

(19) C2 (11) 100253 (13) UA

(98) вул. Л.Первомайського, 11, кв. 45, м. Київ, 01023

(85) 2010-06-26

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2012-12-10]

(43) [2010-09-27]

(24) 2012-12-10

(22) 2008-11-26

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а201007942

(46) 2020-09-25

(86) 2008-11-26 PCT/DK2008/000417

(30) 60/990,125 2007-11-26 US

(54) LNA-АНТАГОНІСТИ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА LNA-АНТАГОНІСТЫ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА ANDROGENIC RECEPTOR LNA-ANTAGONISTS

(56) US2005159376 A1, 21.07.2005 2 WO2005027833 A2, 31.03.2005 2 BEANE R L ET AL: "Inhibiting gene expression with locked nucleic acids (LNAs) that target chromosomal DNA" BIOCHEMISTRY 20070626 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY US, vol. 46, no. 25, 26 June 2007 (2007-06-26), pages 7572-7580. 3 EDER I E ET AL: "Inhibition of LNCaP prostate cancer cells by means of androgen receptor antisense oligonucleotides" CANCER GENE THERAPY, NORWALK, CT, US, vol. 7, no. 7, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 997-1007. 3 KURRECK J ET AL: "Design of antisense oligonucleotides stabilized by locked nucleic acids" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURR EY, GB, vol. 30, no. 9, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 1911-1918. 3

(71) ДК САНТАРИС ФАРМА А/С ДК САНТАРИС ФАРМА А/С ДК SANTARIS PHARMA A/S

(72) ДК Ворм Йеспер ДК Ворм Йеспер ДК Worm, Jesper

(73) ДК САНТАРИС ФАРМА А/С ДК САНТАРИС ФАРМА А/С ДК SANTARIS PHARMA A/S

The invention relates to oligomeric compounds (oligomers), selectively binding with androgenic receptor mRNA in cell, resulting in androgenic receptor decreased expression, and is useful for treatment, for instance, hyperproliferative disorder, such as cancer.

Изобретение относится к олигомерным соединениям (олигомерам), которые выборочно связываются с мРНК андрогенного рецептора в клетке, что приводит к сниженной экспрессии андрогенного рецептора и является полезным для лечения, например, гиперпролиферативного расстройства, такого как рак.

Винахід належить до олігомерних сполук (олігомерів), які вибірково зв'язуються з мРНК андрогенного рецептора в клітині, що призводить до зниженої експресії андрогенного рецептора і є корисним для лікування, наприклад, гіперпроліферативного розладу, такого як рак.

1. Олігомер довжиною 10-30 нуклеотидів, який містить безперервну нуклеотидну послідовність загальною довжиною 10-30 нуклеотидів, де вказана безперервна нуклеотидна послідовність щонайменше на 80 % гомологічна відповідній області гена андрогенного рецептора ссавця або зворотній комплементарній послідовності мРНК; де вказаний олігомер містить щонайменше одну ланку LNA і де безперервна нуклеотидна послідовність містить щонайменше 10 послідовних нуклеотидів, які на 100 % ідентичні відповідній області SEQ ID NO: 94 або SEQ ID NO: 58.
2. Олігомер за п. 1, де безперервна нуклеотидна послідовність не містить невідповідностей з SEQ ID NO: 94 або SEQ ID NO: 58.
3. Олігомер за п. 1 або 2, де нуклеотидна послідовність олігомеру складається з вказаної безперервної нуклеотидної послідовності.
4. Олігомер за будь-яким з пп. 1-3, де безперервна нуклеотидна послідовність має довжину 10-18 нуклеотидів.
5. Олігомер за будь-яким з пп. 1-4, де безперервна нуклеотидна послідовність містить нуклеотидні аналоги.
6. Олігомер за п. 5, де нуклеотидні аналоги являють собою нуклеотиди з модифікованими цукрами, наприклад нуклеотиди з модифікованими цукрами, які вибрані з групи, що складається із ланок замкненої нуклеїнової кислоти (LNA); ланок 2'-О-алкіл-РНК, ланок 2'-ОМе-РНК, ланок 2'-аміно-ДНК і ланок 2'-фтор-ДНК.
7. Олігомер за п. 5, де нуклеотидні аналоги являють собою LNA.
8. Олігомер за будь-яким з пп. 5-7, який являє собою олігомер з пропусками.
9. Олігомер за будь-яким з пп. 1-8, який складається з $5'-A_s^{Me}C_s^{Me}C_s a_s a_s g_s t_s t_s t_s c_s t_s t_s c_s A_s G_s^{Me}C-3'$ (SEQ ID NO: 58), де заголовні букви означають мономери бета-D-окси-LNA і малі букви означають мономери ДНК, нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок і ^{Me}C означає мономер бета-D-окси-LNA, що містить основу 5-метилцитозин.
10. Кон'югат, який містить олігомер за будь-яким з пп. 1-9 і щонайменше один нунуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент, ковалентно зв'язаний з вказаним олігомером.
11. Фармацевтична композиція, яка містить олігомер за будь-яким з пп. 1-9 або кон'югат за п. 10 і фармацевтично прийнятні розріджувач, носій, сіль або ад'ювант.
12. Олігомер за будь-яким з пп. 1-9 або кон'югат за п. 10 для застосування як лікарського засобу, наприклад для лікування захворювання або медичного розладу, наприклад, гіперпроліферативного розладу, такого як рак.
13. Застосування олігомеру за будь-яким з пп. 1-10 або кон'югата за п. 11 для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або медичного розладу, наприклад гіперпроліферативного розладу, такого як рак.
14. Спосіб *in vitro* інгібування андрогенного рецептора в клітині, що експресує андрогенний рецептор, який включає введення олігомеру за будь-яким з пп. 1-9 або кон'югата за п. 10 у вказану клітину для того, щоб інгібувати андрогенний рецептор у вказаній клітині.

Галузь винаходу

Даний винахід належить до сполук, композицій і способів модулювання експресії андрогенного рецептора. Зокрема, даний винахід належить до олігомерних сполук (олігомерів), які вибірково зв'язуються з мРНК андрогенного рецептора в клітині, що призводить до зниження експресії андрогенного рецептора. Зниження експресії андрогенного рецептора корисне при ряді медичних розладів, таких як рак, особливо рак передстатевої залози або рак молочної залози.

Пов'язані заявki

За даною заявкою запитується пріоритет згідно з 35 U.S.C. § 119(e) за попередньою заявкою на патент США № 60/990125, яка подана 26 листопада 2007 року і опис якої включений в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі.

Передумови винаходу

Андрогенний рецептор (АР) належить до типу ядерних рецепторів, які активуються за допомогою зв'язування з будь-яким з таких андрогенних гормонів, як тестостерон або дигідротестостерон. Відносно своєї основної функції андрогенний рецептор являє собою фактор транскрипції, що зв'язується з ДНК, який регулює експресію генів. Однак андрогенний рецептор також виконує додаткові функції, що не належать до зв'язування з ДНК. Найближчим гомологом андрогенного рецептора є рецептор прогестерону, і прогестини у високому дозуванні можуть блокувати андрогенний рецептор.

У той час як у людини існує єдина копія гена АР, яка знайдена на Х хромосомі в положенні Хq 11-12, рецептор як такий існує в двох ізоформах (А і В). АРА являє собою білок масою 87 кДа, у якого відсутні перші 187 амінокислот (усічений з N-кінця). Ізоформа АР-В являє собою повнорозмірну форму масою 110 кДа.

Зв'язування андрогену з андрогенним рецептором викликає конформаційні зміни рецептора, які призводять до дисоціації білків теплового шоку, димеризації і транспортування з цитозолу в ядро клітини, де димери андрогенного рецептора зв'язуються з певними послідовностями ДНК, що позначаються як елементи гормональної відповіді. Залежно від взаємодії з іншими ядерними білками, АР контролює експресію генів, посилюючи або послаблюючи транскрипцію певних генів, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1).

Андрогенні рецептори також можуть мати цитоплазматичну активність, яка, однак, опосередкована білками-переносниками сигналу в цитоплазмі. Зв'язування андрогену з цитоплазматичними андрогенними рецепторами може викликати швидкі зміни в роботі клітини, незалежно від транскрипції генів, наприклад, в іонному транспорті, а також непрямо впливати на транскрипцію генів, наприклад, за допомогою інших шляхів передачі сигналу, і таким чином впливати на активність інших факторів транскрипції.

При деяких захворюваннях була виявлена надмірна експресія андрогенного рецептора або експресія мутуваних генів андрогенного рецептора, наприклад, при раку, включаючи рак передстатевої залози і раку молочної залози, а також при інших розладах, таких як поліглутамінові захворювання (Monks et al., PNAS November 2 2007, публікація в інтернеті), алопеція, доброякісна гіперплазія передстатевої залози, спінальна і м'язова атрофія і хвороба Кеннеді.

У WO 97/11170 повідомляється про спосіб лікування пацієнтів з діагностованою доброякісною гіперплазією передстатевої залози або раком передстатевої залози, який включає введення антисмислового олігонуклеотиду, який вибірково гібридується з мРНК андрогенного рецептора. Розкриті три антисмислові олігонуклеотидні послідовності довжиною 27-29 нуклеотидів.

У US 6733776 і EP 0692972 повідомляється про спосіб лікування андрогенної алопеції за допомогою ліпосом, що містять антисмислову нуклеїнову кислоту, яка гібридується з геном андрогенного рецептора. Антисмислові молекули з конкретними послідовностями, націленими на андрогенний рецептор, не надані.

У US 2005/0164970 повідомляється про спосіб лікування раку передстатевої залози з використанням комплексів міРНК, які вибірково зв'язуються з мРНК андрогенного рецептора.

У WO 2005/027833 повідомляється про спосіб лікування раку передстатевої залози, який включає введення пацієнту морфоліно-олігонуклеотиду довжиною 12-40 морфоліно-ланок.

У WO 2001/083740 повідомляється про антисмислову сполуку, яка має незаряджений морфоліно-кістяк довжиною від 18 до 20 суміжних ланок, які націлені на андрогенний рецептор людини.

Антисмислові морфоліно-сполуки діють за допомогою зв'язування з цільовою нуклеїною кислотою для того, щоб блокувати доступ інших молекул до мРНК, наприклад, молекул, які беруть участь в сплайсингу мРНК або ініціації трансляції.

У US 7067256 повідомляється про рибозим, який, очевидно, опосередковує інактивацію андрогенного рецептора. Надана антисмислова молекула РНК з 19 нуклеотидів для відповідної області мРНК андрогенного рецептора.

Однак, незважаючи на застосування міРНК, антисмислових морфоліно-сполук і рибозимів, жоден з вищевказаних інгібіторів андрогенного рецептора не дозволяє успішно інгібувати

андрогенний рецептор *in vivo* і в фармакологічно прийнятному дозуванні.

Наприклад, даний винахід належить до нового класу антагоністів андрогенного рецептора, які були відібрані на основі присутності LNA в їх хімічному складі і/або за допомогою відбору особливо ефективних сайтів-мішеней в мРНК андрогенного рецептора.

Суть винаходу

Винахід належить до олігомеру довжиною 10-50, наприклад, довжиною 10-30 нуклеотидів, який містить безперервну нуклеотидну послідовність загальною довжиною 10-50, наприклад, 10-30 нуклеотидів, де вказана безперервна нуклеотидна послідовність щонайменше на 80 % (наприклад, на 85 %, 90 %, 95 %, 98 % або 99 %) гомологічна області, яка відповідає зворотній комплементарній послідовності нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця, наприклад, гена андрогенного рецептора ссавця або мРНК, наприклад, SEQ ID № 1, або його варіантів, що зустрічаються в природі. Таким чином, наприклад, олігомер гібридується з одноланцюжковою молекулою нуклеїнової кислоти, яка має послідовність (відповідної) частини SEQ ID № 1.

Винахід належить до кон'югату, який містить олігомер за винаходом і щонайменше один нунуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент, ковалентно зв'язаний з вказаним олігомером.

Винахід належить до фармацевтичної композиції, яка містить олігомер або кон'югат за винаходом і фармацевтично прийнятний розріджувач, носій, сіль або ад'ювант.

Винахід належить до олігомеру або кон'югату за винаходом для застосування як лікарського засобу, наприклад, для лікування захворювання або медичного розладу, який описаний в цьому документі, наприклад, гіперпроліферативного розладу, такого як рак.

Винахід належить до застосування олігомеру або кон'югату за винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або медичного розладу, який описаний в цьому документі, наприклад, гіперпроліферативного розладу, такого як рак.

Винахід належить до способу лікування захворювання або медичного розладу, який описаний в цьому документі, наприклад, гіперпроліферативного розладу, такого як рак, вказаний спосіб включає введення олігомеру, кон'югату або фармацевтичної композиції за винаходом пацієнту, страждаючому або схильного до ризику вказаного захворювання або медичного розладу.

Винахід належить до способу інгібування андрогенного рецептора в клітині, яка експресує андрогенний рецептор, вказаний спосіб включає введення олігомеру або кон'югату за винаходом у вказану клітину для того, щоб викликати інгібування андрогенного рецептора у вказаній клітині.

Винахід належить до олігомеру довжиною 10-50 нуклеїнових основ, який містить безперервну послідовність нуклеїнових основ загальною довжиною 10-50 нуклеїнових основ, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ щонайменше на 80 % гомологічна відповідній області нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

Винахід належить до олігомеру довжиною 10-50 нуклеїнових основ, який містить безперервну послідовність нуклеїнових основ загальною довжиною 10-50 нуклеїнових основ, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ щонайменше на 80 % ідентична зворотній комплементарній послідовності цільової області нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

Винахід додатково належить до кон'югату, який містить олігомер за винаходом, наприклад, до кон'югату, який містить, в доповнення до послідовності нуклеїнових основ олігомеру, щонайменше один нунуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент ("кон'югований фрагмент"), який ковалентно зв'язаний з олігомером за винаходом.

Винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять олігомер або кон'югат за винаходом і фармацевтично прийнятним розріджувач, носій, сіль або ад'ювант.

Винахід додатково належить до олігомеру за винаходом для застосування в медицині.

Винахід додатково належить до застосування олігомеру за винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування одного або декількох захворювань, згаданих в цьому документі, наприклад, захворювань, вибраних з групи, що складається з раку, наприклад, раку молочної залози або раку передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінових захворювань.

Винахід додатково належить до олігомеру за винаходом для застосування в лікуванні одного або декількох захворювань, згаданого в цьому документі, наприклад, захворювань, вибраних з групи, що складається з раку, такого як рак молочної залози або рак передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінових захворювань.

Також надані фармацевтичні і інші композиції, що містять олігомер за винаходом. Також надані способи пригнічення експресії AR в клітинах або тканинах, які включають приведення вказаних клітин або тканин, *in vitro* або *in vivo*, в контакт з одним або декількома олігомерами, кон'югатами або композиціями за винаходом.

Також розкриті способи лікування тварини, що не є людиною, або людини з підозрою на

наявність або схильність (сприйнятливість) до захворювання або стану, пов'язаного з експресією або надмірною експресією AP, за допомогою введення вказаній тварині або людині терапевтично або профілактично ефективної кількості одного або декількох олігомерів, кон'югатів або фармацевтичних композицій за винаходом. Також надані способи використання олігомерів для інгібування експресії AP і для лікування захворювань, пов'язаних з активністю AP.

Винахід належить до способу лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з раку, такого як рак молочної залози або рак передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінових захворювань, спосіб включає введення (ефективної кількості) одного або декількох олігомерів за винаходом, їх кон'югатів або фармацевтичних композицій за винаходом пацієнту, потребуючому цього.

Винахід належить до способу інгібування або зниження експресії андрогенного рецептора в клітині або тканині, наприклад, за допомогою понижувальної регуляції, який включає стадію приведення вказаної клітини або тканини в контакт з ефективною кількістю одного або декількох олігомерів за винаходом, їх кон'югатів або фармацевтичних композицій для того, щоб інгібувати або знизити експресію андрогенного рецептора.

У деяких варіантах здійснення винахід належить до олігомеру, що складається з 10-30 суміжних мономерів, де суміжні мономери ковалентно зв'язані за допомогою фосфатної групи або фосфоротіоатної групи, де вказаний олігомер містить першу область щонайменше з 10 суміжних мономерів, де щонайменше один мономер з вказаної першої області є аналогом нуклеозиду, де послідовність вказаної першої області щонайменше на 80 % ідентична найкращим чином вирівняній зворотній комплементарній послідовності цільової області гена андрогенного рецептора ссавця або мРНК андрогенного рецептора ссавця.

В одному з аспектів олігомер за винаходом вибраний з групи, що складається з

5'-AsMeCsMeCsasasgstststscststscsAsGsMeC-3' (SEQ ID № 58) і

5'-MeCsMeCsMeCsasasgsgscsascstsgscsAsGsA-3' (SEQ ID № 77), де заголовні букви означають мономери бета-D-окси-LNA і малі букви означають мономери ДНК, нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок і MeC означає мономер бета-D-окси-LNA, що містить основу 5-метилцитозин.

Короткий опис малюнків

Фіг. 1. Олігонуклеотиди, представлені в таблиці 3, оцінювали за їх здатністю до нокдауну мРНК андрогенного рецептора в концентраціях 1, 4 і 16 нМ в клітинах MCF7 через 24 години після трансфекції з використанням ПЛР в реальному часі. Всі результати нормалізовані до GAPDH і інгібування мРНК AP показано у вигляді процентної частки від необробленого контролю. Наведені результати являють собою середнє значення результатів трьох незалежних експериментів.

Фіг. 2. Олігонуклеотиди, представлені в таблиці 3, оцінювали за їх здатністю до нокдауну мРНК андрогенного рецептора в концентраціях 1, 4 і 16 нМ в клітинах A549 через 24 години після трансфекції з використанням ПЛР в реальному часі. Всі результати нормалізовані до GAPDH і інгібування мРНК AP показано у вигляді процентної частки від необробленого контролю. Наведені результати являють собою середнє значення результатів трьох незалежних експериментів.

Фіг. 3. Вирівнювання послідовності мРНК андрогенного рецептора людини (інвентарний номер Genbank NM_000044) і послідовності мРНК андрогенного рецептора миші (інвентарний номер Genbank NM_0134769).

Фіг. 4. Розташування переважних цільових областей в мРНК AP (кДНК) людини, з якими вибірково зв'язуються олігомери за винаходом. Незважаючи на те, що показані 16-членні цільові сайти, в деяких варіантах здійснення ці цільові області можуть містити додаткові 4 основи з 5'- або 3'-кінця показаних областей, тобто являти собою цільові області довжиною до 24 суміжних нуклеотидів.

Фіг. 5. SEQ ID № 1: андрогенний рецептор Homo sapiens (дигідротестостероновий рецептор; тестикулярна фемінізація; спінальна і бульбарна м'язова атрофія; хвороба Кеннеді) (AP), транскрипційний варіант 1, мРНК. (інвентарний номер Genbank NM_000044).

Фіг. 6. SEQ ID № 81: послідовність мРНК андрогенного рецептора миші.

Фіг. 7. SEQ ID № 82: послідовність мРНК андрогенного рецептора макака резус.

Фіг. 8. SEQ ID № 83: амінокислотна послідовність білка андрогенного рецептора Homo sapiens.

Фіг. 9. SEQ ID № 84: амінокислотна послідовність білка андрогенного рецептора миші.

Фіг. 10. SEQ ID № 85: амінокислотна послідовність білка андрогенного рецептора макака резусу.

Фіг. 11. мРНК AP в LNCaP через 24 години після трансфекції.

Фіг. 12. мРНК AP в A549 через 24 години після трансфекції.

Фіг. 13. Тест на клітинну проліферацію - A549, залежність від часу після трансфекції.

Фіг. 14. Тест на клітинну проліферацію - залежність від часу після трансфекції.

Фіг. 15. Активність каспази 3/7 в клітинах LNCaP через 24, 48 або 72 години після трансфекції.

Фіг. 16: Активність каспази 3/7 в клітинах A549 через 24, 48 або 72 години після трансфекції.

Фіг. 17: Середнє PSA в плазмі після лікування олігомером in vivo.

Фіг. 18: Інгібування росту пухлини in vivo.

Докладний опис винаходу

Олігомери

У даному винаході застосовуються олігомерні сполуки (що іменуються в цьому документі олігомерами) для модулювання функції молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця, наприклад, нуклеїнової кислоти андрогенного рецептора, наведеної в SEQ ID № 1, і варіантів таких молекул нуклеїнової кислоти, що зустрічаються в природі, яка кодує андрогенний рецептор ссавця. Термін "олігомер" в контексті даного винаходу належить до молекули, утвореної за допомогою ковалентного зв'язку між двома або більше нуклеотидами (тобто до олігонуклеотиду). У цьому документі кожний окремий нуклеотид, наприклад, нуклеотиди, присутні в олігомері за винаходом, також можуть позначатися як "мономер" або "ланка". У деяких варіантах здійснення олігомер містить безперервну нуклеотидну послідовність довжиною 10-30 нуклеотидів або складається з неї (тобто містить 10-30 ковалентно зв'язаних мономерів або складається з них).

У різних варіантах здійснення сполуки за винаходом не містять РНК (ланки). У різних варіантах здійснення сполуки за винаходом являють собою лінійні молекули або синтезовані в формі лінійної молекули. У таких варіантах здійснення олігомер являє собою односторонню молекулу і в основному не містить короткі області, наприклад, щонайменше з 3, 4 або 5 суміжних нуклеотидів, які комплементарні іншій області в цьому ж олігомері (тобто дуплекси) - в цьому відношенні, в деяких варіантах здійснення олігомер (по суті) не є двостороннім. У деяких варіантах здійснення олігомер є по суті не двостороннім, наприклад, не являє собою мРНК. У різних варіантах здійснення олігомер за винаходом може повністю складатися з безперервної нуклеотидної області. Таким чином, олігомер по суті не є самокомплементарним. мРНК складається з 2 комплементарних коротких послідовностей РНК (або еквівалентних нуклеотидних ланок), наприклад, довжиною від 21 до 23 нуклеотидів, в основному з 2 нуклеотидами на 3'-кінці, виступаючими з обох кінців. Для того щоб збільшити захоплення in vivo, мРНК може бути кон'югована, наприклад, зі стероїдом, наприклад, з холестериновою групою (в основному 3'- або 5'-кінцем одного або обох ланцюгів).

Винахід додатково належить до цільової послідовності в мРНК або гену AP або її алкільного варіанту, зокрема, до послідовностей, відповідних SEQ ID №№ 2-22, де антисмислові олігонуклеотиди, відповідні вказаним цільовим послідовностям, здатні здійснювати понижувальну регуляцію AP. Наприклад, цільові послідовності, які відповідають антисмисловим олігонуклеотидним послідовностям SEQ ID №№ 2-22, відповідно, наведені на фіг. 4 (виділені жирним зображенням з підкресленням, над якими вказані відповідні SEQ ID №№). Послідовності варіантів, наприклад, але не обмежуючись, алельні варіанти (наприклад, гена (AP), представленого в генному локусі Xq 11-12) таких цільових послідовностей також включені в обсяг винаходу. Послідовність варіанту може бути щонайменше на 60 %, більш переважно щонайменше на 70 %, більш переважно щонайменше на 80 %, більш переважно щонайменше на 85 %, більш переважно щонайменше на 90 %, більш переважно щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 % гомологічна цільовій послідовності в AP. В основному, олігомер за винаходом, відповідний вказаній послідовності варіанту, зберігає здатність до понижувальної регуляції AP.

Також розкриті конкретні конструкції LNA-олігонуклеотидів, наприклад, наведені в SEQ ID №№ 44-80. Олігомери за винаходом розглядаються як можливі інгібітори мРНК андрогенного рецептора і експресії білка.

Мішені

Андрогенний рецептор ссавця переважно вибраний з групи, що складається з андрогенних рецепторів людини або миші. Переважно андрогенний рецептор ссавця являє собою андрогенний рецептор людини, наприклад, андрогенний рецептор, який кодується нуклеїновою кислотою, яка показана в SEQ ID № 1. Додаткові гени андрогенних рецепторів ссавців (мішені) і їх відповідні білки наведені в наступній таблиці:

	Інвентарний номер Genbank нуклеїнова кислота (послідовність мРНК/кДНК)	Інвентарний номер Genbank поліпептид (передбачена послідовність)
Людина	NM_000044	NP_000035
Миша	NM_013476	NP_038504
Макак резус	NM_001032911	NP_001028083

Потрібно визнати, що у людини ген андрогенного рецептора виявляє деяку міру мінливості алеля і що у деяких разях поліморфізму вищевказані інвентарні номери Genbank для нуклеїнових кислот належать до послідовностей кДНК, а не до послідовностей мРНК як таких. Послідовність зрілої мРНК можна одержати безпосередньо з відповідної послідовності кДНК при заміні основи тимін (Т) на урацил (У).

Потрібно визнати, що у людини ген андрогенного рецептора виявляє деяку міру мінливості алеля і в деяких випадках поліморфізм пов'язаний з патологічними фенотипами (Mooney et al, NAR 15; 31(8) 2003). Наприклад, експансія CAG повторів пов'язана із захворюваннями, відмінними поліглутаміною експансією, а інші ідентифіковані описані алельні варіанти включають тринуклеотидний повтор (GGC)_n і одонуклеотидні заміни R726L, T887A і L710H, і було показано, що останні два корелюють із зменшенням вибірковості АРА-рецептора у відношенні інших стероїдних лігандів. В одному з варіантів здійснення n може знаходитися в діапазоні від 5 до 31.

Повтори CAG менше 22 разів пов'язані із збільшенням ризику раку передстатевої залози у афроамериканців чоловічої статі, і тому можуть являти собою переважний алельний варіант.

У деяких варіантах здійснення цільова нуклеїнова кислота являє собою алельний варіант AP, який містить одну або декілька одонуклеотидних заміні, включаючи R726L, T887A і L710H.

Отже, в деяких варіантах здійснення мішенню є алельний варіант AP, який містить тринуклеотидний повтор (CAG)_n або тринуклеотидний повтор (CAG)_n.

У переважному варіанті здійснення нуклеїнова кислота, що кодує андрогенний рецептор ссавця, являє собою послідовність кДНК андрогенного рецептора людини, наведену в SEQ ID № 1, і/або послідовність кДНК андрогенного рецептора миші, наведену в SEQ ID № 81, або їх алельні варіанти. Олігомер за винаходом являє собою антисмисловий олігонуклеотид.

Отже, "мішень" олігомеру за винаходом являє собою мРНК андрогенного рецептора. Введення олігомеру в клітину, яка експресує ген андрогенного рецептора, призводить до зниження рівня мРНК андрогенного рецептора, що призводить до зниження рівня експресії андрогенного рецептора в клітині.

Відомо, що андрогенний рецептор регулює експресію декількох генів, наприклад, генів, вибраних з групи, що складається з протейнінази С дельта (PRKCD), глутатіон S-трансферази тета 2 (GSTT2), 3 члена V підродини потенційних катонних каналів тимчасових рецепторів (TRPV3), піролін-5-карбоксилатредуктази 1 (PYCR1) або орнітинамінотрансферази (OAT), - такі гени в цьому документі позначають як мішені андрогенного рецептора, і, по суті, в деяких варіантах здійснення олігомери за винаходом можна використовувати для модулювання експресії однієї або декількох мішеней андрогенного рецептора в клітині, яка експресує або здатна експресувати (тобто у випадку послаблення репресії (за допомогою AP) мішені андрогенного рецептора в клітині) вказану мішень андрогенного рецептора.

Олігомери, що вибірково зв'язуються з мРНК андрогенного рецептора, можуть гібридизуватися з будь-яким сайтом вздовж всієї нуклеїнової кислоти мРНК-мішені, наприклад, з 5'-кінцевою лідерною нетрансльованою послідовністю, екзонами, інтронами і 3'-кінцевим нетрансльованим хвостом. Однак, переважно, щоб олігомери, націлені на мРНК андрогенного рецептора, гібридизувалися зі зрілою мРНК-формою цільової нуклеїнової кислоти.

Придатний олігомер за винаходом має здатність до понижувальної регуляції експресії гена андрогенного рецептора. У цьому відношенні олігомер за винаходом може викликати інгібування андрогенного рецептора, в основному у ссавця, наприклад, в клітинах людини. У деяких варіантах здійснення олігомери за винаходом зв'язуються з цільовою нуклеїновою кислотою і викликають інгібування експресії щонайменше на 10 % або 20 % в порівнянні з нормальним рівнем експресії, більш переважне інгібування щонайменше на 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або 95 % в порівнянні з нормальним рівнем експресії (наприклад, безпосередньо перед введенням дози олігомеру). У деяких варіантах здійснення таке модулювання можна спостерігати при використанні сполуки за винаходом в концентрації від 0,04 до 25 нМ, наприклад, від 0,8 до 20 нМ. У тому ж або іншому варіанті здійснення інгібування експресії складає менше 100 %, наприклад, інгібування складає менше 98 %, інгібування складає менше 95 %, інгібування складає менше 90 %, інгібування складає менше 80 %, наприклад, інгібування складає менше 70 %. Модулювання рівня експресії можна визначити при вимірюванні концентрації білка, наприклад, таким способом як SDS-PAGE з подальшим вестерн-блоттингом з використанням відповідних антитіл, індукованих проти цільового білка. Альтернативно, модулювання рівнів експресії можна визначити при вимірюванні рівнів мРНК, наприклад, за допомогою "нозерн"-блоттинга або кількісною ЗТ-ПЛР.

При вимірюванні модулювання за допомогою вимірювання рівнів мРНК, міра понижувальної регуляції при використанні відповідного дозування, наприклад, в концентрації від 0,04 до 25 нМ, такий як від 0,8 до 20 нМ, в деяких варіантах здійснення в основному відповідає рівню 10-20 % від нормальних рівнів за відсутності сполуки за винаходом.

Отже, винахід належить до способу знижувального регулювання або інгібування експресії білка андрогенного рецептора і/або мРНК в клітині, яка експресує білок андрогенного рецептора

і/або мРНК, вказаний спосіб включає введення або приведення олігомеру або кон'югату за винаходом (відповідно, в ефективній кількості) в контакт з вказаною клітиною для понижувального регулювання або інгібування експресії білка андрогенного рецептора і/або мРНК у вказаній клітині. Відповідно, клітина являє собою клітину ссавця, наприклад, клітину людини. У деяких варіантах здійснення введення або приведення в контакт може відбуватися *in vitro*. У деяких варіантах здійснення введення або приведення в контакт може відбуватися *in vivo*.

Термін "цільова нуклеїнова кислота", як застосовують в цьому документі, належить до ДНК або РНК, яка кодує поліпептид андрогенного рецептора ссавця, наприклад, андрогенного рецептора людини, наприклад, до SEQ ID № 1. Андрогенний рецептор кодується нуклеїновими кислотами або їх варіантами, що зустрічаються в природі і рибонуклеїновими кислотами, одержаними з них, переважно мРНК, наприклад, пре-мРНК, хоча переважно - зрілої мРНК. У деяких варіантах здійснення, наприклад, при використанні в дослідженнях або в діагностиці, "цільова нуклеїнова кислота" може являти собою кДНК або синтетичний олігонуклеотид, одержаний з вищевказаних цільових дезоксирибонуклеїнових або рибонуклеїнових кислот. Олігомер за винаходом переважно здатний гібридизуватися з цільовою нуклеїновою кислотою. Потрібно визнати, що SEQ ID № 1 являє собою кДНК послідовність, і по суті відповідає послідовності зрілої цільової мРНК, незважаючи на те, що в послідовності кДНК урацил заміщений на тимідин.

Термін "варіант", що зустрічається в природі, належить до варіантів нуклеотидної послідовності поліпептиду андрогенного рецептора, який існує в природі в межах певної таксономічної групи, такої як ссавці, наприклад, миша, мавпа і переважно людина. В основному при використанні "варіантів, що зустрічаються в природі" поліпептиду термін також може включати будь-які алельні варіанти андрогенного рецептора, що кодуються геномною ДНК, яка знайдена в Х хромосомі: 66,68-66,87 Мо (мільйонів основ) за допомогою хромосомної перебудови або дуплікації, і РНК, такої як мРНК, одержаної з неї. "Варіанти, що зустрічаються в природі", також можуть включати в себе варіанти, одержані внаслідок альтернативного сплайсингу мРНК андрогенного рецептора. При згадці про конкретну поліпептидну послідовність термін також включає, наприклад, форми білка, що зустрічаються в природі, які, таким чином, можуть зазнавати процесингу, наприклад, за допомогою ко- або посттрансляційних модифікацій, таких як відщеплення сигнального пептиду, протеолітичне розщеплення, глікозилування і т.д.

Послідовності олігомерів

Олігомери складаються з безперервної нуклеотидної послідовності, яка відповідає зворотній комплементарній послідовності нуклеотидної послідовності, представленій в SEQ ID № 1, або містять її. Таким чином, олігомер може містити послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID №№ 2-22 і 86-106, або складатися з неї, де вказаний олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) необов'язково може містити одну, дві або три невідповідності відносно вказаної вибраної послідовності.

Олігомер може містити безперервну нуклеотидну послідовність, яка повністю комплементарна (абсолютно комплементарна) відповідній області нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця (наприклад, SEQ ID № 1), або складатися з неї. Таким чином, олігомер може містити антисмислову нуклеотидну послідовність або складатися з неї.

Однак в деяких варіантах здійснення олігомер, в якому може бути допущено 1, 2, 3 або 4 (або більше) невідповідності, гібридується з цільовою послідовністю і зберігає силу зв'язування з мішенню, достатню для вияву понижувального ефекту, тобто понижувальної регуляції мішені.

Невідповідності можна компенсувати, наприклад, збільшенням довжини нуклеотидної послідовності олігомеру і/або збільшенням кількості аналогів нуклеотидів, таких як LNA, представлених в нуклеотидів послідовності.

У деяких варіантах здійснення безперервна нуклеотидна послідовність містить не більше ніж 3, наприклад, не більше ніж 2 невідповідності, при гібридизації з цільовою послідовністю, наприклад, з відповідною областю нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

У деяких варіантах здійснення безперервна нуклеотидна послідовність містить не більше ніж одну невідповідність при гібридизації з цільовою послідовністю, наприклад, з відповідною областю нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

Нуклеотидні послідовності олігомерів за винаходом або безперервна нуклеотидна послідовність переважно щонайменше на 80 % гомологічні відповідній послідовності, вибраній з групи, що складається з SEQ ID №№ 2-22 і 86-106, наприклад, гомологічні щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, наприклад, гомологічні на 100 % (ідентичні).

Нуклеотидні послідовності олігомерів за винаходом або безперервна нуклеотидна послідовність переважно щонайменше на 80 % гомологічні зворотній комплементарній послідовності відповідної послідовності, представленій в SEQ ID № 1, наприклад, щонайменше на

85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, гомологічні щонайменше на 96 %, гомологічні щонайменше на 97 %, гомологічні щонайменше на 98 %, гомологічні щонайменше на 99 %, наприклад, гомологічні на 100 % (ідентичні).

Нуклеотидні послідовності олігомерів за винаходом або безперервна нуклеотидна послідовність переважно щонайменше на 80 % комплементарні підпослідовності, представленої в SEQ ID № 1, наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, комплементарні щонайменше на 96 %, комплементарні щонайменше на 97 %, комплементарні щонайменше на 98 %, комплементарні щонайменше на 99 %, наприклад, комплементарні на 100 % (абсолютно комплементарні).

У деяких варіантах здійснення олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) вибраний з послідовностей, вибраних з групи, що складається з SEQ ID №№ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 і 22, або їх безперервної підпослідовності щонайменше з 10 нуклеотидів, або містить одну з них, де вказаний олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) може необов'язково містити одну, дві або три невідповідності відносно даної послідовності.

У деяких варіантах здійснення олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) вибраний з послідовностей, вибраних з групи, що складається з SEQ ID №№ 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 і 106, або їх безперервної підпослідовності щонайменше з 10 нуклеотидів, або містить одну з них, де вказаний олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) може необов'язково містити одну, дві або три невідповідності в порівнянні з даною послідовністю.

Інші переважні олігомери містять (безперервну) нуклеотидну послідовність, наприклад, безперервну послідовність довжиною 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, яка містить нуклеотидну послідовність, вибрану з групи послідовностей, що складається з SEQ ID № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 і 22, де вказаний олігомер (або його безперервна нуклеотидна частина) може необов'язково містити одну, дві або три невідповідності в порівнянні з вказаною вибраною послідовністю.

У деяких варіантах здійснення підпослідовність може складатися з 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 або 29 послідовних нуклеотидів, наприклад, 12-22 нуклеотидів, наприклад, 12-18 нуклеотидів. Відповідно, в деяких варіантах здійснення підпослідовність має ту ж довжину, що і безперервна нуклеотидна послідовність олігомеру за винаходом.

Однак потрібно визнати, що в деяких варіантах здійснення нуклеотидна послідовність олігомеру може містити додаткові нуклеотиди на 5'- або 3'-кінці, наприклад, незалежно, 1, 2, 3, 4 або 5 додаткових нуклеотидів на 5'- і/або 3'-кінці, яких не комплементарні цільовій послідовності. У цьому відношенні в деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом може містити безперервну нуклеотидну послідовність, яка фланкована додатковими 5'- і/або 3'-кінцевими нуклеотидами. У деяких варіантах здійснення додаткові 5'- або 3'-кінцеві нуклеотиди являють собою нуклеотиди, що зустрічаються в природі, такі як дезоксирибонуклеотиди або рибонуклеотиди. У деяких варіантах здійснення додаткові 5'- або 3'-кінцеві нуклеотиди можуть являти собою D-область, яка згадується в цьому документі відносно олігомерів з пропусками.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 2, наприклад, SEQ ID № 44, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 3, наприклад, SEQ ID № 45, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 4, наприклад, SEQ ID № 46, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 5, наприклад, SEQ ID № 47, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 6, наприклад, SEQ ID № 48, 49 або 50, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 7, наприклад, SEQ ID № 51, 52, або 53, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або

складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 8, наприклад, SEQ ID № 54, 55 або 56, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 9, наприклад, SEQ ID № 57, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 10, наприклад, SEQ ID № 58, 59, або 60, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 11, наприклад, SEQ ID № 61, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 12, наприклад, SEQ ID № 62, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 13, наприклад, SEQ ID № 63, 64 або 65 або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 14, наприклад, SEQ ID № 66, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 15, наприклад, SEQ ID № 67, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 16, наприклад, SEQ ID № 68, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 17, наприклад, SEQ ID № 69, 70 або 71, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 18, наприклад, SEQ ID № 72, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 19, наприклад, SEQ ID № 73, 74 або 75, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 20, наприклад, SEQ ID № 76, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 21, наприклад, SEQ ID № 77, 78 або 79, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить нуклеотидну послідовність згідно з SEQ ID № 22, наприклад, SEQ ID № 80, або безперервну підпослідовність щонайменше з її 10 нуклеотидів, наприклад, з її 11, 12, 13, 14, 15 або 16 нуклеотидів, або складається з неї.

При визначенні "гомології" між олігомерами за винаходом (або безперервною нуклеотидною послідовністю) і нуклеїновою кислотою, яка кодує андрогенний рецептор ссавця, або її зворотною комплементарною послідовністю, наприклад, що описується в цьому документі, визначення гомології можна здійснити за допомогою простого вирівнювання відповідної нуклеотидної послідовності сполуки за винаходом з відповідною областю нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця (або цільовою нуклеїновою кислотою), або її зворотною комплементарною послідовністю, і гомологію визначають при підрахунку кількості вирівняних основ, діленої на загальну кількість суміжних нуклеотидів в сполуці за винаходом і помноженої на 100. При такому порівнянні, якщо пропуски існують, переважно, щоб такі пропуски являли собою тільки невідповідності, а не області, в яких декілька нуклеотидів в області пропуску розрізняються

в нуклеотидній послідовності за винаходом і цільовій нуклеїновій кислоті.

Терміни "відповідний" і "відповідає" належать до порівняння нуклеотидної послідовності олігомеру або безперервної нуклеотидної послідовності (першої послідовності) і відповідної безперервної нуклеотидної послідовності з додатковою послідовністю, вибраною з будь-якого пункту: і) підпослідовність зворотної послідовності, комплементарної цільовій нуклеїновій кислоті, такий як мРНК, яка кодує білок андрогенного рецептора, наприклад, SEQ ID № 1, і/або ii) послідовність нуклеотидів, надана в цьому документі, наприклад, в групі, що складається з SEQ ID №№ 2-22 і 86-106 або їх підпослідовностей. Нуклеотидні аналоги порівнюють безпосередньо з еквівалентними або відповідними їм нуклеотидами. Перша послідовність, яка відповідає додатковій послідовності за п. і) або ii), в основному ідентична цій послідовності, що перевищує за довжиною першу послідовність (наприклад, безперервну нуклеотидну послідовність), або, як описано в цьому документі, в деяких варіантах здійснення може бути щонайменше на 80 % гомологічна відповідній послідовності, наприклад, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, гомологічна щонайменше на 96 %, гомологічна щонайменше на 97 %, гомологічна щонайменше на 98 %, гомологічна щонайменше на 99 %, наприклад, гомологічна на 100 % (ідентична).

Терміни "відповідний нуклеотидний аналог" і "відповідний нуклеотид" призначені для позначення того, що нуклеотид в нуклеотидному аналозі і нуклеотид, що зустрічається в природі, ідентичні. Наприклад, коли в нуклеотиді 2-дезоксирибоза з'єднана з аденіном, "відповідний нуклеотидний аналог" містить пентозу (відрізняється від 2-дезоксирибози), з'єднану з аденіном.

Довжина

Олігомери містять безперервну нуклеотидну послідовність загальною довжиною 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 суміжних нуклеотидів, або складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомери містять безперервну нуклеотидну послідовність загальною довжиною 10-22, наприклад, 12-18, наприклад, 13-17 або 12-16, наприклад, 13, 14, 15, 16 суміжних нуклеотидів, або складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомери містять безперервну нуклеотидну послідовність загальною довжиною 10, 11, 12, 13 або 14 суміжних нуклеотидів, або складаються з неї.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом складається не більше ніж з 22 нуклеотидів, наприклад, не більше ніж з 20 нуклеотидів, наприклад, не більше ніж з 18 нуклеотидів, наприклад, з 15, 16 або 17 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить менше ніж 20 нуклеотидів.

Нуклеотидні аналоги

Термін "нуклеотид", як застосовують в цьому документі, належить до глікозиду, що містить залишок цукру, залишок основи і ковалентно зв'язану фосфатну групу, і включає як нуклеотиди, що зустрічаються в природі, такі як дезоксирибонуклеотиди або рибонуклеотиди, переважно дезоксирибонуклеотиди, так і нуклеотиди, які не зустрічаються в природі, що містять залишки модифікованого цукру і/або основ, які в цьому документі також позначаються як "нуклеотидні аналоги".

Нуклеотиди, що не зустрічаються в природі, включають нуклеотиди, які містять залишки модифікованого цукру, наприклад, бициклічні нуклеотиди або 2'-модифіковані нуклеотиди, наприклад, 2'-заміщені нуклеотиди.

"Нуклеотидні аналоги" являють собою варіанти природних нуклеотидів, таких як дезоксирибонуклеотиди або рибонуклеотиди, одержані за допомогою модифікації залишків цукру і/або основи. В принципі, аналоги можуть бути просто "мовчазними" або "еквівалентними" по відношенню до природних нуклеотидів у відношенні олігонуклеотиду, тобто не мати функціональний вплив на дію олігонуклеотиду і на інгібування експресії гена-мішені. Проте, такі "еквівалентні" аналоги можна використовувати, наприклад, якщо вони простіше або дешевше у виробництві, або більш стабільні в умовах зберігання або виробництва, або є тегом або міткою.

Однак переважно аналоги мають функціональний вплив на дію олігомеру і на інгібування експресії, наприклад, забезпечуючи збільшену афінність зв'язування з мішенню і/або збільшену стійкість до внутрішньоклітинних нуклеаз і/або спрощену доставку в клітину. Конкретні приклади аналогів нуклеозидів описані, наприклад, авторами Freier & Altman; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 і Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213, і на схемі 1:

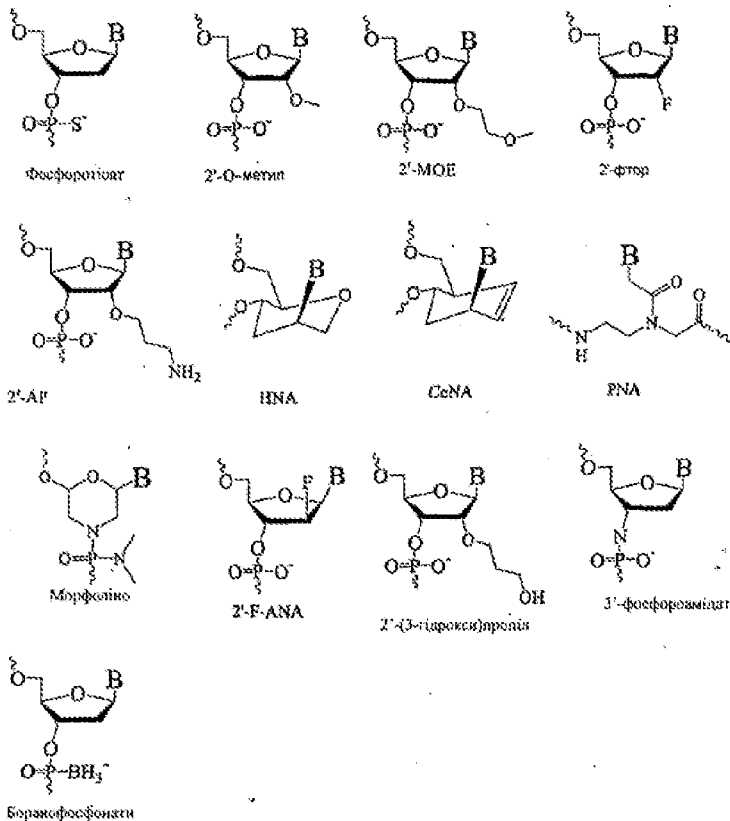


Схема 1

Таким чином, олігомер може містити просту послідовність нуклеотидів, що зустрічаються в природі, переважно 2'-дезоксинуклеотидів (як правило, згадуються в цьому документі як "ДНК"), але також, можливо, рибонуклеотидів (як правило, згадуються в цьому документі як "РНК"), або поєднання нуклеотидів, що зустрічаються в природі, і одних або декількох нуклеотидів, що не зустрічаються в природі, тобто нуклеотидних аналогів, або складатися з цієї послідовності. Відповідно, такі нуклеотидні аналоги можуть збільшувати афінність олігомеру до цільової послідовності.

Приклади відповідних і переважних нуклеотидних аналогів надані в PCT/DK2006/000512 або згадуються в цьому документі.

Вбудовування в олігомер таких збільшуючих афінність нуклеотидних аналогів, як LNA або 2'-заміщений цукор, може зробити можливим зменшення розміру олігомеру, що вибірково зв'язується, а також може зменшити верхню межу розміру олігомеру, нижче за яку виникає невибіркоче або неправильне зв'язування.

У деяких варіантах здійснення олігомер містить щонайменше 2 нуклеотидних аналога. У деяких варіантах здійснення олігомер містить 3-8 нуклеотидних аналогів, наприклад, 6 або 7 нуклеотидних аналогів. У багато більш переважних варіантах здійснення щонайменше один з вказаних нуклеотидних аналогів являє собою замкнену нуклеїнову кислоту (LNA); наприклад, щонайменше 3, або щонайменше 4, або щонайменше 5, або щонайменше 6, або щонайменше 7, або 8 нуклеотидних аналогів можуть являти собою LNA. У деяких варіантах здійснення всі нуклеотидні аналоги можуть являти собою LNA.

Потрібно визнати, що при згадці про переважний мотив нуклеотидної послідовності або нуклеотидної послідовності, яка складається тільки з нуклеотидів, олігомери за винаходом, які визначаються цією послідовністю, можуть містити відповідний нуклеотидний аналог замість одного або декількох нуклеотидів, представлених у вказаній послідовності, наприклад, ланки LNA або інші нуклеотидні аналоги, які підвищують стабільність дуплекса/Тm олігомеру/цільового дуплекса (тобто нуклеотидні аналоги, що збільшують афінність).

У деяких варіантах здійснення будь-яка невідповідність між нуклеотидною послідовністю олігомеру і цільовою послідовністю переважно знаходиться в областях олігонуклеотиду, які розташовані за межами нуклеотидних аналогів, що збільшують афінність, наприклад, в В-області, згаданий в цьому документі, і/або в D-області, згаданий в цьому документі, і/або в областях немодифікованих нуклеотидів, таких як ДНК, і/або в областях, які розташовані з 5'- або 3'-кінця безперервної нуклеотидної послідовності.

Приклади такої модифікації нуклеотиду включають модифікацію залишку цукру для того, щоб надати 2'-заміщувальну групу або одержати місточкову (замкнена нуклеїнова кислота) структуру, яка збільшує афінність, а також може забезпечувати підвищену стійкість до нуклеаз.

Переважає нуклеотидним аналогом є LNA, наприклад, окси-LNA (наприклад, бета-D-окси-LNA і альфа-L-окси-LNA), і/або аміно-LNA (наприклад, бета-D-аміно-LNA і альфа-L-аміно-LNA), і/або тіо-LNA (наприклад, бета-D-тіо-LNA і альфа-L-тіо-LNA), і/або ENA (наприклад, бета-D-ENA і альфа-L-ENA). Найбільш переважає бета-D-окси-LNA.

У деяких варіантах здійснення нуклеотидні аналоги, присутні в олігомері за винаходом (наприклад, в А- і С-областях, згаданих в цьому документі), незалежно вибрані, наприклад, із ланок 2'-О-алкіл-РНК, ланок 2'-аміно-ДНК, ланок 2'-фтор-ДНК, ланок LNA, ланок арабінонуклеїнової кислоти (ANA), ланок 2'-фтор-ANA, ланок HNA, ланок INA (інтеркалювальна нуклеїнова кислота, див. статтю Christensen, 2002. Nucl. Acids. Res. 2002 30: 4918-4925, яка, таким чином, включена як посилання) і ланок 2'-МОЕ. У деяких варіантах здійснення в олігомері за винаходом або його безперервній нуклеотидній послідовності присутній тільки один з вищевказаних типів нуклеотидних аналогів.

У деяких варіантах здійснення нуклеотидні аналоги являють собою 2'-О-метоксіетил-РНК (2'-МОЕ), мономери 2'-фтор-ДНК або нуклеотидні аналоги LNA, і по суті олігонуклеотид за винаходом може містити нуклеотидні аналоги, які незалежно вибрані з цих трьох типів аналогів, або він може містити тільки один тип аналога, вибраний з цих трьох типів. У деяких варіантах здійснення щонайменше один з вказаних нуклеотидних аналогів являє собою 2'-МОЕ-РНК, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 нуклеотидних ланок являють собою 2'-МОЕ-РНК. У деяких варіантах здійснення щонайменше один з вказаних нуклеотидних аналогів являє собою 2'-фтор ДНК, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 нуклеотидних ланок являють собою 2'-фтор-ДНК.

У деяких варіантах здійснення олігомер за винаходом містить щонайменше одну ланку замкненої нуклеїнової кислоти (LNA), наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ланок LNA, наприклад, 3-7 або від 4 до 8 ланок LNA або 3, 4, 5, 6 або 7 ланок LNA. У деяких варіантах здійснення всі нуклеотидні аналоги являють собою LNA. У деяких варіантах здійснення олігомер може містити як бета-D-окси-LNA, так і одну або декілька наступних ланок LNA: тіо-LNA, аміно-LNA, окси-LNA і/або ENA, в бета-D- або альфа-L-конфігурації, або їх поєднання. У деяких варіантах здійснення всі ланки цитозинової LNA являють собою 5'-метил-цитозин. У деяких варіантах здійснення винаходу олігомер може містити як ланки LNA, так і ланки ДНК. Переважно олігомер складається усього із 10-25 ланок LNA і ДНК, переважно з 10-20, навіть більш переважно з 12-16. У деяких варіантах здійснення винаходу нуклеотидна послідовність олігомеру, наприклад, безперервна нуклеотидна послідовність, містить щонайменше одну ланку LNA, а як інших нуклеотидів вона містить ланки ДНК. У деяких варіантах здійснення олігомер містить тільки нуклеотидні аналоги у вигляді LNA і нуклеотиди, що зустрічаються в природі (такі як рибонуклеотиди або дезоксирибонуклеотиди, найбільш переважно дезоксирибонуклеотиди), необов'язково з модифікованими міжнуклеотидними зв'язками, наприклад, з фосфоротіоатом.

Термін "нуклеїнова основа" належить до залишку основи нуклеотиду і включає як такі, що зустрічаються в природі, так і варіанти, що не зустрічаються в природі. Таким чином, "нуклеїнова основа" включає не тільки відомі пуринові і піримідинові гетероцикли, але також їх гетероциклічні аналоги і таутомери.

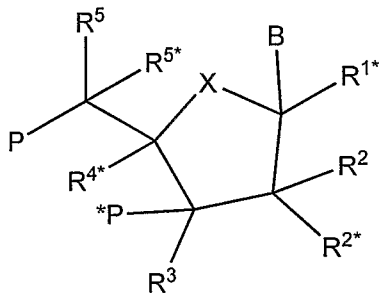
Приклади нуклеїнових основ включають, як необмежувальні приклади, аденін, гуанін, цитозин, тимідин, урацил, ксантин, гіпоксантин, 5-метилцитозин, ізоцитозин, псевдоізоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропіліурацил, 6-амінопурин, 2-амінопурин, інозин, діамінопурин і 2-хлор-6-амінопурин.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна з нуклеїнових основ, присутніх в олігомері, є модифікованою нуклеїною основою, яка вибрана з групи, що складається з 5-метилцитозину, ізоцитозину, псевдоізоцитозину, 5-бромурацилу, 5-пропіліурацилу, 6-амінопурину, 2-амінопурину, інозину, діамінопурину і 2-хлор-6-амінопурину.

LNA

Термін "LNA" належить до біциклічного нуклеотидного аналога, відомого як "замкнена нуклеїнова кислота". Він може належати до мономеру LNA або, при використанні у відношенні "LNA-олігонуклеотиду", до олігонуклеотиду, що містить один або декілька таких біциклічних нуклеотидних аналогів.

LNA, що використовуються в сполуках олігонуклеотидів за винаходом, переважно мають структуру згідно із загальною формулою I



де X вибраний з -O-, -S-, -N(RN), -C(R6R6*);

У вибраний з водню, необов'язково заміщеного С1-4-алкокси, необов'язково заміщеного С1-4-алкілу, необов'язково заміщеного С1-4-ацилокси, нуклеїнових основ, ДНК-інтеркаляторів, фотохімічно активних груп, термохімічно активних груп, хелатуючих груп, репортерних груп і лігандів;

Р означає положення радикала для міжнуклеозидного зв'язку з наступним мономером або 5'-кінцеву групу, такий міжнуклеозидний зв'язок або 5'-кінцева група необов'язково містить замісник R5 або еквівалентно застосовний замісник R5*;

Р* означає міжнуклеозидний зв'язок з попереднім мономером або 3'-кінцеву групу;

R4* і R2* разом означають бірадикал, що складається з 1-4 груп/атомів, вибраних з -C(RaRb)-, -C(Ra)=C(Rb)-, -C(Ra)=N-, -O-, -Si(Ra)2-, -S-, -SO2-, -N(Ra)- і >C=Z,

де Z вибраний з -O-, -S - і -N(Ra)-, і Ra і Rb, кожний незалежно, вибраний з водню, необов'язково заміщеного С1-12-алкілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкенілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкінілу, гідрокси, С1-12-алкокси, С2-12-алкоксіалкілу, С2-12-алкенілокси, карбокси, С1-12-алкоксикарбонілу, С1-12-алкілкарбонілу, формілу, арилу, арилоксикарбонілу, арилокси, арилкарбонілу, гетероарилу, гетероарилоксикарбонілу, гетероарилокси, гетероарилкарбонілу, аміно, моно- і ді(С1-6-алкіл)аміно, карбамоїлу, моно- і ді(С1-6-алкіл)амінокарбонілу, аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу, моно- і ді(С1-6-алкіл)аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу, С1-6-алкілкарбоніламіно, карбамідо, С1-6-алканоїлокси, сульфоно, С1-6-алкілсульфонілокси, нітро, азидо, сульфанілу, С1-6-алкілтіо, галогену, ДНК-інтеркаляторів, фотохімічно активних груп, термохімічно активних груп, хелатуючих груп, репортерних груп і лігандів, де арил і гетероарил можуть бути необов'язково заміщеними і де два гемінальні замісники Ra і Rb разом можуть означати необов'язково заміщений метилен (=CH2), і кожний з присутніх замісників R1*, R2, R3, R5, R5*, R6 і R6* незалежно вибраний з водню, необов'язково заміщеного С1-12-алкілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкенілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкінілу, гідрокси, С1-12-алкокси, С2-12-алкоксіалкілу, С2-12-алкенілокси, карбокси, С1-12-алкоксикарбонілу, С1-12-алкілкарбонілу, формілу, арилу, арилоксикарбонілу, арилокси, арилкарбонілу, гетероарилу, гетероарилоксикарбонілу, гетероарилокси, гетероарилкарбонілу, аміно, моно- і ді(С1-6-алкіл)аміно, карбамоїлу, моно- і ді(С1-6-алкіл)амінокарбонілу, аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу, моно- і ді(С1-6-алкіл)аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу, С1-6-алкілкарбоніламіно, карбамідо, С1-6-алканоїлокси, сульфоно, С1-6-алкілсульфонілокси, нітро, азидо, сульфанілу, С1-6-алкілтіо, галогену, ДНК-інтеркаляторів, фотохімічно активних груп, термохімічно активних груп, хелатуючих груп, репортерних груп і лігандів, де арил і гетероарил можуть бути необов'язково заміщені і де два гемінальні замісники разом можуть означати оксо, тіоксо, іміно, або необов'язково заміщений метилен, або разом можуть утворювати спіро-бірадикал, що складається з ланцюга алкілену з 1-5 атомів вуглецю, який необов'язково уривається і/або закінчується одним або декількома гетероатомами/групами, вибраними з -O-, -S - і -(NRN)-, де RN вибраний з водню і С1-4-алкілу і де два сусідні (негемінальні) замісники можуть означати додатковий зв'язок, утворюють подвійний зв'язок; і RN*, коли він присутній в молекулі і не є частиною бірадикалу, вибраний з водню і С1-4-алкілу; і їх основних солей і кислотно-адитивних солей;

У деяких варіантах здійснення R5* вибраний з H, -CH3, -CH2-CH3, -CH2-O-CH3, і -CH=CH2.

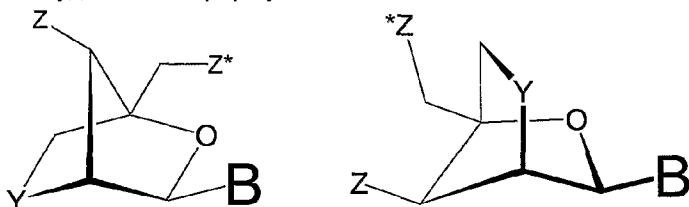
У деяких варіантах здійснення R4* і R2* разом означають бірадикал, вибраний з -C(RaRb)-O-, -C(RaRb)-C(RcRd)-O-, -C(RaRb)-C(RcRd)-C(ReRf)-O-, -C(RaRb)-O-C(RcRd)-, -C(RaRb)-O-C(RcRd)-O-, -C(RaRb)-C(RcRd)-, -C(RaRb)-C(RcRd)-C(ReRf)-, -C(Ra)=C(Rb)-C(RcRd)-, -C(RaRb)-N(Rc)-, -C(RaRb)-C(RcRd)-N(Re)-, -C(RaRb)-N(Rc)-O-, і -C(RaRb)-S-, -C(RaRb)-C(RcRd)-S-, де кожний з Ra, Rb, Rc, Rd, Re і Rf незалежно вибраний з водню, необов'язково заміщеного С1-12-алкілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкенілу, необов'язково заміщеного С2-12-алкінілу, гідрокси, С1-12-алкокси, С2-12-алкоксіалкілу, С2-12-алкенілокси, карбокси, С1-12-алкоксикарбонілу, С1-12-алкілкарбонілу, формілу, арилу, арилоксикарбонілу, арилокси, арилкарбонілу, гетероарилу, гетероарилоксикарбонілу, гетероарилокси, гетероарилкарбонілу, аміно, моно- і ди(С1-6-алкіл)аміно, карбамоїлу, моно- і ді(С1-6-алкіл)амінокарбонілу, аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу,

моно- і ді(С1-6-алкіл)аміно-С1-6-алкіламінокарбонілу, С1-6-алкілкарбоніламіно, карбамідо, С1-6-алканоїлокси, сульфоно, С1-6-алкілсульфонілокси, нітро, азидо, сульфанилу, С1-6-алкілтіо, галогену, ДНК-інтеркаляторів, фотохімічно активних груп, термохімічно активних груп, хелатуючих груп, репортерних груп і лігандів, де арил і гетероарил можуть бути необов'язково заміщені і де два гемінальні замісники Ra і Rb разом можуть означати необов'язково заміщений метилен (=CH2).

У додатковому варіанті здійснення R4* і R2* разом означають бірадикал (двовалентну групу), вибрану з -CH2-O-, -CH2-S-, -CH2-NH-, -CH2-N(CH3)-, -CH2-CH2-O-, -CH2-CH(CH3)-, -CH2-CH2-S-, -CH2-CH2-NH-, -CH2-CH2-CH2-, -CH2-CH2-CH2-O-, -CH2-CH2-CH(CH3)-, -CH=CH-CH2-, -CH2-O-CH2-O-, -CH2-NH-O-, -CH2-N(CH3)-O-, -CH2-O-CH2-, -CH(CH3)-O-, -CH(CH2-O-CH3)-O-.

Для всіх хіральних центрів асиметричні групи можуть знаходитися або в R-, або в S-орієнтації.

Переважно, LNA, використана в олігомері за винаходом, містить щонайменше одну ланку LNA згідно з будь-якою з формул



де Y являє собою -O-, -O-CH2-, -S-, -NH - або N(RH); Z і Z* незалежно вибрані з міжнуклеотидного зв'язку, кінцевої групи або захисної групи; B означає залишок природної або неприродної нуклеотидної основи, і RH вибраний з водню і С1-4-алкілу.

Особливо переважні ланки LNA наведені на схемі 2:

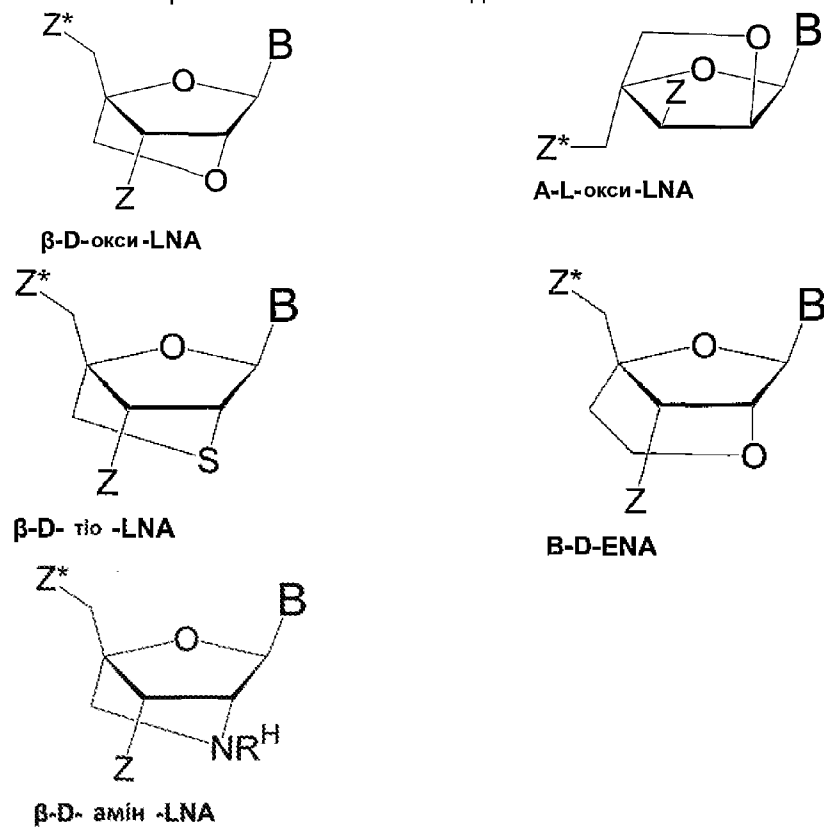


Схема 2

Термін "тіо-LNA" включає замкнений нуклеотид, в якому Y у вищенаведеній загальній формулі вибраний з S або -CH2-S-. Тіо-LNA може знаходитися в бета-D- або альфа-L-конфігурації.

Термін "аміно-LNA" належить до замкненого нуклеотиду, в якому Y у вищенаведеній загальній формулі вибраний з -N(H)-, N(R)-, CH2-N(H)-, і -CH2-N(R)-, де R вибраний з водню і С1-4-алкілу. Аміно-LNA може знаходитися в бета-D- або в альфа-L-конфігурації.

Термін "окси-LNA" належить до замкненого нуклеотиду, в якому Y у вищенаведеній загальній формулі означає -O- або -CH2-O-. Окси-LNA може знаходитися в бета-D- або альфа-L-конфігурації.

Термін "ENA" належить до замкненого нуклеотиду, в якому Y у вищенаведеній загальній

формулі являє собою -CH₂-O- (де атом кисню в групі -CH₂-O- приєднаний до 2'-положення відносно основи В).

У переважному варіанті здійснення LNA вибрана з бета-D-окси-LNA, альфа-L-окси-LNA, бета-D-аміно-LNA і бета-D-тіо-LNA, зокрема, являє собою бета-D-окси-LNA.

Залучення РНКаз

Потрібно визнати, що олігомерна сполука може функціонувати за допомогою не опосередкованої РНКазми деградації цільової мРНК, а, наприклад, за допомогою стеричної перешкоди трансляванню або іншими способами, однак переважні олігомери за винаходом здатні залучати ендорибонуклеази (РНКаз), такі як РНКаз Н.

Переважно, щоб в олігомері або безперервної нуклеотидної послідовності містилася область щонайменше з 6, наприклад, щонайменше 7 послідовних нуклеотидних ланок, наприклад, щонайменше з 8 або щонайменше з 9 послідовних нуклеотидних ланок (залишків), включаючи 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 послідовних нуклеотидів, які при утворенні дуплекса з комплементарною цільовою РНК здатні залучати РНКаз. Безперервною послідовністю, яка має здатність залучати РНКаз, може бути В-область, яка згадується відносно олігомеру з пропусками, як описано в цьому документі. У деяких варіантах здійснення розмір безперервної послідовності, яка має здатність залучати РНКаз, наприклад, В-область, може бути довшим, наприклад, складатися з 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нуклеотидних ланок.

У EP 1 222 309 надані способи визначення активності РНКаз Н *in vitro*, які можна використовувати для визначення здатності залучати РНКазу Н. Олігомер вважають здатним залучати РНКазу Н, якщо в присутності комплементарної цільової РНК, РНКаз Н має початкову швидкість, виміряну в пмоль/л/хв, рівну щонайменше 1 %, наприклад, щонайменше 5 %, наприклад, щонайменше 10 % або менше ніж 20 % від початкової швидкості, встановленої з використанням еквівалентного олігонуклеотиду, що складається тільки з дезоксирибонуклеотидів, без 2'-замісників, з фосфоротіоатними зв'язуючими групами між всіма нуклеотидами в олігонуклеотиді, з використанням способу, наданого в прикладах 91-95 з EP 1 222 309.

У деяких варіантах здійснення олігомер вважають по суті нездатним залучати РНКазу Н, якщо в присутності комплементарної цільової РНК і РНКаз Н, початкова швидкість РНКаз Н, виміряна в пмоль/л/хв, складає менше ніж 1 %, наприклад, менше ніж 5 %, наприклад, менше ніж 10 % або менше ніж 20 % від початкової швидкості, встановленої з використанням еквівалентного олігонуклеотиду, що складається тільки з дезоксирибонуклеотидів, без 2'-замісників, з фосфоротіоатними зв'язуючими групами між всіма нуклеотидами в олігонуклеотиді, з використанням способу, наданого в прикладах 91-95 з EP 1 222 309.

В інших варіантах здійснення олігомер вважають здатним залучати РНКазу Н, якщо в присутності комплементарної цільової РНК і РНКаз Н, початкова швидкість РНКаз Н, виміряна в пмоль/л/хв, складає щонайменше 20 %, наприклад, щонайменше 40 %, наприклад, щонайменше 60 %, наприклад, щонайменше 80 % від початкової швидкості, встановленої з використанням еквівалентного олігонуклеотиду, що складається тільки з дезоксирибонуклеотидів, без 2'-замісників, з фосфоротіоатними зв'язуючими групами між всіма нуклеотидами в олігонуклеотиді, з використанням способу, наданого в прикладах 91-95 з EP 1 222 309.

В основному, при утворенні дуплекса з комплементарною цільовою РНК і олігомеру, здатного залучати РНКазу, визначена область олігомеру утворена послідовними нуклеотидними ланками, які утворюють ДНК/РНК-подібний дуплекс з цільовою РНК і включають як дезоксирибонуклеотидні ланки, так і ланки LNA, які знаходяться в альфа-L-конфігурації, особливо переважно у вигляді альфа-L-окси LNA.

Олігомер за винаходом може містити нуклеотидну послідовність, яка містить як нуклеотиди, так і нуклеотидні аналоги, і можуть бути в формі олігомеру з пропусками, олігомеру з головною конфігурацією або змішаним олігомеру.

Олігомер з головною конфігурацією визначається безперервним фрагментом секвенування не залучаючих РНКазу нуклеотидних аналогів на 5'-кінці, за яким іде безперервний фрагмент секвенування з дезоксирибонуклеотидів або модифікованих нуклеотидних ланок, розпізнаваних і РНКазамі, що розщеплюються у напрямку до 3'-кінця (наприклад, щонайменше 7 таких нуклеотидів), і олігомер з хвостовою конфігурацією визначається безперервним фрагментом секвенування з дезоксирибонуклеотидів або модифікованих нуклеотидів, розпізнаваних і РНКазою, що розщеплюються на 5'-кінці (наприклад, щонайменше з 7 таких нуклеотидів), за яким іде безперервний фрагмент секвенування не залучаючих РНКазу нуклеотидних аналогів у напрямку до 3'-кінця. Інші химери за винаходом, звані змішаними олігомерами, складаються з послідовності дезоксирибонуклеотидів, що чергуються, або модифікованих нуклеотидів, розпізнаваних і розщеплюваних РНКазою, і не залучаючих РНКазу нуклеотидних аналогів. Деякі нуклеотидні аналоги також можуть мати здатність опосередковувати зв'язування і розщеплення РНКазою Н. Оскільки α -L-LNA певною мірою залучає активність РНКаз Н, можуть бути потрібні менші пропуски дезоксирибонуклеотидів або модифікованих нуклеотидів, розпізнаваних і РНКазою

Н, що розщеплюються в конструкції олігомеру з пропусками, а в конструкцію змішаного олігомеру може бути введена велика гнучкість.

Конструкція олігомеру з пропусками

Переважно, олігомер за винаходом являє собою олігомер з пропусками (gapmer). Олігомер з пропусками являє собою олігомер, в якому міститься безперервний фрагмент секвенування з нуклеотидів, здатних залучати РНКазу (наприклад, РНКазу Н), наприклад, фрагмент щонайменше з 6 або 7 дезоксирибонуклеотидів, згаданий в цьому документі як В-область, де В-область фланкована з 5'- і 3'-кінця областями збільшуючих афінність нуклеотидних аналогів, наприклад, з 1-6 нуклеотидних аналогів, розташованих на 5'- і 3'-кінці безперервного фрагмента секвенування з нуклеотидів, які мають здатність залучати РНКазу, і ці області означають як А- і С-область, відповідно.

Переважно олігомер з пропусками містить (полі)нуклеотидну послідовність формули (від 5'-кінця до 3'-кінця) А-В-С або необов'язково А-В-С-Д або D-A-B-C, де А-область (5'-область) містить (або складається з) щонайменше один нуклеотидний аналог, наприклад щонайменше одну ланку LNA, наприклад, 1-6 нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA, і В-область містить (або складається з) щонайменше п'ять суміжних нуклеотидів, які мають здатність залучати РНКазу (при утворенні дуплекса з комплементарною молекулою РНК, наприклад, з цільовою мРНК), таких як дезоксирибонуклеотиди, і С-область (3'-область) містить (або складається з) щонайменше один нуклеотидний аналог, наприклад, щонайменше одну ланку LNA, наприклад, 1-6 нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA, і D-область, якщо вона присутня, складається з або містить 1, 2 або 3 нуклеотидні ланки, такі як дезоксирибонуклеотиди.

У деяких варіантах здійснення А-область складається з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA, наприклад, з 2-5 нуклеотидних аналогів, наприклад, із 2-5 ланок LNA, наприклад, з 3 або 4 нуклеотидних аналогів, наприклад, з 3 або 4 ланок LNA; і/або С-область складається з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA, наприклад, з 2-5 нуклеотидних аналогів, наприклад, із 2-5 ланок LNA, наприклад, з 3 або 4 нуклеотидних аналогів, наприклад, з 3 або 4 ланок LNA.

У деяких варіантах здійснення В-область містить (або складається з) 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 суміжних нуклеотидів, які мають здатність залучати РНКазу, або з 6-10, або з 7-9, наприклад, з 8 суміжних нуклеотидів, які мають здатність залучати РНКазу. У деяких варіантах здійснення В-область містить (або складається з) щонайменше одну дезоксирибонуклеотидну ланку, наприклад, 1-12 дезоксирибонуклеотидних ланок, переважно 4-12 дезоксирибонуклеотидних ланок, більш переважно 6-10 дезоксирибонуклеотидних ланок, наприклад, 7-10 дезоксирибонуклеотидних ланок, найбільш переважно 8, 9 або 10 дезоксирибонуклеотидних ланок.

У деяких варіантах здійснення А-область складається з 3 або 4 нуклеотидних аналогів, таких як LNA, В-область складається з 7, 8, 9 або 10 дезоксирибонуклеотидних ланок і С-область складається з 3 або 4 нуклеотидних аналогів, таких як LNA. Така конструкція включає (А-В-С) 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3, 3-7-3, 3-7-4, 4-7-3 і може додатково містити D-область, в якій може міститися 1 або 2 нуклеотидні ланки, наприклад, дезоксирибонуклеотидні ланки.

Додаткові конструкції олігомерів з пропусками розкриті в WO2004/046160 і, таким чином, включені як посилання.

Попередня заявка США 60/977409, включена таким чином як посилання, належить до "коротких" олігомерів з пропусками, які в деяких варіантах здійснення можуть являти собою олігомери з пропусками за даним винаходом.

У деяких варіантах здійснення олігомер складається з безперервної нуклеотидної послідовності загальною довжиною 10, 11, 12, 13 або 14 нуклеотидних ланок, де безперервна нуклеотидна послідовність описується формулою (в напрямку 5'-3') А-В-С або необов'язково А-В-С-Д або D-A-B-C, де А складається з 1, 2 або 3 ланок нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA; В складається з 7, 8 або 9 суміжних нуклеотидних ланок, які мають здатність залучати РНКазу при утворенні дуплекса з комплементарною молекулою РНК (наприклад, з цільовою мРНК), і С складається з 1, 2 або 3 ланок нуклеотидних аналогів, таких як ланки LNA. У випадку наявності, D складається з однієї дезоксирибонуклеотидної ланки.

У деяких варіантах здійснення А складається з 1 ланки LNA. У деяких варіантах здійснення А складається із 2 ланок LNA. У деяких варіантах здійснення А складається із 3 ланок LNA. У деяких варіантах здійснення С складається з 1 ланки LNA. У деяких варіантах здійснення С складається із 2 ланок LNA. У деяких варіантах здійснення С складається із 3 ланок LNA. У деяких варіантах здійснення В складається з 7 нуклеотидних ланок. У деяких варіантах здійснення В складається з 8 нуклеотидних ланок. У деяких варіантах здійснення В складається з 9 нуклеотидних ланок. У деяких варіантах здійснення В складається з 1-9 дезоксирибонуклеотидних ланок, наприклад, з 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 дезоксирибонуклеотидних ланок. У деяких варіантах здійснення В складається з дезоксирибонуклеотидних ланок. У деяких варіантах здійснення В містить щонайменше одну

ланку LNA, яка знаходиться в альфа-L-конфігурації, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 ланок LNA в альфа-L-конфігурації. У деяких варіантах здійснення В містить щонайменше одну ланку альфа-L-окси LNA або в них всі ланки LNA, що знаходяться в альфа-L-конфігурації, являють собою ланки альфа-L-окси LNA. У деяких варіантах здійснення кількість нуклеотидів, представлених в А-В-С вибрана з групи, що складається із (ланки нуклеотидних аналогів - В-область - ланки нуклеотидних аналогів): 1-8-1, 1-8-2, 2-8-1, 2-8-2, 3-8-3, 3-8-2, 4-8-1, 4-8-2, 1-8-4, 2-8-4 або 1-9-1, 1-9-2, 2-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 4-9-1, 1-9-4 або 1-10-1, 1-10-2, 2-10-1, 2-10-2, 1-10-3, 3-10-1. У деяких варіантах здійснення кількість нуклеотидів в А-В-С вибрана з групи, що складається з 2-7-1, 1-7-2, 2-7-2, 3-7-3, 2-7-3, 3-7-2, 3-7-4 і 4-7-3. У деяких варіантах здійснення кожна з А і С складається з двох ланок LNA, і В складається з 8 або 9 нуклеотидних ланок, переважно дезоксирибонуклеотидних ланок.

Межнуклеотидні зв'язки

Терміни "зв'язуюча група" або "міжнуклеотидний зв'язок" призначені для позначення групи, яка здатна ковалентно зв'язувати разом два нуклеотиди, два нуклеотидні аналоги і нуклеотид і нуклеотидний аналог і т.д. Конкретні і переважні приклади включають фосфатні групи і фосфоротіоатні групи.

Нуклеотиди олігомеру за винаходом або їх безперервні нуклеотидні послідовності з'єднані разом за допомогою зв'язуючих груп. Відповідно, кожен нуклеотид з'єднаний з 3'-суміжним нуклеотидом через зв'язуючу групу.

Придатні межнуклеотидні зв'язки включають ті, що перераховані в РСТ/DK2006/000512, наприклад, межнуклеотидні зв'язки, перераховані в першому параграфі сторінки 34 в РСТ/DK2006/000512 (який включений таким чином як посилання).

У деяких варіантах здійснення переважно перетворити звичайний фосфодієфір міжнуклеотидного зв'язку на форму, більш стійку до дії нуклеаз, наприклад, на фосфоротіоат або боранофосфат; ці два типи зв'язку розщеплюються РНКазою Н, а також роблять можливим зниження експресії цільового гена за допомогою інгібування антисмисловими олігонуклеотидами.

Можуть бути переважні надані в цьому документі відповідні межнуклеотидні зв'язки, що містять сірку (S). Фосфоротіоатні межнуклеотидні зв'язки також переважні, особливо для області пропуску (В) в олігомерах з пропусками. Фосфоротіоатні зв'язки також можуть бути використані для фланкуючих областей (А і С, і для з'єднання А або С з D, і в D-області, у разі необхідності).

Однак області А, В і С можуть містити межнуклеотидні зв'язки, відмінні від фосфоротіоатних, наприклад, фосфодієфірні зв'язки, особливо, наприклад, при захисті міжнуклеотидних зв'язків в областях А і С від розщеплення ендонуклеазами за допомогою нуклеотидних аналогів, наприклад, коли області А і С містять LNA нуклеотиди.

Межнуклеотидні зв'язки в олігомері можуть бути фосфодієфірними, фосфоротіоатними або боранофосфатними для того, щоб зробити можливим розщеплення цільової РНК РНКазою Н. Фосфоротіоатний зв'язок переважний внаслідок поліпшеної стійкості до нуклеаз і інших причин, таких як простота виробництва.

В одному з аспектів олігомеру за винаходом, нуклеотиди і/або нуклеотидні аналоги з'єднані один з одним за допомогою фосфоротіоатних груп.

Визнано, що включення фосфодієфірних зв'язків, наприклад, одного або двох таких зв'язків, в олігомер, що містить тільки фосфоротіоатні зв'язки, особливо між або поряд зі ланками нуклеотидних аналогів (в основному в А- і/або С-області) може змінити біодоступність і/або біорозподілення олігомеру - див. WO 2008/053314, який включений таким чином як посилання.

У деяких варіантах здійснення, наприклад, у вказаних вище варіантах здійснення, всі відповідні і конкретно не вказані зв'язуючі групи, що залишилися являють собою фосфодієфірні або фосфоротіоатні групи або їх суміш.

У деяких варіантах здійснення всі межнуклеотидні зв'язуючі групи являють собою фосфоротіоатні групи. Відносно конкретних олігонуклеотидних послідовностей олігомерів з пропусками, наприклад, представлених в цьому документі, потрібно розуміти, що в різних варіантах здійснення, коли зв'язки являють собою фосфоротіоатні зв'язки, можна використовувати альтернативні зв'язки, наприклад, зв'язки, що описуються в цьому документі, такі як фосфатні (фосфодієфірні) зв'язки, особливо для з'єднання ланок нуклеотидних аналогів, таких як LNA. Подібним чином, відносно конкретних олігонуклеотидних послідовностей олігомерів з пропусками, наприклад, наданих в цьому документі, коли залишки С помічені як 5'-метильований цитозин, в різних варіантах здійснення один або декілька Cs присутніх в олігомері, можуть бути не модифікованими залишками С.

Олігомерні сполуки

Олігомери за винаходом можуть бути вибрані, наприклад, з групи, що складається з SEQ ID №№ 22-43 і 44-80.

Кон'югати

У контексті даного розкриття термін "кон'югат" означає гетерогенну молекулу, утворену за

допомогою ковалентного приєднання ("кон'югування") олігомеру, який описаний в цьому документі, з однією або декількома нуклеотидними або неполінуклеотидними молекулами. Приклади нуклеотидних або неполінуклеотидних молекул включають макромолекулярні речовини, такі як білки, ланцюги жирних кислот, залишки цукру, глікопротеїни, полімери або їх поєднання. В основному, білки можуть являти собою антитіла проти цільового білка. До типових полімерів належить поліетиленгліколь.

Отже, в різних варіантах здійснення олігомер за винаходом може містити як полінуклеотидну область, яка в основному складається з безперервної послідовності нуклеотидів, так і додаткову нуклеотидну область. Відносно олігомеру за винаходом, що складається з безперервної нуклеотидної послідовності, сполука може містити нуклеотидні компоненти, наприклад, кон'югований компонент.

У різних варіантах здійснення винаходу олігомерна сполука з'єднана з лігандами/кон'югатами, які можна використовувати, наприклад, для збільшення захоплення олігомерних сполук клітинами. У WO2007/031091 надані відповідні ліганди і кон'югати, які включені, таким чином, як посилання.

Винахід також належить до кон'югату, що містить сполуки за винаходом, який описаний в цьому документі, і щонайменше один нуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент, ковалентно зв'язаний з вказаною сполукою. Отже, в різних варіантах здійснення, в яких сполука за винаходом складається з конкретної нуклеїнової кислоти або нуклеотидної послідовності, які розкриті в цьому документі, сполука також може містити щонайменше один нуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент (наприклад, що не містить один або декілька нуклеотидів або нуклеотидних аналогів), ковалентно зв'язаний з вказаною сполукою.

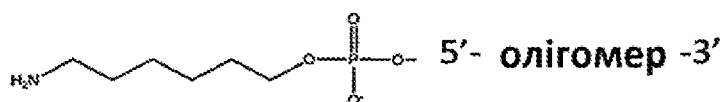
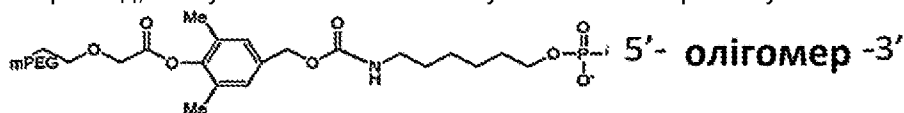
Кон'югування (з кон'югованою молекулою) може збільшити активність, розподіл в клітині або захоплення олігомеру за винаходом клітиною. Такі молекули включають, як необмежувальні приклади, антитіла, поліпептиди, молекули ліпідів, наприклад, молекули холестерину, холевую кислоту, тіоефіри, наприклад, гексил-s-третилтіол, тіохолестерин, аліфатичні ланцюги, наприклад, додекандіолові або ундецилові залишки, фосфоліпіди, наприклад, ди-гексадецил-рац-гліцерин або триетиламоній 1,2-ди-о-гексадецил-рац-гліцеро-3-н-фосфонат, поліамінний або поліетиленгліколевий ланцюг, адамантан-оцтову кислоту, пальмітилову молекулу, октадециламінову або гексиламінокарбоніл-оксихолестеринову молекулу.

Олігомери за винаходом також можуть бути кон'юговані, щоб активувати лікарську речовину, наприклад, аспірин, ібупрофен, сульфамідний лікарський засіб, протидіабетичний засіб, антибактеріальний засіб або антибіотик.

У певних варіантах здійснення кон'югований фрагмент являє собою стерин, наприклад, холестерин.

У різних варіантах здійснення кон'югований фрагмент містить (або складається з) позитивно зарядженого полімеру, наприклад, позитивно зарядженого пептиду довжиною, наприклад, 1-50, наприклад, 2-20, наприклад, 3-10 амінокислотних залишків і/або поліалкіленоксид, такий як поліетиленгліколь (PEG) або поліпропиленгліколь - див. WO 2008/034123, включений, таким чином, як посилання. Відповідно, позитивно заряджений полімер, такий як поліалкіленоксид, можна приєднати до олігомеру за винаходом через лінкер, такий як лінкер, що вивільняється, описаний WO 2008/034123.

Як приклад, наступні кон'юговані молекули можна використовувати в кон'югатах за винаходом:



Активовані олігомери

Термін "активованій олігомер", як застосовують в цьому документі, належить до олігомеру за винаходом, який ковалентно зв'язаний (тобто функціоналізований) щонайменше з одним функціональним фрагментом, який дозволяє ковалентно зв'язати олігомер з одним або декількома кон'югованими фрагментами, тобто з молекулами, які самі по собі не є нуклеїновими кислотами або мономерами, для одержання кон'югатів, описаних в цьому документі. У основному функціональний фрагмент буде містити хімічну групу, яка здатна ковалентно зв'язуватися з олігомером, наприклад, через 3'-гідроксильну групу або позациклическу NH₂-групу аденінової основи, спейсер, який переважно є гідрофільним, і кінцеву групу, яка здатна зв'язуватися з кон'югованим фрагментом (наприклад, аміно-, сульфгідрильною або гідроксильною групою). У деяких варіантах здійснення ця кінцева група не захищена, наприклад, являє собою NH₂-групу. В інших варіантах

здійснення кінцева група захищена, наприклад, за допомогою будь-якої придатної захисної групи, наприклад, описаної в "Protective Groups in Organic Synthesis" авторами Theodora W Greene і Peter GM Wuts, 3-є видання (John Wiley & Sons, 1999). Приклади придатних гідроксильних захисних груп включають ефір, такий як ацетатний ефір, аралкільні групи, такий як бензил, дифенілметил або трифенілметил і тетрагідропіраніл. Приклади придатних аміних захисних груп включають бензил, альфа-метилбензил, дифенілметил, трифенілметил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і ацильні групи, такі як трихлорацетил або трифторацетил. У деяких варіантах здійснення функціональний фрагмент є самовідщеплюваним. В інших варіантах здійснення функціональний фрагмент є біоруйнованим. Див. наприклад, патент США № 7087229, який в повному обсязі включений в цей документ як посилання.

У деяких варіантах здійснення олігомери за винаходом функціоналізовані за 5'-кінцем для того, щоб зробити можливим ковалентне приєднання кон'югованого фрагмента до 5'-кінця олігомеру. В інших варіантах здійснення олігомери за винаходом можуть бути функціоналізовані за 3'-кінцем. В інших варіантах здійснення олігомери за винаходом можуть бути функціоналізовані протягом кістяка або за гетероциклічним залишком основи. В інших варіантах здійснення олігомери за винаходом можуть бути функціоналізовані більше ніж за одним положенням, які незалежно вибрані з 5'-кінця, 3'-кінця, кістяка і основи.

У деяких варіантах здійснення активовані олігомери за винаходом синтезовані за допомогою вбудовування в процесі синтезу одного або декількох мономерів, які ковалентно з'єднані з функціональним фрагментом. В інших варіантах здійснення активовані олігомери за винаходом синтезовані з нефункціоналізованих мономерів, і олігомер функціоналізують після завершення синтезу. У деяких варіантах здійснення олігомери функціоналізовані просторово-ускладненим складним ефіром, що містить аміноалкільний лінкер, де алкільна частина має формулу $(CH_2)_w$, де w являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10, переважно приблизно 6, де алкільна частина алкіламіної групи може являти собою розгалужений або нерозгалужений ланцюг, і де функціональна група приєднана до олігомеру через складноефірну групу $(-O-C(O)-(CH_2)_wSH)$.

В інших варіантах здійснення олігомери функціоналізовані просторово-ускладненим складним ефіром, що містить $(CH_2)_w$ -сульфгідрильний (SH) лінкер, де w являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10, переважно приблизно 6, де алкільна частина алкіламіної групи може являти собою розгалужений або нерозгалужений ланцюг, і де функціональна група приєднана до олігомеру через ефірну групу $(-O-C(O)-(CH_2)_wSH)$.

У деяких варіантах здійснення активовані сульфгідрильною групою олігонуклеотиди кон'юговані з полімерними фрагментами, такими як поліетиленгліколь або пептиди (за допомогою утворення дисульфідного зв'язку).

Активовані олігомери, що містять просторово-ускладнений складний ефір, як описано вище, можна синтезувати будь-яким відомим в даній області способом і, зокрема, способами, розкритими в публікації PCT WO 2008/034122 і в її прикладах, і ця публікація включена в цей документ як посилання в повному обсязі.

В інших варіантах здійснення олігомери за винаходом функціоналізовані за допомогою введення сульфгідрильних, аміних або гідроксильних груп в олігомер за допомогою функціоналізуючого реактиву по суті, як описано в патентах США №№ 4962029 і 4914210, тобто за допомогою по суті лінійного реактиву, що містить фосфорамідитну групу на одному кінці, з'єднану через гідрофільний спейсерний ланцюг з протилежним кінцем, який містить захищену або незахищену сульфгідрильну, аміну або гідроксильну групу. Такі реактиви спочатку реагують з гідроксильними групами в олігомері. У деяких варіантах здійснення такі активовані олігомери містять функціоналізуючий реактив, з'єднаний з 5'-гідроксильною групою олігомеру. В інших варіантах здійснення активовані олігомери містять функціоналізуючий реактив, з'єднаний з 3'-гідроксильною групою. В інших варіантах здійснення активовані олігомери за винаходом містять функціоналізуючий реактив, з'єднаний з гідроксильною групою на кістяку олігомеру. У додаткових варіантах здійснення олігомер за винаходом функціоналізований більше ніж одним функціоналізуючим реактивом, як описано в патентах США №№ 4962029 і 4914210, які включені в цей документ як посилання в повному обсязі. Способи синтезу таких функціоналізуючих реактивів і вбудовування їх в мономери або олігомери розкриті в патентах США №№ 4962029 і 4914210.

У деяких варіантах здійснення 5'-кінець зв'язаного з твердою фазою олігомеру функціоналізований дієнільним фосфорамідитним похідним, з подальшим кон'югуванням олігомеру зі знятим захистом, наприклад, з амінокислотою або пептидом за допомогою реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.

У різних варіантах здійснення вбудовування в олігомер мономерів, що містять 2'-модифіковані цукри, наприклад, 2'-заміщені карбаматом цукри або цукор 2'-(О-пентил-N-фталімідо)дезоксирибозу, полегшує ковалентне приєднання кон'югованих фрагментів до цукру олігомеру. В інших варіантах здійснення олігомер з аміновмісним лінкером в 2'-положенні одного або декількох мономерів, одержують з використанням такого реактиву, наприклад, як 5'-

диметокситритил-2'-О-(е-фталімідиламінопентил)-2'-дезоксіаденозин-3'-N, N-діізопропіл-ціаноетоксифосфорамідит. Див., наприклад, Manoharan, et al., Tetrahedron Letters, 1991, 34, 7171.

У додаткових варіантах здійснення олігомери за винаходом можуть містити аміновмісні функціональні фрагменти на нуклеїновій основі, в тому числі на N6 пуринових аміногрупах, на позациклічних N2 гуаніну або на N в 4 або 5 положенні в цитозині. У різних варіантах здійснення така функціоналізація може досягатися при використанні комерційного реактиву, який вже функціоналізований в синтезі олігомеру.

Комерційно доступні деякі функціональні фрагменти, наприклад, гетеробіфункціональні і гомобіфункціональні зв'язуючі фрагменти доступні в Pierce Co. (Rockford, Ill.). Інші комерційно доступні зв'язуючі групи являють собою 5'-аміномодифікатори C6 і 3'-аміномодифікуючі реактиви, які доступні в Glen Research Corporation (Sterling, Va.). 5'-аміномодифікатор C6 також доступний в ABI (Applied Biosystems Inc., Foster City, Calif.) під назвою Aminolink-2, а 3'-аміномодифікатор також доступний в Clontech Laboratories Inc. (Palo Alto, Calif.).

Композиції

Олігомер за винаходом можна використовувати в фармацевтичних складах і композиціях. Відповідно, такі композиції містять фармацевтично прийнятні розріджувач, носій, сіль або ад'ювант. У РСТ/DK2006/000512 надані відповідні і переважні фармацевтично прийнятні розріджувач, носій і ад'юванти, які включені, таким чином, у вигляді посилання. Відповідне дозування, склад, шляхи введення, композиції, лікарські форми, комбінації з іншими терапевтичними засобами, склад з пролікарськими засобами також надані в РСТ/DK2006/000512, які також включені, таким чином, у вигляді посилання.

Застосування

Олігомери за винаходом можна використовувати як реактиви для досліджень, наприклад, для діагностики, терапії і профілактик.

У дослідженнях такі олігомери можна використовувати для того, щоб вибірково інгібувати синтез білка андрогенного рецептора (в основному, за допомогою руйнування або інгібування мРНК, запобігаючи, таким чином, утворенню білка) в клітинах і у експериментальних тварин, таким чином, полегшуючи функціональний аналіз мішені або оцінку її придатності як мішені для терапевтичного впливу.

У діагностиці олігомери можна використовувати для виявлення і кількісного визначення експресії андрогенного рецептора в клітинах і тканинах за допомогою "нозерн"-блоттинга, гібридизації *in situ* або схожих способів.

При терапії тварини або людини з підозрою на захворювання або розлад, який можна лікувати модулюванням експресії андрогенного рецептора, лікують введенням антисмислових сполук відповідно до даного винаходу у відповідній ефективній кількості. Додатково надані способи лікування ссавця, наприклад, лікування людини з підозрою або зі схильністю до захворювання або стану, пов'язаного з експресією андрогенного рецептора, за допомогою введення терапевтично або профілактично ефективної кількості одного або декількох олігомерів або композицій за винаходом.

Фармацевтичну композицію за винаходом можна використовувати для лікування станів, пов'язаних з аномальними рівнями андрогенного рецептора, наприклад, раку, такого як рак передстатевої залози або молочної залози.

Фармацевтичну композицію за винаходом можна використовувати для лікування алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії і хвороби Кеннеді або поліглутамінового захворювання.

Потрібно визнати, що згадане в цьому документі лікування може бути профілактичним.

Відповідне дозування, склад, шляхи введення, композиції, лікарські форми, комбінації з іншим терапевтичними засобами, склад з пролікарськими засобами також надані в РСТ/DK2006/000512 і включені, таким чином, у вигляді посилання, хоча потрібно визнати, що ті аспекти з РСТ/DK2006/000512, які вибірково застосовні тільки до лікування раку, можуть не відповідати терапевтичним/фармацевтичним композиціям і способам за даним винаходом.

Винахід також належить до фармацевтичної композиції, що містить сполуку або кон'югат, описану в цьому документі, або кон'югат і фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або ад'ювант. У РСТ/DK2006/000512 надані відповідні і переважні фармацевтично прийнятні розріджувач, носій і ад'юванти, які включені, таким чином, у вигляді посилання.

Олігомер, кон'югат або фармацевтичну композицію за винаходом в основному вводять в ефективній кількості.

Винахід також належить до використання описаної сполуки або кон'югату за винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування розладу, згаданого в цьому документі, або в способі лікування розладу, згаданого в цьому документі.

Винахід також належить до способу лікування розладу, згаданого в цьому документі, вказаний спосіб включає введення сполуки за винаходом, описаної в цьому документі, і/або кон'югату за

винаходом, і/або фармацевтичній композиції за винаходом потребуючому цього пацієнту.

Фармацевтичні композиції, що містять більше ніж один активний інгредієнт

Фармацевтична композиція за винаходом може додатково містити інші активні інгредієнти, включаючи ті, для яких вказано, що їх можна використовувати для лікування раку, наприклад, раку передстатевої залози або раку молочної залози, особливо засоби, що використовуються в традиційній антиандрогенній терапії.

Одним з таких класів сполук є нестероїдні антиандрогени (НСАА), які блокують зв'язування андрогенів з активним центром рецептора.

Аналоги релізинг-гормону лютеїнізувального гормону (АРГЛГ) пригнічують утворення андрогенів в тестикулах до рівнів кастратів.

НСАА, такі як Касодекс, при використанні з АРГЛГ у вигляді частини комбінованої андроген-блокуючої терапії, допомагають інгібувати ріст злоякісних клітин в простаті. В одному з варіантів здійснення даних винахід належить до комбінованої андроген-блокуючої терапії, яка відрізняється тим, що ця терапія включає введення фармацевтичної композиції за винаходом і засобу з класу НСАА і/або АРГЛГ, який можна вводити до, під час або після введення фармацевтичної композиції за винаходом.

Винахід також належить до набору з декількох частин, де одна частина містить олігомер, кон'югат і/або фармацевтичну композицію за винаходом, а інша частина містить нестероїдний антиандроген і/або аналог релізинг-гормону лютеїнізувального гормону. Тому передбачено, що набір з декількох частин можна використовувати в способі лікування, згаданому в цьому документі, де спосіб включає в себе введення як однієї частини, так і іншої частини, або одночасно або по черзі.

Медичні покази

Олігомери і інші композиції за винаходом можна використовувати для лікування станів, пов'язаних з надмірною експресією або експресією мутантної версії AP. Провідні дослідники в даній галузі передбачають, що фармацевтичне втручання в AP призведе до додаткових можливостей лікування раку передстатевої залози або раку молочної залози.

Додаткові стани, які можуть бути пов'язані з аномальними рівнями андрогенного рецептора і які, відповідно, можна лікувати за допомогою композицій, кон'югатів і сполук за винаходом, включають розлади, вибрані з групи, що складається з раку, наприклад, раку молочної залози або раку передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінового захворювання.

В одному з варіантів здійснення стану, які можуть бути пов'язані з аномальними рівнями андрогенного рецептора і які, відповідно, можна лікувати за допомогою композицій, кон'югатів і сполук за винаходом, включають розлади, вибрані з групи, що складається з раку, наприклад, раку молочної залози або раку передстатевої залози.

Винахід додатково належить до використання сполуки за винаходом у виробництві лікарського засобу для лікування будь-яких або всіх станів, що описуються в цьому документі.

У загальному випадку встановлено, що один аспект за винаходом належить до способу лікування ссавця, який страждає від або сприйнятливий до станів, пов'язаних з аномальними рівнями андрогенного рецептора, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості олігомеру, націленої на AP і що містить одну або декілька ланок LNA.

Представляючий інтерес аспект за винаходом належить до використання олігомеру у вигляді сполуки, як визначено в цьому документі, або олігомеру у вигляді кон'югата, як визначено в цьому документі, для одержання лікарського засобу для лікування стану згідно з вищезгаданим.

Способи за винаходом переважно застосовують для лікування або профілактики захворювань, викликаних аномальними рівнями андрогенного рецептора.

Крім того, винахід, що описується в цьому документі, належить до способу попередження або лікування захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості олігомеру, що модулює андрогенний рецептор, людині, яка потребує такого лікування. Винахід додатково належить до застосування короткочасного введення олігонуклеотидної сполуки, що модулює андрогенний рецептор.

В одному з варіантів здійснення винаходу олігомер (сполука) з'єднаний з лігандом або кон'югатом. Наприклад, для того, щоб збільшити захоплення олігомеру клітинами, в деяких варіантах здійснення кон'югатом є стерин, наприклад, холестерин.

Олігомери за винаходом також можуть бути кон'юговані для того, щоб активувати лікарські речовини, наприклад, аспірин, ібупрофен, сульфаніламідні лікарські засоби, протидіабетичні, антибактеріальні засоби або антибіотики.

Альтернативно встановлено, що, крім того, винахід належить до способу лікування аномальних рівнів андрогенного рецептора, вказаний спосіб включає введення олігомеру за винаходом, або кон'югату за винаходом або фармацевтичній композиції за винаходом потребуючому цього пацієнту і додатково включає введення додаткового хіміотерапевтичного

засобу. Вказане додаткове введення може являти собою таке введення, при якому додатковий хіміотерапевтичний засіб, кон'югований із сполукою за винаходом, представлений в фармацевтичній композиції або вводиться у вигляді окремого складу.

Винахід також належить до олігомеру, композиції або кон'югату, як визначено в цьому документі, для застосування як лікарського засобу.

Винахід додатково належить до застосування сполуки, композиції або кон'югата, як визначено в цьому документі, у виробництві лікарського засобу для лікування аномальних рівнів андрогенного рецептора або експресії мутантних форм AR (наприклад, алельних варіантів, таких як ті, які пов'язані з одним із захворювань, згаданих в цьому документі).

Крім того, винахід належить до способу лікування суб'єкта, страждаючого від захворювання або стану, вибраного з раку, наприклад, раку молочної залози або раку передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінового захворювання, спосіб включає стадію введення фармацевтичної композиції, як визначено в цьому документі, потребуючому цього суб'єкту.

Крім того, даний винахід належить до способів регулювання генів і відповідних їм мРНК і білкових продуктів, які модулюються за допомогою андрогенного рецептора (тобто мішеней андрогенного рецептора), наприклад, генів, мРНК і/або білків, вибраних з групи, що складається з протейнінази С дельта (PRKCD), глутатіон S-трансферази тета 2 (GSTT2), 3 члени V підроддини потенційних катіонних каналів тимчасових рецепторів (TRPV3), піролін-5-карбоксилатредуктази 1 (PYCR1) або орнітинамінотрансферази (OAT). Залежно від мішені андрогенного рецептора, модулювання може призводити до збільшення експресії або активності мішені андрогенного рецептора або зниження експресії або активності.

Варіанти здійснення

Наступні варіанти здійснення даного винаходу можна використовувати в поєднанні з іншими варіантами здійснення, що описуються в цьому документі.

1. Олігомер довжиною 10-50 нуклеїнових основ, який містить безперервну послідовність нуклеїнових основ загальною довжиною 10-50 нуклеїнових основ, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ щонайменше на 80 % гомологічна відповідній області нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

2. Олігомер згідно з варіантом здійснення 1, де вказаний олігомер містить щонайменше одну ланку LNA.

3. Олігомер згідно з варіантом здійснення 1 або 2, де безперервна послідовність нуклеїнових основ містить не більше ніж 3, наприклад, не більше ніж 2 невідповідності відносно відповідної області нуклеїнової кислоти, яка кодує андрогенний рецептор ссавця.

4. Олігомер згідно з варіантом здійснення 3, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ містить не більше ніж одну невідповідність відносно відповідної області нуклеїнової кислоти, що кодує андрогенний рецептор ссавця.

5. Олігомер згідно з варіантом здійснення 4, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ не містить невідповідностей (тобто комплементарна) відносно відповідної області нуклеїнової кислоти, що кодує андрогенний рецептор ссавця.

6. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-5, де послідовність нуклеїнових основ олігомеру складається з безперервної послідовності нуклеїнових основ.

7. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-6, де нуклеїнова кислота, яка кодує андрогенний рецептор ссавця, являє собою нуклеотидну послідовність андрогенного рецептора людини, наприклад, SEQ ID № 1, або її алельні варіанти, що зустрічаються в природі.

8. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-7, де безперервна послідовність нуклеїнових основ комплементарна відповідній області як послідовності нуклеїнової кислоти андрогенного рецептора людини, так і послідовності нуклеїнової кислоти андрогенного рецептора ссавця, що не є людиною, наприклад, послідовності нуклеїнової кислоти андрогенного рецептора миші.

9. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-8, де безперервна послідовність нуклеїнових основ містить безперервну підпослідовність щонайменше із 7 залишків нуклеїнових основ, яка при утворенні дуплекса з комплементарною цільовою РНК андрогенного рецептора, має здатність залучати РНКазу H.

10. Олігомер згідно з варіантом здійснення 9, де безперервна послідовність нуклеїнових основ містить безперервну підпослідовність щонайменше з 8, щонайменше з 9 або щонайменше із 10 залишків нуклеїнових основ, яка при утворенні дуплекса з комплементарною цільовою РНК андрогенного рецептора, має здатність залучати РНКазу H.

11. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 9 або 10, де вказана безперервна підпослідовність довжиною щонайменше 9 або щонайменше 10 нуклеїнових основ, наприклад, довжиною щонайменше 12 нуклеїнових основ або щонайменше 14 нуклеїнових основ, наприклад, 14, 15 або 16 залишків нуклеїнових основ, при утворенні дуплекса з комплементарною цільовою

РНК андрогенного рецептора має здатність залучати РНКазу Н.

12. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-11, де вказаний олігомер кон'югований з однією або декількома сполуками, які не є нуклеїновими основами.

13. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-12, де вказаний олігомер має довжину від 10 до 22 нуклеїнових основ.

14. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-13, де вказаний олігомер має довжину від 12 до 18 нуклеїнових основ.

15. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-14, де вказаний олігомер має довжину 14, 15 або 16 нуклеїнових основ.

16. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-15, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ відповідає безперервній нуклеотидній послідовності, представленій в послідовності нуклеїнової кислоти, яка вибрана з групи, що складається з SEQ ID № 86-106.

17. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-16, де олігомер або безперервна послідовність нуклеїнових основ містить (або вибрана з) відповідну послідовність нуклеїнових основ, представлену в нуклеотидній послідовності, яка вибрана з групи, що складається з SEQ ID № 2-22.

18. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-17, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ містить щонайменше один нуклеотидний аналог, що збільшує афінність.

19. Олігомер згідно з варіантом здійснення 18, де вказана безперервна послідовність нуклеїнових основ містить всього 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 нуклеотидних аналогів, що збільшують афінність, наприклад, від 5 до 8 нуклеотидних аналогів, що збільшують афінність.

20. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-19, який містить щонайменше один нуклеотидний аналог, що збільшує афінність, де інші нуклеїнові основи вибрані з групи, що складається з дезоксирибонуклеотидів і рибонуклеотидів, і переважно являють собою дезоксирибонуклеотиди.

21. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-20, де олігомер містить послідовність нуклеїнових основ формули, в напрямку 5'-3', А-В-С і необов'язково формули А-В-С-Д, де

А складається з або містить щонайменше один нуклеотидний аналог, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидних аналогів, переважно 2-5 нуклеотидних аналогів, переважно 2, 3 або 4 нуклеотидних аналогів, найбільш переважно 2, 3 або 4 послідовних нуклеотидних аналогів і;

В складається або містить щонайменше п'ять послідовних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н (при утворенні дуплекса з комплементарною молекулою РНК, наприклад, з цільовою мРНК АР), наприклад, дезоксирибонуклеїнових основ, наприклад, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 послідовних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н, або 6-10, або 7-9, наприклад, 8 послідовних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н, і;

С складається з або містить щонайменше один нуклеотидний аналог, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 нуклеотидних аналогів, переважно 2-5 нуклеотидних аналогів, наприклад, 2, 3 або 4 нуклеотидних аналогів, найбільш переважно 2, 3 або 4 послідовних нуклеотидних аналогів, і;

Д, якщо присутній, то складається з або містить, переважно складається з одного або декількох дезоксирибонуклеотидів, наприклад, з 1-3 або 1-2 дезоксирибонуклеотидів.

22. Олігомер згідно з варіантом здійснення 21, де А-область складається з або містить 2, 3 або 4 послідовних нуклеотидних аналогів.

23. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 21-22, де В-область складається з або містить 7, 8, 9 або 10 послідовних дезоксирибонуклеотидів або еквівалентних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н при утворенні дуплекса з комплементарною РНК, наприклад, з цільовою мРНК андрогенного рецептора.

24. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 21-23, де С-область складається з або містить 2, 3 або 4 послідовних нуклеотидних аналогів.

25. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 21-24, де D-область, у разі присутності, складається з одного або двох дезоксирибонуклеотидів.

26. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 21-25, де:

А складається з або містить 3 суміжних нуклеотидних аналогів;

В складається з або містить 7, 8, 9 або 10 суміжних дезоксирибонуклеотидів або еквівалентних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н при утворенні дуплекса з комплементарною РНК, наприклад, з цільовою мРНК андрогенного рецептора;

С складається з або містить 3 суміжних нуклеотидних аналогів;

Д, у випадку присутності, складається з одного або двох дезоксирибонуклеотидів.

27. Олігомер згідно з варіантом здійснення 26, де безперервна послідовність нуклеїнових основ складається з 10, 11, 12, 13 або 14 нуклеїнових основ, і де

А складається з 1, 2 або 3 суміжних нуклеотидних аналогів;

В складається з 7, 8 або 9 суміжних дезоксирибонуклеотидів або еквівалентних нуклеїнових основ, які мають здатність залучати РНКазу Н при утворенні дуплекса з комплементарною РНК, наприклад, з цільовою мРНК андрогенного рецептора;

С складається з 1, 2 або 3 суміжних нуклеотидних аналогів;

D, у випадку присутності, складається з одного дезоксирибонуклеотиду.

28. Олігомер згідно з будь-яким з варіантів здійснення 21-27, де В містить щонайменше одну нуклеїнову основу LNA, яка знаходиться в альфа-L-конфігурації, наприклад, альфа-L-окси LNA.

29. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-28, де нуклеотидні аналоги незалежно або спільно вибрані з групи, що складається із ланок замкненої нуклеїнової кислоти (LNA); ланок 2'-О-алкіл-РНК, ланок 2'-ОМе-РНК, 2'-аміно-дезоксирибонуклеотидних ланок, 2'-фтор-дезоксирибонуклеотидних ланок, ланок PNA, ланок HNA і ланок INA.

30. Олігомер згідно з варіантом здійснення 29, де всі нуклеотидні аналоги являють собою ланки LNA.

31. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-30, який містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 ланок LNA, наприклад, від 2 до 8 нуклеотидних ланок LNA.

32. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 29-31, де LNA незалежно вибрані з окси-LNA, тіо-LNA і аміно-LNA, в бета-D- або в альфа-L-конфігурації, або в поєднанні.

33. Олігомер згідно з варіантом здійснення 32, де все LNA являють собою бета-D-окси-LNA.

34. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 21-33, де нуклеотидні аналоги або нуклеїнові основи областей А і С являють собою бета-D-окси-LNA.

35. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-34, де щонайменше одна з нуклеїнових основ, представлених в олігомері, являє собою модифіковану нуклеїнову основу, вибрану з групи, що складається з 5-метилцитозину, ізоцитозину, псевдоізоцитозину, 5-бромурацилу, 5-пропінілурацилу, 6-амінопурину, 2-амінопурину, інозину, діамінопурину і 2-хлор-6-амінопурину.

36. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-35, де вказаний олігомер гібридується з відповідною мРНК андрогенного рецептора ссавця при Tm щонайменше 50°C.

37. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-36, де вказаний олігомер гібридується з відповідною мРНК андрогенного рецептора ссавця при Tm більше ніж 80 °C.

38. Олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-37, де міжнуклеозидні зв'язки незалежно вибрані з групи, що складається з фосфодієфірного, фосфоротіоатного і боранфосфатного зв'язку.

39. Олігомер згідно з варіантом здійснення 38, де олігомер містить щонайменше один фосфоротіоатний міжнуклеозидний зв'язок.

40. Олігомер згідно з варіантом здійснення 39, де межнуклеотидні зв'язки, що були поруч з або між ланками ДНК або РНК або в В-області, являють собою фосфоротіоатні зв'язки.

41. Олігомер згідно з варіантом здійснення 39 або 40, де зв'язки між щонайменше однією парою послідовних нуклеотидних аналогів являють собою фосфодієфірний зв'язок.

42. Олігомер згідно з варіантом здійснення 39 або 40, де всі зв'язки між послідовними нуклеотидними аналогами являють собою фосфодієфірні зв'язки.

43. Олігомер згідно з варіантом здійснення 42, де всі міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфоротіоатні зв'язки.

44. Кон'югат, що містить олігомер згідно з будь-яким варіантом здійснення 1-43 і щонайменше один нуклеотидний або неполінуклеотидний фрагмент, ковалентно зв'язаний з вказаною сполукою.

45. Фармацевтична композиція, що містить олігомер, який визначений в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або кон'югат, який визначений у варіанті здійснення 44, і фармацевтично прийнятних розріджувач, носій, сіль або ад'ювант.

46. Фармацевтична композиція згідно з варіантом здійснення 45, в яку олігомер введений як пролікарський засіб.

47. Фармацевтична композиція згідно з варіантом здійснення 45 або 46, яка додатково містить додатковий терапевтичний засіб, вибраний з групи, що складається з нестероїдних антиандрогенів і аналогів релізінг-гормону лютеїнізувального гормону.

48. Застосування олігомеру, який визначений в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або кон'югата, який визначений у варіанті здійснення 44, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з раку, такого як рак молочної залози або рак передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінового захворювання.

49. Олігомер, який визначений в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або кон'югат, який визначений у варіанті здійснення 44, для застосування в лікуванні захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з раку, такого як рак молочної залози або рак передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії,

хвороби Кеннеді і поліглутамінового захворювання.

50. Спосіб лікування захворювання або розладу, вибраного з групи, що складається з раку, такого як рак молочної залози або рак передстатевої залози, алопеції, доброякісної гіперплазії передстатевої залози, спінальної і м'язової атрофії, хвороби Кеннеді і поліглутамінового захворювання, вказаний спосіб включає введення олігомеру, який визначений в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або кон'югата, який визначений у варіанті здійснення 44, або фармацевтичної композиції, яка визначена в будь-якому з варіантів здійснення 45-47, потребуючому цього пацієнту.

51. Спосіб лікування раку, такого як рак передстатевої залози або рак молочної залози, вказаний спосіб включає введення олігомеру, який визначений в одному з варіантів здійснення 1-43, або кон'югата, який визначений у варіанті здійснення 44, або фармацевтичної композиції, яка визначена в будь-якому з варіантів здійснення 45-47, потребуючому цього пацієнту.

52. Спосіб зниження або інгібування експресії андрогенного рецептора в клітині або в тканині, спосіб містить стадію приведення вказаної клітини або тканини в контакт зі сполукою, яка визначена в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або з кон'югатом, який визначений у варіанті здійснення 44, або з фармацевтичною композицією, яка визначена в будь-якому з варіантів здійснення 45-47, для того, щоб понизити або інгібувати експресію андрогенного рецептора.

Спосіб модулювання експресії гена, який регулюється андрогенним рецептором (тобто мішені андрогенного рецептора) в клітині, яка експресує вказаний ген, вказаний спосіб містить стадію приведення вказаної клітини або тканини в контакт зі сполукою, які визначена в будь-якому з варіантів здійснення 1-43, або з кон'югатом, який визначений у варіанті здійснення 44, або з фармацевтичною композицією, яка визначена в будь-якому з варіантів здійснення 45-47, для того, щоб модулювати експресію мішені андрогенного рецептора.

Приклади

Приклад 1: Синтез мономерів

Мономерні будівельні блоки і похідні LNA одержували згідно з опублікованими процедурами і посиланнями, що цитуються в них - див. WO 07/031081 і посилання, що цитуються в ньому.

Приклад 2: Синтез олігонуклеотидів

Олігонуклеотиди синтезували згідно зі способом, описаним в WO 07/031081. У таблиці 1 наведені приклади антисмислових олігонуклеотидних послідовностей за винаходом. У таблицях 2 і 3 наведені приклади антисмислових олігонуклеотидів (оліго) за винаходом.

Приклад 3: Конструювання олігонуклеотидів

Відповідно до даного винаходу був розроблений ряд різних олігонуклеотидів для вибіркового зв'язування з різними областями мРНК андрогенного рецептора людини (інвентарний номер Genbank NM_000044, SEQ ID № 1).

Антисмислові олігонуклеотидні послідовності за винаходом: SEQ ID №2-22 являються собою олігонуклеотидні послідовності, сконструйовані для вибіркового зв'язування з мРНК андрогенного рецептора людини.

Таблиця 1

Антисмислові олігонуклеотидні послідовності за винаходом: SEQ ID №№ 2-22 являють собою олігонуклеотидні послідовності, сконструйовані для вибіркового зв'язування з мРНК андрогенного рецептора людини

Таблиця 1

SEQ ID NO	Послідовність (5'-3')	Довжина (основи)	Сайт мішені NM_000044
SEQ ID NO: 2	GAGAACCATCCTCACC	16	1389-1404
SEQ ID NO: 3	GGACCAGGTAGCCTGT	16	1428-1443
SEQ ID NO: 4	CCCCTGGACTCAGATG	16	1881-1896
SEQ ID NO: 5	GCACAAGGAGTGGGAC	16	1954-1969
SEQ ID NO: 6	GCTGTGAAGAGAGTGT	16	2422-2437
SEQ ID NO: 7	TTTGACACAAGTGGGA	16	2663-2678
SEQ ID NO: 8	GTGACACCCAGAAGCT	16	2813-2828
SEQ ID NO: 9	CATCCCTGCTTCATAA	16	2975-2990
SEQ ID NO: 10	ACCAAGTTTCTTCAGC	16	3008-3023
SEQ ID NO; 11	CTTGGCCCCACTTGACC	16	3263-3278
SEQ ID NO: 12	TCCTGGAGTTGACATT	16	3384-3399
SEQ ID NO: 13	CACTGGCTGTACATCC	16	3454-3469
SEQ ID NO: 14	CATCCAAACTCTTGAG	16	3490-3505
SEQ ID NO: 15	GCTTTCATGCACAGGA	16	3529-3544

Таблиця 1

SEQ ID NO	Послідовність (5'-3')	Довжина (основи)	Сайт мішені NM_000044
SEQ ID NO: 16	GAAGTTCATCAAAGAA	16	3594-3609
SEQ ID NO: 17	AGTTCCTTGATGTAGT	16	3616-3631
SEQ ID NO: 18	TTGCACAGAGATGATC	16	3809-3824
SEQ ID NO: 19	GATGGGCTTGACTTTC	16	3845-3860
SEQ ID NO: 20	CAGGCAGAAGACATCT	16	3924-3939
SEQ ID NO: 21	CCCAAGGCACTGCAGA	16	3960-3975
SEQ ID NO: 22	GCTGACATTCATAGCC	16	3114-3129
SEQ ID NO: 86	TGGGGAGAACCCTCACCTGC	24	1385-1408
SEQ ID NO: 87	TCCAGGACCAGGTAGCCTGTGGGG	24	1424-1447
SEQ ID NO: 88	TGTTCCCCTGGACTCAGATGCTCC	24	1877-1990
SEQ ID NO: 89	TGGGGCACAAGGAGTGGGACGCAC	24	1950-1973
SEQ ID NO: 90	TTCGGCTGTGAAGAGAGTGTGCCA	24	2418-2441
SEQ ID NO: 91	CGCTTTTGACACAAGTGGGACTGG	24	2659-2682
SEQ ID NO: 92	CATAGTGACACCCAGAAGCTTCAT	24	2809-2832
SEQ ID NO: 93	GAGTCATCCCTGCTTCATAACATT	24	2971-2994
SEQ ID NO: 94	GATTACCAAGTTTCTTCAGCTTCC	24	3004-3027
SEQ ID NO: 95	AGGCCTTGGCCCAGTGGACCAGT	24	3259-3282
SEQ ID NO: 96	AGCATCCTGGAGTTGACATTGGTG	24	3380-3403
SEQ ID NO: 97	GACACACTGGCTGTACATCCGGGA	24	3450-3473
SEQ ID NO: 98	GAGCCATCCAAACTCTTGAGAGAG	24	3486-3509
SEQ ID NO: 99	CAGTGCTTTTCATGCACAGGAATTC	24	3525-3548
SEQ ID NO: 100	ATTCTGAAGTTCATCAAAGAATTTT	24	3590-3613
SEQ ID NO: 101	ATCGAGTTCCTTGATGTAGTTCAT	24	3612-3635
SEQ ID NO: 102	GCACTTGACACAGAGATGATCTCTG	24	3805-3828
SEQ ID NO: 103	AATAGATGGGCTTGACTTTCCAG	24	3841-3864
SEQ ID NO: 104	ATAACAGGCAGAAGACATCTGAAA	24	3920-3943
SEQ ID NO: 105	ATTCCCAAGGCACTGCAGAGGAG	24	3956-3979
SEQ ID NO: 106	ATGGGCTGACATTCATAGCCTTCA	24	3110-3133

Таблиця 2

Конструкції олігонуклеотидів за винаходом в SEQ ID №№ 23-43 заголовні букви означають ланки нуклеотидних аналогів і нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок. Малі букви означають нуклеотидні ланки. При відсутності "s" розуміється фосфодієфірний зв'язок

Таблиця 2

SEQ ID NO	Послідовність (5'-3')
SEQ ID NO: 23	5'-G _s A _s G _s a _s a _s c _s c _s a _s t _s c _s c _s t _s c _s A _s C _s C-3'
SEQ ID NO: 24	5'-G _s G _s A _s c _s c _s a _s g _s g _s t _s a _s g _s c _s c _s T _s G _s T-3'
SEQ ID NO: 25	5'-C _s C _s C _s c _s t _s g _s g _s a _s c _s t _s c _s a _s g _s A _s T _s G-3'
SEQ ID NO: 26	5'-G _s C _s A _s c _s a _s a _s g _s g _s a _s g _s t _s g _s G _s A _s C-3'
SEQ ID NO: 27	5'-G _s C _s T _s g _s t _s g _s a _s a _s g _s a _s g _s a _s g _s T _s G _s T-3'
SEQ ID NO: 28	5'-T _s T _s T _s g _s a _s c _s a _s c _s a _s a _s g _s t _s g _s G _s G _s A-3'
SEQ ID NO: 29	5'-G _s T _s G _s a _s c _s a _s c _s c _s c _s a _s g _s a _s a _s G _s C _s T-3'
SEQ ID NO: 30	5'-C _s A _s T _s c _s c _s c _s t _s g _s c _s t _s c _s a _s T _s A _s A-3'
SEQ ID NO: 31	5'-A _s C _s C _s a _s a _s g _s t _s t _s c _s t _s c _s A _s G _s C-3'
SEQ ID NO: 32	5'-C _s T _s T _s g _s g _s c _s c _s c _s a _s c _s t _s g _s A _s C _s C-3'
SEQ ID NO: 33	5'-T _s C _s C _s t _s g _s g _s a _s g _s t _s g _s a _s c _s A _s T _s T-3'
SEQ ID NO: 34	5'-C _s A _s C _s t _s g _s g _s c _s t _s g _s t _s a _s c _s a _s T _s C _s C-3'
SEQ ID NO: 35	5'-C _s A _s T _s c _s c _s a _s a _s a _s c _s t _s c _s t _s G _s A _s G-3'
SEQ ID NO: 36	5'-G _s C _s T _s t _s t _s c _s a _s t _s g _s c _s a _s c _s a _s G _s G _s A-3'
SEQ ID NO: 37	5'-G _s A _s A _s g _s t _s c _s a _s t _s c _s a _s a _s a _s G _s A _s A-3'
SEQ ID NO: 38	5'-A _s G _s T _s t _s c _s c _s t _s g _s a _s t _s g _s A _s G _s T-3'
SEQ ID NO: 39	5'-T _s T _s G _s c _s a _s c _s a _s g _s a _s g _s a _s t _s g _s A _s T _s C-3'
SEQ ID NO: 40	5'-G _s A _s T _s g _s g _s g _s c _s t _s g _s a _s c _s t _s T _s T _s C-3'
SEQ ID NO: 41	5'-C _s A _s G _s g _s c _s a _s g _s a _s g _s a _s g _s a _s c _s a _s T _s C _s T-3'
SEQ ID NO: 42	5'-C _s C _s C _s a _s a _s g _s g _s c _s a _s c _s t _s g _s C _s A _s G _s A-3'
SEQ ID NO: 43	5'-G _s C _s T _s g _s a _s c _s a _s t _s t _s c _s a _s t _s a _s G _s C _s C-3'

Приклад 4: Модель in vitro: культура клітин

Дію антисмыслових олігонуклеотидів на експресію цільових нуклеїнових кислот можна тестувати на будь-якому з множини типів клітин за умови, що цільова нуклеїнова кислота присутня у вимірюваних концентраціях. Мішень може експресуватися ендогенно або за допомогою тимчасової або постійної трансфекції нуклеїновою кислотою, що кодує вказану мішень. Рівень експресії цільової нуклеїнової кислоти можна визначити звичайним шляхом з використанням, наприклад, аналізу "нозерн"-блоттинга, ПЛР в реальному часі, тестів на стійкість до рибонуклеаз. Наступні типи клітин надані для ілюстративних цілей, але інші типи клітин можна використовувати звичайним шляхом за умови, що мішень експресується у вибраному типі клітин.

Клітини культивували у відповідному середовищі, як описано нижче, і підтримували при 37°C і

95-98 % вологості і 5 % CO₂. Клітини пересівали звичайним шляхом 2-3 рази на тиждень.

A549 Клітинну лінію раку легень людини A5439 культивували в DMEM (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 mM Glutamax I + гентаміцин (25 мкг/мл).

MCF7 Клітинну лінію раку молочної залози людини MCF7 культивували в EagleMEM (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 mM Glutamax I+1 × NEAA + гентаміцин (25 мкг/мл).

Приклад 5: Модель in vitro: обробка антисмисловим олігонуклеотидом+

Клітинні лінії, перераховані в прикладі 4, обробляли олігонуклеотидом з використанням складу з катіонними ліпосомами LipofectAMINE 2000 (Gibco) як носієм для трансфекції. Клітини висівали в 6-ямкові планшети для культивування клітин (NUNC) і обробляли при 80-90 % конфлюентності. Кінцеві концентрації використаних олігонуклеотидів варіювали від 1 нМ до 16 нМ. Склад з олігонуклеотидно-ліпідними комплексами одержували по суті як описано виробником з використанням безсироваткової OptiMEM (Gibco) і кінцева концентрація ліпідів LipofectAMINE 2000 становила 5 мкг/мл. Клітини інкубували при 37°C протягом 4 годин і обробку зупиняли за допомогою видалення середовища для культивування, що містить олігонуклеотиди. Клітини промивали і додавали середовище, що містить сироватку. Після обробки олігонуклеотидами клітинам дозволяли відновитися протягом 20 годин перед тим, як зібрати їх для аналізу РНК.

Приклад 6: Модель in vitro: Виділення РНК і синтез кДНК

Виділення загальної РНК і синтез першого ланцюга

Загальну РНК виділяли з клітин, трансфікованих як описано вище, з використанням Qiagen RNeasy kit (Qiagen, номер за каталогом 74104) за інструкціями виробника. Синтез першого ланцюга здійснювали з використанням реактивів Reverse Transcriptase з Ambion за інструкціями виробника.

0,5 мкг загальної РНК кожного зразка розбавляли до об'єму 10,8 мкл водою, що не містить РНКазу, і змішували з 2 мкл випадкових декамерів (50 мкМ) і 4 мкл суміші dNTP (по 2,5 мМ кожного dNTP) і нагрівали до 70°C протягом 3 хв, після чого зразки швидко охолоджували на льоді. Після охолодження зразків на льоді в кожний зразок додавали по 2 мкл 10× Buffer RT, 1 мкл MMLV Reverse Transcriptase (100 Од/мкл) і 0,25 мкл інгібітору РНКаз (10 Од/мкл), а потім інкубували при 42°C протягом 60 хв, інактивували фермент нагріванням при 95°C протягом 10 хв і потім зразок охолоджували до 4°C.

Приклад 7: Модель in vitro: Аналіз інгібування експресії андрогенного рецептора за допомогою олігонуклеотидів за допомогою ПЛР в реальному часі

Модулювання експресії андрогенного рецептора антисмисловими олігонуклеотидами можна оцінити множиною способів, відомих в даній галузі. Наприклад, рівні мРНК андрогенного рецептора можна визначити кількісно, наприклад, за допомогою аналізу "нозерн"-блоттинга, конкурентної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ПЛР в реальному часі. У цей час кількісна ПЛР в реальному часі є переважною. Аналіз РНК можна здійснювати при використанні загальної клітинної РНК або мРНК.

Способи виділення і аналізу РНК, такі як "нозерн"-блоттинг, є звичайними в даній галузі і викладені, наприклад, в "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons.

Кількісну ПЛР в реальному часі можна зручно здійснювати з використанням комерційно доступної Multi-Color Real Time PCR Detection System, яка доступна в Applied Biosystem.

Аналіз рівнів мРНК андрогенного рецептора за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі

Вміст мРНК андрогенного рецептора людини в зразку визначали кількісно з використанням реактивів для аналізу андрогенного рецептора людини TaqMan, розроблених в ABI Prism (Applied Biosystems, номер за каталогом Hs00171172_m1) за інструкціями виробника. Кількість мРНК гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) використовували як ендogenous контроль для нормалізації будь-яких відмінностей в підготовці зразків. Вміст мРНК GAPDH людини в зразку оцінювали кількісно з використанням реактивів для аналізу GAPDH людини TaqMan, розроблених в ABI Prism (Applied Biosystems, номер за каталогом 4310884E) за інструкціями виробника.

Кількісна ПЛР в реальному часі являє собою спосіб, добре відомий в даній галузі і викладений, наприклад, авторами Heid et al. Real time quantitative PCR, Genome Research (1996), 6: 986-994. ПЛР в реальному часі: кДНК, одержану при синтезі першого ланцюга, який виконували як описано в прикладі 6, розводили в 2-20 разів і аналізували за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі з використанням Taqman 7500 FAST або 7900 FAST з Applied Biosystems. Праймери і зонд змішували з 2× Taqman Fast Universal PCR Master Mix (2×) (Applied Biosystems, номер за каталогом 4364103) і додавали до 4 мкл кДНК до кінцевого об'єму 10 мкл. Кожний зразок аналізували двічі. Калібрувальні криві для аналізу створювали на основі 2-кратного розведення кДНК, яке одержували з матеріалу, виділеного з клітинної лінії, що експресує необхідну РНК.

У контролі без матриці замість кДНК використовували стерильну H₂O. Програма ПЛР: 95°C протягом 30 секунд, потім 40 циклів по 95°C, 3 секунди, 60°C, 20-30 секунд. Відносні кількості послідовності цільової мРНК визначали за обчисленням пороговим циклом з використанням

програмного забезпечення Applied Biosystems Fast System SDS, версія 1.3.1.21, або програмного забезпечення SDS, версія 2.3.

Приклад 8: Аналіз in vitro: Інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора людини сполуками антисмислових олігонуклеотидів

Оцінювали здатність олігонуклеотидів, представлених в таблиці 3, до нокдауну мРНК андрогенного рецептора в концентрації 1, 4 і 16 нМ (див. фіг. 1 і 2).

Таблиця 3

Інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора людини антисмисловими олігонуклеотидами.

У таблиці 3 представлені дані про понижувальну регуляцію у вигляді процентної частки відносно клітин, що зазнали імітації трансфекції при 16 нМ. Малі букви означають дезоксирибонуклеотидні ланки, малі букви в жирному зображенні означають ланки β-D-окси-LNA. Всі LNA C являють собою 5'-метил C. Нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок.

Таблиця 3

Тестована речовина	Послідовність (5'-3')	Процент інгібування андрогенного рецептора - MCF7	Процент інгібування андрогенного рецептора - A549
SEQ ID NO: 44	5'-G _s A _s G _s a _s a _s c _s c _s a _s t _s c _s c _s t _s c _s A _s C _s C-3'	80.1	63.8
SEQ ID NO: 45	5'-G _s G _s A _s c _s c _s a _s g _s g _s t _s a _s g _s c _s c _s T _s G _s T-3'	89.0	88.2
SEQ ID NO: 46	5'-C _s C _s C _s c _s t _s g _s g _s a _s c _s t _s c _s a _s g _s A _s T _s G-3'	89.4	82.8
SEQ ID NO: 47	5'-G _s C _s A _s c _s a _s a _s g _s g _s a _s g _s t _s g _s g _s G _s A _s C-3'	83.1	77.7
SEQ ID NO: 48	5'-G _s C _s T _s g _s t _s g _s a _s a _s g _s a _s g _s a _s g _s T _s G _s T-3'	93.8	96.7
SEQ ID NO: 49	5'-C _s T _s G _s t _s g _s a _s a _s g _s a _s g _s a _s g _s T _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 50	5'-T _s G _s t _s g _s a _s a _s g _s a _s g _s a _s G _s T _s -3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 51	5'-T _s T _s T _s g _s a _s c _s a _s c _s a _s a _s g _s t _s g _s G _s G _s A-3'	96.9	95.5

Тестована речовина	Послідовність (5'-3')	Процент інгібування андрогенного рецептора - MCF7	Процент інгібування андрогенного рецептора - A549
SEQ ID NO: 52	5'-T _s T _s G _s a _s c _s a _s c _s a _s a _s g _s t _s g _s G _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 53	5'-T _s G _s a _s c _s a _s c _s a _s a _s g _s t _s G _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 54	5'-G _s T _s G _s a _s c _s a _s c _s c _s c _s a _s g _s a _s a _s G _s C _s T-3'	95.4	98.3
SEQ ID NO: 55	5'-T _s G _s A _s c _s a _s c _s c _s c _s a _s g _s a _s a _s G _s C-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 56	5'-G _s A _s c _s a _s c _s c _s c _s a _s g _s a _s A _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 57	5'-C _s A _s T _s c _s c _s c _s t _s g _s c _s t _s c _s a _s T _s A _s A-3'	89.5	88.9
SEQ ID NO: 58	5'-A _s C _s C _s a _s a _s g _s t _s t _s c _s t _s c _s A _s G _s C-3'	95.6	98.9
SEQ ID NO: 59	5'-C _s C _s A _s a _s g _s t _s t _s c _s t _s c _s A _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 60	5'-C _s A _s a _s g _s t _s t _s c _s t _s C _s A-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 61	5'-C _s T _s T _s g _s g _s c _s c _s a _s c _s t _s g _s A _s C _s C-3'	86.7	93.3
SEQ ID NO: 62	5'-T _s C _s C _s t _s g _s g _s a _s g _s t _s g _s a _s c _s A _s T _s T-3'	81.3	93.0
SEQ ID NO: 63	5'-C _s A _s C _s t _s g _s g _s c _s t _s g _s t _s a _s c _s a _s T _s C _s C-3'	90.9	98.4
SEQ ID NO: 64	5'-A _s C _s T _s g _s g _s c _s t _s g _s t _s a _s c _s a _s T _s C-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 65	5'-C _s T _s g _s g _s c _s t _s g _s t _s a _s c _s A _s T-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 66	5'-C _s A _s T _s c _s c _s a _s a _s a _s c _s t _s c _s t _s G _s A _s G-3'	79.8	95.3
SEQ ID NO: 67	5'-G _s C _s T _s t _s t _s c _s a _s t _s g _s c _s a _s c _s a _s G _s G _s A-3'	83.5	97.0
SEQ ID NO: 68	5'-G _s A _s A _s g _s t _s c _s a _s t _s c _s a _s a _s G _s A _s A-3'	88.2	85.6
SEQ ID NO: 69	5'-A _s G _s T _s t _s c _s c _s t _s g _s a _s t _s g _s A _s G _s T-3'	92.7	94.0
SEQ ID NO: 70	5'-G _s T _s T _s c _s c _s t _s g _s a _s t _s g _s T _s A _s G-3'	n.d.	n.d.

Тестована речовина	Послідовність (5'-3')	Процент інгібування андрогенного рецептора - MCF7	Процент інгібування андрогенного рецептора - A549
SEQ ID NO: 71	5'-T _s T _s C _s C _s T _s T _s G _s A _s T _s G _s T _s A-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 72	5'-T _s T _s G _s C _s A _s C _s A _s G _s A _s G _s A _s T _s G _s A _s T _s C-3'	79.2	90.4
SEQ ID NO: 73	5'-G _s A _s T _s G _s G _s G _s C _s T _s T _s G _s A _s C _s T _s T _s C-3'	91.1	97.3
SEQ ID NO: 74	5'-A _s T _s G _s G _s G _s C _s T _s T _s G _s A _s C _s T _s T-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 75	5'-T _s G _s G _s G _s C _s T _s T _s G _s A _s C _s T _s T-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 76	5'-C _s A _s G _s G _s C _s A _s G _s A _s A _s G _s A _s C _s A _s T _s C _s T-3'	85.9	94.3
SEQ ID NO: 77	5'-C _s C _s C _s A _s A _s G _s G _s C _s A _s C _s T _s G _s C _s A _s G _s A-3'	93.0	98.5
SEQ ID NO: 78	5'-C _s C _s A _s A _s G _s G _s C _s A _s C _s T _s G _s C _s A _s G-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 79	5'-C _s A _s A _s G _s G _s C _s A _s C _s T _s G _s C _s A-3'	n.d.	n.d.
SEQ ID NO: 80	5'-G _s C _s T _s G _s A _s C _s A _s T _s T _s C _s A _s T _s A _s G _s C _s C-3'	n.d.	n.d.

Як показано в таблиці 3, в цих експериментах олігонуклеотиди SEQ ID №№ 48, 51, 54, 58, 63, 69, 73 і 77 при 16 нМ показали більше ніж 90 % інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора в клітинах A549 і MCF7 і, отже, є переважними. Також переважні олігонуклеотиди, засновані на показаних антисмислових олігонуклеотидних послідовностях, наприклад, які відрізняються довжиною (довше або коротше) і/або складом нуклеїнових основ (наприклад, типом і/або часткою ланок аналогів), які також забезпечують хороше інгібування експресії андрогенного рецептора.

Приклад 9: Аналіз in vivo: інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора печінки миші сполуками антисмислових олігонуклеотидів

Голі миші внутрішньовенно одержували дози олігонуклеотидів q3dx4 з розрахунку 100 мг/кг (розмір групи - 5 мишей). Антисмислові олігонуклеотиди (SEQ ID № 48, SEQ ID № 51, SEQ ID № 58, SEQ ID № 63, SEQ ID № 77) розчиняли в 0,9 % фосфатно-сольовому буфері. Тварин забивали через 24 години після введення останньої дози і брали зразки тканини печінки і зберігали до виділення РНК і КПЛР аналізу. Виділяли загальну РНК, і експресію мРНК AP в зразках печінки вимірювали за допомогою КПЛР, як описано в прикладі 7, з використанням КПЛР тесту на AP миші (Applied Biosystems, номер за каталогом Mm01238475_m1). Результати нормалізували по GAPDH миші (Applied Biosystems, номер за каталогом 4352339E) і проводили кількісний аналіз нокдауну по відношенню до контролів, оброблених фізіологічним розчином. Дані в таблиці 4 представлені у вигляді процентної частки понижувальної регуляції відносно тварин, оброблених фізіологічним розчином.

Таблиця 4

Нокдаун експресії мРНК AP in vivo

Сполука	Печінка (% нокдауну)
Фізіологічний розчин	0

SEQ ID № 51 100 мкг/мл	65,0±12,6
SEQ ID № 58 100 мкг/мл	95,2±1,0
SEQ ID № 77 100 мкг/мл	91,9±3,9

Як показано в таблиці 4, в цих експериментах олігонуклеотиди SEQ ID №№ 58 і 77 при концентрації 100 мкг/мл показали більше ніж 90 % інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора в клітинах печінки миші і, отже, є переважними.

Приклад 10: Аналіз *in vitro*: Інгібування мРНК андрогенного рецептора людини антисмисловими олігонуклеотидами

Вимірювання проліферуючих життєздатних клітин (тест MTS)

Рак передстатевої залози LNCaP і клітини раку легень A549 висівали при щільності 150000 клітин на ямку в 6-ямковій планшеті за день до трансфекції. Клітини A549 культивували в DMEM (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл), тоді як клітини LNCaP культивували в середовищі RPMI 1640 (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл). На наступний день середовище видаляли, а потім додавали 1,2 мл OptiMEM, що містить 5 мкг/мл LipofectAMINE 2000 (Invitrogen). Клітини інкубували протягом 7 хв перед додаванням 0,3 мл олігонуклеотидів, розведених в OptiMEM. Кінцеві концентрації олігонуклеотидів становили 4 і 16 нМ. Після обробки протягом 4 годин середовище видаляли, і клітини трипсинізували і висівали при щільності 5000 клітин на ямку в прозорий 96-ямковий планшет (Scientific Orange, № 1472030100) в 100 мкл середовища. Життєздатні клітини вимірювали в моменти часу, позначені додаванням 10 мкл сполуки тетразолу [3-(4,5-диметил-2-іл)-5-(3- карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2H-тетразол, внутрішня сіль; MTS] і електронозв'язувального реактиву (феназин етосульфат; PES) (CellTiter 96o AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega). Життєздатні клітини вимірювали при 490 нм в Powerwave (Biotek Instruments). Будували графік залежності оптичної щільності при 490 нм від часу (год.) (див. фіг. 13 і фіг. 14). Як показано на фіг. 13 і 14, олігонуклеотиди SEQ ID №№ 58 і 77 інгібували ріст як раку передстатевої залози LNCaP, так і клітини раку легень A549 і, отже, є переважними.

Приклад 11: Аналіз *in vitro*: Активність каспази 3/7 при інгібуванні мРНК андрогенного рецептора людини антисмисловими олігонуклеотидами

Рак передстатевої залози LNCaP і клітини раку легень A549 висівали при щільності 150000 клітин на ямку в 6-ямковій планшеті за день до трансфекції. Клітини A549 культивували в DMEM (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл), тоді як клітини LNCaP культивували в середовищі RPMI 1640 (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл). На наступний день середовище видаляли, а потім додавали 1,2 мл OptiMEM, що містить 5 мкг/мл LipofectAMINE 2000 (Invitrogen). Клітини інкубували протягом 7 мін перед додаванням 0,3 мл олігонуклеотидів, розведених в OptiMEM. Кінцеві концентрації олігонуклеотидів становили 4 і 16 нМ. Після обробки протягом 4 годин середовище видаляли, і клітини трипсинізували і висівали при щільності 5000 клітин на ямку в білий 96-ямковий планшет (Nunc) в 100 мкл середовища. Активність каспази 3/7 вимірювали в моменти часу, відмічені додаванням 100 мкл Caspase-Glo 3/7 assay (Promega). Активність каспази 3/7 вимірювали з використанням люменометра. Активність каспази 3/7 вимірювала в три різні моменти часу - 14 год., 48 год. і 72 год. (див. фіг. 15 і фіг. 16). Як показано на фіг. 15 і 16, олігонуклеотиди SEQ ID №№ 58 і 77 індукували активність каспази 3/7 як в клітинах раку передстатевої залози LNCaP, так і в клітинах раку легень A549 і, отже, є переважними.

Приклад 12: Аналіз *in vitro*: Інгібування експресії мРНК андрогенного рецептора людини сполуками антисмислових олігонуклеотидів в клітинах раку передстатевої залози LNCaP і в клітинній лінії раку легень A549

Оцінювали здатність олігонуклеотидів до нокадауну мРНК андрогенного рецептора при концентраціях, рівну 0,5, 1, 2, 4, 8 і 16 нМ (див. фіг. 11). Клітини раку передстатевої залози LNCaP і клітини раку легень A549 висівали при щільності 150000 клітин на ямку в 6-ямковій планшеті за день до трансфекції. Клітини A549 культивували в DMEM (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл), тоді як клітини LNCaP культивували в середовищі RPMI 1640 (Sigma) + 10 % ембріональної телячої сироватки (FBS) + 2 мМ GlutaMax I + гентаміцин (25 мкг/мл). На наступний день середовище видаляли, а потім додавали 1,2 мл OptiMEM, що містить 5 мкг/мл LipofectAMINE 2000 (Invitrogen). Клітини інкубували протягом 7 хв перед додаванням 0,3 мл олігонуклеотидів, розведених в OptiMEM. Кінцеві концентрації олігонуклеотидів становили 0,5, 1, 2, 4, 8 і 16 нМ. Клітини промивали і додавали середовище, що містить сироватку. Після обробки олігонуклеотидами клітинам давали можливість відновитися протягом 20 годин перед тим, як їх збирали для аналізу РНК. Процедури виділення РНК, синтезу кДНК і КПЛР описані в прикладах 5, 6 і 7. Як показано на фіг. 11 і 12, олігонуклеотиди SEQ ID №№

58 і 77 мали здатність до нокдауну експресії мРНК AP як в клітинній лінії раку легень A549, так і в клітинній лінії раку передстатевої залози, що залежить від андрогенного рецептора 22RV1.

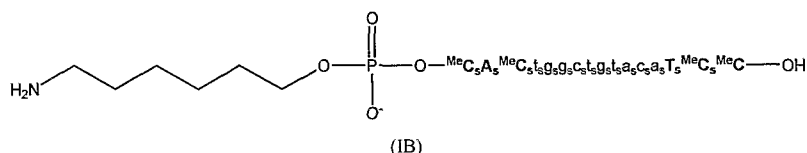
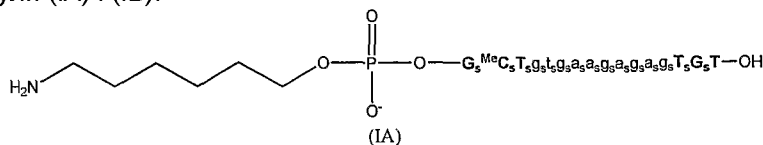
Приклад 13: Дія антисмислового олігонуклеотиду на PSA (фіг. 17):

У дослідженні використовували самців безтимусних мишей nu/nu у віці від шести до семи тижнів (Harlan Sprague Dawley) зі середньою вагою $27,3 \pm 2,4$ г. Десять мільйонів клітин 22RV1 (лінія клітин раку, що не залежить від андрогенів передстатевої залози) суспендували в PBS (Gibco#14190) і Matrigel (BD#356234) в співвідношенні 1:1 і ін'єктували підшкірно кожній миші. Коли пухлини досягали середнього обсягу 150-200 мм³, мишей ділили на дев'ять експериментальних груп. 200 мкл олігонуклеотидів ін'єктували внутрішньовенно, коли середній розмір пухлини досягав $152,66 \pm 27,97$ мм³. Олігонуклеотиди давали кожні 3 дні, загалом всього 5 разів. Контроль з носієм давали по такій самій схемі, що і олігонуклеотиди. На 16 день мишей забивали, збирали кров в пробірки з EDTA і центрифугували протягом 5 хв. Потім по 50 мкл супернатантів піддавали тесту на PSA з використанням набору для ELISA з ALPCO Diagnostics в Salem (PSAHU-L01).

Дія антисмислового олігонуклеотиду на ріст пухлини (фіг. 18): в цьому дослідженні використовували самців безтимусних мишей nu/nu у віці від шести до семи тижнів (Harlan Sprague Dawley) зі середньою вагою $27,3 \pm 2,4$ г. Десять мільйонів клітин 22RV1 (лінія клітин раку, що не залежить від андрогенів передстатевої залози) суспендували в PBS (Gibco#14190) і Matrigel (BD#356234) в співвідношенні 1:1 і ін'єктували підшкірно кожній миші. Коли пухлини досягали середнього розміру 150-200 мм³, мишей ділили на дев'ять експериментальних груп. 200 мкл олігонуклеотидів ін'єктували внутрішньовенно, коли середній розмір пухлини досягав $152,66 \pm 27,97$ мм³. Олігонуклеотиди давали кожні 3 дні, загалом всього 5 разів. Контроль з носієм давали по такій самій схемі, що і олігонуклеотиди. Обсяги пухлин у кожній миші визначали за допомогою вимірювання лінійних розмірів штангенциркулем і обчислювали за формулою: обсяг пухлини = (довжина × ширина²)/2).

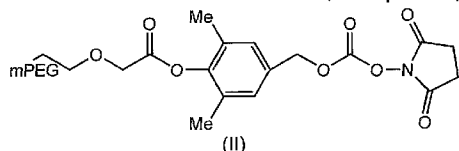
Приклад 14: Одержання кон'югатів олігомерів з використанням поліетиленгліколю

Олігомери, що мають послідовності, наведені в SEQ ID № 48 або SEQ ID № 63, функціоналізували за 5'-кінцем за допомогою приєднання аміноалкільної групи, наприклад, гексан-1-аміну, блокованого блокувальною групою, такою як Fmoc до 5'-фосфатних груп олігомерів з використанням звичайної фосфорамідитної реакції, окислення одержаних сполук, зняття захисної групи з них і очищення їх для одержання функціоналізованих олігомерів, відповідно, що мають формули (IA) і (IB):

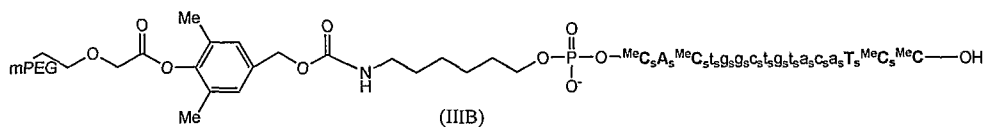
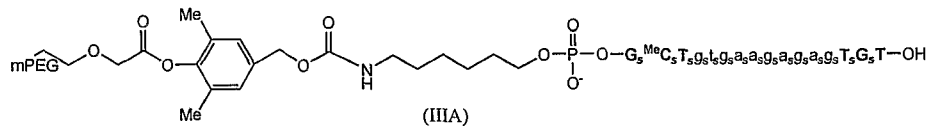


де заголовні букви в жирному зображенні означають мономери аналогів нуклеозидів, малі букви означають мономери ДНК, нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок, і MeC означає 5-метилцитозин.

Розчин активованого PEG, наприклад, показано формулою (II):

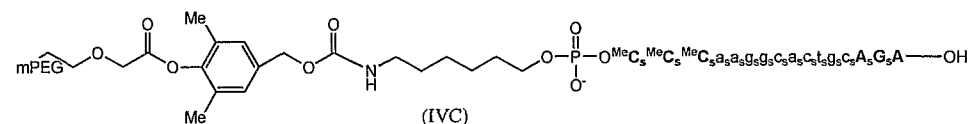
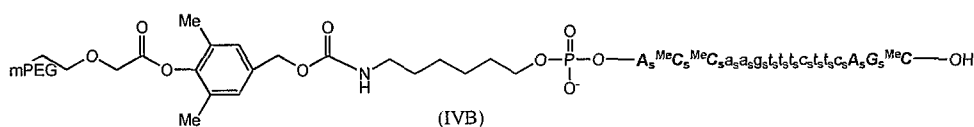
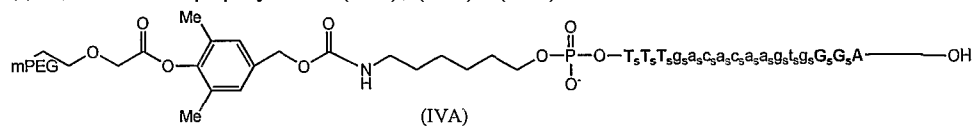


де фрагмент PEG має середню молекулярну масу 12000, і кожен зі сполук формул (IA) і (IB) в буфері PBS струшували в окремій судині при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційні розчини екстрагували три рази метиленхлоридом, і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і фільтрували, а розчинник випаровували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в двічі дистильованій воді і завантажували на аніонообмінну колонку. Непрореагувавший PEG-лінкер елюювали водою, а продукти елюювали розчином NH₄HCO₃. Фракції, що містять чисті продукти, об'єднували і ліпофілізували, щоб одержати кон'югати SEQ ID №№ 48 і 63, відповідно, показані формулами (IIIA) і (IIIB):



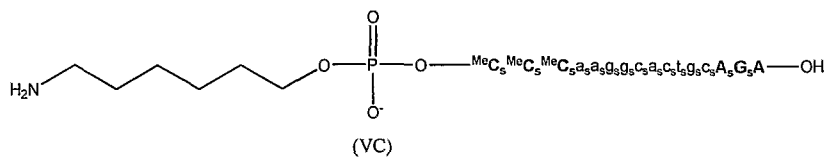
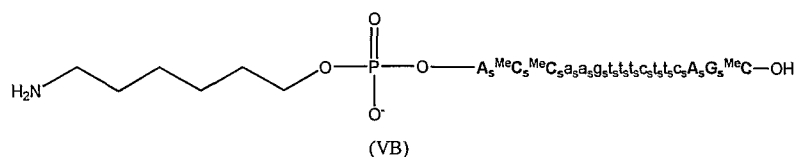
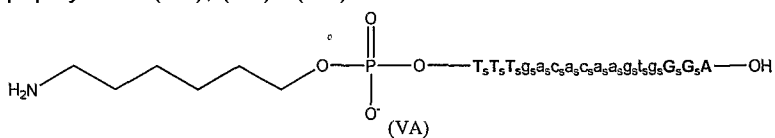
де кожний з олігомерів SEQ ID №№ 48 і 63 приєднаний до полімеру PEG, що має середню молекулярну масу 12000, через лінкер, що вивільняється.

Хімічні структури кон'югатів з полімером PEG, які можна одержати з олігомерів, які мають послідовності, наведені в SEQ ID №№ 51, 58 і 77, з використанням вищеописаних процесів, відповідно, показані формулами (IV A), (IV B) і (IV C):



де заголовні букви в жирному зображенні означають мономери бета-D-окси-LNA, малі букви означають мономери ДНК, нижній індекс "s" означає фосфоротіоатний зв'язок і MeC означає 5-метилцитозин.

Активовані олігомери, які можна використовувати в цьому процесі, відповідно, для одержання кон'югатів, показаних формулами (IV A), (IV B) і (IV C), мають хімічні структури, які показані формулами (V A), (V B) і (V C):



СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Santaris Pharma A/S

<120> LNA-АНТАГОНИСТИ АНДРОГЕННОГО РЕЦЕПТОРА

<130> P037343EA

<150> US 60/998125

<151> 2007-11-26

<160> 106

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4314

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

cgagatcccg gggagccagc ttgctgggag agcgggacgg tcgggagcaa gccacagggc 60

agaggaggcg acagagggga aaaggggcga gctagccgct ccagtgctgt acaggagccg 120

aaaggacgca ccacgccagc cccagcccg cccagccgac agccaacgcc tcttgcaagc 180

cgggggcttc gaagccggcg cccggagctg ccttttctc ttgggtgaag tttttaaag 240

ctgctaaaga ctgagaggaa gcaaggaaag tgcttgtag gactgacggc tgcctttgtc 300

ctctctctct ccaaccgccg tccccccacc ctgcttccc cccctcccc gtcttctctc 360

ccgagctgc ctcagtcggc tactctcagc caaccacct caaccacct ctcccacc 420

gccccccgc ccccgtcggc ccagcctgc cagcccgagt ttgcagagag gtaactccct 480

ttggctgca gggggcagc tagctgcaca ttgcaaaaga ggccttagg agccaggcga 540

ctggggagcg gcttcagcac tgcagccag acccgctgg ttaggctgca cggcgagaga 600

acctctgtt ttccccact ctctctcac ctctctctg ctccccacc ccgagtgcg 660

agccagagat caaaagatga aaaggcagtc aggtcttcag tagccaaaa acaaaacaaa 720

caaaaacaaa aaagccgaaa caaaagaaa agstaataac tcagttctta tttgcacct 780

cttcagtgga cactgaattt ggaagtgga ggatttgtt ttttctttt asgactctgg 840

catcttttga atctaccct caagtattaa gagacagact gtgagcctag cagggcagat 900

cttgccacc gtgtgcttc ttctgcaaga gactttgagg ctgtcagagc gctttttg 960

tggttgetcc cgcagtttc ctctctgga gcttccgca ggtggcagc tagctgcagc 1020

gactaccgca tcatcagc ctggtgaact ctctgagca agagaaggcg aggcgggga 1080

agggagtag gtggaagatt cagccaagct caaggatga agtgagtta gggctggga 1140

gggtctacc tcggccggcg tccaagaact accgaggagc tttccagaat ctggtccaga 1200

gggtgcgga agtgatccag aaccgggccc ccaggcacc agagcccgcg aggcagbac 1260

ctcccgggc cagtttctg ctgctgcagc agcagcaga gcagcagcag cagcagcagc 1320

agcagcagca	gcagcagcag	cagcagcagc	agcaagagac	tagccccagg	cagcagcagc	1380
agcagcaggg	tgaggatggc	tctccccag	cccatcgtag	aggccccaca	ggctacctgg	1440
tcttgatga	ggacacagca	ccttcacagc	ggcagctggc	cctggagtg	caccccagca	1500
gaggttggc	cccagagcct	ggagccggc	tggccggcag	caaggggctg	ccgcagcagc	1560
tgcagcacc	tccggacgag	gatgactcag	ctgcccac	cacgttgtcc	ctgctggccc	1620
ccactttccc	cggcctaagc	agctgctccg	ctgacotta	agacatctg	agccagggcc	1680
gcacatgca	actcctcag	caacagcagc	aggaagcagt	atccgaaggc	agcagcagcg	1740
ggagagccag	ggaggcctcg	ggggctccca	cttctcccaa	ggacaattac	ttagggggca	1800
cttgaccat	ttctgaaac	ggcaaggagt	tgtglaaggc	agtgctggcg	tccatggccc	1860
tgggtgtgga	ggcgttggag	catctgagtc	caggggaaca	gcttgggggg	gattgcatgt	1920
acgcccact	tttgggagtt	ccacccgctg	tgcgtccac	tccttgtgcc	ccattggccc	1980
aatgcaaaag	ttctctgcta	gacgacagcg	caggcaagag	cactgagat	actgctgagt	2040
attccccctt	caagggaggt	tacaccaag	ggctagaagg	cgagagccta	ggctgctctg	2100
gcagcctgc	agcagggagc	tccgggacac	tigaactgcc	gtctaccctg	tctctctaca	2160
agtccggagc	actggacgag	gcagctgcgt	accagagtgc	cgactactac	aactttccac	2220
tggctctgga	cggaccgccc	ccccctccg	cgcctcccca	tccccagct	cgcctcaagc	2280
tggagaaccc	gctggactac	ggcagcgct	ggggggctgc	ggcgggcag	tgcgctatg	2340
gggacctggc	gagcctgcac	ggcggggctg	cagcgggacc	cgttctggg	tcacctcag	2400
ccgcctcttc	ctcactctgg	caactctct	tcacagccga	agaaggccag	ttgtatggac	2460
cgtgtgtgtg	tgttgggggt	ggtggcggcg	gcccggggcg	cggcgggggc	ggcggcggcg	2520
gcccggggcg	cggcggggcg	ggagctgtag	ccccctacgg	ctacactcgg	ccccctcagg	2580
ggctggcggg	ccaggaaagc	gacttcaccg	cacctgatgt	gtggtaccct	ggcggcctgg	2640
tggcagaggt	gcctatccc	agtcaccctt	gtgtcaaaag	cgaaaagggc	ccttggatgg	2700
atagctactc	cggacottac	ggggacatgc	gttgggagac	tgccaggggac	catgttttgc	2760
ccattgacta	ttactttcca	ccccagaaga	cctgcctgat	ctgtggagat	gagcttctg	2820
ggtgtcacta	tggagctctc	acaggtggaa	gctgcaggtt	cttcttcaaa	agagccgctg	2880
aagggaaaca	gaagtacctg	tgcgccagca	gaaaagattg	cactattgat	aaattccgaa	2940
ggaaaaattg	tccactctgt	cgtcttggga	aatgtrctga	agcagggatg	actctggggg	3000
cccggagcct	gaagaaactt	ggtaacctga	aactacagga	ggaaggagag	gcttccagca	3060
ccaccagccc	cactgaggag	acaaccagca	agctgacagt	gtcacacatt	gaaggctatg	3120
aatgtcagcc	catctttctg	aatgtcctgg	aagccattga	gccaggtgta	gtgtgtgctg	3180
gacacgacaa	caaccagccc	gactcctttg	cagccttgcct	ctctagcctc	aatgaaactgg	3240

gagagagaca gcttgtacac gtggtcaagt gggccaaggc ctggtctgge ttccgcaact 3360
tacacgtgga cgaccagatg gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atgggtgttg 3360
ccatgggctg gcgatccttc accaatgtoa actccaggat gctctacttc gccoctgate 3420
tggttttcaa tgagtlaccg atgcacaagt cccggatgta cagccagtgt gtccgaatga 3480
ggcacctctc tcaagagttt ggatggctcc aatcaccoc ccagggaattc ctgtgatga 3540
aagcactgob actcttcagc atbattccag tggatggctt gaaasaamaa aaattctctg 3600
atgaacttcg aatgaactac atcaaggaac tcgatcgtat cattgcatgc aaaagaaaaa 3660
atcccacatc ctgctcaaga cgcttctacc agctcaccaa gctcctggac tccgtgcagc 3720
ctattgogag agagctgcat cagttcactt ttgacctget aatcaagtca cacatggatg 3780
gcttggactt tccggaaatg atggcagaga tcatctctgt gcaagtgccc aagatccttc 3840
ctgggaaagt caagcccac cttttccaca ccacagtgaag cattggaaac cctatttccc 3900
caccocagct catgcccctt ttcagatgtc ttctgctgtt tataactctg cactactcct 3960
cggcagtgcc ttggggaatt tctctattg atgtacagtc tgcctatgac atgttctgta 4020
attctatttg ctgggctttt tttttctctt tctctccttt cttttctctt tccctcctt 4080
atctaacctt cccatggcac cttcagactt tggttccat tgggctcct atctgtgttt 4140
tgaatgggtg tgtatgcctt taaatctgt atgactctca catggcccag tgtcaagttg 4200
tgcttgttta cagcactact ctgtgcccgc cacacaaacg ttaacttate ttatgcccgc 4260
ggaagtttag agagcbaaga tctctgggg aatcaaaac aaaaacaagc aaac 4314

- <210> 2
- <211> 16
- <212> ДНК
- <213> Штучна послiдовнiсть

- <220>
- <223> Послiдовнiсть LNA-олiгомеру/мотив послiдовнiстi олiгомеру

- <220>
- <221> Змiшанi властивостi
- <222> (1)..(16)
- <223> Нуклеотид або нуклеотиднi аналоги - небосв'язково фосфоротриат

<400> 2
gagaaccatc ctbaac 16

- <210> 3
- <211> 16
- <212> ДНК
- <213> Штучна послiдовнiсть

- <220>
- <223> Послiдовнiсть LNA-олiгомеру/мотив послiдовнiстi олiгомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат
<400> 3
ggaaccagcga gctctg 16

<210> 4
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат
<400> 4
ccctctgact cagatg 16

*
<210> 5
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат
<400> 5
gcacaagcag cggcac 16

<210> 6
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат
<400> 6
gctgtgaaga gactgt 16

<210> 7

<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритовані

<400> 7
tttgacacaaa gtggga 16

<210> 8
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритовані

<400> 8
gtgacacacaaa gaagct 16

<210> 9
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритовані

<400> 9
cattccctgct tcaataa 16

<210> 10
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)
 <223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат
 <400> 10
 aaccaagttttc ttoaacg 16

<210> 11
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат
 <400> 11
 cttggccacc ttgacc 16

<210> 12
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат
 <400> 12
 tccctggagtt cacatt 16

<210> 13
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат
 <400> 13
 cactggctgt acatcc 16

<210> 14
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат

<400> 14

catcacaact cttag

16

<210> 15

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат

<400> 15

gcttccatgc acagga

16

<210> 16

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат

<400> 16

gacgttccatc aaagaa

16

<210> 17

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритат

<400> 17

agttcccttga tgtagt

16

<210> 18
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<400> 18
ttgcaacaag atgac

16

<210> 19
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат

<400> 19
gatgggcttg actttc

16

<210> 20
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<400> 20
cagccagaag acatct

16

<210> 21
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритат

<400> 21
cccaaggcac tgcaga

16

<210> 22
<211> 16

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - несов'язково фосфоритіат

<400> 22
gctgacattc atagcc 16

<210> 23
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несов'язково фосфоритіат

<400> 23
gagaaccatc ctgacc 16

<210> 24
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несов'язково фосфоритіат

<400> 24
ggaccaggta gctgtg 16

<210> 25
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - небов'язково фосфоритат

<400> 25
ccctggact cagatg

16

<210> 26
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - небов'язково фосфоритат

<400> 26
gcacaaaggaag tgggac

16

<210> 27
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - небов'язково фосфоритат

<400> 27
gctgtgaaga gagtgt

16

<210> 28
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - небов'язково фосфоритат

<400> 28
ttgcacacaa gtggca

16

<210> 29
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несков'язково фосфоритіоат

<400> 29
gtgacacccca gaagct 15

<210> 30
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несков'язково фосфоритіоат

<400> 30
catccctgct tcataa 16

<210> 31
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несков'язково фосфоритіоат

<400> 31
accacgtttc ttcacc 16

<210> 32
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несков'язково фосфоритіоат

<400> 32
cttggccac ttgacc

16

<210> 33
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритат

<400> 33
tcctggagtt gacatt

16

<210> 34
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритат

<400> 34
cactggctgt acatcc

16

<210> 35
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритат

<400> 35
catccaaact ctggag

16

<210> 36
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - необов'язково фосфоритіат

<400> 36

gcttttcattgc acaagaa

16

<210> 37

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - необов'язково фосфоритіат

<400> 37

gaagtttcattgc acaagaa

16

<210> 38

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - необов'язково фосфоритіат

<400> 38

agtttcctttga tctagat

16

<210> 39

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - необов'язково фосфоритіат

<400> 39

tgcacacagag atgatac

16

<210> 40
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритіат

<400> 40
gatgggcttg accttc 16

<210> 41
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритіат

<400> 41
caggsagaag acatct 16

<210> 42
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - несобов'язково фосфоритіат

<400> 42
cccaaggcac tgraga 16

<210> 43
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 Олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

 <400> 43
 gctgcacatcc atagcc 16

 <210> 44
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

 <400> 44
 gagaaccatc ctccac 16

 <210> 45
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

 <400> 45
 gaaccaggtc gcctgt 16

 <210> 46
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

 <400> 46
 ccctggact cagatg 16

<210> 47
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 47
gcaacaaggaag cgggac

16

<210> 48
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 48
gctgtggaaga gagtgt

16

<210> 49
<211> 14
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(14)
<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 49
ctgtgaagag agtg

14

<210> 50
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 50
tgtgaaagaga gt

12

<210> 51
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 51
tttgacacaaa gtggga

16

<210> 52
<211> 14
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(14)
<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 52
ttgacacaaaq tggg

14

<210> 53
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 53
tgacacaaaqt gg

12

<210> 54
<211> 16

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 54
gtgcacacccca gaagct 16

<210> 55
<211> 14
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(14)
<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 55
tgacaccccaag aagc 14

<210> 56
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 56
gacaccccaag aag 12

<210> 57
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 57
caccctctgt tcataa

16

<210> 58
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 58
accaagtttc ttcagc

16

<210> 59
<211> 14
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(14)
<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 59
ccaagtttct ttcag

14

<210> 60
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 60
ccaagtttctt ca

12

<210> 61
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

 <400> 61
 ntggccccc ttgacc. 16

<210> 62
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

 <400> 62
 rccctggagtt gacatt 16

<210> 63
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(16)
 <223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

 <400> 63
 cactggctgt acatcc 16

<210> 64
 <211> 14
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

 <220>
 <221> Змішані властивості
 <222> (1)..(14)
 <223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритіат

<400> 64
acggctgta catc

14

<210> 65
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 65
ctggctgtac at

12

<210> 66
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 66
catcacaact cttgag

16

<210> 67
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 67
gctttcatgc acagga

16

<210> 68
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

<400> 68

gaagtttcacac aaaaaga

16

<210> 69

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

<400> 69

agtttccttga tqtatg

16

<210> 70

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(14)

<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(14)

<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритоват

<400> 70

gttccttggat gtag

14

<210> 71

<211> 12

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритован

<400> 71
ttctttgatg ta

12

<210> 72
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритован

<400> 72
tgccacagag atgate

16

<210> 73
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритован

<400> 73
gatgggcttg actttc

16

<210> 74
<211> 14
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(14)
<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритован

<400> 74
atgggcttga ctcc

14

<210> 75
<211> 12
<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(12)

<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 75

tgaggcttgac tt

12

<210> 76

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 76

caagcagaag acatct

16

<210> 77

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(16)

<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 77

cccaagggac tgcaga

16

<210> 78

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(14)

<223> 3-9-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоритат

<400> 78
cczæggcaact gcaq

14

<210> 79
<211> 12
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(12)
<223> 2-8-2 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоротиоат

<400> 79
caaggcaactg ca

12

<210> 80
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(16)
<223> 3-10-3 LNA-олігомер з пропусками - повністю фосфоротиоат

<400> 80
gctgacattc atagcc

16

<210> 81
<211> 2999
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 81
gaattcggfg gaagctacag acaagctcaa ggatggaggt gcagttaggg ctgggaaggg 60

tttaccctaac gcccccattc aagacctatc gagggagcgtt ccagaatctg ttccagagcg 120

tgcgcgaagc gatccagaac ccggggccca ggcaccctga ggcgcctaac atagcaccctc 180

ccgggcctg tttacagcag aggcaggaga ctagcccccg gcgggggggg cggcagcagc 240

acactgagga tggftctct caagcccaca tcagaggccc cacaggctac ctggccctgg 300

aggaggaana gcagccttca cagcagcagg cagcctccga gggccaccct gagagcagct 360

gectccccga gectggggcg gccaccgctc ctggcaaggg gctgcagcag cagccaccag 420

ctctccaga tcaggatgac tcagctgacc catccacgtt gtcctgctg gcccaccatt 480

tcccaggott aagcagctgc tcggccgaca ttaaagacat tttgaacgag gccggcacca 540

tgcacttct	tcagcagcag	caacaacagc	agcagcactc	acagcagcac	caacagcacc	600
aacagcagca	ggaggtaatc	tccgaaggca	gcagcgcacg	agccagggag	gccacggggg	660
ctccctcttc	ctccaaggat	agttacctag	ggggcaattc	aaccatctct	gacagtgcca	720
aggagttgtg	taaagcagtg	tctggtcca	tgggatggg	tgtggaagca	ttggaacatc	780
tgagtcacag	ggaacagctt	cggggagact	gcattgtaag	gtcgtctctg	ggaggtccac	840
cggcgggtgg	tcccactctt	tgtgcgcgcg	tgcccgaatg	caaaggtctt	cccctggagc	900
aaggcccagg	caaaagcaat	gaagagactg	ctgagtattc	ctctttcaag	ggaggttaag	960
ccaaaggatt	ggaaggtgag	agcttggggg	gctctggcag	cagtgaagca	ggtagctctg	1020
ggacaattga	gaccccgccc	tctctgtctc	tgtataaatc	tggagcaacta	gacgagggcag	1080
cagcafacca	gaatcgcgac	tactacaact	ttccgctggc	tctgtccggg	ccgcccaccc	1140
ccccgcccac	taccatcca	caagcccgtc	tcaagctgga	gaacccattg	gactacggca	1200
gcgcctgggc	tgcggcggca	gcgcaatgcc	gctatgggga	cttgggtagt	ctccatggag	1260
ggagtgtagc	cgggcccagc	actggatcgc	ccccagccac	cacctcttct	tcctggcata	1320
ctctcttcac	agctgaagaa	ggccaattat	atgggcccag	aggcgggggc	ggcagcagca	1380
gcccaagcca	tgcggggcct	gtagcccctt	atggetaac	tggcccctct	caggggctga	1440
caagccagga	gagtgaactac	tctgcctccg	aagtgtgsta	tcctggtgga	gttgtgaaca	1500
gagtacccta	tcccagtcac	aattgtgtca	aaagtgaact	ggacattgg	atggagaact	1560
actccggacc	ttatggggac	atgcgtttgg	acagtaccag	ggaccatggt	ttaccatcg	1620
actattactt	tccaccccag	agacctgcc	tgatctgtgg	agatgaaget	tctggctgtc	1680
actacggagc	tctcaattgt	ggcagctgca	aggctctctt	caaaagagcc	gctgaaggga	1740
aacagaagta	tctatgtgcc	agcagaaacg	attgtaccat	tgataaattt	cggaggaaaa	1800
attgcccatc	ttgtcgtctc	cggaaatggt	atgaagcagg	gatgactctg	ggagctcgtc	1860
agctgaagaa	acttggaaat	ctaaaaclac	aggaggaagg	agaaaactcc	aatgctggca	1920
gcccactga	ggaoccaacc	cagaagatga	ctgtatcaca	caatgaaggc	tatgaatgta	1980
agcctatctt	tcttaacgtc	ctggaagcca	ttgagccagg	agtgggtggt	gccggacatg	2040
acaacaacca	aacagattcc	tttgcgtcct	tgttatctag	cttccatgag	cttggsgaga	2100
ggcagcttgt	gpatgtggtc	aagtgggcca	aggccttggc	tggcttccgc	aaactgcatg	2160
tggatgacca	gatggcggtc	attcagtatt	cttggatggg	actgatggta	tttgcacatg	2220
gttggcggtc	ctccactaat	gtcaactcca	ggatgctcra	ctttgcacct	gacttggttt	2280
tcaatgagta	cggcatgcac	aagtctcggc	tgtacagcca	gtgtgtgagg	atgaggcacc	2340
tgtctcaaga	gtttggatgg	ctccaaataa	ccccccagga	attcctgtgc	atgaaagcac	2400
tgctgctctt	cagcattatt	ccagtggtag	ggctgaaaaa	tcaaaaattc	ttgatgaac	2460

ttcgaatgaa ctacatcaag gaaactcgatc gcattcattgc atgcaaaaga aagaatccca 2520
 cactctgctc aaggcgettc taccagctca ccaagctcct ggattctgtg cagcotattg 2580
 caagagagct gcattcagttc actttttgacc tgcataatcaa gteccatattg gtgagcgtgg 2640
 actttcctga aatgatggca gagatcatct ctgtgcaagg gcccaagatc ctttctggga 2700
 aagtcaggcc catctatttc cacacacagt gaagatttgg aaacctaat acccaaaaacc 2760
 caccttgttc cctttccaga tctctctgct ctgttatata acctgcact acctctctgc 2820
 agtgccttgg gggaaattcc tetaactgat tacagtctgt cgtgaacagg tctctcagtt 2880
 ctatttctcg ggcctctctc tctttttttt tcttcttccc tccctcttcc accctcccat 2940
 ggcacatttt gaatctgctg cgtatttggg ctctgcctt tgttttgatt tctgttgta 2999

<210> 82
 <211> 3175
 <212> ДНК
 <213> Macaca mulatta

<400> 82
 cccaaaaaat aaaaaaaaac aaaaaaCaAAA caaaaCaAAA aaaaCgaata aagaaaaagg 60
 taataactca gttcttattt gcacctactc ccagtggaCa ctgSaatttgg aaggtggagg 120
 attcttgttt tttcttttaa gatcgggoat cttttgaatc taccctcCa gtgttaagag 180
 acagactgtg agcctagcag ggcagatctt gtcacctgtg tctctctttt tgcaggagac 240
 tttgagggcg tcagagcctt ttttgcgtgg tngctccgc aagtttctt ctctggagct 300
 tcccgaggtt gggcagctag ctgcagcgac taccgcatca tcacagctc tugaactctt 360
 ctgagcaaga gaaggggagg cggggtaagg gaagttagtg gaagattcag ccaagctcaa 420
 ggatggaggt gcagttaggg ctggggaggg tctacctcg gcgcctgccc aagacctacc 480
 gaggagcttt ccagaatctg ttccagagcg tgcgcgaagt gatccagaac cggggcccca 540
 ggcacccaga ggcgcgagc gcagcactc ccggcgccag tttgcagcag cagcagcagc 600
 agcagcaaga aactagccc cggcaacgc agcagcagca gcagggatgag gatggttctc 660
 cccaagccca tcttagaggc cccacaggct acctggtctt ggatgaggaa cagcagcctt 720
 caagcctca gtcagccccg gagtgcacc ccgagagagg ttgcttcca gagcctggag 780
 ccgccttggc ccgggcaag gggctgcgc agcagctgcp agcactccg gacgaggatg 840
 actcagctgc cccatccaag ttgtctctgc tgggccccac tttccccgc ttaagcagct 900
 gctccgcaga ccttaaaagc atcctgagcg aggccagca catgcaactc cttcagcaac 960
 agcagcagga agcagtatcc gaaggcagca gcagcggggag agcaggggag gctctggggg 1020
 ctcccacttc ctccaaggac aattacttag agggcacttc gaccattctt gacagcgcCa 1080
 aggagctgtg taaggcagtg tgggtgtcca tgggcttggg tgtggaggcg ttggagcact 1140

tgagtccagg	ggaacagatt	cggggggatt	gcattgtacg	cccagttttg	ggagttccac	1200
ccgctgtggc	tcccactccg	tgtgccccat	tgcccgaaatg	caaaggttcc	ctgctagaag	1250
acagccgagg	caagagcaat	gaagatactg	ctgagtattc	ccctttcaag	ggaggttaca	1320
ccaaagggct	agaagccgag	agccataggct	gctctggcag	ccctggcagc	gggagctccg	1380
ggacacttga	actgcccgtc	accctgtctc	tctacaagtc	ccgagcactg	gacgaggccg	1440
ctgcgtacca	gagtcggcag	tactacaact	ttccactggc	tctggccggg	ccgcccgcgc	1500
ctccacccgc	tcccacatcc	cacgctcgca	tcaagctgga	gaaccgcctg	gactatggca	1560
ggcctcgggc	ggctggcggc	gcccagtgcc	gctatgggga	cctggcgagg	ctgcatggcg	1620
cggtgtcagc	gggaccgggc	tctgggtcac	cctcagccgc	cgcttcccca	tccgtggcgc	1680
ctctcttcac	agcccagaga	ggccagttgt	atggaccctg	tggtggtggg	ggcggccggc	1740
gtggcggcgg	cgccggccgc	gcagccgagg	cgggagctgt	agcccccctc	ggctacactc	1800
ggccacctca	ggggctggcg	ggccagggaag	ggcacttcac	cgccactgat	gtgtggtacc	1860
ctggcggcat	ggtgagcaga	gtgcctatc	ccagtccccc	ttgtgtcaaa	agcgagatcg	1920
gcccctggat	ggatagctac	tccggacctt	accgggacat	gcgtttggag	actgcccagg	1980
accatgtrct	gcccattgac	tattactttc	ccccccagaa	gacctgcctg	acctgtggag	2040
atgaagcttc	tgggtgtcac	tatggagctc	tcacatgtgg	aagctgcaag	gtcttcttca	2100
aaagagccgc	tgaagggaaa	cagaagtacc	tgtgtgccag	cagaaatgat	tgcactattg	2160
ataaatcccg	aaggaaaaat	tgtccatctt	gcgctctccg	gaaatgtrta	gaagcagggg	2220
tgactctggg	agcccgggaag	ctgaagaaa	ttggtaatct	gaaactacag	gaggaaggag	2280
aggcttccag	ccccaccagc	cccactgagg	agacagcccc	gaagctgaca	gtgtcacaca	2340
ttgaaggcta	tgaatgtcag	cccactcttc	tgaatgtctc	ggaggccatt	gagctagggt	2400
tggtgtgtgc	tggacatgac	aaacaaccagc	ccgactcctt	cgccagccttg	ctctctagcc	2460
tcaatgaact	gggagagaga	cagcttctac	atgtggctca	gtgggccaag	gccttgcctg	2520
gcttccgcga	cttacacgtg	gacgaccaga	tggctgtcat	tcagtactcc	tggatqgggc	2580
tcattggtgt	tcccattggc	tggcgatctc	tcaccaatgt	caactccagg	atgctctact	2640
ttgcccctga	tctggttttc	aatgagtacc	gcattgcaca	atcccggatg	tacagccagt	2700
gtgtccgaat	gaggcacctc	tctcaagagt	ttggatggct	ccaaatcacc	cccagggaat	2760
tcctgtgcct	gaaagccctg	ctactcttca	gcattattcc	agtggatggg	ctgaaaaate	2820
aaaaattctt	tgatgsactt	cgaaatgaat	acatcaagga	actcgatcgt	atcattgcct	2880
gcasaagaaa	aaatcccaca	tccgtctcaa	ggcgtttcta	ccagctcacc	agctcctcgg	2940
actccgtgca	gctatttggc	agagagctgc	atcagttcac	ttttgacctg	ctaatcaagt	3000
ccacactggc	gagcgtggac	tttccggaaa	tgatggcaga	gactcctctc	gtccaagtgc	3060

ccaagatcct ttctgggaaa gtaagccca tctatttcca caccagtgga agcattgga 3120

atcccatttt cctcaccgca gctcagccc cctttcagat gtctctgccc tgta 3175

<210> 83
<211> 920
<212> Bilox
<213> Homo sapiens

<400> 83

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1 5 10 15

Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
20 25 30

Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala
35 40 45

Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln
50 55 60

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
65 70 75 80

Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser
85 90 95

Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu
100 105 110

Gln Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Gln
115 120 125

Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser
165 170 175

Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln
180 185 190

Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser
195 200 205

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro
 465 470 475 480

Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp
 485 490 495

Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val
 500 505 510

Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met
 515 520 525

Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg
 530 535 540

Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys
 545 550 555 560

Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr
 565 570 575

Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln
 580 585 590

Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg
 595 600 605

Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly
 610 615 620

Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu
 625 630 635 640

Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr
 645 650 655

Thr Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro
 660 665 670

Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile Gln Pro Gly Val Val Cys Ala
 675 680 685

Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser
 690 695 700

Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala
 705 710 715 720

Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala
725 730 735

Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp
740 745 750

Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp
755 760 765

Leu Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln
770 775 780

Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile
785 790 795 800

Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile
805 810 815

Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg
820 825 830

Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys
835 840 845

Asn Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu
850 855 860

Asp Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp
865 870 875 880

Leu Leu Ile Lys Ser His Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met
885 890 895

Ala Glu Ile Ile Ser Val Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val
900 905 910

Lys Pro Ile Tyr Phe His Thr Gln
915 920

- <210> 84
- <211> 899
- <212> Elnok
- <213> Mus musculus
- <400> 84

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1 5 10 15

Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
 20 25 30

Ala Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Asn Ile Ala
 35 40 45

Pro Pro Gly Ala Cys Leu Gln Gln Arg Gln Glu Thr Ser Pro Arg Arg
 50 55 60

Arg Arg Arg Gln Gln His Thr Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Ile
 65 70 75 80

Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Ala Leu Glu Glu Glu Gln Gln Pro Ser
 85 90 95

Gln Gln Gln Ala Ala Ser Glu Gly His Pro Gln Ser Ser Cys Leu Pro
 100 105 110

Glu Pro Gly Ala Ala Thr Ala Pro Gly Lys Gly Leu Pro Gln Gln Pro
 115 120 125

Pro Ala Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser
 130 135 140

Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Ile
 145 150 155 160

Lys Asp Ile Leu Asn Glu Ala Gly Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln
 165 170 175

Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Gln Gln His Gln Gln His Gln Gln Gln
 180 185 190

Gln Glu Val Ile Ser Glu Gly Ser Ser Ala Arg Ala Arg Glu Ala Thr
 195 200 205

Gly Ala Pro Ser Ser Ser Lys Asp Ser Tyr Leu Gly Gly Asn Ser Thr
 210 215 220

Ile Ser Asp Ser Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val Ser Met
 225 230 235 240

Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Gln His Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu
 245 250 255

Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Ser Leu Leu Gly Gly Pro Pro Ala Val
 260 265 270

Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Pro Glu Cys Lys Gly Leu Pro Leu
275 280 285

Asp Glu Gly Pro Gly Lys Ser Thr Glu Glu Thr Ala Glu Tyr Ser Ser
290 295 300

Phe Lys Gly Gly Tyr Ala Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys
305 310 315 320

Ser Gly Ser Ser Glu Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Ile Pro Ser
325 330 335

Ser Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr
340 345 350

Gln Asn Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ser Gly Pro Pro
355 360 365

His Pro Pro Pro Pro Thr His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn
370 375 380

Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg
385 390 395 400

Tyr Gly Asp Leu Gly Ser Leu His Gly Gly Ser Val Ala Gly Pro Ser
405 410 415

Thr Gly Ser Pro Pro Ala Thr Thr Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe
420 425 430

Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
435 440 445

Ser Ser Pro Ser Asp Ala Gly Pro Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg
450 455 460

Pro Pro Gln Gly Leu Thr Ser Gln Glu Ser Asp Tyr Ser Ala Ser Glu
465 470 475 480

Val Trp Tyr Pro Gly Gly Val Val Asn Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro
485 490 495

Asn Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Glu Asn Tyr Ser Gly
500 505 510

Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Asp Ser Thr Arg Asp His Val Leu Pro
515 520 525

Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp
 530 535 540

Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys
 545 550 555 560

Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala
 565 570 575

Ser Arg Asp Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asp Cys Pro
 580 585 590

Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala
 595 600 605

Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu Gln Glu Glu Gly Glu
 610 615 620

Asn Ser Asn Ala Gly Ser Pro Thr Glu Asp Pro Ser Gln Lys Met Thr
 625 630 635 640

Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro Ile Phe Leu Asn Val
 645 650 655

Leu Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala Gly His Asp Asn Asn
 660 665 670

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly
 675 680 685

Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala Lys Ala Leu Pro Gly
 690 695 700

Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser
 705 710 715 720

Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp Arg Ser Phe Thr Asn
 725 730 735

Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp Leu Val Phe Asn Glu
 740 745 750

Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln Cys Val Arg Met Arg
 755 760 765

His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile Thr Pro Gln Glu Phe
 770 775 780

Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile Ile Pro Val Asp Gly
785 790 795 800

Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg Met Asn Tyr Ile Lys
805 810 815

Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys Asn Pro Thr Ser Cys
820 825 830

Ser Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu Asp Ser Val Gln Pro
835 840 845

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser
850 855 860

His Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met Ala Glu Ile Ile Ser
865 870 875 890

Val Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val Lys Pro Ile Tyr Phe
885 890 895

His Thr Gln

<210> 85
<211> 895
<212> Binok
<213> Macaca malatta

<400> 85

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1 5 10 15

Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
20 25 30

Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala
35 40 45

Pro Pro Gly Ala Ser Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Thr
50 55 60

Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser Pro
65 70 75 80

Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu Glu
85 90 95

Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Pro Glu Cys His Pro Glu Arg
100 105 110

Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Gly Lys Gly Leu
115 120 125

Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala Pro
130 135 140

Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser Cys
145 150 155 160

Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu
165 170 175

Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly
180 185 190

Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr
195 200 205

Leu Glu Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Ser Ala Lys Glu Leu Cys Lys
210 215 220

Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu
225 230 235 240

Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Val Leu
245 250 255

Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu
260 265 270

Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp
275 280 285

Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu
290 295 300

Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly
305 310 315 320

Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu
325 330 335

Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu
340 345 350

Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala
 355 360 365

Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala
 370 375 380

Ala Ala Ala Glu Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala
 385 390 395 400

Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser
 405 410 415

Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro
 420 425 430

Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 435 440 445

Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly
 450 455 460

Leu Ala Gly Gln Glu Gly Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro
 465 470 475 480

Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys
 485 490 495

Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp
 500 505 510

Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr
 515 520 525

Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly
 530 535 540

Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys
 545 550 555 560

Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp
 565 570 575

Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu
 580 585 590

Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys
 595 600 605

Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu Gln Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr
 610 615 620
 Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr Ala Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile
 625 630 635 640
 Glu Gly Tyr Gln Cys Gln Pro Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile
 645 650 655
 Glu Pro Gly Val Val Cys Ala Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser
 660 665 670
 Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu
 675 680 685
 Val His Val Val Lys Trp Ala Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu
 690 695 700
 His Val Asp Asp Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu
 705 710 715 720
 Met Val Phe Ala Met Gly Trp Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg
 725 730 735
 Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp Leu Val Phe Asn Gln Tyr Arg Met His
 740 745 750
 Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln
 755 760 765
 Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys
 770 775 780
 Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln
 785 790 795 800
 Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg
 805 810 815
 Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys Asn Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg Phe
 820 825 830
 Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu Asp Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu
 835 840 845
 Leu His Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His Met Val Ser
 850 855 860

Val Asp Phe Pro Glu Met Met Ala Glu Ile Ile Ser Val Gln Val Pro
865 870 875 880

Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val Lys Pro His Tyr Phe His Thr Gln
885 890 895

<210> 86
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритовані

<400> 86
tgggagagacc catctctacc ctgc 24

<210> 87
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритовані

<400> 87
tccaggaccsa ggtagactgt gggg 24

<210> 88
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - небов'язково фосфоритовані

<400> 88
tgttcccttg gactcagatg ctcc 24

<210> 89
<211> 24

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги – небов'язково фосфоритат

<400> 89
tgggggacaaa gggagtgggac gcaac 24

<210> 90
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги – небов'язково фосфоритат

<400> 90
ttcgggtgtg aagagaggtg gccac 24

<210> 91
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги – небов'язково фосфоритат

<400> 91
cgcttttgac acaagtggga ctgg 24

<210> 92
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1) .. (24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - несобов'язково фосфоротіат

<400> 92

catagtgcaca cccagaagct taat

24

<210> 93

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - несобов'язково фосфоротіат

<400> 93

gagtcacccc tgccttcaaa catt

24

<210> 94

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - несобов'язково фосфоротіат

<400> 94

gattacccaag ttctctccagc ttcc

24

<210> 95

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - несобов'язково фосфоротіат

<400> 95

aggccattgga ccacttgacc acgt

24

<210> 96

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неонов'язково фосфоритіат

<400> 96

agcaatctctgg agttgacatt ggtg

24

<210> 97

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неонов'язково фосфоритіат

<400> 97

gacacactgg ctgtacatcc gaga

24

<210> 98

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неонов'язково фосфоритіат

<400> 98

gagccatcca aactcttqag agag

24

<210> 99

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неонов'язково фосфоритіат

<400> 99
cagtgctttc atgcacagga attc

24

<210> 100 +
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритіат

<400> 100
attogaagtt cactcaaaagaa tttt

24

<210> 101
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритіат

<400> 101
atcgaattcc ttgatgtagt tcat

24

<210> 102
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>
<221> Змішані властивості
<222> (1)..(24)
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - необов'язково фосфоритіат

<400> 102
gcacttgcaac agagatgata tctg

24

<210> 103
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неоснов'язково фосфоротріат

<400> 103

aaagatggg ctgactttc ccaag

24

<210> 104

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неоснов'язково фосфоротріат

<400> 104

ataacagcca gaagacatct caaa

24

<210> 105

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неоснов'язково фосфоротріат

<400> 105

attccccaag ccaactcaca ggaag

24

<210> 106

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність LNA-олігомеру/мотив послідовності олігомеру

<220>

<221> Змішані властивості

<222> (1)..(24)

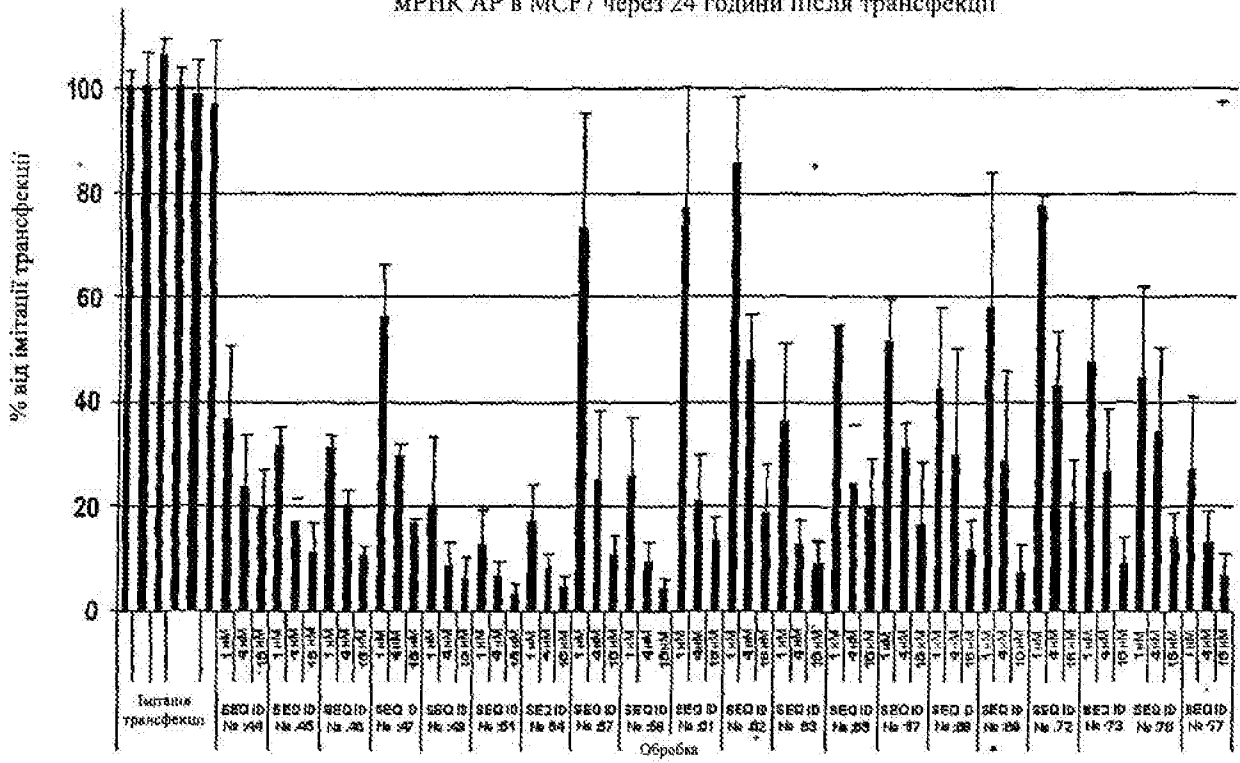
<223> Нуклеотид або нуклеотидні аналоги - неоснов'язково фосфоротріат

<400> 106

atgggctgac attcatagcc ttca

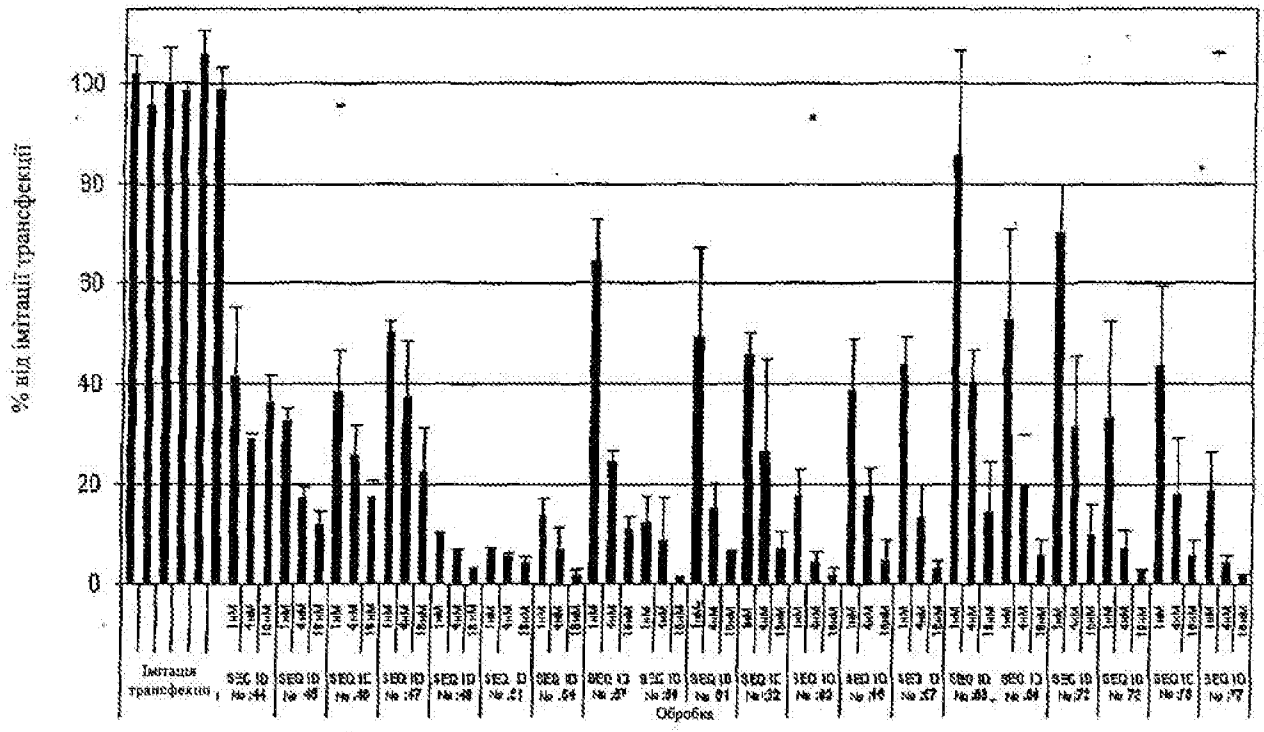
24

мРНК АР в MCF7 через 24 години після трансфекції



Фиг. 1

мРНК АР в А549 через 24 години після трансфекції



Фиг. 2

Вирівнювання мРНК АР миші і людини

	1	50
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (1)	CGAGATCCCGGGAGCCAGCTTGCTGGGAGAGCGGGACGGTCCGGAGCRA	
Консенсус (1)		
	51	100
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (51)	GCCAGAGGCAGAGGAGGGGACAGAGGGAAAAGGGCCGAGCTAGCCGCT	
Консенсус (51)		
	101	150
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (101)	CCAGTGTCTGTACAGGAGCCGAAGGGACGCACCACGCCAGCCCCAGCCCGG	
Консенсус (101)		
	151	200
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (151)	CTCCAGCGACAGCCAACGGCTCTTGCAGCGCGGGGCTTCGAAGCGCGCG	
Консенсус (151)		
	201	250
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (201)	CCCGGAGCTGCCCTTTCCTCTTCGGTGAAGTFTTAAAAGCTGCTAAAGA	
Консенсус (201)		
	251	300
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (251)	CTCGGAGGAAGCAAGGAAAGTGCTGCTAGGACTGACGGCTGCCTTTGTG	
Консенсус (251)		
	301	350
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (301)	CTCCTCCTCTCCACCCCGCTCCCCCACCTGCCTTCCCCCTCCCC	
Консенсус (301)		
	351	400
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (351)	GTCTTCTCTCCCGCAGCTGCCTCAGTCGGCTACTCTCAGCCACCCCT	
Консенсус (351)		
	401	450
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (401)	CACCACCTTCTCCCCACCCGCCCCCCCCGCCCCGTCGGCCAGCGCTGC	
Консенсус (401)		
	451	500
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (451)	CAGCCCGAGTTTGCAGAGAGGTAACCTCCCTTGGCTGCGAGCGGGCGAGC	
Консенсус (451)		
	501	550
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (501)	TAGCTGCACATTCGCAAGAGGCTCTTAGGAGCCAGGCGACTGGGGAGCG	
Консенсус (501)		
	551	600
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (551)	GCTTCAGCACTGCAGCCACGACCCCGCTGGTTAGGCTGCACGGGAGAGA	
Консенсус (551)		
	601	650
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (601)	ACCTCTGTFTTCCCCACTCTCTCTCCACCTCCTCCTGCCTTCCCCACC	
Консенсус (601)		
	651	700
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (651)	CCGAGTCCGGAGCCAGAGATCAAAAGATGAAAAGGCAGTCAGGTCTTCAG	
Консенсус (651)		
	701	750
NM_013476 (1)	-----	
NM_000044 (701)	TAGCCAAAADCAAAACAAAACAAAACAAAAGCCGAATAAAAGAAA	
Консенсус (701)		
	751	800
NM_013476 (1)	-----	

Фіг. 3

NM_000044 (751) AGATAATAACTCAGTTCCTTATTTGCACCTACTTCAGTGGACACTGAATTT
 Консенсус (751) 801 850
 NM_013476 (1) -----
 NM_000044 (901) GGAAGGTGGAGGATTTTGTTTTTTCTTTTAAAGATCTGGGCATCTTTTGA
 Консенсус (901) 851 900
 NM_013476 (1) -----
 NM_000044 (851) ATCTACCCCTCAAGTATTAAAGAGACAGACTGTGAGCCCTAGCAGGCCAGAT
 Консенсус (851) 901 950
 NM_013476 (1) -----
 NM_000044 (901) CTGTGCCACCGTGTGTCTTCTTCTGCAAGAGACTTTGAGGCTCTCAGAGC
 Консенсус (901) 951 1000
 NM_013476 (1) -----
 NM_000044 (951) GCTTTTTGCGTGGTTGCTCCCGCAAGTTTCCTTCTCTGGAGCTTCCCGCA
 Консенсус (951) 1001 1050
 NM_013476 (1) -----
 NM_000044 (1001) GGTGGGCAGCTAGCTGCAGCGACTACCGCATCATCAGCCTGTTGAACT
 Консенсус (1001) 1051 1100
 NM_013476 (1) -----GAATTCGGTGGAGCTA
 NM_000044 (1051) CTCTGAGCAAGGAGAAGGGGAGCGGGTAAGGGAAGTAGTGGAGATT
 Консенсус (1051) GAA T GGTGGAG T 1101 1150
 NM_013476 (18) CAGACAAGCTCAAGGATGGAGCTGCAGTTAGGCTGGGAGGGTCTACCC
 NM_000044 (1101) CAGCCAGCTCAAGGATCGAAGTGCAGTTAGGCTGGGAGGGTCTACCC
 Консенсус (1101) CAG CAGCTCAAGGATGGA GTCCAGTTAGGCTGGGAGGGTCTACCC 1151 1200
 NM_013476 (68) ACGGCCCCCATCCAAGACCTNTCCAGGAGCGTCCAGAACTCTGTCCAGN
 NM_000044 (1151) TCGGCCCGCTCCAAGACCTACCCAGGAGCTTCCAGAACTCTGTCCAGN
 Консенсус (1151) CGGC CC TCCAAGACCTA CAGGAGC TCCAGAACTCTGTCCAGN 1201 1250
 NM_013476 (118) GCGTCCGCGAAGCGATCCAGAACCCGGCCCGCCAGGCACCCCTGAGGCCCT
 NM_000044 (1201) GCGTCCGCGAAGTGATCCAGAACCCGGCCCGCCAGGCACCCAGAGCCGCG
 Консенсус (1201) GCGTCCGCGAAG GATCCAGAACCCGGCCCGCCAGGCACCC GAGGCCCT 1251 1300
 NM_013476 (168) AACATAGCACTCCCGGCGCCCTTTAC-----
 NM_000044 (1251) AGCCAGCACCTCCCGGCGCCAGTTTGTCTGCTGCTGCAGCAGCAGCA
 Консенсус (1251) A C AGCACCTCCCGGCGCC GTTT C 1301 1350
 NM_013476 (196) -----AGCAGA
 NM_000044 (1301) GCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC
 Консенсус (1301) AGCAG 1351 1400
 NM_013476 (202) GGCAGGGAAGTAGCCCTCCGGCGCGCGCGCGCAGCAGCAGCACTGAGGAT
 NM_000044 (1351) AGCAGAGACTAGCCCTCAGGCGAGCAG---CAGCAGCAGGCTGAGGAT
 Консенсус (1351) GCA GAGACTAGCCCT GGC GC GC G CAGCAGCA TGAGGAT 1401 1450
 NM_013476 (252) GATTCTCTCAAGGCCATCAGAGGCCCCACAGGCTACCTGGCCCTGGA
 NM_000044 (1398) GATTCTCTCAAGGCCATCGTAGAGGCCCCACAGGCTACCTGGCTGGA
 Консенсус (1401) GATTCTCC CAAGCCCA AGAGGCCCCACAGGCTACCTGG CCTGG 1451 1500
 NM_013476 (302) GGAAGAACAGCCCTTCACAGTAGCAGGCAGCCTCCAGGGCCACCCCTG
 NM_000044 (1448) TGAGGAACAGCCCTTCACAGCCAGCTGCGCCCTGGAGTGCACCCCG
 Консенсус (1451) GAGGACAGCA CTTACAGC GCAG C GCC GAG GCCACCC G 1501 1550
 NM_013476 (352) AGAGCAGCTGCCTCCCGAGCCTGGGGCGGCCACCGCTCCTGGCAAGGG
 NM_000044 (1498) AGAGCAGCTGCCTCCCGAGCCTGGAGCCCGCTGGCCCGCCAGCAGGG
 Консенсус (1501) AGAG G TGC TCC GAGCCTGG GC GCC GC C GCAAGGG 1551 1600
 NM_013476 (402) CTGCCGAGCAGCCACCAGCTCCTCCAGATCAGGATGACTCAGCTGCCCC
 NM_000044 (1548) CTGCCGAGCAGCTGCCAGCCTCCGGACGAGGATGACTCAGCTGCCCC
 Консенсус (1551) CTGCCGAGCAGC CCAGC CTTCC GA AGGATGACTCAGCTGCCCC

		1601		1650
NM_013476	(452)	ATCCACGTTTCCCTGCTGGCCCCCACTTCCAGGCTTAAGCAGCTGCT		
NM_000044	(1598)	ATCCACGTTTCCCTGCTGGCCCCCACTTCCAGGCTTAAGCAGCTGCT		
Консенсус	(1601)	ATCCACGTTTCCCTGCTGGCCCCCACTTCCAGGCTTAAGCAGCTGCT		
		1651		1700
NM_013476	(502)	CCGCCGACATTAAAGACATTTTGAACGAGGCGCCACCATGCAACTTCTT		
NM_000044	(1648)	CCGCCGACATTAAAGACATTTTGAACGAGGCGCCACCATGCAACTTCTT		
Консенсус	(1651)	CCGC SAC TTAAGACAT TGA CGAGGCC GCACCATGCAACT CTT		
		1701		1750
NM_013476	(582)	CAGCAGCAGCAACACAGCAGCAGCACCAACAGCAGCACCAACAGCACCA		
NM_000044	(1698)	CAGCA ACAGCAGCAGGA		A
Консенсус	(1701)	CAGCA ACA CAGCAG A		A
		1751		1800
NM_013476	(602)	ACAGGAGCAGGAGGTATCTCCGAAGGCAGCAGCGCAAGAGCCAGGGAGG		
NM_000044	(1716)	GCACTATCCGAAAGCA G CAGCAGCGGAGAGCCAGGGAGG		
Консенсус	(1751)	CAG A C G AGG A G CAGCAGCG AGAGC AGGGAGG		
		1801		1850
NM_013476	(652)	CCAGGGGGCTCCCTCTTCTCCAAAGGATAGTTACCTAGGGGGCAATTCA		
NM_000044	(1756)	CCCTGGGGGCTCCCACTTCTCCAAAGGATAGTTACCTAGGGGGCAATTCA		
Консенсус	(1801)	CC CGGGGGCTCC CTCTCTCAAGGA A TTAC TAGGGGGCA TTC		
		1851		1900
NM_013476	(702)	ACCAATCTGACAGTGCCAAAGGAGTTGTGTAAAGCAGTGTCTGTGTCCAT		
NM_000044	(1806)	ACCAATCTGACAGTGCCAAAGGAGTTGTGTAAAGCAGTGTCTGTGTCCAT		
Консенсус	(1851)	ACCAAT TCTGACA GCCAAGGAGTTGTGTAA GCAGTGTCT GTGTCCAT		
		1901		1950
NM_013476	(752)	GGCATTGGGTGTGGAGCATTTGAAACATCTGAGTCCAGGGAAACAGCTTC		
NM_000044	(1856)	GGCCTGGGTGTGGAGCGTGTGAGCATCTGAGTCCAGGGAAACAGCTTC		
Консенсус	(1901)	GGG TGGGTGTGA GC TTGGA CATCTGAGTCCAGGGAAACAGCTTC		
		1951		2000
NM_013476	(902)	GGGAGACTGCATGTACGGCTGCTCCTGGGAGTCCACCCCGGTGGGT		
NM_000044	(1906)	GGGAGACTGCATGTACGGCTCCTGGGAGTCCACCCCGGTGGGT		
Консенсус	(1951)	GGGG GA TGCATGTAGC C*CT TGGGAG TCCACCCCG GTGGGT		
		2001		2050
NM_013476	(852)	CCCACTCCTTGTGGCCGCTGCCGAATGCAAAGGCTCTTCCCTGGACGA		
NM_000044	(1956)	CCCACTCCTTGTGGCCGCTGCCGAATGCAAAGGCTCTTCCCTGGACGA		
Консенсус	(2001)	CCCACTCCTTGTGGC CC TG CCGAATGCAAAGGT TC CT GACGA		
		2051		2100
NM_013476	(902)	AGGCCAGGCAAAAGCACTGAAAGAGACTGCTGAGTATTCCTTTTCAAGG		
NM_000044	(2006)	CAGGCCAGGCAAAAGCACTGAAAGAGACTGCTGAGTATTCCTTTTCAAGG		
Консенсус	(2051)	GC CAGGCAA AGCACTGAAGA ACTGCTGAGTATTC CTTTCAAGG		
		2101		2150
NM_013476	(952)	GAGGTTACCCAAAGGATTTGGAAGGTGAGAGCTTGGGGTCTCTGTGCAGC		
NM_000044	(2056)	GAGGTTACCCAAAGGCTTGAAGGCGAGAGCTTGGGGTCTCTGTGCAGC		
Консенсус	(2101)	GAGGTTAC CCAAAGG T GAAGG GAGAGC T GG TGGCTGTGCAGC		
		2151		2200
NM_013476	(1002)	AGTGAAGCAGGTAGCTCTGGGACACTTGNATCCCGTCTCTCTCTCTCT		
NM_000044	(2106)	GCTGCAGCAGGAGCTCCGGGACACTTGNATCCCGTCTCTCTCTCTCTCT		
Консенсус	(2151)	TG AGCAGG AGCTC GGGACACTGA T CCGTC C CTGTCTCT		
		2201		2250
NM_013476	(1052)	GTTAAATCTGCAGCACTAGACGAGGSCAGCATACCAGATCGCGACT		
NM_000044	(2156)	CTACAAGTCCGAGCACTGACGAGGSCAGCATACCAGATCGCGACT		
Консенсус	(2201)	TA AA TC GAGCACT CACGAGGCAGC GC TACCAGA TCGGACT		
		2251		2300
NM_013476	(1102)	ACTACAACCTTCCGCTGGCTCTCTCCGCGCCGCGAACCCTCCGCGCT		
NM_000044	(2206)	ACTACAACCTTCCGCTGGCTCTCTCCGCGCCGCGAACCCTCCGCGCT		
Консенсус	(2251)	ACTACAACCTTCC CTGGCTCTG CCGG CCGCCG CCG CCGCC CCT		
		2301		2350
NM_013476	(1152)	ACCCAATCCACAAGCCCGTATCAAGCTGGAGAACCAATTGGACTACGGCAG		
NM_000044	(2256)	CCCAATCCACAAGCCCGTATCAAGCTGGAGAACCAATTGGACTACGGCAG		
Консенсус	(2301)	CCCAATCC CAAGC CG ATCAAGCTGGAGAACCC TGGACTACGGCAG		
		2351		2400
NM_013476	(1202)	CGCTGGGCTCCGCGCCGAGCCCAATGCCCTATGGGACTTGGATAGTC		
NM_000044	(2306)	CGCTGGGCTCCGCGCCGAGCCCAATGCCCTATGGGACTTGGATAGTC		
Консенсус	(2351)	CGCTGGGC GC CGGC GCGCA TGCCTATGGGACT TGG AG C		
		2401		2450
NM_013476	(1252)	TACTGCAAGGAGTGTAGCCGGGCCAGCACTGATCGCCACGCCACC		

		3251	3300
NM_013476	(2060)	CTTTGCTGCTTGTATCTAGCCTCAATGAGCTTGGAGAGAGGCAGCTTG	
NM_000044	(3206)	CTTTGAGCCTTGGCTCTCTAGCCTCAATGACTGGGAGAGAGACAGCTTG	
Консенсус	(3251)	CTTTGC GCCTTG T TCTAGCCTCAATGA CT GGAGAGAG CAGCTTG	
		3301	3350
NM_013476	(2110)	TGCTGTGTGTCAGTGGGCAAGGCTTGGCTGGCTTCGGCAACTTGCAT	
NM_000044	(3256)	TACACGTGTCAAGTGGGCAAGGCTTGGCTGGCTTCGGCAACTTGCAC	
Консенсус	(3301)	T CA GTGTCAAGTGGGCAAGGCTTGGCTGGCTTCGGCAACTT CA	
		3351	3400
NM_013476	(2160)	GTGGATGACCCAGATGGGGTCAATCACTATTCCTGGATGGGACTCATGGT	
NM_000044	(3306)	GTGGACCCAGATGGGCTCAATCACTACTCTGGATGGGACTCATGGT	
Консенсус	(3351)	GTGGA GACCAGATGG GTCATTCAGTA TCCTGGATGGG CT ATGGT	
		3401	3450
NM_013476	(2210)	ATTTGCCATGGGTGGGCTCCTTCACTAATGTCAACTCCAGGATGCTCT	
NM_000044	(3356)	ATTTGCCATGGGCTGGGATCCTTCACTAATGTCAACTCCAGGATGCTCT	
Консенсус	(3401)	TTTCCATGGG TGGG TCCTTCAC AATGTCAACTCCAGGATGCTCT	
		3451	3500
NM_013476	(2260)	ACTTTGGACCTGACTTGGTTTCAATCAGTACCGCATGCACAGTCTCGG	
NM_000044	(3406)	ACTTTGGACCTGACTTGGTTTCAATCAGTACCGCATGCACAACTCCCGG	
Консенсус	(3451)	ACTT GC CTGA TGGTTTTCATGAGTACCGCATGCACAACTC CGG	
		3501	3550
NM_013476	(2310)	ATGTACAGCCAGTGTGTGAGGATGAGGCACTCTCTCAGAGTTTGGATG	
NM_000044	(3456)	ATGTACAGCCAGTGTGTCCAAATGAGGCACTCTCTCAGAGTTTGGATG	
Консенсус	(3501)	ATGTACAGCCAGTGTGT G ATGAGGCACT TCTCAGAGTTTGGATG	
		3551	3600
NM_013476	(2360)	GCTCCAAATAACCCCCAGGAATTCCTGTGCATGAAAGCACTGCTGCTCT	
NM_000044	(3506)	GCTCCAAATCACCCCAGGAATTCCTGTGCATGAAAGCACTGCTGCTCT	
Консенсус	(3551)	GCTCCAAAT ACCCCCCAGGAATTCCTGTGCATGAAAGCACTGCT CTCT	
		3601	3650
NM_013476	(2410)	TCAGCATATTCCAGTGGATGGGCTGAAAATCAAAAATTCCTTGTATGAA	
NM_000044	(3556)	TCAGCATATTCCAGTGGATGGGCTGAAAATCAAAAATTCCTTGTATGAA	
Консенсус	(3601)	TCAGCATATTCCAGTGGATGGGCTGAAAATCAAAAATTCCTTGTATGAA	
		3651	3700
NM_013476	(2460)	CTTCCGAATGAATACATCAAGGAACTCGATCGCATTCATTCATGCAAAAG	
NM_000044	(3606)	CTTCCGAATGAATACATCAAGGAACTCGATCGCATTCATTCATGCAAAAG	
Консенсус	(3651)	CTTCCGAATGAATACATCAAGGAACTCGATCG ATTCATTCATGCAAAAG	
		3701	3750
NM_013476	(2510)	AAAATCCACATCTGCTCAAGGCGCTTCTACAGCTCACCAAGCTCC	
NM_000044	(3656)	AAAATCCACATCTGCTCAAGGCGCTTCTACAGCTCACCAAGCTCC	
Консенсус	(3701)	AAA AATCCACATCTGCTCAAG CGCTTCTACAGCTCACCAAGCTCC	
		3751	3800
NM_013476	(2560)	TGGATCTGTGCAGCCTATTGCAAGAGAGCTGCATCAGTTCACTTTGAC	
NM_000044	(3706)	TGGACTCGGTGCAGCCTATTGCAAGAGAGCTGCATCAGTTCACTTTGAC	
Консенсус	(3751)	TGGA TC GTGCAGCCTATTGC AGAGAGCTGCATCAGTTCACTTTGAC	
		3801	3850
NM_013476	(2610)	CTGCTAATCAAGTCCCATATGCTGAGCGTGGCTTTCCTGAAAATGATGG	
NM_000044	(3756)	CTGCTAATCAAGTCCCATATGCTGAGCGTGGCTTTCCTGAAAATGATGG	
Консенсус	(3801)	CTGCTAATCAAGTC CA ATGGTGAAGCTGGACTTTC GAAATGATGG	
		3851	3900
NM_013476	(2660)	AGAGATCATCTCTGTGCAAGTGGCCAGATCCTTCTGGGAAAGTCAAGG	
NM_000044	(3806)	AGAGATCATCTCTGTGCAAGTGGCCAGATCCTTCTGGGAAAGTCAAGG	
Консенсус	(3851)	AGAGATCATCTCTGTGCAAGTGGCCAGATCCTTCTGGGAAAGTCAAGG	
		3901	3950
NM_013476	(2710)	CCATCTATTCCACACACAGTGAAGATTGGAAACCCATAACCCAAAAC	
NM_000044	(3856)	CCATCTATTCCACACCCAGTGAAGATTGGAAACCCATAATCCCCAC-C	
Консенсус	(3901)	CCATCTATTCCACAC CAGTGAAG TTGGAAACCCATA T CCC A C	
		3951	4000
NM_013476	(2760)	CCACTTGTTCCTTTCAGATGTCCTCTGCTGTTAATAACTCTGCA	
NM_000044	(3905)	CCAGCTCAATGCCCTTTCAGATGTCCTCTGCTGTTAT--AACTCTGCA	
Консенсус	(3951)	CCA CT T CCC TT CAGATGTCCTCTGCTGTTAT AACTCTGCA	
		4001	4050
NM_013476	(2809)	CTACTCTCTGCAGTGGCTTGGGGAAATTCCTCTACTGATGTACAGTCT	
NM_000044	(3953)	CTACTCTCTGCAGTGGCTTGGGG-AAATTCCTCTACTGATGTACAGTCT	
Консенсус	(4001)	CTACT CTCTGCAGTGGCTTGGGG AA TTCTCTA TGAATGTACAGTCT	
		4051	4100
NM_013476	(2859)	GTGCTGACAGGTTCCCTCAATTCATTTTCTGGGCTT-----CTCCTT	

NM_000044 (4002) GTCATGAACATGTPCCCTGAATTCATTTGCTGGGCTTTTTTTTTCTCTTT
 Консенсус (4051) GTC TGAACA GTTCCT A TTCTATTT CTGGGCTT CTC TT
 4101 4150
 NM_013476 (2902) CT-----TTTTTTCTTCTCCCTCCCTCTTTCACCTCCCATGGCACA
 NM_000044 (4052) CTCTCCCTTCTTTTTCTTCTCCCTCCCTATCTAACCTCCCATGGCACC
 Консенсус (4101) CT TT TTTTTCTTCTCCCTCCCT T T ACCCTCCCATGGCAC
 4151 4200
 NM_013476 (2947) TTTTGAATCTGCTGGGTATTGTGGCTCCTGCCTTGTTTGATTTCTGTT
 NM_000044 (4102) TTCAGACTTTGCTTCCATTTGGCTCCTATCTGTGTTTTGAATGGTCTT
 Консенсус (4151) TT GA T TGCT C ATTGTGGCTCCT CT TGTTTTGA T TGTT
 4201 4250
 NM_013476 (2997) GTA-----
 NM_000044 (4152) GTATGCCTTTAAATCTGTGATGATCCTCATATGGCCAGTGTCAAGTTGT
 Консенсус (4201) GTA
 4251 4300
 NM_013476 (3000) -----
 NM_000044 (4202) GCTTGTTTACAGCACTACTCTGTGCCAGCCACACAAACGTTTACTTATCT
 Консенсус (4251) 4301 4350
 NM_013476 (3000) -----
 NM_000044 (4252) TATGCCACGGGAAGTTTACAGAGCTAAGATTATCTGGGGAAATCAAACA
 Консенсус (4301) 4351 4363
 NM_013476 (3000) -----
 NM_000044 (4302) AAAACAAGCAAAC
 Консенсус (4351)

Точка початку реплікації

1 cgagatcccg gggagccagc ttgctggggag agoggggacgg tccggagcaa gccccagaggc
61 agaggagycg acagagggaa aaagggccga gctagccgct ccagtgctgt acaggagccg
121 aagggacgca ccacgccagc cccagcccgg ctccagcgac agccaaocgc tcttgccagc
181 cgggggcttc gaagccgccc cccggagctg ccctttctctc ttccggtgaag tttttaaaag
241 ctgctaaaga ctggaggaa gcaaggaaag tgccctgtag gactgaoggc tgcctttgtc
301 ctctctctct ccccccgc tccccccacc ctgccttccc cccctcccc gtcttctctc
361 ccgcagctgc ctcagtgggc taactctcag caaccctctc caccaccctt ctccccacc
421 gccccccgc ccccgtcggc ccagcgctgc cagcccaggt ttgcagagag gtaactccct
481 ttggctgcga gggggcggc tagctgcaca ttgcaaaaga ggctcttagg agccaggcga
541 ctggggagcg gcttcagcac tgcagccagc acccgctggg ttaggctgca cgcggagaga
601 accctctggt tccccacc ctctctccac ctctctctgc cttccccacc ccgagtgccg
661 agccagagat caaaagatga aaaggcagtc aggtcttcag tagccaaaa acaaaacaaa
721 caaaaacaaa aaagccgaaa taaaagaaaa agataataac tcagttotta tttgaccta
781 cttcagtgga cactgaattt ggaaggtgga ggattttgtt ttctctttt aagatctggg
841 catcttttga atctaccctt caagtattaa gagacagact gtgagcctag cagggcagat
901 cttgtccacc gtgtgtcttc ttctgcacga gactttgagg ctgtcagagc gctttttgcg
961 ttgttgctcc gcaagtttc cttctctgga gcttcccgca ggtgggcagc tagcttgagg
1021 gactaccgca tcatcacagc ctgttgaaact cttctgagca agagaagggg agggcgggta
1081 agggagtag gtggaagatt cagccaagct caaggatgga agtgcaetta gggctgggaa
1141 gggctatccc tggcccgccg tccaagacct accgaggagc ttccagaat ctgttcaga
1201 gcgctgcgca agtgatccag aaccggggcc ccaggcacc ccaggccgcg agcgcagcac
1261 ctccccggcg cagtttgctg ctgctgcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc
1321 agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcaagagac tagccccagg cagcagcagc

SEQ ID №:44

SEQ ID

№: 45

1381 agcagcaggg tgaggatggt tctccccag cccatcgtag aggccccaca ggctacctgg
1441 tcctggatga ggaacagcaa ccttcacagc cgcagtccgc cctggagtgc caccctgaga
1501 ggagttgctt cccagagcct ggagcccgcc tggccgccag caaggggctg ccgcagcagc
1561 tgcagcacc tccggacgag gatgactcag ctgccccatc caogttgtcc ctgctggccc
1621 ccactttccc cggcttaagc agctgctccg ctgaccttaa agacatctg agcagggcca
1681 gcaccatgca actccttcag caacagcagc aggaagcagt atccgaaggc agcagcagcg
1741 ggagagcgag ggagggcctcg ggggctccca cttctccca ggacaattac ttagggggca
1801 cttgaccat ttctgacaac gccaaaggat tgtgtaaggc agtgctggg tccatgggqc

SEQ ID №: 46

1861 tgggtgtgga ggccttgag catctgagtc cagggcaaca gcttcggggg gattgcatgt

SEQ ID №:47

1921 acgccccact tttgggagtt ccaccgcctg tgctccccac tcctttgtgc ccattggccg
1981 aatgcaaaag ttctctgcta gacgacagcg caggcaagag cactgaagat actgctgagt
2041 attccccctt caagggaggt tacaccaaag ggttagaagg cgagagccca ggctgctctg
2101 gcagcgctgc agcagggagc tccgggacac ttgcaactgce gctaccctg tctctctaca
2161 agtccggagc actggacgag gcagctgctg accagagtcg cgactactac aactttccac
2221 tggctctggc cggaccgccc cccccccgc cgcctccca tccccagct cgcctcaagc
2281 tggagaacce gctggactac ggcagcgct gggcgctgc ggggggcag tgcctctatg
2341 gggacctggc gagcctgcat ggcgcgggtg cagcgggacc cggttctggg tcaccctcag

SEQ ID №: 48

2401 ccgccccttc etcatctgg cacactctct tcacagccga agaaggccag ttgtatggac
2461 cgtgtggtg tgggtggggg ggtggcgccg gcggcgccg cggcgccgcc ggcggcgccg
2521 gcggcgccg cggcgagggc ggagctgtag cccctacgg ctacactcgg cccctcagg
2581 ggtggcgccg ccaggaaagc gacttcaccg cacctgatgt gtggtacct ggcggcatgg

SEQ ID №: 51

2641 tgagcagagt gccctatccc agtccccatt gtgtcaaaa gcaaatgggc ccttggatgg
2701 atagctactc eggaccttac gggacatgc gtttgagagc tgccagggac catgttttc

SEQ

ID №: 54

2761 ccattgaacta ttactttcca ccccagaaga cctgctgat ctgtggagat gaagttctg
2821 ggtgtcaacta tggagctctc acatgtggaa gctgcaaggt cttctcaaa agagccgctg
2881 aagggaaaca gaagtacctg tgcgccagca gaaatgatt cactaktgat aattccgaa

SEQ ID №:57

2941 gaaaaaattg tccatcttgt cgtcttcgga aatgttatga agcagggatg actctgggag

SEQ ID №: 58

3001 cccggaagct gaagsaactt ggtaatotga aactacagga ggaaggagag gcttcacgca
3061 ccaccagccc cactgaggag acaacccaga agctgacagt gtcacacatt gaaggatag
SEQ ID №:80
3121 aatgtcagcc catctttctg aatgtcctgg aagccattga gccaggtgta gtgtgtgctg
3181 gacaogacaa caaccagccc gactcctttg cagccttgct ctctagcctc aatgaactgg
SEQ ID №:61
3241 gagagagaca gcttgtacac gtggtcaagt gggccaaggc cttgcoctggc ttcogcaact
3301 tacacgtgga cyaccagatg gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atggtgtttg
SEQ ID №:62
3361 ccatgggctg gogatecttc accaatgtca actccaggat gctctacttc gccctgato
SEQ ID №:63
3421 tggttttcaa tgagtaccgc atgcacaagt cccgatgta cagccagtgt gtcogaatga
SEQ ID №:66 SEQ ID

№:67

3481 ggcacctctc tcaagagttt ggatggctcc aatcaccoc ccaggaatte ctgtccatga
SEQ ID

№:68

3541 aagcaactgct actcttcagc attattccag tggatgggct gaaaaatcaa aaattctttg
SEQ ID №:69
3601 atgaacttcg aatgaactac atcaaggaac tccatcgtat cattgcatgc aaagaaaaa
3661 atcccacatc ctgctcaaga cgettcctacc agctcaccaa gctcctggac tccgtgcagc
3721 ctattgcgag agagctgcat cagttcaact ttgacctgct aatcaagtca cacatgggta
SEQ ID №:72
3781 gogtggactt tccggaatg atggcagaga tcaatctctgt gcaagtgcc aagatccttt
SEQ ID №:73
3841 ctgggaaagt caagccctc tatttcaca cccagtgaag cattggaac cctatttccc
SEQ ID №:76
3901 cacccagct catgcccct ttcagatgto ttctgctgt tataactctg cactactcct
SEQ ID №:77
3961 ctgcagtgc ttggggaatt tctctattg atgtacagtc tgtcatgaac atgttctga
4021 attctatttg ctgggcttt tttctctct tctctcctt cttttcttc tccctccct
4081 atctaacct ccatggcac cttcagactt tgcttccat tgtgctcct atctgtgtt
4141 tgaatgggtg tgtatgctt taatctgtg atgatctca tatggcccag tgtcaagttg
4201 tgcttgttta cagcactact ctgtccagc cacacaaag tttacttata ttatgccaag
4261 ggaagttag agagctaaga ttatctggg aatcaaac aaaaacaagc aaac

11

1 cgagatcccg gggagccagc ttgctgggag agcgggacgg tccggagcaz gccagagggc
61 agaggggggg acagagggaa aaagggccga gctagccgct ccagtgcgtg acaggagccg
121 aagggaagca ccacgocagc cccagcccgg ctccagcgac agccaacgcc tcttgacggc
181 cggcggcttc gaagccggcg cccggsgcty ccccttccbc ttcggtgaag tttttaaaag
241 ctgctaaaga ctggyaggaa gcaaggaaag tgcctggtag gactgacggc tgcctttgtc
301 ctctctctct ecacccggcc tccccccacc ctgccttccp cccctccccc gtctctctct
361 ccgcaagtgc ctcagtcggc tactctcagc caaccccctt caccaccctt ctccccccc
421 gcccccggc ccccgctggc ccagcgtctc cagcccaggt ttgcagagag gtaactccct
481 ttgctgcca gggggcagc tagctgcaca ttgcaaaaga ggctcttagg agccaggcga
541 ctggggagcg gcttcagcac tgcagccag acccgcctgg ttaggctgca cggggagaga
601 accctctgtt tccccccact ctctctccac ctctctctgc ctccccacc ccgagtgccg
661 agccagagat caaaagatga aaagggcgtc aggtcttcag tagccaaaaa acaaaacaaa
721 caaaaacaaa aaagccgaaa taaaagaaaa agataataac tcaagttcta tttgacctt
781 cttcagttga cactgaattt ggaaggtgga ggattttgtt tttttctttt aagatctggg
841 cactctttga ctctaccctt caagtattaa gagacagact gtgagcctag cagggcagat
901 cttgtccacc gtgtgtcttc ttctgcacga gactttgagg ctgtcagagc gctttttgcg
961 tgggtgctcc cgaagtttde ctctctgga gcttcccgca ggtgggcagc tagctgcagc
1021 gactaccgca tcatcacagc ctggtgaact ctctctgagca agagaagggg agggcgggta
1081 agggagatga gtggaagat cagccaagnt caaggatgga agtgcagtta gggctgggaa
1141 ccgctctacc tccgcccggc tccagacact accagggagc tttccagaax ctgctccaga
1201 gcgtgcggca agtgatccag aaccggggcc ccaggcacc cagggccggc agccagcac
1261 ctccggggcc cagtttgctg ctgctgcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc
1321 agcagcagca gcagcagcag cagcagcagc agcaagagac tagccccagg cagcagcagc
1381 agcagcaggg tgaagttggt tctcccgaag cctctctgag aggccccaca ggttaccctg
1441 tctctggatga ggaacagcaa ccttcacagc cgcagtcggc cctggagtc cccccgaga
1501 gaggttgct cccagagcct ggaagccggc tggcccagc caaggggctg ccgagcagc
1561 tgcagcacc tccggcagag gatgactcag ctgcccacc cactgtgtcc ctgctgggcc
1621 ccactttccc cggcttaagc agctctccg ctgaccttaa agcactccct agcagggcca
1681 gcccatgca actccttcag caacagcagc aggaagcagt atccgaagcc agcagcagc
1741 ggaagcggg ggaagccctc gggctccca ctctctccaa ggaacattac ttagggggca
1801 ctctgacat tctgacaa cccaagagat tgtgttaagc agtgtcggg tccatgggcc
1861 tgggtgtgga ggcctggag catctgagtc caggggaaca gcttccgggg gatgcatgt
1921 acccccact tttgggagtt ccaaccgctg tgcctccac tcttctgtcc ccatggccg
1981 aatgcaaaag ttctctgta gacacagcg caggaagag cactgaagat actgctgag
2041 attccccctt caagggaggt tacacaaaag ggctagaagg cagagacctt ggtgctctg
2101 gcagcgtgc agcagggagc tccgggacac ttgaactgcc gctcaccctg tcttctaca
2161 agtccggagc actggaagag gcagctgctt accagagtcg cgaactacc aacttccac
2221 tggctctggc cggacccggc cccctccgc cgcctccca tccccagct cgcacaaagc
2281 tggagaaccc gctggactac ggcagccgct gggcggctgc ggcggcgag tgcgctatg
2341 gggactggc gagcctgcat ggcgcggtg cagcgggacc cggctctggg tccctctag
2401 ccgcccctc ctcatcctgg cacactctct tccagcagca agaagggccag ttgtatggc
2461 cgtgtgtggt tgtgtggggt ygtgggggg gggcggggg cggcggggg gggcggggg
2521 gggcggggg cggcggggg ggaagctgag cccctaccg ctacactcgg cccctcagg
2581 ggtgggggg ccaggaagag gacttaccg caactgatgt gttgtacctt gggggcatg
2641 tgaagcagat gctgtaacc agtccactt gttcacaag gaaatgggc cctggatgg
2701 atagctactc cggacctta gggacatgc gtttgagag tgcagggac catgttttg
2761 ccattgacta ttactttcca ccccagaaga cctgctgat ctgtggagat gaagctctg
2821 ggtgtacta tggagctctc acatgtgaa gctgcaaggt ctcttcaa agagccctg
2881 aagggaaca ctaactctg tgcgcagca gaaatgatt cactattgat aaattccga
2941 ggaaaaattg tccatcttgt cgtctcggg aargttatga agcagggatg actcgggag
3001 ccgggaagct gaagaacctt gstaactga aactacagga ggaagggag gcttccaga
3061 ccaccagccc cactgaggag acaaccaga agctgacagt gtcacacatt gaagctatg
3121 aaqtccagc cctctctctg aatgctctg aagccattga gccaggtgta gttgtgctg
3181 gacacgaca caaccagccc gactccttg cagccttgc ctctagctc aatgaactg
3241 gagagagaca gctgttacac gttgtcaagt gggccaagg cttgcctggc ttccgcaact
3301 tacacgtgga cgaaccagat gctgtcattc agtactcctg gatggggctc atggtgttg
3361 ccattggctg cagatccttc accaatgca actccagat gctctacttc gccctgatc
3421 tggttttcaa tgaatccgc atgcacaagt cccggatgta cagccaggt gtccgaatga
3481 ggcacctctc tcaagagttt ggtggctcc aatcaccccc ccaggaatc ctgtgcatga
3541 aagcactgct actctcagc attatccag tggatgggct gaaaaatcaa aaattcttg
3601 atgaacttc aatgaactac atcaaggaac tggatgctat cattgcatgc aaagaaaaa
3661 atccacatc ctgctcaaga cgtcttacc agctcaccas gctcctggac tccgtgcagc
3721 ctattgagag agagctgcat cagttcactt ttgactgct aarcaagta cacatggtga

3781 cgtgggactt tccggaatg atggcagaga tcatctctgt gcaagtgccc aagatccctt
3841 ctgggaaagt caagcccac tatttccaca cccagtgaag cattggaaac cctatttccc
3901 cccccagct catgccccct tccagatgct tctgctctgt tataactctg cactactct
3961 ctgcagtgcc ttggggaaat tctctattg atgtacagtc tgtcagaaac atgttctctg
4021 attctatttg ctgggctttt tttttctctt tctctctctt cttttctctt tccctccct
4081 actcaacctt cccatggcac cttcagactt tgcctccat tgtggctct atctgtggtt
4141 tgaatgggtg tgtatgctt taaatctgt atgatctca tatggcccag tgtcaagttg
4201 tgcctgttta cagcactact ctgtgcccag cacacaaag tttacttacc ttatggcag
4261 ggaagtttag agagctaga ttatctgggg aatcaaaaac aaaaacaaag aaac

SEQ ID №: 81

Локус NM_013476.2999

Визначення мРНК андрогенного рецептора (AR) Mus musculus

Інвент. номер NM_013476

Версія NM_013476.3 01:118129906

Джерело Mus musculus (хатня миша)

Точка початку реплікації

```

1 gaattcgggtg gaagctacag acaagctcaa ggatggaggt gcagttaggg ctgggaaggg
61 tctaccaccag gccccatcc aagacctatc gaggagcgtt ccagaatctg ttccagagcg
121 tgcgcgaagc gatccagaac cccggcccc a ggcacctga ggcgctaac atagcacctc
181 cccggcctg tttacagcag aggcaggaga ctagcccccg gccgggggg oggcagcagc
241 acactgagga tggttctcct caagcccaca tcagaggccc cacaggctac ctggccctgg
301 aggaggaaca gcagccttca cagcagcagc cagcctccga gggccacctt gagagcagct
361 gctcccccga gcatggggcg gccaccgctc ctggcaaggg gctgccgcag cagcccaccg
421 ctctccaga tcaggatgac tcagctgcc catccacggt gtccctgctg ggccccactt
481 tcccaggctt aagcagctgc tcggcgcaca ttaaagacat tttgaacgag gccggcacca
541 tcaaacctct tcagcagcag caacaacagc agcagcacca acagcagcac caacagcacc
601 aacagcagca ggaggtaatc tcgaaggca gcagcgaag agccaggag gccacggggg
661 ctccctcttc ctccaaggat agttacctag ggggcaatte aacctatctt gacagtgcc
721 aggagttgtg taaagcagtg tctgtgtcca tgggattggg tgtggaagca ttggaacctc
781 tgagtcagg ggaacagctt cggggagact gcatgtacgc gtcgctctg ggaggtccac
841 ccgcggtgcg tcccactcct tgtgcgccc tgcccgaatg caaaggctct cccctggacg
901 aaggcccagg caaaagcact gaagagactg ctgagtattc ctcttcaag ggaggttacg
961 ccaaaggatt ggaaggtag agcttggggg gctctgccc cagtgaagca ggtagctctg
1021 ggacacttga gatcccgctc tctctgtctc tgtataaatc tggagcacta gacgaggcag
1081 cagcatacca gaatgcgcac tactacaact ttcgctggc tctgtccggg ccgcccacc
1141 ccccgcccc taccatcca cccgcccga ccaagctgga tcaagctgga gaaccattg gactacggca
1201 ggcctgaggc tgcggcggca gcgcaatgcc gctatgggga cttgggtagt ctacatggag
1261 ggagtgtagc cgggcccagc actggatgca cccagcccac cacctctctt tctggcata
1321 ctctcttcac agctgaagaa ggccaattat atggcccagg aggcgggggc ggcagcagca
1381 gcccaagcga tgcgggctt gtagccccc atggtacac tcggccccct cagggctga
1441 caagccagga gagtactac tctgcctcgg aagtgtgta tctgtgtgga gttgtgaaca
1501 agtacccta tcccagtccc aattgtgtca aaagtgaat gggacctgg atgagaact
1561 actccggacc ttatggggac atgctgttg scagtaccag gaacctggt ttaccactg
1621 actattactt tccaccacc aagacctgcc tgatctgtg agatgaagct tctggctgtc
1681 actacggagc tctcacttgt ggcagctgca agtctctct caaaagagcc gctgaagggg
1741 aacagaagta tctatgtgcc agcagaacc atgtaccat tgataaattt cggaggaaa
1801 attgcccac tttgtgtctc cggaaatggt atgaagcagg gatgactctg gtagctcgta
1861 agctgaagaa acttggaaat ctaaaactac aggaggaagg agaaaactcc aatgctggca
1921 gccccactga ggaccatcc cagaagatga ctgtatcaca eattgaaggc tatgaatgtc
1981 agcctatctt tcttaacgtc ctggaagcca ttgagccagg agtgggtgtg gccggacatg
2041 acaacaacca accagattcc tttgtgtcct tgttatctag cctcaatgag cttggagaga
2101 ggcagcttgt gcatgtggtc aagtgggcca aggccttgcg tggcttcgc aacttgcatg
2161 tggatgacca gatggcggtc attcagtatt cctggatggg actgatggtt tttgccatgg
2221 gttggcggtc cttcactaat gtaactcca ggatgctcta ctttgcacct gacttggttt
2281 tcaatgagta ccgatgca aagtctcgga tgtacagca gttgtgtagg atgaggcac
2341 tgtctcaaga gtttggatgg ctccaaataa ccccaggga attcctgtgc atgaaagcac
2401 tgcgtctctt cagcattatt ccagtggatg ggctgaaaa tcaaaaattc tttgatgaac
2461 ttcaaatgaa ctacatcaag gaactcagtc gcatcattgc atgcaaaaga aagaatccc
2521 catctgctc aaggccttc taocagctca ccaagctcct ggattctgtg cagcctattg
2581 caagagagct gcatcagtte acttttgacc tgctaatcaa gtcccatag gtgagcgtgg
2641 acttctctga aatgatggca gagatcatct ctgtgcaagt gcccaagatc ctttctggga
2701 aagtcaagcc catctatttc cacacacagt gsagatttgg aaaccctaact acccaaaacc
2761 caccttgttc ccttccaga tgtctctctc ctgttatata actctgcaact acttctctgc
2821 agtgccttgg gggaaattcc tctactgatg tacagctctg cgtgaacagg ttctctagtt
2881 ctatttctg gcttctctc tcttttttt tcttctctcc tccctctttc accctcccat
2941 ggcacatttt gaatctgctg cgtatttggg ctctgctctt tgttttgatt tctgttga
//

```


SEQ ID № 82

Локус NM_001032911.1 3175

Визначення мРНК андрогенного рецептора (AR) Масаса mulatta

Інвент. номер NM_001032911

Версія NM_001032911.1 01:74136372

Джерело Масаса mulatta (макака резус)

Точка початку реплікації

```

1  cccaaaaaat aaaaacaaac aaaaacaaaa caaaaacaaaa aaascgasta agaaaaaagg
61  taataactca gttcttattt gacactactt ccagtgagca ctgaatttgg aaggtggagg
121  attccttggt ttcttttaa gatcgggcat cttttgaate tacccctcaa gttgtaagag
181  acagactgtg agcctagcag ggcagatcct gcccacogtg bgtcttcttt tgcaggagac
241  tttgagcttg tcagagcctt ttttgcctgg ttgctccgcg aagtttctct ctctggagct
301  tcccgcagct gggcagctag ctgcagcgac taaccgatca tcanagcctg ttgaactctt
361  ctgagcaaga gaaggggagg cggggteagg gaagtaggty gaagattcag ccaagctcaa
421  ggatggaggt gcagttaggg ctgggggagg tctacctctg gccgcctcc aagacctacc
481  gaggagcttt ccagaatctg tccagagcgg tgcgctyagt gatccagsac ccgggcccc
541  ggcacccaga ggcgcgagc gcagcacctc ccggcgccag tttgcagcag cagcagcagc
601  agcagcaaga aactagcccc cggcaacagc agcagcagca gcagggtgag gatggtctc
661  cccaagccca tegttagagg cccacagcct acctggtcct ggatygaggaa cagcagcctt
721  acagagctca gtcagatctc ggtgcccacc ccgagagagg ttgcttccca ggcctggag
781  ccgctgtggc cgcgggaaag gggctgcccg agcagctgcc agcacctccg gacgaggatg
841  actcagctgc ccgatccacg ttgtctctgd tgggccccac tttcccgggc ttaagcagct
901  gtcctggcga ccttaagagc atcctgagcg aggcagcac catgcaactc cttcagcaac
961  acagagctca gtcagatctc gaagccagca gcagcgggag agcaggggag gctcggggg
1021  ctcccacttc ctccaaggac aattacttag agggcacttc gacctttct gacagcgcca
1081  aggagctgtg taaggcagtg tcgggtgtcca tgggcttggg tgtggaggcg ttggagcctc
1141  tgagctcagg ggaacagctt cggggggatt gcatgtacc cccagttttg ggagttccac
1201  ccgctgtgcy tcccactccg tgtgcccact tggcggatg caaaggttct ctgctagacg
1261  ccagctcagg caagagcact gaagatactg ctgagtattc cctttcaag ggaggttaca
1321  ccaagggctc agaagcggag agcctaggct gctctggcag cgtctcagca gggagctccg
1381  ggcactctga actgcctgcc acctgtcttc tctacaagtc cggagcactg gacgagggc
1441  ctgcgtacca gagtgcgac tactacaact ttccactggc tctggccggg ccgcgcgcc
1501  ctccaccgcc tcccactccc cacgctcgca tcaagctgga gaaccogctg gactatggca
1561  ggcctcgggc ggcctcggcg ggcagtgcc gctatgggga cctggcgagc ctgcatggcg
1621  cgggtgcagc gggaccgggc tctgggtcac cctcagggcg cgtctcctca tcttggcaca
1681  ctctcttcac agccgaagaa ggcagttgt atggaccgtg tgggtggtgg ggcggcgcg
1741  ctgagcggcg cggcggcggc gcagggcagg cggagctgt agccocctac ggtacactc
1801  ggcacactca gggctcggcg ggcaggaag ggcacttca cgcacctgat gttggtacc
1861  ctggcgcat ggtgagcaga gtgcctatc ccagtcacc ttgtgtcaaa agcagatgy
1921  gccctggat ggatgactac tccggacctt accgggacat gctttggag actgcccagg
1981  accatgtttt gccaatgac tattactttc caccocagaa gaactgctg atctgtggag
2041  atgaagcttc tgggtgtcac tatggagctc tcacatgtg aagotgcaag gctttctca
2101  aaagagccgc tgaagggaaa cagaagtacc tgtgtgocag cagaatgat tgcactattg
2161  ataaattccg aaggsaaaat tgtccatctt gccgtctctg gaaatgttat gaagcaggg
2221  tgactctggg caccgggaag ctgaagaaac ttggtaatct gaaactacag gaggaggag
2281  aggtctccag caccaccagc cctactgag agacagccca gaagctgaca gttcacaca
2341  ttgaaggcta tgaatgtcag cctctcttcc tgaatgtcct ggaggccatt gagccaggtg
2401  tggtygtgbc tggacatgac aacaaccage ccgactcctt cgcagccttg ctctatgac
2461  tcaatgaact gggayagaga cagctgtac atgtggtcaa gtcggccaag gcttgcctg
2521  gcttccgcaa cttacacgtg gacgaccaga tggctgtcat tcagtactcc tggatggggc
2581  tcatggtggt tggcatgggc tggcagctct tcaccaatgt caactccagg atgctctact
2641  ttgccctgca tctggttttc aatgagtacc gcatgcacaa atcccggatg tacagccagt
2701  gttctcgaat gggcacctc tctcaagagt ttggatggct ccaaatcacc cccaggaat
2761  tctgtgcat gaaagcctg ctactcttca gcattatcc agtygatggg ctgaaaaatc
2821  aaaaattctt tgatgactt cgaatgaact acatcaagga actogatcgt atcattgcat
2881  gcaaaagaaa aatcccaca tctgtctcaa ggcgtttcta ccagctcacc aagctcctgg
2941  actcctgca gctattgog agagagctgc atcagttcac tttgacctg ctaatcaagt
3001  cacacatggt gacgtggac tttccggaaa tgatggcaga gatcatctct gtgcaagtgc
3061  ccaagatcct tcttgggaaa gtcaggccca tctatttcca caccagtgga agcattggaa
3121  atccctatft cctcaccoca gtcactgccc ccttccagat gctctctgcc tgta

```

11

SEQ ID №: 83

Локус NP_000035.920 а.к.
 Визначення ізоформа 1 андрогенного рецептора [Homo sapiens]
 Інвент. номер NP_000035
 Версія NP_000035.2 01:21322252
 Джерело БД REFSEQ: інвентарний номер NM_000044.2 4.2
 Джерело Homo sapiens (людина)
 Точка початку реплікації

```

1 mavqlglgrv yprppsktyr gafqnlfgsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq eteprrqqqq ggedgspqah rrgptgyivl deeqppsqqq
121 salechprrg cvrppgaava askglpqqip appdeddsaa pstlslgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqlqqqqqqe avsegsssr areasgaps skdnylggtt tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehispq eqlrgdcmya pllgvppavr ptpcaplaec kgsllddsag
301 kstedtaeys pfkgytkgl egeslgcsgs aaagssgtle ipstlslyks galdeaaayq
361 srduynfla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhgagaa
421 gpgsgspaaa assswtltft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gqgeagavap
481 ygytrppqgl agqesdftap dvwyppgmvv rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdml
541 etardhvipi dyufppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
601 dctidkfrk ncpscrkrc yeagmtlgar kkkkgnkl geegeasstt spteettqkl
661 tvshiegyc qpiflnvlea iepgvvcagh dnngpdsfaa lsslnelge rqlvhvkwaa
721 kalpgfrnlh vddqnaviqy swnglmvfam gwrstfnvns rmlfapdlv fneyrnhksr
781 mysqcvrmrh lsfefglqit tpgefllmka lllfsiipvd glknqkffde lrmyikeld
841 rilackrknp tscerrfyql tkildsvqpi arelhqftfd llikshmvsv dfpemmaeii
901 svqvpkilsg kvkpiyfhtq
    
```

//

Фір. 8

SEQ ID №: 84

Локус NP_038504.899 а.к.
 Визначення андрогенний рецептор [Mus musculus]
 Інвент. номер NP_038504
 Версія NP_038504.1 01:7304901
 Джерело БД REFSEQ: інвентарний номер NM_013476.3 5.3
 Джерело Mus musculus (будинкова миша)
 Точка початку реплікації

```

1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfgsv reaiqnpgpr hpeaaniapp gaciqqrqet
61 sprrrrrqqh tedgspqahi rgptgyllale eeqppsqqqa aseghpessc lpepqaatp
121 gkglpqqppa ppdqddsaa pslslgptf pglsscsadi kdilneagtm qlqqqqqqq
181 qhqqhqqhqq qqgevisags sarareatga pssskdsylg gntisdsak elckavsvsm
241 glgvealehl spgeqlrgdc myasllgppp avrptcapl peckglplde gpgksteeta
301 ayssfkgya kglegeslge sgsseagssg tleipssisl yksgaldea ayqnrduynf
361 plalsgpphp ppptphari klenpldygs awaaaaaqcr ygdgslhgg svagpstgsp
421 pattssswht lftaeeggly gpggggqsss psdagpvapy gytrppqglit sgesdysase
481 vwypggvvrn vpyppncvk semgpwmeny sgyygdarld strdhvlpid yyfppqktcl
541 icgdeasgch ygaltcgsc vffkraaegk qkylcasrnd ctidkfrkn cpscrlrkcy
601 eaqmtlgark lkkkgnklq eegensnags ptedpsqknt vshiegycq piflnvleai
661 epgvvcaghd nngpdsfaal lsslnelger qlvhvkwak alpgfrnlhv ddqnaviqys
721 wnglmvfamg wrstfnvnr mlyfapdlvf neyrnhksrm ysgcvrmrhl sgefglqit
781 pgefllmka lllfsiipvdg lknqkffdel ranyikeldr ilackrknp tscerrfyqlt
841 kildsvqpia relhqtfd llikshmvsvd fpemmaeii svqvpkilsgk kvkpiyfhtq
    
```

//

Фір. 9

SEQ ID №: 85

Локус NP_001028083.899 а.к.

Визначення андрогенний рецептор [Macaca mulatta]

Інвент. номер NP_001028083

Версія NP_001028083.1 01:74136373

Джерело БД REFSEQ: інвентарний номер NM_001032911.1

Джерело Macaca mulatta (макака резус)

Точка початку реплікації

1 mevqlgigrv yprppsctyr gafqnlfgsv reviqnpgpr hpeaasaapp gaslqqqqqq
61 qqetsprqqq qqqqgedgsp qahrrgptgy lvideeqpps qppsapechp ergcvpepga
121 avaagkylpq qlpappdedd saapstlsli gptfpglssc sadlkdilse astmgllqqq
181 qqeavsegss sgrareasga ptsskdnyle gtstlidsak elckavsvsm glgvealehl
241 spgeqlrgdc myapvigvpp avrptpcapl aeckgslldd sagksteda eyspfggqyt
301 kglegeslqc sgaaaagssq tlelpstlsl yksgaldeaa ayqsrdyynf plalagpppp
361 pppphphari klenpldygs awaanaaqcr ygdlaahga gaagpgsgsp aaaassswht
421 lftaeeqgly gpcggggggg ggggggagaa gavapyqytr ppqglagqeg dftapdwyp
481 ggmvsrvpyp sptcvksmg pwmdsygpy gdmrletard hvlpidyyp paktcllqgd
541 easgchygai tcgsckvffk raaegkqkyl casrndctid kfrrkncpsc rlrkcyeaqm
601 tlgarklklk gnklqeage assttsptee taqkltvshi egyecqpifl nvlealepgv
661 vcaghdnngp dsfaallsl nelgerqlvh vkwakalpg frnlhvddqm avlqyswngl
721 mvfamgwrsf tnvnsmlyf apdlvfneyr mhksmnsqc vrnrlsqef gwlgitpgef
781 lcmkallifs iipvdgiknq kffdelrmy ikeldriac krknptscsr rfyqltklld
841 svqpiarelh qftfdllks haysvdfpem maaisvqvp kilsgkvkpi yfhtq

11

SEQ ID №: 85

Локус NP_001028083.899 а.к.

Визначення андрогенний рецептор [Macaca mulatta]

Інвент. номер NP_001028083

Версія NP_001028083.1 01:74136373

Джерело БД REFSEQ: інвентарний номер NM_001032911.1

Джерело Macaca mulatta (макака резус)

Точка початку реплікації

```
1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv revlqnpqpr hpeaasaapp gszlqqqqq
61 qqetsprqqg qqggedgsp qahrrgptgy lvideeqps qpqsapechp ergcvpepga
121 avaagkqlpq qipappdedd saapstlsll gptfpglssc sadlkdilse astmqlqqq
181 qqeavzegss sgrareasga ptsakdnyle gtstisdsak elckavsvsm glgvealehl
241 spgeqlrgdc myapvlqvpp avrptpcapl eeckgslldd sagkstedta eyspfkgyt
301 kglageslge sqzaaagssg tlelpatlsl yksgaldea ayyqrdyynt plalagpppp
361 ppphphari klenpidygs awaaaaaqcr ygdlaahga gaagpgsgsp saaaasswht
421 lftaeggily gpcggggggg ggggggaga gavapygytr ppqglagqeg dftapdvwyp
481 ggvsvrvpyp sptcvksemg pwnksysgpy gdmrletard hvipidyyfp pqktclcgd
541 easgchygal tgcgckvffk raaegkqkyl casrndetid kfrkknopsc rlrkcyeam
601 tlgarklklk galklqeegs assttsptee taqkltvshi egyecqpifl nylealepgr
661 vcaghdnngp dsfaallsal nelgerqlvh vkwakalpg ernlhvddqm aviqyswmql
721 mvfangwraf tnvasrmyf apdlvfneyr mhksrmysgc vmarhlsgef gwlgitpgef
781 lomkalllfs iipvdgiknq kffdelrmy ikeldriac krknptscsr rfyqltklld
841 svqpiarelh qftfdllks havsvdfpem maaisvqvp kilsgkvkpi yfhtq
```

Fig. 10

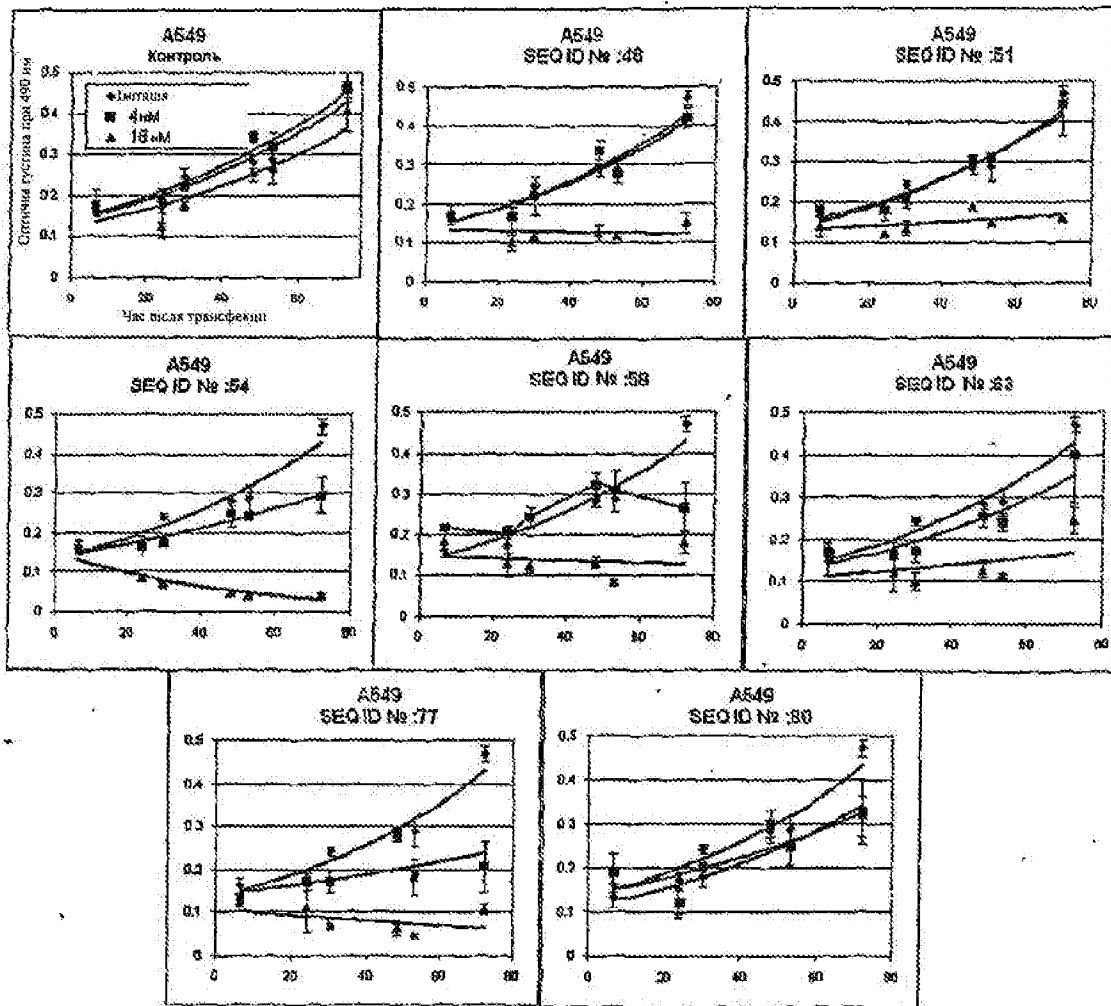
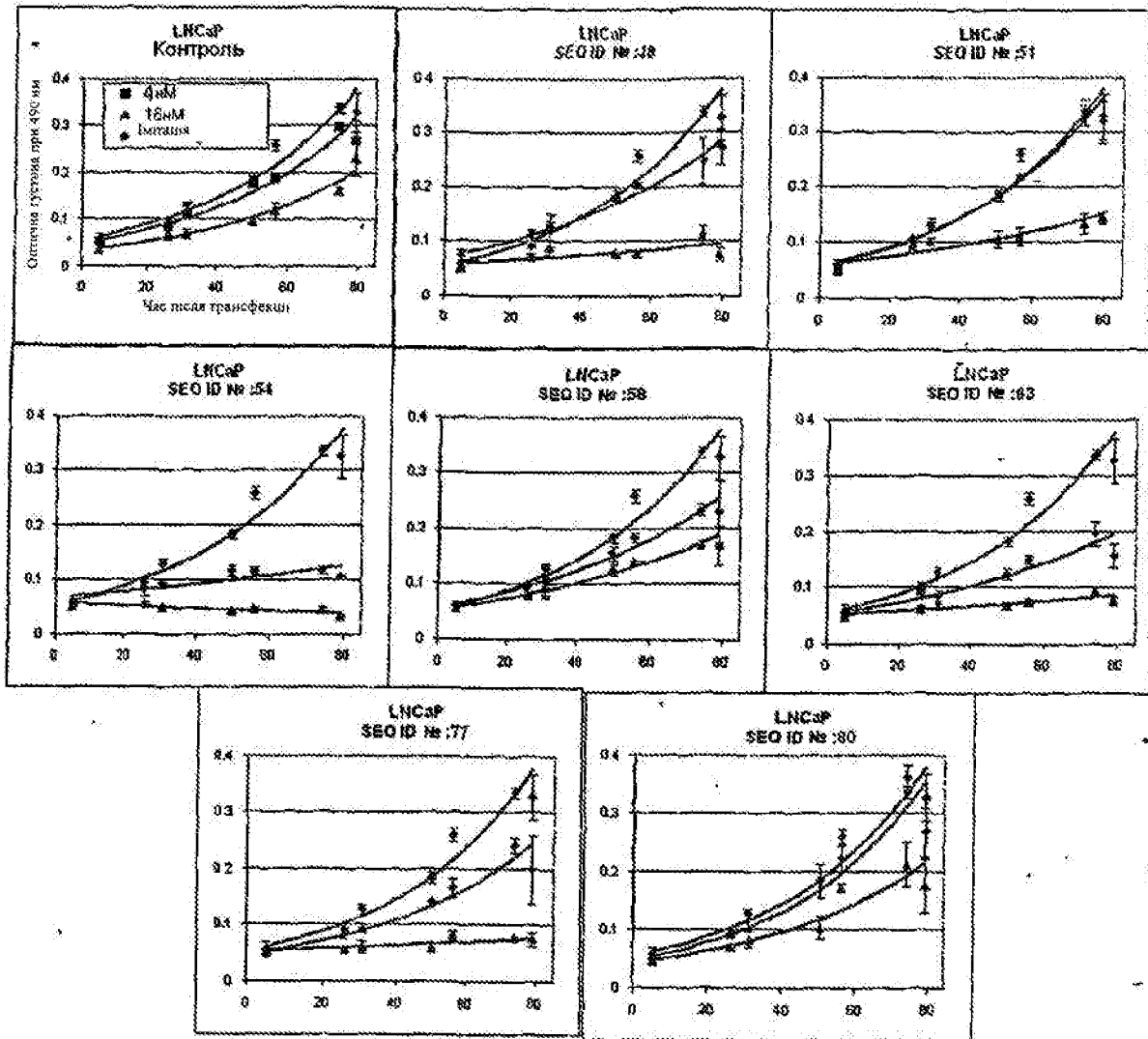
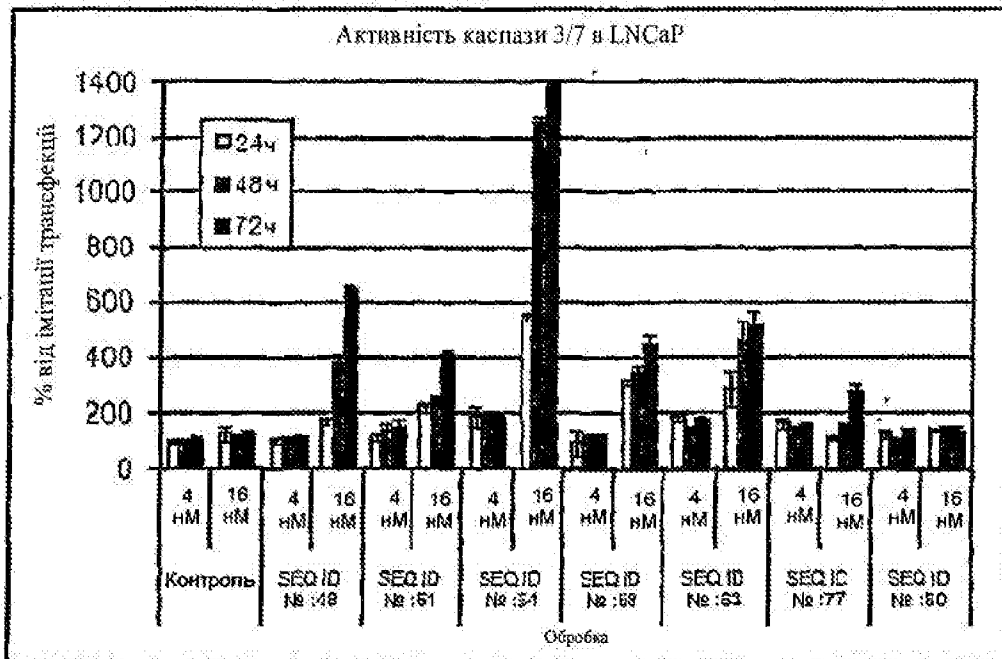


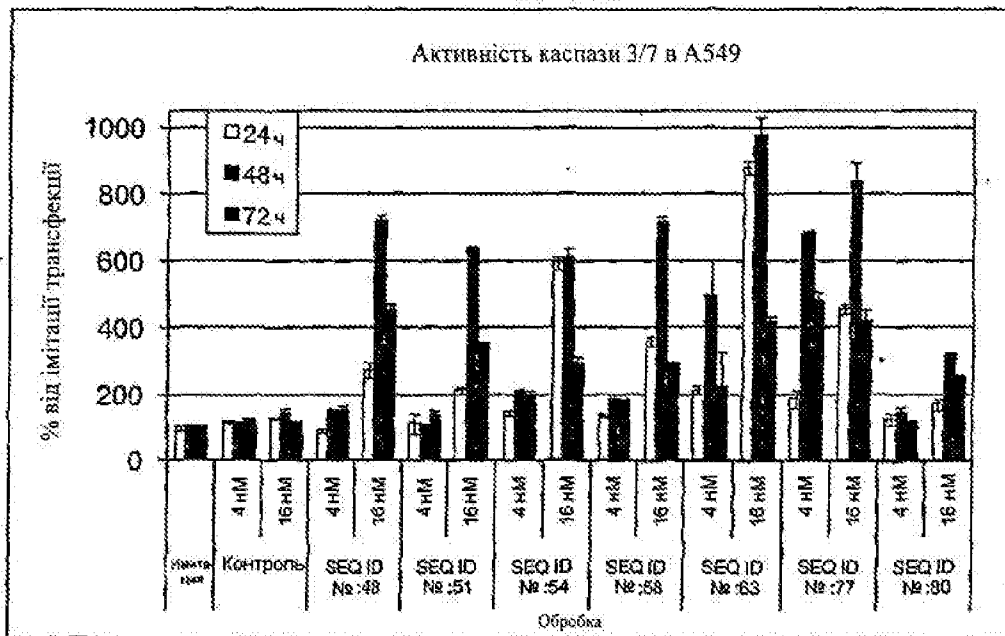
Fig. 13



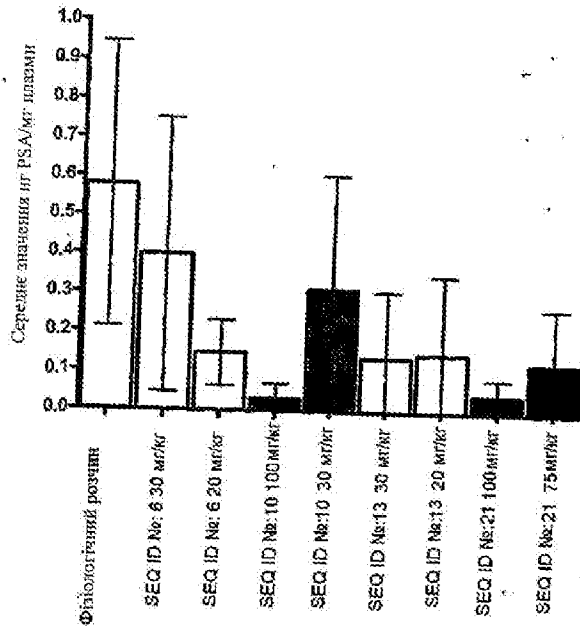
Фиг. 14



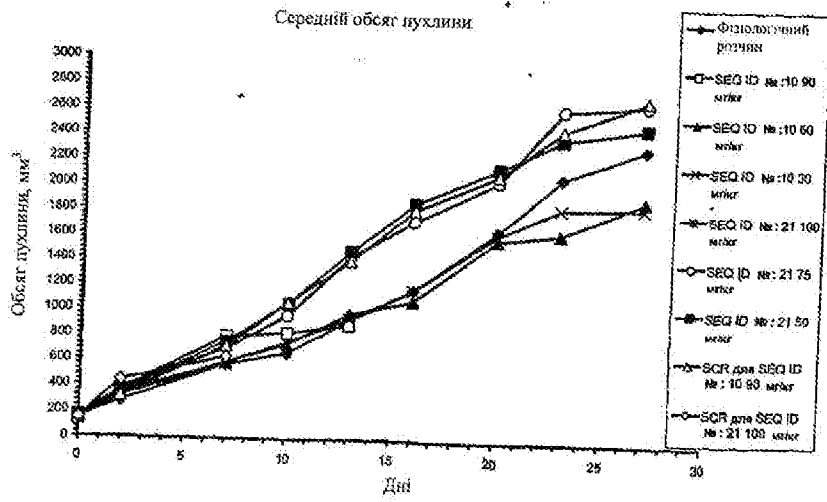
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18