



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107693797 B

(45) 授权公告日 2021.05.11

(21) 申请号 201710707423.0

(22) 申请日 2011.11.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107693797 A

(43) 申请公布日 2018.02.16

(30) 优先权数据
13/101,942 2011.05.05 US
13/107,528 2011.05.13 US

(62) 分案原申请数据
201180071918.X 2011.11.17

(73) 专利权人 萨勒普塔医疗公司
地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 贡纳·J·汉森

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

A61K 47/64 (2017.01)

A61K 31/7105 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009005793 A2, 2009.01.08

US 2010016215 A1, 2010.01.21

Yu-Min Zhang et al.. "Construction of a novel chimera consisting of a chelator-containing Tat peptide conjugated to a morpholino antisense oligomer for technetium-99m labeling and accelerating cellular kinetics".《Nuclear Medicine and Biology》.2006,第33卷(第2期),第263-269页.

审查员 王斯婷

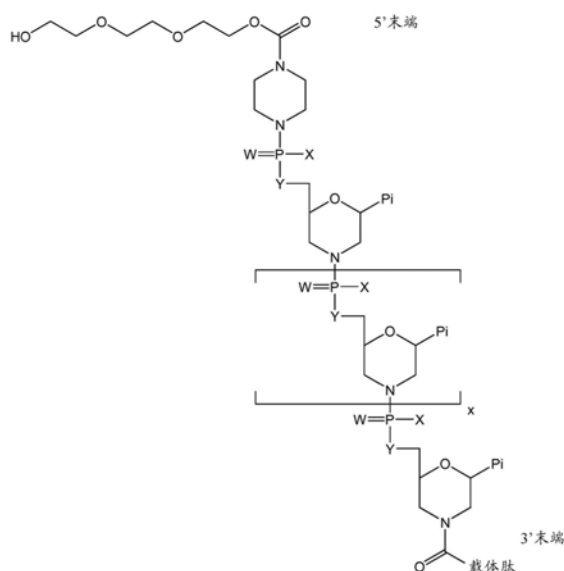
权利要求书12页 说明书106页
序列表200页 附图24页

(54) 发明名称

肽寡核苷酸缀合物

(57) 摘要

提供了缀合到载体肽上的寡核苷酸类似物。本公开的化合物可用于治疗各种疾病,例如,其中抑制蛋白表达或校正异常mRNA拼接产物可产生有利的治疗效果的疾病。



1. 缀合物,其包含:

(a) 载体肽,包含氨基酸亚基,所述载体肽包含位于所述载体肽的羧基端的甘氨酸(G)或脯氨酸(P)亚基;

(b) 核酸类似物,包含基本上不带电荷的骨架和用于序列特异性结合到靶核酸上的寻靶碱基序列;和

(c) 所述核酸类似物和所述载体肽之间的共价连接,所述共价连接包含与羧基端的甘氨酸或脯氨酸以及可选的连接臂基团连接的酰胺;

其中:

所述氨基酸亚基的两个或更多个为带正电荷的氨基酸,不多于7个连续的氨基酸亚基为精氨酸。

2. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽包含位于羧基端的甘氨酸。

3. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽包含位于羧基端的脯氨酸。

4. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽包含4至40个氨基酸亚基。

5. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽包含6至20个氨基酸亚基。

6. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述带正电荷的氨基酸为组氨酸(H)、赖氨酸(K)、精氨酸(R)或它们的组合。

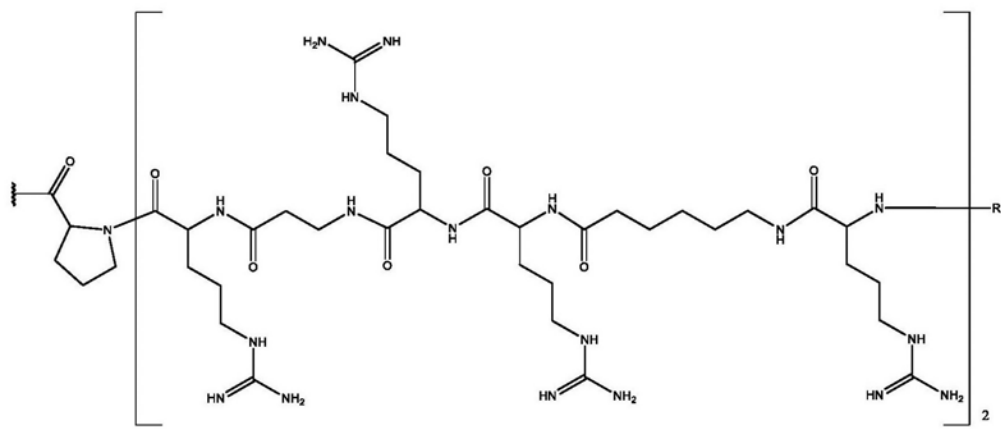
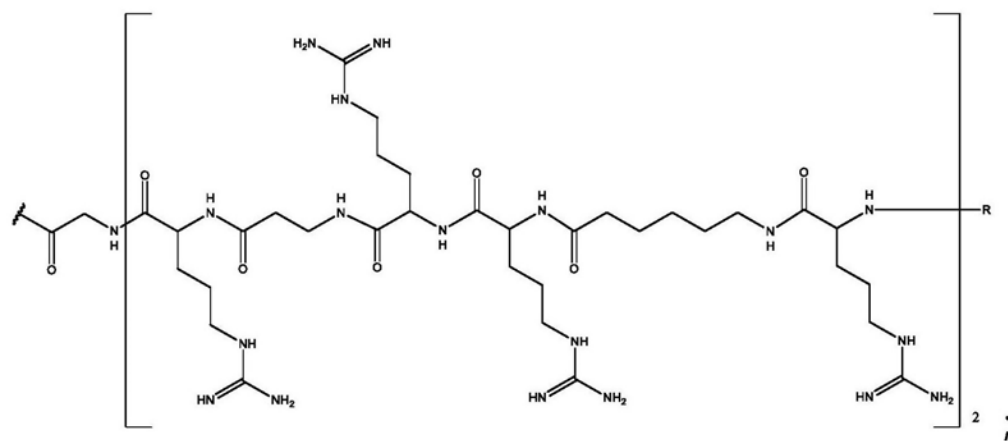
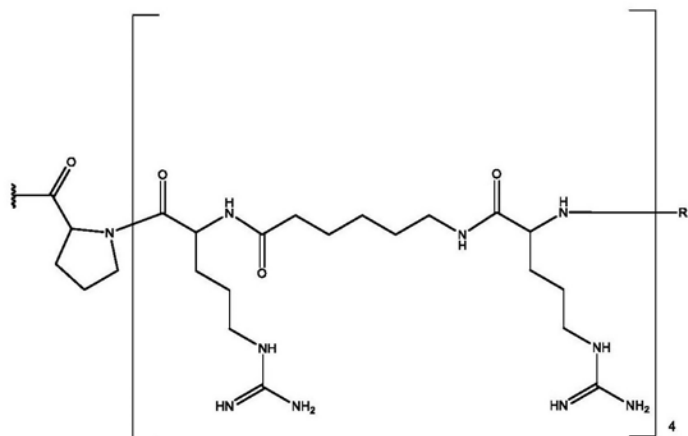
7. 根据权利要求1所述的缀合物,其中至少1个所述带正电荷的氨基酸为精氨酸。

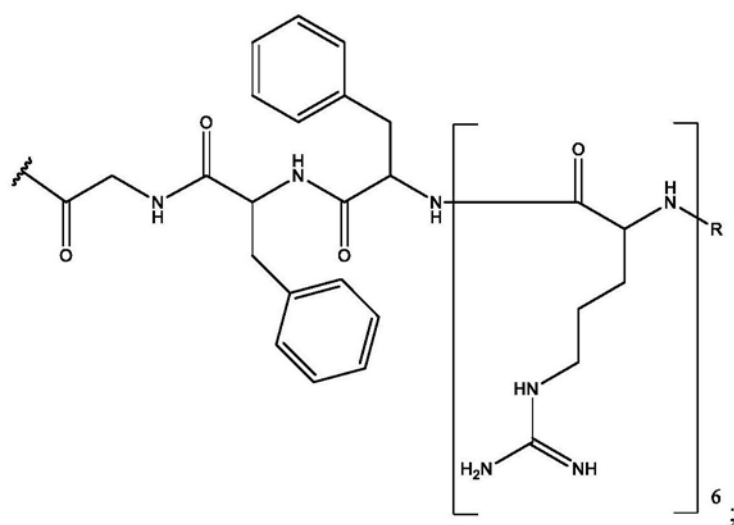
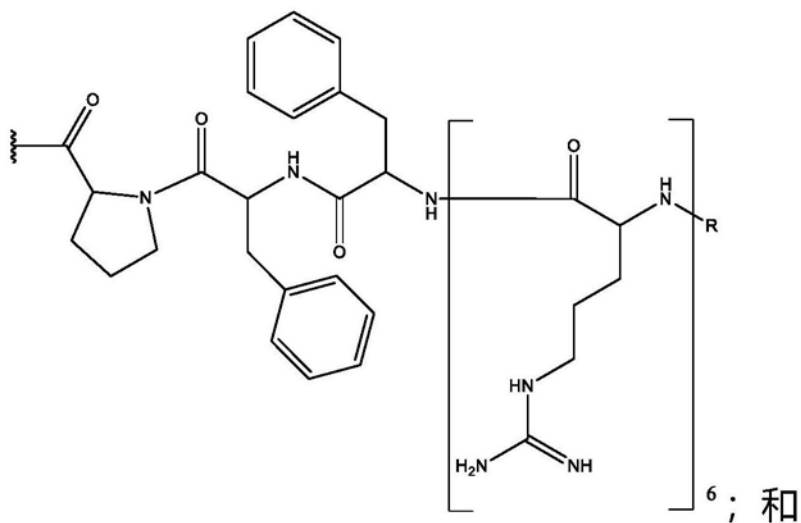
8. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽选自SEQ ID NOS:60、69、70、89-121、125、130-160、162-257、276、277、281-288、293-297、300、302-412、419-552和554-566。

9. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽选自SEQ ID NOS:130、157-160、251、256、386-388和540。

10. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽为SEQ ID NO:159。

11. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述载体肽为选自以下的式:



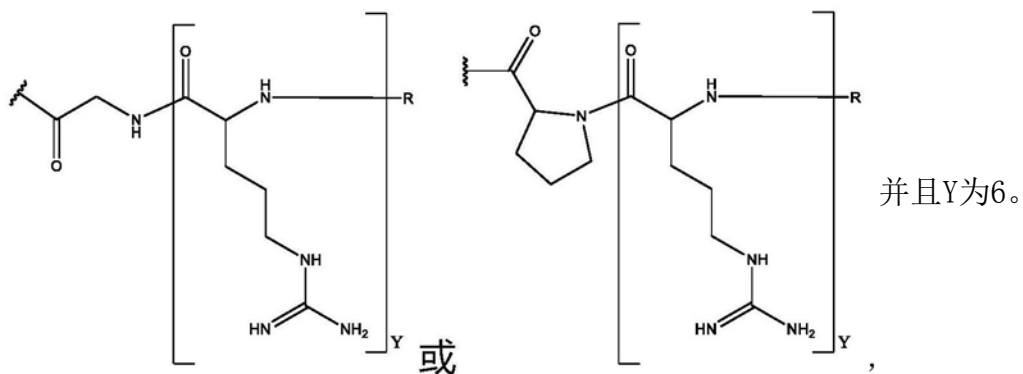


其中：

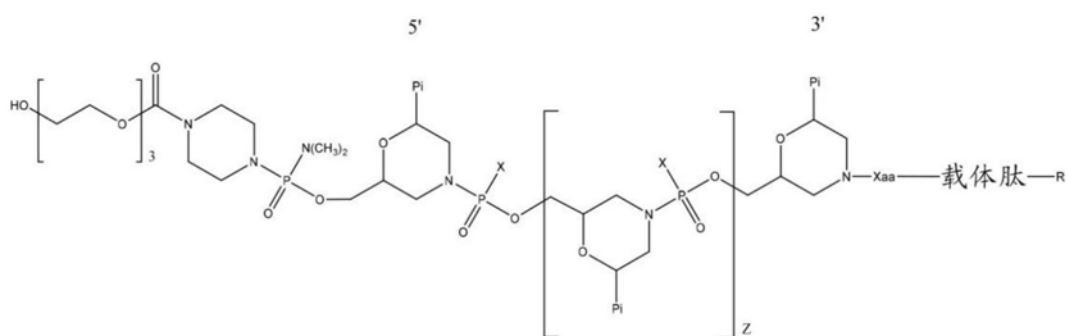
Y为4至7的整数；并且

R选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬脂酰基。

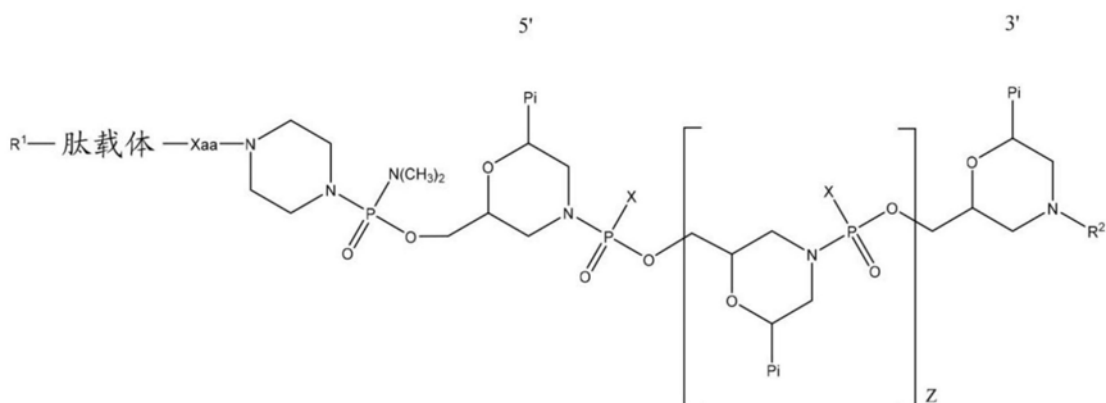
12. 根据权利要求11所述的缀合物，其中所述载体肽为下式：



13. 根据权利要求1所述的缀合物，其中所述缀合物选自：



和



或者上述任何一项的药学可接受的盐,其中:

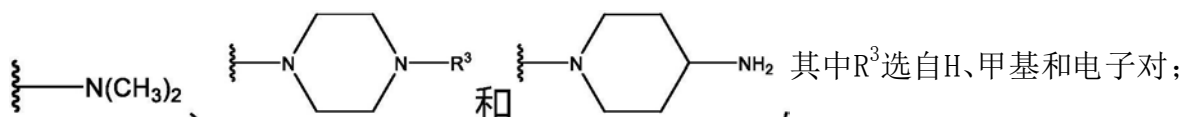
Z 为0或更大的整数:

R选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬酯酰基；

R¹选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬酯酰基；

R²选自H、乙酰基、苯甲酰基、硬脂酰基、三苯甲基和4-甲氧基三苯甲基;

X在每次出现时都独立地选自：



每个Pi均为嘌呤或嘧啶碱基配对部分,其一起形成寻靶碱基序列;并且

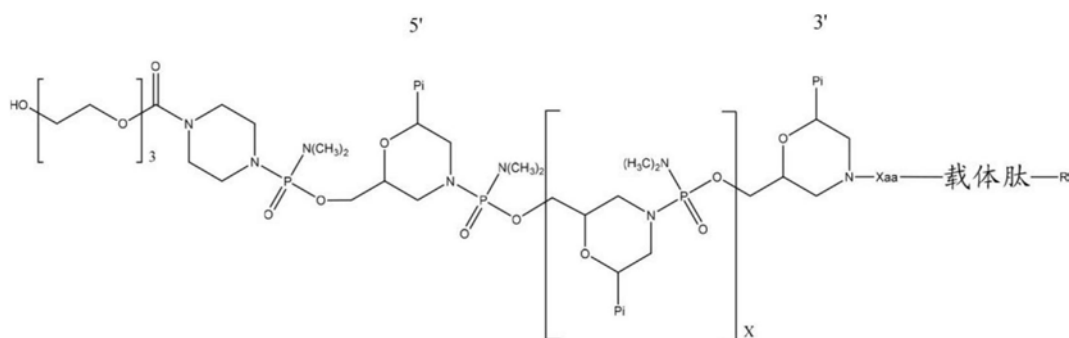
所述载体肽选自SEQ ID NOS:60、69、70、89-121、125、130-160、162-257、276、277、281-288、293-297、300、302-412、419-552和554-566，

其中Xaa为羧基端的甘氨酸或脯氨酸。

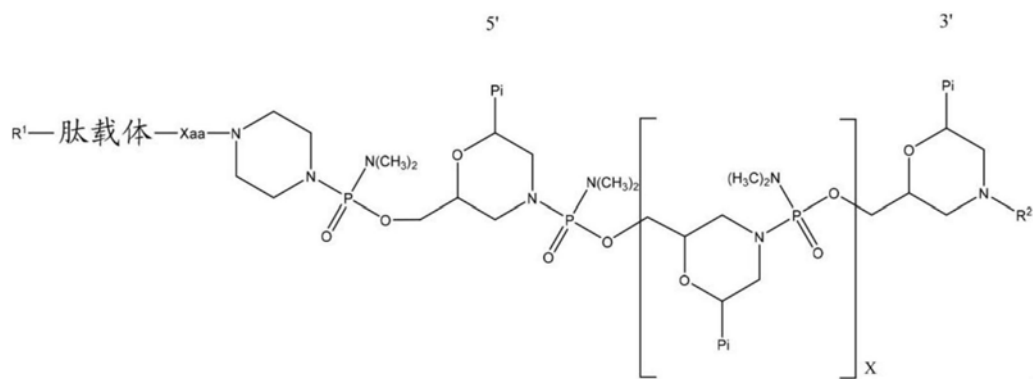
14. 根据权利要求13所述的缀合物, 其中所述载体肽选自SEQ ID NOS:130、157-160、251、256、386-388和540。

15. 根据权利要求14所述的缀合物,其中所述载体肽为SEQ ID NO:159。

16. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述缀合物选自:



和



或者上述任何一项的药学可接受的盐,其中:

X为0或更大的整数;

R选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬酯酰基；

R¹选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬脂酰基；

R²选自H、乙酰基、苯甲酰基、硬酯酰基、三苯甲基和4-甲氧基三苯甲基;

每个Pi均为嘌呤或嘧啶碱基配对部分,其一起形成寻靶碱基序列;并且

所述载体肽选自SEQ ID NOS:60、69、70、89-121、125、130-160、162-257、276、277、281-288、293-297、300、302-412、419-552和554-566，

其中Xaa为羧基端的甘氨酸或脯氨酸。

17. 根据权利要求16所述的缀合物, 其中所述载体肽选自SEQ ID NOS:130、157-160、251、256、386-388和540。

18. 根据权利要求17所述的缀合物,其中所述载体肽为SEQ ID NO:159。

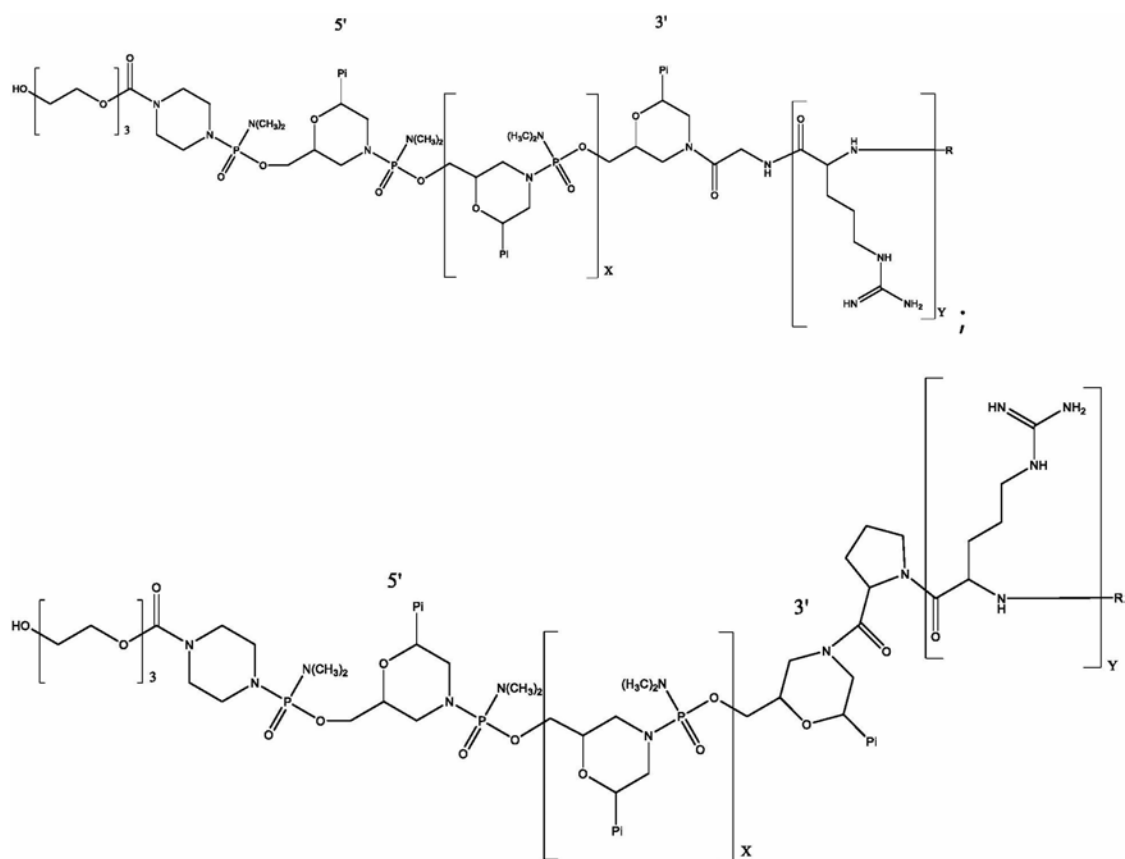
19. 根据权利要求16所述的缀合物, 其中每个Pi均独立地选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶和肌苷。

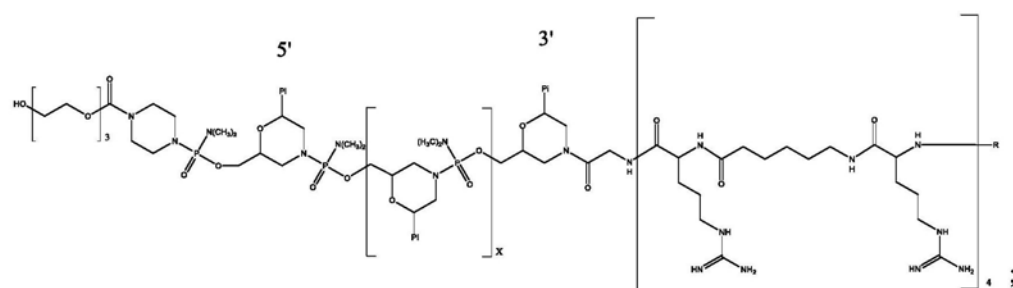
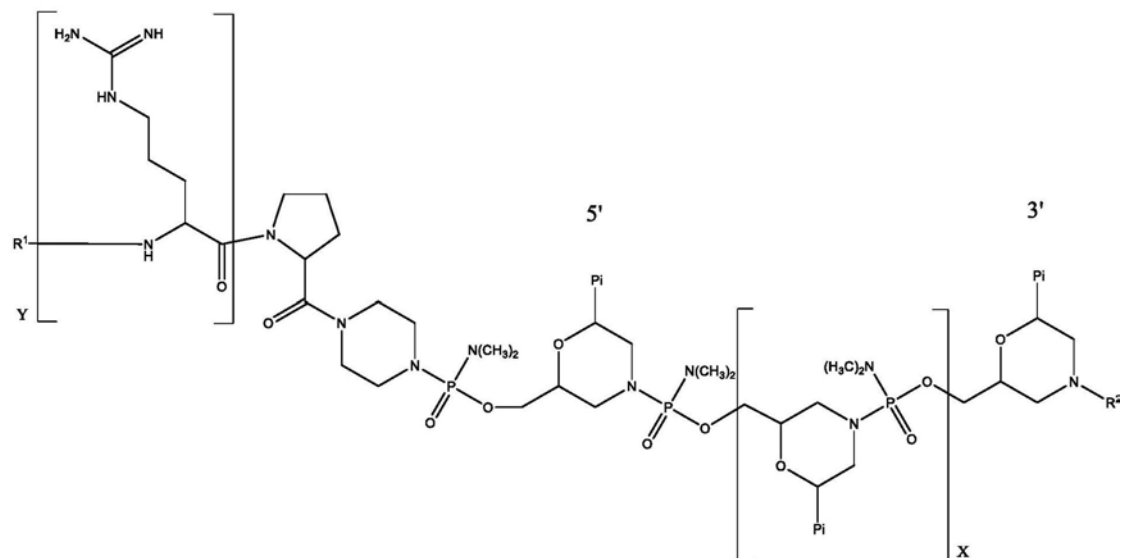
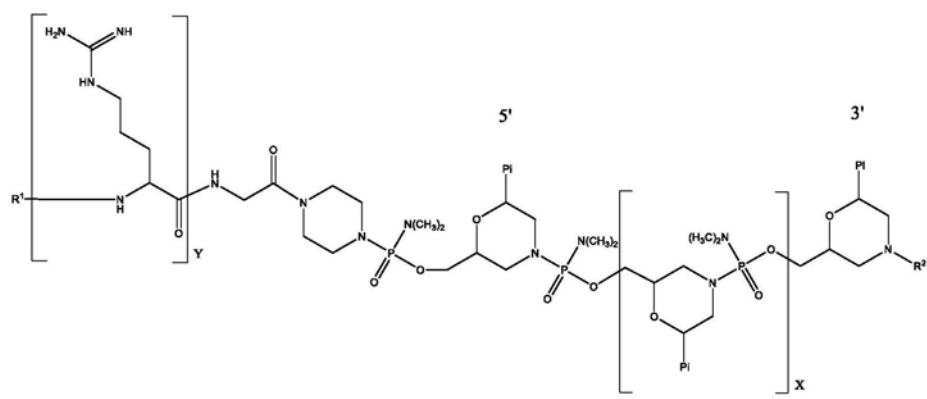
20. 组合物,其包含权利要求1所述的缀合物和药学可接受的载体。

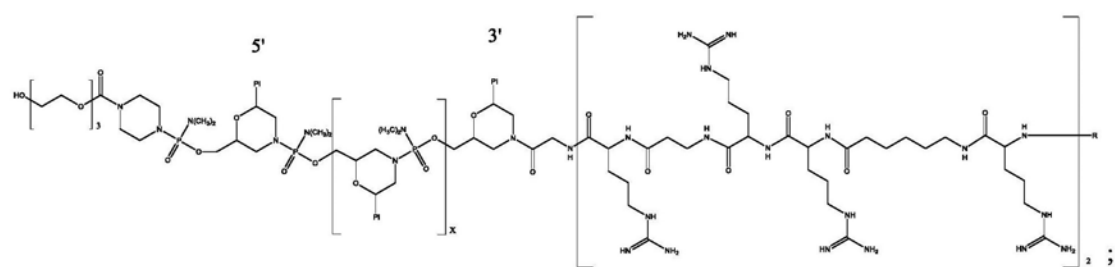
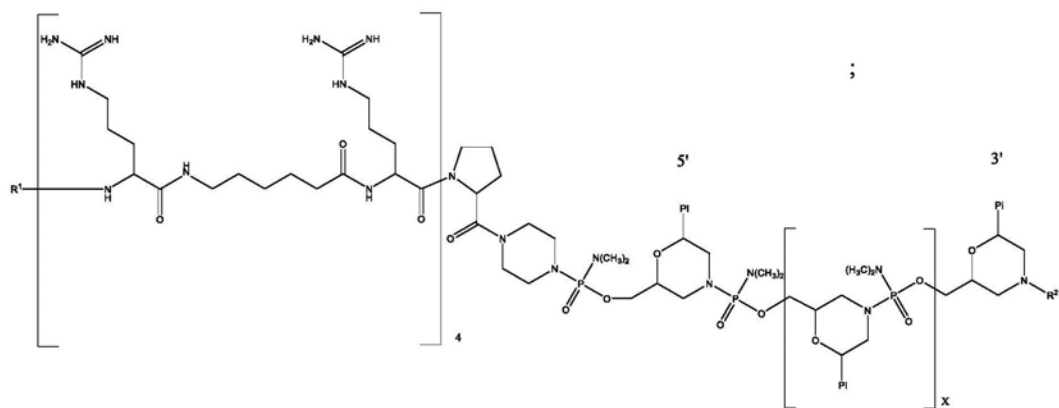
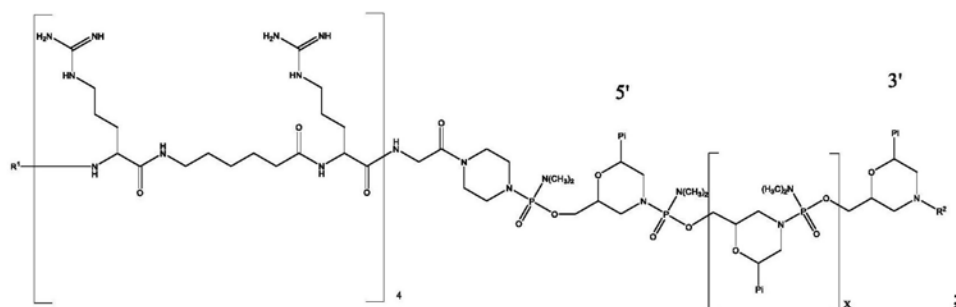
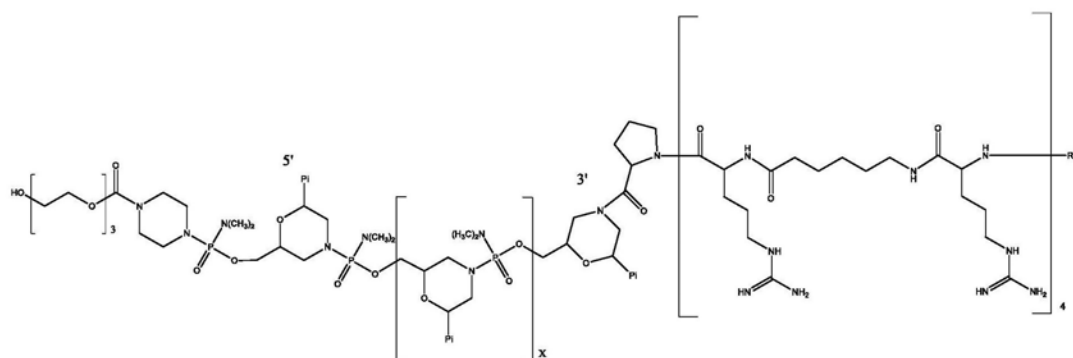
21. 药学有效量的权利要求1所述的缀合物在制备用于治疗对象体内疾病的药物中的用途。

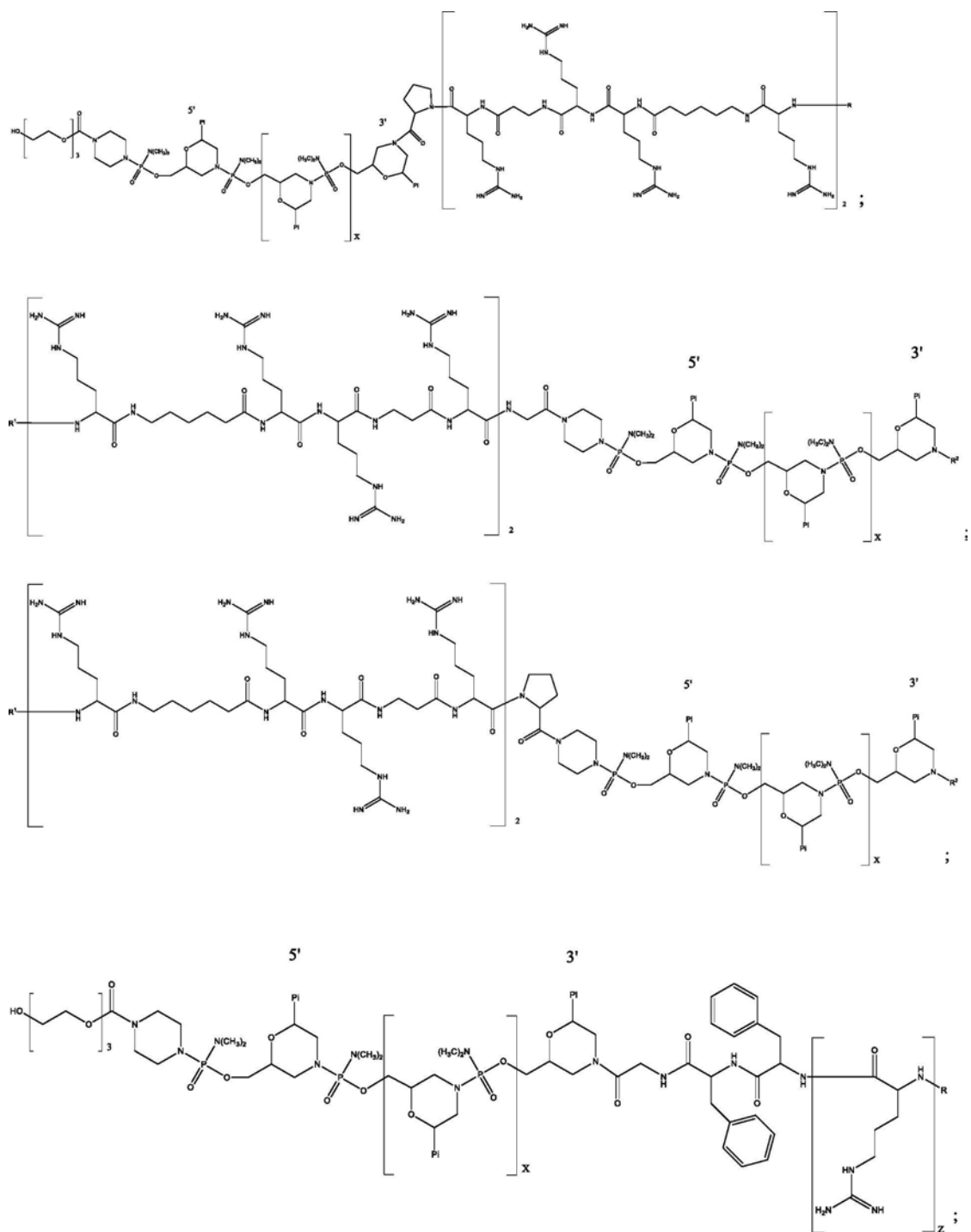
22. 权利要求1所述的缀合物在制备用于促进将核酸类似物运输到细胞内的药物中的用途,其中相对于非缀合形式的核酸类似物,所述核酸类似物运输到细胞内被增强。

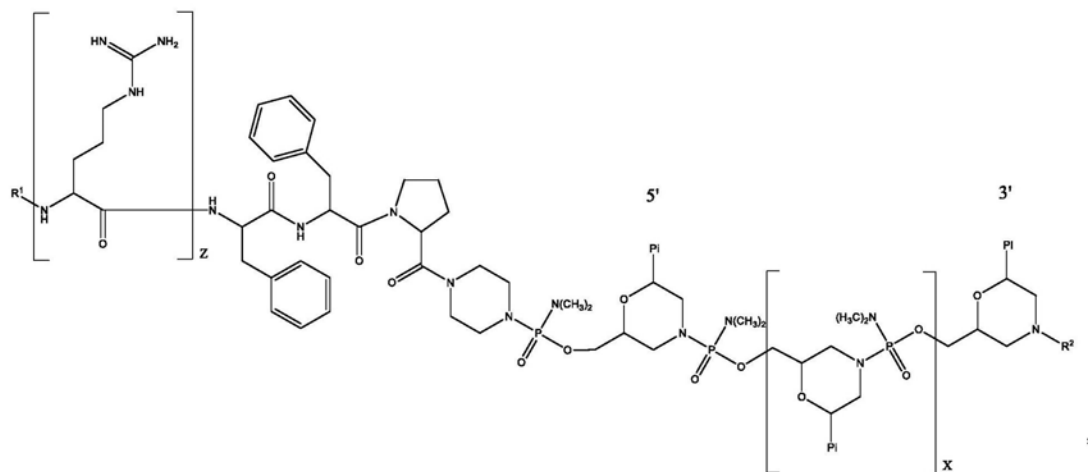
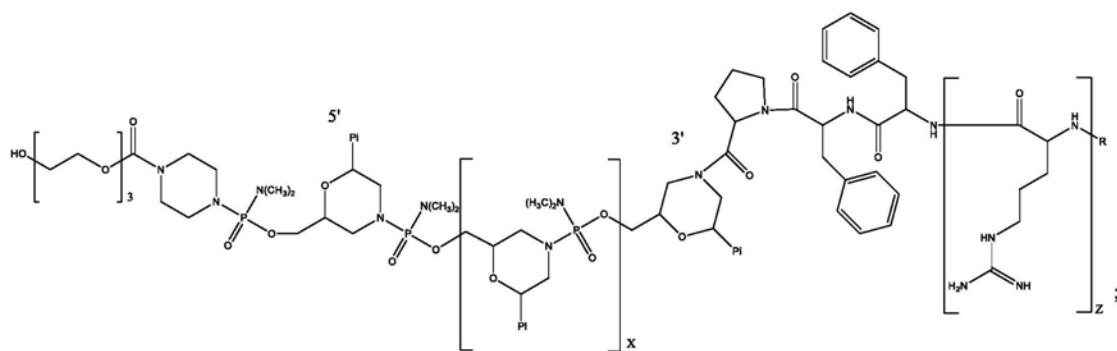
23.选自以下的化合物:



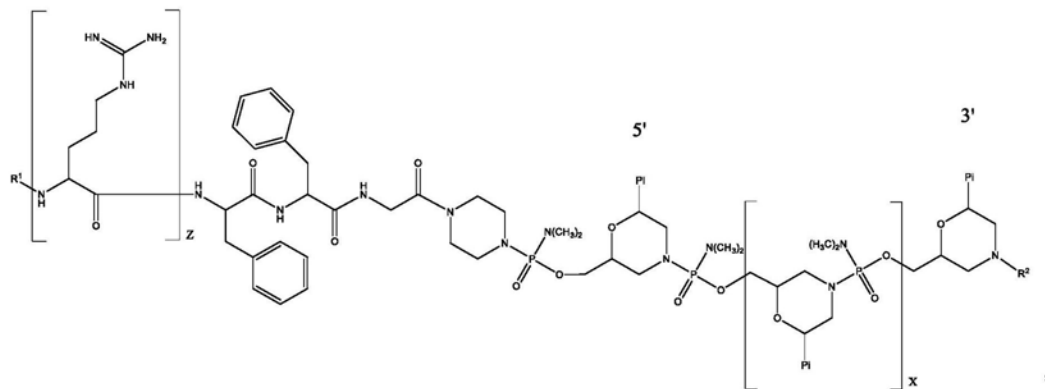








和



或者上述任何一项的药学可接受的盐,其中:

X为0或更大的整数;

Y为4至9的整数;

Z为6或9;

R选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬酯酰基;

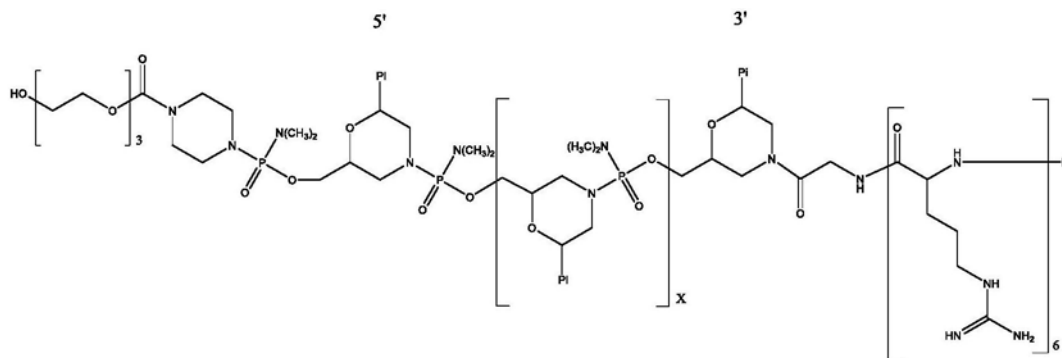
R¹选自H、乙酰基、苯甲酰基和硬酯酰基;

R²选自H、乙酰基、苯甲酰基、硬酯酰基、三苯甲基和4-甲氧基三苯甲基;并且

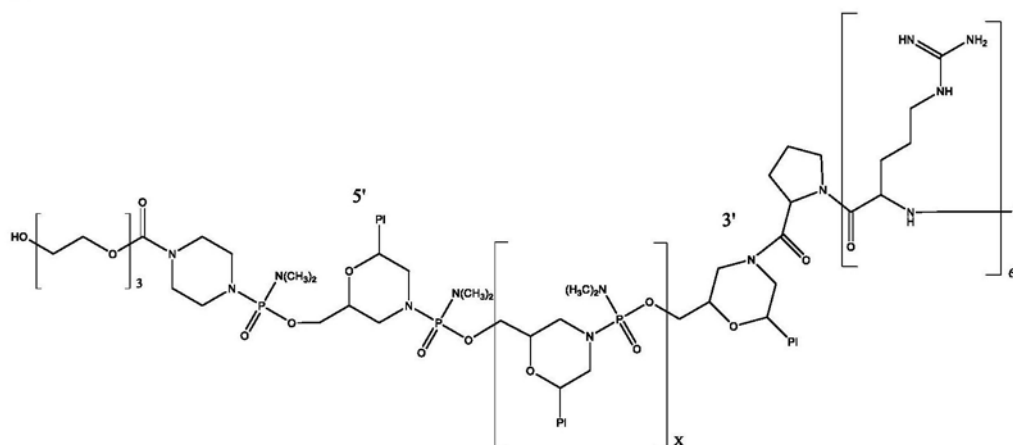
每个Pi均为嘌呤或嘧啶碱基配对部分,其一起形成寻靶碱基序列。

24. 根据权利要求23所述的化合物,其中每个Pi均独立地选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶和肌苷。

25. 根据权利要求24所述的化合物, 其中所述化合物是:



或



或者其药学可接受的盐。

26. 根据权利要求25所述的化合物, 其中R为H。

27. 根据权利要求25所述的化合物, 其中R为乙酰基。

28. 根据权利要求25所述的化合物, 其中每个Pi均独立地选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶和肌苷。

肽寡核苷酸缀合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第35章第120条要求2011年5月5日申请的第13/101942号美国专利申请的权益,这些申请通过引用全部并入本文中。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本发明总体涉及可用作反义化合物的寡核苷酸化合物(寡聚物),更具体地涉及结合到细胞渗透性肽上的寡聚物化合物,以及此类寡聚物化合物在反义应用中的用途。

[0005] 相关技术描述

[0006] 具有潜在有用生物活性的许多药物的实际效用,常常由于难以将此类药物递送到其靶标而受阻。通常必须将待递送到细胞内的化合物从含大量水的细胞外环境中递送出来,并随后穿透亲脂性细胞膜来进入细胞。除非物质由特定运输机制来主动运输,许多分子,尤其是大分子,要么太过亲脂而不能实际溶解,要么太多亲水而不能穿透膜。

[0007] 由氨基酸残基49-57 (Tat 49-57,具有序列RKKRRQRRR)组成的HIV Tat蛋白质片段被用来将具有生物活性的肽和蛋白质递送到细胞内(例如Barsoum et al.,1994,PCT Pubn.No.WO 94/04686)。Tat (49-60)被用来促进硫代磷酸寡核苷酸的递送(Astriab-Fisher,Sergueev et al.2000;Astriab-Fisher,Sergueev et al.2002)。反向Tat或rTat (57-49) (RRRQRRKKR)被报导相比Tat (49-57)具有改善的递送荧光素到细胞内的效用(Wender,Mitchell et al.2000;Rothbard,Kreider et al.2002)。Rothbard和Wender还公开了其他富含精氨酸的运输聚合物(第WO 01/62297号PCT公开;第6306993号美国专利;第2003/0032593号美国专利申请公开)。

[0008] 寡核苷酸是一类的潜在有用的药物化合物,其递送常常是治疗使用的一个障碍。就这此而言,已经发现连接有磷酸二酰胺的吗啉代寡聚物(PMOs;见例如Summerton和Weller,1997)比诸如硫代磷酸的带电寡核苷酸类似物更具前景。PMOs为水溶性、不带电荷或基本上不带电荷的反义分子,其通过阻止拼接或翻译机构元件的结合或进展来抑制基因表达。还表明PMOs可抑制或阻止病毒复制(Stein,Skilling et al.2001;McCaffrey,Meuse et al.2003)。它们对酶消化具有高度抗性(Hudziak,Barofsky et al.1996)。在体外的无细胞和细胞培养模型中(Stein,Foster et al.1997;Summerton和Weller 1997),和在体内的斑马鱼、青蛙和海胆胚胎中(Heasman,Kofron et al.2000;Nasevicius和Egger 2000),以及在成年动物模型中,如大鼠、小鼠、兔、狗和猪(见例如Arora和Iversen 2000;Qin,Taylor et al.2000;Iversen 2001;Kipshidze,Keane et al.2001;Devi 2002;Devi,Oldenkamp et al.2002;Kipshidze,Kim et al.2002;Ricker,Mata et al.2002),PMOs展示了高反义特异性和功效。

[0009] 还表明反义PMO寡聚物可被摄入到细胞内,且相比其他广泛使用的反义寡核苷酸,在体内更具一致的有效性和更少的非特异性效应(见例如P.Iversen,"Phosphoramidite

Morpholino Oligomers”, in Antisense Drug Technology, S.T. Crooke, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 2001)。已经表明PMOs结合到精氨酸富集肽上可增加它们的细胞摄取(见例如,第7468418号美国专利);然而,该缀合物的毒性减缓了它们作为可行的药物候选物的发展。

[0010] 尽管已经取得了明显的进展,本领域仍然存在对具有提高的反义或反基因性能的寡核苷酸缀合物的需要。此类提高的反义或反基因性能包括:低毒性、对DNA和RNA的较强的亲和力而不危害序列选择性;提高的药物代谢动力学和组织分布;提高的细胞递送及可靠和可控的在体内分布。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的化合物可解决这些问题,并提供超过本领域现存的反义分子的改进。通过由甘氨酸或脯氨酸氨基酸将细胞渗透性肽连接到基本上不带电荷的核酸类似物上,本发明人解决了与其他肽寡聚物缀合物相关的毒性问题。此外,亚基间连接和/或末端部分到寡核苷酸类似物的5' 和/或3' 端的结合的修饰,例如,吗啉代寡核苷酸,还可以提高该缀合物的性能。例如,在某些实施方案中,相比其他的寡核苷酸类似物,本公开的缀合物具有减少的毒性和/或提高的细胞递送、效价和/或组织分布,和/或能被更有效地递送到靶器官。这些优越的性能可产生有利的治疗指标、减少的临床剂量和更低的商品成本。

[0013] 因此,在一个实施方案中,本公开提供的缀合物包含:

[0014] (a) 载体肽,其包含氨基酸亚基;和

[0015] (b) 核酸类似物,其包含基本上不带电荷的骨架和用于序列特异性结合到靶核酸上的寻靶碱基序列;

[0016] 其中:

[0017] 两个或更多的所述氨基酸亚基为带正电荷的氨基酸,所述载体肽包含位于载体肽的羧基端的甘氨酸(G)或脯氨酸(P),且所述载体肽共价连接至所述核酸类似物。还提供了包含以上缀合物和药学可接受的载体的组合物。

[0018] 在另一个实施方案中,本公开提供了抑制蛋白产生的方法,该方法包括将编码该蛋白的核酸暴露于本公开的缀合物。

[0019] 本公开的另一方面包括促进将核酸类似物运输到细胞内的方法,该方法包括将权利要求1所述的载体肽结合到核酸类似物上,且其中相对于非缀合形式的核酸类似物,促进了将所述核酸类似物运输到细胞内。

[0020] 在另一个实施方案中,本公开针对治疗对象体内疾病的方法,该方法包括将药学有效量公开的缀合物给予到对象。还提供了制备该缀合物的方法、它们的使用方法和可用于结合到核酸类似物上的载体肽。

[0021] 通过参考以下的详细描述,本发明的这些和其他的方面会变得显而易见。为了这个目的,本文中陈述了不同的参考文献,它们更加详细地描述了某些背景信息、程序、化合物和/或组合物,且它们中的每一个在此都通过完整引用被进行了并入。

附图说明

[0022] 图1A显示了包含磷酸二酰胺连接的示例性吗啉代寡聚物结构。

[0023] 图1B显示了结合在载体肽5' 末端的吗啉代寡聚物。

- [0024] 图1C显示了结合到载体肽3'末端的吗啉代寡聚物。
- [0025] 图1D-G显示了示例性吗啉代寡核苷酸的重复亚基片段,指定为1D至1G。
- [0026] 图2描绘了连接到吗啉代——T部分上的示例性亚基间连接。
- [0027] 图3为显示制备用于固相合成的连接臂的反应路线。
- [0028] 图4展示了用于寡聚物合成的固相支持体(support)的制备。
- [0029] 图5A、5B和5C分别显示了,相比小鼠四头肌、隔膜和心脏内已知的缀合物,示例性缀合物的外显子跳读数据。
- [0030] 图6A、6B和6C分别为,相比小鼠四头肌、隔膜和心脏内已知的缀合物,示例性缀合物的外显子跳读数据的供选择代表。
- [0031] 图7A和7B分别描绘了用不同肽-寡聚物缀合物处理过的小鼠血尿素氮(BUN)水平和存活率。
- [0032] 图8A和8B分别显示了用不同肽-寡聚物缀合物处理过的小鼠的肾损伤标志物(KIM)数据和凝聚素(C1u)数据。
- [0033] 图9A、9B、9C和9D分别为,相比已知的缀合物,比较用示例性缀合物处理过的小鼠体内外显子跳读、BUN水平、%存活率和KIM水平的图。
- [0034] 图10展示了用不同缀合物处理过的小鼠的KIM数据。
- [0035] 图11显示了用不同缀合物处理过的小鼠的BUN分析结果。
- [0036] 图12为显示小鼠肾组织中不同寡聚物的浓度的图。
- [0037] 发明详述
- [0038] I. 定义
- [0039] 在以下描述中,为了提供不同实施方案的充分理解,陈述了某些具体细节。然而,本领域技术人员应当理解,可以在没有这些细节的情况下实施本发明。在其他的例子中,没有显示或详细描述熟知的结构,以避免不必要地模糊所述实施方案的描述。除非上下文另有要求,在本说明书和随后权利要求的通篇中,单词“包括(comprise)”和其变形,如,“包括(comprises)”和“包括(comprising)”将被解释为开放式、包括性含义,即解释为“包括,但不限于”。而且,本文中提供的标题仅是为了方便,且不解释要求保护的本发明范围或含义。
- [0040] 在本说明书通篇中,提及“一个实施方案”或“实施方案”是指描述的与所述实施方案有关的具体特征、结构或特性被包括在至少一个实施方案中。因此,在本说明书通篇中,词组“在一个实施方案中”或“在实施方案中”在不同位置的出现并不一定都指相同的实施方案。此外,可以以任何合适的方式将具体特征、结构或特性组合在一个或多个实施方案中。另外,如本说明书和所附权利要求中所使用,单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“所述(the)”包括复数参照对象,除非上下文另有明确说明。也应当注意到,术语“或”通常以包括“和/或”在内的含义被采用,除非上下文另有明确说明。
- [0041] 如本文中所使用,下列术语具有以下含义,除非另有说明:
- [0042] “氨基”指的是-NH₂基。
- [0043] “氰基”或“腈”指的是-CN基。
- [0044] “羟基(Hydroxy)”或“羟基(Hydroxyl)”指的是-OH基。
- [0045] “亚氨基”指的是=NH取代基。
- [0046] “胍基”指的是-NHC(=NH)NH₂取代基。

[0047] “脒基”指的是 $-C(=NH)NH_2$ 取代基。

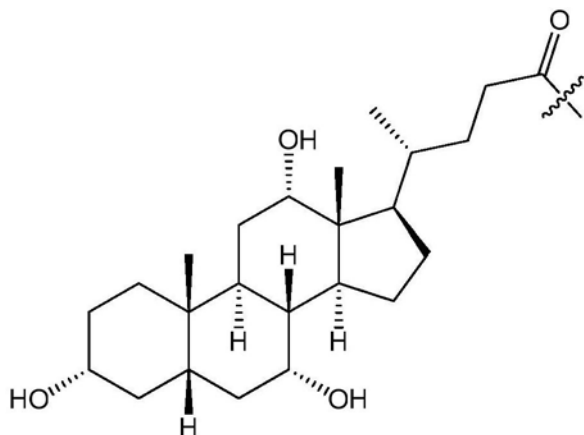
[0048] “硝基”指的是 $-NO_2$ 基。

[0049] “氧代”指的是 $=O$ 取代基。

[0050] “硫代”指的是 $=S$ 取代基。

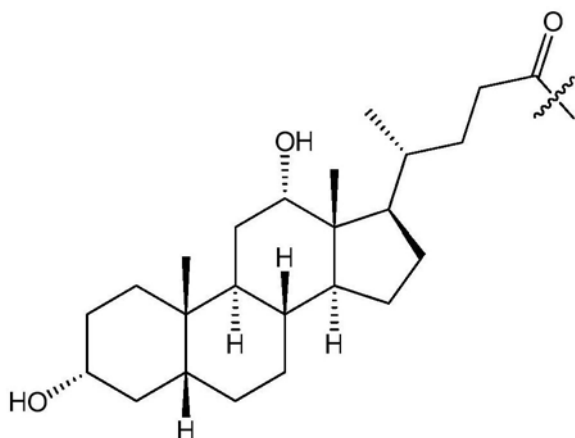
[0051] “胆酸盐”指的是以下结构：

[0052]



[0053] “脱氧胆酸盐”指的是以下结构：

[0054]



[0055] “烷基”指的是直链或支链的烃链基，其为饱和的或不饱和的（即，含有一个或多个双键和/或三键）、具有1至30个碳原子，且其通过单键连接至分子的剩余部分上。包括包含1至30的任何数目碳原子的烷基。包含多达30个碳原子的烷基被称为 C_1-C_{30} 烷基，同样地，例如，包含多达12个碳原子的烷基为 C_1-C_{12} 烷基。类似地表示包含其他数目碳原子的烷基（和本文中定义的其他部分）。烷基包括，但不限于， C_1-C_{30} 烷基、 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{15} 烷基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_2 烷基、 C_2-C_8 烷基、 C_3-C_8 烷基和 C_4-C_8 烷基。代表性的烷基包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基（异丙基）、正丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基（叔丁基）、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本说明书中另有明确说明，可以按以下描述任选地取代烷基。

[0056] “亚烷基”或“亚烷基链”指的是将分子的剩余部分连接到基团上的直链或支链的二价烃链。亚烷基可以为饱和的或不饱和的（即，含有一个或多个双键和/或三键）。代表性的亚烷基包括，但不限于， C_1-C_{12} 亚烷基、 C_1-C_8 亚烷基、 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_3 亚烷基、 C_1-C_2 亚烷基、 C_1 亚烷基。代表性的亚烷基包括，但不限于，亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正

丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过单键或双键连接至分子的剩余部分上且通过单键或双键连接至基团上。亚烷基链连接到分子的剩余部分上和到基团上的连接位点可以为通过该链内一个碳或任何两个碳。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代亚烷基链。

[0057] “烷氧基”指的是式-OR_a基,其中R_a为如所定义的烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代烷氧基。

[0058] “烷氧基烷基”指的是式-R_bOR_a基,其中R_a为如所定义的烷基,且其中R_b为如所定义的亚烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代烷氧基烷基。

[0059] “烷基羰基”指的是式-C(=O)R_a基,其中R_a为如以上定义的烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代烷基羰基。

[0060] “烷氧基羰基”指的是式-C(=O)OR_a基,其中R_a为如所定义的烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代烷氧基羰基。

[0061] “烷基氨基”指的是式-NHR_a基或-NR_aR_a基,其中每个R_a都独立地为如以上定义的烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代烷基氨基。

[0062] “酰胺基”指的是式-N(H)C(=O)R_a基,其中R_a为如本文中定义的烷基或芳基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代酰胺基团。

[0063] “脒基烷基”是指式-R_b-C(=NH)NH₂基,其中R_b为如以上定义的亚烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代脒基烷基。

[0064] “脒基烷基羰基”是指式-C(=O)R_b-C(=NH)NH₂基,其中R_b为如以上定义的亚烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以按以下描述任选地取代脒基烷基羰基。

[0065] “氢烷基”指的是式-R_b-NR_aR_a基,其中R_b为如以上定义的亚烷基,且每个R_a都独立地为氢或烷基。

[0066] “硫代烷基”指的是式-SR_a基,其中R_a为如以上定义的烷基。除非在本说明书中另有明确说明,可以任选地取代硫代烷基。

[0067] “芳基”指的是来自包含氢、6至30个碳原子和至少1个芳环的烃环系的基团。芳基可以为单环、二环、三环或四环环系,其可以包括稠合的或桥接的环系。芳基包括,但不限于,来自以下烃环系的芳基:醋蒎烯、茚烯、醋菲烯、蒎、萸(azulene)、苯、屈(chrysene)、荧蒎、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、蔡、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯(pleiadene)、芘和苯并菲。除非在本说明书中另有明确说明,术语“芳基”或前缀“芳(ar)”(如在“芳烷基(aralkyl)”中)旨在包括任选地被取代的芳基。

[0068] “芳烷基”指的是式-R_b-R_c基,其中R_b为如以上定义的亚烷基链,且R_c为如以上定义的一个或多个芳基,例如,苯甲基、二苯基甲基、三苯甲基等。除非在本说明书中另有明确说明,芳烷基可任选地被取代。

[0069] “芳基羰基”指的是式-C(=O)R_c基,其中R_c为如以上定义的一个或多个芳基,例如,苯基。除非在本说明书中另有明确说明,芳基羰基可任选地被取代。

[0070] “芳氧基羰基”指的是式-C(=O)OR_c基,其中R_c为如以上定义的一个或多个芳基,例如,苯基。除非在本说明书中另有明确说明,芳氧基羰基可任选地被取代。

[0071] “芳烷基羰基”指的是式-C(=O)R_b-R_c基,其中R_b为如以上定义的亚烷基链,且R_c为如以上定义的一个或多个芳基,例如,苯基。除非在本说明书中另有明确说明,芳烷基羰基

可任选地被取代。

[0072] “芳烷氧基羰基”指的是基式 $-C(=O)OR_b-R_c$ ，其中 R_b 为如以上定义的亚烷基链，且 R_c 为如以上定义的一个或多个芳基，例如，苯基。除非在本说明书中另有明确说明，芳烷氧基羰基可任选地被取代。

[0073] “芳氧基”指的是基式 $-OR_c$ ，其中 R_c 为如以上定义的一个或多个芳基，例如，苯基。除非在本说明书中另有明确说明，芳基羰基可任选地被取代。

[0074] “环烷基”是指稳定的、非芳香族、单环或多环的碳环，其可以包括稠合的或桥接的环系，其为饱和的或不饱和的，并通过单键连接至分子的剩余部分上。代表性的环烷基包括，但不限于，具有3至15个碳原子和3至8个碳原子的环烷。单环环烷基包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基包括，例如，金刚烷基、降冰片基、十氢萘基和7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚烷基。除非在本说明书中另有明确说明，环烷基可任选地被取代。

[0075] “环烷基烷基”指的是基式 $-R_bR_d$ ，其中 R_b 为如以上定义的亚烷基链，且 R_d 为如以上定义的一个或多个环烷基。除非在本说明书中另有明确说明，环烷基烷基可任选地被取代。

[0076] “环烷基羰基”指的是基式 $-C(=O)R_d$ ，其中 R_d 为如以上定义的一个或多个环烷基。除非在本说明书中另有明确说明，环烷基羰基可任选地被取代。

[0077] “环烷氧基羰基”指的是基式 $-C(=O)OR_d$ ，其中 R_d 为如以上定义的一个或多个环烷基。除非在本说明书中另有明确说明，环烷氧基羰基可任选地被取代。

[0078] “稠合的”指的是本文中描述的被稠合到已有环状结构上的任何环状结构。当稠合的环为杂环基环或杂芳基环时，可用氮原子取代已有环状结构上成为稠合的杂环基环或稠合的杂芳基环部分的任何碳原子。

[0079] “胍基烷基”是指基式 $-R_b-NHC(=NH)NH_2$ ，其中 R_b 为如以上定义的亚烷基。除非在本说明书中另有明确说明，按以下描述胍基烷基可任选地被取代。

[0080] “胍基烷基羰基”是指基式 $-C(=O)R_b-NHC(=NH)NH_2$ ，其中 R_b 为如以上定义的亚烷基。除非在本说明书中另有明确说明，按以下描述胍基烷基羰基可任选地被取代。

[0081] “卤代”或“卤素”指的是溴代、氯代、氟代或碘代。

[0082] “卤代烷基”指的是被如以上定义的一个或多个卤基取代的如以上定义的烷基，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在本说明书中另有明确说明，卤代烷基可任选地被取代。

[0083] “全卤代”或“全氟”分别指的是其中每个氢原子都被卤原子或氟原子取代的部分。

[0084] “杂环基”、“杂环”或“杂环的环”指的是稳定的3元至24元非芳环基，其包含2至23个碳原子和选自以下的1至8个杂原子：氮、氧、磷和硫。除非在本说明书中另有明确说明，杂环基可以为单环的、二环的、三环的或四环的环系，其可以包含稠合的或桥接的环系；且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；所述氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可以为部分或完全饱和的。此类杂环基的实例包括，但不限于，二氧戊环基(dioxolanyl)、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基(isothiazolidinyl)、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、喹啉环基、噻唑烷基(thiazolidinyl)、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗

啉基(thiamorpholinyl)、1-氧-硫代吗啉基、1,1-二氧-硫代吗啉基、12-冠-4、15-冠-5、18-冠-6、21-冠-7、氮杂-18-冠-6、二氮杂-18-冠-6、氮杂-21-冠-7和二氮杂-21-冠-7。除非在本说明书中另有明确说明,杂环基团可任选地被取代。

[0085] “杂芳基”指的是包含氢原子、1至13个碳原子、选自氮、氧、磷和硫的1至6个杂原子和至少1个芳环的5至14元环系基。为了本发明的目的，杂芳基可以为单环的、二环的、三环的或四环的环系，其可以包含稠合的或桥接的环系；且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；所述氮原子可任选地被季铵化。实例包括但不限于，吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷基(benzo[b][1,4]dioxepinyl)、1,4-苯并二噻烷基(1,4-benzodioxanyl)、苯并蔡并呋喃基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噻烷基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫代苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、喹啉基(cinnolinyl)、二苯并呋喃基、二苯并硫代苯基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、二氢吡唑基、异二氢吡唑基、异喹啉基、中氮茛基(indoliziny)、异噻唑基、蔡啶基(naphthyridinyl)、噻二唑基(oxadiazolyl)、2-氧吡啶基、噻唑基、环氧乙基、1-氧化吡啶基、1-氧化噻唑基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基(phenoxazinyl)、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑、三唑基、四唑基、三嗪基和硫代苯基(即，噻吩基)。除非在本说明书中另有明确说明，杂芳基可任选地被取代。

[0086] 以上所有基团可为取代的或未被取代的。如本文中所使用的术语“取代的”指可以将以上任何基团(即,烷基、亚烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基、酰胺基、脒基烷基、脒基烷基羰基、氨烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷基羰基、环烷氧基羰基、胍基烷基、胍基烷基羰基、卤代烷基、杂环基和/或杂芳基)进一步官能团化,其中至少1个氢原子被连接到非氢原子取代基上的键所取代。除非在本说明书中有明确陈述,取代基可以包括选自以下的一个或多个取代基:氧化(oxo)、 $-CO_2H$ 、腈、硝基、 $-CONH_2$ 、羟基、硫氧(thiooxy)、烷基、亚烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷基羰基、环烷氧基羰基、杂环基、杂芳基、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺;含硅原子的基团,如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基、全氟烷基或全氟烷氧基,例如,三氟甲基或三氟甲氧基。“取代的”还指以上任何基团,其中一个或多个氢原子被连接到诸如在氧代、羰基、羧基和酯基中的氧以及诸如在亚胺、脞、脞和腈基团中的氮的杂原子上的较高阶键(例如,双键或三键)取代。例如,“取代的”包括以上任何基团,其中一个或多个氢原子被下述基团取代: $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 和 $-SO_2NR_gR_h$ 。“取代的”还指以上任何基团,其中一个或多个氢原子被下述基团取代: $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 、 $-SH$ 、 $-SR_g$ 或 $-SSR_g$ 。在前述

基团中, R_g 和 R_h 为相同的或不同的, 且独立地为: 氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。另外, 每个前述取代基还可被一个或多个上述取代基任选地取代。此外, 以上任何基团可被取代以包含一个或多个内部氧或硫原子。例如, 烷基可被一个或多个内部氧原子取代以形成醚基或聚醚基。类似地, 烷基可被一个或多个内部硫原子取代以形成硫醚、二硫化物等。酰胺基部分可被多达2个卤原子取代, 而其他上述基团可被一个或多个卤代原子取代。以上任何基团还可被氨基、单烷基氨基、胍基或脒基 (amidynyl) 取代。以上任何基团的可选取代基还包括芳基磷酰基, 例如 $-R_aP(Ar)_3$, 其中 R_a 为亚烷基, 且 A_r 为芳基部分, 例如苯基。

[0087] 术语“反义寡聚物”或“反义化合物”可互换使用, 且指的是亚基序列, 它们各自具有携带在由核糖或其他戊糖或吗啉代基团组成的骨架亚基上的碱基, 且其中所述骨架基团通过亚基间的连接来连接, 其允许所述化合物中的碱基通过Watson-Crick碱基配对与核酸 (通常为RNA) 中的靶序列杂交而形成核酸: 所述靶序列内的寡聚物杂化双链。寡聚物可与靶序列形成精确互补或近似互补的序列。此类反义寡聚物被设计为阻止或抑制含有靶序列的mRNA翻译, 且可以被说成“指向”与之杂交的序列。

[0088] “吗啉代寡聚物”或“PMO”指的是具有支撑能以氢键结合到典型多核苷酸上的碱基的骨架的聚合分子, 其中所述聚合物缺少戊糖骨架部分, 且更具体说, 其所述骨架为通过磷酸二酯键 (其通常为核苷酸和核苷的磷酸二酯键, 但含有通过所述环氮的结合的环氮) 连接的核糖骨架。示例性“吗啉代”寡聚物包含通过 (硫代) 磷酸酯或 (硫代) 磷酸二酰胺键连接在一起的吗啉代亚基结构, 其将一个亚基的吗啉代氮结合到邻近亚基的5'环外碳上, 每个亚基都包含可通过碱基特异性氢键结合有效地结合到多核苷酸中碱基上的嘌呤或嘧啶碱基配对部分。例如, 在第5698685号、第5217866号、第5142047号、第5034506号、第5166315号、第5185444号、第5521063号、第5506337号美国专利和待审美国专利申请12/271036、12/271040和第W0/2009/064471号PCT公开中, 详细说明了吗啉代寡聚物 (包括反义寡聚物), 所有这些文件都通过引用全部并入本文。代表性的PMOs包括其中亚基间连接为连接(A1)的PMOs。

[0089] “PMO+”指的是先前已经被描述过的包含任何数目的(1-哌嗪)氧亚膦基氧((1-piperazino)phosphinylideneoxy)、(1-(4-(ω -胍基-烷醇基))-哌嗪)氧亚膦基氧连接(A2和A3)的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物 (见例如, PCT公开W0/2008/036127, 其通过引用全部并入本文)。

[0090] “PMO-X”指的是本文中公开的包含至少1个(B)连接或至少一种公开的末端修饰的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物。

[0091] “磷酸二酰胺”基包含具有3个连接的氧原子和1个连接的氮原子的磷, 而“磷酸二酰胺”基 (见例如, 图1D-E) 包含具2个连接的氧原子和2个连接的氮原子的磷。在本文中和第61/349783号和第11/801885号待审美国专利申请中描述的寡聚物的不带电荷或经过修饰的亚基间连接中, 1个氮总是侧接至 (pendant to) 骨架链上。在磷酸二酰胺连接中, 第二个氮通常为吗啉代环状结构中的环氮。

[0092] “硫代磷酸二酰胺酯”或“硫代磷酸二酰胺酯”连接分别为磷酸二酰胺酯或磷酸二酰胺酯连接, 其中1个氧原子, 通常为侧接至骨架上的氧, 被硫取代。

[0093] “亚基间连接”指的是连接2个吗啉代亚基的连接,例如结构(I)。

[0094] 如本文中所用,“带电的”、“不带电的”、“阳离子”和“阴离子”指的是在近似中性pH,例如约6至8下化学部分的主要状态。例如,此术语可以指在生理pH,即约7.4下化学部分的主要状态。

[0095] “低级烷基”指的是1至6个碳原子的烷基,如以甲基、乙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、正戊基和异戊基为示例。在某些实施方案中,“低级烷基”具有1至4个碳原子。在其他实施方案中,“低级烷基”具有1至2个碳原子;即甲基或乙基。类似地,“低级烯基”指的是2至6个,优选3或4个碳原子的烯基,如以丙烯基和丁烯基为示例。

[0096] “非干扰”取代基为不会对如本文中描述的反义寡聚物结合到其预定靶标上的能力产生不利地影响的取代基。此类取代基包括小的和/或相对无极性的基团,如甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或氟代基。

[0097] 如果寡聚物在生理条件下以大于37℃、大于45℃、优选至少50℃,且通常为60℃-80℃或更高的 T_m 与靶标杂交,则寡核苷酸或反义寡聚物与靶多核苷酸“特异性杂交”。术语寡聚物的“ T_m ”为寡聚物的50%与互补多核苷酸杂交时的温度。 T_m 在标准条件下于生理盐水中测得,如例如,Miyada et al.,Methods Enzymol.154:94-107 (1987)中所描述。此类杂交可发生反义寡聚物与靶序列“近似”或“基本上”互补,以及精确互补。

[0098] 当在两条单链多核苷酸间以反平行配置发生杂交时,将多核苷酸描述为彼此“互补的”。根据通常接受的碱基配对规则,基于在相对的链中预期彼此形成氢键的碱基比例,可对互补性(1条多核苷酸与另一条多核苷酸互补的程度)进行量化。

[0099] 如果多核苷酸其序列为可特异性结合到或可在生理条件下与第二多核苷酸序列特异性杂交的第一序列,则第一序列为针对第二序列的“反义序列”。

[0100] 术语“寻靶序列”为寡核苷酸类似物中与RNA基因组中靶序列互补(另外,意思为基本上互补的)的序列。类似物化合物的全部序列或仅其一部分可以与靶序列互补。例如,在具有20个碱基的类似物中,仅12-14个可能为寻靶序列。通常,寻靶序列由类似物中的连续碱基组成,但可替代性地由非连续的序列组成,即当将这些非连续的序列放在一起时,例如,从类似物的另一端,组成了跨越靶序列的序列。

[0101] 寡核苷酸类似物的“骨架”(例如,不带电荷的寡核苷酸类似物)指的是支撑碱基配对部分的结构;例如,对于吗啉代寡聚物,如本文中所描述,“骨架”包含通过亚基间连接(例如,含磷连接)来连接的吗啉代环状结构。“基本上不带电荷的骨架”指的是寡核苷酸类似物的骨架,其中少于50%的亚基间连接在接近中性pH下为带电的。例如,基本上不带电荷的骨架可以包含少于50%、少于40%、少于30%、少于20%、少于10%、少于5%或甚至0%的亚基间连接,其在接近中性pH下为带电的。在一些实施方案中,基本上不带电荷的骨架,每4个不带电荷的(在生理pH下)连接包含至多1个带电荷的(在生理pH下)亚基间连接、每8个包含至多1个或每16个包含至多1个不带电荷的连接。在一些实施方案中,本文中描述的核酸类似物完全为不带电的。

[0102] 当杂交以反平行配置发生时,将靶和寻靶序列描述为彼此“互补的”。寻靶序列可以具有对靶序列“近似的”或“基本上的”互补性,且仍然以当前描述的方法的目的起作用,即仍然为“互补的”。优选地,当前描述的方法中采用的寡核苷酸类似物化合物与靶序列,每10个核苷酸具有至多1个错配,且优选20个中具有至多1个错配。或者,所用反义寡聚物与如

本文中指定的示例性寻靶序列具有至少80%、至少90%的序列同源性或至少95%的序列同源性。为了互补结合到RNA靶标上,且如下所述,鸟嘌呤碱基可以与胞嘧啶或尿嘧啶RNA碱基互补。

[0103] “杂化双链”指的是寡核苷酸类似物和靶RNA的互补部分间形成的双链。“耐核酸酶杂化双链”指的是通过将反义寡聚物结合到其互补靶标上形成的杂化双链,从而该杂化双链基本上耐受诸如RNA酶H的细胞内和细胞外核酸酶的体内降解,其中核酸酶能切割双链RNA/RNA或RNA/DNA复合物。

[0104] 当药剂能通过除被动扩散穿过细胞膜以外的机制进入细胞时,该药剂“被哺乳动物细胞主动摄取”。该药剂例如,可通过“主动运输”来运输,指的是通过例如ATP依赖性运输机制来运输药剂穿过哺乳动物细胞膜,或者通过“易化运输”来运输,指的是通过需要将药剂结合到随后会促进将所结合的药剂运输穿过膜的运输蛋白上的运输机制来运输反义药剂穿过细胞膜。

[0105] 术语“调节表达”和/或“反义活性”指的是反义寡聚物通过干扰RNA的表达或翻译来增加或更通常是减少给定蛋白的表达的能力。在减少的蛋白质表达的情形中,反义寡聚物可以直接阻止给定基因的表达,或促进从那一基因转录来的RNA的加速分解。如本文中描述的吗啉代寡聚物据信通过前一(空间阻遏)机制起作用。空间阻遏寡聚物的优选反义靶标包括ATG起始密码子区域、拼接位点、紧邻拼接位点的区域和mRNA的5'-非翻译区,尽管使用吗啉代寡聚物已经成功地将其他的区域作为靶标。

[0106] “氨基酸亚基”通常为 α -氨基酸残基(-CO-CHR-NH-);但也可以为 β -或其他氨基酸残基(例如,-CO-CH₂CHR-NH-),其中R为氨基酸侧链。

[0107] 术语“天然存在的氨基酸”指的是存在于自然界中发现的蛋白质中的氨基酸。术语“非天然氨基酸”指的是不存在于自然界中发现的蛋白质中那些氨基酸;实例包括 β -丙氨酸(β -Ala)和6-氨基己酸(Ahx)。

[0108] “有效量”或“治疗有效量”指的是被给予到哺乳动物对象的反义寡聚物的量,不管是单次剂量或作为一系列剂量的一部分,其通常通过抑制选定的靶核酸序列的翻译来有效产生期望的治疗效果。

[0109] 个体(例如哺乳动物,如人)或细胞的“治疗”为用于试图改变该个体或细胞的天然进程的任何类型干预。治疗包括,但不限于,给予药物组合物,且可以作为预防,或在病理学事件或与病原药剂接触后进行。

[0110] II. 载体肽

[0111] A. 载体肽的性能

[0112] 如上所述,本公开涉及载体肽和核酸类似物的缀合物。该载体肽通常可有效增加核酸类似物的细胞渗透。此外,申请人惊奇地发现将甘氨酸(G)或脯氨酸(P)亚基包含在核酸类似物和载体肽的剩余物之间(例如,在载体肽的羧基端或氨基端)可减少该缀合物的毒性,同时相对于具有载体肽和核酸类似物之间的不同连接的缀合物,功效保持不变或得到提高。因此,当本公开的缀合物比其他肽-寡聚物缀合物具有更好的治疗窗且为更有前景的药物候选物。

[0113] 除了减少的毒性,核酸类似物和载体肽之间的甘氨酸或脯氨酸亚基的存在据信还可提供另外的优势。例如,甘氨酸为便宜的,且容易被结合到核酸类似物(或任选的连接臂)

上,而不存在外消旋作用的任何可能性。类似地,脯氨酸容易被结合而不发生外消旋作用,且还提供了不是螺旋形成物的载体肽。脯氨酸的疏水性还可以赋予关于载体肽与细胞脂质双分子层相互作用的某些优势,且包含多个脯氨酸的载体肽(例如在某些实施方案中)可以抗G-四链形成。最后,在某些实施方案中,当脯氨酸部分邻近精氨酸亚基时,该脯氨酸部分赋予缀合物代谢性,因为该精氨酸-脯氨酸酰胺键不能被常规肽链内切酶裂解。

[0114] 如上所述,相比其他已知缀合物,包含通过甘氨酸或脯氨酸亚基连接到核酸类似物上的载体肽的缀合物具有较低的毒性和类似的功效。相比其他缀合物,进行的支持本申请的实验表明,使用本公开的缀合物的肾毒性标记物的毒性要低得多(见例如,实施例30中描述的肾损伤标志物(KIM)和血尿素氮(BUN)数据)。尽管不希望受到理论束缚,本发明发明人相信本公开缀合物的减少的毒性可能涉及在连接至核酸类似物的肽部分中(例如,羧基端)不存在非天然氨基酸如氨基己酸或 β -丙氨酸。因为这些非天然氨基酸不在体内被切割,据信未切割肽的毒物浓度可以累积并造成毒性效应。

[0115] 甘氨酸或脯氨酸部分可以位于载体肽的氨基端或羧基端,且在某些情况下,载体肽可以通过甘氨酸或脯氨酸亚基直接连接到核酸类似物上,或者载体肽可以通过任意的连接臂连接到核酸类似物上。

[0116] 在一个实施方案中,本公开涉及缀合物,其包含:

[0117] (a) 载体肽,包含氨基酸亚基;和

[0118] (b) 核酸类似物,包含基本上不带电荷的骨架和用于序列特异性结合到靶核酸的寻靶碱基序列;

[0119] 其中:

[0120] 两个或更多个氨基酸亚基为带正电荷的氨基酸,所述载体肽包含位于所述载体肽的羧基端的甘氨酸(G)或脯氨酸(P)亚基,且所述载体肽共价连接至核酸类似物。在一些实施方案中,不多于7个连续氨基酸亚基为精氨酸,例如6个或更少的连续氨基酸亚基为精氨酸。在一些实施方案中,所述载体肽包含位于羧基端的甘氨酸亚基。在其他实施方案中,所述载体肽包含位于羧基端的脯氨酸亚基。进一步在其他实施方案中,所述载体肽包含位于羧基端的单个甘氨酸或脯氨酸(即,不包含位于羧基端的甘氨酸或脯氨酸二聚物或三聚物等)。

[0121] 在某些实施方案中,当结合到具有基本上不带电荷的骨架的反义寡聚物上时,相对于非缀合形式的反义寡聚物,载体肽可有效促进反义寡聚物结合到其靶序列,如通过以下所证明:

[0122] (i) 当将反义寡聚物结合到其靶序列上可有效阻止编码的蛋白的翻译起始密码子时,相对于由非缀合的寡聚物提供的表达,编码的蛋白的表达下降,或

[0123] (ii) 当反义寡聚物结合到其靶序列可有效阻止前体mRNA(其被正确拼接时编码所述蛋白)中的异常拼接位点时,相对于由非缀合的寡聚物提供的表达,编码的蛋白的表达增加。以下进一步描述了适合测量这些效应的分析。在一个实施方案中,肽的缀合提供了无细胞翻译分析中的该活性,如本文中所描述。在一些实施方案中,活性被提高了至少2倍、至少5倍或至少10倍。

[0124] 可选地或另外,相对于非缀合形式的类似物,载体肽可有效促进核酸类似物运输到细胞内。在某些实施方案中,运输被增加了至少2倍、至少2倍、至少5倍或至少10倍。

[0125] 在其他实施方案中,相对于包含缺少末端甘氨酸或脯氨酸亚基的载体肽的缀合物,载体肽可有效减少缀合物的毒性(即,增加最大耐受量)。在某些实施方案中,毒性被减少了至少2倍、至少2倍、至少5倍或至少10倍。

[0126] 肽运输部分的其他优势为其预期可稳定反义寡聚物和其靶核酸序列间的双链的能力。尽管不希望受到理论束缚,该稳定双链的能力可能由带正电荷的运输部分和带负电的核酸间的静电相互作用引起。

[0127] 载体肽的长度不受特定限制,且在不同实施方案中存在差异。在一些实施方案中,载体肽包含4至40个氨基酸亚基。在其他实施方案中,载体肽包含6至30个、6至20个、8至25个或10至20个氨基酸亚基。在一些实施方案中,载体肽为直链的,而在其他实施方案中,其为有支链的。

[0128] 在一些实施方案中,载体肽富含带正电荷的氨基酸亚基,例如精氨酸亚基。如果至少10%的氨基酸亚基带有正电,则载体肽“富含”带正电荷的氨基酸。例如,在一些实施方案中,至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的氨基酸亚基带有正电。甚至在其他实施方案中,除甘氨酸或脯氨酸亚基外的所有氨基酸亚基均带有正电。在其他实施方案中,所有带正电荷的氨基酸亚基都为精氨酸。

[0129] 在其他实施方案中,载体肽中带正电荷氨基酸亚基的数目为1至20个,例如1至10个或1至6个。在某些实施方案中,载体肽中带正电荷氨基酸的数目为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个。

[0130] 带正电荷的氨基酸可以为天然存在的、非天然存在的、合成的、修饰的或天然存在的氨基酸的类似物。例如,可以特异性设计带有净正电荷的修饰的氨基酸用于本发明,如下更为详细的描述。对氨基酸的多种不同类型的修饰为本领域熟知。在某些实施方案中,带正电荷的氨基酸为组氨酸(H)、赖氨酸(K)或精氨酸(R)。在其他实施方案中,载体肽仅包含天然氨基酸亚基(即,不包含非天然氨基酸)。在其他实施方案中,可以例如用乙酰基、苯甲酰基或硬脂酰基部分给末端氨基酸加帽,例如在N-末端。

[0131] H、K和/或R的任何数目、组合和/或序列都可以存在于载体肽中。在一些实施方案中,除羧基末端甘氨酸或脯氨酸外的所有氨基酸亚基都为带正电荷的氨基酸。在其他实施方案中,至少1个带正电荷的氨基酸为精氨酸。例如,在一些实施方案中,所有带正电荷的氨基酸都为精氨酸,且甚至在其他实施方案中,载体肽由精氨酸和羧基末端甘氨酸或脯氨酸组成。进一步在其他实施方案,载体肽包含不多于7个连续的精氨酸,例如不多于6个连续的精氨酸。

[0132] 其他类型带正电荷的氨基酸也被考虑。例如,在某些实施方案中,至少1个带正电荷的氨基酸为精氨酸类似物。例如,该精氨酸类似物可为包含 $R^a N=C(NH_2)R^b$ 侧链结构的阳离子型 α -氨基酸,其中 R^a 为H或 R^c ; R^b 为 R^c 、 NH_2 、 NHR 或 $N(R^c)_2$,其中 R^c 为低级烷基或低级烯基,并任选地包含氧或氮,或者 R^a 和 R^b 可以一起形成环;且其中所述侧链通过 R^a 或 R^b 连接到氨基酸上。载体肽可以包含任何数目的这些精氨酸类似物。

[0133] 带正电荷的氨基酸可以发生在载体肽内的任何序列中。例如,在一些实施方案中,带正电荷的氨基酸可为交替的或连续的。例如,载体肽可以包含序列 $(R^d)_m$,其中 R^d 在每次出现时都独立地为带正电荷的氨基酸,且 m 为2至12、2至10、2至8或2至6的整数。例如,在某些实施方案中, R^d 为精氨酸,且载体肽包含选自以下的序列: $(R)_4$ 、 $(R)_5$ 、 $(R)_6$ 、 $(R)_7$ 和 $(R)_8$,或选

自： $(R)_4$ 、 $(R)_5$ 、 $(R)_6$ 和 $(R)_7$ ，例如在特定的实施方案中，载体肽包含序列 $(R)_6$ ，例如 $(R)_6G$ 或 $(R)_6P$ 。

[0134] 在其他实施方案中，载体肽由序列 $(R^d)_m$ 和羧基末端甘氨酸或脯氨酸组成，其中 R^d 在每次出现时都独立地为带正电荷的氨基酸，且 m 为2至12、2至10、2至8或2至6的整数。在某些实施方案中， R^d 在每次出现时都独立地为精氨酸、组氨酸或赖氨酸。例如，在某些实施方案中， R^d 为精氨酸，且载体肽由选自以下的序列组成： $(R)_4$ 、 $(R)_5$ 、 $(R)_6$ 、 $(R)_7$ 和 $(R)_8$ ，以及羧基末端甘氨酸或脯氨酸。例如在特定的实施方案中，载体肽由序列 $(R)_6G$ 或 $(R)_6P$ 组成。

[0135] 在一些其他实施方案中，载体肽可以包含一个或多个疏水性氨基酸亚基，所述疏水性氨基酸亚基包括取代的或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基或芳烷基侧链，其中所述烷基、烯基和炔基侧链每6个碳原子包含至多1个杂原子。在一些实施方案中，疏水性氨基酸为苯丙氨酸(F)。例如，载体肽可以包含两个或更多个连续的疏水性氨基酸如苯丙氨酸(F)，例如2个连续的苯丙氨酸部分。疏水性氨基酸可以位于载体肽序列中的任何点。

[0136] 在其他实施方案中，载体肽包含序列 $[(R^dY^bR^d)_x(R^dR^dY^b)_y]_z$ 或 $[(R^dR^dY^b)_y(R^dY^bR^d)_x]_z$ ，其中 R^d 在每次出现时都独立地为带正电荷的氨基酸， x 和 y 在每次出现时都独立地为0或1，条件是 $x+y$ 为1或2， z 为1、2、3、4、5或6，且 Y^b 为：

[0137] $-C(O)-(CHR^e)_n-NH-$

[0138] (Y^b)

[0139] 其中 n 为2至7，且每个 R^e 在每次出现时都独立地为氢或甲基。在这些实施方案的一些中， R^d 在每次出现时都独立地为精氨酸、组氨酸或赖氨酸。在其他实施方案中，每个 R^d 都为精氨酸。在其他实施方案中， n 为5，且 Y^b 为氨基己酸部分。在其他实施方案中， n 为2，且 Y^b 为β-丙氨酸部分。在其他实施方案中， R^e 为氢。

[0140] 在前述某些实施方案中， x 为1， y 为0，且载体肽包含序列 $(R^dY^bR^d)_z$ 。在其他实施方案中， n 为5，且 Y^b 为氨基己酸部分。在其他实施方案中， n 为2，且 Y^b 为β-丙氨酸部分。进一步在其他实施方案中， R^e 为氢。

[0141] 进一步在前述其他实施方案中， x 为0， y 为1，且载体肽包含序列 $(R^dR^dY^b)_z$ 。在其他实施方案中， n 为5，且 Y^b 为氨基己酸部分。在其他实施方案中， n 为2，且 Y^b 为β-丙氨酸部分。进一步在其他实施方案中， R^e 为氢。

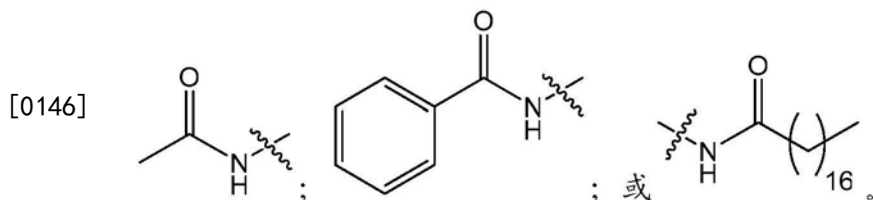
[0142] 在其他实施方案中，载体肽包含序列 $(R^dY^b)_p$ ，其中 R^d 和 Y^b 如以上所定义，且 p 为2至8的整数。在其他实施方案中，每个 R^d 都为精氨酸。在其他实施方案中， n 为5，且 Y^b 为氨基己酸部分。在其他实施方案中， n 为2，且 Y^b 为β-丙氨酸部分。进一步在其他实施方案中， R^e 为氢。

[0143] 在其他实施方案中，载体肽包含序列ILFQY。除了本文中公开的任何其他序列，所述肽还可以包含ILFQY序列。例如载体肽可以包含ILFQY和 $[(R^dY^bR^d)_x(R^dR^dY^b)_y]_z$ 、 $[(R^dR^dY^b)_y(R^dY^bR^d)_x]_z$ 、 $(R^dY^b)_p$ 或它们的组合，其中 R^d 、 x 、 y 和 Y^b 如以上所定义。所述 $[(R^dY^bR^d)_x(R^dR^dY^b)_y]_z$ 、 $[(R^dR^dY^b)_y(R^dY^bR^d)_x]_z$ 或 $(R^dY^b)_p$ 序列可以位于ILFQY序列的氨基端、羧基端或这两端。在某些实施方案中， x 为1， y 为0，且载体肽包含通过任选的Z连接臂连接到ILFQY序列上的 $(R^dY^bR^d)_z$ 。

[0144] 在其他相关的实施方案中，载体肽包含序列ILFQ、IWFQ或ILIQ。其他实施方案包括包含序列PPMWS、PPMWT、PPMFS或PPMYS的载体肽。除了本文中描述的任何其他序列，例如除了序列 $[(R^dY^bR^d)_x(R^dR^dY^b)_y]_z$ 、 $[(R^dR^dY^b)_y(R^dY^bR^d)_x]_z$ 或 $(R^dY^b)_p$ ，载体肽还可以包含这些序列，

其中 R^d 、 x 、 y 和 Y^b 如以上所定义。

[0145] 载体肽的一些实施方案包括对天然存在的氨基酸亚基的修饰,例如可以修饰氨基末端或羧基末端氨基酸亚基。此类修饰包括用疏水性基团给游离氨基或游离羧基加帽。例如,可以用乙酰基、苯甲酰基或硬脂酰基部分给氨基端加帽。例如,表1中任何肽序列都可以具有此类修饰,即使在表中没有明确描述。在这些实施方案中,载体肽的氨基端可为如下所描述的:



[0147] 进一步在其他实施方案中,载体肽包含丙氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、丝氨酸或苏氨酸中的至少1个。

[0148] 在本文公开的一些实施方案中,载体肽由注释的序列和羧基末端甘氨酸或脯氨酸亚基组成。

[0149] 在一些实施方案中,载体肽不由以下序列组成(氨基末端至羧基末端): R_6G 、 R_7G 、 R_8G 、 R_5GR_4G 、 $R_5F_2R_4G$ 、 $Tat-G$ 、 $rTat-G$ 、 $(RXR_2G_2)_2$ 或 $(RXR_3X)_2G$ 。在其他实施方案中,载体肽不由 R_8G 、 R_9G 或 R_9F_2G 组成。进一步在其他实施方案中,载体肽不由以下序列组成: $Tat-G$ 、 $rTat-G$ 、 R_9F_2G 、 $R_5F_2R_4$ 、 R_4G 、 R_5G 、 R_6G 、 R_7G 、 R_8G 、 R_9G 、 $(RXR)_4G$ 、 $(RXR)_5G$ 、 $(RXRRBR)_2G$ 、 $(RAR)_4F_2$ 或 $(RGR)_4F_2$ 。在其他实施方案中,载体肽不由“穿膜肽Penetratin”或“ R_6Pen ”组成。

[0150] 在另一个方面,本公开提供了肽-核酸类似物缀合物,其包含:

[0151] 核酸类似物,其具有基本上不带电荷的骨架和寻靶碱基序列,和

[0152] 共价连接到核酸类似物上的肽,其包含羧基末端甘氨酸或脯氨酸亚基,且由选自以下的8至16个另外的其他亚基组成: R^d 亚基、 Y 亚基和任选的 Z 亚基,包含至少8个 R^d 亚基、至少2个 Y 亚基和至多3个 Z 亚基,其中>50%的所述亚基为 R^d 亚基,且其中:

[0153] (a) 每个 R^d 亚基都独立地表示精氨酸或精氨酸类似物,所述精氨酸类似物为包含 $R^aN=C(NH_2)R^b$ 侧链结构的阳离子型 α -氨基酸,其中 R^a 为H或 R^c ; R^b 为 R^c 、 NH_2 、 NHR 或 $N(R^c)_2$,其中 R^c 为低级烷基或低级烯基,并任选地包含氧或氮,或者 R^a 和 R^b 可以一起形成环;且其中所述侧链通过 R^a 或 R^b 连接到氨基酸上;

[0154] (b) 至少2个 Y 亚基为 Y^a 或 Y^b ,其中:

[0155] (i) 每个 Y^a 都独立地为具有独立地选自以下基团的侧链的中性 α -氨基酸亚基:取代的或未被取代的烷基、烯基、炔基、芳基和芳烷基,其中所述侧链,当选自取代的烷基、烯基和炔基时,每2个,优选每4个,且更优选每6个碳原子包含至多1个杂原子,且其中所述亚基为连续的或位于连接臂部分的侧面,以及

[0156] (ii) Y^b 为:

[0157] $-C(O)-(CHR^e)_n-NH-$

[0158] (Y^b)

[0159] 其中 n 为2至7,且每个 R^e 在每次出现时都独立地为氢或甲基;且

[0160] (c) Z 表示选自以下的氨基酸亚基:丙氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸

酸、组氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、丝氨酸、苏氨酸和具有侧链的氨基酸,所述侧链为天然存在侧链的1碳或2碳同系物,不包括在生理pH下带负电的侧链(例如羧酸盐侧链)。在一些实施方案中,侧链为中性的。在其他实施方案中,Z侧链为天然存在氨基酸的侧链。一些实施方案中任选的Z亚基选自:丙氨酸、甘氨酸、蛋氨酸、丝氨酸和苏氨酸。载体肽可以包含0个、1个、2个或3个Z亚基,且在一些实施方案中包含至多2个Z亚基。

[0161] 在选出的实施方案中,载体肽具有类型Y^a的正好2个Y亚基,其为连续的或位于半胱氨酸亚基的侧面。在一些实施方案中,2个Y^a亚基为连续的。在其他实施方案中,Y^a亚基的侧链包括天然存在氨基酸的侧链和其1碳或2碳同系物,不包括在生理pH下带电的侧链。其他可能的侧链为天然存在氨基酸的侧链。在另外的实施方案中,侧链为芳基或芳烷基侧链;例如,每个Y^a可以独立地选自:苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。

[0162] 在选出的实施方案中,每个Y^a都独立选自苯丙氨酸和酪氨酸;在其他实施方案中,每个Y^a都为苯丙氨酸。这包括,例如,由精氨酸亚基、苯丙氨酸亚基、甘氨酸或脯氨酸亚基、任选的连接臂部分和核酸类似物组成的缀合物。一种此类缀合物包括具有式Arg₉Phe₂aa的肽,其中aa为甘氨酸或脯氨酸。

[0163] 前述载体肽还可以包含ILFQY、ILFQ、IWFQ或ILIQ。其他实施方案包括包含序列PPMWS、PPMWT、PPMFS或PPMYS的前述载体肽。

[0164] 本发明的肽-寡聚物缀合物在不同功能中比非缀合的寡聚物更为有效,包括:在蛋白质表达系统中抑制靶mRNA的表达,包括无细胞翻译系统;抑制靶前体mRNA的拼接;和通过将控制病毒核酸复制或mRNA转录的顺式作用元件作为靶标,以抑制病毒的复制。

[0165] 在本发明范围内还包括其他药理学药剂(即,不为核酸类似物)和载体肽的缀合物。具体来说,一些实施方案提供了缀合物,其包括:

[0166] (a) 包含氨基酸亚基的载体肽;和

[0167] (b) 药理学药剂;

[0168] 其中:

[0169] 两个或更多个的氨基酸亚基为带正电荷的氨基酸,所述载体肽包含位于所述载体肽的羧基端的甘氨酸(G)或脯氨酸(P)亚基,且所述载体肽共价连接至药理学药剂。这些实施方案中的载体肽可以为本文中描述的任何载体肽。还提供了通过将药理学药剂缀合到载体肽上来递送其的方法。

[0170] 待递送的药理学药剂可以为生物活性剂,例如治疗剂或诊断剂,尽管其可以为用于检测的化合物,如荧光化合物。生物活性剂包括选自以下的药物:生物分子,例如肽、蛋白质、糖类或核酸,尤其是反义寡核苷酸,或“小分子”有机或无机化合物。可以将“小分子”化合物更广泛地定义为有机、无机或有机金属化合物,其不是如上所述的生物分子。通常,此类化合物具有小于1000的分子量,或,在一个实施方案中,小于500。

[0171] 在一个实施方案中,待递送的药理学药剂不包括单个氨基酸、二肽或三肽。在另一个实施方案中,其不包括短的寡肽;即,具有少于6个氨基酸亚基的寡肽。在其他实施方案中,其不包括较长的寡肽;即,具有7至20个氨基酸亚基的寡肽。进一步在其他实施方案中,其不包括具有大于20个氨基酸亚基的寡肽或蛋白质。

[0172] 相对于非缀合形式和/或具有较少毒性的药理学药剂、相对于缀合到缺少甘氨酸或脯氨酸亚基的对应肽上的药理学药剂,所述载体肽可有效促进药理学药剂运输到细胞

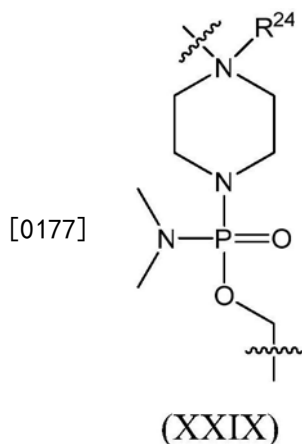
内。在一些实施方案中,运输被提供了至少2倍、至少5倍或至少10倍。在其他实施方案中,毒性被减少了(即,最大耐受量被减少了)至少2倍、至少5倍或至少10倍。

[0173] B. 肽连接臂

[0174] 可以通过本领域技术人员可使用多种方法将载体肽连接到待递送的药剂(例如,核酸类似物、药理学药剂等)上。在一些实施方案中,将载体肽直接连接到核酸类似物上,而没有使用中间连接臂。就此而言,在核酸类似物上的末端氨基酸和游离羧基的游离胺之间形成酰胺键可能对形成缀合物是有用的。在某些实施方案中,将羧基末端甘氨酸或脯氨酸亚基直接连接到核酸类似物的3'末端上,例如可以通过在羧基末端甘氨酸或脯氨酸部分和3' 吗啉代环氮之间形成酰胺键来连接载体肽(见例如,图1C)。

[0175] 在一些实施方案中,通过选自以下的连接臂部分将核酸类似物缀合到载体肽上: Y^a 或 Y^b 亚基、半胱氨酸亚基和不带电的非氨基酸连接臂部分。在其他实施方案中,通过位于核酸类似物的5'或3'末端的甘氨酸或脯氨酸部分直接将核酸类似物连接到载体肽上。在一些实施方案中,通过甘氨酸或脯氨酸亚基直接将载体肽连接到核酸类似物的3'端,例如通过酰胺键直接连接到3' 吗啉代氮上。

[0176] 在其他实施方案中,缀合物包含末端甘氨酸或脯氨酸亚基间的连接部分。在这些实施方案的一些中,连接臂为多达18个原子长度,其包含选自以下的连接(bonds):烷基、羟基、烷氧基、烷基氨基、酰胺、酯、羰基、氨基甲酸酯、磷酸二酰胺、磷酸酰胺、硫代磷酸和磷酸二酯。在某些实施方案中,连接臂包含磷酸二酰胺和哌嗪。例如,在一些实施方案中,连接臂具有以下结构(XXIX):



[0178] 其中 R^{24} 为不存在、H或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中, R^{24} 为不存在,且在其他实施方案中,结构(XXIX)将核酸类似物(例如,吗啉代寡聚物)的5'末端连接在载体肽上(见例如,图1B)。

[0179] 在一些实施方案中, R^d 亚基的侧链部分独立地选自:胍基($HN=C(NH_2)NH-$)、脒基($HN=C(NH_2)C<$)、2-氨基二氢嘧啶基、2-氨基四氢嘧啶基、2-氨基吡啶基和2-氨基嘧啶基。

[0180] 若需要,可以将多个载体肽连接至单个化合物上;或者,可以将多个化合物结合到单个运输物上。载体肽和核酸类似物间的连接臂还可以由天然或非天然氨基酸(例如,6-氨基己酸或 β -丙氨酸)组成。连接臂还可以包含运输肽的羧基端和核酸类似物的氨基或羟基间(例如,在3' 吗啉代氮或5' OH处)通过由例如碳化二亚胺促进的缩合形成的直接键。

[0181] 一般来说,连接臂可以包括任何非反应性部分,其不干扰缀合物的运输或功能。连

接臂可以选自在使用的正常条件下为不可切割的连接臂,例如,含有醚、硫醚、酰胺或氨基甲酸酯键。在其他实施方案中,包括在体内可切割的载体肽和化合物(例如,寡核苷酸类似物、药理学药剂等)间的连接是可取的。在体内为可切割的连接为本领域已知,且包括例如,羧酸酯(其被酶促水解)和二硫化物(其在谷胱甘肽存下被切割)。通过应用合适波长的放射,也可在体内切割光解可切割的连接,如邻硝基苯基醚。进一步含有可切割的二硫化物基团的示例性杂双官能团连接剂,包括3-[(4-叠氮基苯基) 二硫代]丙酸-N-羟基琥珀酰亚胺酯和Vanin, E.F.和Ji, T.H., Biochemistry 20:6754-6760 (1981)中描述的其他物质。

[0182] C. 示例性载体肽

[0183] 以下表1中提供了示例性载体肽序列和寡核苷酸序列的表。在一些实施方案中,本公开提供了肽寡聚物缀合物,其中所述肽包含或由表1中的任何一种肽序列组成。在另一个实施方案中,核酸类似物包含或由表1中的任何寡核苷酸序列组成。进一步在其他实施方案中,本公开提供了肽寡聚物缀合物,其中所述肽包含或由表1中的任何一种肽序列组成,且核酸类似物包含或由表1中的任何寡核苷酸序列组成。在其他实施方案中,本公开提供了包含或由表1中的任何一种序列组成的肽。

[0184] 表1. 示例性载体肽和寡核苷酸序列

[0185]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
(RFF) ₃ ; CP0407	RFFRFFRFF-aa	89
RTR	RTRTRFLRRT-aa	90
RFFR	RFFRFFRFFR-aa	91
KTR	KTRTKFLKKT-aa	92
KFF	KFFKFFKFF-aa	93
KFFK	KFFKFFKFFK-aa	94
(RFF) ₂	RFFRFF-aa	95
(RFF) ₂ R	RFFRFFR-aa	96
RX	RXXRXXR-aa	97
(RXR) ₄ ; P007	RXRRXRRXRRXR-aa	98
Tat ₄₇₋₅₈	YGRKKRRQRRR-aa	99
Tat ₄₈₋₅₈	GRKKRRQRRR-aa	100
Tat ₄₉₋₅₈	RKKRRQRRR-aa	101
Penetratin	RQIKIWFQNRRMKWKKGG-aa	102
Transportan	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL-aa	103
2XHph-1	YARVRRRGPRGYARVRRRGPRR-aa	104
Hph-1	YARVRRRGPRR-aa	105
Sim-2	AKAARQAAR-aa	106
HSV1 VP22	DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE-aa	107
Pep-1	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV-aa	108
Pep-2	KETWFETWFTEWSQPKKKRKV-aa	109
ANTP	RQIKIWFQNRRMKWKK-aa	110
R ₆ Pen	RRRRRR-RQIKIWFQNRRMKWKKGG-aa	111

[0186]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
rTat	RRRQRRKKRC-aa	112
pTat	CYGRKKRRQRRR-aa	113
R ₉ F ₂	RRRRRRRRRFFC-aa	114
R ₉ CF ₂ RRRRRRRRR CFF	RRRRRRRRRCFF-aa	115
R ₈ CF ₂ R	RRRRRRRRRCFFR-aa	116
R ₆ CF ₂ R ₃	RRRRRRRCFFRRR-aa	117
R ₅ FCFR ₄	RRRRRFCFRRRR-aa	118
R ₅ F ₂ R ₄	RRRRRFFRRRR-aa	119
R ₄ CF ₂ R ₅	RRRRCFFRRRRR-aa	120
R ₂ CF ₂ R ₇	RRCFFRRRRRRR-aa	121
CF ₂ R ₉	CFFRRRRRRRRR-aa	122
CR ₉ F ₂	CRRRRRRRRRFF-aa	123
F ₂ R ₉	FFRRRRRRRRR-aa	124
R ₅ F ₂ CF ₂ R ₄	RRRRRFFCFFRRRR-aa	125
R ₉ I ₂	RRRRRRRRRII-aa	126
R ₈ F ₃	RRRRRRRRFFF-aa	127
R ₉ F ₄	RRRRRRRRRFFFF-aa	128
R ₈ F ₂	RRRRRRRRFF-aa	129
R ₆ F ₂	RRRRRRFF-aa	130
R ₅ F ₂	RRRRRFF-aa	131
(RRX) ₃ RR	RRXRRXRRXRR-aa	132
(RXR) ₄	RXRRXRRXRRXR-aa	133
(XRR) ₄	XRRXRRXRRXRR-aa	134
(RX) ₅ RR	RXRXRXRXRXR-aa	135
(RXR) ₃	RXRRXRRXR-aa	136
(RXR) ₂ R	RXRRXRR-aa	137
(RXR) ₂	RXRRXR-aa	138
(RKX) ₃ RK	RKXRKXRKXRK-aa	139
(RHX) ₃ RH	RHXRHXRHXRH-aa	140
R ₈ CF ₂ R	RRRRRRRRRCFFR-aa	141
(RRX) ₃ RR	RRXRRXRRXRR-aa	142
(RXR) ₄ ; P007	RXRRXRRXRRXR-aa	143
(XRR) ₄	XRRXRRXRRXRR-aa	144
(RX) ₅ R	RXRXRXRXRXR-aa	145
(RX) ₇ R	RXRXRXRXRXRXR-aa	146
(RXR) ₅	RXRRXRRXRRXRRXR-aa	147

[0187]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
(RXRRBR) ₂ ; B	RXRRBRRXRRBR-aa	148
(RXR) ₃ RBR	RXRRXRRXRRBR-aa	149
(RB) ₅ RXRBR	RBRBRBRBRBRXRBR-aa	150
RBRBRBRXR BRBRBR	RBRBRBRXRBRBRBR-aa	151
X(RB) ₃ RX(RB)) ₃ R-X	XRBRBRBRXRBRBRBR-aa	152
(RBRX) ₄	RBRXRBRXRBRXRBR-aa	153
(RB) ₄ (RX) ₃ R	RBRBRBRBRXRXRXR-aa	154
RX(RB) ₂ RX(R B) ₃ R	RXRBRBRXRBRBRBR-aa	155
(RB) ₇ R	RBRBRBRBRBRBRBR-aa	156
R ₄	tg-RRRR-aa	157
R ₅	tg-RRRRR-aa	158
R ₆	tg-RRRRRR-aa	159
R ₇	tg-RRRRRRR-aa	160
R ₈	tg-RRRRRRRR-aa	161
R ₅ GR ₄	tg-RRRRRGRRRR-aa	162
R ₅ F ₂ R ₄	tg-RRRRRFFRRRR-aa	163
Tat	tg-RKKRRQRRR-aa	164
rTat	tg-RRRQRKKR-aa	165
	RXRRXR-aa	166
	RBRRBR-aa	167
	RXRRBR-aa	168
	RBRRXR-aa	169
	RXRY ^b RXR-aa	170
	RBRY ^b RBR-aa	171
	RXRY ^b RBR-aa	172
	RBRY ^b RXR-aa	173
	RXRILFQYRXR-aa	174
	RBRILFQYRBR-aa	175
	RXRILFQYRBR-aa	176
	RBRILFQYRXR-aa	177
	RXRRXRRXR-aa	178
	RBRRBRRBR-aa	179
	RXRRBRRXR-aa	180
	RXRRBRRBR-aa	181

[0188]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRXRBR-aa	182
	RBRXRBR-aa	183
	RBRXRXR-aa	184
	RBRBRXR-aa	185
	RXRY ^b RXRRXR-aa	186
	RXRRXRY ^b RXR-aa	187
	RXRILFYRXRRXR-aa	188
	RXRRXRILFYRXR-aa	189
	RXRY ^b RXRY ^b RXR-aa	190
	RXRILFYRXRILFYRXR-aa	191
	RXRILFYRXRY ^b RXR-aa	192
	RXRY ^b RXRILFYRXR-aa	193
	RBRY ^b RBRBR-aa	194
	RBRBRBY ^b RBR-aa	195
	RBRILFYRBRBR-aa	196
	RBRBRILFYRBR-aa	197
	RBRYRBRY ^b RBR-aa	198
	RBRILFYRBRILFYRBR-aa	199
	RBRY ^b RBRILFYRBR-aa	200
	RBRILFYRBY ^b RBR-aa	201
	RXRY ^b RBRXR-aa	202
	RXRRBY ^b RXR-aa	203
	RXRILFYRBRXR-aa	204
	RXRRBRILFYRXR-aa	205
	RXRY ^b RBRY ^b RXR-aa	206
	RXRILFYRBRILFYRXR-aa	207
	RXRY ^b RBRILFYRXR-aa	208
	RXRILFYRBY ^b RXR-aa	209
	RXRY ^b RBRBR-aa	210
	RXRRBY ^b RBR-aa	211
	RXRILFYRBRBR-aa	212
	RXRRBRILFYRBR-aa	213
	RXRY ^b RBRY ^b RBR-aa	214
	RXRILFYRBRILFYRBR-aa	215
	RXRY ^b RBRILFYRBR-aa	216
	RXRILFYRBY ^b RBR-aa	217
	RXRY ^b RXRBR-aa	218

[0189]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRXRY ^b RBR-aa	219
	RXRILFQYRXRRBR-aa	220
	RXRRXRILFQYRBR-aa	221
	RXRY ^b RXRY ^b RBR-aa	222
	RXRILFQYRXRILFQYRBR-aa	223
	RXRY ^b RXRILFQYRBR-aa	224
	RXRILFQYRXRY ^b RBR-aa	225
	RBRY ^b RXRRBR-aa	226
	RBRRXRY ^b RBR-aa	227
	RBRILFQYRXRRBR-aa	228
	RBRRXRILFQYRBR-aa	229
	RBRY ^b RXRY ^b RBR-aa	230
	RBRILFQYRXRILFQYRBR-aa	231
	RBRY ^b RXRILFQYRBR-aa	232
	RBRILFQYRXRY ^b RBR-aa	233
	RBRY ^b RXRRXR-aa	234
	RBRRXRY ^b RXR-aa	235
	RBRILFQYRXRRXR-aa	236
	RBRRXRILFQYRXR-aa	237
	RBRY ^b RXRY ^b RXR-aa	238
	RBRILFQYRXRILFQYRXR-aa	239
	RBRY ^b RXRILFQYRXR-aa	240
	RBRILFQYRXRY ^b RXR-aa	241
	RBRY ^b RBRRXR-aa	242
	RBRRBRY ^b RXR-aa	243
	RBRILFQYRBRRXR-aa	244
	RBRBRILFQYRXR-aa	245
	RBRY ^b RBRY ^b RXR-aa	246
	RBRILFQYRBRILFQYRXR-aa	247
	RBRY ^b RBRILFQYRXR-aa	248
	RBRILFQYRBRY ^b RXR-aa	249
	RXRRXRRXRRXR-aa	250
	RXRRBRXRILFQYRXRBRXR-aa	251
	RXRRBRRXRRBR-aa	252
	YGRKKRRQRRP-aa	253
	RXRRXRRXRRXRBASSLNIXC-aa	254
	RXRRBRXRILFQYRXRBRXRBASSLNIXC-aa	255

[0190]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRBRRXRASSLNIA RBRXRBC-aa	256
	RXRRBRRXRBRXBASSLNIA-aa	257
	THRPPMWSPVWP-aa	258
	HRPPMWSPVWP-aa	259
	THRPPMWSPV-aa	260
	THRPPMWSP-aa	261
	THRPPMWSPVFP-aa	262
	THRPPMWSPVYP-aa	263
	THRPPMWSPAWP-aa	264
	THRPPMWSPVWP-aa	265
	THRPPMWSPVWP-aa	266
	THRPPMWTPVWP-aa	267
	THRPPMFSPVWP-aa	268
	THRPPMWS-aa	269
	HRPPMWSPVW-aa	270
	THRPPMYSPVWP-aa	271
	THRPPnleWSPVWP-aa (nle = 正亮氨酸)	272
	THKPPMWSPVWP-aa	273
	SHRPPMWSPVWP-aa	274
	STFTHPR-aa	275
	YDIDNRR-aa	276
	AYKPVGR-aa	277
	HAIYPRH-aa	278
	HTPNSTH-aa	279
	ASSPVHR-aa	280
	SSLPLRK-aa	281
	KKRS-aa	282
	KRSK-aa	283
	KKRSK-aa	284
	KSRK-aa	285
	SRKR-aa	286
	RKRK-aa	287
	KSRKR-aa	288
	QHPPWRV-aa	289
	THPPTTH-aa	290
	YKHTPTT-aa	291
	QGMHRGT-aa	292

[0191]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	SRKRK-aa	293
	KSRKRK-aa	294
	PKKKRKV-aa	295
	GKKRSKV-aa	296
	KSRKRKL-aa	297
	HSPSKIP-aa	298
	HMATFHY-aa	299
	AQPNKFK-aa	300
	NLTRLHT-aa	301
	KKKR-aa	302
	KKRK-aa	303
	KKKRK-aa	304
	RRRRRRQIKIWFQNRRMKWKKGGC-aa	305
	RRRRRRQIKIWFQNRRMKWKKGGC-aa	306
	RQIKIWFQNRRMKWKKGGC-aa	307
	RRRRRRQIKIWFQNRRMKWKKC-aa	308
	RXRRXRRXRRQIKIWFQNRRMKWKKGGC-aa	309
	RRRRRRQIKILFQNXRRXRXRC-aa	310
	RXRRXRRXRRXRC-aa	311
	RXRRXRRXRRXRC-aa	312
	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWKKGGC-aa	313
	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWKKC-aa	314
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKC-aa	315
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	316
	RXRRXRRXRIKILFQNHRMKWKKC-aa	317
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	318
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	319
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKAC-aa	320
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHKAC-aa	321
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHRC-aa	322
	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWKKC-aa	323
	RARARARARIKILFQNRRMKWKKC-aa	324
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHKAC-aa	325
	RXRRXRRXRIHILFQNXRMKWHKAC-aa	326
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHKAC-aa	327
	RXRRXRRXRIKILFQYXRMKWHKAC-aa	328
	RXRRXRRXRLYSPLSFQXRMKWHKAC-aa	329

[0192]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRXRRXRISILFYXRMKWHKAC-aa	330
	RXRRXRRXRILFYXRMKWHKAC-aa	331
	RXRRXRIXILFYXRMKWHKAC-aa	332
	RXRRARRXRIHILFYXRMKWHKAC-aa	333
	RARRXRRARIHILFYXRMKWHKAC-aa	334
	RXRRXRRXRIHILFYXRMKWHKAC-aa	335
	RXRRXRRXRIXILFQNXRMKWHKAC-aa	336
	RXRRXRRXRIHILFQNXRMKWHKAC-aa	337
	RXRRXRRXRIKILFQNRMMKWHK-aa	338
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHK-aa	339
	RXRRXRRXRIXILFQNRMMKWHK-aa	340
	RXRRXRRXRIXILFQNXRMKWHK-aa	341
	RXRRXRRXRIHILFQNRMMKWHK-aa	342
	RXRRXRRXRIHILFQNXRMKWHK-aa	343
	RXRRXRRXRIRILFQNRMMKWHK-aa	344
	RXRRXRRXRIRILFQNXRMKWHK-aa	345
	RXRRXRRXRIILFQNRMMKWHK-aa	346
	RXRRXRRXRIILFQNXRMKWHK-aa	347
	RXRRXRRXRKILFQNRMMKWHK-aa	348
	RXRRXRRXRKILFQNXRMKWHK-aa	349
	RXRRXRRXRILFQNRMMKWHK-aa	350
	RXRRXRRXRILFQNXRMKWHK-aa	351
	RXRRXRRXRHILFQNRMMKWHK-aa	352
	RXRRXRRXRHILFQNXRMKWHK-aa	353
	RXRRXRRXRILFQNRMMKWHK-aa	354
	RXRRXRRXRILFQNXRMKWHK-aa	355
	RXRRXRRXRILFQNRMMKWHK-aa	356
	RXRRXRRXRILFQNXRMKWHK-aa	357
	RXRRXRRXRIKILFYRRMKWHK-aa	358
	RXRRXRRXRIKILFYXRMKWHK-aa	359
	RXRRXRRXRIXILFYRRMKWHK-aa	360
	RXRRXRRXRIXILFYXRMKWHK-aa	361
	RXRRXRRXRIHILFYRRMKWHK-aa	362
	RXRRXRRXRIHILFYXRMKWHK-aa	363
	RXRRXRRXRIRILFYRRMKWHK-aa	364
	RXRRXRRXRIRILFYXRMKWHK-aa	365
	RXRRXRRXRIILFYRRMKWHK-aa	366

[0193]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRXRRXRIILFYXRMKWHK-aa	367
	RXRRXRRXRKILFYRRMKWHK-aa	368
	RXRRXRRXRKILFYXRMKWHK-aa	369
	RXRRXRRXRILFYRRMKWHK-aa	370
	RXRRXRRXRILFYXRMKWHK-aa	371
	RXRRXRRXRHILFYRRMKWHK-aa	372
	RXRRXRRXRHILFYXRMKWHK-aa	373
	RXRRXRRXRILFYRRMKWHK-aa	374
	RXRRXRRXRILFYXRMKWHK-aa	375
	RXRRXRRXRILFYRRMKWHK-aa	376
	RXRRXRRXRILFYXRMKWHK-aa	377
	RXRRXRRXR-aa	378
	RXRRXRRXRRXR-aa	379
	RARRAR-aa	380
	RARRARRAR-aa	381
	RARRARRARRAR-aa	382
	RXRRXRI-aa	383
	RXRRARRXR-aa	384
	RARRXRRAR-aa	385
	RRRRR-aa	386
	RRRRRR-aa	387
	RRRRRRR-aa	388
	RXRRXRRXRRXRC-aa	389
	RXRRXRRXRRXRC-aa	390
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKGGC-aa	391
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKC-aa	392
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKC-aa	393
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	394
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKC-aa	395
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	396
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKKC-aa	397
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWKAC-aa	398
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHKAC-aa	399
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHRC-aa	400
	RXRRXRRXRIKILFQNRMKWKKC-aa	401
	RARARARARIKILFQNRMKWKKC-aa	402
	RXRRXRRXRIKILFQNXRMKWHKAC-aa	403

[0194]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRXRRXRIHILFQNXRMKWHKAC-aa	404
	RXRRXRRXRIRILFQNXRMKWHKAC-aa	405
	RXRRXRRXRILFQYXRMKWHKAC-aa	406
	RXRRXRRXRILYSPLSFQXRMKWHKAC-aa	407
	RRMKWHK-aa	408
	XRMKWHK-aa	409
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXRMKWHK-aa	410
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXRMKWHK-aa	411
	RRRRRRRQIKILFQNPKKRKVGGC-aa	412
	HHFFRRRRRRRRRFFC-aa	413
	HHHHHHRRRRRRRRRFFC-aa	414
	HHHHHHFFRRRRRRRRRFFC-aa	415
	HHHHHXXRRRRRRRRRFFC-aa	416
	HHHHHHXXFFRRRRRRRRRFFC-aa	417
	HHHXRRRRRRRRRFFXHHHC-aa	418
	XRMKWHK-aa	419
	XRWKWHK-aa	420
	RXRARXR-aa	421
	RXRXRXR-aa	422
	RARXRAR-aa	423
	RXRAR-aa	424
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXHMKWHK-aa	425
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXRWKWHK-aa	426
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXHWKWHK-aa	427
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRXRARXR-aa	428
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRXRXR-aa	429
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRXRXR-aa	430
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	431
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRXRARXR-aa	432
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRXRAR-aa	433
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXRMKWHK-aa	434
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXHMKWHK-aa	435
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXRWKWHK-aa	436
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXHWKWHK-aa	437
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRXRARXR-aa	438
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRXRXR-aa	439
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRXRXR-aa	440

[0195]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	441
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	442
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	443
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXHMKWHK-aa	444
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXRWKWHK-aa	445
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXXHWKWHK-aa	446
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	447
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	448
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	449
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	450
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	451
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILFQXRARXRAR-aa	452
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXRMKWHK-aa	453
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXHMKWHK-aa	454
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXRWKWHK-aa	455
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXXHWKWHK-aa	456
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	457
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	458
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	459
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	460
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	461
	XXXXXXXXXXXXXXXXXILIQXRARXRAR-aa	462
	RXRRARRXRARXA-aa	463
	RXRRARRXRILFQYXMKWHKAC-aa	464
	RXRRARRXRILFQYXMKWHKAC-aa	465
	RXRRARRXRILFQYXRWKWHKAC-aa	466
	RXRRXRXRXRRC-aa	467
	RXRRXRXRILFQNXRMKWHKAC-aa	468
	RXRRXRXRILFQNXRMKWHKAC-aa	469
	RXRRXRXRILFQYXMKWHKAC-aa	470
	RXRRXRXRILFQYXMKWHKAC-aa	471
	RXRRXRXRILFQYXMKWHKAC-aa	472
	RXRRXRILFQYXMKWHKAC-aa	473
	RARRXRARILFQYXMKWHKAC-aa	474
	RXRRARRXRILFQYXMKWHKAC-aa	475
	RARRXRARILFQYXMKWHKAC-aa	476
	RXRRARRXRILFQYXMKWHKAC-aa	477

[0196]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRARRXRILFQYXHMKWHKAC-aa	478
	RXRRARRXRILFQYXRMKWHKAC-aa	479
	RXRRARRXRILFQYXRWKWHKAC-aa	480
	RXRRARRXRILFQYXHWKWHKAC-aa	481
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	482
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	483
	RXRRARRXRILIQYXRMKWHKAC-aa	484
	RXRRXRILFQYRXXRXXRC-aa	485
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	486
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	487
	RXRRARRXRILIQYXRMKWHKAC-aa	488
	RXRRXRILFQYRXXRXXRCYS-aa	489
	RARRXRRARILFQYRXXRXXRAC-aa	490
	RARRXRRARILFQYRXXRXXRAC-aa	491
	RARRXRRARILFQYRXXRXXRAC-aa	492
	RARRXRRARILFQYRXXRXXRAC-aa	493
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	494
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXRAC-aa	495
	RXRRARRXRILHILFQNXRMKWHKAC-aa	496
	RXRRARRXRRARXXAC-aa	497
	RXRRARRXRILFQYXHMKWHK-aa	498
	RXRRARRXRILFQYXRMKWHK-aa	499
	RXRRARRXRILFQYXRWKWHK-aa	500
	RXRRARRXRILFQYXRMKWHK-aa	501
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXR-aa	502
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXR-aa	503
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXR-aa	504
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXR-aa	505
	RXRRARRXRILFQYRXXRXXR-aa	506
	RXRRARRXRILIQYXHMKWHK-aa	507
	RXRRARRXRILIQYXRMKWHK-aa	508
	RXRRARRXRILIQYXRWKWHK-aa	509
	RXRRARRXRILIQYXRMKWHK-aa	510
	RXRRARRXRILIQYRXXRXXR-aa	511
	RXRRARRXRILIQYRXXRXXR-aa	512
	RXRRARRXRILIQYRXXRXXR-aa	513
	RXRRARRXRILIQYRXXRXXR-aa	514

[0197]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	RXRRARRXRILIQYRXRAR-aa	515
	RARRXRRARILFQYXHMKWHK-aa	516
	RARRXRRARILFQYXRMKWHK-aa	517
	RARRXRRARILFQYXRWKWHK-aa	518
	RARRXRRARILFQYXRMKWHK-aa	519
	RARRXRRARILFQYRXRARXR-aa	520
	RARRXRRARILFQYRXRXRXR-aa	521
	RARRXRRARILFQYRXRRXR-aa	522
	RARRXRRARILFQYRARXRAR-aa	523
	RARRXRRARILFQYRXRAR-aa	524
	RARRXRRARILIQYXHMKWHK-aa	525
	RARRXRRARILIQYXRMKWHK-aa	526
	RARRXRRARILIQYXRWKWHK-aa	527
	RARRXRRARILIQYXRMKWHK-aa	528
	RARRXRRARILIQYRXRARXR-aa	529
	RARRXRRARILIQYRXRXRXR-aa	530
	RARRXRRARILIQYRXRRXR-aa	531
	RARRXRRARILIQYRARXRAR-aa	532
	RARRXRRARILIQYRXRAR-aa	533
	RXRRXRILFQYXHMKWHK-aa	534
	RXRRXRILFQYXRMKWHK-aa	535
	RXRRXRILFQYXRWKWHK-aa	536
	RXRRXRILFQYXRMKWHK-aa	537
	RXRRXRILFQYRXRARXR-aa	538
	RXRRXRILFQYRXRXRXR-aa	539
	RXRRXRILFQYRXRRXR-aa	540
	RXRRXRILFQYRARXRAR-aa	541
	RXRRXRILFQYRXRAR-aa	542
	RXRRXRILIQYXHMKWHK-aa	543
	RXRRXRILIQYXRMKWHK-aa	544
	RXRRXRILIQYXRWKWHK-aa	545
	RXRRXRILIQYXRMKWHK-aa	546
	RXRRXRILIQYRXRARXR-aa	547
	RXRRXRILIQYRXRXRXR-aa	548
	RXRRXRILIQYRXRRXR-aa	549
	RXRRXRILIQYRARXRAR-aa	550
	RXRRXRILIQYRXRAR-aa	551

[0198]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	PRPXXXXXXXXXXXXPRG-aa	552
	RRRRRRRR-aa	553
	RRMKWKK-aa	554
	PKKKRKV-aa	555
	CKDEPQRRSARLSAKPAPPKPEPKPKKAPAKK-aa	556
	RKKRRQRRR-aa	557
	RKKRRQRR-aa	558
	RKKRRQR-aa	559
	KKRRQRRR-aa	560
	KKRRQRRR-aa	561
	AKKRRQRRR-aa	562
	RAKRRQRRR-aa	563
	RKARRQRRR-aa	564
	RKKARQRRR-aa	565
	CRWRWKCKK-aa	566
登革热	CGGTCCACGTAGACTAACAAC	1
JEV	GAAGTTCACACAGATAAACTTCT	2
M1/M2AUG.2 0.22	CGGTTAGAAGACTCATCTTT	3
M1/M2AUG.2 5.26	TTTCGACATCGGTTAGAAGACTCAT	4
NP-AUG	GAGACGCCATGATGTGGATGTC	5
小 RNA 病毒	GAAACACGGACACCCAAAGTAGT	6
登革热 3'-CS	TCCCAGCGTCAATATGCTGTTT	7
沙粒病毒	GCCTAGGATCCACGGTGC	8
RSV-L 靶标	GGGACAAAATGGATCCCATTATTAATGGAAATTC TGCTAA	9
RSV-AUG-2	TAATGGGATCCATTTTGTCCC	10
RSV-AUG3	AATAATGGGATCCATTTTGTCCC	11
RSV-AUG4	CATTAATAATGGGATCCATTTTGTCCC	12
RSV-AUG5	GAATTTCCATTAATAATGGGATCCATTTTG	13
RSV-AUG6	CAGAATTTCCATTAATAATGGGATCCATT	14
M23D	GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	15
AVI-5225	GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT-RXRRBRRX RRBRXB	16
eGFP654	GCTATTACCTTAACCCAG	17
huMSTN 靶标	GAAAAAAGATTATATTGATTTTAAATCATGCAA	18

[0199]

名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
	AAACTGCAACTCTGTGTT	
muMSTN25-104	CATACATTTGCAGTTTTTGCATCAT	19
muMSTN25-183	TCATTTTTAAAAATCAGCACAAATCTT	20
muMSTN25-194	CAGTTTTTGCATCATTTTTAAAAATC	21
外显子 44-A	GATCTGTCAAATCGCCTGCAGGTAA	22
外显子 44-B	AAACTGTTCAGCTTCTGTTAGCCAC	23
外显子 44-C	TTGTGTCTTTCTGAGAACTGTTCA	24
外显子 45-A	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	25
外显子 45-B	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	26
外显子 45-C	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	27
外显子 50-A	CTTACAGGCTCCAATAGTGGTCAGT	28
外显子 50-B	CCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAACTTCC	29
外显子 50-C	GGGATCCAGTATACTTACAGGCTCC	30
外显子 51-A	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAGTTTGG	31
外显子 51-B	CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG	32
外显子 51-C	GAGCAGGTACCTCCAACATCAAGGAA	33
外显子 53-A	CTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	34
外显子 53-B	TGTTCTTGTACTTCATCCACTGATTCTGA	35
SMN2-A	CTTTCATAATGCTGGCAG	36
SMN2-B	CATAATGCTGGCAG	37
SMN2-C	GCTGGCAG	38
CAG 9mer	CAG CAG CAG	39
CAG 12mer	CAG CAG CAG CAG	40
CAG 15mer	CAG CAG CAG CAG CAG	41
CAG 18mer	CAG CAG CAG CAG CAG CAG	42
AGC 9mer	AGC AGC AGC	43
AGC 12mer	AGC AGC AGC AGC	44
AGC 15mer	AGC AGC AGC AGC AGC	45
AGC 18mer	AGC AGC AGC AGC AGC AGC	46
GCA 9mer	GCA GCA GCA	47
GCA 12mer	GCA GCA GCA GCA	48
GCA 15mer	GCA GCA GCA GCA GCA	49
GCA 18mer	GCA GCA GCA GCA GCA GCA	50
AGC 25mer	AGC AGC AGC AGC AGC AGC AGC AGC A	51

	名称	序列(氨基端至羧基端, 或 5'至 3')	SEQ ID NO.
[0200]	CAG 25mer	CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG C	52
	CAGG 9mer	CAG GCA GGC	53
	CAGG 12mer	CAG GCA GGC AGG	54
	CAGG 24mer	CAG GCA GGC AGG CAG GCA GGC AGG	55

[0201] aa=甘氨酸或脯氨酸;B=β-丙氨酸;X=6-氨基己酸;tg=未修饰的氨基端,或用乙酰基、苯甲酰基或硬脂酰基加帽的氨基末端(即,乙酰基酰胺、苯甲酰基酰胺或硬脂酰基酰胺),且Y^b为:

[0202] -C(O)-(CHR^e)_n-NH-

[0203] 其中n为2-7,且每个R^e在每次出现时都独立地为氢或甲基。为简单起见,不是所有序列都注释有末端tg基团;然而,以上序列的每个都可以包含未修饰的氨基端或用乙酰基、苯甲酰基或硬脂酰基加帽的氨基端。

[0204] III. 反义寡聚物

[0205] 包含在本发明的缀合物内的核酸类似物为能够碱基特异性结合到多核苷酸靶序列的基本上不带电荷的合成寡聚物,例如反义寡核苷酸类似物。此类类似物包括,例如,甲基膦酸酯、肽核酸、基本上不带电荷的N3'→P5'磷酰胺酯和吗啉代寡聚物。

[0206] 由类似物骨架支撑的碱基配对群提供的核酸类似物碱基序列可以为任何序列,其中所述支撑的碱基配对群包括标准的或经过修饰的A、T、C、G和U碱基,或者非标准的肌酐(I)和7-脱氮杂-G碱基。

[0207] 在一些实施方案中,核酸类似物为吗啉代寡聚物,即由图1所示形式的吗啉代亚基结构组成的寡核苷酸类似物,其中:(i)该结构通过含磷连接(1至3个原子长度,优选2个原子长度)被连接在一起,将1个亚基的吗啉代氮结合到邻近亚基的5'外环碳上,和(ii)Pi和Pj为可通过碱基特异性氢键结合有效结合到多核苷酸中碱基上的嘌呤或嘧啶碱基配对部分。所述嘌呤或嘧啶碱基配对部分通常为腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶或胸腺嘧啶。以下进一步描述了吗啉代寡聚物的合成、结构和结合特征,且在第5698685号、第5217866号、第5142047号、第5034506号、第5166315号、第5521063号和第5506337号美国专利中进行了详细描述,所有这些都通过引用全部并入本文。

[0208] 基于吗啉代的寡聚物期望的化学性能包括与具有高T_m的互补碱基靶核酸包括靶RNA,甚至是短至8-14个碱基的寡聚物选择性杂交的能力,主动运输到哺乳动物细胞内的能力,以及寡聚物:RNA杂化双链耐RNA酶降解的能力。

[0209] 在优选的实施方案中,吗啉代寡聚物为约8-40个亚基的长度。更典型地,寡聚物为约8-20个、约8-16个、约10-30个或约12-25个亚基的长度。对于一些应用,如抗菌剂,短的寡聚物,例如约8-12个亚基的长度,可能是特别有利的,尤其是当连接至如本文中公开的肽运输体(peptide transporter)上时。

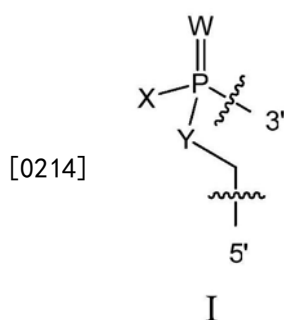
[0210] A. 具有经过修饰的亚基间连接的寡聚物

[0211] 本公开的一个实施方案涉及包含含有经过修饰的亚基间连接的核酸类似物(例如,吗啉代寡聚物)的肽-寡聚物缀合物。在一些实施方案中,所述缀合物相比对应的未经过修饰的寡聚物对DNA和RNA的亲合力具有更高的亲合力,且相比具有其他的亚基间连接的寡聚物展现提高的细胞递送、效价和/或组织分布性能。在一个实施方案中,缀合物包含一个

或多个如以下定义的 (A) 型亚基间连接。在其他实施方案中, 缀合物包含至少1个如以下定义的类型 (B) 亚基间连接。进一步在其他实施方案中, 缀合物包含 (A) 型和类型 (B) 的亚基间连接。进一步在其他实施方案中, 缀合物包含如以下更为详细描述的吗啉代寡聚物。在以下讨论中更为详细地描述了不同连接类型和寡聚物的结构特征和性能。

[0212] 1. 连接 (A)

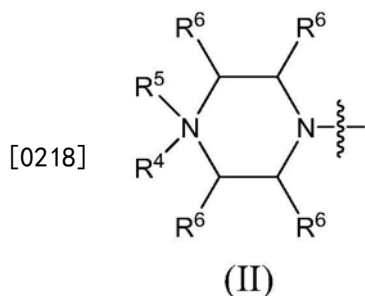
[0213] 申请人已经发现通过制备具有不同的亚基间连接的寡聚物, 可以优化反义活性、生物分布和/或其他期望的性能的提高。例如, 寡聚物可以任选地包含一个或多个 (A) 型亚基间连接, 且在某些实施方案中, 寡聚物包含至少1个 (A) 型连接, 例如每个连接都可以为 (A) 型。在一些其他实施方案中, 每个 (A) 型连接都具有相同的结构。 (A) 型连接可以包括共同拥有的第7943762号美国专利中公开的连接, 其在此通过引用全部并入本文。连接 (A) 具有以下结构 (I) 或该结构的盐或异构体, 其中3' 和5' 分别指示吗啉代环 (即, 以下讨论的结构 (i)) 至3' 和5' 末端的连接点:



[0215] 其中:

[0216] W在每次出现时都独立地为S或O;

[0217] X在每次出现时都独立地为 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^3$ 或



[0219] Y在每次出现时都独立地为O或 $-\text{NR}^2$,

[0220] R^1 在每次出现时都独立地为氢或甲基;

[0221] R^2 在每次出现时都独立地为氢或 $-\text{LNR}^4\text{R}^5\text{R}^7$;

[0222] R^3 在每次出现时都独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0223] R^4 在每次出现时都独立地为氢、甲基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{Z}-\text{L}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{[C}(=\text{O})\text{CHR}'\text{NH}]_m\text{H}$, 其中Z为 $-\text{C}(=\text{O})$ -或直接键, R' 为天然存在氨基酸的侧链或其1碳或2碳同系物, 且m为1至6;

[0224] R^5 在每次出现时都独立地为氢、甲基或电子对;

[0225] R^6 在每次出现时都独立地为氢或甲基;

[0226] R^7 在每次出现时都独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基烷基; 且

[0227] L为任选的多达18个原子长度的连接臂,其包含烷基、烷氧基或烷基氨基,或它们的组合。

[0228] 在一些实例中,寡聚物包含至少1个(A)型连接。在一些其他实施方案中,寡聚物包含至少2个(A)型的连续连接。在其他实施方案中,寡聚物中至少5%的连接为(A)型;例如在一些实施方案中,5%至95%、10%至90%、10%至50%或10%至35%的连接可以为连接(A)型。在一些特定的实施方案中,至少1个(A)型连接为 $-N(CH_3)_2$ 。在其他实施方案中,每个(A)型连接都为 $-N(CH_3)_2$,且甚至在其他实施方案中,寡聚物中的每个连接都为 $-N(CH_3)_2$ 。在其他实施方案中,至少1个(A)型连接为哌嗪-1-基,例如未被取代的哌嗪-1-基(例如,A2或A3)。在其他实施方案中,每个(A)型连接都为哌嗪-1-基,例如未被取代的哌嗪-1-基。

[0229] 在一些实施方案中,W在每次出现时都独立地为S或O,且在某些实施方案中,W为O。

[0230] 在一些实施方案中,X在每次出现时都独立地为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^3$ 。在一些实施方案中,X为 $-N(CH_3)_2$ 。在其他的方面,X为 $-NR^1R^2$,且在其他的实例中,X为 $-OR^3$ 。

[0231] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时都独立地为氢或甲基。在一些实施方案中, R^1 为氢。在其他实施方案中,X为甲基。

[0232] 在一些实施方案中, R^2 在每次出现时都为氢。在其他的实施方案中, R^2 在每次出现时都为 $-LNR^4R^5R^7$ 。在一些实施方案中, R^3 在每次出现时都独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中, R^3 为甲基。在其他实施方案中, R^3 为乙基。在一些其他实施方案中, R^3 为正丙基或异丙基。在一些其他实施方案中, R^3 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^3 为 C_5 烷基。在一些实施方案中, R^3 为 C_6 烷基。

[0233] 在某些实施方案中, R^4 在每次出现时都独立地为氢。在其他实施方案中, R^4 为甲基。进一步在其他实施方案中, R^4 为 $-C(=NH)NH_2$,且在其他实施方案中, R^4 为 $-Z-L-NHC(=NH)NH_2$ 。进一步在其他实施方案中, R^4 为 $-[C(=O)CHR'NH]_mH$ 。在一个实施方案中,Z为 $-C(=O)-$,且在另一个实施方案中,Z为直接键。 R' 为天然存在氨基酸的侧链。在一些实施方案中, R' 为天然存在氨基酸的侧链的1碳或2碳同系物。

[0234] m为1至6的整数。m可以为1。m可以为2。m可以为3。m可以为4。m可以为5。m可以为6。

[0235] 在一些实施方案中, R^5 在每次出现时都独立地为氢、甲基或电子对。在一些实施方案中, R^5 为氢。在其他实施方案中, R^5 为甲基。在其他实施方案中, R^5 为电子对。

[0236] 在一些实施方案中, R^6 在每次出现时都独立地为氢或甲基。在一些实施方案中, R^6 为氢。在其他实施方案中, R^6 为甲基。

[0237] 在其他实施方案中, R^7 在每次出现时都独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烷氧基烷基。在一些实施方案中, R^7 为氢。在其他实施方案中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基。进一步在其他实施方案中, R^7 为 C_2 - C_6 烷氧基烷基。在一些实施方案中, R^7 为甲基。在其他实施方案中, R^7 为乙基。进一步在其他的实施方案中, R^7 为正丙基或异丙基。在一些其他实施方案中, R^7 为 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^7 为 C_5 烷基。在一些实施方案中, R^7 为 C_6 烷基。进一步在其他实施方案中, R^7 为 C_2 烷氧基烷基。在一些其他的实施方案中, R^7 为 C_3 烷氧基烷基。进一步在其他实施方案中, R^7 为 C_4 烷氧基烷基。在一些实施方案中, R^7 为 C_5 烷氧基烷基。在其他实施方案中, R^7 为 C_6 烷氧基烷基。

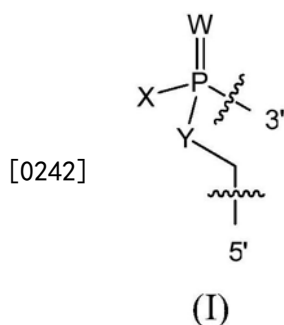
[0238] 如上所述,连接臂基团L在其骨架中含有选自以下的连接:烷基(例如 $-CH_2-CH_2-$)、烷氧基(例如, $-C-O-C-$)和烷基氨基(例如 $-CH_2-NH-$),条件是L的末端原子(例如,邻近羰基

或氮的原子)为碳原子。尽管可能有具支链的连接(例如 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$),但连接臂通常为无支链的。在一个实施方案中,连接臂为烃连接臂。此类连接臂可以具有结构 $(\text{CH}_2)_n-$,其中n为1-12,优选2-8,且更优选2-6。

[0239] 提供了具有任何数目的(A)型连接的寡聚物。在一些实施方案中,寡聚物没有(A)型连接。在某些实施方案中,5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的连接为连接(A)。在选定的实施方案中,10%至80%、20%至80%、20%至60%、20%至50%、20%至40%或20%至35%的连接为连接(A)。在其他实施方案中,每个连接都为(A)型。

[0240] 2. 连接(B)

[0241] 在一些实施方案中,寡聚物包含至少1个(B)型连接。例如寡聚物可以包含1、2、3、4、5、6或更多的(B)型连接。(B)型连接可以为邻近的或可以散布在整个寡聚物中。(B)型连接具有以下结构(I):



[0243] 或该结构的盐或异构体,其中:

[0244] W在每次出现时都独立地为S或O;

[0245] X在每次出现时都独立地为 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{OR}^3$;且

[0246] Y在每次出现时都独立地为O或 $-\text{NR}^{10}$,

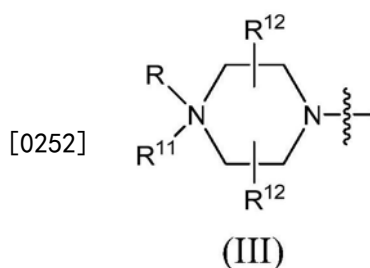
[0247] R^3 在每次出现时都独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0248] R^8 在每次出现时都独立地为氢或 C_2-C_{12} 烷基;

[0249] R^9 在每次出现时都独立地为氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 芳烷基或芳基;

[0250] R^{10} 在每次出现时都独立地为氢、 C_1-C_{12} 烷基或 $-\text{LNR}^4\text{R}^5\text{R}^7$;

[0251] 其中 R^8 和 R^9 可以结合形成5-18元的单环或二环杂环,或者 R^8 、 R^9 或 R^3 可以与 R^{10} 结合形成5-7元的杂环,且其中当X为4-哌嗪基时,X具有以下结构(III):



[0253] 其中:

[0254] R^{11} 在每次出现时都独立地为 C_2-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 氨烷基、 C_1-C_{12} 烷基羰基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0255] R在每次出现时都独立地为电子对、氢或 C_1-C_{12} 烷基;且

[0256] R^{12} 在每次出现时都独立地为氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 氨烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、-

$\text{NR}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基羰基、氧代(oxo)、-CN、三氟甲基、酰胺基、脒基、脒基烷基、脒基烷基羰基、胍基、胍基烷基、胍基烷基羰基、胆酸盐、脱氧胆酸盐、芳基、杂芳基、杂环、 $-\text{SR}^{13}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基,其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 在每次出现时都独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基。

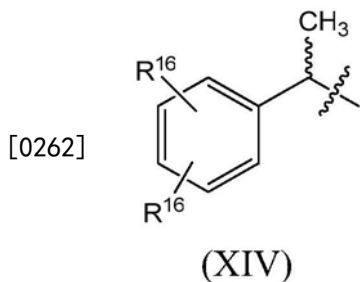
[0257] 在一些实例中,寡聚物包含1个(B)型连接。在一些其他实施方案中,寡聚物包含2个(B)型连接。在一些其他实施方案中,寡聚物包含3个(B)型连接。在一些其他实施方案中,寡聚物包含4个(B)型连接。进一步在其他实施方案中,(B)型连接为连续的(即,类型(B)连接彼此邻近)。在其他实施方案中,寡聚物中至少5%的连接为类型(B);例如在一些实施方案中,5%至95%、10%至90%、10%至50%或10%至35%的连接可以为(B)型连接。

[0258] 在其他实施方案中, R^3 在每次出现时都独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在其他实施方案中, R^3 可以为甲基。在一些实施方案中, R^3 可以为乙基。在一些其他实施方案中, R^3 可以为正丙基或异丙基。在其他实施方案中, R^3 可以为 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^3 可以为 C_5 烷基。在一些实施方案中, R^3 可以为 C_6 烷基。

[0259] 在一些实施方案中, R^8 在每次出现时都独立地为氢或 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷基。在一些实施方案中, R^8 为氢。在其他实施方案中, R^8 为乙基。在一些其他实施方案中, R^8 为正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^8 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_5 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_6 烷基。在一些实施方案中, R^8 为 C_7 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_9 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_{10} 烷基。在一些其他实施方案中, R^8 为 C_{11} 烷基。在其他实施方案中, R^8 为 C_{12} 烷基。在一些其他实施方案中, R^8 为 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷基,且所述 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷基包含一个或多个双键(例如,烯炔)、三键(例如,炔炔)或两者。在一些实施方案中, R^8 为未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷基。

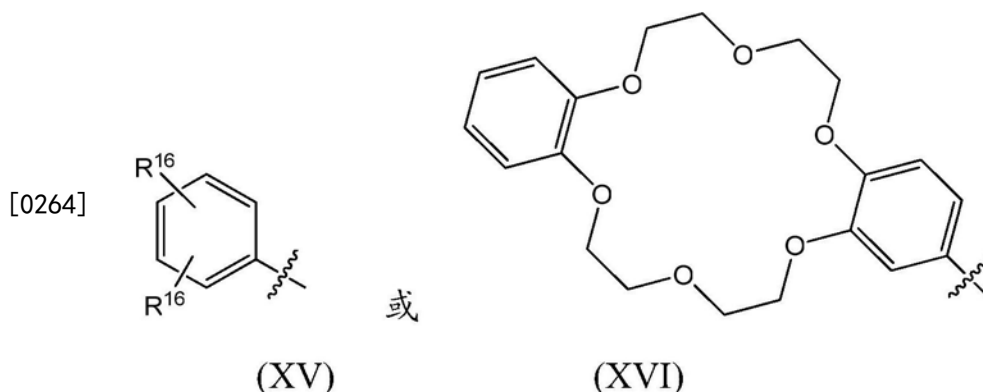
[0260] 在一些实施方案中, R^9 在每次出现时都独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳烷基或芳基。在一些实施方案中, R^9 为氢。在其他实施方案中, R^9 为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基。在其他实施方案中, R^9 为甲基。在其他实施方案中, R^9 为乙基。在一些其他实施方案中, R^9 为正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^9 为 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^9 为 C_5 烷基。在其他实施方案中, R^9 为 C_6 烷基。在一些其他实施方案中, R^9 为 C_7 烷基。在一些实施方案中, R^9 为 C_8 烷基。在一些实施方案中, R^9 为 C_9 烷基。在一些其他实施方案中, R^9 为 C_{10} 烷基。在一些其他实施方案中, R^9 为 C_{11} 烷基。在其他实施方案中, R^9 为 C_{12} 烷基。

[0261] 在一些其他实施方案中, R^9 为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 芳烷基。例如,在一些实施方案中, R^9 为苯甲基,且所述苯甲基可以在苯环或苯甲基碳上任选地被取代。就此而言,取代基包括烷基和烷氧基,例如甲基或甲氧基。在一些实施方案中,在苯甲基碳处用甲基取代了苯甲基。例如,在一些实施方案中, R^9 具有以下结构(XIV):



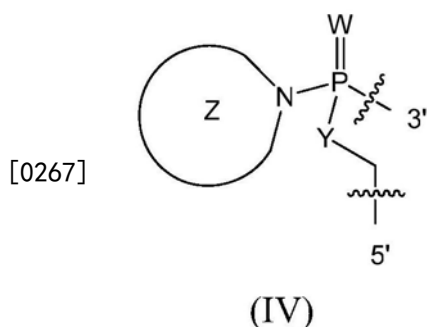
[0263] 在其他实施方案中, R^9 为芳基。例如,在一些实施方案中, R^9 为苯基,且所述苯基可以任选地被取代。就此而言,取代基包括烷基和烷氧基,例如甲基或甲氧基。在其他实施

方案中, R^9 为苯基, 且所述苯基包含冠醚部分, 例如 12-18 元的冠醚。在一个实施方案中, 冠醚为 18 元的, 且可以进一步包含另外的苯基部分。例如, 在一个实施方案中, R^9 具有以下结构 (XV 或 XVI) 中的一种:



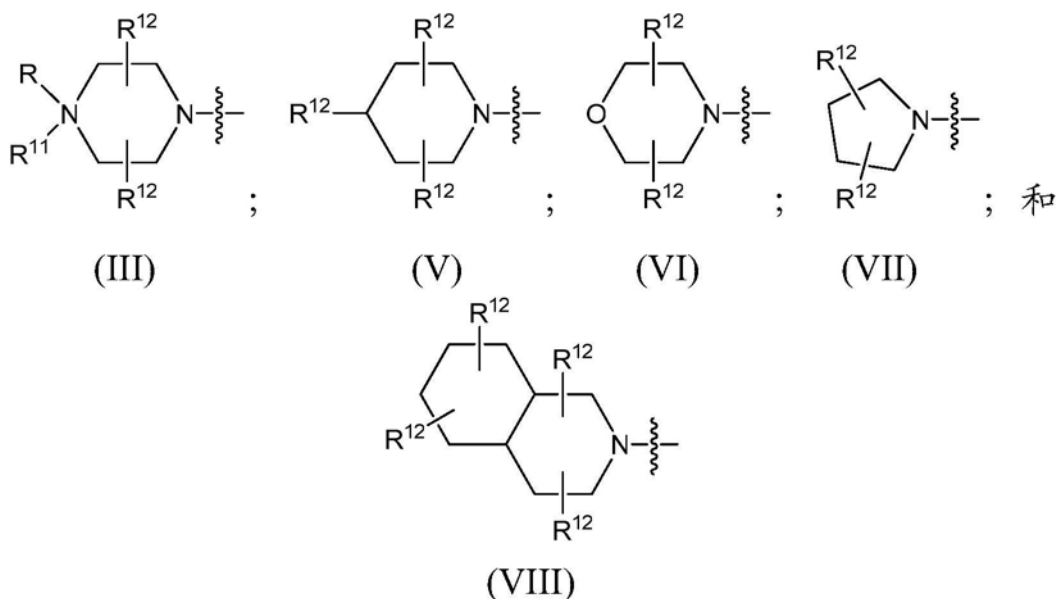
[0265] 在一些实施方案中, R^{10} 在每次出现时都独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基或 $LNR^4R^5R^7$, 其中 R^4 、 R^5 和 R^7 如以上关于连接 (A) 的定义。在其他实施方案中, R^{10} 为氢。在其他实施方案中, R^{10} 为 C_1 - C_{12} 烷基, 且在其他实施方案中, R^{10} 为 $-LNR^4R^5R^7$ 。在一些实施方案中, R^{10} 为甲基。在其他实施方案中, R^{10} 为乙基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^{10} 为 C_5 烷基。在一些其他实施方案中, R^{10} 为 C_6 烷基。在其他的实施方案中, R^{10} 为 C_7 烷基。在其他实施方案中, R^{10} 为 C_8 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为 C_9 烷基。在其他实施方案中, R^{10} 为 C_{10} 烷基。在其他实施方案中, R^{10} 为 C_{11} 烷基。在一些其他实施方案中, R^{10} 为 C_{12} 烷基。

[0266] 在一些实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成 5-18 元的单环或二环杂环。在一些实施方案中, 杂环为 5 或 6 元的单环杂环。例如, 在一些实施方案中, 连接 (B) 具有以下结构 (IV):



[0268] 其中 Z 表示 5 或 6 元的单环杂环。

[0269] 在其他实施方案中, 杂环为二环的, 例如 12 元的二环杂环。杂环可以为哌嗪基。杂环可以为吗啉代。杂环可以为哌啶基。杂环可以为十氢异喹啉。代表性的杂环包括如下:



[0270]

[0271] 在一些实施方案中, R^{11} 在每次出现时都独立地为 C_2 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 氨烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0272] 在一些实施方案中, R^{11} 为 C_2 - C_{12} 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为乙基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_3 烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为异丙基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_5 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_6 烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_7 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_9 烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_{10} 烷基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_{11} 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{12} 烷基。

[0273] 在其他实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_{12} 氨烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为甲基氨基。在一些实施方案中, R^{11} 为乙基氨基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_3 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_4 氨烷基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_5 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_6 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_7 氨烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_8 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_9 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_{10} 氨烷基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_{11} 氨烷基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_{12} 氨烷基。

[0274] 在其他实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_{12} 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_1 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_2 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_3 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_4 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_5 烷基羰基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_6 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_7 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 C_8 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_9 烷基羰基。在其他的实施方案中, R^{11} 为 C_{10} 烷基羰基。在一些其他实施方案中, R^{11} 为 C_{11} 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{12} 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{11} 为 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$, 其中 n 为 1 至 6。例如, 在一些实施方案中, n 为 1。在其他实施方案中, n 为 2。在其他实施方案中, n 为 3。在一些其他实施方案中, n 为 4。在其他实施方案中, n 为 5。在其他实施方案中, n 为 6。

[0275] 在其他实施方案中, R^{11} 为芳基。例如, 在一些实施方案中, R^{11} 为苯基。在一些实施方案中, 苯基被例如用硝基取代。

[0276] 在其他实施方案中, R^{11} 为杂芳基。例如, 在一些实施方案中, R^{11} 为吡啶基。在其他

实施方案中, R^{11} 为嘧啶基。

[0277] 在其他实施方案中, R^{11} 为杂环基。例如, 在一些实施方案中, R^{11} 为哌啶基, 例如哌啶-4-基。

[0278] 在一些实施方案中, R^{11} 为乙基、异丙基、哌啶基、嘧啶基、胆酸盐、脱氧胆酸盐或 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$, 其中 n 为 1 至 6。

[0279] 在一些实施方案中, R 为电子对。在其他实施方案中, R 为氢, 且在其他的实施方案中, R 为 C_1 - C_{12} 烷基。在一些实施方案中, R 为甲基。在一些实施方案中, R 为乙基。在其他实施方案中, R 为 C_3 烷基。在其他的实施方案中, R 为异丙基。在一些其他实施方案中, R 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R 为 C_5 烷基。在一些实施方案中, R 为 C_6 烷基。在其他实施方案中, R 为 C_7 烷基。在其他的实施方案中, R 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R 为 C_9 烷基。在一些实施方案中, R 为 C_{10} 烷基。在其他实施方案中, R 为 C_{11} 烷基。在一些实施方案中, R 为 C_{12} 烷基。

[0280] 在一些实施方案中, R^{12} 在每次出现时都独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 氨烷基、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}R^{15}$ 、氧代(oxo)、 $-CN$ 、三氟甲基、酰胺基、脒基、脒基烷基、脒基烷基羰基、胍基烷基、胍基烷基羰基、胆酸盐、脱氧胆酸盐、芳基、杂芳基、杂环、 $-SR^{13}$ 或 C_1 - C_{12} 烷氧基, 其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 在每次出现时都独立地为 C_1 - C_{12} 烷基。

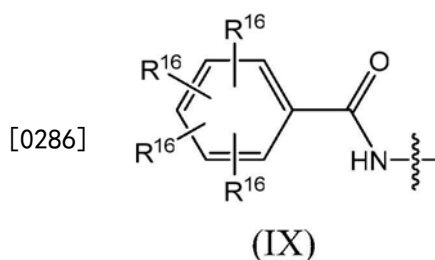
[0281] 在一些实施方案中, R_{12} 为氢。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_{12} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_{12} 氨烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-CONH_2$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-NR^{13}R^{14}$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-NR^{13}R^{14}R^{15}$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_{12} 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为氧代。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为三氟甲基。在一些实施方案中, R^{12} 为酰胺基。在一些实施方案中, R^{12} 为脒基。在一些实施方案中, R^{12} 为脒基烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为脒基烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为胍基, 例如单甲基胍基或二甲基胍基。在一些实施方案中, R^{12} 为胍基烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为脒基烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为胆酸盐。在一些实施方案中, R^{12} 为脱氧胆酸盐。在一些实施方案中, R^{12} 为芳基。在一些实施方案中, R^{12} 为杂芳基。在一些实施方案中, R^{12} 为杂环。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-SR^{13}$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_{12} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{12} 为二甲基氨基。

[0282] 在其他实施方案中, R^{12} 为甲基。在其他实施方案中, R^{12} 为乙基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为异丙基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_5 烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_6 烷基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_7 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_9 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_{10} 烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{11} 烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{12} 烷基。在其他实施方案中, 所述烷基部分被一个或多个氧原子取代而形成醚部分, 例如甲氧基甲基部分。

[0283] 在一些实施方案中, R^{12} 为甲基氨基。在其他的实施方案中, R^{12} 为乙基氨基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_3 氨烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_4 氨烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_5 氨烷基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_6 氨烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_7 氨烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_8 氨烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_9 氨烷基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_{10} 氨烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{11} 氨烷基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{12} 氨烷基。在一些实施方案中, 氨基烷基为二甲基氨基烷基。

[0284] 在其他实施方案中, R^{12} 为乙酰基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_2 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_3 烷基羰基。在其他的实施方案中, R^{12} 为 C_4 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_5 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_6 烷基羰基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_7 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_8 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_9 烷基羰基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_{10} 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_{11} 烷基羰基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{12} 烷基羰基。烷基羰基被羧基部分取代, 例如烷基羰基被取代以形成琥珀酸部分 (即, 3-羧基烷基羰基)。在其他的实施方案中, 烷基羰基被末端-SH基取代。

[0285] 在一些实施方案中, R^{12} 为酰胺基。在一些实施方案中, 酰胺基包含被进一步取代的烷基部分, 例如被-SH、氨基甲酸酯或它们的组合取代。在其他实施方案中, 酰胺基被芳基部分例如苯基取代。在某些实施方案中, R^{12} 可以具有以下结构 (IX) :



[0287] 其中 R^{16} 在每次出现时都独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、-CN、芳基或杂芳基。

[0288] 在一些实施方案中, R^{12} 为甲氧基。在其他实施方案中, R^{12} 为乙氧基。在其他的实施方案中, R^{12} 为 C_3 烷氧基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_4 烷氧基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_5 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_6 烷氧基。在其他的实施方案中, R^{12} 为 C_7 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{12} 为 C_8 烷氧基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_9 烷氧基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{10} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_{11} 烷氧基。在其他实施方案中, R^{12} 为 C_{12} 烷氧基。

[0289] 在某些实施方案中, R^{12} 为吡咯烷基, 例如吡咯烷-1-基。在其他实施方案中, R^{12} 为哌啶基, 例如哌啶-1-基或哌啶-4-基。在其他实施方案中, R^{12} 为吗啉代, 例如吗啉-4-基。在其他实施方案中, R^{12} 为苯基, 且甚至在其他实施方案中, 所述苯基被例如用硝基取代。在其他实施方案中, R^{12} 为嘧啶基, 例如嘧啶-2-基。

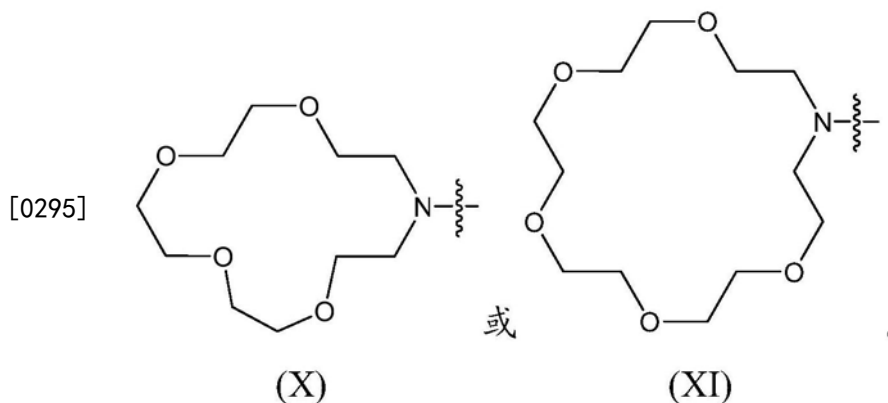
[0290] 在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 在每次出现时都独立地为 C_1 - C_{12} 烷基。在一些实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为甲基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为乙基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_3 烷基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为异丙基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_5 烷基。在一些其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_6 烷基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_7 烷基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_9 烷基。在一些实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_{10} 烷基。在一些实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_{11} 烷基。在其他实施方案中, R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 为 C_{12} 烷基。

[0291] 如上所述, 在一些实施方案中, R^{12} 为被芳基部分取代的酰胺基。就此而言, R^{16} 的每次出现都可以为相同的或不同的。在这些实施方案的某些中, R^{16} 为氢。在其他实施方案中, R^{16} 为-CN。在其他实施方案中, R^{16} 为杂芳基, 例如四唑基。在某些其他实施方案中, R^{16} 为甲氧基。在其他实施方案中, R^{16} 为芳基, 且所述芳基可任选地被取代。就此而言, 任选的取代基包括: C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基, 例如甲氧基; 三氟甲氧基; 卤基, 例如氯基; 和三氟甲基。

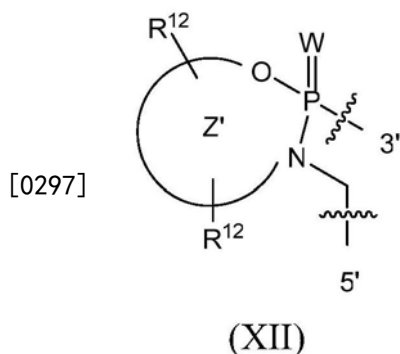
[0292] 在其他实施方案中, R^{16} 为甲基。在其他实施方案中, R^{16} 为乙基。在一些实施方案中, R^{16} 为 C_3 烷基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为异丙基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_4 烷基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_5 烷基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_6 烷基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_7 烷基。在一些实施方案中, R^{16} 为 C_8 烷基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_9 烷基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_{10} 烷基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_{11} 烷基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_{12} 烷基。

[0293] 在一些实施方案中, R^{16} 为甲氧基。在一些实施方案中, R^{16} 为乙氧基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_3 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_4 烷氧基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_5 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_6 烷氧基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_7 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_8 烷氧基。在其他实施方案中, R^{16} 为 C_9 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_{10} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{16} 为 C_{11} 烷氧基。在一些其他实施方案中, R^{16} 为 C_{12} 烷氧基。

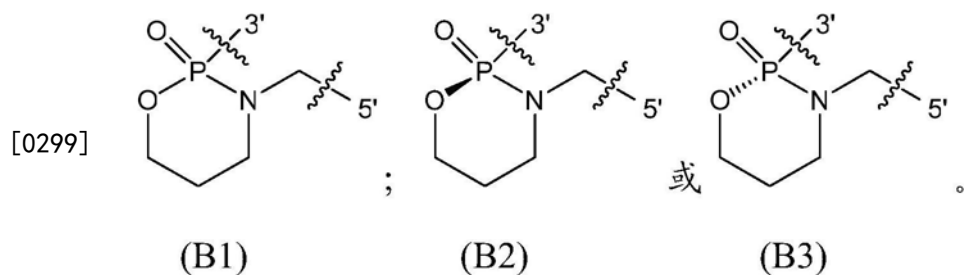
[0294] 在一些其他实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成 12-18 元的冠醚。例如, 在一些实施方案中, 冠醚为 18 元的, 且在其他的实施方案中, 冠醚为 15 元的。在某些实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成具有以下结构 (X) 或 (XI) 中一种的杂环:



[0296] 在一些实施方案中, R^8 、 R^9 或 R^3 与 R^{10} 结合形成 5-7 元的杂环。例如, 在一些实施方案中, R^3 与 R^{10} 结合形成 5-7 元的杂环。在一些实施方案中, 杂环为 5 元的。在其他实施方案中, 杂环为 6 元的。在其他实施方案中, 杂环为 7 元的。在一些实施方案中, 杂环可通过以下结构 (XII) 表示:



[0298] 其中 Z' 表示 5-7 元的杂环。在结构 (XI) 的某些实施方案中, R_{12} 在每次出现时都为氢。例如, 连接 (B) 可以具有以下结构 (B1)、(B2) 或 (B3) 中一种:



[0300] 在某些其他实施方案中, R^{12} 为 C_1 - C_{12} 烷基羰基或酰胺基, 其被芳基磷酰基部分, 例如三苯基磷酰基部分进一步取代。具有该结构的连接实例包括B56和B55。

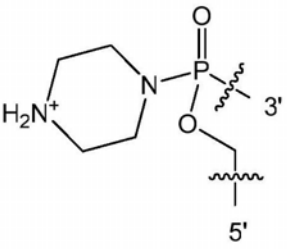
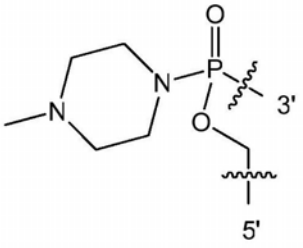
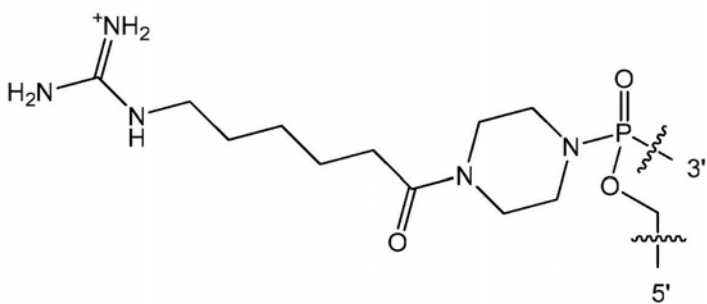
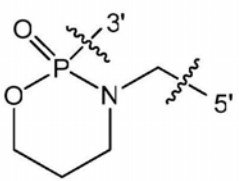
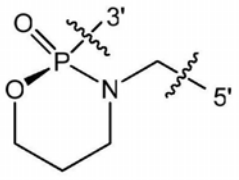
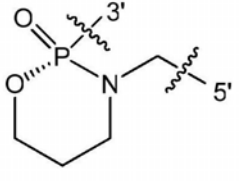
[0301] 在某些实施方案中, 连接 (B) 没有任何的结构A1-A5。表2显示了 (A) 型和 (B) 的代表性连接。

[0302] 表2. 代表性的亚基间连接

[0303]

编号	名称	结构
A1	PMO	
A2	PMO ⁺ (描述的为未质子化形式)	

[0304]

编号	名称	结构
A3	PMO^+ (+)	
A4	$\text{PMO}^{\text{mepip}}$ (m+)	
A5	PMO^{GUX}	
B1	PMO^{cp}	
B2	PMO^{cps}	
B3	PMO^{cpr}	

[0305]

编号	名称	结构
B4	PMO ^{Shc}	
B5	PMO ^{吗啉代} (m)	
B6	PMO ^{tri} (t)	
B7	PMO ^{hex} (h)	
B8	PMO ^{dodex}	

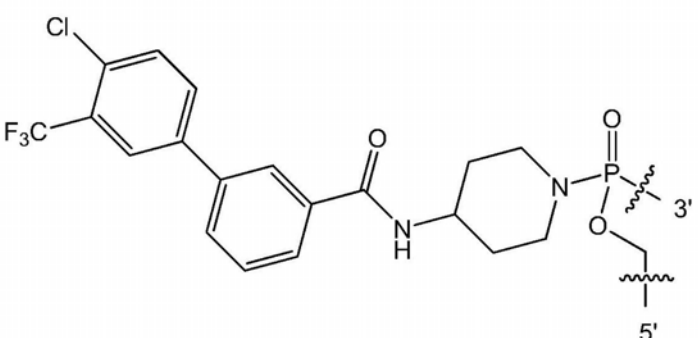
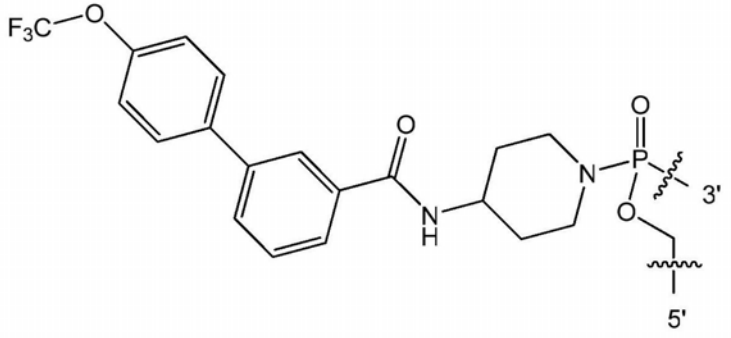
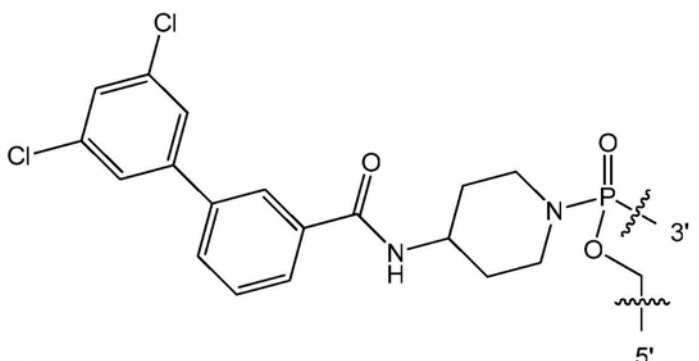
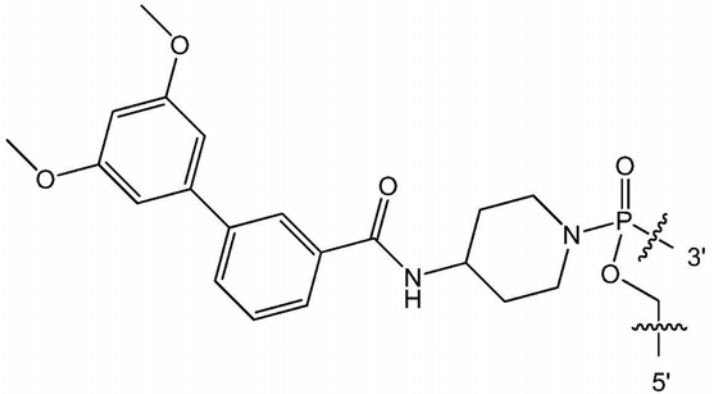
[0306]

编号	名称	结构
B9	PMO ^{dihex}	
B10	PMO ^{apn} (a)	
B11	PMO ^{pyr} (p)	
B12	PMO ^{pyr} (HCl 盐)	
B13	PMO ^{rba}	
B14	PMO ^{sba}	

编号	名称	结构
B15	PMO ^{二甲基apn}	
B16	PMO ^{etpip}	
B17	PMO ^{iprip}	
B18	PMO ^{pyrQMe}	
B19	PMO ^{cb}	
B20	PMO ^{ma}	

[0307]

编号	名称	结构
B21	PMO ^{bu}	
B22	PMO ^{bi}	
[0308] B23	PMO ^{pip}	
B24	PMO ^{odmb}	
B25	PMO ^{tfb}	

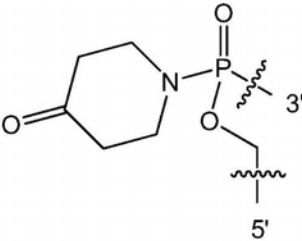
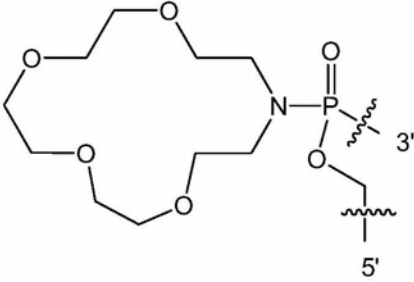
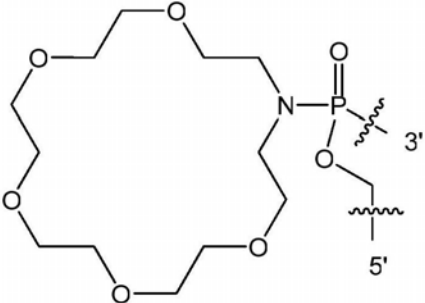
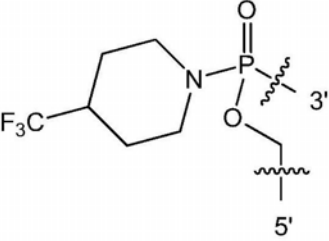
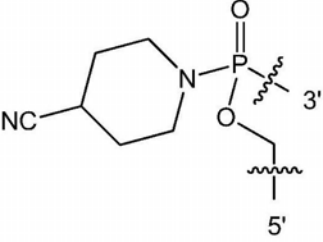
编号	名称	结构
B26	PMO^{ctfb}	
B27	PMO^{ptfb}	
B28	PMO^{dcb}	
B29	PMO^{dmb}	

[0309]

[0310]

编号	名称	结构
B30	PMO ^{hy}	
B31	PMO ^{6ce}	
B32	PMO ^b	
B33	PMO ^q	
B34	PMO ^{npp}	

[0311]

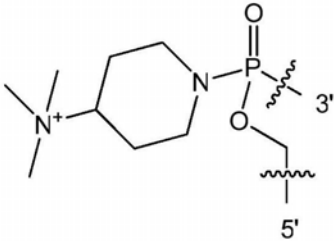
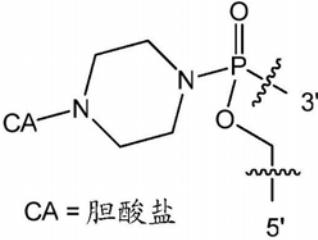
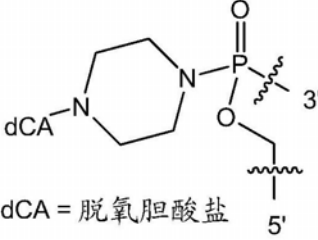
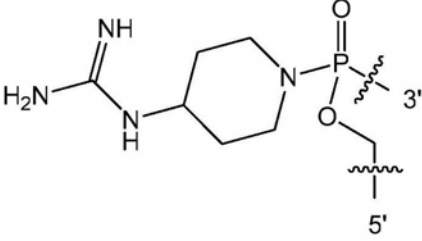
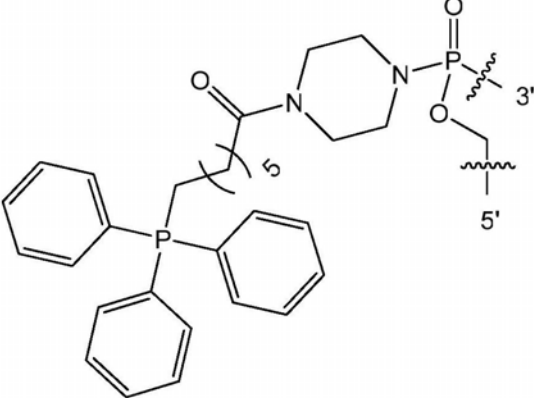
编号	名称	结构
B35	PMO^0	
B36	$\text{PMO}^{4\text{ce}}$	
B37	$\text{PMO}^{5\text{ce}}$	
B38	$\text{PMO}^{\text{F}_3\text{p}}$	
B39	PMO^{cyp}	

[0312]

编号	名称	结构
B40	PMO ^{mop}	
B41	PMO ^{pp}	
B42	PMO ^{dmepip}	
B43	PMO ^{NPpip}	
B44	PMO ^{bipip}	
B45	PMO ^{suc}	

编号	名称	结构
46	PMO ^{戊二酸}	
B47	PMO ^{tetra}	
[0313] B48	PMO ^{硫醇} (SH)	
B49	PMO ^{pros}	
B50	PMO ^{pror}	

[0314]

编号	名称	结构
B51	PMO ^{tme}	
B52	PMO ^{ca}	 <p>CA = 胆酸盐</p>
B53	PMO ^{dca}	 <p>dCA = 脱氧胆酸盐</p>
B54	PMO ^{guan} (g)	
B55	PMO ^{+phos}	

[0315]

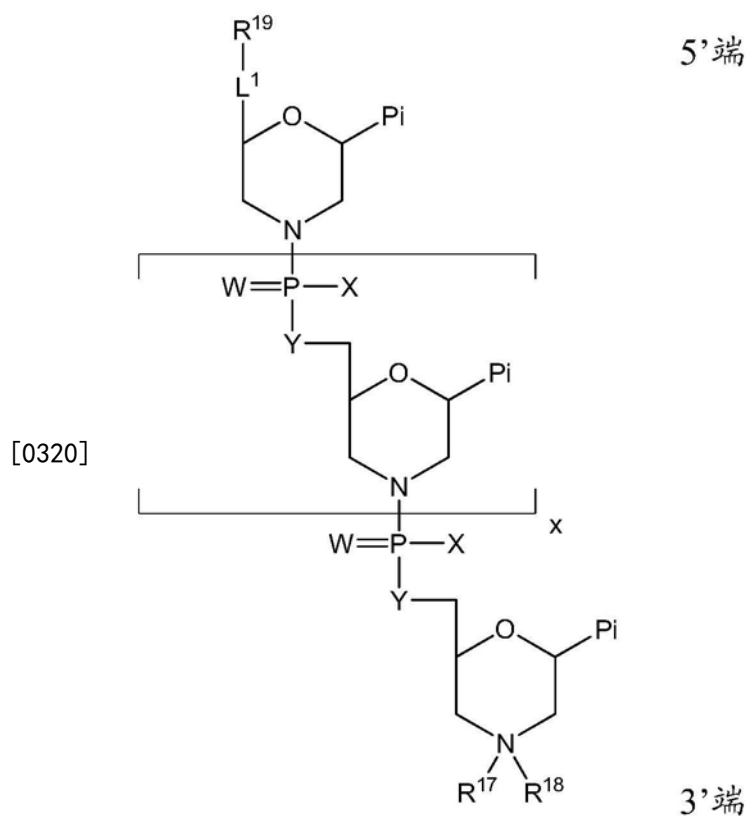
编号	名称	结构
B56	PMO ^{apnphos}	

[0316] 在随后的序列和讨论中,经常会用到以上连接的名称。例如,包含PMO^{apn}连接的碱基被阐述为^{apn}B,其中B为碱基。其他连接可类似地命名。另外,可以使用缩写名称,例如,可以使用以上括号内的缩写名称(例如,^aB,指的是^{apn}B)。还可以使用其他的容易辨认的缩写词。

[0317] B. 带有经过修饰的末端基团的寡聚物

[0318] 除了载体肽,缀合物还可以包含含有经过修饰的末端基团的寡聚物。申请人已经发现用各种化学部分修饰寡聚物的3'和/或5'末端后为缀合物提供了有利的治疗性能(例如,提高的细胞递送、效价和/或组织分布等)。在各种实施方案中,经过修饰的末端基团包含疏水性部分,而在其他实施方案中,经过修饰的末端基团包含亲水部分。经过修饰的末端基团可以存在或不存在上述的连接。例如,在一些实施方案中,与载体肽结合的寡聚物包含一个或多个经过修饰的末端基团和(A)型连接,例如其中X为-N(CH₃)₂的连接。在其他实施方案中,寡聚物包含一个或多个经过修饰的末端基团和(B)型连接,例如其中X为4-氨基哌啶-1-基(即,APN)的连接。进一步在其他实施方案中,寡聚物包含一个或多个经过修饰的末端基团和连接(A)和(B)的混合。例如,寡聚物可以包含一个或多个经过修饰的末端基团(例如,三苯甲基或三苯基乙酰基)和其中X为-N(CH₃)₂的连接,以及其中X为4-氨基哌啶-1-基的连接。经过修饰的末端基团和经过修饰的连接的其他组合也为寡聚物提供了有利的治疗性能。

[0319] 在一个实施方案中,包含末端修饰的寡聚物具有以下结构(XVII):



(XVII)

[0321] 或该结构的盐或异构体,其中X、W和Y如上述连接(A)和(B)中任何一个中所定义,且:

[0322] R^{17} 在每次出现时都独立地为不存在、氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0323] R^{18} 和 R^{19} 在每次出现时都独立地为不存在、氢、载体肽、天然或非天然氨基酸、 C_2 - C_{30} 烷基羰基、 $-C(=O)OR^{21}$ 或 R^{20} ;

[0324] R^{20} 在每次出现时都独立地为胍基、杂环基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基; C_6 - C_{30} 芳基、 C_7 - C_{30} 芳烷基、 C_3 - C_{30} 烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基烷基羰基、 C_7 - C_{30} 芳基羰基、 C_7 - C_{30} 芳烷基羰基、 C_2 - C_{30} 烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、 C_7 - C_{30} 芳氧基羰基、 C_8 - C_{30} 芳基烷氧基羰基或 $-P(=O)(R^{22})_2$;

[0325] Pi在每次出现时都独立地为碱基配对的部分;

[0326] L^1 为任选的多达18个原子长度的连接臂,其包含选自以下的连接:烷基、羟基、烷氧基、烷氨基、酰胺、酯、二硫化物、羰基、氨基甲酸酯、磷酸二酰胺、磷酸酰胺、硫代磷酸酯、哌嗪和磷酸二酯;且

[0327] x为0或更大的整数;且其中 R^{18} 或 R^{19} 中至少1个为 R^{20} ;且

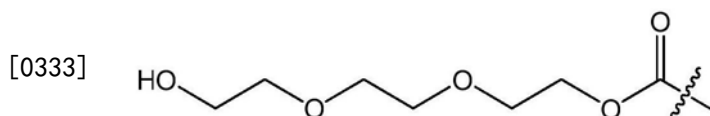
[0328] 其中 R^{18} 或 R^{19} 中至少1个为 R^{20} ,且条件是 R^{17} 和 R^{18} 都不为不存在。

[0329] 带有经过修饰的末端基团的寡聚物可以包含任何数目的(A)型和(B)型连接。例如,寡聚物可以仅包含(A)型连接。例如,每个连接中的X都可以为 $-N(CH_3)_2$ 。或者,寡聚物可以仅包含连接(B)。在某些实施方案中,寡聚物包含连接(A)和(B)的混合,例如1至4个(B)型连接,且该连接的剩余部分为(A)型。就此而言,连接包括,但不限于,其中X为氨基哌啶基的(B)型连接和X为二甲基氨基的(A)型连接。

[0330] 在一些实施方案中, R^{17} 为不存在。在一些实施方案中, R^{17} 为氢。在一些实施方案中, R^{17} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{17} 为甲基。在其他实施方案中, R^{17} 为乙基。在一些实施方案中, R^{17} 为 C_3 烷基。在一些其他实施方案中, R^{17} 为异丙基。在其他实施方案中, R^{17} 为 C_4 烷基。进一步在其他实施方案中, R^{17} 为 C_5 烷基。在一些其他实施方案中, R^{17} 为 C_6 烷基。

[0331] 在其他实施方案中, R^{18} 为不存在。在一些实施方案中, R^{18} 为氢。在一些实施方案中, R^{18} 为载体肽。在一些实施方案中, R^{18} 为天然或非天然氨基酸, 例如三甲基甘氨酸。在一些实施方案中, R^{18} 为 R^{20} 。

[0332] 在其他实施方案中, R^{19} 为不存在。在一些实施方案中, R^{19} 为氢。在一些实施方案中, R^{19} 为载体肽。在一些实施方案中, R^{19} 为天然或非天然氨基酸, 例如三甲基甘氨酸。在一些实施方案中, R^{19} 为 $-C(=O)OR^{17}$, 例如 R^{19} 可以具有以下结构:



[0334] 在其他实施方案中, R^{18} 或 R^{19} 为 C_2 - C_{30} 烷基羰基, 例如 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$, 其中 n 为 1 至 6, 例如 2。在其他实例中, R^{18} 或 R^{19} 为乙酰基。

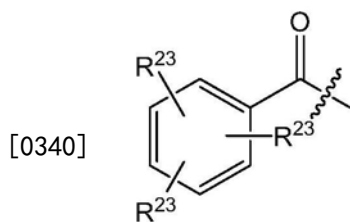
[0335] 在一些实施方案中, R^{20} 在每次出现时都独立地为胍基、杂环基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基; C_6 - C_{30} 芳基、 C_7 - C_{30} 芳烷基、 C_3 - C_{30} 烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基烷基羰基、 C_6 - C_{30} 芳基羰基、 C_7 - C_{30} 芳烷基羰基、 C_2 - C_{30} 烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、 C_7 - C_{30} 芳氧基羰基、 C_8 - C_{30} 芳基烷氧基羰基、 $-C(=O)OR^{21}$ 或 $-P(=O)(R^{22})_2$, 其中 R^{21} 为包含一个或多个氧或羟基部分或它们的组合的 C_1 - C_{30} 烷基, 且每个 R^{22} 都为 C_6 - C_{12} 芳氧基。

[0336] 在某些其他实施方案中, R^{19} 为 $-C(=O)OR^{21}$, 且 R^{18} 为氢、胍基、杂环基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基; C_6 - C_{30} 芳基、 C_3 - C_{30} 烷基羰基、 C_3 - C_8 烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基烷基羰基、 C_7 - C_{30} 芳基羰基、 C_7 - C_{30} 芳烷基羰基、 C_2 - C_{30} 烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、 C_7 - C_{30} 芳氧基羰基、 C_8 - C_{30} 芳基烷氧基羰基或 $-P(=O)(R^{22})_2$, 其中每个 R^{22} 都为 C_6 - C_{12} 芳氧基。

[0337] 在其他实施方案中, R^{20} 在每次出现时都独立地为胍基、杂环基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基; C_6 - C_{30} 芳基、 C_3 - C_{30} 烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基烷基羰基、 C_7 - C_{30} 芳基羰基、 C_7 - C_{30} 芳烷基羰基、 C_2 - C_{30} 烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、 C_7 - C_{30} 芳氧基羰基、 C_8 - C_{30} 芳基烷氧基羰基或 $-P(=O)(R^{22})_2$ 。而在其他实例中, R^{20} 在每次出现时都独立地为胍基、杂环基、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基; C_6 - C_{30} 芳基、 C_7 - C_{30} 芳烷基、 C_3 - C_8 环烷基羰基、 C_3 - C_8 环烷基烷基羰基、 C_7 - C_{30} 芳基羰基、 C_7 - C_{30} 芳烷基羰基、 C_2 - C_{30} 烷氧基羰基、 C_3 - C_8 环烷氧基羰基、 C_7 - C_{30} 芳氧基羰基、 C_8 - C_{30} 芳基烷氧基羰基或 $-P(=O)(R^{22})_2$ 。

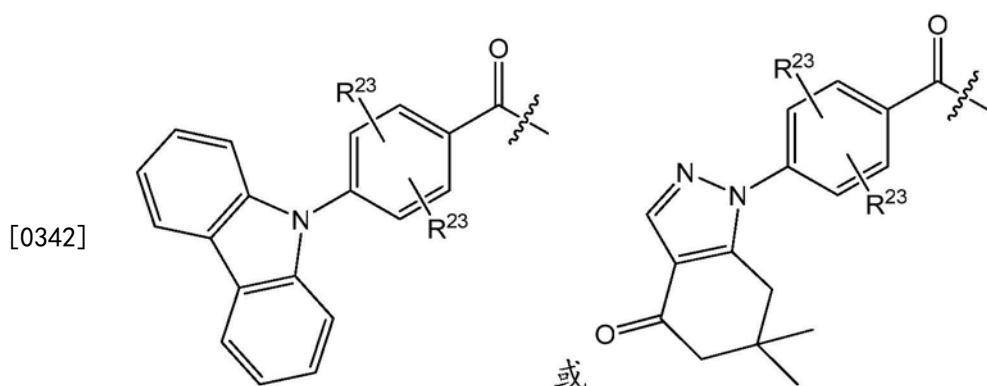
[0338] 在一些实施方案中, R^{20} 为胍基, 例如单甲基胍基或二甲基胍基。在其他实施方案中, R^{20} 为杂环基。例如, 在一些实施方案中, R^{20} 为哌啶-4-基。在一些实施方案中, 哌啶-4-基被三苯甲基或 Boc 基取代。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_3 - C_8 环烷基。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_6 - C_{30} 芳基。

[0339] 在一些实施方案中, R^{20} 为 C_7 - C_{30} 芳基羰基。例如, 在一些实施方案中, R^{20} 具有以下结构 (XVIII) :



(XVIII)

[0341] 其中 R^{23} 在每次出现时都独立地为氢、卤基、 C_1-C_{30} 烷基、 C_1-C_{30} 烷氧基、 C_1-C_{30} 烷氧基羰基、 C_7-C_{30} 芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基,且其中1个 R^{23} 可以与另一 R^{23} 结合形成杂环基环。在一些实施方案中,至少1个 R^{23} 为氢,例如,在一些实施方案中,每个 R^{23} 都为氢。在其他实施方案中,至少1个 R^{23} 为 C_1-C_{30} 烷氧基,例如在一些实施方案中,每个 R^{23} 都为甲氧基。在其他实施方案中,至少1个 R^{23} 为杂芳基,例如在一些实施方案中,至少1个 R^{23} 具有以下结构(XVIIIa)或(XVIIIb)中一种:

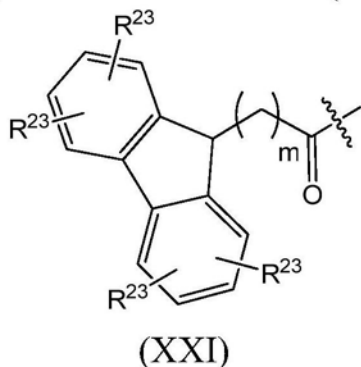
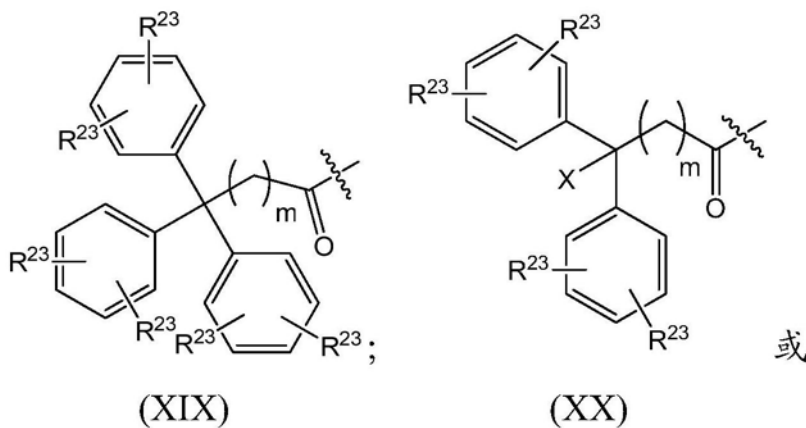


(XVIIIa)

(XVIIIb)

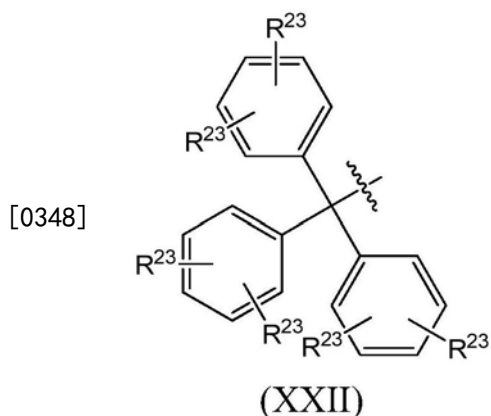
[0343] 在其他实施方案中,1个 R^{23} 与另一 R^{23} 结合形成杂环基环。例如,在一个实施方案中, R^{20} 为5-羧基荧光素。

[0344] 在其他实施方案中, R^{20} 为 C_7-C_{30} 芳烷基羰基。例如,在各种实施方案中, R^{20} 具有以下结构(XIX)、(XX)或(XXI)中一种:



[0346] 其中 R^{23} 在每次出现时都独立地为氢、卤基、 C_1-C_{30} 烷基、 C_1-C_{30} 烷氧基、 C_1-C_{30} 烷氧基羰基、 C_7-C_{30} 芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基,其中1个 R^{23} 可以与另一 R^{23} 结合形成杂环基环,X为-OH或卤基,且m为0至6的整数。在一些特定的实施方案中,m为0。在其他实施方案中,m为1,而在其他实施方案中,m为2。在其他实施方案中,至少1个 R^{23} 为氢,例如在一些实施方案中,每个 R^{23} 都为氢。在一些实施方案中,X为氢。在其他实施方案中,X为-OH。在其他实施方案中,X为Cl。在其他实施方案中,至少1个 R^{23} 为 C_1-C_{30} 烷氧基,例如甲氧基。

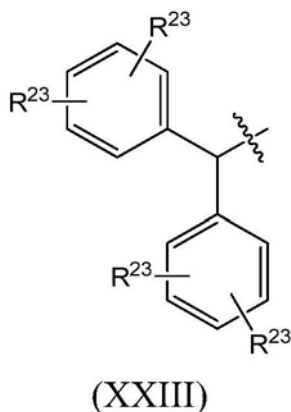
[0347] 进一步在其他实施方案中, R^{20} 为 C_7-C_{30} 芳烷基,例如三苯甲基。在其他实施方案中, R^{20} 为甲氧基三苯甲基。在一些实施方案中, R^{20} 具有以下结构(XXII):



[0349] 其中 R^{23} 在每次出现时都独立地为氢、卤基、 C_1-C_{30} 烷基、 C_1-C_{30} 烷氧基、 C_1-C_{30} 烷氧基羰基、 C_7-C_{30} 芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基,且其中1个 R^{23} 可以与另一 R^{23} 结合形成杂环基环。例如,在一些实施方案中,每个 R^{23} 都为氢。在其他实施方案中,至少1个 R^{23} 为 C_1-C_{30} 烷氧基,例如甲氧基。

[0350] 在其他实施方案中, R^{20} 为 C_7-C_{30} 芳烷基,且 R^{20} 具有以下结构(XXIII):

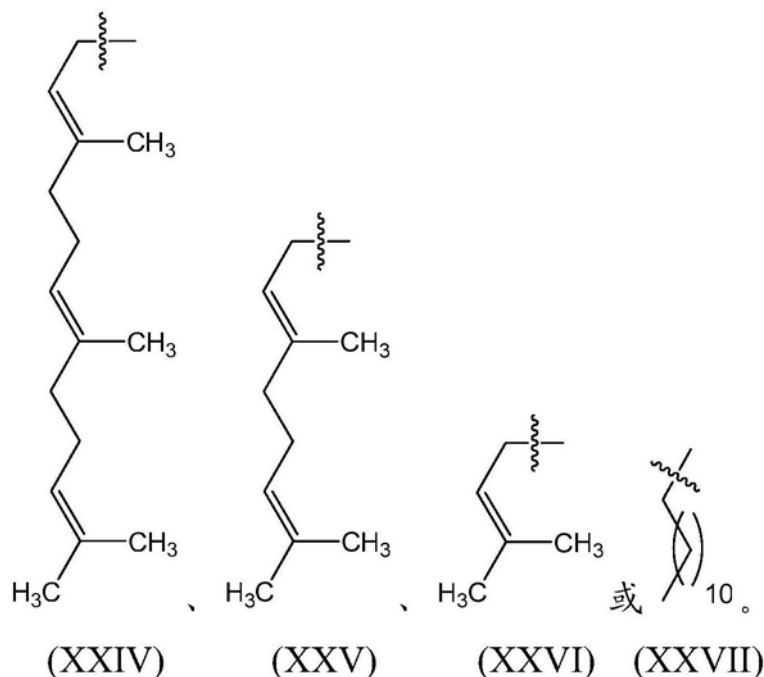
[0351]



[0352] 在一些实施方案中,至少1个 R^{23} 为卤基,例如氯基。在一些其他的实施方案中,1个 R^{23} 为位于对位的氯基。

[0353] 在其他实施方案中, R^{20} 为 C_1 - C_{30} 烷基。例如,在一些实施方案中, R^{20} 为 C_4 - C_{20} 烷基,并任选包含一个或多个双键。例如,在一些实施方案中, R^{20} 为包含三键,例如末端三键的 C_{4-10} 烷基。在一些实施方案中, R^{20} 为己炔-6-基。在一些实施方案中, R^{20} 具有以下结构(XXIV)、(XXV)、(XXVI)或(XXVII)中的一种:

[0354]

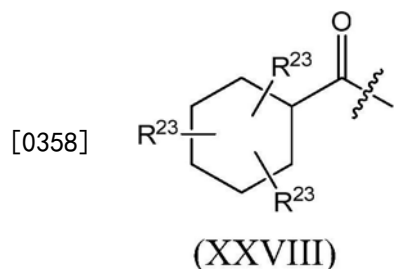


[0355] 进一步在其他实施方案中, R^{20} 为 C_3 - C_{30} 烷基羰基,例如 C_3 - C_{10} 烷基羰基。在一些实施方案中, R^{20} 为 $-C(=O)(CH_2)_pSH$ 或 $-C(=O)(CH_2)_pSSHet$,其中 p 为1至6的整数,且Het为杂芳基。例如, p 可以为1,或者 p 可以为2。在其他实例中,Het为吡啶基,例如吡啶-2-基。在其他实施方案中, C_3 - C_{30} 烷基羰基被其他寡聚物取代,例如在一些实施方案中,寡聚物包含位于3'位置的 C_3 - C_{30} 烷基羰基,其将寡聚物连接到另一寡聚物的3'位置。此类末端修饰被包括在本公开的范围。

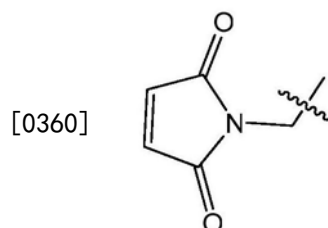
[0356] 在其他实施方案中, R^{20} 为被芳基磷酰基部分进一步取代的 C_3 - C_{30} 烷基羰基,例如三苯基磷酰基。此类 R^{20} 基团的实例包括表3中的结构33。

[0357] 在其他实例中, R^{20} 为 C_3 - C_8 环烷基羰基,例如 C_5 - C_7 烷基羰基。在这些实施方案中, R^{20}

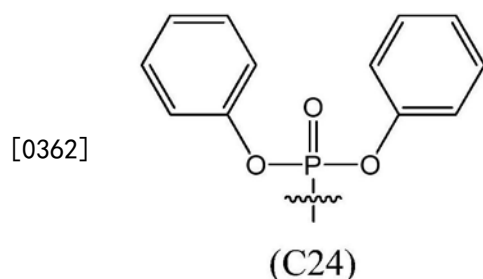
具有以下结构 (XXVIII) :



[0359] 其中 R^{23} 在每次出现时都独立地为氢、卤代、 C_1-C_{30} 烷基、 C_1-C_{30} 烷氧基、 C_1-C_{30} 烷氧基羰基、 C_7-C_{30} 芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基,且其中1个 R^{23} 可以与另一 R^{23} 结合形成杂环基环。在一些实施方案中, R^{23} 为杂环基烷基,例如在一些实施方案中。 R^{23} 具有以下结构:



[0361] 在一些其他实施方案中, R^{20} 为 C_3-C_8 环烷基烷基羰基。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_2-C_{30} 烷氧基羰基。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_3-C_8 环烷氧基羰基。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_7-C_{30} 芳氧基羰基。在其他实施方案中, R^{20} 为 C_8-C_{30} 芳基烷氧基羰基。在其他实施方案中, R^{20} 为 $-P(=O)(R^{22})_2$,其中每个 R^{22} 都为 C_6-C_{12} 芳氧基,例如在一些实施方案中, R^{20} 具有以下结构 (C24) :



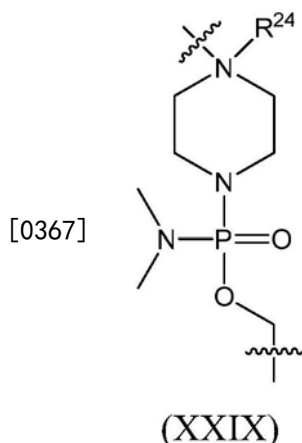
[0363] 在其他实施方案中, R^{20} 包含一个或多个卤原子。例如,在一些实施方案中, R^{20} 包括任何以上 R^{20} 部分的全氟代类似物。在其他实施方案中, R^{20} 为对三氟甲基苯基、三氟甲基三苯甲基、全氟戊基或五氟苯基。

[0364] 在一些实施方案中,3'端包含修饰,且在其他实施方案中,5'端包含修饰。在其他实施方案中,3'和5'端都包含修饰。因此,在一些实施方案中, R^{18} 为不存在,且 R^{19} 为 R^{20} 。在其他实施方案中, R^{19} 为不存在,且 R^{18} 为 R^{20} 。进一步在其他实施方案中, R^{18} 和 R^{19} 各自为 R^{20} 。

[0365] 在一些实施方案中,除了3'或5'修饰,寡聚物还包含细胞渗透性肽。因此,在一些实施方案中, R^{19} 为细胞渗透性肽,且 R^{18} 为 R^{20} 。在其他实施方案中, R^{18} 为细胞渗透性肽,且 R^{19} 为 R^{20} 。在前述方案的进一步实施方案中,细胞渗透性肽为精氨酸富集肽。

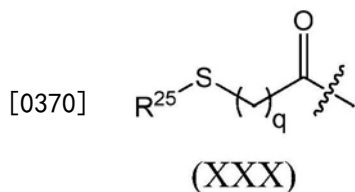
[0366] 在一些实施方案中,可存在或缺少将5'末端基(即, R^{19})连接到寡聚物的连接臂 L^{19} 。所述连接臂可包含任何数目的官能团和长度,条件是该连接臂保留有其将5'末端基连接到

寡聚物上的能力,以及条件是该连接臂不干扰寡聚物的以序列特异性方式结合到靶序列上的能力。在一个实施方案中,L包含磷酸二酰胺和哌嗪连接。例如,在一些实施方案中,L具有以下结构(XXIX):



[0368] 其中 R^{24} 为不存在、氢或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{24} 为不存在。在一些实施方案中, R^{24} 为氢。在一些实施方案中, R^{24} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{24} 为甲基。在其他实施方案中, R^{24} 为乙基。进一步在其他实施方案中, R^{24} 为 C_3 烷基。在一些其他实施方案中, R^{24} 为异丙基。在其他实施方案中, R^{24} 为 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^{24} 为 C_5 烷基。在其他实施方案中, R^{24} 为 C_6 烷基。

[0369] 进一步在其他实施方案中, R^{20} 为 C_3 - C_{30} 烷基羰基,且 R^{20} 具有以下结构(XXX):



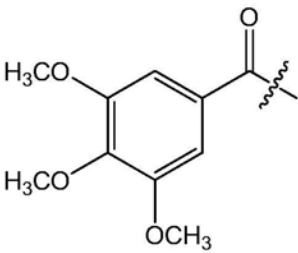
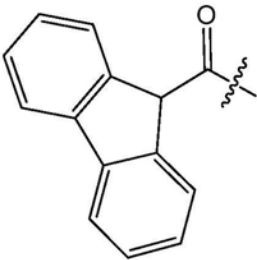
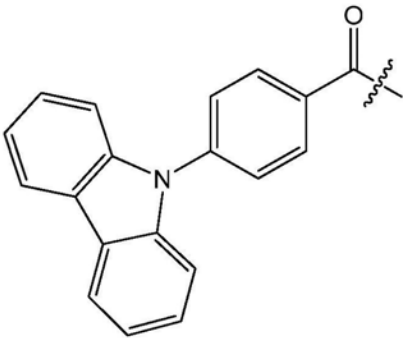
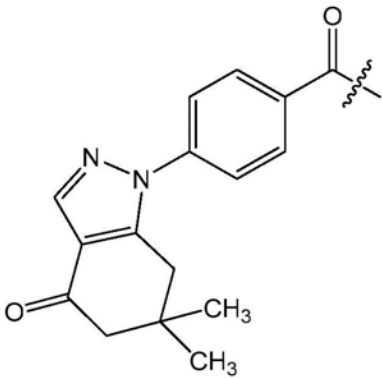
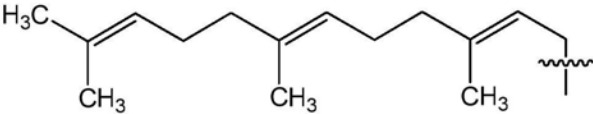
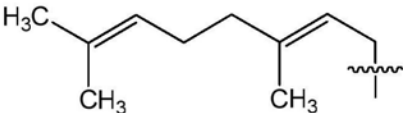
[0371] 其中 R^{25} 为氢或 $-SR^{26}$,其中 R^{26} 为氢、 C_1 - C_{30} 烷基、杂环基、芳基或杂芳基,且q为0至6的整数。

[0372] 在任何以上的其他实施方案, R^{23} 在每次出现时都独立地为氢、卤代、 C_1 - C_{30} 烷基、 C_1 - C_{30} 烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基。

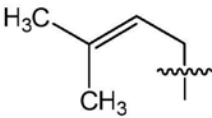
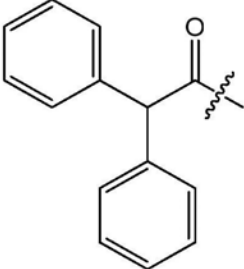
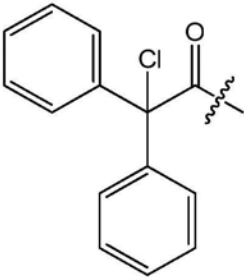
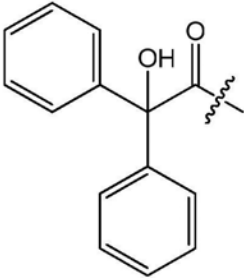
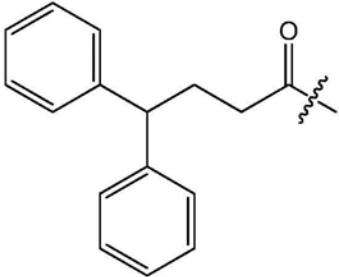
[0373] 在一些其他实施方案中,仅寡聚物的3'端被结合到1个以上所述的基团上。在一些其他实施方案中,仅寡聚物的5'端被结合到1个以上所述的基团上。在其他实施方案中,3'和5'端都包含1个以上所述的基团。末端基可以选自以上所述的任何1个基团或表3中阐述的任何特定基团。

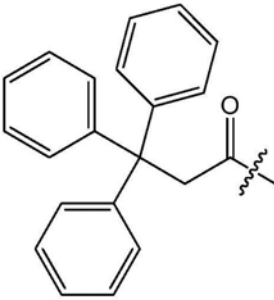
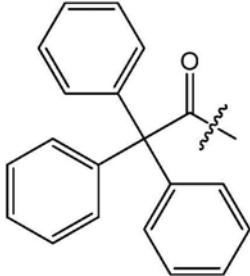
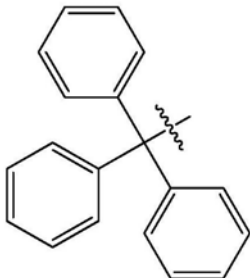
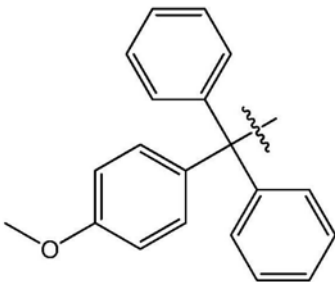
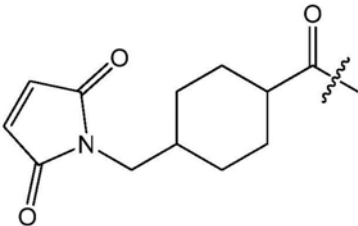
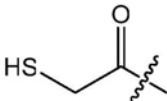
[0374] 表3.代表性的末端基

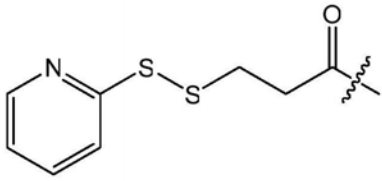
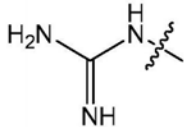
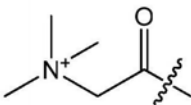
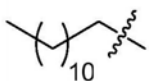
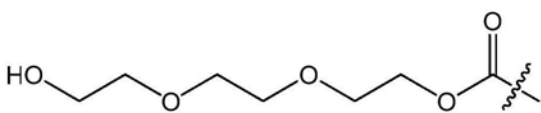
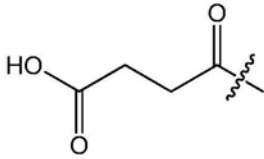
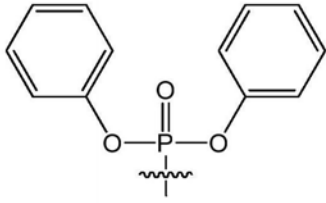
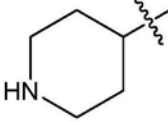
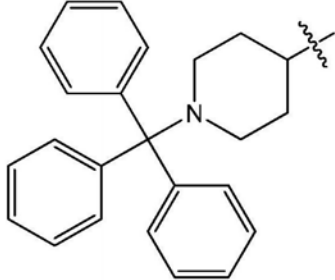
[0375]

编号	名称	结构
C1	三甲氧基苯甲酰基	
C2	9-芴-羧基	
C3	4-咔唑基苯甲酰基	
C4	4-吲唑基酮苯甲酰基	
C5	法呢基(Farnesyl)	
C6	香叶基(Geranyl)	

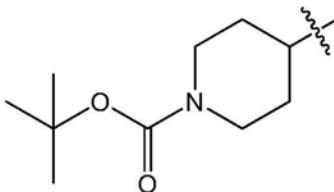
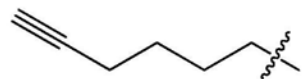
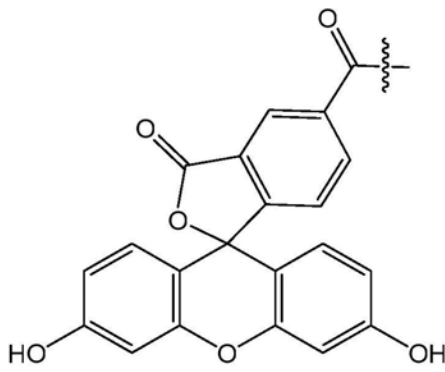
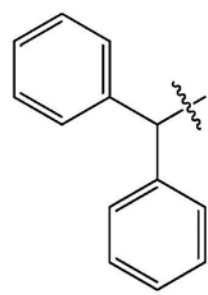
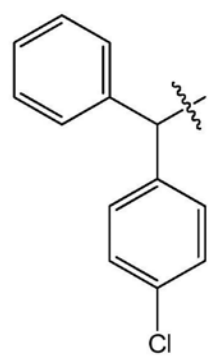
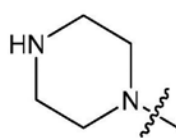
[0376]

编号	名称	结构
C7	异戊烯基(Prenyl)	
C8	二苯基乙酰基	
C9	氯代二苯基乙酰基	
C10	羟基二苯基乙酰基	
C11	三苯基丙酰基	

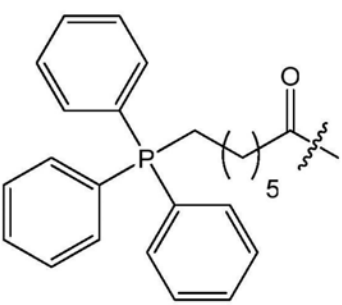
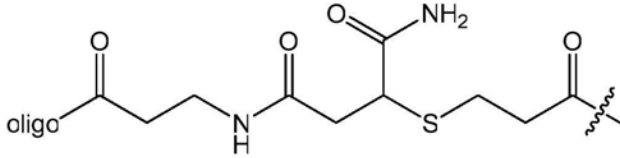
编号	名称	结构
C12	三苯基丙基	
C13	三苯基乙酰基	
C14	三苯甲基(Tr)	
C15	甲氧基三苯甲基 (MeOTr)	
C16	甲基琥珀酰亚胺基-环 己氧基	
C17	硫代乙酰基	

编号	名称	结构
C18	COCH ₂ CH ₂ SSPy	
C19	胍基	
C20	三甲基甘氨酸	
C21	月桂酰基	
C22	三乙烯乙醇酰基 (Triethyleneglycolyl) (EG3)	
C23	琥珀酸乙酰基	
C24	二苯基磷酰基	
C25	哌啶-4-基	
C26	三苯甲基哌啶-4-基	

[0378]

编号	名称	结构
C27	Boc-哌啶-4-基	
C28	己炔-6-基	
C29	5-羧基荧光素	
C30	二苯甲基	
C31	对氯二苯甲基	
C32	哌嗪基(pip)	

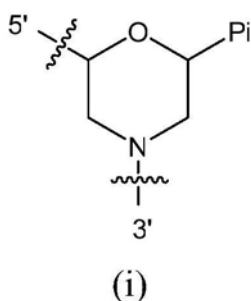
[0380]

编号	名称	结构
C33	三苯基磷	
C34	二聚化的	 <p>Oligo=又一个寡聚物</p>

[0381] C.缀合物的性能

[0382] 如上所述,本公开涉及载体肽和寡核苷酸类似物的缀合物(即,寡聚物)。寡聚物可以包含赋予寡聚物期望的性能(例如,增加的反义活性)的各种修饰。在某些实施方案中,寡聚物包含含有通过亚基间连接结合的吗啉代环状结构序列的骨架,所述亚基间连接将1个吗啉代环状结构的3'末端连接到邻近的吗啉代环状结构的5'末端上,其中每个吗啉代环状结构都被结合到碱基配对的部分上,以便寡聚物能以序列特异性方式结合到靶核酸上。吗啉代环状结构可具有以下结构(i):

[0383]



[0384] 其中Pi在每次出现时都独立地为碱基配对的部分。

[0385] 每个吗啉代环状结构都支撑碱基配对部分(Pi),以形成碱基配对部分序列,其通常被设计为可与细胞内或接受治疗的对象体内选定的反义靶标杂交。碱基配对部分可以为天然DNA或RNA(A、G、C、T或U)或类似物中发现的嘌呤或嘧啶,如次黄嘌呤(核苷肌苷的碱基组分)或5-甲基胞嘧啶。还可以利用赋予寡聚物提高的结合亲和力的类似物碱基。就此而言,示例性类似物包括C5-丙炔基修饰的嘧啶、9-(氨基乙氧基)吩噻嗪(G-发卡)等。

[0386] 如上所述,依照本发明的一个方面,可以修饰寡聚物来包含一个或多个(B)连接,例如每2-5个不带电荷的连接多达约1个(B)连接,通常每10个不带电荷的连接为3-5个(B)连接。某些实施方案还包括一个或多个(B)型连接。在一些实施方案中,如果多达约一半的骨架连接为类型(B),则可见到反义活性的最优提高。具有小数目例如10-20%的(B)连接时,通常可见到一些但非最大的提高。

[0387] 在一个实施方案中, (A) 型和 (B) 型连接沿着骨架散布。在一些实施方案中, 寡聚物不具有沿着其整个长度的严格交替模式的 (A) 和 (B) 连接。除了载体肽, 寡聚物还可以任选地包含如上所述的5' 和/或3' 修饰。

[0388] 还考虑了具有多个 (A) 连接块和 (B) 连接块的寡聚物; 例如, 多个 (B) 连接块可以位于中心 (A) 连接块的侧面, 或反过来亦然。在一个实施方案中, 寡聚物具有近似等长的5'、3' 端和中心区, 且中心区的 (B) 或 (A) 连接的百分比大于约50%, 或大于约70%。用于反义应用的寡聚物长度范围通常为约10至约40个亚基, 更优选约15至25个亚基。例如, 具有19-20个亚基 (对反义寡聚物有用的长度) 的本发明寡聚物可以理想地具有2至7个, 例如4至6个或3至5个 (B) 连接, 以及剩余的 (A) 连接。具有14-15个亚基的寡聚物可以理想地具有2至5个, 例如3或4个 (B) 连接, 以及剩余的 (A) 连接。

[0389] 还可以通过非基于磷的亚基间连接来连接吗啉代亚基, 如以下的进一步描述。

[0390] 还可以使用其他寡核苷酸类似物连接, 其以未修饰的状态存在时为不带电荷的, 但也可以具有侧氨基取代基。例如, 可以将吗啉代环上的5' 氮原子用于磺酰胺连接中 (或尿素连接, 其中磷分别被碳或硫取代)。

[0391] 在反义应用的一些实施方案中, 寡聚物可以与核酸靶序列100% 互补, 或者其可以包含错配, 例如, 用来容纳变异体, 只要寡聚物和核酸靶序列间形成的杂化双链足够稳定, 而能耐受细胞核酸酶和体内可能发生的其他模式降解的作用。错配 (若存在) 使杂化双链的末端区域不稳定的可能性小于中间区域。根据熟知的双链稳定性原则, 允许的错配数目取决于寡聚物的长度、双链中G:C碱基对的百分比和双链中错配发生的位置。尽管此类反义寡聚物不一定与核酸靶序列100% 互补, 其仍可有效而稳定和特异性地结合到靶序列上, 从而核酸靶标的生物活性, 例如编码的蛋白的表达得到调节。

[0392] 寡聚物和靶序列间形成的双链稳定性为结合 T_m 和该双链对细胞酶切的敏感性的函数。可以通过常规方法测量反义化合物关于互补序列RNA的 T_m , 如Hames et al., Nucleic Acid Hybridization, IRL Press, 1985, pp.107-108中描述的方法, 或如Miyada C.G. 和Wallace R.B., 1987, Oligonucleotide hybridization techniques, Methods Enzymol. Vol. 154pp. 94-107中所描述。

[0393] 在一些实施方案中, 每个反义寡聚物具有的关于互补序列RNA的结合 T_m 大于体温, 或在其他实施方案中, 大于50°C。在其他实施方案中, T_m 为60-80°C或更大。根据熟知的原则, 通过增加双链中C:G成对碱基的比例, 和/或通过增加杂化双链的长度 (以碱基对形式), 可以增加寡聚物化合物关于基于互补的RNA杂交的 T_m 。同时, 为了优化细胞摄取, 限制寡聚物的大小可能是有利的。由于这个原因, 相比为了得到高 T_m 值需要大于20个碱基的化合物, 通常优选在20个碱基或更少碱基长度显示高 T_m (50°C或更大的) 的化合物。对于一些应用, 较长的寡聚物, 例如长于20个碱基可能具有某些优势。例如, 在某些实施方案中, 较长的寡聚物在用于外显子跳读或拼接调控尤其有用。

[0394] 寻靶序列碱基可以为正常的DNA碱基或其类似物, 例如, 能与靶序列RNA碱基进行Watson-Crick碱基配对的尿嘧啶和肌酐。

[0395] 当靶核苷酸为尿嘧啶残基时, 寡聚物还可以并入鸟嘌呤碱基以代替腺嘌呤。当靶序列在不同病毒物种间存在差异以及任何给定的核苷酸残基的变异为胞嘧啶或尿嘧啶时, 这是有用的。通过在寻靶寡聚物中的变异位点处使用鸟嘌呤, 可以利用熟知的鸟嘌呤与尿

嘧啶(称为C/U:G碱基配对)碱基配对的能力。通过在这些位置并入鸟嘌呤,单个寡聚物可以有效地将较广范围的RNA靶变异性作为靶标。

[0396] 化合物(例如,寡聚物、亚基间连接、末端基)可以以不同的异构形式存在,例如结构异构体(例如,互变异构体)。关于立体异构体,化合物可以具有手性中心,且可以发生为外消旋体、对映体富集的混合物、单独的对映体、混合物或非对映体或单独的非对映体。所有这些异构形式都被包括在本发明内,包括它们的混合物。化合物还可以具有轴手性,其可以导致阿托异构体的形成。此外,化合物的一些晶型可以存在为多晶型,其被包括在本发明内。另外,一些化合物还可以与水或其他有机溶剂形成溶剂化物。此类溶剂化物也类似地被包括在本发明的范围内。

[0397] 可以将本文中描述的寡聚物用于抑制蛋白产生或病毒复制的方法中。因此,在一个实施方案中,编码此类蛋白的核酸被暴露于如本文中公开的寡聚物。在前述的进一步实施方案中,反义寡聚物包含5' 或3' 修饰的末端基或它们的组合,如本文中所公开,且碱基配对部分B形成了可在一定位置处有效地与核酸部分杂交从而有效抑制蛋白产生的序列。在一个实施方案中,该位置为mRNA的ATG起始密码子区域、前体mRNA的拼接位点,或如下所述的病毒靶序列。

[0398] 在一个实施方案中,寡聚物具有关于结合到靶序列上的大于约50°C的 T_m ,且其可被哺乳动物细胞或细菌细胞摄取。在另一个实施方案中,寡聚物可以被结合到运输部分例如精氨酸富集肽上,如本文中所描述,以促进此类摄取。在另一个实施方案中,本文中描述的末端修饰可以作为运输部分起作用,以促进被哺乳动物和/或细菌细胞摄取。

[0399] 在下文和第5185444号美国专利和W0/2009/064471中,更为详细地描述了吗啉代寡聚物的制备和性能,它们各自通过引用全部并入本文。

[0400] D. 缀合物的制剂和给予

[0401] 本公开还提供了公开的缀合物的制剂和递送。因此,在一个实施方案中,本公开涉及包含如本文中公开的肽-寡聚物缀合物和药学可接受的载体的组合物。

[0402] 将缀合物有效递送到靶核酸是治疗的一个重要方面。反义寡聚物递送的途径包括,但不限于,各种系统性途径,包括经口的和非肠道途径,例如,静脉内的、皮下的、腹膜内的和肌肉内的,以及吸入、经皮的和局部递送。合适的途径可以由本领域技术人员确定,其适合接收治疗的对象的状况。例如,在治疗皮肤病毒感染中递送反义寡聚物的合适途径为局部递送,而用于治疗病毒性呼吸道感染的反义寡聚物的递送为通过吸入。还可以将寡聚物直接递送到病毒感染位点或血流中。

[0403] 缀合物可在任何生理上和/或药学上可接受的方便的载体中给予。此类组合物可以包括本领域普通技术人员采用的多种标准的药学可接受的载体中任何一种。实例包括,但不限于,盐水、磷酸盐缓冲盐水(PBS)、水、乙醇水溶液、诸如油/水乳剂或甘油三酯乳剂的乳剂、药片和胶囊。根据选出的给予模式,合适的生理上可接受的载体的选择将改变。

[0404] 通常可以将本发明的化合物(例如,缀合物)用作游离酸或游离碱。或者,可以以酸或碱加成盐的形式使用本发明的化合物。可以通过本领域熟知的方法制备本发明的游离氨基化合物的酸加成盐,且其可以由有机和无机酸形成。合适的有机酸包括顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲基磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸和苯磺

酸。合适的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。碱加成盐包括由羧酸盐阴离子形成的那些盐,且包括由诸如选自碱金属和碱土金属(例如,锂、钠、钾、镁、钡和钙)以及铵离子的有机和无机阳离子形成的盐和它们经取代的衍生物(例如,二苯甲基铵、苯甲基铵、2-羟基乙基铵等)。因此,术语结构(I)的“药学可接受的盐”旨在包括任何和所有可接受的盐形式。

[0405] 另外,前药也被包括在本发明的上下文中。前药为当此类前药被给予到患者时可在体内释放结构(I)化合物的任何共价结合的载体。通常通过以一定方式修饰官能团,以便该修饰可通过常规操作或在体内被切割而产生母本化合物来制备前药。前药包括,例如本发明的化合物,其中羟基、氨基或巯基被结合到任何当被给予到患者时其可切割的基团,从而形成该羟基、氨基或巯基。因此,前药的代表性实例包括(但不限于)结构(I)化合物的乙醇和氨基官能团的乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐衍生物。而且,在羧酸(-COOH)的情形下,可以采用酯,如甲基酯、乙基酯等。

[0406] 在一些情况下,可以将脂质体用来促进将反义寡核苷酸摄入到细胞内。(见,例如,Williams,S.A.,Leukemia 10(12):1980-1989,1996;Lappalainen et al.,Antiviral Res.23:119,1994;Uhlmann et al.,antisense oligonucleotides:a new therapeutic principle,Chemical Reviews,Volume 90,No.4,pages 544-584,1990;Gregoriadis,G.,Chapter 14,Liposomes,Drug Carriers in Biology and Medicine,pp.287-341,Academic Press,1979)。还可以将水凝胶用作载体来给予反义寡聚物,例如,如WO 93/01286中所描述。或者,可以以微球或微粒形式给予寡核苷酸。(见,例如,Wu,G.Y.and Wu,C.H.,J.Biol.Chem.262:4429-4432,1987)。或者,使用与反义寡聚物复合的充气微气泡可以增加至靶组织的递送,如第6245747号美国专利中所描述。还可以使用缓释组合物。这些可以包含成型颗粒如薄膜或微胶囊形式的半渗透聚合基质。

[0407] 在一个实施方案中,通过使病毒感染的细胞与可有效抑制特定病毒复制的反义药剂接触,反义抑制在治疗宿主动物的病毒感染中有效。可将在合适的药物载体内的反义药剂给予到哺乳动物对象,例如给定病毒感染的人或家畜。预期了反义寡核苷酸可阻止宿主体内的RNA病毒的生长。可以在数量上减少RNA病毒,或消除该病毒使之对宿主的正常生长或发育具有很少的或没有有害效应。

[0408] 在本方法的一个方面,所述对象为受试人,例如,诊断为患有局部或全身性病毒感染的患者。患者的状况还可以指示本发明的反义寡聚物的预防性给予,例如在这样的情形下,其中患者(1)为免疫功能不全的;(2)为被烧伤者;(3)具有留置导管;或(4)即将经历或刚刚经历过手术。在一个优选的实施方案中,寡聚物为包含在药学可接受载体内的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物,且经口递送。在另一个优选的实施方案中,寡聚物为包含在药学可接受载体内的磷酸二酰胺吗啉代寡聚物,且经静脉(i.v.)递送。

[0409] 在本方法的另一应用中,对象为家畜,例如,鸡、火鸡、猪、奶牛或山羊等,且治疗为预防性的或治疗性的。本发明还包括家畜和家禽食物组合物,其含有补充有亚治疗量上述类型的抗病毒反义化合物的食用谷物。还预期了用补充有亚治疗水平抗病毒寡核苷酸组合物的食用谷物饲养家畜和家禽的方法,其中改进为用亚治疗量如上所述抗病毒寡核苷酸组合物补充了食用谷物。

[0410] 在一个实施方案中,以可有效引起至少200-400nM反义寡聚物的峰值血浓度的量

和方式给予缀合物。通常以一定的间隔,即约1至2周的期间,给予一种或多种剂量的反义寡聚物。经口给予的优选剂量为约1-1000mg寡聚物每70kg。在一些情形下,大于1000mg寡聚物/患者的剂量可能是必须的。对于i.v.给予,优选剂量为约0.5-1000mg寡聚物每70kg。可按一定的间隔短时间给予缀合物,例如,每日给予为期两周或更短时间。然而,在一些情形下,在较长的时间段内间歇给予缀合物。可在给予后,或在给予的同时,给予抗生素或其他治疗。可以根据基于接受治疗对象的免疫分析结果、其他生化测试和生理检查所指示,调节治疗方案(剂量、频率、途径等)。

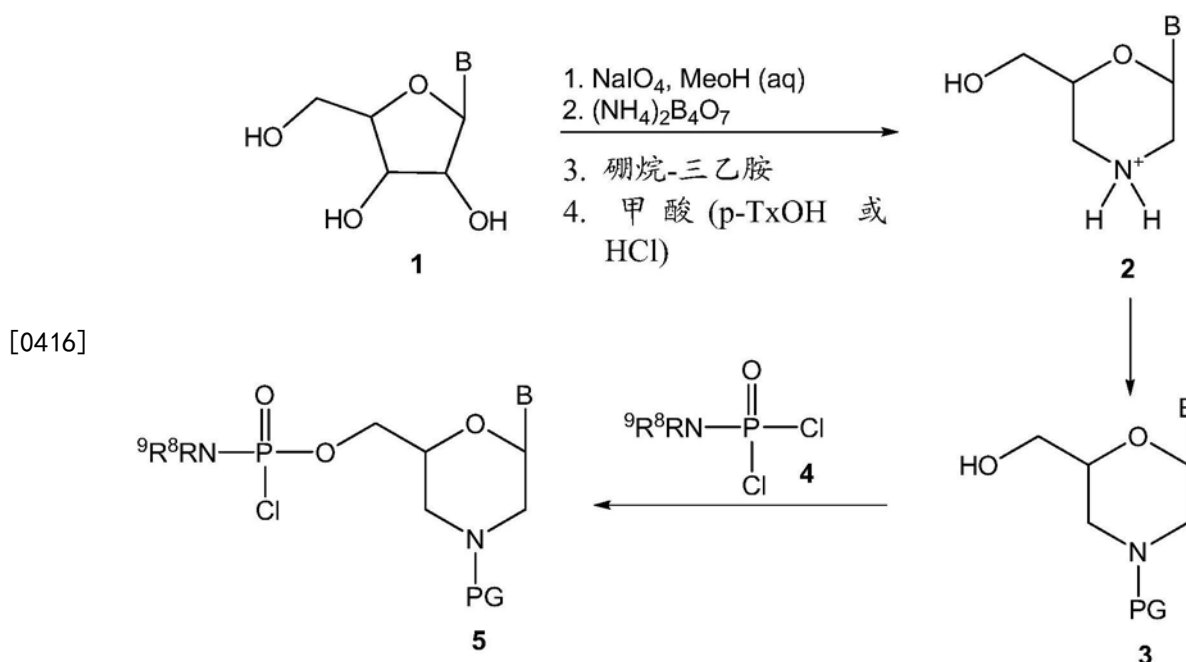
[0411] 根据持续时间、剂量、频率和给予途径,以及接受治疗对象的状况,使用本发明缀合物的有效体内治疗方案可以改变(即,预防性给予对响应局部性或全身性感染的给予)。因此,为了获得优选的治疗结果,此类体内治疗常常需要通过适于受治疗的特定类型病毒感染的检测加以监视和剂量或治疗方案的相应调节。例如,可以通过疾病和/或感染的一般指标,如全血计数(CBC)、核酸检测方法、免疫诊断测试、病毒培养物或杂化双链的检测来监视治疗。

[0412] 可以在给予该反义寡聚物之前、期间和之后,从取自对象的生物样品(组织、血液、尿等)测定体内给予本发明的可抑制或消除一种或多种类型RNA病毒生长的抗病毒缀合物的功效。此类样品的分析包括:(1)使用本领域技术人员已知的程序,例如电泳凝胶迁移率分析,监视与靶序列和非靶序列形成杂化双链的存在或不存在;(2)监视如通过诸如ELISA或Western印迹的标准技术测得的病毒蛋白质产生的量,或(3)测量对病毒滴度的效应,例如,通过Spearman-Karber的方法。(见,例如,Pari,G.S.et al.,Antimicrob.Agents and Chemotherapy 39(5):1157-1161,1995;Anderson,K.P.et al.,Antimicrob.Agents and Chemotherapy 40(9):2004-2011,1996,Cottral,G.E.(ed) in:Manual of Standard Methods for Veterinary Microbiology,pp.60-93,1978)。

[0413] E.缀合物的制备

[0414] 吗啉代亚基、修饰的亚基间连接和含有其的寡聚物的制备可如实施例和第5185444号和第7943762号美国专利中所述,它们在此通过引用全部并入本文。可以根据以下一般反应方案I制备吗啉代亚基。

[0415] 反应方案1.吗啉代亚基的制备



[0417] 关于反应方案1,其中B表示碱基配对部分,且PG表示保护基,如上所示可从相应的核糖核苷(1)制备吗啉代亚基。通过与合适的保护基前体例如三苯甲基氯化物反应,可以任选地保护吗啉代亚基(2)。3' 保护基通常在固态寡聚物合成期间被去除,如以下的更详细描述。可以将碱基配对部分合适地保护起来,用于固相寡聚物合成。腺嘌呤和胞嘧啶的合适保护基包括苯甲酰基,鸟嘌呤的合适保护基包括苯乙酰基,以及次黄嘌呤(I)的合适保护基包括特戊酰氧甲基。可以将特戊酰氧甲基引入到次黄嘌呤杂环碱基的N1位置上。尽管可以采用未保护的次黄嘌呤亚基,但当该碱基被保护时活化反应中的产率要高得多。其他合适的保护基包括第12/271040号待审美国申请中公开的保护基,其在此通过引用全部并入本文。

[0418] 将3与活化的磷化合物4反应而产生具有期望的连接部分(5)的吗啉代取代基。可以使用本领域技术人员已知的任何数目的方法制备结构4的化合物。例如,可以通过相应的胺和磷酰氯反应制备此类化合物。就此而言,可以使用本领域已知的任何方法制备所述胺起始材料,例如实施例和第7943762号美国专利中描述的那些方法。尽管以上方案描述了(B)型连接的制备(例如,X为 $-\text{NR}^8\text{R}^9$),可按类似的方式制备(A)型连接(例如,X为二甲基胺)。

[0419] 可以将结构5的化合物用于固相自动化寡聚物合成以制备包含亚基间连接的寡聚物。此类方法为本领域所熟知的。简单地说,可以在5' 末端修饰结构5的化合物,以使固相载体上包含有连接臂。例如,可以通过包含 L^1 和/或 R^{19} 的连接臂将化合物5连接到固相载体上。在图3和图4中阐述了示例性方法。以这种方式,在完成寡聚物合成和将该寡聚物从固相载体上切割下来后,寡聚物可包含5' -末端修饰。一旦被支撑,5的保护基(例如,三苯甲基)会被去除,且游离胺会与结构5的第二化合物的活化磷部分反应。重复该序列直到得到期望长度的寡聚物。如果期望得到5' 修饰,可以去除或保留位于终端的5' 末端保护基。可以使用任何数目的方法,将寡聚物从固相载体上去除,例如用碱基处理以切割到固相载体上的连接。

[0420] 可以在合适的活化剂(例如,HATU)存在下,通过将期望的肽(根据本领域已知的标准肽合成方法制备)与包含游离NH(例如吗啉代寡聚物的3' NH)的寡聚物结合来制备肽寡聚物缀合物。可以使用本领域已知的多种技术,例如SCX色谱分析纯化缀合物。

[0421] 在实施例中更为详细地描述了修饰的吗啉代亚基和肽寡聚物缀合物的制备。可以

使用本文中描述的方法、本领域已知的方法和/或本文中通过引用描述的方法,制备含有任何数目经修饰的连接肽寡聚物缀合物。实施例中还描述了按先前描述(见例如,PCT公开W02008036127)制备的PMO+吗啉代寡聚物的总体修饰。

[0422] F.寡聚物的反义活性

[0423] 本公开还提供了抑制蛋白质产生的方法,该方法包括使编码蛋白质的核酸暴露于如本文中公开的肽-寡聚物缀合物。因此,在一个实施方案中,使编码此类蛋白质的核酸暴露于缀合物,如本文中所公开,其中碱基配对部分Pi形成的序列与可有效抑制蛋白质产生的位置处的核酸部分有效杂交。寡聚物可以靶向例如,mRNA的ATG起始密码子区域、前体mRNA的拼接位点或如以下所述的病毒靶序列。

[0424] 在另一个实施方案中,本公开提供了提高包含具有通过亚基间连接结合的吗啉代亚基序列、支撑碱基配对的部分的寡核苷酸类似物的肽寡聚物缀合物的反义活性的方法,该方法包括将如本文中描述的载体肽结合到寡核苷酸上。

[0425] 在一些实施方案中,可以通过以下证明反义活性的提高:

[0426] (i) 当反义寡聚物与其靶序列的结合可有效阻止编码的蛋白质的翻译起始密码子时,相对于相应的未经修饰的寡聚物提供的表达,编码的蛋白质的表达减少,或

[0427] (ii) 当反义寡聚物与其靶序列的结合可有效阻止被正确拼接时编码所述蛋白质的前体mRNA中异常拼接位点的发生时,相对于相应的未经修饰的寡聚物提供的表达,编码的蛋白质的表达增加。以下进一步描述了适合测量这些效应的分析。在一个实施方案中,在无细胞翻译分析、细胞培养中的拼接校正翻译分析或如本文中描述的获自功能动物模型系统的拼接校正中,修饰提供了该活性。在一个实施方案中,活性被提高了至少2倍、至少5倍或至少10倍。

[0428] 以下描述了本发明的缀合物的不同示例性应用,包括抗病毒应用、治疗神经肌肉疾病、细菌感染、炎症和多囊性肾病。该描述不打算以任何方式限制本发明,而是用来例证可使用本文中描述的缀合物处理的人和动物疾病病症范围。

[0429] G.缀合物的示例性治疗用途

[0430] 结合到载体肽上的寡聚物包含良好的功效和低毒性,从而产生比用其他寡聚物或肽-寡聚物缀合物获得的治疗窗口更好的治疗窗口。以下描述提供了示例性,但非限制性的该缀合物治疗用途的实例。

[0431] 1.靶向ssRNA病毒的茎环二级结构

[0432] 一类示例性反义抗病毒化合物为如本文中描述的吗啉代寡聚物,其具有12-40个亚基序列和与靶病毒正义RNA链的5'末端40个碱基内的茎环二级结构相关区域互补的寻靶序列。(见,例如,第W0/2006/033933号PCT公开或第20060269911号和第20050096291号美国申请公开,其通过引用全部并入本文)。

[0433] 方法包括:首先确定病毒靶序列——感染性病毒正义链的5'末端40个碱基内的区域,其中的病毒其序列能形成内部茎环二级结构。随后通过逐步固相合成,构建具有与能形成内部双链结构的病毒基因组区域互补的至少12个亚基的寻靶序列的吗啉代寡聚物,其中所述寡聚物能与病毒靶序列形成由病毒正义链和寡核苷酸化合物组成的杂化双链结构,且其特征为至少45°C的解离T_m和此类茎环结构的破坏。该寡聚物被结合到本文中描述的载体肽上。

[0434] 通过能基于搜索输入RNA序列的最小自由能状态来执行二级结构预测的计算机程序,可通过分析5'-末端序列,例如5'-末端40个碱基来鉴定靶序列。

[0435] 在相关的方面,可以将缀合物用于抑制哺乳动物宿主细胞内具有单链、正义基因组的感染性RNA病毒和选自以下的一种病毒的复制的方法:黄病毒科、小核糖核酸病毒科(Picornoviridae)、杯状病毒科、披膜病毒科、动脉炎病毒科、冠状病毒科、星状病毒科或肝炎病毒科。该方法包括将病毒抑制性量如本文描述的缀合物给予到受感染的宿主细胞,所述缀合物具有与正链病毒基因组的5'-末端40个碱基内能形成内部茎环二级结构的区域互补的至少12个亚基的寻靶序列。当被给予到宿主细胞时,所述缀合物可有效形成杂化双链结构,其(i)由病毒的正义链和寡核苷酸化合物组成,且(ii)特征为至少45℃的解离T_m和此类茎环二级结构的破坏。可以将所述缀合物给予到感染了病毒或存在病毒感染风险的哺乳动物对象。

[0436] 以下分别将靶向登革热病毒和日本脑炎病毒的末端茎环结构的示例性寻靶序列列出为SEQ ID NOs:1和2。

[0437] 还可以在第11/801885号美国申请和PCT公开W0/2008/036127中发现靶向ssRNA病毒的末端茎环结构的其他示例性寻靶序列,其通过引用被并入本文。

[0438] 2. 靶向ssRNA病毒的第一开放阅读框

[0439] 第二类示例性缀合物为用于抑制小核糖核酸病毒、杯状病毒、披膜病毒、冠状病毒和黄病毒科的病毒生长的缀合物,其中的病毒具有小于12kb的单链、正义基因组和编码含有多种功能蛋白的多蛋白的第一开放阅读框。在特定的实施方案中,病毒为来自冠状病毒科的RNA病毒或者来自黄病毒科的西尼罗河病毒、黄热病病毒或登革热病毒。抑制性缀合物包含本文中描述的反义寡聚物,其具有基本上与跨越病毒基因组第一开放阅读框的AUG起始位点的病毒靶序列互补的寻靶碱基序列。在该方法的一个实施方案中,将缀合物给予到感染了病毒的哺乳动物对象。见,例如,第W0/2005/007805号PCT公开和第2003224353号美国申请公开,其通过引用并入本文。

[0440] 优选的靶序列为跨越病毒基因组第一开放阅读框(ORF1)的AUG起始位点的区域。所述第一ORF通常编码含有诸如聚合酶、解旋酶和蛋白酶的非结构蛋白的多蛋白。“跨越AUG起始位点”是指靶序列在AUG起始位点的一侧包含至少3个碱基,且在另一侧包含至少2个碱基(总共至少8个碱基)。优选地,其在起始位点的每一侧包含至少4个碱基(总共至少11个碱基)。

[0441] 更通常地,优选的靶位点包括多种病毒分离物之间的保守靶标。其他有利的位点包括IRES(内部核糖体进入位点)、反式激活蛋白结合位点和起始复制的位点。通过靶向编码病毒进入和宿主响应病毒存在的宿主细胞基因,可以有效地将可以提供多个冗余基因的复杂且大的病毒基因组作为靶标。

[0442] 从诸如NCBI Genbank数据库的熟知资源可获得多种病毒基因组序列。还可以在基因数据库或基于其的引用中鉴定ORF1的AUG起始位点,或者可以通过在预期的ORF1起始位点的区域内搜寻AUG密码子的序列来找到该位点。

[0443] 以下给出了4个病毒科中各自的一般基因组织形式,以及随后在每个科内获得的选定成员(属、种或株)的示例性靶序列。

[0444] 3. 靶向流感病毒

[0445] 第三类示例性缀合物被用于抑制正粘病毒科病毒的生长和治疗病毒感染。在一个实施方案中,使宿主细胞与如本文中描述的缀合物接触,例如包含可有效与选自以下的靶区域杂交的碱基序列的缀合物:1) 负义病毒RNA片段的5' 或3' 末端25个碱基;2) 正义cRNA的5' 或3' 端的末端25个碱基;3) 流感病毒mRNAs的AUG起始位点周围的45个碱基;和4) 经历选择性剪接的流感mRNAs的拼接供体或受体位点周围的50个碱基。(见,例如,第W0/2006/047683号PCT公开;第20070004661号美国申请公开;以及第2010/056613号PCT申请和第12/945081号美国申请,其通过引用并入本文)。

[0446] 就此而言,示例性缀合物包括包含含有SEQ ID NO:3的寡聚物的缀合物。

[0447] 表4. 包含经过修饰的亚基间连接或末端基的流感寻靶序列

[0448]	NG-10-0038	PMOhex	CGG T ^h TA GAA GAC ^h TCA TC ^h TT
	NG-10-0039	PMOhex	CGG T ^h TA GAA GAC ^h TCA ^h TCT ^h TT
	NG-10-0096	PMOapn	CGG T ^a TA GAA GAC ^a TCA TC ^a TT
	NG-10-0097	PMOapn	CGG ^a T ^a TA GAA GAC ^a TCA ^a TC ^a TT
	NG-10-0099	PMOpyr	CGG ^p T ^p TA GAA GAC ^p TCA ^p TC ^p TT
	NG-10-0107	PMO 硫醇	CGG T ^{SH} TA GAA GAC ^{SH} TCA TC ^{SH} TT
	NG-10-0108	PMOsucc	CGG T ^s TA GAA GAC ^s TCA TC ^s TT
	NG-10-0111	PMOguan	CGG T ^g TA GAA GAC ^g TCA TC ^g TT
	NG-10-0141	PMOpyr	CGG T ^p TA GAA GAC ^p TCA TC ^p TT
	NG-10-0142	PMOpyr	CGG T ^p TA GAA GAC ^p TCA ^p TC ^p TT
	NG-10-0158	PMO 戊二酸	CGG T ^{glu} TA GAA GAC ^{glu} TCA TC ^{glu} TT
	NG-10-0159	PMOcyclo-glut	CGG T ^{cpglu} TA GAA GAC ^{cpglu} TCA TC ^{cpglu} TT
	NG-10-0160	PMO 胆酸	CGG T ^{ca} TA GAA GAC ^{ca} TCA TC ^{ca} TT
	NG-10-0161	PMO 脱氧胆酸盐	CGG T ^{dca} TA GAA GAC ^{dca} TCA TC ^{dca} TT
	NG-10-0180	PMOapn	TT ^a T CGA CA ^a T CGG T ^a TA GAA GAC ^a TCA T
	NG-10-0174	PMOm	CGG T ^m TA GAA GAC ^m TCA TC ^m TT
	NG-10-0222	PMO MeT	CGG T ^{Me} TA GAA GAC +TCA TC+T TT
	NG-10-0223	PMO FarnT	CGG T ^{Farn} TA GAA GAC +TCA TC+T TT
	NG-10-0538	PMOapn-三苯甲基	CGG T ^a TA GAA GAC ^a TCA TC ^a TT
	NG-10-0539	PMOapn-三苯甲基	CGG T ^p TA GAA GAC ^p TCA TC ^p TT
	NG-10-0015	PMO	CGG TTA GAA GAC TCA TCT TT
	NG-11-0170	PMO+	CGG +TTA GAA GAC +TCA TC+T TT
	NG-11-0145	PMO+-二苯甲基	CGG T+TA GAA GAC +TCA TC+T TT**
	NG-11-0148	PMO 异丙基 Pip	CGG TiprpiptA GAA GAC iprpiptCA TCiprpiptTT
	NG-11-0173	PMOpyr	CGG pTTA GAA GAC pTCA TCpT TT
	NG-11-0291	三甲基 Gly	CGG T*+TA GAA GAC *+TCA TC*+T TT

[0449] **3'-二苯甲基;*+连接为在PMO+连接处酰化的三甲基甘氨酸;PMOm表示在3-氮位置上带有甲基的T碱基。

[0450] 所述缀合物尤其可用于治疗哺乳动物的流感病毒感染。可将缀合物给予到感染了流感病毒或存在流感病毒感染风险的哺乳动物对象。

[0451] 4. 靶向小核糖核酸病毒科的病毒

[0452] 第四类示例性缀合物被用于抑制小核糖核酸病毒科病毒的生长和治疗病毒感染。所述缀合物尤其可用于治疗哺乳动物的肠病毒和/或鼻病毒感染。在该实施方案中,缀合物包含具有序列12-40个亚基的吗啉代寡聚物,其包含具有与病毒5'非翻译区的两个32保守核苷酸区域中一个内的病毒RNA序列相关区域互补的寻靶序列的至少12个亚基。(见,例如,第W0/2007/030576号和第W0/2007/030691号PCT公开,或待审的和共同拥有的第11/518058号和第11/517757号美国申请,其通过引用并入本文)。示例性寻靶序列在以下被列出为SEQ NO:6。

[0453] 5. 靶向黄病毒科病毒

[0454] 第五类示例性缀合物被用于抑制动物细胞内黄病毒的复制。该类型的示例性缀合物包含吗啉代寡聚物,其为8-40个核苷酸碱基的长度,且具有与包含至少部分正链佛拉维病毒(flaviviral)RNA的5'-环化序列(5'-CS)或3'-CS序列的病毒正链RNA基因组区域互补的至少8个碱基的序列。高度优选的靶标为3'-CS,登革热病毒的示例性寻靶序列在以下被列出为SEQ ID NO:7。(见,例如,第(W0/2005/030800)号PCT公开或待审的和共同拥有的第10/913996号美国申请,其通过引用并入本文)。

[0455] 6. 靶向诺如病毒(Nidovirus)科病毒

[0456] 第六类示例性缀合物被用于抑制受病毒感染动物细胞内诺如病毒的复制。该类的示例性缀合物包含吗啉代寡聚物,其含有8-25个核苷酸碱基,且具有能破坏在正链病毒基因组5'前导区和负链3'亚基因组区内的转录调控序列(TRS)之间碱基配对的序列(见,例如,第W0/2005/065268号PCT公开或第20070037763号美国申请公开,其通过引用并入本文)。

[0457] 7. 靶向丝状病毒(Filoviruses)

[0458] 在另一个实施方案中,通过使细胞与如本文中描述的缀合物接触,例如具有与由正链mRNA的AUG起始位点区域内至少12个连续碱基组成的靶序列互补的寻靶碱基序列的缀合物,可以将一种或多种如本文中描述的缀合物用于抑制伊波拉病毒或马尔堡病毒在宿主细胞内复制的方法中,如以下的进一步描述中所述。

[0459] 丝状病毒基因组是约19000个碱基的单链RNA,其为不分节的,且为反义方向。该基因组编码来自与vRNA互补的单顺反子mRNAs的7种蛋白质。

[0460] 靶序列为跨越或刚好位于选定的伊波拉病毒蛋白的AUG起始密码子下游(25个碱基内)或上游(100个碱基内)的正链(义)RNA序列或负链病毒RNA的3'末端30个碱基。优选的蛋白靶标为病毒聚合酶亚基VP35和VP24,尽管L-核蛋白质NP和VP30也在考虑中。在这些中,早期蛋白更受青睐,例如,VP35比较晚表达的L聚合酶更受青睐。

[0461] 在另一个实施方案中,通过使细胞与如本文中描述的具有与由丝状病毒mRNA序列正链mRNA的AUG起始位点区域内至少12个连续碱基组成的靶序列互补的寻靶碱基序列的缀合物接触,可以将一种或多种如本文中描述的缀合物用于抑制伊波拉病毒或马尔堡病毒在

宿主细胞内复制的方法中。(见,例如,第W0/2006/050414号PCT公开或第7524829号和第7507196号美国专利,以及第12/402455号、第12/402461号、第12/402464号和第12/853180号美国申请的连续申请,其通过引用并入本文)。

[0462] 8. 靶向沙粒病毒

[0463] 在另一个实施方案中,通过沙粒病毒科中一种物种,可以将如本文中描述的缀合物用于抑制哺乳动物细胞内病毒感染的方法中。在一个方面,可以将缀合物用于治疗感染了病毒的哺乳动物对象。(见,例如,第W0/2007/103529号PCT公开或第7582615号美国专利,其通过引用并入本文)。

[0464] 表5为示例性被本发明的缀合物作为靶标的靶病毒清单,其通过它们的旧世界或新世界沙粒病毒分类进行组织。

[0465] 表5. 靶沙粒病毒

科	属	病毒
		旧世界沙粒病毒
沙粒病毒科	沙粒病毒 (Arenavirus)	拉沙病毒(Lassa virus) (LASV)
		淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(Lymphocytic choriomeningitis virus) (LCMV)
		莫佩亚病毒(Mopeia virus) (MOPV)
[0466]		新世界沙粒病毒
		瓜纳里托病毒(Guanarito virus) (GTOV)
		胡宁病毒(Junín virus) (JUNV)
		马秋博病毒(Machupo virus) (MACV)
		皮钦德病毒(Pichinide virus) (PICV)
		皮里陶病毒(Pirital virus) (PIRV)
		沙比亚病毒(Sabiá virus) (SABV)
		塔卡里伯病毒(Tacaribe virus) (TCRV)
		白水河病毒(Whitewater Arroyo virus) (WWAV)

[0467] 沙粒病毒的基因组由指定为S(小)和L(大)的两条单链RNA片段组成。在病毒粒子中,S段对L段RNA的摩尔比大致为2:1。已经测定了几种沙粒病毒的全S段RNA序列,且其范围为3366-3535个核苷酸。还测定了几种沙粒病毒的全L段RNA序列,且其为7102至7279个核苷酸。S和L RNA片段的3'末端序列最后19个核苷酸中17个是相同的。在所有已知的沙粒病毒中这些末端序列是保守的。每个基因组RNA首端的5'-末端19或20个核苷酸与每个对应的3'末端完美互补。由于该互补性,3'和5'端被认为可碱基配对并形成锅柄样结构(panhandle structures)。

[0468] 感染性病毒粒子或病毒RNA(vRNA)复制以形成抗基因的病毒互补性RNA(vcRNA)链发生在受感染的细胞内。vRNA和vcRNA都编码互补mRNAs;因此,沙粒病毒被归类为双义RNA病毒,而非负义或正义RNA病毒。病毒基因的双义取向位于L段和S段上。NP和聚合酶基因分别位于S和L vRNA片段的3'末端,且被以常规反义编码(即,它们通过转录vRNA或基因组互补性mRNAs得到表达)。位于S和L vRNA片段的5'末端的基因——分别为GPC和Z,以mRNA方式被编码,但没有证据表明它们是直接从基因组vRNA翻译而来。这些基因不是通过从抗基因组(即,vcRNA)、起复制中间体作用的基因组vRNA全长互补拷贝来转录基因组意义的mRNAs而得到表达。

[0469] 沙粒病毒科病毒的示例性寻靶序列在以下被列出为SEQ ID NO:8。

[0470] 9. 靶向呼吸道合胞体病毒

[0471] 呼吸道合胞体病毒 (RSV) 是幼儿体内最重要的一种呼吸道病原体。RSV引起的小于1岁的儿童的下呼吸道病症,如细支气管炎和肺炎,经常需要住院治疗。患有心肺疾病的儿童和早产儿童尤其易于遭受该感染引起的严重疾病。RSV感染也是老人和高危成人的重要疾病,且其为引起老年人病毒性肺炎的第二最常见确定的病因 (Falsey, Hennessey et al. 2005)。世界卫生组织估计RSV在世界范围内每年造成6400万例临床感染和16万例死亡。目前没有可用的预防RSV感染的疫苗。尽管许多在过去的几十年我们对RSV生物学、流行病学、病理生理学和宿主免疫反应的了解已经出现了重大进展,仍然存在关于感染了RSV的婴幼儿优化的很大争论。利巴韦林 (Ribavirin) 是唯一批准用于治疗RSV感染的抗病毒药物,但其使用仅限于高危或重病婴儿。利巴韦林的应用受到其成本、可变功效和产生抗病毒趋势的限制 (Marquardt 1995; Prince 2001)。当前对其他有效的抗RSV药剂的需要是众所周知的。

[0472] 已知肽结合的PMO (PPMO) 在组织培养和在体内动物模型系统中都可以有效抑制RSV (Lai, Stein et al. 2008)。在两种人气道细胞系的培养物中,测试了被设计为靶向包含RSV L mRNA的5'-末端区域和翻译起始位点区域的序列的两种反义PPMOs的抗RSV活性。它们中的一种 (RSV-AUG-2; SEQ ID NO 10), 减少了 $>2.0 \log_{10}$ 的病毒滴度。在RSV接种前用RSV-AUG-2PPMO鼻内 (i. n.) 处理BALB/c小鼠, 在感染后 (p. i.) 第5天时, 在肺组织中产生了 $1.2 \log_{10}$ 病毒滴度的减少, 并在感染后第7时缓解了肺部炎症。这些数据表明RSV-AUG-2提供了有效的抗RSV活性, 值得作为潜在治疗应用的候选物进一步研究 (Lai, Stein et al. 2008)。尽管存在如上所述的RSV-AUG-2PPMO的成功, 使用如本文中公开的缀合物来解决与先前的肽缀合物相关的毒性问题是合适的。因此, 在本发明的另一个实施方案中, 通过使细胞与如本文中描述的缀合物接触, 例如具有与由来自RSV的mRNA的AUG起始位点区域内至少12个连续碱基组成的靶序列互补的寻靶碱基序列的缀合物, 可以将如本文中描述的一种或多种缀合物用于抑制RSV在宿主细胞内复制的方法中, 如以下进一步描述中所述。

[0473] RSV的L基因编码病毒RNA依赖性RNA聚合酶复合物的关键组分。以RSV-AUG-2PPMO形式针对跨越RSV L基因mRNA的AUG翻译起始位点密码子的序列设计的反义PPMO与从存在于L mRNA的5'端的“基因起始”序列 (GS) 到进入编码序列13个核苷酸的序列互补。因此, 优选的L基因寻靶序列与从L基因mRNA的5'末端在3'方向上延伸40个碱基或进入编码如以下表6中显示为SEQ ID NO:9的序列的L基因22个碱基的任何12个连续碱基互补。示例性RSV L基因寻靶序列在以下的表6中列出为SEQ ID NOs:10-14。可以将本文中描述的本发明的任何亚基间修饰整合至寡聚物内, 以提供增加的反义活性、提高的细胞内递送和/或组织特异性以提高治疗活性。含有本发明的亚基间连接的示例性寡聚物序列列举于下述表6中。

[0474] 表6. RSV靶序列和寻靶序列

名称	序列(5'至3')	SEQ ID NO
L 靶标	GGGACAAAATGGATCCCATTATTAATGGAAA TTCTGCTAA	9
RSV-AUG-2	TAATGGGATCCATTTTGTCCC	10
RSV-AUG3	AATAATGGGATCCATTTTGTCCC	11
[0475] RSV-AUG4	CATTAATAATGGGATCCATTTTGTCCC	12
RSV-AUG5	GAATTTCCATTAATAATGGGATCCATTTTG	13
RSV-AUG6	CAGAATTTCCATTAATAATGGGATCCATT	14
RSV-AUG3apn*	AATAA ^{apn} TGGGA ^{apn} TCCA ^{apn} TT ^{apn} TTG ^{apn} TCCC	11
RSV-AUG3guan	AATAA ^{guan} TGGGA ^{guan} TCCA ^{guan} TT ^{guan} TTG ^{guan} TC CC	11

[0476] 10. 神经肌肉疾病

[0477] 在另一个实施方案中,提供了治疗缀合物用于治疗与哺乳动物对象的神经肌肉疾病相关的疾病病症。反义寡聚物(例如,SEQ ID NO:16)在MDX小鼠模型中显示对杜兴氏肌营养不良(DMD)具有活性。整合了在一些实施方案中使用的连接的示例性寡聚物序列列举于下述表7中。在一些实施方案中,该缀合物包含选自以下的寡聚物:

[0478] (a) 靶向人肌肉生长抑制素的反义寡聚物,其具有与通过SEQ ID NO:18鉴定的人肌肉生长抑制素mRNA的靶标区域内至少12个连续碱基互补的碱基序列,用于治疗肌肉萎缩病症,如先前所描述(见,例如,第12/493140号美国专利申请,其通过引用并入本文;和PCT公开W02006/086667)。示例性小鼠寻靶序列被列出为SEQ ID NOs:19-20;和

[0479] (b) 反义寡聚物,其能在诸如具有选自SEQ ID NOs:22-35的序列的PMO的DMD蛋白(肌营养不良蛋白)中产生外显子跳读,以恢复肌营养不良蛋白的部分活性,用于治疗DMD,如先前所描述(见,例如,第W0/2010/048586号和第W0/2006/000057号PCT公开或第US09/061960号美国专利公开,所有这些都通过引用并入本文)。

[0480] 使用本发明的经修饰的连接和末端基可以治疗几种其他的神经肌肉疾病。以下讨论了用于治疗脊髓性肌肉萎缩(SMA)和肌强直性营养不良(DM)的示例性化合物。

[0481] SMA为由于脊髓中慢性损失 α -运动神经元引起的常染色体隐性疾病,且可以影响儿童和成人。运动神经元生存(SMN)的减少表达是造成该疾病的原因(Hua, Sahashi et al. 2010)。引起SMA的突变位于SMN1基因,但一种平行同源基因——SMN2,如果从缺少外显子7(δ 7SMN2)的选择性拼接形式表达而来,可以通过补偿SMN1的损失来允许生存。已经表明靶向内含子6、外显子7和内含子7的反义化合物都可诱导不同程度的外显子7纳入(inclusion)。靶向内含子7的反义化合物为优选的(见例如,第W0/2010/148249号、第W0/2010/120820号、第W0/2007/002390号PCT公开和第7838657号美国专利)。靶向SMN2前体mRNA并诱导提高的外显子7纳入的示例性反义序列在以下被列出为SEQ ID NOs:36-38。相比本领域已知的性能,预期了使用本文中描述的经修饰的连接和末端基对这些寡聚物序列进行选定的修饰将具有提高的性能。此外,预期了靶向SMN2基因的内含子7并整合本发明特征的任何寡聚物都具有诱导外显子7纳入的潜力,并为SMA患者提供治疗效果。肌强直性营

营养不良类型1 (DM1) 和类型2 (DM2) 为由于毒性RNA表达导致神经肌肉退化而引起的主要遗传性疾病。DM1和DM2分别与转录营养不良性肌强直蛋白激酶 (DMPK) 和锌指蛋白9 (ZNF9) 的3' - UTR和内含子1区域内的长的聚CUG和聚CCUG重复相关 (见例如, W02008/036406)。尽管正常个体具有多达30个CTG重复, DM1患者携带50至几千的更大数目重复。该疾病的严重性和发病年龄与重复的数目相关。成人期发病的患者显示较轻的症状并具有小于100个重复, 青少年期发病DM1患者携带多达500个重复, 且先天性情形通常具有约1000个CTG重复。增加的含有CUG重复的转录物形成二级结构、以核灶 (nuclear foci) 的形式在核内积聚, 并隔离RNA结合蛋白 (RNA-BP)。几种RNA-BP涉及该疾病, 包括盲肌样 (MBNL) 蛋白和CUG结合蛋白 (CUGBP)。MBNL蛋白质与光受体和肌肉分化所必需的果蝇盲肌 (Mbl) 蛋白同源。MBNL和CUGBP被确定为影响DM1中转录物的拮抗性拼接调节物, 如心肌肌钙蛋白T (cTNT)、胰岛素受体 (IR) 和肌肉特异性氯离子通道 (ClC-1)。

[0482] 本领域已知靶向DMPK基因增加的重复的反义寡核苷酸可以在DM1的动物模型中取代RNA-BP隔离并逆转肌强直症状 (W02008/036406)。预期了包含本发明特征的寡聚物将为DM1和DM2患者提供提高的活性和治疗潜力。靶向以上描述的聚CUG和聚CCUG重复的示例性序列以下列出为SEQ ID NOs: 39-55, 且进一步描述于第13/101942号美国申请中, 其全部并入本文中。

[0483] 预期了本发明用于治疗神经肌肉障碍的其他实施方案, 包括设计用来治疗其他DNA重复不稳定性遗传病的寡聚物。这些疾病包括亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease)、脊髓小脑性共济失调 (spino-cerebellar ataxia)、伴X染色体的脊髓和延髓肌肉萎缩以及脊髓小脑性共济失调类型10 (SCA10), 如W02008/018795中所描述。

[0484] 表7. 包含经过修饰的亚基间连接和/或3' 和/或5' 末端基的M23D序列 (SEQ ID NO: 15)

[0485]

<u>NG</u>	<u>PMO-X 修饰</u>	<u>5'</u>	<u>序列</u>	<u>3'</u>
NG-10-0383	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯基乙酰基
NG-10-0325	三苯基磷	OH	GGC CAA ACC FCG GCF TAC CFG AAA T	三苯基磷
NG-10-0272	PMO-法呢基	OH	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	法呢基
NG-10-0102	PMO	OH	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯甲基
NG-10-0330	三甲氧基苯甲酰基	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三甲氧基苯甲酰基
NG-10-0056	PMO+ 5'-pol	EG3	GGC C ⁺ A ⁺ A ⁺ ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	H
NG-07-0064	PMO-3'-三苯甲基	H-Pip	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯甲基
NG-10-0382	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯丙酰基
NG-10-0278	PMOpyr	EG3	GGC CAA ACC pTCG GCpT pTAC CpTG AAA pT	H
NG-10-0210	PMOapn	EG3	GGC C ^a A ^a A ^a ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	H
NG-10-0	PMOpyr	EG3	GGC CAA ACC ^P TCG GC ^P T TAC C ^P TG AAA T	H

[0486]

<u>NG</u>	<u>PMO-X 修饰</u>	<u>5'</u>	<u>序列</u>	<u>3'</u>
098				
NG-10-0070	PMOapn	EG3	GGC CAA ACC ^a TCG GC ^a T TAC C ^a TG AAA ^a T	H
NG-10-0095	PMOapn	EG3	GGC CAA ACC ^a TCG GC ^a T ^a TAC C ^a T G AAA ^a T	H
NG-10-0317	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	法呢基
NG-10-0477	PMOtriMe Gly	EG3	GGC CAA ACC FCG GCF TAC CFG AAA F	三甲基甘氨酸
NG-10-0133	PMOapn	OH	GGC C ^a AA ^a ACC ^a TCG GC ^a T ^a TAC C ^a TG AAA ^a T	H
NG-10-0387	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	2-OH、二苯基乙 酰
NG-10-0104	PMOguan	EG3	GGC CAA ACC ^g TCG GC ^g T TAC C ^g T G AAA T	Δ^g
NG-10-0420	PMO+甲基	EG3	GGC CAA ACC ^{m+} TCG GC ^{m+} T TAC C ^{m+} TG AAA ^{m+} T	三苯甲基
NG-10-0065	PMOtri	EG3	GGC CAA ACC ^t TCG GC ^t T TAC C ^t T G AAA T	H
NG-10-0607	PMO-X	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	9-芴-羧基
NG-	PMOcp	EG3	GGC CAA ACC ^{cp} TCG GC ^{cp} T	H

[0487]

<u>NG</u>	<u>PMO-X 修饰</u>	<u>5'</u>	<u>序列</u>	<u>3'</u>
10-0 060			TAC C ^{cp} T G AAA T	
NG- 10-0 162	PMO-COCH ₂ S H	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	COCH₂SH
NG- 10-0 328	二苯基乙酰基	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	二苯基乙酰基
NG- 10-0 134	PMOapnPMOtr i	OH	GGC C ^a AA ^a ACC ^t TCG GC ^t T ^t TAC C ^t TG AAA ^t T	H
NG- 10-0 386	PMO	DPA	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	5'-diphenylac 、 3'-trity
NG- 07-0 064	PMO-3'- 三 苯 甲基	H-Pip	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯甲基
NG- 10-0 059	PMOcp	EG3	GGC CAA ACC ^{cp} TCG GC ^{cp} T ^{cp} TAC C ^{cp} T G AAA ^{cp} T	H
NG- 10-0 135	PMOtri	OH	GGC CAA ACC ^t TCG GC ^t T ^t TAC C ^t TG AAA ^t T	H
NG- 10-0 168	PMOapn PMOcys	OH	GGC CAA ACC ^a TCG GC ^a T ^a TAC C ^a TG AAA ^{SHc} T	H
NG- 10-0 113	PMOapnPMOtr i	OH	GGC CAA ACC ^a TCG GC ^t T ^t TAC C ^a TG AAA ^a T	H
NG- 10-0 385	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	二苯基磷酰基

[0488]

<u>NG</u>	<u>PMO-X 修饰</u>	<u>5'</u>	<u>序列</u>	<u>3'</u>
NG-10-0279	PMO	OH	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	香叶基
NG-10-0055	PMO+ <i>disp</i>	EG3	GGC C ⁺ AA ⁺ ACC ⁺ TCG GC ⁺ T TAC C ⁺ TG AAA T	H
NG-10-0105	PMOsucc	EG3	GGC CAA ACC ^s TCG GC ^s T TAC C ^s T G AAA T	Δ^s
NG-10-0805	PMO-X	EG3	GGC CAA ACC ^{Etpip} TCG GC ^{Etpip} T TAC C ^{Etpip} TG AAA ^{Etpip} T	H
NG-10-0811	PMO-X	EG3	GGC CAA ACC ^{pyrQMe} TCG GC ^{pyrQMe} T TAC C ^{pyrQMe} TG AAA ^{pyrQMe} T	H
NG-10-0057	PMO+ 3'- <i>pol</i>	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC C ⁺ TG ⁺ A ⁺ A ⁺ A T	H
NG-10-0625	PMO-X	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	5-羧基-荧光素
NG-10-0804	二聚物	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	二聚化的
NG-10-0066	PMOtri	EG3	GGC CAA ACC ^t TCG GC ^t T TAC C ^t T G AAA ^t T	H
NG-10-0280	PMO 二硫化物	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	COCH ₂ CH ₂ SSPy
NG-10-0	PMOapn	EG3	GGC CaAaA aACC aTCG GCaT aTaAC CaTG aAaAaA	H

[0489]

<u>NG</u>	<u>PMO-X 修饰</u>	<u>5'</u>	<u>序列</u>	<u>3'</u>
212			aT	
NG-10-0156	3'-MeO 三苯甲基	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	MeO-Tr
NG-10-0062	PMOhex	EG3	GGC CAA ACC ^h TCG GC ^h T TAC C ^h T G AAA ^h T	H
NG-11-0043	PMO-X	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	胍基
NG-10-0206	PMO+	EG3	GGC C+A+A +ACC +TCG GC+T +T+AC C+TG +A+A+A +T	H
NG-10-0383	PMO	EG3	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	三苯基乙酰基
NG-10-0325	三苯基磷	OH	GGC CAA ACC FCG GCF TAC CFG AAA T	三苯基磷
NG-10-0272	PMO-法呢基	OH	GGC CAA ACC TCG GCT TAC CTG AAA T	法呢基

[0490] *二聚化的是指该寡聚物通过连接两个单体的3'末端的连接被二聚化。例如,所述连接可以为-COCH₂CH₂-S-CH(CONH₂)CH₂-CO-NHCH₂CH₂CO-或任何其他合适的连接。EG3是指三甘醇尾(见例如,实施例30和31中的缀合物)。

[0491] 11. 抗菌应用

[0492] 在另一个实施方案中,本发明包括用于治疗哺乳动物宿主体内细菌感染的包含抗菌反义寡聚物的缀合物。在一些实施方案中,寡聚物包含10-20个碱基和至少10个连续碱基的寻靶序列,其中的连续碱基与感染性细菌的酰基载体蛋白(acpP)、旋转酶A亚基(gyrA)、ftsZ、核糖体蛋白S10(rpsJ)、leuD、mgtC、pirG、pcaA和cma1基因的mRNA的靶标区域互补,其中所述靶标区域含有细菌mRNA或位于翻译起始密码子上游(即,5')或下游(即,3')方向20个碱基内的序列的翻译起始密码子,且其中所述寡聚物接合到mRNA上以形成杂化双链,从而抑制该细菌的复制。

[0493] 12. 调节核激素受体

[0494] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于调节来自核激素受体超家族(NHRSF)的核激素受体(NHR)表达的组合物和方法,主要是通过控制或改变编码该受体的前体mRNA的拼接。具体NHRs的实例包括:糖皮质激素受体(GR)、孕酮受体(PR)和雄激素受体(AR)。在某些实施方案中,本文中描述的缀合物可引起该受体的非配体依赖性的或其他选定形式受体的表达增加,及它们的无活性形式的表达减少。

[0495] 本发明的实施方案包括包含寡聚物,例如与选定的NHR的外显子或内含子序列互补的寡聚物的缀合物,其中的外显子或内含子除了本文中描述的其他NHR结构域,还包括NHRSF前体mRNA的“配体结合性外显子”和/或邻近的内含子。术语“配体结合性外显子”指的是存在于野生型mRNA中,但被从初级转录物(“前体mRNA”)中去除以制备非配体依赖性形式mRNA的外显子。在某些实施方案中,互补性可以基于跨越拼接位点的前体mRNA序列中的序列,其包括,但不限于,基于跨越外显子-内含子连接的序列的互补性。在其他实施方案中,互补性可以仅基于内含子的序列。在其他实施方案中,互补性可以仅基于外显子的序列。(见,例如,第13/046356号美国申请,其通过引用并入本文)。

[0496] NHR调节物可用于治疗NHR相关的疾病,包括与转录受到NHRs的刺激或抑制的基因的表达产物相关疾病。例如,可抑制AP-1和/或NF- κ B的NHRs的调节物可用于治疗炎症性和免疫性疾病以及诸如以下的病症:骨关节炎、风湿性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎症性肠病、移植排斥和移植物抗宿主病,以及本文中描述的和本领域已知的其他类型。拮抗反式激活的化合物可用于治疗与增加的糖皮质激素水平相关的代谢性疾病,如糖尿病、骨质疏松症和青光眼以及其他疾病。另外,促进(agonize)反式激活的化合物可用于治疗与糖皮质激素不足相关的代谢性疾病,如艾迪生氏病(Addison's disease)和其他疾病。

[0497] 本发明的实施方案包括调节细胞内核NHR活性或表达的方法,包括使细胞与包含载体蛋白和反义寡聚物的缀合物接触,其中的反义寡聚物由通过将一个亚基的吗啉代氮连接到邻近的亚基的5'环外碳上的含磷亚基间连接来连接的吗啉代亚基组成,其中所述寡核苷酸含有10-40个碱基和与靶序列互补的至少10个连续碱基的寻靶序列,其中所述靶序列为NHR的前体mRNA转录物,从而调节NHR的活性或表达。在某些实施方案中,寡聚物可改变前体mRNA转录物的拼接,并增加NHR的变异体的表达。在一些实施方案中,寡聚物诱导前体mRNA转录物的一个或多个外显子的完全或部分外显子跳读。在某些实施方案中,所述一个或多个外显子编码至少一部分NHR的配体结合结构域,且变异体为NHR的非配体依赖性形式。在某些实施方案中,所述一个或多个外显子编码NHR的至少一部分反式激活结构域,且变异体具有减少的转录激活活性。在某些实施方案中,所述一个或多个外显子编码NHR的至少一部分DNA结合结构域。在某些实施方案中,所述一个或多个外显子编码NHR的至少一部分N-末端活化结构域。在某些实施方案中,所述一个或多个外显子编码NHR的至少一部分羧基末端结构域。在特定的实施方案中,所述变异体结合到NF- κ B、AP-1或两者上,并减少一个或多个它们的前炎症性靶基因的转录。

[0498] 在某些实施方案中,寡聚物促进(agonize)NHR的反式激活转录活性。在其他实施方案中,寡聚物拮抗NHR的反式激活转录活性。在某些实施方案中,寡聚物促进NHR的反式抑制活性。在其他实施方案中,寡聚物拮抗NHR的反式抑制活性。在特定的实施方案中,寡聚物拮抗NHR的反式激活转录活性,并促进NHR的反式抑制活性。(见,例如,第61/313652号美国申请,其通过引用并入本文)。

实施例

[0499] 除非另有说明,所有化学品都从Sigma-Aldrich-Fluka获得。苯甲酰基腺苷、苯甲酰基胞苷和苯乙酰基鸟苷从英国Carbosynth Limited获得。

[0500] 使用本领域已知的以及第12/271036号和第12/271040号待审美国申请及第W0/2009/064471号PCT公开中描述的方法完成了PMO、PMO⁺、PPMO和含有其他如本文中描述的连接修饰的PMO的合成,它们在此通过引用全部并入本文。

[0501] 基本上按第W0/2009/064471号PCT公开中所描述合成了带有3' 三苯甲基修饰的PMO,除脱三苯甲基化步骤被省略以外。

[0502] 实施例1

[0503] 4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0505] 搅拌下将三氟乙酸乙酯(35.6mL,0.300mol)滴入到在DCM(250mL)中的4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(48.7g,0.243mol)和DIPEA(130mL,0.749mol)的悬浮液中。20小时后,将溶液用柠檬酸溶液(200mL x 3,10%w/v水溶液)和碳酸氢钠溶液(200mL x3,浓缩水溶液)洗涤,干燥(MgSO₄)并通过二氧化硅(24g)过滤。用DCM洗涤二氧化硅,并将合并的洗提液部分浓缩(100mL),并直接用于下一步骤。 $C_{12}H_{19}F_3N_2O_3$ 的APCI/MS计算值为296.1,实测值m/z=294.9(M-1)。

[0506] 实施例2

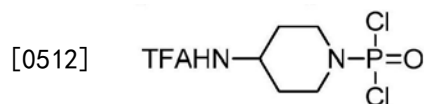
[0507] 2,2,2-三氟-N-(哌啶-4-基)乙酰胺盐酸盐



[0509] 将溶于1,4-二氧己环(4M)的氯化氢溶液(250mL,1.0mol)滴入到搅拌的实施例1标题化合物的DCM溶液(100mL)中。持续搅拌6小时,随后过滤悬浮液,并用二乙醚(500mL)洗涤该固体来提供该标题化合物(54.2g,96%产率),其为白色固体。 $C_7H_{11}F_3N_2O$ 的APCI/MS计算值为196.1,实测值m/z=196.9(M+1)。

[0510] 实施例3

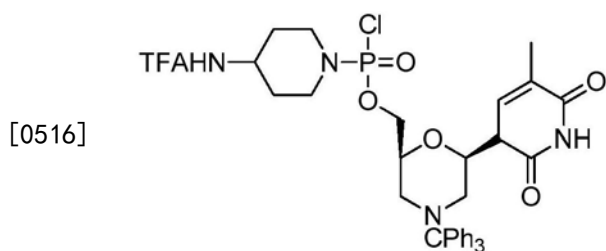
[0511] (4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-基)二氯磷酸



[0513] 将三氯氧磷(23.9mL,0.256mol)和DIPEA(121.7mL,0.699mol)滴入到在DCM(250mL)中的实施例2标题化合物(54.2g,0.233mol)的冷却(冰浴/水浴)悬浮液中,并搅拌。15分钟后,撤走冷浴并持续搅拌混合物,以允许其升温至环境温度。1小时后,部分浓缩(100mL)该混合物,过滤悬浮液并用二乙醚洗涤固体来提供该标题化合物(43.8g,60%产率),其为白色固体。部分浓缩(100mL)洗提液,过滤所得悬浮液并用二乙醚洗涤固体来提供其他的标题化合物(6.5g,9%产率)。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物 $C_{17}H_{22}ClF_3N_5O_4P$ 的ESI/MS计算值为483.1,实测值m/z=482.1(M-1)。

[0514] 实施例4

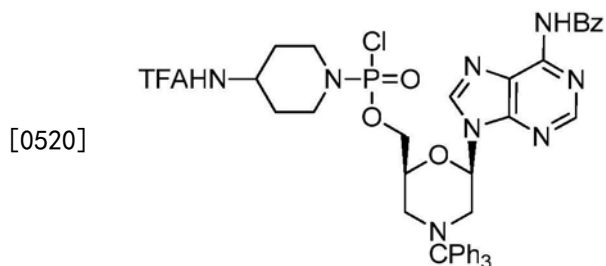
[0515] ((2S,6S)-6-((R)-5-甲基-2,6-二氧-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基(4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-基)氯代膦酸酯



[0517] 在10分钟内将Mo(Tr) T# (22.6g, 46.7mmol)、2,6-卢剔啶 (21 • 7mL, 187mmol) 和4-(二甲基氨基)吡啶 (1.14g, 9.33mmol) 的DCM溶液 (100mL) 滴入到溶于DCM (100mL) 的实施例3标题化合物 (29.2g, 93.3mmol) 的搅拌且冷却的 (冰浴/水浴) 溶液中。允许冷浴升温至环境温度。15小时后, 将溶液用柠檬酸溶液 (200mL x 3, 10% w/v 水溶液) 洗涤, 干燥 (MgSO₄)、浓缩, 并将粗制油直接载入到柱上。浓缩层析 [SiO₂柱 (120g), 己烷/EtOAc洗提液 (梯度1:1到0:1), 重复x3] 级分 (fraction) 来提供该标题化合物 (27.2g, 77% 产率), 其为白色固体。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物C₄₆H₅₀F₃N₈O₈P的ESI/MS计算值为930.3, 实测值m/z=929.5 (M-1)。

[0518] 实施例5

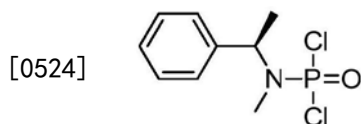
[0519] ((2S,6R)-6-(6-苯甲酰胺基-9H-嘌呤-9-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基(4-(2,2,2-三氟乙酰胺基)哌啶-1-基)氯代膦酸酯



[0521] 以类似于实施例4中描述的方法合成了该标题化合物, 来提供该标题化合物 (15.4g, 66% 产率), 其为白色固体。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物C₅₃H₅₃F₃N₁₁O₇P的ESI/MS计算值为1043.4, 实测值m/z=1042.5 (M-1)。

[0522] 实施例6

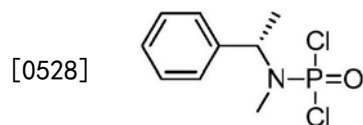
[0523] (R)-甲基(1-苯乙基)氨基磷酰二氯



[0525] 搅拌下将2,6-卢剔啶 (7.06mL, 60.6mmol) 和 (R)-(+)-N,α-二甲基苯甲基胺 (3.73g, 27.6mmol) 的DCM溶液连续滴入到溶于DCM (30mL) 的三氯氧磷 (2.83mL, 30.3mmol) 的冷却 (冰浴/水浴) 溶液中。5分钟后, 撤掉冷浴, 并允许反应混合物升温至环境温度。1小时后, 将反应溶液用柠檬酸溶液 (50mL x 3, 10% w/v 水溶液) 洗涤, 干燥 (MgSO₄)、通过SiO₂过滤, 并浓缩来提供该标题化合物 (3.80g), 其为白色泡沫。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物C₁₉H₂₅N₄O₄P的ESI/MS计算值为404.2, 实测值m/z=403.1 (M-1)。

[0526] 实施例7

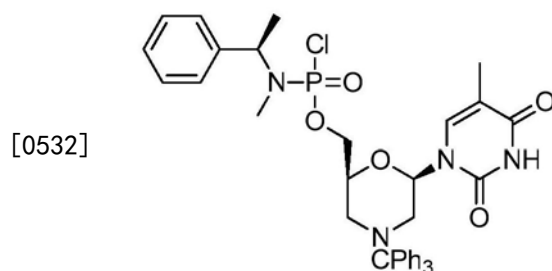
[0527] (S)-甲基(1-苯乙基)氨基磷酰二氯



[0529] 以类似于实施例6中描述的方法合成了该标题化合物,来提供该标题化合物(3.95g),其为白色泡沫。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物的 $C_{19}H_{25}N_4O_4P$ 的ESI/MS计算值为404.2,实测值 $m/z=403.1$ (M-1)。

[0530] 实施例8

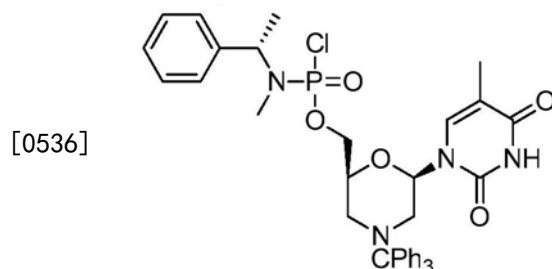
[0531] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基甲基((R)-1-苯乙基)氯代氨基磷酸酯



[0533] 以类似于实施例4中描述的方法合成了该标题化合物,来提供该标题化合物氨基磷酰氯(4.46g,28%产率),其为白色固体。 $C_{38}H_{40}ClN_4O_5P$ 的ESI/MS计算值为698.2,实测值 $m/z=697.3$ (M-1)。

[0534] 实施例9

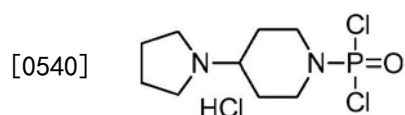
[0535] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基甲基((S)-1-苯乙基)氯代氨基磷酸酯



[0537] 以类似于实施例4中描述的方法合成了该标题化合物,来提供该标题化合物氨基磷酰氯(4.65g,23%产率),其为白色固体。 $C_{38}H_{40}ClN_4O_5P$ 的ESI/MS计算值为698.2,实测值 $m/z=697.3$ (M-1)。

[0538] 实施例10

[0539] (4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)磷酰二氯盐酸盐

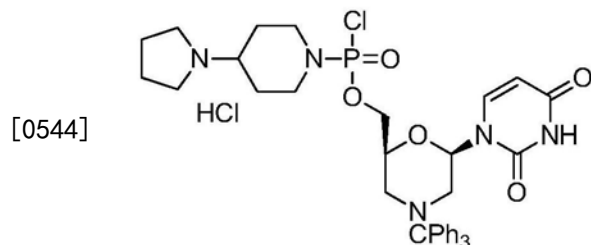


[0541] 将2,6-卢剔啶(19.4mL,167mmol)和4-(1-吡咯烷基)-哌啶(8.58g,55.6mmol)的DCM溶液(30mL)加入到溶于DCM(30mL)的三氯氧磷(5.70mL,55.6mmol)的冷却(冰浴/水浴)溶液中,并搅拌1小时。过滤悬浮液,并用过量的二乙醚洗涤固体来提供该标题吡咯烷

(17.7g, 91%产率), 其为白色固体。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物 $C_{19}H_{30}N_5O_4P$ 的ESI/MS计算值为423.2, 实测值 $m/z=422.2$ (M-1)。

[0542] 实施例11

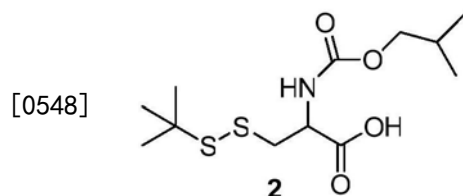
[0543] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)氯代磷酸酯盐酸盐



[0545] 在10分钟内将Mo(Tr)T#(24.5g, 50.6mmol)、2,6-卢剔啶(17.7mL, 152mmol)和1-甲基咪唑(0.401mL, 5.06mmol)的DCM溶液(100mL)滴入到溶于DCM(100mL)的二氯磷酰胺酯8(17.7g, 50.6mmol)的搅拌且冷却的(冰浴/水浴)溶液中。在搅拌悬浮液时允许冷浴升温至环境温度。6小时后,将悬浮液倒在二乙醚(1L)上,搅拌15分钟,过滤并用另外的醚洗涤所得固体来提供白色固体(45.4g)。通过层析法[SiO_2 柱(120克), DCM/MeOH洗提液(梯度1:0至6:4)]纯化粗制产物,并将合并的级分倒在二乙醚(2.5L)上,搅拌15分钟,过滤并用另外的醚洗涤所得固体来提供该标题化合物(23.1g, 60%产率),其为白色固体。1-(4-硝基苯基)哌嗪衍生物 $C_{48}H_{57}N_8O_7P$ 的ESI/MS计算值为888.4, 实测值 $m/z=887.6$ (M-1)。

[0546] 实施例12

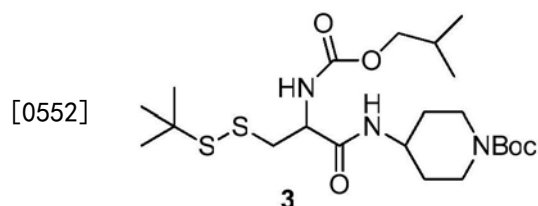
[0547] 3-(叔丁基二磺酰基)-2-(异丁氧基羰基氨基)丙酸



[0549] 将溶于 H_2O (20mL)的 K_2CO_3 (16.5g, 119.5mmol)加入到溶于 CH_3CN (40mL)的S-叔丁基磺基-L-半胱氨酸(10g, 47.8mmol)中。搅拌15分钟后,缓慢注入氯甲酸异丁酯(9.4mL, 72mmol)。允许反应进行3小时。通过Celite助滤剂过滤白色固体;浓缩滤液以去除 CH_3CN 。将残留物溶于乙酸乙酯(200mL),用1N HCl(40mL X3)、卤水(40X1)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。层析(5% MeOH/DCM)后得到期望的产物(2)。

[0550] 实施例13

[0551] 4-(3-(叔丁基二磺酰基)-2-(异丁氧基羰基氨基)丙酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

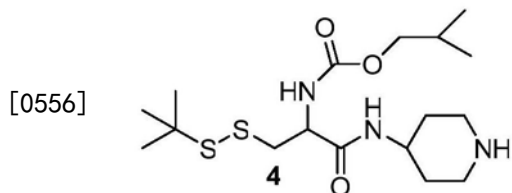


[0553] 将HATU(8.58g, 22.6mmol)加入到溶于DMF(50mL)的酸(来自实施例12的化合物2, 6.98g, 22.6mmol)中。30分钟后,将Hunig碱(4.71mL, 27.1mmol)和1-Boc-4-氨基哌啶

(5.43g, 27.1mmol) 加入到混合物中。室温搅拌下将反应持续进行另外3小时。高真空下去除DMF, 将粗制残留物溶于EtAc (300ml) 中, 用H₂O (50ml X 3) 洗涤。ISCO纯化 (5%MeOH/DCM) 后得到终产物 (3)。

[0554] 实施例14

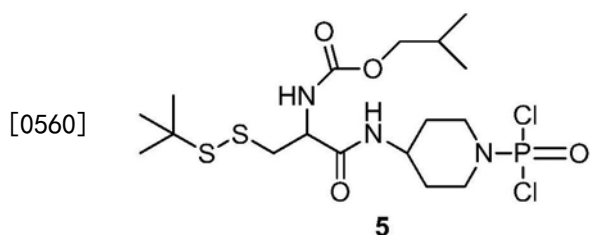
[0555] 3-(叔丁基二磺酰基)-1-氧-1-(哌啶-4-基氨基)丙-2-基氨基甲酸异丁酯



[0557] 将30ml的4M HCl/二氧己环加入到实施例13中制备的化合物3 (7.085g, 18.12mmol) 中。室温下2小时后完成反应。将所述HCl盐 (4) 不经过进一步纯化直接用于下一步骤。

[0558] 实施例15

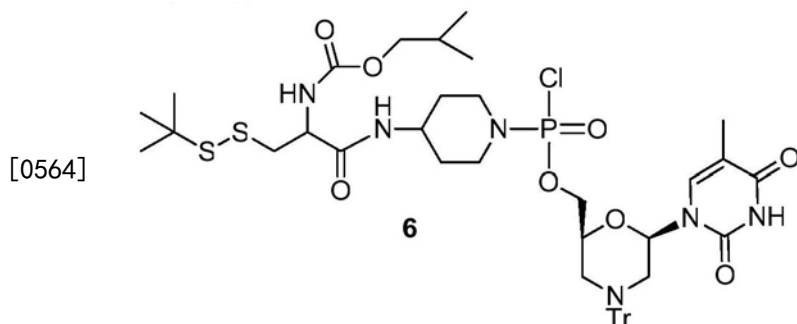
[0559] 3-(叔丁基二磺酰基)-1-(1-(二氯磷酰基)哌啶-4-基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸异丁酯



[0561] 于-78℃在氩气氛下将POCl₃ (1.69ml, 18.12mmol) 缓慢注入到实施例15中制备的化合物4 (7.746g, 18.12mmol) 的DCM溶液 (200ml) 中, 随后加入Et₃N (7.58ml, 54.36mmol)。室温下搅拌反应5小时, 浓缩以去除过量的碱和溶剂。ISCO纯化 (50%EtAc/己烷) 后获得产物 (5), 其为白色固体。

[0562] 实施例16

[0563] 3-(叔丁基二磺酰基)-1-(1-(氯代(((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲氧基)磷酰基)哌啶-4-基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸异丁酯

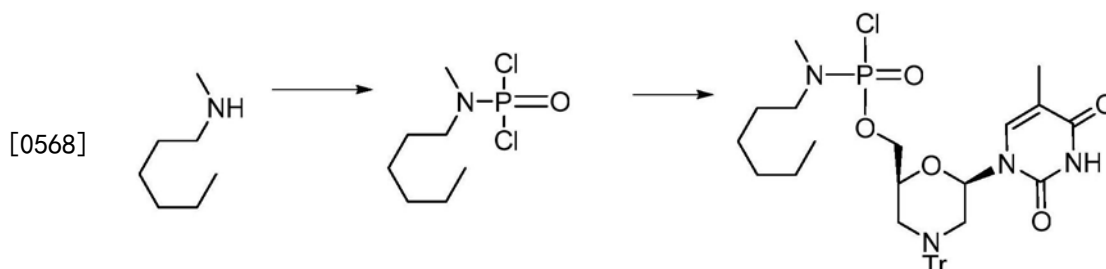


[0565] 将卢剔啶 (1.92ml, 16.47mmol) 和DMAP (669mg, 5.5mmol) 加入到0℃溶于DCM (100ml) 的1-((2R,6S)-6-(羟甲基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (moT (Tr)) (5.576g, 10.98mmol) 中, 随后加入4 (6.13g, 12.08mmol)。将反应留在室温下搅

拌18小时。ISCO纯化(50%EtAc/己烷)后得到期望的产物(6)。

[0566] 实施例17

[0567] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基己基(甲基)氯代氨基磷酸酯

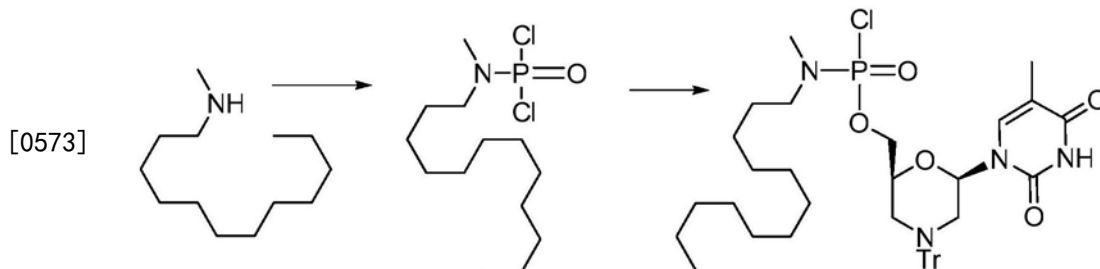


[0569] 在N₂下将N-羧甲基胺(4.85ml,32mmol)的DCM(80ml)溶液冷却至-78℃。缓慢加入磷酸氯(2.98ml,32mmol)的DCM(10ml)溶液,随后缓慢加入Et₃N(4.46ml,32mmol)的DCM(10ml)溶液。允许反应进行时持续搅拌,以过夜升温至室温。ISCO纯化(20%EtAc/己烷)后获得期望的产物(1),其为清油。

[0570] 将卢剔啶(3.68ml,31.6mmol)和DMAP(642mg,5.27mmol)加入到0℃溶于DCM(100ml)的moT(Tr)(5.10g,10.54mmol)中,随后加入1(4.89g,21.08mmol)。将反应留在室温下搅拌18小时。ISCO纯化(50%EtOAc/己烷)后得到期望的产物(2)。

[0571] 实施例18

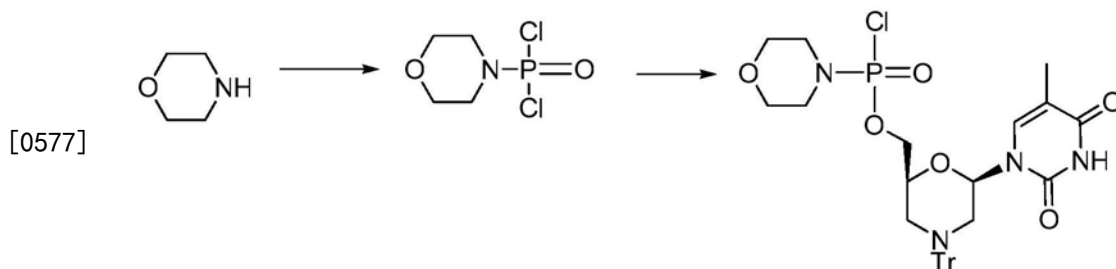
[0572] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基十二烷基(甲基)氯代氨基磷酸酯



[0574] 根据实施例6和实施例8中描述的一般程序制备该标题化合物。

[0575] 实施例19

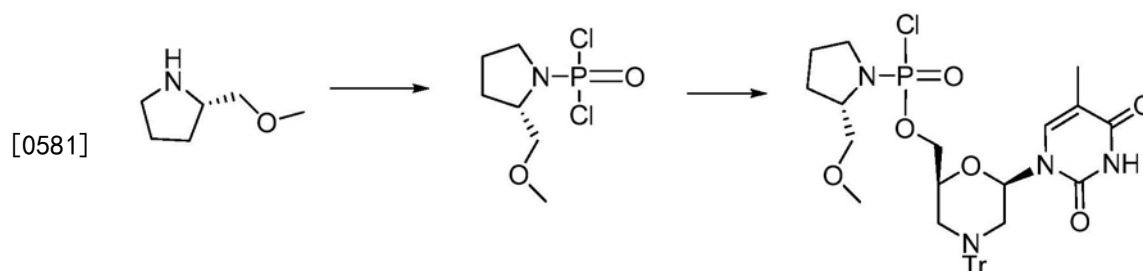
[0576] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基吗啉代氯代磷酸酯



[0578] 根据实施例6和实施例8中描述的一般程序制备该标题化合物。

[0579] 实施例20

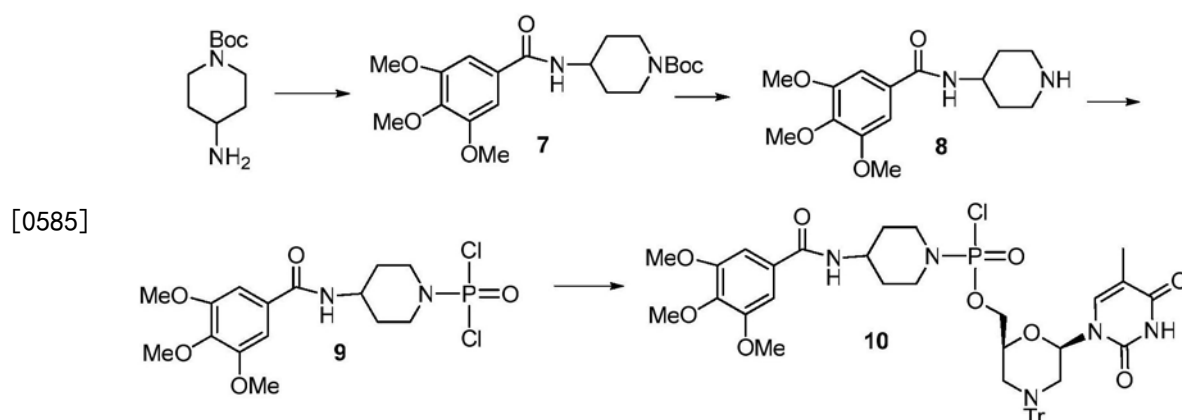
[0580] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基氯代磷酸酯



[0582] 根据实施例6和实施例8中描述的一般程序制备该标题化合物。

[0583] 实施例21

[0584] ((2S,6R)-6-(5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-三苯甲基吗啉-2-基)甲基4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)哌啶-1-基氯代磷酸酯



[0586] 将Hunig碱(1.74ml,10mmol)加入到溶于DCM(20ml)的1-Boc-4-哌啶(1g,5mmol)中,随后加入3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(1.38g,6mmol)。室温下将反应进行3小时,浓缩以去除溶剂和过量的碱。将残留物溶于EtAc(100ml)中,用0.05N HCl(3 X 15ml)、饱和NaHCO₃(2 X 15ml)洗涤,用Na₂SO₄干燥。ISCO纯化(5%MeOH/DCM)后得到产物(1)。

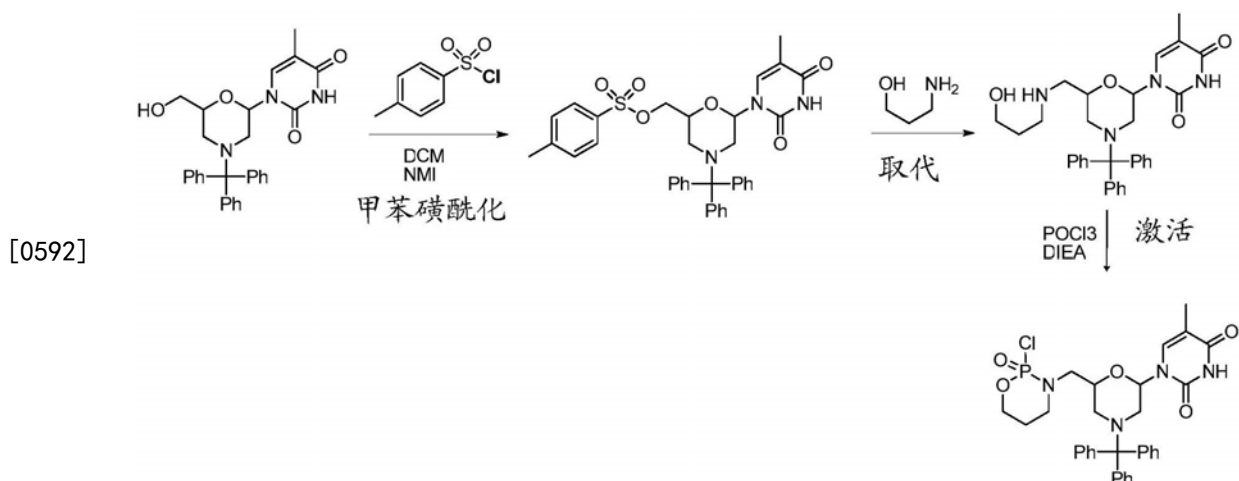
[0587] 将15ml的4N HCl/二氧己环加入到7中,4小时后终止反应。得到为白色固体的8。

[0588] 在N₂下将8(1.23g,4.18mmol)的DCM(20ml)溶液冷却至-78℃。缓慢加入磷酰氯(0.39ml,4.18mmol)的DCM(2ml)溶液,随后缓慢加入Et₃N(0.583ml,4.18mmol)的DCM(2ml)溶液。允许反应进行时持续搅拌,以过夜升温至室温。ISCO纯化(50%EtAc/己烷)后得到期望的产物(9)。

[0589] 将卢剔啶(0.93ml,8mmol)和DMAP(49mg,0.4mmol)加入到0℃moT(Tr)(1.933g,4.0mmol)的DCM(20ml)溶液中,随后加入9(1.647g,4mmol)。将反应留在室温下搅拌18小时。ISCO纯化(50%EtAc/己烷)后得到期望的产物(10)。

[0590] 实施例22

[0591] 合成含有亚基(^{CP}T)的环磷酰胺



[0593] 将moT亚基 (25g) 悬浮在DCM (175ml) 中, 并加入NMI (N-甲基咪唑, 5.94g, 1.4eq.) 以得到澄清溶液。将对甲苯磺酰氯加入到反应混合物中, 并通过TLC监视反应进程直到完成 (约2小时)。通过用0.5M柠檬酸缓冲液 (pH=5) 和随后的卤水洗涤完成含水处理。分离有机层并用Na₂SO₄干燥。用旋转蒸发器去除溶剂以得到粗制产物, 其不经过进一步纯化直接被用于下一步骤。

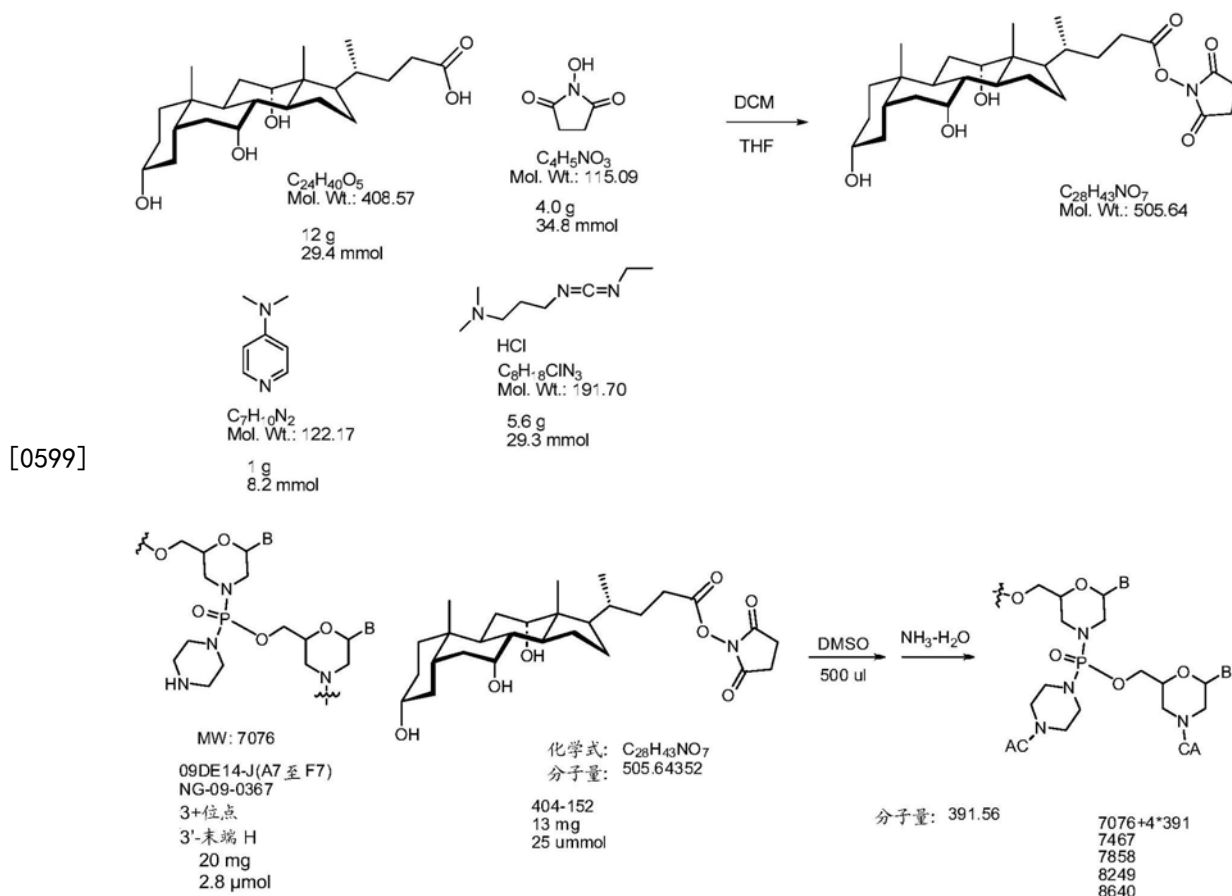
[0594] 将以上制备的moT甲苯磺酸盐与丙醇胺混合 (1g/10ml)。随后将反应混合物置于45℃的烘箱中过夜, 随后用DCM (10ml) 稀释。通过用0.5M柠檬酸缓冲液 (pH=5) 和随后的卤水洗涤完成含水处理。分离有机层并用Na₂SO₄干燥。用旋转蒸发器去除溶剂来得到粗制产物。通过NMR和HPLC分析和测定该粗制产物, 不经过进一步纯化作为下一步骤备用。

[0595] 将该粗制产物溶于DCM (2.5ml DCM/g, 1eq.) 中, 并与DIEA (3eq.) 混合。用干冰-丙酮冷却该溶液, 并逐滴加入POCl₃ (1.5eq.)。室温下搅拌所得混合物过夜。通过用0.5M柠檬酸缓冲液 (pH=5) 和随后的卤水洗涤完成含水处理。分离有机层并用Na₂SO₄干燥。用旋转蒸发器去除溶剂来得到粗制产物, 其为微黄色固体。通过硅胶层析 (粗制产物/二氧化硅=1比5的比率, 梯度DCM至50%EA/DCM) 纯化该粗制产物, 并根据TLC分析合并洗脱的级分。去除溶剂以得到期望的产物, 其为非对映体的混合物。通过HPLC (NPP淬灭) 和NMR (H-1和P-31) 分析该纯化的产物。

[0596] 根据以下程序分离非对映混合物。将该混合物 (2.6g) 溶于DCM中。将该样品载入到RediSepRf柱 (80g正相, Teledyne Isco制造) 上, 并用10%EA/DCM至50%EA/DCM洗脱20分钟。收集洗脱级分并通过TLC分析。根据TLC分析合并洗脱级分, 并在室温下用旋转蒸发器去除溶剂。通过P-31NMR和NPP-TFA分析测定合并级分的非对映体比率。如有需要, 重复以上程序直到非对映异构体比率达到97%。

[0597] 实施例23

[0598] PMO+的总胆酸修饰



[0600] 根据以下程序制备了琥珀酰亚胺活化的胆酸衍生物。将胆酸 (12g, 29.4mmol)、N-羟基琥珀酰亚胺 (4.0g, 34.8mmol)、EDCI (5.6g, 29.3mmol) 和 DMAP (1g, 8.2mmol) 装入圆底烧瓶中。加入 DCM (400ml) 和 THF (40ml) 以溶解。室温下搅拌反应混合物过夜。随后将水 (400ml) 加入到反应混合物中, 分离有机层并用水 (2X 400ml) 和随后用饱和 NaHCO₃ (300ml) 及卤水 (300ml) 洗涤。随后用 Na₂SO₄ 干燥有机层。用旋转蒸发器去除溶剂以得到白色固体。将该粗制产物溶于氯仿 (100ml) 中, 并使其沉淀于庚烷 (1000ml) 中。通过过滤收集固体, 通过 HPLC 和 NMR 进行分析, 并不经纯化直接使用。

[0601] 称取适量 PMO⁺ (20mg, 2.8μmol) 装入到小瓶 (4ml) 中, 并溶于 DMSO (500μl) 中。按每修饰位点 2 当量活性酯的比例将活化的胆酸酯 (13mg, 25μmol) 加入到反应混合物中, 随后在室温下搅拌过夜。通过 MALDI 和 HPLC (C-18 或 SAX) 确定反应进程。

[0602] 反应完成后 (如通过起始 PMO⁺ 的消失所确定), 一旦反应完成即将 1ml 的浓缩氨加入到反应混合物中。随后将反应小瓶放置在烘箱 (45℃) 中过夜 (18 小时), 随后冷却至室温, 并用溶于水中的 1% 氨 (10ml) 稀释。将该样品载入到 SPE 柱 (2cm) 上, 并用 1% 氨溶液 (2X 2ml) 冲洗小瓶。用溶于水 (3X 6ml) 中的 1% 氨洗涤该 SPE 柱, 并用溶于 1% 氨水溶液 (6ml) 中的 45% 乙腈洗脱该产物。通过 UV 光密度测量鉴定含有寡聚物的洗脱级分。通过冻干法分离产物。通过 MALDI 和 HPLC (C-18 和/或 SAX) 测定纯度和特性。

[0603] 该相同的程序适用于脱氧胆酸活化和结合到 PMO⁺ 上。

[0604] 实施例 24

[0605] PMO⁺ 的总胍基化

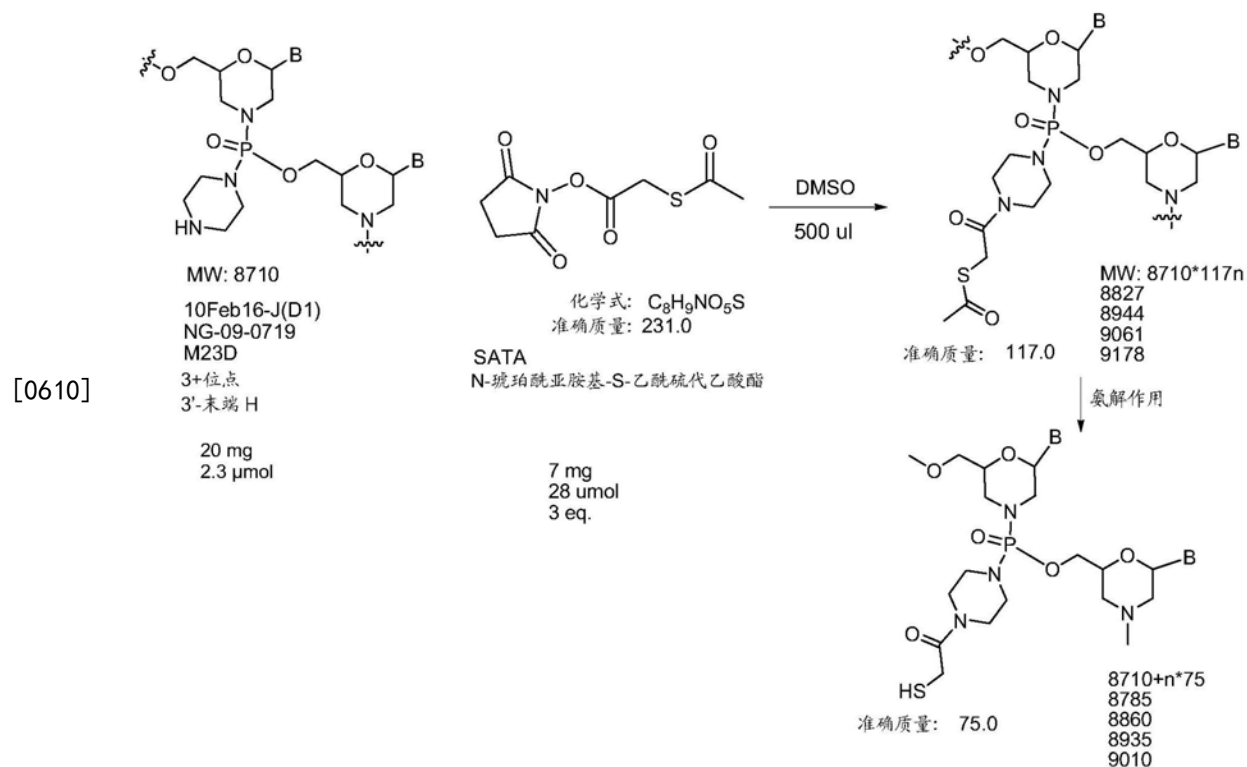
[0606] 称取适量 PMO⁺ (25mg, 2.8μmol) 装入到小瓶 (6ml) 中。将 1H-吡唑-1-氯化甲脒

(15mg, 102 μ mol) 和碳酸钾 (20mg, 0.15mmol) 加入到小瓶中。加入水 (500 μ l), 并在室温下搅拌反应混合物过夜 (约18小时)。通过MALDI确定反应完成。

[0607] 一旦完成, 即用溶于水 (10ml) 中的1%氨稀释反应物, 并载入到SPE柱 (2cm) 上。用1%氨溶液 (2X 2ml) 冲洗小瓶, 并用溶于水 (3X 6ml) 中的1%氨洗涤SPE柱。用溶于1%氨水溶液 (6ml) 的45%乙腈洗脱产物。通过UV光密度测量鉴定含有寡聚物的洗脱级分。通过冻干法分离产物。通过MALDI和HPLC (C-18和/或SAX) 测定纯度和特性。

[0608] 实施例25

[0609] PMO+ (M23D) 的总硫代乙酰基修饰

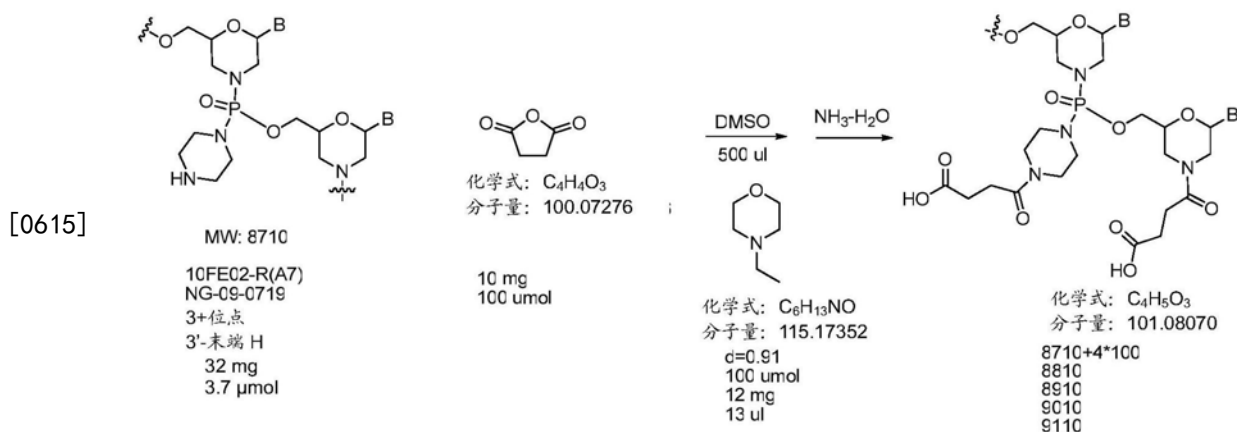


[0611] 称取适量PMO+ (20mg, 2.3 μ mol) 装入到小瓶 (4ml) 中, 并溶于DMSO (500 μ l) 中。将N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰硫代乙酸酯 (SATA) (7mg, 28 μ mol) 加入到反应混合物中, 并允许在室温下搅拌过夜。通过MALDI和HPLC监视反应进程。

[0612] 一旦完成, 即将溶于水中的1%氨加入到反应混合物中, 并在室温下将其搅拌2小时。将该溶液载入到SPE柱 (2cm) 上。用1%氨溶液 (2X 2ml) 冲洗小瓶, 并用溶于水 (3X 6ml) 中的1%氨洗涤SPE柱。用溶于1%的氨水溶液 (6ml) 中的45%乙腈洗脱产物。通过UV光密度测量鉴定含有寡聚物的洗脱级分。通过冻干法分离产物。通过MALDI和HPLC (C-18和/或SAX) 测定纯度和特性。

[0613] 实施例26

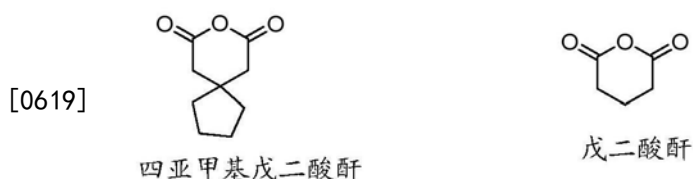
[0614] PMO+的总琥珀酸修饰



[0616] 称取适量PMO+ (32mg, 3.7μmol) 装入到小瓶 (4ml) 中, 并溶于DMSO (500μl) 中。将N-乙基吗啉代 (12mg, 100μmol) 和琥珀酸酐 (10mg, 100μmol) 加入到反应混合物中, 并允许在室温下将其搅拌过夜。通过MALDI和HPLC监视反应进程。

[0617] 一旦完成, 将溶于水中的1%氨加入到反应混合物中, 并在室温下将其搅拌2小时。将该溶液载入到SPE柱 (2cm) 上。用1%氨溶液 (2X 2ml) 冲洗小瓶, 并用溶于水 (3X 6ml) 中的1%氨洗涤SPE柱。用溶于1%的氨水溶液 (6ml) 中的45%乙腈洗脱产物。通过UV光密度测量鉴定含有寡聚物的洗脱级分。通过冻干法分离产物。通过MALDI和HPLC (C-18和/或SAX) 测定纯度和特性。

[0618] 以上程序也适用于PMO+的戊二酸 (戊二酸酐) 和四亚甲基戊二酸 (四亚甲基戊二酸酐) 修饰。



[0620] 实施例27

[0621] 制备包含经修饰的末端基的寡核苷酸类似物

[0622] 将法呢基溴化物 (1.75μl, 6.452μmol) 和二异丙基乙胺 (2.24μL, 12.9μmol) 加入到含有游离3'末端的25-mer PMO (27.7mg, 3.226μmol) 的DMSO (300μL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物5小时。用10mL的1%含水 NH_4OH 稀释粗制反应混合物, 随后载入到2mL Amberchrome CG300M柱上。随后用3个柱子体积的水冲洗该柱, 并用6mL 1:1的乙腈和水 (v/v) 洗脱产物。随后冻干溶液以得到该标题化合物, 其为白色固体。

[0623] 实施例28

[0624] 制备吗啉代寡聚物

[0625] 三苯甲基哌嗪苯基氨基甲酸酯35的制备 (见图3): 将溶于水 (4mL/g 碳酸钾) 中的碳酸钾 (3.2eq) 溶液加入到溶于二氯甲烷 (6mL/g 11) 的化合物11的冷却悬浮液中。缓慢加入溶于二氯甲烷中的氯甲酸苯酯 (1.03eq) 溶液 (2g/g 氯甲酸苯酯) 到该两相的混合物中。将反应混合物升温至20℃。一旦反应完成 (1-2小时), 分离出不同的层。用水洗涤有机层, 并用无水碳酸钾干燥。通过结晶从乙腈中分离产物35。产率=80%。

[0626] 氨基甲酸酯乙醇 (carbamate alcohol) 36的制备: 将氢化钠 (1.2eq) 悬浮在1-甲

基-2-吡咯烷酮中(32mL/g氢化钠)。将三甘醇(10.0eq)和化合物35(1.0eq)加入到该悬浮液中。将所得浆液加热至95℃。一旦反应完成(1-2小时),将该混合物冷却至20℃。将30%二氯甲烷/甲基叔丁醚(v:v)和水加入到该混合物中。依次用NaOH水溶液、琥珀酸水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤含有有机层的产物。通过从二氯甲烷/甲基叔丁醚/庚烷中结晶分离产物36。产率=90%。

[0627] 尾酸37的制备:将琥珀酸酐(2.0eq)和DMAP(0.5eq)加入到溶于四氢呋喃的化合物36的溶液(7mL/g 36)中。将混合物加热至50℃。一旦反应完成(5小时),将混合物冷却至20℃,并用NaHCO₃水溶液调节至pH8.5。加入甲基叔丁醚,并将产物萃取到水层中。加入二氯甲烷,并用柠檬酸水溶液将混合物调节至pH 3。用pH=3的柠檬酸盐缓冲液和饱和氯化钠水溶液的混合物洗涤含有有机层的产物。不经过分离直接将37的该二氯甲烷溶液用于化合物38的制备中。

[0628] 38的制备:将N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧酸酐亚胺(HONB)(1.02eq)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)(0.34eq)加入到化合物37的溶液中,随后加入1-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC)(1.1eq)。将混合物加热至55℃。一旦反应完成(4-5小时),将混合物冷却至20℃,并依次用1:1的0.2M柠檬酸/卤水和卤水洗涤。二氯甲烷溶液对丙酮和随后对N,N-二甲基甲酰胺进行溶剂交换,并通过从丙酮/N,N-二甲基甲酰胺中沉淀至饱和的氯化钠水溶液中分离该产物。在水中将粗制产物再浆化几次来去除残余的N,N-二甲基甲酰胺和盐。从化合物36制备38的产率=70%。通过用于在固相合成期间并入亚基的程序在NMP中进行引入活化的“尾”到二硫化物锚定树脂上。

[0629] 用于合成吗啉代寡聚物的固相支持体(support)的制备:在硅烷化的夹套式肽管(定制于美国新泽西州的ChemGlass公司)内进行该程序,其具有粗孔性(40-60μm)玻璃熔块、顶置式搅拌器和3通Teflon旋塞阀以允许N₂通过所述熔块往上冒泡或真空抽提。通过循环水浴在反应容器内实现温度控制。

[0630] 接下来程序中的树脂处理/洗涤步骤由两项基本操作组成:树脂流化和溶剂/溶液萃取。对于树脂流化,将旋塞阀置于适当位置以允许N₂向上流过熔块,将指定的树脂处理/洗涤液加入到反应器中,并允许其渗透和完全润湿树脂。接着开始混合,并将树脂浆液混合指定的时间。对于溶剂/溶液萃取,停止混合和N₂流,并开启真空泵,随后将旋塞阀置于适当位置以允许将树脂处理/洗涤液排出至废料槽(waste)。所有树脂处理/洗涤液体积都为15mL/g树脂,除非另有说明。

[0631] 将1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP;20mL/g树脂)加入到硅烷化的夹套式肽管内的氨基甲基聚苯乙烯树脂(100-200目;~1.0mmol/g N₂取代物;75g,1eq,Polymer Labs,UK,part# 1464-X799)中,并在搅拌下允许树脂膨胀1-2小时。排空膨胀溶剂后,用二氯甲烷(2x 1-2分钟)、溶于25%异丙醇/二氯甲烷的5%二异丙基乙胺(2x 3-4分钟)和二氯甲烷(2x 1-2分钟)洗涤树脂。将最终洗涤液排空后,用溶于1-甲基-2-吡咯烷酮(0.17M;15mL/g树脂,~2.5eq)的二硫化物锚定物34的溶液流化树脂,并在45℃下将树脂/试剂混合物加热60小时。在反应完成时,停止加热并排空锚定溶液,接着用1-甲基-2-吡咯烷酮(4x 3-4分钟)和二氯甲烷(6x 1-2分钟)洗涤树脂。用溶于二氯甲烷(16mL/g;2x 5-6分钟)的10%(v/v)焦碳酸二乙酯的溶液处理树脂,随后用二氯甲烷(6x 1-2分钟)洗涤。在N₂流下干燥树脂39(见图4)1-3小时,随后在真空下干燥至恒重(±2%)。产率:110-150%的初始树脂重量。

[0632] 氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂的荷载测定:通过每克树脂的三苯基甲基(三苯甲基)数目的光谱测定分析,测定树脂的荷载(潜在可用的反应位点数目)。

[0633] 将已知重量的干燥树脂($25 \pm 3\text{mg}$)转入硅烷化的25ml体积容量瓶中,并加入溶于二氯甲烷的 $\sim 5\text{mL}$ 的2% (v/v) 三氟乙酸。通过轻轻旋转来混合内容物,随后静置30分钟。用溶于二氯甲烷的另外的2% (v/v) 三氟乙酸将体积稀释至25mL,并彻底混合内容物。使用正排量移液管,将1份含三苯甲基的溶液($500\mu\text{L}$)转移到10mL容量瓶中,并用甲基磺酸将体积稀释至10mL。

[0634] 通过UV吸光度在431.7nm处测量终溶液中的三苯甲基阳离子含量,并使用合适的体积、稀释度、消光系数($\epsilon: 41\mu\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)和树脂重量以三苯甲基每克树脂($\mu\text{mol/g}$)计算树脂荷载。以三个重复进行该分析,并计算平均荷载。

[0635] 该实施例中的树脂荷载程序将提供具有约 $500\mu\text{mol/g}$ 荷载的树脂。如果在室温下将二硫化物锚定物掺入步骤进行24小时,则可得到300-400 $\mu\text{mol/g}$ 的荷载。

[0636] 尾荷载:使用与制备氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂相同的设置和体积,可以将所述尾引入到分子中。对于耦合步骤,使用了溶于含有4-乙基吗啉(NEM, 0.4M)的NMP的38(0.2M)的溶液,而非二硫化物锚定物溶液。45 $^{\circ}\text{C}$ 2小时后,用溶于25%异丙醇/二氯甲烷的5%二异丙基乙胺洗涤树脂39两次,并用DCM洗涤一次。将苯甲酸酐(0.4M)和NEM(0.4M)的溶液加入到树脂中。25分钟后,将反应器套冷却至室温,并用溶于25%异丙醇/二氯甲烷的5%二异丙基乙胺洗涤树脂两次,并用DCM洗涤8次。高真空下过滤和干燥树脂40。树脂40的荷载并定义为尾荷载中使用的初始氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂39的荷载。

[0637] 固相合成:在Gilson AMS-422自动化肽合成仪上于2mL Gilson聚丙烯反应柱(Part#3980270)内制备吗啉代寡聚物。当它们位于合成仪上时,将具有水流通道的铝块放置在柱子周围。AMS-422会交替地加入试剂/洗涤溶液,保持指定时间,并使用真空抽空柱子。

[0638] 对于多达约25个亚基长度的寡聚物,优选具有约 $500\mu\text{mol/g}$ 树脂的荷载的氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂。对于较大的寡聚物,优选具有300-400 $\mu\text{mol/g}$ 树脂的荷载的氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂。如果带有5'-尾的分子是期望的,使用相同的荷载指导来选择已荷载有尾的树脂。

[0639] 制备了以下试剂溶液:

[0640] 脱三苯甲基化溶液:溶于4:1二氯甲烷/乙腈的10%氰基乙酸(w/v);中和溶液:溶于3:1二氯甲烷/异丙醇的5%二异丙基乙胺;耦合溶液:期望的碱基和连接类型的0.18M(或0.24M生长至长于20个亚基的寡聚物)活化的吗啉代亚基以及0.4M N-乙基吗啉,溶于1,3-二甲基咪唑烷酮。二氯甲烷(DCM)被用作分隔不同溶剂溶液洗涤液的过渡性洗涤液。

[0641] 在合成仪上,将块设置为42 $^{\circ}\text{C}$,将2mL的1-甲基-2-吡咯烷酮加入到含有30mg的氨基甲基聚苯乙烯-二硫化物树脂(或尾树脂)的每个柱子中,并允许在室温下保持30分钟。在用2mL的二氯甲烷洗涤2次后,采用了以下合成循环:

	步骤	体积	递送	维持时间
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
	脱三苯甲基化	1.5 mL	歧管	15 秒
[0642]	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒
	耦合	350 μ L - 500 μ L	注射器	40 分钟
	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
	中和	1.5 mL	歧管	30 秒
[0643]	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒
	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒
	DCM	1.5 mL	歧管	30 秒

[0644] 单个寡聚物的序列被程序化到合成仪内,以便每个柱子以合适的序列接收合适的耦合溶液(A,C,G,T,I)。当柱子内的寡聚物完成掺入其最终亚基时,从块移除柱子,并用由含有0.89M 4-乙基吗啉的4-甲氧基三苯基甲基氯化物(0.32M溶于DMI)组成的耦合溶液手动进行最终循环。

[0645] 从树脂切割和去除碱基和骨架保护基:甲氧基三苯甲基化后,用2mL1-甲基-2-吡咯烷酮洗涤树脂8次。加入1mL由溶于1-甲基-2-吡咯烷酮的0.1M 1,4-二硫苏糖醇(DTT)和0.73M三乙基胺组成的切割溶液,给柱子盖上盖子,并允许其在室温下静置30分钟。那一时间后,使溶液流入12mL Wheaton瓶中。用300 μ L的切割溶液洗涤大幅收缩的树脂两次。将4.0mL浓缩的氨水(储存于-20℃)加入到溶液中,牢固盖上小瓶(用Teflon带线纹的螺帽),

并旋转混合物来混合溶液。将小瓶放置在45℃烘箱中16-24小时,来产生碱基和骨架保护基的切割。

[0646] 初始寡聚物离析:从烘箱中撤走装入小瓶的氨解溶液,并使其冷却至室温。用20mL的0.28%氨水稀释溶液,并使其通过含有Macroprep HQ树脂(BioRad)的2.5x10cm柱。盐梯度(A:0.28%氨,B:0.28%氨中的1M氯化钠;0-100%B,60分钟)被用来洗脱含有甲氧基三苯甲基的峰。合并组合的级分并根据期望的产物进一步处理。

[0647] 吗啉代寡聚物的脱甲氧基三苯甲基化:用1M H_3PO_4 处理来自Macroprep纯化的合并级分,以将pH降至2.5。初始混合后,使样品在室温下静置4分钟,此时用2.8%氨/水将它们中和至pH 10-11。通过固相萃取(SPE)纯化产物。

[0648] 将Amberchrome CG-300M(Rohm and Haas;Philadelphia,PA) (3mL)装进20mL的具筛孔柱(BioRad Econo-Pac色谱柱(732-1011))中,并用3mL的以下物质冲洗树脂:0.28% NH_4OH /80%乙腈;0.5M NaOH /20%乙醇;水;50mM H_3PO_4 /80%乙腈;水;0.5M NaOH /20%乙醇;水;0.28% NH_4OH 。

[0649] 将来自脱甲氧基三苯甲基化的溶液载入到柱子上,并用3-6mL 0.28%氨水冲洗树脂3次。将Wheaton瓶(12mL)放置在柱子下,并通过用2mL溶于0.28%氨水的45%乙腈洗涤两次洗脱产物。在干冰中冷冻所述溶液,并将小瓶放置在冷冻干燥器中,以产生蓬松的白色粉末。将样品溶于水中,通过0.22微米过滤器(Pall Life Sciences,Acrodisc 25mm注射器式过滤器,具有0.2微米HT Tuffryn膜)使用注射器过滤,并在UV分光光度计上测量光密度(OD),以测定寡聚物呈现的OD单位,以及分配样品用于分析。随后将溶液放回Wheaton瓶中,用于冻干。

[0650] 吗啉代寡聚物的分析:用MALDI-TOF质谱分析来测定纯化中的级分的组合物,以及提供寡聚物的特性(分子量)的证明。用3,5-二甲氧基-4-羟基肉桂酸(芥子酸)、3,4,5-三羟基苯乙酮(THAP)或 α -氰基-4-羟基肉桂酸(HCCA)的溶液稀释后,作为基质运行样品。

[0651] 使用25mM pH=5乙酸钠、25%乙腈(缓冲液A)和25mM pH=5乙酸钠、25%乙腈、1.5M氯化钾(缓冲液B)(梯度10-100%B,15分钟)或25mM KH_2PO_4 25%乙腈、pH=3.5(缓冲液A)和25mM KH_2PO_4 25%乙腈、pH=3.5、1.5M氯化钾(缓冲液B)(梯度0-35%B,15分钟),以Dionex ProPac SCX-10,4x250mm柱(Dionex Corporation;Sunnyvale,CA)进行阳离子交换(SCX)HPLC。前一系统被用于不具有肽附着的带正电荷的寡聚物,而后者被用于肽缀合物。

[0652] 通过阳离子交换层析纯化吗啉代寡聚物:将样品溶于20mM乙酸钠,pH=4.5(缓冲液A)中,并将其应用于Source 30阳离子交换树脂(GE Healthcare)的柱子,并用20mM乙酸钠和40%乙腈中的0.5M氯化钠梯度,pH=4.5(缓冲液B)洗脱。用浓缩氨水中和含有产物的合并级分,并将其应用于Amberchrome SPE柱。按如上洗脱、冷冻和冻干产物。

[0653] 实施例29

[0654] 示例性缀合物的制备

[0655] 根据本领域已知的标准肽合成方法制备肽序列 AcR_6G 。室温下将二异丙基乙胺(36 μL ,5eq)加入到溶于DMSO(3mL)中的PMO(NG-05-0225,3'-H:M23D:5'-EG3,用于结合到mdx小鼠的外显子23上的序列,350mg,1eq)、 AcR_6G (142mg,2eq)、HATU(31mg,2eq)的溶液中。1小时后,启动反应并通过SCX层析(用以下梯度洗脱:A:溶于25%乙腈/ H_2O 的20mM NaH_2PO_4 , pH7.0;B:溶于25%乙腈/ H_2O 的1.5M胍HCl和20mM NaH_2PO_4 , pH7.0)纯化期望的肽-寡聚物缀

合物。使组合的级分经历固相萃取 (1M NaCl, 随后进行水洗脱)。冻干后得到缀合物为白色粉末 (257mg, 65.5% 产率)。

[0656] 实施例30

[0657] 用本发明的示例性缀合物处理MDX小鼠

[0658] MDX小鼠为公认的和已充分定征的杜兴氏肌营养不良 (DMD) 的动物模型, 其在肌营养不良蛋白基因的外显子23中含有突变。M23D反义序列 (SEQ ID NO:15) 已知可诱导外显子23跳读和功能性肌营养不良蛋白表达的修复。用以下缀合物中的一种通过尾静脉注射给予MDX小鼠一次剂量 (50mg/kg) :

[0659] 1. 5' -EG3-M23D-BX (RXRRBR)₂ (AVI5225) ;

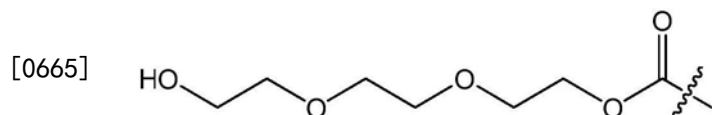
[0660] 2. 5' -EG3-M23D-G (R)₅ (NG-11-0045) ;

[0661] 3. 5' -EG3-M23D-G (R)₆ (NG-11-0009) ;

[0662] 4. 5' -EG3-M23D-G (R)₇ (NG-11-0010) ;或

[0663] 5. 5' -EG3-M23D-G (R)₈ (NG-11-0216)

[0664] 其中M23D为具有序列GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT的吗啉代寡核苷酸, 且“EG3”指的是以下结构:



[0666] 其通过哌嗪连接臂 (即, 结构XXIX) 连接到寡聚物的5'末端上。

[0667] 注射后一周, 处死MDX小鼠并从不同的肌肉组织提取RNA。用终点PCR (End-point PCR) 测定含有外显子23的肌营养不良蛋白mRNA和由于反义诱导的外显子跳读而缺少外显子23的mRNA的相对丰度。百分比外显子23跳读为体内反义活性的度量。图5和图6分别显示了处理后1周来自四头肌 (QC, 图5A和图6A)、隔膜 (DT, 图5B和图6B) 和心脏 (HT, 图5C和图6C) 的结果。AVI-5225和其他的缀合物之间的剂量响应是类似的。在精氨酸系列中, R₆G肽在四头肌和隔膜中具有最高的功效, 且与其他精氨酸系列肽在心脏中的功效类似。

[0668] 实施例31

[0669] 用示例性缀合物处理过的小鼠的BUN水平和存活率

[0670] 用实施例30中描述的缀合物处理小鼠, 并根据以下实施例32中描述的和本领域已知的一般程序测定了KIM-1水平、BUN水平和存活率。令人吃惊的是, 图7A显示所有甘氨酸连接的缀合物具有比XB连接的缀合物 (AVI-5225) 显著低的BUN水平。另外, 用甘氨酸连接的缀合物处理过的小鼠, 在比XB连接的缀合物 (图7B) 更高的剂量下存活更长, 其中R₆G缀合物最少耐受精氨酸聚合物。用R₆G缀合物 (NG-11-0009) 处理过的小鼠都可在多达400mg/kg的剂量下存活 (数据未显示)。

[0671] 用甘氨酸连接的缀合物处理过的小鼠的KIM-1 (图8A) 和凝聚素 (图8B) 水平显著低于用AVI-5225处理过的小鼠。该数据表明, 本发明的缀合物具有比先前的缀合物更低的毒性, 且如以上实施例30中所示, 该缀合物的功效没有减少。因此, 本发明缀合物比其他已知的缀合物具有更好的治疗窗口, 且为潜在更好的药物候选。

[0672] 实施例32

[0673] 示例性缀合物的毒理

[0674] 在小鼠体内测试了本发明的4种示例性缀合物的毒理。所述缀合物如下：

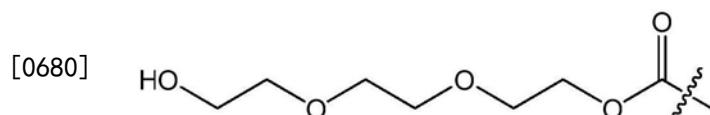
[0675] 1. 5'-EG3-M23D-BX (RXRRBR)₂ (AVI5225)；

[0676] 2. 5'-EG3-M23D-G (RXRRBR)₂ (NG-11-0654)；

[0677] 3. 5'-EG3-M23D-BX (R)₆ (NG-11-0634)；和

[0678] 4. 5'-EG3-M23D-G (R)₆ (NG-11-0009)

[0679] 其中M23D为具有序列GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT的吗啉代寡核苷酸，且“EG3”指的是以下结构：



[0681] 其通过哌嗪连接臂(即，结构XXIX)连接到寡聚物的5'末端上。

[0682] 用配制成盐的以上缀合物处理8周大的雄性小鼠(C57/BL6; Jackson Laboratories, 18-22克)。在开始实验程序前将小鼠驯化最少5天。

[0683] 在具有证明合格并经辐照的接触性垫料的清洁聚碳酸酯微隔离笼内以每笼多达3只的密度饲养动物。所述笼子遵守动物福利法(包括所有的修正案)和位于华盛顿的美国国家学术出版社2010年出版的实验动物护理和使用指导(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington, D.C., 2010)中陈述的标准。

[0684] 基于以下表格中具体说明的笼重将动物随机分配到处理组中。在研究记录中说明了组分配。

[0685] 表8. 毒理研究设计

[0686]

组 n=3	寡聚物	每次注射的剂量 (mg/kg)	方案	给予途径
1	NG-11-0654	50	单次 注射	尾静脉, i.v. 200 μ l
2	NG-11-0654	100		
3	NG-11-0654	150		
4	NG-11-0654	200		
5	NG-11-0634	50		
6	NG-11-0634	100		
7	NG-11-0634	150		
8	NG-11-0634	200		
9	NG-11-0009	50		
10	NG-11-0009	100		
11	NG-11-0009	150		
12	NG-11-0009	200		
13	AVI-5225	25		
14	AVI-5225	50		
15	AVI-5225	100		
16	载体(vehicle)	0		

[0687] 研究中给予剂量的那天被指定为研究第1天。作为缓推型丸剂(~5秒)经由尾静脉

给予缀合物。所有的动物给予剂量2天。在第一天为1-8组给予剂量,并在第二天为9-16组给予剂量。按照上表为处理组 (TG) 13-16给予剂量。来自这些TG的结果不影响其他TG的进展。按照上表给予每种缀合物的最初2个TG剂量。如果100mg/kg组中的所有动物都死亡,则那一测试物品的剩余TG随后将不给予剂量,且研究中止。如果在100mg/kg组中至少1只动物在给予剂量后存活2小时,则随后给予150mg/kg组剂量。如果150mg/kg组中的所有动物都死亡,则那一测试物品的剩余TG随后将不给予剂量,且研究中止。如果在150mg/kg组中至少1只动物在给予剂量后存活2小时,则随后给予200mg/kg组剂量。

[0688] 每天观察一次动物的垂死率和死亡率。根据Numira Biosciences标准操作程序人道地将显示危难迹象,尤其是死亡即将发生的任何动物安乐死。在到达后当天、给予剂量当天和尸体剖检当天记录体重。进行详细的临床观察,并在给予剂量后0分钟、15分钟和2小时记录,以评估注射的耐受性。

[0689] 给予剂量后3天,在尸体剖检前通过心脏穿刺从所有的动物获得血液样品(最大体积,约1mL)。将血液样品收集到红顶Microtainer管内,并在离心前在室温下维持至少30分钟但不长于60分钟。在约1500-2500rpm下将样品离心15-20分钟以获得血清。

[0690] 对不大可能存活至下一预定观察的动物称重并将其安乐死。对发现已死亡的动物称重,并尽可能接近地估计死亡时间。没有收集血液和组织样品。

[0691] 第3天(给予剂量后2天),用二氧化碳将所有动物人道安乐死。根据可接受的美国兽医协会(AVMA)2007年6月关于安乐死的指南进行安乐死。

[0692] 局部肉眼尸检包括检验情况的检查和记录。评估了所有的外表面和孔口。完整描述和记录了采集组织期间观察到的所有异常情况。没有采集其他组织。

[0693] 采集了左肾和右肾。在安乐死15分钟或更少时间内采集组织。在处理组之间更换使用的所有仪器和工具。采集后尽快将所有的组织急速冷冻并储存在<-70℃下。

[0694] 按如下获得肾损伤标志物数据。使用Quick gene Mini80Tissue Kit SII(Fuji Film)纯化来自小鼠肾组织的RNA。简单地说,将约40mg的组织加入到在MagnaLyser Green Bead小瓶(Roche)内的0.5ml裂解缓冲液(5μl2-巯基乙醇溶于0.5ml裂解缓冲液)中,并使用Magna Lyser(Roche)用2系列3x 3800RPM和3系列1x 6500RPM进行匀质化。在每个低速系列之间和每个高速运行之间将样品在冰上冷却3-4分钟。400x g、室温下将匀浆离心5分钟。立即处理匀浆,用于根据Quick gene Mini80方案纯化RNA。样品经历了使用DNA酶I(Qiagen)的上柱DNA消化5分钟。使用NanoDrop 2000分光光度计(Thermo Scientific)定量总RNA。

[0695] 使用Applied Biosystems公司的试剂(一步法RT-PCR)和事先设计好的引物/探针系列(ACTB、GAPDH、KIM-1、凝聚素-FAM报道子)进行qRT-PCR。

[0696]	试剂	公司	商品目录号
	一步法PCR试剂盒	Applied Biosystems	4309169
	GAPDH小鼠引物/探针系列	Applied Biosystems	4352932E
	KIM-1小鼠引物/探针系列	Applied Biosystems	Mm00506686_m1

[0697] 每个反应含有以下成分(总共30μl):

- 15 μl 2x qRT-PCR 缓冲液, 其来自 ABI 一步法试剂盒
1.5 μl 引物/探针混合物
[0698] 8.75 μl 无核酸酶水
0.75 μl 40x 多重转录+ RNA 酶抑制剂
4 μl RNA 模板(100ng/ μl)

[0699] 按如下运行qRT一步法程序:

[0700] 1. 48°C, 30分钟

[0701] 2. 95°C, 10分钟

[0702] 3. 95°C, 15秒

[0703] 4. 60°C, 1分钟

[0704] 5. 重复步骤3-4计39次, 总共40个循环

[0705] 在一式三份的孔中运行样品, 并将其平均值用于进一步分析。使用 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 法进行分析。简单地说, 实验 $\Delta\text{Ct}[\text{Ct}(\text{靶标}) - \text{Ct}(\text{参考})] - \text{对照} \Delta\text{Ct}[\text{Ct}(\text{靶标}) - \text{Ct}(\text{参考})] = \Delta\Delta\text{Ct}$ 。计算出的倍数变化范围: $2^{-(\Delta\Delta\text{Ct} + \text{SD})}$ 至 $2^{-(\Delta\Delta\text{Ct} - \text{SD})}$ 。对照 = 载体处理的动物组(合并的), 靶标 = KIM-1; 参考 = GAPDH; $\text{SD} = \text{Sqrt}[(\text{SD}_{\text{靶标}}^2) + (\text{SD}_{\text{参考}}^2)]$ 。

[0706] KIM数据的结果显示在图10中。包含带有末端甘氨酸的载体肽的缀合物具有低KIM浓度, 其中R₆G肽具有最低KIM浓度。末端G和非天然氨基酸(氨基己酸)的存在似乎都在缀合物的毒性中发挥作用。

[0707] 在干冰上将冷冻的血清样品送至IDEXX实验室(West Sacramento, CA)用于处理。必要时按照IDEXX标准操作程序(SOPs)进行血清稀释。分析了血液化学结果。血尿素氮水平显示在图11中。再次地, G连接的缀合物具有低BUN水平, 且末端G和整体肽序列似乎都在缀合物的毒物属性中发挥作用。

[0708] 在部分填充有陶瓷珠的2mL螺帽小瓶中精确称量肾组织(约150mg)。将含有10U/mL蛋白酶K(Sigma)的5体积份组织PE LB缓冲液(G Biosciences)加入到1份组织中。用Roche MagnaLyser(4x 40秒@7000rpm, 运行之间有冷却)将样品匀质化, 并在40°C下孵育30分钟。需要时, 用BSA_{sal}(3mg/mL BSA+20mM NaCl)稀释组织匀浆来将高样品浓度降低至校准范围。

[0709] 通过用已知量合适的分析参考标准品强化溶于20mM NaCl的3mg/mL的BSA溶液制备校准样品。每个样品制备了8个样品的重复系列。MLOQ为40 $\mu\text{g/mL}$, 且LLOQ为0.065536 $\mu\text{g/mL}$ 。将内标物(NG-07-0775)加入到除一些指定为空白(没有药物, 没有内标物)空白样品外的所有样品中。通过涡漩100 μL 等份和3倍体积的甲醇萃取样品。

[0710] 离心(15分钟, 14,000rpm)后, 将上层清液转移到新的管子中, 并在Speedvac中干燥。将干燥的样品用溶于[10mM Tris pH 8.0+1mM EDTA+100mM NaCl]-乙腈(75-25)的适量FDNA(5' d FAM-ATTTTCAGGTAAGCCGAGGTTTGGCC 3')重构。

[0711] 使用阴离子交换层析(Dionex DNAPac 4x250mm柱)在Dionex MltiMate 3000HPLC上分析样品。注入体积为5 μL 。流动相由20%乙腈和含有25mM Tris pH 8.0和增加NaCl浓度梯度的80%水组成。流速为1mL/分钟, 且运行时间为每样品10分钟。将荧光检测器设置在EX

494nm和EM 520nm。峰鉴定基于保留时间。峰高比(分析物:内标物)被用于定量。基于重复的校准样品(一个运行在该批次起始时,另一个在该批次结束时)的平均响应系数计算校正曲线。使用了与 $1/x$ 权重因子拟合的线性曲线。使用了空白样品(没有加入参考化合物的校准样品)和双白样品(没有加入内标物)来确保分析特异性和无移行。

[0712] 图12表明肾浓度在测试的缀合物中类似。

[0713] 以上数据表明,相比其他缀合物,本发明的缀合物具有类似的功效和改善的毒性。图9A-D概述了关于R₆G缀合物(NG-11-0009)的这些结果。

[0714] 可以结合以上描述的不同实施方案来提供其他实施方案。本说明书中提及的和/或本申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物都通过引用全部并入本文。如有必要,可以修改实施方案的方面来采用不同的专利、申请和出版物的概念,以提供其他实施方案。可以根据以上的详细描述对实施方案进行这些和其他改变。一般来说,在所附权利要求中,不应将使用的术语解释为将权利要求限制到本说明书和权利要求中公开的具体实施方案,而应解释为包括伴随这些权利要求享有范围的等效物的完整范围的所有可能的实施方案。因此,所述权利要求不受本公开的限制。

序列表

	<110> 贡纳·J·汉森	
	<120> 肽寡核苷酸缀合物	
	<130> 120178.495D1	
	<140> 14/851,434	
	<141> 2015-09-11	
	<150> US 13/299,310	
	<151> 2011-11-17	
	<150> US 13/107,528	
	<151> 2011-05-13	
	<150> US 13/101,942	
	<151> 2011-05-05	
	<160> 583	
	<170> FastSEQ for Windows Version 4.0	
	<210> 1	
	<211> 22	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0001]	<223> 反义寡聚物	
	<400> 1	
	cgggccacgt agactaaca ct	22
	<210> 2	
	<211> 23	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 2	
	gaagttcaca cagataaact tct	23
	<210> 3	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 3	
	cggtagaag actcatcttt	20
	<210> 4	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 反义寡聚物	
	<400> 4 tttcgacatc ggttagaaga ctcac	25
	<210> 5 <211> 22 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 反义寡聚物	
	<400> 5 gagacgccat gatgtggatg tc	22
	<210> 6 <211> 23 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 反义寡聚物	
	<400> 6 gaaacacgga cacccaaagt agt	23
	<210> 7 <211> 22 <212> DNA <213> 人工序列	
[0002]	<220> <223> 反义寡聚物	
	<400> 7 tcccagcgtc aatatgctgt tt	22
	<210> 8 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 反义寡聚物	
	<400> 8 gcctaggatc cacggtgcgc	20
	<210> 9 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 反义寡聚物	
	<400> 9 gggacaaaat ggatccatt attaatggaa attctgctaa	40
	<210> 10 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	

[0003]	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 10		
	taatgggatc cattttgtcc c	21	
	<210> 11		
	<211> 23		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 11		
	aataatggga tccattttgt ccc	23	
	<210> 12		
	<211> 27		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 12		
	cattaataat gggatccatt ttgtccc	27	
	<210> 13		
	<211> 30		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
[0003]	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 13		
	gaatttccat taataatggg atccattttg	30	
	<210> 14		
	<211> 29		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 14		
	cagaatttcc attaataatg ggatccatt	29	
	<210> 15		
	<211> 25		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 15		
	ggccaaacct cggttacct gaaat	25	
	<210> 16		
	<211> 25		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		

[0004]	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 16		
	ggccaaacct cggttacct gaaat	25	
	<210> 17		
	<211> 18		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 17		
	gctattacct taaccag	18	
	<210> 18		
	<211> 52		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 18		
	gaaaaagat tatattgatt ttaaatcat gcaaaaactg caactctgtg tt	52	
	<210> 19		
	<211> 25		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 19		
	catacatttg cagtttttgc atcat	25	
	<210> 20		
	<211> 26		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 20		
	tcatttttaa aaatcagcac aatctt	26	
	<210> 21		
	<211> 26		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 反义寡聚物		
	<400> 21		
	cagtttttgc atcattttta aaaatc	26	
	<210> 22		
	<211> 25		
	<212> DNA		

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 22	
	gatctgtcaa atcgctgca ggtaa	25
	<210> 23	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 23	
	aaactgttca gcttctgtta gccac	25
	<210> 24	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 24	
	ttgtgtcttt ctgagaaact gttca	25
	<210> 25	
	<211> 25	
[0005]	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 25	
	ctgacaacag tttgccgtg cccaa	25
	<210> 26	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 26	
	ccaatgccat cctggagtgc ctgtaa	26
	<210> 27	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 27	
	cattcaatgt tctgacaaca gtttgccgct	30
	<210> 28	
	<211> 25	

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 28	
	cttacaggct ccaatagtgg tcagt	25
	<210> 29	
	<211> 29	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 29	
	ccactcagag ctcagatctt ctaacttcc	29
	<210> 30	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 30	
	gggatccagt ataacttacag gctcc	25
[0006]	<210> 31	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 31	
	acatcaagga agatggcatt tctagtttgg	30
	<210> 32	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 32	
	ctccaacatc aaggaagatg gcattttctag	30
	<210> 33	
	<211> 26	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 33	
	gagcaggtac ctccaacatc aaggaa	26
	<210> 34	

	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 34	
	ctgaaggtgt tcttgactt catcc	25
	<210> 35	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 35	
	tgttcttgta cttcatcca ctgattctga	30
	<210> 36	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 36	
	ctttcataat gctggcag	18
[0007]	<210> 37	
	<211> 14	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 37	
	cataatgctg gcag	14
	<210> 38	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 38	
	gctggcag	8
	<210> 39	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 39	
	cagcagcag	9

[0008]	<210> 40	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 40	
	cagcagcagc ag	12
	<210> 41	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 41	
	cagcagcagc agcag	15
	<210> 42	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 42	
	cagcagcagc agcagcag	18
	<210> 43	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 43	
	agcagcagc	9
	<210> 44	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 44	
	agcagcagca gc	12
	<210> 45	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 45	
	agcagcagca gcagc	15

	<210> 46	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 46	
	agcagcagca gcagcagc	18
	<210> 47	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 47	
	gcagcagca	9
	<210> 48	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
[0009]	<400> 48	
	gcagcagcag ca	12
	<210> 49	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 49	
	gcagcagcag cagca	15
	<210> 50	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 50	
	gcagcagcag cagcagca	18
	<210> 51	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 51	

	agcagcagca gcagcagcag cagca	25
	<210> 52	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 52	
	cagcagcagc agcagcagca gcagc	25
	<210> 53	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 53	
	caggcaggc	9
	<210> 54	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
[0010]	<400> 54	
	caggcaggca gg	12
	<210> 55	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 反义寡聚物	
	<400> 55	
	caggcaggca ggcaggcagg cagg	24
	<210> 56	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 细胞渗透性肽	
	<400> 56	
	Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg	
	1 5	
	<210> 57	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 细胞渗透性肽

<400> 57

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 58

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe
1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 59

Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Arg Arg Arg Arg
1 5 10

[0011]

<210> 60

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 60

Arg Arg Arg Arg
1

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 61

Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 62

Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 63

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 64

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

[0012]

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<400> 65

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD RES

<222> 2, 5, 8, 11

<223> Xaa = Acp

<400> 66

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg
1 5 10

<210> 67

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 14
<223> Xaa = Acp

<400> 67
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg
1 5 10 15

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = Acp

[0013] <220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 11
<223> Xaa = bAla

<400> 68
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg
1 5 10

<210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 69
Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Phe Phe Cys
1 5 10 15

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 70
Arg Gly Arg Arg Gly Arg Arg Gly Arg Arg Gly Arg Phe Phe Cys
1 5 10 15

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 71
Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Cys
1 5 10

<210> 72
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 72
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Cys
1 5 10

<210> 73
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0014] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 3, 6, 9, 12
<223> Xaa = Acp

<220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> Xaa = bAla

<400> 73
Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 74
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 13
<223> Xaa = Acp

<220>
<221> MOD_RES

<222> 14
<223> Xaa = bAla

<400> 74
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1, 4, 7, 10, 13
<223> Xaa = Acp

<220>
<221> MOD_RES
<222> 14
<223> Xaa = bAla

<400> 75
Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Xaa
1 5 10

[0015] <210> 76
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12
<223> Xaa = Acp

<220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> Xaa = bAla

<400> 76
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 77
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14

<223> Xaa = Acp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 15
 <223> Xaa = bAla
 <400> 77
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Xaa
 1 5 10 15
 <210> 78
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 细胞渗透性肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 14, 16
 <223> Xaa = Acp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 17
 <223> Xaa = bAla
 <400> 78
 [0016] Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
 Xaa
 <210> 79
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 细胞渗透性肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 13
 <223> Xaa = Acp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 5, 11, 14
 <223> Xaa = bAla
 <400> 79
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 80
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly
1 5

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 81
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 82
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly
1 5

[0017]

<210> 83
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 83
Arg Arg Arg Arg Arg Gly Arg Arg Arg Arg Gly
1 5 10

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 84
Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Arg Arg Arg Arg Gly
1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 85
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly
1 5 10

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 86
Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly
1 5 10

<210> 87
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0018] <220>
<221> VARIANT
<222> 2, 8
<223> Xaa = Ala, β 丙氨酸, Val, Leu, Ile, Ser, Gly,
Thr, Phe, Trp和6-氨基己酸

<400> 87
Arg Xaa Arg Arg Gly Gly Arg Xaa Arg Arg Gly Gly
1 5 10

<210> 88
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 2, 6, 8, 12
<223> Xaa = Ala, β 丙氨酸, Val, Leu, Ile, Ser, Gly,
Thr, Phe, Trp和6-氨基己酸

<400> 88
Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa Gly
1 5 10

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 89
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 90
Arg Thr Arg Thr Arg Phe Leu Arg Arg Thr Xaa
1 5 10

[0019] <210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 91
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Xaa
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 92
Lys Thr Arg Thr Lys Phe Leu Lys Lys Thr Xaa
1 5 10

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 93
Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0020] <400> 94
Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Xaa
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 95
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Xaa
1 5

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 96
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Xaa
1 5

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (3)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0021]

<400> 97
Arg Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 98
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 98
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 99
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

[0022] <210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 100
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 101
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 102
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)... (19)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 102
 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1 5 10 15
 Gly Gly Xaa

<210> 103
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)... (28)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0023]

<400> 103
 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
 1 5 10 15
 Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu Xaa
 20 25

<210> 104
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)... (23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 104
 Tyr Ala Arg Val Arg Arg Arg Gly Pro Arg Gly Tyr Ala Arg Val Arg
 1 5 10 15
 Arg Arg Gly Pro Arg Arg Xaa
 20

<210> 105
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 105
Tyr Ala Arg Val Arg Arg Arg Gly Pro Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 106
Ala Lys Ala Ala Arg Gln Ala Ala Arg Xaa
1 5 10

[0024] <210> 107
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)... (35)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 107
Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
1 5 10 15
Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
20 25 30
Val Glu Xaa
35

<210> 108
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 108
 Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
 1 5 10 15
 Lys Lys Arg Lys Val Xaa
 20

<210> 109
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 109
 Lys Glu Thr Trp Phe Glu Thr Trp Phe Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
 1 5 10 15
 Lys Lys Arg Lys Val Xaa
 20

<210> 110
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0025]

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)... (17)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 110
 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1 5 10 15
 Xaa

<210> 111
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 111
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Xaa

20

25

<210>	112
<211>	11
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 112
Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Cys Xaa
1 5 10

<210>	113
<211>	13
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 细胞渗透性肽

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

```

<400> 113
Cys Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210>	114
<211>	13
<212>	PRT
<213>	人工序列

〈223〉 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 114
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Cys Xaa
 1 5 10

<210>	115
<211>	13
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 细胞渗透性肽

[0026]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 115
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 116
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 116
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys Phe Phe Arg Xaa
1 5 10

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0027]

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 117
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys Phe Phe Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 118
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 118
Arg Arg Arg Arg Phe Cys Phe Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 119

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 119
Arg Arg Arg Arg Phe Phe Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 120
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0028] <400> 120
Arg Arg Arg Arg Cys Phe Phe Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 121
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 121
Arg Arg Cys Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 122
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 122
Cys Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 123
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 123
Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 124
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0029] <220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 124
Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 125
Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Cys Phe Phe Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 126
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 126
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ile Ile Xaa
1 5 10

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 127
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Phe Xaa
1 5 10

[0030] <210> 128
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)...(14)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 128
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 129
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Xaa
1 5 10

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 130
Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Xaa
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0031] <400> 131
Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Xaa
1 5

<210> 132
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)... (3)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 132
Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0032]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 133
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 134
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)... (1)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 134
Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 135
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0033] <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 135
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 136

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 136
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0034]

<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 137
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 138
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0035] <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)... (3)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 139
Arg Lys Xaa Arg Lys Xaa Arg Lys Xaa
1 5 10

<210> 140
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (3)... (3)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 140
Arg His Xaa Arg His Xaa Arg His Xaa Arg His Xaa
1 5 10

<210> 141
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0036]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 141
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Cys Phe Phe Arg Xaa
1 5 10

<210> 142
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)... (3)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 142
Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 143
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 143
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0037]

<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1, 4, 7, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 144
Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 145
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 146
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)... (14)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0038]

<400> 146
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 147
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 147
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 11
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 148
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0039] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 149
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 150
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 14
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 150
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 10, 12, 14
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0040] <220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 151
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1, 9
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 3, 5, 7, 11, 13, 15
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)... (17)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 152
Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg
1 5 10 15
Xaa

<210> 153
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 4, 8, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6, 10, 14
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0041] <400> 153
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 154
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 10, 12, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)...(16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 154
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 155
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 4, 6, 10, 12, 14
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 155
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 156
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0042] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 156
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 157
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 157
Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 158
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 158
Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0043] <400> 159
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 160
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 161
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 162
Arg Arg Arg Arg Arg Gly Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0044] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 163
Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 164
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 165
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 165
Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Xaa
1 5 10

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
[0045] <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 166
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 167
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 168
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)... (2)

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)... (5)

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)... (7)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 168

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

[0046]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)... (2)

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)... (5)

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)... (7)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 169

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 6

<223> Xaa = 6-氨基己酸

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 170
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5
- <210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 细胞渗透性肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6
<223> Xaa = β 丙氨酸
- [0047] <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 171
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5
- <210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 细胞渗透性肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (6)... (6)
	<223> Xaa = β 丙氨酸
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (8)... (8)
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
	<400> 172
	Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
	1 5
	<210> 173
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 细胞渗透性肽
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (2)... (2)
	<223> Xaa = β 丙氨酸
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (4)... (4)
[0048]	<223> Xaa = NH-(CHRe) _n -C(0)-其中n为2至7并且每个 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (6)... (6)
	<223> Xaa = 6-氨基己酸
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (8)... (8)
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
	<400> 173
	Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
	1 5
	<210> 174
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 细胞渗透性肽
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> 2, 10
	<223> Xaa = 6-氨基己酸
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (12)... (12)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 174
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 175
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 175
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0049] <210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 176
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 177
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0050]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)...(12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 177
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 178
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 179
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 180
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0051] <210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 8
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 181
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 182
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = β 丙氨酸

[0052]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 183
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 8

- <223> Xaa = 6-氨基己酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
 <400> 184
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
- <210> 185
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)... (8)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- [0053] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 185
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
- <210> 186
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6, 9
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <400> 186

Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 9
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基 and

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 187
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0054]

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 188
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 13
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)... (15)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 189
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 190
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6, 10
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 8
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0055]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 190
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

<210> 191
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10, 18
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 191
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa

20

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 192
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

[0056]

<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 193
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 194
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6, 9
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(=O)-其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 194
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 195
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0057] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 9
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(=O)-其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 195
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 196
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10, 13

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)... (15)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 196

Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 5, 13

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)... (15)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 197

[0058] Arg Xaa Arg Arg Asx Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 6, 10

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)... (8)

<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)... (12)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 198

Arg Xaa Arg Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 199

<211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10, 18
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 199
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 200
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

[0059]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或丙氨酸

<400> 200
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 201
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 201
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
- <210> 202
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 9
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- [0060] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 202
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
- <210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 9
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>

<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(=O)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 203
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0061]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 204
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 205
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 206
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 4, 8
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0062] <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 206
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 207
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 18
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 207
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 208
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 14
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0063]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 208
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 209
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 14
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)

<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)... (16)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 209

Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 210

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)... (2)

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)... (4)

<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0064]

<220>

<221> MOD_RES

<222> 6, 9

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)... (11)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 210

Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)... (2)

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5, 9

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 211
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 212
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0065] <220>
<221> MOD_RES
<222> 10, 13
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 212
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 213
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 13
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
 <400> 213
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
 <210> 214
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 细胞渗透性肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 8
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 6, 10
 <223> Xaa = β 丙氨酸
 [0066] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
 <400> 214
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
 <210> 215
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 细胞渗透性肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 10, 18
 <223> Xaa = β 丙氨酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
 <400> 215

Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 216
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 6, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0067]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 216
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 217
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 10, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 217
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 218
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

[0068]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)... (9)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 218
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

<210> 219
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)... (7)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (9)... (9)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 219
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = β 丙氨酸

[0069] <220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或丙氨酸

<400> 220
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 221

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Leu Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 222
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 4, 8
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)... (12)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0070]

<400> 222
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 223
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)... (18)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)... (20)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 223
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa

20

<210> 224
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (4)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0071] <400> 224
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 225
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (14)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

- <400> 225
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
- <210> 226
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 9
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- [0072] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 226
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
- <210> 227
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 9
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)... (5)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)... (7)
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>

<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 227
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 13
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0073]
<400> 228
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 13
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 229
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 230
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 8
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 230
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

[0074]

<210> 231
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 18
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 231
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 232

<211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 细胞渗透性肽

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = 6-aminihexanoic acid

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 232
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

[0075]

<210> 233
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 细胞渗透性肽

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 14
 <223> Xaa = β 丙氨酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 233
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 234
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 6, 9
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0076] <400> 234
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

<210> 235
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 5, 9
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)... (7)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)... (11)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 235
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 10, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 236
Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

[0077]

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)... (2)
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 237
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 6, 10
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 8
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 238
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10
- [0078] <210> 239
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 10, 18
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 239
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20
- <210> 240
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 6, 14
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 240
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
- [0079] <210> 241
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 细胞渗透性肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = β 丙氨酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 10, 14
 <223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 241
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15
- <210> 242
 <211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 6
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)... (4)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 242
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

[0080]

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 243
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

	<div><210> 244</div> <div><211> 15</div> <div><212> PRT</div> <div><213> 人工序列</div> <div><220></div> <div><223> 细胞渗透性肽</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> 2, 10</div> <div><223> Xaa = β 丙氨酸</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> (13)... (13)</div> <div><223> Xaa = 6-氨基己酸</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> (15)... (15)</div> <div><223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸</div> <div><400> 244</div> <div>Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa</div> <div>1 5 10 15</div>
[0081]	<div><210> 245</div> <div><211> 15</div> <div><212> PRT</div> <div><213> 人工序列</div> <div><220></div> <div><223> 细胞渗透性肽</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> 2, 5</div> <div><223> Xaa = β 丙氨酸</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> (13)... (13)</div> <div><223> Xaa = 6-氨基己酸</div> <div><220></div> <div><221> MOD_RES</div> <div><222> (15)... (15)</div> <div><223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸</div> <div><400> 245</div> <div>Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa</div> <div>1 5 10 15</div> <div><210> 246</div> <div><211> 12</div> <div><212> PRT</div> <div><213> 人工序列</div> <div><220></div> <div><223> 细胞渗透性肽</div>

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 8
 <223> Xaa = $-\text{NH}-(\text{CHRe})_n-\text{C}(0)-$ 其中n为2至7并且每个Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)... (10)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 246
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

<210> 247
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0082]

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)... (18)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 247
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 248
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 6
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)... (4)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (14)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 248
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 249
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0083] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 10
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)... (12)
 <223> Xaa = -NH-(CHRe)_n-C(0)-其中n为2至7并且每个
 Re在每次出现时都独立地为氢或甲基

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (14)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)... (16)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 249
 Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10 15

<210> 250
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 250
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 251
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0084] <220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 18
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 251
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 11
<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)... (13)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 252
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
 1 5 10

<210> 253
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)... (13)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 253
 Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Xaa
 1 5 10

<210> 254
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0085]

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 13, 22
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (14)
 <223> Xaa = β 丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 254
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa Ala Ser
 1 5 10 15
 Ser Leu Asn Ile Ala Xaa Cys Xaa
 20

<210> 255
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 16, 20, 30

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5, 18, 22

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)...(32)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 255

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Ile	Leu	Phe	Gln	Tyr	Arg	Xaa
1			5			10					15	
Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Ala	Ser	Ser	Leu	Asn	Ile	Ala
			20				25					30
												Xaa
												Cys

<210> 256

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

[0086]

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5, 20, 24

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 18, 22

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)...(26)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 256

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Ala	Ser	Ser	Leu	Asn	Ile	Ala
1			5			10					15	
Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Cys	Xaa			
			20				25					

<210> 257

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 13

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5, 11, 14

<223> Xaa = β 丙氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)... (22)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 257

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Ala	Ser
1				5				10						15	
Ser	Leu	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			20												

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)... (13)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0087]

<400> 258

Thr	His	Arg	Pro	Pro	Met	Trp	Ser	Pro	Val	Trp	Pro	Xaa
1				5					10			

<210> 259

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)... (12)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 259

His	Arg	Pro	Pro	Met	Trp	Ser	Pro	Val	Trp	Pro	Xaa
1				5					10		

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 260
Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Xaa
1 5 10

<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 261
Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Xaa
1 5 10

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0088] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 262
Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Phe Pro Xaa
1 5 10

<210> 263
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 263
Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Tyr Pro Xaa
1 5 10

<210> 264
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)... (13)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 264

Thr	His	Arg	Pro	Pro	Met	Trp	Ser	Pro	Ala	Trp	Pro	Xaa
1				5						10		

<210> 265

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)... (13)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 265

Thr	His	Arg	Pro	Pro	Met	Trp	Ser	Pro	Leu	Trp	Pro	Xaa
1				5					10			

[0089]

<210> 266

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)... (13)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 266

Thr	His	Arg	Pro	Pro	Met	Trp	Ser	Pro	Ile	Trp	Pro	Xaa
1				5					10			

<210> 267

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)... (14)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 267

Thr His Arg Pro Pro Met Trp Thr Pro Val Val Trp Pro Xaa
1 5 10

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 268
Thr His Arg Pro Pro Met Phe Ser Pro Val Trp Pro Xaa
1 5 10

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 269
Thr His Arg Pro Pro Met Trp Ser Xaa
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)... (11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 270
His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Trp Xaa
1 5 10

<210> 271
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0090]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 271
Thr His Arg Pro Pro Met Tyr Ser Pro Val Trp Pro Xaa
1 5 10

<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = norleucine

<400> 272
Thr His Arg Pro Pro Xaa Trp Ser Pro Val Trp Pro Xaa
1 5 10

[0091]

<210> 273
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 273
Thr His Lys Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Trp Pro Xaa
1 5 10

<210> 274
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 274
Ser His Arg Pro Pro Met Trp Ser Pro Val Trp Pro Xaa
1 5 10

<210> 275
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 275
Ser Thr Phe Thr His Pro Arg Xaa
1 5

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0092] <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 276
Tyr Asp Ile Asp Asn Arg Arg Xaa
1 5

<210> 277
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 277
Ala Tyr Lys Pro Val Gly Arg Xaa
1 5

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 278
His Ala Ile Tyr Pro Arg His Xaa
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 279
His Thr Pro Asn Ser Thr His Xaa
1 5

[0093] <210> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 280
Ala Ser Ser Pro Val His Arg Xaa
1 5

<210> 281
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 281
Ser Ser Leu Pro Leu Arg Lys Xaa
1 5

<210> 282
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 282
Lys Lys Arg Ser Xaa
1 5

<210> 283
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0094] <400> 283
Lys Arg Ser Lys Xaa
1 5

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 284
Lys Lys Arg Ser Lys Xaa
1 5

<210> 285
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 285
Lys Ser Arg Lys Xaa
1 5

<210> 286
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 286
Ser Arg Lys Arg Xaa
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0095] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 287
Arg Lys Arg Lys Xaa
1 5

<210> 288
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 288
Lys Ser Arg Lys Arg Xaa
1 5

<210> 289
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 289
Gln His Pro Pro Trp Arg Val Xaa
1 5

<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 290
Thr His Pro Pro Thr Thr His Xaa
1 5

[0096]

<210> 291
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 291
Tyr Lys His Thr Pro Thr Thr Xaa
1 5

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 292

Gln Gly Met His Arg Gly Thr Xaa
1 5

<210> 293
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 293
Ser Arg Lys Arg Lys Xaa
1 5

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0097] <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 294
Lys Ser Arg Lys Arg Lys Xaa
1 5

<210> 295
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 295
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Xaa
1 5

<210> 296
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 296
Gly Lys Lys Arg Ser Lys Val Xaa
1 5

<210> 297
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 297
Lys Ser Arg Lys Arg Lys Leu Xaa
1 5

[0098] <210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 298
His Ser Pro Ser Lys Ile Pro Xaa
1 5

<210> 299
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 299
His Met Ala Thr Phe His Tyr Xaa
1 5

<210> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 300
Ala Gln Pro Asn Lys Phe Lys Xaa
1 5

<210> 301
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0099] <400> 301
Asn Leu Thr Arg Leu His Thr Xaa
1 5

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 302
Lys Lys Lys Arg Xaa
1 5

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
 <400> 303
 Lys Lys Arg Lys Xaa
 1 5

<210> 304
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 304
 Lys Lys Lys Arg Lys Xaa
 1 5

<210> 305
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0100] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 305
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Cys Xaa
 20 25

<210> 306
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 306
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Cys Xaa
 20 25

<210> 307
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)... (20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 307
 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1 5 10 15
 Gly Gly Cys Xaa
 20

<210> 308
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0101]

<400> 308
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20

<210> 309
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)... (29)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 309
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe
 1 5 10 15
 Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Cys Xaa
 20 25

<210> 310
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 17, 19, 21, 23
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)... (25)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 310
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn Arg
1 5 10 15
Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Cys Xaa
20 25

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

[0102] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)... (14)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 311
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Cys Xaa
1 5 10

<210> 312
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)... (15)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 312
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Cys Xaa
1 5 10 15

<210> 313
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8,
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 313
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Cys Xaa
20 25

[0103]

<210> 314
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)... (25)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 314
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
20 25

<210> 315
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 315
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20

<210> 316
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0104] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 316
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 317
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 317
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 His Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 318
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 318
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 319
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0105] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 319
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 320
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 320
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 321
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0106] <400> 321
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 322
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 322
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Arg Cys Xaa
 20 25

<210> 323
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 4, 6, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 323
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

 <210> 324
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 细胞渗透性肽

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 [0107] <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 324
 Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

 <210> 325
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 细胞渗透性肽

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 325
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 326
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 326
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 327
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0108] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 327
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 328
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 328
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 329
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 18
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)... (27)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0109] <400> 329
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Leu Tyr Ser Pro Leu Ser Phe
 1 5 10 15
 Gln Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 330
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 330
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Ser Ile Leu Phe Gln Tyr
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 331
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 331
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20

<210> 332
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0110]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 332
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg Met
1 5 10 15
Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20

<210> 333
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 333

Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 334
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 334
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

[0111]

<210> 335
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 335
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 336
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 336
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 337
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0112]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 337
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 338
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8,
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 338
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 339
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 339
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 340
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

[0113] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 340
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 341
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 341
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 342
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 342
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
[0114] Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 343
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 343
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 344
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 344
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 345
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0115] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 345
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 346
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 346

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Ile Leu Phe Gln Asn Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 347
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 347
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Ile Leu Phe Gln Asn Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

[0116]

<210> 348
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 348
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Lys Ile Leu Phe Gln Asn Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 349
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 349
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Lys Ile Leu Phe Gln Asn Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 350
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0117] <220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 350
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Ile Leu Phe Gln Asn Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 351
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 10, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 351
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Ile Leu Phe Gln Asn Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 352
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)... (23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 352
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg His Ile Leu Phe Gln Asn Arg
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 353
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0118] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 16
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)... (23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 353
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg His Ile Leu Phe Gln Asn Xaa
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 354
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (23)... (23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 354
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Leu Phe Gln Asn Arg
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 355
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 16
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)... (23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 355
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Leu Phe Gln Asn Xaa
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

[0119]

<210> 356
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 356
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Asn Arg Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 357
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 357
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Asn Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 358
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0120] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 358
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 359
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 359

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 360
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 360
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

[0121]

<210> 361
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 361
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 362
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 362
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 363
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0122] <220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 363
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 364
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 364
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 365
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 365
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 366
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

[0123] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 366
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Ile Leu Phe Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 367
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 367
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 368
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 368
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Lys Ile Leu Phe Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

[0124]

<210> 369
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 369
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Lys Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 370
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 10
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 370
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 371
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0125] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 10, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 371
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 372
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 372

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg His Ile Leu Phe Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 373
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 373
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg His Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

[0126]

<210> 374
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 374
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 375
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 16
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)...(23)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 375
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa
 1 5 10 15
 Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 376
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0127] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 376
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 377
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 377
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 378
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 378
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 379
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0128] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)... (13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 379
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 380
Arg Ala Arg Arg Ala Arg Xaa
1 5

- <210> 381
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 细胞渗透性肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 381
Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Xaa
1 5 10
- <210> 382
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 细胞渗透性肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)...(13)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- [0129] <400> 382
Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Xaa
1 5 10
- <210> 383
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 细胞渗透性肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸
- <400> 383
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Xaa
1 5
- <210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 384
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)... (5)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0130] <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 385
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Xaa
1 5 10

<210> 386
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)... (6)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 386
Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 387
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)... (7)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 387
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 388
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

[0131] <210> 389
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)... (14)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 389
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Cys Xaa
1 5 10

<210> 390
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)...(15)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 390
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

<210> 391
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 391
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 [0132] Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Gly Gly Cys Xaa
 20 25

<210> 392
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)...(25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 392
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 393
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 393
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
20

<210> 394
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0133]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)... (25)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 394
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
20 25

<210> 395
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)... (25)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 395
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn

	1	5	10	15
	His Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa			
	20	25		
	<210> 396			
	<211> 25			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> 2, 5, 8, 17			
	<223> Xaa = 6-氨基己酸			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (25)...(25)			
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸			
	<400> 396			
	Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn			
	1 5 10 15			
	Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa			
	20 25			
[0134]	<210> 397			
	<211> 25			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> 2, 5, 8, 17			
	<223> Xaa = 6-氨基己酸			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (25)...(25)			
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸			
	<400> 397			
	Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn			
	1 5 10 15			
	Xaa Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa			
	20 25			
	<210> 398			
	<211> 25			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			

<222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 398
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 399
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0135] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 399
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 400
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 400
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Arg Cys Xaa
 20 25

<210> 401
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 4, 6, 8
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 401
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 402
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

[0136]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)... (25)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 402
 Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Cys Xaa
 20 25

<210> 403
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 403
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn

1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 404
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 404
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

[0137]

<210> 405
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 17
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 405
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Arg Ile Leu Phe Gln Asn
 1 5 10 15
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20 25

<210> 406
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES

<222> 2, 5, 8, 11, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 406
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 407
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 18
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0138]

<400> 407
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Leu Tyr Ser Pro Leu Ser Phe
1 5 10 15
Gln Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 408
Arg Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
1 5

<210> 409
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<400> 411
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Phe Gln Xaa Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
20 25

[0139]

<210> 412
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)... (26)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 412
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Ile Lys Ile Leu Phe Gln Asn Pro
 1 5 10 15
 Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Gly Cys Xaa
 20 25

<210> 413
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)... (17)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0140]

<400> 413
 His His Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Cys
 1 5 10 15
 Xaa

<210> 414
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)... (19)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 414
 His His His His His His Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe
 1 5 10 15
 Phe Cys Xaa

<210> 415
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)...(21)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 415
His His His His His His Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Phe Phe Cys Xaa
20

<210> 416
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)...(20)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0141] <220>
<221> MOD_RES
<222> 6, 7
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<400> 416
His His His His His Xaa Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Phe Phe Cys Xaa
20

<210> 417
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)...(23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 7, 8
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<400> 417
His His His His His His Xaa Xaa Phe Phe Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10 15
Arg Arg Arg Phe Phe Cys Xaa
20

<210> 418
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4, 16
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)... (21)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 418
 His His His Xaa Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Xaa
 1 5 10 15
 His His His Cys Xaa
 20

<210> 419
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0142] <220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)... (1)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)... (8)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 419
 Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 1 5

<210> 420
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)... (1)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)... (8)

[0143]

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 420

Xaa Arg Trp Lys Trp His Lys Xaa
1 5

<210> 421

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 6

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)... (8)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 421

Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 422

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 4, 6

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)... (8)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 422

Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 423

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)... (4)

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)... (8)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

 <400> 423
 Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
 1 5

<210> 424
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)... (2)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)... (6)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 424
 Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
 1 5

[0144]

<210> 425
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1-14, 19-20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)... (27)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 425
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
 1 5 10 15
 Phe Gln Xaa Xaa His Met Lys Trp His Lys Xaa
 20 25

<210> 426
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 426

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Xaa	Arg	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 427

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0145]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 427

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Xaa	His	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 428

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 428

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	

Phe Gln Xaa Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 429
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 23, 25
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 429
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Phe Gln Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 430
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 24
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 430
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Phe Gln Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 431
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 23

[0146]

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 431

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 432

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0147]

<400> 432

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 433

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)... (25)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 433

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa								
			20					25								

<210> 434

<211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1-14, 19-20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)... (27)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 434
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
 1 5 10 15
 Ile Gln Xaa Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Xaa
 20 25

<210> 435
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

[0148]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1-14, 19-20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)... (27)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 435
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
 1 5 10 15
 Ile Gln Xaa Xaa His Met Lys Trp His Lys Xaa
 20 25

<210> 436
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1-14, 19-20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 436

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Xaa	Arg	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 437

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 437

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Xaa	His	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

[0149]

<210> 438

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 438

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 439

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 23, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 439

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa				
			20						25							

<210> 440

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 24

<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0150]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)... (26)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 440

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Xaa							
			20					25								

<210> 441

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 23

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 441

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	

Ile Gln Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
20 25

<210> 442
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 25
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 442
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20 25

[0151]

<210> 443
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)... (25)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 443
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
20 25

<210> 444
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 444

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Xaa	His	Met	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 445

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0152]

<400> 445

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Xaa	Arg	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 446

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 446

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Xaa	His	Trp	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 447

<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 25
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 447
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Phe Gln Xaa Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 448
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0153] <220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 23, 25
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 448
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Phe Gln Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 449
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 24
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 449

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Xaa							
			20					25								

<210> 450

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 23

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 450

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa						
			20					25								

[0154]

<210> 451

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 451

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 452

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)... (25)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 452

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Phe	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa								
			20					25								

<210> 453

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0155]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 453

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Xaa	Arg	Met	Lys	Trp	His	Lys	Xaa						
			20					25								

<210> 454

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19-20

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 454

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	

Ile Gln Xaa Xaa His Met Lys Trp His Lys Xaa
20 25

<210> 455
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19-20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 455
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Xaa Arg Trp Lys Trp His Lys Xaa
20 25

<210> 456
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19-20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 456
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Xaa His Trp Lys Trp His Lys Xaa
20 25

<210> 457
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 25

[0156]

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 457

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 458

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 23, 25

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0157]

<400> 458

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa						
			20					25								

<210> 459

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1-14, 19, 21, 24

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)... (26)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 459

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Xaa							
			20					25								

<210> 460

<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 23
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 460
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
20 25

<210> 461
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0158] <220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21, 25
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)... (27)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 461
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Leu
1 5 10 15
Ile Gln Xaa Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20 25

<210> 462
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1-14, 19, 21
<223> Xaa = 6-氨基己酸

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

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 462

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu
1				5					10						15	
Ile	Gln	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Ala	Arg	Xaa								
			20					25								

<210> 463

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 13

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)... (15)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 463

Arg	Xaa	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Ala	Arg	Xaa	Ala	Xaa
1				5				10					15	

[0159]

<210> 464

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 15

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)... (24)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 464

Arg	Xaa	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Xaa	Arg	Ile	Leu	Phe	Gln	Tyr	Xaa	His
1				5					10					15	
Met	Lys	Trp	His	Lys	Ala	Cys	Xaa								
			20												

<210> 465

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 465
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

<210> 466
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0160]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 466
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Trp Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

<210> 467
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 5, 8, 11
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)... (14)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 467
 Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Cys Xaa
 1 5 10

<210> 468
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 468
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 469
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 469
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 470
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES

[0161]

<222> (26)... (26)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 470

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Ile	Xaa	Ile	Leu	Phe	Gln	Tyr
1				5				10						15	
Xaa	Arg	Met	Lys	Trp	His	Lys	Ala	Cys	Xaa						
			20					25							

<210> 471

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 5, 8, 18

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)... (27)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 471

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Leu	Tyr	Ser	Pro	Leu	Ser	Phe
1				5				10						15	
Gln	Xaa	Arg	Met	Lys	Trp	His	Lys	Ala	Cys	Xaa					
			20					25							

[0162]

<210> 472

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 5, 8, 15

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)... (24)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 472

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Ile	Leu	Phe	Gln	Tyr	Xaa	Arg
1				5				10						15	
Met	Lys	Trp	His	Lys	Ala	Cys	Xaa								
			20												

<210> 473

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 14
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 473
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Xaa Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg Met
1 5 10 15
Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20

<210> 474
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0163]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 474
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20

<210> 475
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 475
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg

	1	5	10	15
	Met Lys Trp	His Lys Ala Cys Xaa		
		20		
	<210>	476		
	<211>	24		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	细胞渗透性肽		
	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	5, 15		
	<223>	Xaa = 6-氨基己酸		
	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	(24)... (24)		
	<223>	Xaa = 甘氨酸或脯氨酸		
	<400>	476		
	Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg	Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg		
	1	5	10	15
	Met Lys Trp	His Lys Ala Cys Xaa		
		20		
[0164]	<210>	477		
	<211>	24		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	细胞渗透性肽		
	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	2, 8, 15		
	<223>	Xaa = 6-氨基己酸		
	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	(24)... (24)		
	<223>	Xaa = 甘氨酸或脯氨酸		
	<400>	477		
	Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg	Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg		
	1	5	10	15
	Met Lys Trp	His Lys Ala Cys Xaa		
		20		
	<210>	478		
	<211>	24		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	细胞渗透性肽		
	<220>			
	<221>	MOD_RES		

<222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 478
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa His
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

<210> 479
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 [0165] <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 479
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

<210> 480
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)... (24)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 480
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Trp Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

<210> 481
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 481
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa His
1 5 10 15
Trp Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20

<210> 482
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0166]

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 482
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 483
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 18, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)... (24)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 483

Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
 20

<210> 484

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 15

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)... (24)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 484

Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
 20

[0167]

<210> 485

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 5, 13, 16

<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)... (19)

<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 485

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Cys Xaa

<210> 486

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 486
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 487
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 18, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0168]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 487
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 488
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 488
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg

	1	5	10	15
	Met Lys Trp	His Lys Ala Cys Xaa		
		20		
	<210> 489			
	<211> 21			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> 2, 5, 13, 16			
	<223> Xaa = 6-氨基己酸			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (21)...(21)			
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸			
	<400> 489			
	Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa			
	1	5	10	15
	Arg Cys Tyr Ser Xaa			
		20		
[0169]	<210> 490			
	<211> 24			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> 5, 18			
	<223> Xaa = 6-氨基己酸			
	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (24)...(24)			
	<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸			
	<400> 490			
	Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Ala			
	1	5	10	15
	Arg Xaa Arg Ala Arg Ala Cys Xaa			
		20		
	<210> 491			
	<211> 24			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 细胞渗透性肽			
	<220>			
	<221> MOD_RES			

<222> 5, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)... (24)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 491
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 492
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 19
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0170] <220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 492
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 493
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 493
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Ala Cys Xaa
20

<210> 494
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 19
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 494
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Xaa Arg Ala Cys Xaa
20

<210> 495
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)... (23)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 495
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Ala Cys Xaa
20

<210> 496
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES

[0171]

<222> (26)... (26)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 496
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile His Ile Leu Phe Gln Asn
1 5 10 15
Xaa Arg Met Lys Trp His Lys Ala Cys Xaa
20 25

<210> 497
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)... (16)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 497
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Xaa Ala Cys Xaa
1 5 10 15

[0172]

<210> 498
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 498
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa His
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 499
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 499
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 500
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0173]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 500
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Trp Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 501
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 501
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa

20

<210> 502
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 502
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 503
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 18, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 503
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 504
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16, 19
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0174]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)...(21)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 504
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 505
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 18
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)...(22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0175] <400> 505
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Ala
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
 20

<210> 506
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 16
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)...(20)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 506
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Ala Arg Xaa
 20

<210> 507
 <211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 507
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa His
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 508
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0176] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 508
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 509
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 509
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Trp Lys Trp His Lys Xaa
 20

<210> 510
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 15
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 510
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
 1 5 10 15
 Met Lys Trp His Lys Xaa
 20

[0177]

<210> 511
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 16, 20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 511
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 512
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 16, 18, 20
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 512
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 513
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 16, 19
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

[0178]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)... (21)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 513
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Xaa Arg Xaa
 20

<210> 514
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 细胞渗透性肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 2, 8, 18
 <223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)... (22)
 <223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 514
 Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Ala
 1 5 10 15
 Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa

20

<210> 515
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)... (20)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 515
Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa
20

<210> 516
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 516
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa His
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 517
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0179]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 517
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 518
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0180] <400> 518
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Trp Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 519
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 519
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 520
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 520
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 521
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0181] <220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 18, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 521
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 522
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 19
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)... (21)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 522
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 523
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 18
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 523
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
20

[0182]

<210> 524
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)...(20)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 524
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa
20

<210> 525
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 525
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa His
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 526
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0183] <220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 526
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 527
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)... (22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 527
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Trp Lys Trp His Lys Xaa

20

<210> 528
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 528
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg
1 5 10 15
Met Lys Trp His Lys Xaa
20

<210> 529
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 529
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 530
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 18, 20
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0184]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 530
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 531
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16, 19
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)...(21)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0185] <400> 531
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 532
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 18
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)...(22)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 532
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Ala
1 5 10 15
Arg Xaa Arg Ala Arg Xaa
20

<210> 533
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)... (20)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 533
Arg Ala Arg Arg Xaa Arg Arg Ala Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Ala Arg Xaa
20

<210> 534
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0186] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 534
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa His Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 535
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 535
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 536
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 536
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg Trp Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 537
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

[0187] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 537
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Xaa Arg Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 538
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 538
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ala Arg
1 5 10 15
Xaa Arg Xaa

<210> 539
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 15, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0188] <400> 539
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg
1 5 10 15
Xaa Arg Xaa

<210> 540
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 540
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa

<210> 541
<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 541
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Ala Arg Xaa Arg
1 5 10 15
Ala Arg Xaa

<210> 542
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

[0189] <220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)... (17)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 542
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Phe Gln Tyr Arg Xaa Arg Ala Arg
1 5 10 15
Xaa

<210> 543
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 543
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa His Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 544
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 544
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

[0190]

<210> 545
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 545
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg Trp Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 546
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 12
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 546
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Xaa Arg Met Lys Trp
1 5 10 15
His Lys Xaa

<210> 547
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

[0191] <220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 547
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa Arg Ala Arg
1 5 10 15
Xaa Arg Xaa

<210> 548
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 15, 17
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)... (19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 548
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa Arg Xaa Arg
1 5 10 15
Xaa Arg Xaa

<210> 549
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13, 16
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 549
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa Arg Arg Xaa
1 5 10 15
Arg Xaa

<210> 550
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

[0192] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 15
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)...(19)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 550
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Ala Arg Xaa Arg
1 5 10 15
Ala Arg Xaa

<210> 551
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 13
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)...(17)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 551
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Ile Leu Ile Gln Tyr Arg Xaa Arg Ala Arg
1 5 10 15
Xaa

<210> 552
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)...(14)
<223> Xaa = 6-氨基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)...(18)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0193] <400> 552
Pro Arg Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Arg
1 5 10 15
Gly Xaa

<210> 553
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 553
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 554
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 554
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Xaa
1 5

<210> 555
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 555
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Xaa
1 5

<210> 556
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

[0194] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)... (33)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 556
Cys Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala Arg Leu Ser Ala Lys Pro
1 5 10 15
Ala Pro Pro Lys Pro Glu Pro Lys Pro Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys
20 25 30
Xaa

<210> 557
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 557
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 558
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 558
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Xaa
1 5

<210> 559
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)... (8)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

[0195] <400> 559
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Xaa
1 5

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 560
Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (9)... (9)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 561
Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 562
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 562
Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 563
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0196] <220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 563
Arg Ala Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 564
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)... (10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 564
Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 565
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)...(10)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 565
Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 566
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 细胞渗透性肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Xaa = 甘氨酸或脯氨酸

<400> 566
Cys Arg Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys Xaa
1 5 10

[0197]

<210> 567
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的寡核苷酸

<400> 567
cgggtccacgt agactaaca ct 22

<210> 568
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的寡核苷酸

<400> 568
gaagttcaca cagataaact tct 23

<210> 569
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的寡核苷酸

<400> 569

	tttcgacatc ggtagaaga ctcac	25
	<210> 570	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 570	
	tttcgacatc ggtagaaga ctcac	25
	<210> 571	
	<211> 22	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 571	
	gagacgccat gatgtgatg tc	22
	<210> 572	
	<211> 23	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
[0198]	<400> 572	
	gaaacacgga cacccaaagt agt	23
	<210> 573	
	<211> 22	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 573	
	tcccagcgtc aatatgctgt tt	22
	<210> 574	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	
	<400> 574	
	gcctaggatc cacggtgcgc	20
	<210> 575	
	<211> 40	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的寡核苷酸	

	<p><400> 575 gggacaaaat ggatccatt attaatggaa attctgctaa</p>	40
	<p><210> 576 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 载体肽</p>	
	<p><400> 576 Ile Leu Phe Gln Tyr 1 5</p>	
	<p><210> 577 <211> 4 <212> PRT <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 载体肽</p>	
	<p><400> 577 Ile Leu Phe Gln 1</p>	
[0199]	<p><210> 578 <211> 4 <212> PRT <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 载体肽</p>	
	<p><400> 578 Ile Trp Phe Gln 1</p>	
	<p><210> 579 <211> 4 <212> PRT <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 载体肽</p>	
	<p><400> 579 Ile Leu Ile Gln 1</p>	
	<p><210> 580 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 载体肽</p>	

<400> 580
Pro Pro Met Trp Ser
1 5

<210> 581
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 载体肽

<400> 581
Pro Pro Met Trp Thr
1 5

[0200] <210> 582
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 载体肽

<400> 582
Pro Pro Met Phe Ser
1 5

<210> 583
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 载体肽

<400> 583
Pro Pro Met Tyr Ser
1 5

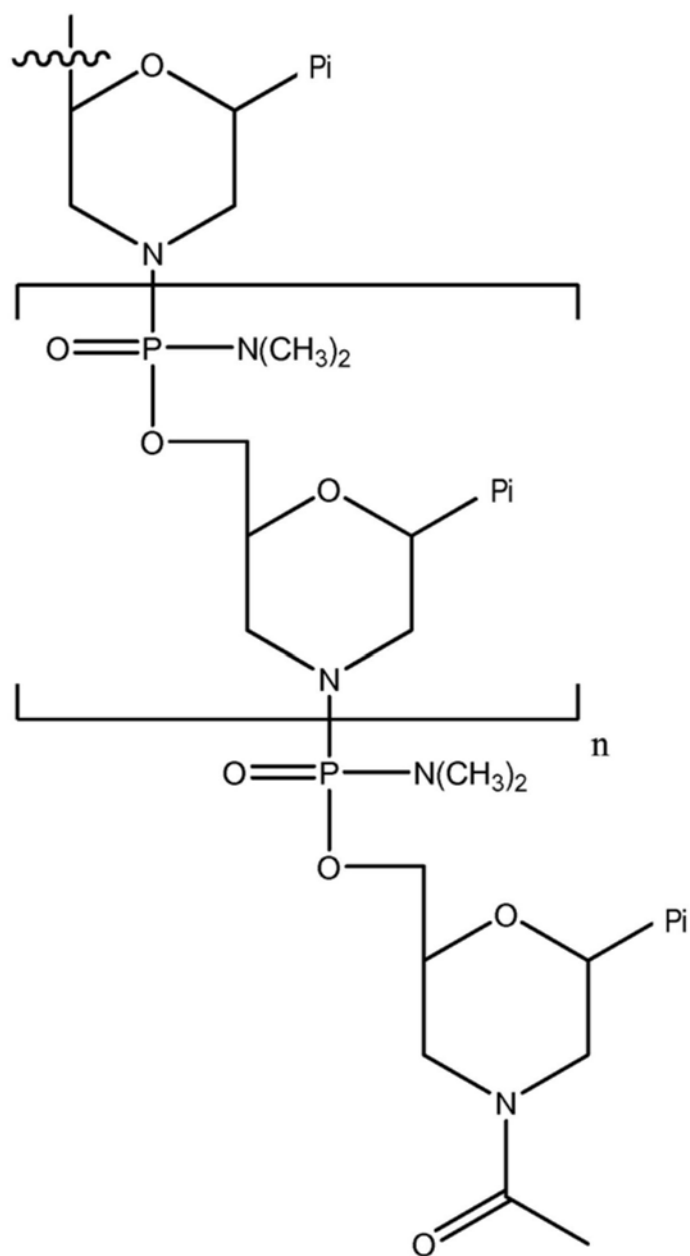


图1A

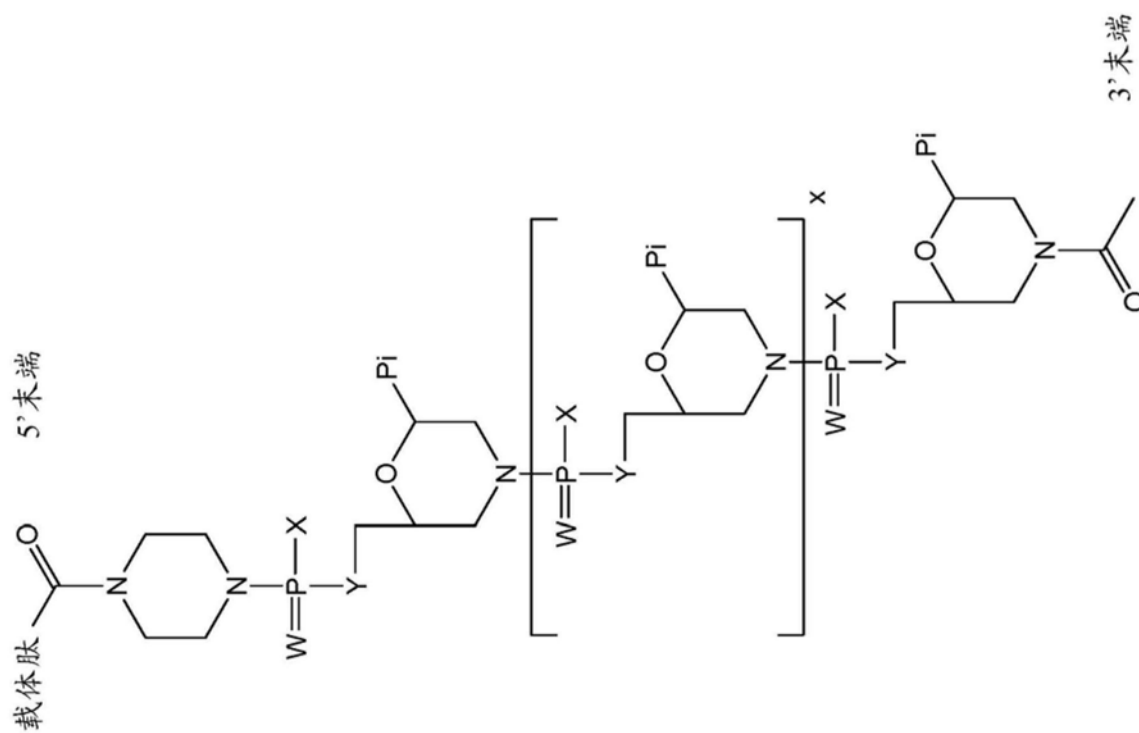


图1B

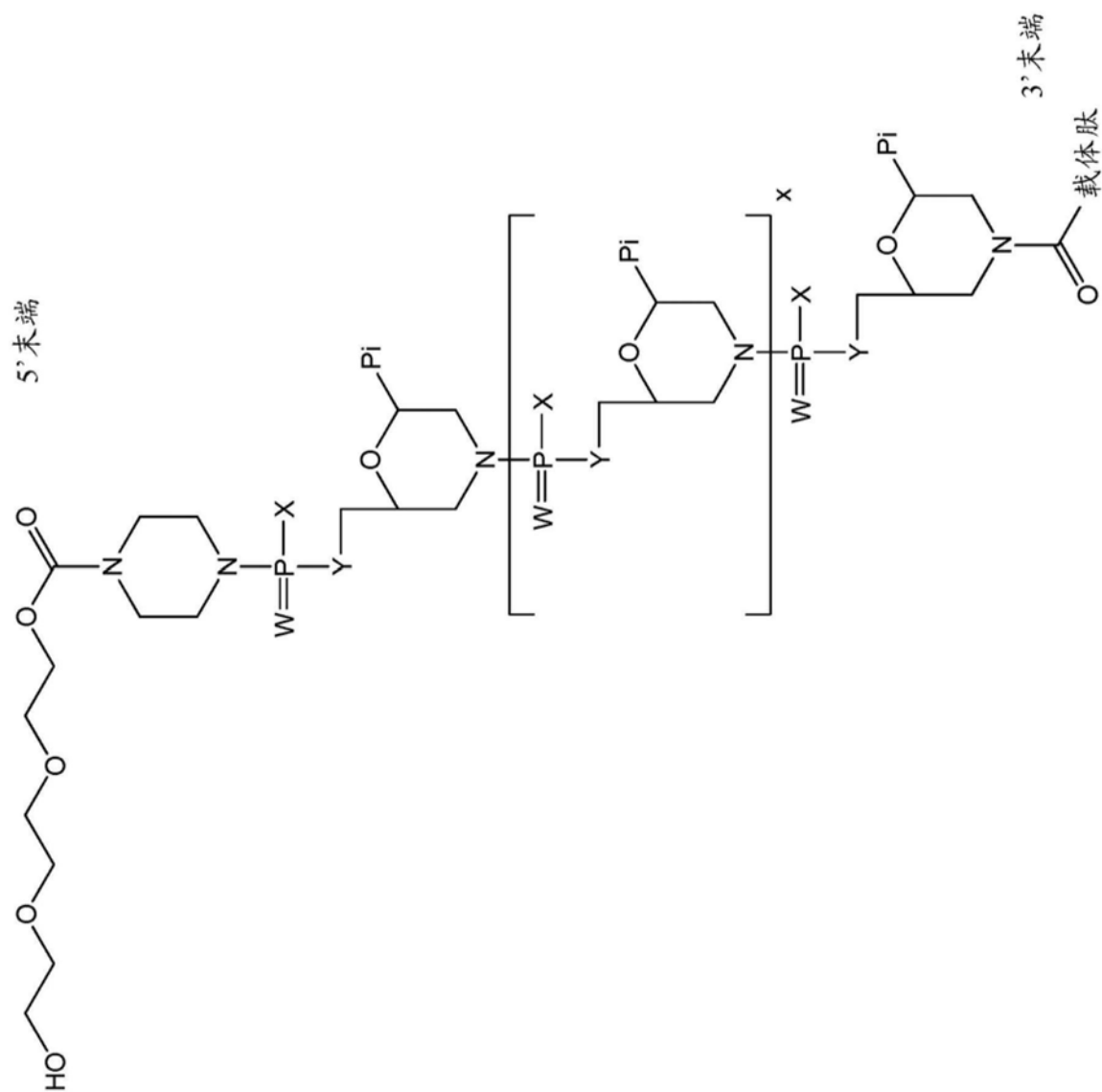


图1C

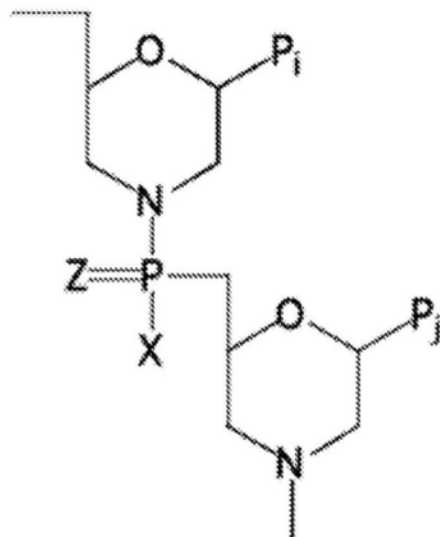


图1D

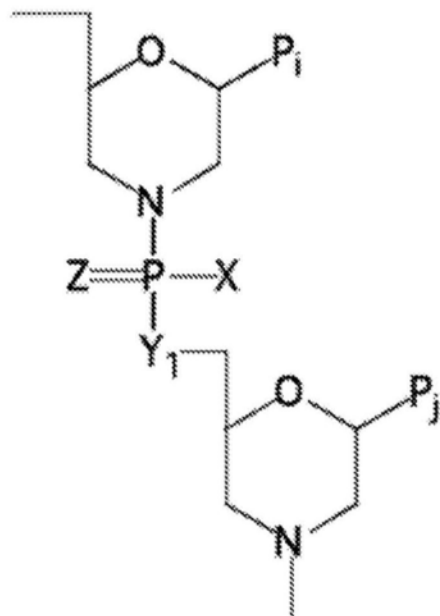


图1E

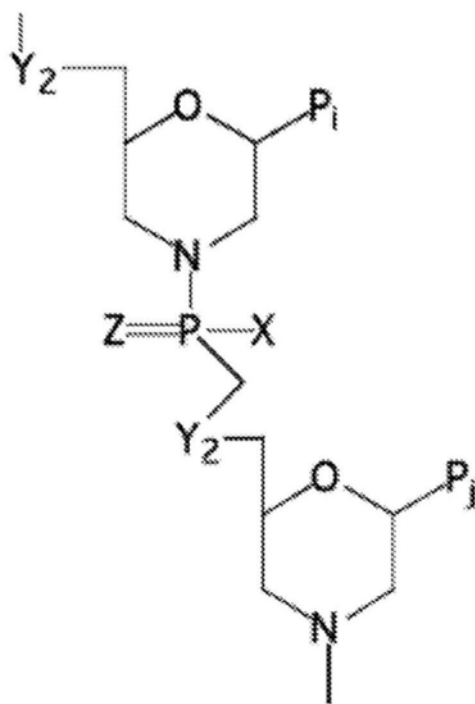


图1F

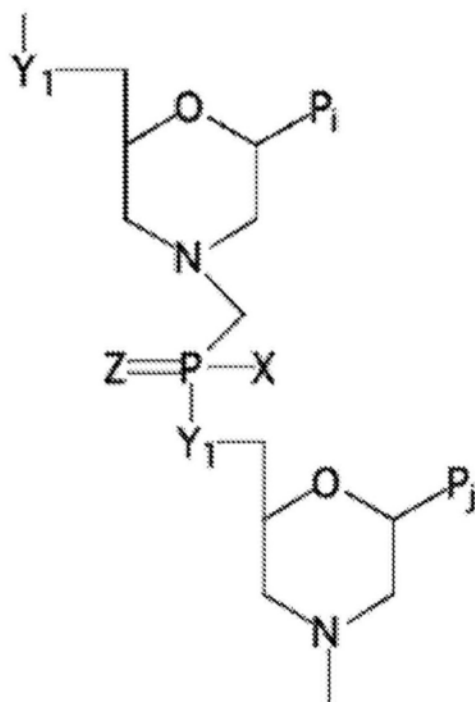


图1G

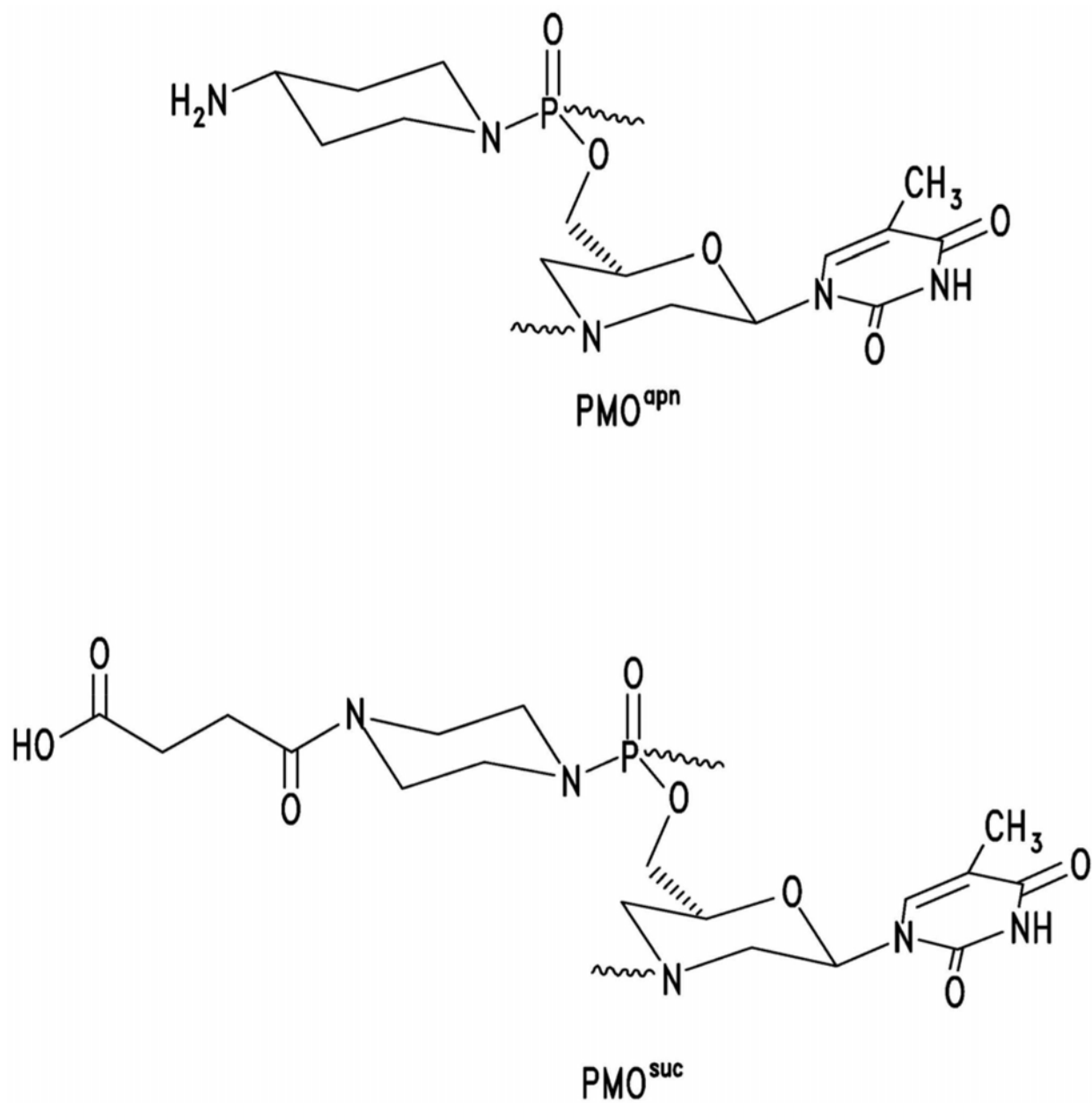


图2

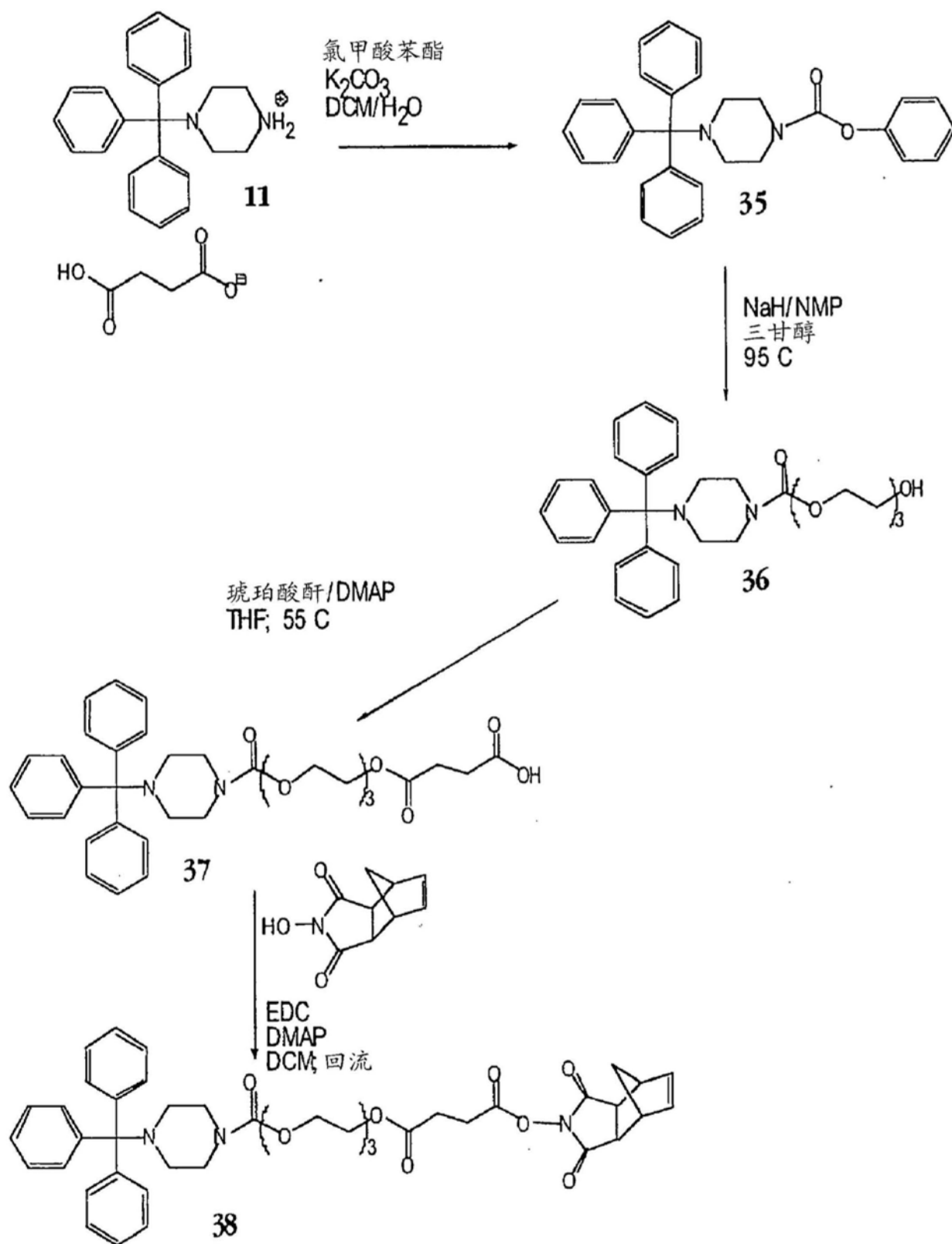


图3

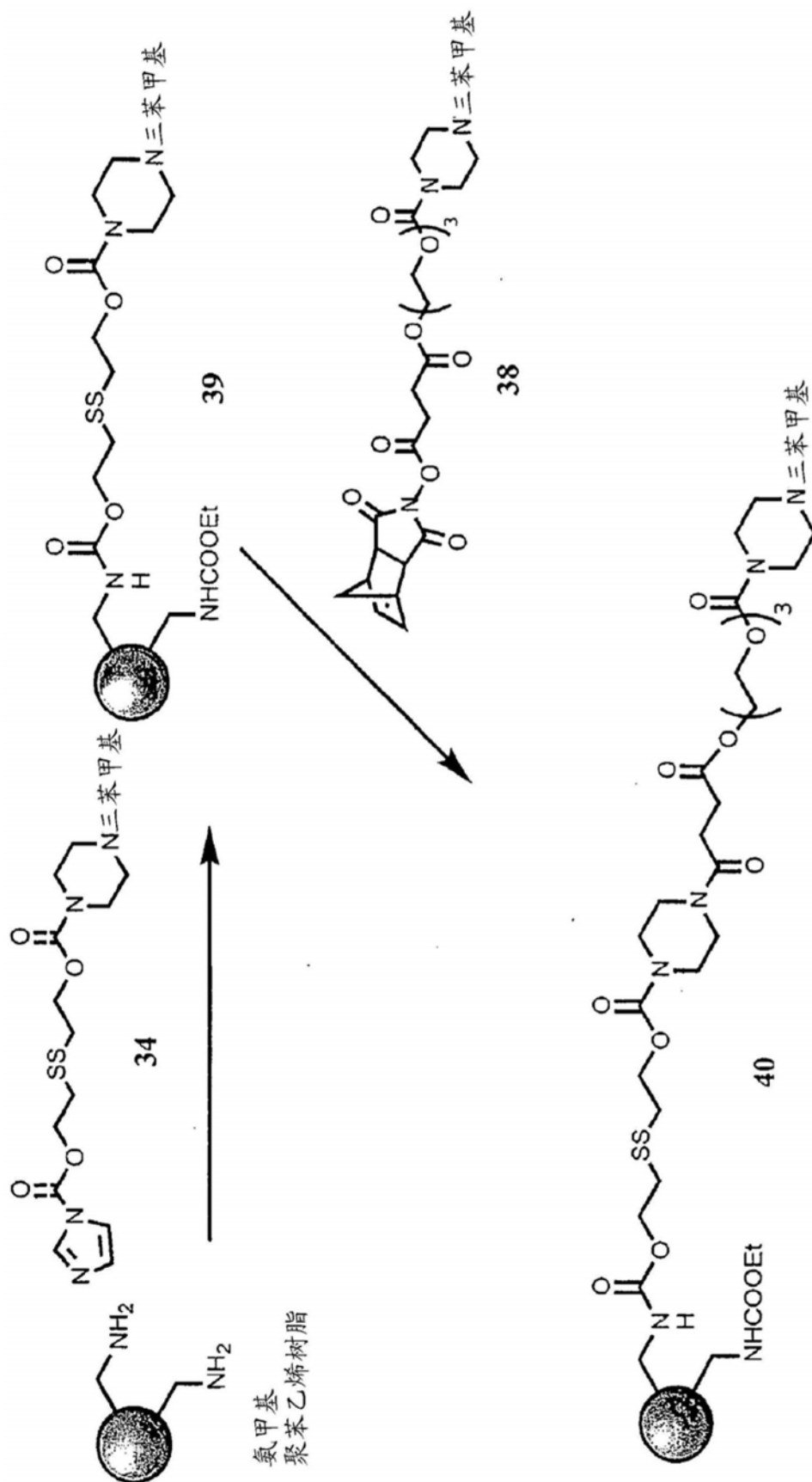


图4

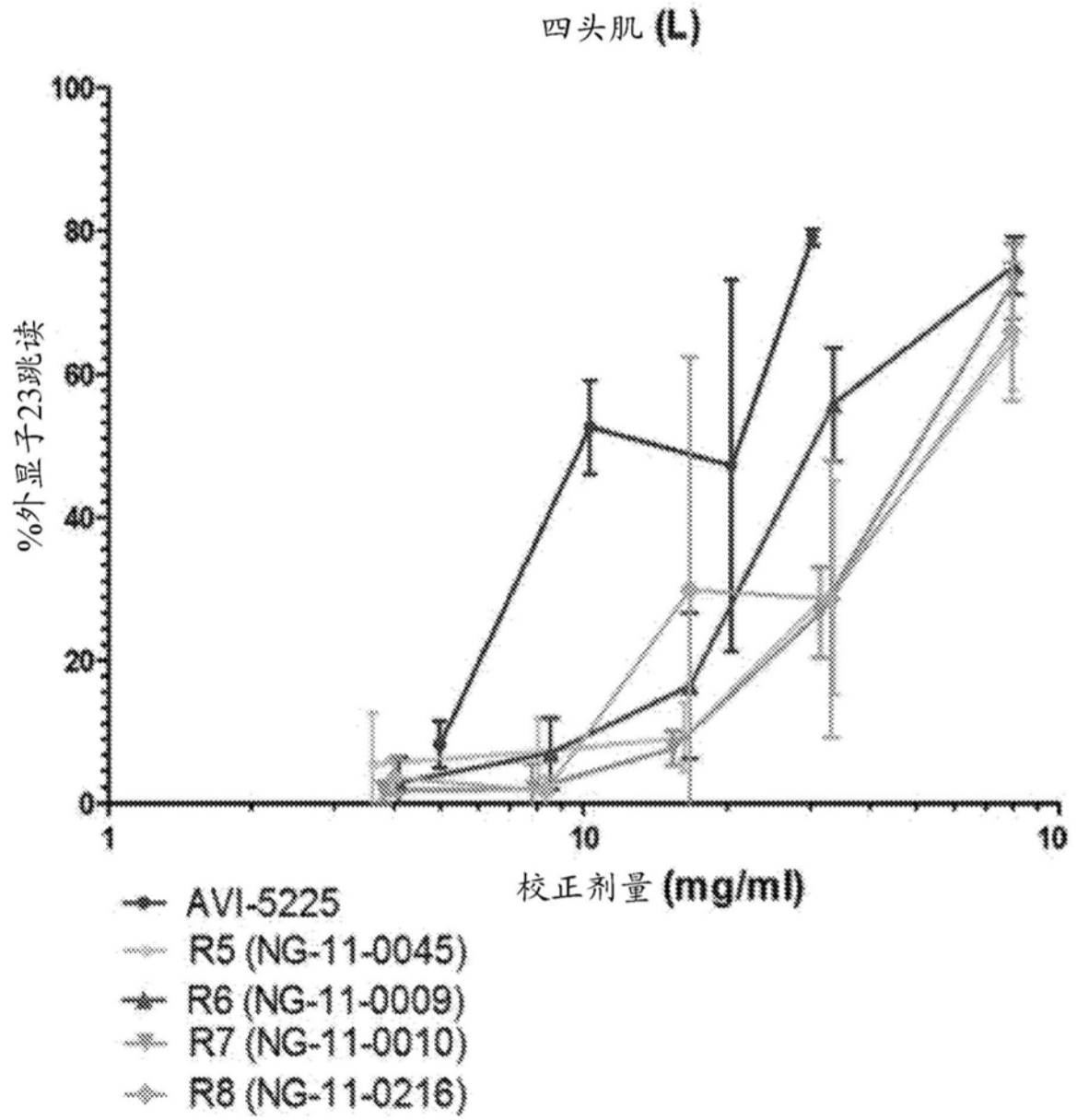


图5A

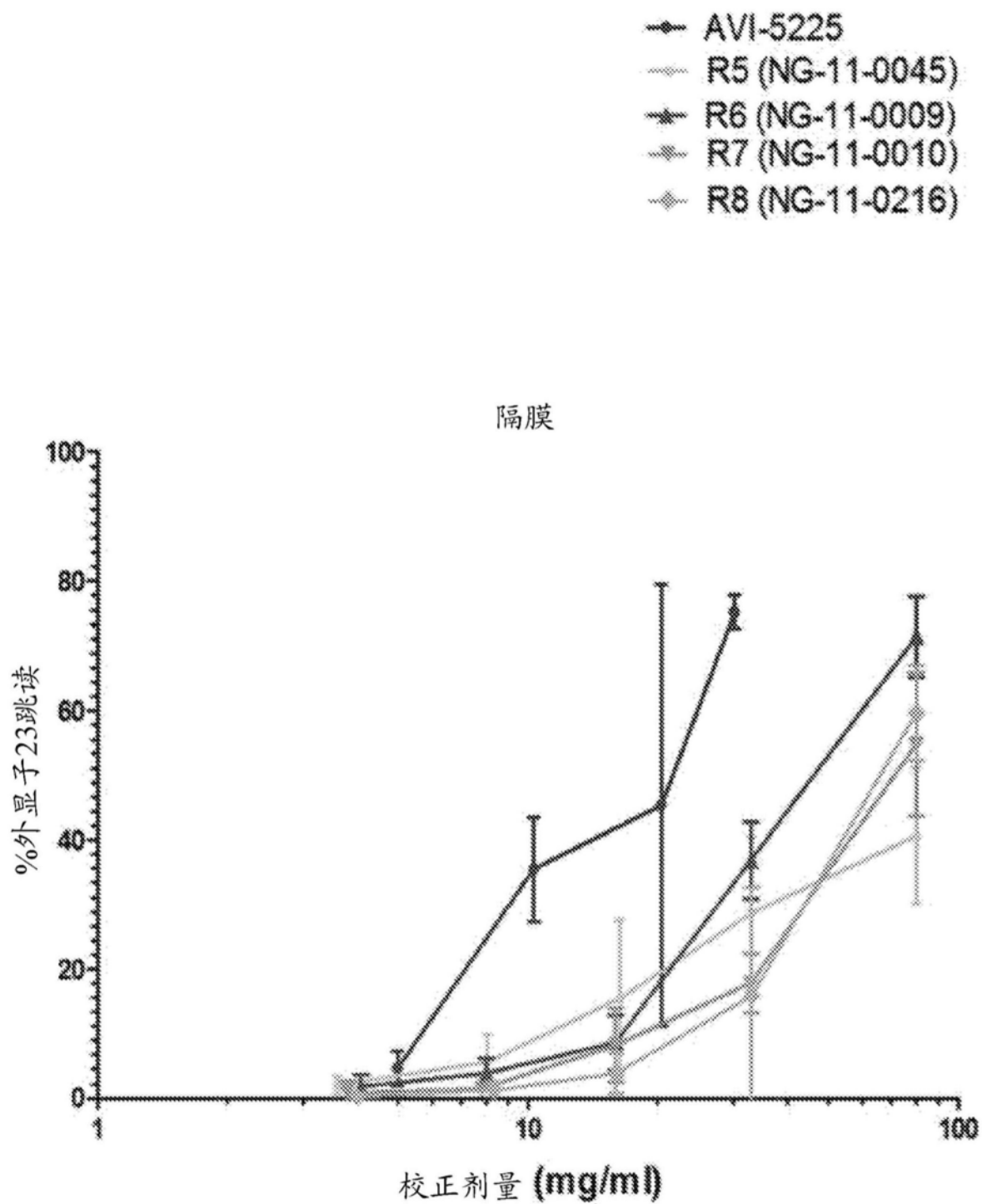


图5B

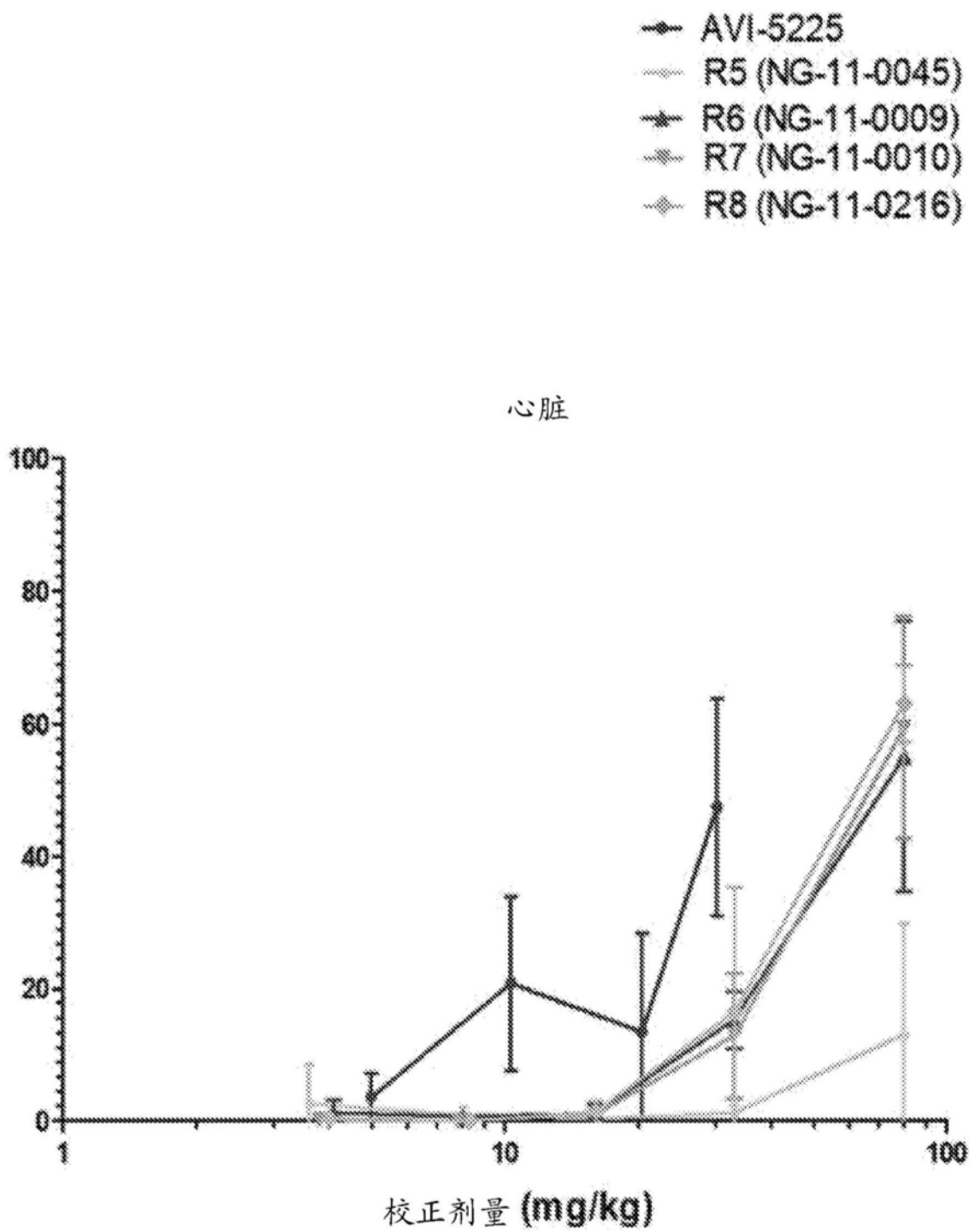


图5C

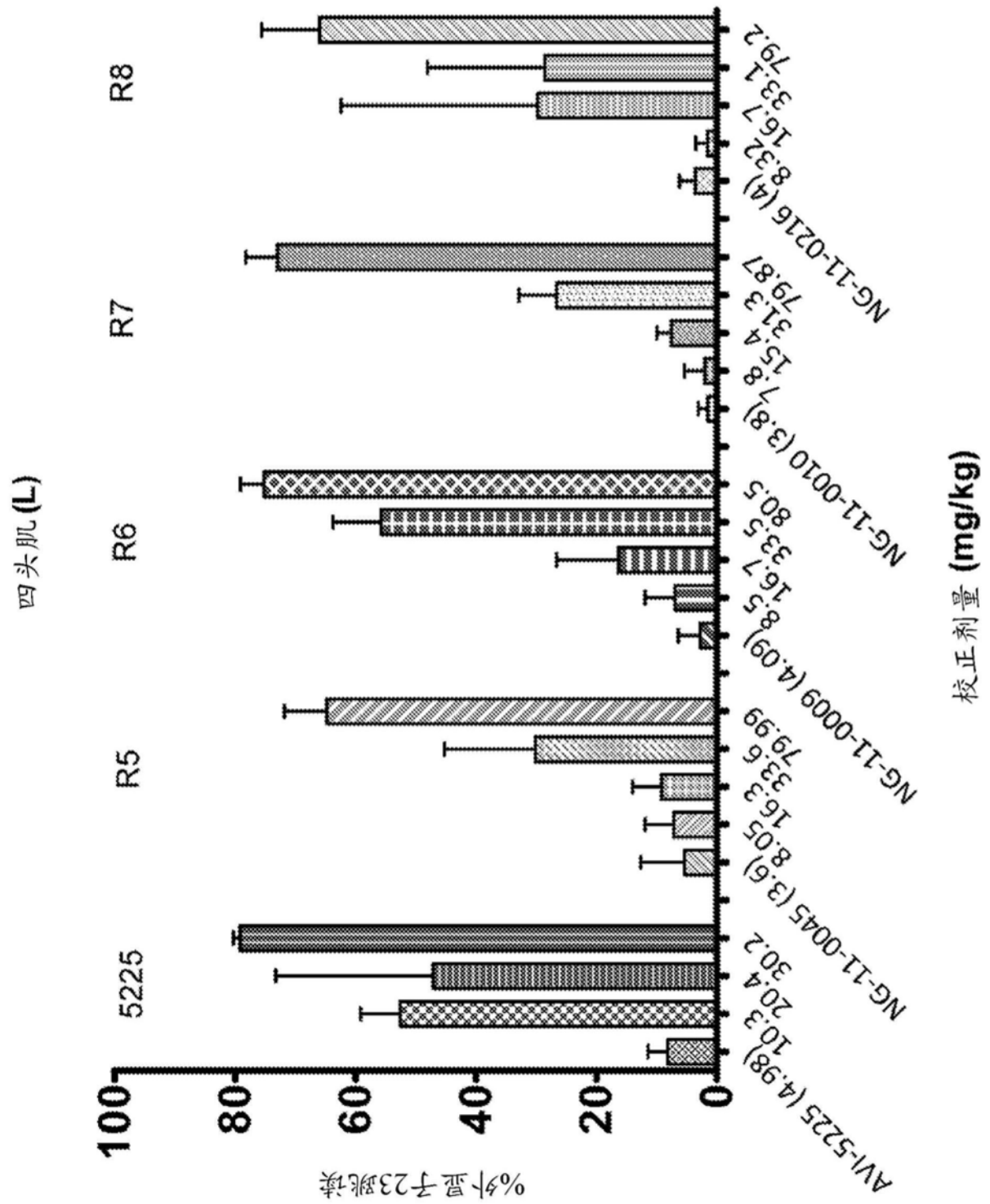


图6A

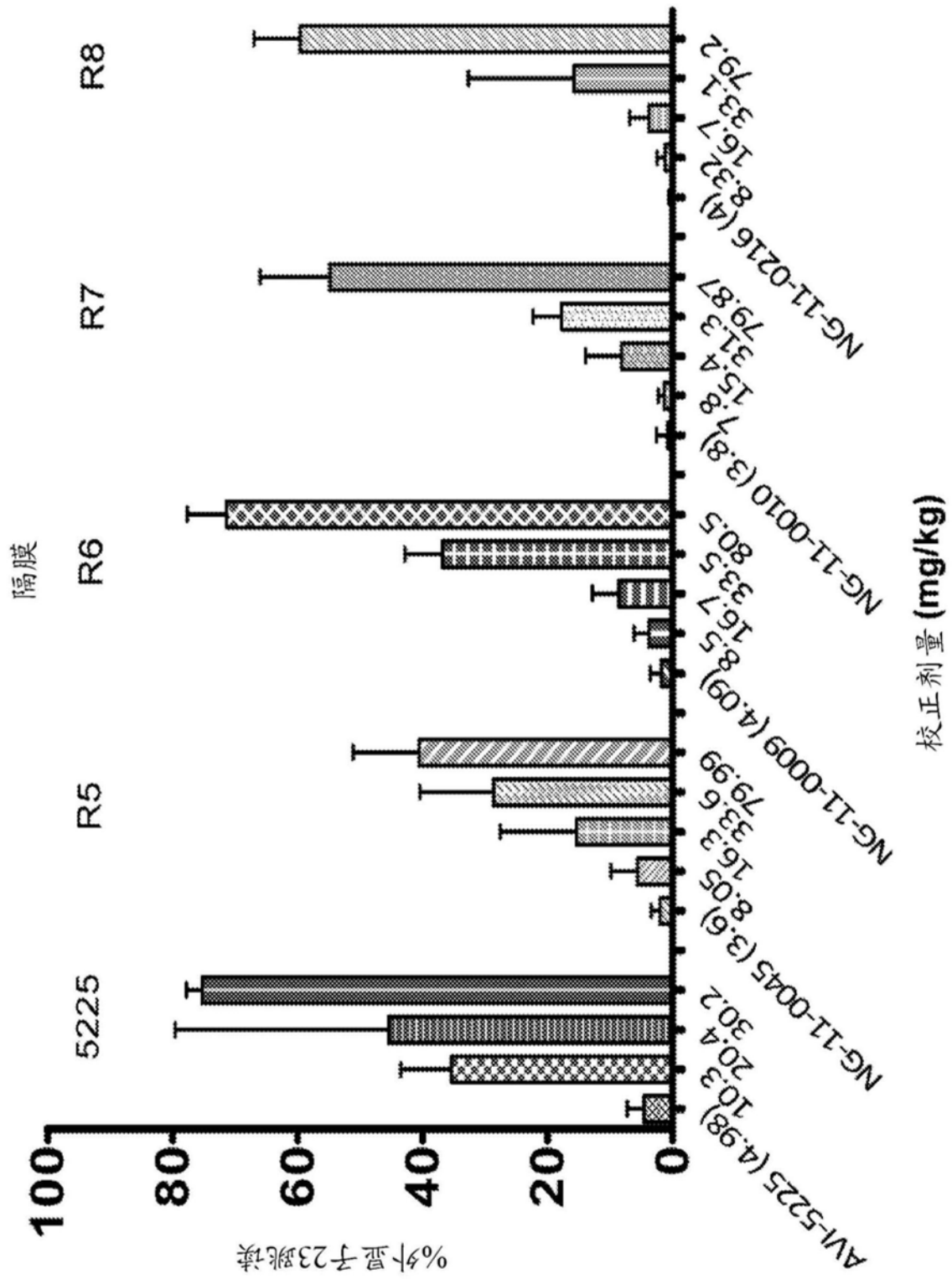


图6B

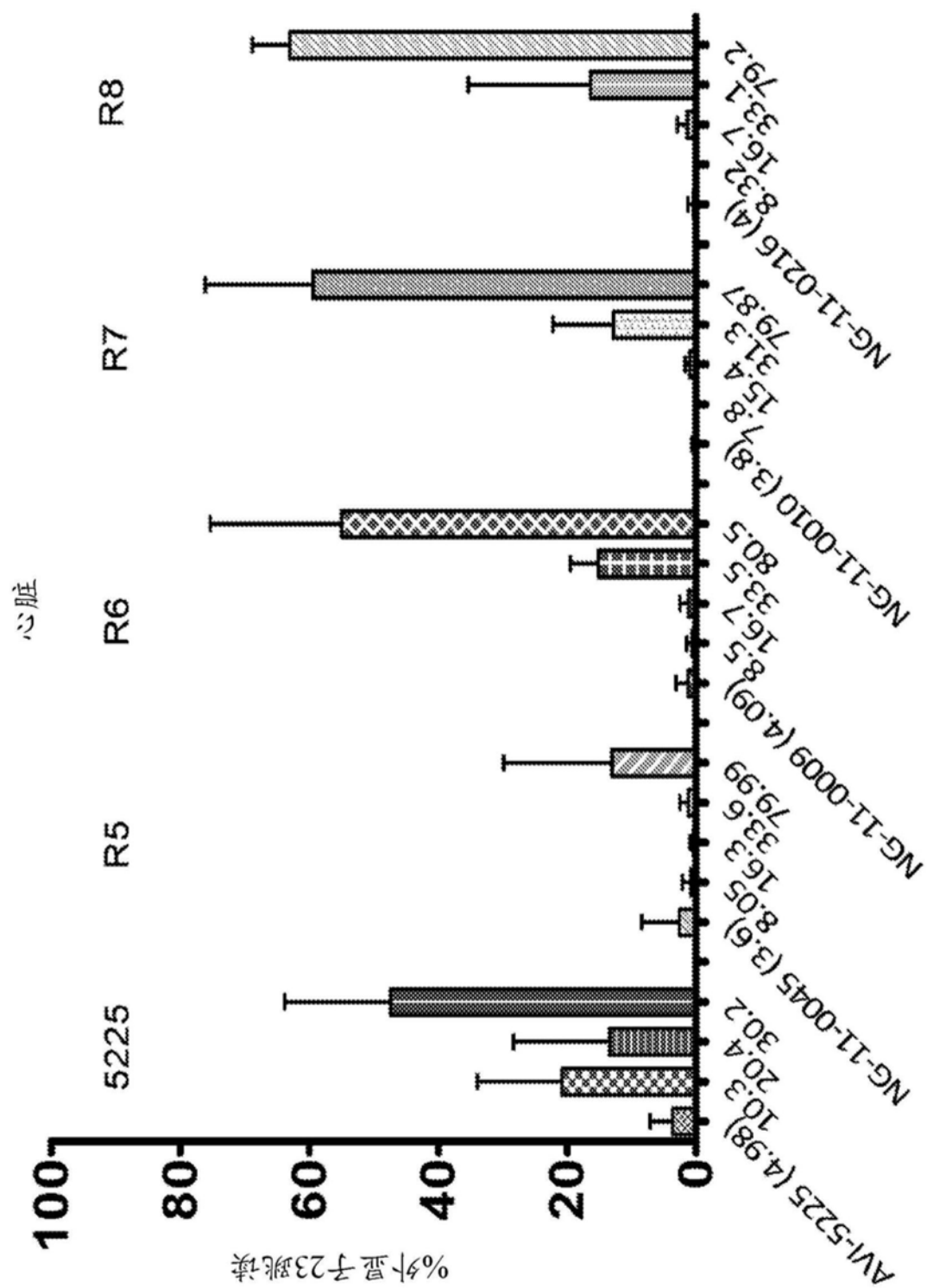


图6C

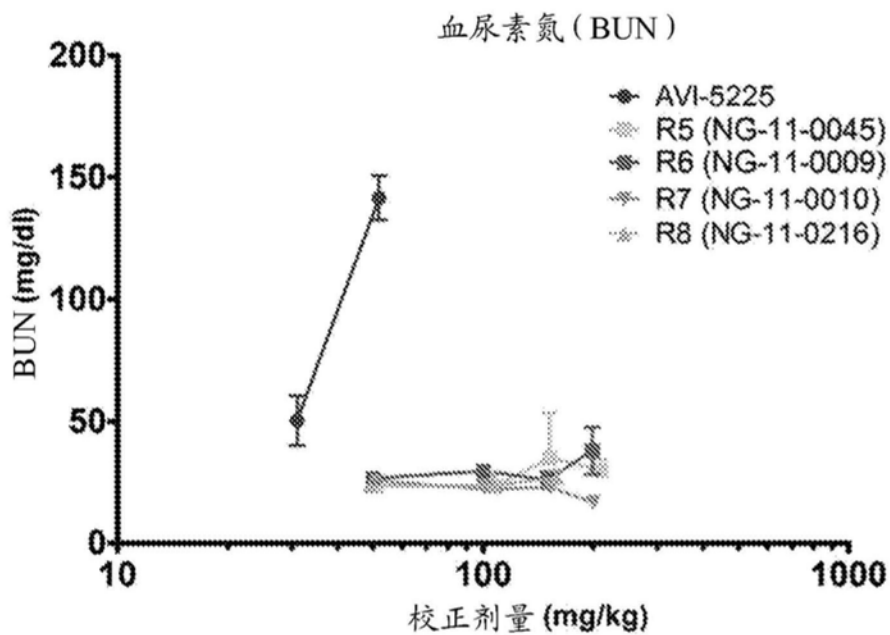


图7A

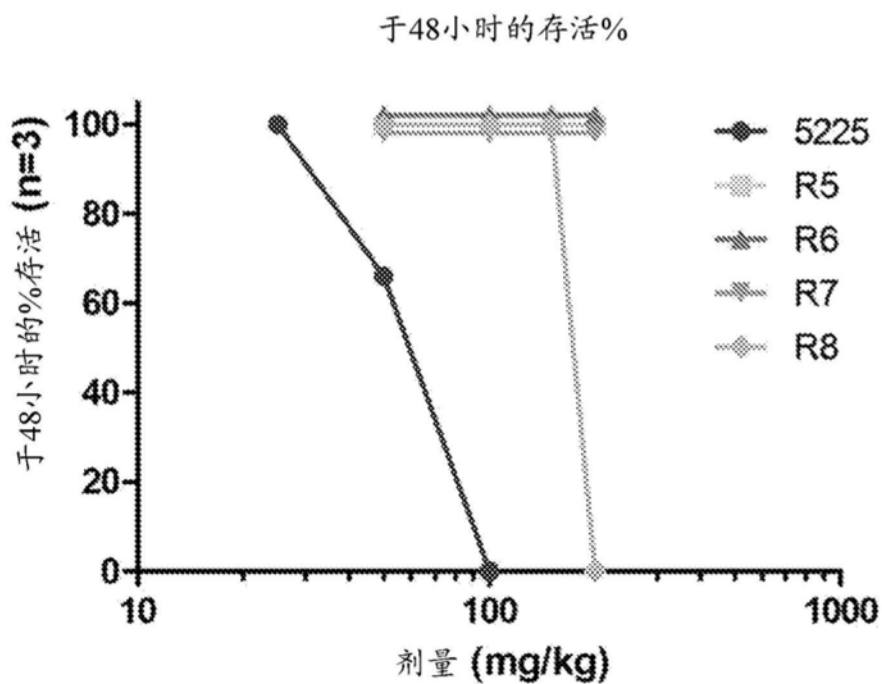


图7B

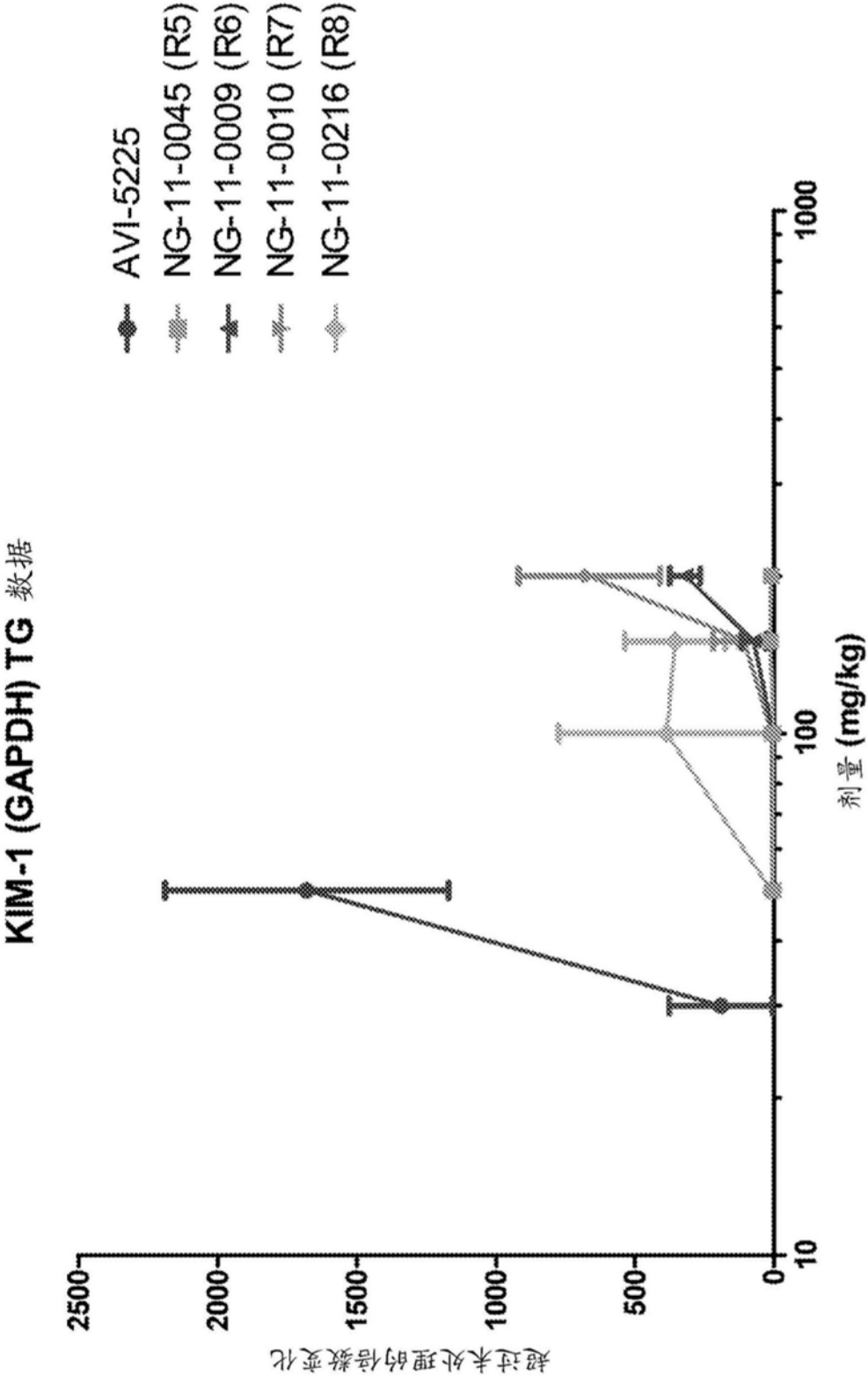


图8A

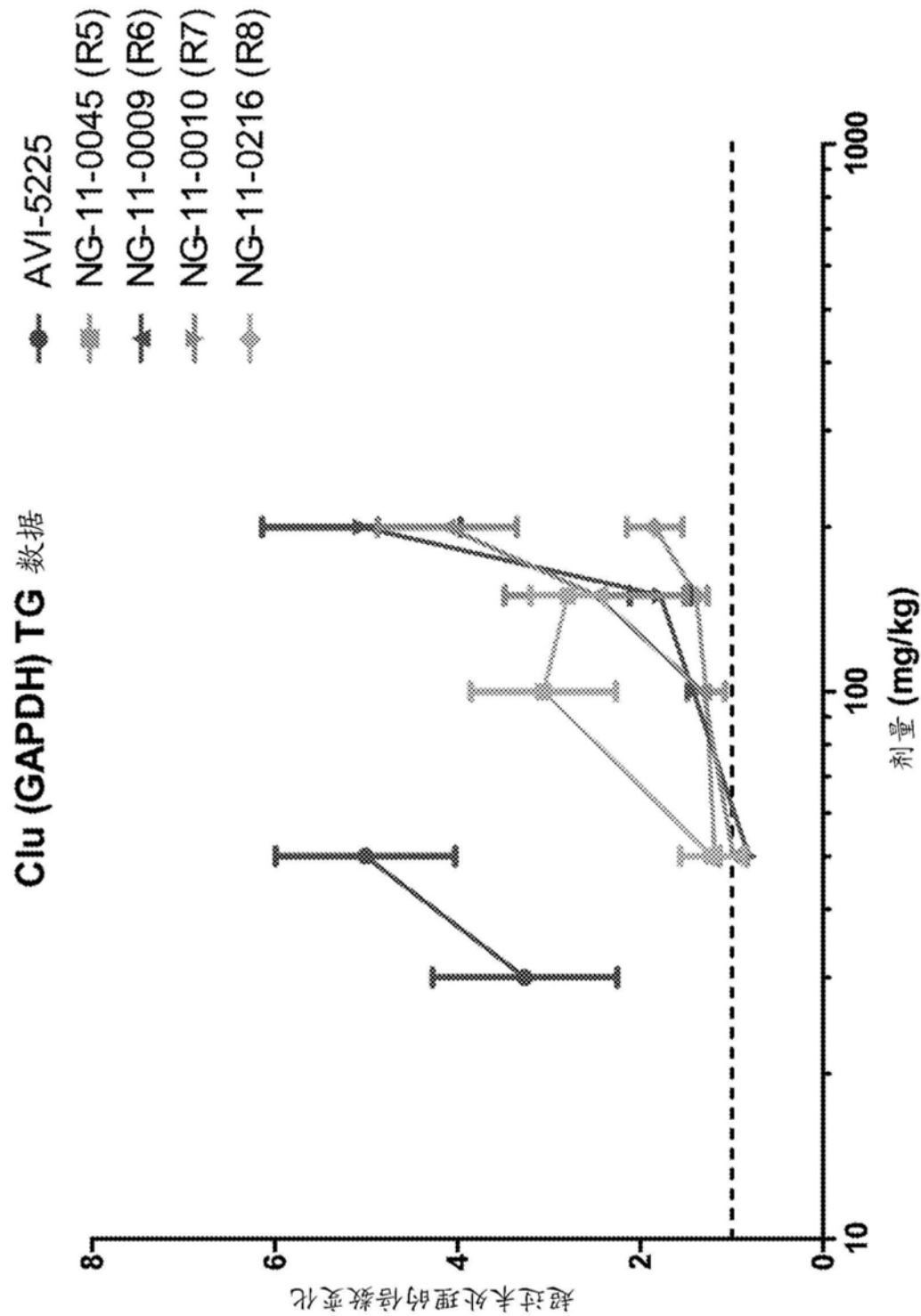


图8B

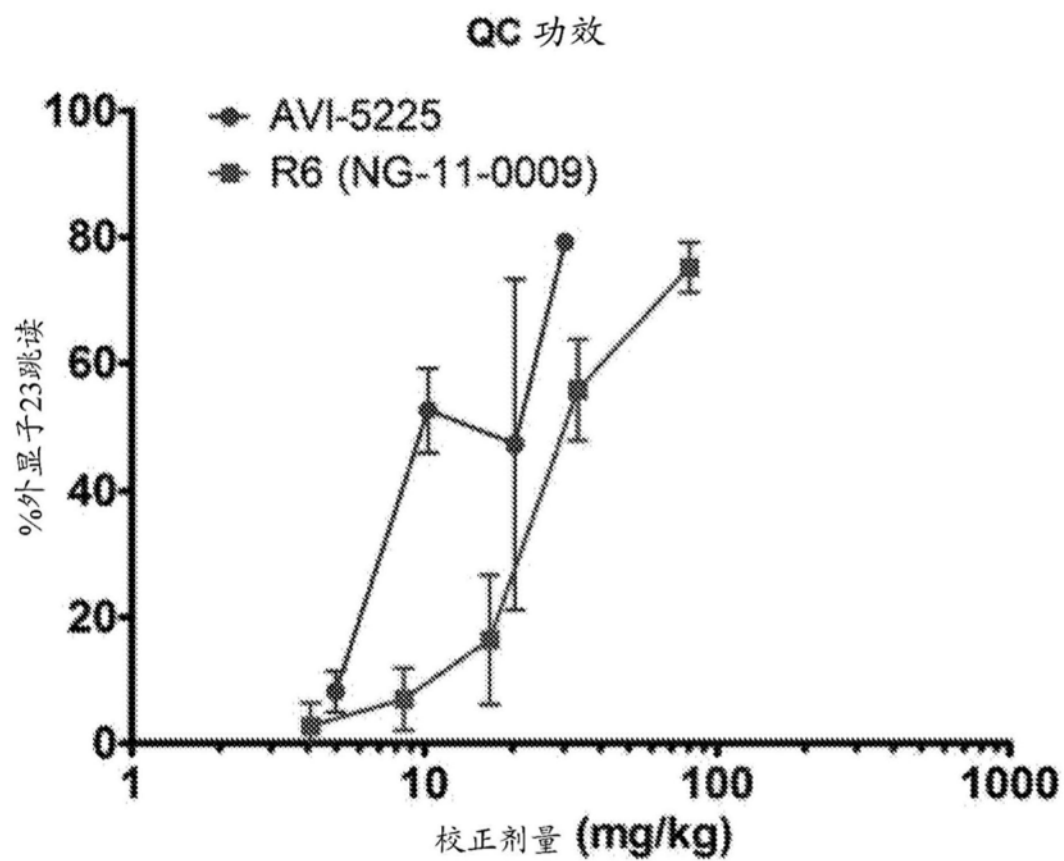


图9A

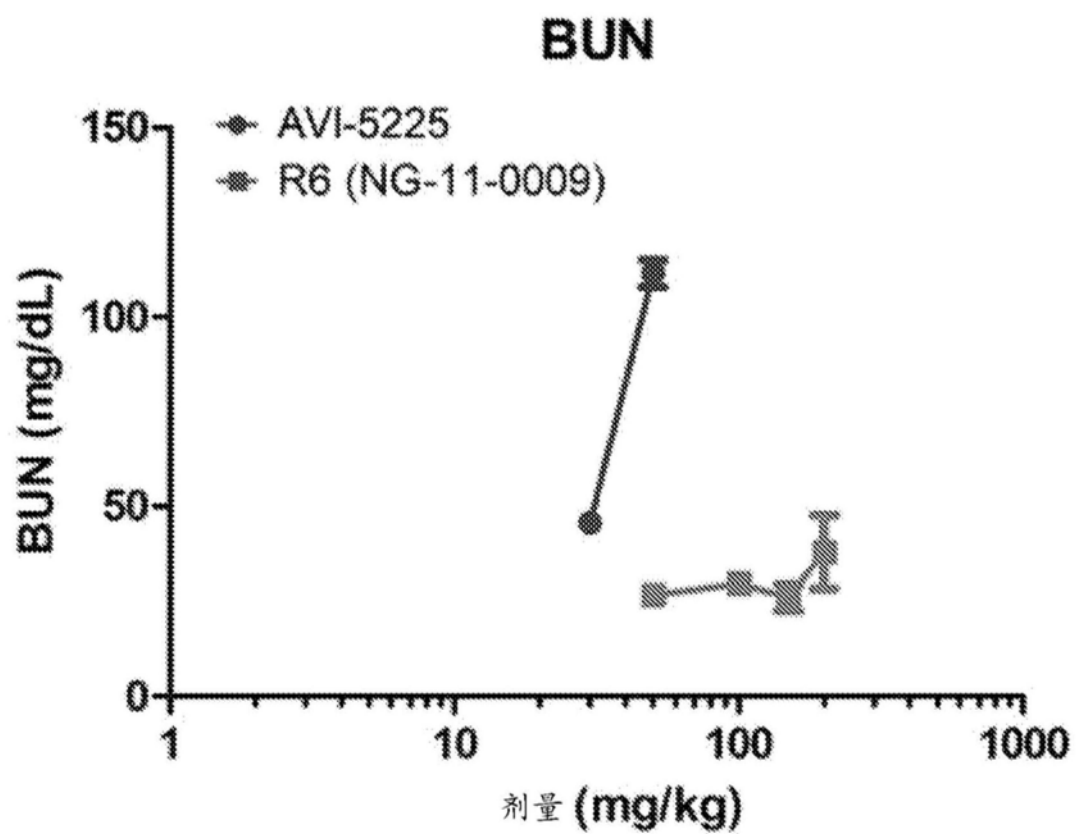


图9B

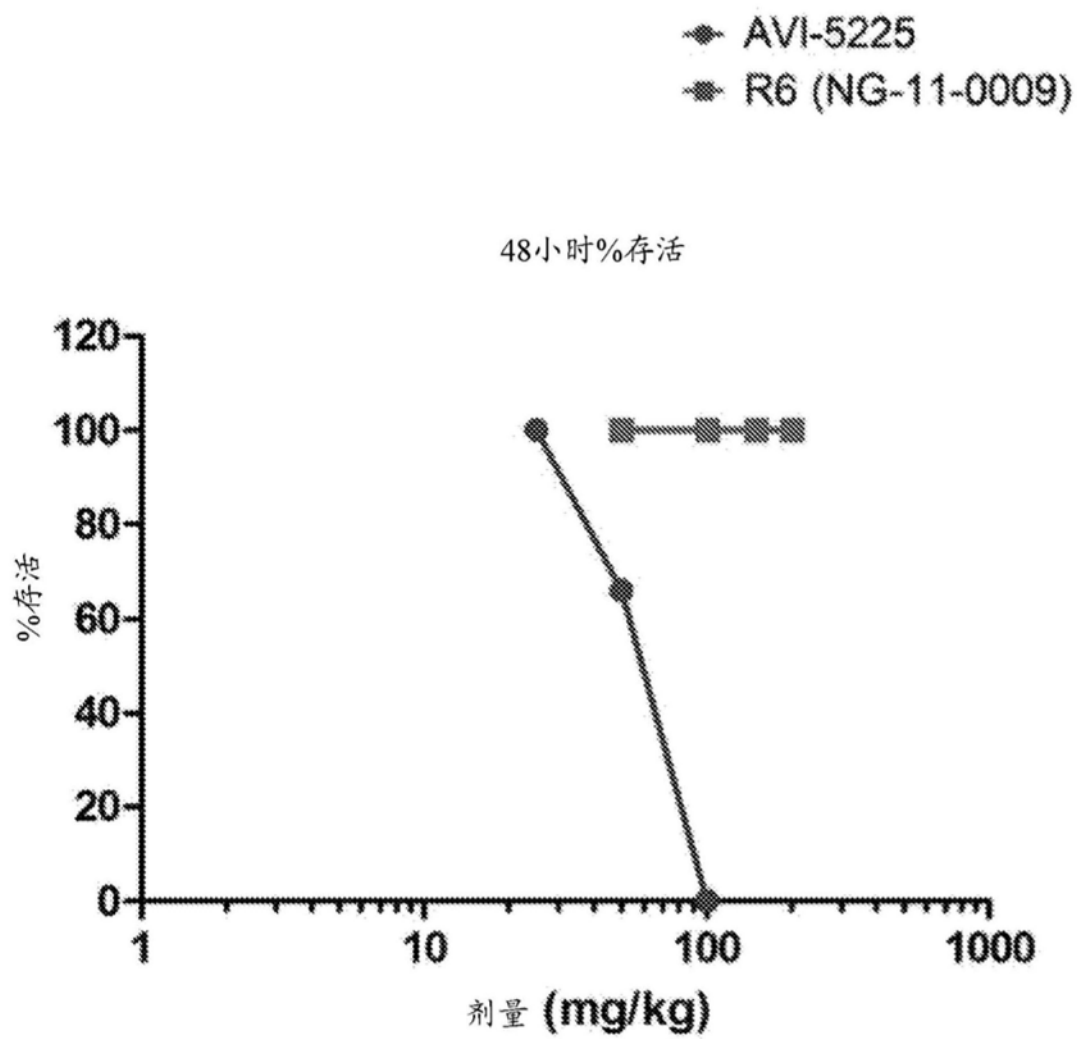


图9C

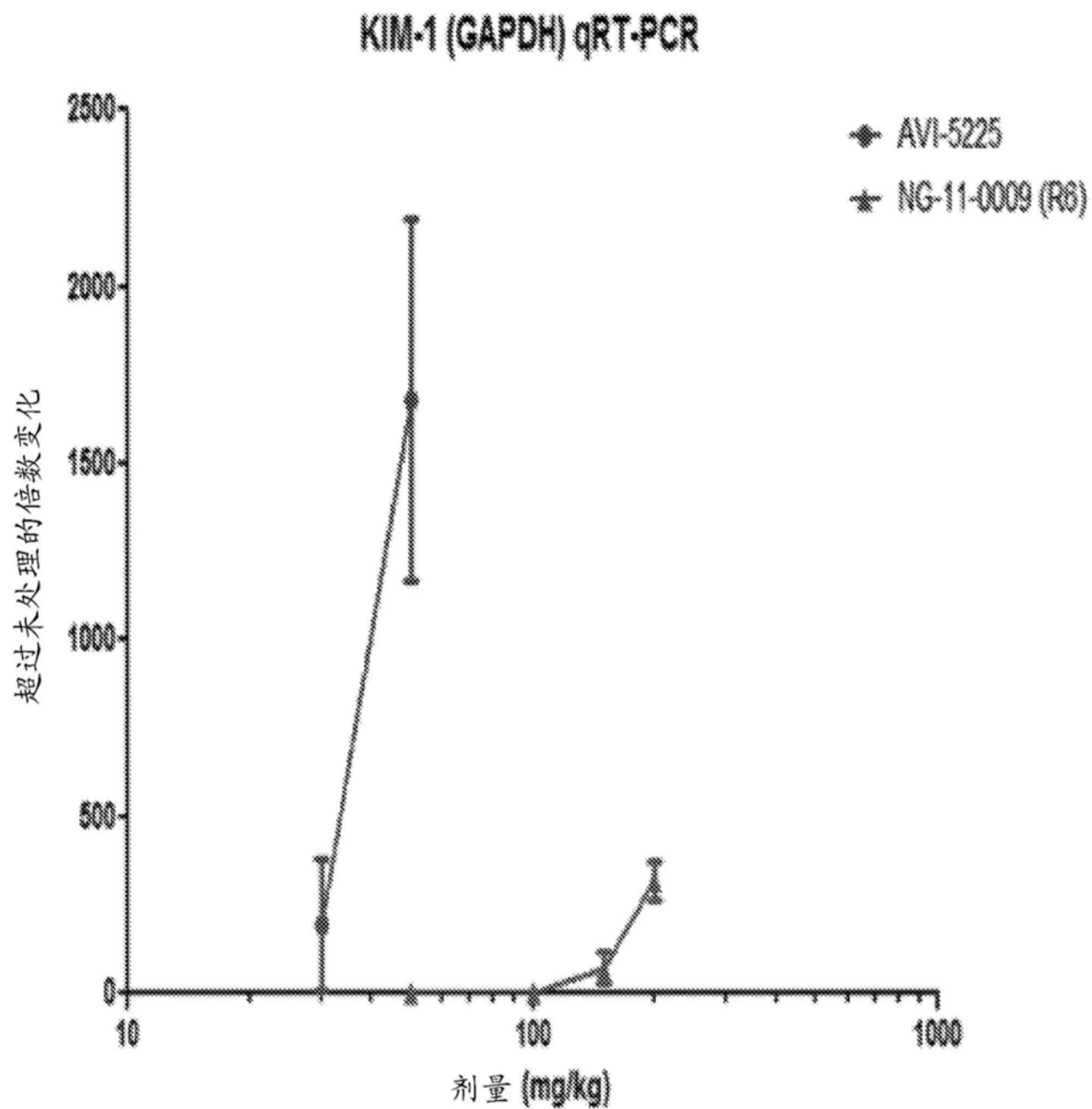


图9D

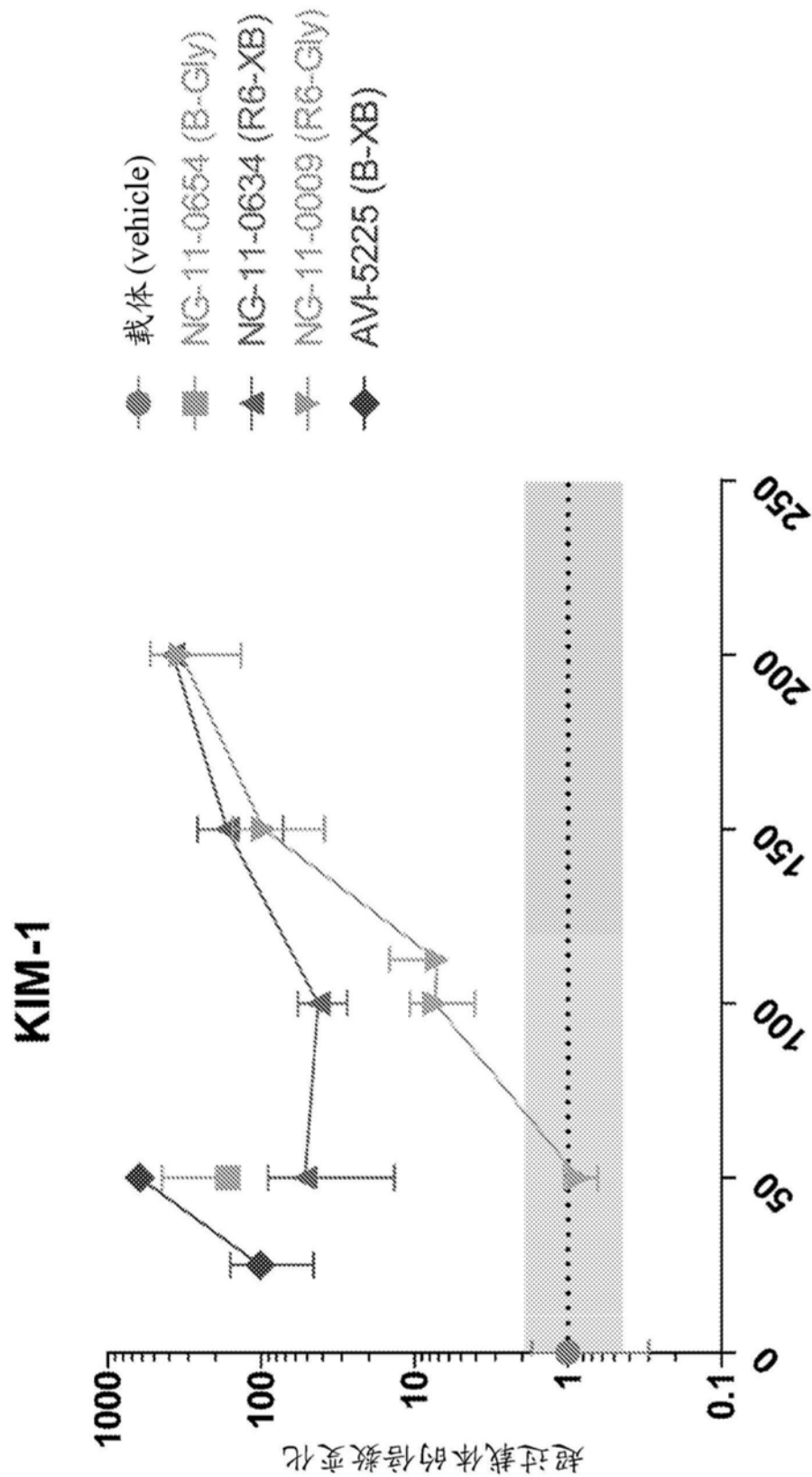


图10

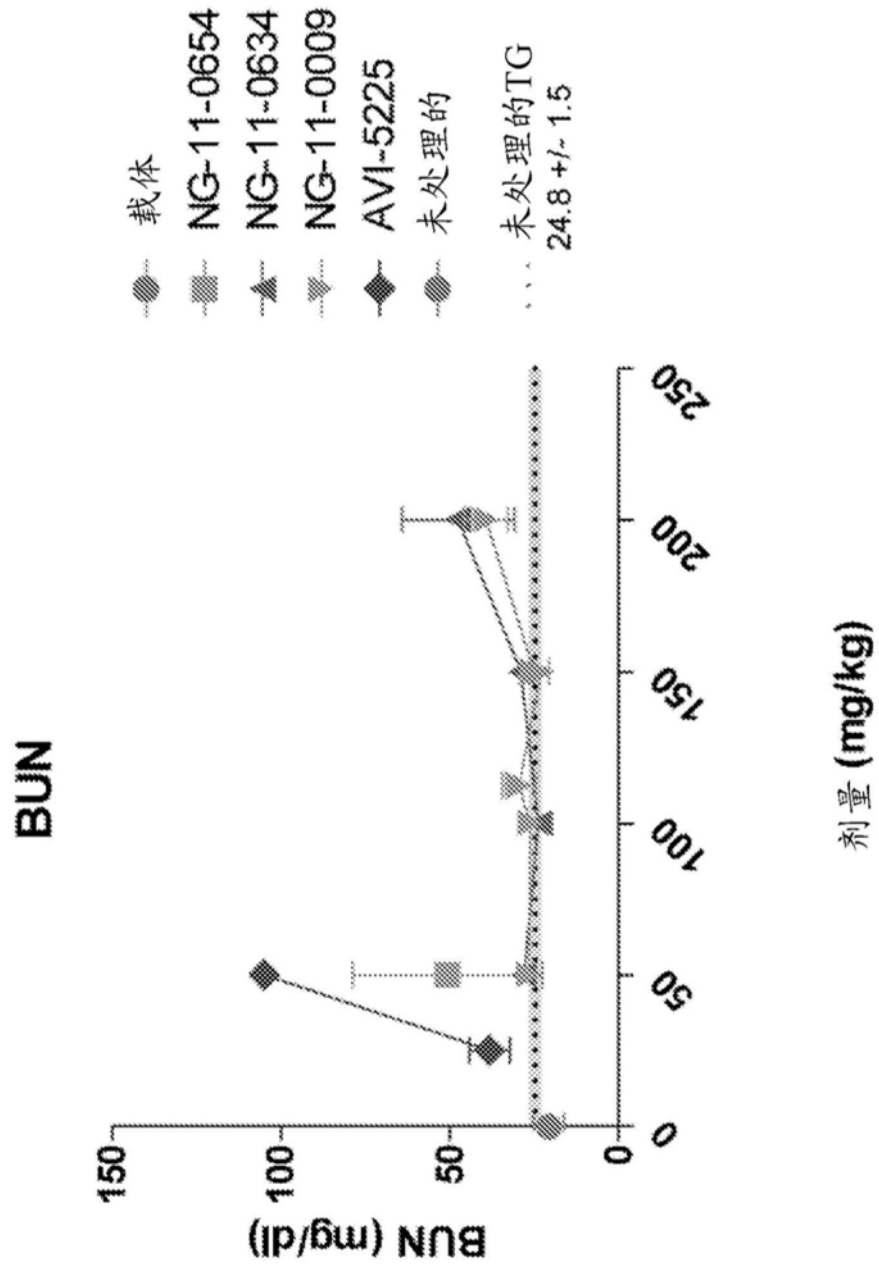


图11

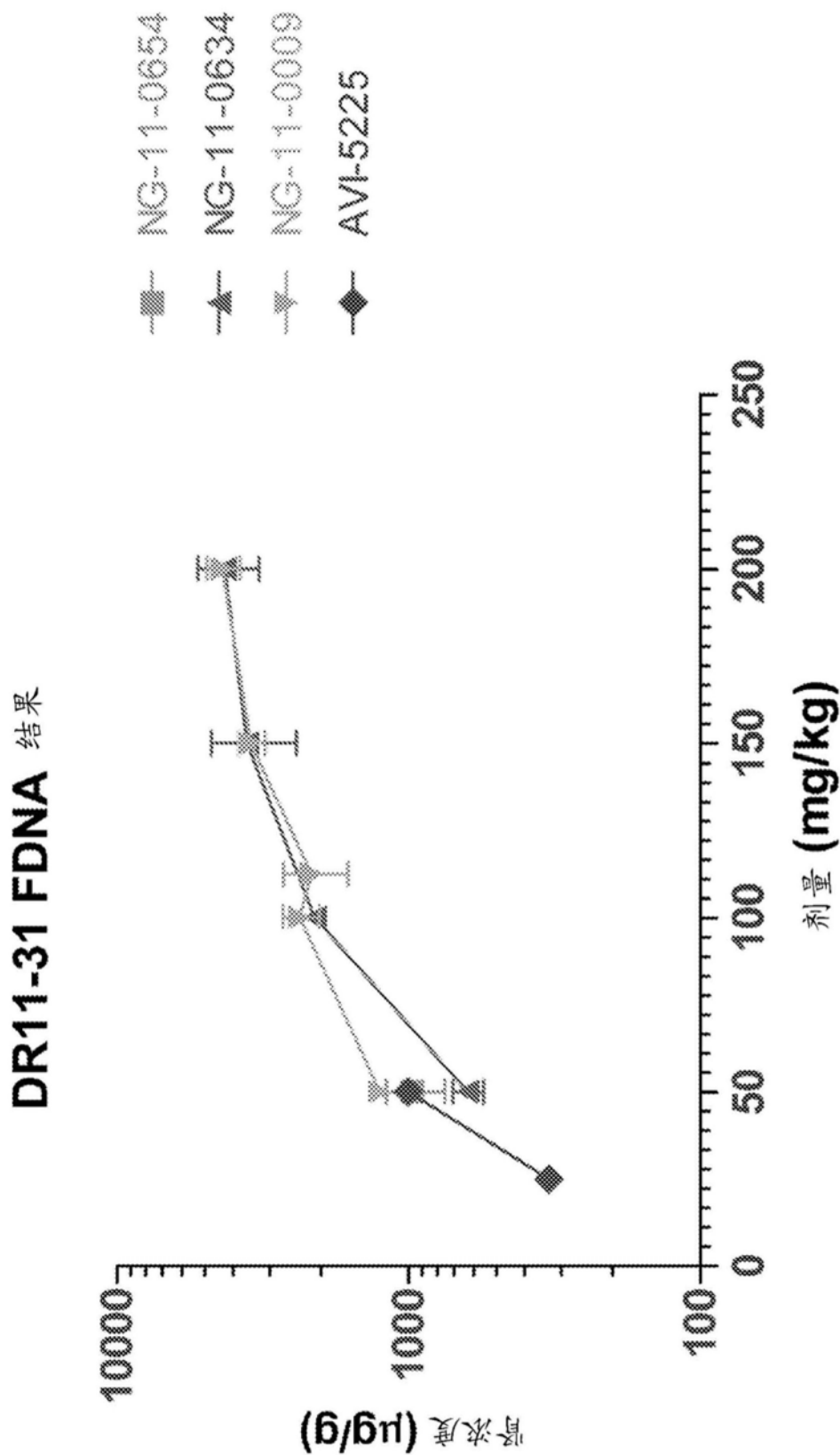


图12