(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119013402 A
(43)申请公布日 2024.11.22

(21)申请号 202380034108.X

(22)申请日 2023.04.14

(30)优先权数据
63/363091 2022.04.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/018657 2023.04.14

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/201043 EN 2023.10.19

(71)申请人 迪克纳制药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 B·D·布朗 H·T·杜德克
S·郑 N·A·斯皮格尔曼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 权陆军 杨思捷

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2006.01)
A61K 31/713(2006.01)
A61K 47/54(2006.01)

权利要求书10页 说明书182页 附图1页

(54)发明名称

调节SCAP活性的组合物和方法

(57)摘要

公开了调节(例如抑制、限制或降低)固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的寡核苷酸和包括其的组合物。还公开了所述寡核苷酸的制备和使用方法,特别是关于治疗与SCAP活性相关的疾病、病症和/或疾患如非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、(NASH)、血脂异常、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和/或其他SCAP相关的疾患、疾病和/或病症的用途。

CN 119013402 A

1.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

2.如权利要求1所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的长度为15至50个核苷酸。

3.如权利要求1或2所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的长度为18至36个核苷酸。

4.如权利要求1至3中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的长度为15至30个核苷酸。

5.如权利要求1至4中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的长度为22个核苷酸,并且其中所述反义链与所述有义链形成长度为至少19个核苷酸、任选地长度为至少20个核苷酸的双链体区。

6.如权利要求1至5中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述互补区的长度为至少19个邻接核苷酸、任选地长度为至少20个核苷酸。

7.如权利要求1至6中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环。

8.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

9.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链和长度为15至30个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

10.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

11.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

12.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷

酸,任选地长度为20个核苷酸。

13.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

14.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

15.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成长度为至少19个核苷酸、任选地长度为20个核苷酸的双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

16.如权利要求7和13至15中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中L为三环或四环。

17.如权利要求16所述的RNAi寡核苷酸,其中L为四环。

18.如权利要求17所述的RNAi寡核苷酸,其中所述四环包含5'-GAAA-3'的序列。

19.如权利要求13至18中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为1-10个核苷酸并且具有相同长度。

20.如权利要求19所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为1个核苷酸、2个核苷酸、3个核苷酸、4个核苷酸、5个核苷酸、6个核苷酸、7个核苷酸、8个核苷酸、9个核苷酸或10个核苷酸。

21.如权利要求20所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为6个核苷酸。

22.如权利要求13至21中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)。

23.如权利要求1至22中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含长度为1个或多个核苷酸的3'悬端序列。

24.如权利要求23所述的RNAi寡核苷酸,其中所述3'悬端序列的长度为2个核苷酸,并且任选地其中所述3'悬端序列为GG。

25.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包含至少1个经修饰的核苷酸。

26.如权利要求13至25中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的除所述茎-环的所述环中的核苷酸外的所有核苷酸都经修饰。

27.如权利要求25或26所述的RNAi寡核苷酸,其中所述经修饰的核苷酸包含2'-修饰。

28.如权利要求27所述的RNAi寡核苷酸,其中所述2'-修饰为选自由以下组成的组的修饰:2'-氨基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖核酸。

29.如权利要求25至28中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中构成所述RNAi寡核苷酸的所有核苷酸都经修饰,并且任选地其中所述修饰为选自由2'-氟和2'-O-甲基组成的组的2'-修饰。

30.如权利要求29所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链8位、9位、10位或11位的一个或多个核苷酸经2'-氟修饰。

31.如权利要求29或30所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链2位、3位、4位、5位、7位、10位或14位的一个或多个核苷酸经2'-氟修饰。

32.如权利要求29至31中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、22位、23位、24位、25位、26位、27位、31位、32位、33位、34位、35位或36位的一个或多个核苷酸经2'-O-甲基修饰。

33.如权利要求29至32中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链1位、6位、8位、9位、11位、12位、13位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位或22位的一个或多个核苷酸经2'-O-甲基修饰。

34.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷酸间键联。

35.如权利要求34所述的RNAi寡核苷酸,其中所述至少一个经修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

36.如权利要求35所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链1位与2位的核苷酸的核苷酸间键联经所述硫代磷酸酯键联修饰。

37.如权利要求35或36所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链1位与2位、2位与3位、3位与4位、20位与21位或21位与22位的一个或多个核苷酸的核苷酸间键联经所述硫代磷酸酯键联修饰。

38.如权利要求1至24中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述RNAi寡核苷酸具有如图1中所示的修饰模式。

39.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物。

40.如权利要求39所述的RNAi寡核苷酸,其中所述磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯,并且任选地其中所述磷酸酯类似物为包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基的4'-磷酸酯类似物。

41.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合。

42.如权利要求41所述的RNAi寡核苷酸,其中每个靶向配体包含碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

43.如权利要求42所述的RNAi寡核苷酸,其中每个靶向配体包含N-乙酰基半乳糖胺

(GalNAc)部分。

44.如权利要求43所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、二价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

45.如权利要求16至40中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环的L中的至多4个核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

46.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:9至392的奇数中的任一者的核苷酸序列。

47.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者的核苷酸序列。

48.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

(a)分别SEQ ID NO:139和140;

(b)分别SEQ ID NO:147和148;

(c)分别SEQ ID NO:221和222;

(d)分别SEQ ID NO:273和274;

(e)分别SEQ ID NO:321和322;

(f)分别SEQ ID NO:333和334;和

(g)分别SEQ ID NO:361和362。

49.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:139并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:140。

50.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:147并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:148。

51.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:221并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:222。

52.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:273并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:274。

53.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:321并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:322。

54.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:333并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:334。

55.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:361并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:362。

56.如权利要求48所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

(a')分别SEQ ID NO:523和524;

(b')分别SEQ ID NO:531和532;

(c')分别SEQ ID NO:605和606;

(d')分别SEQ ID NO:657和658;

(e')分别SEQ ID NO:705和706;

(f')分别SEQ ID NO:717和718;和

(g')分别SEQ ID NO:745和746。

57.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:523并且所述反义链为SEQ ID NO:524。

58.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:531并且所述反义链为SEQ ID NO:532。

59.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:605并且所述反义链为SEQ ID NO:606。

60.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:657并且所述反义链为SEQ ID NO:658。

61.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:705并且所述反义链为SEQ ID NO:706。

62.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:717并且所述反义链为SEQ ID NO:718。

63.如权利要求56所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:745并且所述反义链为SEQ ID NO:746。

64.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸都经修饰,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

65.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸都经修饰,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

66.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸都经修饰,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少19个邻接核苷酸。

67.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸都经修饰,其中所述反义链和所述有义链包含1个或多个经2'-氟和2'-O-甲基修饰的核苷酸和至少一个硫代磷酸酯键联,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

68.如权利要求64至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID

NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者;或其中所述有义链包含SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745中的任一者。

69.如权利要求64至68中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者;或其中所述反义链包含SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者。

70.如权利要求64至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链选自由以下组成的组:

(a)分别SEQ ID NO:139和140;

(b)分别SEQ ID NO:147和148;

(c)分别SEQ ID NO:221和222;

(d)分别SEQ ID NO:273和274;

(e)分别SEQ ID NO:321和322;

(f)分别SEQ ID NO:333和334;和

(g)分别SEQ ID NO:361和362;或

(a')分别SEQ ID NO:523和524;

(b')分别SEQ ID NO:531和532;

(c')分别SEQ ID NO:605和606;

(d')分别SEQ ID NO:657和658;

(e')分别SEQ ID NO:705和706;

(f')分别SEQ ID NO:717和718;和

(g')分别SEQ ID NO:745和746。

71.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:139并且所述反义链包含SEQ ID NO:140。

72.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:147并且所述反义链包含SEQ ID NO:148。

73.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:221并且所述反义链包含SEQ ID NO:222。

74.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:273并且所述反义链包含SEQ ID NO:274。

75.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:321并且所述反义链包含SEQ ID NO:322。

76.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:333并且所述反义链包含SEQ ID NO:334。

77.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:361并且所述反义链包含SEQ ID NO:362。

78.如权利要求71至77中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合。

79.如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中每个靶向配体为碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

80.如权利要求79所述的RNAi寡核苷酸,其中每个靶向配体包含N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。

81.如权利要求80所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、二价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

82.如权利要求81所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)的序列形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的AAA核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

83.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:523并且所述反义链为SEQ ID NO:524。

84.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:531并且所述反义链为SEQ ID NO:532。

85.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:605并且所述反义链为SEQ ID NO:606。

86.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:657并且所述反义链为SEQ ID NO:658。

87.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:705并且所述反义链为SEQ ID NO:706。

88.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:717并且所述反义链为SEQ ID NO:718。

89.如权利要求70所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:745并且所述反义链为SEQ ID NO:746。

90.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,并且其中所述有义链和所述反义链由选自由以下组成的组的序列组成:

(a')分别SEQ ID NO:523和524;

(b')分别SEQ ID NO:531和532;

(c')分别SEQ ID NO:605和606;

(d')分别SEQ ID NO:657和658;

(e')分别SEQ ID NO:705和706;

(f')分别SEQ ID NO:717和718;和

(g')分别SEQ ID NO:745和746。

91.如权利要求90所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)的序列形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的AAA核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

92.一种药物组合物,所述药物组合物包含:

权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或其药学上可接受的盐;和

药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。

93.一种向个体递送寡核苷酸的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用权利要求92所述的药物组合物。

94.一种治疗患有与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或权利要求92所述的药物组合物,由此治疗所述个体。

95.一种降低细胞、细胞群体或个体中的固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的方法,所述方法包括以下步骤:

使所述细胞或所述细胞群体与权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或权利要求92所述的药物组合物接触;或

向所述个体施用权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或权利要求92所述的药物组合物。

96.如权利要求95所述的方法,其中降低SCAP活性包括降低SCAP mRNA的量或水平、SCAP蛋白的量或水平、SCAP活性或其组合。

97.如权利要求94或95所述的方法,其中所述个体患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患。

98.如权利要求97所述的方法,其中所述与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患为急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、硬化、冠状动脉心脏病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高三酸甘油脂血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

99.如权利要求94至98中任一项所述的方法,其中所述RNAi寡核苷酸或所述药物组合物是与第二组合物或治疗剂组合施用。

100.一种治疗患有与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAP mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

101.一种治疗患有与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含选自表3或表4中所列示的有义链和反义链的RNAi寡核苷酸或其药物组合物。

102.一种治疗患有与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

(a)分别SEQ ID NO:139和140;

(b)分别SEQ ID NO:147和148;

(c)分别SEQ ID NO:221和222;

(d)分别SEQ ID NO:273和274;

(e)分别SEQ ID NO:321和322;

(f)分别SEQ ID NO:333和334;和

(g)分别SEQ ID NO:361和362;或

(a')分别SEQ ID NO:523和524;

(b')分别SEQ ID NO:531和532;

(c')分别SEQ ID NO:605和606;

(d')分别SEQ ID NO:657和658;

(e')分别SEQ ID NO:705和706;

(f')分别SEQ ID NO:717和718;和

(g')分别SEQ ID NO:745和746。

103.如权利要求102所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:523并且所述反义链为SEQ ID NO:524。

104.如权利要求102所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:531并且所述反义链为SEQ ID NO:532。

105.如权利要求102所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:605并且所述反义链为SEQ ID NO:606。

106.如权利要求102所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:657并且所述反义链为SEQ ID NO:658。

107.如权利要求102所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:705并且所述反义链为SEQ ID NO:706。

108.如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:717并且所述反义链为SEQ ID NO:718。

109.如权利要求75所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:745并且所述反义链为SEQ ID NO:746。

110.如权利要求100至109中任一项所述的方法,其中所述与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患选自由以下组成的组:急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、硬化、冠状动脉心脏病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高三酸甘油脂血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

111.一种权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或权利要求92所述的药物组合物的用途,其用于制造用以治疗与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患、任选地用以治疗以下疾病的药剂:急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、硬化、冠状动脉心脏病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高三酸甘油脂血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

112.如权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求92所述的药物组合

物,其用于或适用于治疗与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患,任选地用于治疗急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、硬化、冠状动脉心脏病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高三酸甘油脂血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

113.一种药盒,所述药盒包含权利要求1至91中任一项所述的RNAi寡核苷酸、任选的药学上可接受的载体和包装插页,所述包装插页包含关于向患有与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患的个体进行施用的说明书。

114.如权利要求111所述的用途、如权利要求112所述使用或适于使用的RNAi寡核苷酸或药物组合物或如权利要求113所述的药盒,其中所述与固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性相关的疾病、病症或疾患为急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、硬化、冠状动脉心脏病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高三酸甘油脂血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

115.一种用于调节固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸具有任选地经修饰的有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链和所述反义链为选自由以下组成的组的一对:

(a)分别SEQ ID NO:139和140;

(b)分别SEQ ID NO:147和148;

(c)分别SEQ ID NO:221和222;

(d)分别SEQ ID NO:273和274;

(e)分别SEQ ID NO:321和322;

(f)分别SEQ ID NO:333和334;和

(g)分别SEQ ID NO:361和362,

其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)的序列形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的AAA核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

116.如权利要求115所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链任选地经修饰,并且为选自由以下组成的组的一对:

(a')分别SEQ ID NO:523和524;

(b')分别SEQ ID NO:531和532;

(c')分别SEQ ID NO:605和606;

(d')分别SEQ ID NO:657和658;

(e')分别SEQ ID NO:705和706;

(f')分别SEQ ID NO:717和718;和

(g')分别SEQ ID NO:745和746。

调节SCAP活性的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2022年4月15日提交的美国临时申请第63/363,091号的优先权,所述临时申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开大体涉及生物学和医学,并且更特定而言其涉及用于调节(例如抑制或降低)固醇调控元件结合蛋白(SREBP)裂解活化蛋白(SCAP)活性的寡核苷酸和包括所述寡核苷酸的组合物,以及其用于治疗与SCAP相关的疾患、疾病和/或病症的用途。

背景技术

[0004] SCAP是由SCAP编码的结合胆固醇的内质网(ER)膜蛋白,其结合SREBP转录因子并且将所述转录因子从ER转运至高尔基体以进行加工。一旦在高尔基体中加工后,SREBP转录因子就迁移至细胞核,在此其参与调控与脂质稳态有关的基因。SREBP1a、SREBP1c和SREBP2受SCAP基因编码的SREBP裂解活化蛋白(SCAP)调控。SREBP1c是肝脏中最丰富的SREBP,并且其调控对于维持脂质稳态是重要的。具体而言,SREBP通过调节参与脂质生物合成的基因以及调节参与脂质清除的基因而影响脂质稳态(例如低密度脂蛋白受体(LDLR)和前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin型(proprotein convertase subtilisin/kexin type,PCSK9))。SCAP也在含NLR家族pyrin域蛋白3(NLRP3)炎性小体活化中起作用。

[0005] 人类SCAP遍及全身广泛表达,但在骨髓、脑、内分泌组织、胃肠道、肝脏、淋巴样组织、肌肉组织、胰腺、生殖器官和呼吸道中的蛋白质表达最高。SCAP在调控参与脂质稳态的基因转录中的作用使其成为有希望的治疗性靶标,以在不同阶段减弱NASH进展。

[0006] 尽管存在一些针对SCAP的治疗剂,但业内仍需要用于抑制或降低SCAP活性的额外治疗剂以供治疗肝病、尤其是NAFLD和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

发明内容

[0007] 为解决此需要,本公开阐述了用于治疗与SCAP活性有关的疾病、病症和/或疾患的组合物和方法。本公开部分地基于发现并开发了用于选择性地调节(例如抑制和/或降低)例如肝脏中的SCAP活性的双链(ds)寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)。因此,鉴定SCAP内的靶序列,并且生成结合至这些靶序列并抑制SCAPmRNA表达的RNAi寡核苷酸。如本文所示,一些寡核苷酸抑制至少人类和非人类灵长类动物(NHP)(即双重共有),而其他寡核苷酸抑制小鼠、人类和NHP(即三重共有)的肝脏中的SCAP活性。不受理论束缚,本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与SCAP活性相关的疾病、病症和/或疾患(例如肝病,例如NAFLD、NASH、血脂异常和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD))。

[0008] 因此,本公开阐述了用于降低或抑制SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括有义链(也称为随从链)和/或反义链(也称为引导链),其中所述有义链具有如表3中所示的序列,并且其中所述反义链具有如表3中所示的序列。

[0009] 在一些实施方案中,所述有义链具有如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的奇数中的任一者),尤其SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者。

[0010] 在一些实施方案中,所述反义链具有如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者),尤其SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者。

[0011] 或者,本公开阐述了用于降低或抑制SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括有义链和/或反义链,其中所述有义链具有如表4中所示的序列,并且其中所述反义链具有如表4中所示的序列。

[0012] 在一些实施方案中,所述有义链具有如表4中所示的序列(例如SEQ ID NO:393至776的奇数中的任一者),尤其SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745中的任一者。

[0013] 在一些实施方案中,所述反义链具有如表4中所示的序列(例如SEQ ID NO:393至776的偶数中的任一者),尤其SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者。

[0014] 或者,阐述了用于降低或抑制SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,并且其中所述反义链具有与SEQ ID NO:777至783中的任一者的SCAPmRNA靶序列互补的区。

[0015] 在上文任一实施方案中,所述有义链的长度为约15个核苷酸至约50个核苷酸。在一些实施方案中,所述有义链的长度为约20个核苷酸至约40个核苷酸。在一些实施方案中,所述有义链的长度为36个核苷酸。

[0016] 在上文任一实施方案中,所述反义链的长度为约15个核苷酸至约30个核苷酸。在一些实施方案中,所述反义链为约20个核苷酸至约25个核苷酸。在一些实施方案中,所述反义链的长度为22个核苷酸。

[0017] 在上文任一实施方案中,所述双链体区的长度为约19个核苷酸至长度为约21个核苷酸。在某些实施方案中,所述双链体区的长度为20个核苷酸。

[0018] 在上文任一实施方案中,所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。在一些实施方案中,所述互补区的长度为约19个邻接核苷酸至长度为约21个邻接核苷酸。在其他实施方案中,所述互补区的长度为19个邻接核苷酸或长度为21个邻接核苷酸。

[0019] 在上文任一实施方案中,所述RNAi寡核苷酸在有义链3'端包括如S1-L-S2所示的茎-环,其中第一茎部分(S1)与第二茎部分(S2)互补,并且其中L为S1与S2之间的环,其长度为约3至约5个核苷酸。

[0020] 在上文任一实施方案中,所述反义链、所述有义链或两者都具有悬端序列。在一些实施方案中,所述反义链包括长度为1个或多个核苷酸的3'悬端。在其他实施方案中,所述3'悬端序列的长度为2个核苷酸,例如GG。

[0021] 还阐述了用于降低或抑制SCAP活性的包括反义链和有义链的寡核苷酸,其中所述反义链的长度可为约21个核苷酸至约27个核苷酸,并且具有与SCAPmRNA互补的区,其中所述有义链在其3'端包括如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为约3个核苷酸至约5个核苷酸的环,并且其中所述反义链与所述有义链形成长度为至少约19个核苷酸但不共价连接的双链体结构。

[0022] 在一些实施方案中,所述环L为三环(triL)或四环(tetraL)。在一些实施方案中,L为长度为4个核苷酸的tetraL。在某些实施方案中,L为具有5'-GAAA-3'的序列的tetraL。

[0023] 在一些实施方案中,S1和S2的长度为1-10个核苷酸并且具有相同长度。在其他实

施方案中,S1和S2的长度为1个核苷酸、2个核苷酸、3个核苷酸、4个核苷酸、5个核苷酸、6个核苷酸、7个核苷酸、8个核苷酸、9个核苷酸或10个核苷酸。在其他实施方案中,S1和S2的长度为6个核苷酸。在某些实施方案中,所述茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)。

[0024] 在一些实施方案中,所述有义链的长度为25个核苷酸,并且所述反义链的长度为27个核苷酸。在其他实施方案中,所述有义链的长度为36个核苷酸,并且所述反义链的长度为22个核苷酸。

[0025] 在上文实施方案中,所述双链体区在反义链上包括3'悬端序列。在一些实施方案中,所述反义链上的3'悬端序列的长度为2个核苷酸。

[0026] 在上文任一实施方案中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸为经修饰的核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸中除茎-环(即S1-L-S2)中的核苷酸外的所有核苷酸都经修饰。在其他实施方案中,寡核苷酸中除L中的核苷酸外的所有核苷酸都经修饰。

[0027] 在一些实施方案中,所述经修饰的核苷酸包括2'-修饰,例如2'-氨基乙基(EA)、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-阿拉伯糖核酸(2'-FANA)。在某些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷酸都包括2'-修饰,例如2'-F或2'-OMe。在一些实施方案中,所述有义链中约18%至约23%、或18%、19%、20%、21%、22%或23%的核苷酸包含2'-F修饰。在其他实施方案中,所述有义链中约38%至约43%、或38%、39%、40%、41%、42%或43%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述反义链中约25%至约35%、或25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%或35%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸中约25%至约35%、或25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%或35%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸中约35%至约45%、或35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%的核苷酸包含2'-F修饰。

[0028] 在上文任一实施方案中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸包括经修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所述经修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯(PS)键联。

[0029] 在上文任一实施方案中,所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包括磷酸酯类似物,例如氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。或者或任选地,所述磷酸酯类似物为4'-磷酸酯类似物,包括5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基。

[0030] 在上文任一实施方案中,寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合,例如氨基糖、碳水化合物、胆固醇、脂质或多肽。在一些实施方案中,所述靶向配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。在其他实施方案中,所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、二价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

[0031] 在一些实施方案中,所述靶向配体与茎环的L的一个或多个核苷酸缀合。在某些实施方案中,所述茎-环的L中的至多4个核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

[0032] 在某些实施方案中,位于有义链8位、9位、10位或11位的一个或多个核苷酸经2'-F修饰。在其他实施方案中,位于有义链中1至7位、12至27位和31至36位的每个核苷酸的糖部分经2'-OMe修饰。在某些实施方案中,位于有义链8至11位的核苷酸经2'-F修饰,并且1至7位、12至27位和31至36位经2'-OMe修饰。

[0033] 在某些其他实施方案中,位于反义链的2至5位、7位、10位和14位的一个或多个核

苷酸经2'-F修饰,并且位于1位、6位、8-9位、11-13位和15-22位的一个或多个核苷酸经2'-OMe修饰。在其他实施方案中,所述反义链包括位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,和位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的经2'-OMe修饰的核苷酸。

[0034] 在某些实施方案中,所述寡核苷酸具有如图1中所示的修饰模式。

[0035] 在上文任一实施方案中,所述寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。在一些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表3中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者的有义链。在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表4中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745中的任一者的有义链。在一些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表3中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者的反义链。在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表4中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者的反义链。

[0036] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0037] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0038] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0039] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0040] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0041] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0042] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0043] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0044] (g)SEQ ID NO:361和362。

[0045] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括分别具有SEQ ID NO:147和333中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:148和334中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0046] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括分别具有SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0047] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0048] (a')SEQ ID NO:523和524,

[0049] (b')SEQ ID NO:531和532,

[0050] (c')SEQ ID NO:605和606,

[0051] (d')SEQ ID NO:657和658,

[0052] (e')SEQ ID NO:705和706,

[0053] (f')SEQ ID NO:717和718,和

[0054] (g')SEQ ID NO:745和746。

[0055] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括分别具有SEQ ID NO:531和717中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:532和718中的任一者的核苷酸序列的反义

链。

[0056] 还阐述了用于抑制或降低SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链和所述反义链的所有核苷酸都包括碱基、糖和/或核苷酸间键联的修饰,其中所述反义链包括与SEQ ID NO:777至783中的一者的SCAPmRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少约15个邻接核苷酸。

[0057] 在其他方面,阐述了药物组合物,其包括本文的至少一种寡核苷酸或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包括额外治疗剂,例如降脂剂、抗糖尿病剂或抗肥胖剂。

[0058] 在其他方面,阐述了用于降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中的SCAP活性的方法,所述方法至少包括用本文寡核苷酸或本文药物组合物施用/接触所述细胞、所述细胞群体、所述组织、所述器官或所述个体的步骤。在一些实施方案中,降低SCAP活性包括降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中的SCAPmRNA的量或水平、SCAP蛋白的量或水平、SCAP活性或其组合。在一些实施方案中,细胞、细胞群体、组织、器官或个体患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患为NAFLD、NASH、血脂异常和/或ASCVD。

[0059] 在其他方面,阐述了用于治疗患有或疑似患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体的方法。所述方法至少包括向有需要的个体施用有效量的本文寡核苷酸或本文药物组合物的步骤。在一些实施方案中,所述与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患为NAFLD、NASH、血脂异常和/或ASCVD。在一些实施方案中,所述寡核苷酸或药物组合物是经由皮下(SQ)施用每天、每周、每月、每季度、每年施用,尤其每月或每季度施用。

[0060] 在一些实施方案中,所述个体患有酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、胆管癌(CCA)、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH、原发性硬化性胆管炎(PSC)、高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、糖尿病和/或肥胖症和/或ASCVD。

[0061] 在上文任一实施方案中,所述方法可包括额外步骤,例如测量或获得基因型信息、SCAPmRNA、SCAP蛋白水平、SCAP活性、个体体重和/或血糖和/或胆固醇和/或TG,并且然后将此类所获得的值与一个或多个基线值或先前所获得的值进行比较,以评估接触或施用的有效性。

[0062] 在上文任一实施方案中,所述方法包括同时、分开或依序施用RNAi寡核苷酸或药物组合物与第二组合物或第二治疗剂。在一些实施方案中,所述第二组合物或第二治疗剂为SCAP抗体或其片段、降脂剂、抗糖尿病剂或抗肥胖剂。在一些实施方案中,所述第二组合物或第二治疗剂是以与RNAi寡核苷酸相同的频率施用(即每隔一天、每周两次或甚至每周一次)。在其他实施方案中,所述第二组合物或第二治疗剂是以与RNAi寡核苷酸不同的频率施用。同样,在其他实施方案中,所述第二组合物或第二治疗剂是经由与RNAi寡核苷酸相同的途径(例如SQ)来施用。在其他实施方案中,所述第二组合物或第二治疗剂是经由与RNAi寡核苷酸不同的途径来施用。

[0063] 在其他方面,阐述了本文的RNAi寡核苷酸的用途,其用于治疗与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患,其任选地与第二组合物或第二治疗剂同时、分开或依序(即组合)施用。

[0064] 在其他方面,阐述了本文的RNAi寡核苷酸的用途,其用于制造用以治疗与SCAP活

性相关的疾病、病症或疾患的药剂,其中所述药剂任选地还包括第二组合物或第二治疗剂。

[0065] 在其他方面,阐述了药盒,其包括至少一种本文的寡核苷酸、任选的药学上可接受的载体和包装插页,所述包装插页具有关于向患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体施用所述药盒的说明书。

[0066] 本文的寡核苷酸和组合物的优点在于,受抑制的SCAP活性对NAFLD、NASH、血脂异常和/或ASCVD的整个谱系产生有益作用。

附图说明

[0067] 当考虑下文详细说明时将更容易地明了除上文所陈述的那些以外的优点、作用、特征和目标。此详细说明是指以下附图,其中:

[0068] 图1公开了绘示通用GalNAc缀合的SCAP寡核苷酸的结构和化学修饰模式(修饰模式M1)的示意图。

具体实施方式

[0069] 概述

[0070] NAFLD和NASH是严重的公众健康负担,这是因为其为慢性肝脏病症,始于肝脏TG累积(脂肪变性)并且进展至肝脏炎症和纤维化、硬化和甚至肝癌。SCAP是一种转录调控因子,已显示其与NAFLD和NASH相关。此处,在调控肝脏内的从头脂质生成和TG累积方面,经由RNAi靶向沉默SCAP mRNA可阻止活性SREBP的加工和下游转录变化。

[0071] RNAi是将外源性RNA引入至细胞中的过程,其导致编码靶向蛋白质的mRNA特异性降解,结果使靶基因表达减少。

[0072] 在人类中,SCAP的长度为1279个氨基酸,预测分子量为140kD。SCAP的示例性核酸序列可见于NCBI参考序列号NM_012235(同工型1)和NM_001320044(同工型2)(人类);NM_001001144和NM_001103162(小鼠);NM_001100966(大鼠);和XM_001100342(灵长类动物)。SCAP的其他示例性核酸序列包括NCBI参考序列号XM_017005918(人类变体X1)、XM_011533501(人类变体X2)、XM_005264967(人类变体X3)、XM_005264968(人类变体X4)、XM_011533502(人类变体X5)、XM_005264971(人类变体X6)、XM_017005921(人类变体X7)、XM_006512083(小鼠变体X1)、XM_006512084(小鼠变体X2)、XM_006512085(小鼠变体X3)、XM_006243922(大鼠变体X1)、XM_017595596(大鼠变体X2)、XM_006243923(大鼠变体X3)、XM_006243924(大鼠变体X5)、XM_006243925(大鼠变体X5)、XM_017595597(大鼠变体X6)、XM_005546961(灵长类动物变体X1)、XM_015445807(灵长类动物变体X2)、XM_005546962(灵长类动物变体X3)、XM_005546963(灵长类动物变体X4)和XM_015445808(灵长类动物变体X5)。然而,本领域技术人员应理解,使用可公开获得的数据库(例如GenBank和UniProt),可容易地获得SCAPmRNA序列的其他实例。

[0073] 缩写和定义

[0074] 除非另有定义,否则本文中所用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的技术人员所通常理解相同的含义。尽管与本文所阐述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料都可用于实践或测试本文的RNAi寡核苷酸、包括其的药物组合物以及此类RNAi寡核苷酸的制备和使用方法,但本文中阐述了优选方法和材料。

[0075] 此外,除非上下文明确要求存在一个并且仅一个要素,否则通过不定冠词“一个”或“一种”对要素的提及不排除存在多于一个要素的可能性。不定冠词“一个”或“一种”由此通常意指“至少一个/种”。

[0076] 此外,使用“包括(including)”以及例如“包括(include/includes/incl uded)”的其他形式不具有限制性。

[0077] 本文所用的某些定义如下定义:

[0078] 如本文所用,“约”意指在一个或多个值(例如所陈述浓度、长度、分子量、pH、序列相似性、时段、温度、体积等)的统计学有意义的范围内。此值或范围可在给定值或范围的一个数量级内,通常在20%内、更通常在10%内、并且甚至更通常在5%内。“约”所涵盖的可容许变化将取决于所研究的特定系统,并且可由本领域技术人员容易地了解。

[0079] 如本文所用,“施用(administer/administering/administration)”等是指以在药理学上有用的方式(例如治疗个体的疾病、病症或疾患)向个体提供物质(例如本文寡核苷酸或本文组合物)。

[0080] 如本文所用,“反义链”意指与靶序列区互补的本文寡核苷酸。同样,并且如本文所用,“有义链”意指与反义链区互补的本文寡核苷酸。

[0081] 如本文所用,“去唾液酸糖蛋白受体”或“ASGPR”意指由48kDa主要亚基(ASGPR-1)和40kDa次要亚基(ASGPR-2)形成的二分C型凝集素。ASGPR主要在肝细胞的血窦表面上表达,并且在结合含有末端半乳糖或GalNAc残基的循环糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)、使其内化和后续清除中起主要作用。

[0082] 如本文所用,“减弱(attenuate/attenuating/attenuation)”等是指降低或有效地停止。作为一个非限制性实例,本文治疗中的一者或多者可减少或有效停止AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症)的发作或进展。此减弱可由例如以下示例:AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症)的一种或多种方面(例如症状、组织特征和细胞性、炎症性或免疫活性等)减少;AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症)的一种或多种方面无可检测到的进展(恶化);或在个体中无可检测到的AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症)的方面,而所述方面在其他情形中可能预期发生。

[0083] 如本文所用,“互补”意指两个核苷酸之间的结构关系(例如在两个相对核酸上或在单一核酸链的相对区域上),其允许所述两个核苷酸彼此形成碱基对。例如,与相对核酸的嘧啶核苷酸互补的一个核酸的嘌呤核苷酸可通过彼此形成氢键而一起碱基配对。互补核苷酸可按沃森-克里克(Watson-Crick)方式或按任何容许形成稳定双链体的其他方式碱基配对。同样,如本文所阐述,两个核酸可具有彼此互补以形成互补区的多个核苷酸的区域。

[0084] 如本文所用,“接触(contact/contacting)”等意指例如通过促进或实现细胞摄取

或吸收将寡核苷酸如RNAi寡核苷酸直接或间接地引入或递送至所述细胞中。

[0085] 如本文所用,“脱氧核糖核苷酸”意指与核糖核苷酸相比,在戊糖的2’位由氢代替羟基的核苷酸。经修饰的脱氧核糖核苷酸在除2’位以外的原子上具有一种或多种修饰或取代,包括核碱基、糖或磷酸酯基中的修饰或取代或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代。

[0086] 如本文所用,“双链寡核苷酸(double-stranded oligonucleotide/ds oligonucleotide)”意指基本上呈双链体形式的寡核苷酸。双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可在共价分离的核酸链的反向平行核苷酸序列之间形成。同样,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可在共价连接的核酸链的反向平行核苷酸序列之间形成。此外,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可由折叠(例如经由发夹)的单一核酸链形成,以提供一起碱基配对的互补反向平行核苷酸序列。双链寡核苷酸可包括两个彼此完全形成双链体的共价分离的核酸链。然而,双链寡核苷酸可包括两个部分形成双链体的共价分离的核酸链(例如在一端或两端具有悬端)。双链寡核苷酸可包括部分互补的反向平行核苷酸序列,并且因此可能具有一个或多个错配,所述错配可包括内部错配或末端错配。

[0087] 如本文所用,关于核酸(例如寡核苷酸)的“双链体”意指经由两个反向平行的核苷酸序列的互补碱基配对而形成的结构。

[0088] 如本文所用,“赋形剂”意指可包括在本文组合物中的非治疗剂,例如以提供或有助于期望稠度或稳定作用。

[0089] 如本文所用,“肝细胞(hepatocyte/hepatocytes)”意指肝脏实质组织的细胞。这些细胞约占肝脏质量的70%-85%,并且制造血清白蛋白、纤维蛋白原(FBN)和凝血因子的凝血酶原组(因子3和因子4除外)。肝细胞谱系细胞的标志物包括(但不限于)转甲状腺素(Ttr)、谷氨酰胺合成酶(Glul)、肝细胞核因子1a(Hnf1a)和肝细胞核因子4a(Hnf4a)。成熟肝细胞的标志物可包括(但不限于)细胞色素P450(Cyp3a11)、富马酰乙酰乙酸水解酶(Fah)、葡萄糖6-磷酸(G6p)、白蛋白(Alb)和OC2-2F8。例如,参见Huch等人(2013)Nature 494:247-250。

[0090] 如本文所用,“肝毒剂”意指本身对肝脏具有毒性或可经加工以形成对肝脏具有毒性的代谢物的化合物、病毒或其他物质。肝毒剂可包括(但不限于)四氯化碳(CCl_4)、乙酰氨酚(对乙酰氨基酚)、氯乙烯、砷、氯仿和非类固醇抗炎药(例如阿斯匹林(aspirin)和苯丁唑吡酮)。

[0091] 如本文所用,“个体”意指任何哺乳动物,包括猫、狗、小鼠、大鼠和灵长类动物,尤其人类。此外,“受试者”或“患者”可与“个体”互换使用。

[0092] 如本文所用,“不稳定接头”意指可裂解(例如由酸性pH裂解)的接头。同样,“相当稳定的接头”意指无法裂解的接头。

[0093] 如本文所用,“肝脏炎症”或“肝炎”意指肝脏变得肿胀、功能障碍和/或疼痛的身体状况,尤其是由于损伤或感染引起,如可能由暴露于肝毒剂引起。症状可包括黄疸、疲劳、虚弱、恶心、呕吐、食欲减退和体重减轻。肝脏炎症如果不进行治疗,则可能进展为纤维化、硬化、肝脏衰竭或肝癌。

[0094] 如本文所用,“肝脏纤维化”、“肝纤维化”或“肝脏的纤维化”是指细胞外基质蛋白在肝脏中的过度累积,所述蛋白可包括胶原(I、III和IV)、FBN、粗纤维调节素、弹性蛋白、层粘连蛋白、玻尿酸和由炎症和肝脏细胞死亡产生的蛋白多糖。肝脏纤维化如果不进行治疗,

则可能进展为硬化、肝脏衰竭或肝癌。

[0095] 如本文所用,“环”意指核酸(例如寡核苷酸)的未配对区,其两侧为彼此充分互补的两个反向平行核酸区,使得在适当杂交条件下(例如在磷酸盐缓冲液中、在细胞中),所述两个位于未配对区两侧的反向平行区杂交以形成双链体(称为“茎”)。

[0096] 如本文所用,“经修饰的核苷酸间键联”意指与具有磷酸二酯键的参考核苷酸间键联相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸间键联。经修饰的核苷酸可为非天然存在的键联。通常,经修饰的核苷酸间键联为存在所述经修饰的核苷酸间键联的核酸赋予一种或多种合意性质。例如,经修饰的核苷酸可改进热稳定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0097] 如本文所用,“经修饰的核苷酸”是指与选自以下的相应参考核苷酸相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸:腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸和胸苷脱氧核糖核苷酸。经修饰的核苷酸可为非天然存在的核苷酸。经修饰的核苷酸可在其糖、核碱基和/或磷酸酯基中具有例如一个或多个化学修饰。另外或替代地,经修饰的核苷酸可具有一个或多个与相应参考核苷酸缀合的化学部分。通常,经修饰的核苷酸为存在所述经修饰的核苷酸的核酸赋予一种或多种合意性质。例如,经修饰的核苷酸可改进热稳定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0098] 如本文所用,“带切口四环结构”意指以分开的有义链和反义链为特征的RNAi寡核苷酸的结构,其中所述有义链具有与所述反义链互补的区,并且其中至少一条链(通常有义链)具有四环,其经构造以稳定在所述至少一条链内形成的毗邻茎区。

[0099] 如本文所用,“核苷”意指核碱基-糖组合,其中所述核碱基部分通常为杂环碱基。此类杂环碱基的两种最常见类别为嘌呤和嘧啶。糖通常为戊糖,例如核糖或脱氧核糖(例如2’-脱氧核糖)。

[0100] 如本文所用,“核苷酸”意指具有以下各项的有机分子:核苷(核碱基,例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶;和戊糖,例如核糖或2’-脱氧核糖)和磷酸酯基,其可作为核酸聚合物(例如脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA))的单体单元。

[0101] 如本文所用,“寡核苷酸”意指短核酸分子(例如长度少于约100个核苷酸)。寡核苷酸可为单链(ss)或双链(ds)。寡核苷酸可具有双链体区或可不具有双链体区。作为一组非限制性实例,寡核苷酸可为(但不限于)小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、Dicer底物干扰RNA(DsiRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、短siRNA或ss siRNA。通常,双链寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。

[0102] 如本文所用,“悬端”意指末端非碱基配对核苷酸,其由延伸超过互补链末端的一条链或一个区产生,所述一条链或一个区与所述互补链形成双链体。悬端可包括一个或多个从双链寡核苷酸的5’末端或3’末端双链体区延伸的未配对核苷酸。悬端可为双链寡核苷酸的反义链或有义链上的3’或5’悬端。

[0103] 如本文所用,“磷酸酯类似物”意指模拟磷酸酯基的静电和/或空间性质的化学部分。在一些实施方案中,磷酸酯类似物定位于寡核苷酸的5’末端核苷酸处,代替常常易于酶促去除的5’-磷酸酯。5’磷酸酯类似物可包括磷酸酶抗性键联。磷酸酯类似物的实例包括(但不限于)5’膦酸酯,例如5’亚甲基膦酸酯(5’-MP)和5’-(E)-乙烯基膦酸酯(5’-VP)。寡核

苷酸可在5'末端核苷酸的糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。4'-磷酸酯类似物的实例为氧基甲基膦酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合至糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。例如,参见国际专利申请公开第WO 2018/045317号。已开发出针对寡核苷酸的5'端的其他修饰(例如,参见国际专利申请第WO 2011/133871号;美国专利第8,927,513号;和Prakash等人(2015)NucleicAcidsRes.43:2993-3011)。

[0104] 如本文所用,"SCAP相关的疾患"或"SCAP相关的疾病"或"SCAP相关的病症"意指SCAP活性增加和/或存在例如SCAP多型性的这种疾病、病症或疾患。示例性SCAP相关的疾患、疾病或病症包括(但不限于)AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患,例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症。

[0105] 如本文所用,关于基因(例如SCAP)的"表达降低"或"活性降低"意指与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、样品或个体)相比,由所述基因编码的RNA转录本(例如SCAP mRNA)或蛋白质(例如SCAP蛋白)的量或水平降低和/或所述基因或蛋白质在细胞、细胞群体、样品或受试者中的活性量或水平降低。例如,与未经双链寡核苷酸处理的细胞相比,使细胞与本文的寡核苷酸(例如具有反义链的寡核苷酸,所述反义链具有与包括SCAP mRNA的核苷酸序列互补的核苷酸序列)接触的行为可使得mRNA、蛋白质和/或活性的量或水平降低(例如经由利用RNAi途径使SCAP mRNA降解)。类似地,并且如本文所用,"降低表达"或"降低活性"意指使基因(例如SCAP)的表达降低的行为。具体而言,并且如本文所用,"SCAP表达降低"或"SCAP活性降低"意指与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、组织或个体)相比,细胞、细胞群体、样品或受试者中SCAP活性(例如SCAP mRNA和/或SCAP蛋白和/或SCAP活性)的量或水平降低。

[0106] 如本文所用,"互补区"意指核酸(例如双链寡核苷酸)的如下核苷酸序列:其与反向平行核苷酸序列充分互补,以允许所述两个核苷酸序列在适当杂交条件下(例如在磷酸盐缓冲液中、在细胞中等)杂交。本文的寡核苷酸包括具有与mRNA靶序列互补的区的靶向序列。

[0107] 如本文所用,"核糖核苷酸"意指以核糖作为其戊糖的核苷酸,其在2'位含有羟基。经修饰的核糖核苷酸是在除2'位以外的原子上具有一种或多种修饰或取代的核糖核苷酸,所述修饰或取代包括核碱基、糖或磷酸酯基中的修饰或取代或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代。

[0108] 如本文所用,"iRNA"、"iRNA剂"、"RNAi"、"RNAi剂"和"RNA干扰剂"意指一种剂,例如RNAi寡核苷酸,其含有RNA并且经由RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径介导RNA转录本的靶向裂解,以经由RNA干扰引导mRNA的序列特异性降解。所述剂由此调节、抑制或降低细胞中的基因表达。

[0109] 如本文所用,"RNAi寡核苷酸"是指(a)具有有义链和反义链的双链寡核苷酸,其中Argonaute 2(Ago2)核酸内切酶利用所述反义链或所述反义链的一部分裂解靶mRNA,或(b)具有单一反义链的单链寡核苷酸,其中Ago2核酸内切酶利用所述反义链(或所述反义链的一部分)裂解靶mRNA。

[0110] 如本文所用,"链"是指经由核苷酸间键联(例如磷酸二酯键联或硫代磷酸酯键联)连接在一起的单一邻接核苷酸序列。链可具有两个自由端(例如5'端和3'端)。

[0111] 如本文所用,“合成”是指如下核酸或其他分子:人工合成(例如使用机器,例如固态核酸合成器),或原本不源自通常产生所述核酸或其他分子的天然来源(例如细胞或生物体)。

[0112] 如本文所用,“靶向配体”意指选择性地结合至所关注组织或细胞的同源分子(例如受体)并且可与另一物质缀合以将所述另一物质靶向所关注组织或细胞的分子(例如氨基糖、碳水化合物、胆固醇、脂质或多肽)。例如,出于将本文的寡核苷酸靶向所关注的特定组织或细胞的目的,可使靶向配体与所述寡核苷酸缀合。靶向配体可选择性地结合至细胞表面受体。因此,靶向配体在与寡核苷酸缀合时经由选择性结合至在细胞表面上表达的受体而促进所述寡核苷酸递送至特定细胞中,并且由所述细胞对包含所述寡核苷酸、靶向配体和受体的复合物进行胞内体内化。此外,靶向配体可经由接头与寡核苷酸缀合,所述接头在细胞内化之后或在细胞内化期间裂解,使得所述寡核苷酸在细胞中从靶向配体释放。

[0113] 如本文所用,“四环”或“teraL”意指增加由侧接核苷酸序列的杂交而形成的毗邻双链体的稳定性的环。稳定性的增加可根据毗邻茎双链体的解链温度(T_m)增加而检测到,所述解链温度高于由随机选择的核苷酸序列组成的一组长度相当的环所平均预期的毗邻茎双链体的T_m。例如,tetraL可赋予包含长度为至少2个碱基对(bp)的双链体的发夹在10mM$NaHPO_4$中至少约50℃、至少约55℃、至少约56℃、至少约58℃、至少约60℃、至少约65℃或至少约75℃的T_m。tetraL也可通过堆积相互作用稳定毗邻茎双链体中的碱基对。另外,四环中核苷酸间的相互作用包括(但不限于)非沃森-克里克碱基配对、堆积相互作用、氢键结和接触相互作用(Cheong等人(1990)NATURE 346:680-82;Heus和Pardi(1991)SCIENCE 253:191-94)。此处,tetraL可包括或可具有约3至约6个核苷酸,并且通常为约4至约5个核苷酸。因此,tetraL可具有3、4、5或6个核苷酸,所述核苷酸可经修饰或可不经修饰(例如其可与靶向部分缀合或可不缀合),尤其具有4个核苷酸。任何核苷酸都可用于tetraL中,并且可如Cornish-Bowden(1985)NUCLEIC ACIDS RES.13:3021-30中所阐述使用此类核苷酸的标准IUPAC-IUB符号。例如,字母“N”可用于意指任何碱基都可位于所述位置,字母“R”可用于显示A(腺嘌呤)或G(鸟嘌呤)可位于所述位置,并且“B”可用于显示C(胞嘧啶)、G(鸟嘌呤)或T(胸腺嘧啶)可位于所述位置。tetraL的实例包括UNCG四环家族(例如UUCG)、GNRA四环家族(例如GAAA)和CUUG四环(Woese等人(1990)PROC.NATL.ACAD.SCI.USA 87:8467-71;Antao等人(1991)NUCLEIC ACIDS RES.19:5901-05)。DNA四环的实例包括d(GNNA)四环家族(例如d(GTTA))、d(GNRA)四环家族、d(GNAB)四环家族、d(CNNG)四环家族和d(TNCG)四环家族(例如d(TTCG))。例如,参见Nakano等人(2002)BIOCHEM.41:4281-92;和Shinji等人(2000)NIPPON KAGAKKAI KOENYOKOSHU 78:731。此处,tetraL可在带切口tetraL结构内。

[0114] 如本文所用,“治疗(treat/treating)”意指出于就现有疾病、病症或疾患而言改善有需要的个体的健康和/或福祉或者预防或降低发生疾病、病症或疾患的可能性的目的而向所述个体提供照护的行为,例如通过向所述个体施用治疗剂(例如本文的寡核苷酸)来实施。治疗还可涉及降低个体所经历的疾病、病症或疾患的至少一种征象、症状或促成因素的频率或严重程度。

[0115] 组合物

[0116] SCAP活性的寡核苷酸抑制剂

[0117] I.SCAP靶序列:本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)的反义

链)靶向SCAPmRNA内的靶序列。例如,寡核苷酸或其一部分、片段或链与SCAPmRNA内的靶序列结合或退火,由此抑制SCAP活性。在一些实施方案中,使寡核苷酸靶向SCAP靶序列,以用于抑制体内SCAP活性。在一些实施方案中,靶向SCAP靶序列的寡核苷酸抑制SCAP活性的量或程度与所述寡核苷酸的效能相关。在一些实施方案中,靶向SCAP靶序列的寡核苷酸抑制SCAP活性的量或程度与所述寡核苷酸治疗患有或疑似患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体的治疗益处的量或程度相关。

[0118] 经由检查并分析SCAP mRNA、包括多种不同物种(例如人类、小鼠和/或猴;例如,参见实施例2)的mRNA的核苷酸序列,并且由于体外和体内测试(例如,参见实施例3和实施例4),本文显示,SCAP mRNA的某些核苷酸序列比其他核苷酸序列更易于基于寡核苷酸抑制SCAP活性,并且因此可用作本文寡核苷酸的靶序列。在一些实施方案中,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸;例如表3中)的有义链包括SCAP靶序列。在一些情况中,本文(例如表3中)的RNAi寡核苷酸的有义链的一部分或区域包括SCAP靶序列。在一些实施方案中,SCAP靶序列包含SEQ ID NO:777至783中的任一者或SEQ ID NO:785至1168的奇数中的任一者(尤其SEQ ID NO:915、923、997、1049、1097、1109和1137中的任一者)的序列,或由其组成。

[0119] II.SCAPmRNA靶向序列:在一些实施方案中,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸如RNAi寡核苷酸的反义链)具有与SCAP mRNA互补的区(例如在SCAPmRNA的靶序列内),以用于靶向细胞中的SCAP mRNA并抑制SCAP活性。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含SCAP靶向序列(例如双链寡核苷酸的反义链),所述靶向序列具有通过互补(沃森-克里克)碱基配对与SCAP mRNA靶序列结合或退火的互补区。所述靶向序列或互补区具有适宜长度和碱基含量,以使寡核苷酸(或其链)能够与SCAPmRNA结合或退火,以抑制其表达。在一些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约26个、至少约27个、至少约28个、至少约29个或至少约30个核苷酸。或者,所述靶向序列或互补区的长度为约12至约30个(例如12至30个、12至22个、15至25个、17至21个、18至27个、19至27个或15至30个)核苷酸。或者,所述靶向序列或互补区的长度为约12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为18个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为19个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为20个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为21个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为22个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为23个核苷酸。在某些实施方案中,所述靶向序列或互补区的长度为24个核苷酸。

[0120] 在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含与SCAPmRNA靶向序列完全互补的靶向序列或互补区(例如双链寡核苷酸的反义链)。在一些实施方案中,所述靶向序列或互补区与SCAPmRNA靶向序列部分互补。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的序列完全互补的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的序列部分互补的靶向序列或互补区。

[0121] 或者,在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含与包含SCAP mRNA的邻接核苷酸序列

互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30个、12至28个、12至26个、12至24个、12至20个、12至18个、12至16个、14至22个、16至20个、18至20个或18至19个核苷酸)。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与包含SCAPmRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与包含SCAPmRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与包含SCAP mRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为20个核苷酸。在其他实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:777至783中的任一者的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,任选地其中所述邻接核苷酸序列的长度为19个核苷酸。

[0122] 关于本文寡核苷酸的靶向序列或互补区,其与如SEQ ID NO:777至783中的任一者中所示序列的邻接核苷酸互补,并且跨越反义链的全长。在一些实施方案中,所述寡核苷酸的互补区与如SEQ ID NO:777至783中的任一者中所示序列的邻接核苷酸互补,并且跨越反义链全长的一部分。在一些其他实施方案中,所述寡核苷酸包括互补区(例如在双链寡核苷酸的反义链上),所述互补区至少部分(例如完全)与跨越如SEQ ID NO:777至783中的任一者中所示序列的核苷酸1-20、1-19、1-18等的邻接核苷酸段互补。

[0123] 或者,所述寡核苷酸包含与相应SCAPmRNA靶序列具有一个或多个碱基对(bp)错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述靶向序列或互补区与相应SCAP靶序列具有至多约1个、至多约2个、至多约3个、至多约4个、至多约5个等错配,条件是靶向序列或互补区在适当杂交条件下与SCAP mRNA结合或退火的能力和/或寡核苷酸降低或抑制SCAP活性的能力得以维持。换句话说,所述靶向序列或互补区具有不超过1个、不超过2个、不超过3个、不超过4个或不超过5个与相应SCAP靶序列的错配,条件是靶向序列或互补区在适当杂交条件下与SCAP mRNA结合或退火的能力和/或寡核苷酸降低或抑制SCAP活性的能力得以维持。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有1个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有2个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有3个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有4个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有5个错配的靶向序列或互补区。在其他实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有超过一个错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或互补区,其中至少2个(例如全部)错配连续定位(例如连续2、3、4、5或更多个错配),或其中所述错配散布在整个靶向序列或互补区的任何位置。在其他实施方案中,所述寡核苷酸包含与相应靶序列具有超过一个错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或互补区,其中至少2个(例如全部)错配连续定位(例如连续2、3、4、5或更多个错配),或其中至少一个或多个非错配碱基对位于所述错配之间或其组合。

[0124] III.寡核苷酸类型:多种寡核苷酸类型和/或结构可用于靶向SCAP mRNA,包括(但不限于)RNAi寡核苷酸、ASO、miRNA等。出于抑制SCAP活性的目的,考虑本文或别处所阐述的寡核苷酸类型中的任一者用作纳入本文靶向序列的框架。在一些实施方案中,本文寡核苷酸通过在涉及Dicer的上游或下游与RNAi途径接合而抑制SCAP活性。例如,已开发出每条链的大小为约19-25个核苷酸并且具有至少一个具有1至5个核苷酸的3'悬端的RNAi寡核苷酸

(例如,参见美国专利第8,372,968号)。还已开发出更长的寡核苷酸,其由Dicer加工以生成活性RNAi产物(例如,参见美国专利第8,883,996号)。进一步工作产生延伸的双链寡核苷酸,其中至少一条链的至少一端延伸超出双链体靶向区,包括其中一条链包括热力学稳定的tetraL的结构(例如,参见美国专利第8,513,207号和第8,927,705号,以及国际专利申请公开第WO 2010/033225号)。此类结构包括单链延伸物(在分子的一侧或两侧上)以及双链延伸物。

[0125] 本文寡核苷酸在涉及Dicer(例如Dicer裂解)的下游与RNAi途径接合。在一些实施方案中,所述寡核苷酸在有义链的3'端具有悬端(例如长度为1、2或3个核苷酸)。在一些实施方案中,所述寡核苷酸(例如siRNA)包括与靶mRNA(例如SCAPmRNA)反义的21核苷酸反义链以及互补有义链,其中所述两条链退火以形成19-bp双链体和在任一个或两个3'端的2核苷酸悬端。还考虑更长的寡核苷酸设计,包括具有23个核苷酸的反义链和21个核苷酸的有义链的寡核苷酸,其中在分子右侧(有义链的3'端/反义链的5'端)存在钝端,并且在分子左侧(有义链的5'端/反义链的3'端)存在两个核苷酸的3'反义链悬端。在此类分子中,存在21bp双链体区。例如,参见美国专利第9,012,138号;第9,012,621号和第9,193,753号。

[0126] 本文寡核苷酸包含有义链和反义链,所述两条链的长度范围均为约17至约26个(例如17至26个、20至25个或21至23个)核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,所述两条链的长度范围都为约19至约22个核苷酸。在一些实施方案中,所述有义链与反义链等长。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,使得在有义链或反义链上存在3'悬端或在有义链和反义链二者上都存在3'悬端。在一些实施方案中,对于有义链和反义链的长度范围均为约21至约23个核苷酸的寡核苷酸而言,所述有义链、反义链或有义链和反义链二者上的3'悬端的长度为1或2个核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含22个核苷酸的反义链和20个核苷酸的有义链,其中在分子右侧(有义链的3'端/反义链的5'端)存在钝端,并且在分子左侧(有义链的5'端/反义链的3'端)存在2个核苷酸的3'反义链悬端。在此类分子中,存在20-bp双链体区。

[0127] 本文所用的其他寡核苷酸设计包括:16聚体siRNA(例如,参见"NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY&BIOLOGY",Blackburn(编辑),Royal Society of Chemistry,2006);shRNA(例如具有19bp或更短的茎;例如,参见Moore等人(2010)METHODS MOL.BIOL.629:141-58);钝端siRNA(例如,长度为19bp;例如,参见Kraynack和Baker(2006)RNA 12:163-76);不对称siRNA(aiRNA;例如,参见Sun等人(2008)NAT.BIOTECHNOL.26:1379-82);不对称更短双链体siRNA(例如,参见Chang等人(2009)MOL.THER.17:725-32);叉形siRNA(例如,参见Hohjoh(2004)FEBS LETT.557:193-98);单链siRNA(例如,参见Elsner(2012)NAT.BIOTECHNOL.30:1063);哑铃形环状siRNA(例如,参见Abe等人(2007)J.AM.CHEM.SOC.129:15108-09);和小的内部分段干扰RNA(sisiRNA;例如,参见Bramsen等人(2007)NUCLEICACIDS RES.35:5886-97)。可在本文中用于降低或抑制SCAP活性的寡核苷酸结构的其他非限制性实例为miRNA、shRNA和短siRNA(例如,参见Hamilton等人(2002)EMBO J.21:4671-79;也参见美国专利第7,659,389号)。

[0128] 或者,本文寡核苷酸为单链。此类结构包括(但不限于)单链RNAi分子。最近的努力已证明单链RNAi分子的活性(例如,参见Matsui等人(2016)MOL.THER.24:946-55)。在一些实施方案中,所述寡核苷酸为ASO。ASO为具有如下核碱基序列的单链寡核苷酸:当以5'至3'

方向书写或绘示时,包括特定核酸的靶向区段的反向互补序列,并且经适当修饰(例如作为间隔体(gapmer))以诱导细胞中RNA酶H介导的对其靶RNA的裂解或(例如作为混合体(mixmer))以便抑制细胞中靶mRNA的翻译。本文所用的ASO是以本领域中已知的任何适宜方式进行修饰,包括例如如美国专利第9,567,587号中所示(包括例如长度、核碱基(嘧啶、嘌呤)的糖部分和核碱基的杂环部分的改变)。此外,几十年来,ASO一直用于降低特定靶基因的表达(例如,参见Bennett等人(2017)ANNU.REV.PHARMACOL.57:81-105)。

[0129] IV.双链RNAi寡核苷酸:用于靶向SCAP mRNA并抑制SCAP活性(例如经由RNAi途径)的双链RNAi寡核苷酸包含有义链和反义链。在一些实施方案中,有义链和反义链为单独链并且不共价连接。在一些实施方案中,有义链与反义链共价连接。

[0130] 在一些实施方案中,所述有义链包含第一区(R1)和第二区(R2),其中R2包含第一亚区(S1)、triL或L和第二亚区(S2),其中triL或L位于S1与S2之间,并且其中S1与S2形成第二双链体(D2)。D2具有各种长度。在一些实施方案中,D2的长度为约1bp至约6bp。在其他实施方案中,D2的长度为2-6bp、3-6bp、4-6bp、5-6bp、1-5bp、2-5bp、3-5bp或4-5bp。在其他实施方案中,D2的长度为1bp、2bp、3bp、4bp、5bp或6bp。在某些实施方案中,D2的长度为6bp。

[0131] 在一些实施方案中,所述有义链的R1与所述反义链形成第一双链体(D1)。在一些实施方案中,D1的长度为至少约15个(例如至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个或至少21个)核苷酸。在其他实施方案中,D1的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30个、12至27个、15至22个、18至22个、18至25个、18至27个、18至30个或21至30个核苷酸)。在其他实施方案中,D1的长度为至少12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少20个、至少25个或至少30个核苷酸)。在其他实施方案中,D1的长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,D1的长度为20个核苷酸。在一些实施方案中,D1不跨越有义链和/或反义链的全长。在其他实施方案中,D1跨越有义链或反义链或二者的全长。在某些实施方案中,D1跨越有义链和反义链二者的全长。

[0132] 在某些实施方案中,本公开阐述了用于降低或抑制SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括有义链,所述有义链包含如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的奇数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361,或替代地由其组成。

[0133] 在某些实施方案中,本公开阐述了用于降低或抑制SCAP活性的RNAi寡核苷酸,其包括反义链,所述反义链包含如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362,或替代地由其组成。

[0134] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链包含SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者的核苷酸序列或替代地由其组成;和反义链,所述反义链包含SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者的核苷酸序列或替代地由其组成。

[0135] 在某些实施方案中,RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0136] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0137] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0138] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0139] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0140] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0141] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0142] (g)SEQ ID NO:361和362。

[0143] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链包含SEQ ID NO:147或333的核苷酸序列或替代地由其组成;和反义链,所述反义链包含SEQ ID NO:148或334的核苷酸序列或替代地由其组成。或者,所述有义链为SEQ ID NO:147并且所述反义链为SEQ ID NO:148。或者,所述有义链为SEQ ID NO:333并且所述反义链为SEQ ID NO:334。

[0144] 在一些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链包含如表4中所示的核苷酸序列(例如SEQ ID NO:393至776的奇数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745,或替代地由其组成。

[0145] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括反义链,所述反义链包含如表4中所示的核苷酸序列(例如SEQ ID NO:393至776的偶数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746,或替代地由其组成。

[0146] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链包含SEQ ID NO:523、531、605、657、705、717和745中的任一者的核苷酸序列或替代地由其组成;和反义链,所述反义链包含SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者的核苷酸序列或替代地由其组成。

[0147] 在某些实施方案中,所述RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0148] (a')SEQ ID NO:523和524,

[0149] (b')SEQ ID NO:531和532,

[0150] (c')SEQ ID NO:605和606,

[0151] (d')SEQ ID NO:657和658,

[0152] (e')SEQ ID NO:705和706,

[0153] (f')SEQ ID NO:717和718,和

[0154] (g')SEQ ID NO:745和746。

[0155] 在某些其他实施方案中,所述RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链包含SEQ ID NO:531或717的核苷酸序列或替代地由其组成;和反义链,所述反义链包含SEQ ID NO:532或718的核苷酸序列或替代地由其组成。或者,所述有义链为SEQ ID NO:531并且所述反义链为SEQ ID NO:532。或者,所述有义链为SEQ ID NO:717并且所述反义链为SEQ ID NO:718。

[0156] 本领域技术人员应了解,在一些实施方案中,在描述寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)或其他核酸的结构时参考序列表中所呈现的序列。在此类实施方案中,当与指定序列进行比较时,实际寡核苷酸或其他核酸具有一个或多个替代核苷酸(例如DNA核苷酸的RNA对应物或RNA核苷酸的DNA对应物)和/或一个或多个经修饰的核苷酸和/或一个或多个经修饰的核苷酸间键联和/或一个或多个其他修饰,同时保持与所述指定序列基本上相同或相似的互补性质。

[0157] 在一些实施方案中,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包括25核苷酸有义链和27核苷酸反义链,其在由Dicer酶作用时,产生并入至成熟RISC中的反义

链。在其他实施方案中,双链寡核苷酸的有义链长于25个核苷酸(例如26、27、28、29或30个核苷酸)。在其他实施方案中,双链寡核苷酸的有义链长于27个核苷酸(例如28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸)。

[0158] 在一些实施方案中,寡核苷酸的一个5'端的热力学稳定性不如另一5'端。在一些实施方案中,寡核苷酸是不对称的,并且包括在有义链3'端的钝端和在反义链3'端的3'悬端。在一些实施方案中,反义链上的3'悬端的长度为约1至约8个核苷酸(例如长度为1、2、3、4、5、6、7或8个核苷酸)。通常,用于RNAi的双链寡核苷酸在反义链的3'端具有两个核苷酸的悬端。然而,可能存在其他悬端。在一些实施方案中,悬端为3'悬端,其长度介于约1至约6个核苷酸之间,任选地为1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸,或1、2、3、4、5或6个核苷酸。然而,在其他实施方案中,悬端为5'悬端,其包含介于约1至约6个核苷酸的长度,任选地为1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸,或1、2、3、4、5或6个核苷酸。

[0159] 在一些实施方案中,反义链的3'端上的2个末端核苷酸经修饰。在一些实施方案中,反义链的3'端上的2个末端核苷酸与靶mRNA(例如SCAPmRNA)互补。在其他实施方案中,反义链的3'端上的2个末端核苷酸不与靶mRNA互补。在一些实施方案中,本文寡核苷酸的反义链3'端上的2个末端核苷酸未配对。在一些实施方案中,带切口tetraL结构中寡核苷酸的每个3'端上的2个末端核苷酸为GG。通常,双链寡核苷酸的每个3'端上的2个末端GG核苷酸中的一者或两者不与靶mRNA互补。

[0160] 在一些实施方案中,在有义链与反义链之间存在一个或多个(例如1、2、3、4或5个)错配。如果在有义链与反义链之间存在超过一个错配,则其可连续定位(例如连续2个、3个或更多个),或散布于整个互补区中。在一些实施方案中,有义链的3'端含有一个或多个错配。在某些实施方案中,在有义链的3'端并入两个错配。在一些实施方案中,碱基错配或寡核苷酸有义链3'端区段的去稳定改进或增加双链寡核苷酸的效能。

[0161] 在一些实施方案中,在构成本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)的有义链与反义链之间存在一个或多个(例如1、2、3、4或5个)错配。如果在有义链与反义链之间存在超过一个错配,则其可连续定位(例如连续2个、3个或更多个),或散布于整个互补区中。在一些实施方案中,有义链的3'端包含一个或多个错配。在一些实施方案中,在有义链的3'端并入两(2)个错配。在一些实施方案中,碱基错配或本文寡核苷酸有义链3'端区段的去稳定改进或增加寡核苷酸的效能。在一些实施方案中,本文寡核苷酸的有义链和反义链包含选自表3的核苷酸序列,任选地选自由以下组成的组:

[0162] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0163] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0164] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0165] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0166] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0167] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0168] (g)SEQ ID NO:361和362,

[0169] 其中在有义链与反义链之间存在一个或多个(例如1、2、3、4或5个)错配。

[0170] A.有义链:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包括有义链序列,

所述有义链序列包括如表3或表4的有义链中所示的序列。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包括具有如SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者中所示序列的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸的有义链,或具有SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者的核苷酸序列的有义链。

[0171] 此外,所述寡核苷酸可包括长度为至多约50个核苷酸(例如长度为至多50个、至多40个、至多36个、至多30个、至多27个、至多25个、至多21个、至多19个、至多17个或至多12个核苷酸)的有义链。在一些实施方案中,所述寡核苷酸可具有长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少25个、至少27个、至少30个、至少36个或至少38个核苷酸)的有义链。或者,所述寡核苷酸可具有长度范围为约12至约40个(例如12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15至28个、17至21个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)核苷酸的有义链。在某些实施方案中,所述寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的有义链。

[0172] 在一些实施方案中,所述有义链在其3'端包含茎-环结构。在其他实施方案中,所述有义链在其5'端包含茎-环结构。在一些实施方案中,所述茎-环是通过链内碱基配对形成。在其他实施方案中,所述茎为长度为约2bp、3bp、4bp、5bp、6bp、7bp、8bp、9bp、10bp、11bp、12bp、13bp或14bp的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为2个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为3个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为4个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为5个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为6个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为7个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为8个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为9个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为10个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为11个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为12个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为13个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,所述茎-环的茎包含长度为14个核苷酸的双链体。

[0173] 在一些实施方案中,所述茎-环为寡核苷酸提供保护免于降解(例如酶促降解)并促进或改进靶向和/或递送至靶细胞、组织或器官(例如肝脏),或两者。例如,所述茎-环的L为具有一个或多个促进、改进或增加靶向至靶mRNA(例如SCAPmRNA)的修饰的核苷酸提供对靶基因表达(例如SCAP活性)的抑制和/或至靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送,或两者。在一些实施方案中,所述茎-环本身或针对茎-环的修饰不会基本上影响寡核苷酸的固有基因表达抑制活性,但促进、改进或增加寡核苷酸的稳定性(例如提供保护免于降解)和/或至靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送。在某些实施方案中,寡核苷酸包含有义链,所述有义链包括(例如在其3'端)如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为至多约10个核苷酸的单链环(例如长度为3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸)。在一些实施方案中,L的长度为3个核苷酸(在本文中称为"三环"或"triL")。在一些实施方案中,L的长度为4个核苷酸(在本文中称为"四环"或"tetraL")。在一些实施方案中,L

的长度为5个核苷酸。在一些实施方案中,L的长度为6个核苷酸。在一些实施方案中,L的长度为7个核苷酸。在一些实施方案中,L的长度为8个核苷酸。在一些实施方案中,L的长度为9个核苷酸。在一些实施方案中,L的长度为10个核苷酸。在某些实施方案中,L的长度为4个核苷酸。图1绘示此种寡核苷酸的非限制性实例。在一些实施方案中,如上文所阐述具有结构S1-L-S2的茎-环的L为tetraL(例如在带切口tetraL结构内)。在一些实施方案中,所述tetraL包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、经修饰的核苷酸、递送配体和其组合。在某些实施方案中,所述tetraL包含序列5'-GAAA-3'。在其他某些实施方案中,所述茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:784)。

[0174] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:785-1168的奇数中的任一者的邻接核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:915、923、997、1049、1097、1109和1137中的任一者互补的靶向序列或互补区,并且所述寡核苷酸包含有义链,所述有义链包含(例如在其3'端)如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为至多约10个核苷酸(例如长度为3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸)的单链环。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:785-1168的奇数中的任一者的邻接核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:915、923、997、1049、1097、1109和1137中的任一者互补的靶向序列或互补区,并且所述寡核苷酸包含有义链,所述有义链包含(例如在其3'端)如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为4个核苷酸的单链环。

[0175] 在一些实施方案中,如本文所阐述具有结构S1-L-S2的茎-环的L为triL。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:785-1168的奇数中的任一者的邻接核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:915、923、997、1049、1097、1109和1137中的任一者互补的靶向序列或互补区,和triL。在一些实施方案中,所述triL包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、经修饰的核苷酸、配体(例如递送配体)和其组合。

[0176] 在一些实施方案中,如上文所阐述具有结构S1-L-S2的茎-环的L为tetraL。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含与SEQ ID NO:785-1168的奇数中的任一者的邻接核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:915、923、997、1049、1097、1109和1137中的任一者互补的靶向序列或互补区,和tetraL。在一些实施方案中,所述tetraL包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、经修饰的核苷酸、配体(例如递送配体)和其组合。

[0177] B.反义链:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包括反义链,所述反义链包括如表3(未经修饰)或表4(经修饰)的反义链中所示的序列。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包括具有如SEQ ID NO:139、147、221、273、321、333和361中的任一者中所示序列的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸的反义链,或具有SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0178] 此外,所述寡核苷酸可包括长度为至多约50个核苷酸(例如长度为至多50个、至多40个、至多35个、至多30个、至多27个、至多25个、至多21个、至多19个、至多17个或至多12个核苷酸)的反义链。在一些实施方案中,寡核苷酸包含长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少22个、至少25个、至少27个、至少30个、至少35个或至少38个核苷酸)的反义链。在一些实施方案中,寡核苷酸包含长度范围为约12至约40个(例如12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15

至28个、17至22个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)核苷酸的反义链。在一些实施方案中,寡核苷酸包含长度为15至30个核苷酸的反义链。在一些实施方案中,本文所公开的寡核苷酸中的任一者的反义链的长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含长度为22个核苷酸的反义链。

[0179] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者)或由其组成。在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如表3中所示序列(例如SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者)的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸。在一些实施方案中,本文所公开的用于靶向SCAP的寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至392的偶数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:140、148、222、274、322、334和362中的任一者,或由其组成。在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如表4中所示序列(例如SEQ ID NO:393至776的偶数中的任一者)的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸。在一些实施方案中,本文所公开的用于靶向SCAP的寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者中所示的序列或由其组成。在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含反义链,所述反义链包含如SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者中所示序列的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸。

[0180] C.双链体长度:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包括在有义链与反义链之间形成的双链体,其长度为至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个或至少21个)核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度范围为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30个、12至27个、12至22个、15至25个、18至30个、18至22个、18至25个、18至27个、18至30个、19至30个或21至30个核苷酸)。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为12、13、14、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为12个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为13个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为14个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为15个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为16个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为17个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为18个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为20个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为21个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为22个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为23个核苷酸。在一些实施方案中,

在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为24个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为25个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为26个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为27个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为28个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为29个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为30个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体不跨越有义链和/或反义链的全长。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体跨越有义链或反义链的全长。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体跨越有义链和反义链二者的全长。

[0181] D.寡核苷酸末端:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包含有义链和反义链,其中任一条链或全部两条链的末端包含钝端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含作为单独链的有义链和反义链,其形成在反义链的3'末端具有悬端的不对称双链体区。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中任一条链或全部两条链的末端包含含有一个或多个核苷酸的悬端。在一些实施方案中,构成悬端的所述一个或多个核苷酸为未配对的核苷酸。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链的3'末端和所述反义链的5'末端包含钝端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链的5'末端和所述反义链的3'末端包含钝端。

[0182] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中任一条链或全部两条链的3'末端包含含有一个或多个核苷酸的3'悬端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链包含含有一个或多个核苷酸的3'悬端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述反义链包含含有一个或多个核苷酸的3'悬端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链二者都包含含有一个或多个核苷酸的3'悬端。

[0183] 在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为约1至约20个核苷酸(例如长度为约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核苷酸)。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为约1至19个、1至18个、1至17个、1至16个、1至15个、1至14个、1至13个、1至12个、1至11个、1至10个、1至9个、1至8个、1至7个、1至6个、1至5个、1至4个、1至3个或1至2个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为1个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为2个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为3个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为4个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为5个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为6个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为7个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为8个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为9个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为10个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为11个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为12个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为13个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为14个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为15个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为16个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为17个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为18个核苷酸。在一些实施方

案中,所述3'悬端的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,所述3'悬端的长度为20个核苷酸。

[0184] 在某些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述反义链包含3'悬端。

[0185] V.寡核苷酸修饰:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)包括至少一个修饰。所述寡核苷酸可以各种方式经修饰以改进或控制特异性、稳定性、递送、生物利用度、对核酸酶降解的抗性、免疫原性、碱基配对性质、RNA分布和细胞摄取以及与治疗或研究用途相关的其他特征。

[0186] 在一些实施方案中,所述修饰是经修饰的糖。在一些实施方案中,所述修饰是5'末端磷酸酯基。在一些实施方案中,所述修饰是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,所述修饰是经修饰的碱基。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含本文所阐述修饰中的任一者或其任何组合。例如,在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含至少一个经修饰的糖、5'末端磷酸酯基、至少一个经修饰的核苷酸间键联和至少一个经修饰的碱基。在一些实施方案中,所述寡核苷酸的有义链和反义链包含选自表3、任选地由以下组成的组的核苷酸序列:

[0187] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0188] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0189] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0190] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0191] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0192] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0193] (g)SEQ ID NO:361和362,

[0194] 其中所述寡核苷酸包含至少一个经修饰的糖、5'末端磷酸酯基、至少一个经修饰的核苷酸间键联和至少一个经修饰的碱基。

[0195] 在其他实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其具有根据以下的修饰模式:

[0196] 有义链:5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-m X-3',所述有义链与以下杂交:

[0197] 反义链:5'-[甲基膦酸酯-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3',其中mX=2'-OMe修饰的核苷酸,fX=2'-F修饰的核苷酸,-S-=硫代磷酸酯键联,-=磷酸二酯键联,[甲基膦酸酯-4O-mX]=4'-O-单甲基膦酸酯-2'-O-甲基修饰的核苷酸,并且ademX-GalNAc=与核苷酸连接的GalNAc,并且其中所述有义链和所述反义链包含选自表3、任选地选自由以下组成的组的核苷酸序列:

[0198] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0199] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0200] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0201] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0202] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0203] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0204] (g)SEQ ID NO:361和362。

[0205] A.糖修饰:经修饰的糖(本文中也称为糖类似物)包括经修饰的脱氧核糖或核糖部分,其中,例如,一个或多个修饰发生在糖的2'、3'、4'和/或5'碳位置处。经修饰的糖还包括非天然、替代性碳结构,例如存在于以下中的那些结构:锁核酸("LNA";例如,参见Koshkin等人(1998)TETRAHEDRON 54:3607-30)、解锁核酸("UNA";例如,参见Snead等人(2013)MOL.THER-NUC.ACIDS2:e103)和桥接核酸("BNA";例如,参见Imanishi和Obika(2002)CHEM.COMMUN.16:1653-59)。

[0206] 在一些实施方案中,所述糖中的核苷酸修饰是2'-修饰,例如2'-O-炔丙基、2'-O-丙胺、2'-氨基、2'-乙基、2'-F、2'-氨基乙基(EA)、2'-OMe、2'-MOE、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)或2'-FANA。在某些实施方案中,所述修饰是2'-F、2'-OMe或2'-MOE。在其他实施方案中,所述糖中的修饰是对糖环的修饰,其包括对糖环的一个或多个碳的修饰。例如,糖中的修饰是糖的2'-氧连接至糖的1'-碳或4'-碳,或2'-氧经由亚乙基或亚甲基桥连接至1'-碳或4'-碳。在其他实施方案中,所述修饰是缺少2'-碳至3'-碳键的无环糖。在其他实施方案中,所述修饰是硫醇基,例如在糖的4'位。

[0207] 本文寡核苷酸包括至少1个经修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少55个、至少60个或更多个)。在一些实施方案中,所述有义链包含至少1个经修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个或更多个)。在一些实施方案中,所述反义链包含至少1个经修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个或更多个)。

[0208] 在某些实施方案中,有义链中除tetraL外的所有核苷酸都经修饰。同样,反义链的所有核苷酸都经修饰。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有核苷酸(即有义链和反义链的成对核苷酸)都经修饰。如上文并且在一些实施方案中,经修饰的核苷酸是2'-修饰(例如2'-F、2'-OMe、2'-MOE和/或2'-FANA)。在某些实施方案中,经修饰的核苷酸是2'-修饰,例如2'-F或2'-OMe。

[0209] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链,所述有义链中约10%-15%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链,所述有义链中约18%-23%(例如18%、19%、20%、21%、22%或23%)的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含有义链,所述有义链中约38%-43%(例如38%、39%、40%、41%、42%或43%)的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述有义链中约11%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述有义链中约22%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述有义链中约40%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含反义链,所述反义链中约25%至约35%(例如25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%或35%)的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述反义链中约32%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸的约15%至约25%(例如15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%)的其核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸的约35%-45%(例如35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%)的其核苷酸包含2'-F修饰。在

一些实施方案中,所述寡核苷酸中约19%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸中约29%的核苷酸包含2'-F修饰。在一些实施方案中,所述寡核苷酸中约40%的核苷酸包含2'-F修饰。

[0210] 此外,本文寡核苷酸可具有不同的修饰模式。在一些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸包含具有如表4(以及图1)中所示的修饰模式的有义链序列和具有如表4中所示的修饰模式的反义链。在一些实施方案中,所述有义链的8位、9位、10位或11位中的一者或多者经2'-F修饰。在其他实施方案中,位于有义链中1至7位、12至27位和31至36位的每个核苷酸的糖部分经2'-OMe修饰。在某些实施方案中,所述有义链的8至11位经2'-F修饰,并且1至7位、12至27位和31至36位经2'-OMe修饰。

[0211] 在某些其他实施方案中,有义链包含位于8至11位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1至7位、12至27位和31至36位的经2'-OMe修饰的核苷酸、位于28位、29位和30位的GalNAc缀合的核苷酸和位于1位与2位之间的硫代磷酸酯键联。

[0212] 在一些实施方案中,所述反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位经2'-F修饰的一个或多个核苷酸,以及位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位经2'-OMe修饰的一个或多个核苷酸。某些实施方案公开了一种寡核苷酸,其中反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,和位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的经2'-OMe修饰的核苷酸。

[0213] 在某些实施方案中,所述反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的2'-OMe,位于1位与2位之间、2位与3位之间、3位与4位之间、20位与21位之间和21位与22位之间的硫代磷酸酯键联。

[0214] B.5'末端磷酸酯:5'末端磷酸酯基可用于增强本文寡核苷酸与Ago2的相互作用。然而,具有5'-磷酸酯基的寡核苷酸可易于经由磷酸酶或其他酶降解,这可限制其体内生物利用度。在一些实施方案中,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包含对此降解具有抗性的5'磷酸酯类似物。此类磷酸酯类似物的实例包括(但不限于)氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、丙二酰基膦酸酯或其组合。在某些实施方案中,所述寡核苷酸链的3'端连接至模拟天然5'-磷酸酯基的静电和空间性质的化学部分("磷酸酯模拟物")。

[0215] 或者或另外,本文寡核苷酸在糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。例如,参见国际专利申请公开第WO 2018/045317号。在一些实施方案中,本文寡核苷酸在5'末端核苷酸处包括4'-磷酸酯类似物。在一些实施方案中,所述磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合至糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。在其他实施方案中,所述4'-磷酸酯类似物为硫甲基膦酸酯或氨基甲基膦酸酯,其中硫甲基的硫原子或氨基甲基的氮原子结合至糖部分或其类似物的4'-碳。在某些实施方案中,所述4'-磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯,其由式-O-CH_2-PO(OH)$_2$或-O-CH_2-PO(OR)$_2$表示,其中R独立地选自H、CH_3、烷基、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$或保护基团。在某些实施方案中,所述烷基为CH_2CH_3。在某些其他实施方案中,R独立地选自H、CH_3或CH_2CH_3。

[0216] C.经修饰的核苷酸间键联:除上文修饰以外,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)还包含经修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,磷酸酯修饰或取代产生包含至少约1个(例如至少1个、至少2个、至少3个或至少5个)经修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包含约1至约10个(例如1至10个、2至8个、4至

6个、3至10个、5至10个、1至5个、1至3个或1至2个)经修饰的核苷酸间键联。在其他实施方案中,所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经修饰的核苷酸间键联。

[0217] 经修饰的核苷酸间键联的实例包括(但不限于)二硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、硫羰基烷基膦酸酯键联、硫羰基烷基磷酸三酯键联、亚磷酰胺键联、膦酸酯键联或硼代磷酸酯键联。在一些实施方案中,如本文所公开的任一寡核苷酸的至少一个经修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0218] 在一些实施方案中,本文寡核苷酸在有义链的1位与2位之间、反义链的1位与2位之间、反义链的2位与3位之间、反义链的3位与4位之间、反义链的20位与21位之间和反义链的21位与22位之间中的一者或多者处包括硫代磷酸酯键联。在其他实施方案中,所述寡核苷酸在有义链的1位与2位之间、反义链的1位与2位之间、反义链的2位与3位之间、反义链的3位与4位之间、反义链的20位与21位之间和反义链的21位与22位之间中的每一者处包含硫代磷酸酯键联。

[0219] 在某些实施方案中,本文寡核苷酸包括:

[0220] 有义链,其具有位于8至11位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1至7位、12至27位和31至36位的经2'-OMe修饰的核苷酸、位于28位、29位和30位的GalNAc缀合的核苷酸和位于1位与2位之间的硫代磷酸酯键联;

[0221] 反义链,其具有位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的2'-OMe,位于1位与2位之间、2位与3位之间、3位与4位之间、20位与21位之间和21位与22位之间的硫代磷酸酯键联以及位于1位的5'末端核苷酸(包含4'-磷酸酯类似物),任选地其中所述5'末端核苷酸包含4-O-单甲基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷[甲基膦酸酯-4O-mU];其中所述反义链的1至20位与所述有义链的1至20位形成双链体区,其中所述有义链的21至36位形成茎-环,其中27至30位形成所述茎-环的环,任选地其中27至30位包含tetraL,其中所述反义链的21和22位包含悬端,并且其中所述有义链和所述反义链选自表3、任选地选自由以下组成的组:

[0222] (a)SEQ ID NO:139和140,

[0223] (b)SEQ ID NO:147和148,

[0224] (c)SEQ ID NO:221和222,

[0225] (d)SEQ ID NO:273和274,

[0226] (e)SEQ ID NO:321和322,

[0227] (f)SEQ ID NO:333和334,和

[0228] (g)SEQ ID NO:361和362。

[0229] 在某些其他实施方案中,所述经修饰的有义链和反义链选自表4、任选地选自由以下组成的组:

[0230] (a')SEQ ID NO:523和524,

[0231] (b')SEQ ID NO:531和532,

[0232] (c')SEQ ID NO:605和606,

[0233] (d')SEQ ID NO:657和658,

[0234] (e')SEQ ID NO:705和706,

[0235] (f')SEQ ID NO:717和718,和

[0236] (g')SEQ ID NO:745和746。

[0237] D.碱基修饰:除上文修饰以外,本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)还包含一个或多个经修饰的核碱基。在一些实施方案中,经修饰的核碱基(在本文中也称为碱基类似物)在核苷酸糖部分的1'位连接。在一些实施方案中,所述经修饰的核碱基为含氮碱基。在其他实施方案中,所述经修饰的核碱基不含氮原子。例如,参见美国专利申请公开第2008/0274462号。在某些其他实施方案中,所述经修饰的核苷酸为通用碱基。然而,在某些实施方案中,所述经修饰的核苷酸不含核碱基(无碱基)。

[0238] 关于通用碱基,其包含位于经修饰的核苷酸中的核苷酸糖部分的1'位或核苷酸糖部分取代中的等同位置的杂环部分,当所述杂环部分存在于双链体中时是与超过一种类型的碱基相对定位,而不基本上改变所述双链体的结构。此外,并且与同靶核酸完全互补的参考单链核酸(例如寡核苷酸)相比,具有通用碱基的单链核酸与靶核酸所形成的双链体的T_m低于由互补核酸所形成的双链体的T_m。然而,与其中通用碱基已经碱基置换以生成单一错配的参考单链核酸相比,具有通用碱基的单链核酸与靶核酸所形成的双链体的T_m高于由具有错配碱基的核酸所形成的双链体的T_m。

[0239] 示例性通用结合核苷酸包括(但不限于)肌苷、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚和/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(例如,参见美国专利申请公开第2007/0254362号;Van Aerschot等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:4363-70;Loakes等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2361-66;以及Loakes和Brown(1994)NUCLEIC ACIDS RES.22:4039-403)。

[0240] E.可逆修饰:虽然可进行某些修饰以保护本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)在到达靶细胞之前免受体内环境影响,但还可在所述寡核苷酸到达靶细胞的胞质液时进行所述修饰以降低寡核苷酸的效能或活性。因此,可进行可逆修饰,使得寡核苷酸在细胞外保持合意性质,然后在进入细胞的胞质环境后将所述修饰去除。可逆修饰可例如通过胞内酶的作用或通过细胞内部的化学条件(例如经由胞内谷胱甘肽还原)来去除。

[0241] 在一些实施方案中,可逆修饰的核苷酸包含谷胱甘肽敏感性部分。通常,寡核苷酸经环状二硫化物部分化学修饰,以遮蔽由核苷酸间二磷酸酯键联产生的负电荷并改进细胞摄取和核酸酶抗性。参见美国专利申请公开第2011/0294869号、国际专利申请公开第WO 2014/088920号和第WO 2015/188197号,以及Meade等人(2014)NAT.BIOTECHNOL.32:1256-63。核苷酸间二磷酸酯键联的这种可逆修饰经设计以由胞质液的还原环境(例如谷胱甘肽)胞内裂解。早期实例包括据报道能在细胞内部裂解的中和性磷酸三酯修饰(例如,参见Dellinger等人(2003)J.AM.CHEM.SOC.125:940-50)。

[0242] 一些可逆修饰在寡核苷酸将暴露于核酸酶和其他严苛环境条件(例如pH)的体内施用期间保护寡核苷酸(例如穿过血液和/或细胞的溶酶体/胞内体区室)。当释放至谷胱甘肽水平高于细胞外间隙的细胞胞质液中时,修饰逆转,并且产生裂解的寡核苷酸。与使用不可逆化学修饰的可用选择相比,使用可逆谷胱甘肽敏感性部分可将空间上较大的化学基团引入至寡核苷酸中。这是因为这些较大的化学基团将在胞质液中被去除,并且因此不会干扰寡核苷酸在细胞胞质液内的生物活性。因此,这些较大的化学基团可经工程化以赋予寡核苷酸各种优点,例如核酸酶抗性、亲脂性、电荷、热稳定性、特异性和降低的免疫原性。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分的结构可经工程化以改变其释放的动力学。

[0243] 在一些实施方案中,所述谷胱甘肽敏感性部分连接至核苷酸的糖。在某些实施方

案中,所述谷胱甘肽敏感性部分连接至经修饰的核苷酸的糖的2'-碳。另外或替代地,所述谷胱甘肽敏感性部分连接至糖的5'-碳,特别是当经修饰的核苷酸为寡核苷酸的5'末端核苷酸时。另外或替代地,所述谷胱甘肽敏感性部分连接至糖的3'-碳,特别是当经修饰的核苷酸为寡核苷酸的3'末端核苷酸时。在一些实施方案中,所述谷胱甘肽敏感性部分包括磺酰基(例如,参见国际专利申请公开第WO 2018/039364号)。

[0244] VI.靶向配体:期望本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)靶向一种或多种细胞或一种或多种器官。此策略可有助于避免在其他器官中的不合意效应,或避免寡核苷酸过度损失至将不受益于所述寡核苷酸的细胞、组织或器官中。因此,所述寡核苷酸可经修饰以促进靶向和/或递送至组织、细胞或器官(例如促进寡核苷酸递送至肝脏)。在一些实施方案中,所述寡核苷酸经修饰以促进其递送至肝脏的肝细胞。在一些实施方案中,所述寡核苷酸包含至少一个与一个或多个靶向配体缀合的核苷酸(例如1、2、3、4、5、6或更多个核苷酸)。

[0245] 示例性靶向配体包括(但不限于)碳水化合物、氨基糖、胆固醇、肽、多肽、蛋白质或蛋白质的一部分(例如抗体或抗体片段)或脂质。在一些实施方案中,所述靶向配体为适配体。例如,所述靶向配体是用于靶向肿瘤血管或神经胶质瘤细胞的Arg-Gly-Asp(RGD)肽、用于靶向肿瘤血管或间质的Cys-Arg-Glu-Lys-Ala(CREKA)肽、转铁蛋白、乳铁蛋白或用于靶向中枢神经系统(CNS)血管上表达的转铁蛋白受体的适配体或用于靶向神经胶质瘤细胞上的表皮生长因子受体(EGFR)的抗EGFR抗体。在某些实施方案中,所述靶向配体是一个或多个GalNAc部分。

[0246] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸的1个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自可与单独的靶向配体缀合。在一些实施方案中,所述寡核苷酸的2至4个核苷酸各自与单独的靶向配体缀合。在其他实施方案中,靶向配体可与有义链或反义链的任一端的2至4个核苷酸缀合(例如靶向配体与有义链或反义链的5'或3'端上的2至4个核苷酸悬端或延伸物缀合),使得靶向配体类似牙刷的刷毛,并且寡核苷酸类似牙刷。例如,所述寡核苷酸在有义链的5'或3'端包含茎-环,并且所述茎-环的L的1、2、3或4个核苷酸可与靶向配体个别地缀合。在一些实施方案中,所述寡核苷酸在有义链的3'端包含茎-环,其中所述茎-环的L包括triL或tetraL,并且其中所述triL或所述tetraL的3或4个核苷酸分别与靶向配体个别地缀合。

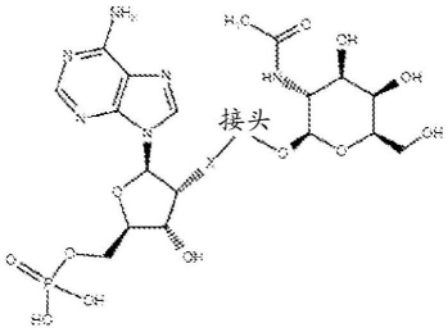
[0247] GalNAc为ASGPR的高亲和力配体,其主要在肝细胞的血窦表面上表达,并且在结合含有末端半乳糖或GalNAc残基的循环糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)、使其内化和后续清除中起主要作用。GalNAc部分与本文寡核苷酸的缀合(间接或直接)用于将所述寡核苷酸靶向至在细胞上表达的ASGPR。在一些实施方案中,所述寡核苷酸与至少一个或多个GalNAc部分缀合,其中所述GalNAc部分将寡核苷酸靶向至在人类肝脏细胞(例如人类肝细胞)上表达的ASGPR。

[0248] 所述寡核苷酸直接或间接地与单价GalNAc缀合。在一些实施方案中,所述寡核苷酸直接或间接地与多于1个单价GalNAc缀合(即,与2、3或4个单价GalNAc部分缀合,并且通常与3或4个单价GalNAc部分缀合)。在一些实施方案中,所述寡核苷酸与一个或多个二价GalNAc、三价GalNAc或四价GalNAc部分缀合。

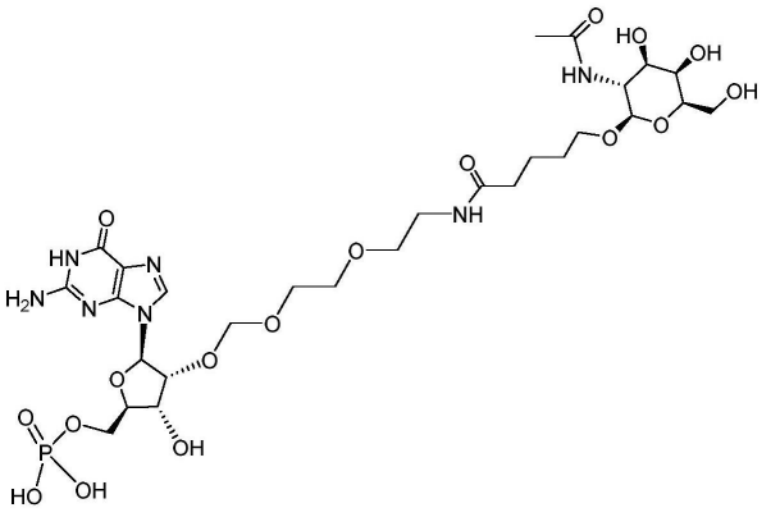
[0249] 在一些实施方案中,所述寡核苷酸的1个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)核苷酸各

自可与GalNAc部分缀合。在一些实施方案中,L的2至4个核苷酸各自与单独的GalNAc缀合。在其他实施方案中,triL的1至3个核苷酸各自与单独的GalNAc缀合。在一些实施方案中,靶向配体与有义链或反义链的任一端的2至4个核苷酸缀合(例如配体与有义链或反义链的5'或3'端上的2至4个核苷酸悬端或延伸物缀合),使得GalNAc部分类似牙刷的刷毛并且寡核苷酸类似牙刷。在一些实施方案中,GalNAc部分与有义链的核苷酸缀合。例如,4个GalNAc部分与有义链的L中的核苷酸缀合,其中每个GalNAc部分与1个核苷酸缀合。在某些实施方案中,3个GalNAc部分与有义链的L中的核苷酸缀合,其中每个GalNAc部分与1个核苷酸缀合。

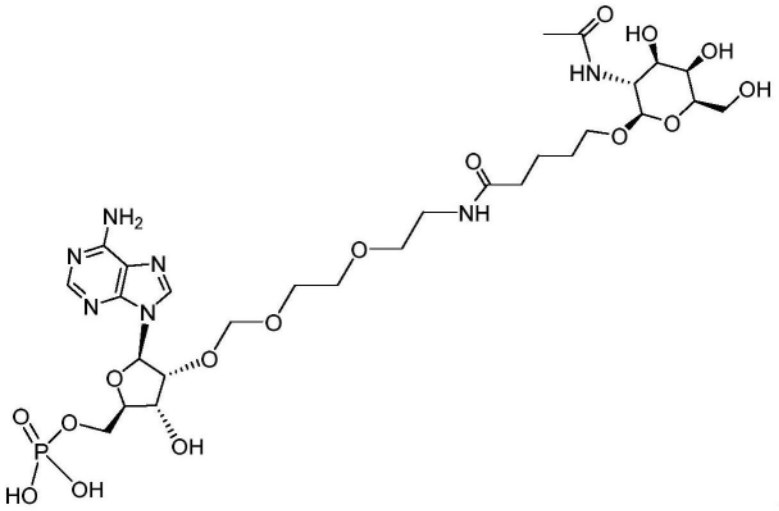
[0250] 在一些实施方案中,本文寡核苷酸包含经由本文所阐述的任何接头连接至triL或tetraL的任一个或多个核苷酸的GalNAc,如下文所绘示(X=杂原子):

[0251] 

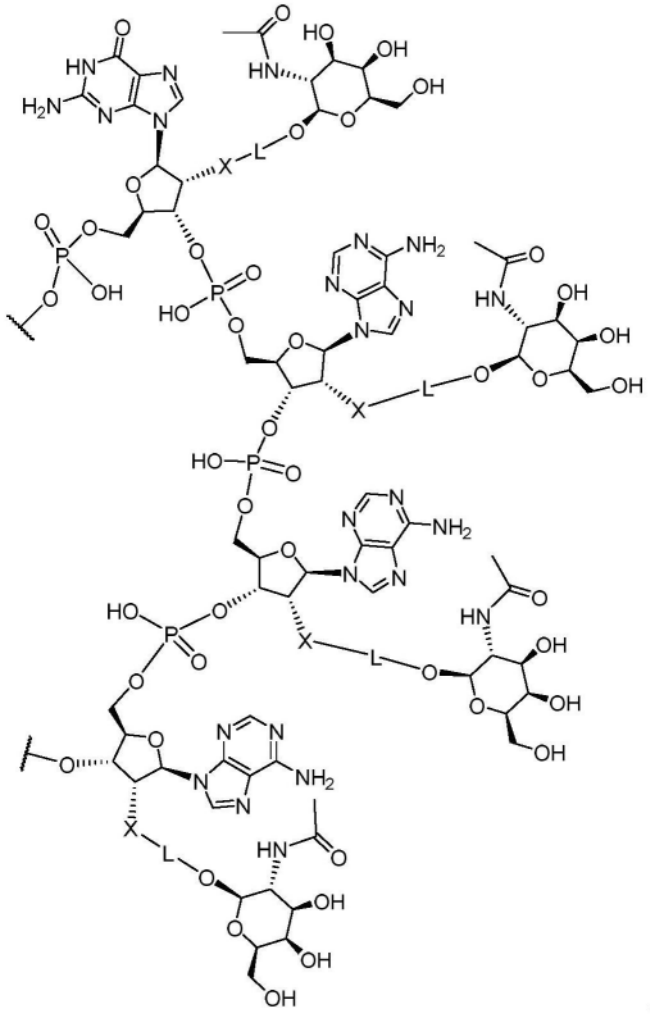
[0252] 在某些实施方案中,本文寡核苷酸包含与鸟嘌呤核苷酸连接的单价GalNAc,称为2'-氨基二乙氧基甲醇-鸟嘌呤-GalNAc或[ademG-GalNAc],如下所绘示:

[0253] 

[0254] 在某些实施方案中,本文寡核苷酸包含与腺嘌呤核苷酸连接的单价GalNAc,称为2'-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc或[ademA-GalNAc],如下所绘示:

[0255] 

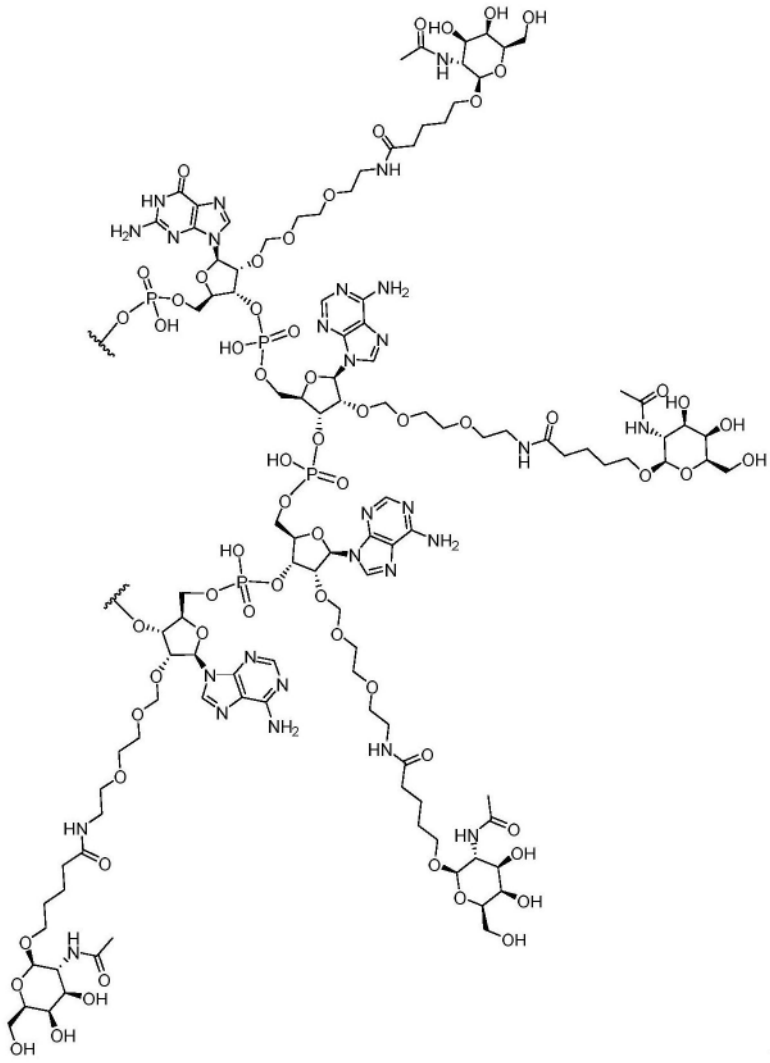
[0256] 下文显示具有5'至3'核苷酸序列GAAA(L＝接头,X＝杂原子)的tetraL的此缀合的实例,其中显示茎连接点。此种tetraL存在于例如表3和表4中所列示并且如图1中所示的有义链的27-30位。在化学式中,用于描述与寡核苷酸链的连接点:

[0257] 

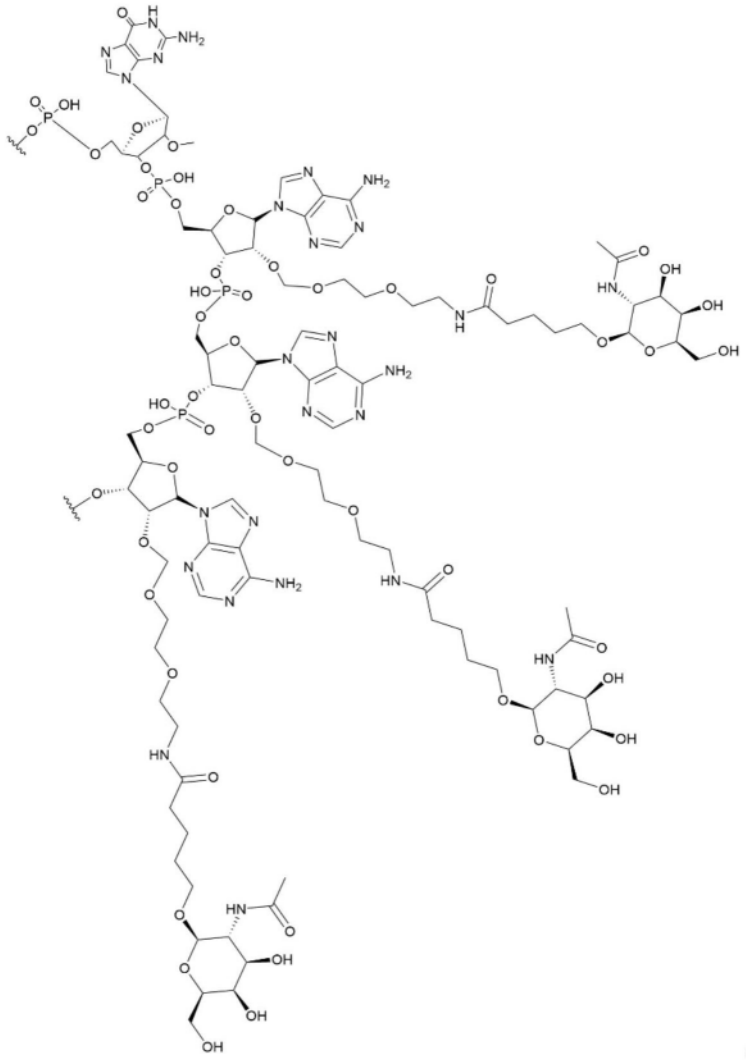
[0258] 使用适当方法或化学(例如点击化学)将靶向配体连接至核苷酸。使靶向配体与核苷酸缀合的一种方式是通过使用点击接头。在一些实施方案中,使用基于缩醛的接头使靶向配体与本文的任一寡核苷酸的核苷酸缀合。基于缩醛的接头公开于例如国际专利申请公

开第WO 2016/100401号中。在一些实施方案中,所述接头为不稳定接头。然而,在其他实施方案中,所述接头是稳定的。下文显示具有5'至3'核苷酸GAAA的teraL的实例,其中使用缩醛接头将GalNAc部分连接至环的核苷酸。此种环存在于例如表3或表4中所列示的任一有义链的27-30位。在化学式中,  是与寡核苷酸链的连接点:

[0259]



或

[0260] 

[0261] 在一些实施方案中,在靶向配体(例如GalNAc部分)与寡核苷酸之间提供双链体延伸物(例如长度为至多3、4、5或6bp)。在其他实施方案中,所述寡核苷酸不具有与其缀合的GalNAc。

[0262] 制剂和药物组合物

[0263] 将本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)或其药学上可接受的盐(例如三氟乙酸盐、乙酸盐或盐酸盐)并入至制剂或药物组合物中。已开发出各种制剂以促进寡核苷酸的使用。例如,可使用使降解最小化、促进递送和/或摄取或为制剂中的寡核苷酸提供另一有益性质的制剂将寡核苷酸递送至个体或细胞环境。在一些实施方案中,将寡核苷酸配制于缓冲溶液如磷酸盐缓冲盐水溶液、脂质体、胶束结构和壳体中。

[0264] 为改进体内相容性和有效性,可使寡核苷酸与多种无机和有机酸/碱中的任一者反应,以形成药学上可接受的酸/碱加成盐。药学上可接受的盐和其常用制备方法是本领域中众所周知的(例如,参见Stahl等人,"Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use",第2修订版(Wiley-VCH,2011))。本文使用的药学上可接受的盐包括钠盐、三氟乙酸盐、盐酸盐和乙酸盐。

[0265] 使用本文寡核苷酸与阳离子脂质的制剂以促进寡核苷酸转染至细胞中。例如,可使用阳离子脂质(例如lipofectin)、阳离子甘油衍生物和多阳离子分子(例如多赖氨酸)。

适宜脂质包括Oligofectamine(ThermoFisher Technologies)、Lipofectamine(Life Technologies)、NC388(Ribozyme Pharmaceuticals,Inc.)或FuGene 6(Roche),所有所述脂质都是根据制造商说明书使用。

[0266] 因此,在一些实施方案中,本文制剂包含脂质体、脂质、脂质复合物、微球、微粒、纳米球或纳米粒子(例如脂质纳米粒子),或可以其他方式配制以供向有需要的个体的细胞、组织、器官或身体施用(例如,参见Remington,“The Science andPractice ofPharmacy”(L.V.Allen Jr.编辑,第22版,Pharmaceutical Press,2013)。

[0267] 在一些实施方案中,本文制剂还包含赋形剂,其可赋予组合物改进的稳定性、改进的吸收、改进的溶解度和/或活性成分的治疗增强。在一些实施方案中,所述赋形剂为缓冲剂(例如柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或媒介物(例如缓冲溶液、石蜡油、二甲亚砜或矿物油)。在一些实施方案中,将本文寡核苷酸冻干以延长储存期限,并且然后在使用前制成溶液(例如施用给个体)。因此,包括所述寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物中的赋形剂是冻干保护剂(例如甘露糖醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或塌陷温度调节剂(例如聚葡萄糖、Ficoll™或明胶)。

[0268] 药物组合物经配制以与其预期施用途径相容。施用途径包括(但不限于)胃肠外(例如静脉内、肌内、腹膜内、真皮内和皮下)、口服(例如吸入)、透皮(例如局部)、经粘膜和经直肠施用。

[0269] 适于注射使用的药物组合物包含无菌水溶液(在可溶于水时)或分散液,和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,适宜载体包括(但不限于)生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。所述载体为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)以及其适宜混合物的溶剂或分散介质。在许多实施方案中,将优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(例如甘露糖醇、山梨糖醇)和/或氯化钠。无菌可注射溶液是通过将所需量的本文寡核苷酸与上文所列举的一种成分或多种成分的组合一起按需要并入所选溶剂中,接着过滤灭菌来制备。

[0270] 此外,所述药物组合物包含至少约0.1%或更多的治疗剂(例如本文的一种或多种寡核苷酸),但治疗剂的百分比可为总组合物的重量或体积的约1%至约80%或更多。制备此类药物制剂的本领域技术人员将考虑例如溶解度、生物利用度、生物半衰期、施用途径、产品储存期限以及其他药理学考虑因素等因素,并且因此,可能期望多种剂量和治疗方案。

[0271] 即使若干个实例涉及本文的至少一种寡核苷酸的肝脏靶向递送,但还考虑对其他组织的靶向。

[0272] 药盒

[0273] 可将本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)并入至药盒中,所述药盒包含本文的一种或多种寡核苷酸和使用说明书。在一些实施方案中,所述药盒包含所述寡核苷酸中的一者或多者,和含有所述药盒和/或其任何组分的使用说明书的包装插页。在其他实施方案中,所述药盒包含适宜容器、所述寡核苷酸中的一者或多者、一种或多种对照和各种缓冲剂、试剂、酶和如本领域中已知的其他标准成分。

[0274] 在一些实施方案中,所述容器可为至少一个小瓶、孔、试管、烧瓶、瓶、注射器或其他容器构件,其中放置所述一种或多种寡核苷酸,并且在一些实施方案中经适当等分。在提供额外组分的其他实施方案中,所述药盒含有放置此组分的额外容器。所述药盒还包含用

于将所述一种或多种寡核苷酸和任何其他试剂封闭限制容纳以进行商业销售的构件。此类容器包括其中保留期望小瓶的注射或吹塑成型塑料容器。容器和/或药盒包含带有使用说明书和/或警告的标签。

[0275] 在一些实施方案中,所述药盒包含本文的一种或多种寡核苷酸和药学上可接受的载体或包含所述寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物,以及关于治疗有需要的个体的与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患或延迟其进展的说明书。

[0276] 方法

[0277] 制备方法

[0278] 本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)是使用本领域技术人员已知的方法和/或技术制得,例如常规核酸固相合成。利用标准核苷酸或核苷前体(例如亚磷酰胺),在适宜核酸合成器上组装寡核苷酸的多核苷酸。自动化核酸合成器(包括DNA/RNA合成器)可从例如AppliedBiosystems(Foster City,CA)、BioAutomation(Irving,TX)和GE Healthcare Life Sciences(Pittsburgh,PA)商业获得。

[0279] 如本领域技术人员所理解,可使用合成寡核苷酸的其他方法和/或技术。另外,各个合成步骤是以交替顺序或次序实施,以给出期望化合物。可用于合成寡核苷酸的其他合成化学转化、保护基团(例如针对碱基上存在的羟基、氨基等)和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域中已知的,并且阐述于例如Larock,“Comprehensive Organic Transformations”,VCH出版社(1989);Greene和Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,第2版,John Wiley&Sons(1991);Fieser和Fieser,FIESER AND FIESER'S REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS,JohnWiley&Sons(1994);和Paquette编辑,ENCYCLOPEDIAOF REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS,John Wiley&Sons(1995)中。

[0280] 使用方法

[0281] I.降低细胞、组织、器官和生物体中的SCAP活性的方法:

[0282] 使用本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)降低细胞、组织、器官或个体中的SCAP mRNA、SCAP蛋白和/或SCAP活性。所述方法包括本文所阐述的步骤,并且这些步骤可(但不一定)按所阐述的顺序进行。然而,还可想象其他顺序。此外,个别或多个步骤在时间上并行和/或重叠和/或个别地或以多次重复的步骤进行。此外,所述方法包括额外未指定的步骤。

[0283] 所述方法包括使有效量的本文的任何寡核苷酸接触或递送至细胞、细胞群体、组织、器官或个体,以用于降低SCAP表达。在一些实施方案中,通过测量细胞中SCAP mRNA、SCAP蛋白和/或SCAP活性的量或水平的降低来测定SCAP活性的降低。

[0284] 关于适当的细胞类型,所述细胞类型是表达mRNA的任何细胞(例如肝细胞、巨噬细胞、单核细胞源性细胞、前列腺癌细胞、脑细胞、内分泌组织、骨髓、淋巴结、肺、胆囊、肝脏、十二指肠、小肠、胰腺、肾脏、胃肠道、膀胱、脂肪和软组织以及皮肤)。在一些实施方案中,所述细胞是从个体获得的原代细胞。在一些实施方案中,所述原代细胞经历有限次数的传代,使得所述细胞基本上维持天然表型性质。在一些实施方案中,所述细胞为离体、体内或体外细胞(即,使得本文的一种或多种寡核苷酸可递送至培养中的细胞或细胞所在的生物体)。

[0285] 在一些实施方案中,使用本领域中已知的核酸递送方法将本文寡核苷酸递送至细胞或细胞群体,所述递送方法包括(但不限于)注射含有寡核苷酸的溶液、通过覆盖有寡核

苷酸的粒子轰击、使细胞或细胞群体暴露于含有寡核苷酸的溶液、或在寡核苷酸存在下使细胞膜电穿孔。使用本领域中已知的将寡核苷酸递送至细胞的其他方法，例如脂质介导的载体转运、化学品介导的转运和阳离子脂质体转染(例如磷酸钙)和其他方法。

[0286] 通过评价细胞或细胞群体中与SCAP基因表达相关的一种或多种分子、性质或特征的测定或技术(例如使用SCAP表达生物标志物)或通过评价直接指示细胞或细胞群体中的SCAP活性的分子(例如SCAP mRNA、SCAP蛋白和/或SCAP活性)的测定或技术来测定SCAP活性的降低。在一些实施方案中，寡核苷酸降低SCAP活性的程度是通过将与所述寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的SCAP活性与对照细胞或细胞群体(例如未与所述寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体)进行比较来评价。在一些实施方案中，预先测定对照细胞或细胞群体中SCAP活性的对照量或水平，使得不需要在实施测定或技术的每个实例中测量对照量或水平。预先测定的水平或值采取多种形式，包括(但不限于)单一截止值，例如中值或平均值。

[0287] 使本文寡核苷酸接触或递送至细胞或细胞群体使得SCAP活性降低。在一些实施方案中，SCAP活性的降低是相对于未与所述寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的SCAP活性的对照量或水平而言。在一些实施方案中，相对于SCAP活性的对照量或水平，SCAP活性的降低为约1％或更低、约5％或更低、约10％或更低、约15％或更低、约20％或更低、约25％或更低、约30％或更低、约35％或更低、约40％或更低、约45％或更低、约50％或更低、约55％或更低、约60％或更低、约70％或更低、约80％或更低或约90％或更低。在一些实施方案中，SCAP活性的对照量或水平是尚未与本文寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的SCAPmRNA、SCAP蛋白和/或SCAP活性的量或水平。在一些实施方案中，根据本文方法将寡核苷酸递送至细胞或细胞群体的效应是在任何有限时期或时间量(例如分钟、小时、天、周、月)后评估。例如，在细胞或细胞群体中测定SCAP活性至少约4小时、约8小时、约12小时、约18小时或约24小时。或者，在使寡核苷酸接触或递送至细胞或细胞群体后至少约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约21天、约28天、约35天、约42天、约49天、约56天、约63天、约70天、约77天或约84天或更长时间测定细胞或细胞群体中的SCAP活性。在其他实施方案中，在使寡核苷酸接触或递送至细胞或细胞群体后至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月或约6个月或更长时间测定细胞或细胞群体中的SCAP活性。

[0288] 在一些实施方案中，本文寡核苷酸是以转基因的形式递送，所述转基因经工程化以在细胞中表达所述寡核苷酸或链(例如有义和反义链)中的一者或多者。例如，使用经工程化以表达本文的任何寡核苷酸的转基因来递送寡核苷酸。可使用病毒载体(例如腺病毒、反转录病毒、牛痘病毒、痘病毒、腺相关病毒或单纯疱疹病毒)或非病毒载体(例如质粒或合成mRNA)来递送转基因。在一些实施方案中，将转基因直接注射至个体中。

[0289] II.治疗方法：

[0290] 治疗患有、疑似患有或处于发生与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患风险下的个体的方法包括向所述个体施用本文的至少一种或多种寡核苷酸(例如双链寡核苷酸，如RNAi寡核苷酸)。另外，治疗或减弱个体的与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的发作或进展的方法包括使用本文的一种或多种寡核苷酸。此外，在患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体中达到一种或多种治疗益处的方法包括提供本文的一种或多种寡核苷酸。在

一些实施方案中,可通过施用治疗有效量的本文的任一种或多种寡核苷酸治疗个体。在一些实施方案中,所述治疗包括降低SCAP活性。在一些实施方案中,对个体进行治疗性治疗。在一些实施方案中,对个体进行预防性治疗。在所有这些实施方案中,所关注的寡核苷酸选自表3或表4。

[0291] 在一些实施方案中,向患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体施用所述一种或多种寡核苷酸或包括其的药物组合物,使得所述个体的SCAP活性降低,由此治疗所述个体。在一些实施方案中,个体的SCAP mRNA的量或水平降低。在其他实施方案中,个体的SCAP蛋白的量或水平降低。在其他实施方案中,个体的SCAP活性的量或水平降低。在其他实施方案中,个体、尤其肝脏中的肝脏TG(例如肝脏中的一种或多种TG或总TG)和/或胆固醇的量或水平降低。在其他实施方案中,肝脏炎症的量或水平可降低。在其他实施方案中,肝脏纤维化的量或水平降低。在其他实施方案中,血浆天冬氨酸转氨酶(AST)、血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、血浆细胞角蛋白18(CK-18)或甚至血浆N末端III型胶原前肽(Pro-C3)的量或水平降低。在上文所公开的任何实施方案中,寡核苷酸包含具有SEQ ID NO:532、531、605、657、705、717和745中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:524、532、606、658、706、718和746中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0292] 在一些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的SCAP活性相比,所述个体中的SCAP活性降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在其他实施方案中,与未接受所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或接受对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的SCAP活性相比,所述个体中的SCAP活性降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0293] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的SCAP mRNA的量或水平相比,所述个体中的SCAP mRNA的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的SCAPmRNA的量或水平相比,所述个体中的SCAPmRNA的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0294] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的SCAP蛋白的量或水平相比,所述个体中的SCAP蛋白的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在其他实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的SCAP蛋白的量或水平相比,所述个体中的SCAP蛋白的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0295] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的

SCAP活性的量或水平相比,所述个体中的SCAP活性的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的SCAP活性的量或水平相比,所述个体中的SCAP活性的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0296] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的TG的量或水平相比,所述个体中的TG、尤其肝脏TG的量或水平可降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的TG的量或水平相比,所述个体中的TG的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0297] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的胆固醇的量或水平相比,所述个体中的胆固醇、尤其肝脏胆固醇的量或水平可降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的胆固醇的量或水平相比,所述个体中的胆固醇的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0298] 本文中,在从个体中获得或分离的细胞(例如肝细胞)、细胞群体或细胞群(例如类器官)、组织(例如肝脏组织)、样品(例如肝脏活检样品)、器官(例如肝脏)、血液或其部分(例如血浆)或任何其他生物材料中,SCAP活性、SCAPmRNA、SCAP蛋白、SCAP活性、肝脏TG、肝脏胆固醇或其任何组合的量或水平降低。在一些实施方案中,在从个体中获得或分离的超过一种类型的细胞(例如肝细胞和一种或多种其他类型的细胞)、超过一组细胞、超过一种类型的组织(例如肝脏组织和一种或多种其他类型的组织)、超过一种类型的样品(例如肝脏活检样品和一种或多种其他类型的活检样品)、超过一种器官(例如肝脏和一种或多种其他器官)、超过一种血液部分(例如血浆和一种或多种其他血液部分)中,SCAP活性、SCAPmRNA、SCAP蛋白、SCAP活性、TG、胆固醇或其任何组合的量或水平降低。

[0299] 与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的实例包括(但不限于)AH、ALD、CCA、硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、肝脏脂肪变性、NAFLD、NASH和PSC以及个体的相关疾病、病症和疾患,例如高胆固醇血症、高脂血症、高三酸甘油脂血症、ASCVD、糖尿病和/或肥胖症或其组合。

[0300] 由于其高特异性,本文寡核苷酸特异性地靶向细胞、组织或器官(例如肝脏)的靶基因的靶mRNA。在预防疾病时,所述靶基因是起始或维持疾病所需的基因,或者是已鉴定为与感染疾病的较高风险相关的基因。在治疗疾病时,使本文的一种或多种寡核苷酸与展现

出疾病或负责介导疾病的细胞、组织或器官接触。例如,使与野生型(即天然)或突变基因(与同SCAP活性相关的疾病、病症或疾患相关)的全部或一部分基本上互补的寡核苷酸与所关注的细胞或组织类型(例如肝细胞或其他肝脏细胞)接触或引入其中。

[0301] 在一些实施方案中,所述靶基因来自任何哺乳动物,如人类。根据本文方法,可使任何基因沉默。此外,本文方法通常涉及向个体施用治疗有效量的本文的一种或多种寡核苷酸,即能够产生合意治疗结果的量。治疗上可接受的量是治疗性地治疗疾病或病症或疾患的量。用于任一个体的适当剂量将取决于某些因素,包括个体的体型、体表面积、年龄、待施用的组合物、组合物中的活性成分、施用时间和途径、一般健康状况和同时施用的其他治疗剂。

[0302] 在所述方法中,以下列方式向个体施用本文的任一寡核苷酸或组合物:经肠(例如经口、通过胃饲管、通过十二指肠饲管、经由胃造口术或经直肠)、胃肠外(例如皮下注射、静脉内注射或输注、动脉内注射或输注、骨内输注、肌内注射、脑内注射、脑室内注射或鞘内)、局部(例如皮上、吸入、经由滴眼剂或经粘膜)或通过直接注射至靶器官(例如个体的肝脏)中。通常,静脉内或皮下施用寡核苷酸或组合物。

[0303] 作为一组非限制性实例,本文的寡核苷酸或组合物通常按每季度(每三个月一次)、双月(每两个月一次)、每月或每周施用。例如,每周、或每隔两周或三周施用寡核苷酸或组合物。在某些实施方案中,每天施用寡核苷酸或组合物。在一些实施方案中,向个体施用一个或多个负荷剂量的寡核苷酸或组合物,接着施用一个或多个维持剂量的寡核苷酸或组合物。

[0304] 在一些实施方案中,所述个体为人类、NHP或其他哺乳动物。在其他实施方案中,所述个体为家养动物,如狗或猫;家畜,如马、牛、猪、绵羊、山羊或鸡;和动物,如小鼠、大鼠、豚鼠或仓鼠。

[0305] III.医学用途:本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸,如RNAi寡核苷酸)可用于或适用于治疗将受益于降低SCAP活性的个体(例如患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的人类)。在一些实施方案中,提供了用于或适用于治疗患有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的个体的寡核苷酸。此外,提供了用于或适用于制造用于治疗与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的药剂或药物组合物的寡核苷酸。在其他实施方案中,提供了用于或适用于靶向SCAP mRNA并且降低SCAP活性(例如经由RNAi途径)的寡核苷酸。在其他实施方案中,提供了用于或适用于靶向SCAPmRNA并且降低SCAPmRNA、SCAP蛋白和/或SCAP活性的量或水平(即降低SCAP活性)的寡核苷酸。

[0306] 在一些实施方案中,所述方法包括基于个体具有与SCAP活性相关的疾病、病症或疾患的标志物(例如生物标志物)或某人易于具有所述标志物(例如(但不限于)SCAP mRNA、SCAP蛋白、SCAP活性或其组合)选择进行治疗的个体。同样,并且如下文所详述,所述方法还包括例如以下的额外步骤:测量或获得SCAP活性标志物(例如SCAP蛋白或其他生物标志物)的基线值,并且然后将此获得值与一个或多个其他基线值或在向个体施用所述寡核苷酸中的一者或多者后所获得的值进行比较,以评估治疗的有效性。

[0307] 实施例

[0308] 以下非限制性实施例是出于阐释目的而提供,而非具有限制性。

[0309] 寡核苷酸的合成

[0310] 实施例1:制备双链RNAi寡核苷酸

[0311] 寡核苷酸合成和纯化:实施例中的双链RNAi寡核苷酸是使用本文所阐述的方法化学合成的。通常,使用如针对19-23聚体siRNA所阐述的固相寡核苷酸合成方法合成双链RNAi寡核苷酸(例如,参见Scaringe等人(1990)NUCLEICACIDS RES.18:5433-41和Usman等人(1987)J.AM.CHEM.SOC.109:7845-45;还参见美国专利第5,804,683号;第5,831,071号;第5,998,203号;第6,008,400号;第6,111,086号;第6,117,657号;第6,353,098号;第6,362,323号;第6,437,117号和第6,469,158号)。

[0312] 根据标准方法(Integrated DNA Technologies)合成个别RNA链并进行HPLC纯化。例如,使用固相亚磷酰胺化学来合成RNA寡核苷酸,脱保护,并且使用标准技术(Damha和Olgivie(1993)METHODS MOL.BIOL.20:81-114;Wincott等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2677-84)在NAP-5柱(AmershamPharmacia Biotech;Piscataway,NJ)上脱盐。使用离子交换高效液相色谱法(IE-HPLC),在Amersham Source 15Q柱(1.0cm×25cm;AmershamPharmacia Biotech)上使用15min分步线性梯度纯化寡聚物。梯度从90:10缓冲液A:B至52:48缓冲液A:B变化,其中缓冲液A为100mM Tris pH 8.5并且缓冲液B为100mM Tris pH 8.5、1MNaCl。在260nm下监测样品,并且收集对应于全长寡核苷酸种类的峰,合并,在NAP-5柱上脱盐,并冻干。

[0313] 通过毛细管电泳(CE),在Beckman PACE 5000(Beckman Coulter,Inc.)上测定每个寡聚物的纯度。CE毛细管具有100μm内径并且含有ssDNA 100R凝胶(Beckman-Coulter)。通常,将约0.6纳摩尔寡核苷酸注射至毛细管中,在444V/cm的电场中电泳,并通过260nmUV吸光度检测。变性Tris-硼酸盐-7M-脲电泳缓冲液购自Beckman-Coulter。如通过CE所评估,获得至少90%纯的寡核糖核苷酸,其用于下文所阐述的实验中。在Voyager DE™生物光谱测定工作站(Applied Biosystems)上,遵循制造商的推荐方案通过基质辅助激光脱附离子化飞行时间(MALDI-TOF)质谱验证化合物属性(identity)。获得所有寡聚物的相对分子质量,通常在预期分子质量的0.2%内。

[0314] 制备双链体:将单链RNA寡聚物重悬(例如以100μM浓度)于具有100mM乙酸钾、30mM HEPES(pH 7.5)的双链体缓冲液中。将互补有义链和反义链以等摩尔量混合,以产生例如50μM双链体的最终溶液。将样品在RNA缓冲液(IDT)中加热至100℃持续5min,并且在使用之前使其冷却至室温。将双链RNA寡核苷酸储存在-20℃下。单链RNA寡聚物冻干储存或储存在-80℃的无核酸酶水中。

[0315] 体外功能

[0316] 实施例2:RNAi寡核苷酸对体外SCAP活性的调节-基于DsiRNA的化合物

[0317] SCAP靶序列鉴定:为鉴定SCAP表达的RNAi寡核苷酸抑制剂,使用基于计算机的算法计算生成SCAP靶序列,所述靶序列适于测定RNAi途径对SCAP表达的抑制。所述算法提供与人类SCAP mRNA的适宜SCAP靶序列(例如SEQ ID NO:1)互补的RNAi寡核苷酸反义链序列。通过所述算法鉴定的一些反义链序列也与小鼠和NHP SCAP mRNA的相应SCAP靶序列(例如分别为SEQ ID NO:3和7)互补。由此,生成192个双链RNAi寡核苷酸(格式化为DsiRNA寡核苷酸),其各自具有独特的反义链,所述反义链具有与通过所述算法鉴定出的SCAP靶序列互补的区。

[0318] 基于体外细胞的测定:经由基于体外细胞的测定来确定192个DsiRNA中的每一者

抑制SCAP表达的能力。此外,并且如本文中所示,DsiRNA的有义链和反义链的核苷酸序列具有独特的经修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联模式。简而言之,在多孔细胞培养板的单独孔中,用所述DsiRNA中的每一者(1.0nM)转染稳定表达SCAP的Huh7细胞。在转染后,使细胞维持24小时,并且然后使用基于TAQMAN®的qPCR测定来确定转染细胞中剩余SCAPmRNA的水平。使用两种qPCR测定(3'测定和5'测定)来确定如通过HEX探针(例如Hs HPRT-517-591和Hs SFRS9-569-712)测量的mRNA水平。

[0319] 所述192个DsiRNA的基于Huh7细胞的测定结果示于表1中,其中所述192个DsiRNA具有与人类、小鼠和NHP SCAP mRNA互补的反义链("三重共有")或与人类和NHP SCAPmRNA互补的反义链("双重共有")。与阴性对照相比,使得少于或等于30%SCAP mRNA保留在细胞中的DsiRNA转染被视为候选SCAP表达抑制剂(在本文中称为"命中")。

[0320] 表1:Huh7细胞中的三重共有和双重共有DsiRNASCAPmRNA敲低,1.0nM 24小时-5'和-3'测定,剩余mRNA%(相对于模拟对照,以Hs HPRT-517(HEX)和Hs SFRS9-569(HEX)进行归一化)。

[0321]

DsiRNA 寡聚物	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		平均值	
	剩余 mRNA %	SEM %	剩余 mRNA %	SEM %	剩余 mRNA %	SEM %
1*	107.4	21.4	106.0	23.5	106.7	1.0
2*	68.9	10.1	52.8	6.2	60.9	11.4
3*	46.4	5.0	39.5	4.7	42.9	4.9
4*	93.2	8.5	72.0	9.6	82.6	15.0
5*	89.3	14.2	69.2	15.6	79.2	14.2
6*	115.4	17.5	115.4	8.0	115.4	0.0
7*	80.3	6.4	76.4	5.8	78.4	2.8
8*	131.0	17.9	126.5	9.7	128.8	3.2
9*	46.8	12.7	42.3	11.1	44.6	3.2
10*	55.4	6.7	53.2	5.4	54.3	1.6
11*	150.4	10.7	125.7	9.2	138.1	17.5
12*	124.7	34.5	122.0	31.5	123.4	1.9
13*	47.8	9.7	47.8	6.0	47.8	0.0
14*	118.5	61.1	132.8	62.8	125.6	10.1

[0322]

15*	126.7	13.6	125.4	12.5	126.0	0.9
16*	87.3	15.4	91.4	15.7	89.3	2.9
17*	107.4	13.6	105.4	11.8	106.4	1.4
18*	132.1	8.8	133.6	12.2	132.8	1.1
19*	121.1	24.3	109.8	23.5	115.4	8.0
20*	30.5	6.2	36.1	8.3	33.3	3.9
21*	34.4	5.0	42.4	4.4	38.4	5.7
22*	59.7	7.7	67.7	6.8	63.7	5.6
23*	106.6	10.5	111.8	9.8	109.2	3.7
24*	10.5	3.5	9.1	4.4	9.8	1.0
25*	246.5	29.4	152.6	23.9	199.6	66.4
26*	52.0	4.5	41.1	4.5	46.5	7.7
27*	222.2	49.6	175.3	31.2	198.8	33.2
28*	207.2	57.5	156.9	39.5	182.0	35.6
29*	102.7	7.3	96.0	4.8	99.4	4.7
30*	62.1	7.1	70.3	12.4	66.2	5.8
31*	157.0	25.1	121.6	19.7	139.3	25.0
32*	129.3	59.1	131.1	36.6	130.2	1.3
33*	28.1	4.4	24.0	3.4	26.1	2.9
34*	152.3	77.3	166.5	76.4	159.4	10.0
35*	129.4	21.7	124.1	16.7	126.7	3.8
36*	90.1	17.6	89.9	16.3	90.0	0.1
37*	111.7	40.0	111.5	30.2	111.6	0.2
38*	66.9	11.5	73.6	12.5	70.2	4.7
39*	122.1	24.4	123.0	24.7	122.6	0.6
40*	100.7	11.1	93.5	15.4	97.1	5.1
41*	54.0	6.9	54.0	7.9	54.0	0.0
42*	29.3	12.8	39.4	14.5	34.3	7.1
43*	21.0	6.1	18.2	5.5	19.6	1.9
44*	25.5	5.1	29.8	6.3	27.6	3.0
45*	81.3	39.1	89.7	47.4	85.5	6.0
46*	73.8	23.5	83.3	25.4	78.5	6.7
47*	89.6	31.0	96.1	37.1	92.9	4.6
48*	86.4	34.3	87.6	37.9	87.0	0.8
49	40.9	7.0	33.8	5.5	37.3	5.0
50	131.1	15.2	102.5	12.7	116.8	20.2
51	62.6	28.3	52.6	24.2	57.6	7.1
52	44.0	4.8	45.3	5.4	44.6	0.9
53	46.5	9.0	50.6	9.9	48.6	2.9
54	57.5	5.0	58.5	4.8	58.0	0.7
55	58.7	7.7	63.2	10.2	61.0	3.2
56	74.2	14.3	60.2	13.8	67.2	9.9
57	28.8	4.3	24.5	3.0	26.6	3.0
58	87.5	9.6	82.0	8.8	84.7	3.9
59	117.5	28.7	123.7	27.6	120.6	4.4
60	59.3	12.1	51.5	9.5	55.4	5.5
61	40.5	11.0	39.4	8.6	39.9	0.8

[0323]

62	56.0	26.9	64.0	29.2	60.0	5.7
63	41.1	6.3	43.3	6.7	42.2	1.5
64	29.9	6.3	39.1	7.3	34.5	6.5
65	29.4	5.2	28.1	4.6	28.8	0.9
66	29.3	5.6	27.8	5.5	28.6	1.1
67	41.6	24.9	41.7	22.6	41.6	0.1
68	59.5	8.6	60.2	7.3	59.8	0.5
69	33.4	6.7	37.9	7.3	35.7	3.2
70	16.0	3.9	17.1	4.3	16.6	0.8
71	111.7	22.9	105.5	21.7	108.6	4.4
72	88.8	48.5	45.9	30.6	67.4	30.3
73	34.4	7.9	37.9	8.5	36.2	2.5
74	129.9	11.4	113.4	11.4	121.6	11.6
75	64.9	7.7	65.3	6.7	65.1	0.3
76	187.1	75.1	--	--	187.1	75.1
77	218.5	65.1	--	--	218.5	65.1
78	98.7	7.9	98.8	6.7	98.8	0.1
79	31.8	15.2	62.2	18.1	47.0	21.6
80	161.4	27.9	149.7	26.5	155.6	8.3
81	68.5	5.4	65.2	3.9	66.9	2.4
82	71.5	4.9	70.0	5.0	70.8	1.0
83	111.5	8.3	103.3	6.8	107.4	5.8
84	76.0	4.1	73.1	3.6	74.5	2.1
85	93.6	9.8	94.7	11.5	94.1	0.7
86	78.3	11.1	83.3	12.0	80.8	3.5
87	100.8	13.4	95.3	12.6	98.1	3.9
88	114.1	42.1	167.9	40.7	141.0	38.0
89	35.2	3.6	39.7	4.6	37.4	3.2
90	62.8	7.7	59.1	6.1	61.0	2.6
91	95.4	9.1	76.2	6.8	85.8	13.6
92	149.2	11.9	111.5	12.5	130.4	26.7
93	61.1	7.4	54.1	7.5	57.6	5.0
94	78.7	7.0	82.0	7.2	80.4	2.3
95	67.0	10.3	62.0	9.6	64.5	3.5
96	51.1	5.2	52.1	4.2	51.6	0.7
97	103.5	16.2	97.9	20.3	100.7	3.9
98	83.0	7.7	81.6	6.1	82.3	1.0
99	103.2	12.4	98.9	11.6	101.0	3.0
100	90.9	22.9	116.3	28.3	103.6	18.0
101	44.4	12.9	35.9	9.7	40.1	6.0
102	70.1	7.3	78.0	9.6	74.0	5.5
103	41.6	10.9	35.8	11.0	38.7	4.1
104	25.2	7.6	29.7	9.3	27.5	3.2
105	31.5	4.7	33.1	4.8	32.3	1.1
106	20.4	4.3	23.5	4.6	21.9	2.2
107	20.4	1.5	21.8	2.4	21.1	1.0
108	28.4	6.6	30.6	5.2	29.5	1.5

[0324]

109	40.1	3.3	42.2	3.7	41.1	1.5
110	34.9	3.7	35.7	3.8	35.3	0.5
111	89.0	5.5	85.6	6.0	87.3	2.4
112	54.3	5.4	54.5	7.7	54.4	0.2
113	30.5	2.0	32.6	2.1	31.6	1.5
114	51.3	3.3	64.5	4.2	57.9	9.3
115	33.9	2.4	36.5	2.6	35.2	1.8
116	86.1	6.6	94.7	7.1	90.4	6.1
117	29.5	3.8	35.5	2.4	32.5	4.2
118	74.0	8.6	81.1	6.3	77.6	5.1
119	33.3	2.7	37.5	3.2	35.4	3.0
120	19.3	2.2	20.1	3.0	19.7	0.6
121	42.7	8.0	39.7	5.4	41.2	2.1
122	78.4	14.0	70.7	12.2	74.5	5.5
123	34.1	3.6	32.2	4.4	33.1	1.3
124	59.9	7.0	66.0	6.9	62.9	4.3
125	64.1	7.9	59.2	7.2	61.6	3.4
126	127.6	23.1	148.6	19.6	138.1	14.9
127	152.4	26.3	139.9	20.1	146.1	8.8
128	209.1	65.6	150.9	44.7	180.0	41.2
129	91.9	9.2	78.7	7.3	85.3	9.3
130	91.0	17.5	88.2	20.2	89.6	2.0
131	54.3	5.3	52.7	3.6	53.5	1.1
132	68.1	6.5	59.3	4.5	63.7	6.2
133	36.1	5.5	33.3	4.2	34.7	2.0
134	83.3	17.0	73.3	17.0	78.3	7.1
135	68.8	4.9	64.7	4.2	66.8	2.9
136	43.4	8.7	48.5	9.2	45.9	3.6
137	61.4	7.4	59.2	5.0	60.3	1.6
138	54.5	6.1	60.9	5.6	57.7	4.6
139	87.3	5.7	83.2	6.4	85.2	2.9
140	89.9	5.4	90.7	6.0	90.3	0.6
141	57.1	4.7	55.2	3.4	56.2	1.3
142	53.8	5.0	56.3	7.2	55.1	1.8
143	81.6	8.7	77.9	9.2	79.7	2.6
144	23.6	4.2	22.9	3.1	23.3	0.5
145	51.5	16.2	37.3	11.8	44.4	10.1
146	79.5	14.9	66.8	19.5	73.2	9.0
147	143.6	14.6	109.5	14.5	126.6	24.1
148	119.3	64.0	74.8	47.1	97.0	31.4
149	117.9	48.3	65.1	23.6	91.5	37.3
150	224.2	88.9	112.2	58.1	168.2	79.2
151	284.8	174.5	162.4	86.4	223.6	86.6
152	82.4	35.3	76.6	39.1	79.5	4.1
153	54.4	7.8	45.0	9.0	49.7	6.7
154	112.6	20.0	102.3	14.6	107.4	7.3
155	115.3	17.1	88.6	10.9	102.0	18.9

156	53.1	6.1	42.5	4.3	47.8	7.5
157	36.7	5.4	32.7	3.4	34.7	2.9
158	42.9	11.3	41.7	9.6	42.3	0.9
159	33.2	5.0	34.0	3.6	33.6	0.6
160	113.5	11.4	102.3	9.4	107.9	7.9
161	69.4	10.0	70.5	8.1	69.9	0.8
162	58.2	6.6	51.1	6.3	54.6	5.1
163	21.3	3.8	14.8	4.0	18.0	4.6
164	23.1	4.0	17.7	2.9	20.4	3.8
165	13.5	1.7	9.7	1.7	11.6	2.7
166	29.2	4.6	28.4	4.2	28.8	0.6
167	83.1	7.6	84.0	7.6	83.5	0.6
168	85.7	25.3	91.5	26.7	88.6	4.1
169	122.6	8.8	91.3	13.8	106.9	22.2
170	134.4	11.8	95.4	8.0	114.9	27.6
171	74.5	8.0	52.5	9.2	63.5	15.6
172	194.8	20.1	158.8	18.1	176.8	25.5
173	168.6	16.7	162.7	18.0	165.7	4.2
174	37.0	6.5	47.8	9.7	42.4	7.6
175	60.3	40.8	46.6	44.7	53.4	9.7
176	19.5	2.7	21.0	2.9	20.3	1.1
177	28.7	2.2	23.3	2.4	26.0	3.8
178	38.1	3.4	35.8	4.1	36.9	1.7
179	61.3	5.4	55.3	3.4	58.3	4.2
180	152.9	13.8	118.6	10.4	135.8	24.3
181	68.4	7.8	69.5	8.1	68.9	0.8
182	57.6	6.2	58.9	5.8	58.2	0.9
183	127.1	9.9	126.5	10.5	126.8	0.4
184	102.8	11.1	107.8	11.5	105.3	3.6
185	106.6	9.0	94.7	8.2	100.7	8.4
186	54.5	28.0	49.0	25.2	51.8	3.9
187	112.8	9.1	85.6	11.3	99.2	19.2
188	70.6	6.3	72.5	7.3	71.6	1.4
189	50.2	4.5	50.0	5.1	50.1	0.1
190	115.9	9.8	130.3	9.9	123.1	10.2
191	102.7	13.1	103.6	6.4	103.2	0.6
192	83.3	18.9	74.9	19.8	79.1	5.9

[0325]

[0326] 注意:*表示三重共有。

[0327] 另外,在多孔细胞培养板的单独孔中,用所述DsiRNA中的每一者(100nM)转染原代人类肝细胞,如3D球状体。在转染后,使细胞维持7天,并且然后使用基于TAQMAN®的qPCR测定来确定转染细胞中剩余SCAP mRNA的水平。使用两种qPCR测定(3'测定和5'测定)来确定如通过HEX探针(例如Hs HPRT-517-591和Hs SFRS9-569-712)测量的mRNA水平。

[0328] 利用DsiRNA进行的基于人类肝细胞3D球状体的测定的结果示于表2中。如上文,与阴性对照相比,使得少于或等于30%SCAP mRNA保留在细胞中的DsiRNA转染被视为候选

SCAP表达抑制剂(在本文中称为“命中”)。

[0329] 表2:3D人类球状体中的三重共有和双重共有DsiRNA SCAP mRNA敲低,100nM 7天-5’和-3’测定,剩余mRNA%(相对于模拟对照,以Hs HPRT-517(HEX)和Hs SFRS9-569(HEX)进行归一化)。

[0330]

DsiRNA 寡聚物	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		平均值	
	剩余 mRNA %	SEM %	剩余 mRNA %	SEM %	剩余 mRNA %	SEM %
1*	67.3	11.5	66.3	12.0	66.8	0.7
2*	26.3	12.1	17.7	7.8	22.0	6.1
3*	43.5	4.7	48.0	5.6	45.7	3.2
4*	64.2	12.4	55.8	13.6	60.0	6.0
5*	73.5	10.2	86.3	11.0	79.9	9.0
6*	59.8	10.1	94.1	11.3	77.0	24.3
7*	43.9	7.8	60.8	11.1	52.3	11.9
8*	94.4	26.7	110.7	19.3	102.6	11.5
9*	32.7	5.0	53.7	10.3	43.2	14.8
10*	44.1	3.3	61.7	5.1	52.9	12.4
11*	77.1	21.9	97.5	18.5	87.3	14.4
12*	64.3	54.4	72.5	53.6	68.4	5.8
13*	6.4	1.9	36.3	6.9	21.4	21.1
14*	80.4	16.1	104.2	17.8	92.3	16.8
15*	87.1	10.4	111.2	12.5	99.2	17.0
16*	91.3	19.6	106.5	23.2	98.9	10.8
17*	64.3	6.3	101.3	14.1	82.8	26.2
18*	99.0	18.7	101.6	28.4	100.3	1.8
19*	75.7	11.1	90.1	16.0	82.9	10.2
20*	35.2	7.4	45.6	12.1	40.4	7.3
21*	32.7	7.0	35.0	11.0	33.9	1.6
22*	49.3	4.8	61.6	5.2	55.4	8.7
23*	76.2	16.4	86.0	20.5	81.1	6.9

[0331]

24*	22.7	4.6	38.0	7.1	30.4	10.8
25*	110.6	19.0	103.6	19.7	107.1	4.9
26*	57.2	16.0	67.9	16.1	62.6	7.6
27*	66.4	11.2	78.6	11.9	72.5	8.6
28*	100.0	22.1	134.8	21.6	117.4	24.6
29*	53.2	13.3	58.1	13.8	55.6	3.5
30*	42.7	10.6	66.5	15.3	54.6	16.8
31*	46.2	5.8	89.9	12.6	68.0	31.0
32*	59.9	12.1	73.3	11.8	66.6	9.5
33*	29.4	5.5	38.5	7.4	33.9	6.4
34*	92.3	19.3	127.0	18.3	109.7	24.6
35*	95.5	25.6	120.3	27.5	107.9	17.5
36*	69.9	20.9	102.1	33.2	86.0	22.8
37*	57.1	20.6	82.3	22.0	69.7	17.8
38*	53.7	12.9	70.4	14.8	62.1	11.8
39*	87.5	19.1	107.1	26.1	97.3	13.8
40*	67.7	16.2	93.7	26.9	80.7	18.4
41*	78.5	16.1	94.7	14.0	86.6	11.5
42*	43.0	5.8	39.2	5.7	41.1	2.7
43*	25.8	4.7	29.7	5.4	27.7	2.8
44*	55.4	7.6	72.2	8.6	63.8	11.9
45*	78.0	7.7	101.9	7.2	89.9	16.9
46*	53.4	38.0	118.6	56.2	86.0	46.1
47*	69.1	10.8	87.4	13.8	78.2	12.9
48*	155.7	107.9	73.6	57.4	114.7	58.0
49	57.1	9.2	62.7	11.9	59.9	3.9
50	61.2	6.3	76.6	7.7	68.9	10.9
51	37.8	6.3	38.1	7.6	38.0	0.2
52	32.6	5.7	35.9	8.4	34.2	2.3
53	50.4	3.8	60.5	6.5	55.4	7.1
54	41.8	9.4	51.4	12.0	46.6	6.8
55	58.5	8.0	57.5	11.4	58.0	0.7
56	82.7	14.0	86.3	17.9	84.5	2.5
57	59.9	5.9	64.3	5.5	62.1	3.1
58	90.3	11.2	87.7	10.9	89.0	1.9
59	78.7	8.1	83.8	7.3	81.3	3.6
60	40.2	8.8	35.7	8.0	37.9	3.2
61	46.5	8.6	49.6	8.7	48.1	2.2
62	33.4	6.5	38.3	7.2	35.9	3.5
63	30.7	5.0	41.2	6.5	36.0	7.4

[0332]

64	60.0	11.9	48.1	9.6	54.1	8.4
65	39.0	5.5	39.0	6.1	39.0	0.1
66	30.3	3.4	25.6	3.6	28.0	3.3
67	14.2	3.6	17.0	3.7	15.6	1.9
68	33.4	5.2	28.6	5.2	31.0	3.4
69	27.9	1.9	32.7	4.3	30.3	3.4
70	11.0	1.2	12.4	1.7	11.7	1.0
71	74.5	6.9	87.7	7.5	81.1	9.3
72	88.7	7.1	83.0	7.8	85.8	4.1
73	41.3	12.4	46.3	5.4	43.8	3.5
74	77.9	28.7	99.8	29.7	88.9	15.4
75	45.8	20.7	86.2	21.2	66.0	28.6
76	81.9	13.4	86.9	15.8	84.4	3.5
77	94.3	14.9	105.8	13.8	100.0	8.2
78	73.6	10.1	84.8	12.6	79.2	7.9
79	41.2	8.6	47.3	9.2	44.2	4.3
80	68.6	6.7	91.5	8.5	80.0	16.2
81	60.5	5.8	67.7	10.2	64.1	5.1
82	49.4	21.3	49.5	12.3	49.5	0.1
83	65.4	7.3	85.3	10.4	75.4	14.1
84	66.2	10.2	60.9	11.2	63.5	3.8
85	67.7	4.9	78.3	6.6	73.0	7.5
86	58.2	7.3	71.3	9.5	64.7	9.3
87	66.2	4.9	79.2	8.8	72.7	9.2
88	82.1	11.0	94.1	15.9	88.1	8.5
89	83.4	56.0	48.4	20.8	65.9	24.8
90	67.7	9.7	67.3	9.1	67.5	0.3
91	56.9	23.8	55.5	22.0	56.2	1.0
92	83.5	8.7	84.2	9.2	83.9	0.4
93	49.2	4.3	45.6	5.4	47.4	2.5
94	62.6	6.2	79.6	9.5	71.1	12.1
95	43.8	9.1	48.4	10.3	46.1	3.2
96	47.6	6.8	48.7	6.1	48.1	0.7
97	127.0	110.9	66.2	54.3	96.6	43.0
98	56.9	5.5	68.5	5.4	62.7	8.2
99	83.0	6.1	84.6	9.6	83.8	1.1
100	72.1	25.4	137.4	41.3	104.7	46.2
101	39.0	6.9	48.5	9.0	43.8	6.7
102	55.8	6.4	74.0	10.7	64.9	12.9
103	21.6	10.5	41.7	15.9	31.6	14.2

[0333]

104	12.6	7.3	15.9	11.4	14.2	2.3
105	17.6	3.1	60.0	6.8	38.8	30.0
106	3.3	0.6	13.9	5.1	8.6	7.5
107	6.4	1.5	22.9	5.2	14.7	11.7
108	17.7	2.9	44.6	8.3	31.1	19.1
109	15.8	10.0	57.0	30.9	36.4	29.2
110	12.1	1.4	49.2	5.2	30.6	26.2
111	27.8	6.9	50.5	12.1	39.2	16.1
112	28.8	15.5	64.5	27.3	46.7	25.2
113	20.7	3.0	40.6	5.4	30.6	14.1
114	37.7	17.1	71.2	22.6	54.4	23.7
115	17.5	6.2	30.2	11.8	23.9	9.0
116	63.9	9.2	86.9	11.8	75.4	16.3
117	30.5	2.9	39.4	4.1	34.9	6.3
118	43.9	10.9	61.8	14.2	52.9	12.7
119	44.0	5.2	57.4	8.7	50.7	9.5
120	38.1	12.1	55.8	15.3	46.9	12.5
121	59.4	29.3	86.1	35.7	72.8	18.9
122	62.6	12.2	81.9	13.3	72.3	13.7
123	55.7	19.8	85.2	30.5	70.5	20.8
124	35.2	8.0	80.9	21.6	58.1	32.4
125	57.3	8.2	71.1	7.1	64.2	9.7
126	86.3	21.0	88.9	25.2	87.6	1.8
127	83.4	15.4	106.5	22.9	94.9	16.3
128	119.6	61.8	78.2	59.0	98.9	29.3
129	88.0	14.9	94.3	16.8	91.2	4.4
130	94.3	68.0	83.8	54.1	89.1	7.5
131	50.2	17.0	66.4	14.8	58.3	11.5
132	50.9	5.1	47.6	4.6	49.3	2.4
133	33.1	18.1	45.3	13.4	39.2	8.6
134	38.7	21.1	61.9	25.4	50.3	16.4
135	--	--	52.6	31.5	52.6	31.5
136	34.2	10.0	37.6	10.1	35.9	2.4
137	92.8	24.3	92.7	21.9	92.8	0.1
138	49.7	14.6	48.9	11.4	49.3	0.6
139	74.2	11.0	86.8	11.9	80.5	8.9
140	91.6	25.4	92.3	27.1	91.9	0.5
141	61.9	7.5	64.1	8.2	63.0	1.6
142	60.3	10.8	72.7	17.4	66.5	8.8
143	136.6	56.4	55.2	41.9	95.9	57.6

[0334]

144	121.2	42.0	59.0	29.7	90.1	44.0
145	83.5	10.9	87.6	12.3	85.5	2.9
146	73.6	7.3	67.9	4.9	70.7	4.0
147	104.3	16.4	77.3	8.5	90.8	19.1
148	84.2	12.7	81.0	10.8	82.6	2.3
149	53.4	9.7	58.5	11.8	55.9	3.6
150	77.3	25.8	69.8	23.9	73.5	5.4
151	108.2	43.9	120.3	39.8	114.3	8.5
152	66.5	12.1	56.5	11.2	61.5	7.1
153	43.3	6.4	57.9	11.6	50.6	10.4
154	78.7	8.2	78.4	9.0	78.5	0.2
155	86.6	8.1	69.9	7.7	78.3	11.8
156	36.0	4.9	40.7	4.3	38.3	3.3
157	39.6	3.7	31.2	3.2	35.4	5.9
158	25.2	11.5	26.4	11.8	25.8	0.8
159	24.6	7.4	22.5	6.1	23.6	1.5
160	101.4	17.4	86.1	16.5	93.7	10.8
161	90.3	12.2	65.3	16.3	77.8	17.7
162	74.4	11.1	66.2	12.6	70.3	5.8
163	19.5	2.8	10.2	2.2	14.8	6.6
164	23.3	2.6	18.1	3.6	20.7	3.6
165	16.7	7.7	10.4	4.2	13.6	4.5
166	27.2	4.2	23.2	2.7	25.2	2.8
167	87.0	10.1	77.9	8.7	82.5	6.4
168	116.7	39.9	89.4	27.8	103.1	19.3
169	100.9	7.7	87.6	5.3	94.2	9.4
170	95.2	22.4	83.3	18.1	89.3	8.4
171	47.4	10.3	42.2	9.8	44.8	3.7
172	63.3	14.3	43.2	10.7	53.2	14.2
173	55.6	10.5	48.9	8.3	52.2	4.7
174	45.5	6.5	38.9	7.5	42.2	4.6
175	45.5	15.1	33.2	13.4	39.4	8.7
176	30.7	7.3	30.2	6.2	30.4	0.3
177	46.4	7.4	45.0	5.9	45.7	1.0
178	38.9	4.9	41.3	5.2	40.1	1.7
179	63.6	12.7	49.6	14.6	56.6	9.9
180	80.4	9.9	72.2	8.1	76.3	5.8
181	68.2	7.5	50.7	7.1	59.4	12.4
182	37.9	22.9	53.0	24.5	45.5	10.7
183	93.8	20.0	89.0	17.9	91.4	3.4

[0335]

184	95.3	21.4	132.1	24.0	113.7	26.0
185	77.4	5.5	79.3	9.4	78.3	1.4
186	55.1	3.5	39.1	4.1	47.1	11.4
187	69.3	37.6	78.8	30.9	74.0	6.7
188	81.2	15.0	66.2	14.1	73.7	10.6
189	57.2	15.8	58.6	12.4	57.9	1.0
190	69.4	29.6	70.6	28.9	70.0	0.9
191	77.3	8.0	62.2	7.6	69.7	10.7
192	79.9	42.5	67.8	28.7	73.9	8.5

[0336] 注意:*表示三重共有。

[0337] 这些结果表明,经设计以靶向人类SCAPmRNA的DsiRNA可抑制细胞中的SCAP活性(如通过DsiRNA转染细胞中SCAP mRNA的减少量所测定),并且包括DsiRNA命中的核苷酸序列可用于生成RNAi寡核苷酸以抑制SCAP活性。此外,这些结果证明,多个SCAP靶序列适用于RNAi介导的SCAP活性抑制。

[0338] 实施例3:RNAi寡核苷酸对体外SCAP活性的抑制-基于GalXC™的化合物

[0339] 选择在实施例2中筛选的DsiRNA作为基于GalXC™的化合物进行体外评价。简而言之,使用所述DsiRNA的核苷酸序列以生成相应双链RNAi寡核苷酸,包括具有36聚体有义链和22聚体反义链的带切口四环GalNAc缀合的结构(在本文中称为“GalXC™-SCAP寡核苷酸”)。此外,GalXC™-SCAP寡核苷酸的有义链和反义链的核苷酸序列具有独特的经修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联模式(例如,参见图1,GalXC™-SCAP寡核苷酸的通用结构和化学修饰模式的示意图)。四环的三个腺苷核苷酸各自与GalNAc部分(CAS编号:14131-60-3)缀合。

[0340] 表3:GalXC™-SCAP寡核苷酸(未经修饰)。

[0341]

GalXC-SCAP寡聚物	有义链(随从；36聚体)	SEQ ID NO:	反义链(引导；22聚体)	SEQ ID NO:
1	UGUUUGCCUACAUCUACUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	9	UAAGUAGAUGUAGGCAAACAGG	10
2	GUUUGCCUACAUCUACUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	11	UGAAGUAGAUGUAGGCAAACGG	12
3	UUUGCCUACAUCUACUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	13	UAGAAGUAGAUGUAGGCAAAGG	14
4	GCCUACAUCUACUUCUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UUGGAGAAGUAGAUGUAGGCGG	16
5	AAGAUCGACAUGGUCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	17	UACUUGACCAUGUCGAUCUUGG	18
6	AGAUCGACAUGGUCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	19	UGACUUGACCAUGUCGAUCUGG	20
7	AUCGACAUGGUCAAGUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	21	UUGGACUUGACCAUGUCGAUGG	22
8	GUGUUGGUGCUCACCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	23	UACUUGGUGAGCACCAACACGG	24
9	UGUUGGUGCUCACCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	25	UGACUUGGUGAGCACCAACAGG	26
10	GAGAGCUGGUCCAUCAUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	27	UUCAUGAUGGACCAGCUCUCGG	28
11	AGAGCUGGUCCAUCAUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	29	UUUCAUGAUGGACCAGCUCUGG	30
12	GAGCUGGUCCAUCAUGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	31	UCUUCAUGAUGGACCAGCUCGG	32
13	AGCUGGUCCAUCAUGAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	33	UUCUUCAUGAUGGACCAGCUGG	34
14	GCUGGUCCAUCAUGAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	35	UUUCUUCAUGAUGGACCAGCGG	36
15	CUGGUCCAUCAUGAAGAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	37	UGUUCUUCAUGAUGGACCAGGG	38

[0342]

16	CCGUUGUCUGGA UUGGCAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	39	UAUGCCAAUCCA GACAACGGGG	40
17	UUGUCUGGAUUG GCAUCCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	41	UAGGAUGCCAAU CCAGACAAGG	42
18	UGUCUGGAUUGG CAUCCUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	43	UCAGGAUGCCAA UCCAGACAGG	44
19	GUCUGGAUUGGC AUCCUGGAGCAG CCGAAAGGCUGC	45	UCCAGGAUGCCA AUCCAGACGG	46
20	CUGGAUUGGCAU CCUGGUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	47	UUACCAGGAUGC CAAUCCAGGG	48
21	UGGAUUGGCAUC CUGGUAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	49	UAUACCAGGAUG CCAAUCCAGG	50
22	GGAUUGGCAUCC UGGUAUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	51	UUAUACCAGGAU GCCAAUCCGG	52
23	GAUUGGCAUCCU GGUAUACAGCAG CCGAAAGGCUGC	53	UGUAUACCAGGA UGCCAAUCGG	54
24	AUUGGCAUCCUG GUAUACAAGCAG CCGAAAGGCUGC	55	UUGUAUACCAGG AUGCCAAUGG	56
25	CUCCAUCUUCCCA CCUGAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	57	UAUCAGGUGGGA AGAUGGAGGG	58
26	CAUCUGCCUGUG GGAUGUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	59	UUACAUCCCACAG GCAGAUGGG	60
27	UCUGCCUGUGGG AUGUACUAGCAG CCGAAAGGCUGC	61	UAGUACAUCCCAC AGGCAGAGG	62
28	GUGGUGCAAGCU UGGGUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	63	UACACCCAAGCUU GCACCACGG	64
29	UGGUGCAAGCUU GGGUGUCAGCAG CCGAAAGGCUGC	65	UGACACCCAAGCU UGCACCAGG	66
30	GGUGCAAGCUUG GGUGUCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	67	UUGACACCCAAGC UUGCACCGG	68
31	GUGCAAGCUUGG GUGUCAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	69	UAUGACACCCAA GCUUGCACGG	70

[0343]

32	GCAAGCUUGGGU GUCAUCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	71	UAGAUGACACCC AAGCUUGCGG	72
33	CAAGCUUGGGUG UCAUCUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	73	UGAGAUGACACC CAAGCUUGGG	74
34	AAGCUUGGGUGU CAUCUCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	75	UUGAGAUGACAC CCAAGCUUGG	76
35	AGCUUGGGUGUC AUCUCAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	77	UCUGAGAUGACA CCCAAGCUGG	78
36	GCUUGGGUGUCA UCUCAGAAGCAG CCGAAAGGCUGC	79	UUCUGAGAUGAC ACCCAAGCGG	80
37	GUGUCUCCUUUU GGGACCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	81	UAGGUCCCAAAA GGAGACACGG	82
38	UGUCUCCUUUUG GGACCUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	83	UUAGGUCCCAAA AGGAGACAGG	84
39	GGGGACCUGUUA CAGACAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	85	UCUGUCUGUAAC AGGUCCCCGG	86
40	GGGACCUGUUAC AGACAGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	87	UACUGUCUGUAA CAGGUCCCGG	88
41	GGACCUGUUACA GACAGUCAGCAG CCGAAAGGCUGC	89	UGACUGUCUGUA ACAGGUCCGG	90
42	GACCUGUUACAG ACAGUCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	91	UAGACUGUCUGU AACAGGUCGG	92
43	ACCUGUUACAGA CAGUCUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	93	UUAGACUGUCUG UAACAGGUGG	94
44	UGCCAUUGUCUG CAACUUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	95	UAAAGUUGCAGA CAAUGGCAGG	96
45	GCCAUUGUCUGC AACUUUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	97	UCAAAGUUGCAG ACAAUGGCGG	98
46	CCAUUGUCUGCA ACUUUGGAGCAG CCGAAAGGCUGC	99	UCCAAAGUUGCA GACAAUGGGG	100
47	AUUGUCUGCAAC UUUGGCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	101	UUGCCAAAGUUG CAGACAAUGG	102

[0344]

48	UCUGCAACUUUG GCAGUGAAGCAG CCGAAAGGCUGC	103	UUCACUGCCAAA GUUGCAGAGG	104
49	CUACCCACUGCUG AAACUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	105	UGAGUUUCAGCA GUGGGUAGGG	106
50	GCCAGGAACAGG ACCUGUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	107	UCACAGGUCCUG UUCCUGGCGG	108
51	GAACAGGACCUG UGGAAUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	109	UAAUUCCACAGG UCCUGUUCGG	110
52	ACAGGACCUGUG GAAUUCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	111	UUGAAUUCCACA GGUCCUGUGG	112
53	UGGAAUUCACCA CCCCUGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	113	UACAGGGGUGGU GAAUUCCAGG	114
54	CUUGUGACCACCU ACAUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	115	UUGAUGUAGGUG GUCACAAGGG	116
55	UUGUGACCACCU ACAUCAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	117	UAUGAUGUAGGU GGUCACAAGG	118
56	UGUGACCACCUAC AUCAUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	119	UGAUGAUGUAGG UGGUCACAGG	120
57	GUGACCACCUACA UCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	121	UAGAUGAUGUAG GUGGUCACGG	122
58	UGACCACCUACAU CAUCUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	123	UAAGAUGAUGUA GGUGGUCAGG	124
59	GACCACCUACAUC AUCUUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	125	UCAAGAUGAUGU AGGUGGUCGG	126
60	ACCACCUACAUCA UCUUGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	127	UACAAGAUGAUG UAGGUGGUGG	128
61	CCACCUACAUCAU CUUGUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	129	UAACAAGAUGAU GUAGGUGGGG	130
62	CACCUACAUCAUC UUGUUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	131	UAAACAAGAUGA UGUAGGUGGG	132
63	ACCUACAUCAUCU UGUUUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	133	UCAAACAAGAUG AUGUAGGUGG	134

[0345]

64	CCUACAUCAUCUU GUUUGCAGCAGC CGAAAGGCUGC	135	UGCAAACAAGAU GAUGUAGGGG	136
65	CUACAUCAUCUU GUUUGCCAGCAG CCGAAAGGCUGC	137	UGGCAAACAAGA UGAUGUAGGG	138
66	ACAUCAUCUUGU UUGCCUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	139	UUAGGCAAACAA GAUGAUGUGG	140
67	AUCAUCUUGUUU GCCUACAAGCAGC CGAAAGGCUGC	141	UUGUAGGCAAAC AAGAUGAUGG	142
68	UCAUCUUGUUUG CCUACAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	143	UAUGUAGGCAAA CAAGAUGAGG	144
69	AUCUUGUUUGCC UACAUCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	145	UAGAUGUAGGCA AACAAGAUGG	146
70	UCUUGUUUGCCU ACAUCUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	147	UUAGAUGUAGGC AAACAAGAGG	148
71	UUUCCCCUACCUU GUGGUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	149	UCACCACAAGGU AGGGGAAAGG	150
72	UUCCCCUACCUUG UGGUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	151	UCCACCACAAGGU AGGGGAAGG	152
73	CCCUACCUUGUGG UGGUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	153	UUAACCACCACAA GGUAGGGGG	154
74	CUACCUUGUGGU GGUUAUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	155	UAAUAACCACCAC AAGGUAGGG	156
75	UACCUUGUGGUG GUUAUUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	157	UCAAUAACCACCA CAAGGUAGG	158
76	ACCUUGUGGUGG UUAUUGGAGCAG CCGAAAGGCUGC	159	UCCAAUAACCACC ACAAGGUGG	160
77	CCUUGUGGUGGU UAUUGGGAGCAG CCGAAAGGCUGC	161	UCCCAAUAACCAC CACAAGGGG	162
78	CUUGUGGUGGUU AUUGGGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	163	UACCCAAUAACCA CCACAAGGG	164
79	UUGUGGUGGUUA UUGGGUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	165	UAACCCAAUAACC ACCACAAGG	166

[0346]

80	UGUGGUGGUUAU UGGGUUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	167	UUAACCCAAUAA CCACCACAGG	168
81	GUGGUGGUUAUU GGGUUAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	169	UCUAACCCAAUA ACCACCACGG	170
82	UGGUGGUUAUUG GGUUAGAAGCAG CCGAAAGGCUGC	171	UUCUAACCCAAU AACCACCAGG	172
83	GGUGGUUAUUGG GUUAGAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	173	UCUCUAACCCAAU AACCACCGG	174
84	GUGGUUAUUGGG UUAGAGAAGCAG CCGAAAGGCUGC	175	UUCUCUAACCCAA UAACCACGG	176
85	UGGUUAUUGGGU UAGAGAAAGCAG CCGAAAGGCUGC	177	UUUCUCUAACCCA AUAACCAGG	178
86	GGUUAUUGGGUU AGAGAAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	179	UAUUCUCUAACCC AAUAACCGG	180
87	GUUAUUGGGUUA GAGAAUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	181	UCAUUCUCUAACC CAAUAACGG	182
88	UUAUUGGGUUAG AGAAUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	183	UACAUUCUCUAA CCCAAUAAGG	184
89	AUUGGGUUAGAG AAUGUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	185	UACACAUUCUCU AACCCAAUGG	186
90	UUGGGUUAGAGA AUGUGUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	187	UAACACAUUCUC UAACCCAAGG	188
91	GGUUAGAGAAUG UGUUGGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	189	UACCAACACAUUC UCUAACCGG	190
92	GUUAGAGAAUGU GUUGGUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	191	UCACCAACACAUU CUCUAACGG	192
93	UUAGAGAAUGUG UUGGUGCAGCAG CCGAAAGGCUGC	193	UGCACCAACACAU UCUCUAAGG	194
94	UAGAGAAUGUGU UGGUGCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	195	UAGCACCAACACA UUCUCUAGG	196
95	AGAGAAUGUGUU GGUGCUCAGCAG CCGAAAGGCUGC	197	UGAGCACCAACAC AUUCUCUGG	198

[0347]

96	GAGAAUGUGUUG GUGCUCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	199	UUGAGCACCAAC ACAUUCUCGG	200
97	AGAAUGUGUUGG UGCUCACAGCAGC CGAAAGGCUGC	201	UGUGAGCACCAA CACAUUCUGG	202
98	AAUGUGUUGGUG CUCACCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	203	UUGGUGAGCACC AACACAUUGG	204
99	AUGUGUUGGUGC UCACCAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	205	UUUGGUGAGCAC CAACACAUGG	206
100	UGUGUUGGUGCU CACCAAGAGCAGC CGAAAGGCUGC	207	UCUUGGUGAGCA CCAACACAGG	208
101	UGGUCCAUCAUG AAGAACAAGCAG CCGAAAGGCUGC	209	UUGUUCUUCAUG AUGGACCAGG	210
102	GGUCCAUCAUGA AGAACAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	211	UAUGUUCUUCAU GAUGGACCGG	212
103	CUGACUUCUUCCU UCAGAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	213	UAUCUGAAGGAA GAAGUCAGGG	214
104	ACUUCUUCCUUCA GAUGCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	215	UAGCAUCUGAAG GAAGAAGUGG	216
105	UCCUUCAGAUGC UGUUUUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	217	UAAAAACAGCAU CUGAAGGAGG	218
106	CCUUCAGAUGCU GUUUUUCAGCAG CCGAAAGGCUGC	219	UGAAAAACAGCA UCUGAAGGGG	220
107	CUUCAGAUGCUG UUUUUCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	221	UUGAAAAACAGC AUCUGAAGGG	222
108	UUCAGAUGCUGU UUUUCACAGCAG CCGAAAGGCUGC	223	UGUGAAAAACAG CAUCUGAAGG	224
109	CAGAUGCUGUUU UUCACCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	225	UUGGUGAAAAAC AGCAUCUGGG	226
110	AGAUGCUGUUUU UCACCACAGCAGC CGAAAGGCUGC	227	UGUGGUGAAAAA CAGCAUCUGG	228
111	GAUGCUGUUUUU CACCACUAGCAGC CGAAAGGCUGC	229	UAGUGGUGAAAA ACAGCAUCGG	230

[0348]

112	AUGCUGUUUUUC ACCACUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	231	UCAGUGGUGAAA AACAGCAUGG	232
113	UGCUGUUUUUCA CCACUGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	233	UACAGUGGUGAA AAACAGCAGG	234
114	GCUGUUUUUCAC CACUGUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	235	UGACAGUGGUGA AAAACAGCGG	236
115	UGUUUUUCACCA CUGUCCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	237	UAGGACAGUGGU GAAAAACAGG	238
116	GUUUUUCACCAC UGUCCUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	239	UCAGGACAGUGG UGAAAAACGG	240
117	UUUUUCACCACU GUCCUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	241	UACAGGACAGUG GUGAAAAAGG	242
118	UUUUCACCACUG UCCUGUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	243	UGACAGGACAGU GGUGAAAAGG	244
119	UUCACCACUGUCC UGUCCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	245	UUGGACAGGACA GUGGUGAAGG	246
120	CACCACUGUCCUG UCCAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	247	UAAUGGACAGGA CAGUGGUGGG	248
121	ACCACUGUCCUGU CCAUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	249	UCAAUGGACAGG ACAGUGGUGG	250
122	CCACUGUCCUGUC CAUUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	251	UUCAAUGGACAG GACAGUGGGG	252
123	CACUGUCCUGUCC AUUGACAGCAGC CGAAAGGCUGC	253	UGUCAAUGGACA GGACAGUGGG	254
124	ACUGUCCUGUCCA UUGACAAGCAGC CGAAAGGCUGC	255	UUGUCAAUGGAC AGGACAGUGG	256
125	CUAAGCUACCUG AGAACCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	257	UUGGUUCUCAGG UAGCUUAGGG	258
126	GAGGUCCAGCAG AGGUUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	259	UACAACCUCUGCU GGACCUCGG	260
127	GCAGAGGUUGUC CAUGACAAGCAG CCGAAAGGCUGC	261	UUGUCAUGGACA ACCUCUGCGG	262

[0349]

128	CAGAGGUUGUCC AUGACAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	263	UCUGUCAUGGAC AACCUCUGGG	264
129	GAGGAUGAGGAA CUUUGGAAGCAG CCGAAAGGCUGC	265	UUCCAAAGUUCC UCAUCCUCGG	266
130	GAACUUUGGAGG AAAUUGUAGCAG CCGAAAGGCUGC	267	UACAAUUUCCUCC AAAGUUCGG	268
131	GACGCUCUUCAGC UAUUACAGCAGC CGAAAGGCUGC	269	UGUAAUAGCUGA AGAGCGUCGG	270
132	ACGCUCUUCAGCU AUUACAAGCAGC CGAAAGGCUGC	271	UUGUAAUAGCUG AAGAGCGUGG	272
133	CGCUCUUCAGCUA UUACAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	273	UUUGUAAUAGCU GAAGAGCGGG	274
134	GCUCUUCAGCUA UUACAACAGCAG CCGAAAGGCUGC	275	UGUUGUAAUAGC UGAAGAGCGG	276
135	CUCUUCAGCUAU UACAACAAGCAG CCGAAAGGCUGC	277	UUGUUGUAAUAG CUGAAGAGGG	278
136	UCUUCAGCUAUU ACAACAUAGCAG CCGAAAGGCUGC	279	UAUGUUGUAAUA GCUGAAGAGG	280
137	CUUCAGCUAUUA CAACAUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	281	UGAUGUUGUAAU AGCUGAAGGG	282
138	UUCAGCUAUUAC AACAUCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	283	UUGAUGUUGUAA UAGCUGAAGG	284
139	CCAGCCUGACCUC ACCUGCAGCAGCC GAAAGGCUGC	285	UGCAGGUGAGGU CAGGCUGGGG	286
140	CAGCCUGACCUCA CCUGCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	287	UAGCAGGUGAGG UCAGGCUGGG	288
141	AGCCUGACCUCAC CUGCUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	289	UAAGCAGGUGAG GUCAGGCUGG	290
142	GCCUGACCUCACC UGCUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	291	UUAAGCAGGUGA GGUCAGGCGG	292
143	CCUGACCUCACCU GCUUAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	293	UUUAAGCAGGUG AGGUCAGGGG	294

[0350]

144	CUGACCUCACCUG CUUAAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	295	UAUUAAGCAGGU GAGGUCAGGG	296
145	UGACCUCACCUGC UUAAUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	297	UAAUUAAGCAGG UGAGGUCAGG	298
146	GACCUCACCUGCU UAAUUGAGCAGC CGAAAGGCUGC	299	UCAAUUAAGCAG GUGAGGUCGG	300
147	ACCUCACCUGCUU AAUUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	301	UUCAAUUAAGCA GGUGAGGUGG	302
148	CCUCACCUGCUUA AUUGACAGCAGC CGAAAGGCUGC	303	UGUCAAUUAAGC AGGUGAGGGG	304
149	CUCACCUGCUUAA UUGACAAGCAGC CGAAAGGCUGC	305	UUGUCAAUUAAG CAGGUGAGGG	306
150	UCACCUGCUUAA UUGACACAGCAG CCGAAAGGCUGC	307	UGUGUCAAUUAA GCAGGUGAGG	308
151	CACCUGCUUAAU UGACACCAGCAGC CGAAAGGCUGC	309	UGGUGUCAAUUA AGCAGGUGGG	310
152	ACCUGCUUAAUU GACACCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	311	UUGGUGUCAAUU AAGCAGGUGG	312
153	CCUGCUUAAUUG ACACCAAAGCAGC CGAAAGGCUGC	313	UUUGGUGUCAAU UAAGCAGGGG	314
154	CUGCUUAAUUGA CACCAACAGCAGC CGAAAGGCUGC	315	UGUUGGUGUCAA UUAAGCAGGG	316
155	UGCUUAAUUGAC ACCAACUAGCAGC CGAAAGGCUGC	317	UAGUUGGUGUCA AUUAAGCAGG	318
156	GCUUAAUUGACA CCAACUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	319	UAAGUUGGUGUC AAUUAAGCGG	320
157	CUUAAUUGACAC CAACUUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	321	UAAAGUUGGUGU CAAUUAAGGG	322
158	UUAAUUGACACC AACUUUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	323	UAAAAGUUGGUG UCAAUUAAGG	324
159	UAAUUGACACCA ACUUUUCAGCAG CCGAAAGGCUGC	325	UGAAAAGUUGGU GUCAAUUAGG	326

[0351]

160	AUUGAAGGGGUG CUGUGCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	327	UAGCACAGCACCC CUUCAAUGG	328
161	CUUGGACAAAAG GAUUGUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	329	UCACAAUCCUUU UGUCCAAGGG	330
162	UUGGACAAAAGG AUUGUGGAGCAG CCGAAAGGCUGC	331	UCCACAAUCCUUU UGUCCAAGG	332
163	UCAACGGUUCCCU UGAUUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	333	UAAAUCAAGGGA ACCGUUGAGG	334
164	CAACGGUUCCCUU GAUUUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	335	UGAAAUCAAGGG AACCGUUGGG	336
165	AACGGUUCCCUU GAUUUCUAGCAG CCGAAAGGCUGC	337	UAGAAAUCAAGG GAACCGUUGG	338
166	ACGGUUCCCUUG AUUUCUUAGCAG CCGAAAGGCUGC	339	UAAGAAAUCAAG GGAACCGUGG	340
167	GUACAUUGACCA GACCAUGAGCAG CCGAAAGGCUGC	341	UCAUGGUCUGGU CAAUGUACGG	342
168	ACCUGUACCACCU CCUGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	343	UCACAGGAGGUG GUACAGGUGG	344
169	CCUGUACCACCUC CUGUGUAGCAGC CGAAAGGCUGC	345	UACACAGGAGGU GGUACAGGGG	346
170	GUACCACCUCCUG UGUCAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	347	UAUGACACAGGA GGUGGUACGG	348
171	GCACAGGCAUCA AGUUCUAAGCAG CCGAAAGGCUGC	349	UUAGAACUUGAU GCCUGUGCGG	350
172	ACAGGCAUCAAG UUCUACUAGCAG CCGAAAGGCUGC	351	UAGUAGAACUUG AUGCCUGUGG	352
173	CAGGCAUCAAGU UCUACUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	353	UGAGUAGAACUU GAUGCCUGGG	354
174	AGGCAUCAAGUU CUACUCCAGCAGC CGAAAGGCUGC	355	UGGAGUAGAACU UGAUGCCUGG	356
175	GGCAUCAAGUUC UACUCCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	357	UUGGAGUAGAAC UUGAUGCCGG	358

[0352]

176	GCAUCAAGUUCU ACUCCAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	359	UAUGGAGUAGAA CUUGAUGCGG	360
177	CAUCAAGUUCUA CUCCAUUAGCAGC CGAAAGGCUGC	361	UAAUGGAGUAGA ACUUGAUGGG	362
178	AUCAAGUUCUAC UCCAUUCAGCAGC CGAAAGGCUGC	363	UGAAUGGAGUAG AACUUGAUGG	364
179	UCAAGUUCUACU CCAUUCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	365	UUGAAUGGAGUA GAACUUGAGG	366
180	CAAGUUCUACUCC AUUCAGAGCAGC CGAAAGGCUGC	367	UCUGAAUGGAGU AGAACUUGGG	368
181	AAGUUCUACUCC AUUCAGCAGCAG CCGAAAGGCUGC	369	UGCUGAAUGGAG UAGAACUUGG	370
182	AGUUCUACUCCA UUCAGCAAGCAG CCGAAAGGCUGC	371	UUGCUGAAUGGA GUAGAACUGG	372
183	GUUCUACUCCAU UCAGCAGAGCAG CCGAAAGGCUGC	373	UCUGCUGAAUGG AGUAGAACGG	374
184	GUGUCAUCUCAG ACAACCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	375	UAGGUUGUCUGA GAUGACACGG	376
185	CAUCUCAGACAAC CUGCUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	377	UCAGCAGGUUGU CUGAGAUGGG	378
186	UCAGACAACCUGC UGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	379	UUCACCAGCAGG UUGUCUGAGG	380
187	CGGGGACCUGUU ACAGACAAGCAG CCGAAAGGCUGC	381	UUGUCUGUAACA GGUCCCCGGG	382
188	GACAACGCUGCCA UUGUCUAGCAGC CGAAAGGCUGC	383	UAGACAAUGGCA GCGUUGUCGG	384
189	GCUGCCUCCUGAC UGUAAUAGCAGC CGAAAGGCUGC	385	UAUUACAGUCAG GAGGCAGCGG	386
190	CUGCCUCCUGACU GUAAUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	387	UUAUUACAGUCA GGAGGCAGGG	388
191	UAAUAUUAAACU UUUUUAAAGCAG CCGAAAGGCUGC	389	UUUAAAAAAGUU UAAUAUUAGG	390

[0353]

192	AAUAUUAAACUU UUUUAAAAGCAG CCGAAAGGCUGC	391	UUUUAAAAAAGU UUAAUAUUGG	392

[0354] 表4:GalXC™-SCAP寡核苷酸(经修饰)。

[0355]

GalXC-SCAP寡聚物	有义链(随从;36聚体)	SEQ ID NO:	反义链(引导;22聚体)	SEQ ID NO:
1	[mUs][mG][mU][mU][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fC][mA][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	393	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mA][fG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	394
2	[mGs][mU][mU][mU][mG][mC][mC][fU][fA][fC][fA][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	395	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fG][mU][fA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][fG][mG][mC][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG]	396
3	[mUs][mU][mU][mG][mC][mC][mU][fA][fC][fA][fU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	397	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mG][fU][mA][mG][fA][mU][mG][mU][fA][mG][mG][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	398

[0356]

4	[mGs][mC][mC][mU][mA][mC][mA][fU][fC][fU][fA][mC][mU][mU][mC][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	399	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mG][fA][mA][mG][fU][mA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mG][mCs][mGs][mG]	400
5	[mAs][mA][mG][mA][mU][mC][mG][fA][fC][fA][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	401	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fU][mG][fA][mC][mC][fA][mU][mG][mU][fC][mG][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG]	402
6	[mAs][mG][mA][mU][mC][mG][mA][fC][fA][fU][fG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	403	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mU][fG][mA][mC][fC][mA][mU][mG][fU][mC][mG][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG]	404
7	[mAs][mU][mC][mG][mA][mC][mA][fU][fG][fG][fU][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	405	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mC][fU][mU][mG][fA][mC][mC][mA][fU][mG][mU][mC][mG][mA][mUs][mGs][mG]	406

[0357]

	mU][mG][mC]			
8	[mGs][mU][mG][mU][mU][mG][mG][fU][fG][fC][fU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	407	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fU][mG][fG][mU][mG][fA][mG][mC][mA][fC][mC][mA][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	408
9	[mUs][mG][mU][mU][mG][mG][mU][fG][fC][fU][fC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	409	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mU][fG][mG][mU][fG][mA][mG][mC][fA][mC][mC][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	410
10	[mGs][mA][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	411	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fU][mG][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mC][fA][mG][mC][mU][mC][mU][mCs][mGs][mG]	412
11	[mAs][mG][mA][mG][mC][mU][mG][fG][fU][fC][fC][mA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Ga	413	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fG][mA][mU][fG][mG][mA][mC][fC][mA][mG][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	414

[0358]

	lNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
12	[mGs][mA][mG][mC][mU][mG][mG][fU][fC][fC][fA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	415	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fC][mA][fU][mG][mA][fU][mG][mG][mA][fC][mC][mA][mG][mC][mU][mCs][mGs][mG]	416
13	[mAs][mG][mC][mU][mG][mG][mU][fC][fC][fA][fU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	417	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mU][mG][mG][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	418
14	[mGs][mC][mU][mG][mG][mU][mC][fC][fA][fU][fC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	419	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mU][fC][mA][mU][fG][mA][mU][mG][fG][mA][mC][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	420
15	[mCs][mU][mG][mG][mU][mC][mC][fA][fU][fC][fA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC	421	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fC][mU][fU][mC][mA][fU][mG][mA][mU][fG][mG][mA][mC][mC][mA][mGs][mGs]	422

[0359]

	][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[mG]	
16	[mCs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fC][fU][fG][fG][mA][mU][mU][mG][mG][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	423	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fC][mC][fA][mA][mU][fC][mC][mA][mG][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mGs][mGs][mG]	424
17	[mUs][mU][mG][mU][mC][mU][mG][fG][fA][fU][fU][mG][mG][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	425	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fA][mU][fG][mC][mC][fA][mA][mU][mC][fC][mA][mG][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	426
18	[mUs][mG][mU][mC][mU][mG][mG][fA][fU][fU][fG][mG][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	427	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fU][mG][mC][fC][mA][mA][mU][fC][mC][mA][mG][mA][mC][mAs][mGs][mG]	428
19	[mGs][mU][mC][mU][mG][mG][mA][fU][fU][fG][fG][mC][mA][mU][mC][mC][m	429	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fG][mG][fA][mU][mG][fC][mC][mA][m	430

[0360]

	U][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fU][mC][mC][mA][mG][mA][mCs][mGs][mG]	
20	[mCs][mU][mG][mG][mA][mU][mU][fG][fG][fC][fA][mU][mC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	431	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fC][fC][mA][fG][mG][mA][fU][mG][mC][mC][fA][mA][mU][mC][mC][mA][mGs][mGs][mG]	432
21	[mUs][mG][mG][mA][mU][mU][mG][fG][fC][fA][fU][mC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	433	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fC][mC][fA][mG][mG][fA][mU][mG][mC][fC][mA][mA][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	434
22	[mGs][mG][mA][mU][mU][mG][mG][fC][fA][fU][fC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	435	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mC][fC][mA][mG][fG][mA][mU][mG][fC][mC][mA][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	436
23	[mGs][mA][mU][mU][mG][mG][mC][fA]	437	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][f	438

	[fU][fC][fC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fU][mA][fC][mC][mA][fG][mG][mA][mU][fG][mC][mC][mA][mA][mU][mCs][mGs][mG]	
24	[mAs][mU][mU][mG][mG][mC][mA][fU][fC][fC][fU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	439	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mU][fA][mC][mC][fA][mG][mG][mA][fU][mG][mC][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	440
25	[mCs][mU][mC][mC][mA][mU][mC][fU][fU][fC][fC][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	441	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mG][fG][mU][mG][fG][mG][mA][mA][fG][mA][mU][mG][mG][mA][mGs][mGs][mG]	442
26	[mCs][mA][mU][mC][mU][mG][mC][fC][fU][fG][fU][mG][mG][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	443	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fC][fA][mU][fC][mC][mC][fA][mC][mA][mG][fG][mC][mA][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	444

[0361]

[0362]

27	[mUs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fG][fU][fG][fG][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	445	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fA][mC][fA][mU][mC][fC][mC][mA][mC][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	446
28	[mGs][mU][mG][mG][mU][mG][mC][fA][fA][fG][fC][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	447	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mC][fC][mA][mA][fG][mC][mU][mU][fG][mC][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	448
29	[mUs][mG][mG][mU][mG][mC][mA][fA][fG][fC][fU][mU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	449	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mC][fC][mC][mA][fA][mG][mC][mU][fU][mG][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	450
30	[mGs][mG][mU][mG][mC][mA][mA][fG][fC][fU][fU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	451	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fC][mA][fC][mC][mC][fA][mA][mG][mC][fU][mU][mG][mC][mA][mC][mCs][mGs][mG]	452

[0363]

	mU][mG][mC]			
31	[mGs][mU][mG][mC][mA][mA][mG][fC][fU][fU][fG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	453	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fA][mC][mC][fC][mA][mA][mG][fC][mU][mU][mG][mC][mA][mCs][mGs][mG]	454
32	[mGs][mC][mA][mA][mG][mC][mU][fU][fG][fG][fG][mU][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	455	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mA][fC][mC][mC][mA][fA][mG][mC][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	456
33	[mCs][mA][mA][mG][mC][mU][mU][fG][fG][fG][fU][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	457	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mU][fG][mA][mC][fA][mC][mC][mC][fA][mA][mG][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	458
34	[mAs][mA][mG][mC][mU][mU][mG][fG][fG][fU][fG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Ga	459	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mA][fU][mG][mA][fC][mA][mC][mC][fC][mA][mA][mG][mC][mU][mUs][mGs][mG]	460

[0364]

	lNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
35	[mAs][mG][mC][mU][mU][mG][mG][fG][fU][fG][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	461	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mC][mA][mC][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	462
36	[mGs][mC][mU][mU][mG][mG][mG][fU][fG][fU][fC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	463	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fG][mA][fG][mA][mU][fG][mA][mC][mA][fC][mC][mC][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	464
37	[mGs][mU][mG][mU][mC][mU][mC][fC][fU][fU][fU][mU][mG][mG][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	465	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fU][mC][fC][mC][mA][fA][mA][mA][mG][fG][mA][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	466
38	[mUs][mG][mU][mC][mU][mC][mC][fU][fU][fU][fU][mG][mG][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][m	467	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mU][fC][mC][mC][fA][mA][mA][mA][fG][mG][mA][mG][mA][mC][mAs][mGs]	468

[0365]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[mG]	
39	[mGs][mG][mG][mG][mA][mC][mC][fU][fG][fU][fU][mA][mC][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	469	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fU][mC][fU][mG][mU][fA][mA][mC][mA][fG][mG][mU][mC][mC][mC][mCs][mGs][mG]	470
40	[mGs][mG][mG][mA][mC][mC][mU][fG][fU][fU][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	471	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fG][mU][fC][mU][mG][fU][mA][mA][mC][fA][mG][mG][mU][mC][mC][mCs][mGs][mG]	472
41	[mGs][mG][mA][mC][mC][mU][mG][fU][fU][fA][fC][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	473	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mG][fU][mC][mU][fG][mU][mA][mA][fC][mA][mG][mG][mU][mC][mCs][mGs][mG]	474
42	[mGs][mA][mC][mC][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fA][mG][mA][mC][mA][mG][m	475	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fC][mU][fG][mU][mC][fU][mG][mU][m	476

[0366]

	U][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fA][mC][mA][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	
43	[mAs][mC][mC][mU][mG][mU][mU][fA][fC][fA][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	477	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mC][fU][mG][mU][fC][mU][mG][mU][fA][mA][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	478
44	[mUs][mG][mC][mC][mA][mU][mU][fG][fU][fC][fU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	479	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fU][mG][mC][fA][mG][mA][mC][fA][mA][mU][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	480
45	[mGs][mC][mC][mA][mU][mU][mG][fU][fC][fU][fG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	481	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mG][fU][mU][mG][fC][mA][mG][mA][fC][mA][mA][mU][mG][mG][mCs][mGs][mG]	482
46	[mCs][mC][mA][mU][mU][mG][mU][fC]	483	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][f	484

[0367]

	[fU][fG][fC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fA][mA][fG][mU][mU][fG][mC][mA][mG][fA][mC][mA][mA][mU][mG][mGs][mGs][mG]	
47	[mAs][mU][mU][mG][mU][mC][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	485	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fC][mA][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mG][mA][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	486
48	[mUs][mC][mU][mG][mC][mA][mA][fC][fU][fU][fU][mG][mG][mC][mA][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	487	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mU][fG][mC][mC][fA][mA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	488
49	[mCs][mU][mA][mC][mC][mC][mA][fC][fU][fG][fC][mU][mG][mA][mA][mA][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	489	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fU][mU][fU][mC][mA][fG][mC][mA][mG][fU][mG][mG][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	490

[0368]

50	[mGs][mC][mC][mA][mG][mG][mA][fA][fC][fA][fG][mG][mA][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	491	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fG][mU][mC][fC][mU][mG][mU][fU][mC][mC][mU][mG][mG][mCs][mGs][mG]	492
51	[mGs][mA][mA][mC][mA][mG][mG][fA][fC][fC][fU][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	493	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mC][fC][mA][mC][fA][mG][mG][mU][fC][mC][mU][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	494
52	[mAs][mC][mA][mG][mG][mA][mC][fC][fU][fG][fU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	495	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mU][fU][mC][mC][fA][mC][mA][mG][fG][mU][mC][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	496
53	[mUs][mG][mG][mA][mA][mU][mU][fC][fA][fC][fC][mA][mC][mC][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	497	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fG][mG][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mA][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	498

[0369]

	mU][mG][mC]			
54	[mCs][mU][mU][mG][mU][mG][mA][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	499	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fU][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fU][mC][mA][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	500
55	[mUs][mU][mG][mU][mG][mA][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	501	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mU][fG][mU][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mU][mC][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	502
56	[mUs][mG][mU][mG][mA][mC][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	503	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mA][fU][mG][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mG][mU][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	504
57	[mGs][mU][mG][mA][mC][mC][mA][fC][fC][fU][fA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Gal	505	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mU][mG][fU][mA][mG][mG][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	506

[0370]

	NAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
58	[mUs][mG][mA][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fA][fC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	507	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mU][fG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][fG][mU][mG][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG]	508
59	[mGs][mA][mC][mC][mA][mC][mC][fU][fA][fC][fA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	509	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fG][mA][fU][mG][mA][fU][mG][mU][mA][fG][mG][mU][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	510
60	[mAs][mC][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fC][fA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	511	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mU][mG][mU][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mUs][mGs][mG]	512
61	[mCs][mC][mA][mC][mC][mU][mA][fC][fA][fU][fC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC	513	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mA][fG][mA][mU][fG][mA][mU][mG][fU][mA][mG][mG][mU][mG][mGs][mGs	514

[0371]

	][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][mG]	
62	[mCs][mA][mC][mC][mU][mA][mC][fA][fU][fC][fA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	515	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mA][fA][mG][mA][fU][mG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	516
63	[mAs][mC][mC][mU][mA][mC][mA][fU][fC][fA][fU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	517	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mC][fA][mA][mG][fA][mU][mG][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	518
64	[mCs][mC][mU][mA][mC][mA][mU][fC][fA][fU][fC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	519	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fA][mA][fC][mA][mA][fG][mA][mU][mG][fA][mU][mG][mU][mA][mG][mGs][mGs][mG]	520
65	[mCs][mU][mA][mC][mA][mU][mC][fA][fU][fC][fU][mU][mG][mU][mU][mU][m	521	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fA][mA][fA][mC][mA][fA][mG][mA][m	522

[0372]

	G][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		U][fG][mA][mU][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	
66	[mAs][mC][mA][mU][mC][mA][mU][fC][fU][fU][fG][mU][mU][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	523	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mC][fA][mA][mA][fC][mA][mA][mG][fA][mU][mG][mA][mU][mG][mUs][mGs][mG]	524
67	[mAs][mU][mC][mA][mU][mC][mU][fU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	525	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mG][fG][mC][mA][fA][mA][mC][mA][fA][mG][mA][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	526
68	[mUs][mC][mA][mU][mC][mU][mU][fG][fU][fU][fU][mG][mC][mC][mU][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	527	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mA][fG][mG][mC][fA][mA][mA][mC][fA][mA][mG][mA][mU][mG][mAs][mGs][mG]	528
69	[mAs][mU][mC][mU][mU][mG][mU][fU]	529	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][f	530

	[fU][fG][fC][mC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fU][mG][fU][mA][mG][fG][mC][mA][mA][fA][mC][mA][mA][mG][mA][mUs][mGs][mG]	
70	[mUs][mC][mU][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fC][fC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	531	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mU][fG][mU][mA][fG][mG][mC][mA][fA][mA][mC][mA][mA][mG][mAs][mGs][mG]	532
71	[mUs][mU][mU][mC][mC][mC][mC][fU][fA][fC][fC][mU][mU][mG][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	533	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fC][mA][fC][mA][mA][fG][mG][mU][mA][fG][mG][mG][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG]	534
72	[mUs][mU][mC][mC][mC][mC][mU][fA][fC][fC][fU][mU][mG][mU][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	535	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mC][fA][mC][mA][fA][mG][mG][mU][fA][mG][mG][mG][mG][mA][mAs][mGs][mG]	536

[0373]

[0374]

73	[mCs][mC][mC][mU][mA][mC][mC][fU][fU][fG][fU][mG][mG][mU][mG][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	537	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mC][fA][mC][mC][fA][mC][mA][mA][fG][mG][mU][mA][mG][mG][mGs][mGs][mG]	538
74	[mCs][mU][mA][mC][mC][mU][mU][fG][fU][fG][fG][mU][mG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	539	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fA][mA][fC][mC][mA][fC][mC][mA][mC][fA][mA][mG][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	540
75	[mUs][mA][mC][mC][mU][mU][mG][fU][fG][fG][fU][mG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	541	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mA][fA][mC][mC][fA][mC][mC][mA][fC][mA][mA][mG][mG][mU][mAs][mGs][mG]	542
76	[mAs][mC][mC][mU][mU][mG][mU][fG][fG][fU][fG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	543	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fA][mU][fA][mA][mC][fC][mA][mC][mC][fA][mC][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	544

[0375]

	mU][mG][mC]			
77	[mCs][mC][mU][mU][mG][mU][mG][fG][fU][fG][fG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	545	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fC][fA][mA][fU][mA][mA][fC][mC][mA][mC][fC][mA][mC][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	546
78	[mCs][mU][mU][mG][mU][mG][mG][fU][fG][fG][fU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	547	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fC][mA][fA][mU][mA][fA][mC][mC][mA][fC][mC][mA][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	548
79	[mUs][mU][mG][mU][mG][mG][mU][fG][fG][fU][fU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	549	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fC][mC][fA][mA][mU][fA][mA][mC][mC][fA][mC][mC][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	550
80	[mUs][mG][mU][mG][mG][mU][mG][fG][fU][fU][fA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Ga	551	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mC][fC][mA][mA][fU][mA][mA][mC][fC][mA][mC][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	552

[0376]

	lNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
81	[mGs][mU][mG][mG][mU][mG][mG][fU][fU][fA][fU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	553	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fA][fA][mC][fC][mC][mA][fA][mU][mA][mA][fC][mC][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	554
82	[mUs][mG][mG][mU][mG][mG][mU][fU][fA][fU][fU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	555	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fA][mA][fC][mC][mC][fA][mA][mU][mA][fA][mC][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	556
83	[mGs][mG][mU][mG][mG][mU][mU][fA][fU][fU][fG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	557	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fU][mA][fA][mC][mC][fC][mA][mA][mU][fA][mA][mC][mC][mA][mC][mCs][mGs][mG]	558
84	[mGs][mU][mG][mG][mU][mU][mA][fU][fU][fG][fG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][m	559	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mU][fA][mA][mC][fC][mC][mA][mA][fU][mA][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs]	560

[0377]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[mG]	
85	[mUs][mG][mG][mU][mU][mA][mU][fU][fG][fG][fG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	561	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mC][fU][mA][mA][fC][mC][mC][mA][fA][mU][mA][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	562
86	[mGs][mG][mU][mU][mA][mU][mU][fG][fG][fG][fU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	563	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mU][fC][mU][mA][fA][mC][mC][mC][fA][mA][mU][mA][mA][mC][mCs][mGs][mG]	564
87	[mGs][mU][mU][mA][mU][mU][mG][fG][fG][fU][fU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	565	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fU][mC][fU][mC][mU][fA][mA][mC][mC][fC][mA][mA][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	566
88	[mUs][mU][mA][mU][mU][mG][mG][fG][fU][fU][fA][mG][mA][mG][mA][mA][m	567	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fC][mU][mC][fU][mA][mA][m	568

[0378]

	U][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][fC][mC][mA][mA][mU][mA][mAs][mGs][mG]	
89	[mAs][mU][mU][mG][mG][mG][mU][fU][fA][fG][fA][mG][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	569	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mA][fU][mU][mC][fU][mC][mU][mA][fA][mC][mC][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	570
90	[mUs][mU][mG][mG][mG][mU][mU][fA][fG][fA][fG][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	571	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fC][mU][mC][mU][fA][mA][mC][mC][mC][mA][mAs][mGs][mG]	572
91	[mGs][mG][mU][mU][mA][mG][mA][fG][fA][fA][fU][mG][mU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	573	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fA][mA][fC][mA][mC][fA][mU][mU][mC][fU][mC][mU][mA][mA][mC][mCs][mGs][mG]	574
92	[mGs][mU][mU][mA][mG][mA][mG][fA]	575	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][f	576

[0379]

	[fA][fU][fG][mU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][fC][mA][fA][mC][mA][fC][mA][mU][mU][fC][mU][mC][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	
93	[mUs][mU][mA][mG][mA][mG][mA][fA][fU][fG][fU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	577	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fA][mC][mA][mU][fU][mC][mU][mC][mU][mA][mAs][mGs][mG]	578
94	[mUs][mA][mG][mA][mG][mA][mA][fU][fG][fU][fG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	579	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fC][mA][mA][fC][mA][mC][mA][fU][mU][mC][mU][mC][mU][mAs][mGs][mG]	580
95	[mAs][mG][mA][mG][mA][mA][mU][fG][fU][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	581	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mA][mC][fA][mU][mU][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	582

[0380]

96	[mGs][mA][mG][mA][mA][mU][mG][fU][fG][fU][fU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	583	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mC][fA][mC][mC][fA][mA][mC][mA][fC][mA][mU][mU][mC][mU][mCs][mGs][mG]	584
97	[mAs][mG][mA][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fU][fG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	585	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fA][mG][fC][mA][mC][fC][mA][mA][mC][fA][mC][mA][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	586
98	[mAs][mA][mU][mG][mU][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mG][mC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	587	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fA][mG][mC][fA][mC][mC][mA][fA][mC][mA][mC][mA][mU][mUs][mGs][mG]	588
99	[mAs][mU][mG][mU][mG][mU][mU][fG][fG][fU][fG][mC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	589	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fG][mU][fG][mA][mG][fC][mA][mC][mC][fA][mA][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	590

[0381]

	mU][mG][mC]			
100	[mUs][mG][mU][mG][mU][mU][mG][fG][fU][fG][fC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	591	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fG][mG][fU][mG][mA][fG][mC][mA][mC][fC][mA][mA][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	592
101	[mUs][mG][mG][mU][mC][mC][mA][fU][fC][fA][fU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	593	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mC][fU][mU][mC][fA][mU][mG][mA][fU][mG][mG][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	594
102	[mGs][mG][mU][mC][mC][mA][mU][fC][fA][fU][fG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	595	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mU][fC][mU][mU][fC][mA][mU][mG][fA][mU][mG][mG][mA][mC][mCs][mGs][mG]	596
103	[mCs][mU][mG][mA][mC][mU][mU][fC][fU][fU][fC][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Gal	597	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fU][mG][fA][mA][mG][fG][mA][mA][mG][fA][mA][mG][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	598

[0382]

	NAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
104	[mAs][mC][mU][mU][mC][mU][mU][fC][fC][fU][fU][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	599	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mU][fC][mU][mG][fA][mA][mG][mG][fA][mA][mG][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG]	600
105	[mUs][mC][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fA][fU][fG][mC][mU][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	601	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mA][mU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	602
106	[mCs][mC][mU][mU][mC][mA][mG][fA][fU][fG][fC][mU][mG][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	603	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mA][fA][mC][mA][fG][mC][mA][mU][fC][mU][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	604
107	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mA][fU][fG][fC][fU][mG][mU][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][m	605	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA][fA][mA][mC][fA][mG][mC][mA][fU][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs	606

[0383]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][mG]	
108	[mUs][mU][mC][mA][mG][mA][mU][fG][fC][fU][fG][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	607	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fA][mA][fA][mA][mA][fC][mA][mG][mC][fA][mU][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	608
109	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mC][fU][fG][fU][fU][mU][mU][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	609	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fA][mA][mA][fA][mA][mC][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	610
110	[mAs][mG][mA][mU][mG][mC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	611	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mU][fG][mA][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][mC][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG]	612
111	[mGs][mA][mU][mG][mC][mU][mG][fU][fU][fU][fU][mU][mC][mA][mC][mC][m	613	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fG][mG][fU][mG][mA][fA][mA][mA][m	614

[0384]

	A][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fC][mA][mG][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	
112	[mAs][mU][mG][mC][mU][mG][mU][fU][fU][fU][fU][mC][mA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	615	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fU][mG][fG][mU][mG][fA][mA][mA][mA][fA][mC][mA][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	616
113	[mUs][mG][mC][mU][mG][mU][mU][fU][fU][fU][fC][mA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	617	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mU][fG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][fA][mA][mC][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	618
114	[mGs][mC][mU][mG][mU][mU][mU][fU][fU][fC][fA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	619	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mG][fU][mG][mG][fU][mG][mA][mA][fA][mA][mA][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	620
115	[mUs][mG][mU][mU][mU][mU][mU][fC]	621	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][f	622

[0385]

	[fA][fC][fC][mA][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		G][fA][mC][fA][mG][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mA][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	
116	[mGs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fA][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	623	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fC][mA][mG][fU][mG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG]	624
117	[mUs][mU][mU][mU][mU][mC][mA][fC][fC][fA][fC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	625	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fA][mC][mA][fG][mU][mG][mG][fU][mG][mA][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG]	626
118	[mUs][mU][mU][mU][mC][mA][mC][fC][fA][fC][fU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	627	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mG][fG][mA][mC][fA][mG][mU][mG][fG][mU][mG][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG]	628

[0386]

119	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mA][fC][fU][fG][fU][mC][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	629	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mC][fA][mG][mG][fA][mC][mA][mG][fU][mG][mG][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	630
120	[mCs][mA][mC][mC][mA][mC][mU][fG][fU][fC][fC][mU][mG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	631	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fA][mC][mA][fG][mG][mA][mC][fA][mG][mU][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	632
121	[mAs][mC][mC][mA][mC][mU][mG][fU][fC][fC][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	633	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mG][fG][mA][mC][fA][mG][mG][mA][fC][mA][mG][mU][mG][mG][mUs][mGs][mG]	634
122	[mCs][mC][mA][mC][mU][mG][mU][fC][fC][fU][fG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	635	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fG][mG][mA][fC][mA][mG][mG][fA][mC][mA][mG][mU][mG][mGs][mGs][mG]	636

[0387]

	mU][mG][mC]			
123	[mCs][mA][mC][mU][mG][mU][mC][fC][fU][fG][fU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	637	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mG][fA][mC][mA][mG][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mGs][mGs][mG]	638
124	[mAs][mC][mU][mG][mU][mC][mC][fU][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	639	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mA][fG][mG][mA][mC][mA][mG][mUs][mGs][mG]	640
125	[mCs][mU][mA][mA][mG][mC][mU][fA][fC][fC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	641	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mU][fC][mU][mC][fA][mG][mG][mU][fA][mG][mC][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG]	642
126	[mGs][mA][mG][mG][mU][mC][mC][fA][fG][fC][fA][mG][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Gal	643	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mC][fC][mU][mC][fU][mG][mC][mU][fG][mG][mA][mC][mC][mU][mCs][mGs][mG]	644

[0388]

	NAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
127	[mGs][mC][mA][mG][mA][mG][mG][fU][fU][fG][fU][mC][mC][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	645	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fU][mG][mG][fA][mC][mA][mA][fC][mC][mU][mC][mU][mG][mCs][mGs][mG]	646
128	[mCs][mA][mG][mA][mG][mG][mU][fU][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	647	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fU][mC][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mA][fA][mC][mC][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	648
129	[mGs][mA][mG][mG][mA][mU][mG][fA][fG][fG][fA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	649	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fA][mA][fA][mG][mU][fU][mC][mC][mU][fC][mA][mU][mC][mC][mU][mCs][mGs][mG]	650
130	[mGs][mA][mA][mC][mU][mU][mU][fG][fG][fA][fG][mG][mA][mA][mA][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][m	651	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mU][fU][mU][mC][fC][mU][mC][mC][fA][mA][mA][mG][mU][mU][mCs][mGs]	652

[0389]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[mG]	
131	[mGs][mA][mC][mG][mC][mU][mC][fU][fU][fC][fA][mG][mC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	653	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fA][mU][fA][mG][mC][fU][mG][mA][mA][fG][mA][mG][mC][mG][mU][mCs][mGs][mG]	654
132	[mAs][mC][mG][mC][mU][mC][mU][fU][fC][fA][fG][mC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	655	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mA][fU][mA][mG][fC][mU][mG][mA][fA][mG][mA][mG][mC][mG][mUs][mGs][mG]	656
133	[mCs][mG][mC][mU][mC][mU][mU][fC][fA][fG][fC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	657	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fU][mA][fA][mU][mA][fG][mC][mU][mG][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mGs][mGs][mG]	658
134	[mGs][mC][mU][mC][mU][mU][mC][fA][fG][fC][fU][mA][mU][mU][mA][mC][m	659	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fG][mU][fA][mA][mU][fA][mG][mC][m	660

[0390]

	A][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		U][fG][mA][mA][mG][mA][mG][mCs][mGs][mG]	
135	[mCs][mU][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fC][fU][fA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	661	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mG][fU][mA][mA][fU][mA][mG][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG]	662
136	[mUs][mC][mU][mU][mC][mA][mG][fC][fU][fA][fU][mU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	663	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mU][fG][mU][mA][fA][mU][mA][mG][fC][mU][mG][mA][mA][mG][mAs][mGs][mG]	664
137	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mC][fU][fA][fU][fU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	665	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mU][fU][mG][mU][fA][mA][mU][mA][fG][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	666
138	[mUs][mU][mC][mA][mG][mC][mU][fA]	667	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][f	668

	[fU][fU][fA][mC][mA][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fU][mG][fU][mU][mG][fU][mA][mA][mU][fA][mG][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	
139	[mCs][mC][mA][mG][mC][mC][mU][fG][fA][fC][fC][mU][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	669	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fG][mG][fU][mG][mA][fG][mG][mU][mC][fA][mG][mG][mC][mU][mG][mGs][mGs][mG]	670
140	[mCs][mA][mG][mC][mC][mU][mG][fA][fC][fC][fU][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	671	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mG][fG][mU][mG][fA][mG][mG][mU][fC][mA][mG][mG][mC][mU][mGs][mGs][mG]	672
141	[mAs][mG][mC][mC][mU][mG][mA][fC][fC][fU][fC][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	673	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fC][mA][fG][mG][mU][fG][mA][mG][mG][fU][mC][mA][mG][mG][mC][mUs][mGs][mG]	674

[0391]

[0392]

142	[mGs][mC][mC][mU][mG][mA][mC][fC][fU][fC][fA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	675	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fG][mC][fA][mG][mG][fU][mG][mA][mG][fG][mU][mC][mA][mG][mG][mCs][mGs][mG]	676
143	[mCs][mC][mU][mG][mA][mC][mC][fU][fC][fA][fC][mC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	677	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fA][mG][fC][mA][mG][fG][mU][mG][mA][fG][mG][mU][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	678
144	[mCs][mU][mG][mA][mC][mC][mU][fC][fA][fC][fC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	679	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mA][fG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][fA][mG][mG][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	680
145	[mUs][mG][mA][mC][mC][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][m	681	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mA][fA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fG][mA][mG][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG]	682

[0393]

	U][mG][mC]			
146	[mGs][mA][mC][mC][mU][mC][mA][fC][fC][fU][fG][mC][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	683	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mU][fA][mA][mG][fC][mA][mG][mG][fU][mG][mA][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	684
147	[mAs][mC][mC][mU][mC][mA][mC][fC][fU][fG][fC][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	685	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fU][mA][mA][fG][mC][mA][mG][fG][mU][mG][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	686
148	[mCs][mC][mU][mC][mA][mC][mC][fU][fG][fC][fU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	687	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fA][mA][fU][mU][mA][fA][mG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mG][mGs][mGs][mG]	688
149	[mCs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fG][fC][fU][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Gal	689	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	690

[0394]

	NAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
150	[mUs][mC][mA][mC][mC][mU][mG][fC][fU][fU][fA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	691	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fU][mC][fA][mA][mU][fU][mA][mA][mG][fC][mA][mG][mG][mU][mG][mAs][mGs][mG]	692
151	[mCs][mA][mC][mC][mU][mG][mC][fU][fU][fA][fA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	693	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fU][fG][mU][fC][mA][mA][fU][mU][mA][mA][fG][mC][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	694
152	[mAs][mC][mC][mU][mG][mC][mU][fU][fA][fA][fU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	695	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][fA][mG][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	696
153	[mCs][mC][mU][mG][mC][mU][mU][fA][fA][fU][fU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][m	697	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fG][mU][fG][mU][mC][fA][mA][mU][mU][fA][mA][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs	698

[0395]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][mG]	
154	[mCs][mU][mG][mC][mU][mU][mA][fA][fU][fU][fG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	699	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fG][mG][fU][mG][mU][fC][mA][mA][mU][fU][mA][mA][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	700
155	[mUs][mG][mC][mU][mU][mA][mA][fU][fU][fG][fA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	701	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fU][mG][fG][mU][mG][fU][mC][mA][mA][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	702
156	[mGs][mC][mU][mU][mA][mA][mU][fU][fG][fA][fC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	703	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mG][mU][fG][mU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	704
157	[mCs][mU][mU][mA][mA][mU][mU][fG][fA][fC][fA][mC][mC][mA][mA][mC][m	705	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fU][mG][mG][fU][mG][mU][m	706

[0396]

	U][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][fA][mA][mU][mU][mA][mA][mGs][mGs][mG]	
158	[mUs][mU][mA][mA][mU][mU][mG][fA][fC][fA][fC][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	707	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mG][fU][mU][mG][fG][mU][mG][mU][fC][mA][mA][mU][mU][mA][mAs][mGs][mG]	708
159	[mUs][mA][mA][mU][mU][mG][mA][fC][fA][fC][fC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	709	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mA][fG][mU][mU][fG][mG][mU][mG][fU][mC][mA][mA][mU][mU][mAs][mGs][mG]	710
160	[mAs][mU][mU][mG][mA][mA][mG][fG][fG][fG][fU][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	711	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fA][mG][mC][fA][mC][mC][mC][fC][mU][mU][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	712
161	[mCs][mU][mU][mG][mG][mA][mC][fA]	713	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][f	714

[0397]

	[fA][fA][fA][mG][mG][mA][mU][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][fA][mA][fU][mC][mC][fU][mU][mU][mU][fG][mU][mC][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	
162	[mUs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fA][fA][fA][fG][mG][mA][mU][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	715	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fA][mU][mC][fC][mU][mU][mU][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mAs][mGs][mG]	716
163	[mUs][mC][mA][mA][mC][mG][mG][fU][fU][fC][fC][mC][mU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	717	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fU][mC][fA][mA][mG][fG][mG][mA][mA][fC][mC][mG][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	718
164	[mCs][mA][mA][mC][mG][mG][mU][fU][fC][fC][fC][mU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	719	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mU][fC][mA][mA][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG]	720

[0398]

165	[mAs][mA][mC][mG][mG][mU][mU][fC][fC][fC][fU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	721	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mA][fU][mC][mA][fA][mG][mG][mG][fA][mA][mC][mC][mG][mU][mUs][mGs][mG]	722
166	[mAs][mC][mG][mG][mU][mU][mC][fC][fC][fU][fU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	723	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mA][fA][mU][mC][fA][mA][mG][mG][fG][mA][mA][mC][mC][mG][mUs][mGs][mG]	724
167	[mGs][mU][mA][mC][mA][mU][mU][fG][fA][fC][fC][mA][mG][mA][mC][mC][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	725	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fG][mG][fU][mC][mU][fG][mG][mU][mC][fA][mA][mU][mG][mU][mA][mCs][mGs][mG]	726
168	[mAs][mC][mC][mU][mG][mU][mA][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	727	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fG][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fU][mA][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	728

[0399]

	mU][mG][mC]			
169	[mCs][mC][mU][mG][mU][mA][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	729	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mA][fG][mG][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mU][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	730
170	[mGs][mU][mA][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fC][fC][mU][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	731	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fA][mC][mA][fG][mG][mA][mG][fG][mU][mG][mG][mU][mA][mCs][mGs][mG]	732
171	[mGs][mC][mA][mC][mA][mG][mG][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	733	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mA][fC][mU][mU][fG][mA][mU][mG][fC][mC][mU][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG]	734
172	[mAs][mC][mA][mG][mG][mC][mA][fU][fC][fA][fA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-Ga	735	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mU][mG][mA][fU][mG][mC][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	736

[0400]

	lNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
173	[mCs][mA][mG][mG][mC][mA][mU][fC][fA][fA][fG][mU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	737	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fU][mA][fG][mA][mA][fC][mU][mU][mG][fA][mU][mG][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	738
174	[mAs][mG][mG][mC][mA][mU][mC][fA][fA][fG][fU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	739	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fG][mU][fA][mG][mA][fA][mC][mU][mU][fG][mA][mU][mG][mC][mC][mUs][mGs][mG]	740
175	[mGs][mG][mC][mA][mU][mC][mA][fA][fG][fU][fU][mC][mU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	741	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mG][fU][mA][mG][fA][mA][mC][mU][fU][mG][mA][mU][mG][mC][mCs][mGs][mG]	742
176	[mGs][mC][mA][mU][mC][mA][mA][fG][fU][fU][fC][mU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][m	743	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fG][mU][mA][fG][mA][mA][mC][fU][mU][mG][mA][mU][mG][mCs][mGs]	744

[0401]

	C][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[mG]	
177	[mCs][mA][mU][mC][mA][mA][mG][fU][fU][fC][fU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	745	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fA][mG][mU][fA][mG][mA][mA][fC][mU][mU][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	746
178	[mAs][mU][mC][mA][mA][mG][mU][fU][fC][fU][fA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	747	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fU][mG][fG][mA][mG][fU][mA][mG][mA][fA][mC][mU][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	748
179	[mUs][mC][mA][mA][mG][mU][mU][fC][fU][fA][fC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	749	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mU][fG][mG][mA][fG][mU][mA][mG][fA][mA][mC][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	750
180	[mCs][mA][mA][mG][mU][mU][mC][fU][fA][fC][fU][mC][mC][mA][mU][mU][m	751	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mA][fU][mG][mG][fA][mG][mU][m	752

[0402]

	C][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][fG][mA][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	
181	[mAs][mA][mG][mU][mU][mC][mU][fA][fC][fU][fC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	753	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fCs][fU][fG][mA][fA][mU][mG][fG][mA][mG][mU][fA][mG][mA][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	754
182	[mAs][mG][mU][mU][mC][mU][mA][fC][fU][fC][fC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	755	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fU][mG][fA][mA][mU][fG][mG][mA][mG][fU][mA][mG][mA][mA][mC][mUs][mGs][mG]	756
183	[mGs][mU][mU][mC][mU][mA][mC][fU][fC][fC][fA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	757	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mU][fG][mA][mA][fU][mG][mG][mA][fG][mU][mA][mG][mA][mA][mCs][mGs][mG]	758
184	[mGs][mU][mG][mU][mC][mA][mU][fC][	759	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][f	760

[0403]

	fU][fC][fA][mG][mA][mC][mA][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		G][fU][mU][fG][mU][mC][fU][mG][mA][mG][fA][mU][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	
185	[mCs][mA][mU][mC][mU][mC][mA][fG][fA][fC][fA][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	761	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fC][mA][fG][mG][mU][fU][mG][mU][mC][fU][mG][mA][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	762
186	[mUs][mC][mA][mG][mA][mC][mA][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	763	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mC][fA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fU][mG][mU][mC][mU][mG][mAs][mGs][mG]	764
187	[mCs][mG][mG][mG][mG][mA][mC][fC][fU][fG][fU][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	765	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mU][fG][mU][mA][fA][mC][mA][mG][fG][mU][mC][mC][mC][mC][mGs][mGs][mG]	766

[0404]

188	[mGs][mA][mC][mA][mA][mC][mG][fC][fU][fG][fC][mC][mA][mU][mU][mG][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	767	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fC][mA][fA][mU][mG][fG][mC][mA][mG][fC][mG][mU][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	768
189	[mGs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fC][fC][fU][fG][mA][mC][mU][mG][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	769	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mC][fA][mG][mU][fC][mA][mG][mG][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	770
190	[mCs][mU][mG][mC][mC][mU][mC][fC][fU][fG][fA][mC][mU][mG][mU][mA][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	771	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fU][mA][fC][mA][mG][fU][mC][mA][mG][fG][mA][mG][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	772
191	[mUs][mA][mA][mU][mA][mU][mU][fA][fA][fA][fC][mU][mU][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][	773	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fA][mA][fA][mA][mA][fG][mU][mU][mU][fA][mA][mU][mA][mU][mU][mAs][mGs][mG]	774

[0405]

	mU][mG][mC]			
192	[mAs][mA][mU][mA][mU][mU][mA][fA][fA][fC][fU][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	775	[甲基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fA][mA][fA][mA][mA][fA][mG][mU][mU][fU][mA][mA][mU][mA][mU][mUs][mGs][mG]	776

[0406] 利用表4的GalXC™-SCAP寡核苷酸重复实施例2中所阐述的基于人类肝细胞3D球状体的测定,其结果示于表5中。

[0407] 表5:3D人类球状体中的GalXC™-SCAP寡核苷酸SCAP mRNA敲低;以100nM施用7天;-5'和-3'测定,剩余mRNA%(相对于模拟对照,以Hs HPRT-517(HEX)和Hs SFRS9-569(HEX)进行归一化)。

[0408]

	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		平均值	
GalXC™-SCAP	剩余mRNA %	SEM %	剩余mRNA %	SEM %	剩余mRNA %	SEM %
1	67.3	11.5	66.3	12.0	66.8	0.7
2	26.3	12.1	17.7	7.8	22.0	6.1
3	43.5	4.7	48.0	5.6	45.7	3.2
4	64.2	12.4	55.8	13.6	60.0	6.0
5	73.5	10.2	86.3	11.0	79.9	9.0
6	59.8	10.1	94.1	11.3	77.0	24.3
7	43.9	7.8	60.8	11.1	52.3	11.9
8	94.4	26.7	110.7	19.3	102.6	11.5
9	32.7	5.0	53.7	10.3	43.2	14.8
10	44.1	3.3	61.7	5.1	52.9	12.4
11	77.1	21.9	97.5	18.5	87.3	14.4
12	64.3	54.4	72.5	53.6	68.4	5.8
13	6.4	1.9	36.3	6.9	21.4	21.1
14	80.4	16.1	104.2	17.8	92.3	16.8
15	87.1	10.4	111.2	12.5	99.2	17.0
16	91.3	19.6	106.5	23.2	98.9	10.8
17	64.3	6.3	101.3	14.1	82.8	26.2
18	99.0	18.7	101.6	28.4	100.3	1.8
19	75.7	11.1	90.1	16.0	82.9	10.2

[0409]

20	35.2	7.4	45.6	12.1	40.4	7.3
21	32.7	7.0	35.0	11.0	33.9	1.6
22	49.3	4.8	61.6	5.2	55.4	8.7
23	76.2	16.4	86.0	20.5	81.1	6.9
24	22.7	4.6	38.0	7.1	30.4	10.8
25	110.6	19.0	103.6	19.7	107.1	4.9
26	57.2	16.0	67.9	16.1	62.6	7.6
27	66.4	11.2	78.6	11.9	72.5	8.6
28	100.0	22.1	134.8	21.6	117.4	24.6
29	53.2	13.3	58.1	13.8	55.6	3.5
30	42.7	10.6	66.5	15.3	54.6	16.8
31	46.2	5.8	89.9	12.6	68.0	31.0
32	59.9	12.1	73.3	11.8	66.6	9.5
33	29.4	5.5	38.5	7.4	33.9	6.4
34	92.3	19.3	127.0	18.3	109.7	24.6
35	95.5	25.6	120.3	27.5	107.9	17.5
36	69.9	20.9	102.1	33.2	86.0	22.8
37	57.1	20.6	82.3	22.0	69.7	17.8
38	53.7	12.9	70.4	14.8	62.1	11.8
39	87.5	19.1	107.1	26.1	97.3	13.8
40	67.7	16.2	93.7	26.9	80.7	18.4
41	78.5	16.1	94.7	14.0	86.6	11.5
42	43.0	5.8	39.2	5.7	41.1	2.7
43	25.8	4.7	29.7	5.4	27.7	2.8
44	55.4	7.6	72.2	8.6	63.8	11.9
45	78.0	7.7	101.9	7.2	89.9	16.9
46	53.4	38.0	118.6	56.2	86.0	46.1
47	69.1	10.8	87.4	13.8	78.2	12.9
48	155.7	107.9	73.6	57.4	114.7	58.0
49	57.1	9.2	62.7	11.9	59.9	3.9
50	61.2	6.3	76.6	7.7	68.9	10.9
51	37.8	6.3	38.1	7.6	38.0	0.2
52	32.6	5.7	35.9	8.4	34.2	2.3
53	50.4	3.8	60.5	6.5	55.4	7.1
54	41.8	9.4	51.4	12.0	46.6	6.8
55	58.5	8.0	57.5	11.4	58.0	0.7
56	82.7	14.0	86.3	17.9	84.5	2.5
57	59.9	5.9	64.3	5.5	62.1	3.1
58	90.3	11.2	87.7	10.9	89.0	1.9
59	78.7	8.1	83.8	7.3	81.3	3.6
60	40.2	8.8	35.7	8.0	37.9	3.2
61	46.5	8.6	49.6	8.7	48.1	2.2
62	33.4	6.5	38.3	7.2	35.9	3.5
63	30.7	5.0	41.2	6.5	36.0	7.4
64	60.0	11.9	48.1	9.6	54.1	8.4
65	39.0	5.5	39.0	6.1	39.0	0.1
66	30.3	3.4	25.6	3.6	28.0	3.3

[0410]

67	14.2	3.6	17.0	3.7	15.6	1.9
68	33.4	5.2	28.6	5.2	31.0	3.4
69	27.9	1.9	32.7	4.3	30.3	3.4
70	11.0	1.2	12.4	1.7	11.7	1.0
71	74.5	6.9	87.7	7.5	81.1	9.3
72	88.7	7.1	83.0	7.8	85.8	4.1
73	41.3	12.4	46.3	5.4	43.8	3.5
74	77.9	28.7	99.8	29.7	88.9	15.4
75	45.8	20.7	86.2	21.2	66.0	28.6
76	81.9	13.4	86.9	15.8	84.4	3.5
77	94.3	14.9	105.8	13.8	100.0	8.2
78	73.6	10.1	84.8	12.6	79.2	7.9
79	41.2	8.6	47.3	9.2	44.2	4.3
80	68.6	6.7	91.5	8.5	80.0	16.2
81	60.5	5.8	67.7	10.2	64.1	5.1
82	49.4	21.3	49.5	12.3	49.5	0.1
83	65.4	7.3	85.3	10.4	75.4	14.1
84	66.2	10.2	60.9	11.2	63.5	3.8
85	67.7	4.9	78.3	6.6	73.0	7.5
86	58.2	7.3	71.3	9.5	64.7	9.3
87	66.2	4.9	79.2	8.8	72.7	9.2
88	82.1	11.0	94.1	15.9	88.1	8.5
89	83.4	56.0	48.4	20.8	65.9	24.8
90	67.7	9.7	67.3	9.1	67.5	0.3
91	56.9	23.8	55.5	22.0	56.2	1.0
92	83.5	8.7	84.2	9.2	83.9	0.4
93	49.2	4.3	45.6	5.4	47.4	2.5
94	62.6	6.2	79.6	9.5	71.1	12.1
95	43.8	9.1	48.4	10.3	46.1	3.2
96	47.6	6.8	48.7	6.1	48.1	0.7
97	127.0	110.9	66.2	54.3	96.6	43.0
98	56.9	5.5	68.5	5.4	62.7	8.2
99	83.0	6.1	84.6	9.6	83.8	1.1
100	72.1	25.4	137.4	41.3	104.7	46.2
101	39.0	6.9	48.5	9.0	43.8	6.7
102	55.8	6.4	74.0	10.7	64.9	12.9
103	21.6	10.5	41.7	15.9	31.6	14.2
104	12.6	7.3	15.9	11.4	14.2	2.3
105	17.6	3.1	60.0	6.8	38.8	30.0
106	3.3	0.6	13.9	5.1	8.6	7.5
107	6.4	1.5	22.9	5.2	14.7	11.7
108	17.7	2.9	44.6	8.3	31.1	19.1
109	15.8	10.0	57.0	30.9	36.4	29.2
110	12.1	1.4	49.2	5.2	30.6	26.2
111	27.8	6.9	50.5	12.1	39.2	16.1
112	28.8	15.5	64.5	27.3	46.7	25.2
113	20.7	3.0	40.6	5.4	30.6	14.1

114	37.7	17.1	71.2	22.6	54.4	23.7
115	17.5	6.2	30.2	11.8	23.9	9.0
116	63.9	9.2	86.9	11.8	75.4	16.3
117	30.5	2.9	39.4	4.1	34.9	6.3
118	43.9	10.9	61.8	14.2	52.9	12.7
119	44.0	5.2	57.4	8.7	50.7	9.5
120	38.1	12.1	55.8	15.3	46.9	12.5
121	59.4	29.3	86.1	35.7	72.8	18.9
122	62.6	12.2	81.9	13.3	72.3	13.7
123	55.7	19.8	85.2	30.5	70.5	20.8
124	35.2	8.0	80.9	21.6	58.1	32.4
125	57.3	8.2	71.1	7.1	64.2	9.7
126	86.3	21.0	88.9	25.2	87.6	1.8
127	83.4	15.4	106.5	22.9	94.9	16.3
128	119.6	61.8	78.2	59.0	98.9	29.3
129	88.0	14.9	94.3	16.8	91.2	4.4
130	94.3	68.0	83.8	54.1	89.1	7.5
131	50.2	17.0	66.4	14.8	58.3	11.5
132	50.9	5.1	47.6	4.6	49.3	2.4
133	33.1	18.1	45.3	13.4	39.2	8.6
134	38.7	21.1	61.9	25.4	50.3	16.4
135	--	--	52.6	31.5	52.6	32.5
136	34.2	10.0	37.6	10.1	35.9	2.4
137	92.8	24.3	92.7	21.9	92.8	0.1
138	49.7	14.6	48.9	11.4	49.3	0.6
139	74.2	11.0	86.8	11.9	80.5	8.9
140	91.6	25.4	92.3	27.1	91.9	0.5
141	61.9	7.5	64.1	8.2	63.0	1.6
142	60.3	10.8	72.7	17.4	66.5	8.8
143	136.6	56.4	55.2	41.9	95.9	57.6
144	121.2	42.0	59.0	29.7	90.1	44.0
145	83.5	10.9	87.6	12.3	85.5	2.9
146	73.6	7.3	67.9	4.9	70.7	4.0
147	104.3	16.4	77.3	8.5	90.8	19.1
148	84.2	12.7	81.0	10.8	82.6	2.3
149	53.4	9.7	58.5	11.8	55.9	3.6
150	77.3	25.8	69.8	23.9	73.5	5.4
151	108.2	43.9	120.3	39.8	114.3	8.5
152	66.5	12.1	56.5	11.2	61.5	7.1
153	43.3	6.4	57.9	11.6	50.6	10.4
154	78.7	8.2	78.4	9.0	78.5	0.2
155	86.6	8.1	69.9	7.7	78.3	11.8
156	36.0	4.9	40.7	4.3	38.3	3.3
157	39.6	3.7	31.2	3.2	35.4	5.9
158	25.2	11.5	26.4	11.8	25.8	0.8
159	24.6	7.4	22.5	6.1	23.6	1.5
160	101.4	17.4	86.1	16.5	93.7	10.8

[0411]

[0412]

161	90.3	12.2	65.3	16.3	77.8	17.7
162	74.4	11.1	66.2	12.6	70.3	5.8
163	19.5	2.8	10.2	2.2	14.8	6.6
164	23.3	2.6	18.1	3.6	20.7	3.6
165	16.7	7.7	10.4	4.2	13.6	4.5
166	27.2	4.2	23.2	2.7	25.2	2.8
167	87.0	10.1	77.9	8.7	82.5	6.4
168	116.7	39.9	89.4	27.8	103.1	19.3
169	100.9	7.7	87.6	5.3	94.2	9.4
170	95.2	22.4	83.3	18.1	89.3	8.4
171	47.4	10.3	42.2	9.8	44.8	3.7
172	63.3	14.3	43.2	10.7	53.2	14.2
173	55.6	10.5	48.9	8.3	52.2	4.7
174	45.5	6.5	38.9	7.5	42.2	4.6
175	45.5	15.1	33.2	13.4	39.4	8.7
176	30.7	7.3	30.2	6.2	30.4	0.3
177	46.4	7.4	45.0	5.9	45.7	1.0
178	38.9	4.9	41.3	5.2	40.1	1.7
179	63.6	12.7	49.6	14.6	56.6	9.9
180	80.4	9.9	72.2	8.1	76.3	5.8
181	68.2	7.5	50.7	7.1	59.4	12.4
182	37.9	22.9	53.0	24.5	45.5	10.7
183	93.8	20.0	89.0	17.9	91.4	3.4
184	95.3	21.4	132.1	24.0	113.7	26.0
185	77.4	5.5	79.3	9.4	78.3	1.4
186	55.1	3.5	39.1	4.1	47.1	11.4
187	69.3	37.6	78.8	30.9	74.0	6.7
188	81.2	15.0	66.2	14.1	73.7	10.6
189	57.2	15.8	58.6	12.4	57.9	1.0
190	69.4	29.6	70.6	28.9	70.0	0.9
191	77.3	8.0	62.2	7.6	69.7	10.7
192	79.9	42.5	67.8	28.7	73.9	8.5

[0413] 体内功能

[0414] 实施例4:RNAi寡核苷酸对体内SCAP活性的调节-基于GalXC™的化合物

[0415] 小鼠研究:在流体动力学注射(HDI)小鼠模型中评价如表3(未经修饰)和表4(经修饰)中所列示的GalXC™-SCAP寡核苷酸。在HDI研究中,使小鼠经工程化以在肝细胞中瞬时表达人类SCAP mRNA。使用GalXC™-SCAP寡核苷酸对照(42号GalXC™-SCAP寡核苷酸;参见SEQ ID NO:475和476)作为基准对照。简而言之,利用GalXC-™SCAP寡核苷酸以2mg/kg的剂量水平SQ治疗6-8周龄雌性CD-1小鼠。三天后(72小时),利用在遍在巨细胞病毒(CMV)启动子序列控制下编码全人类SCAP基因的DNA质粒对小鼠进行HDI。在引入质粒后一天,收集肝脏样品。相对于仅用等体积的PBS治疗的小鼠,使源自这些小鼠的总RNA经受SCAPmRNA的qRT-PCR分析。使用质粒上所包括的NeoR基因针对转染效率对值进行归一化。

[0416] 如表6至表8中所示,如通过相对于用PBS治疗的小鼠,来自寡核苷酸治疗的小鼠的肝脏样品中SCAPmRNA的量减少所确定,所测试的多种GalXC™-SCAP寡核苷酸抑制SCAP活性。

相对于用PBS治疗的小鼠,用GalXC™-SCAP寡核苷酸对照治疗的小鼠的肝脏样品中剩余SCAP mRNA的平均%。表6至表8显示,所测试的多种GalXC™-SCAP寡核苷酸抑制SCAP活性的程度大于GalXC™-SCAP寡核苷酸对照。

[0417] 表6:GalXC™-SCAP寡核苷酸在小鼠中的体内活性(单次剂量,SQ,2mg/kg;96小时收获;小鼠中hSCAP质粒的HDI)。

[0418]

GalXC™-SCAP寡聚物	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	70.0	125.3	145.2	59.4	--	100.0	20.9
20	120.7	88.7	89.0	90.6	67.1	91.2	8.6
27	47.7	58.4	52.6	45.9	63.5	53.6	3.3
33	--	95.8	--	71.8	72.5	80.0	7.9
42	67.8	70.5	50.7	79.1	26.7	58.9	9.3
43	62.4	46.8	50.2	72.9	90.0	64.5	7.9
44	50.6	108.5	40.0	42.0	79.5	64.1	13.2
57	54.0	--	--	89.2	41.1	61.4	14.4
65	76.6	98.3	39.1	105.1	168.8	97.6	21.2
66	35.7	30.8	26.1	37.5	55.1	37.0	4.9
70	--	12.6	30.8	11.2	5.83*	18.2	6.3
104	53.7	45.8	73.7	54.0	48.3	55.1	4.9
105	23.7	101.6	50.3	62.9	100.6	67.8	15.0
106	59.6	29.8	28.4	53.5	30.5	40.4	6.7
107	30.3	12.4	43.0	13.1	22.1	24.2	5.7
108	35.5	71.6	46.4	54.2	48.1	51.1	5.9
113	50.5	55.2	85.0	38.8	42.9	54.5	8.1

[0419]

117	58.7	82.1	63.0	46.9	51.6	60.4	6.1
120	54.1	--	43.7	55.7	90.5	61.0	10.2

[0420] 表7:GalXC™-SCAP寡核苷酸在小鼠中的体内活性(单次剂量,SQ,2mg/kg;96小时收获;小鼠中hSCAP质粒的HDI)。

[0421]

GalXC™-SCAP寡聚物	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	105.9	122.9	90.2	105.6	75.4	100.0	8.0
2	32.8	67.0	37.1	57.0	55.7	49.9	6.5
13	44.4	38.9	66.1	77.2	56.4	56.6	7.0
67	36.9	--	32.1	41.5	43.5	38.5	2.5
69	56.5	51.9	50.1	60.5	51.3	54.0	1.9
108	45.7	88.3	80.2	56.6	134.9	81.1	15.5
110	65.7	50.3	24.3	30.4	48.3	43.8	7.4
115	15.0	45.4	--	45.3	32.7	34.6	7.2
133	17.0	21.9	31.6	52.8	25.6	29.8	6.2
144	66.5	93.9	28.0	88.0	32.1	61.7	13.7
157	21.4	22.9	72.8	14.1	43.3	34.9	10.6
159	24.6	45.3	58.0	30.4	34.9	38.6	5.9
163	9.0	40.3	48.8	20.8	24.0	28.6	7.1
164	34.7	68.5	81.0	61.8	55.0	60.2	7.7
165	48.5	32.3	49.2	44.6	39.2	42.8	3.2
166	31.8	29.4	55.4	66.0	70.0	50.5	8.5
176	31.3	32.1	31.6	60.5	30.9	37.3	5.8
177	26.7	22.8	19.7	17.9	15.3	20.5	2.0

[0422] 表8:GalXC™-SCAP寡核苷酸在小鼠中的体内活性(单次剂量,SQ,2mg/kg;96小时收获;小鼠中hSCAP质粒的HDI)。

[0423]

GalXC™-SCAP寡聚物	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	121.8	102.2	82.8	57.4	135.8	100.0	13.9
66	45.5	33.4	36.9	55.5	38.9	42.0	3.9
70	20.0	27.6	42.6	24.4	45.3	32.0	5.1
107	26.3	12.3	18.7	10.5	18.5	17.3	2.8
151	132.9	67.9	83.6	98.1	126.3	101.8	12.4
152	61.4	70.6	100.5	76.0	66.1	74.9	6.8
153	89.8	68.2	54.4	128.9	69.7	82.2	13.0
154	117.0	114.8	124.6	39.4	167.8	112.7	20.7
155	109.6	128.6	61.2	120.9	62.1	96.5	14.5
156	66.2	46.3	58.4	86.0	81.5	67.7	7.3

[0424]

157	41.6	39.6	34.5	54.1	36.0	41.2	3.5

[0425] 以上各表显示体内HDI结果与实施例3的Huh7细胞和3D人类球状体中的体外数据一致。

[0426] 基于上文结果,选择7种GalXC™-SCAP寡核苷酸用于在HDI小鼠模型中进行剂量-反应研究,其结果示于表9中。

[0427] 表9:GalXC™-SCAP寡核苷酸在小鼠中的剂量-反应(GalXC™多次剂量,0.3-3.0mg/kg,96小时收获;小鼠中hSCAP质粒的HDI)。

[0428]

		剂量 (mg/kg)	动物 1	2	3	4	5	平均值	SEM
GalXC™-SCAP 寡聚物	研究 1								
	PBS	--	113.3	106.6	93.6	119.7	66.8	100.0	9.4
		--	82.1	85.1	46.0	57.5	36.7	61.5	9.6
		--	60.6	27.9	36.1	35.4	--	53.3	14.4
	70	0.3	18.8	5.3	10.0	18.3	12.4	13.0	2.6
		1.0	62.5	67.9	43.5	--	--	58.0	7.4
		3.0	20.4	29.4	22.4	29.9	26.9	25.8	1.9
	107	0.3	8.6	9.8	16.4	9.3	6.1	10.0	1.7
		1.0	106.3	101.1	121.0	70.0	61.4	92.0	11.3
		3.0	1.1	47.7	36.2	69.0	57.7	42.3	11.7
	133	0.3	19.7	16.6	20.1	23.3	18.6	19.6	1.1
		1.0	75.7	39.3	44.1	79.7	71.3	62.0	8.4
		3.0	32.7	19.6	44.6	33.4	62.2	38.5	7.1
	177	0.3	15.1	15.7	8.2	27.4	32.7	19.8	4.5
		1.0	113.3	106.6	93.6	119.7	66.8	100.0	9.4
		3.0	82.1	85.1	46.0	57.5	36.7	61.5	9.6
	研究 2								
	PBS	--	60.6	83.1	141.2	40.6	174.4	100.0	25.1
		--	65.1	36.4	70.9	100.7	81.7	71.0	10.6
		--	46.5	40.4	33.5	18.8	59.2	39.7	6.7
	66	0.3	17.8	9.0	30.6	29.2	24.3	22.2	4.0
		1.0	66.9	32.9	48.7	54.1	51.6	50.8	5.5
		3.0	21.2	78.9	42.3	65.8	40.7	49.8	10.2
	157	0.3	7.4	18.7	14.9	20.2	14.6	15.2	2.2
		1.0	101.5	59.7	53.6	110.9	117.5	88.6	13.3
		3.0	21.2	27.4	39.6	45.2	48.3	36.3	5.2
	163	0.3	31.1	13.7	26.3	20.2	47.2	27.7	5.7
		1.0	60.6	83.1	141.2	40.6	174.4	100.0	25.1
		3.0	65.1	36.4	70.9	100.7	81.7	71.0	10.6

[0429] GalXC™-SCAP寡核苷酸显示出人类SCAPmRNA表达的剂量依赖性减少。GalXC™-SCAP寡核苷酸针对外源表达的人类SCAP mRNA的ED_{50}介于0.4-0.8mg/kg之间。

[0430] 灵长类动物(NHP)研究:基于上文小鼠结果,选择6种GalXC™-SCAP寡核苷酸用于评价其在单次剂量(2mg/kg或6mg/kg)84天研究中抑制NHP(例如恒河猴(rhesus macaque);恒河猴(Macaca mulatta))中SCAP活性的能力。在此项研究中,对NHP进行分组,使得其平均体重(约5.4kg)在对照组与实验组之间相当。每个群组含有6只个体(3只雄性和3只雌性个体)。在研究第0天SQ施用GalXC™-SCAP寡核苷酸。在2个给药前时间点(即第-21天和第0天)收集血液样品,并且然后在给药后每周收集,以获得肝脏酶组和脂质谱。在研究第-21天、第28天、第56天和第83天收集超声引导下的芯针肝脏活检。在每个时间点,使源自肝脏活检样品的总RNA经受qRT-PCR分析,以测量寡核苷酸治疗的猴相对于用相当体积的PBS治疗的猴中的SCAPmRNA。为使数据归一化,相对于两个参考基因(PPIB和18S rRNA)的几何平均值进行测量。如表10中所示,如通过来自寡核苷酸治疗的NHP的肝脏样品中SCAP mRNA的量相对

于用PBS治疗的NHP减少所确定,用GalXC™-SCAP寡核苷酸治疗NHP抑制肝脏中的SCAP活性。对于所评价的所有时间点,GalXC™-SCAP寡核苷酸抑制SCAP活性的程度大于基准PBS和时间匹配的对照。

[0431] 表10:所选GalXC™-SCAP寡核苷酸对NHP肝脏中的SCAP mRNA的敲低(第28天,相对于给药前和时间匹配的PBS)。

[0432]

		剂量 (mg/kg)	动物 1	2	3	4	5	6	平均值	SEM
GalXC™-SCAP寡聚物	PBS	--	158.8	91.4	79.9	91.3	91.4	87.3	100.0	11.9
	66	6.0	41.4	63.2	38.5	67.1	39.1	55.0	50.7	5.2
	70	6.0	36.6	29.7	33.6	23.9	26.2	27.4	29.6	1.9
	107	2.0	44.0	62.1	50.0	52.4	42.0	72.5	53.8	4.7

[0433]

	107	6.0	43.8	50.2	56.4	27.9	37.6	12.0	38.0	6.6
	157	6.0	55.7	55.0	39.5	41.9	19.3	42.0	42.2	5.4
	163	6.0	24.6	29.1	32.9	26.6	45.6	37.3	32.7	3.2
	177	6.0	42.7	49.2	33.7	38.3	23.6	50.4	39.7	4.1

[0434] 表11:所选GalXC™-SCAP寡核苷酸对NHP肝脏中的SCAP mRNA的敲低(第56天,相对于给药前和时间匹配的PBS)。

[0435]

		剂量 (mg/kg)	动物 1	2	3	4	5	6	平均值	SEM
GalXC™-SCAP寡聚物	PBS	--	186.6	67.8	97.7	89.3	62.0	96.6	100.0	18.4
	66	6.0	58.6	76.4	57.2	42.2	40.8	71.0	57.7	5.9
	70	6.0	43.5	28.1	23.5	37.5	39.9	30.1	33.8	3.1
	107	2.0	40.6	69.1	48.9	74.2	39.7	77.2	58.3	7.0
	107	6.0	37.4	72.7	68.1	29.9	68.3	42.8	53.2	7.6
	157	6.0	54.8	88.6	50.3	30.0	47.8	57.7	54.9	7.8
	163	6.0	36.1	42.9	36.0	29.1	74.3	36.3	42.5	6.6
	177	6.0	56.7	55.5	37.4	42.5	38.9	52.1	47.2	3.5

[0436] 表12:所选GalXC™-SCAP寡核苷酸对NHP肝脏中的SCAP mRNA的敲低(第84天,相对于给药前和时间匹配的PBS)。

[0437]

		剂量 (mg/kg)	动物 1	2	3	4	5	6	平均值	SEM
GalXC™-SCAP 寡聚物	PBS	--	126.5	101.8	106.6	136.9	32.2	96.1	100.0	15.0
	66	6.0	62.4	82.5	125.0	79.5	88.2	57.5	82.5	9.8
	70	6.0	48.1	44.4	71.9	75.0	109.1	58.6	67.9	9.7
	107	2.0	110.6	97.2	109.1	86.0	136.8	87.4	104.5	7.7
	107	6.0	75.2	90.7	165.7	49.7	125.3	60.5	94.5	17.9
	157	6.0	36.2	88.4	95.2	79.8	83.4	104.1	81.2	9.7
	163	6.0	39.7	72.3	40.3	14.8	81.1	89.2	56.2	11.8
	177	6.0	42.1	80.8	103.4	96.5	94.5	106.1	87.2	9.7

[0438] 在单次6mg/kg剂量的70号和163号GalXC™-SCAP寡核苷酸后达到约70％的SCAP mRNA减少,在单次6mg/kg剂量的107号、157号和177号GalXC-SCAP寡核苷酸后达到约60％的SCAP mRNA减少,并且在单次6mg/kg剂量的66号GalXC™-SCAP寡核苷酸后达到约50％的SCAPmRNA减少。此外,在2mg/kg和6mg/kg剂量的107号GalXC™-SCAP寡核苷酸后观察到剂量反应,其中ED_{50}为约2mg/kg。同样,在单次6.0mg/kg剂量的GalXC™-SCAP寡核苷酸后56天,观察到肝脏SCAP mRNA表达的持续降低。在单次剂量的70号和163号GalXC™-SCAP寡核苷酸后84天,观察到SCAP mRNA减少约50％。

[0439] 总之,这些结果显示,经设计以靶向人类和NHP SCAP mRNA的GalXC™-SCAP寡核苷酸抑制体内SCAP活性(如通过所治疗动物的SCAPmRNA的量减少所确定)。

[0440] 序列

[0441] 以下核酸和/或氨基酸序列在本公开中提及,并且在下文中提供以供参考。

[0442] SEQ ID NO:1-野生型人类SCAP(4254bp;NCBI参考序列号NM_012235.4)

[0443] gggcacccggcggccaggagagagagggagggcgccacgcaccggactgcgggccgagagcgcgcacg
ccgcgctccgcccctgctgccgcccccgtcgccgccgccgccgccgccgcagcttgggaggtgctgccaccacagg
tacctgcacatgttgttctttgtcagtgctgtcaagtgtgtgccagggtgatccatggtcactttccgggatggca
gcaaggtgacttcggctgaggatgaccctgactgaaaggctgcgtgagaagatatctcgggccttctacaaccatg
ggctcctctgtgcatcctatcccatccccatcatcctcttcacagggttctgcatcttagcctgctgctacccact
gctgaaactccccttgccaggaacaggacctgtggaattcaccacccctgtgaaggattactcgcccccacctgtg
gactctgaccgcaaacaaggagagcctactgagcagcctgagtggtatgtgggtgccccggtggcttatgtccagc
agatatttgtgaagtcctcagtgtttccctggcacaagaacctcctggcagtagatgtatttcgttcacctttgtc
ccgggcattccaactggtggaggagatccggaaccacgtgctgagagacagctctgggatcaggagcttggaggag
ttgtgtctgcaagtgaccgacctgctgccaggccttaggaagctcaggaacctactccctgagcatggatgcctgc
tgctgtcccctgggaacttctggcagaatgactgggaacgcttccatgctgatcctgacatcattgggaccatcca
ccagcacgagcctaaaaccctgcagacttcagccacactcaaagacttgttatttggtgttcctgggaagtacagc
ggggtgagcctctacaccaggaagaggatggtctcctacaccatcaccctggtcttccagcactaccatgccaagt
tcctgggcagcctgcgtgcccgcctgatgcttctgcaccccagccccaactgcag ccttcgggcggagagcctgg
tccacgtgcacttcaaggaggagattggtgtcgctgagctcatccccttgtgaccacctacatcatcttgtttgc
ctacatctacttctccacgcggaagatcgacatggtcaagtccaagtgggggctggccctggctgccgtggtcaca
gtgctcagctcgctgctcatgtctgtgggactctgcacactcttcggcctgacgcccaccctcaatggcggcgaga
ttttcccctaccttgtggtggttattgggttagagaatgtgttggtgctcaccaagtctgtggtctcaaccccggt

agacctggaggtgaagctgcggatcgcccaaggcctaagcagcgagagctggtccatcatgaagaacatggccacg
gagctgggcatcatcctcatcggctacttcaccctagtgcccgccatccaggagttctgtctctttgctgtcgtgg
ggctggtgtctgacttcttccttcagatgctgtttttcaccactgtcctgtccattgacattcgccggatggagct
agcagacctgaacaagcgactgccccctgaggcctgcctgccctcagccaagccagtgggacagccaacgcgctac
gagcggcagctggctgtgaggccgtccacaccccacaccatcacgttgcagccgtcttccttccgaaacctgcggc
tccccaagaggctgcgtgttgtctacttcctggcccgcacccgcctggcacagcgcctcatcatggctggcaccgt
tgtctggattggcatcctggtatacacagacccagcagggctgcgcaactacctcgctgcccaggtgacggaacag
agcccattgggtgagggagccctggctcccatgcccgtgcctagtggcatgctgccccccagccacccggaccctg
ccttctccatcttcccacctgatgcccctaagctacctgagaaccagacgtcgccaggcgagtcacctgagcgtgg
aggtccagcagaggttgtccatgacagcccagtcccagaggtaacctgggggcctgaggatgaggaactttggagg
aaattgtccttccgccactggccgacgctcttcagctattacaacatcacactggccaagaggtacatcagcctgc
tgcccgtcatcccagtcacgctccgcctgaacccgagggaggctctggagggccggcaccctcaggacggccgcag
tgcctggcccccaccggggcccatacctgctgggcactgggaagcaggacccaagggcccaggtggggtgcaggcc
catggagacgtcacgctgtacaaggtggcggcgctgggcctggccaccggcatcgtcttggtgctgctgctgctct
gcctctaccgcgtgctatgcccgcgcaactacgggcagctgggtggtgggcccgggcggcggaggcgcggggagct
gccctgcgacgactacggctatgcgccacccgagacggagatcgtgccgcttgtgctgcgcggccacctcatggac
atcgagtgcctggccagcgacggcatgctgctggtgagctgctgcctggcaggccacgtctgcgtgtgggacgcgc
agaccggggattgcctaacgcgcattccgcgcccaggcaggcagcgccgggacagtggcgtgggcagcgggcttga
ggctcaggagagctgggaacgactttcagatggtgggaaggctggtccagaggagcctggggacagccctcccctg
agacaccgccccgggggccctccgccgccttccctcttcggggaccagcctgacctcacctgcttaattgacacca
acttttcagcgcagcctcggtcctcacagcccactcagcccgagccccggcaccgggcggtctgtggccgctctcg
ggactccccaggctatgacttcagctgcctggtgcagcgggtgtaccaggaggaggggctggcggccgtctgcaca
ccagccctgcgcccaccctcgcctgggccggtgctgtcccaggcccctgaggacgagggtg gctcccccgagaaa
ggctccccttccctcgcctgggcccccagtgccgagggttccatctggagcttggagctgcagggcaacctcatcg
tggtggggcggagcagcggccggctggaggtgtgggacgccattgaaggggtgctgtgctgcagcagcgaggaggt
ctcctcaggcattaccgctctggtgttcttggacaaaaggattgtggctgcacggctcaacggttcccttgatttc
ttctccttggagacccacactgccctcagccccctgcagtttagagggaccccagggcggggcagttcccctgcct
ctccagtgtacagcagcagcgacacagtggcctgtcacctgacccacacagtgccctgtgcacaccaaaaacccat
cacagccctgaaagccgctgctgggcgcttggtgactgggagccaagaccacacactgagagtgttccgtctggag
gactcgtgctgcctcttcacccttcagggccactcaggggccatcacgaccgtgtacattgaccagaccatggtgc
tggccagtggaggacaagatggggccatctgcctgtgggatgtactgactggcagccgggtcagccatgtgtttgc
tcaccgtggggatgtcacctcccttacctgtaccacctcctgtgtcatcagcagtggcctggatgacctcatcagc
atctgggaccgcagcacaggcatcaagttctactccattcagcaggacctgggctgtggtgcaagcttgggtgtca
tctcagacaacctgctggtgactggcggccagggctgtgtctccttttgggacctaaactacggggacctgttaca
gacagtctacctggggaagaacagtgaggcccagcctgcccgccagatcctggtgctggacaacgctgccattgtc
tgcaactttggcagtgagctcagcctggtgtatgtgccctctgtgctggagaagctggactgagcgcagggcctcc
ttgcccaggcaggaggctggggtgctgtgtgggggccaatgcactgaacctggacttgggggaaagagccgagtat
cttccagccgctgcctcctgactgtaataatattaaacttttttaaaaaaccatatcatcatctgtcaggcacttt
gggagcta

[0444] SEQ ID NO:2-野生型人类SCAP(1279aa;NCBI参考序列号NP_036367.2)

[0445] MTLTERLREKISRAFYNHGLLCASYPIPIILFTGFCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFTTPVKDYSPPP
VDSDRKQGEPTEQPEWYVGAPVAYVQQIFVKSSVFPWHKNLLAVDVFRSPLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGIRSLE
ELCLQVTDLLPGLRKLRNLLPEHGCLLLSPGNFWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKY
SGVSLYTRKRMVSYTITLVFQHYHAKFLGSLRARLMLLHPSPNCSLRAESLVHVHFKEEIGVAELIPLVTTYIILF
AYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFPYLVVVIGLENVLVLTKSVVSTP
VDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNMATELGIILIGYFTLVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRME
LADLNKRLPPE ACLPSAKPVGQPTRYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVVYFLARTRLAQRLIMAG
TVVWIGILVYTDPAGLRNYLAAQVTEQSPLGEGALAPMPVPSGMLPPSHPDPAFSIFPPDAPKLPENQTSPGESPER
GGPAEVVHDSPVPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFSYYNITLAKRYISLLPVIPVTLRLNPREALEGRHPQDGRS
AWPPPGPIPAGHWEAGPKGPGGVQAHGDVTLYKVAALGLATGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQLGGGPGRRRRGELP
CDDYGYAPPETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGHVCVWDAQTGDCLTRIPRPGRQRRDSGVGSGLEAQ
ESWERLSDGGKAGPEEPGDSPPLRHRPRGPPPPSLFGDQPDLTCLIDTNFSAQPRSSQPTQPEPRHRAVCGRSRDSP
GYDFSCLVQRVYQEEGLAAVCTPALRPPSPGPVLSQAPEDEGGSPEKGSPSLAWAPSAEGSIWSLELQGNLIVVGRS
SGRLEVWDAIEGVLCCSSEEVSSGITALVFLDKRIVAARLNGSLDFFSLETHTALSPLQFRGTPGRGSSPASPVYSS
SDTVACHLTHTVPCAHQKPITALKAAAGRLVTGSQDHTLRVFRLEDSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLASGGQD
GAICLWDVLTGSRVSHVFAHRGDVTSLTCTTSCVISSGLDDLISIWDRSTGIKFYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVT
GGQGCVSFWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVLEKLD

[0446] SEQ ID NO:3-野生型小鼠SCAP(4226bp;NCBI参考序列号NM_001001144.3)

[0447] gttgagaggtgaaggggcggggagctgcgcgggcgccgggcggccgggagggagagggcgggctccaa
acaccggaccgcgggccaggagcgcgcaggccgttctccgccgctcggtcgccgccgcccgggagctgcctcgctg
ccacaggtgcctgcagatgatgtctgctgtaagtgatatccagcatcttccgggctgatccatggtcactttccgg
gatggcaacaaggtgacttagccgaggatgaccctgactgaaaggcttcgtgagaagatatctcaggccttctaca
accatgggctgctctgcgcatcctatccaattcccatcatcctcttcacaggactctgcatcttagcctgctgcta
cccgctgctgaagctccccttgcctggaacgggacctgtggaattctccacgcctgtgaagggttactcgccccg
cctgcggactctgaccacaaacaaggagagcccagcgagcagccagagtggtatgtgggtgcccccgtggcgtaca
tccaacagatatttgtgaagtcatcggtgtctccctggcacagaaatcttctggcagtcgatgtgttccggtcacc
tctgtcccgagcattccaactggtggaagagatccggaaccatgtgctgagagacagctcagggaccaagagcctg
gaggaggtttgcctgcaggtgacagacctgctgccaggcctcaggaaactccggagcctacttcccgaacatggct
gcctgctgctgtcccctgggaacttctggcagaatgattgggagagattccatgccgaccctgacatcattgggac
catccatcaacatgagcccaaaactctacagacatcagccacactcaaagacttgctgtttggtgttcctgggaag
tacagtggggtgagcctctacacaaggaaaaggatggtctcctacaccatcaccctggtcttccagcgctaccatg
ccaagtttctgagcagcctacgtgcccggctcatgctgctgcaccccagccccaactgcagcctccgagcagagaa
cctggtccacgtccacttcaaagaggagattggcattgctgagctcatcccgctcgtgaccacctacatcatcctg
tttgcctacatctacttctccacacgcaagatcgacatggtcaagtccaagtggggcctcgccctggcagccgtgg
tcacagtacttagctcactgctcatgtctgtggggctctgcaccctcttcggcctgacgcccacactcaatggcgg
tgagatcttcccatacctggtggtcgttattgggctagagaacgtgttggtgctcaccaagtcagtggtatcaact
ccagtggacctcgaggtgaagcttcggattgcacaaggcttgagtagtgagagctggtccatcatgaagaacgcgg
cgaccgagctgggcatcatcctcattggctacttcaccctcgtgcctgctatccaggagttctgcctctttgctgt

tgtgggcctggtgtctgacttcttcctccagatgctgttcttcaccactgtcctgtcgatcgacattcgccggatg
gagctagcagacctaaacaagcggctgccccctgaatcctgcctgccctcagccaagcccgtggggaggccagcac
gatatgagagacagcaggctgtacggccatccacgccacacaccatcacattgcaaccatcttccttccgaaacct
gcggcttcccaaaaggctgcgtgtcatctacttcctggcccgcactcgcctggcccagcgcctcatcatggctggt
accgttgtctggattggcatcctggtatacaccgacccggcagggctgcgcacctaccttgctgcccaggtgacag
agcagagcccactgggtgagggttccctgggccccatgcctgtgcctagcggagtgctgcctgccagccacccgga
ccctgcattctccatcttcccacctgatgctcctaaactgccagagaaccagaccttgccaggtgagctgcctgag
catgctggtccagcagagggtgtccatgacagccgagccccagaggtaacttgggggcctgaggatgaggagctgt
ggaggaaattgtccttccgccactggcccacactcttcaactactacaacatcacactggccaaaaggtacatcag
cctgctgcctgtcatccctgtcacactacacctgaatccacgggaggctctggaggggcgacaccctcaggatggt
cgcagtgcctgggccccacaagagcctttgcccgctggcctctgggagtccggacctaagggaccaggtggaacac
agacccatggcgacattaccttgtacaaggtggccgcgcttggcctagcagcgggcatcgtcctggtgctgctgct
gctctgcctctaccgggtgctctgcccgcgtaattatgggcagccgggtggtggccccggcaggcggaggcgcggg
gagctgccctgcgatgactacggctacgcaccgcccgagacggagatagtgccgctggtgctgcgaggtcacctca
tggacatcgagtgtctggctagcgatgggatgctactagtgagctgctgcctggcaggccaagtctgcgtgtggga
cgctcagacaggggactgcctcacacggatcccacgcccagggccacgccgggatagctgcggaggtggagctttt
gagactcaggagaactgggaaaggctgtcagatggaggcaaggctagcccggaagaacctggagacagccctccgc
tgcgacgacgcccccgagggcctccaccgccttccctctttggggaccagcccgacctcacctgcttaatcgacac
caacttctcggtgcagctgcccccagagcccactcagcccgagcctcggcaccgggtgggctgtggccgctctaga
gactcgggttatgacttcagccgcctggtgcagcgtgtgtaccaggaggaaggcctggctgctatgcgcatgccgg
ccctgcgcccaccctcccctggacctcccttgccccaggcctctcaagaagaggggactgcacctgagaagggctc
ccctcccctggcctggacccccagcacagccggttccatctggagcttagagctgcaaggcaatctcatcgtggtt
gggcggagcagcggccggctggaggtgtgggacgccattgaggggtgctctgctgcagcaatgaggagatctcct
caggcatcacagcccttgtcttcttggacaggaggattgtagctgctcggcttaatggttcccttgatttcttttc
tttggagacccacacttccctcagccccctgcagttcagagggaccccagggcgaggcagttctccttcctcatct
gtgtacagcagcagcaacacagtgacctgtcatcggacccacacagtgccctgtgcacaccagaagcccatcacag
ccctgagagctgctgccgggcgcctagtgacagggagccaagaccatactctaagagtcttccgactggatgactc
gtgttgcctctttaccctgaagggccactcaggggcaatcacagctgtgtacattgatcagaccatggtactggcc
agtggaggacaagatggagccatctgcctgtgggatgtactaacaggcagccgggtcagccaaacatttgctcacc
gtggagatgttacctccctcacctgtaccgcttcctgtgtcattagtagtggcctggatgacttcatcagtatctg
ggaccgcagcacaggcatcaagctgtactccattcagcaggacctgggctgtggtgcaagcttgggtgtcatctca
gataaccttctggtgaccggcggccagggctgtgtctccttttgggacctaaactatggggacctgttacagacag
tctacttgggcaagaacagtgaagcccagcctgcccggcagattttggtgttggacaatgctgccattgtctgcaa
ctttggcagtgagctcagcctagtgtatgtgccctctgtgctggagaaactggactgaaggcaggtcaagtacgct
attccctttcccccatcccaaggtggggcacaggggatagcaactctttggacctagactagaggcaatagctgac
tctgaactgttgtctcctgactgtaataataaacttttttaaaaaaccacattt

[0448] SEQ ID NO:4-野生型小鼠SCAP(1276aa;NCBI参考序列号NP_001001144.2)

[0449] MTLTERLREKISQAFYNHGLLCASYPIPIILFTGLCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFSTPVKGYSPPPA
DSDHKQGEPSEQPEWYVGAPVAYIQQIFVKSSVSPWHRNLLAVDVFRSPLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTKSLEEV

CLQVTDLLPGLRKLRSLLPEHGCLLLSPGNFWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKYSGV
SLYTRKRMVSYTITLVFQRYHAKFLSSLRARLMLLHPSPNCSLRAENLVHVHFKEEIGIAELIPLVTTYIILFAYIY
FSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFPYLVVVIGLENVLVLTKSVVSTPVDLEV
KLRIAQGLSSESWSIMKNAATELGIILIGYFTLVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRMELADLNK
RLPPESCLPSAKPVGRPARYERQQAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVIYFLARTRLAQRLIMAGTVVWIGIL
VYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGSLGPMPVPSGVLPASHPDPAFSIFPPDAPKLPENQTLPGELPEHAGPAEGVH
DSRAPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFNYYNITLAKRYISLLPVIPVTLHLNPREALEGRHPQDGRSAWAPQEPL
PAGLWESGPKGPGGTQTHGDITLYKVAALGLAAGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQPGGGPGRRRRGELPCDDYGYAP
PETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGQVCVWDAQTGDCLTRIPRPGPRRDSCGGGAFETQENWERLSDG
GKASPEEPGDSPPLRRRPRGPPPPSLFGDQPDLTCLIDTNFSVQLPPEPTQPEPRHRVGCGRSRDSGYDFSRLVQRV
YQEEGLAAMRMPALRPPSPGPPLPQASQEEGTAPEKGSPPLAWTPSTAGSIWSLELQGNLIVVGRSSGRLEVWDAIE
GVLCCSNEEISSGITALVFLDRRIVAARLNGSLDFFSLETHTSLSPLQFRGTPGRGSSPSSSVYSSSNTVTCHRTHT
VPCAHQKPITALRAAAGRLVTGSQDHTLRVFRLDDSCCLFTLKGHSGAITAVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLTG
SRVSQTFAHRGDVTSLTCTASCVISSGLDDFISIWDRSTGIKLYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVTGGQGCVSFWDL
NYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVLEKLD

[0450] SEQ ID NO:5-野生型大鼠SCAP(4281bp;NCBI参考序列号NM_001100966.2)

[0451] gaaggggcggggagctgcgcgggcgccgggcggccgggagggagagggcgggctcgaaacaccggatc
gcgggccaggagcgcgcaggccgctctccgccgctccgtcgccgccgcccgggagctgcctcgccgccacaggcac
ctctcccgtggttggaggaaacgaggcattctagaaggggatagcaggtacctgcagatgatgtgcattgtcattg
gtatccagcatcttccaggctgatccatggtcactttccgggatggcaacaaggtgacttagctgaggatgaccct
gactgaaaggcttcgtgagaagatatctcaggcgttctacaaccatgggctgctctgcgcatcctaccccattccc
atcatcctcttcacaggactctgcatcctagcctgctgctacccgctgctgaagcttcccttgcctggaacgggac
ccgtggaattctccacgcctgtgaagggttactcgccccgcctgcggactctgaccacaaacaaggagagcccag
tgagcagccagagtggtatgtgggtgcccccgtggcatacatccagcagatattcgtgaagtcatcagtgtctccc
tggcacagaaaccttctggcagtagatgtgttccggtcacctctgtcccgagcattccaactggtggaagagatcc
ggaaccatgtgctgagagacagctcagggaccaagagcctggaggaagtttgcctgcaggtgacagacctgctgcc
aggcctcaggaaactccggagcctacttcccgaacatggctgcctgctgctgtcacctgggaacttctggcagaat
gactgggaaagattccatgctgaccctgacatcattggaaccatccatcagcatgagcctaaaaccctacagacat
cagccacactcaaagacttgctgttcggtgttcctgggaagtacagtggggtcagcctctacacgaggaagaggat
ggtctcatacaccatcaccctggtcttccagcgctaccatgccaagtttctgagcagcctccgtgcccggctcatg
cttctgcaccccagccccaactgcagcctccgagcagagaacctggtgcatgtgcacttcaaagaggagattggca
ttgccgagctcatccccctcgtgaccacctacatcatcctgtttgcctacatctacttctccacacgcaagatcga
catggtcaagtccaagtggggcctcgccctggcagccgtggtcacagtgcttagctcgctgctcatgtctgtgggg
ctctgcactctcttcggcctgacgcccacactcaatggcggcgagatttcccatatctggtggtggttattgggc
tagagaatgtgttggtgctcaccaagtcagtggtatcaactccagtggaccttgaggtgaagcttcgaattgcaca
aggcttaagcagtgagagctggtccatcatgaagaacgtagcaactgaactgggcatcatcctcattggctacttc
acccttgtgcctgccatccaagagttctgcctctttgctgtggtgggcctggtgtctgacttcttcctccagatgc
tgttcttcaccaccgtgctgtccatcgacattcgccggatggagctagcagacctgaacaagcggctgccccctga
gtcctgcctgccctcagccaagcctgtggggaggccagcccgatatgagagacagctagctgtacggccgtccaca

ccacacaccatcacattgcaaccatcttccttccgaaacctgcggcttcccaaaaggctgcgtgtcatctacttcc
tggcccgcactcgcctggcacagcgcctcatcatggctggtacagttgtctggattggcatcctggtatatacaga
cccggcagggctgcgcacctacctcgctgcccaggtgacagaacagagcccactgggtgagggttccctggggccc
atgcctgtgcctagtggagtgctgcctgccagccacccggaccctgccttctccatcttcccacctgatgctccta
aactgccagagaaccagacgttgccaggtgagctgcctgagcatgccgttccagcagagggcgtccaggacagccg
agccccagaggtgacttgggggcccgaggatgaggagctgtggaggaaattgtccttccgccactggcccacactc
ttcaactactataatatcacactggccaaaaggtacatcagcctgctgcctgtcatccctgtcacactacacctga
atccacgggaggctctggaggggcgacaccctcaggatggccgcactgcctgggccccaccagagcctttgcctgc
tggcctgtgggagaccggacctaaggggccaggtggaacacagacccatggcgacattaccttgtacaaggtggct
gcacttggcctggcagcgggcattgtcctagtgctgctgctgctctgcctctaccgggtgctctgcccgcgaaact
acgggcagccgggtggtggtgcgggcaggcggaggcgcggagagctgccttgcgatgactatggctacgcaccgcc
tgagacggagatagtgccgctggtgctgcgagggcacctcatggacatcgagtgtctggctagcgatgggatgctc
ctggtgagctgctgcctggctggccaagtctgcgtgtgggatgcacagaccggggactgcctcactcgcatcccgc
gccctgggccacgccgggacagctgcggaggcggagctttgaagctcaggagaactgggaaagactgtctgatgg
gggcaaagctagcccggaagagcctggcgacagccctccgctgcgacgccgccctcgagggcctccaccgccttcc
ctctttggggaccagccagacctcacctgcttaatcgacaccaacttctcagtgcagctgcccccagagcccactc
agcccgagcctcggcaccgggcgggctgtggccgctctagagactctggttacgacttcagccgtctggtgcagcg
tgtgtaccaagaggaaggcctggctgctgtgcacatgtcggccctgcgcccaccctccccgggacctcccctgccc
caggcctctcaagaagaggggactgctcccgagaagggctccccccctctggcctgggcccccagcacagccggtt
ccatctggagcttagagttgcaaggcagtctcatcgtggttgggcgaagcagcggccggctggaggtgtgggatgc
cattgagggcgtgctctgctgcagcaatgaggagatctcctcaggcatcacagcccttgtcttcttagacaggagg
attgtagctgctcggctcaacggttccctcgatttcttttccttggagacccacacttccctcagccccctgcagt
tcagagggacccccagggagaggcagttctccttcctcgcctgtgtacagcagcagcaacactgtggcctgtcacct
gacccacacagtcccctgtgcacaccagaaacccatcacagccctgagagcagcagcggggcgcctggtgacaggg
agccaagaccatactctgagagtcttccgactggaggattcgtgttgcctctttaccctgcagggccactcggggg
caatcacaactgtgtacattgatcagaccatggtattggccagtggaggacaagatggagccatctgcctgtggga
tgtactaacaggcagccgggtcagccatacatttgctcaccgtggagatgtcacctccctcacctgtaccacttcc
tgtgttatcagtagtggcctggatgacttcatcaacatctgggaccgaagcacaggcatcaagctgtactccattc
agcaggacctgggctgtggtgcaagcttgggtgtcatctctgataaccttctggtgaccggcggccagggatgtgt
ctccttttgggacctaaactatggggacctgttacagacagtctacttgggaaagaacagtgaagcccagcctgcc
cggcagattttggtgctggacaatgctgccattgtctgcaactttggcagtgagctcagcctagtgtatgtgccct
ctgtgctggagaaactggactgaaggcaggtcaactgcactatgcctttcccccatcccaaggtggggcactgggg
attgcaactctttggacctagactggaggcaataggtaggcatctttgcagctgactcagaactgttgtctcctga
ctgtaataataaacttttttttaaaaaaccaca

[0452] SEQ ID NO:6-野生型大鼠SCAP(1276aa;NCBI参考序列号NP_001094436.1)

[0453] MTLTERLREKISQAFYNHGLLCASYPIPIILFTGLCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFSTPVKGYSPPP
ADSDHKQGEPSEQPEWYVGAPVAYIQQIFVKSSVSPWHRNLLAVDVFRSPLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTKSLE
EVCLQVTDLLPGLRKLRSLLPEHGCLLLSPGNFWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKY
SGVSLYTRKRMVSYTITLVFQRYHAKFLSSLRARLMLLHPSPNCSLRAENLVHVHFKEEIGIAELIPLVTTYIILF

AYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFPYLVVVIGLENVLVLTKSVVSTP
VDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNVATELGIILIGYFTLVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRME
LADLNKRLPPESCLPSAKPVGRPARYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVIYFLARTRLAQRLIMAGT
VVWIGILVYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGSLGPMPVPSGVLPASHPDPAFSIFPPDAPKLPENQTLPGELPEH
AVPAEGVQDSRAPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFNYYNITLAKRYISLLPVIPVTLHLNPREALEGRHPQDGR
TAWAPPEPLPAGLWETGPKGPGGTQTHGDITLYKVAALGLAAGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQPGGGAGRRRRGE
LPCDDYGYAPPETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGQVCVWDAQTGDCLTRIPRPGPRRDSCGGGAFE
AQENWERLSDGGKASPEEPGDSPPLRRRPRGPPPPSLFGDQPDLTCLIDTNFSVQLPPEPTQPEPRHRAGCGRSRD
SGYDFSRLVQRVYQEEGLAAVHMSALRPPSPGPPLPQASQEEGTAPEKGSPPLAWAPSTAGSIWSLELQGSLIVVG
RSSGRLEVWDAIEGVLCCSNEEISSGITALVFLDRRIVAARLNGSLDFFSLETHTSLSPLQFRGTPGRGSSPSSPV
YSSSNTVACHLTHTVPCAHQKPITALRAAAGRLVTGSQDHTLRVFRLEDSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLAS
GGQDGAICLWDVLTGSRVSHTFAHRGDVTSLTCTTSCVISSGLDDFINIWDRSTGIKLYSIQQDLGCGASLGVISD
NLLVTGGQGCVSFWDLNYGDLLQTVYLGKNS EAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVLEKLD

[0454] SEQ ID NO:7-野生型非人类灵长类动物SCAP(4135bp;NCBI参考序列号XM_001100342)

[0455] agggagagagagagagtgtgtgtgtgtgagtgtgtgtgtatttggaattgatgtcactagaacttacatacaggcattctgaaaccattccccagccacataactatcgcctccctccagcagccctagtgtgcagagccaagtactctttgttaactggcttttctcccttctgaccaggtacctgcacatgttgttctttgtcagtgccgtcaagtgtgtgccagggtgatccatggtcactttccgggatggcagcaaggtgacttcggctgaggatgaccctgactgaaaggctgcgtgagaagatatctcgggccttctacaaccatgggctcctctgtgcatcgtatcccatccccatcatcctcttcacggggttctgcatcttagcctgctgctacccactgctgaaactccccttgccaggaacaggacctgtggaattcaccacccctgtaaaggattactcgcccccgcctgtggactctgaccgcaaacaaggagagcctacggagcagcctgagtggtatgtgggtgccccggtggcttacgtccagcagatatttgtgaaatcctcagtgtttccctggcacaagaacctcctggcagtagatgtatttcgttcacctttgtcccgggcattccaactggtggaggagatccggaaccacgtgctgagagacagctctgggaccaggagcttggaggagttgtgtctgcaagtgaccgacctgctgccaggcctcaggaagctcagggacctactccctgagcatggatgcctgctgctgtcccctgggaatttctggcagaatgaccgggaacgcttccatgctgatcctgacatcattgggaccatccaccagcacgagcctaaaaccctgcagacttcagccacactcaaagacttgttgtttggtgttcccgggaagtacagcggggtgagcctctacaccaggaagaggatggtctcctacaccatcaccctggtcttccagcgctaccatgccaagttcctgggcagcctgcgtgcccgcctgatgcttctgcaccccagccccaactgcagccttcgggcggagagcctggtccacgtgcacttcaaggaggagattggtgtcgctgagctcatccccccttgtgaccacctacatcatcttgtttgcctacatctacttctccacgcggaagatcgacatggtcaagtccaagtgggggctggccctggccgccgtggtcacagtgctcagctcgctgctcatgtctgtgggactctgcacactcttcggcctgacgcccaccctcaatggcggcgagattttcccctaccttgtggtggttattgggttagagaatgtgttggtgctcaccaagtccgtggtctcaaccccggtagacctggaggtgaagctgcggatcgcccaaggcctaagcagcgagagctggtccatcatgaagaacatggccacggagctgggcatcatcctcattggctacttcaccctagtgcctgccatccaggagttctgtctctttgctgtcgtggggctggtgtctgacttcttccttcagatgctgttttttcaccactgtcctgtccattgacattcgccggatggagctagcggacctgaacaagcggctgccccctgaggcctgcctaccctcagccaagccagtggggcagccaacgcgctacgagcggcagctggctgtgcggccgtccacacccccacaccatcacgttgcagccgtcttccttccgaaacctgcggctccccaagaggctgcgtgttgtctacttcctgg

cccgcacc cgcctggcacagcgtctcatcatggctggcaccgttgtctggattggcatcctggtatacacagacc
cagcagggctgcgcacctacctcgctgcccaggtgacggaacagagcccgctgggtgagggagccctggctcccat
gcccgtgcctagtggcatgctgcccgccagccacccggaccctgccttctccatcttcccacctgatgcccctaag
ctacctgagaaccagacatcgccaggcgagccacctgagcatggaggtccagcagaggttgtccatgacagcccag
tcccagaggtaacctgggggcctgaggatgaggaactttggaggaaattgtccttccgccactggccgacgctctt
cagctattacaacatcacgctggccaagaggtacatcagcctgctgcctgtcatcccagtcacactccgcctgaac
ccgagggaggccctggagggccggcaccctcaggatggccgcagtgcctggcccccaccggggcccatacctgctg
ggcactgggaagcgggacccaagggcccaggtggggtgcaggcccatggagacgtcacactgtacaaggtggcgnn
nnnnnnnnnnnnnnttgtgccgctggtcctgcgcggccacctcatggatatcgagtgcctggccagcgacggcatg
ctgctggtgagctgttgcctggcaggccacgtctgtgtgtgggacgcacagaccggggattgcctcacgcgtatcc
cgcgcccagggcagcgccgggacagtggcgtgggcagcgggcttgaggctcaggagagctgggaacgactttcaga
tggtgggaaggctggcccagaggagcctggggacagccctcccctgagacaccgcccccgggaccctccaccgcct
tccctcttcggggaccagcctgacctcacctgcttaattgacaccaacttttcggcgcagccacagccctcacagc
ccactcagcctgagccccggcaccgggcggtctgtggccgcgctcgggactccctaggctatgacttcagccgcct
ggtgcagcgcgtgtaccaggaggaggggctggcggccgtctgcacaccagccctgcgcccaccctcgcctgggccg
gtgctgccccaggcccctgaggacgagggtggctcccctgagaaaggctccccttcccttgcctgggcccccagtg
cggagggttccatctggagcttggagctgcagggccacctcatcgtggtggggcggagcagcggccggctggaggt
gtgggacgccattgaaggggtgctgtgctgcagcagcgaggaggtctcctcaggcattaccgctctggtcttcttg
gacaaaaggattgtggctgcgcggctcaacggttcccttgatttcttctccttggagacccacactgccctcagcc
ccctgcagtttagagggaccccggggcagggcagttcccctgcctctccagtgtacggcagcagtgacacagtggc
ctgtcgcctgacccacacagtgccctgtgcacaccaaaaacccatcacagccctgaaagccgctgccgggcgcttg
gtgactgggagtcaagaccacacgctgagagtattccgtctggaggactcgtgctgcctcttcacccttcagggcc
actcgggggccatcacgactgtgtacattgaccagaccatggtgctggccagtggaggacaagatggggccatctg
cctgtgggatgtactgactggcagccgggtcagccacatgtttgctcaccgtggggatgtcacctccctcacctgt
accacctcctgtgtcatcagcagtggcctggatgacctcatcagcatctgggaccgcagcacaggcatcaagttct
actccattcagcaggatctgggctgtggtgcaagcttgggtgtcatctcagacaacctgctggtgaccggcggcca
aggctgtgtctccttttgggacctaaactacggggacctgttacagacagtctacctggggaagaacagtgaggcc
cagcctgc ccgccagatcctggtgctggacaacgctgccattgtctgcaactttggcagtgagctcagcctggtg
tatgtgccctccgtgctggagaagctggactgagcatggggcctccctgcccaggcaggggtctggggtgctgtgt
gggggccaatgcactgaacctggacttgggggaaagagccgagtatcttccagccgctgcctcctgactgtaatat
taaacttttttaaaaaaccacatctgtcaggcactttggga

[0456] SEQ ID NO:8-野生型非人类灵长类动物SCAP(1229aa;NCBI参考序列号XP_001100342.2)

[0457] MTLTERLREKISRAFYNHGLLCASYPIPIILFTGFCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFTTPVKDYSPPP
VDSDRKQGEPTEQPEWYVGAPVAYVQQIFVKSSVFPWHKNLLAVDVFRSPLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTRSLE
ELCLQVTDLLPGLRKLRDLLPEHGCLLLSPGNFWQNDRERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKY
SGVSLYTRKRMVSYTITLVFQRYHAKFLGSLRARLMLLHPSPNCSLRAESLVHVHFKEEIGVAELIPLVTTYIILF
AYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFPYLVVVIGLENVLVLTKSVVSTP
VDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNMATELGIILIGYFTLVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRME

LADLNKRLPPEACLPSAKPVGQPTRYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVVYFLARTRLAQRLIMAGT
VVWIGILVYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGALAPMPVPSGMLPASHPDPAFSIFPPDAPKLPENQTSPGEPPEH
GGPAEVVHDSPVPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFSYYNITLAKRYISLLPVIPVTLRLNPREALEGRHPQDGR
SAWPPPGPIPAGHWEAGPKGPGGVQAHGDVTLYKVAXXXXXXVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGHVCVW
DAQTGDCLTRIPRPGQRRDSGVGSGLEAQESWERLSDGGKAGPEEPGDSPPLRHRPRDPPPPSLFGDQPDLTCLID
TNFSAQPQPSQPTQPEPRHRAVCGRARDSLGYDFSRLVQRVYQEEGLAAVCTPALRPPSPGPVLPQAPEDEGGSPE
KGSPSLAWAPSAEGSIWSLELQGHLIVVGRSSGRLEVWDAIEGVLCCSSEEVSSGITALVFLDKRIVAARLNGSLD
FFSLETHTALSPLQFRGTPGQGSSPASPVYGSSDTVACRLTHTVPCAHQKPITALKAAAGRLVTGSQDHTL RVFR
LEDSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLTGSRVSHMFAHRGDVTSLTCTTSCVISSGLDDLI
SIWDRSTGIKFYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVTGGQGCVSFWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIV
CNFGSELSLVYVPSVLEKLD

[0458] SEQ ID NOS:9-392-GalXC™-SCAP寡核苷酸(未经修饰)

[0459]

GalXC-SCAP寡聚物	有义链(随从；36聚体)	SEQ ID NO:	反义链(引导；22聚体)	SEQ ID NO:
1	UGUUUGCCUACAUCUACUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	9	UAAGUAGAUGUAGGCAAACAGG	10
2	GUUUGCCUACAUCUACUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	11	UGAAGUAGAUGUAGGCAAACGG	12
3	UUUGCCUACAUCUACUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	13	UAGAAGUAGAUGUAGGCAAAGG	14
4	GCCUACAUCUACUUCUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UUGGAGAAGUAGAUGUAGGCGG	16
5	AAGAUCGACAUGGUCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	17	UACUUGACCAUGUCGAUCUUGG	18
6	AGAUCGACAUGGUCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	19	UGACUUGACCAUGUCGAUCUGG	20
7	AUCGACAUGGUCAAGUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	21	UUGGACUUGACCAUGUCGAUGG	22
8	GUGUUGGUGCUCACCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	23	UACUUGGUGAGCACCAACACGG	24
9	UGUUGGUGCUCACCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	25	UGACUUGGUGAGCACCAACAGG	26
10	GAGAGCUGGUCCAUCAUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	27	UUCAUGAUGGACCAGCUCUCGG	28
11	AGAGCUGGUCCAUCAUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	29	UUUCAUGAUGGACCAGCUCUGG	30
12	GAGCUGGUCCAUCAUGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	31	UCUUCAUGAUGGACCAGCUCGG	32

[0460]

13	AGCUGGUCCAUCA UGAAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	33	UUCUUCAUGAUGG ACCAGCUGG	34
14	GCUGGUCCAUCAU GAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	35	UUUCUUCAUGAUG GACCAGCGG	36
15	CUGGUCCAUCAUG AAGAACAGCAGCC GAAAGGCUGC	37	UGUUCUUCAUGAU GGACCAGGG	38
16	CCGUUGUCUGGAU UGGCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	39	UAUGCCAAUCCAG ACAACGGGG	40
17	UUGUCUGGAUUGG CAUCCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	41	UAGGAUGCCAAUC CAGACAAGG	42
18	UGUCUGGAUUGGC AUCCUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	43	UCAGGAUGCCAAU CCAGACAGG	44
19	GUCUGGAUUGGCA UCCUGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	45	UCCAGGAUGCCAA UCCAGACGG	46
20	CUGGAUUGGCAUC CUGGUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	47	UUACCAGGAUGCC AAUCCAGGG	48
21	UGGAUUGGCAUCC UGGUAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	49	UAUACCAGGAUGC CAAUCCAGG	50
22	GGAUUGGCAUCCU GGUAUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	51	UUAUACCAGGAUG CCAAUCCGG	52
23	GAUUGGCAUCCUG GUAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	53	UGUAUACCAGGAU GCCAAUCGG	54
24	AUUGGCAUCCUGG UAUACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	55	UUGUAUACCAGGA UGCCAAUGG	56
25	CUCCAUCUUCCCA CCUGAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	57	UAUCAGGUGGGAA GAUGGAGGG	58
26	CAUCUGCCUGUGG GAUGUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	59	UUACAUCCCACAG GCAGAUGGG	60
27	UCUGCCUGUGGGA UGUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	61	UAGUACAUCCCAC AGGCAGAGG	62
28	GUGGUGCAAGCUU GGGUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	63	UACACCCAAGCUU GCACCACGG	64

[0461]

29	UGGUGCAAGCUUG GGUGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	65	UGACACCCAAGCU UGCACCAGG	66
30	GGUGCAAGCUUGG GUGUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	67	UUGACACCCAAGC UUGCACCGG	68
31	GUGCAAGCUUGGG UGUCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	69	UAUGACACCCAAG CUUGCACGG	70
32	GCAAGCUUGGGUG UCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	71	UAGAUGACACCCA AGCUUGCGG	72
33	CAAGCUUGGGUGU CAUCUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	73	UGAGAUGACACCC AAGCUUGGG	74
34	AAGCUUGGGUGUC AUCUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	75	UUGAGAUGACACC CAAGCUUGG	76
35	AGCUUGGGUGUCA UCUCAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	77	UCUGAGAUGACAC CCAAGCUGG	78
36	GCUUGGGUGUCAU CUCAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	79	UUCUGAGAUGACA CCCAAGCGG	80
37	GUGUCUCCUUUUG GGACCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	81	UAGGUCCCAAAAG GAGACACGG	82
38	UGUCUCCUUUUGG GACCUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	83	UUAGGUCCCAAAA GGAGACAGG	84
39	GGGGACCUGUUAC AGACAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	85	UCUGUCUGUAACA GGUCCCCGG	86
40	GGGACCUGUUACA GACAGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	87	UACUGUCUGUAAC AGGUCCCGG	88
41	GGACCUGUUACAG ACAGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	89	UGACUGUCUGUAA CAGGUCCGG	90
42	GACCUGUUACAGA CAGUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	91	UAGACUGUCUGUA ACAGGUCGG	92
43	ACCUGUUACAGAC AGUCUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	93	UUAGACUGUCUGU AACAGGUGG	94
44	UGCCAUUGUCUGC AACUUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	95	UAAAGUUGCAGAC AAUGGCAGG	96

[0462]

45	GCCAUUGUCUGCA ACUUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	97	UCAAAGUUGCAGA CAAUGGCGG	98
46	CCAUUGUCUGCAA CUUUGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	99	UCCAAAGUUGCAG ACAAUGGGG	100
47	AUUGUCUGCAACU UUGGCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	101	UUGCCAAAGUUGC AGACAAUGG	102
48	UCUGCAACUUUGG CAGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	103	UUCACUGCCAAAG UUGCAGAGG	104
49	CUACCCACUGCUG AAACUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	105	UGAGUUUCAGCAG UGGGUAGGG	106
50	GCCAGGAACAGGA CCUGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	107	UCACAGGUCCUGU UCCUGGCGG	108
51	GAACAGGACCUGU GGAAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	109	UAAUUCCACAGGU CCUGUUCGG	110
52	ACAGGACCUGUGG AAUUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	111	UUGAAUUCCACAG GUCCUGUGG	112
53	UGGAAUUCACCAC CCCUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	113	UACAGGGGUGGUG AAUUCCAGG	114
54	CUUGUGACCACCU ACAUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	115	UUGAUGUAGGUGG UCACAAGGG	116
55	UUGUGACCACCUA CAUCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	117	UAUGAUGUAGGUG GUCACAAGG	118
56	UGUGACCACCUAC AUCAUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	119	UGAUGAUGUAGGU GGUCACAGG	120
57	GUGACCACCUACA UCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	121	UAGAUGAUGUAGG UGGUCACGG	122
58	UGACCACCUACAU CAUCUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	123	UAAGAUGAUGUAG GUGGUCAGG	124
59	GACCACCUACAUC AUCUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	125	UCAAGAUGAUGUA GGUGGUCGG	126
60	ACCACCUACAUCA UCUUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	127	UACAAGAUGAUGU AGGUGGUGG	128

[0463]

61	CCACCUACAUCAU CUUGUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	129	UAACAAGAUGAUG UAGGUGGGG	130
62	CACCUACAUCAUC UUGUUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	131	UAAACAAGAUGAU GUAGGUGGG	132
63	ACCUACAUCAUCU UGUUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	133	UCAAACAAGAUGA UGUAGGUGG	134
64	CCUACAUCAUCUU GUUUGCAGCAGCC GAAAGGCUGC	135	UGCAAACAAGAUG AUGUAGGGG	136
65	CUACAUCAUCUUG UUUGCCAGCAGCC GAAAGGCUGC	137	UGGCAAACAAGAU GAUGUAGGG	138
66	ACAUCAUCUUGUU UGCCUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	139	UUAGGCAAACAAG AUGAUGUGG	140
67	AUCAUCUUGUUUG CCUACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	141	UUGUAGGCAAACA AGAUGAUGG	142
68	UCAUCUUGUUUGC CUACAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	143	UAUGUAGGCAAAC AAGAUGAGG	144
69	AUCUUGUUUGCCU ACAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	145	UAGAUGUAGGCAA ACAAGAUGG	146
70	UCUUGUUUGCCUA CAUCUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	147	UUAGAUGUAGGCA AACAAGAGG	148
71	UUUCCCCUACCUU GUGGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	149	UCACCACAAGGUA GGGGAAAGG	150
72	UUCCCCUACCUUG UGGUGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	151	UCCACCACAAGGU AGGGGAAGG	152
73	CCCUACCUUGUGG UGGUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	153	UUAACCACCACAA GGUAGGGGG	154
74	CUACCUUGUGGUG GUUAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	155	UAAUAACCACCAC AAGGUAGGG	156
75	UACCUUGUGGUGG UUAUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	157	UCAAUAACCACCA CAAGGUAGG	158
76	ACCUUGUGGUGGU UAUUGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	159	UCCAAUAACCACC ACAAGGUGG	160

[0464]

77	CCUUGUGGUGGUU AUUGGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	161	UCCCAAUAACCAC CACAAGGGG	162
78	CUUGUGGUGGUUA UUGGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	163	UACCCAAUAACCA CCACAAGGG	164
79	UUGUGGUGGUUAU UGGGUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	165	UAACCCAAUAACC ACCACAAGG	166
80	UGUGGUGGUUAUU GGGUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	167	UUAACCCAAUAAC CACCACAGG	168
81	GUGGUGGUUAUUG GGUUAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	169	UCUAACCCAAUAA CCACCACGG	170
82	UGGUGGUUAUUGG GUUAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	171	UUCUAACCCAAUA ACCACCAGG	172
83	GGUGGUUAUUGGG UUAGAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	173	UCUCUAACCCAAU AACCACCGG	174
84	GUGGUUAUUGGGU UAGAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	175	UUCUCUAACCCAA UAACCACGG	176
85	UGGUUAUUGGGUU AGAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	177	UUUCUCUAACCCA AUAACCAGG	178
86	GGUUAUUGGGUUA GAGAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	179	UAUUCUCUAACCC AAUAACCGG	180
87	GUUAUUGGGUUAG AGAAUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	181	UCAUUCUCUAACC CAAUAACGG	182
88	UUAUUGGGUUAGA GAAUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	183	UACAUUCUCUAAC CCAAUAAGG	184
89	AUUGGGUUAGAGA AUGUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	185	UACACAUUCUCUA ACCCAAUGG	186
90	UUGGGUUAGAGAA UGUGUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	187	UAACACAUUCUCU AACCCAAGG	188
91	GGUUAGAGAAUGU GUUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	189	UACCAACACAUUC UCUAACCGG	190
92	GUUAGAGAAUGUG UUGGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	191	UCACCAACACAUU CUCUAACGG	192

[0465]

93	UUAGAGAAUGUGUUGGUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	193	UGCACCAACACAUUCUCUAAGG	194
94	UAGAGAAUGUGUUGGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	195	UAGCACCAACACAUUCUCUAGG	196
95	AGAGAAUGUGUUGGUGCUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	197	UGAGCACCAACACAUUCUCUGG	198
96	GAGAAUGUGUUGGUGCUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	199	UUGAGCACCAACACAUUCUCGG	200
97	AGAAUGUGUUGGUGCUCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	201	UGUGAGCACCAACACAUUCUGG	202
98	AAUGUGUUGGUGCUCACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	203	UUGGUGAGCACCAACACAUUGG	204
99	AUGUGUUGGUGCUCACCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	205	UUUGGUGAGCACCAACACAUGG	206
100	UGUGUUGGUGCUCACCAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	207	UCUUGGUGAGCACCAACACAGG	208
101	UGGUCCAUCAUGAAGAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	209	UUGUUCUUCAUGAUGGACCAGG	210
102	GGUCCAUCAUGAAGAACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	211	UAUGUUCUUCAUGAUGGACCGG	212
103	CUGACUUCUUCCUUCAGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	213	UAUCUGAAGGAAGAAGUCAGGG	214
104	ACUUCUUCCUUCAGAUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	215	UAGCAUCUGAAGGAAGAAGUGG	216
105	UCCUUCAGAUGCUGUUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	217	UAAAAACAGCAUCUGAAGGAGG	218
106	CCUUCAGAUGCUGUUUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	219	UGAAAAACAGCAUCUGAAGGGG	220
107	CUUCAGAUGCUGUUUUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	221	UUGAAAAACAGCAUCUGAAGGG	222
108	UUCAGAUGCUGUUUUUCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	223	UGUGAAAAACAGCAUCUGAAGG	224

[0466]

109	CAGAUGCUGUUUU UCACCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	225	UUGGUGAAAAACA GCAUCUGGG	226
110	AGAUGCUGUUUUU CACCACAGCAGCC GAAAGGCUGC	227	UGUGGUGAAAAAC AGCAUCUGG	228
111	GAUGCUGUUUUUC ACCACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	229	UAGUGGUGAAAAA CAGCAUCGG	230
112	AUGCUGUUUUUCA CCACUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	231	UCAGUGGUGAAAA ACAGCAUGG	232
113	UGCUGUUUUUCAC CACUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	233	UACAGUGGUGAAA AACAGCAGG	234
114	GCUGUUUUUCACC ACUGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	235	UGACAGUGGUGAA AAACAGCGG	236
115	UGUUUUUCACCAC UGUCCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	237	UAGGACAGUGGUG AAAAACAGG	238
116	GUUUUUCACCACU GUCCUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	239	UCAGGACAGUGGU GAAAAACGG	240
117	UUUUUCACCACUG UCCUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	241	UACAGGACAGUGG UGAAAAAGG	242
118	UUUUCACCACUGU CCUGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	243	UGACAGGACAGUG GUGAAAAGG	244
119	UUCACCACUGUCC UGUCCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	245	UUGGACAGGACAG UGGUGAAGG	246
120	CACCACUGUCCUG UCCAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	247	UAAUGGACAGGAC AGUGGUGGG	248
121	ACCACUGUCCUGU CCAUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	249	UCAAUGGACAGGA CAGUGGUGG	250
122	CCACUGUCCUGUC CAUUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	251	UUCAAUGGACAGG ACAGUGGGG	252
123	CACUGUCCUGUCC AUUGACAGCAGCC GAAAGGCUGC	253	UGUCAAUGGACAG GACAGUGGG	254
124	ACUGUCCUGUCCA UUGACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	255	UUGUCAAUGGACA GGACAGUGG	256

[0467]

125	CUAAGCUACCUGA GAACCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	257	UUGGUUCUCAGGU AGCUUAGGG	258
126	GAGGUCCAGCAGA GGUUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	259	UACAACCUCUGCU GGACCUCGG	260
127	GCAGAGGUUGUCC AUGACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	261	UUGUCAUGGACAA CCUCUGCGG	262
128	CAGAGGUUGUCCA UGACAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	263	UCUGUCAUGGACA ACCUCUGGG	264
129	GAGGAUGAGGAAC UUUGGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	265	UUCCAAAGUUCCU CAUCCUCGG	266
130	GAACUUUGGAGGA AAUUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	267	UACAAUUUCCUCC AAAGUUCGG	268
131	GACGCUCUUCAGC UAUUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	269	UGUAAUAGCUGAA GAGCGUCGG	270
132	ACGCUCUUCAGCU AUUACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	271	UUGUAAUAGCUGA AGAGCGUGG	272
133	CGCUCUUCAGCUA UUACAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	273	UUUGUAAUAGCUG AAGAGCGGG	274
134	GCUCUUCAGCUAU UACAACAGCAGCC GAAAGGCUGC	275	UGUUGUAAUAGCU GAAGAGCGG	276
135	CUCUUCAGCUAUU ACAACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	277	UUGUUGUAAUAGC UGAAGAGGG	278
136	UCUUCAGCUAUUA CAACAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	279	UAUGUUGUAAUAG CUGAAGAGG	280
137	CUUCAGCUAUUAC AACAUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	281	UGAUGUUGUAAUA GCUGAAGGG	282
138	UUCAGCUAUUACA ACAUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	283	UUGAUGUUGUAAU AGCUGAAGG	284
139	CCAGCCUGACCUC ACCUGCAGCAGCC GAAAGGCUGC	285	UGCAGGUGAGGUC AGGCUGGGG	286
140	CAGCCUGACCUCA CCUGCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	287	UAGCAGGUGAGGU CAGGCUGGG	288

[0468]

141	AGCCUGACCUCAC CUGCUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	289	UAAGCAGGUGAGG UCAGGCUGG	290
142	GCCUGACCUCACC UGCUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	291	UUAAGCAGGUGAG GUCAGGCGG	292
143	CCUGACCUCACCU GCUUAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	293	UUUAAGCAGGUGA GGUCAGGGG	294
144	CUGACCUCACCUG CUUAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	295	UAUUAAGCAGGUG AGGUCAGGG	296
145	UGACCUCACCUGC UUAAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	297	UAAUUAAGCAGGU GAGGUCAGG	298
146	GACCUCACCUGCU UAAUUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	299	UCAAUUAAGCAGG UGAGGUCGG	300
147	ACCUCACCUGCUU AAUUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	301	UUCAAUUAAGCAG GUGAGGUGG	302
148	CCUCACCUGCUUA AUUGACAGCAGCC GAAAGGCUGC	303	UGUCAAUUAAGCA GGUGAGGGG	304
149	CUCACCUGCUUAA UUGACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	305	UUGUCAAUUAAGC AGGUGAGGG	306
150	UCACCUGCUUAAU UGACACAGCAGCC GAAAGGCUGC	307	UGUGUCAAUUAAG CAGGUGAGG	308
151	CACCUGCUUAAUU GACACCAGCAGCC GAAAGGCUGC	309	UGGUGUCAAUUAA GCAGGUGGG	310
152	ACCUGCUUAAUUG ACACCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	311	UUGGUGUCAAUUA AGCAGGUGG	312
153	CCUGCUUAAUUGA CACCAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	313	UUUGGUGUCAAUU AAGCAGGGG	314
154	CUGCUUAAUUGAC ACCAACAGCAGCC GAAAGGCUGC	315	UGUUGGUGUCAAU UAAGCAGGG	316
155	UGCUUAAUUGACA CCAACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	317	UAGUUGGUGUCAA UUAAGCAGG	318
156	GCUUAAUUGACAC CAACUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	319	UAAGUUGGUGUCA AUUAAGCGG	320

[0469]

157	CUUAAUUGACACC AACUUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	321	UAAAGUUGGUGUC AAUUAAGGG	322
158	UUAAUUGACACCA ACUUUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	323	UAAAAGUUGGUGU CAAUUAAGG	324
159	UAAUUGACACCAA CUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	325	UGAAAAGUUGGUG UCAAUUAGG	326
160	AUUGAAGGGGUGC UGUGCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	327	UAGCACAGCACCC CUUCAAUGG	328
161	CUUGGACAAAAGG AUUGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	329	UCACAAUCCUUUU GUCCAAGGG	330
162	UUGGACAAAAGGA UUGUGGAGCAGCC GAAAGGCUGC	331	UCCACAAUCCUUU UGUCCAAGG	332
163	UCAACGGUUCCCU UGAUUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	333	UAAAUCAAGGGAA CCGUUGAGG	334
164	CAACGGUUCCCUU GAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	335	UGAAAUCAAGGGA ACCGUUGGG	336
165	AACGGUUCCCUUG AUUUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	337	UAGAAAUCAAGGG AACCGUUGG	338
166	ACGGUUCCCUUGA UUUCUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	339	UAAGAAAUCAAGG GAACCGUGG	340
167	GUACAUUGACCAG ACCAUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	341	UCAUGGUCUGGUC AAUGUACGG	342
168	ACCUGUACCACCU CCUGUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	343	UCACAGGAGGUGG UACAGGUGG	344
169	CCUGUACCACCUC CUGUGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	345	UACACAGGAGGUG GUACAGGGG	346
170	GUACCACCUCCUG UGUCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	347	UAUGACACAGGAG GUGGUACGG	348
171	GCACAGGCAUCAA GUUCUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	349	UUAGAACUUGAUG CCUGUGCGG	350
172	ACAGGCAUCAAGU UCUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	351	UAGUAGAACUUGA UGCCUGUGG	352

[0470]

173	CAGGCAUCAAGUU CUACUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	353	UGAGUAGAACUUG AUGCCUGGG	354
174	AGGCAUCAAGUUC UACUCCAGCAGCC GAAAGGCUGC	355	UGGAGUAGAACUU GAUGCCUGG	356
175	GGCAUCAAGUUCU ACUCCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	357	UUGGAGUAGAACU UGAUGCCGG	358
176	GCAUCAAGUUCUA CUCCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	359	UAUGGAGUAGAAC UUGAUGCGG	360
177	CAUCAAGUUCUAC UCCAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	361	UAAUGGAGUAGAA CUUGAUGGG	362
178	AUCAAGUUCUACU CCAUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	363	UGAAUGGAGUAGA ACUUGAUGG	364
179	UCAAGUUCUACUC CAUUCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	365	UUGAAUGGAGUAG AACUUGAGG	366
180	CAAGUUCUACUCC AUUCAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	367	UCUGAAUGGAGUA GAACUUGGG	368
181	AAGUUCUACUCCA UUCAGCAGCAGCC GAAAGGCUGC	369	UGCUGAAUGGAGU AGAACUUGG	370
182	AGUUCUACUCCAU UCAGCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	371	UUGCUGAAUGGAG UAGAACUGG	372
183	GUUCUACUCCAUU CAGCAGAGCAGCC GAAAGGCUGC	373	UCUGCUGAAUGGA GUAGAACGG	374
184	GUGUCAUCUCAGA CAACCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	375	UAGGUUGUCUGAG AUGACACGG	376
185	CAUCUCAGACAAC CUGCUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	377	UCAGCAGGUUGUC UGAGAUGGG	378
186	UCAGACAACCUGC UGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	379	UUCACCAGCAGGU UGUCUGAGG	380
187	CGGGGACCUGUUA CAGACAAGCAGCC GAAAGGCUGC	381	UUGUCUGUAACAG GUCCCCGGG	382
188	GACAACGCUGCCA UUGUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	383	UAGACAAUGGCAG CGUUGUCGG	384

[0471]

189	GCUGCCUCCUGAC UGUAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	385	UAUUACAGUCAGG AGGCAGCGG	386
190	CUGCCUCCUGACU GUAAUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	387	UUAUUACAGUCAG GAGGCAGGG	388
191	UAAUAUUAAACUU UUUUAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UUUAAAAAAGUUU AAUAUUAGG	390
192	AAUAUUAAACUUU UUUAAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	391	UUUUAAAAAAGUU UAAUAUUGG	392

[0472] SEQ ID NO:393-776-GalXC™-SCAP寡核苷酸(经修饰)

[0473]

GalXC-SCAP寡聚物	有义链(随从；36聚体)	SEQ ID NO:	反义链(引导；22聚体)	SEQ ID NO:
1	mU*mGmUmUmUmGmC/i2FC//i2FU//i2FA//i2FC/mAmUmCmUmAmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	393	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mUmAmG/i2FG/mCmAmAmAmCmA*mG*mG	394
2	mG*mUmUmUmGmCmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mUmCmUmAmCmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	395	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mU/i2FA/mGmA/i2FU/mGmUmA/i2FG/mGmCmAmAmAmC*mG*mG	396
3	mU*mUmUmGmCmCmU/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mCmUmAmCmUmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	397	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mG/i2FU/mAmG/i2FA/mUmGmU/i2FA/mGmGmCmAmAmA*mG*mG	398
4	mG*mCmCmUmAmCmA/i2FU//i2FC//i2FU//i2FA/mCmUmUmCmUmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	399	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mG/i2FA/mAmG/i2FU/mAmGmA/i2FU/mGmUmAmGmGmC*mG*	400

[0474]

	GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mG	
5	mA*mAmGmAmUmCmG/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mGmGmUmCmAmAmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	401	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i2FU/mG/i2FA/mCmC/i2FA/mUmGmU/i2FC/mGmAmUmCmUmU*mG*mG	402
6	mA*mGmAmUmCmGmA/i2FC//i2FA//i2FU//i2FG/mGmUmCmAmAmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	403	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FU/mU/i2FG/mAmC/i2FC/mAmUmG/i2FU/mCmGmAmUmCmU*mG*mG	404
7	mA*mUmCmGmAmCmA/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mCmAmAmGmUmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	405	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mC/i2FU/mUmG/i2FA/mCmCmA/i2FU/mGmUmCmGmAmU*mG*mG	406
8	mG*mUmGmUmUmGmG/i2FU//i2FG//i2FC//i2FU/mCmAmCmCmAmAmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	407	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FA/mGmCmA/i2FC/mCmAmAmCmAmC*mG*mG	408
9	mU*mGmUmUmGmGmU/i2FG//i2FC//i2FU//i2FC/mAmCmCmAmAmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	409	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FU/mU/i2FG/mGmU/i2FG/mAmGmC/i2FA/mCmCmAmAmCmA*mG*mG	410
10	mG*mAmGmAmGmCmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FC/mCmAmUmCmAmUmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUm	411	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FU/mG/i2FA/mUmG/i2FG/mAmCmC/i2FA/mGmCmUmCmUmC*mG*mG	412

[0475]

	GmC			
11	mA*mGmAmGmCmUmG/i2FG//i2FU//i2FC//i2FC/mAmUmCmAmUmGmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	413	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mU/i2FG/mAmU/i2FG/mGmAmC/i2FC/mAmGmCmUmCmU*mG*mG	414
12	mG*mAmGmCmUmGmG/i2FU//i2FC//i2FC//i2FA/mUmCmAmUmGmAmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	415	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FU//i2FC/mA/i2FU/mGmA/i2FU/mGmGmA/i2FC/mCmAmGmCmUmC*mG*mG	416
13	mA*mGmCmUmGmGmU/i2FC//i2FC//i2FA//i2FU/mCmAmUmGmAmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	417	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FU/mC/i2FA/mUmG/i2FA/mUmGmG/i2FA/mCmCmAmGmCmU*mG*mG	418
14	mG*mCmUmGmGmUmC/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mAmUmGmAmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	419	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mU/i2FC/mAmU/i2FG/mAmUmG/i2FG/mAmCmCmAmGmC*mG*mG	420
15	mC*mUmGmGmUmCmC/i2FA//i2FU//i2FC//i2FA/mUmGmAmAmGmAmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	421	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i2FC/mU/i2FU/mCmA/i2FU/mGmAmU/i2FG/mGmAmCmCmAmG*mG*mG	422
16	mC*mCmGmUmUmGmU/i2FC//i2FU//i2FG//i2FG/mAmUmUmGmGmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	423	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FC/mC/i2FA/mAmU/i2FC/mCmAmG/i2FA/mCmAmAmCmGmG*mG*mG	424

[0476]

17	mU*mUmGmUmCmUmG/i2FG//i2FA//i2FU//i2FU/mGmGmCmAmUmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	425	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mCmC/i2FA/mAmUmC/i2FC/mAmGmAmCmAmA*mG*mG	426
18	mU*mGmUmCmUmGmG/i2FA//i2FU//i2FU//i2FG/mGmCmAmUmCmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	427	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mA/i2FU/mGmC/i2FC/mAmAmU/i2FC/mCmAmGmAmCmA*mG*mG	428
19	mG*mUmCmUmGmGmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FG/mCmAmUmCmCmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	429	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FA/mUmG/i2FC/mCmAmA/i2FU/mCmCmAmGmAmC*mG*mG	430
20	mC*mUmGmGmAmUmU/i2FG//i2FG//i2FC//i2FA/mUmCmCmUmGmGmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	431	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FG/mGmA/i2FU/mGmCmC/i2FA/mAmUmCmCmAmG*mG*mG	432
21	mU*mGmGmAmUmUmG/i2FG//i2FC//i2FA//i2FU/mCmCmUmGmGmUmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	433	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mGmG/i2FA/mUmGmC/i2FC/mAmAmUmCmCmA*mG*mG	434
22	mG*mGmAmUmUmGmG/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mCmUmGmGmUmAmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	435	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FU//i2FA/mC/i2FC/mAmG/i2FG/mAmUmG/i2FC/mCmAmAmUmCmC*mG*mG	436
23	mG*mAmUmUmGmGm	437	[甲基膦酸酯	438

	C/i2FA//i2FU//i2FC//i2FC/mUmGmGmUmAmUmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FA//i2FU/mA/i2FC/mCmA/i2FG/mGmAmU/i2FG/mCmCmAmAmUmC*mG*mG	
24	mA*mUmUmGmGmCmA/i2FU//i2FC//i2FC//i2FU/mGmGmUmAmUmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	439	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mU/i2FA/mCmC/i2FA/mGmGmA/i2FU/mGmCmCmAmAmU*mG*mG	440
25	mC*mUmCmCmAmUmC/i2FU//i2FU//i2FC//i2FC/mCmAmCmCmUmGmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	441	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mUmG/i2FG/mGmAmA/i2FG/mAmUmGmGmAmG*mG*mG	442
26	mC*mAmUmCmUmGmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mGmGmGmAmUmGmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	443	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mU/i2FC/mCmC/i2FA/mCmAmG/i2FG/mCmAmGmAmUmG*mG*mG	444
27	mU*mCmUmGmCmCmU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mGmAmUmGmUmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	445	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mC/i2FA/mUmC/i2FC/mCmAmC/i2FA/mGmGmCmAmGmA*mG*mG	446
28	mG*mUmGmGmUmGmC/i2FA//i2FA//i2FG//i2FC/mUmUmGmGmGmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	447	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FC/mAmA/i2FG/mCmUmU/i2FG/mCmAmCmCmAmC*mG*mG	448
29	mU*mGmGmUmGmCmA/i2FA//i2FG//i2FC//i2FU	449	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2F	450

[0477]

	/mUmGmGmGmUmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		A/*/i2FC//i2FA/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mGmCmU/i2FU/mGmCmAmCmCmA*mG*mG	
30	mG*mGmUmGmCmAmA/i2FG//i2FC//i2FU//i2FU/mGmGmGmUmGmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	451	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mA/i2FC/mCmC/i2FA/mAmGmC/i2FU/mUmGmCmAmCmC*mG*mG	452
31	mG*mUmGmCmAmAmG/i2FC//i2FU//i2FU//i2FG/mGmGmUmGmUmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	453	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mCmC/i2FC/mAmAmG/i2FC/mUmUmGmCmAmC*mG*mG	454
32	mG*mCmAmAmGmCmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FG/mUmGmUmCmAmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	455	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FA/mCmA/i2FC/mCmCmA/i2FA/mGmCmUmUmGmC*mG*mG	456
33	mC*mAmAmGmCmUmU/i2FG//i2FG//i2FG//i2FU/mGmUmCmAmUmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	457	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mAmC/i2FA/mCmCmC/i2FA/mAmGmCmUmUmG*mG*mG	458
34	mA*mAmGmCmUmUmG/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mUmCmAmUmCmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	459	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FG/mA/i2FU/mGmA/i2FC/mAmCmC/i2FC/mAmAmGmCmUmU*mG*mG	460
35	mA*mGmCmUmUmGmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FU/mCmAmUmCmUmCmA	461	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mG/i	462

[0478]

[0479]

	mGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		2FA/mUmG/i2FA/mCmAmC/i2FC/mCmAmAmGmCmU*mG*mG	
36	mG*mCmUmUmGmGmG/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mAmUmCmUmCmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	463	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mAmCmA/i2FC/mCmCmAmAmGmC*mG*mG	464
37	mG*mUmGmUmCmUmC/i2FC//i2FU//i2FU//i2FU/mUmGmGmGmAmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	465	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mAmAmG/i2FG/mAmGmAmCmAmC*mG*mG	466
38	mU*mGmUmCmUmCmC/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mGmGmGmAmCmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	467	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mU/i2FC/mCmC/i2FA/mAmAmA/i2FG/mGmAmGmAmCmA*mG*mG	468
39	mG*mGmGmGmAmCmC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mAmCmAmGmAmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	469	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mC/i2FU/mGmU/i2FA/mAmCmA/i2FG/mGmUmCmCmCmC*mG*mG	470
40	mG*mGmGmAmCmCmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FA/mCmAmGmAmCmAmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	471	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mU/i2FC/mUmG/i2FU/mAmAmC/i2FA/mGmGmUmCmCmC*mG*mG	472
41	mG*mGmAmCmCmUmG/i2FU//i2FU//i2FA//i2FC/mAmGmAmCmAmGmUmCmAmGmCmAmGmC	473	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FU/mG/i2FU/mCmU/i2FG/mU	474

[0480]

	mCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmA/i2FC/mAmGmGmUmCmC*mG*mG	
42	mG*mAmCmCmUmGmU/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mGmAmCmAmGmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	475	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mU/i2FG/mUmC/i2FU/mGmUmA/i2FA/mCmAmGmGmUmC*mG*mG	476
43	mA*mCmCmUmGmUmU/i2FA//i2FC//i2FA//i2FG/mAmCmAmGmUmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	477	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mC/i2FU/mGmU/i2FC/mUmGmU/i2FA/mAmCmAmGmGmU*mG*mG	478
44	mU*mGmCmCmAmUmU/i2FG//i2FU//i2FC//i2FU/mGmCmAmAmCmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	479	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mU/i2FU/mGmC/i2FA/mGmAmC/i2FA/mAmUmGmGmCmA*mG*mG	480
45	mG*mCmCmAmUmUmG/i2FU//i2FC//i2FU//i2FG/mCmAmAmCmUmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	481	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mG/i2FU/mUmG/i2FC/mAmGmA/i2FC/mAmAmUmGmGmC*mG*mG	482
46	mC*mCmAmUmUmGmU/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mAmAmCmUmUmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	483	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mA/i2FG/mUmU/i2FG/mCmAmG/i2FA/mCmAmAmUmGmG*mG*mG	484
47	mA*mUmUmGmUmCmU/i2FG//i2FC//i2FA//i2FA/mCmUmUmUmGmGmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][	485	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FC//i2FC/mA/i2FA/mAmG/i2FU/mUmGmC/i2FA/mGmA	486

[0481]

	ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mCmAmAmU*mG*mG	
48	mU*mCmUmGmCmAmA/i2FC//i2FU//i2FU//i2FU/mGmGmCmAmGmUmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	487	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mU/i2FG/mCmC/i2FA/mAmAmG/i2FU/mUmGmCmAmGmA*mG*mG	488
49	mC*mUmAmCmCmCmA/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mUmGmAmAmAmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	489	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mU/i2FU/mCmA/i2FG/mCmAmG/i2FU/mGmGmGmUmAmG*mG*mG	490
50	mG*mCmCmAmGmGmA/i2FA//i2FC//i2FA//i2FG/mGmAmCmCmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	491	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mUmC/i2FC/mUmGmU/i2FU/mCmCmUmGmGmC*mG*mG	492
51	mG*mAmAmCmAmGmG/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmUmGmGmAmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	493	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mC/i2FC/mAmC/i2FA/mGmGmU/i2FC/mCmUmGmUmUmC*mG*mG	494
52	mA*mCmAmGmGmAmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mGmGmAmAmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	495	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mCmC/i2FA/mCmAmG/i2FG/mUmCmCmUmGmU*mG*mG	496
53	mU*mGmGmAmAmUmU/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmCmCmCmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	497	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FG/mGmU/i2FG/mGmUmG/i2FA/mAmUmUmCmCmA*mG*	498

[0482]

	GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mG	
54	mC*mUmUmGmUmGmA/i2FC//i2FC//i2FA//i2FC/mCmUmAmCmAmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	499	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FU/mAmG/i2FG/mUmGmG/i2FU/mCmAmCmAmAmG*mG*mG	500
55	mU*mUmGmUmGmAmC/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mUmAmCmAmUmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	501	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mUmA/i2FG/mGmUmG/i2FG/mUmCmAmCmAmA*mG*mG	502
56	mU*mGmUmGmAmCmC/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mAmCmAmUmCmAmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	503	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mA/i2FU/mGmU/i2FA/mGmGmU/i2FG/mGmUmCmAmCmA*mG*mG	504
57	mG*mUmGmAmCmCmA/i2FC//i2FC//i2FU//i2FA/mCmAmUmCmAmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	505	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FA/mUmG/i2FU/mAmGmG/i2FU/mGmGmUmCmAmC*mG*mG	506
58	mU*mGmAmCmCmAmC/i2FC//i2FU//i2FA//i2FC/mAmUmCmAmUmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	507	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mAmU/i2FG/mUmAmG/i2FG/mUmGmGmUmCmA*mG*mG	508
59	mG*mAmCmCmAmCmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mUmCmAmUmCmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUm	509	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mA/i2FU/mGmA/i2FU/mGmUmA/i2FG/mGmUmGmGmUmC*mG*mG	510

[0483]

	GmC			
60	mA*mCmCmAmCmCmU/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mCmAmUmCmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	511	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mG/i2FA/mUmG/i2FA/mUmGmU/i2FA/mGmGmUmGmGmU*mG*mG	512
61	mC*mCmAmCmCmUmA/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mAmUmCmUmUmGmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	513	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mAmUmG/i2FU/mAmGmGmUmGmG*mG*mG	514
62	mC*mAmCmCmUmAmC/i2FA//i2FU//i2FC//i2FA/mUmCmUmUmGmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	515	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mGmA/i2FU/mGmAmU/i2FG/mUmAmGmGmUmG*mG*mG	516
63	mA*mCmCmUmAmCmA/i2FU//i2FC//i2FA//i2FU/mCmUmUmGmUmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	517	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mC/i2FA/mAmG/i2FA/mUmGmA/i2FU/mGmUmAmGmGmU*mG*mG	518
64	mC*mCmUmAmCmAmU/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mUmUmGmUmUmUmGmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	519	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mA/i2FC/mAmA/i2FG/mAmUmG/i2FA/mUmGmUmAmGmG*mG*mG	520
65	mC*mUmAmCmAmUmC/i2FA//i2FU//i2FC//i2FU/mUmGmUmUmUmGmCmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	521	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mA/i2FA/mCmA/i2FA/mGmAmU/i2FG/mAmUmGmUmAmG*mG*mG	522

	66	mA*mCmAmUmCmAmU/i2FC//i2FU//i2FU//i2FG/mUmUmUmGmCmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	523	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mC/i2FA/mAmA/i2FC/mAmAmG/i2FA/mUmGmAmUmGmU*mG*mG	524
	67	mA*mUmCmAmUmCmU/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mUmGmCmCmUmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	525	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mG/i2FG/mCmA/i2FA/mAmCmA/i2FA/mGmAmUmGmAmU*mG*mG	526
	68	mU*mCmAmUmCmUmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FU/mGmCmCmUmAmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	527	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mA/i2FG/mGmC/i2FA/mAmAmC/i2FA/mAmGmAmUmGmA*mG*mG	528
[0484]	69	mA*mUmCmUmUmGmU/i2FU//i2FU//i2FG//i2FC/mCmUmAmCmAmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	529	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FU/mAmG/i2FG/mCmAmA/i2FA/mCmAmAmGmAmU*mG*mG	530
	70	mU*mCmUmUmGmUmU/i2FU//i2FG//i2FC//i2FC/mUmAmCmAmUmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	531	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mUmA/i2FG/mGmCmA/i2FA/mAmCmAmAmGmA*mG*mG	532
	71	mU*mUmUmCmCmCmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FC/mUmUmGmUmGmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	533	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FC/mAmA/i2FG/mGmUmA/i2FG/mGmGmGmAmAmA*mG*mG	534
	72	mU*mUmCmCmCmCmU	535	[甲基膦酸酯	536

[0485]

	/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mUmGmUmGmGmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mCmA/i2FA/mGmGmU/i2FA/mGmGmGmAmA*mG*mG	
73	mC*mCmCmUmAmCmC/i2FU//i2FU//i2FG//i2FU/mGmGmUmGmGmUmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	537	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mCmC/i2FA/mCmAmA/i2FG/mGmUmAmGmGmG*mG*mG	538
74	mC*mUmAmCmCmUmU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mUmGmGmUmUmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	539	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FA/mA/i2FC/mCmA/i2FC/mCmAmC/i2FA/mAmGmGmUmAmG*mG*mG	540
75	mU*mAmCmCmUmUmG/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mGmGmUmUmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	541	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mA/i2FA/mCmC/i2FA/mCmCmA/i2FC/mAmAmGmGmUmA*mG*mG	542
76	mA*mCmCmUmUmGmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mGmUmUmAmUmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	543	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FA/mAmC/i2FC/mAmCmC/i2FA/mCmAmAmGmGmU*mG*mG	544
77	mC*mCmUmUmGmUmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mUmUmAmUmUmGmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	545	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mAmA/i2FC/mCmAmC/i2FC/mAmCmAmAmGmG*mG*mG	546
78	mC*mUmUmGmUmGmG/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU	547	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2F	548

	/mUmAmUmUmGmGmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		C/*/i2FC//i2FC/mA/i2FA/mUmA/i2FA/mCmCmA/i2FC/mCmAmCmAmAmG*mG*mG	
79	mU*mUmGmUmGmGmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FU/mAmUmUmGmGmGmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	549	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mC/i2FA/mAmU/i2FA/mAmCmC/i2FA/mCmCmAmCmAmA*mG*mG	550
80	mU*mGmUmGmGmUmG/i2FG//i2FU//i2FU//i2FA/mUmUmGmGmGmUmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	551	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mC/i2FC/mAmA/i2FU/mAmAmC/i2FC/mAmCmCmAmCmA*mG*mG	552
81	mG*mUmGmGmUmGmG/i2FU//i2FU//i2FA//i2FU/mUmGmGmGmUmUmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	553	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mUmAmA/i2FC/mCmAmCmCmAmC*mG*mG	554
82	mU*mGmGmUmGmGmU/i2FU//i2FA//i2FU//i2FU/mGmGmGmUmUmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	555	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FA/mA/i2FC/mCmC/i2FA/mAmUmA/i2FA/mCmCmAmCmCmA*mG*mG	556
83	mG*mGmUmGmGmUmU/i2FA//i2FU//i2FU//i2FG/mGmGmUmUmAmGmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	557	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mA/i2FA/mCmC/i2FC/mAmAmU/i2FA/mAmCmCmAmCmC*mG*mG	558
84	mG*mUmGmGmUmUmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FG/mGmUmUmAmGmAmG	559	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FC/mU/i	560

[0486]

[0487]

	mAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		2FA/mAmC/i2FC/mCmAmA/i2FU/mAmAmCmCmAmC*mG*mG	
85	mU*mGmGmUmUmAmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FG/mUmUmAmGmAmGmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	561	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mC/i2FU/mAmA/i2FC/mCmCmA/i2FA/mUmAmAmCmCmA*mG*mG	562
86	mG*mGmUmUmAmUmU/i2FG//i2FG//i2FG//i2FU/mUmAmGmAmGmAmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	563	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i2FC/mU/i2FC/mUmA/i2FA/mCmCmC/i2FA/mAmUmAmAmCmC*mG*mG	564
87	mG*mUmUmAmUmUmG/i2FG//i2FG//i2FU//i2FU/mAmGmAmGmAmAmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	565	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mC/i2FU/mCmU/i2FA/mAmCmC/i2FC/mAmAmUmAmAmC*mG*mG	566
88	mU*mUmAmUmUmGmG/i2FG//i2FU//i2FU//i2FA/mGmAmGmAmAmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	567	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FU/mU/i2FC/mUmC/i2FU/mAmAmC/i2FC/mCmAmAmUmAmA*mG*mG	568
89	mA*mUmUmGmGmGmU/i2FU//i2FA//i2FG//i2FA/mGmAmAmUmGmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	569	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mA/i2FU/mUmC/i2FU/mCmUmA/i2FA/mCmCmCmAmAmU*mG*mG	570
90	mU*mUmGmGmGmUmU/i2FA//i2FG//i2FA//i2FG/mAmAmUmGmUmGmUmUmAmGmCmAmGmC	571	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mC/i2FA/mUmU/i2FC/mU	572

[0488]

	mCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mCmU/i2FA/mAmCmCmCmAmA*mG*mG	
91	mG*mGmUmUmAmGmA/i2FG//i2FA//i2FA//i2FU/mGmUmGmUmUmGmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	573	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FC/mAmC/i2FA/mUmUmC/i2FU/mCmUmAmAmCmC*mG*mG	574
92	mG*mUmUmAmGmAmG/i2FA//i2FA//i2FU//i2FG/mUmGmUmUmGmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	575	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FA/mCmA/i2FC/mAmUmU/i2FC/mUmCmUmAmAmC*mG*mG	576
93	mU*mUmAmGmAmGmA/i2FA//i2FU//i2FG//i2FU/mGmUmUmGmGmUmGmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	577	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mAmC/i2FA/mCmAmU/i2FU/mCmUmCmUmAmA*mG*mG	578
94	mU*mAmGmAmGmAmA/i2FU//i2FG//i2FU//i2FG/mUmUmGmGmUmGmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	579	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mC/i2FC/mAmA/i2FC/mAmCmA/i2FU/mUmCmUmCmUmA*mG*mG	580
95	mA*mGmAmGmAmAmU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FU/mUmGmGmUmGmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	581	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FC/mA/i2FC/mCmA/i2FA/mCmAmC/i2FA/mUmUmCmUmCmU*mG*mG	582
96	mG*mAmGmAmAmUmG/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mGmGmUmGmCmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][	583	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FG/mC/i2FA/mCmC/i2FA/mAmCmA/i2FC/mAmU	584

[0489]

	ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mUmCmUmC*mG*mG	
97	mA*mGmAmAmUmGmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FG/mGmUmGmCmUmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	585	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mG/i2FC/mAmC/i2FC/mAmAmC/i2FA/mCmAmUmUmCmU*mG*mG	586
98	mA*mAmUmGmUmGmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mGmCmUmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	587	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mG/i2FA/mGmC/i2FA/mCmCmA/i2FA/mCmAmCmAmUmU*mG*mG	588
99	mA*mUmGmUmGmUmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mCmUmCmAmCmCmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	589	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i2FG/mU/i2FG/mAmG/i2FC/mAmCmC/i2FA/mAmCmAmCmAmU*mG*mG	590
100	mU*mGmUmGmUmUmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FC/mUmCmAmCmCmAmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	591	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FG/mCmAmC/i2FC/mAmAmCmAmCmA*mG*mG	592
101	mU*mGmGmUmCmCmA/i2FU//i2FC//i2FA//i2FU/mGmAmAmGmAmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	593	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FU/mC/i2FU/mUmC/i2FA/mUmGmA/i2FU/mGmGmAmCmCmA*mG*mG	594
102	mG*mGmUmCmCmAmU/i2FC//i2FA//i2FU//i2FG/mAmAmGmAmAmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	595	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mU/i2FC/mUmU/i2FC/mAmUmG/i2FA/mUmGmGmAmCmC*mG*	596

[0490]

	GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mG	
103	mC*mUmGmAmCmUmU/i2FC//i2FU//i2FU//i2FC/mCmUmUmCmAmGmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	597	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mG/i2FA/mAmG/i2FG/mAmAmG/i2FA/mAmGmUmCmAmG*mG*mG	598
104	mA*mCmUmUmCmUmU/i2FC//i2FC//i2FU//i2FU/mCmAmGmAmUmGmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	599	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mU/i2FC/mUmG/i2FA/mAmGmG/i2FA/mAmGmAmAmGmU*mG*mG	600
105	mU*mCmCmUmUmCmA/i2FG//i2FA//i2FU//i2FG/mCmUmGmUmUmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	601	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mA/i2FC/mAmG/i2FC/mAmUmC/i2FU/mGmAmAmGmGmA*mG*mG	602
106	mC*mCmUmUmCmAmG/i2FA//i2FU//i2FG//i2FC/mUmGmUmUmUmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	603	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mA/i2FA/mCmA/i2FG/mCmAmU/i2FC/mUmGmAmAmGmG*mG*mG	604
107	mC*mUmUmCmAmGmA/i2FU//i2FG//i2FC//i2FU/mGmUmUmUmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	605	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mA/i2FA/mAmC/i2FA/mGmCmA/i2FU/mCmUmGmAmAmG*mG*mG	606
108	mU*mUmCmAmGmAmU/i2FG//i2FC//i2FU//i2FG/mUmUmUmUmUmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUm	607	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FC/mAmGmC/i2FA/mUmCmUmGmAmA*mG*mG	608

[0491]

	GmC			
109	mC*mAmGmAmUmGmC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mUmUmUmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	609	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mG/i2FA/mAmA/i2FA/mAmCmA/i2FG/mCmAmUmCmUmG*mG*mG	610
110	mA*mGmAmUmGmCmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FU/mUmUmCmAmCmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	611	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FG/mU/i2FG/mAmA/i2FA/mAmAmC/i2FA/mGmCmAmUmCmU*mG*mG	612
111	mG*mAmUmGmCmUmG/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mUmCmAmCmCmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	613	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FA/mAmAmA/i2FC/mAmGmCmAmUmC*mG*mG	614
112	mA*mUmGmCmUmGmU/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mCmAmCmCmAmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	615	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FA/mAmAmA/i2FA/mCmAmGmCmAmU*mG*mG	616
113	mU*mGmCmUmGmUmU/i2FU//i2FU//i2FU//i2FC/mAmCmCmAmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	617	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mU/i2FG/mGmU/i2FG/mAmAmA/i2FA/mAmCmAmGmCmA*mG*mG	618
114	mG*mCmUmGmUmUmU/i2FU//i2FU//i2FC//i2FA/mCmCmAmCmUmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	619	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FU/mGmG/i2FU/mGmAmA/i2FA/mAmAmCmAmGmC*mG*mG	620

	115	mU*mGmUmUmUmUmU/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmCmUmGmUmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	621	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mGmU/i2FG/mGmUmG/i2FA/mAmAmAmAmCmA*mG*mG	622
	116	mG*mUmUmUmUmUmC/i2FA//i2FC//i2FC//i2FA/mCmUmGmUmCmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	623	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mA/i2FC/mAmG/i2FU/mGmGmU/i2FG/mAmAmAmAmAmC*mG*mG	624
	117	mU*mUmUmUmUmCmA/i2FC//i2FC//i2FA//i2FC/mUmGmUmCmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	625	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FA/mCmA/i2FG/mUmGmG/i2FU/mGmAmAmAmAmA*mG*mG	626
[0492]	118	mU*mUmUmUmCmAmC/i2FC//i2FA//i2FC//i2FU/mGmUmCmCmUmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	627	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mAmC/i2FA/mGmUmG/i2FG/mUmGmAmAmAmA*mG*mG	628
	119	mU*mUmCmAmCmCmA/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mCmCmUmGmUmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	629	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mGmG/i2FA/mCmAmG/i2FU/mGmGmUmGmAmA*mG*mG	630
	120	mC*mAmCmCmAmCmU/i2FG//i2FU//i2FC//i2FC/mUmGmUmCmCmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	631	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mG/i2FA/mCmA/i2FG/mGmAmC/i2FA/mGmUmGmGmUmG*mG*mG	632
	121	mA*mCmCmAmCmUmG	633	[甲基膦酸酯	634

[0493]

	/i2FU//i2FC//i2FC//i2FU/mGmUmCmCmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mG/i2FG/mAmC/i2FA/mGmGmA/i2FC/mAmGmUmGmGmU*mG*mG	
122	mC*mCmAmCmUmGmU/i2FC//i2FC//i2FU//i2FG/mUmCmCmAmUmUmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	635	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FG/mGmA/i2FC/mAmGmG/i2FA/mCmAmGmUmGmG*mG*mG	636
123	mC*mAmCmUmGmUmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mCmCmAmUmUmGmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	637	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mCmAmG/i2FG/mAmCmAmGmUmG*mG*mG	638
124	mA*mCmUmGmUmCmC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mCmAmUmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	639	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mAmCmA/i2FG/mGmAmCmAmGmU*mG*mG	640
125	mC*mUmAmAmGmCmU/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmAmGmAmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	641	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mU/i2FC/mUmC/i2FA/mGmGmU/i2FA/mGmCmUmUmAmG*mG*mG	642
126	mG*mAmGmGmUmCmC/i2FA//i2FG//i2FC//i2FA/mGmAmGmGmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	643	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mC/i2FC/mUmC/i2FU/mGmCmU/i2FG/mGmAmCmCmUmC*mG*mG	644
127	mG*mCmAmGmAmGmG/i2FU//i2FU//i2FG//i2FU	645	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2F	646

[0494]

	/mCmCmAmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		G/*/i2FU//i2FC/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mCmAmA/i2FC/mCmUmCmUmGmC*mG*mG	
128	mC*mAmGmAmGmGmU/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mCmAmUmGmAmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	647	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mC/i2FA/mUmG/i2FG/mAmCmA/i2FA/mCmCmUmCmUmG*mG*mG	648
129	mG*mAmGmGmAmUmG/i2FA//i2FG//i2FG//i2FA/mAmCmUmUmUmGmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	649	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FA/mGmU/i2FU/mCmCmU/i2FC/mAmUmCmCmUmC*mG*mG	650
130	mG*mAmAmCmUmUmU/i2FG//i2FG//i2FA//i2FG/mGmAmAmAmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	651	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mUmC/i2FC/mUmCmC/i2FA/mAmAmGmUmUmC*mG*mG	652
131	mG*mAmCmGmCmUmC/i2FU//i2FU//i2FC//i2FA/mGmCmUmAmUmUmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	653	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mU/i2FA/mGmC/i2FU/mGmAmA/i2FG/mAmGmCmGmUmC*mG*mG	654
132	mA*mCmGmCmUmCmU/i2FU//i2FC//i2FA//i2FG/mCmUmAmUmUmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	655	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mA/i2FU/mAmG/i2FC/mUmGmA/i2FA/mGmAmGmCmGmU*mG*mG	656
133	mC*mGmCmUmCmUmU/i2FC//i2FA//i2FG//i2FC/mUmAmUmUmAmCmA	657	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mA/i	658

[0495]

	mAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		2FA/mUmA/i2FG/mCmUmG/i2FA/mAmGmAmGmCmG*mG*mG	
134	mG*mCmUmCmUmUmC/i2FA//i2FG//i2FC//i2FU/mAmUmUmAmCmAmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	659	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i2FG/mU/i2FA/mAmU/i2FA/mGmCmU/i2FG/mAmAmGmAmGmC*mG*mG	660
135	mC*mUmCmUmUmCmA/i2FG//i2FC//i2FU//i2FA/mUmUmAmCmAmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	661	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FU/mG/i2FU/mAmA/i2FU/mAmGmC/i2FU/mGmAmAmGmAmG*mG*mG	662
136	mU*mCmUmUmCmAmG/i2FC//i2FU//i2FA//i2FU/mUmAmCmAmAmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	663	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mU/i2FG/mUmA/i2FA/mUmAmG/i2FC/mUmGmAmAmGmA*mG*mG	664
137	mC*mUmUmCmAmGmC/i2FU//i2FA//i2FU//i2FU/mAmCmAmAmCmAmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	665	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mU/i2FU/mGmU/i2FA/mAmUmA/i2FG/mCmUmGmAmAmG*mG*mG	666
138	mU*mUmCmAmGmCmU/i2FA//i2FU//i2FU//i2FA/mCmAmAmCmAmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	667	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FU/mUmG/i2FU/mAmAmU/i2FA/mGmCmUmGmAmA*mG*mG	668
139	mC*mCmAmGmCmCmU/i2FG//i2FA//i2FC//i2FC/mUmCmAmCmCmUmGmCmAmGmCmAmGmC	669	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FG/m	670

[0496]

	mCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		GmUmC/i2FA/mGmGmCmUmGmG*mG*mG	
140	mC*mAmGmCmCmUmG/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mCmAmCmCmUmGmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	671	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mUmG/i2FA/mGmGmU/i2FC/mAmGmGmCmUmG*mG*mG	672
141	mA*mGmCmCmUmGmA/i2FC//i2FC//i2FU//i2FC/mAmCmCmUmGmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	673	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FC/mA/i2FG/mGmU/i2FG/mAmGmG/i2FU/mCmAmGmGmCmU*mG*mG	674
142	mG*mCmCmUmGmAmC/i2FC//i2FU//i2FC//i2FA/mCmCmUmGmCmUmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	675	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mC/i2FA/mGmG/i2FU/mGmAmG/i2FG/mUmCmAmGmGmC*mG*mG	676
143	mC*mCmUmGmAmCmC/i2FU//i2FC//i2FA//i2FC/mCmUmGmCmUmUmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	677	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mG/i2FC/mAmG/i2FG/mUmGmA/i2FG/mGmUmCmAmGmG*mG*mG	678
144	mC*mUmGmAmCmCmU/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mUmGmCmUmUmAmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	679	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i2FA/mA/i2FG/mCmA/i2FG/mGmUmG/i2FA/mGmGmUmCmAmG*mG*mG	680
145	mU*mGmAmCmCmUmC/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmCmUmUmAmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][	681	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mA/i2FA/mGmC/i2FA/mGmGmU/i2FG/mAmG	682

[0497]

	ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mGmUmCmA*mG*mG	
146	mG*mAmCmCmUmCmA/i2FC//i2FC//i2FU//i2FG/mCmUmUmAmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	683	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mU/i2FA/mAmG/i2FC/mAmGmG/i2FU/mGmAmGmGmUmC*mG*mG	684
147	mA*mCmCmUmCmAmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mUmUmAmAmUmUmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	685	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mAmA/i2FG/mCmAmG/i2FG/mUmGmAmGmGmU*mG*mG	686
148	mC*mCmUmCmAmCmC/i2FU//i2FG//i2FC//i2FU/mUmAmAmUmUmGmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	687	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mUmA/i2FA/mGmCmA/i2FG/mGmUmGmAmGmG*mG*mG	688
149	mC*mUmCmAmCmCmU/i2FG//i2FC//i2FU//i2FU/mAmAmUmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	689	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mA/i2FA/mUmU/i2FA/mAmGmC/i2FA/mGmGmUmGmAmG*mG*mG	690
150	mU*mCmAmCmCmUmG/i2FC//i2FU//i2FU//i2FA/mAmUmUmGmAmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	691	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mC/i2FA/mAmU/i2FU/mAmAmG/i2FC/mAmGmGmUmGmA*mG*mG	692
151	mC*mAmCmCmUmGmC/i2FU//i2FU//i2FA//i2FA/mUmUmGmAmCmAmCmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	693	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FG/*/i2FU//i2FG/mU/i2FC/mAmA/i2FU/mUmAmA/i2FG/mCmAmGmGmUmG*mG*	694

[0498]

	GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mG	
152	mA*mCmCmUmGmCmU/i2FU//i2FA//i2FA//i2FU/mUmGmAmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	695	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mG/i2FU/mCmA/i2FA/mUmUmA/i2FA/mGmCmAmGmGmU*mG*mG	696
153	mC*mCmUmGmCmUmU/i2FA//i2FA//i2FU//i2FU/mGmAmCmAmCmCmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	697	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i2FG/mU/i2FG/mUmC/i2FA/mAmUmU/i2FA/mAmGmCmAmGmG*mG*mG	698
154	mC*mUmGmCmUmUmA/i2FA//i2FU//i2FU//i2FG/mAmCmAmCmCmAmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	699	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mGmU/i2FC/mAmAmU/i2FU/mAmAmGmCmAmG*mG*mG	700
155	mU*mGmCmUmUmAmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FA/mCmAmCmCmAmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	701	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FU/mCmAmA/i2FU/mUmAmAmGmCmA*mG*mG	702
156	mG*mCmUmUmAmAmU/i2FU//i2FG//i2FA//i2FC/mAmCmCmAmAmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	703	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mU/i2FG/mGmU/i2FG/mUmCmA/i2FA/mUmUmAmAmGmC*mG*mG	704
157	mC*mUmUmAmAmUmU/i2FG//i2FA//i2FC//i2FA/mCmCmAmAmCmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUm	705	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mU/i2FU/mGmG/i2FU/mGmUmC/i2FA/mAmUmUmAmAmG*mG*mG	706

[0499]

	GmC			
158	mU*mUmAmAmUmUmG/i2FA//i2FC//i2FA//i2FC/mCmAmAmCmUmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	707	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mG/i2FU/mUmG/i2FG/mUmGmU/i2FC/mAmAmUmUmAmA*mG*mG	708
159	mU*mAmAmUmUmGmA/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmAmCmUmUmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	709	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mA/i2FG/mUmU/i2FG/mGmUmG/i2FU/mCmAmAmUmUmA*mG*mG	710
160	mA*mUmUmGmAmAmG/i2FG//i2FG//i2FG//i2FU/mGmCmUmGmUmGmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	711	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mC/i2FA/mGmC/i2FA/mCmCmC/i2FC/mUmUmCmAmAmU*mG*mG	712
161	mC*mUmUmGmGmAmC/i2FA//i2FA//i2FA//i2FA/mGmGmAmUmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	713	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mCmC/i2FU/mUmUmU/i2FG/mUmCmCmAmAmG*mG*mG	714
162	mU*mUmGmGmAmCmA/i2FA//i2FA//i2FA//i2FG/mGmAmUmUmGmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	715	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mUmC/i2FC/mUmUmU/i2FU/mGmUmCmCmAmA*mG*mG	716
163	mU*mCmAmAmCmGmG/i2FU//i2FU//i2FC//i2FC/mCmUmUmGmAmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	717	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mC/i2FA/mAmG/i2FG/mGmAmA/i2FC/mCmGmUmUmGmA*mG*mG	718

	164	mC*mAmAmCmGmGmU/i2FU//i2FC//i2FC//i2FC/mUmUmGmAmUmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	719	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mU/i2FC/mAmA/i2FG/mGmGmA/i2FA/mCmCmGmUmUmG*mG*mG	720
	165	mA*mAmCmGmGmUmU/i2FC//i2FC//i2FC//i2FU/mUmGmAmUmUmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	721	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mA/i2FU/mCmA/i2FA/mGmGmG/i2FA/mAmCmCmGmUmU*mG*mG	722
	166	mA*mCmGmGmUmUmC/i2FC//i2FC//i2FU//i2FU/mGmAmUmUmUmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	723	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mA/i2FA/mUmC/i2FA/mAmGmG/i2FG/mAmAmCmCmGmU*mG*mG	724
[0500]	167	mG*mUmAmCmAmUmU/i2FG//i2FA//i2FC//i2FC/mAmGmAmCmCmAmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	725	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mCmU/i2FG/mGmUmC/i2FA/mAmUmGmUmAmC*mG*mG	726
	168	mA*mCmCmUmGmUmA/i2FC//i2FC//i2FA//i2FC/mCmUmCmCmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	727	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mAmG/i2FG/mUmGmG/i2FU/mAmCmAmGmGmU*mG*mG	728
	169	mC*mCmUmGmUmAmC/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mUmCmCmUmGmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	729	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mA/i2FG/mGmA/i2FG/mGmUmG/i2FG/mUmAmCmAmGmG*mG*mG	730
	170	mG*mUmAmCmCmAmC	731	[甲基膦酸酯	732

[0501]

	/i2FC//i2FU//i2FC//i2FC/mUmGmUmGmUmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mCmA/i2FG/mGmAmG/i2FG/mUmGmGmUmAmC*mG*mG	
171	mG*mCmAmCmAmGmG/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mAmAmGmUmUmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	733	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mA/i2FC/mUmU/i2FG/mAmUmG/i2FC/mCmUmGmUmGmC*mG*mG	734
172	mA*mCmAmGmGmCmA/i2FU//i2FC//i2FA//i2FA/mGmUmUmCmUmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	735	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mG/i2FA/mAmC/i2FU/mUmGmA/i2FU/mGmCmCmUmGmU*mG*mG	736
173	mC*mAmGmGmCmAmU/i2FC//i2FA//i2FA//i2FG/mUmUmCmUmAmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	737	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mA/i2FG/mAmA/i2FC/mUmUmG/i2FA/mUmGmCmCmUmG*mG*mG	738
174	mA*mGmGmCmAmUmC/i2FA//i2FA//i2FG//i2FU/mUmCmUmAmCmUmCmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	739	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FG/*/i2FA//i2FG/mU/i2FA/mGmA/i2FA/mCmUmU/i2FG/mAmUmGmCmCmU*mG*mG	740
175	mG*mGmCmAmUmCmA/i2FA//i2FG//i2FU//i2FU/mCmUmAmCmUmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	741	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mG/i2FU/mAmG/i2FA/mAmCmU/i2FU/mGmAmUmGmCmC*mG*mG	742
176	mG*mCmAmUmCmAmA/i2FG//i2FU//i2FU//i2FC/	743	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2F	744

[0502]

	mUmAmCmUmCmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		U/*/i2FG//i2FG/mA/i2FG/mUmA/i2FG/mAmAmC/i2FU/mUmGmAmUmGmC*mG*mG	
177	mC*mAmUmCmAmAmG/i2FU//i2FU//i2FC//i2FU/mAmCmUmCmCmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	745	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mG/i2FA/mGmU/i2FA/mGmAmA/i2FC/mUmUmGmAmUmG*mG*mG	746
178	mA*mUmCmAmAmGmU/i2FU//i2FC//i2FU//i2FA/mCmUmCmCmAmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	747	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mG/i2FG/mAmG/i2FU/mAmGmA/i2FA/mCmUmUmGmAmU*mG*mG	748
179	mU*mCmAmAmGmUmU/i2FC//i2FU//i2FA//i2FC/mUmCmCmAmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	749	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mU/i2FG/mGmA/i2FG/mUmAmG/i2FA/mAmCmUmUmGmA*mG*mG	750
180	mC*mAmAmGmUmUmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FU/mCmCmAmUmUmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	751	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mGmUmA/i2FG/mAmAmCmUmUmG*mG*mG	752
181	mA*mAmGmUmUmCmU/i2FA//i2FC//i2FU//i2FC/mCmAmUmUmCmAmGmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	753	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mAmGmU/i2FA/mGmAmAmCmUmU*mG*mG	754
182	mA*mGmUmUmCmUmA/i2FC//i2FU//i2FC//i2FC/mAmUmUmCmAmGmC	755	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FC//i2FU/mG/i	756

[0503]

	mAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		2FA/mAmU/i2FG/mGmAmG/i2FU/mAmGmAmAmCmU*mG*mG	
183	mG*mUmUmCmUmAmC/i2FU//i2FC//i2FC//i2FA/mUmUmCmAmGmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	757	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FC/mU/i2FG/mAmA/i2FU/mGmGmA/i2FG/mUmAmGmAmAmC*mG*mG	758
184	mG*mUmGmUmCmAmU/i2FC//i2FU//i2FC//i2FA/mGmAmCmAmAmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	759	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mU/i2FG/mUmC/i2FU/mGmAmG/i2FA/mUmGmAmCmAmC*mG*mG	760
185	mC*mAmUmCmUmCmA/i2FG//i2FA//i2FC//i2FA/mAmCmCmUmGmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	761	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FC/mA/i2FG/mGmU/i2FU/mGmUmC/i2FU/mGmAmGmAmUmG*mG*mG	762
186	mU*mCmAmGmAmCmA/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmCmUmGmGmUmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	763	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mGmC/i2FA/mGmGmU/i2FU/mGmUmCmUmGmA*mG*mG	764
187	mC*mGmGmGmGmAmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mUmAmCmAmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	765	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mU/i2FG/mUmA/i2FA/mCmAmG/i2FG/mUmCmCmCmCmG*mG*mG	766
188	mG*mAmCmAmAmCmG/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mCmAmUmUmGmUmCmUmAmGmCmAmGmC	767	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mC	768

[0504]

	mCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmG/i2FC/mGmUmUmGmUmC*mG*mG	
189	mG*mCmUmGmCmCmU/i2FC//i2FC//i2FU//i2FG/mAmCmUmGmUmAmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	769	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i2FA/mC/i2FA/mGmU/i2FC/mAmGmG/i2FA/mGmGmCmAmGmC*mG*mG	770
190	mC*mUmGmCmCmUmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FA/mCmUmGmUmAmAmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	771	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mA/i2FC/mAmG/i2FU/mCmAmG/i2FG/mAmGmGmCmAmG*mG*mG	772
191	mU*mAmAmUmAmUmU/i2FA//i2FA//i2FA//i2FC/mUmUmUmUmUmUmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	773	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FG/mUmUmU/i2FA/mAmUmAmUmUmA*mG*mG	774
192	mA*mAmUmAmUmUmA/i2FA//i2FA//i2FC//i2FU/mUmUmUmUmUmAmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	775	[甲基膦酸酯-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FU//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FA/mGmUmU/i2FU/mAmAmUmAmUmU*mG*mG	776

[0505] SEQ ID NO:777-靶序列1

[0506] ACATCATCTTGTTTGCCTA

[0507] SEQ ID NO:778-靶序列2

[0508] TCTTGTTTGCCTACATCTA

[0509] SEQ ID NO:779-靶序列3

[0510] CTTCAGATGCTGTTTTTCA

[0511] SEQ ID NO:780-靶序列4

[0512] CGCTCTTCAGCTATTACAA

[0513] SEQ ID NO:781-靶序列5

[0514] CTTAATTGACACCAACTTT

[0515] SEQ ID NO:782-靶序列6

[0516] TCAACGGTTCCCTTGATTT

[0517] SEQ ID NO:783-靶序列7

[0518] CATCAAGTTCTACTCCATT

[0519] SEQ ID NO:784-人工序列

[0520] GCAGCCGAAAGGCUGC

[0521] SEQ ID NO:785-1168-SCAP寡核苷酸

[0522]

SCAP 寡聚物	有义链 (随从; 19 聚体)	SEQ ID NO:	反义链 (引导; 19 聚体)	SEQ ID NO:
1	UGUUUGCCUACA UCUACUU	785	AAGUAGAUGUAGGC AAACA	786
2	GUUUGCCUACAU CUACUUC	787	GAAGUAGAUGUAGG CAAAC	788
3	UUUGCCUACAUC UACUUCU	789	AGAAGUAGAUGUAG GCAAA	790
4	GCCUACAUCUAC UUCUCCA	791	UGGAGAAGUAGAUG UAGGC	792
5	AAGAUCGACAUG GUCAAGU	793	ACUUGACCAUGUCG AUCUU	794
6	AGAUCGACAUGG UCAAGUC	795	GACUUGACCAUGUC GAUCU	796
7	AUCGACAUGGUC AAGUCCA	797	UGGACUUGACCAUG UCGAU	798

[0523]

8	GUGUUGGUGCUCACCAAGU	799	ACUUGGUGAGCACCAACAC	800
9	UGUUGGUGCUCACCAAGUC	801	GACUUGGUGAGCACCAACA	802
10	GAGAGCUGGUCCAUCAUGA	803	UCAUGAUGGACCAGCUCUC	804
11	AGAGCUGGUCCAUCAUGAA	805	UUCAUGAUGGACCAGCUCU	806
12	GAGCUGGUCCAUCAUGAAG	807	CUUCAUGAUGGACCAGCUC	808
13	AGCUGGUCCAUCAUGAAGA	809	UCUUCAUGAUGGACCAGCU	810
14	GCUGGUCCAUCAUGAAGAA	811	UUCUUCAUGAUGGACCAGC	812
15	CUGGUCCAUCAUGAAGAAC	813	GUUCUUCAUGAUGGACCAG	814
16	CCGUUGUCUGGAUUGGCAU	815	AUGCCAAUCCAGACAACGG	816
17	UUGUCUGGAUUGGCAUCCU	817	AGGAUGCCAAUCCAGACAA	818
18	UGUCUGGAUUGGCAUCCUG	819	CAGGAUGCCAAUCCAGACA	820
19	GUCUGGAUUGGCAUCCUGG	821	CCAGGAUGCCAAUCCAGAC	822
20	CUGGAUUGGCAUCCUGGUA	823	UACCAGGAUGCCAAUCCAG	824
21	UGGAUUGGCAUCCUGGUAU	825	AUACCAGGAUGCCAAUCCA	826
22	GGAUUGGCAUCCUGGUAUA	827	UAUACCAGGAUGCCAAUCC	828
23	GAUUGGCAUCCUGGUAUAC	829	GUAUACCAGGAUGCCAAUC	830
24	AUUGGCAUCCUGGUAUACA	831	UGUAUACCAGGAUGCCAAU	832
25	CUCCAUCUUCCCACCUGAU	833	AUCAGGUGGGAAGAUGGAG	834
26	CAUCUGCCUGUGGGAUGUA	835	UACAUCCCACAGGCAGAUG	836
27	UCUGCCUGUGGGAUGUACU	837	AGUACAUCCCACAGGCAGA	838
28	GUGGUGCAAGCUUGGGUGU	839	ACACCCAAGCUUGCACCAC	840
29	UGGUGCAAGCUUGGGUGUC	841	GACACCCAAGCUUGCACCA	842
30	GGUGCAAGCUUGGGUGUCA	843	UGACACCCAAGCUUGCACC	844
31	GUGCAAGCUUGGGUGUCAU	845	AUGACACCCAAGCUUGCAC	846

[0524]

32	GCAAGCUUGGGUGUCAUCU	847	AGAUGACACCCAAGCUUGC	848
33	CAAGCUUGGGUGUCAUCUC	849	GAGAUGACACCCAAGCUUG	850
34	AAGCUUGGGUGUCAUCUCA	851	UGAGAUGACACCCAAGCUU	852
35	AGCUUGGGUGUCAUCUCAG	853	CUGAGAUGACACCCAAGCU	854
36	GCUUGGGUGUCAUCUCAGA	855	UCUGAGAUGACACCCAAGC	856
37	GUGUCUCCUUUUGGGACCU	857	AGGUCCCAAAAGGAGACAC	858
38	UGUCUCCUUUUGGGACCUA	859	UAGGUCCCAAAAGGAGACA	860
39	GGGGACCUGUUACAGACAG	861	CUGUCUGUAACAGGUCCCC	862
40	GGGACCUGUUACAGACAGU	863	ACUGUCUGUAACAGGUCCC	864
41	GGACCUGUUACAGACAGUC	865	GACUGUCUGUAACAGGUCC	866
42	GACCUGUUACAGACAGUCU	867	AGACUGUCUGUAACAGGUC	868
43	ACCUGUUACAGACAGUCUA	869	UAGACUGUCUGUAACAGGU	870
44	UGCCAUUGUCUGCAACUUU	871	AAAGUUGCAGACAAUGGCA	872
45	GCCAUUGUCUGCAACUUUG	873	CAAAGUUGCAGACAAUGGC	874
46	CCAUUGUCUGCAACUUUGG	875	CCAAAGUUGCAGACAAUGG	876
47	AUUGUCUGCAACUUUGGCA	877	UGCCAAAGUUGCAGACAAU	878
48	UCUGCAACUUUGGCAGUGA	879	UCACUGCCAAAGUUGCAGA	880
49	CUACCCACUGCUGAAACUC	881	GAGUUUCAGCAGUGGGUAG	882
50	GCCAGGAACAGGACCUGUG	883	CACAGGUCCUGUUCCUGGC	884
51	GAACAGGACCUGUGGAAUU	885	AAUUCCACAGGUCCUGUUC	886
52	ACAGGACCUGUGGAAUUCA	887	UGAAUUCCACAGGUCCUGU	888
53	UGGAAUUCACCACCCCUGU	889	ACAGGGGUGGUGAAUUCCA	890
54	CUUGUGACCACCUACAUCA	891	UGAUGUAGGUGGUCACAAG	892
55	UUGUGACCACCUACAUCAU	893	AUGAUGUAGGUGGUCACAA	894

[0525]

56	UGUGACCACCUACAUCAUC	895	GAUGAUGUAGGUGGUCACA	896
57	GUGACCACCUACAUCAUCU	897	AGAUGAUGUAGGUGGUCAC	898
58	UGACCACCUACAUCAUCUU	899	AAGAUGAUGUAGGUGGUCA	900
59	GACCACCUACAUCAUCUUG	901	CAAGAUGAUGUAGGUGGUC	902
60	ACCACCUACAUCAUCUUGU	903	ACAAGAUGAUGUAGGUGGU	904
61	CCACCUACAUCAUCUUGUU	905	AACAAGAUGAUGUAGGUGG	906
62	CACCUACAUCAUCUUGUUU	907	AAACAAGAUGAUGUAGGUG	908
63	ACCUACAUCAUCUUGUUUG	909	CAAACAAGAUGAUGUAGGU	910
64	CCUACAUCAUCUUGUUUGC	911	GCAAACAAGAUGAUGUAGG	912
65	CUACAUCAUCUUGUUUGCC	913	GGCAAACAAGAUGAUGUAG	914
66	ACAUCAUCUUGUUUGCCUA	915	UAGGCAAACAAGAUGAUGU	916
67	AUCAUCUUGUUUGCCUACA	917	UGUAGGCAAACAAGAUGAU	918
68	UCAUCUUGUUUGCCUACAU	919	AUGUAGGCAAACAAGAUGA	920
69	AUCUUGUUUGCCUACAUCU	921	AGAUGUAGGCAAACAAGAU	922
70	UCUUGUUUGCCUACAUCUA	923	UAGAUGUAGGCAAACAAGA	924
71	UUUCCCCUACCUUGUGGUG	925	CACCACAAGGUAGGGGAAA	926
72	UUCCCCUACCUUGUGGUGG	927	CCACCACAAGGUAGGGGAA	928
73	CCCUACCUUGUGGUGGUUA	929	UAACCACCACAAGGUAGGG	930
74	CUACCUUGUGGUGGUUAUU	931	AAUAACCACCACAAGGUAG	932
75	UACCUUGUGGUGGUUAUUG	933	CAAUAACCACCACAAGGUA	934
76	ACCUUGUGGUGGUUAUUGG	935	CCAAUAACCACCACAAGGU	936
77	CCUUGUGGUGGUUAUUGGG	937	CCCAAUAACCACCACAAGG	938
78	CUUGUGGUGGUUAUUGGGU	939	ACCCAAUAACCACCACAAG	940
79	UUGUGGUGGUUAUUGGGUU	941	AACCCAAUAACCACCACAA	942

[0526]

80	UGUGGUGGUUA UUGGGUUA	943	UAACCCAAUAACCA CCACA	944
81	GUGGUGGUUAU UGGGUUAG	945	CUAACCCAAUAACC ACCAC	946
82	UGGUGGUUAUU GGGUUAGA	947	UCUAACCCAAUAAC CACCA	948
83	GGUGGUUAUUG GGUUAGAG	949	CUCUAACCCAAUAA CCACC	950
84	GUGGUUAUUGG GUUAGAGA	951	UCUCUAACCCAAUA ACCAC	952
85	UGGUUAUUGGG UUAGAGAA	953	UUCUCUAACCCAAU AACCA	954
86	GGUUAUUGGGU UAGAGAAU	955	AUUCUCUAACCCAA UAACC	956
87	GUUAUUGGGUU AGAGAAUG	957	CAUUCUCUAACCCA AUAAC	958
88	UUAUUGGGUUA GAGAAUGU	959	ACAUUCUCUAACCC AAUAA	960
89	AUUGGGUUAGA GAAUGUGU	961	ACACAUUCUCUAAC CCAAU	962
90	UUGGGUUAGAG AAUGUGUU	963	AACACAUUCUCUAA CCCAA	964
91	GGUUAGAGAAU GUGUUGGU	965	ACCAACACAUUCUC UAACC	966
92	GUUAGAGAAUG UGUUGGUG	967	CACCAACACAUUCU CUAAC	968
93	UUAGAGAAUGU GUUGGUGC	969	GCACCAACACAUUC UCUAA	970
94	UAGAGAAUGUG UUGGUGCU	971	AGCACCAACACAUU CUCUA	972
95	AGAGAAUGUGU UGGUGCUC	973	GAGCACCAACACAU UCUCU	974
96	GAGAAUGUGUU GGUGCUCA	975	UGAGCACCAACACA UUCUC	976
97	AGAAUGUGUUG GUGCUCAC	977	GUGAGCACCAACAC AUUCU	978
98	AAUGUGUUGGU GCUCACCA	979	UGGUGAGCACCAAC ACAUU	980
99	AUGUGUUGGUG CUCACCAA	981	UUGGUGAGCACCAA CACAU	982
100	UGUGUUGGUGC UCACCAAG	983	CUUGGUGAGCACCA ACACA	984
101	UGGUCCAUCAUG AAGAACA	985	UGUUCUUCAUGAUG GACCA	986
102	GGUCCAUCAUGA AGAACAU	987	AUGUUCUUCAUGAU GGACC	988
103	CUGACUUCUUCC UUCAGAU	989	AUCUGAAGGAAGAA GUCAG	990

[0527]

104	ACUUCUUCCUUCAGAUGCU	991	AGCAUCUGAAGGAAGAAGU	992
105	UCCUUCAGAUGCUGUUUUU	993	AAAAACAGCAUCUGAAGGA	994
106	CCUUCAGAUGCUGUUUUUC	995	GAAAAACAGCAUCUGAAGG	996
107	CUUCAGAUGCUGUUUUUCA	997	UGAAAAACAGCAUCUGAAG	998
108	UUCAGAUGCUGUUUUUCAC	999	GUGAAAAACAGCAUCUGAA	1000
109	CAGAUGCUGUUUUUCACCA	1001	UGGUGAAAAACAGCAUCUG	1002
110	AGAUGCUGUUUUUCACCAC	1003	GUGGUGAAAAACAGCAUCU	1004
111	GAUGCUGUUUUUCACCACU	1005	AGUGGUGAAAAACAGCAUC	1006
112	AUGCUGUUUUUCACCACUG	1007	CAGUGGUGAAAAACAGCAU	1008
113	UGCUGUUUUUCACCACUGU	1009	ACAGUGGUGAAAAACAGCA	1010
114	GCUGUUUUUCACCACUGUC	1011	GACAGUGGUGAAAAACAGC	1012
115	UGUUUUUCACCACUGUCCU	1013	AGGACAGUGGUGAAAAACA	1014
116	GUUUUUCACCACUGUCCUG	1015	CAGGACAGUGGUGAAAAAC	1016
117	UUUUUCACCACUGUCCUGU	1017	ACAGGACAGUGGUGAAAAA	1018
118	UUUUCACCACUGUCCUGUC	1019	GACAGGACAGUGGUGAAAA	1020
119	UUCACCACUGUCCUGUCCA	1021	UGGACAGGACAGUGGUGAA	1022
120	CACCACUGUCCUGUCCAUU	1023	AAUGGACAGGACAGUGGUG	1024
121	ACCACUGUCCUGUCCAUUG	1025	CAAUGGACAGGACAGUGGU	1026
122	CCACUGUCCUGUCCAUUGA	1027	UCAAUGGACAGGACAGUGG	1028
123	CACUGUCCUGUCCAUUGAC	1029	GUCAAUGGACAGGACAGUG	1030
124	ACUGUCCUGUCCAUUGACA	1031	UGUCAAUGGACAGGACAGU	1032
125	CUAAGCUACCUGAGAACCA	1033	UGGUUCUCAGGUAGCUUAG	1034
126	GAGGUCCAGCAGAGGUUGU	1035	ACAACCUCUGCUGGACCUC	1036
127	GCAGAGGUUGUCCAUGACA	1037	UGUCAUGGACAACCUCUGC	1038

[0528]

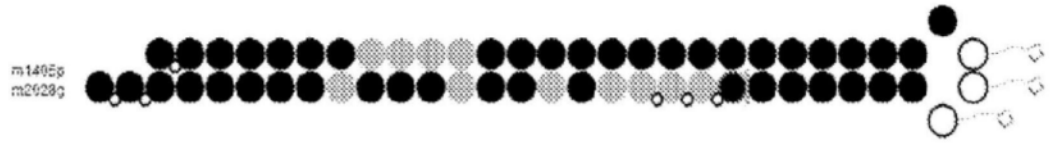
128	CAGAGGUUGUCCAUGACAG	1039	CUGUCAUGGACAACCUCUG	1040
129	GAGGAUGAGGAACUUUGGA	1041	UCCAAAGUUCCUCAUCCUC	1042
130	GAACUUUGGAGGAAAUUGU	1043	ACAAUUUCCUCCAAAGUUC	1044
131	GACGCUCUUCAGCUAUUAC	1045	GUAAUAGCUGAAGAGCGUC	1046
132	ACGCUCUUCAGCUAUUACA	1047	UGUAAUAGCUGAAGAGCGU	1048
133	CGCUCUUCAGCUAUUACAA	1049	UUGUAAUAGCUGAAGAGCG	1050
134	GCUCUUCAGCUAUUACAAC	1051	GUUGUAAUAGCUGAAGAGC	1052
135	CUCUUCAGCUAUUACAACA	1053	UGUUGUAAUAGCUGAAGAG	1054
136	UCUUCAGCUAUUACAACAU	1055	AUGUUGUAAUAGCUGAAGA	1056
137	CUUCAGCUAUUACAACAUC	1057	GAUGUUGUAAUAGCUGAAG	1058
138	UUCAGCUAUUACAACAUCA	1059	UGAUGUUGUAAUAGCUGAA	1060
139	CCAGCCUGACCUCACCUGC	1061	GCAGGUGAGGUCAGGCUGG	1062
140	CAGCCUGACCUCACCUGCU	1063	AGCAGGUGAGGUCAGGCUG	1064
141	AGCCUGACCUCACCUGCUU	1065	AAGCAGGUGAGGUCAGGCU	1066
142	GCCUGACCUCACCUGCUUA	1067	UAAGCAGGUGAGGUCAGGC	1068
143	CCUGACCUCACCUGCUUAA	1069	UUAAGCAGGUGAGGUCAGG	1070
144	CUGACCUCACCUGCUUAAU	1071	AUUAAGCAGGUGAGGUCAG	1072
145	UGACCUCACCUGCUUAAUU	1073	AAUUAAGCAGGUGAGGUCA	1074
146	GACCUCACCUGCUUAAUUG	1075	CAAUUAAGCAGGUGAGGUC	1076
147	ACCUCACCUGCUUAAUUGA	1077	UCAAUUAAGCAGGUGAGGU	1078
148	CCUCACCUGCUUAAUUGAC	1079	GUCAAUUAAGCAGGUGAGG	1080
149	CUCACCUGCUUAAUUGACA	1081	UGUCAAUUAAGCAGGUGAG	1082
150	UCACCUGCUUAAUUGACAC	1083	GUGUCAAUUAAGCAGGUGA	1084
151	CACCUGCUUAAUUGACACC	1085	GGUGUCAAUUAAGCAGGUG	1086

[0529]

152	ACCUGCUUAAUUGACACCA	1087	UGGUGUCAAUUAAGCAGGU	1088
153	CCUGCUUAAUUGACACCAA	1089	UUGGUGUCAAUUAAGCAGG	1090
154	CUGCUUAAUUGACACCAAC	1091	GUUGGUGUCAAUUAAGCAG	1092
155	UGCUUAAUUGACACCAACU	1093	AGUUGGUGUCAAUUAAGCA	1094
156	GCUUAAUUGACACCAACUU	1095	AAGUUGGUGUCAAUUAAGC	1096
157	CUUAAUUGACACCAACUUU	1097	AAAGUUGGUGUCAAUUAAG	1098
158	UUAAUUGACACCAACUUUU	1099	AAAAGUUGGUGUCAAUUAA	1100
159	UAAUUGACACCAACUUUUC	1101	GAAAAGUUGGUGUCAAUUA	1102
160	AUUGAAGGGGUGCUGUGCU	1103	AGCACAGCACCCCUUCAAU	1104
161	CUUGGACAAAAGGAUUGUG	1105	CACAAUCCUUUUGUCCAAG	1106
162	UUGGACAAAAGGAUUGUGG	1107	CCACAAUCCUUUUGUCCAA	1108
163	UCAACGGUUCCCUUGAUUU	1109	AAAUCAAGGGAACCGUUGA	1110
164	CAACGGUUCCCUUGAUUUC	1111	GAAAUCAAGGGAACCGUUG	1112
165	AACGGUUCCCUUGAUUUCU	1113	AGAAAUCAAGGGAACCGUU	1114
166	ACGGUUCCCUUGAUUUCUU	1115	AAGAAAUCAAGGGAACCGU	1116
167	GUACAUUGACCAGACCAUG	1117	CAUGGUCUGGUCAAUGUAC	1118
168	ACCUGUACCACCUCCUGUG	1119	CACAGGAGGUGGUACAGGU	1120
169	CCUGUACCACCUCCUGUGU	1121	ACACAGGAGGUGGUACAGG	1122
170	GUACCACCUCCUGUGUCAU	1123	AUGACACAGGAGGUGGUAC	1124
171	GCACAGGCAUCAAGUUCUA	1125	UAGAACUUGAUGCCUGUGC	1126
172	ACAGGCAUCAAGUUCUACU	1127	AGUAGAACUUGAUGCCUGU	1128
173	CAGGCAUCAAGUUCUACUC	1129	GAGUAGAACUUGAUGCCUG	1130
174	AGGCAUCAAGUUCUACUCC	1131	GGAGUAGAACUUGAUGCCU	1132
175	GGCAUCAAGUUCUACUCCA	1133	UGGAGUAGAACUUGAUGCC	1134

[0530]

176	GCAUCAAGUUCUACUCCAU	1135	AUGGAGUAGAACUUGAUGC	1136
177	CAUCAAGUUCUACUCCAUU	1137	AAUGGAGUAGAACUUGAUG	1138
178	AUCAAGUUCUACUCCAUUC	1139	GAAUGGAGUAGAACUUGAU	1140
179	UCAAGUUCUACUCCAUUCA	1141	UGAAUGGAGUAGAACUUGA	1142
180	CAAGUUCUACUCCAUUCAG	1143	CUGAAUGGAGUAGAACUUG	1144
181	AAGUUCUACUCCAUUCAGC	1145	GCUGAAUGGAGUAGAACUU	1146
182	AGUUCUACUCCAUUCAGCA	1147	UGCUGAAUGGAGUAGAACU	1148
183	GUUCUACUCCAUUCAGCAG	1149	CUGCUGAAUGGAGUAGAAC	1150
184	GUGUCAUCUCAGACAACCU	1151	AGGUUGUCUGAGAUGACAC	1152
185	CAUCUCAGACAACCUGCUG	1153	CAGCAGGUUGUCUGAGAUG	1154
186	UCAGACAACCUGCUGGUGA	1155	UCACCAGCAGGUUGUCUGA	1156
187	CGGGGACCUGUUACAGACA	1157	UGUCUGUAACAGGUCCCCG	1158
188	GACAACGCUGCCAUUGUCU	1159	AGACAAUGGCAGCGUUGUC	1160
189	GCUGCCUCCUGACUGUAAU	1161	AUUACAGUCAGGAGGCAGC	1162
190	CUGCCUCCUGACUGUAAUA	1163	UAUUACAGUCAGGAGGCAG	1164
191	UAAUAUUAAACUUUUUUAA	1165	UUAAAAAAGUUUAAUAUUA	1166
192	AAUAUUAAACUUUUUUAAA	1167	UUUAAAAAAGUUUAAUAUU	1168



修饰模式 1: M1 (SM1405/ASM2028 模式)

符号说明

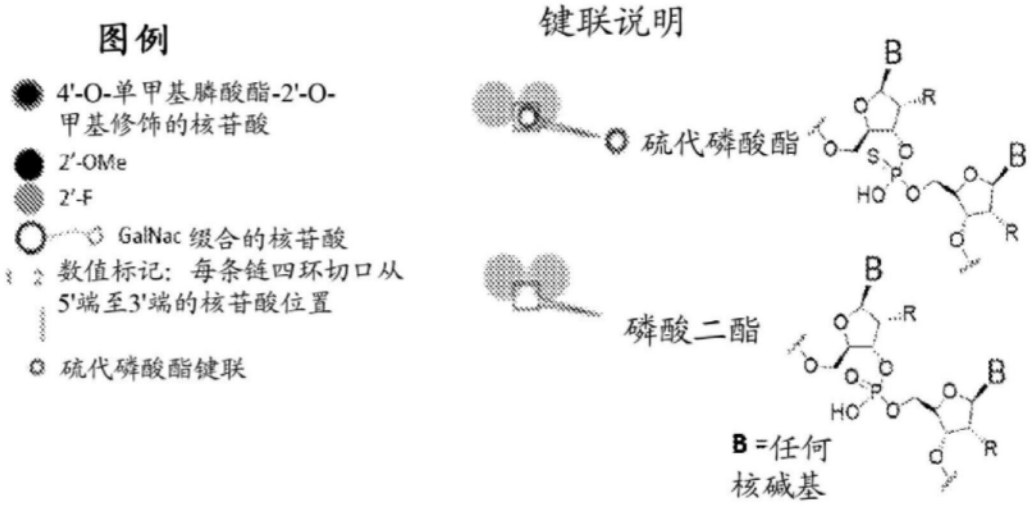


图1