物描述中注明。下面方案7B中列出了更具体的实施例。

[0706] 方案7B

[0707] 

。

[0708] 23.肌萎缩标记 3

[0709] 评价肌萎缩标记-3的诱导的和遏抑的mRNA。经鉴定的mRNA的统计显著性被定义为P≤0.01。

[0710] 对于诱导的mRNA:小鼠胫骨前mRNA通过1周的去神经而显著性诱导并且通过24h空腹而显著性诱导。

[0711] 对于遏抑的mRNA:小鼠胫骨前mRNA通过1周的去神经而显著性遏抑并且通过24h空腹而显著性遏抑。

[0712] 鉴定的诱导的mRNA包括1200011I18Rik、2310004I24Rik、Akap81、Als2、Anapc7、Apod、Arrdc3、Atp6v1h、BC027231、Bsdc1、Ccdc77、Cd68、Cdkn1a、Ctps2、Ctsl、D930016D06Rik、Ddx21、Depdc7、Dido1、nttip2、Ece1、Eda2r、Egln3、Elk4、Erbb2ip、Errfi1、Fbxo30、Fbxo32、Fip1l1、Frg1、Gabarapl1、Gadd45a、Gnl2、Gnl3、Herpud2、Hpgd、Hspb7、Htatip2、Impact、Kdm3a、Klhl5、Lpin2、Med12、Mfap1b、Mgea5、Mknk2、Nmd3、Nup93、ORF19、Pacrg1、Parp4、Pdk4、Phc3、Plaa、Ppfibp1、Psma2、Ranbp10、Ranbp9、Rassf4、Riok1、Rlim、Sf3b1、Sik1、Slc20a1、Sln、Spag5、Srsf2ip、Syf2、Tbc1d15、Tbk1、Tekt1、Tgif1、Tmem140、Tmem71、Tnks、Trim25、Trmt1、Tspyl2、Tsr1、Tulp3、Txlng、Ubfd1、Ubxn4、Utp14a、Wdr3和Xpo4。

[0713] 鉴定的遏抑的mRNA包括1600014C10Rik、1700021F05Rik、2310003L22Rik、

2310010M20Rik、2310028O11Rik、2310061C15Rik、2610528E23Rik、2810432L12Rik、Abcd2、Acvr1、Aimp2、Ank1、Aqp4、Arl3、Asb10、Aurka、Bhlhe41、Bpnt1、Camk2a、Cby1、Cc2d2a、Cdc14a、Cdc42ep2、Clcn1、Cntfr、Col15a1、Col6a3、Cox11、Cox7b、Crhr2、D0H4S114、Ddit3、Deb1、Dexi、Dhrs7c、Eif4e、Endog、Epha7、Exd2、Fam69a、Fhod3、Fn3k、Fndc5、Fsd2、Gcom1、Gdap1、Gm4841、Gm5105、Gm9909、Gnb5、Gpd2、Grtp1、Heatr5a、Hlf、Homer1、Ikzf2、Inppl1、Irx3、Itgb6、Jarid2、Jph2、Khdrbs3、Klf7、Klhl23、Ky、Lrp2bp、Lrrfip1、Map2k6、Map3k4、Mat2a、Mkks、Mkl1、Mrc2、Mreg、Mrpl39、Narf、Ntf5、Nudt3、Osbpl6、Ostc、Parp8、Pkia、Plcd4、Podxl、Polk、Polr3k、Ppm1l、Pppde2、Prss23、Psd3、Psph、Ptpmt1、Ptx3、Qrsl1、Rasgrp3、Rhobtb3、Ric8b、Rnf150、Rsph1、Rundc1、Rxrg、Sel1l3、Sema3a、Sgcd、Shisa2、Sirt5、Slc25a19、Slc41a3、Slc4a4、Slco5a1、Snrnp35、Stac3、Ston2、Stradb、Stxbp4、Tfrc、Tmc7、Tmem218、Tmtc1、Tnfaip2、Tob1、Trim35、Ttl、Vegfa和Vgll4。

[0714] 24.肌萎缩标记 4

[0715] 评价肌萎缩标记-4的诱导的和遏抑的mRNA。经鉴定的mRNA的统计显著性被定义为P≤0.01。

[0716] 对于诱导的mRNA:小鼠胫骨前肌mRNA通过1周的去神经而显著性诱导并且通过1周的Gadd45a过表达而显著性诱导。

[0717] 对于遏抑的mRNA:小鼠胫骨前肌mRNA通过1周的去神经而显著性遏抑并且通过1周的Gadd45a过表达而显著性遏抑。

[0718] 经鉴定的诱导的mRNA包括2410089E03Rik、6720456H20Rik、Abca1、Abhd2、Abr、Aif1l、Akap6、Alg8、Alox5ap、mpd3、Ankrd1、Anxa4、Aoah、App、Araf、Arfgap3、Arhgef2、Arpc3、Arpp21、Atf7ip、Atp6ap2、Atp6v1h、Atp7a、Atp8b1、B4galt5、Bax、Baz2a、Bhlhb9、Bmp2k、C3ar1、Canx、Casp3、Ccdc111、Ccdc122、Ccdc93、Ccndbp1、Cct4、Cd68、Cd82、Cdkn1a、Cep192、Cgref1、Chd4、Chrna1、Chrnb1、Chrng、Chuk、Clec12a、Clec4a3、Col19a1、Copb2、Cpne2、Cstb、Ctnna1、Ctps2、Ctsd、Ctsl、Ctss、Ctsz、Cyb5r3、Cybb、Cyr61、D10Wsu52e、D930016D06Rik、Dcaf13、Dclre1c、Dctn5、Ddb1、Ddhd1、Decr2、Derl1、Dhx9、Dido1、Dnajc1、Eda2r、Eef1b2、Eef2、Emr1、Epb4.1l3、Erbb2ipm、Erlin1、Esyt1、Fam108c、Fam115a、Fbxo30、Frrs1、Fst、Fubp1、Fyb、Gab2、Gabarap、Gadd45a、Galc、Galnt7、Ganab、Gigyf2、Gm3435、Gnb2l1、Gng2、Gnl2、Gnl3、Gprasp1、Gpsm2、Gramd1b、H19、H2-Aa、Hmgn3、Hn1、Hnrnpu、Hprt、Hsp90ab1、Hsp90b1、Hspa2、Hspa4、Hspb8、Htatip2、Id2、Ifi30、Igbp1、Igdcc4、Ilf3、Imp4、Impact、Irak4、Itm2b、Ivns1abp、Kcnn3、Kdm3a、Khdrbs1、Kif5b、Klhl5、Krt18、Lbh、Lgals3、Lgmn、Lpar6、Lpin2、Lyz2、Macf1、Map1lc3a、Map3k1、Map4k4、Marveld2、Matr3、Mcm6、Mdm2、Mdm4、Me2、Med12、Mgea5、Mical1l、Mpp1、Mrc1、Mtap1b、Myf6、Myl4、Myo5a、Ncam1、Nip7、Nln、Nop58、Nrcam、Nup93、Nvl、Obfc2a、Osbpl8、Palm2、Parp4、Pcbd1、Pcgf3、Pdlim3、Pfn1、Pgd、Pik3r3、Plaa、Plekha5、Plxdc2、Plxna1、Polr2a、Polr3b、Ppfibp1、Ppib、Prep、Prkdc、Prmt1、Prss48、Prune2、Psmb1、Psmd5、Rad50、Rassf4、Rb1、Rbm45、Reep5、Rgs2、Riok3、Rlim、Rnasel、Rpl31、Rps3、Rps9、Rrad、Rras2、Rspry1、Runx1、Sap30bp、Sema4d、Sema6a、Serf1、Serpinb6a、Sesn3、Sf3b1、Sf3b3、Sgpl1、Sh3d19、Sh3pxd2a、Sh3rf1、Sik1、Sirpa、Slc20a1、Slc25a24、Slc9a7、Slc9a9、Sln、Smarcad1、Smc1a、Smc5、Snd1、Snx5、Spin1、Srp14、Ssu72、Stam、Supt5h、Tbc1d8、Tbcd、Tbxas1、Tec、Tgfbr1、Tgs1、Thoc5、Thumpd3、Tiam2、Tlr4、Tlr6、

Tmeff1、Tmem176b、Tmem179b、Tmem209、Tmem38b、Tnc、Tnfrsf22、Tnfrsf23、Tnnt2、Trim25、Trp63、Tubb5、Tubb6、Tyrobp、Uchl1、Ugcg、Usp11、Usp5、Wasf2、Wbp5、Wbscr27、Wdr36、Wdr61、Wdr67、Wdr77、Wdyhv1、Wsb1、Ylpm1、Ype12、Ywhab、Zfp280d、Zfp318、Zfp346、Zfp3611和Zmynd8。

[0719] 经鉴定的遏抑的mRNA包括0610012G03Rik、1110001J03Rik、1110067D22Rik、2010106G01Rik、2310002L09Rik、2310003L22Rik、2310010M20Rik、2610507B11Rik、2610528E23Rik、2810407C02Rik、4931409K22Rik、4933403F05Rik、5730437N04Rik、9630033F20Rik、A21d1、A930018M24Rik、Abcb1a、Abcb4、Abcd2、Abi3bp、Acaa2、Acadm、Acadvl、Acat1、Acot13、Adal、Adcy10、Adk、Adssl1、Aes、AI317395、Aimp2、Ak1、Alas2、Aldh1a1、Ank、Ank1、Ankrd9、Ano2、Ano5、Aplp2、Apobec2、Aqp4、Ar、Arhgap19、Arhgap20、Arhgap31、Arl3、Asb10、Asb11、Asb12、Asb14、Asb15、Atp11a、Atp13a5、Atp1b1、Atp5a1、Atp5e、Atp8a1、Atxn1、B4galt4、Bckdk、Bhlhe41、Bpgm、Bpil1、Brp44、Btbd1、C2cd2、Camk2a、Camk2g、Capn5、Car8、Cast、Cc2d2a、Ccng1、Ccnk mCd34、Cd36、Cdc14a、Cdc42ep3、Cdh5、Cdnf、Ces1d、Chchd10、Chchd3、Cib2、Ckm、Clcn1、Clic5、Cmbl、Cntfr、Col11a1、Coq9、Cox11、Cox6a2、Cox8b、Cpt1b、Csrp2bp、Cuedc1、Cyb5b、Cyyr1、D0H4S114、D1Ertd622e、Dab2ip、Dcun1d2、Deb1、Decr1、Dgkb、Dhrs7c、Dlat、Dlc1、Dlg1、Dlst、Dnajb5、Dusp28、Ecsit、Eef1a2、Eepd1、Efcab2、Eif4e、Endog、Eno3、Epas1、Epha7、Etfb、Exd2、Eya1、Fam132a、Fastkd3、Fbp2、Fbxo3、Fdx1、Fez2、Fgfbp1、Fh1、Fitm2、Flt1、Fmo5、Fsd2、Fxyd1、Fzd4、G3bp2、Ganc、Gbas、Gcom1、Gdap1、Ghr、Gjc3、Glb112、Gm4841、Gm4861、Gm4951、Gm5105、Gmpr、Gpcpd1、Gpd1、Gpd2、Gpt2、Grsf1、Gucy1a3、Gys1、Hadh、Hfe2、Hivep2、Hk2、Hlf、Homer1、Hsd12、Idh3a、Idh3g、Il15ra、Inpp5a、Irx3、Jak2、Jam2、Jph1、Kcna7、Kcnj2、Kcnn2、Kdr、Khdrbs3、Kif1b、Kif1c、Kitl、Klf12、Klhl23、Klhl31、Klhl31、Klhl7、Ky、Ldb3、Lifr、Lmbr1、Lphn1、Lpin1、Lpl、Lrig1、Lrrc39、Lynx1、Man2a2、Maob、Map2k6、Map2k7、Map3k4、Mapkapk2、Mbnl1、Mccc1、Mdh1、Mdh2、Me3、Mfn1、Mfn2、Mgst3、Mlf1、Mpnd、Mpz、Mr1、Mreg、Mtus1、Mybpc2、Myo5c、Myom2、Myoz1、Narf、Ndrg2、Ndufa3、Ndufa5、Ndufa8、Ndufb8、Ndufb9、Ndufs1、Ndufs2、Ndufs6、Ndufs8、Ndufv1、Nf2、Nos1、Nr1d1、Nudt3、Oat、Ociad2、Ocrl、Osbpl6、Osgepl1、Ostn、Paqr9、Parp3、Pcmtd1、Pcnt、Pcnx、Pdgfd、Pdha1、Pdpr、Pfkfb3、Pfkm、Pfn2、Pgam2、Phb、Phka1、Phkg1、Phtf2、Phyh、Pitpnc1、Pkdcc、Pkia、Pla2g12a、Pla2g4e、Plcb1、Plcd4、Pln、Pmp22、Ppara、Ppargc1a、Ppat、Ppm1a、Ppm1l、Ppp1cb、Ppp1r1a、Ppp2r2a、Ppp3cb、Prelp、Prkab2、Prkca、Prkg1、Ptp4a3、Ptprb、Pttg1、Pxmp2、Pygm、Rab28、Rasgrp3、Rcan2、Rgs5、Rhot2、Rnf123、Rpa1、Rpl31、Rtn4ip1、Samd12、Samd5、Satb1、Scn4a、Scn4b、Sdha、Sdhb、Sdr39u1、Sel113、Sema6c、Serpine2、Shisa2、Slc15a5、Slc16a3、Slc19a2、Slc24a2、Slc25a11、Slc25a12、Slc25a3、Slc25a4、Slc2a12、Slc2a4、Slc35f1、Slc37a4、Slc43a3、Slc4a4、Slc6a13、Slc6a8、Slc9a3r2、Slco3a1、Smarca1、Smox、Smyd1、Snrk、Sorbs2、Spop、Srl、St3gal3、St3gal6、St6galnac6、Stk38l、Stradb、Strbp、Strbp、Stxbp4、Suclg1、Tab2、Taf3、Tars12、Tcea3、Thra、Tiam1、Timp4、Tln2、Tmem126a、Tmem126b、Tmem65、Tnfaip2、Tnmd、Tnnc2、Tnni2、Tnxb、Tomm40l、Trak1、Trak2、Trim24、Trpc3、Tuba8、Txlnb、Txnip、U05342、Uaca、Ulk2、Uqcrc1、Uqcrfs1、Uqcrq、Vamp5、Vdac1、Vegfa、Vegfb、Xpr1、Yipf7、Zfand5、Zfp191和Zfp238。

[0720] F.参考文献

[0721] 将在一定程度上对本文所列的那些提供了示例性、程序上的或其它细节上补充的下列参考文献以引用的方式具体地并入本文。

[0722] 1.Bodine SC等人(2001)Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo.Nat Cell Biol3(11):1014-1019.

[0723] 2.Sandri M等人(2004)Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1and cause skeletal muscle atrophy.Cell117(3):399-412.

[0724] 3.Stitt TN等人(2004)The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors.Mol Cell14(3):395-403.

[0725] 4.Hu Z等人(2009)Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice.The Journal of clinical investigation119(10):3059-3069.

[0726] 5.Dobrowolny G等人(2005)Muscle expression of a local Igf-1isoform protects motor neurons in an ALS mouse model.The Journal of cell biology168(2):193-199.

[0727] 6.Kandarian SC&Jackman RW(2006)Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy.Muscle&nerve33(2):155-165.

[0728] 7.Hirose M等人(2001)Long-term denervation impairs insulin receptor substrate-1-mediated insulin signaling in skeletal muscle.Metabolism:clinical and experimental50(2):216-222.

[0729] 8.Pallafacchina G等人(2002)A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America99(14):9213-9218.

[0730] 9.Sandri M(2008)Signaling in muscle atrophy and hypertrophy.Physiology(Bethesda)23:160-170.

[0731] 10.Glass DJ(2005)Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways.The international journal of biochemistry&cell biology37(10):1974-1984.

[0732] 11.Lecker SH等人(2004)Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression.Faseb J18(1):39-51.

[0733] 12.Sacheck JM等人(2007)Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases.Faseb J21(1):140-155.

[0734] 13.Jagoe RT等人(2002)Patterns of gene expression in atrophying

skeletal muscles:response to food deprivation.Faseb J 16(13):1697-1712.

[0735] 14.Sandri M等人(2006)PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing Fox03action and atrophy-specific gene transcription.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America103(44):16260-16265.

[0736] 15.Wenz T等人(2009)Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America106(48):20405-20410.

[0737] 16.Bodine SC等人(2001)Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy.Science(New York,N.Y294(5547):1704-1708.

[0738] 17.Lagirand-Cantaloube J等人(2008)The initiation factor eIF3-f is a major target for atrogin1/MAFbx function in skeletal muscle atrophy.The EMBO journal27(8):1266-1276.

[0739] 18.Cohen S等人(2009)During muscle atrophy,thick,but not thin,filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation.The Journal of cell biology185(6):1083-1095.

[0740] 19.Adams V等人(2008)Induction of MuRF1is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice.Journal of molecular biology384(1):48-59.

[0741] 20.Leger B等人(2006)Human skeletal muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis reveals a reduction in Akt and an increase in atrogin-1.Faseb J20(3):583-585.

[0742] 21.Doucet M等人(2007)Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease.American journal of respiratory and critical care medicine 176(3):261-269.

[0743] 22.Levine S等人(2008)Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans.The New England journal of medicine358(13):1327-1335.

[0744] 23.Adams CM等人(2011)Altered mRNA expression after long-term soleus electrical stimulation training in humans with paralysis.Muscle&nerve43(1):65-75.

[0745] 24.Ebert SM等人(2010)The transcription factor ATF4promotes skeletal myofiber atrophy during fasting.Molecular endocrinology 24(4):790-799

[0746] 25.Lamb J等人(2006)The Connectivity Map:using gene-expression signatures to connect small molecules,genes,and disease.Science(New York,N.Y313(5795):1929-1935.

[0747] 26.Frighetto RTS等人(2008)Isolation of ursolic acid from apple peels by high speed counter-current chromatography.Food Chemistry 106:767-771.

[0748] 27.Liu J(1995)Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid.Journal of ethnopharmacology49(2):57-68.

[0749] 28.Liu J(2005)Oleanolic acid and ursolic acid:research perspectives.Journal of ethnopharmacology100(1-2):92-94.

[0750] 29.Wang ZH等人(2010)Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice.European journal ofpharmacology628(1-3):255-260.

[0751] 30.Jang SM等人(2009)Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreaticβ-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet.Int Immunopharmacol9(1):113-119.

[0752] 31.Jung SH等人(2007)Insulin-mimetic and insulin-sensitizing activities of a pentacyclic triterpenoid insulin receptor activator.The Biochemical journal403(2):243-250.

[0753] 32.Zhang W等人(2006)Ursolic acid and its derivative inhibit protein tyrosine phosphatase1B,enhancing insulin receptor phosphorylation and stimulating glucose uptake.Biochimica et biophysica acta1760(10):1505-1512.

[0754] 33.Goldstein BJ等人(2000)Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1by protein-tyrosine phosphatase1B.Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2adaptor protein.The Journal of biological chemistry275(6):4283-4289.

[0755] 34.Delibegovic M等人(2007)Improved glucose homeostasis in mice with muscle-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase1B.Molecular and cellular biology27(21):7727-7734.

[0756] 35.Zabolotny JM等人(2004)Transgenic overexpression of protein-tyrosine phosphatase1B in muscle causes insulin resistance,but overexpression with leukocyte antigen-related phosphatase does not additively impair insulin action.The Journal of biological chemistry279(23):24844-24851.

[0757] 36.Sivakumar G,等人(2009)Plant-based corosolic acid:future anti-diabetic drug?Biotechnol J4(12):1704-1711.

[0758] 37.Ebert SM等人(2010)The transcription factor ATF4promotes skeletal myofiber atrophy during fasting.Molecular Endocrinology24(4):790-799.

[0759] 38.Dubowitz V等人(2007)Muscle biopsy:a practical approach(Saunders Elsevier,Philadelphia)3rd Ed pp XIII,611s.

[0760] 39.Hishiya A等人(2006)A novel ubiquitin-binding protein ZNF216functioning in muscle atrophy.The EMBO journal 25(3):554-564.

[0761] 40.Adams CM等人(2011)Altered mRNA expression afterlong-term soleus electrical stimulation training in humans with paralysis.Muscle Nerve.43(1):65-75

[0762] 41.Hameed M等人(2004)The effect of recombinant human growth hormone

and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men.The Journal of physiology555(Pt1):231-240.

[0763] 42.Adams GR&Haddad F(1996)The relationships among IGF-1,DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy.J Appl Physiol81 (6):2509-2516.

[0764] 43.Gentile MA等人(2010)Androgen-mediated improvement of body composition and muscle function involves a novel early transcriptional program including IGF1,mechano growth factor,and induction of{beta}-catenin.Journal of molecular endocrinology44(1):55-73.

[0765] 44.Shavlakadze T等人(2005)Insulin-like growth factor I slows the rate of denervation induced skeletal muscle atrophy.Neuromuscul Disord15(2):139-146.

[0766] 45.Sacheck JM等人(2004)IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1and MuRF1.Am J Physiol Endocrinol Metab287(4):E591-601.

[0767] 46.Frost RA等人(2009)Regulation of REDD1by insulin-like growth factor-I in skeletal muscle and myotubes.J Cell Biochem108(5):1192-1202.

[0768] 47.Lee SJ(2004)Regulation of muscle mass by myostatin.Annu Rev Cell Dev Biol20:61-86.

[0769] 48.Dupont J等人(2001)Insulin-like growth factor1(IGF-1)-induced twist expression is involved in the anti-apoptotic effects of the IGF-1receptor.The Journal of biological chemistry276(28):26699-26707.

[0770] 49.Tureckova J等人(2001)Insulin-like growth factor-mediated muscle differentiation:collaboration between phosphatidylinositol3-kinase-Akt-signaling pathways and myogenin.The Journal of biological chemistry276(42): 39264-39270.

[0771] 50.Yakar S等人(1999)Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America96(13):7324-7329.

[0772] 51.Adams GR等人(1999)Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles.J Appl Physiol87(5):1705-1712.

[0773] 52.Lai KM等人(2004)Conditional activation of akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy.Molecular and cellular biology24(21):9295-9304

[0774] 53.Izumiya Y等人(2008)Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice.Cell metabolism7(2):159-172.

[0775] 54.Jayaprakasam B等人(2006)Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6mice by anthocyanins and ursolic acid in

Cornelian cherry(Cornus mas).J Agric Food Chem54(1):243-248.

[0776] 55.de Melo CL等人(2010)Oleanolic acid,a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet.Chem Biol Interact185(1):59-65.

[0777] 56.Qian S等人(2010)Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase1B.J Nat Prod73(11):1743-1750.

[0778] 57.Zhang YN等人(2008)Oleanolic acid and its derivatives:new inhibitor of protein tyrosine phosphatase1B with cellular activities.Bioorg Med Chem16(18):8697-8705.

[0779] 58.Klaman LD等人(2000)Increased energy expenditure,decreased adiposity,and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase1B-deficient mice.Molecular and cellularbiology20(15):5479-5489.

[0780] 59.Reagan-Shaw S,Nihal M,&Ahmad N(2008)Dose translation from animal to human studies revisited.Faseb J22(3):659-661.

[0781] 60.Barton-Davis ER等人(1998)Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America95(26):15603-15607.

[0782] 61.Musarò A等人(2001)Localized Igf-1transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle.Nature Genetics27(2):195-200.

[0783] 62.Zhou X等人(2010)Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival.Cell142(4):531-43.

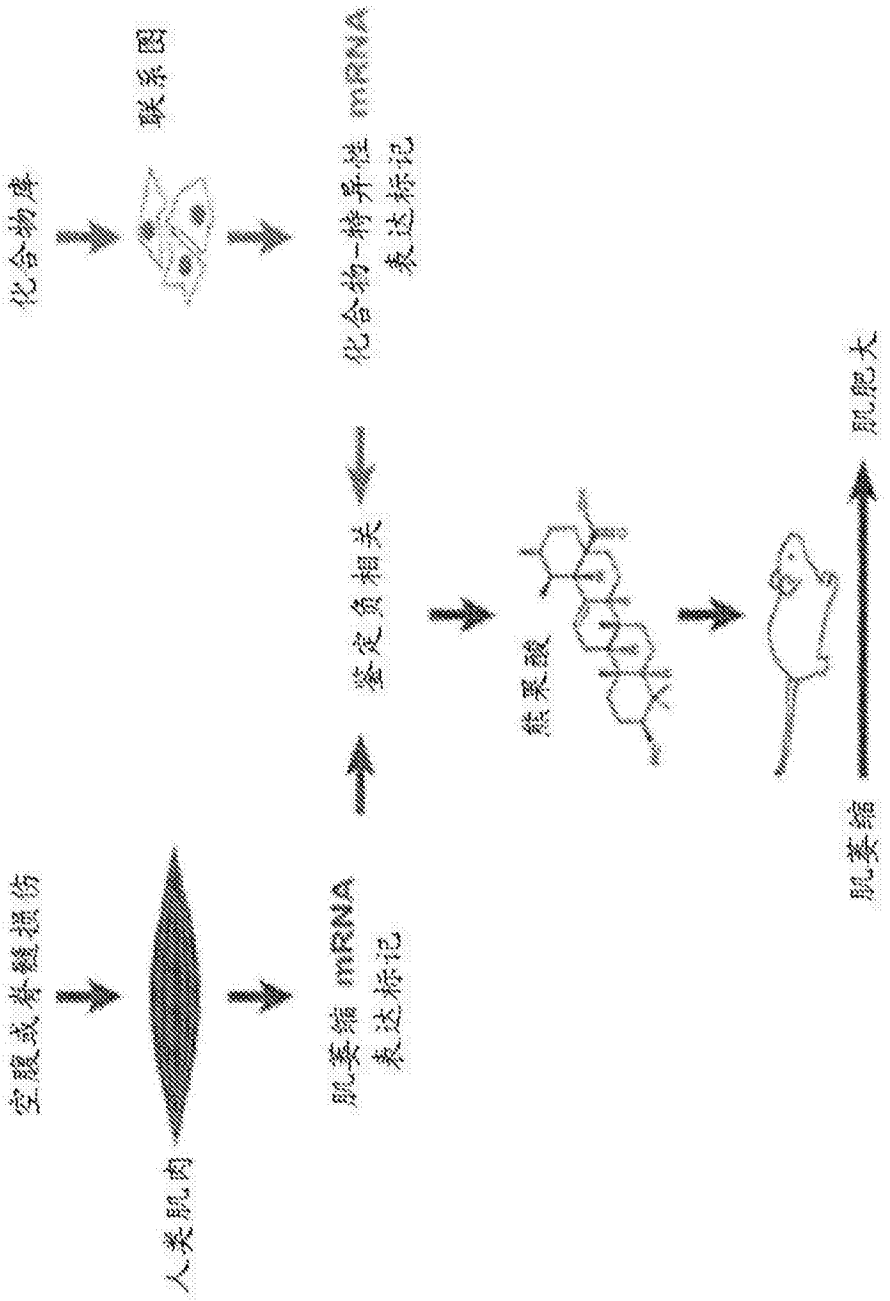

空腹或脊髓损伤
人类肌肉
肌萎缩 mRNA
表达标记
化合物库
联系图
化合物-特异性 mRNA
表达标记
鉴定负相关
熊果酸
肌萎缩
肌肥大

图1

人类肌萎缩标记-1

空腹对人类和小鼠骨骼肌的保守影响	
诱导的 mRNA	遏抑的 mRNA
ABCA1	ACACA
ACOX1	BPGM
ADPGK	CACNB1
CALCOCO1	CASQ1
CAT	CNNM4
CITED2	DNMT3A
CPT1A	FEZ2
GABARAPL1	GAS2
HERPUD1	GRTP1
HMOX1	HSPH1
IGF1R	JTB
INSR	MRPS15
MED13L	MTSS1
MYO5A	NEO1
NBR1	NFYA
NOX4	PGM2
PDK4	PBX1
PPP2R5B	PDE7B
RORA	PMP22
SESN1	PGC-1α
SPRS8	PTX3
SLC38A2	SLC4A4
SRPR2	SPTNT2
SUPT6H	ST8SIA5
TULP3	SUV39H2
TXNIP	TFRC
UBE4A	TGFB2
UCP2	TSPAN13
UCP3	TTLL1
XPO4	VEGFA
ZFAND5	WDR1
	ZNF280B

图2

人类肌萎缩标记-2

空腹和 SCI 对人类骨骼肌的保守影响	
诱导的 mRNA	遏抑的 mRNA
CAV3	CMAS
CTDSP2	GUCY1B3
CUGBP2	HSPB7
IGF1R	MRPS15
IRS2	PDE7B
KLF11	PPDN8
MLL	PGC-1α
NOX4	SLC16A1
NPC2	TSPAN13
NUPR1	TTLL1
OR1D4	VEGFA
RHOBTB1	VLDLR
SUPT6H	ZNF280B
TSPAN8	ZNF32
ZNF652	

图3

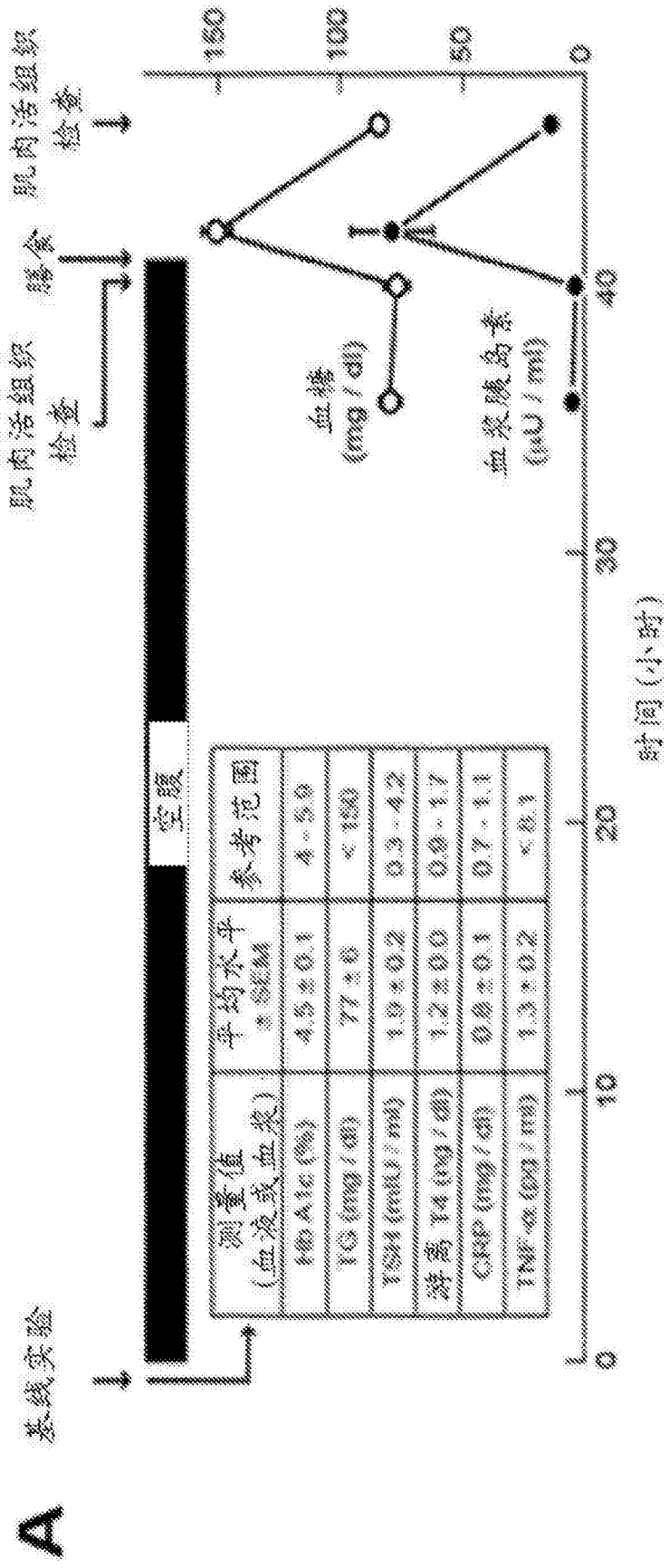

A
基线实验
肌肉活组织检查
膳食
肌肉活组织检查
空腹
血糖 (mg / dl)
血浆胰岛素 (μU / ml)
150
100
50
0
40
30
20
10
0
时间(小时)
测量值 (血液或血浆)
平均水平 ± SEM
参考范围
HbA1c (%)
4.5 ± 0.1
4 - 6.0
TG (mg / dl)
77 ± 6
< 150
TSH (mU / ml)
1.9 ± 0.2
0.3 - 4.2
游离 T4 (ng / dl)
1.2 ± 0.0
0.9 - 1.7
CRP (mg / dl)
0.8 ± 0.1
0.2 - 1.1
TNF-α (pg / ml)
1.3 ± 0.2
< 8.1

图4A

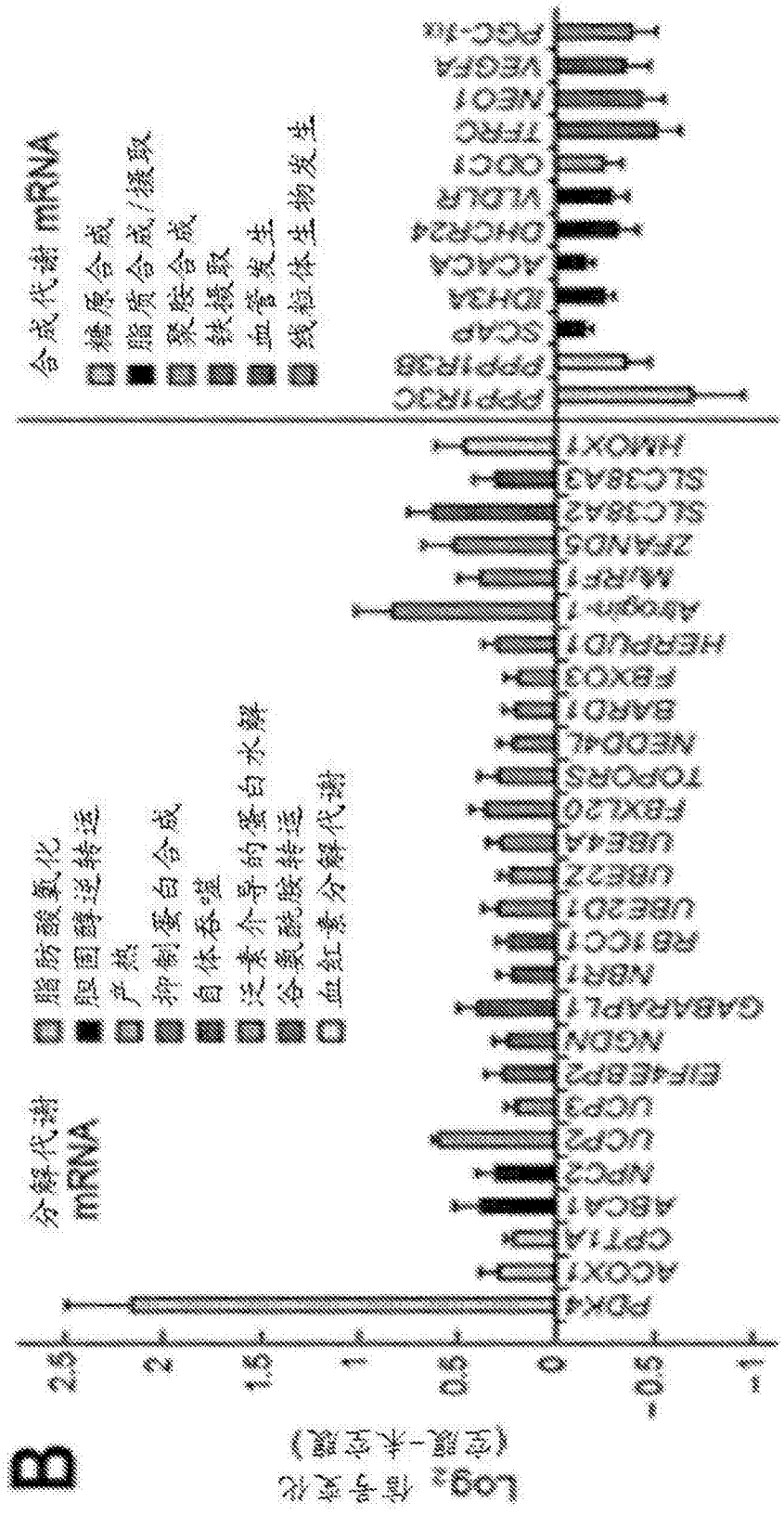

B
Log2 信号变化
(空腹-未空腹)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
分解代谢 mRNA
脂肪酸氧化
胆固醇逆转运
产热
抑制蛋白合成
自体吞噬
泛素介导的蛋白水解
谷氨酰胺转运
血红素分解代谢
合成代谢 mRNA
糖原合成
脂质合成/摄取
聚胺合成
铁摄取
血管发生
线粒体生物发生
PDK4
ACOX1
CPT1A
ABCA1
NPC2
UCP2
UCP3
EIF4EBP2
NGDN
GABARAPL1
NBR1
RB1CC1
UBE2D1
UBE2Z
UBE4A
FBXL20
TOPORS
NEDD4L
BARD1
FBXO3
HERPUD1
Atrogin-1
MuRF1
ZFAND5
SLC38A2
SLC38A3
HMOX1
PPP1R3C
PPP1R3B
SCAP
IDH3A
ACACA
DHCR24
VLDLR
ODC1
TFRC
NEO1
VEGFA
PGC-1α

图4B

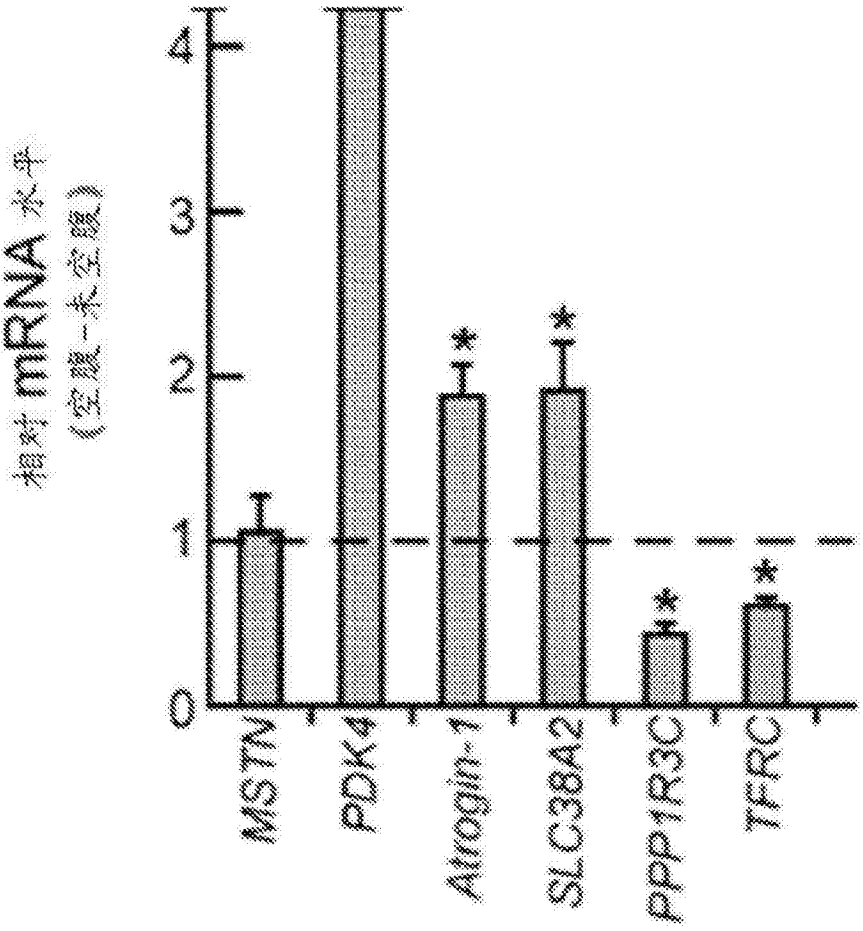
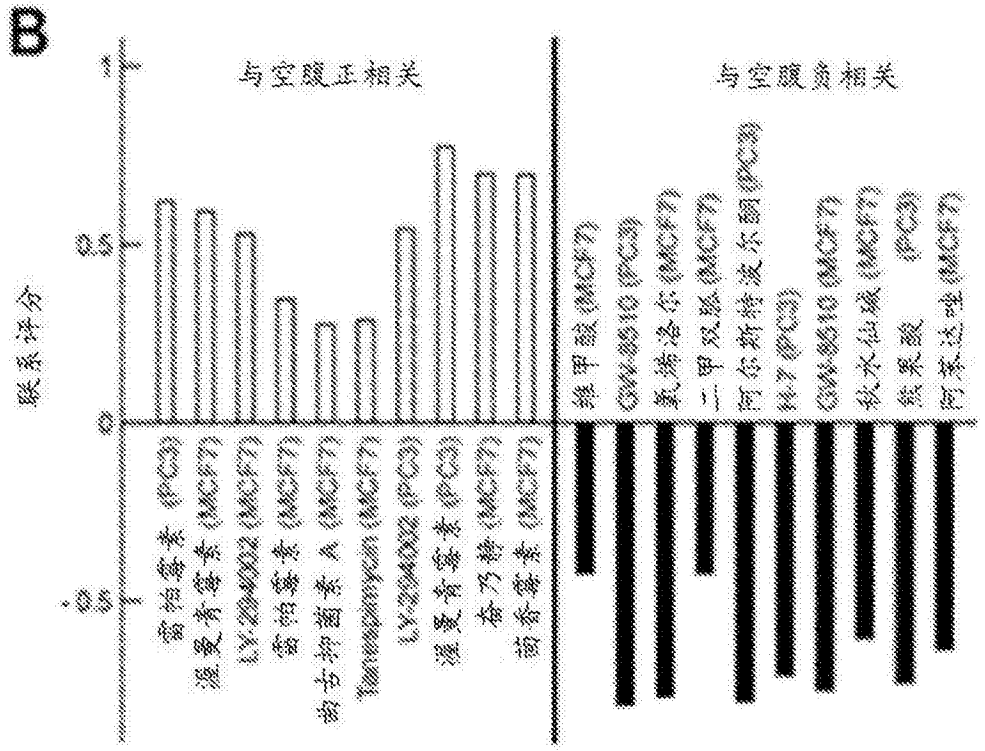
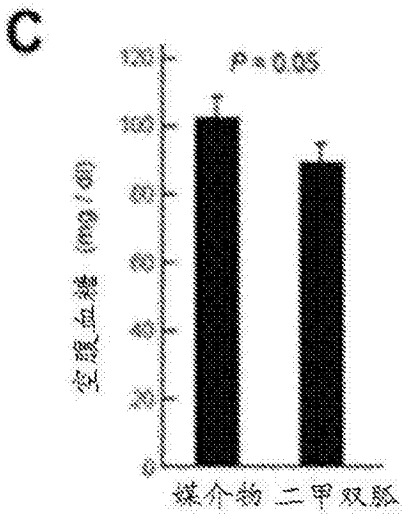

相对mRNA水平
（空腹-未空腹）
0
1
2
3
4
*
*
*
*
MSTN
PDK4
Atrogin-1
SLC38A2
PPP1R3C
TFRC

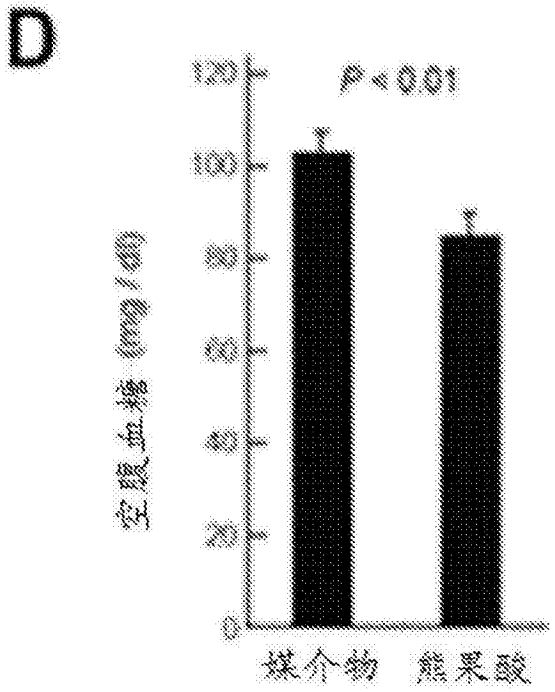
图5

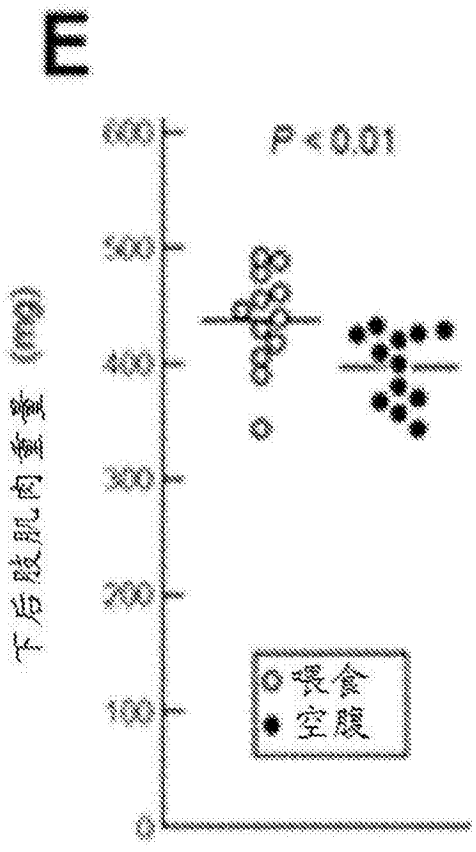
A

空腹对人类和小鼠骨骼肌的保守影响	
诱导的 mRNA	遏抑的 mRNA
ABCA1	ACACA
ACOX1	BPGM
ADPGK	CACNB1
CALCOCO1	CASQ1
CAT	CNNM4
CITED2	CNNT3A
CPT1A	FEZ2
GABARAPL1	GAS2
HERPUD1	GRTP1
HMOX1	HSPH1
IGF1R	JTB
INSR	MRPS15
MED13L	MTSS1
MYO5A	NEO1
NBR1	NFYA
NOX4	P4HA2
PDK4	PBX1
PPAP2B	PDE7B
RORA	PMP22
SESN1	PGC-1α
SFRS8	PTX3
SLC38A2	SLC4A4
SRRM2	SPINT2
SUPT6H	ST8SIA5
TULP3	SUV39H2
TXNIP	TFRC
UBE4A	TGFB2
UCP2	TSPAN13
UCP3	TTLL1
XPO4	VEGFA
ZFAND5	WDR1
	ZNF280B


B
与空腹正相关
与空腹负相关
联系评分
1
0.5
0
-0.5
雷帕霉素 (PC3)
湿曼青霉素 (MCF7)
LY-294002 (MCF7)
雷帕霉素 (MCF7)
尚古抑菌素 A (MCF7)
Tanespinycin (MCF7)
LY-294002 (PC3)
湿曼青霉素 (PC3)
奋乃特 (MCF7)
茴香霉素 (MCF7)
维甲酸 (MCF7)
GW-8510 (PC3)
氨烯洛尔 (MCF7)
二甲双胍 (MCF7)
阿尔斯特波尔酮 (PC3)
H-7 (PC3)
GW-8510 (MCF7)
秋水仙碱 (MCF7)
熊果酸 (PC3)
阿苯达唑 (MCF7)


C
P = 0.05
空腹血糖 (mg / dl)
120
100
80
60
40
20
0
媒介物
二甲双胍


D
P < 0.01
空腹血糖 (mg/dl)
120
100
80
60
40
20
0
媒介物
熊果酸


E
P < 0.01
下后肢肌肉重量 (mg)
600
500
400
300
200
100
0
饱食
空腹

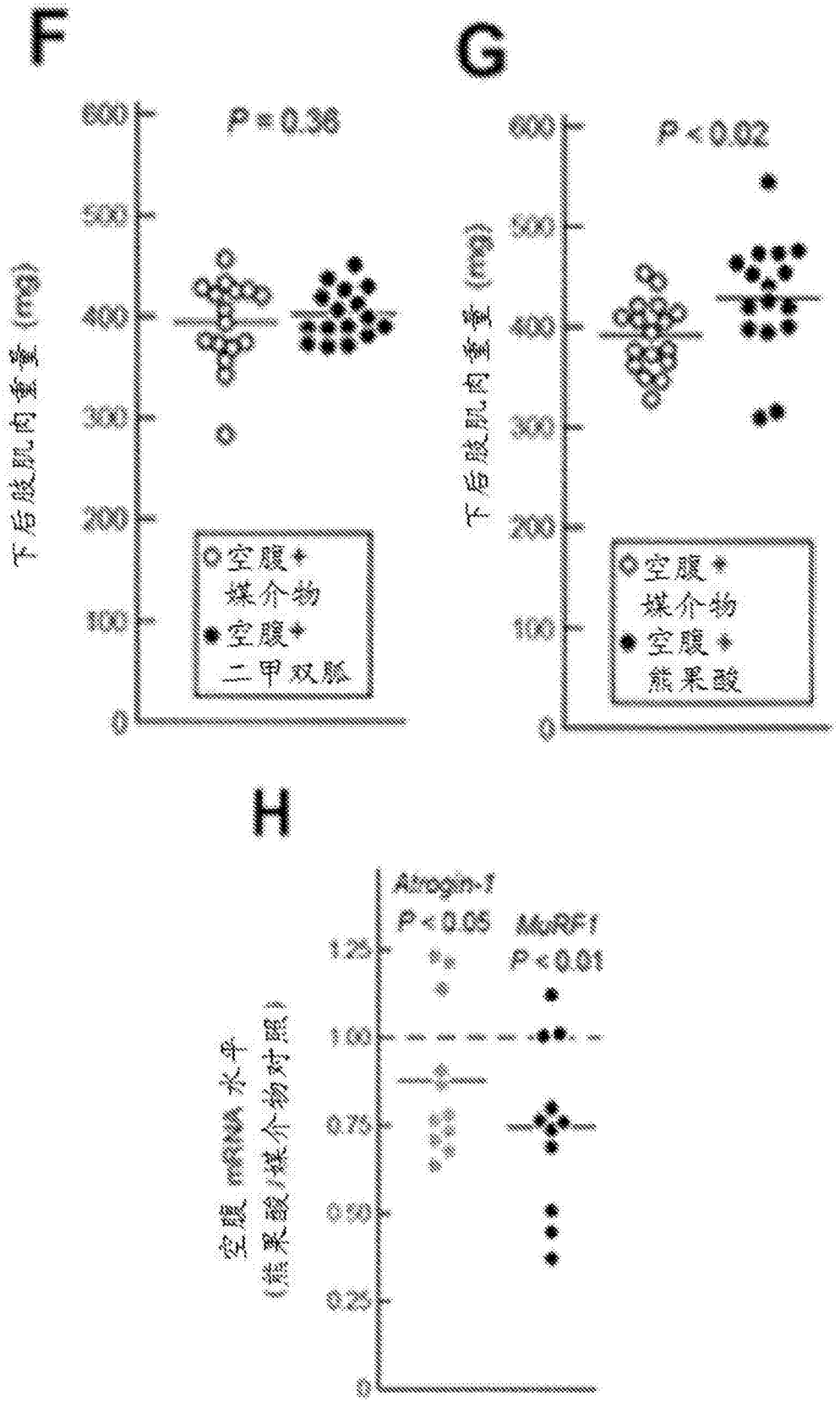
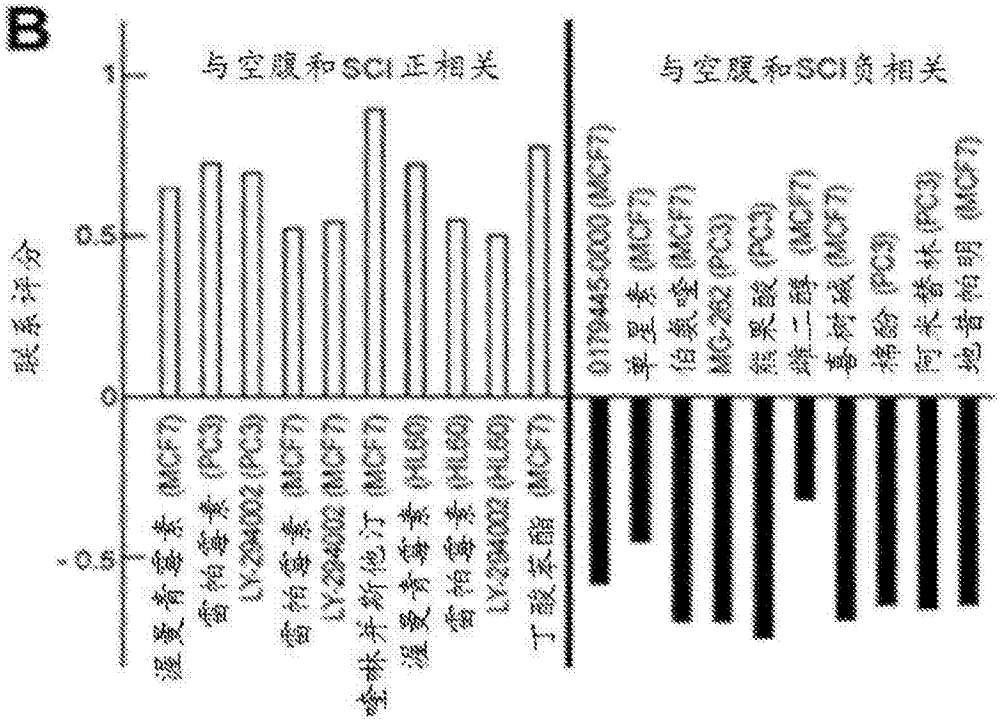

F
P = 0.38
下后肢肌肉重量 (mg)
空腹 * 媒介物
空腹 * 二甲双胍
G
P < 0.02
下后肢肌肉重量 (mg)
空腹 * 媒介物
空腹 * 熊果酸
H
Atrogin-1
P < 0.05
MuRF1
P < 0.01
空腹 mRNA 水平 (熊果酸/媒介物对照)

图6

A

空腹和 SCI 对人类骨骼肌的保守影响	
诱导的 mRNA	遏抑的 mRNA
CAV3	CAMK
CTDSP2	GUCY1B3
CUGBP2	HSPB7
IGF1R	MRPS15
IRS2	PDE7B
KLF11	PFDN5
MLL	PGC-1α
NOX4	SLC16A1
NPC2	TSPAN13
NUPR1	TTLL1
OR1D4	VEGFA
RHOBTB1	VLDLR
SUPT6H	ZNF280B
TSPAN8	ZNF32
ZNF652	

B



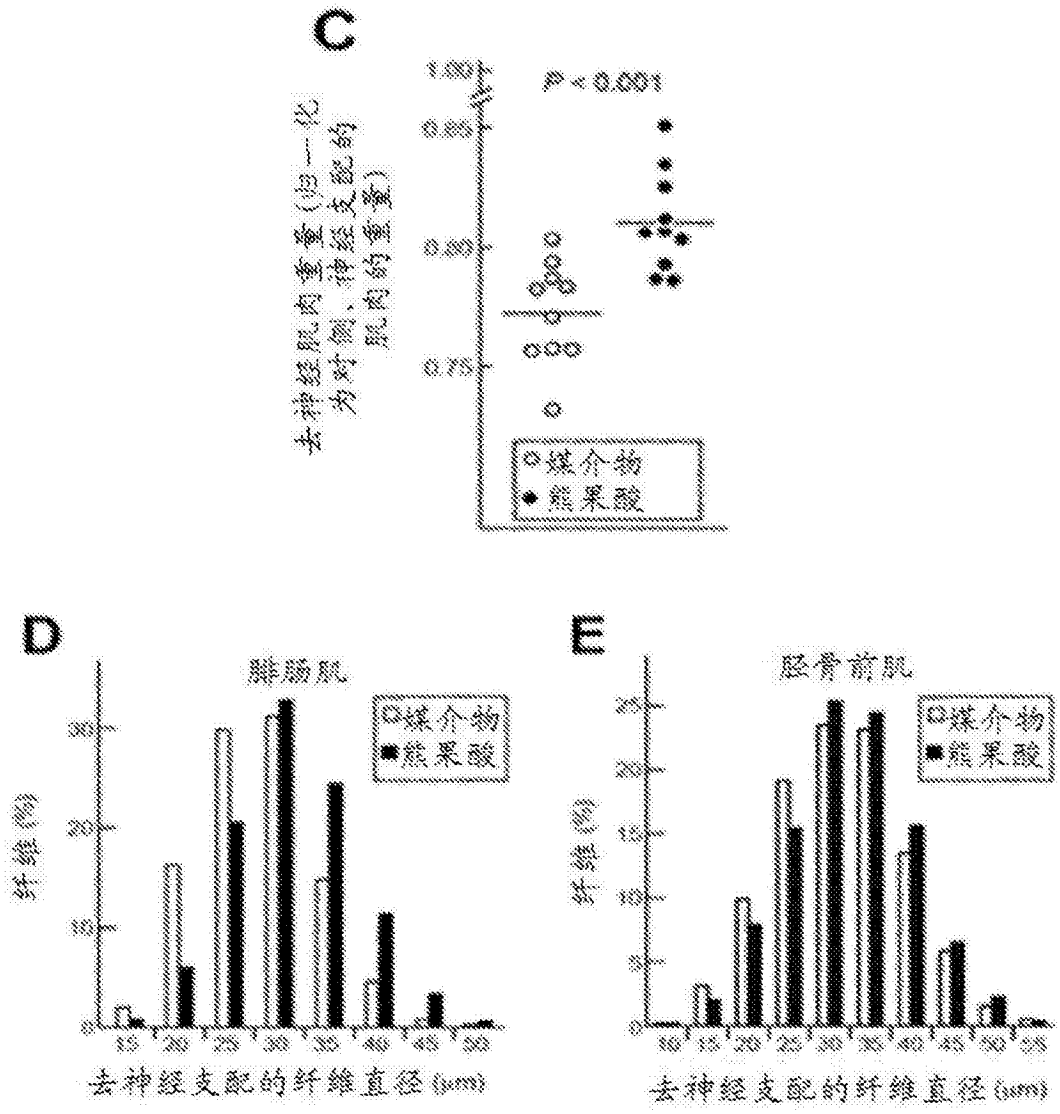
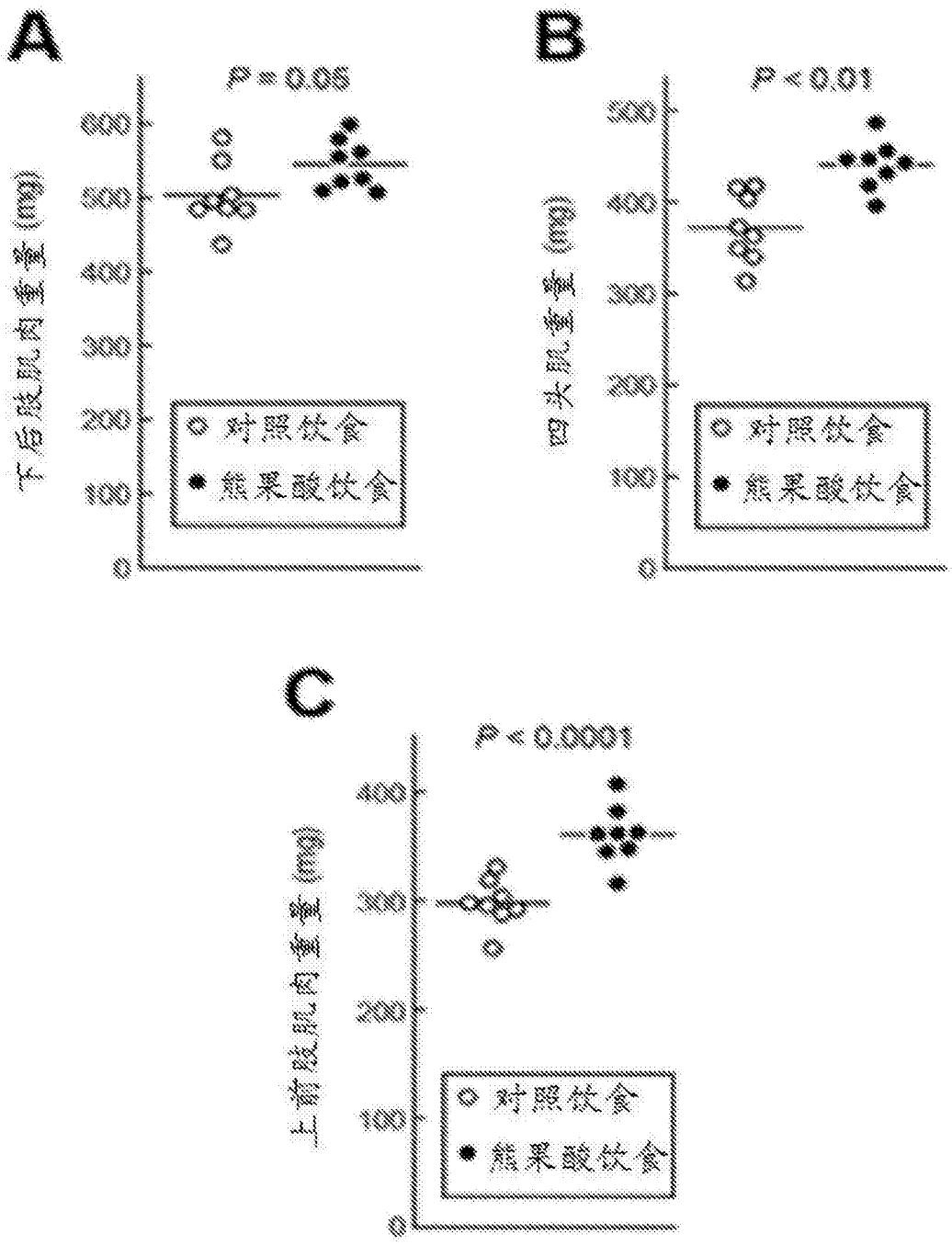

C
P < 0.001
媒介物
熊果酸
D
腓肠肌
媒介物
熊果酸
纤维(%)
去神经支配的纤维直径(μm)
E
胫骨前肌
媒介物
熊果酸
纤维(%)
去神经支配的纤维直径(μm)

图7


A
P = 0.05
下后肢肌肉重量 (mg)
600
500
400
300
200
100
0
对照饮食
熊果酸饮食
B
P < 0.01
白肉重量 (mg)
500
400
300
200
100
0
对照饮食
熊果酸饮食
C
P < 0.0001
上前肢肌肉重量 (mg)
400
300
200
100
0
对照饮食
熊果酸饮食

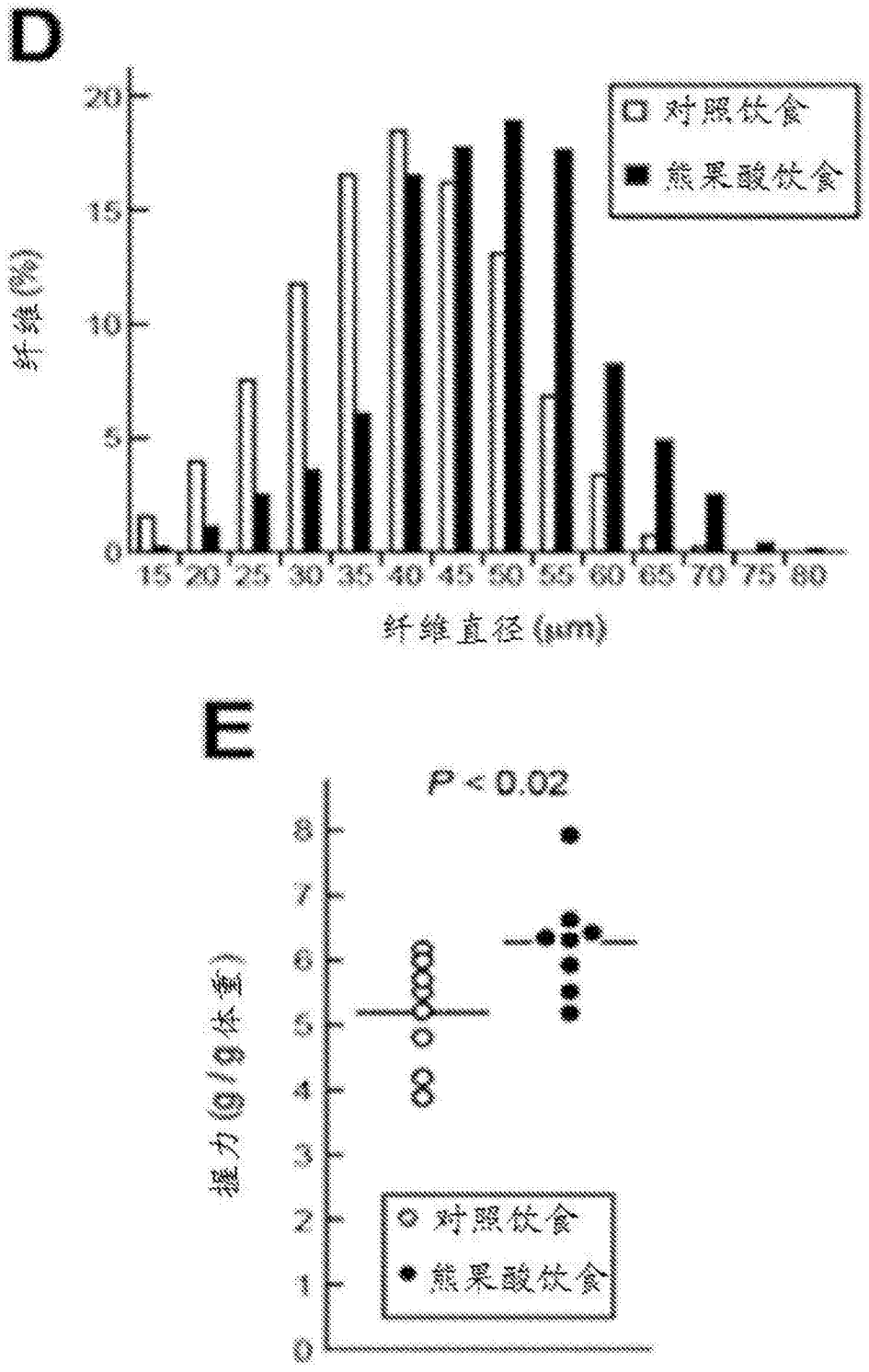

D
纤维(%)
0
5
10
15
20
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
纤维直径(μm)
对照饮食
熊果酸饮食
E
P < 0.02
拉力(g/g体重)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
对照饮食
熊果酸饮食

图8

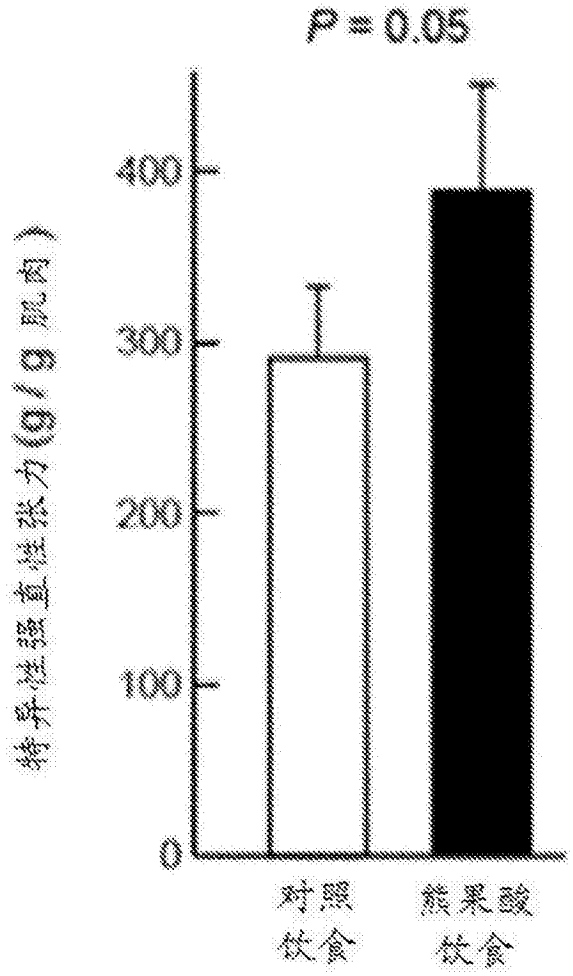
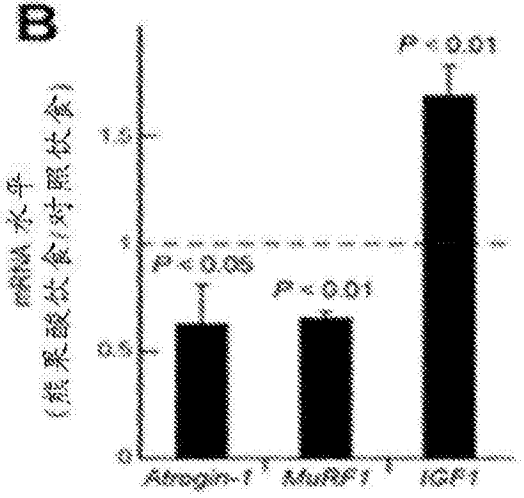


图9

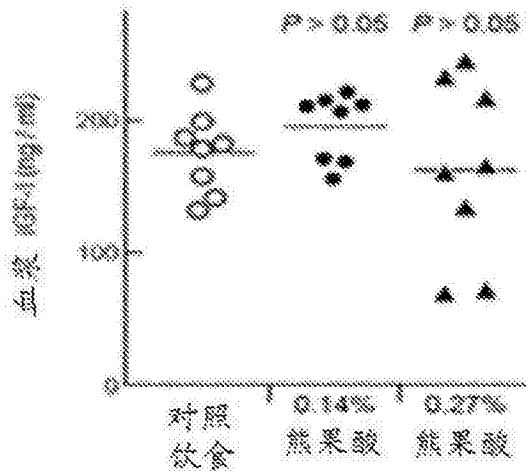
A

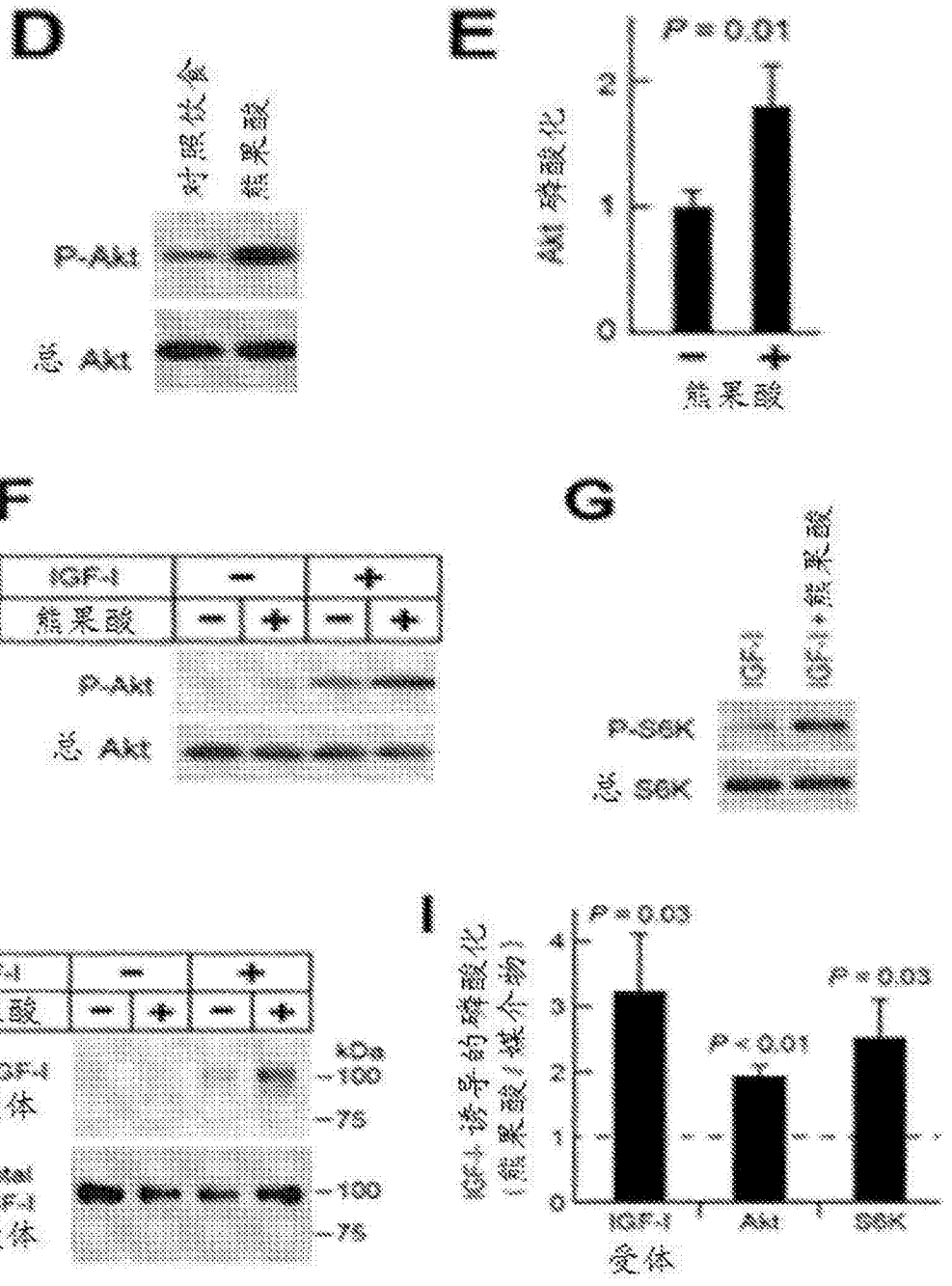
	序列	mRNA	Log_2信号（熊果酸-对照）
减少的	1	Atrogin-1	-0.35
	2	DDIT4L	-0.32
	3	ADPRHL1	-0.26
	4	NNT	-0.23
	5	SPATS	-0.22
	6	CACNA1S	-0.22
增多的	1	SMOX	0.81
	2	LYZ2	0.71
	3	C3	0.70
	4	TYROBP	0.63
	5	LUM	0.61
	6	IGF1	0.56

B



C




D
对照饮食
熊果酸
P-Akt
总 Akt
E
P = 0.01
Akt 磷酸化
2
1
0
−
+
熊果酸
F
IGF-1
熊果酸
−
+
P-Akt
总 Akt
G
IGF-1
IGF-1+熊果酸
P-S6K
总 S6K
H
IGF-1
熊果酸
kDa
P-IGF-1 受体
~100
~75
Total IGF-1 受体
~100
~75
I
IGF-1 诱导的磷酸化 (熊果酸/媒介物)
P = 0.03
P = 0.01
P = 0.03
4
3
2
1
0
IGF-1
Akt
S6K
受体

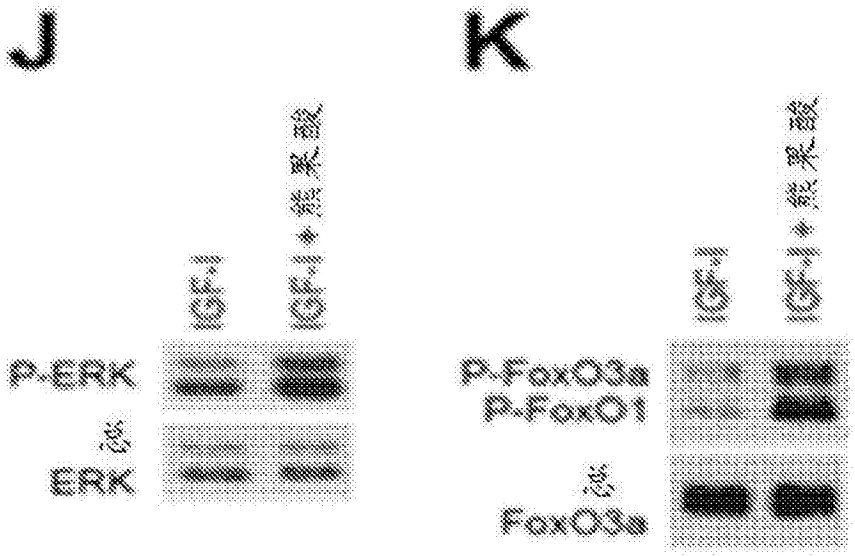
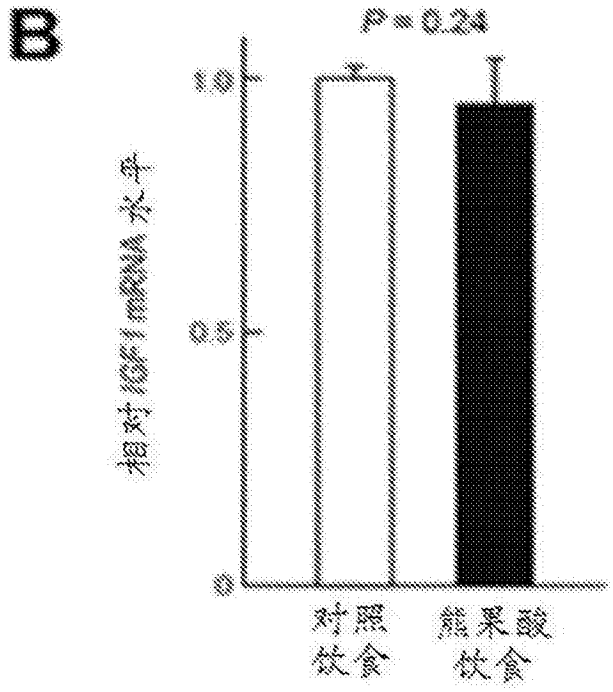
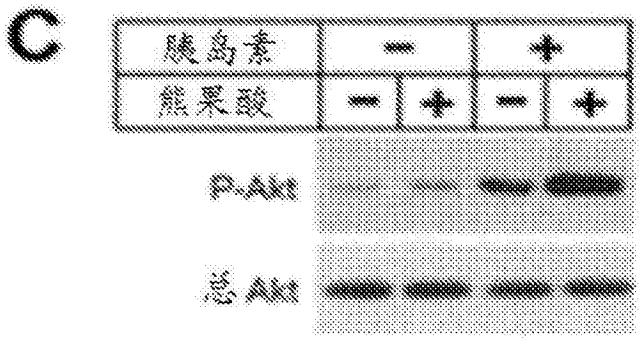

J
IGF-1
IGF-1 + 熊果酸
P-ERK
总
ERK
K
IGF-1
IGF-1 + 熊果酸
P-FoxO3a
P-FoxO1
总
FoxO3a

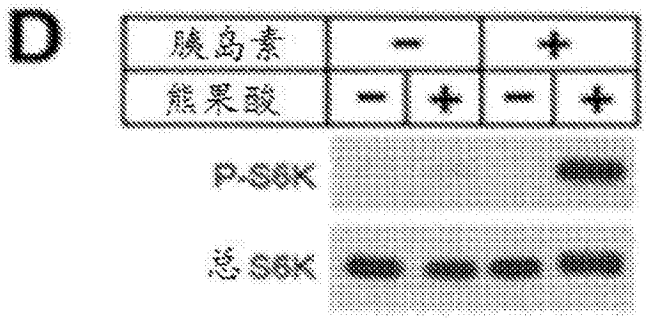
图10

A

探针ID	探针位置	IGF1外显子	Log2杂交信号			P
			对照	熊果酸	熊果酸-对照	
4893942	chr 10: 87322947 - 87323726	2	5.65	5.93	0.28	0.14
4714856	chr 10: 87324043 - 87324110	2	7.28	7.92	0.65	0.00
5397208	chr 10: 87327493 - 87327614	3	8.32	8.72	0.40	0.01
5261482	chr 10: 87376384 - 87376503	4	9.73	10.28	0.54	0.01
5254483	chr 10: 87378043 - 87378085	5	5.73	6.73	1.00	0.02
5298449	chr 10: 87378106 - 87378172	5	5.77	6.17	0.40	0.20
5075924	chr 10: 87378301 - 87378413	5	7.61	8.53	0.93	0.04
5467780	chr 10: 87393446 - 87393470	6	9.65	9.90	0.25	0.16


B
P = 0.24
1.0
0.5
0
相对IGF1mRNA水平
对照饮食
熊果酸饮食


C
胰岛素
熊果酸
P-Akt
总 Akt


D
胰岛素
熊果酸
P-S6K
总 S6K

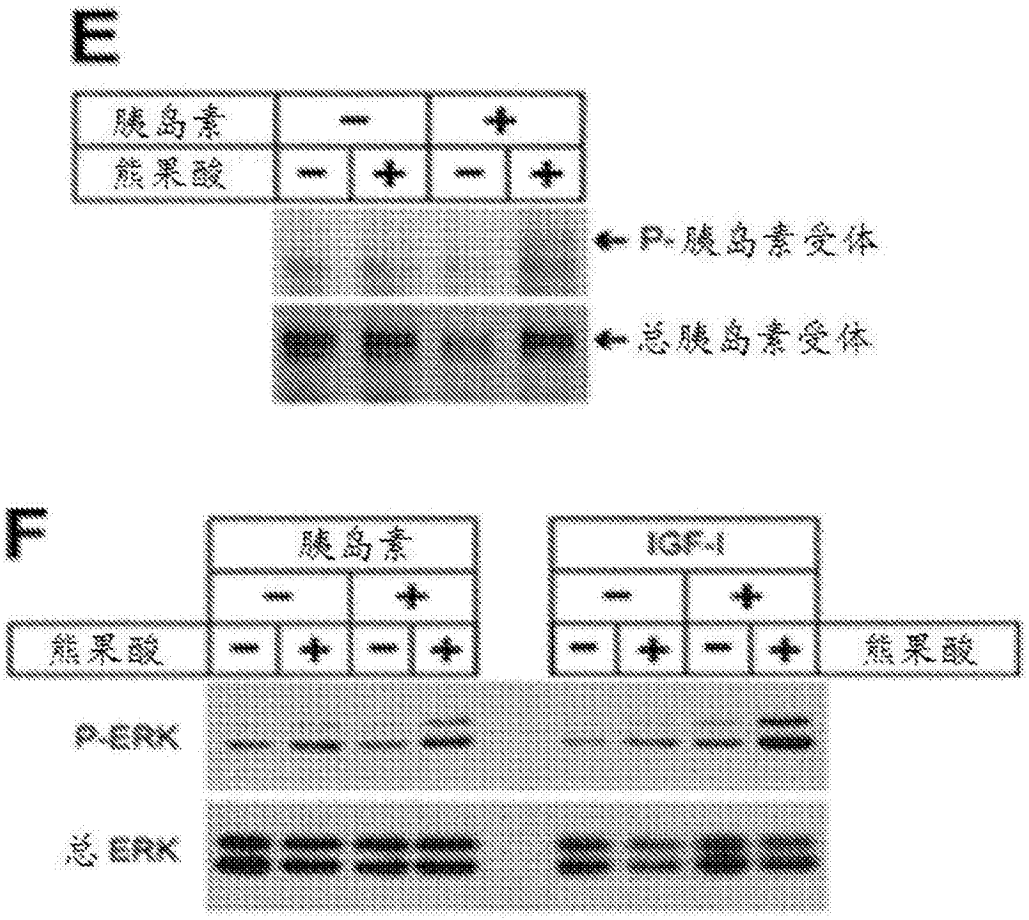
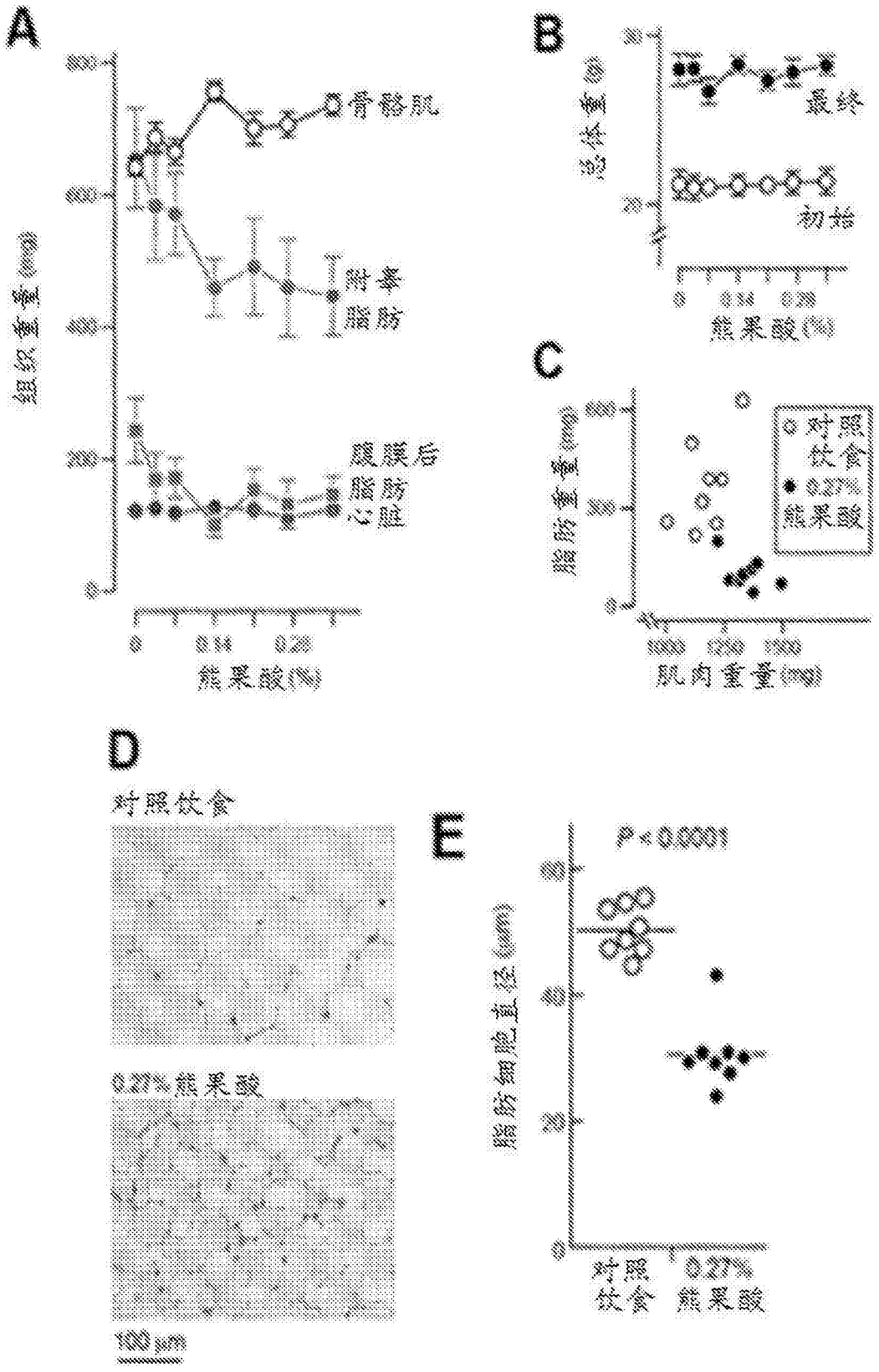
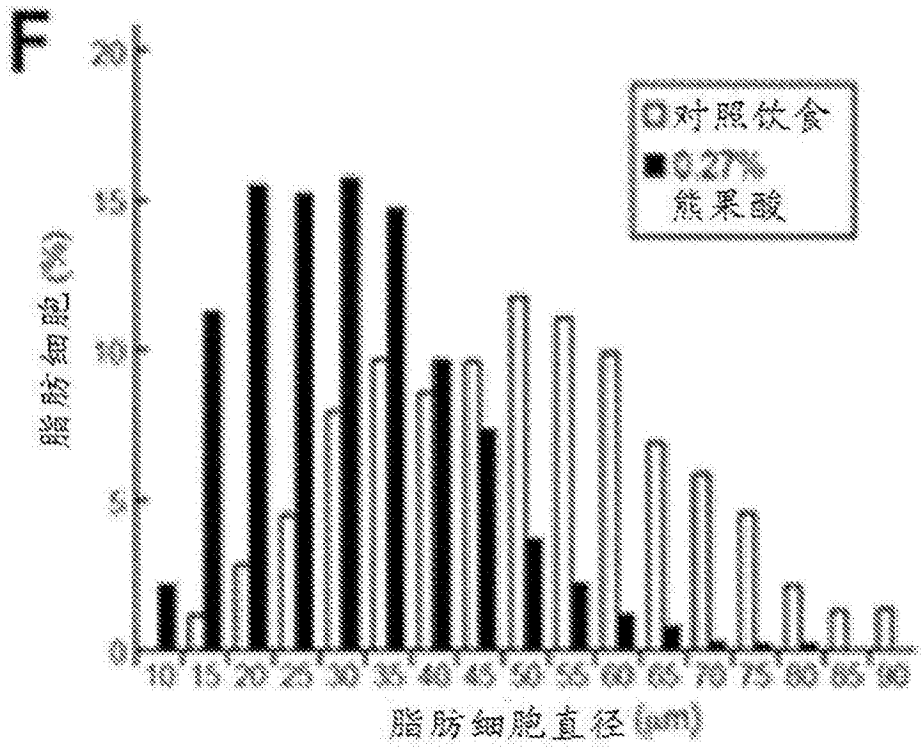
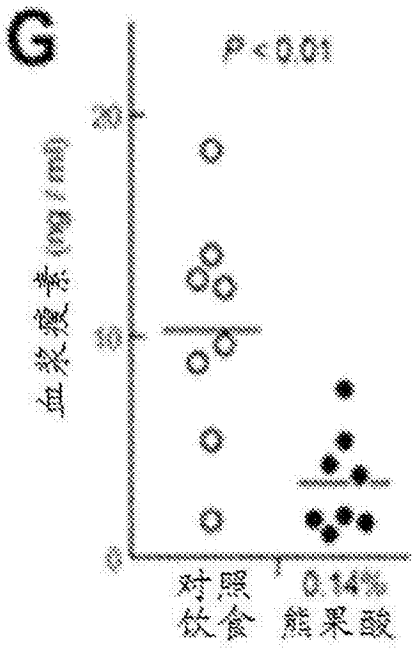


图11


A
骨骼肌
附睾脂肪
腹膜后脂肪心脏
组织重量(mg)
熊果酸(%)
B
最终
初始
熊果酸(%)
C
对照饮食
0.27%熊果酸
脂肪重量(mg)
肌肉重量(mg)
D
对照饮食
0.27%熊果酸
100 μm
E
P < 0.0001
脂肪细胞直径(μm)
对照饮食
0.27%熊果酸


F
○对照饮食
●0.27%
熊果酸
脂肪细胞(%)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
脂肪细胞直径(μm)


G
P<0.01
血浆瘦素(ng/ml)
0
10
20
对照
饮食
0.14%
熊果酸

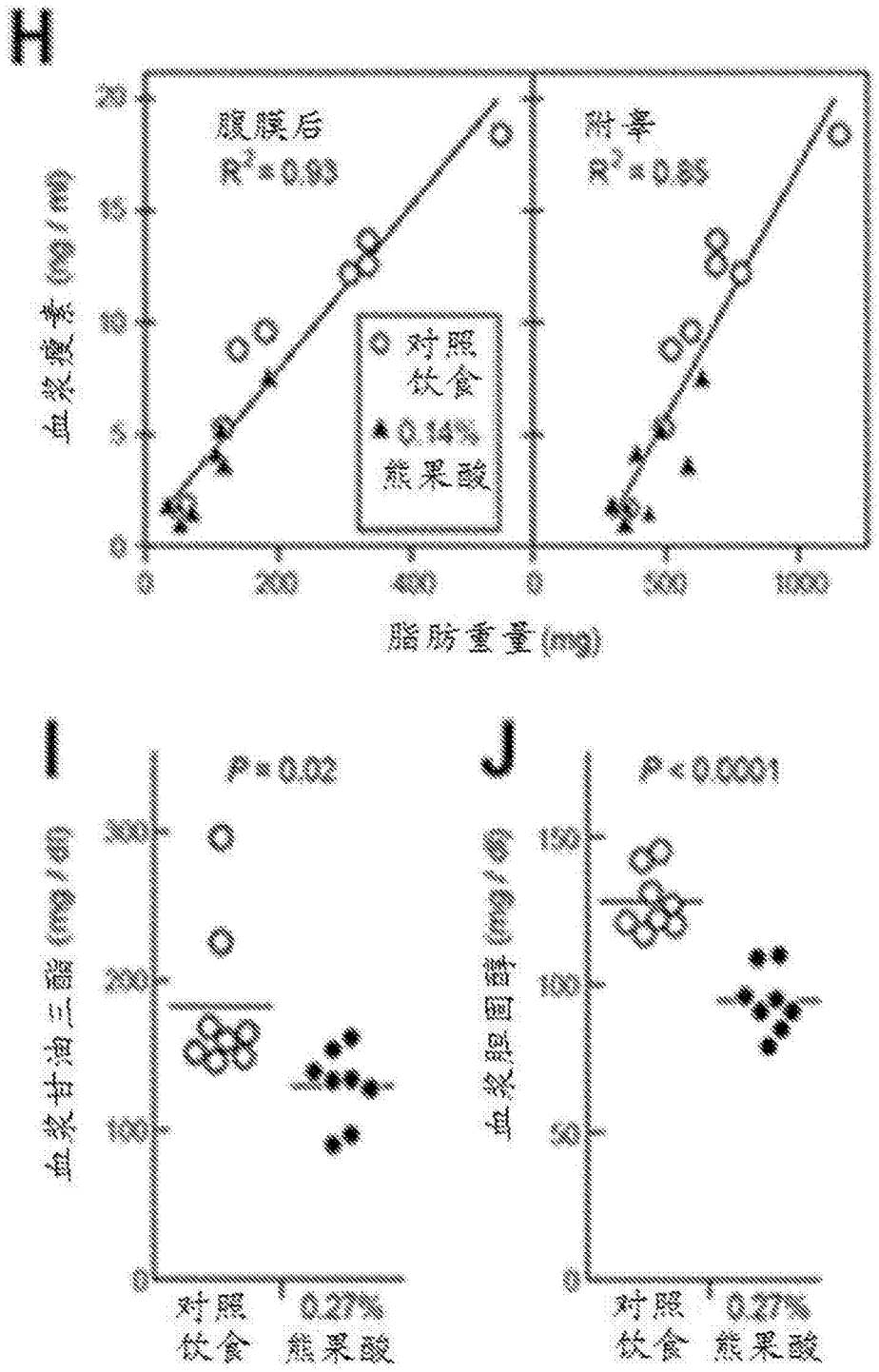

H
腹膜后
R^2=0.80
附睾
R^2=0.85
对照饮食
0.14%熊果酸
血浆瘦素(ng/ml)
脂肪重量(mg)
I
P=0.02
血浆甘油三酯(mg/dl)
对照饮食
0.27%熊果酸
J
P<0.0001
血浆胆固醇(mg/dl)
对照饮食
0.27%熊果酸

图12

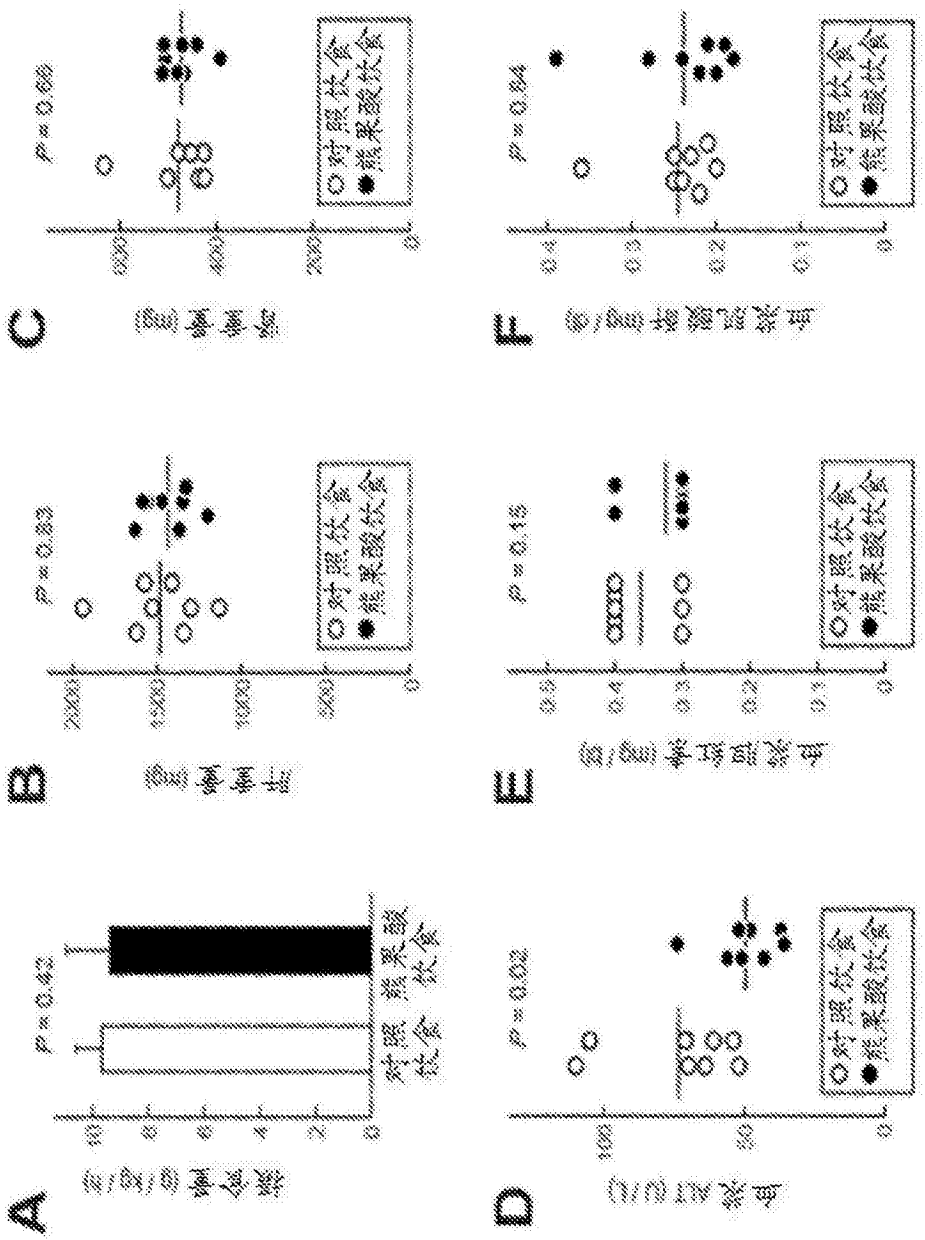
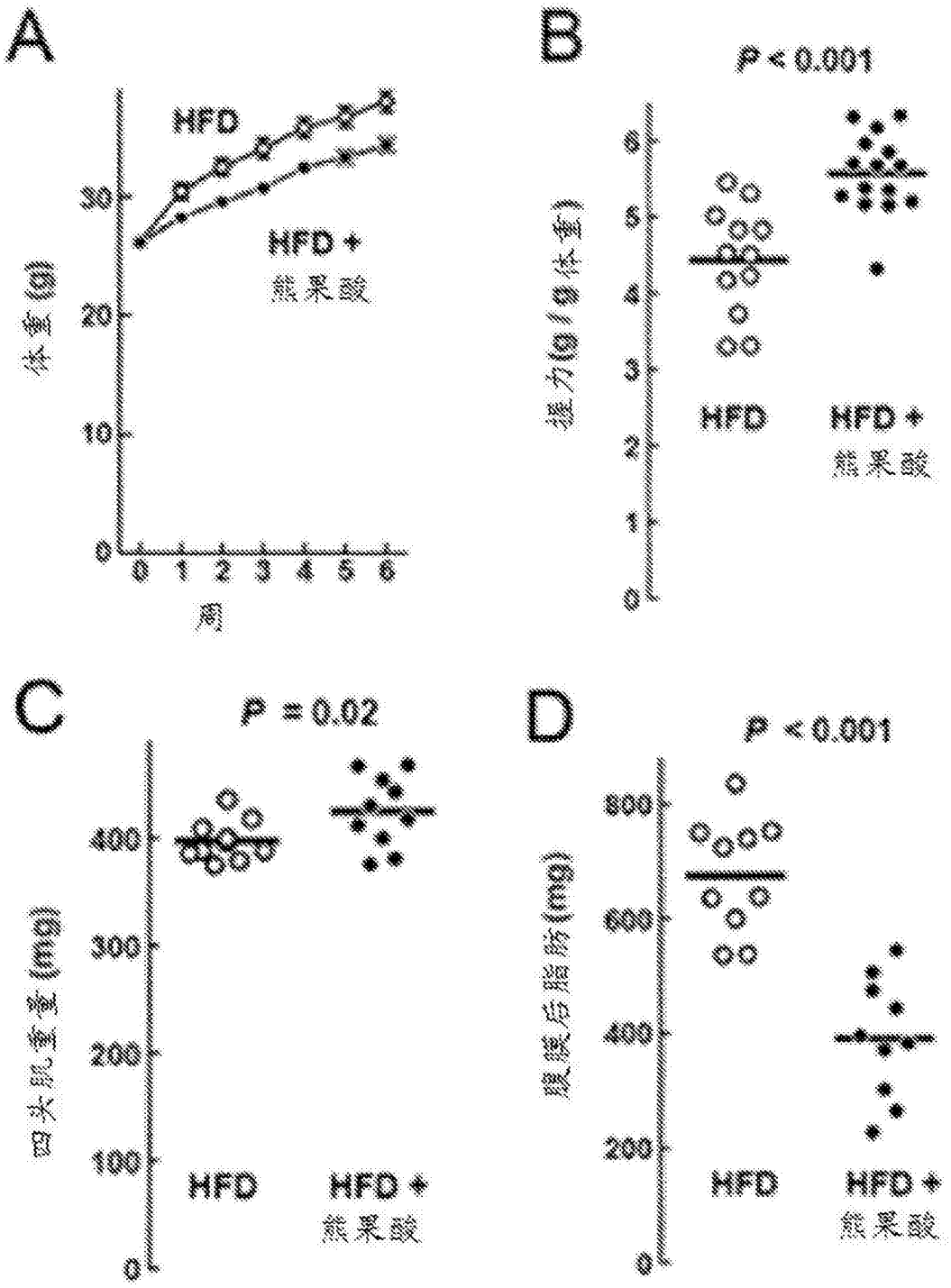
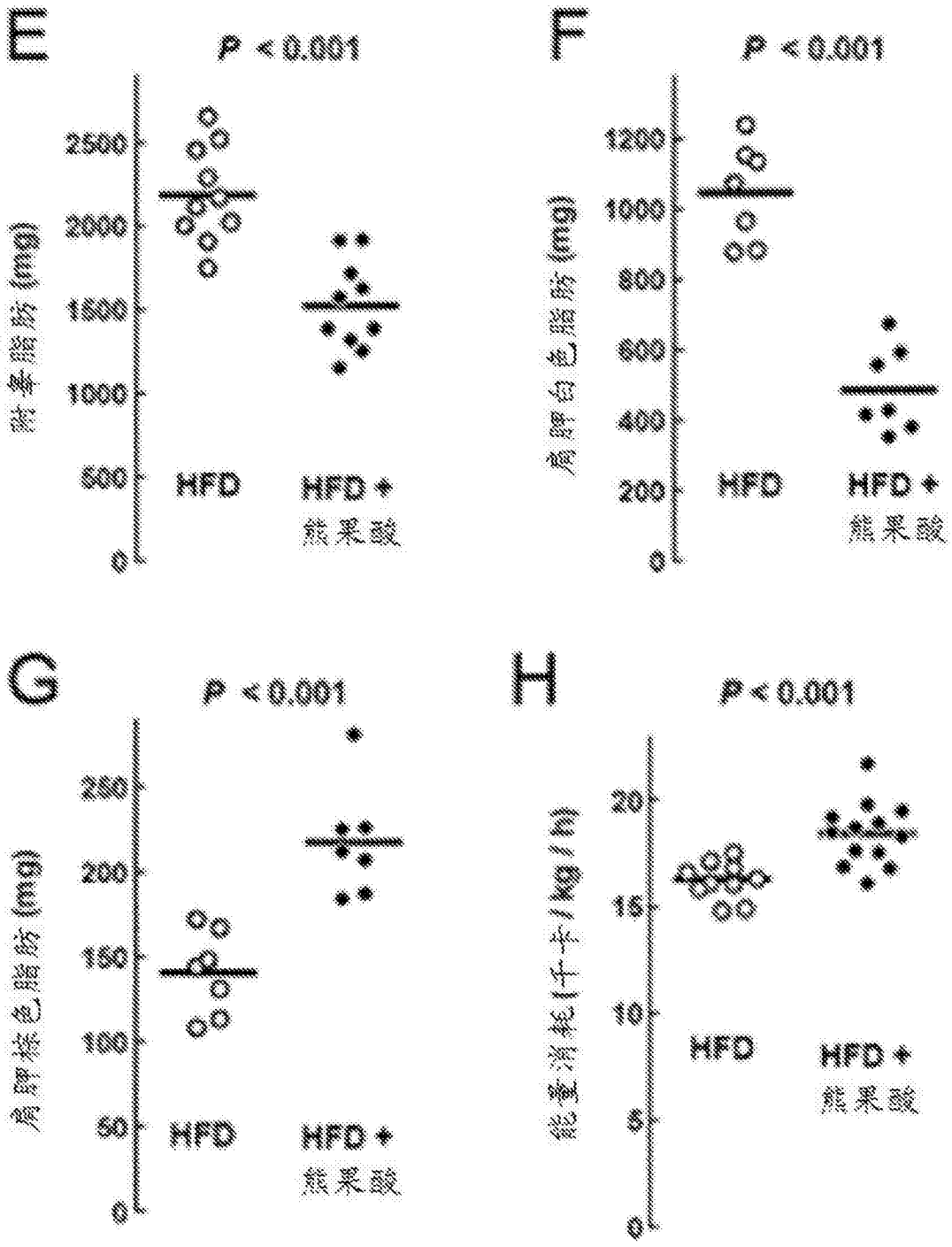

A
摄食量 (g/kg/h)
P = 0.43
对照饮食
熊果酸饮食
B
肝重量 (mg)
P = 0.83
C
肾重量 (mg)
P = 0.69
D
血浆 ALT (U/L)
P = 0.03
E
血浆胆红素 (mg/dl)
P = 0.15
F
血浆肌酐 (mg/dl)
P = 0.84
○对照饮食
●熊果酸饮食

图13


A
HFD
HFD +
熊果酸
体重(g)
周
B
P < 0.001
握力(g/g体重)
HFD
HFD +
熊果酸
C
P = 0.02
四头肌重量(mg)
HFD
HFD +
熊果酸
D
P < 0.001
腹膜后脂肪(mg)
HFD
HFD +
熊果酸


E
P < 0.001
皮拿脂肪 (mg)
2500
2000
1500
1000
500
0
HFD
HFD +
熊果酸
F
P < 0.001
角膜白色脂肪 (mg)
1200
1000
800
600
400
200
0
HFD
HFD +
熊果酸
G
P < 0.001
角膜棕色脂肪 (mg)
250
200
150
100
50
0
HFD
HFD +
熊果酸
H
P < 0.001
能量消耗 (千卡 / kg / h)
20
15
10
5
0
HFD
HFD +
熊果酸

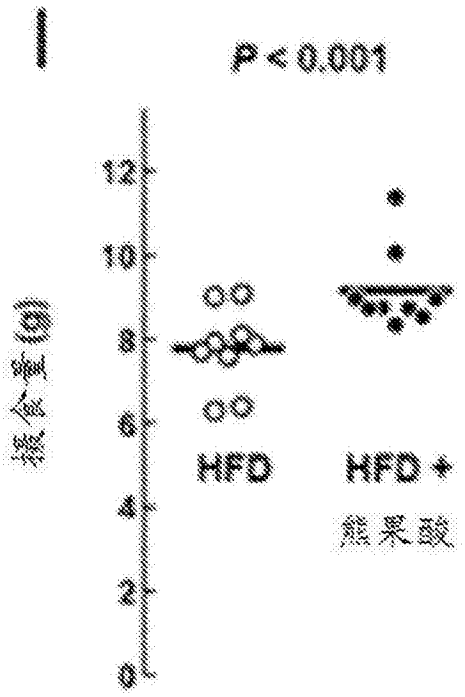
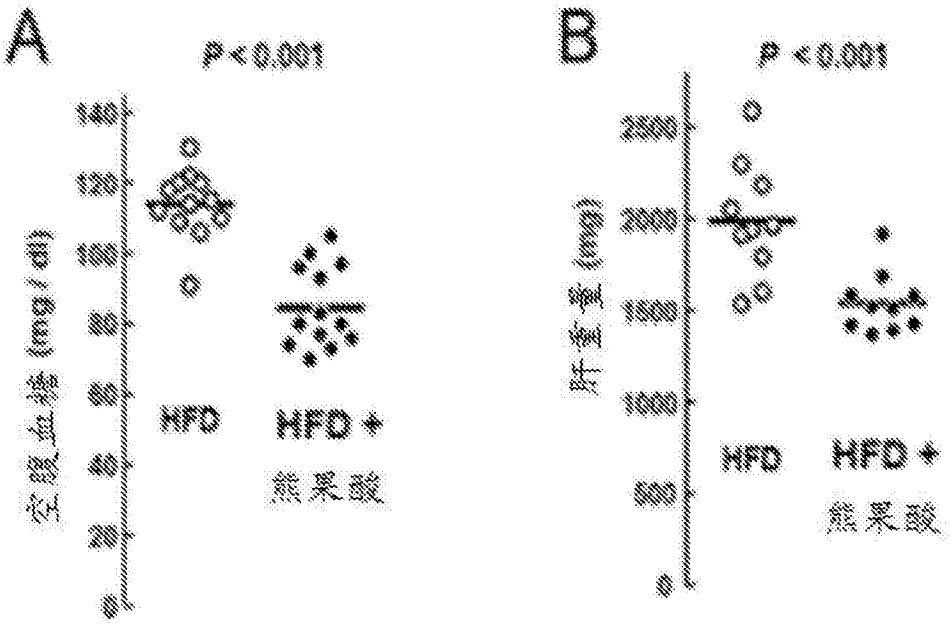
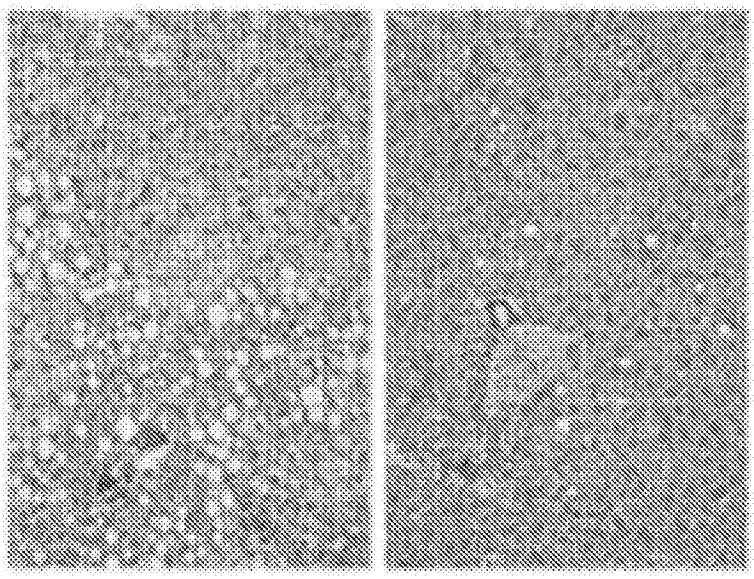

I
P < 0.001
摄食量(g)
12
10
8
6
4
2
0
HFD
HFD +
熊果酸

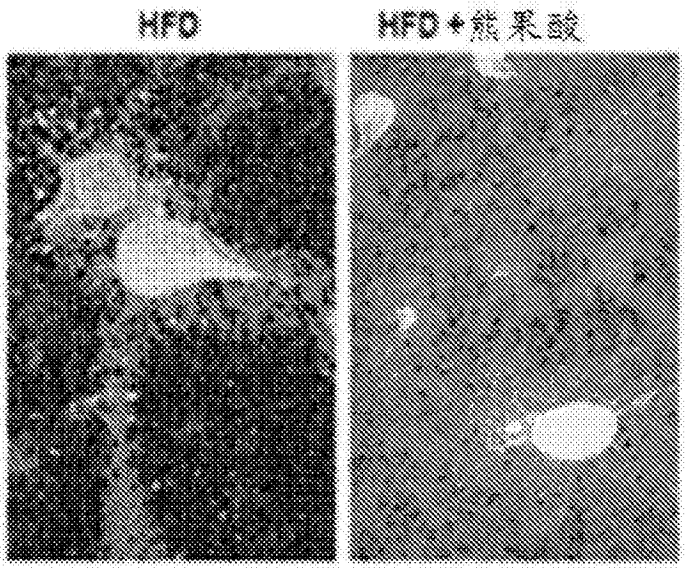
图14


A
P < 0.001
空腹血糖(mg / dl)
HFD
HFD +
熊果酸
B
P < 0.001
肝重量(mg)
2500
2000
1500
1000
500
0
HFD
HFD +
熊果酸

C



D



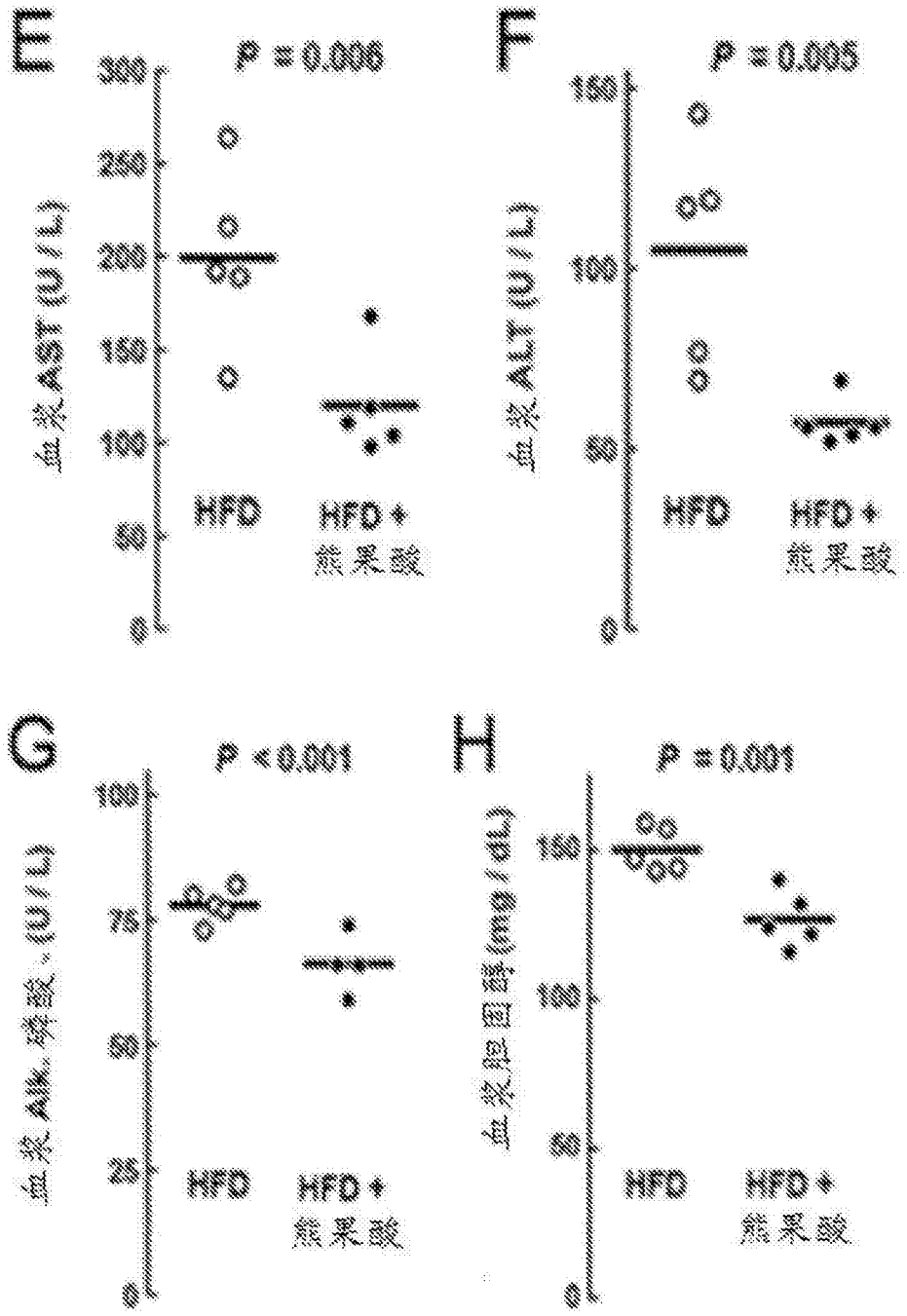
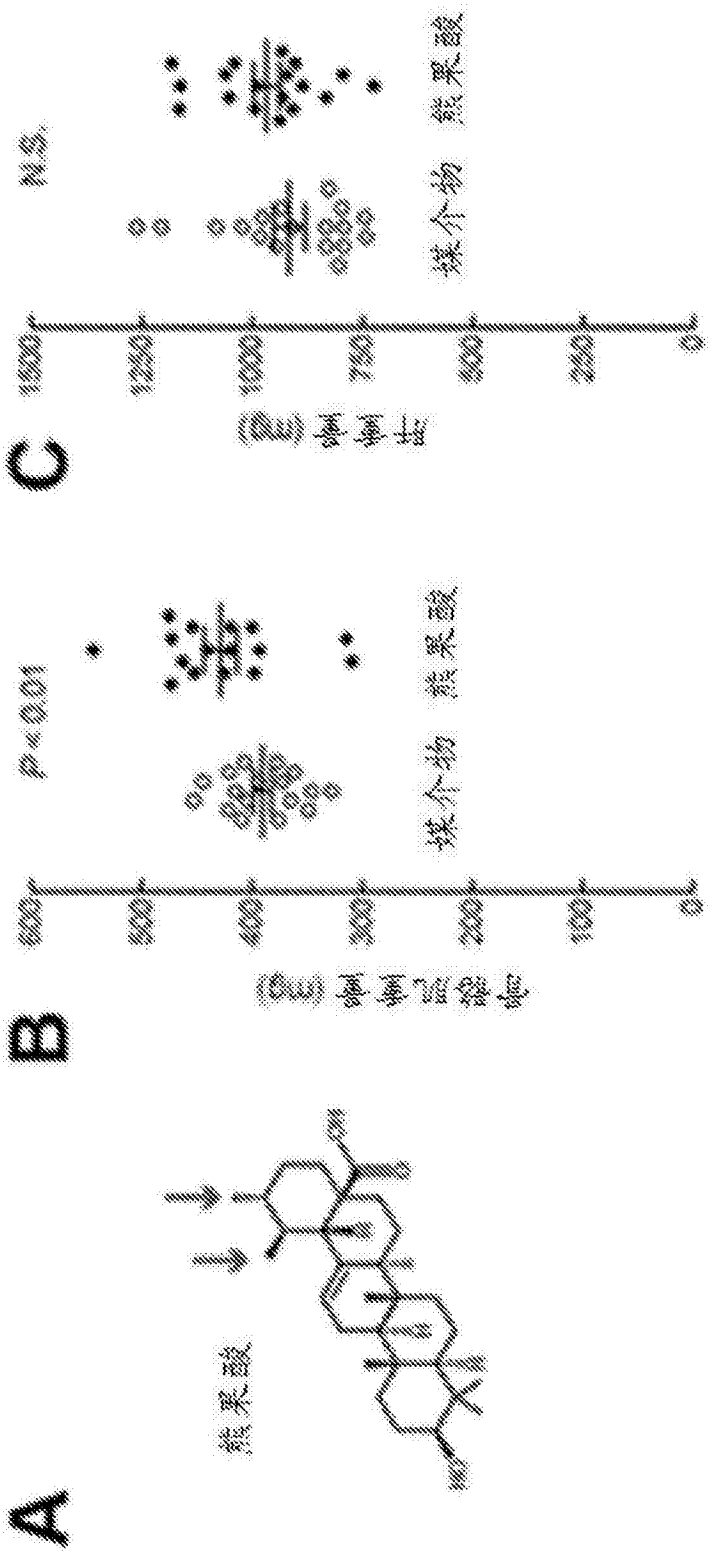
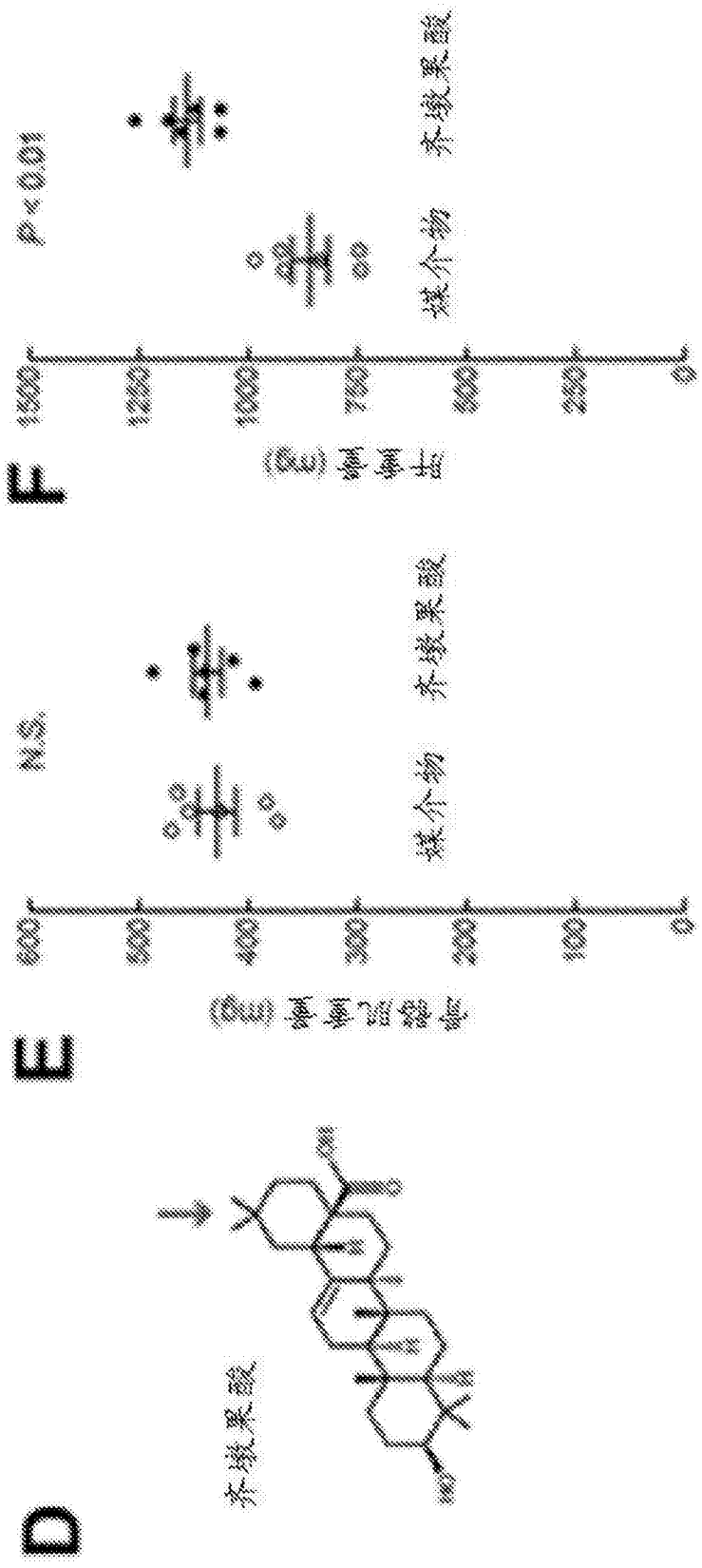

E
P = 0.006
血浆 AST (U / L)
300
250
200
150
100
50
0
HFD
HFD + 熊果酸
F
P = 0.005
血浆 ALT (U / L)
150
100
50
0
HFD
HFD + 熊果酸
G
P < 0.001
血浆 AIM、碎裂、(U / L)
100
75
50
25
0
HFD
HFD + 熊果酸
H
P = 0.001
血浆胆固醇 (mg / dL)
150
100
50
0
HFD
HFD + 熊果酸

图15


A
熊果酸
B
P < 0.01
600
500
400
300
200
100
0
骨骼肌重量(mg)
媒介物
熊果酸
C
N.S.
1500
1250
1000
750
500
250
0
肝重量(mg)
媒介物
熊果酸


D
齐墩果酸
E
N.S.
骨骼肌重量 (mg)
600
500
400
300
200
100
0
媒介物
齐墩果酸
F
P < 0.01
肝重量 (mg)
1500
1250
1000
750
500
250
0
媒介物
齐墩果酸

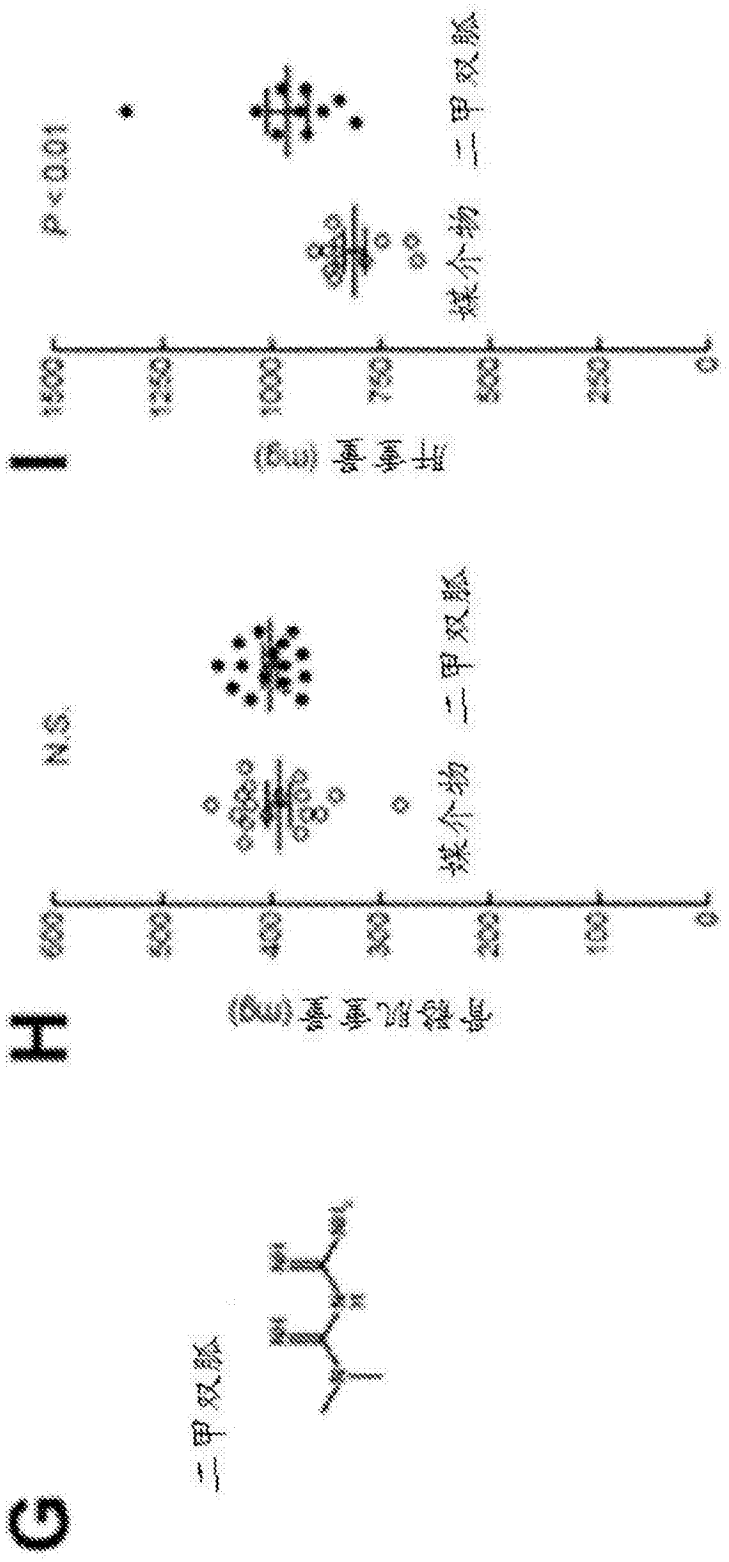

I
P<0.01
二甲双胍
媒介物
1500
1250
1000
750
500
250
0
H
N.S.
二甲双胍
媒介物
600
500
400
300
200
100
0
G
二甲双胍

图16

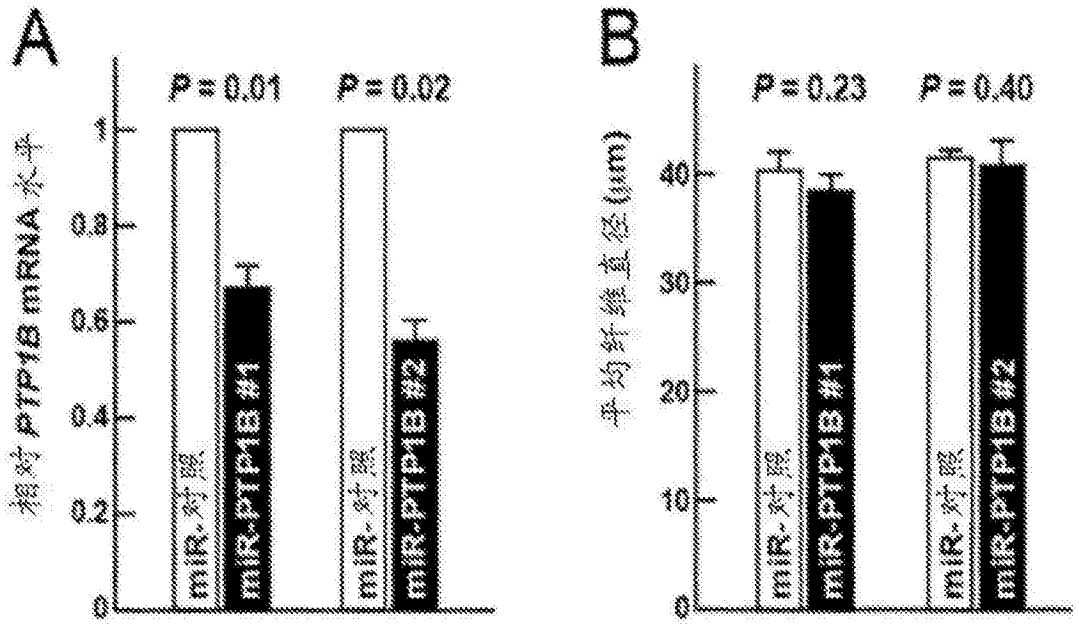

A
P = 0.01
P = 0.02
相对 PTP1B mRNA 水平
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
miR-对照
miR-PTP1B #1
miR-对照
miR-PTP1B #2
B
P = 0.23
P = 0.40
平均纤维直径(μm)
40
30
20
10
0
miR-对照
miR-PTP1B #1
miR-对照
miR-PTP1B #2

图17

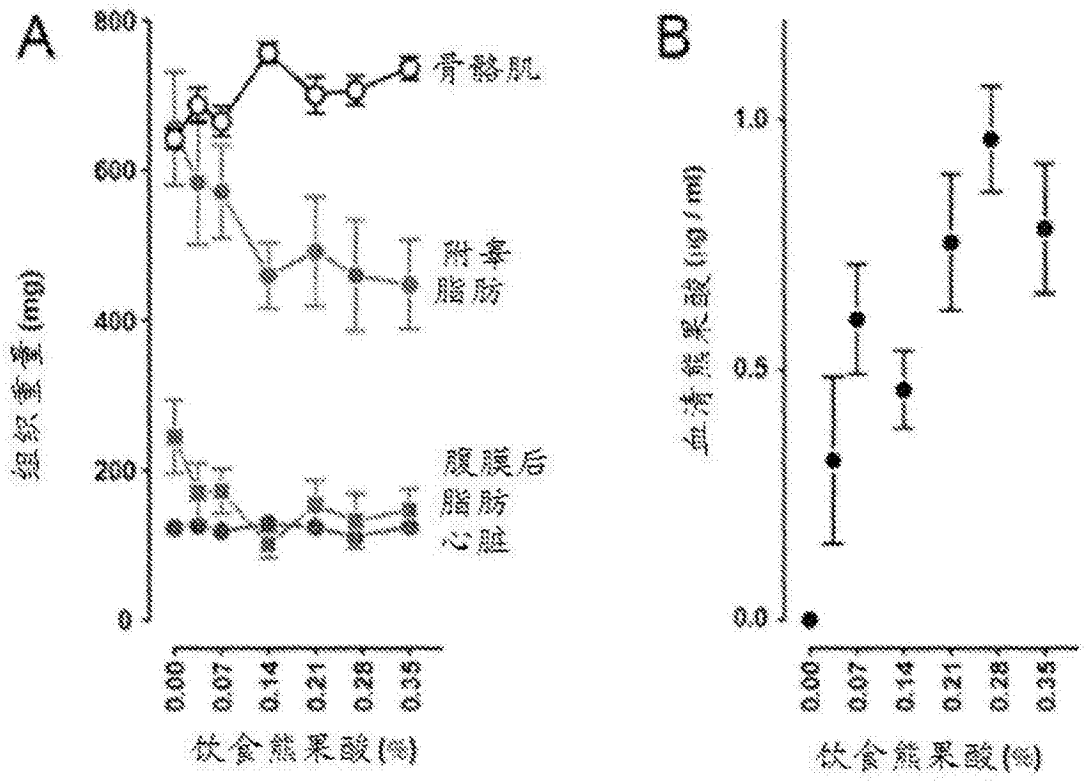

A
组织重量(mg)
800
600
400
200
0
骨骼肌
附睾脂肪
腹膜后脂肪
心脏
0.00
0.07
0.14
0.21
0.28
0.35
饮食熊果酸(%)
B
血清熊果酸(mg/ml)
1.0
0.5
0.0
0.00
0.07
0.14
0.21
0.28
0.35
饮食熊果酸(%)

图18

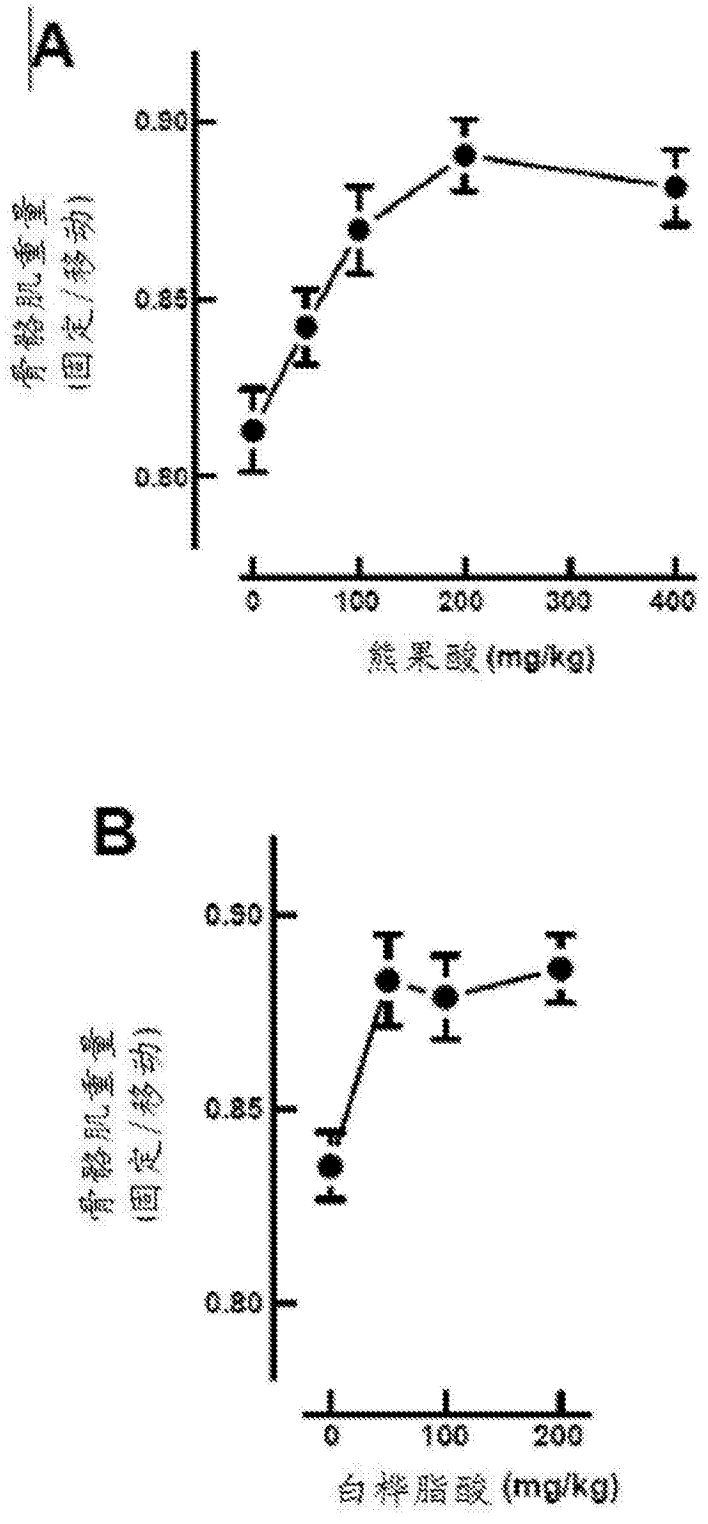

A
0.90
0.85
0.80
骨骼肌重量
(固定/移动)
0
100
200
300
400
熊果酸(mg/kg)
B
0.90
0.85
0.80
骨骼肌重量
(固定/移动)
0
100
200
白桦脂酸(mg/kg)

图19

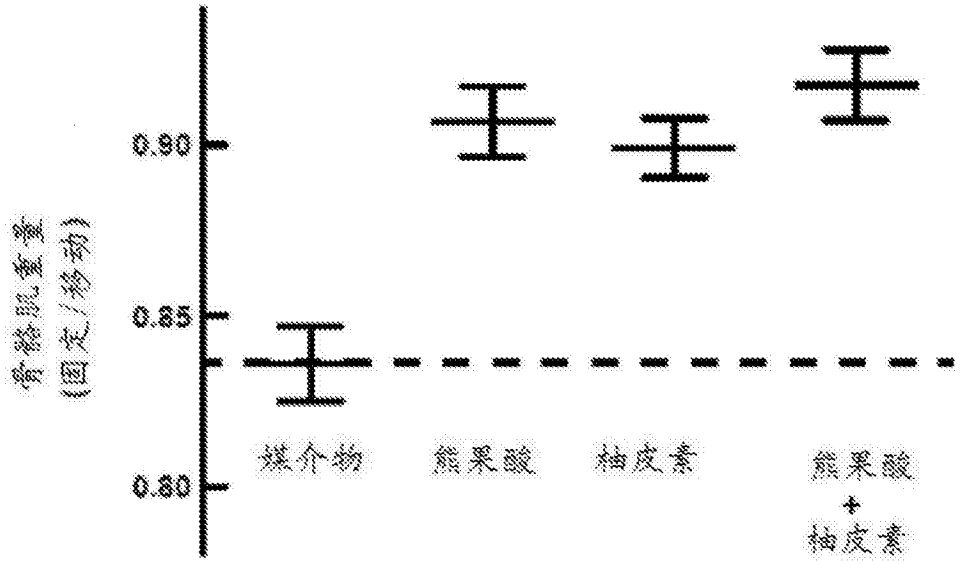
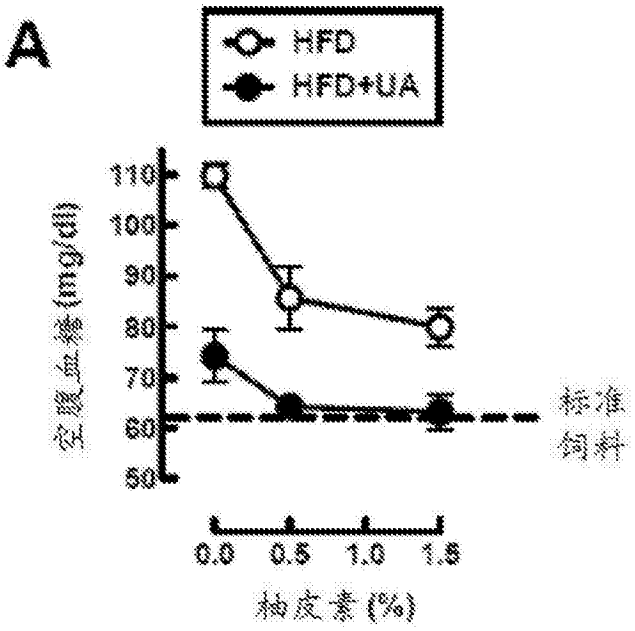
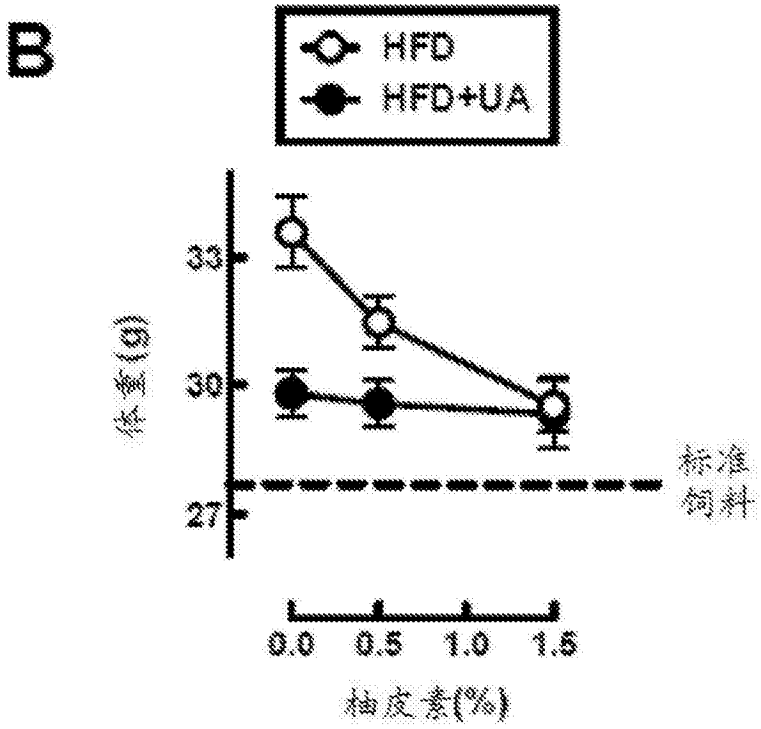
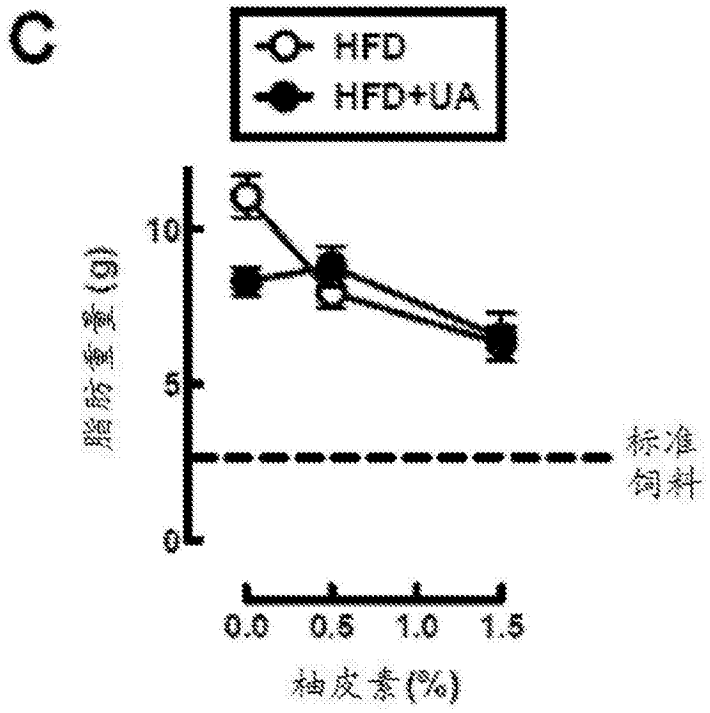
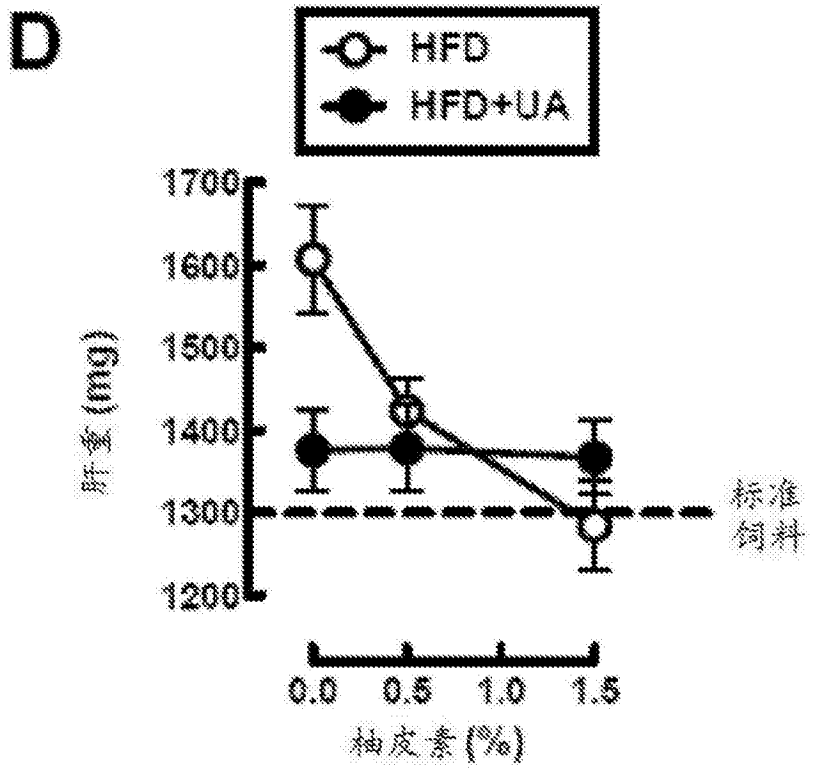

0.90
0.85
0.80
媒介物
熊果酸
柚皮素
熊果酸
+
柚皮素

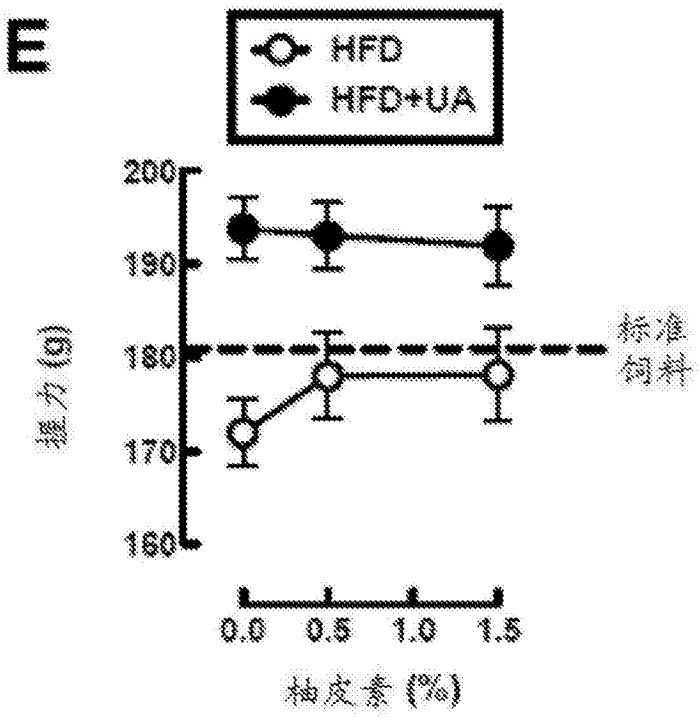
图20


A
HFD
HFD+UA
110
100
90
80
70
60
50
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)


B
HFD
HFD+UA
体重(g)
33
30
27
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)


C
HFD
HFD+UA
脂肪重量(g)
10
5
0
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)


D
HFD
HFD+UA
1700
1600
1500
1400
1300
1200
肝重(mg)
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)


E
HFD
HFD+UA
200
190
180
170
160
握力(g)
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)

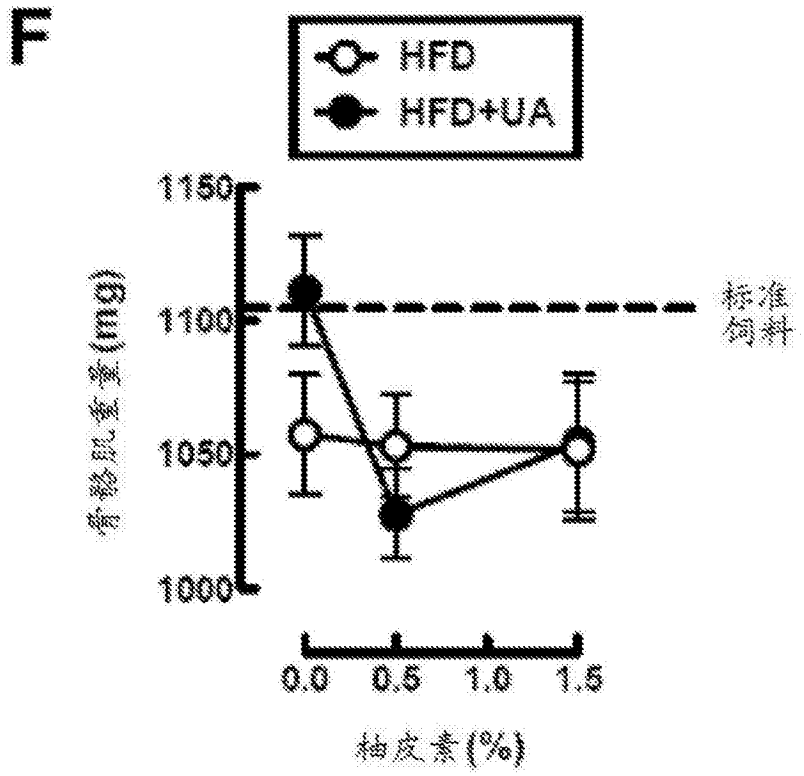

F
HFD
HFD+UA
1150
1100
1050
1000
骨骼肌重量(mg)
标准
饲料
0.0
0.5
1.0
1.5
柚皮素(%)

图21

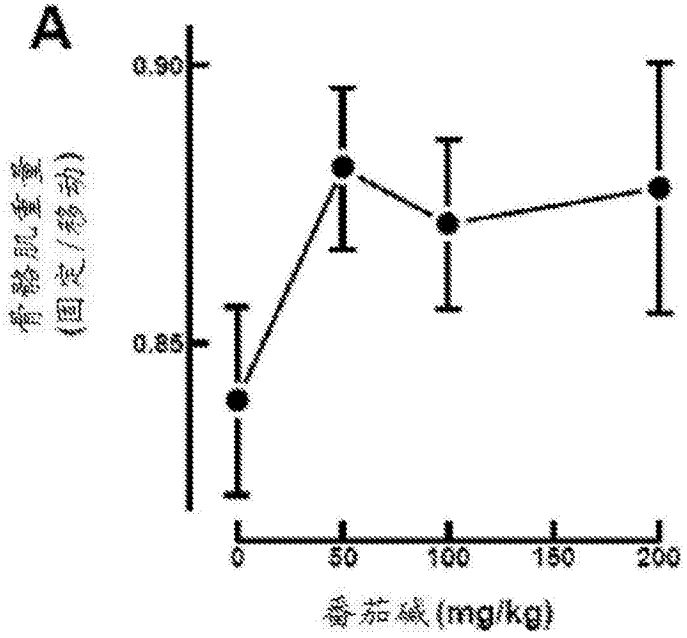

A
0.90
0.85
骨骼肌重量
(固定/移动)
0
50
100
150
200
番茄碱(mg/kg)

图22A

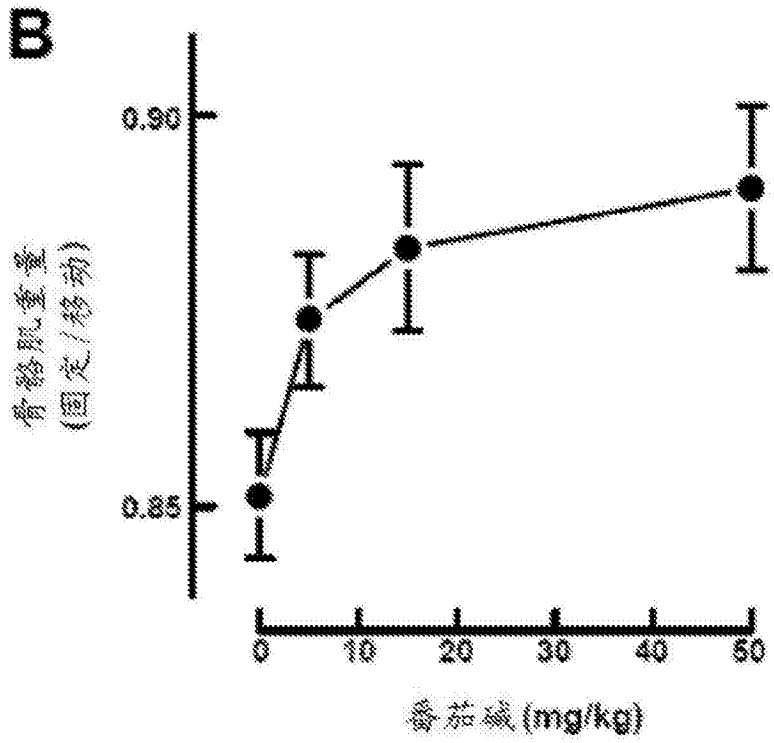

B
0.90
0.85
胫前肌重量
(固定/移动)
0
10
20
30
40
50
番茄碱(mg/kg)

图22B

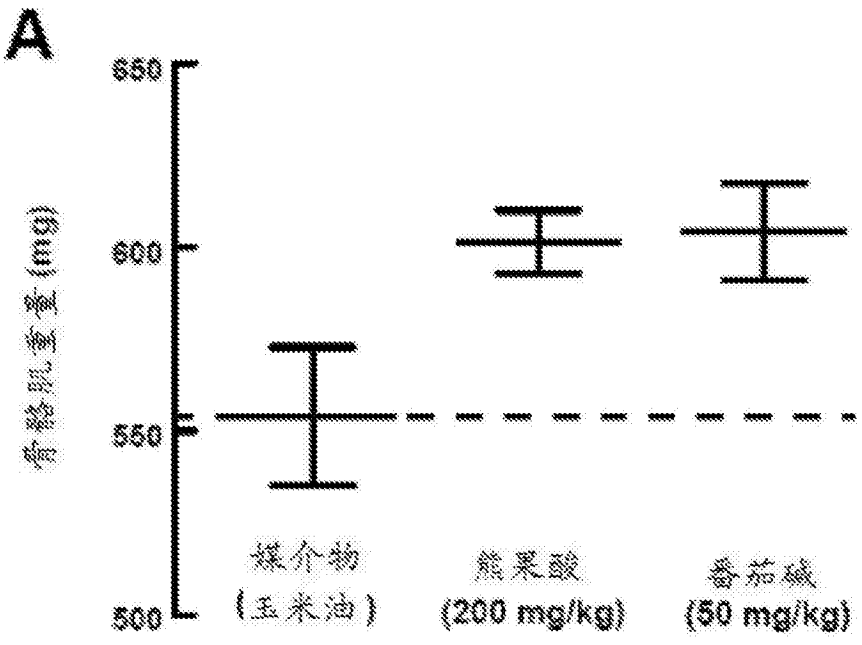

A
650
600
550
500
胫前肌重量(mg)
媒介物
(玉米油)
熊果酸
(200 mg/kg)
番茄碱
(50 mg/kg)

图23A

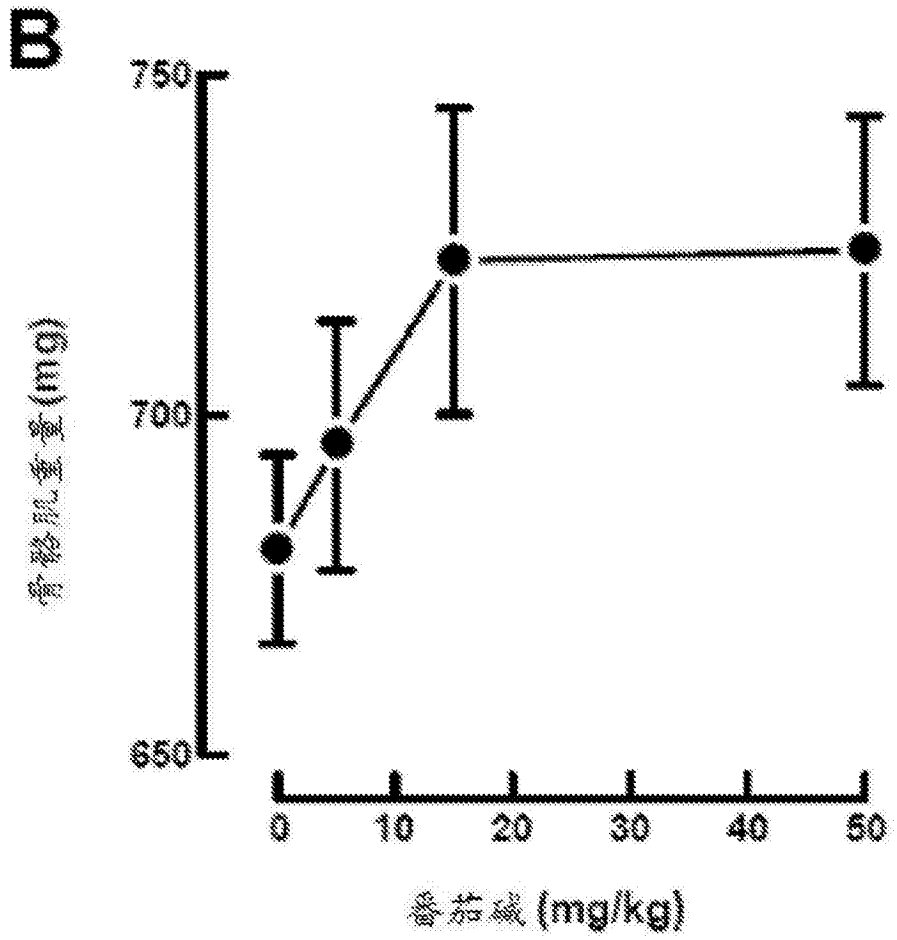


图23B

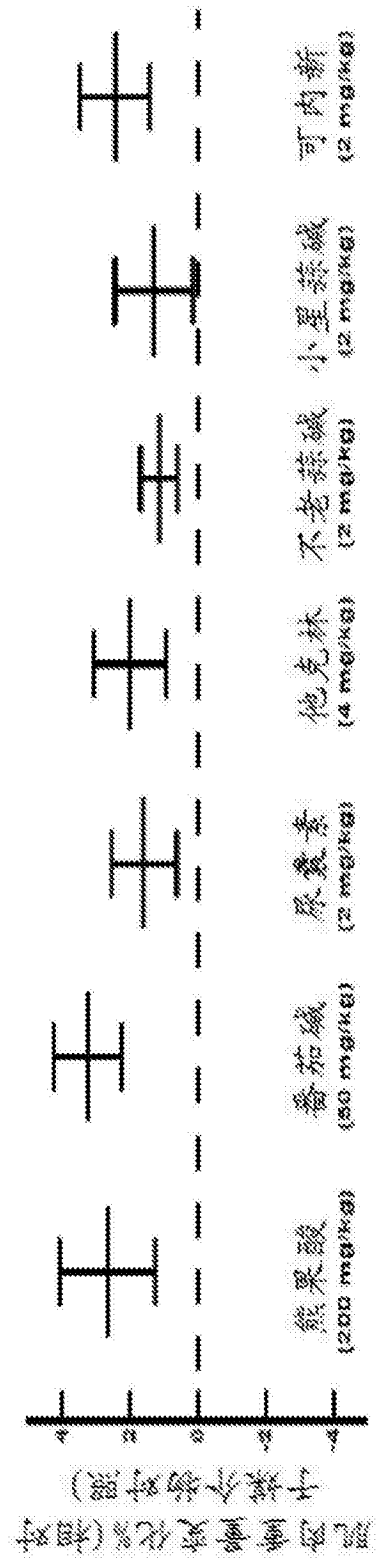

可内新
(2 mg/kg)
小星蒜碱
(2 mg/kg)
不老蒜碱
(2 mg/kg)
他克林
(4 mg/kg)
尿囊素
(2 mg/kg)
番茄碱
(50 mg/kg)
熊果酸
(200 mg/kg)
4
2
0
-2
-4

图24

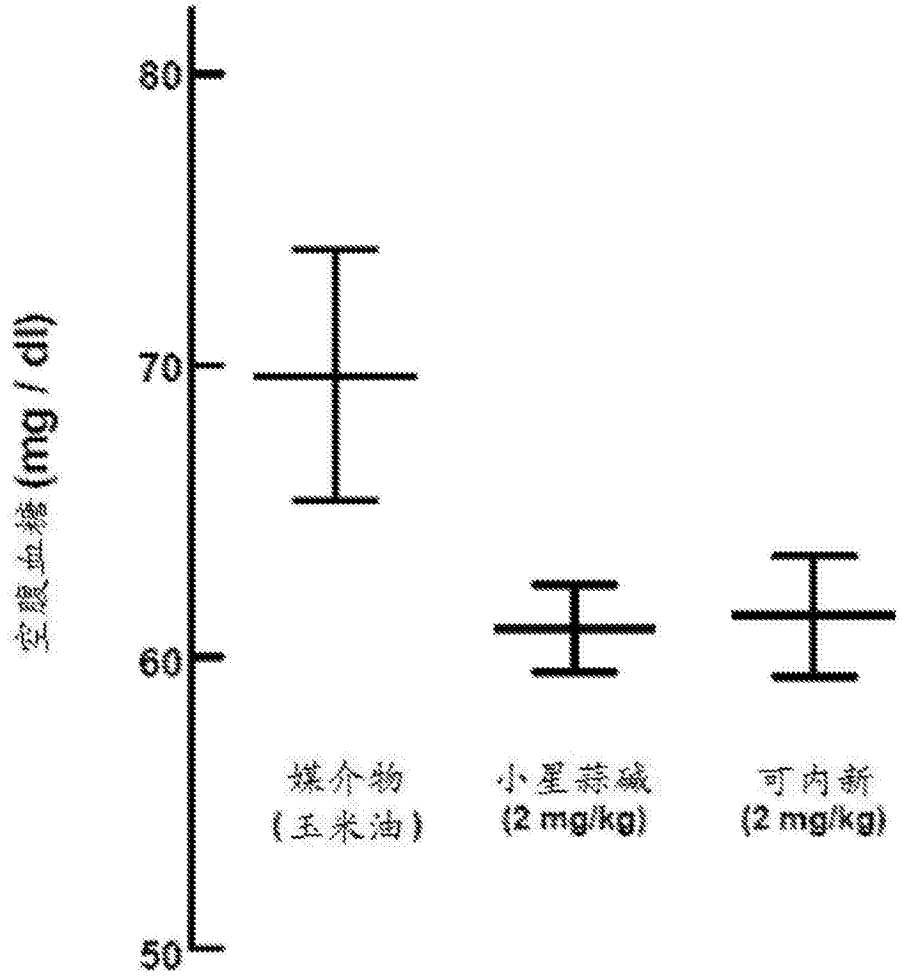


图25