



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I872074 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：109117224

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 22 日

(51)Int. Cl. : C12N15/113 (2010.01)

A61K31/713 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/24

中國大陸

CN201910441714.9

(71)申請人：大陸商蘇州瑞博生物技術股份有限公司 (中國大陸) SUZHOU RIBO LIFE SCIENCE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：張 鴻雁 ZHANG, HONGYAN (SE) ; 高山 GAO, SHAN (CN) ; 康 代武 KANG, DAIWU (SE)

(74)代理人：楊長峯

(56)參考文獻：

TW 201718620A

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：3 共 408 頁

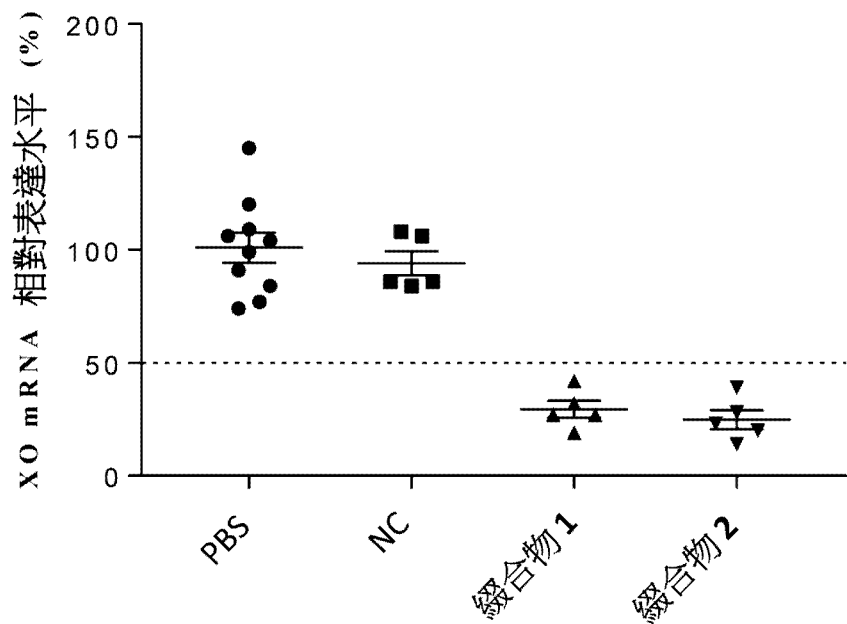
(54)名稱

核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

(57)摘要

本發明提供了一種抑制黃嘌呤氧化酶 (XO) 基因表達的 siRNA，含 siRNA 的藥物組合物和 siRNA 綴合物。前述 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，該 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，前述正義鏈含有核苷酸序列 I，前述核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 1 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，前述反義鏈含有核苷酸序列 II，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異。本發明提供的 siRNA 及其藥物組合物和 siRNA 綴合物，可以有效治療和/或預防尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況。

指定代表圖：



【圖 3】



公告本

I872074

【發明摘要】

【中文發明名稱】 核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

【中文】

本發明提供了一種抑制黃嘌呤氧化酶（XO）基因表達的siRNA，含siRNA的藥物組合物和siRNA綴合物。前述siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，該siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述正義鏈含有核苷酸序列I，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 1所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，前述反義鏈含有核苷酸序列II，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 2所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異。本發明提供的siRNA及其藥物組合物和siRNA綴合物，可以有效治療和/或預防尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況。

【指定代表圖】 圖3

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種能夠抑制黃嘌呤氧化酶(XO)基因表達的核酸和含核酸的藥物組合物和siRNA綴合物。本發明還關於這些核酸、藥物組合物與siRNA綴合物的製備方法和用途。

【先前技術】

【0002】 痛風是一種與嘌呤代謝紊亂和/或尿酸排泄減少所致的高尿酸血症直接相關的疾病。痛風自古就是歐美等發達國家的常見病，第二次世界大戰後，隨著各國經濟的發展，其患病率在全球呈逐年升高的趨勢，且有年輕化的趨勢。目前在中國痛風患者就有1200萬。

【0003】 黃嘌呤氧化酶(XO)是治療痛風的關鍵靶點之一。藉由抑制XO表達，能夠有效抑制次黃嘌呤、鳥嘌呤的產生，進而減少尿酸產生，從而達到緩解痛風疾病進程並逆轉病情的目的。藉由抑制XO基因的表達，能夠在細胞水準上對尿酸代謝異常引發的疾病、特別是高尿酸血症以及痛風進行預防和治療。小干擾RNA(small interfering RNA, siRNA)可基於RNA干擾(RNA interference, RNAi)這一機制，以序列特異性的方式抑制或阻斷任何感興趣的目的基因的表達，從而達到治療疾病的目的。

【0004】 開發抑制XO基因表達和治療尿酸代謝異常引發的疾病的siRNA藥物的關鍵之一在於尋找合適的siRNA及其修飾以及有效的遞送系統。

【發明內容】

【0005】 本發明的發明人意外發現，具有本發明提供的如下siRNA及其修飾序列能夠特異性地抑制XO基因的表達，藥物組合物或siRNA綴合物能夠特異性地靶向肝臟，從而可以抑制肝臟中XO基因的表達，實現尿酸代謝異常引發的疾病的治療或預防，從而完成了本發明。

【0006】 在一些實施方式中，本發明提供了一種能夠抑制XO基因表達的siRNA，該siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II選自如下i) - xii) 所示序列中的一組：

【0007】 i) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 1所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 2所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₁ -3' (SEQ ID NO: 1) ；

5'- Z₂AUUCUUGAACUUCAUCUC -3' (SEQ ID NO: 2) ，

其中， Z_1 為A， Z_2 為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_1 的核苷酸 Z_3 ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_2 的核苷酸 Z_4 ，前述 Z_4 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0008】 ii) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 61所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 62所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CAUAACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

5'- Z₆UUACAAAUUCCAGUUAUG -3' (SEQ ID NO: 62) ，

其中， Z_5 為U， Z_6 為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_5 的核苷酸 Z_7 ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_6 的核苷酸 Z_8 ，前述 Z_8 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0009】 iii) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 121所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 122所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₉ -3' (SEQ ID NO: 121) ；

5'- Z₁₀UCCUCAAUUGUGAUAAUG -3' (SEQ ID NO: 122) ，

其中， Z_9 為U， Z_{10} 為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_9 的核苷酸 Z_{11} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{10} 的核苷酸 Z_{12} ，前述 Z_{12} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0010】 iv) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 181所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 182所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAUZ₁₃ -3' (SEQ ID NO: 181) ;

5'- Z₁₄AUACUCUGAGAGAGAUCC -3' (SEQ ID NO: 182) ,

其中，Z₁₃為U，Z₁₄為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₁₃的核苷酸Z₁₅，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₁₄的核苷酸Z₁₆，前述Z₁₆是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0011】 v) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 241所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 242所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₇-3' (SEQ ID NO: 241) ;

5'- Z₁₈UAUAGCAGUUGUCCAUGU -3' (SEQ ID NO: 242) ,

其中，Z₁₇為A，Z₁₈為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₁₇的核苷酸Z₁₉，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₁₈的核苷酸Z₂₀，前述Z₂₀是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0012】 vi) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 301所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 302所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUCZ₂₁-3' (SEQ ID NO: 301) ;

5'- Z₂₂GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 302) ,

其中，Z₂₁為A，Z₂₂為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₂₁的核苷酸Z₂₃，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₂₂的核苷酸Z₂₄，前述Z₂₄是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0013】 vii) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 361所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 362所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUGZ₂₅ -3' (SEQ ID NO: 361) ；

5'- Z₂₆CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 362) ，

其中，Z₂₅為A，Z₂₆為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₂₅的核苷酸Z₂₇，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₂₆的核苷酸Z₂₈，前述Z₂₈是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0014】 viii) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 421所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 422所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ₂₉ -3' (SEQ ID NO: 421) ；

5'- Z₃₀UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3' (SEQ ID NO: 422) ，

其中，Z₂₉為A，Z₃₀為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₂₉的核苷酸Z₃₁，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₃₀的核苷酸Z₃₂，前述Z₃₂是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0015】 ix) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 481所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 482所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAUGCUAUAAAGAACAACZ₃₃ -3' (SEQ ID NO: 481) ；

5'- Z₃₄GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 482) ，

其中， Z_{33} 為U， Z_{34} 為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_{33} 的核苷酸 Z_{35} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{34} 的核苷酸 Z_{36} ，前述 Z_{36} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0016】 x) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 541所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 542所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGG Z_{37} -3' (SEQ ID NO: 541) ；

5'- Z_{38} CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 542) ，

其中， Z_{37} 為A， Z_{38} 為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_{37} 的核苷酸 Z_{39} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{38} 的核苷酸 Z_{40} ，前述 Z_{40} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0017】 xi) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 601所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 602所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAA Z_{41} -3' (SEQ ID NO: 601) ；

5'- Z_{42} AUUUCUACUUCAGAGCAAG -3' (SEQ ID NO: 602) ，

其中， Z_{41} 為U， Z_{42} 為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_{41} 的核苷酸 Z_{43} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{42} 的核苷酸 Z_{44} ，前述 Z_{44} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0018】 xii) 前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 661所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 662所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₅ -3' (SEQ ID NO: 661) ;

5'- Z₄₆UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 662) ,

其中，Z₄₅為U，Z₄₆為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₄₅的核苷酸Z₄₇，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₄₆的核苷酸Z₄₈，前述Z₄₈是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0019】 在一些實施方式中，本發明提供了一種藥物組合物，前述藥物組合物含有本發明的siRNA和藥學上可接受的載體。

【0020】 在一些實施方式中，本發明提供了一種siRNA綴合物，前述siRNA綴合物含有本發明提供的siRNA以及綴合連接至該siRNA的綴合基團。

【0021】 在一些實施方式中，本發明提供了本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物在製備用於治療和/或預防尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的藥物中的用途。

【0022】 在一些實施方式中，本發明提供了一種治療和/或預防尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的方法，前述方法包括將有效量的本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物給予有需要的受試者。

【0023】 在一些實施方式中，本發明提供了一種抑制肝細胞中XO基因表達的方法，該方法包括將有效量的本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物與前述肝細胞接觸。

【0024】 在一些實施方式中，本發明提供了一種試劑盒，前述試劑盒含有本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物。

【0025】 以引用的方式併入

【0026】 本說明書中提及的所有出版物、專利以及專利申請均以引用的方式併入本文，其程度與每一單獨的出版物、專利或專利申請均專門並且單獨地以引用的方式併入本文的程度相同。

【0027】 有益效果

【0028】 本發明提供的siRNA、藥物組合物和siRNA綴合物具有良好的穩定性，較高的XO mRNA抑制活性，較低的脫靶效應，和/或能顯著治療或緩解尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況、特別是高尿酸血症和/或痛風症狀。

【0029】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體外細胞實驗中顯示出優異的靶基因抑制活性。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在肝細胞中顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的靶基因表達抑制率。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA在體外psiCHECK系統中對XO mRNA顯示出較高的抑制活性，在不同siRNA濃度下對XO 目標序列均顯示出一定的抑制效果，特別是在0.1 nM濃度下對目標序列的抑制率至少為61.39 %，甚至可高達85.43%。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA在CAL-27細胞中顯示出較高的抑制活性，對XO mRNA的IC₅₀在0.037-0.3277 μM之間。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA綴合物在小鼠肝原代細胞中顯示出較高的抑制活性，在20 nM的siRNA濃度下，對XO mRNA的抑制率至少為78.95%，甚至可高達88.07%。

【0030】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物可在體內具有更高的穩定性和/或更高的活性。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體內顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的靶基因表達抑制率。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體內顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的XO基因表達抑制率。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體內顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的肝內XO基因表達抑制率。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體內顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的動物模型中肝內XO基因表達抑制率。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物在體內顯示出至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%的人類受試者中肝內XO基因表達抑制率。在一些實施方式中，在3 mg/kg的siRNA濃度下，本發明提供的siRNA綴合物在小鼠體內對XO mRNA表達的抑制率在70.9-76.2%之間。

【0031】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物未顯示出明顯脫靶效應。脫靶效應可以是例如抑制非靶基因的基因正常表達。據認為，如果脫靶基因表達的結合/抑制與在靶基因效果相比低於50%、40%、30%、20%或10%時，該脫靶效應就是不顯著的。

【0032】 由此說明，本發明提供的siRNA、藥物組合物以及siRNA綴合物能夠抑制XO基因的表達，可以有效治療和/或預防尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況，具有良好的應用前景。

【0033】 本發明的其他特徵和優點將在隨後的具體實施方式部分予以詳細說明。

【圖式簡單說明】

【0034】 圖1A-1F為依據轉染了不同siRNA後，體外CAL-27細胞中XO mRNA相對表達水準擬合的劑量-效應曲線。

【0035】 圖2是轉染了不同siRNA後，小鼠肝原代細胞中XO mRNA相對表達水準的柱狀圖。

【0036】 圖3是給予3 mg/kg的不同siRNA綴合物後，小鼠體內XO mRNA相對表達水準的散點圖。

【實施方式】

【0037】 以下對本發明的具體實施方式進行詳細說明。應當理解的是，此處所描述的具體實施方式僅用於說明和解釋本發明，並不用於限制本發明。

【0038】 在本文中，XO mRNA是指具有Genbank註冊號為NM_000379.3所示序列的mRNA。進一步地，若無其它說明，本發明中所使用的術語“靶基因”是指轉錄上述XO mRNA的基因，術語“靶mRNA”是指上述XO mRNA。

【0039】 定義

【0040】 在上文及下文中，如無特別說明，大寫字母C、G、U、A表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母m表示該字母m左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫字母f表示該字母f左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母s表示與該字母s左右相鄰的兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接；P1表示該P1右側相鄰的一個核苷酸為5'-磷酸核苷酸或5'-磷酸類似物修飾的核苷酸，字母組合VP表示該字母組合VP右側相鄰的一個核苷酸為乙烯基磷酸酯修飾的核苷酸，字母組合Ps表示該字母組合Ps右側相鄰的一個核苷酸為硫代磷酸酯修飾的核苷酸，大寫字母P表示該字母P右側相鄰的一個核苷酸為5'-磷酸核苷酸。

【0041】 在上文及下文中，前述“氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基2'位的羥基被氟取代形成的核苷酸，“非氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸或核苷酸類似物。

“核苷酸類似物”指能夠在核酸中代替核苷酸，但結構不同於腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸或胸腺嘧啶去氧核糖核苷酸的基團。如異核苷酸、橋聯的核苷酸（bridged nucleic acid，簡稱BNA）或無環核苷酸。前述“甲氧基修飾的核苷酸”指核糖基的2'-羥基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

【0042】 在本文的上下文中，表述“互補”或“反向互補”可互相替代使用，並具有所屬技術領域中具有通常知識者周知的含義，即，在雙鏈核酸分子中，一條鏈的鹼基各自與另一條鏈上的鹼基以互補的方式相配對。在DNA中，嘌呤鹼基腺嘌呤（A）始終與嘧啶鹼基胸腺嘧啶（T）（或

者在RNA中為尿嘧啶（U））相配對；嘌呤鹼基鳥嘌呤（C）始終與嘧啶鹼基胞嘧啶（G）相配對。每個鹼基對都包括一個嘌呤和一個嘧啶。當一條鏈上的腺嘌呤始終與另一條鏈上的胸腺嘧啶（或尿嘧啶）配對，以及鳥嘌呤始終與胞嘧啶配對時，兩條鏈被認為是彼此相互補的，以及從其互補鏈的序列中可以推斷出該鏈的序列。與此相應地，“錯配”在本領域中意指在雙鏈核酸中，對應位置上的鹼基並未以互補的形式配對存在。

【0043】 在上文及下文中，如無特別說明，“基本上反向互補”是指所關於的兩段核苷酸序列之間存在不多於3個的鹼基錯配；“實質上反向互補”是指兩段核苷酸序列之間存在不多於1個的鹼基錯配；“完全反向互補”是指兩段核苷酸序列之間不存在鹼基錯配。

【0044】 在上文及下文中，一個核苷酸序列與另外一個核苷酸序列存在“核苷酸差異”，是指前者與後者相比，相同位置的核苷酸的鹼基種類發生了改變，例如，在後者中一個核苷酸鹼基為A時，在前者的相同位置處的對應核苷酸鹼基為U、C、G或者T的情況下，認定為兩個核苷酸序列之間在該位置處存在核苷酸差異。在一些實施方式中，以無鹼基核苷酸或其等同物代替原位置的核苷酸時，也可認為在該位置處產生了核苷酸差異。

【0045】 在上文及下文中，特別是在描述本發明的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物的製備方法時，除非特別說明，前述核苷單體(nucleoside monomer)指，根據欲製備的siRNA或siRNA綴合物中核苷酸的種類和順序，亞磷醯胺固相合成中使用的修飾或未修飾的核苷亞磷醯胺單體(unmodified or modified RNA phosphoramidites，有時 RNA phosphoramidites也稱為Nucleoside phosphoramidites)。亞磷醯胺固相合

成為所屬技術領域中具有通常知識者所習知的RNA合成中所用的方法。本發明所用的核苷單體均可商購得到。

【0046】 在本文的上下文中，除非另有說明，“綴合”是指兩個或多個各自具有特定功能的化學部分之間以共價連接的方式彼此連接；相應地，“綴合物”是指該各個化學部分之間藉由共價連接而形成的化合物。進一步地，“siRNA綴合物”表示一個或多個具有特定功能的化學部分共價連接至siRNA上而形成的化合物。在下文中，有時也將本發明的siRNA綴合物簡稱為“綴合物”。siRNA綴合物應根據上下文，理解為siRNA綴合物的總稱、式(305)和式(307)所示的siRNA綴合物總稱，或式(305)、式(307)、式(308)所示的siRNA綴合物。在本文的上下文中，“綴合分子”應當理解為可藉由反應綴合至siRNA，最終形成本發明的siRNA綴合物的特定化合物。

【0047】 如本文所使用的，“任選的”或“任選地”是指其後描述的事件或狀況可以發生或不發生，並且該描述包括事件或狀況發生的情況和不發生的情況。例如，“任選地取代”的“烷基”包括下文定義的“烷基”和“取代烷基”。所屬技術領域中具有通常知識者將理解的是，對於包含一個或多個取代基的任何基團，這些基團不打算引入空間上不切實際、合成上不可行和/或本身不穩定的任何取代或取代模式。

【0048】 如本文所使用的，“烷基”是指具有指定數量的碳原子的直鏈和支鏈，前述數量通常為1至20個碳原子，例如1至10個碳原子，如1至8個或1至6個碳原子。例如，C₁-C₆烷基包含1至6個碳原子的直鏈和支鏈烷基。當提及具有特定數量的碳的烷基殘基時，旨在涵蓋具有該數量的碳的

所有支鏈和直鏈形式；因此，例如，“丁基”意味著包括正丁基、仲丁基、異丁基和叔丁基；“丙基”包括正丙基和異丙基。亞烷基是烷基的子集，指與烷基相同、但具有兩個連接點的殘基。

【0049】 如本文所使用的，“烯基”是指具有至少一個碳-碳雙鍵的不飽和支鏈或直鏈烷基，前述碳-碳雙鍵是藉由從母體烷基的相鄰碳原子中除去一分子氫而獲得的。該基團可以處於雙鍵的順式或反式構型。典型的烯基基團包括但不限於：乙烯基；丙烯基，如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基（烯丙基）、丙-2-烯-2-基；丁烯基，例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基等等。在某些實施方式中，烯基基團具有2到20個碳原子，而在其他實施方式中，具有2至10個、2至8個或2至6個碳原子。亞烯基是烯基的一個子集，指與烯基相同、但具有兩個連接點的殘基。

【0050】 如本文所使用的，“炔基”是指具有至少一個碳-碳三鍵的不飽和支鏈或直鏈烷基，前述碳-碳三鍵是藉由從母體烷基的相鄰碳原子中除去兩分子氫而獲得的。典型的炔基基團包括但不限於：乙炔基；丙炔基，如丙-1-炔-1-基，丙-2-炔-1-基；丁炔基，例如丁-1-炔-1-基，丁-1-炔-3-基，丁-3-炔-1-基等。在某些實施方式中，炔基具有2到20個碳原子，而在其他實施方式中，具有2至10、2至8或2至6個碳原子。亞炔基是炔基的一個子集，指的是與炔基相同、但有兩個連接點的殘基。

【0051】 如本文所使用的，“烷氧基”是指藉由氧橋連接的指定數量碳原子的烷基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、

2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常具有1至10個、1至8個、1至6個，或1至4個藉由氧橋連接的碳原子。

【0052】 如本文所使用的，“芳基”是指藉由從環碳原子中除去氫原子而衍生自芳香族單環或多環烴環系統形成的基團。前述芳香族單環或多環烴環系統僅含有氫和6至18個碳原子的碳，其中前述環系統中的至少一個環是完全不飽和的，即，包含根據Hückel理論的環狀、非定域的 $(4n+2)\pi$ -電子體系。芳基包括但不限於苯基、苄基和萘基等基團。仲芳基是芳基的子集，指與芳基相同、但具有兩個連接點的殘基。

【0053】 如本文所使用的，“鹵素取代基”或“鹵素”指氟代、氯代、溴代或碘代，術語“鹵素”包括氟、氯、溴或碘。

【0054】 如本文所使用的，“鹵代烷基”是指指定數量的碳原子被一個或多個、直至最大允許數量的鹵素原子取代的如上述所定義的烷基。鹵代烷基的實例包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基或五氟乙基。

【0055】 “雜環基”是指穩定的3-至18-員非芳香族環基，包含2-12個碳原子和1-6個雜原子，前述雜原子選自氮、氧或硫。除非說明書中另有說明，雜環基是單環、雙環、三環或四環系統，可包括稠環或橋環系統。雜環基中的雜原子可以任選地被氧化。一個或多個氮原子（如果存在的話）任選地被季銨化。雜環基是部分飽和或完全飽和的。雜環基可以藉由任何環原子連接至分子的其餘部分。此類雜環基的實例包括但不限於：二噁烷基、噻吩基[1,3]二硫醯基(thienyl[1,3]dithianyl)、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、異噻唑烷基、異噁唑烷基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-氧雜呋喃基、2-氧雜呋啶基、2-氧雜吡咯烷基、噁唑烷基、呋

啖基、呱嗪基、4-呱啖酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎寧環基、噻唑烷基、四氫呋喃基、三硫鹽基 (trithianyl)、四氫吡喃基、硫代嗎啉基 (thiomorpholinyl)、硫雜嗎啉基 (thiamorpholinyl)、1-氧代硫嗎啉基 (1-oxo-thiomorpholinyl) 和 1,1-二氧代硫嗎啉基 (1,1-dioxo-thiomorpholinyl)。

【0056】“雜芳基”指由3-至18-員芳香環自由基衍生而成的基團，包含2個至17個碳原子和選自氮、氧和硫的1至6個雜原子。如本文所使用的，雜芳基可以是單環、雙環、三環或四環系統，其中環系統中的至少一個環是完全不飽和的，即，包含根據Hückel理論的環狀非定域 $(4n+2)\pi$ -電子體系。雜芳基包括稠環或橋環系統。雜芳基中的雜原子被任選地氧化。一個或多個氮原子（如果存在的話）任選地被季銨化。雜芳基藉由任何環原子附著至分子的其餘部分。雜芳基的實例包括但不限於：氮雜環庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡嗪基、1,3-苯并二噁唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁庚英基 (benzo[b][1,4]dioxepinyl)、苯并[b][1,4]噁嗪基 (benzo[b][1,4]oxazinyl)、1,4-苯并二噁烷基 (1,4-benzodioxanyl)、苯并蔡並呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基 (benzodioxolyl)、苯并二噁英基 (benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并噻吩並[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑並[1,2-a]吡啶基、嘧啶基、噌啉基 (cinnolinyl)、環戊烷並[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊烷並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹啉基 (5,6-dihydrobenzo[h]quinazolinyl)、5,6-二氫苯并[h]噌啉基 (5,6

dihydrobenzo[h]cinnolinyll)、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚烷並[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基(indazolyl)、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、異二氫吲哚基、異喹啉基、吲哚嗪基(indolizinyll)、異噁唑基、5,8-甲醇-5,6,7,8-四氫喹啉基(5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinyll)、萘啶基(naphthyridinyll)、1,6-萘啶酮基(1,6-naphthyridinonyll)、噁二唑基、2-氧雜吡庚因基(2-oxoazepinyll)、噁唑基、氧雜環丙烷基(oxiranyll)、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[H]喹啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基(phthalazinyll)、蝶啶基(pteridinyll)、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑並[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶並[3,2-d]嘧啶基、吡啶並[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基(quinoxalinyll)、喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚烷並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶並[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩並[2,3-d]嘧啶基、噻吩並[3,2-d]嘧啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基(thieno[2,3-c]pridinyll)和噻吩基(thiophenyl/thienyl)。

【0057】 在本發明中可以使用各種羥基保護基團。一般來說，保護基團使化學官能度對特定的反應條件不敏感，並且可以在分子中的該官能度上添加以及去除，而不實質上損害分子的其餘部分。代表性的羥基保護基

團發明於Beaucage等人，Tetrahedron 1992, 48, 2223-2311，以及Greene and Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，Chapter 2, 2d ed，John Wiley & Sons，New York，1991中，以引用的方式將上述文獻各自整體併入本文。在一些實施方式中，保護基團在鹼性條件下穩定，但可以在酸性條件下脫除。在一些實施方式中，本文可使用的羥基保護基的非排他性實例包括二甲氧基三苯甲基（DMT）、單甲氧基三苯甲基、9-苯基氧雜蒽-9-基（Pixyl）或9-(對甲氧基苯基) 氧雜蒽-9-基（Mox）。在一些實施方式中，本文可使用的羥基保護基的非排他性實例包括Tr（三苯甲基）、MMTr（4-甲氧基三苯甲基）、DMTr（4,4'-二甲氧基三苯甲基）或TMTr（4,4',4''-三甲氧基三苯甲基）。

【0058】 “受試者”一詞，如本文所使用的，指任何動物，例如哺乳動物或有袋動物。本發明的受試者包括但不限於人類、非人靈長類（例如，恒河猴或其他類型的獼猴）、小鼠、豬、馬、驢、牛、綿羊、大鼠或任何種類的家禽。

【0059】 如本文所使用的，“治療”是指獲得有益的或期望的結果的方法，包括但不限於治療益處。“治療益處”意味著根除或改善被治療的潛在障礙。此外，治療益處藉由根除或改善與潛在障礙相關的一個或多個生理症狀，從而在受試者中觀察到改善而獲得，儘管受試者可能仍然受到潛在障礙的折磨。

【0060】 如本文所使用的，“預防”指獲得有益或期望的結果的方法，包括但不限於預防性益處。為了獲得“預防性益處”，可將siRNA、

siRNA綴合物或藥物組合物給予有罹患特定疾病風險的受試者，或給予報告疾病的一種或多種生理症狀的受試者，即便可能該疾病的診斷尚未作出。

【0061】 在一方面，本發明提供了第一種至第十二種能夠抑制XO基因表達的siRNA。以下依次對其進行詳細描述。

【0062】 本發明的siRNA含有核苷酸基團作為基本結構單元，所屬技術領域中具有通常知識者習知，前述核苷酸基團含有磷酸基團、核糖基團和鹼基，在此不再贅述。

【0063】 第一種siRNA

【0064】 按照本發明，前述siRNA可以是第一種siRNA。

【0065】 前述第一種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第一種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 1所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 2所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₁ -3' (SEQ ID NO: 1) ；

5'- Z₂AUUCUUGAACUUCAUCUC -3' (SEQ ID NO: 2) ，

其中，Z₁為A，Z₂為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₁的核苷酸Z₃，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₂的核苷酸Z₄，前述Z₄是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0066】 在上文與下文中，“位置對應”是指從核苷酸序列相同端起算，處於核苷酸序列中相同的位置。例如，核苷酸序列I的3'端第1個核苷酸是位置對應於SEQ ID NO: 1的3'端第1個核苷酸的核苷酸。

【0067】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0068】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 1所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 2所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0069】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 2所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₄位置處的差異，且Z₄選自A、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₄位置處的差異，Z₄選自A、C或G。在一些實施方式中，Z₃是與Z₄互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0070】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補；前述基本上反向互補是指兩個核苷酸序列之間存在不多於3個的鹼基錯配；前述實質上反向互補是指兩個核苷酸序列之間存在不多於1個的鹼基錯配；完全反向互補是指兩個核苷酸序列之間沒有鹼基錯配。

【0071】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 3所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 4所示的核苷酸序列：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₃ -3' (SEQ ID NO: 3) ；

5'- Z₄AUUCUUGAACUUCAUCUC -3' (SEQ ID NO: 4) ,

其中，前述Z₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₄選自A、U、G或C，並且Z₃是與Z₄互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₃為A，Z₄為U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。這樣，本發明提供的siRNA正義鏈和反義鏈的長度比可以是19/19、19/20、19/21、19/22、19/23、19/24、19/25、19/26、20/20、20/21、20/22、20/23、20/24、20/25、20/26、21/20、21/21、21/22、21/23、21/24、21/25、21/26、22/20、22/21、22/22、22/23、22/24、22/25、22/26、23/20、23/21、23/22、23/23、23/24、23/25或23/26。在一些實施方式中，前述siRNA正義鏈和反義鏈的長度比為19/21、21/23或23/25。

【0072】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 1表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0073】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為U，核苷酸序列IV的鹼基為A；

此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AUU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AAU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CAUU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AAUG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0074】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0075】 第二種siRNA

【0076】 按照本發明，前述siRNA可以是第二種siRNA。

【0077】 前述第二種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第二種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 61所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷

酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 62所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CAUAACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

5'- Z₆UUACAAAUCCAGUUAUG -3' (SEQ ID NO: 62) ，

其中，Z₅為U，Z₆為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₅的核苷酸Z₇，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₆的核苷酸Z₈，前述Z₈是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0078】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0079】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 61所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 62所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0080】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 62所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₈位置處的差異，且Z₈選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₈位置處的差異，Z₈選自U、C或G。在一些實施方式中，Z₇是與Z₈互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0081】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0082】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 63所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 64所示的核苷酸序列：

5'- CAU AACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 63) ;

5'- Z₈UUACAAAUCCAGUUAUG -3' (SEQ ID NO: 64) ,

其中，前述Z₈是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₈選自A、U、G或C，並且Z₇是與Z₈互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₇為U，Z₈為A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0083】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 61表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0084】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為A，核苷酸序列IV的鹼基為U；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UAA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UUA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III

和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GUAA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UUAC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0085】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0086】 第三種siRNA

【0087】 按照本發明，前述siRNA可以是第三種siRNA。

【0088】 前述第三種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第三種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 121所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 122所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₉ -3' (SEQ ID NO: 121) ；

5'- Z₁₀UCCUCAAUUGUGAUA AUG -3' (SEQ ID NO: 122) ，

其中， Z_9 為U， Z_{10} 為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_9 的核苷酸 Z_{11} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{10} 的核苷酸 Z_{12} ，前述 Z_{12} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0089】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0090】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 121所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 122所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0091】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 122所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{12} 位置處的差異，且 Z_{12} 選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{12} 位置處的差異， Z_{12} 選自U、C或G。在一些實施方式中， Z_{11} 是與 Z_{12} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0092】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0093】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 123所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 124所示的核苷酸序列：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGA Z_{11} -3' (SEQ ID NO: 123) ；

5'- Z_{12} UCCUCAAUUGUGAUA AUG -3' (SEQ ID NO: 124) ，

其中，前述 Z_{12} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{12} 選自A、U、G或C，並且 Z_{11} 是與 Z_{12} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{11} 為U， Z_{12} 為A；並且，

前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0094】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 121表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0095】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為C，核苷酸序列IV的鹼基為G；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AGC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GCU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CAGC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GCUG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端

的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0096】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0097】 第四種siRNA

【0098】 按照本發明，前述siRNA可以是第四種siRNA。

【0099】 前述第四種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第四種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 181所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 182所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAU_{Z₁₃} -3' (SEQ ID NO: 181) ；

5'- _{Z₁₄}AUACUCUGAGAGAGAUCC -3' (SEQ ID NO: 182) ，

其中，_{Z₁₃}為U，_{Z₁₄}為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於_{Z₁₃}的核苷酸_{Z₁₅}，前述核苷酸序列II中包含位置對應於_{Z₁₄}的核苷酸_{Z₁₆}，前述_{Z₁₆}是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0100】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0101】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 181所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 182所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0102】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 182所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{16} 位置處的差異，且 Z_{16} 選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{16} 位置處的差異， Z_{16} 選自U、C或G。在一些實施方式中， Z_{15} 是與 Z_{16} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0103】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0104】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 183所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 184所示的核苷酸序列：

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAUZ₁₅ -3' (SEQ ID NO: 183) ；

5'- Z₁₆AUACUCUGAGAGAGAUCC -3' (SEQ ID NO: 184) ，

其中，前述 Z_{16} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{16} 選自A、U、G或C，並且 Z_{15} 是與 Z_{16} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{15} 為U， Z_{16} 為A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0105】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質

上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 181表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0106】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為A，核苷酸序列IV的鹼基為U；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CCA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UGG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CCCA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UGGG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0107】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0108】 第五種siRNA

【0109】 按照本發明，前述siRNA可以是第五種siRNA。

【0110】 前述第五種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第五種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 241所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 242所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₇-3' (SEQ ID NO: 241) ；

5'- Z₁₈UAUAGCAGUUGUCCAUGU -3' (SEQ ID NO: 242) ，

其中，Z₁₇為A，Z₁₈為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₁₇的核苷酸Z₁₉，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₁₈的核苷酸Z₂₀，前述Z₂₀是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0111】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0112】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 241所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 242所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0113】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 242所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₂₀位置處的差異，且Z₂₀選自A、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₂₀位置處的差異，Z₂₀選自A、

C或G。在一些實施方式中， Z_{19} 是與 Z_{20} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0114】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0115】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 243所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 244所示的核苷酸序列：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 243) ；

5'- Z₂₀UAUAGCAGUUGUCCAUGU -3' (SEQ ID NO: 244) ，

其中，前述 Z_{20} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{20} 選自A、U、G或C，並且 Z_{19} 是與 Z_{20} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{19} 為A， Z_{20} 為U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0116】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 241表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0117】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為C，核苷酸序列IV的鹼基為G；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UCC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GGA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UCC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GGAA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0118】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0119】 第六種siRNA

【0120】 按照本發明，前述siRNA可以是第六種siRNA。

【0121】 前述第六種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第六種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序

列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 301所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 302所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUCZ₂₁-3' (SEQ ID NO: 301) ；

5'- Z₂₂GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 302) ，

其中，Z₂₁為A，Z₂₂為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₂₁的核苷酸Z₂₃，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₂₂的核苷酸Z₂₄，前述Z₂₄是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0122】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0123】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 301所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 302所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0124】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 302所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₂₄位置處的差異，且Z₂₄選自A、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₂₄位置處的差異，Z₂₄選自A、C或G。在一些實施方式中，Z₂₃是與Z₂₄互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0125】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0126】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 303所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 304所示的核苷酸序列：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUCZ₂₃ -3' (SEQ ID NO: 303) ；

5'- Z₂₄GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 304) ，

其中，前述Z₂₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₂₄選自A、U、G或C，並且Z₂₃是與Z₂₄互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₂₃為A，Z₂₄為U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0127】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 301表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0128】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為C，核苷酸序列IV的鹼基為G；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷

酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GCC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GGC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UGCC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GGCA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為CC，核苷酸序列IV的鹼基組成為GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0129】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0130】 第七種siRNA

【0131】 按照本發明，前述siRNA可以是第七種siRNA。

【0132】 前述第七種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第七種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 361所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 362所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUGZ₂₅ -3' (SEQ ID NO: 361) ；

5'- Z₂₆CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 362) ，

其中， Z_{25} 為G， Z_{26} 為C，前述核苷酸序列I中包含位置對應於 Z_{25} 的核苷酸 Z_{27} ，前述核苷酸序列II中包含位置對應於 Z_{26} 的核苷酸 Z_{28} ，前述 Z_{28} 是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0133】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0134】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 361所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 362所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0135】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 362所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{28} 位置處的差異，且 Z_{28} 選自A、U或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{28} 位置處的差異， Z_{28} 選自A、U或G。在一些實施方式中， Z_{27} 是與 Z_{28} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0136】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0137】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 363所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 364所示的核苷酸序列：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUG Z_{27} -3' (SEQ ID NO: 363) ；

5'- Z_{28} CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 364) ，

其中，前述 Z_{28} 是反義鏈5'末端的的第一個核苷酸， Z_{28} 選自A、U、G或C， Z_{27} 是與 Z_{28} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{27} 為G， Z_{28} 為C。並且，前述

正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0138】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 361表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0139】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為G，核苷酸序列IV的鹼基為C；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AGG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CCU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AAGG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CCUU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前

述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0140】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0141】 第八種siRNA

【0142】 按照本發明，前述siRNA可以是第八種siRNA。

【0143】 前述第八種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第八種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 421所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 422所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ₂₉ -3'（SEQ ID NO: 421）；

5'- Z₃₀UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3'（SEQ ID NO: 422），

其中，Z₂₉為A，Z₃₀為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₂₉的核苷酸Z₃₁，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₃₀的核苷酸Z₃₂，前述Z₃₂是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0144】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0145】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列SEQ ID NO: 421所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 422所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0146】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 422所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{32} 位置處的差異，且 Z_{32} 選自A、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{32} 位置處的差異， Z_{32} 選自A、C或G。在一些實施方式中， Z_{31} 是與 Z_{32} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0147】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0148】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 423所示的核苷酸序列，前述核苷酸序列II是SEQ ID NO: 424所示的核苷酸序列：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ Z_{31} -3' (SEQ ID NO: 423) ；

5'- Z_{32} UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3' (SEQ ID NO: 424) ，

其中，前述 Z_{32} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{32} 選自A、U、G或C， Z_{31} 是與 Z_{32} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{31} 為A， Z_{32} 為U。並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0149】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質

上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 421表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0150】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為U，核苷酸序列IV的鹼基為A；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GGU，核苷酸序列IV的鹼基組成為ACC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GGGU，核苷酸序列IV的鹼基組成為ACCC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0151】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0152】 第九種siRNA

【0153】 按照本發明，前述siRNA可以是第九種siRNA。

【0154】 前述第九種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第九種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 481所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 482所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAUGCUAAUAAAGAACACZ₃₃ -3' (SEQ ID NO: 481) ；

5'- Z₃₄GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 482) ，

其中，Z₃₃為U，Z₃₄為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₃₃的核苷酸Z₃₅，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₃₄的核苷酸Z₃₆，前述Z₃₆是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0155】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0156】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 481所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 482所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0157】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 482所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{36} 位置處的差異，且 Z_{36} 選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{36} 位置處的差異， Z_{36} 選自U、C或G。在一些實施方式中， Z_{35} 是與 Z_{36} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0158】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0159】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 483所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 484所示的核苷酸序列：

5'- GAUGCUAAUAAAGAACAC Z_{35} -3' (SEQ ID NO: 483) ；

5'- Z_{36} GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 484) ，

其中，前述 Z_{36} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{36} 選自A、U、G或C，並且 Z_{35} 是與 Z_{36} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{35} 為U， Z_{36} 為A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0160】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者

完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 481 表示的核苷酸序列的 5' 末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

【0161】 在一些實施方式中，按照 5'-3' 的方向，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度均為 1 個核苷酸，核苷酸序列 III 的鹼基為 G，核苷酸序列 IV 的鹼基為 C；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 20/20；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5' 末端到 3' 末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5' 末端到 3' 末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GAG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CUC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 22/22；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5' 末端到 3' 末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGAG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CUCA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度為 2 個核苷酸，按照 5' 末端到 3' 末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21。

【0162】 在一些實施方式中，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列 III 的鹼基，核苷酸序列 IV 的鹼基也就確定了。

【0163】 第十種 siRNA

【0164】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第十種 siRNA。

【0165】 前述第十種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第十種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 541所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 542所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ₃₇ -3' (SEQ ID NO: 541) ；

5'- Z₃₈CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 542) ，

其中，Z₃₇為A，Z₃₈為U，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₃₇的核苷酸Z₃₉，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₃₈的核苷酸Z₄₀，前述Z₄₀是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸；

【0166】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0167】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 541所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 542所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0168】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 542所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₄₀位置處的差異，且Z₄₀選自A、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₄₀位置處的差異，Z₄₀選自A、C或G。在一些實施方式中，Z₃₉是與Z₄₀互補的核苷酸。具有上述核苷酸差

異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0169】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0170】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 543所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 544所示的核苷酸序列：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ₃₉ -3' (SEQ ID NO: 543) ；

5'- Z₄₀CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 544) ，

其中，前述Z₄₀是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₄₀選自A、U、G或C，並且Z₃₉是與Z₄₀互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₃₉為A，Z₄₀為U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0171】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 541表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0172】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為A，核苷酸序列IV的鹼基為U；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AAA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UUU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UAAA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UUUA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AA，核苷酸序列IV的鹼基組成為UU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0173】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0174】 第十一種siRNA

【0175】 按照本發明，前述siRNA可以是第十一種siRNA。

【0176】 前述第十一種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第十一種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核

核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 601所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 602所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAAZ₄₁ -3' (SEQ ID NO: 601) ；

5'- Z₄₂AUUUCUACUUCAGAGCAAG -3' (SEQ ID NO: 602) ，

其中，Z₄₁為U，Z₄₂為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₄₁的核苷酸Z₄₃，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₄₂的核苷酸Z₄₄，前述Z₄₄是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0177】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0178】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 601所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 602所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0179】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 602所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₄₄位置處的差異，且Z₄₄選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₄₄位置處的差異，Z₄₄選自U、C或G。在一些實施方式中，Z₄₃是與Z₄₄互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0180】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0181】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 603所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 604所示的核苷酸序列：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAAZ₄₃ -3' (SEQ ID NO: 603) ；

5'- Z₄₄UUUCUACUUCAGAGCAAG -3' (SEQ ID NO: 604) ，

其中，前述Z₄₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₄₄選自A、U、G或C，並且Z₄₃是與Z₄₄互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₄₃為U，Z₄₄為A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0182】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 601表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0183】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為G，核苷酸序列IV的鹼基為C；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CC；此時，正義鏈和

反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UGG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CCA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GUGG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CCAC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為GG，核苷酸序列IV的鹼基組成為CC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0184】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0185】 第十二種siRNA

【0186】 按照本發明，前述siRNA可以是第十二種siRNA。

【0187】 前述第十二種siRNA含有正義鏈和反義鏈，前述第十二種siRNA中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列II，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 661所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異，且前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 662所示的核苷酸序列長度相等，且不多於3個核苷酸差異：

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAZ₄₅ -3' (SEQ ID NO: 661) ；

5'- Z₄₆UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 662) ,

其中，Z₄₅為U，Z₄₆為A，前述核苷酸序列I中包含位置對應於Z₄₅的核苷酸Z₄₇，前述核苷酸序列II中包含位置對應於Z₄₆的核苷酸Z₄₈，前述Z₄₈是前述反義鏈5'末端的第一個核苷酸。

【0188】 在一些實施方式中，前述正義鏈僅包含核苷酸序列I，前述反義鏈僅包含核苷酸序列II。

【0189】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I與SEQ ID NO: 661所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異，和/或前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 662所示的核苷酸序列之間不多於1個核苷酸差異。

【0190】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列II與SEQ ID NO: 662所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括Z₄₈位置處的差異，且Z₄₈選自U、C或G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為Z₄₈位置處的差異，Z₄₈選自U、C或G。在一些實施方式中，Z₄₇是與Z₄₈互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的siRNA具有較高靶mRNA抑制能力，而這些包含核苷酸差異的siRNA也在本發明的保護範圍之內。

【0191】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列I和前述核苷酸序列II基本上反向互補、實質上反向互補或完全反向互補。

【0192】 在一些實施方式中，核苷酸序列I是SEQ ID NO: 663所示的核苷酸序列，核苷酸序列II是SEQ ID NO: 664所示的核苷酸序列：

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAAGZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 663) ；

5'- Z₄₈UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 664) ，

其中，前述 Z_{48} 是反義鏈5'末端的第一個核苷酸， Z_{48} 選自A、U、G或C，並且 Z_{47} 是與 Z_{48} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{47} 為U， Z_{48} 為A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為19-23個核苷酸，反義鏈的長度為19-26個核苷酸。

【0193】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列III，前述反義鏈還含有核苷酸序列IV，核苷酸序列III和核苷酸序列IV長度各自為1-4個核苷酸；前述核苷酸序列III和前述核苷酸序列IV長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列III連接在前述核苷酸序列I的5'末端，前述核苷酸序列IV連接在前述核苷酸序列II的3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列IV與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶mRNA中與由SEQ ID NO: 661表示的核苷酸序列的5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列IV相同的核苷酸序列。

【0194】 在一些實施方式中，按照5'-3'的方向，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度均為1個核苷酸，核苷酸序列III的鹼基為U，核苷酸序列IV的鹼基為A；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為20/20；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為3個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為UAU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AUA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為22/22；或者，核苷酸序列III和IV的長度均為4個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，

向，核苷酸序列III的鹼基組成為CUAU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AUAG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列III和核苷酸序列IV的長度為2個核苷酸，按照5'末端到3'末端的方向，核苷酸序列III的鹼基組成為AU，核苷酸序列IV的鹼基組成為AU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為21/21。

【0195】 在一些實施方式中，核苷酸序列III和核苷酸序列IV完全反向互補，因此，給出了核苷酸序列III的鹼基，核苷酸序列IV的鹼基也就確定了。

【0196】 以下，對核苷酸序列V、核酸序列、siRNA中的核苷酸修飾以及修飾序列的描述適用於上述第一種siRNA至第十二種siRNA中的任意一種。即如果沒有特指，下面對siRNA的描述應視為是對第一種siRNA、第二種siRNA、第三種siRNA、第四種siRNA、第五種siRNA、第六種siRNA、第七種siRNA、第八種siRNA、第九種siRNA、第十種siRNA、第十一種siRNA和第十二種siRNA逐一進行了描述。例如，如不特別指明具體的siRNA，“前述siRNA還含有核苷酸序列V”的意思是“第一種siRNA、第二種siRNA、第三種siRNA、第四種siRNA、第五種siRNA、第六種siRNA、第七種siRNA、第八種siRNA、第九種siRNA、第十種siRNA、第十一種siRNA或第十二種siRNA還含有核苷酸序列V”。

【0197】 在一些實施方式中，前述反義鏈還含有核苷酸序列V，核苷酸序列V的長度為1至3個核苷酸，連接在前述反義鏈的3'末端，構成反義鏈的3'突出端。由此，本發明提供的siRNA正義鏈和反義鏈的長度比可以是19/20、19/21、19/22、20/21、20/22、20/23、21/22、21/23、21/24、22/23、

22/24、22/25、23/24、23/25或23/26。在一些實施方式中，前述核苷酸序列V的長度為2個核苷酸，由此，本發明提供的siRNA正義鏈和反義鏈的長度比可以是19/21、21/23或23/25。

【0198】 前述核苷酸序列V中的每一個核苷酸可以是任意的核苷酸，為了便於合成並節約合成成本，前述核苷酸序列V為連續的2個胸腺嘧啶去氧核糖核苷酸（dTdT）或連續的2個尿嘧啶核糖核苷酸（UU）；或者，為了提高siRNA反義鏈與靶mRNA的親和力，核苷酸序列V與靶mRNA的相應位置的核苷酸互補。因此，在一些實施方式中，本發明的siRNA的正義鏈和反義鏈的長度之比為19/21或21/23，此時，本發明的siRNA具有更好的靶mRNA沉默活性。

【0199】 靶mRNA的相應位置的核苷酸是指與靶mRNA的一段核苷酸序列在5'末端相鄰的核苷酸或核苷酸序列。該段靶mRNA的核苷酸序列是與核苷酸序列II實質上反向互補或完全反向互補，或者與核苷酸序列II和核苷酸序列IV構成的核苷酸序列實質上反向互補或完全反向互補的那段核苷酸序列。

【0200】 在一些實施方式中，對於前述第一種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 5所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 6所示的核苷酸序列：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₃ -3'（SEQ ID NO: 5）；

5'- Z₄AUUCUUGAACUUCAUCUCAA-3'（SEQ ID NO: 6）；

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 7所示的核苷酸序列，前述反義鏈含有如SEQ ID NO: 8所示的核苷酸序列：

5'- UUGAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₃ -3' (SEQ ID NO: 7) ；

5'- Z₄AUUCUUGAACUUCAUCUCAAUG -3' (SEQ ID NO: 8) ；

其中，前述Z₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₄選自A、U、G或C，並且Z₃是與Z₄互補的核苷酸。

【0201】 在一些實施方式中，對於前述第二種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 65所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 66所示的核苷酸序列：

5'- CAUAAACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 65) ；

5'- Z₈UUACAAAUUCCAGUUAUGUU -3' (SEQ ID NO: 66) ，

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 67所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 68所示的核苷酸序列：

5'- AACAUAAACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 67) ；

5'- Z₈UUACAAAUUCCAGUUAUGUUAC -3' (SEQ ID NO: 68) ，

其中，前述Z₈是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₈選自A、U、G或C，並且Z₇是與Z₈互補的核苷酸。

【0202】 在一些實施方式中，對於前述第三種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 125所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 126所示的核苷酸序列：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₁₁ -3' (SEQ ID NO: 125) ；

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUA AUGGC -3' (SEQ ID NO: 126) ，

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 127所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 128所示的核苷酸序列：

5'- GCCAUUAUCACAAUUGAGGAZ₁₁ -3' (SEQ ID NO: 127) ;

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUA AUGGCUG -3' (SEQ ID NO: 128) ,

其中, 前述Z₁₂是反義鏈5'末端的第一個核苷酸, Z₁₂選自A、U、G或C, 並且Z₁₁是與Z₁₂互補的核苷酸。

【0203】 在一些實施方式中, 對於前述第四種siRNA, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 185所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 186所示的核苷酸序列:

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAUZ₁₅ -3' (SEQ ID NO: 185) ;

5'- Z₁₆AUACUCUGAGAGAGAUCCUG -3' (SEQ ID NO: 186) ,

或者, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 187所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 188所示的核苷酸序列:

5'- CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUZ₁₅ -3' (SEQ ID NO: 187) ;

5'- Z₁₆AUACUCUGAGAGAGAUCCUGGG -3' (SEQ ID NO: 188) ,

其中, 前述Z₁₆是反義鏈5'末端的第一個核苷酸, Z₁₆選自A、U、G或C, 並且Z₁₅是與Z₁₆互補的核苷酸。

【0204】 在一些實施方式中, 對於前述第五種siRNA, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 245所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 246所示的核苷酸序列:

5'- ACAUGGACAACUGCUAU AZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 245) ;

5'- Z₂₀UAUAGCAGUUGUCCAUGUGG -3' (SEQ ID NO: 246) ,

或者, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 247所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 248所示的核苷酸序列:

5'- CCACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 247) ;

5'- Z₂₀UAUAGCAGUUGUCCAUGUGGAA -3' (SEQ ID NO: 248) ,

其中，前述Z₂₀是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₂₀選自A、U、G或C，並且Z₁₉是與Z₂₀互補的核苷酸。

【0205】 在一些實施方式中，對於前述第六種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 305所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 306所示的核苷酸序列：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUCZ₂₃ -3' (SEQ ID NO: 305) ;

5'- Z₂₄GAUACUGAGAGCUUGCUAGG -3' (SEQ ID NO: 306) ,

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 307所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 308所示的核苷酸序列：

5'- CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCZ₂₃ -3' (SEQ ID NO: 307) ;

5'- Z₂₄GAUACUGAGAGCUUGCUAGGCA -3' (SEQ ID NO: 308) ,

其中，前述Z₂₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₂₄選自A、U、G或C，並且Z₂₃是與Z₂₄互補的核苷酸。

【0206】 在一些實施方式中，對於前述第七種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 365所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 366所示的核苷酸序列：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUGZ₂₇ -3' (SEQ ID NO: 365) ;

5'- Z₂₈CAACACAAGUAACCUUAUCC -3' (SEQ ID NO: 366) ;

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 367所示的核苷酸序列，前述反義鏈含有如SEQ ID NO: 368所示的核苷酸序列：

5'- GGAUAAGGUUACUUGUGUUGZ₂₇ -3' (SEQ ID NO: 367) ;

5'- Z₂₈CAACACAAGUAACCUUAUCCUU -3' (SEQ ID NO: 368) ,

其中，前述Z₂₈是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₂₈選自A、U、G或C，並且Z₂₇是與Z₂₈互補的核苷酸。

【0207】 在一些實施方式中，對於前述第八種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 425所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 426所示的核苷酸序列：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ₃₁ -3' (SEQ ID NO: 425) ;

5'- Z₃₂UCUUCAUAGGUGAUUUUCAC -3' (SEQ ID NO: 426) ,

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 427所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 428所示的核苷酸序列：

5'- GUGAAAAUCACCUAUGAAGAZ₃₁ -3' (SEQ ID NO: 427) ;

5'- Z₃₂UCUUCAUAGGUGAUUUUCACCC -3' (SEQ ID NO: 428) ,

其中，前述Z₃₂是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₃₂選自A、U、G或C，並且Z₃₁是與Z₃₂互補的核苷酸。

【0208】 在一些實施方式中，對於前述第九種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 485所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 486所示的核苷酸序列：

5'- GAUGCUAUAAGACAACZ₃₅ -3' (SEQ ID NO: 485) ;

5'- Z₃₆GUUGUUCUUUAUAGCAUCCU -3' (SEQ ID NO: 486) ,

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 487所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 488所示的核苷酸序列：

5'- AGGAUGCUAUAAAGAACAACZ₃₅ -3' (SEQ ID NO: 487) ；

5'- Z₃₆GUUGUUCUUUAUAGCAUCCUCA -3' (SEQ ID NO: 488) ，

其中，前述Z₃₆是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₃₆選自A、U、G或C，並且Z₃₅是與Z₃₆互補的核苷酸。

【0209】 在一些實施方式中，對於前述第十種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 545所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 546所示的核苷酸序列：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ₃₉ -3' (SEQ ID NO: 545) ；

5'- Z₄₀CCAUAAAAGGAGUUGUUCUU -3' (SEQ ID NO: 546) ，

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 547所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 548所示的核苷酸序列：

5'- AAGAACAACUCCUUUUAUGGZ₃₉ -3' (SEQ ID NO: 547) ；

5'- Z₄₀CCAUAAAAGGAGUUGUUCUUUA -3' (SEQ ID NO: 548) ，

其中，前述Z₄₀是反義鏈5'末端的第一個核苷酸，Z₄₀選自A、U、G或C，並且Z₃₉是與Z₄₀互補的核苷酸。

【0210】 在一些實施方式中，對於前述第十一種siRNA，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 605所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 606所示的核苷酸序列：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAAZ₄₃ -3' (SEQ ID NO: 605) ；

5'- Z₄₄UUUCUACUUCAGAGCAAGCC -3' (SEQ ID NO: 606) ，

或者，前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 607所示的核苷酸序列，前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 608所示的核苷酸序列：

5'- GGCUUGCUCUGAAGUAGAAAZ₄₃ -3' (SEQ ID NO: 607) ;

5'- Z₄₄UUUCUACUUCAGAGCAAGCCAC -3' (SEQ ID NO: 608) ,

其中, 前述Z₄₄是反義鏈5'末端的第一個核苷酸, Z₄₄選自A、U、G或C, 並且Z₄₃是與Z₄₄互補的核苷酸。

【0211】 在一些實施方式中, 對於前述第十二種siRNA, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 665所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 666所示的核苷酸序列:

5'- CUUCUUUGCCAUCAAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 665) ;

5'- Z₄₈UCUUUGAUGGCAAAGAAGAU -3' (SEQ ID NO: 666) ,

或者, 前述siRNA的正義鏈含有如SEQ ID NO: 667所示的核苷酸序列, 前述siRNA的反義鏈含有如SEQ ID NO: 668所示的核苷酸序列:

5'- AUCUUCUUUGCCAUCAAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 667) ;

5'- Z₄₈UCUUUGAUGGCAAAGAAGAUAG -3' (SEQ ID NO: 668) ,

其中, 前述Z₄₈是反義鏈5'末端的第一個核苷酸, Z₄₈選自A、U、G或C, 並且Z₄₇是與Z₄₈互補的核苷酸。

【0212】 在一些實施方式中, 本發明前述siRNA為表1a-表1l中列出的siXOa1、siXOa2、siXOb1、siXOb2、siXOc1、siXOc2、siXOd1、siXOd2、siXOe1、siXOe2、siXOf1、siXOf2、siXOg1、siXOg2、siXOh1、siXOh2、siXOi1、siXOi2、siXOj1、siXOj2、siXOk1、siXOk2、siXOl1和siXOl2中的任意一種。

【0213】 如前前述, 本發明的siRNA中的核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸。在一些實施方式中, 本發明的siRNA中的每個核苷酸均

為未經修飾的核苷酸。在一些實施方式中，本發明的siRNA中的部分或全部核苷酸為修飾的核苷酸，核苷酸基團上的這些修飾不會導致本發明的siRNA綴合物抑制XO基因表達的功能明顯削弱或喪失。

【0214】 在一些實施方式中，本發明的siRNA至少含有1個修飾的核苷酸。在本文的上下文中，所使用的術語“修飾的核苷酸”是指核苷酸的核糖基2'位羥基被其他基團取代形成的核苷酸或核苷酸類似物，或者具有經修飾的鹼基的核苷酸。前述修飾的核苷酸不會導致siRNA抑制基因表達的功能明顯削弱或喪失。例如，可以選擇J.K. Watts, G.F. Deleavey, and M.J. Damha, Chemically modified siRNA: tools and applications. Drug Discov Today, 2008, 13(19-20): 842-55中發明的修飾的核苷酸。

【0215】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA的正義鏈或前述反義鏈中的至少一個核苷酸為修飾的核苷酸，和/或至少一個磷酸酯基為具有修飾基團的磷酸酯基。換句話說，前述正義鏈和前述反義鏈中至少一條單鏈的磷酸-糖骨架中的磷酸酯基和/或核糖基的至少一部分為具有修飾基團的磷酸酯基和/或具有修飾基團的核糖基。

【0216】 在一些實施方式中，前述正義鏈和/或前述反義鏈中的全部核苷酸均為修飾的核苷酸。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA的正義鏈和前述反義鏈中的每一個核苷酸獨立地為氟代修飾的核苷酸或非氟代修飾的核苷酸。

【0217】 本發明的發明人驚奇地發現，本發明前述的siRNA在動物實驗中獲得了血漿中穩定性和基因沉默效率的高度平衡。

【0218】 在一些實施方式中，前述氟代修飾的核苷酸位於核苷酸序列I和核苷酸序列II中，並且，按照5'末端到3'末端的方向，前述核苷酸序列I的至少第7、8、9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸；按照5'末端到3'末端的方向，前述核苷酸序列II的至少第2、6、14、16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸。

【0219】 在一些實施方式中，前述氟代修飾的核苷酸位於核苷酸序列I和核苷酸序列II中，前述核苷酸序列I中氟代修飾的核苷酸不多於5個，並且，按照5'末端到3'末端的方向，前述核苷酸序列I的至少第7、8、9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸；前述核苷酸序列II中氟代修飾的核苷酸不多於7個，並且，前述核苷酸序列II的至少第2、6、14、16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸。

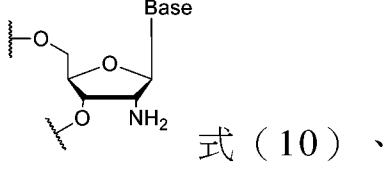
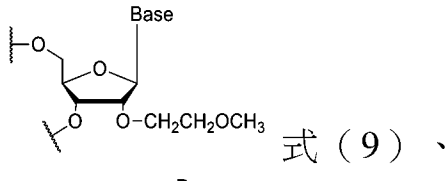
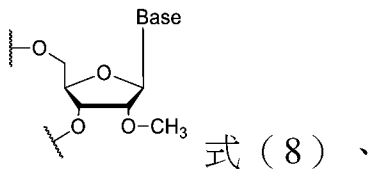
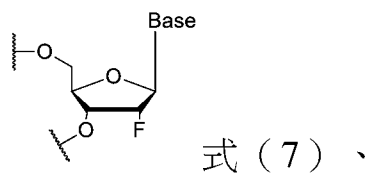
【0220】 在一些實施方式中，按照5'末端到3'末端的方向，在前述正義鏈中，前述核苷酸序列I的第7、8、9位或者5、7、8、9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述正義鏈中其餘位置的核苷酸為非氟代修飾的核苷酸；按照5'末端到3'末端的方向，在前述反義鏈中，前述核苷酸序列II的第2、6、14、16位或者2、6、8、9、14、16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述反義鏈中其餘位置的核苷酸為非氟代修飾的核苷酸。

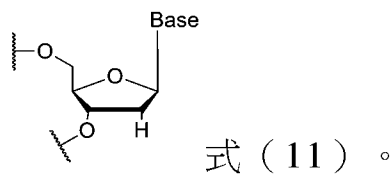
【0221】 在本文的上下文中，“氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基2'位的羥基被氟取代形成的核苷酸，其具有以下式(7)所示的結構。“非氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸、或核苷酸類似物。在一些實施方式中，每一個非氟代修飾的核苷

酸獨立地選自核苷酸的核糖基2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸或核苷酸類似物中的一種。

【0222】 這些核糖基2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸是所屬技術領域中具有通常知識者所習知的，這些核苷酸可以選自2'-烷氧基修飾的核苷酸、2'-經取代的烷氧基修飾的核苷酸、2'-烷基修飾的核苷酸、2'-經取代的烷基修飾的核苷酸、2'-氨基修飾的核苷酸、2'-經取代的氨基修飾的核苷酸、2'-去氧核苷酸中的一種。

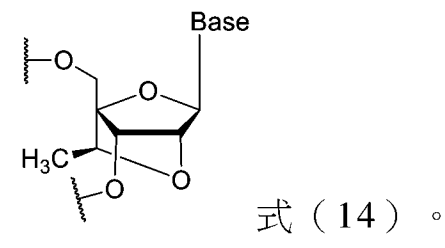
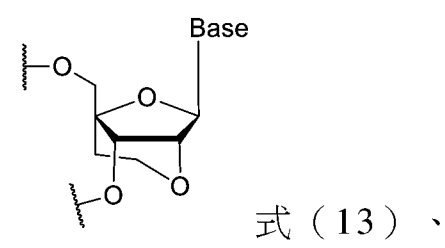
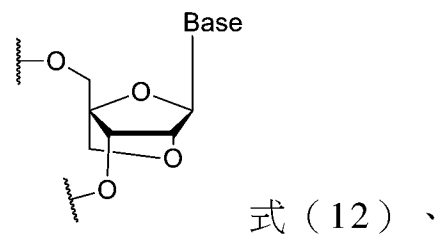
【0223】 在一些實施方式中，2'-烷氧基修飾的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸（2'-OMe），如式（8）所示。在一些實施方式中，2'-經取代的烷氧基修飾的核苷酸，例如可以是2'-O-甲氧基乙基修飾的核苷酸（2'-MOE），如式（9）所示。在一些實施方式中，2'-氨基修飾的核苷酸（2'-NH₂）如式（10）所示。在一些實施方式中，2'-去氧核苷酸（DNA）如式（11）所示：



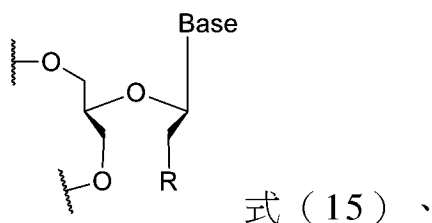


【0224】 核苷酸類似物指能夠在核酸中代替核苷酸，但結構不同於腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸或胸腺嘧啶去氧核糖核苷酸的基團。在一些實施方式中，核苷酸類似物可以是異核苷酸、橋聯的核苷酸（bridged nucleic acid，簡稱BNA）或無環核苷酸。

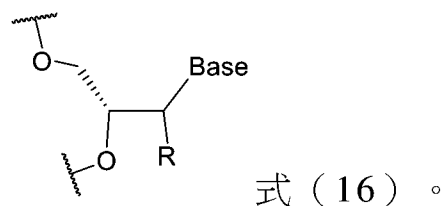
【0225】 BNA是指受約束的或不能接近的核苷酸。BNA可以含有五元環、六元環、或七元環的具有“固定的”C3'-內切糖縮攏的橋聯結構。通常將該橋摻入到該核糖的2'-、4'-位處以提供一個2', 4'-BNA核苷酸。在一些實施方式中，BNA可以是LNA、ENA、cET BNA等，其中，LNA如式（12）所示，ENA如式（13）所示，cET BNA如式（14）所示：



【0226】 無環核苷酸是核苷酸的糖環被打開形成的一類核苷酸。在一些實施方式中，無環核苷酸可以是解鎖核酸（UNA）或甘油核酸（GNA），其中，UNA如式（15）所示，GNA如式（16）所示：



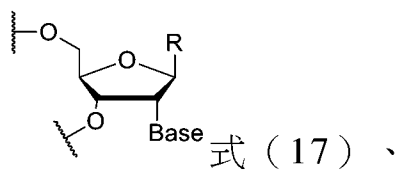
式（15）、



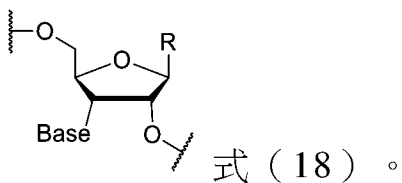
式（16）。

【0227】 上述式（15）和式（16）中，R選自H、OH或烷氧基（O-烷基）。

【0228】 異核苷酸是指核苷酸中鹼基在核糖環上的位置發生改變而形成的化合物。在一些實施方式中，異核苷酸可以是鹼基從核糖環的1'-位移動至2'-位或3'-位而形成的化合物，如式（17）或（18）所示。



式（17）、



式（18）。

【0229】 上述式（17）-式（18）化合物中，Base表示核酸鹼基，例如A、U、G、C或T；R選自H、OH、F或者如上前述的非氟基團。

【0230】 在一些實施方式中，核苷酸類似物選自異核苷酸、LNA、ENA、cET、UNA和GNA中的一種。在一些實施方式中，每一個非氟代修

飾的核苷酸均為甲氧基修飾的核苷酸，在上文和下文中，前述甲氧基修飾的核苷酸指核糖基的2'-羥基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

【0231】 在上文及下文中，“氟代修飾的核苷酸”、“2'-氟修飾的核苷酸”、“核糖基團的2'-羥基被氟取代的核苷酸”和“具有2'-氟代核糖基的核苷酸”意義相同，均指核苷酸的2'-羥基被氟取代，而形成的具有如式（7）所示結構的化合物；“甲氧基修飾的核苷酸”、“2'-甲氧基修飾的核苷酸”、“核糖基團的2'-羥基被甲氧基取代的核苷酸”和“具有2'-甲氧基核糖基的核苷酸”意義相同，均指核苷酸核糖基團的2'-羥基被甲氧基取代而形成的具有如式（8）所示結構的化合物。

【0232】 在一些實施方式中，本發明的siRNA是具有以下修飾的siRNA：按照5'末端到3'末端的方向，在前述正義鏈中，前述核苷酸序列I的第7、8、9位或者第5、7、8、9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述正義鏈中其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；在前述反義鏈中，前述核苷酸序列II的第2、6、14、16位或者第2、6、8、9、14、16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述反義鏈中其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸。

【0233】 在一些實施方式中，本發明的siRNA是具有以下修飾的siRNA：按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的正義鏈中核苷酸序列I的第5、7、8和9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的反義鏈中核苷酸序列II的第2、6、8、9、14和16位的核苷酸

為氟代修飾的核苷酸，siRNA的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；

【0234】 或者，按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的正義鏈中核苷酸序列I的第5、7、8和9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的反義鏈中核苷酸序列II的第2、6、14和16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；

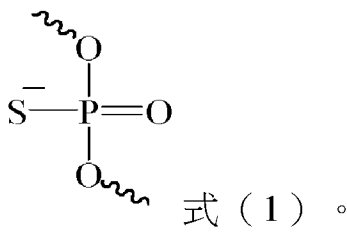
【0235】 或者，按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的正義鏈中核苷酸序列I的第7、8和9位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照5'末端到3'末端的方向，前述siRNA的反義鏈中核苷酸序列II的第2、6、14和16位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸。

【0236】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA為表1a-表11中列出的siXOa1-M1、siXOa1-M2、siXOa1-M3、siXOa2-M1、siXOa2-M2、siXOa2-M3、siXOb1-M1、siXOb1-M2、siXOb1-M3、siXOb2-M1、siXOb2-M2、siXOb2-M3、siXOc1-M1、siXOc1-M2、siXOc1-M3、siXOc2-M1、siXOc2-M2、siXOc2-M3、siXOd1-M1、siXOd1-M2、siXOd1-M3、siXOd2-M1、siXOd2-M2、siXOd2-M3、siXOe1-M1、siXOe1-M2、siXOe1-M3、siXOe2-M1、siXOe2-M2、siXOe2-M3、siXOf1-M1、siXOf1-M2、siXOf1-M3、siXOf2-M1、siXOf2-M2、

siXOf2-M3 、 siXOg1-M1 、 siXOg1-M2 、 siXOg1-M3 、 siXOg2-M1 、
siXOg2-M2 、 siXOg2-M3 、 siXOh1-M1 、 siXOh1-M2 、 siXOh1-M3 、
siXOh2-M1 、 siXOh2-M2 、 siXOh2-M3 、 siXOi1-M1 、 siXOi1-M2 、
siXOi1-M3 、 siXOi2-M1 、 siXOi2-M2 、 siXOi2-M3 、 siXOj1-M1 、
siXOj1-M2 、 siXOj1-M3 、 siXOj2-M1 、 siXOj2-M2 、 siXOj2-M3 、
siXOk1-M1 、 siXOk1-M2 、 siXOk1-M3 、 siXOk2-M1 、 siXOk2-M2 、
siXOk2-M3 、 siXOl1-M1 、 siXOl1-M2 、 siXOl1-M3 、 siXOl2-M1 、
siXOl2-M2和siXOl2-M3中的任意一種。

【0237】 具有上述修飾的siRNA不僅成本低，而且可使血液中的核糖核酸酶不易切割核酸，由此增加核酸的穩定性，使核酸具有更強的抵抗核酸酶水解的性能。同時，上述修飾的siRNA具有較高的抑制靶mRNA的活性。

【0238】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA的正義鏈和反義鏈中至少一條單鏈的磷酸-糖骨架中的磷酸酯基中的至少一部分為具有修飾基團的磷酸酯基。在一些實施方式中，具有修飾基團的磷酸酯基為磷酸酯基中的磷酸二酯鍵中的至少一個氧原子被硫原子取代而形成的硫代磷酸酯基；在一些實施方式中，前述具有修飾基團的磷酸酯基為具有如式（1）所示結構的硫代磷酸酯基：



【0239】 這種修飾能穩定siRNA的雙鏈結構，保持鹼基配對的高特異性和高親和力。

【0240】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA中，硫代磷酸酯基連接存在於由以下位置組成的組中的至少一處：正義鏈或反義鏈任意一端的第一個和第二個核苷酸之間；正義鏈或反義鏈任意端的第二個和第三個核苷酸之間；或上述的任意組合。在一些實施方式中，硫代磷酸酯基連接存在於除正義鏈5'末端以外的全部上述位置處。在一些實施方式中，硫代磷酸酯基連接存在於除正義鏈3'末端以外的全部上述位置處。在一些實施方式中，硫代磷酸酯基連接存在於以下位置中的至少一處：

前述正義鏈的5'末端第1個核苷酸和第2個核苷酸之間；

前述正義鏈的5'末端第2個核苷酸和第3個核苷酸之間；

前述正義鏈的3'末端第1個核苷酸和第2個核苷酸之間；

前述正義鏈的3'末端第2個核苷酸和第3個核苷酸之間；

前述反義鏈的5'末端第1個核苷酸和第2個核苷酸之間；

前述反義鏈的5'末端第2個核苷酸和第3個核苷酸之間；

前述反義鏈的3'末端第1個核苷酸和第2個核苷酸之間；以及

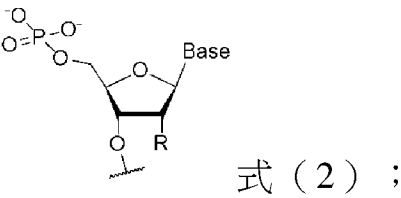
前述反義鏈的3'末端第2個核苷酸和第3個核苷酸之間。

【0241】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA為表1a-表1l中列出的 siXOa1-M1S 、 siXOa1-M2S 、 siXOa1-M3S 、 siXOa2-M1S 、 siXOa2-M2S、siXOa2-M3S、siXOb1-M1S、siXOb1-M2S、siXOb1-M3S 、 siXOb2-M1S、siXOb2-M2S、siXOb2-M3S、siXOc1-M1S、siXOc1-M2S 、 siXOc1-M3S、siXOc2-M1S、siXOc2-M2S、siXOc2-M3S、siXOd1-M1S 、

siXOd1-M2S、siXOd1-M3S、siXOd2-M1S、siXOd2-M2S、siXOd2-M3S、
siXOe1-M1S、siXOe1-M2S、siXOe1-M3S、siXOe2-M1S、siXOe2-M2S、
siXOe2-M3S、siXOf1-M1S、siXOf1-M2S、siXOf1-M3S、siXOf2-M1S、
siXOf2-M2S、siXOf2-M3S、siXOg1-M1S、siXOg1-M2S、siXOg1-M3S、
siXOg2-M1S、siXOg2-M2S、siXOg2-M3S、siXOh1-M1S、siXOh1-M2S、
siXOh1-M3S、siXOh2-M1S、siXOh2-M2S、siXOh2-M3S、XOi1-M1S、
siXOi1-M2S、siXOi1-M3S、siXOi2-M1S、siXOi2-M2S、siXOi2-M3S、
siXOj1-M1S、siXOj1-M2S、siXOj1-M3S、siXOj2-M1S、siXOj2-M2S、
siXOj2-M3S、siXOk1-M1S、siXOk1-M2S、siXOk1-M3S、siXOk2-M1S、
siXOk2-M2S、siXOk2-M3S、siXOl1-M1S、siXOl1-M2S、siXOl1-M3S、
siXOl2-M1S、siXOl2-M2和siXOl2-M3S中的任意一種。

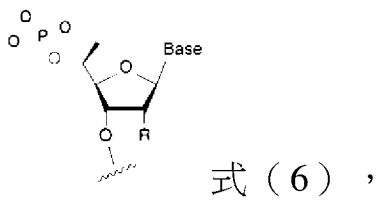
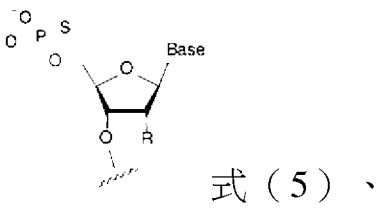
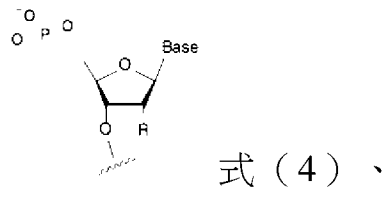
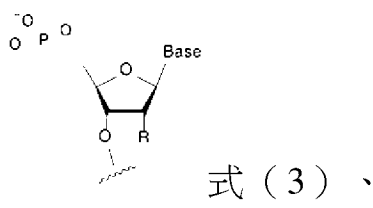
【0242】 在一些實施方式中，前述siRNA反義鏈的5'末端核苷酸為5'-
磷酸核苷酸或5'-磷酸類似物修飾的核苷酸。

【0243】 常用的前述5'-磷酸核苷酸或5'-磷酸類似物修飾的核苷酸是
所屬技術領域中具有通常知識者所習知的，如5'-磷酸核苷酸可具有如下結
構：



【0244】 再如，Anastasia Khvorova and Jonathan K. Watts, The
chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. Nature

Biotechnology, 2017, 35(3): 238-48中揭露了如下4種5'-磷酸類似物修飾的核苷酸：



其中，R選自H、OH、甲氧基、氟；Base表示核酸鹼基，選自A、U、C、G或T。

【0245】 在一些實施方式中，5'-磷酸核苷酸為式 (2) 所示的含有5'-磷酸修飾的核苷酸，5'-磷酸類似物修飾的核苷酸為含有乙烯基磷酸酯 (5'-(E)-vinylphosphonate, E-VP) 修飾的核苷酸，如式 (3) 所示，或者為硫代磷酸酯修飾的核苷酸，如式 (5) 所示。

【0246】 在一些實施方式中，本發明提供的siRNA為表1a-表11中列出的 siXOa1-M1P1 、 siXOa1-M2P1 、 siXOa1-M3P1 、 siXOa2-M1P1 、 siXOa2-M2P1 、 siXOa2-M3P1 、 siXOa1-M1SP1 、 siXOa1-M2SP1 、 siXOa1-M3SP1 、 siXOa2-M1SP1 、 siXOa2-M2SP1 、 siXOa2-M3SP1 、

siXOb1-M1P1 、 siXOb1-M2P1 、 siXOb1-M3P1 、 siXOb2-M1P1 、
 siXOb2-M2P1 、 siXOb2-M3P1 、 siXOb1-M1SP1 、 siXOb1-M2SP1 、
 siXOb1-M3SP1 、 siXOb2-M1SP1 、 siXOb2-M2SP1 、 siXOb2-M3SP1 、
 siXOc1-M1P1 、 siXOc1-M2P1 、 siXOc1-M3P1 、 siXOc2-M1P1 、
 siXOc2-M2P1 、 siXOc2-M3P1 、 siXOc1-M1SP1 、 siXOc1-M2SP1 、
 siXOc1-M3SP1 、 siXOc2-M1SP1 、 siXOc2-M2SP1 、 siXOc2-M3SP1 、
 siXOd1-M1P1 、 siXOd1-M2P1 、 siXOd1-M3P1 、 siXOd2-M1P1 、
 siXOd2-M2P1 、 siXOd2-M3P1 、 siXOd1-M1SP1 、 siXOd1-M2SP1 、
 siXOd1-M3SP1 、 siXOd2-M1SP1 、 siXOd2-M2SP1 、 siXOd2-M3SP1 、
 siXOe1-M1P1 、 siXOe1-M2P1 、 siXOe1-M3P1 、 siXOe2-M1P1 、
 siXOe2-M2P1 、 siXOe2-M3P1 、 siXOe1-M1SP1 、 siXOe1-M2SP1 、
 siXOe1-M3SP1 、 siXOe2-M1SP1 、 siXOe2-M2SP1 、 siXOe2-M3SP1 、
 siXOf1-M1P1 、 siXOf1-M2P1 、 siXOf1-M3P1 、 siXOf2-M1P1 、
 siXOf2-M2P1 、 siXOf2-M3P1 、 siXOf1-M1SP1 、 siXOf1-M2SP1 、
 siXOf1-M3SP1 、 siXOf2-M1SP1 、 siXOf2-M2SP1 、 siXOf2-M3SP1 、
 siXOg1-M1P1 、 siXOg1-M2P1 、 siXOg1-M3P1 、 siXOg2-M1P1 、
 siXOg2-M2P1 、 siXOg2-M3P1 、 siXOg1-M1SP1 、 siXOg1-M2SP1 、
 siXOg1-M3SP1 、 siXOg2-M1SP1 、 siXOg2-M2SP1 、 siXOg2-M3SP1 、
 siXOh1-M1P1 、 siXOh1-M2P1 、 siXOh1-M3P1 、 siXOh2-M1P1 、
 siXOh2-M2P1 、 siXOh2-M3P1 、 siXOh1-M1SP1 、 siXOh1-M2SP1 、
 siXOh1-M3SP1 、 siXOh2-M1SP1 、 siXOh2-M2SP1 、 siXOh2-M3SP1 、
 XOii1-M1P1 、 siXOii1-M2P1 、 siXOii1-M3P1 、 siXOii2-M1P1 、

siXOi2-M2P1 、 siXOi2-M3P1 、 siXOi1-M1SP1 、 siXOi1-M2SP1 、
 siXOi1-M3SP1 、 siXOi2-M1SP1 、 siXOi2-M2SP1 、 siXOi2-M3SP1 、
 siXOj1-M1P1 、 siXOj1-M2P1 、 siXOj1-M3P1 、 siXOj2-M1P1 、
 siXOj2-M2P1 、 siXOj2-M3P1 、 siXOk1-M1P1 、 siXOk1-M2P1 、
 siXOk1-M3P1 、 siXOk2-M1P1 、 siXOk2-M2P1 、 siXOk2-M3P1 、
 siXOl1-M1P1 、 siXOl1-M2P1 、 siXOl1-M3P1 、 siXOl2-M1P1 、
 siXOl2-M2P1 、 siXOl2-M3P1 、 siXOj1-M1SP1 、 siXOj1-M2SP1 、
 siXOj1-M3SP1 、 siXOj2-M1SP1 、 siXOj2-M2SP1 、 siXOj2-M3SP1 、
 siXOk1-M1SP1 、 siXOk1-M2SP1 、 siXOk1-M3SP1 、 siXOk2-M1SP1 、
 siXOk2-M2SP1 、 siXOk2-M3SP1 、 siXOl1-M1SP1 、 siXOl1-M2SP1 、
 siXOl1-M3SP1、siXOl2-M1SP1、siXOl2-M2SP1和siXOl2-M3SP1中的任
 意一種。

【0247】 本發明的發明人意外發現，本發明提供的上述siRNA不僅具有顯著增強的血漿和溶酶體穩定性，還具有較高的靶mRNA抑制活性。

【0248】 本發明提供的siRNA可以藉由本領域常規的siRNA製備方法（例如固相合成和液相合成的方法）得到。其中，固相合成已經有商業化訂制服務。可以藉由使用具有相應修飾的核苷單體來將修飾的核苷酸基團引入本發明前述的siRNA中，製備具有相應修飾的核苷單體的方法及將修飾的核苷酸基團引入siRNA的方法也是所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。

【0249】 藥物組合物

【0250】 本發明提供了一種藥物組合物，前述藥物組合物含有如上前述的siRNA作為活性成分和藥學上可接受的載體。

【0251】 前述藥學上可接受的載體可以是siRNA給藥領域常規使用的載體，例如但不限於磁性奈米粒（magnetic nanoparticles，如基於 Fe_3O_4 或 Fe_2O_3 的奈米粒）、碳奈米管（carbon nanotubes）、介孔矽（mesoporous silicon）、磷酸鈣奈米粒（calcium phosphate nanoparticles）、聚乙烯亞胺（polyethylenimine，PEI）、聚醯胺型樹形高分子（polyamidoamine (PAMAM) dendrimer）、聚賴氨酸（poly(L-lysine)，PLL）、殼聚糖（chitosan）、1,2-二油醯基-3-三甲銨丙烷（1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane，DOTAP）、聚D型或L型乳酸/羥基乙酸共聚物（poly(D&L-lactic/glycolic acid)copolymer，PLGA）、聚（氨乙基乙撐磷酸酯）（poly(2-aminoethyl ethylene phosphate)，PPEEA）和聚（甲基丙烯酸-N,N-二甲氨基乙酯）（poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate)，PDMAEMA）以及它們的衍生物中的一種或多種。

【0252】 前述藥物組合物中，對siRNA和藥學上可接受的載體的含量沒有特別要求，可以是各組分常規的含量。在一些實施方式中，siRNA與藥學上可接受的載體的重量比可以為1：(1-500)，在一些的實施方式中，上述重量比為1：(1-50)。

【0253】 在一些實施方式中，前述藥物組合物中，還可以包含藥學上可接受的其它輔劑，該輔劑可以為本領域常規採用的各種製劑或化合物的

一種或多種。例如，前述藥學上可接受的其它輔劑可以包括pH緩衝液、保護劑和滲透壓調節劑中的至少一種。

【0254】 前述pH緩衝液可以為pH值7.5-8.5的三羥甲基胺基甲烷鹽酸鹽緩衝液和/或pH值5.5-8.5的磷酸鹽緩衝液，例如可以為pH值5.5-8.5的磷酸鹽緩衝液。

【0255】 前述保護劑可以為肌醇、山梨醇、蔗糖、海藻糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖和葡萄糖中的至少一種。以前述藥物組合物的總重量為基準，前述保護劑的含量可以為0.01-30重量%。

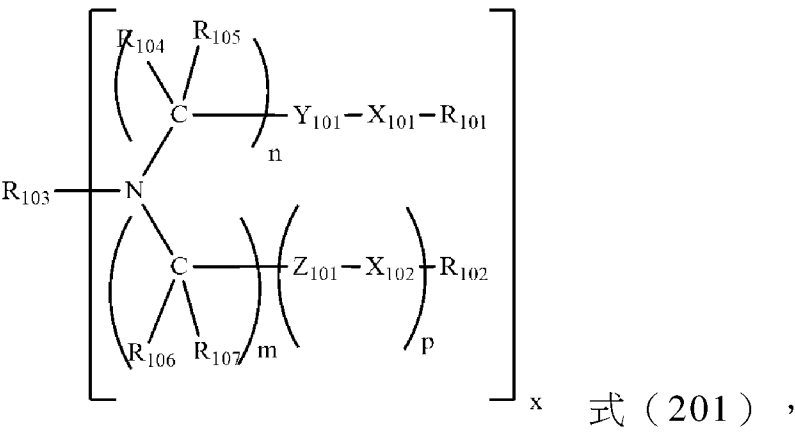
【0256】 前述滲透壓調節劑可以為氯化鈉和/或氯化鉀。前述滲透壓調節劑的含量使前述藥物組合物的滲透壓為200-700毫滲摩爾/千克（mOsm/kg）。根據所需滲透壓，所屬技術領域中具有通常知識者可以容易地確定前述滲透壓調節劑的含量。

【0257】 在一些實施方式中，前述藥物組合物可以為液體製劑，例如注射液；也可以為凍乾粉針劑，實施給藥時與液體輔劑混合，配製成液體製劑。前述液體製劑可以但不限於用於皮下、肌肉或靜脈注射給藥，也可以但不限於藉由噴霧給藥到肺臟、或藉由噴霧經肺臟給藥到其它臟器組織（如肝臟）。在一些實施方式中，前述藥物組合物用於靜脈注射給藥。

【0258】 在一些實施方式中，前述藥物組合物可以為脂質體製劑的形式。在一些實施方式中，前述脂質體製劑中使用的藥學上可接受的載體包含含胺的轉染化合物（下文也可將其稱為有機胺）、輔助脂質和/或聚乙二醇化脂質。其中，前述有機胺、輔助脂質和聚乙二醇化脂質可分別選自於CN103380113A（藉由引用的方式將其整體併入本文）中所描述的含胺的

轉染化合物或其藥學上可接受的鹽或衍生物、輔助脂質和聚乙二醇化脂質中的一種或多種。

【0259】 在一些實施方式中，前述有機胺可為CN103380113A中描述的如式（201）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中：

每個X₁₀₁或X₁₀₂各自獨立地是O、S、N-A或C-A，其中A是氫或C₁-C₂₀烴鏈；

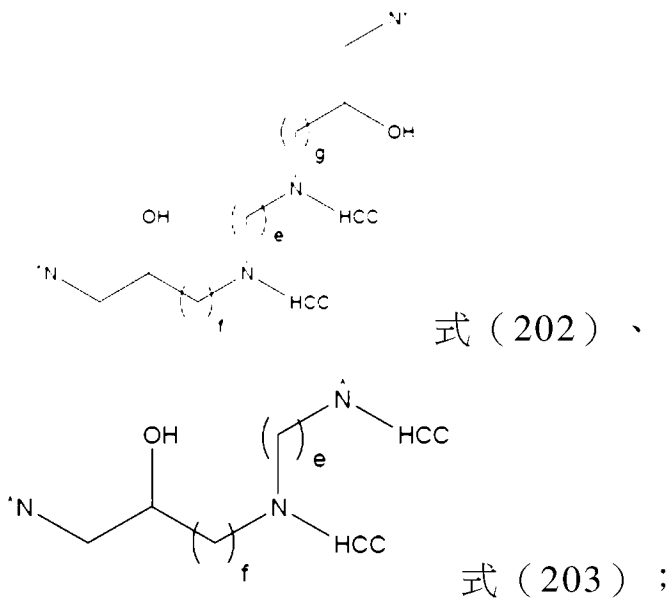
每個Y₁₀₁或Z₁₀₁各自獨立地是C=O、C=S、S=O、CH-OH或SO₂；

每個R₁₀₁、R₁₀₂、R₁₀₃、R₁₀₄、R₁₀₅、R₁₀₆或R₁₀₇各自獨立地是氫，環狀或無環的、被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈脂族基團，環狀或無環的、被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈雜脂族基團，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈醯基，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈芳基，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈雜芳基；

x是1-10的整數；

n是1-3的整數，m是0-20的整數，p是0或1；其中，如果m=p=0，則R₁₀₂是氫；

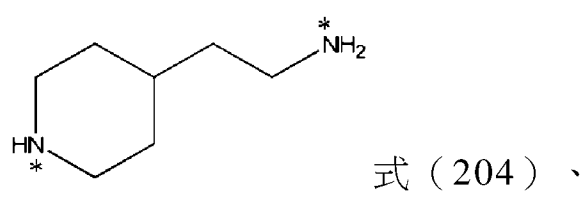
並且，如果n或m中的至少一個是2，那麼R₁₀₃和在式（201）中的氮形成如式（202）或式（203）所示的結構：

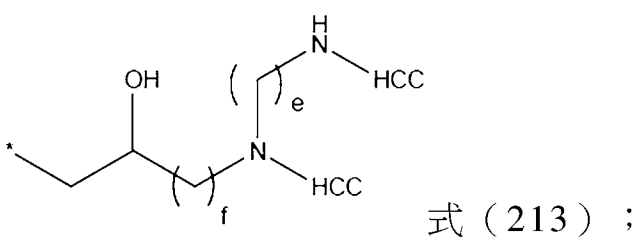
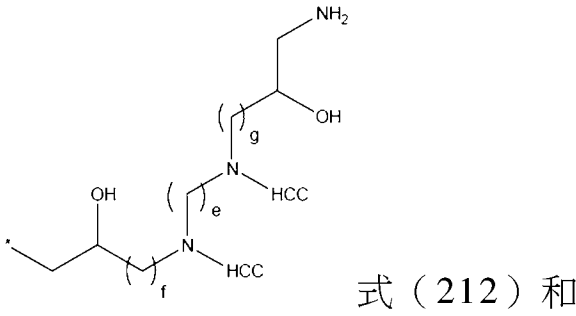
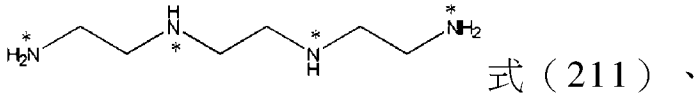
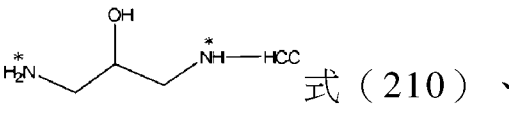
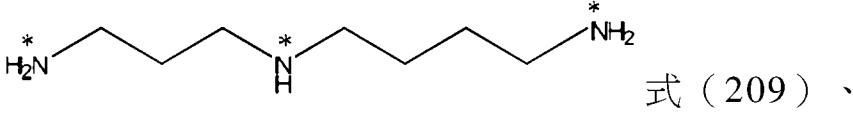
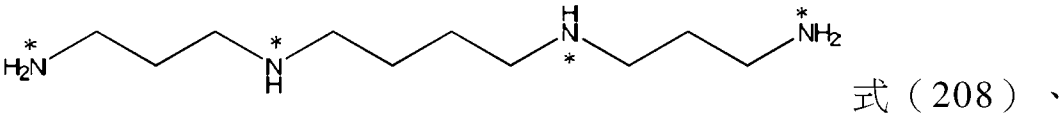
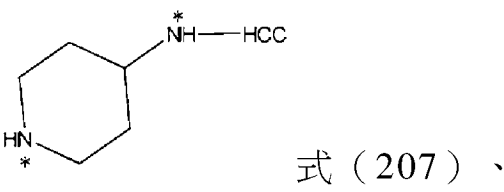
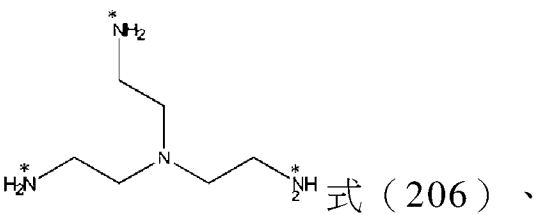
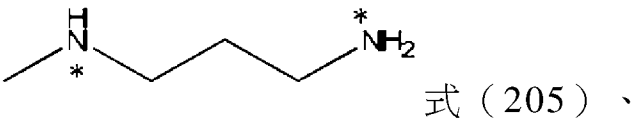


其中，g、e和f各自獨立地是1-6的整數，“HCC”代表烴鏈，且每個N^{*}代表式（201）中的氮原子。

【0260】 在一些實施方式中，R₁₀₃是多胺。在其它實施方式中，R₁₀₃是縮酮。在一些實施方式中，在式（201）中的R₁₀₁和R₁₀₂中的每一個獨立地是任意的被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈烷基或烯基，前述烷基或烯基具有3至約20個碳原子，諸如8至約18個碳原子，和0至4個雙鍵，諸如0至2個雙鍵。

【0261】 在一些實施方式中，如果n和m中的每一個獨立地具有1或3的值，那麼R₁₀₃可以是下述式（204）-式（213）中的任一個：



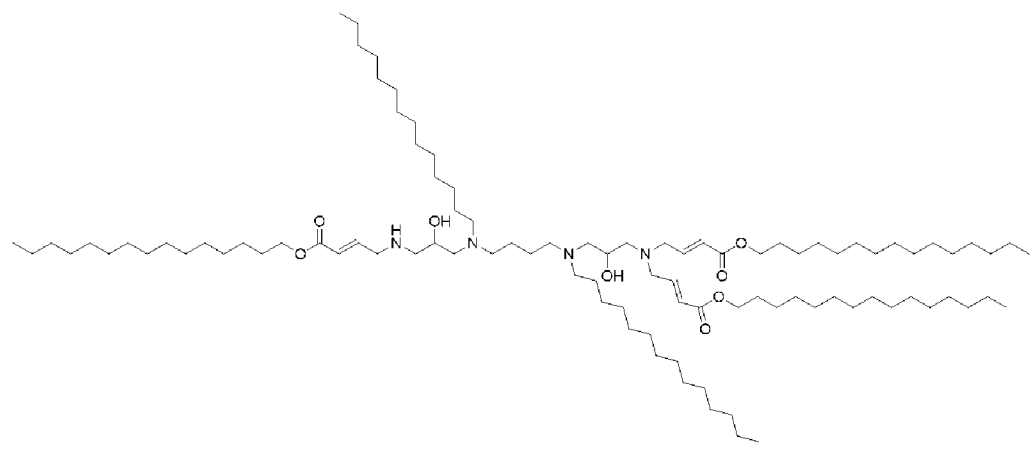


其中，式(204)-式(213)中，g、e和f各自獨立地是1-6的整數，每個“HCC”代表烴鏈，且每個*顯示R₁₀₃與在式(201)中的氮原子的可能連接點，其

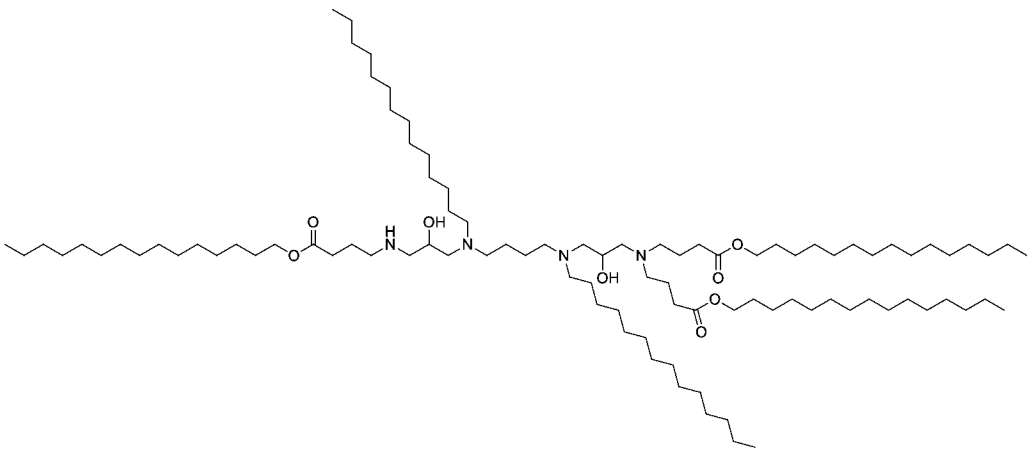
中在任意*位置上的每個H可以被替換以實現與在式（201）中的氮原子的連接。

【0262】 其中，式（201）所示化合物可以根據CN103380113A中的描述製備。

【0263】 在一些實施方式中，前述有機胺為如式（214）所示的有機胺和/或如式（215）所示的有機胺：



式（214）、



式（215）；

前述輔助脂質為膽固醇、膽固醇的類似物和/或膽固醇的衍生物；前述聚乙二醇化脂質為1,2-二棕櫚醯胺-sn-甘油-3-磷脂醯乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)]-2000。

【0264】 在一些實施方式中，前述藥物組合物中，前述有機胺、前述輔助脂質和前述聚乙二醇化脂質三者之間的摩爾比為(19.7-80) : (19.7-80) : (0.3-50)，例如可以為(50-70) : (20-40) : (3-20)。

【0265】 在一些實施方式中，由本發明的siRNA與上述含胺的轉染試劑形成的藥物組合物顆粒具有約30nm至約200nm的平均直徑，通常為約40nm至約135nm，更通常地，該脂質體顆粒的平均直徑是約50nm至約120nm、約50nm至約100nm、約60nm至約90nm或約70nm至約90nm，例如，該脂質體顆粒的平均直徑是約30、40、50、60、70、75、80、85、90、100、110、120、130、140、150或160nm。

【0266】 在一些實施方式中，由本發明的siRNA與上述含胺的轉染試劑形成的藥物組合物中，siRNA與全部脂質（例如有機胺、輔助脂質和/或聚乙二醇化脂質）的重量比（重量/重量比）在從約1:1至約1:50、從約1:1至約1:30、從約1:3至約1:20、從約1:4至約1:18、從約1:5至約1:17、從約1:5至約1:15、從約1:5至約1:12、從約1:6至約1:12或從約1:6至約1:10的範圍內，例如，本發明的siRNA與全部脂質的重量比為約1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17或1:18。

【0267】 在一些實施方式中，前述藥物組合物在銷售時各組分可以獨立存在，在使用時可以液體製劑的形式存在。在一些實施方式中，本發明提供的siRNA與上述藥學上可接受的載體形成的藥物組合物可以按照已知的各種方法製備，只是用本發明提供的siRNA替代現有siRNA即可；在一些實施方式中，可以按照如下方法製備：

【0268】 將有機胺、輔助脂質和聚乙二醇化脂質按照上述摩爾比懸浮於醇中並混勻得到脂質溶液；醇的用量使得到的脂質溶液的總品質濃度為2-25mg/mL，例如可以為8-18mg/mL。前述醇選自藥學上可接受的醇，諸如在室溫附近為液體的醇，例如，乙醇、丙二醇、苯甲醇、甘油、聚乙二醇200，聚乙二醇300，聚乙二醇400中的一種或多種，例如可以為乙醇。

【0269】 將本發明提供的siRNA溶解於緩衝鹽溶液中，得到siRNA水溶液。緩衝鹽溶液的濃度為0.05-0.5M，例如可以為0.1-0.2M，調節緩衝鹽溶液的pH至4.0-5.5，例如可以為5.0-5.2，緩衝鹽溶液的用量使siRNA的濃度不超過0.6mg/mL，例如可以為0.2-0.4mg/mL。前述緩衝鹽選自可溶性醋酸鹽、可溶性檸檬酸鹽中的一種或多種，例如可以為醋酸鈉和/或醋酸鉀。

【0270】 將脂質溶液和siRNA水溶液混合，將混合後得到的產物在40-60°C孵育至少2分鐘，例如可以為5-30分鐘，得到孵育後的脂質體製劑。脂質溶液和siRNA水溶液的體積比為1：(2-5)，例如可以為1:4。

【0271】 將孵育後的脂質體製劑濃縮或稀釋，去除雜質，除菌，得到本發明提供的藥物組合物，其理化參數為pH值為6.5-8，包封率不低於80%，粒徑為40-200nm，多分散指數不高於0.30，滲透壓為250-400mOsm/kg；例如理化參數可以為pH值為7.2-7.6，包封率不低於90%，粒徑為60-100nm，多分散指數不高於0.20，滲透壓為300-400mOsm/kg。

【0272】 其中，濃縮或稀釋可以在去除雜質之前、之後或同時進行。去除雜質的方法可以採用現有各種方法，例如可以使用切相流系統、中空纖維柱，在100K Da條件下超濾，超濾交換溶液為pH7.4的磷酸鹽緩衝液

(PBS)。除菌的方法可以採用現有各種方法，例如可以在0.22 μ m濾器上過濾除菌。

【0273】 siRNA綴合物

【0274】 本發明提供了一種siRNA綴合物，前述siRNA綴合物含有上述siRNA以及綴合連接至該siRNA的綴合基團。

【0275】 一般來說，前述綴合基團包含藥學上可接受的至少一個靶向基團和任選的连接子（linker），並且，前述siRNA、前述连接子和前述靶向基團依次連接。在一些實施方式中，前述靶向基團為1-6個。在一些實施方式中，前述靶向基團為2-4個。前述siRNA分子可以非共價或共價綴合至前述綴合基團，例如可以共價綴合至前述綴合基團。siRNA與綴合基團的綴合位點可以在siRNA正義鏈的3'端或5'端，也可在反義鏈的5'端，還可以在siRNA的內部序列中。在一些實施方式中，前述siRNA與綴合基團的綴合位點在siRNA正義鏈的3'末端。

【0276】 在一些實施方式中，前述綴合基團可以連接在核苷酸的磷酸基團、2'-位羥基或者鹼基上。在一些實施方式中，前述綴合基團還可以連接在3'-位羥基上，此時核苷酸之間採用2'-5'磷酸二酯鍵連接。當綴合基團連接在siRNA鏈的末端時，前述綴合基團通常連接在核苷酸的磷酸基團上；當綴合基團連接在siRNA的內部序列時，前述綴合基團通常連接在核糖糖環或者鹼基上。各種連接方式可以參考文獻：Muthiah Manoharan et.al. siRNA conjugates carrying sequentially assembled trivalent N-acetylgalactosamine linked through nucleosides elicit robust gene

silencing in vivo in hepatocytes. ACS Chemical biology, 2015, 10 (5): 1181-7.

【0277】 在一些實施方式中，前述siRNA與綴合基團間可以藉由酸不穩定的、或可還原的化學鍵相連，在細胞胞內體 (endosome) 的酸性環境下，這些化學鍵可降解，從而使siRNA成為自由狀態。對於不可降解的綴合方式，綴合基團可連接在siRNA的正義鏈，從而儘量降低綴合對siRNA活性的影響。

【0278】 在一些實施方式中，前述藥學上可接受的靶向基團可以是siRNA給藥領域常規使用的配體，例如WO2009082607A2中描述的各种配體，以引用的方式將其全部發明內容併入本文。

【0279】 在一些實施方式中，前述藥學上可接受的靶向基團可以選自以下靶向分子或其衍生物形成的配體中的一種或多種：親脂分子，例如膽固醇、膽汁酸、維生素（例如維生素E）、不同鏈長的脂質分子；聚合物，例如聚乙二醇；多肽，例如透膜肽；適配體；抗體；量子點；糖類，例如乳糖、聚乳糖、甘露糖、半乳糖、N-乙醯半乳糖胺 (GalNAc)；葉酸 (folate)；肝實質細胞表達的受體配體，例如去唾液酸糖蛋白、去唾液酸糖殘基、脂蛋白（如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等）、胰高血糖素、神經遞質（如腎上腺素）、生長因數、轉鐵蛋白等。

【0280】 在一些實施方式中，前述的每個配體獨立地選自一個能夠與細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與肝細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與哺乳動物細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能

夠與人肝細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與肝表面去唾液酸糖蛋白受體（**ASGPR**）結合的配體。這些配體的種類為所屬技術領域中具有通常知識者所習知，其作用一般是與靶細胞表面的特異性受體相結合，介導與配體連接的siRNA遞送至靶細胞。

【0281】 在一些實施方式中，前述藥學上可接受的靶向基團可以是與哺乳動物肝細胞表面上的去唾液酸糖蛋白受體（**ASGPR**）結合的任意一種配體。在一些實施方式中，每個配體獨立地為去唾液酸糖蛋白，例如去唾液酸血清類粘蛋白（**asialoorosomucoid**，**ASOR**）或去唾液酸胎球蛋白（**asialofetuin**，**ASF**）。在一些實施方式中，前述配體為糖或糖的衍生物。

【0282】 在一些實施方式中，至少一個配體是糖。在一些實施方式中，每個配體均是糖。在一些實施方式中，至少一個配體是單糖、多糖、修飾的單糖、修飾的多糖或糖衍生物。在一些實施方式中，至少一個前述配體可以是單糖，雙糖或三糖。在一些實施方式中，至少有一個配體是修飾的糖。在一些實施方式中，每一個配體均為修飾的糖。在一些實施方式中，每個配體均獨立地選自多糖、修飾的多糖、單糖、修飾的單糖、多糖衍生物或單糖衍生物。在一些實施方式中，每一個或至少一個配體選自於由以下糖所組成的組：葡萄糖及其衍生物、甘露聚糖及其衍生物、半乳糖及其衍生物、木糖及其衍生物、核糖及其衍生物、岩藻糖及其衍生物、乳糖及其衍生物、麥芽糖及其衍生物，阿拉伯糖及其衍生物、果糖及其衍生物和唾液酸。

【0283】 在一些實施方式中，每個前述配體可獨立地選自D-吡喃甘露糖、L-吡喃甘露糖、D-阿拉伯糖、D-呋喃木糖、L-呋喃木糖、D-葡萄糖、

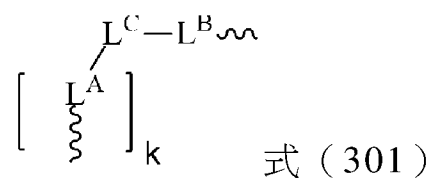
L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、 α -D-呋喃甘露糖、 β -D-呋喃甘露糖、 α -D-吡喃甘露糖、 β -D-吡喃甘露糖、 α -D-吡喃葡萄糖、 β -D-吡喃葡萄糖、 α -D-呋喃葡萄糖、 β -D-呋喃葡萄糖、 α -D-呋喃果糖、 α -D-吡喃果糖、 α -D-吡喃半乳糖、 β -D-吡喃半乳糖、 α -D-呋喃半乳糖、 β -D-呋喃半乳糖、葡萄糖胺、唾液酸、半乳糖胺、N-乙醯半乳糖胺、N-三氟乙醯半乳糖胺、N-丙醯半乳糖胺、N-正丁醯半乳糖胺、N-異丁醯半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-去氧- β -D-吡喃葡萄糖、2-去氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二去氧-4-甲醯胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-去氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇醯基- α -神經氨酸、5-硫代- β -D-吡喃葡萄糖、2,3,4-三-O-乙醯基-1-硫代-6-O-三苯甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷甲酯、4-硫代- β -D-吡喃半乳糖、3,4,6,7-四-O-乙醯基-2-去氧-1,5-二硫代- α -D-吡喃葡庚糖苷乙酯、2,5-脫水-D-阿洛糖脲、核糖、D-核糖、D-4-硫代核糖、L-核糖或L-4-硫代核糖。前述配體的其它選擇可參見例如CN105378082A的記載，以引用的方式將其全部發明內容併入本文。

【0284】 在一些實施方式中，前述siRNA綴合物中藥學上可接受的靶向基團可以是半乳糖或N-乙醯半乳糖胺，其中，半乳糖或N-乙醯半乳糖胺分子可以是一價、二價、三價、四價。應當理解的是，這裡前述的一價、二價、三價、四價分別指siRNA分子與含有作為靶向基團的半乳糖或N-乙醯半乳糖胺分子的綴合基團形成siRNA綴合物後，該siRNA綴合物中siRNA分子與半乳糖或N-乙醯半乳糖胺分子的摩爾比為1:1、1:2、1:3或1:4。在一些實施方式中，前述藥學上可接受的靶向基團是N-乙醯半乳糖胺。在一些實施方式中，當本發明前述的siRNA與含有N-乙醯半乳糖胺的

綴合基團綴合時，N-乙醯半乳糖胺分子是三價或四價。在一些實施方式中，當本發明前述的siRNA與含有N-乙醯半乳糖胺的綴合基團綴合時，N-乙醯半乳糖胺分子是三價。

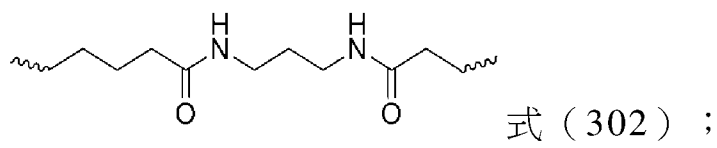
【0285】 靶向基團可經由合適的连接子與siRNA分子相連，所屬技術領域中具有通常知識者可以根據靶向基團的具體類型選擇合適的连接子。這些连接子、靶向基團的種類以及與siRNA的连接方式，可參見WO2015006740A2的發明內容，藉由引用的方式將其整體內容併入本文。

【0286】 在一些實施方式中，當前述靶向基團為N-乙醯半乳糖胺時，合適的连接子可以為如式（301）所示的結構：

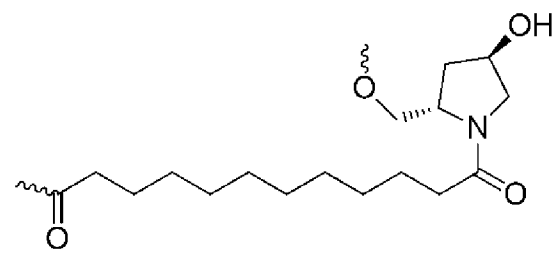


其中，k為1-3的整數；

L^A為具有如式（302）所示結構的包含醯胺鍵的鏈狀部分，每個前述L^A在其兩端分別與一個前述靶向基團和前述L^C部分藉由醯鍵相連接：



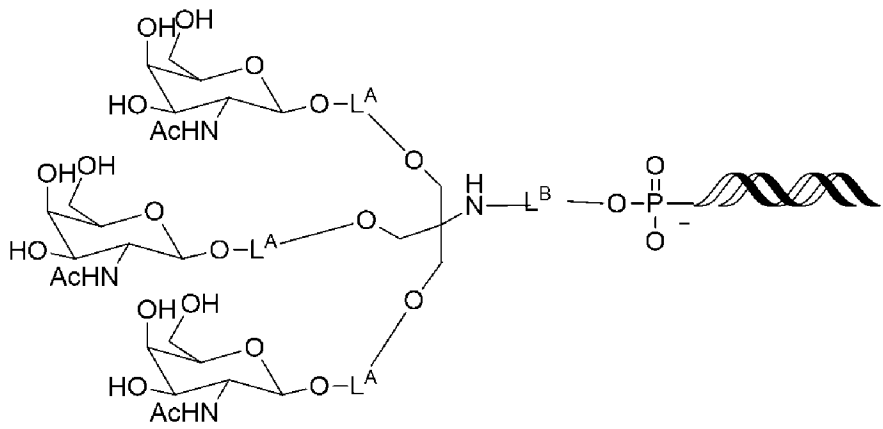
L^B為具有如式（303）所示結構的包含N-醯基吡咯烷的鏈狀部分，前述鏈狀部分在其一端具有羰基並與前述L^C部分藉由醯胺鍵相連接，在另一端具有氧基並與前述siRNA藉由磷酸酯鍵相連接：



式 (303) ；

L^C 為基於羥甲基氨基甲烷、二羥甲基氨基甲烷或三羥甲基氨基甲烷的 2-4 價連接基團，前述 L^C 經由氧原子與各個前述 L^A 部分藉由醚鍵相連接，並且經由氮原子與前述 L^B 部分藉由醯胺鍵相連接。

【0287】 在一些實施方式中，當 $n=3$ ， L^C 為基於三羥甲基氨基甲烷的 4 價連接基團時，由作為連接子的 $-(L^A)_3$ 三羥甲基氨基甲烷- L^B -連接 N-乙醯半乳糖胺分子和 siRNA 分子所形成的 siRNA 綴合物，其結構如下式 (304) 所示：



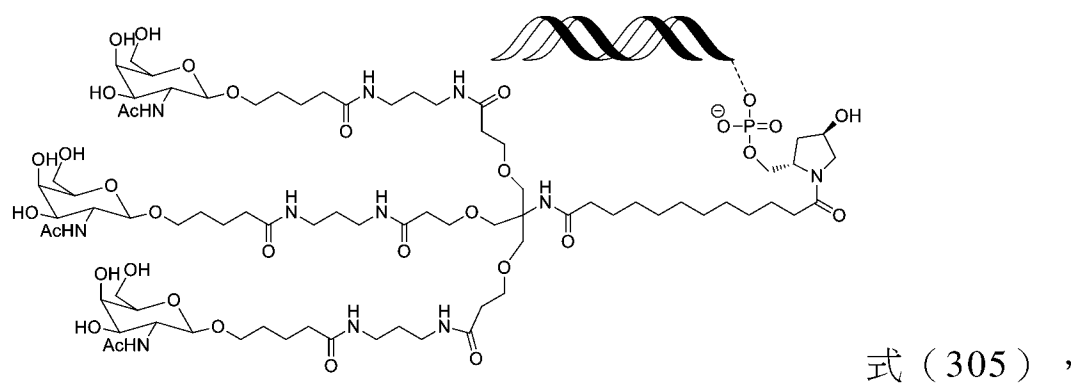
式 (304) ，

式中，雙螺旋結構表示 siRNA。

【0288】 同樣，siRNA 與綴合基團的綴合位點可以在 siRNA 正義鏈的 3' 端或 5' 端，也可在反義鏈的 5' 端，還可以在 siRNA 的内部序列中。

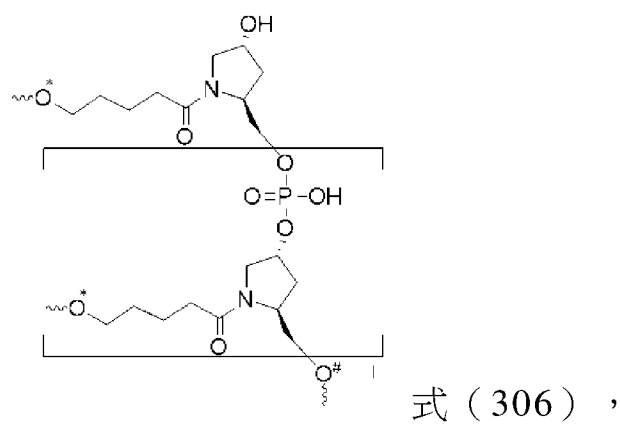
【0289】 在一些實施方式中，本發明前述 siRNA 的正義鏈 3' 末端藉由連接子 $-(L^A)_3$ 三羥甲基氨基甲烷- L^B -與三個 N-乙醯半乳糖胺 (GalNAc)

分子共價綴合，得到siRNA分子與GalNAc分子的摩爾比為1:3的siRNA綴合物，下文也可將其稱為(GalNAc)₃-siRNA，其結構如下式（305）所示：



其中，雙螺旋結構表示前述siRNA，並且前述連接子連接至前述siRNA的正義鏈3'末端。

【0290】 在一些實施方式中，當前述靶向基團為N-乙醯半乳糖胺時，合適的連接子可以為如式（306）所示的結構：



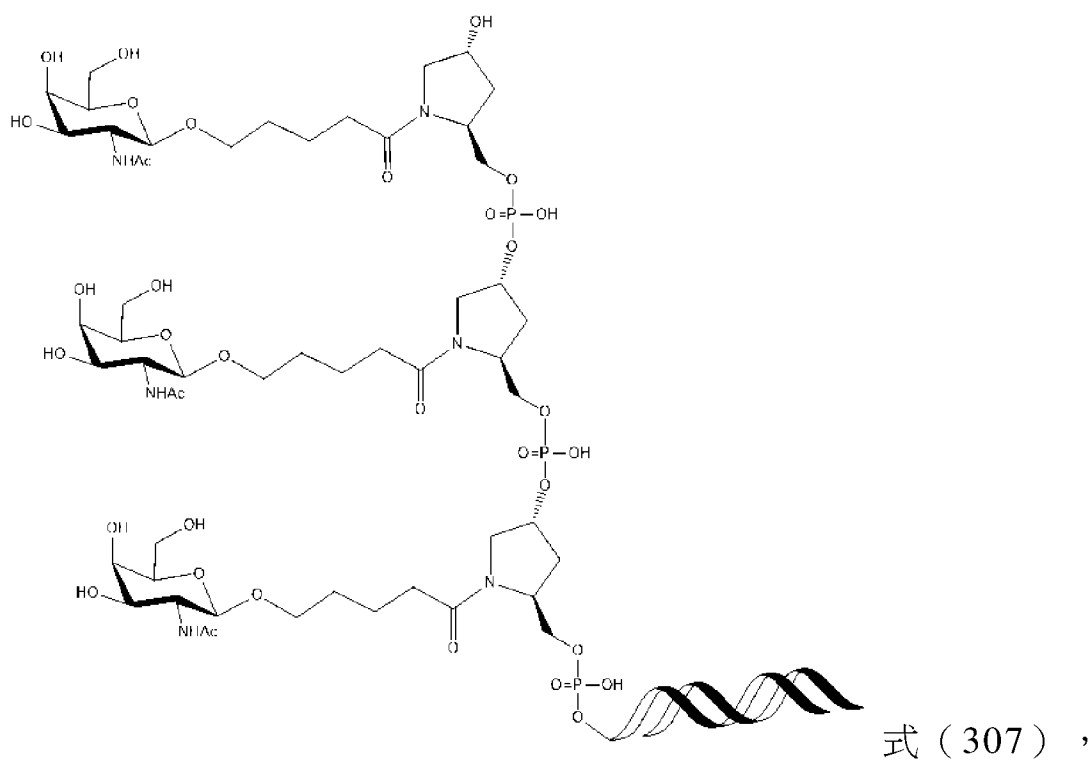
其中，

l為0-3的整數；

*表示連接子上藉由醚鍵與靶向基團連接的位點；

#表示連接子上藉由磷酸酯鍵與siRNA連接的位點。

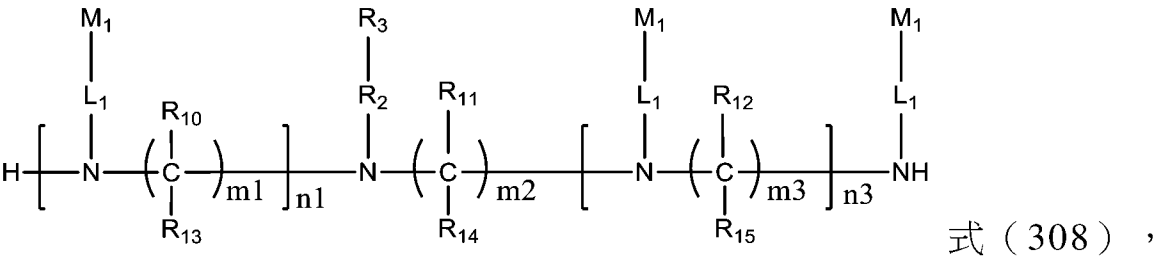
【0291】 在一些實施方式中，當l=2時，前述siRNA綴合物具有如式（307）所示的結構：



其中，雙螺旋結構表示前述siRNA，並且前述連接子連接至前述siRNA的正義鏈3'末端。

【0292】 上述siRNA綴合物可以藉由先前技術中已經詳細描述的方法進行合成。例如，WO2015006740A2中詳細描述了多種siRNA綴合物的製備方法。藉由所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方式，獲得本發明的siRNA綴合物。如WO2014025805A1中記載了式(305)所示結構的製備方法，Rajeev等人在ChemBioChem 2015, 16, 903-908中描述了式(307)所示結構的製備方法。

【0293】 在一些實施方式中，前述siRNA綴合物具有如式(308)所示的結構：



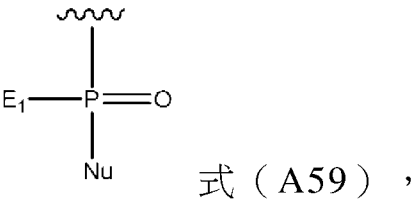
其中：

n1為選自1-3的整數，n3為選自0-4的整數；

m1、m2或m3獨立地為選自2-10的整數；

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄或R₁₅各自獨立地為H，或選自於由以下基團所組成的組：C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀鹵代烷基以及C₁-C₁₀烷氧基；

R₃為式 (A59) 所示結構的基團：



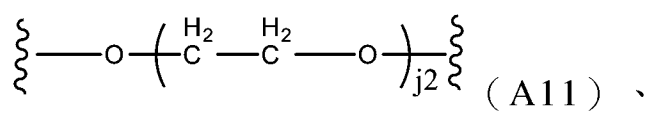
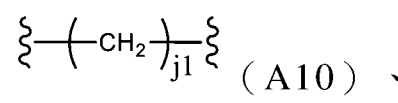
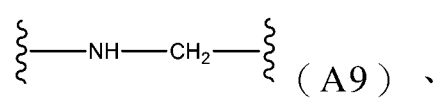
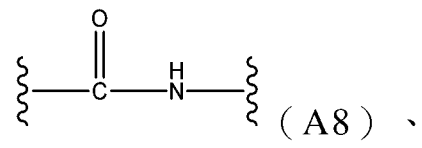
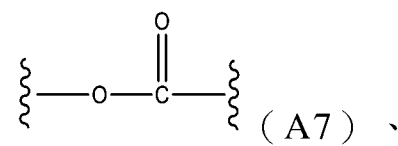
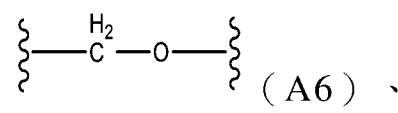
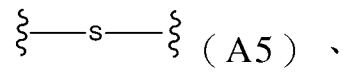
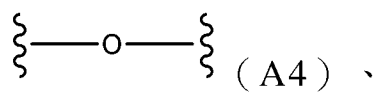
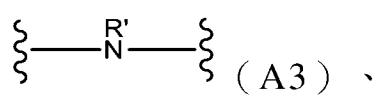
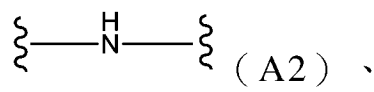
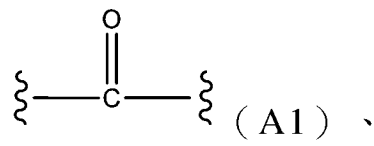
R₂是長度為1-20個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換：C(O)、NH、O、S、CH=N、S(O)₂、C₂-C₁₀亞烯基、C₂-C₁₀亞炔基、C₆-C₁₀伸芳基、C₃-C₁₈亞雜環基和C₅-C₁₀伸雜芳基伸雜芳基；並且其中，R₂可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₁-C₁₀鹵代烷基、-OC₁-C₁₀烷基、-OC₁-C₁₀烷基苯基、-C₁-C₁₀烷基-OH、-OC₁-C₁₀鹵代烷基、-SC₁-C₁₀烷基、-SC₁-C₁₀烷基苯基、-C₁-C₁₀烷基-SH、-SC₁-C₁₀鹵代烷基、鹵素取代基、-OH、-SH、-NH₂、-C₁-C₁₀烷基-NH₂、-N(C₁-C₁₀烷基)(C₁-C₁₀烷基)、-NH(C₁-C₁₀烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、氰基、硝基、-CO₂H、

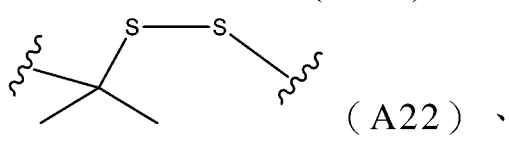
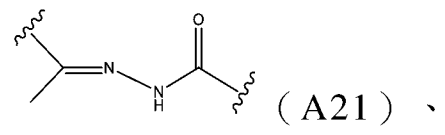
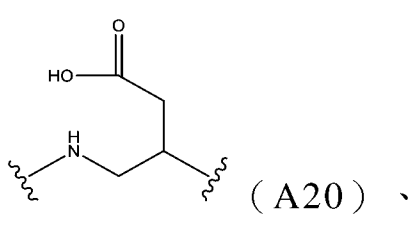
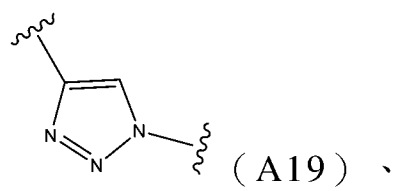
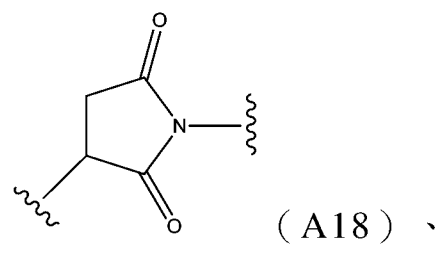
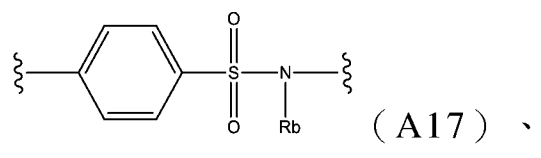
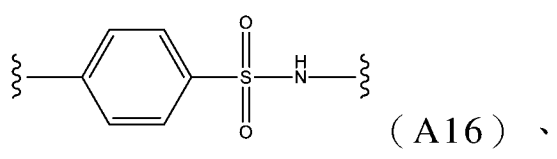
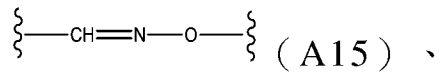
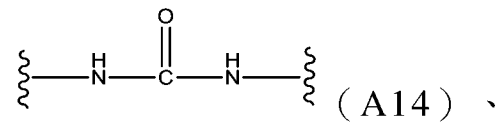
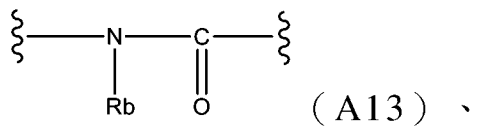
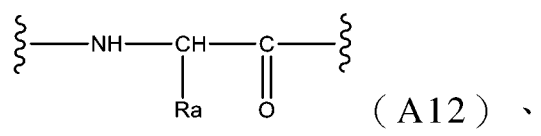
-C(O)O(C₁-C₁₀烷基)、-CON(C₁-C₁₀烷基)(C₁-C₁₀烷基)、-CONH(C₁-C₁₀烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₁₀烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₁₀烷基)C(O)(C₁-C₁₀烷基)、-N(C₁-C₁₀烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₁₀烷基、-C(O)C₁-C₁₀烷基苯基、-C(O)C₁-C₁₀鹵烷基、-OC(O)C₁-C₁₀烷基、-SO₂(C₁-C₁₀烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₁₀鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₁₀烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₁₀烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₁₀鹵代烷基)；

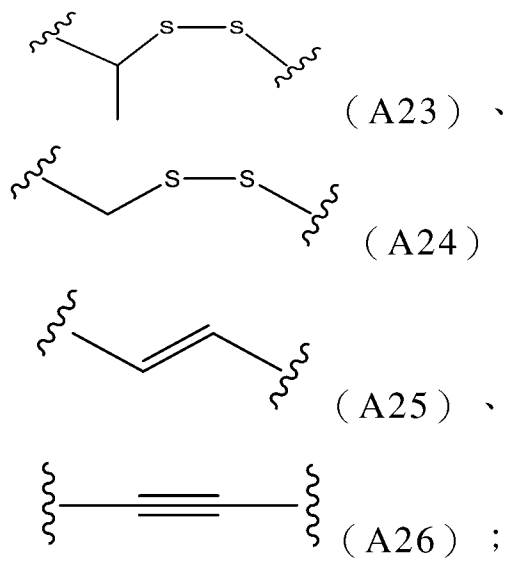
【0294】 每個L₁是長度為1-70個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換：C(O)、NH、O、S、CH=N、S(O)₂、C₂-C₁₀亞烯基、C₂-C₁₀亞炔基、C₆-C₁₀伸芳基、C₃-C₁₈亞雜環基和C₅-C₁₀伸雜芳基伸雜芳基；並且其中，L₁可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₁-C₁₀鹵代烷基、-OC₁-C₁₀烷基、-OC₁-C₁₀烷基苯基、-C₁-C₁₀烷基-OH、-OC₁-C₁₀鹵代烷基、-SC₁-C₁₀烷基、-SC₁-C₁₀烷基苯基、-C₁-C₁₀烷基-SH、-SC₁-C₁₀鹵代烷基、鹵素取代基、-OH、-SH、-NH₂、-C₁-C₁₀烷基-NH₂、-N(C₁-C₁₀烷基)(C₁-C₁₀烷基)、-NH(C₁-C₁₀烷基)、-N(C₁-C₁₀烷基)(C₁-C₁₀烷基苯基)、-NH(C₁-C₁₀烷基苯基)、氰基、硝基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₁₀烷基)、-CON(C₁-C₁₀烷基)(C₁-C₁₀烷基)、-CONH(C₁-C₁₀烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₁₀烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₁₀烷基)C(O)(C₁-C₁₀烷基)、-N(C₁-C₁₀烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₁₀烷基、-C(O)C₁-C₁₀烷基苯基、-C(O)C₁-C₁₀鹵烷基、-OC(O)C₁-C₁₀烷基、-SO₂(C₁-C₁₀烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₁₀鹵代烷

基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₁₀烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₁₀烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₁₀鹵代烷基)。

【0295】 在一些實施方式中，L₁可選自於由(A1)-(A26)基團或其任意組合所組成的組，其中(A1)-(A26)的結構和定義如下所示：







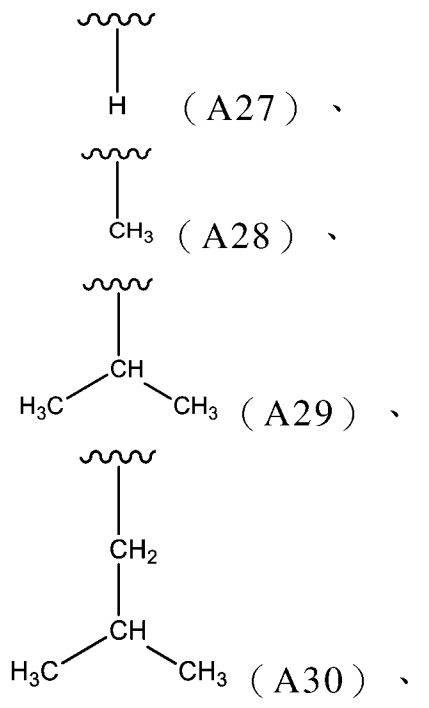
其中，

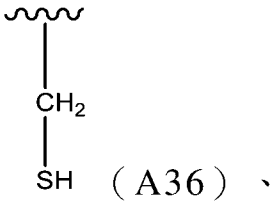
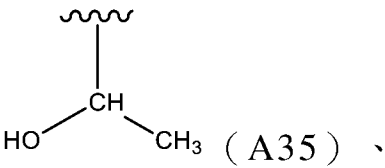
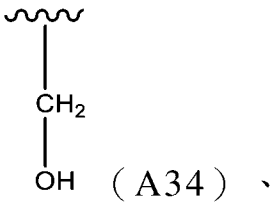
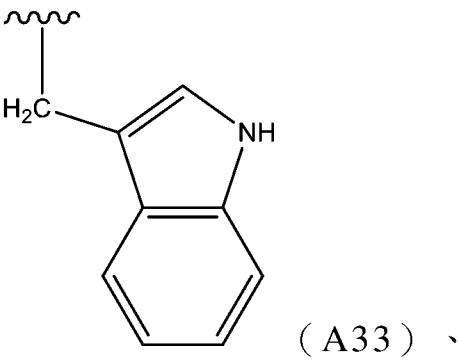
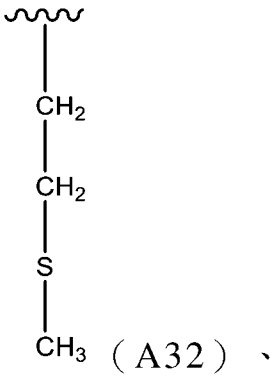
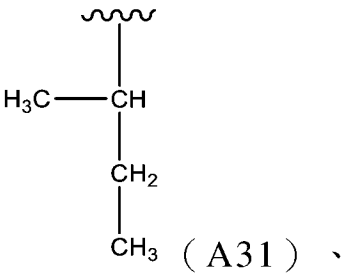
j1為1-20的整數；

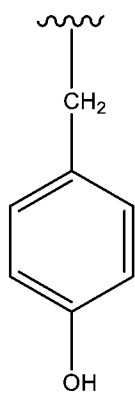
j2為1-20的整數；

R'為C₁-C₁₀烷基；

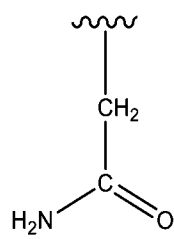
Ra選自（ A27 ） - （ A45 ） 基團或其任意組合所組成的組：



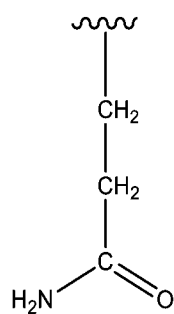




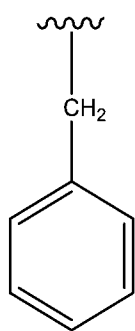
(A37) 、



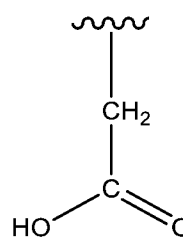
(A38) 、



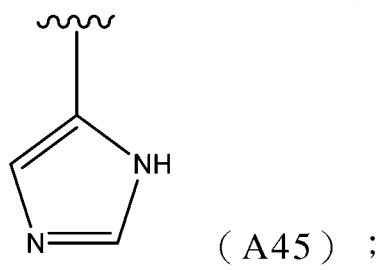
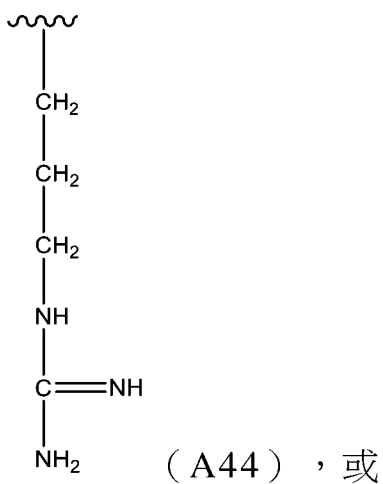
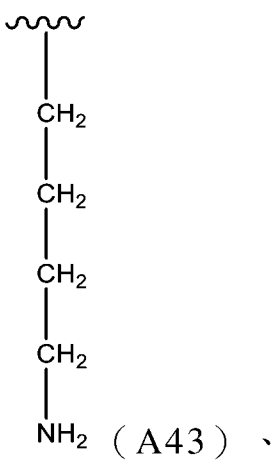
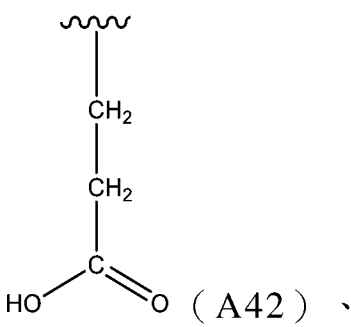
(A39) 、



(A40) 、



(A41) 、



Rb為C₁-C₁₀烷基；~~~~~表示基團共價連接的位點。

【0296】 技術人員會理解的是，儘管為了方便起見，L₁被定義為線性亞烷基，但是它可能不是線性基團或者名稱不同，例如由於上述替換和/或取代而產生的胺或烯基。為了本發明內容的目的，L₁的長度是連接兩個

連接點的鏈中的原子數。為此目的，將替換前述直鏈亞烷基的碳原子而得到的環（如亞雜環基或仲雜芳基仲雜芳基）計為一個原子。

【0297】 M_1 表示靶向基團，其定義和可選擇的範圍與上述靶向基團相同。在一些實施方式中，每個 M_1 獨立地選自對哺乳動物肝臟細胞表面上的去唾液酸糖蛋白受體具有親合力的配體中的一種。

【0298】 當 M_1 為對哺乳動物肝臟細胞表面上的去唾液酸糖蛋白受體具有親合力的配體時，在一些實施方式中， n_1 可以是1-3的整數， n_3 可以是0-4的整數，保證前述siRNA綴合物中 M_1 靶向基團的個數至少為2；在一些實施方式中， $n_1+n_3 \geq 2$ ，這樣可以使得 M_1 靶向基團的個數至少為3，從而使得 M_1 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體更容易結合，進而促進前述siRNA綴合物藉由內吞作用進入細胞。實驗表示，當 M_1 靶向基團的個數大於3個時， M_1 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體結合的容易程度增加並不明顯，因此，從合成容易程度、結構/製程成本和遞送效率等多方面綜合考慮，在一些實施方式中， n_1 為1-2的整數， n_3 為0-1的整數，且 $n_1+n_3=2-3$ 。

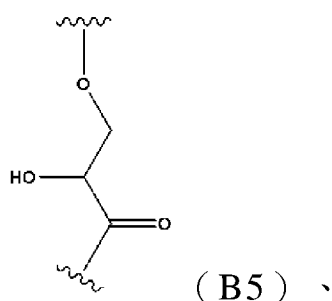
【0299】 在一些實施方式中， m_1 、 m_2 或 m_3 獨立地選自2-10的整數時，可以使多個 M_1 靶向基團之間的空間位置適合 M_1 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體的結合，為了使本發明提供的siRNA綴合物更為簡單，更容易合成和/或降低成本，在一些實施方式中， m_1 、 m_2 和 m_3 各自獨立地為2-5的整數，在一些實施方式中， $m_1=m_2=m_3$ 。

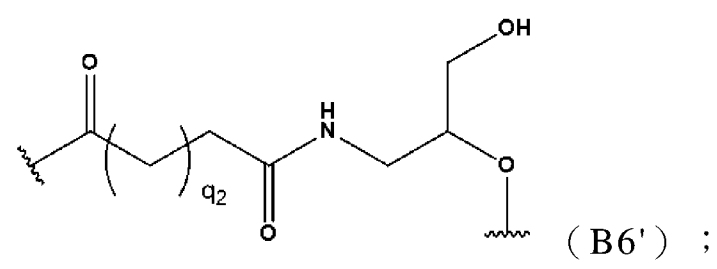
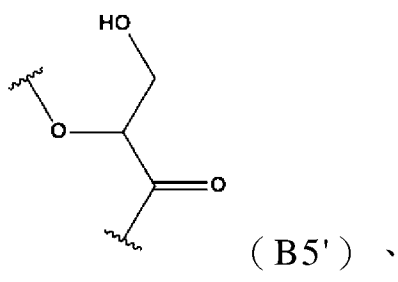
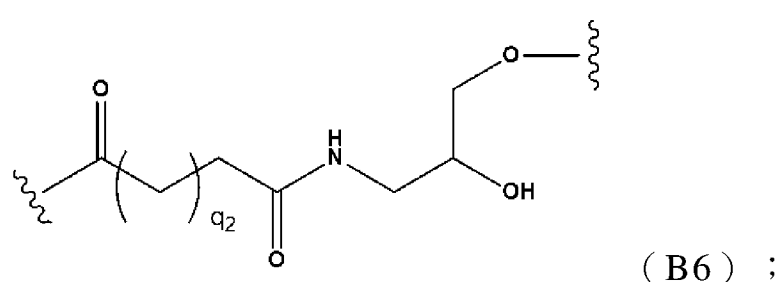
【0300】 所屬技術領域中具有通常知識者可以理解，當 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或 R_{15} 各自獨立地選自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、以及 C_1 - C_{10}

烷氧基中的一種時，不會改變本發明的siRNA綴合物的性質，均可以實現本發明的目的。在一些實施方式中， R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或 R_{15} 各自獨立地選自H、甲基或乙基。在一些實施方式中， R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或 R_{15} 均為H。

【0301】 R_3 為(A59)所示結構的基團，其中， E_1 為OH、SH或 BH_2 ，基於製備原料易獲取性的考慮，在一些實施方式中， E_1 為OH或SH。

【0302】 R_2 的選擇是為了實現與含氮骨架上的N原子與(A59)的連接。在本文的上下文中，“含氮骨架”是指連接有 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 的碳原子與N原子互相連接的鏈狀結構。因此， R_2 可以是任何能夠以適當方式將(A59)基團連接至含氮骨架上的N原子的連接基團。在一些實施方式中，在藉由固相合成的製程製備式(308)所示的siRNA綴合物的情況下， R_2 基團中需要同時含有與含氮骨架上的N原子連接的連接位點和與 R_3 中的P原子相連接的連接位點。在一些實施方式中， R_2 中前述與含氮骨架上的N原子連接的位點與N原子形成醯胺鍵，前述與 R_3 上的P原子連接的位點與P原子形成磷酸酯鍵；在一些實施方式中， R_2 可以是(B5)、(B6)、(B5')或(B6')：





其中，表示基團共價連接的位點；

q_2 的取值範圍可以是1-10的整數，在一些實施方式中， q_2 為1-5的整數。

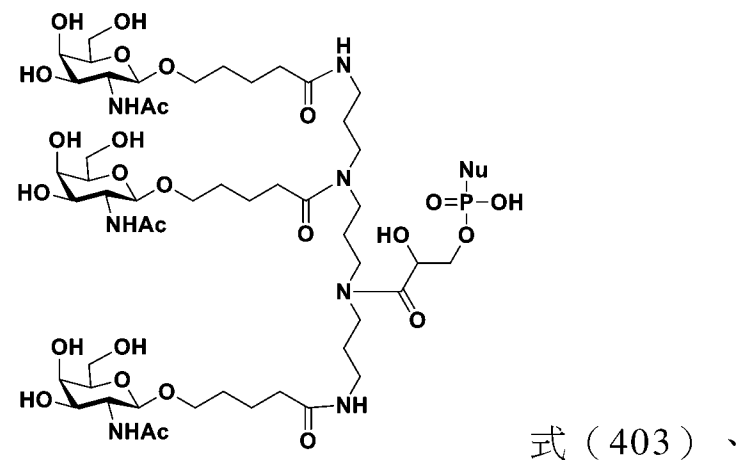
【0303】 L_1 的作用是將 M_1 靶向基團與含氮骨架上的N連接，為式(308)所示的siRNA綴合物提供肝靶向功能。在一些實施方式中， L_1 選自(A1) - (A26)基團中的一種或多種的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自(A1)、(A4)、(A5)、(A6)、(A8)、(A10)、(A11)和(A13)中的一種或多種的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自(A1)、(A4)、(A8)、(A10)和(A11)中至少2個的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自(A1)、(A8)、(A10)中至少2個的連接組合。

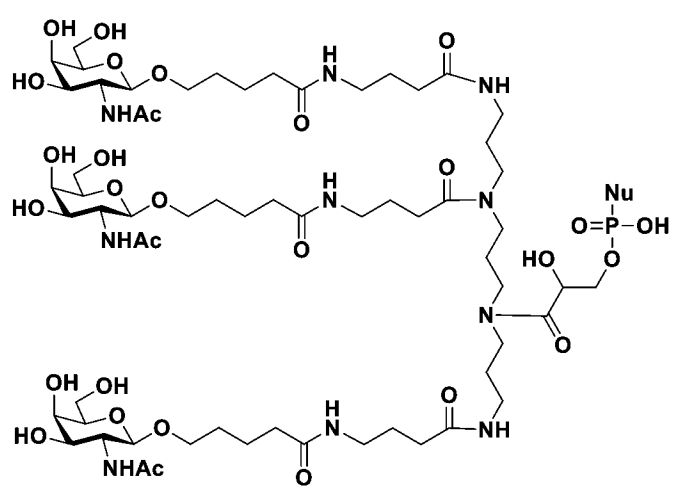
【0304】 在一些實施方式中， L_1 的長度可以為3-25個原子，3-20個原子、4-15個原子或5-12個原子。在一些實施方式中， L_1 的長度為3個、4個、

5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、55個、60個原子。

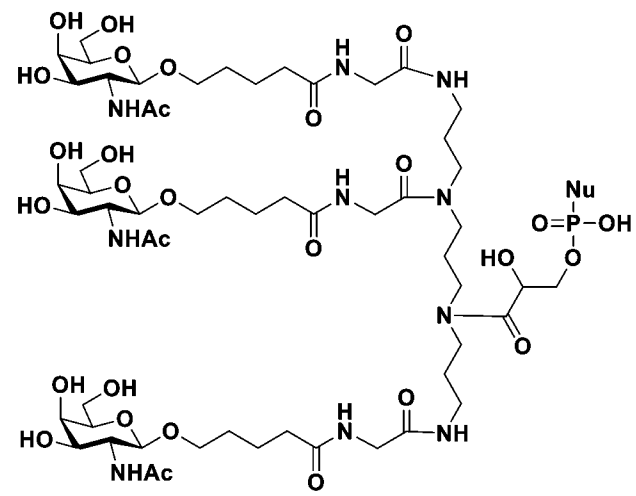
【0305】 在一些實施方式中，j1為2-10的整數，在一些實施方式中，j1為3-5的整數。在一些實施方式中，j2為2-10的整數，在一些實施方式中，j2為3-5的整數。R'為C1-C4烷基，在一些實施方式中，R'為甲基、乙基和異丙基中的一種。Ra為（A27）、（A28）、（A29）、（A30）和（A31）中的一種，在一些實施方式中，Ra為（A27）或（A28）。Rb為C₁-C₅烷基，在一些實施方式中，Rb為甲基、乙基、異丙基和丁基中的一種。在一些實施方式中，在（A1）-（A26）中各自對j1、j2、R'、Ra、Rb進行選擇，以實現M₁靶向基團與含氮骨架上的N原子連接，並使M₁靶向基團之間的空間位置更適合M₁靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體結合。

【0306】 在一些實施方式中，該siRNA綴合物具有式（403）、（404）、（405）、（406）、（407）、（408）、（409）、（410）、（411）、（412）、（413）、（414）、（415）、（416）、（417）、（418）、（419）、（420）、（421）或（422）所示的結構：

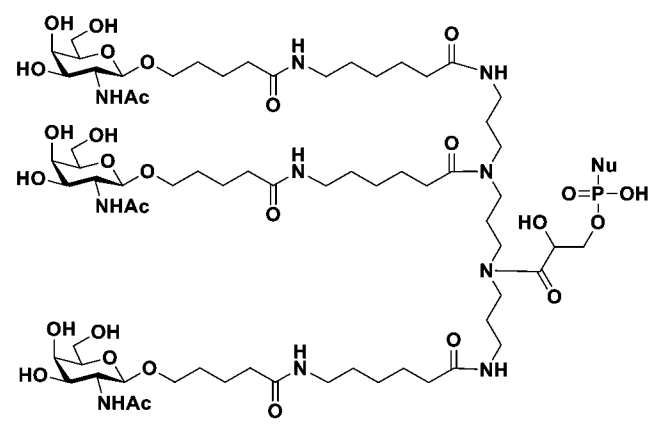




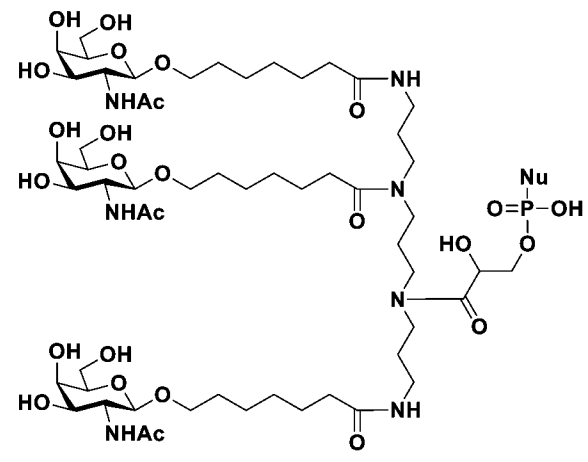
式 (404) 、



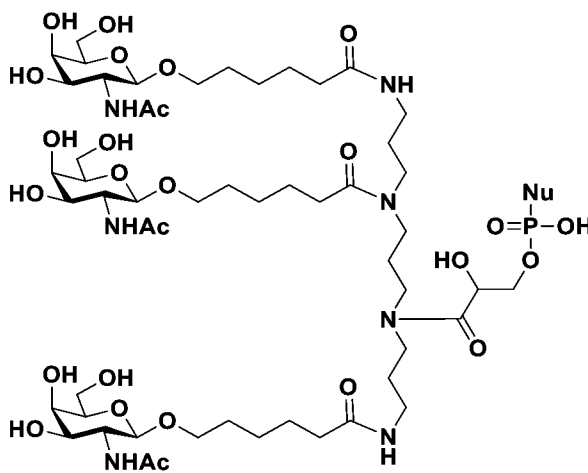
式 (405) 、



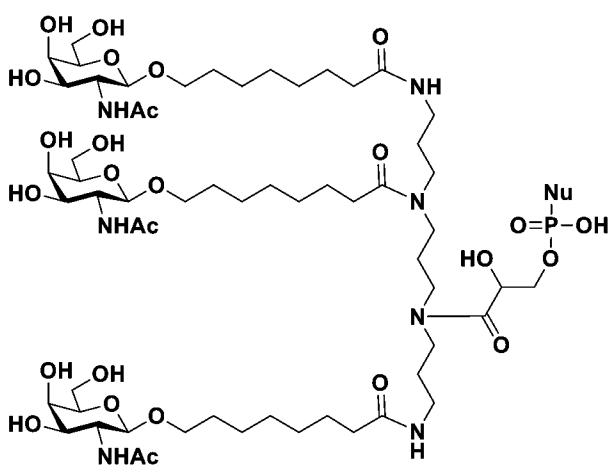
式 (406) 、



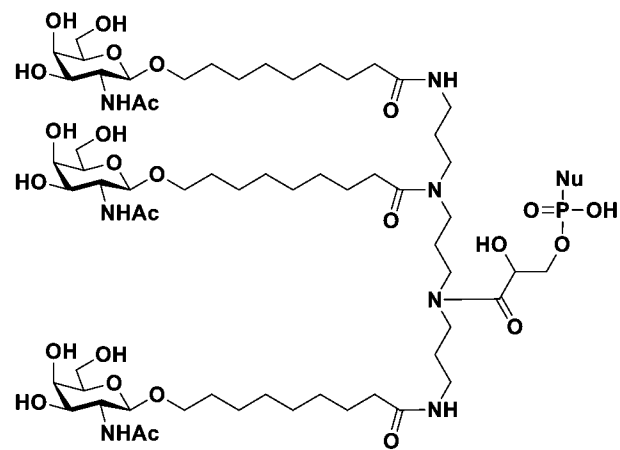
式 (407) 、



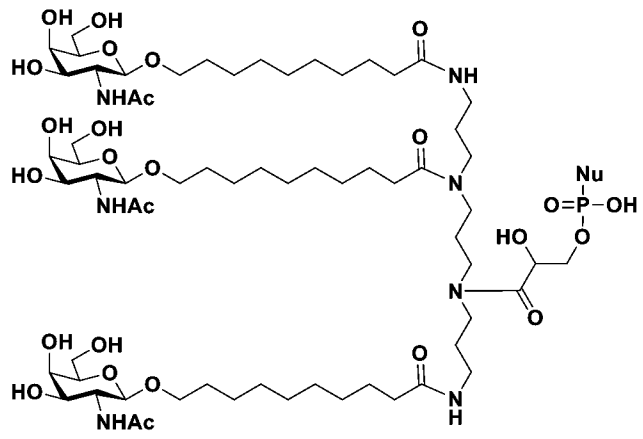
式 (408) 、



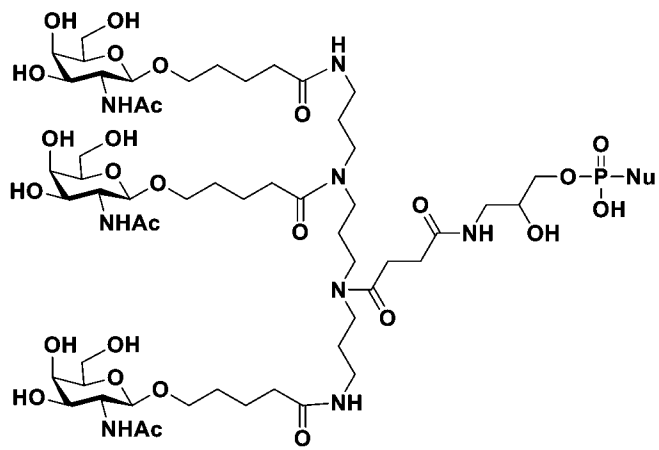
式 (409) 、



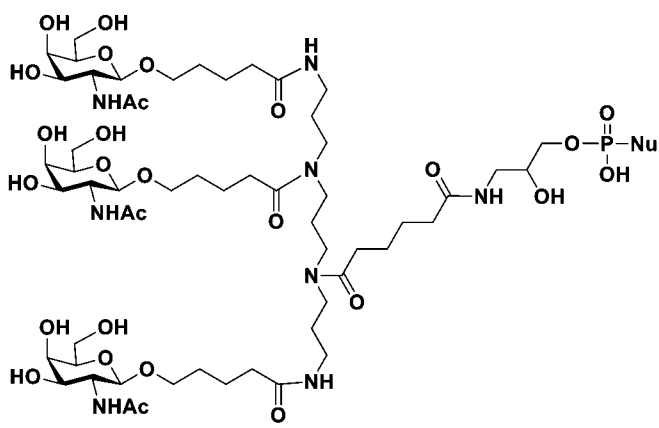
式 (410) 、



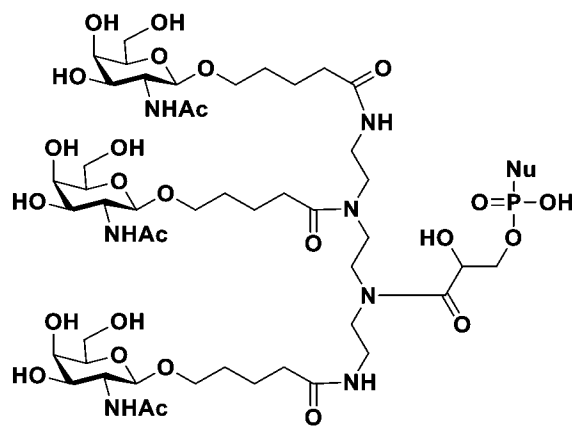
式 (411) 、



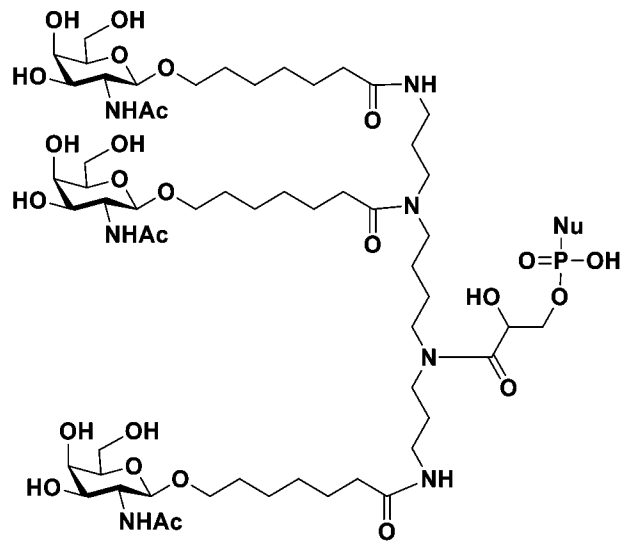
式 (412) 、



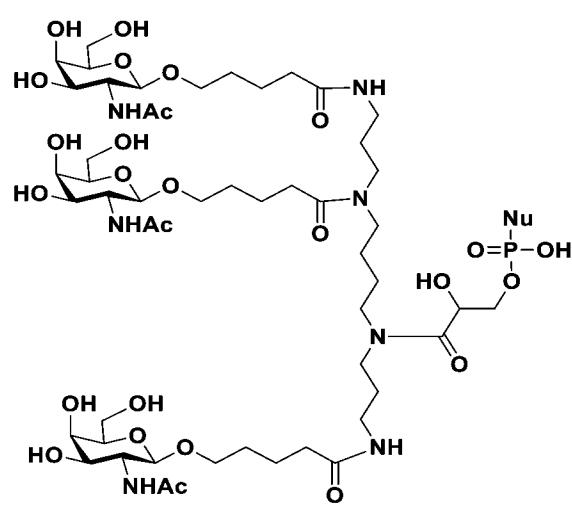
式 (413) 、



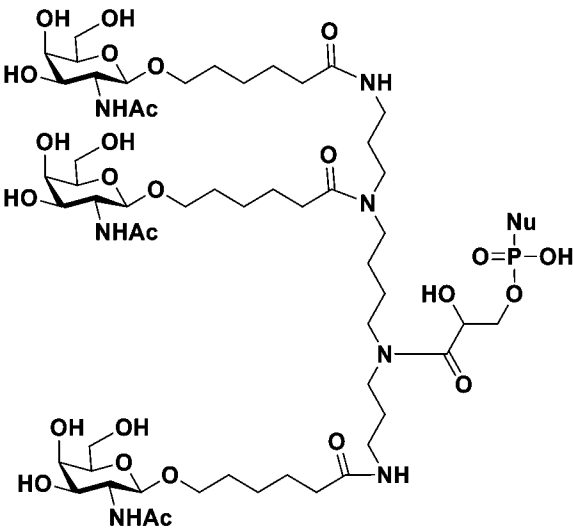
式 (414) 、



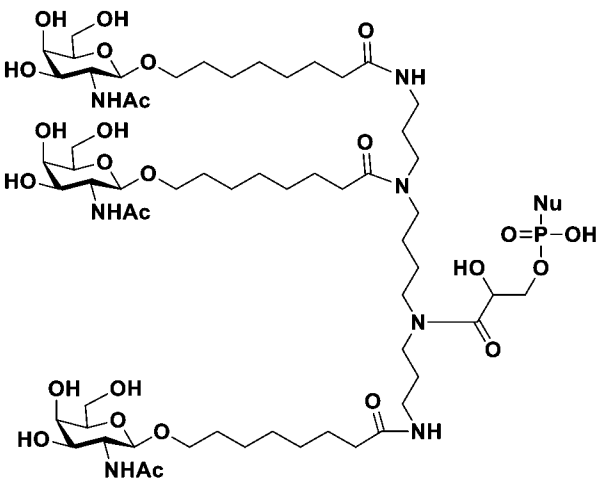
式 (415) 、



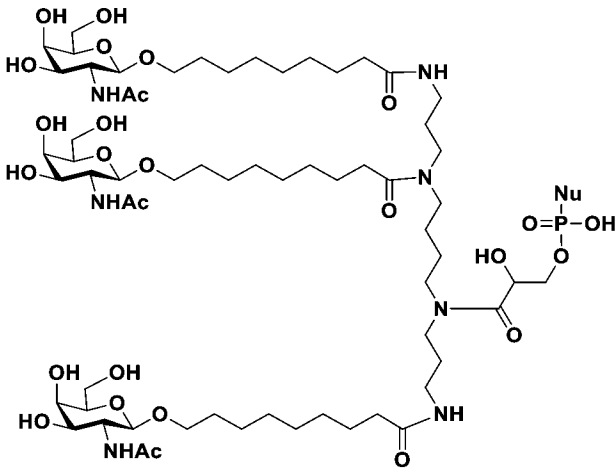
式 (416) 、



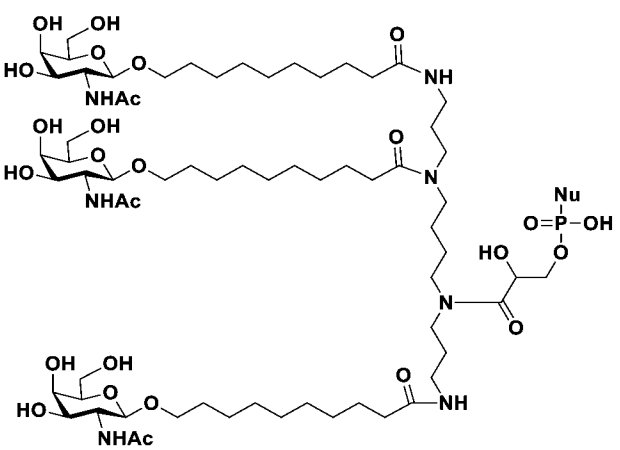
式 (417) 、



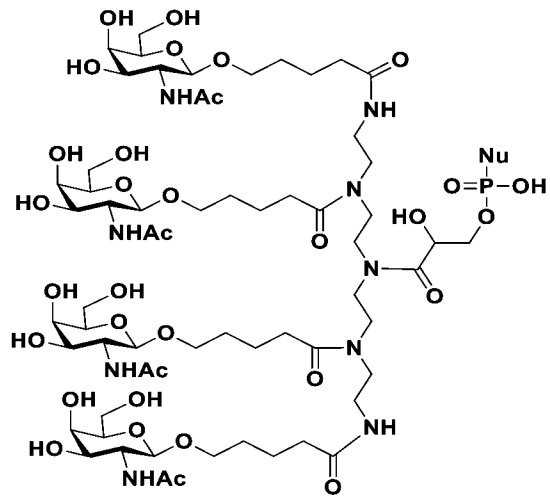
式 (418) 、



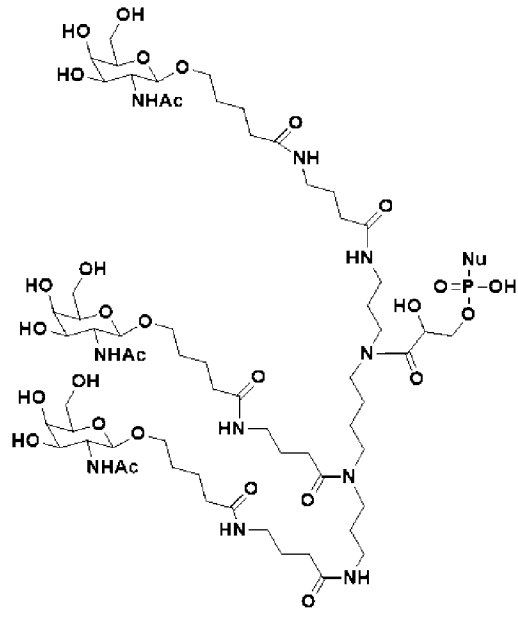
式 (419) 、



式 (420) 、



式 (421) 、



式 (422) 。

【0307】 在一些實施方式中，(A59) 中的P原子可以連接到siRNA序列中任何可能的位置，例如，(A59) 中的P原子可以連接到siRNA正義鏈或反義鏈的任何一個核苷酸上；在一些實施方式中，(A59) 中的P原子連

接到siRNA正義鏈的任何一個核苷酸上。在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接到siRNA正義鏈或反義鏈的端部；在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接到siRNA正義鏈的端部。前述端部指前述正義鏈或前述反義鏈中從其一端起算的前4個核苷酸。在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接到siRNA正義鏈或反義鏈的末端；在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接到siRNA正義鏈的3'末端。在連接至siRNA的正義鏈的上述位置的情況下，式（308）所示的siRNA綴合物進入細胞後，在解旋時，可以釋放出單獨的siRNA反義鏈，以阻斷XO mRNA翻譯蛋白質的過程，抑制XO基因表達。

【0308】 在一些實施方式中，（A59）中的P原子可以連接到siRNA中的核苷酸上任何可能的位置，例如，核苷酸的5'位、核苷酸的2'位、核苷酸的3'位或核苷酸的鹼基上。在一些實施方式中，（A59）中的P原子可藉由形成磷酸二酯鍵連接至前述siRNA中的核苷酸的2'位、3'位或5'位。在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接在siRNA正義鏈3'末端核苷酸的3'羥基脫氫後形成的氧原子上（此時，（A59）中的P原子也可以看作是siRNA中含有的磷酸基團中的P原子），或者（A59）中的P原子藉由取代siRNA正義鏈中的一個核苷酸的2'-羥基中的氫與核苷酸連接，或者（A59）中的P原子藉由取代siRNA正義鏈5'末端核苷酸的5'羥基中的氫與核苷酸連接。

【0309】 本發明的發明人意外發現，本發明的siRNA綴合物在具有顯著提高的血漿中穩定性、低脫靶效應的同時，還表現出較高的XO mRNA沉默活性。在一些實施方式中，本發明的siRNA可以為表1a-11中示出的

siRNA中的一種。含有這些siRNA的siRNA綴合物表現出更高的XO mRNA
沉默活性。

【0310】 表1a 本發明的第一種siRNA序列

siRNA 編號	SEQ ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOa1	9	GAGAUGAAGUUCAAGAAUA
	10	UAUUCUUGAACUUCAUCUCAA
siXOa2	11	UUGAGAUGAAGUUCAAGAAUA
	12	UAUUCUUGAACUUCAUCUCAAUG
siXOa1 -M1	13	GmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	14	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAm
siXOa1 -M2	15	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	16	UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfCm UmCmAmAm
siXOa1 -M3	17	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	18	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAm
siXOa2	19	UmUmGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmG

-M1		mAmAmUmAm
	20	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M2	21	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	22	UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfCm UmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M3	23	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	24	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa1 -M1S	25	GmsAmsGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmA mAmUmAm
	26	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M2S	27	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	28	UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmsAmsAm
siXOa1 -M3S	29	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	30	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm

siXOa2 -M1S	31	UmsUmsGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmA mGmAmAmUmAm
	32	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2 -M2S	33	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
	34	UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2 -M3S	35	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
	36	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa1 -M1P1	37	GmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	38	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAm
siXOa1 -M2P1	39	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	40	P1UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAm
siXOa1 -M3P1	41	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	42	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf

		CmUmCmAmAm
siXOa2 -M1P1	43	UmUmGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	44	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M2P1	45	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	46	P1UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M3P1	47	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	48	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmUmGm
siXOa1 -M1SP 1	49	GmsAmsGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmA mAmUmAm
	50	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M2SP 1	51	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	52	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M3SP	53	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm

1	54	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmsAmsAm
siXOa2 -M1SP	55	UmsUmsGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAma mGmAmAmUmAm
	1	56
siXOa2 -M2SP	57	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAma GmAmAmUmAm
	1	58
siXOa2 -M3SP	59	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAma GmAmAmUmAm
	1	60

【0311】 表1b 本發明的第二種siRNA序列

siRNA 編號	SEQ ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOb1	69	CAUAACUGGAAUUUGUAAU
	70	AUUACAAAUUCCAGUUAUGUU
siXOb2	71	AACAUAACUGGAAUUUGUAAU
	72	AUUACAAAUUCCAGUUAUGUUAC
siXOb1	73	CmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA

-M1		mAmUm
	74	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm
siXOb1 -M2	75	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	76	AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAm UmGmUmUm
siXOb1 -M3	77	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	78	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm
siXOb2 -M1	79	AmAmCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	80	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M2	81	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	82	AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAm UmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M3	83	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	84	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm

siXOb1 -M1S	85	CmsAmsUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	86	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmsUmsUm
siXOb1 -M2S	87	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	88	AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmsUmsUm
siXOb1 -M3S	89	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	90	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmsUmsUm
siXOb2 -M1S	91	AmsAmsCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	92	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M2S	93	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	94	AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M3S	95	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmAmAmUm
	96	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf

		AmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb1 -M1P1	97	CmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	98	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUm
siXOb1 -M2P1	99	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	100	P1AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm
siXOb1 -M3P1	101	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	102	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUm
siXOb2 -M1P1	103	AmAmCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	104	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M2P1	105	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	106	P1AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M3P1	107	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm

	108	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmAmCm
siXOb1 -M1SP 1	109	CmsAmsUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmU mAmAmUm
	110	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmsUmsUm
siXOb1 -M2SP 1	111	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	112	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmsUmsUm
siXOb1 -M3SP 1	113	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	114	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmsUmsUm
siXOb2 -M1SP 1	115	AmsAmsCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmU mGmUmAmAmUm
	116	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M2SP 1	117	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm GmUmAmAmUm
	118	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2	119	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm

-M3SP		GmUmAmAmUm
1	120	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmUmUmsAmsCm

【0312】 表1c 本發明的第三種siRNA序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOc1	129	CAUUAUCACAAUUGAGGAU
	130	AUCCUCAAUUGUGAUAAUGGC
siXOc2	131	GCCAUUAUCACAAUUGAGGAU
	132	AUCCUCAAUUGUGAUAAUGGCUG
siXOc1 -M1	133	CmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	134	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCm
siXOc1 -M2	135	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	136	AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmU mGmGmCm
siXOc1 -M3	137	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	138	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm

		UmGmGmCm
siXOc2 -M1	139	GmCmCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	140	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M2	141	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm
	142	AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmU mGmGmCmUmGm
siXOc2 -M3	143	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm
	144	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCmUmGm
siXOc1 -M1S	145	CmsAmsUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGm GmAmUm
	146	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmsGmsCm
siXOc1 -M2S	147	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	148	AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmsGmsCm
siXOc1 -M3S	149	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm

	150	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmsGmsCm
siXOc2 -M1S	151	GmsCmsCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGm AmGmGmAmUm
	152	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M2S	153	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	154	AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M3S	155	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	156	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCmsUmsGm
siXOc1 -M1P1	157	CmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	158	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCm
siXOc1 -M2P1	159	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	160	P1AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCm
siXOc1	161	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm

-M3P1		AmUm
	162	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCm
siXOc2 -M1P1	163	GmCmCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	164	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M2P1	165	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm
	166	P1AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M3P1	167	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm
	168	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCmUmGm
siXOc1 -M1SP 1	169	CmsAmsUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGm GmAmUm
	170	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmA fAmUmGmsGmsCm
siXOc1 -M2SP 1	171	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	172	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmsGmsCm

siXOc1 -M3SP 1	173	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	174	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmsGmsCm
siXOc2 -M1SP 1	175	GmsCmsCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	176	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M2SP 1	177	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmmGmGmAmUm
	178	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M3SP 1	179	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmmGmGmAmUm
	180	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmsUmsGm

【0313】 表1d 本發明的第四種siRNA序列

siRNA 編號	SE	序列方向 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOd1	189	GGAUCUCUCUCAGAGUAUU
	190	AAUACUCUGAGAGAGAUCCUG

siXOd2	191	CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU
	192	AAUACUCUGAGAGAGAUCCUGGG
siXOd1 -M1	193	GmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	194	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGm
siXOd1 -M2	195	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	196	AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUmC mCmUmGm
siXOd1 -M3	197	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	198	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGm
siXOd2 -M1	199	CmAmGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	200	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M2	201	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	202	AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUmC mCmUmGmGmGm
siXOd2	203	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm

-M3		UmAmUmUm
	204	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmGmGm
siXOd1 -M1S	205	GmsGmsAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUm AmUmUm
	206	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmsUmsGm
siXOd1 -M2S	207	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	208	AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmsUmsGm
siXOd1 -M3S	209	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	210	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmsUmsGm
siXOd2 -M1S	211	CmsAmsGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAm GmUmAmUmUm
	212	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M2S	213	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	214	AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmsGmsGm

siXOd2 -M3S	215	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	216	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGmsGmsGm
siXOd1 -M1P1	217	GmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	218	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGm
siXOd1 -M2P1	219	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	220	P1AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGm
siXOd1 -M3P1	221	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	222	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGm
siXOd2 -M1P1	223	CmAmGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	224	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M2P1	225	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	226	P1AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfU

		mCmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M3P1	227	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	228	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmGmGm
siXOd1 -M1SP 1	229	GmsGmsAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUm AmUmUm
	230	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmsUmsGm
siXOd1 -M2SP 1	231	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	232	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmsUmsGm
siXOd1 -M3SP 1	233	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	234	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmsUmsGm
siXOd2 -M1SP 1	235	CmsAmsGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAm GmUmAmUmUm
	236	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M2SP	237	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm

1	238	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M3SP	239	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
1	240	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmUmGmsGmsGm

【0314】 表1e 本發明的第五種siRNA序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOe1	249	ACAUGGACAACUGCUAUAA
	250	UUAUAGCAGUUGUCCAUGUGG
siXOe2	251	CCACAUGGACAACUGCUAUAA
	252	UUAUAGCAGUUGUCCAUGUGGAA
siXOe1 -M1	253	AmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	254	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGm
siXOe1 -M2	255	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm
	256	UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUmG mUmGmGm

siXOe1 -M3	257	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm
	258	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGm
siXOe2 -M1	259	CmCmAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	260	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M2	261	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm
	262	UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUmG mUmGmGmAmAm
siXOe2 -M3	263	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm
	264	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGmAmAm
siXOe1 -M1S	265	AmsCmsAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAm UmAmAm
	266	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmsGmsGm
siXOe1 -M2S	267	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	268	UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUm

		GmUmsGmsGm
siXOe1 -M3S	269	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	270	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmsGmsGm
siXOe2 -M1S	271	CmsCmsAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCm UmAmUmAmAm
	272	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M2S	273	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	274	UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M3S	275	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	276	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmsAmsAm
siXOe1 -M1P1	277	AmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	278	P1UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGm
siXOe1 -M2P1	279	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm

	280	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGm
siXOe1 -M3P1	281	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm
	282	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGm
siXOe2 -M1P1	283	CmCmAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	284	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M2P1	285	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm
	286	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M3P1	287	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm
	288	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmAmAm
siXOe1 -M1SP 1	289	AmsCmsAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAm UmAmAm
	290	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmsGmsGm
siXOe1	291	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU

-M2SP		mAmAm
1	292	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmsGmsGm
siXOe1 -M3SP	293	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
1	294	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmsGmsGm
siXOe2 -M1SP	295	CmsCmsAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCm UmAmUmAmAm
1	296	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M2SP	297	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
1	298	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M3SP	299	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
1	300	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmGmGmsAmsAm

【0315】 表1f 本發明的第六種siRNA序列

siRNA	SE	序列方向 5' - 3'
編號	Q	
	ID	

	NO:	
siXOf1	309	UAGCAAGCUCUCAGUAUCA
	310	UGAUACUGAGAGCUUGCUAGG
siXOf2	311	CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCA
	312	UGAUACUGAGAGCUUGCUAGGCA
siXOf1 -M1	313	UmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	314	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGm
siXOf1 -M2	315	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	316	UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCmU mAmGmGm
siXOf1 -M3	317	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	318	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGm
siXOf2 -M1	319	CmCmUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	320	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGmCmAm
siXOf2 -M2	321	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUm AmUmCmAm

	322	UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAm
siXOf2 -M3	323	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm
	324	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAm
siXOf1 -M1S	325	UmsAmsGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm
	326	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M2S	327	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm
	328	UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M3S	329	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm
	330	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf2 -M1S	331	CmsCmsUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm
	332	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2	333	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU

-M2S		mAmUmCmAm
	334	UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M3S	335	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	336	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGmsCmsAm
siXOf1 -M1P1	337	UmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	338	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGm
siXOf1 -M2P1	339	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	340	P1UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGm
siXOf1 -M3P1	341	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	342	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGm
siXOf2 -M1P1	343	CmCmUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	344	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGmCmAm

siXOf2 -M2P1	345	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUm AmUmCmAm
	346	P1UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGmCmAm
siXOf2 -M3P1	347	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUm AmUmCmAm
	348	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGmCmAm
siXOf1 -M1SP 1	349	UmsAmsGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAm UmCmAm
	350	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG fCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M2SP 1	351	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	352	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M3SP 1	353	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	354	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG fCmUmAmsGmsGm
siXOf2 -M1SP 1	355	CmsCmsUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGm UmAmUmCmAm
	356	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG

		fCmUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M2SP 1	357	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	358	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M3SP 1	359	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	360	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG fCmUmAmGmGmsCmsAm

【0316】 表1g 本發明的第七種siRNA序列

siRNA 編號	SE	序列方向 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOg1	369	AUAAGGUUACUUGUGUUGG
	370	CCAACACAAGUAACCUUAUCC
siXOg2	371	GGAUAAGGUUACUUGUGUUGG
	372	CCAACACAAGUAACCUUAUCCUU
siXOg1 -M1	373	AmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmU mGmGm
	374	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCm
siXOg1	375	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm

-M2		GmGm
	376	CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmA mUmCmCm
siXOg1 -M3	377	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm GmGm
	378	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCm
siXOg2 -M1	379	GmGmAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmG mUmUmGmGm
	380	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmUmUm
siXOg2 -M2	381	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	382	CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmA mUmCmCmUmUm
siXOg2 -M3	383	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	384	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmUmUm
siXOg1 -M1S	385	AmsUmsAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUm UmGmGm
	386	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfU mAmUmsCmsCm

siXOg1 -M2S	387	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUm UmGmGm
	388	CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmsCmsCm
siXOg1 -M3S	389	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUm UmGmGm
	390	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfU mAmUmsCmsCm
siXOg2 -M1S	391	GmsGmsAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUm GmUmUmGmGm
	392	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfU mAmUmCmCmsUmsUm
siXOg2 -M2S	393	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUm GmUmUmGmGm
	394	CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmsUmsUm
siXOg2 -M3S	395	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUm GmUmUmGmGm
	396	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfU mAmUmCmCmsUmsUm
siXOg1 -M1P1	397	AmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmU mGmGm
	398	P1CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUf

		UmAmUmCmCm
siXOg1 -M2P1	399	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm GmGm
	400	P1CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCm
siXOg1 -M3P1	401	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm GmGm
	402	P1CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUf UmAmUmCmCm
siXOg2 -M1P1	403	GmGmAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmG mUmUmGmGm
	404	P1CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUf UmAmUmCmCmUmUm
siXOg2 -M2P1	405	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	406	P1CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmUmUm
siXOg2 -M3P1	407	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	408	P1CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUf UmAmUmCmCmUmUm
siXOg1 -M1SP	409	AmsUmsAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUm UmGmGm

1	410	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg1-M2SP	411	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	412	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg1-M3SP	413	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	414	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg2-M1SP	415	GmsGmsAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	416	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm
siXOg2-M2SP	417	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	418	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm
siXOg2-M3SP	419	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	420	P1CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm

【0317】 表1h 本發明的第八種siRNA序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOh1	429	GAAAAUCACCUAUGAAGAA
	430	UUCUUCAUAGGUGAUUUUCAC
siXOh2	431	GUGAAAAUCACCUAUGAAGAA
	432	UUCUUCAUAGGUGAUUUUCACCC
siXOh1 -M1	433	GmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	434	UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfUm UmCmAmCm
siXOh1 -M2	435	GmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmGm AmAm
	436	UmUfCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfUmU mCmAmCm
siXOh1 -M3	437	GmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmGm AmAm
	438	UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfUm UmCmAmCm
siXOh2 -M1	439	GmUmGmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	440	UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfUm

		UmCmAmCmCmCm
siXOh2 -M2	441	GmUmGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAm AmGmAmAm
	442	UmUfCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfUmU mCmAmCmCmCm
siXOh2 -M3	443	GmUmGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAm AmGmAmAm
	444	UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfUm UmCmAmCmCmCm
siXOh1 -M1S	445	GmsAmsAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAm GmAmAm
	446	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmsAmsCm
siXOh1 -M2S	447	GmsAmsAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	448	UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfUm UmCmsAmsCm
siXOh1 -M3S	449	GmsAmsAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	450	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmsAmsCm
siXOh2 -M1S	451	GmsUmsGmAmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGm AmAmGmAmAm

	452	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmAmCmsCmsCm
siXOh2 -M2S	453	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	454	UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfUm UmCmAmCmsCmsCm
siXOh2 -M3S	455	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	456	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmAmCmsCmsCm
siXOh1 -M1P1	457	GmAmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	458	P1UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCm
siXOh1 -M2P1	459	GmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmGm AmAm
	460	P1UmUfCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmAmCm
siXOh1 -M3P1	461	GmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmGm AmAm
	462	P1UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCm
siXOh2	463	GmUmGmAmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmA

-M1P1		mAmGmAmAm
	464	P1UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCmCmCm
siXOh2 -M2P1	465	GmUmGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAm AmGmAmAm
	466	P1UmUfCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmAmCmCmCm
siXOh2 -M3P1	467	GmUmGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAm AmGmAmAm
	468	P1UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCmCmCm
siXOh1 -M1SP 1	469	GmsAmsAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAm GmAmAm
	470	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmsAmsCm
siXOh1 -M2SP 1	471	GmsAmsAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	472	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmsAmsCm
siXOh1 -M3SP 1	473	GmsAmsAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmAmG mAmAm
	474	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmsAmsCm

siXOh2 -M1SP 1	475	GmsUmsGmAmAmAmAmUmCfAfCfCmUmAmUmGm AmAmGmAmAm
	476	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmAmCmsCmsCm
siXOh2 -M2SP 1	477	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	478	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCmsCmsCm
siXOh2 -M3SP 1	479	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	480	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmAmCmsCmsCm

【0318】 表1i 本發明的第九種siRNA序列

siRNA 編號	SE	序列 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOi1	489	GAUGCUAUAAAGAACAACU
	490	AGUUGUUCUUUAUAGCAUCCU
siXOi2	491	AGGAUGCUAUAAAGAACAACU
	492	AGUUGUUCUUUAUAGCAUCCUCA
siXOi1- M1	493	GmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm

	494	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUm
siXOi1-M2	495	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAm CmUm
	496	AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmU mCmCmUm
siXOi1-M3	497	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAm CmUm
	498	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUm
siXOi2-M1	499	AmGmGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	500	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUmCmAm
siXOi2-M2	501	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCm AmAmCmUm
	502	AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmU mCmCmUmCmAm
siXOi2-M3	503	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCm AmAmCmUm
	504	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUmCmAm
siXOi1-	505	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAm

M1S		AmCmUm
	506	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmsCmsUm
siXOi1-M2S	507	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	508	AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmsCmsUm
siXOi1-M3S	509	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	510	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmsCmsUm
siXOi2-M1S	511	AmsGmsGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	512	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M2S	513	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	514	AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M3S	515	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	516	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmsCmsAm

siXOi1-M1P1	517	GmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	518	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi1-M2P1	519	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	520	P1AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi1-M3P1	521	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	522	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi2-M1P1	523	AmGmGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	524	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M2P1	525	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	526	P1AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M3P1	527	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	528	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCf

		AmUmCmCmUmCmAm
siXOi1-M1SP1	529	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAm AmCmUm
	530	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmsCmsUm
siXOi1-M2SP1	531	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	532	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCf AmUmCmsCmsUm
siXOi1-M3SP1	533	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	534	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmsCmsUm
siXOi2-M1SP1	535	AmsGmsGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAm CmAmAmCmUm
	536	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M2SP1	537	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	538	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCf AmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M3SP1	539	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm

	540	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmCmUmsCmsAm

【0319】 表1j 本發明的第十種siRNA序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列 5' - 3'
siXOj1	549	GAACAACUCCUUUUAUGGA
	550	UCCAUAAAAGGAGUUGUUCUU
siXOj2	551	AAGAACAACUCCUUUUAUGGA
	552	UCCAUAAAAGGAGUUGUUCUUUA
siXOj1- M1	553	GmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG mGmAm
	554	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUm UmCmUmUm
siXOj1- M2	555	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGm GmAm
	556	UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmU mCmUmUm
siXOj1- M3	557	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGm GmAm
	558	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUm UmCmUmUm

siXOj2-M1	559	AmAmGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	560	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj2-M2	561	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	562	UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj2-M3	563	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	564	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj1-M1S	565	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	566	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj1-M2S	567	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	568	UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj1-M3S	569	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	570	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfU

		mUmCmsUmsUm
siXOj2-M1S	571	AmsAmsGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUm AmUmGmGmAm
	572	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfU mUmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M2S	573	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmA mUmGmGmAm
	574	UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUm UmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M3S	575	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmA mUmGmGmAm
	576	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfU mUmCmUmUmsUmsAm
siXOj1-M1P1	577	GmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG mGmAm
	578	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUm
siXOj1-M2P1	579	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGm GmAm
	580	P1UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfU mUmCmUmUm
siXOj1-M3P1	581	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGm GmAm

	582	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUm
siXOj2- M1P1	583	AmAmGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmA mUmGmGmAm
	584	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUmUmAm
siXOj2- M2P1	585	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAm UmGmGmAm
	586	P1UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfU mUmCmUmUmUmAm
siXOj2- M3P1	587	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAm UmGmGmAm
	588	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUmUmAm
siXOj1- M1SP1	589	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUm GmGmAm
	590	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmG fUmUmCmsUmsUm
siXOj1- M2SP1	591	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG mGmAm
	592	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmsUmsUm
siXOj1-	593	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG

M3SP1		mGmAm
	594	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj2-M1SP1	595	AmsAmsGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	596	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M2SP1	597	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	598	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M3SP1	599	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	600	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm

【0320】 表1k 本發明的第十一種siRNA序列

siRNA 編號	SE	序列 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOk1	609	CUUGCUCUGAAGUAGAAAU
	610	AUUUCUACUUCAGAGCAAGCC
siXOk2	611	GGCUUGCUCUGAAGUAGAAAU

	612	AUUUCUACUUCAGAGCAAGCCAC
siXOk1 -M1	613	CmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	614	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCm
siXOk1 -M2	615	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm
	616	AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAmA mGmCmCm
siXOk1 -M3	617	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm
	618	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCm
siXOk2 -M1	619	GmGmCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	620	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmAmCm
siXOk2 -M2	621	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	622	AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAmA mGmCmCmAmCm
siXOk2 -M3	623	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm

	624	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmAmCm
siXOk1 -M1S	625	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAm AmAmUm
	626	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmsCmsCm
siXOk1 -M2S	627	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	628	AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmsCmsCm
siXOk1 -M3S	629	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	630	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmsCmsCm
siXOk2 -M1S	631	GmsGmsCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAm GmAmAmAmUm
	632	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2 -M2S	633	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	634	AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmsAmsCm
siXOk2	635	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG

-M3S		mAmAmAmUm
	636	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmsAmsCm
siXOk1 -M1P1	637	CmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	638	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCm
siXOk1 -M2P1	639	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm
	640	P1AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCm
siXOk1 -M3P1	641	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm
	642	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCm
siXOk2 -M1P1	643	GmGmCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	644	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCmAmCm
siXOk2 -M2P1	645	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	646	P1AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmAmCm

siXOk2 -M3P1	647	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	648	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCmAmCm
siXOk1 -M1SP 1	649	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAm AmAmUm
	650	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmC fAmAmGmsCmsCm
siXOk1 -M2SP 1	651	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	652	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmsCmsCm
siXOk1 -M3SP 1	653	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	654	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmC fAmAmGmsCmsCm
siXOk2 -M1SP 1	655	GmsGmsCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAm GmAmAmAmUm
	656	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmC fAmAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2 -M2SP 1	657	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	658	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCf

		AmAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2 -M3SP 1	659	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	660	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmC fAmAmGmCmCmsAmsCm

【0321】 表11 本發明的第十二種siRNA序列

siRNA 編號	SE	序列 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXO11	669	CUUCUUUGCCAUCAAAGAU
	670	AUCUUUGAUGGCAAAGAAGAU
siXO12	671	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU
	672	AUCUUUGAUGGCAAAGAAGAUAG
siXO11- M1	673	CmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmG mAmUm
	674	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAm AmGmAmUm
siXO11- M2	675	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGm AmUm
	676	AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmA mGmAmUm
siXO11-	677	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGm

M3		AmUm
	678	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAm AmGmAmUm
siXO12-M1	679	AmUmCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmA mAmGmAmUm
	680	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAm AmGmAmUmAmGm
siXO12-M2	681	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAm AmGmAmUm
	682	AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmA mGmAmUmAmGm
siXO12-M3	683	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAm AmGmAmUm
	684	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAm AmGmAmUmAmGm
siXO11-M1S	685	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAm GmAmUm
	686	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfA mAmGmsAmsUm
siXO11-M2S	687	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmG mAmUm
	688	AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAm AmGmsAmsUm

siXO11-M3S	689	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	690	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO12-M1S	691	AmsUmsCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	692	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M2S	693	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	694	AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M3S	695	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	696	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO11-M1P1	697	CmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	698	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO11-M2P1	699	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	700	P1AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm

		mAmGmAmUm
siXO11-M3P1	701	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	702	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO12-M1P1	703	AmUmCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	704	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M2P1	705	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	706	P1AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M3P1	707	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	708	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO11-M1SP1	709	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	710	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO11-M2SP1	711	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm

	712	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAfAmGf AmAmGmsAmsUm
siXO11- M3SP1	713	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmmAmGmAmUm
	714	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO12- M1SP1	715	AmsUmsCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmmAmGmAmUm
	716	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12- M2SP1	717	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmmAmGmAmUm
	718	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12- M3SP1	719	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmmAmGmAmUm
	720	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm

【0322】 其中，大寫字母C、G、U、A表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母m表示該字母m左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫字母f表示該字母f左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母s表示該字母左右兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接；P1表示該P1右側相鄰的一個核苷酸為5'-磷酸核苷酸或5'-磷酸類似物修飾的核苷酸。在一些實施

方式中，P1是表示具體修飾的VP、Ps或P，其中，字母組合VP表示該字母組合VP右側相鄰的一個核苷酸為乙烯基磷酸酯（5'-(E)-vinylphosphonate，E-VP）修飾的核苷酸，字母組合Ps表示該字母組合Ps右側相鄰的一個核苷酸為硫代磷酸酯修飾的核苷酸，大寫字母P表示該字母P右側相鄰的一個核苷酸為5'-磷酸核苷酸。

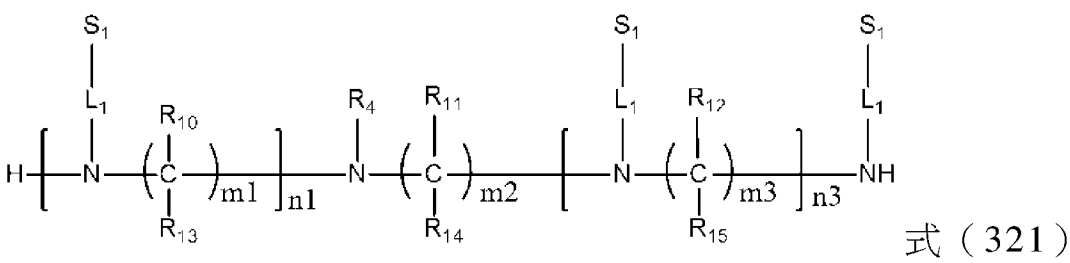
【0323】本發明前述siRNA或siRNA綴合物中，每個相鄰核苷酸之間由磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵連接，磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵中的非橋接氧原子或硫原子帶有負電荷，它可以以羧基或巰基的形式存在，羧基或巰基中的氫離子也可以部分或全部被陽離子取代。前述陽離子可以是任意的陽離子，如金屬陽離子，銨離子 NH_4^+ ，有機銨陽離子中的一種。出於提高溶解性考慮，在一種實施方式中，前述陽離子選自鹼金屬離子、三級胺形成的銨陽離子和季銨陽離子中的一種或多種。鹼金屬離子可以是 K^+ 和/或 Na^+ ，三級胺形成的陽離子可以是三乙胺形成的銨離子和/或N,N-二異丙基乙胺形成的銨離子。因此，本發明前述siRNA或siRNA綴合物可以至少部分以鹽的形式存在。在一種方式中，磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵中的非橋接氧原子或硫原子至少部分與鈉離子結合，本發明前述siRNA或siRNA綴合物以鈉鹽或部分鈉鹽的形式存在。

【0324】所屬技術領域中具有通常知識者清楚知曉的是，可以藉由使用具有相應修飾的核苷單體來將修飾的核苷酸基團引入本發明前述的siRNA中。製備具有相應修飾的核苷單體的方法及將修飾的核苷酸基團引入siRNA的方法也是所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。所有修飾的核苷單體均可以商購得到或者採用已知方法製備得到。

【0325】 式（308）所示的siRNA綴合物的製備

【0326】 可以採用任意合理的合成路線製備式（308）所示的siRNA綴合物。

【0327】 在一些實施方式中，式（308）所示的siRNA綴合物可以採用如下方法製備，該方法包括在亞磷醯胺固相合成的條件下，分別按照siRNA正義鏈和反義鏈的核苷酸種類和順序，按照3'到5'的方向將核苷單體依次連接，每個核苷單體的連接包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應；分離出siRNA的正義鏈和反義鏈，退火，其中，前述siRNA為上述本發明的siRNA；並且，該方法還包括在偶聯反應條件和偶聯試劑存在下，將式（321）所示的化合物與核苷單體或連接在固相載體上的核苷酸序列接觸，使式（321）所示的化合物經偶聯反應連接至核苷酸序列。下文中，式（321）所示的化合物也稱作綴合分子。



其中：

R₄為能夠結合至式（308）所示的化合物中Nu代表的siRNA的基團。在一些實施方式中，R₄為能夠藉由共價鍵結合至Nu代表的siRNA的基團。在一些實施方式中，R₄為能夠經反應而藉由磷酸二酯鍵綴合至Nu代表的siRNA的任意官能團的基團；

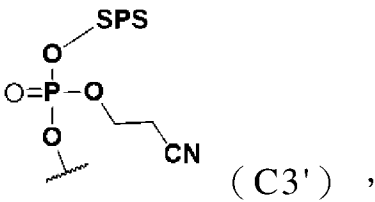
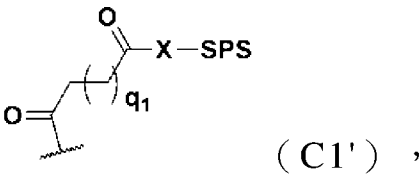
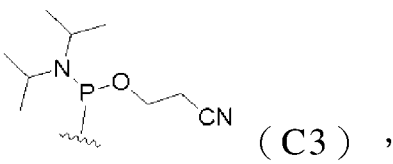
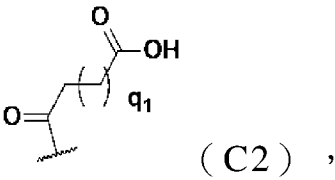
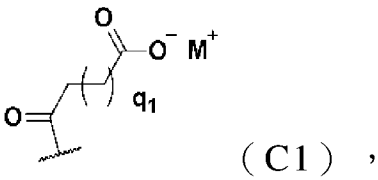
每個 S_1 獨立地是 M_1 中全部活性羥基被 $YCOO$ -基團取代而形成的基團，其中，每個 Y 獨立地選自甲基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、一氯甲基、乙基、正丙基、異丙基、苯基、鹵代苯基以及烷基苯基中的一種；在一些實施方式中， Y 為甲基。

【0328】 n_1 、 n_3 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 L_1 、 M_1 各自的定義和可選擇的範圍如前前述。

【0329】 R_4 的選擇是為了實現與含氮骨架上的 N 原子的連接，並且為合成式(308)所示的siRNA綴合物提供合適的反應位點。在一些實施方式中， R_4 中包括 R_2 連接基團或經保護的 R_2 連接基團，以及可藉由反應與siRNA形成(A59)所示結構的官能團。

【0330】 在一些實施方式中， R_4 包含可與 Nu 代表的siRNA或核苷單體上的基團形成亞磷酸酯的第1官能團以及可與羥基或氨基反應形成共價鍵的第2官能團或者含有由前述共價鍵連接的固相載體。在一些實施方式中，前述第1官能團為亞磷醯胺、羥基或被保護的羥基。在一些實施方式中，前述第2官能團為亞磷醯胺、羧基或羧酸鹽。在一些實施方式中，前述第2官能團為經由共價鍵連接至分子其他部分的固相載體，前述共價鍵由羥基或氨基形成。在一些實施方式中，前述固相載體經由磷酸酯鍵、羧酸酯鍵或醯胺鍵連接。在一些實施方式中，前述固相載體為樹脂。

【0331】 在一些實施方式中，前述第1官能團含有羥基、 $-OR_k$ 或式(C3)所示的基團；前述第2官能團含有(C1)、(C2)、(C3)、(C1')或(C3')所示的結構：



式中， q_1 為1-4的整數，X為O或NH， M^+ 為陽離子， R_k 為羥基保護基團，SPS表示固相載體， $\sim$ 表示基團連接共價部分的位元點。

【0332】 在一些實施方式中，前述第1官能團含有亞磷醯胺基團，如（C3）所示，該亞磷醯胺基團可以與核苷酸上的任意位置的羥基，如2'位羥基或3'位羥基發生偶聯反應形成亞磷酸酯，並經氧化或硫化形成（A59）所示的磷酸二酯鍵或硫代磷酸酯鍵，將綴合分子綴合至siRNA。此時，即使前述第2官能團並不存在，式（321）化合物也能夠綴合至核苷酸，不影響式（308）所示的siRNA綴合物的獲得。在此情況下，在經由亞磷醯胺固相合成等方法獲得siRNA的正義鏈或反義鏈後，使式（321）化合物與核苷

酸序列中末端核苷酸上的羥基反應，並在後續的氧化或硫化過程中形成磷酸二酯鍵連接或硫代磷酸酯連接，將式(321)化合物綴合至siRNA。

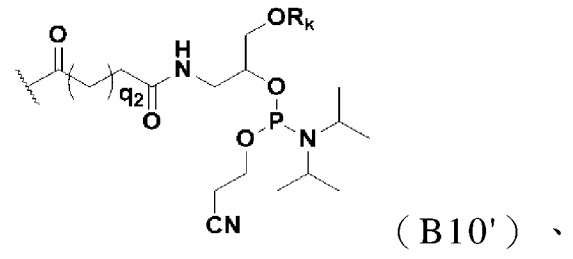
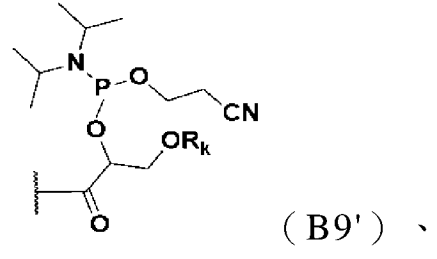
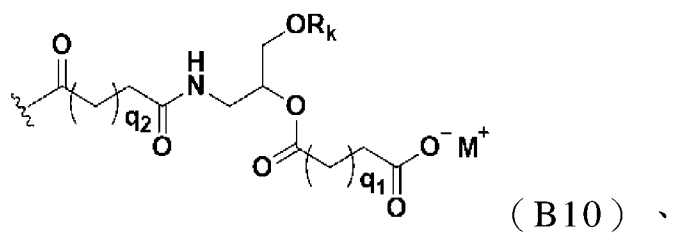
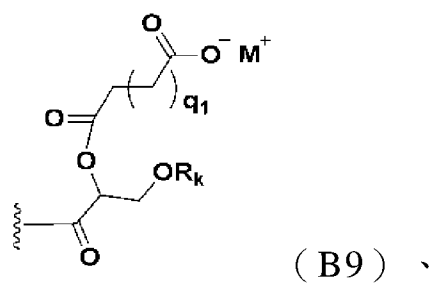
【0333】 在一些實施方式中，前述第1官能團含有被保護的羥基。在一些實施方式中，前述第2官能團包含可與固相載體反應的基團，前述反應提供包含固相載體的綴合分子。在一些實施方式中，前述第2官能團含有羧基、羧酸鹽或亞磷醯胺，如(C1)、(C2)或(C3)所示，當前述第2官能團包含羧基或羧酸鹽時，式(321)化合物與固相載體，例如樹脂上的羥基或氨基進行酯化反應或醯胺化反應，形成經羧酸酯鍵連接的包含固相載體的綴合分子。當前述第2官能團包含亞磷醯胺官能團時，式(321)化合物與通用固相載體，例如樹脂上的羥基發生偶聯反應，並經氧化形成經磷酸二酯鍵連接的包含固相載體的綴合分子。隨後，以上述連接固相載體後的產物作為起始，按照亞磷醯胺固相合成方法依次連接核苷單體，獲得連接有綴合基團的siRNA的正義鏈或反義鏈。在亞磷醯胺固相合成過程中，前述第1官能團發生脫保護，隨後在偶聯反應條件下與核苷單體上的亞磷醯胺基團發生偶聯。

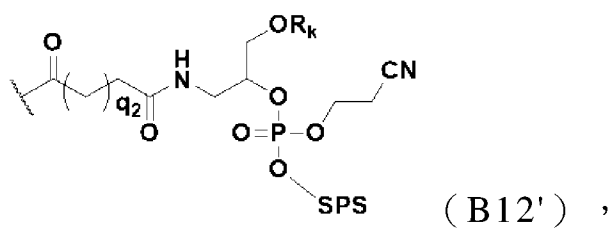
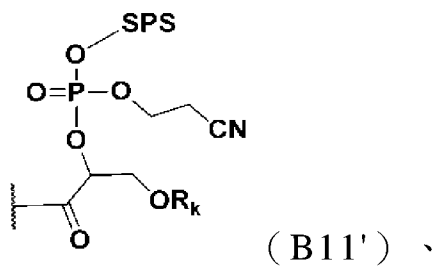
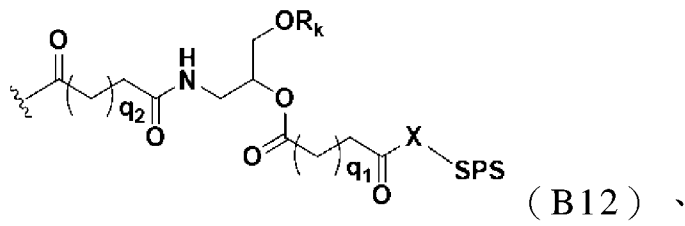
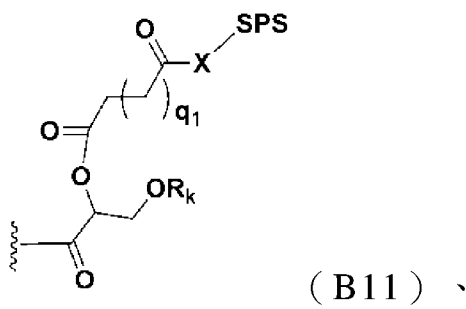
【0334】 在一些實施方式中，前述第1官能團含有羥基或被保護的羥基；前述第2官能團含有經羧酸酯鍵連接的固相載體或經醯胺鍵連接的固相載體、或者經磷酸酯鍵連接的固相載體，如(C1')或(C3')所示。此時，由式(321)化合物代替固相載體作為起始，按照亞磷醯胺固相合成方法依次連接核苷單體，獲得連接有綴合基團的siRNA的正義鏈或反義鏈。

【0335】 在一些實施方式中，羧酸鹽可以表示為 -COO-M^+ ，其中， M^+ 是陽離子，例如選自金屬陽離子，銨陽離子 NH_4^+ ，有機銨陽離子中的一

種。在一種實施方式中，前述金屬離子選自鹼金屬離子中的一種，如 K^+ 或 Na^+ 。出於提高溶解性、使反應順利進行的考慮，在一些實施方式中，有機銨離子為三級胺形成的銨陽離子或季銨陽離子，如，三乙胺形成的銨離子或N,N-二異丙基乙胺形成的銨離子。在一些實施方式中，羧酸鹽是三乙胺羧酸鹽或N,N-二異丙基乙胺羧酸鹽。

【0336】 在一些實施方式中， R_4 含有 (B9)、(B10)、(B9')、(B10')、(B11)、(B12)、(B11') 或 (B12') 所示的結構：





其中， q_1 為1-4的整數， q_2 為1-10的整數，X為O或NH， M^+ 為陽離子， R_k 為羥基保護基團，SPS表示固相載體， $\sim$ 表示基團連接共價部分的位元點。在一些實施方式中， q_1 為1或2。在一些實施方式中， q_2 為1-5的整數。在一些實施方式中， R_4 含有(B9)或(B10)所示的結構。在一些實施方式中， R_4 含有(B11)或(B12)所示的結構。

【0337】 在一些實施方式中， R_k 是Tr（三苯甲基）、MMTr（4-甲氧基三苯甲基）、DMTr（4,4'-雙甲氧基三苯甲基）、TMTTr（4,4',4''-三甲氧基三苯甲基）。

基三苯甲基)中的一種或多種。在一些實施方式中， R_k 可以是DMTr，即4,4'-雙甲氧基三苯甲基(4,4'-dimethoxytrityl)。

【0338】 L_1 的定義如前前述。

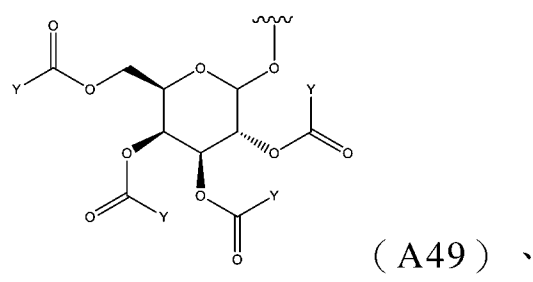
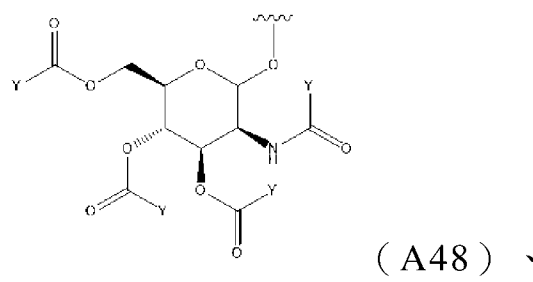
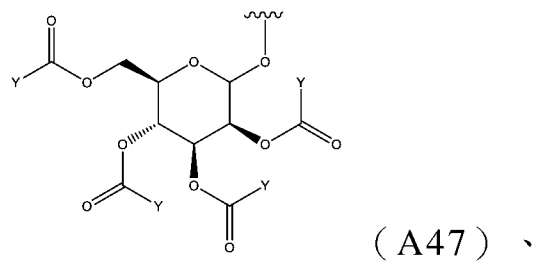
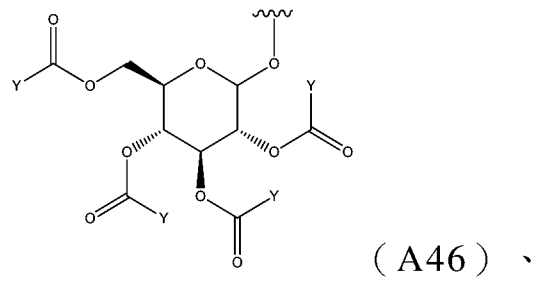
【0339】 在一些實施方式中， L_1 被用於將 M_1 靶向基團連接至含氮骨架上的N原子，從而為式(308)所示的siRNA綴合物提供肝靶向功能。在一些實施方式中， L_1 包含(A1)-(A26)中的任一個或其組合。

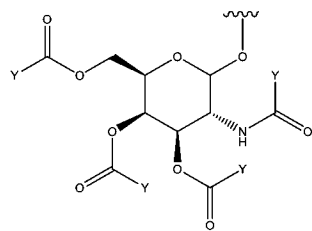
【0340】 根據上述描述，所屬技術領域中具有通常知識者容易理解的是，相較於本領域習知的亞磷醯胺固相合成方法而言，可藉由上述第1官能團以及任選的第2官能團，獲得將綴合分子連接至核苷酸序列的任意可能的位置的式(308)所示的siRNA綴合物，例如，綴合分子連接至核苷酸序列的端部，綴合分子連接至核苷酸序列的末端。相應地，除非另有說明，以下關於siRNA綴合物和/或綴合分子的製備的描述中，當提及“脫保護”、“偶聯”、“蓋帽”、“氧化”、“硫化”等反應時，應當理解為本領域習知的亞磷醯胺核酸固相合成方法中所關於的反應條件和試劑也同樣適用於這些反應。示例性的反應條件和試劑將在後文詳細描述。

【0341】 在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 。在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 中至少一個活性羥基被羥基保護基團保護而形成的基團。在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 中任何存在的活性羥基全部被羥基保護基團保護而形成的基團。在一些實施方式中，任何所屬技術領域中具有通常知識者已知的羥基保護基團均可被用於保護 M_1 中的活性羥基。在一些實施方式中，被保護的羥基可以式 $YCOO^-$ 表示，其中，每個Y獨立地選自於由 C_1 - C_{10} 烷基和 C_6 - C_{10} 芳基所組成的組，前述 C_1 - C_{10} 烷基和

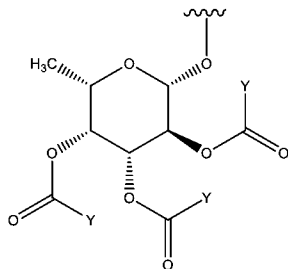
C₆-C₁₀芳基任選地被一個或多個取代基取代，前述取代基選自於由鹵素和 C₁-C₆烷基所組成的組。在一些實施方式中，每個Y獨立地選自於由以下基團所組成的組：甲基、三氟甲基、二氟甲基、單氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、一氯甲基、乙基、正丙基、異丙基、苯基、鹵苯基，以及C₁-C₆烷基苯基。

【0342】 在一些實施方式中，每個S₁各自獨立地選自於由（A46） - （A54）所組成的組：

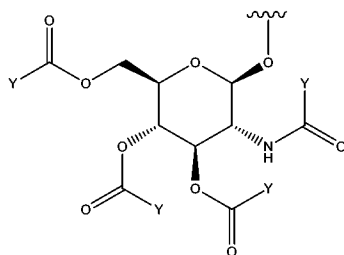




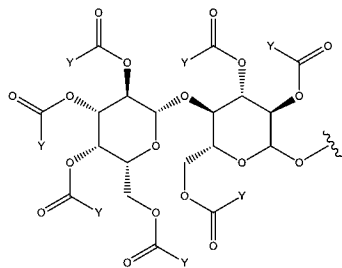
(A50) 、



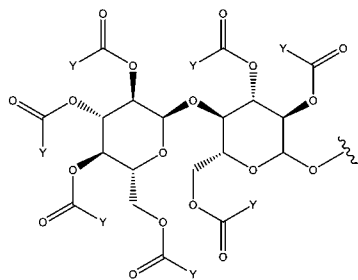
(A51) 、



(A52) 、



(A53) 、



(A54) 。

【0343】 在一些實施方式中，S₁為（A49）或（A50）。

【0344】 在一些實施方式中，每個Y獨立地選自甲基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、一氯甲基、乙基、正丙基、異丙基、苯基、鹵代苯基以及烷基苯基中的一種；在一些實施方式中，Y為甲基。

【0345】如前前述，式（308）所示的siRNA綴合物的製備方法還包括以下步驟：合成siRNA的另一鏈（例如，當上述步驟合成了連接有綴合分子的siRNA正義鏈時，還包括按照固相合成方法合成siRNA的反義鏈，反之亦然），分離正義鏈和反義鏈，以及退火。具體地，在分離步驟中，連接至核苷酸序列和/或綴合分子的固相載體被切割下來，同時必要的保護基團被脫除（此時，式（321）化合物中的各 S_1 基團轉化為對應的 M_1 靶向基團），獲得連接有綴合分子的siRNA正義鏈（或反義鏈）以及對應的反義鏈（或正義鏈），正義鏈與反義鏈退火形成雙鏈RNA結構，獲得式（308）所示的siRNA綴合物。

【0346】在一些實施方式中，式（308）所示的siRNA綴合物的製備方法包含以下步驟：在偶聯反應條件和偶聯試劑存在下，將式（321）所示的化合物與正義鏈或反義鏈的3'端的第一個核苷單體接觸，使式（321）所示的化合物連接上序列中第一個核苷酸，在亞磷醯胺固相合成的條件下，按照期望的正義鏈或反義鏈核苷酸種類和順序，按照3'到5'的方向將核苷單體依次連接，合成siRNA的正義鏈或反義鏈；其中，式（321）化合物為R4中含有第1官能團和第2官能團，第1官能團含有被保護的羥基，第2官能團具有如（C1'）或（C3'）所示結構的化合物，與第一個核苷單體連接前，式（321）化合物經過脫保護；每個核苷單體的連接包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應；得到連接有綴合基團的核酸的正義鏈或反義鏈；在亞磷醯胺固相合成的條件下，按照反義鏈或正義鏈核苷酸種類和順序，按照3'到5'的方向將核苷單體依次連接，合成核酸的反義鏈或正義鏈；每個

核苷單體的連接包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應；脫除保護基並與固相載體切割，分離純化獲得正義鏈和反義鏈，退火。

【0347】 在一些實施方式中，式（308）所示的siRNA綴合物的製備方法包含以下步驟：按照該雙鏈siRNA中正義鏈或反義鏈的核苷酸種類和順序，按照3'到5'的方向將核苷單體依次連接，合成正義鏈和反義鏈，每個核苷單體的連接包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應，得到連接在固相載體上的正義鏈和連接在固相載體上的反義鏈；在偶聯反應條件和偶聯試劑存在下，將式（321）所示的化合物與連接在固相載體上的正義鏈或連接在固相載體上的反義鏈接觸，將式（321）化合物連接至正義鏈或反義鏈，其中，式（321）化合物是 R_4 中含有第1官能團，第1官能團為亞磷醯胺基團的式（321）化合物；脫除保護基並與固相載體切割，分別分離純化，獲得siRNA的正義鏈或反義鏈，退火，其中，前述siRNA的正義鏈或反義鏈上連接有綴合基團。

【0348】 在一些實施方式中，（A59）中的P原子連接至siRNA中的正義鏈的3'末端，式（308）所示的siRNA綴合物的製備方法包括：

【0349】 （1）脫除式（321）化合物（其中，式（321）化合物為 R_4 中含有第1官能團和第2官能團，第1官能團含有被保護的羥基 OR_k ，第2官能團具有如式（C1'）或（C3'）所示結構的化合物）中的羥基保護基團 R_k ；在偶聯反應條件和偶聯試劑存在下，將脫保護得到的產物與核苷單體接觸，得到藉由綴合分子連接至固相載體的核苷單體；

【0350】 （2）以該藉由綴合分子連接至固相載體的核苷單體起始，按照3'-5'的方向藉由亞磷醯胺固相合成方法合成siRNA的正義鏈；

【0351】 (3) 藉由亞磷醯胺固相合成方法，合成siRNA的反義鏈；

【0352】 (4) 分離出siRNA的正義鏈和反義鏈並退火，獲得式(308)所示的siRNA綴合物。

【0353】 其中，在步驟(1)中，脫除上述式(321)化合物中的保護基團 R_k 的方法包括在脫保護條件下，將式(321)化合物與脫保護試劑接觸。脫保護條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應時間為30-300秒，在一些實施方式中為50-150秒，脫保護試劑可以選自三氟乙酸、三氯乙酸、二氯乙酸、一氯乙酸中的一種或多種，在一些實施方式中為二氯乙酸。脫保護試劑與式(321)化合物的摩爾比為10:1-1000:1，在一些實施方式中為50:1-500:1。

【0354】 前述偶聯反應條件和偶聯試劑可使用任何適合於上述偶聯反應的條件和試劑。在一些實施方式中，可使用與所採用的固相合成方法中的偶聯反應相同的條件與試劑。

【0355】 在一些實施方式中，前述偶聯反應的條件包括反應溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C。式(321)化合物與核苷單體的摩爾比為1:1-1:50，在一些實施方式中為1:2-1:5；式(321)化合物和偶聯試劑的摩爾比可以為1:1-1:50，在一些實施方式中為1:3-1:10，反應時間為200-3000秒，在一些實施方式中為500-1500秒。偶聯試劑選自1H-四氫唑、5-乙硫基1H-四氫唑、5-苄硫基1H-四氫唑中的一種或多種，在一些實施方式中為5-乙硫基1H-四氫唑。前述偶聯反應可在有機溶劑中進行，前述有機溶劑選自無水乙腈、無水DMF、無水二氯甲烷中的一種或多種，在一些實

施方式中為無水乙腈。相對於式(321)化合物，前述有機溶劑的用量為3-50L/mol，在一些實施方式中為5-20L/mol。

【0356】 在步驟(2)中，藉由亞磷醯胺核酸固相合成的方法，利用上述步驟製備的藉由綴合分子連接至固相載體的核苷單體起始，按照3'-5'的方向合成第二種siRNA綴合物的正義鏈SS。此時，綴合基團連接至所得到的正義鏈的3'末端。

【0357】 步驟(2)和(3)中前述固相合成的其它條件，包括核苷單體脫保護條件，脫保護試劑種類和用量，偶聯反應條件，偶聯試劑的種類和用量，蓋帽反應的條件，蓋帽試劑的種類和用量，氧化反應條件，氧化試劑種類和用量，硫化反應條件，硫化試劑種類和用量採用本領域中常規使用的各種試劑、用量和條件。

【0358】 例如，在一些實施方式中，步驟(2)和(3)中前述固相合成可使用如下條件：

【0359】 核苷單體脫保護條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應時間為30-300秒，在一些實施方式中為50-150秒，脫保護試劑可以選自三氟乙酸、三氯乙酸、二氯乙酸、一氯乙酸、中的一種或多種，在一些實施方式中為二氯乙酸。脫保護試劑與固相載體上4,4'-二甲氧基三苯甲基保護基的的摩爾比可以為2:1-100:1，在一些實施方式中為3:1-50:1。

【0360】 偶聯反應條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，固相載體上連接的核酸序列與核苷單體的摩爾比可以為1:1-1:50，在一些實施方式中為1:5-1:15；固相載體上連接的核酸序列和偶

聯試劑的摩爾比為1:1-1:100，在一些實施方式中為1:50-1:80，反應時間和偶聯試劑的選擇與前述相同。

【0361】蓋帽反應條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應時間為5-500秒，在一些實施方式中為10-100秒，蓋帽試劑的選擇與前述相同。蓋帽試劑的總量與固相載體上連接的核酸序列的摩爾比為1:100-100:1，在一些實施方式中為1:10-10:1。在蓋帽試劑使用等摩爾量的乙酸酐與N-甲基咪唑的情況下，乙酸酐、N-甲基咪唑以及固相載體上連接的核酸序列的摩爾比可為1:1:10-10:10:1，在一些實施方式中為1:1:2-2:2:1。

【0362】氧化反應條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應時間為1-100秒，在一些實施方式中為5-50秒，氧化試劑在一些實施方式中為碘（在一些實施方式中，以碘水的形式提供）。氧化試劑與偶聯步驟中固相載體上連接的核酸序列的摩爾比可以為1:1-100:1，在一些實施方式中為5:1-50:1。在一些實施方式中，前述氧化反應在四氫呋喃:水:吡啶=3:1:1-1:1:3的混合溶劑中進行。硫化反應條件包括溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應時間為50-2000秒，在一些實施方式中為100-1000秒，硫化試劑在一些實施方式中為氫化黃原素。硫化試劑與偶聯步驟中固相載體上連接的核酸序列的摩爾比為10:1-1000:1，在一些實施方式中為10:1-500:1。在一些實施方式中，前述硫化反應在乙腈:吡啶=1:3-3:1的混合溶劑中進行。

【0363】在將所有核苷單體連接之後，退火之前，該方法還包括分離出siRNA的正義鏈和反義鏈。分離的方法為所屬技術領域中具有通常知識

者所習知，一般包括將合成得到的核苷酸序列從固相載體上切割下來，脫除鹼基上、磷酸基上和配體上的保護基團，純化和脫鹽。

【0364】 將合成得到的核苷酸序列從固相載體上切割下來，並脫除鹼基上、磷酸基上和配體上的保護基團可按照siRNA合成中常規的切割和脫保護方法進行。例如，將得到的連接有固相載體的核苷酸序列與濃氨水接觸；在脫保護的過程中，(A46) - (A54) 基團的保護基團YCOO-轉化為羥基，S₁基團轉化為相應的M₁基團，生成式(308)所示的siRNA綴合物。其中，前述濃氨水可以是25-30重量%的氨水，濃氨水的用量與目標siRNA序列相比可以為0.2ml/μmol-0.8ml/μmol。

【0365】 在所合成的核苷酸序列上存在至少一個2'-TBDMS保護時，前述方法還包括將脫除了固相載體的核苷酸序列與三乙胺三氫氟酸鹽接觸，以脫除該2'-TBDMS保護。此時，所得到的目標siRNA序列中的相應核苷酸具有游離的2'-羥基。三乙胺三氫氟酸鹽純品的用量與目標siRNA序列相比可以為0.4ml/μmol-1.0ml/μmol。這樣即可得到式(308)所示的siRNA綴合物。

【0366】 純化和脫鹽的方法是所屬技術領域中具有通常知識者熟知的。例如，可利用製備型離子層析純化柱，藉由NaBr或NaCl的梯度沖提，完成核酸的純化；產品收集合併後，可採用反相層析純化柱進行脫鹽。

【0367】 這樣得到的式(308)所示的siRNA綴合物中，核苷酸之間的磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵中的非橋接氧原子或硫原子基本與鈉離子結合，式(308)所示的siRNA綴合物基本以鈉鹽形式存在。可以採用熟知

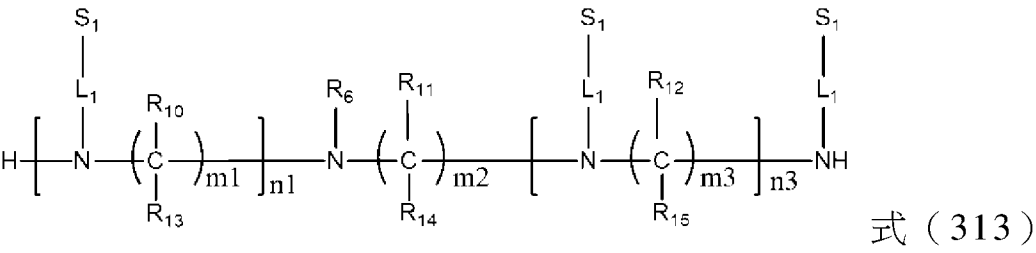
的離子交換方法，用氫離子和/或其他陽離子取代前述鈉離子，得到其他形式的式（308）所示的siRNA綴合物。前述陽離子如前前述。

【0368】在合成過程中，可隨時對核酸序列的純度和分子量進行檢測，更好地控制合成品質，此類檢測的方法為所屬技術領域中具有通常知識者所習知。例如，可藉由離子交換層析檢測核酸純度，並藉由液質聯用層析（LC-MS）測定分子量。

【0369】退火的方法也是所屬技術領域中具有通常知識者熟知的。例如，可簡單地將所合成的正義鏈（S鏈）與反義鏈（AS鏈）以等摩爾比混合在注射用水中加熱至70-95℃，隨後室溫冷卻，使其藉由氫鍵形成雙鏈結構。這樣即可得到式（308）所示的siRNA綴合物。

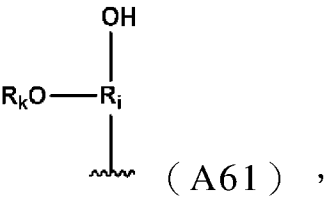
【0370】在獲得前述siRNA綴合物後，在一些實施方式中，還可利用例如液質聯用層析等方法，藉由分子量檢測等方式對所合成的式（308）所示的siRNA綴合物進行表徵，確定所合成的siRNA綴合物為目標設計的式（308）所示的siRNA綴合物，且所合成的siRNA的序列為期望的siRNA的序列，例如為表1中所列的序列之一。

【0371】式（321）所示化合物可以藉由以下製備方法得到：該方法包括在有機溶劑中，在酯化反應條件下，以及在鹼和酯化催化劑存在下，將式（313）所示化合物與環狀酸酐接觸，離子交換，分離得到式（321）所示化合物：



其中， $n1$ 、 $n3$ 、 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 L_1 、 S_1 各自的定義和可選擇的範圍如前前述；

R_6 為提供式(321)中 R_4 的基團；在一些實施方式中， R_6 具有(A61)所示的結構：



其中， R_i 為能夠實現與含氮骨架上的N原子連接、與 R_kO 連接並且連接有一個游離羥基的任意基團， R_k 為羥基保護基團。此時，所獲得的是 R_4 中含有作為羥基保護基團的第1官能團和第2官能團，前述第2官能團含有如(C1)或(C2)所示結構的式(321)化合物。

【0372】 前述酯化反應條件包括反應溫度為0-100℃，反應時間為8-48小時，在一些實施方式中，前述酯化反應條件為反應溫度為10-40℃，反應時間為20-30小時。

【0373】 在一些實施方式中，前述有機溶劑包含環氧類溶劑、醚類溶劑、鹵代烷類溶劑、二甲基亞砜、N,N-二甲基甲醯胺和N,N-二異丙基乙胺中的一種或多種。在一些實施方式中，前述環氧類溶劑為二氧六環和/或四氫呋喃，前述醚類溶劑為乙醚和/或甲基叔丁基醚，前述鹵代烷類溶劑為二氯甲烷、三氯甲烷和1,2-二氯乙烷中的一種或多種。在一些實施方式中，

前述有機溶劑為二氯甲烷。相對於前述式(313)所示化合物，前述有機溶劑的用量為3-50L/mol，在一些實施方式中為5-20L/mol。

【0374】 在一些實施方式中，前述環狀酸酐為丁二酸酐、戊二酸酐、己二酸酐或庚二酸酐中的一種，在一些實施方式中為丁二酸酐。前述環狀酸酐與前述式(313)所示化合物的摩爾比為1:1-10:1，在一些實施方式中為2:1-5:1。

【0375】 前述酯化催化劑可以是任何對該酯化反應起到催化作用的催化劑，例如該催化劑可以是4-二甲氨基吡啶。前述催化劑與式(313)所示化合物的摩爾比為1:1-10:1，在一些實施方式中為2:1-5:1。

【0376】 在一些實施方式中，前述鹼可以是任意的無機鹼，有機鹼或者它們的結合。考慮溶解性和產物穩定性，前述鹼可以是例如三級胺。在一些實施方式中，前述三級胺為三乙胺或N,N-二異丙基乙胺。前述三級胺與式(313)所示化合物的摩爾比為1:1-20:1，在一些實施方式中為3:1-10:1。

【0377】 前述離子交換作用是將式(321)化合物轉化為期望的羧酸或羧酸鹽的形式，離子交換的方法為所屬技術領域中具有通常知識者所習知，可以使用合適的離子交換溶液和交換條件，得到具有 M^+ 陽離子的綴合分子，在此不做詳述。在一些實施方式中，前述離子交換反應使用三乙胺磷酸鹽溶液進行，前述三乙胺磷酸鹽溶液的濃度為0.2-0.8M，在一些實施方式中，前述三乙胺磷酸鹽溶液的濃度為0.4-0.6M，相對於式(313)化合物，前述三乙胺磷酸鹽溶液的用量為3-6L/mol，在進一步的實施方式中為4-5L/mol。

【0378】 可使用任何合適的分離方法從反應混合物中分離式(321)化合物。在一些實施方式中，可藉由蒸發除去溶劑、隨後藉由層析方法分離式(321)化合物，例如，可使用如下兩種層析條件進行分離：(1) 正相純化矽膠：200-300目矽膠填料，使用含1wt%三乙胺的二氯甲烷:甲醇=100:18-100:20梯度沖提；或者(2) 反相純化：C18、C8反相填料，使用甲醇:乙腈=0.1:1-1:0.1梯度沖提。在一些實施方式中，可以直接除去溶劑得到式(321)化合物粗產品，該粗產品可以直接用於後續反應。

【0379】 在一些實施方式中，式(321)化合物的製備方法還進一步包括在縮合反應條件下，在有機溶劑中，在縮合劑、縮合催化劑和三級胺的存在下，將上述離子交換反應得到的產物進一步與含有氨基或羥基的固相載體進行接觸。此時，所獲得的是R₄中含有第1官能團和第2官能團，第1官能團含有羥基保護基團，第2官能團含有如(C1')所示結構的式(321)化合物。

【0380】 前述固相載體為固相合成siRNA中所用的載體中的一種，其中的一些為所屬技術領域中具有通常知識者所習知。例如，前述固相載體可以選自含有活性羥基或氨基官能團的固相載體，在一些實施方式中，前述固相載體為氨基樹脂或羥基樹脂。在一些實施方式中，前述氨基或羥基樹脂具有如下參數：粒徑100-400目(mesh)，表面氨基或羥基載量為0.2-0.5mmol/g。前述式(321)所示化合物與固相載體的用量比為10-400 μmol化合物/每克固相載體(μmol/g)。在一些實施方式中，前述式(321)所示化合物與固相載體的用量比為50-200 μmol/g。

【0381】 前述有機溶劑可以是所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何合適的溶劑或混合溶劑。在一些實施方式中，前述有機溶劑為乙腈、環氧類溶劑、醚類溶劑、鹵代烷類溶劑、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺和N,N-二異丙基乙胺中的一種或多種。在一些實施方式中，前述環氧類溶劑為二氧六環和/或四氫呋喃，前述醚類溶劑為乙醚和/或甲基叔丁基醚，前述鹵代烷類溶劑為二氯甲烷、三氯甲烷和1,2-二氯乙烷中的一種或多種。在一些實施方式中，前述有機溶劑為乙腈。相對於式(321)化合物，前述有機溶劑的用量為20-200L/mol，在一些實施方式中為50-100L/mol。

【0382】 在一些實施方式中，前述縮合劑可以是苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸酯/鹽 (benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate, PyBop)、3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-
 苯 唑 4(3H)- 酮
 (3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, DEPBT) 和 / 或 O- 苯 并 三 唑 - 四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 酯 / 鹽 (O-benzotriazol-1-yl-tetramethyluronium hexafluorophosphate)，在一些實施方式中，前述縮合劑為O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯。前述縮合劑與式(321)所示化合物的摩爾比為1:1-20:1，在其它實施方式中為1:1-5:1。

【0383】 在一些實施方式中，前述三級胺為三乙胺和/或N,N-二異丙基乙胺，在一些實施方式中為N,N-二異丙基乙胺；前述三級胺與式(321)所示化合物的摩爾比為1:1-20:1，在一些實施方式中為1:1-5:1。

【0384】 在一些實施方式中，式（321）化合物的製備方法還可以包括在蓋帽反應條件下，在有機溶劑中，將得到的縮合產物與蓋帽試劑和醯化催化劑接觸，分離得到式（321）所示化合物。前述蓋帽反應的作用在於除去任何尚未反應完全的活性反應官能團，以避免在後續反應中產生不必要的副產物。前述蓋帽反應的條件包括反應溫度為0-50°C，在一些實施方式中為15-35°C，反應的時間為1-10h，在一些實施方式中為3-6h。蓋帽試劑可以使用siRNA固相合成中所使用的蓋帽試劑，siRNA固相合成中所使用的蓋帽試劑為所屬技術領域中具有通常知識者所習知。

【0385】 在一些實施方式中，前述蓋帽試劑由蓋帽試劑1（cap1）和蓋帽試劑2（cap2）組成，其中，蓋帽試劑1為N-甲基咪唑，在一些實施方式中以N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液形式提供，其中，吡啶與乙腈的體積比為1:10-1:1，在一些實施方式中為1:3-1:1，吡啶與乙腈的總體積與N-甲基咪唑的體積比為1:1-10:1，在一些實施方式中為3:1-7:1。前述蓋帽試劑2為乙酸酐。在一些實施方式中，前述蓋帽試劑2以乙酸酐的乙腈溶液形式提供，其中，乙酸酐和乙腈的體積比為1:1-1:10，在進一步的實施方式中為1:2-1:6。

【0386】 在一些實施方式中，前述N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液的體積與式（321）化合物的品質之比為5ml/g-50ml/g，在一些實施方式中為15ml/g-30ml/g。前述乙酸酐的乙腈溶液的體積與式（321）化合物的品質之比為0.5ml/g-10ml/g，在一些實施方式中為1ml/g-5ml/g。

【0387】 在一些實施方式中，蓋帽試劑使用等摩爾量的乙酸酐與N-甲基咪唑。在一些實施方式中，前述有機溶劑為乙腈、環氧類溶劑、醚類溶

劑、鹵代烷類溶劑、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺和N,N-二異丙基乙胺中的一種或多種。在一些實施方式中，前述有機溶劑為乙腈。相對於式(321)化合物，前述有機溶劑的用量為10-50L/mol，在一些實施方式中為5-30L/mol。

【0388】 在一些實施方式中，前述醯化催化劑可以選自任何可用於酯化縮合或醯胺化縮合的催化劑，例如鹼性雜環化合物。在一些實施方式中，前述醯化催化劑為4-二甲氨基吡啶。前述催化劑與式(321)所示化合物的品質之比為0.001:1-1:1，在一些實施方式中為0.01:1-0.1:1。

【0389】 在一些實施方式中，可使用任何合適的分離方法從反應混合物中分離式(321)化合物。在一些實施方式中，可藉由以有機溶劑充分洗滌，並過濾，去除未反應的反應物、過量的蓋帽試劑及其它雜質，得到式(321)化合物，前述有機溶劑選自乙腈、二氯甲烷、甲醇，在一些實施方式中為乙腈。

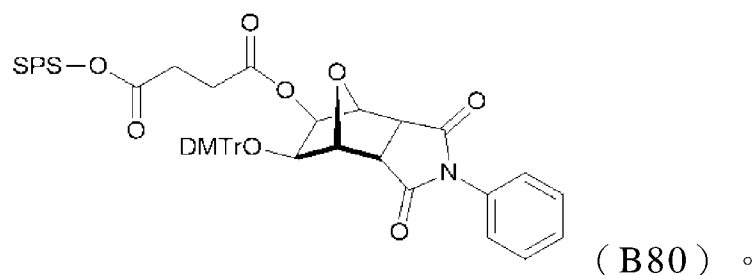
【0390】 在一些實施方式中，式(321)所示綴合分子的製備方法包括在有機溶劑中，在偶聯反應條件下，以及在偶聯試劑存在下，將式(313)所示化合物與亞磷醯二胺接觸，分離得到式(321)所示化合物。此時，所獲得的是R4中含有第1官能團和第2官能團，第1官能團含有羥基保護基團，第2官能團含有如(C3)所示結構的式(321)化合物。

【0391】 在一些實施方式中，偶聯反應條件包括溫度可以為0-50°C，例如為15-35°C，式(313)化合物與亞磷醯二胺的摩爾比可以為1:1-1:50，例如為1:5-1:15；式(313)化合物和偶聯試劑的摩爾比可以為1:1-1:100，例如為1:50-1:80；反應時間可以為200-3000秒，例如為500-1500秒。前述

亞磷醯二胺例如可使用雙(二異丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦，其可商購獲得或按照本領域中習知的方法合成獲得。偶聯試劑選自1H-四氮唑、5-乙硫基1H-四氮唑、5-苄硫基1H-四氮唑中的一種或多種，例如為5-乙硫基1H-四氮唑。前述偶聯反應可在有機溶劑中進行，前述有機溶劑選自無水乙腈、無水DMF、無水二氯甲烷中的一種或多種，例如為無水乙腈。在一些實施方式中，相對於式(313)化合物，前述有機溶劑的用量為3-50L/mol，例如可以為5-20L/mol。藉由進行該偶聯反應，式(313)化合物中的羥基與亞磷醯二胺反應形成亞磷醯胺基團。在一些實施方式中，可以直接除去溶劑得到式(321)化合物粗產品，該粗產品可以直接用於後續反應。

【0392】 在一些實施方式中，式(321)化合物的製備方法還進一步包括以下步驟：在偶聯反應條件下，在有機溶劑中，以及在偶聯試劑存在下，將分離得到的產物進一步與含有羥基的固相載體進行接觸。隨後，經蓋帽反應、氧化反應，分離得到式(321)化合物。此時，所獲得的是R₄中含有第1官能團和第2官能團，第1官能團含有羥基保護基團，第2官能團具有如(C3')所示結構的式(321)化合物。

【0393】 在一些實施方式中，前述固相載體為本領域中習知的可用於核酸固相合成的固相載體，例如，可以是經脫保護反應後的市售的通用固相載體(NittoPhase®HL UnyLinker™ 300 Oligonucleotide Synthesis Support, Kinovate Life Sciences公司，結構如(B80)所示)：



【0394】 脫保護反應為所屬技術領域中具有通常知識者所習知。在一些實施方式中，脫保護條件包括溫度為0-50℃，例如為15-35℃；反應時間為30-300秒，例如為50-150秒。脫保護試劑可以選自三氟乙酸、三氯乙酸、二氯乙酸、一氯乙酸中的一種或多種，在一些實施方式中，脫保護試劑為二氯乙酸。脫保護試劑與固定相上的-DMTr（4,4'-二甲氧基三苯甲基）保護基的摩爾比為2:1-100:1，例如為3:1-50:1。藉由進行前述脫保護，在前述固相載體表面上獲得具有反應活性的游離羥基，便於進行後續的偶聯反應。

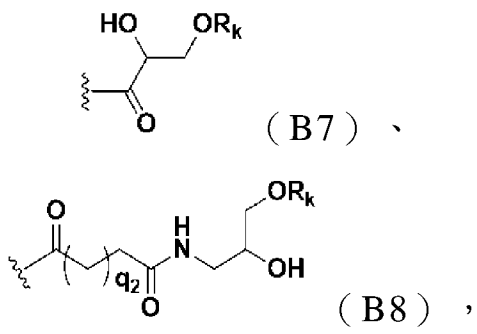
【0395】 偶聯反應條件以及偶聯試劑的選擇可如上前述。藉由進行該偶聯反應，脫保護反應中形成的游離羥基與亞磷醯胺基團反應形成亞磷酸酯連接。

【0396】 在一些實施方式中，蓋帽反應條件包括溫度為0-50℃，例如為15-35℃，反應時間為5-500秒，例如為10-100秒，前述蓋帽反應在蓋帽試劑存在下進行。蓋帽試劑的選擇和用量可如上前述。

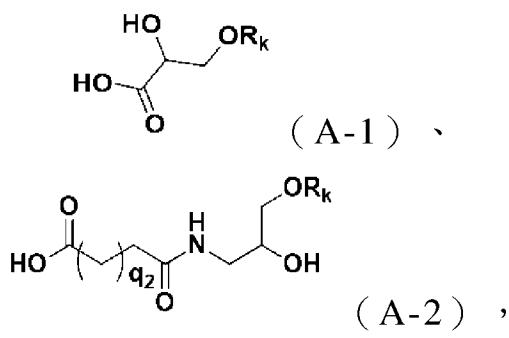
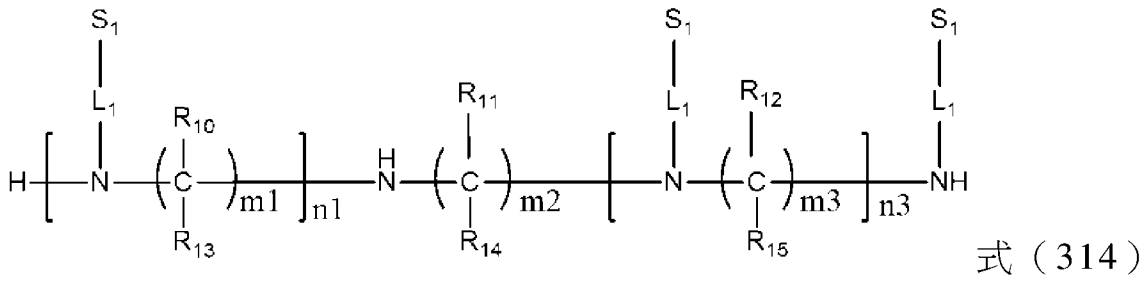
【0397】 氧化反應條件包括溫度為0-50℃，例如可以為15-35℃，反應時間為1-100秒，例如可以為5-50秒，氧化試劑例如可以為碘（在一些實施方式中，以碘水的形式提供）。在一些實施方式中，氧化試劑與連接至固相載體的核酸序列的摩爾比為1:1-100:1，例如可以為5:1-50:1。在一些

實施方式中，前述氧化反應在四氫呋喃:水:吡啶=3:1:1-1:1:3的混合溶劑中進行。

【0398】 在一些實施方式中，R₆為（B7）或（B8）基團中的一種，



其中q₂的定義如前前述，此時，式（313）所示化合物可以藉由以下製備方法得到：在有機溶劑中，在醯胺化反應條件下，以及在醯胺化反應縮合劑和三級胺存在下，將式（314）所示化合物與（A-1）所示化合物或（A-2）化合物接觸，隨後進行分離：



其中，n1、n3、m1、m2、m3、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、L₁、S₁、q₂和R_k各自的定義和可選擇的範圍如前前述。

【0399】 前述醯胺化反應條件可包括反應溫度為0-100℃，反應時間為1-48小時，在一些實施方式中，前述醯胺化反應條件為反應溫度為10-40℃，反應時間為2-16小時。

【0400】 在一些實施方式中，前述有機溶劑為醇類溶劑、環氧類溶劑、醚類溶劑、鹵代烷類溶劑、二甲基亞砜、N,N-二甲基甲醯胺和N,N-二異丙基乙胺中的一種或多種。前述醇類溶劑在一些實施方式中為甲醇、乙醇、丙醇中的一種或多種，在一些實施方式中為乙醇。前述環氧類溶劑在一些實施方式中為二氧六環和/或四氫呋喃。前述醚類溶劑在一些實施方式中為乙醚和/或甲基叔丁基醚。前述鹵代烷類溶劑在一些實施方式中為二氯甲烷、三氯甲烷和1,2-二氯乙烷中的一種或多種。在一些實施方式中，前述有機溶劑為二氯甲烷。相對於式(314)化合物，有機溶劑用量為3-50L/mol，在進一步的實施方式中為3-20L/mol。

【0401】 在一些實施方式中，前述醯胺化反應縮合劑為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸鹽/酯、3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-苯唑4(3H)-酮、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鹽酸鹽、2-乙氧基-1-乙氧碳醯基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)或O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯，在進一步的實施方式中為3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-苯唑4(3H)-酮。前述醯胺化反應縮合劑與式(314)所示化合物的摩爾比可以為1:1-10:1，在一些實施方式中為2.5:1-5:1。

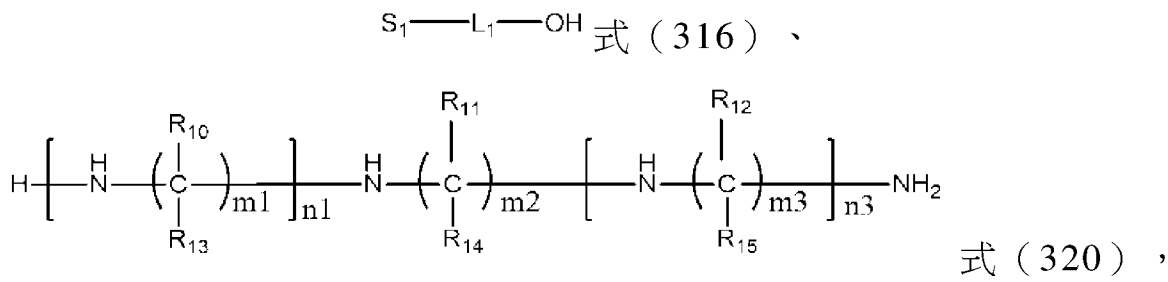
【0402】 在一些實施方式中，前述三級胺為三乙胺或N,N-二異丙基乙胺，在進一步的實施方式中為N,N-二異丙基乙胺。前述三級胺與式(314)所示化合物的摩爾比為3:1-20:1，在一些實施方式中為5:1-10:1。

【0403】 在一些實施方式中，(A-1)和(A-2)化合物可藉由任何適當的方式製備。例如，當R_k為DMTr基團時，可藉由甘油酸鈣與DMTrCl反應製備(A-1)化合物；類似地，可先將3-氨基-1,2-丙二醇與環狀酸酐接觸，隨後再與DMTrCl反應製備(A-2)化合物，前述環狀酸酐可以是碳原子數為4-13、在一些實施方式中為4-8的環狀酸酐。所屬技術領域中具有通常知識者容易理解的是，前述環狀酸酐的選擇對應於(A-2)化合物中q₂的不同值，例如，當前述環狀酸酐為丁二酸酐時，q₂=1，當前述環狀酸酐為戊二酸酐時，q₂=2，以此類推。

【0404】 在一些變型中，也可藉由使式(314)所示化合物依次與前述環狀酸酐、3-氨基-1,2-丙二醇和DMTrCl反應，製備式(313)化合物。所屬技術領域中具有通常知識者容易理解的是，這些變型不會影響式(313)化合物的結構與功能，並且這些變型是所屬技術領域中具有通常知識者在上述方法的基礎上容易實現的。

【0405】 與上述類似地，可使用任何合適的分離方法從反應混合物中分離式(313)化合物。在一些實施方式中，可藉由蒸發除去溶劑、隨後藉由層析方法分離式(313)化合物，例如，可使用如下兩種層析條件進行分離：(1)正相純化矽膠：200-300目矽膠填料，使用石油醚:乙酸乙酯:二氯甲烷:N,N-二甲基甲醯胺=1:1:1:0.5-1:1:1:0.6梯度沖提；以及(2)反相純化：C18、C8反相填料，使用甲醇:乙腈=0.1:1-1:0.1梯度沖提。在一些實施方式中，可以直接除去溶劑得到式(313)化合物粗產品，該粗產品可以直接用於後續反應。

【0406】 在一些實施方式中，式（314）所示化合物可以藉由以下製備方法得到：該方法包括在有機溶劑中，在醯胺化反應縮合劑和三級胺存在下，在縮合反應條件下，將式（320）所示化合物與式（316）所示化合物接觸，隨後進行分離：



其中，n1、n3、m1、m2、m3、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅各自的定義和可選擇的範圍如前前述。

【0407】 式（316）化合物可使用例如J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 16958-16961中所公開的化合物，或者，式（316）化合物可由所屬技術領域中具有通常知識者藉由各種方法製備，例如，可參照美國專利US 8,106,022 B2實施例1中所公開的方法製備某些式（316）化合物，以引用的方式將以上文獻的全部內容整體併入本文。

【0408】 在一些實施方式中，前述縮合反應條件包括反應溫度為0-100℃，反應時間為0.1-24小時，在一些實施方式中為反應溫度為10-40℃，反應時間為0.5-16小時。

【0409】 考慮到期望產物式（314）化合物的結構，前述式（316）所示化合物與前述式（320）所示化合物的摩爾比應當基於與式（320）中n1與n3的和而確定。在一些實施方式中，例如，當n1+n3=3時，為了保證反

應完全而不過度，式（316）所示化合物與前述式（320）所示化合物的摩爾比可以為3:1-3.5:1，在一些實施方式中為3.01:1-3.15:1。

【0410】 在一些實施方式中，前述有機溶劑為乙腈、環氧類溶劑、醚類溶劑、鹵代烷類溶劑、二甲基亞砜、N,N-二甲基甲醯胺和N,N-二異丙基乙胺中的一種或多種，前述環氧類溶劑在一些實施方式中為二氧六環和/或四氫呋喃，前述醚類溶劑在一些實施方式中為乙醚和/或甲基叔丁基醚，前述鹵代烷類溶劑在一些實施方式中為二氯甲烷、三氯甲烷和1,2-二氯乙烷中的一種或多種，在一些實施方式中，前述有機溶劑為二氯甲烷。相對於式（320）化合物，前述有機溶劑的用量為3-50L/mol，在一些實施方式中為5-20L/mol。

【0411】 在一些實施方式中，前述醯胺化反應縮合劑為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸鹽/酯、3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-苯唑4(3H)-酮（DEPBT）、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鹽酸鹽或1-羥基苯并三唑中的一種或多種，在進一步的實施方式中為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸鹽/酯和1-羥基苯并三唑的混合物，其中苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸酯/鹽和1-羥基苯并三唑為等摩爾用量。前述總的醯胺化反應縮合劑與式（316）所示化合物的摩爾比可以為1:1-3:1，在一些實施方式中為1.05:1-1.5:1。

【0412】 前述三級胺可以為N-甲基嗎啉、三乙胺或N,N-二異丙基乙胺，在一些實施方式中為N-甲基嗎啉；前述三級胺與式（316）所示化合物的摩爾比可以為2:1-10:1，在一些實施方式中為2:1-5:1。

【0413】 與上述類似地，可使用任何合適的分離方法從反應混合物中分離式(314)化合物。在一些實施方式中，可藉由蒸發除去溶劑、隨後藉由層析方法分離式(314)化合物例如，可使用如下兩種層析條件進行分離：(1)正相純化矽膠：200-300目矽膠填料，使用二氯甲烷:甲醇=100:5-100:7梯度沖提；以及(2)反相純化：C18、C8反相填料，使用甲醇:乙腈=0.1:1-1:0.1梯度沖提。在一些實施方式中，可以直接除去溶劑得到式(314)化合物粗產品，該粗產品可以直接用於後續反應。

【0414】 式(320)化合物可商購獲得，或者由所屬技術領域中具有通常知識者使用已知的方法獲得。例如，當 $m_1=m_2=m_3=3$ ， $n_1=1$ ， $n_3=2$ ，且每個 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 均為H時，式(320)化合物可自阿法埃莎公司商購獲得。

【0415】 本發明的siRNA綴合物也可以與藥學上可接受的其它輔劑聯用，該輔劑可以為本領域常規採用的各種製劑或化合物的一種或多種，詳情可參見上文關於本發明的藥物組合物的描述。

【0416】 本發明的siRNA、藥物組合物及siRNA綴合物的應用

【0417】 在一些實施方式中，本發明提供了本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物在製備用於治療和/或預防尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的藥物中的用途。在一些實施方式中，前述由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況是高尿酸血症或痛風症。

【0418】 在一些實施方式中，本發明提供了一種預防和/或治療尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的方法，該方法包括將有效量的本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物給予有需要

的受試者。在一些實施方式中，前述由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況是高尿酸血症或痛風症。

【0419】 藉由將本發明的siRNA活性成分給予有需要的受試者，可以藉由RNA干擾的機制達到預防和/或治療尿酸代謝異常或者由尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的目的。因此，本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物可用於預防和/或治療尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況，或用於製備用於預防和/或治療尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的藥物。在一些實施方式中，前述尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況是高尿酸血症或痛風症。

【0420】 本文所使用的術語“給藥/給予”是指藉由使得至少部分地將本發明的siRNA、藥物組合物和/或siRNA綴合物定位於期望的位點以產生期望效果的方法或途徑，將本發明的siRNA、藥物組合物和/或siRNA綴合物放置入受試者體內。適於本發明方法的給藥途徑包括局部給藥和全身給藥。一般而言，局部給藥導致與受試者體循環相比將更多siRNA綴合物遞送至特定位點；而全身給藥導致將本發明的siRNA、藥物組合物和/或siRNA綴合物遞送至受試者的基本體迴圈。考慮到本發明旨在提供預防和/或治療尿酸代謝異常或者尿酸代謝異常引發的疾病或生理狀況的手段，在一些實施方式中採用能夠將藥物遞送至肝臟的給藥方式。

【0421】 可藉由本領域已知的任何合適途徑向受試者給藥，前述途徑包括但不僅限於：口服或胃腸外途徑，如靜脈內給藥、肌肉內給藥、皮下給藥、經皮給藥、氣道給藥（氣霧劑）、肺部給藥、鼻部給藥、直腸給藥

和局部給藥（包括口腔含化給藥和舌下給藥）。給藥頻率可以是每天、每週、每兩周、每三周、每個月或每年1次或多次。

【0422】 本發明前述的siRNA、藥物組合物或siRNA綴合物的使用劑量可為本領域常規的劑量，前述劑量可以根據各種參數、尤其是受試者的年齡、體重和性別來確定。可在細胞培養或實驗動物中藉由標準藥學程式測定毒性和療效，例如測定LD₅₀（使50%的群體死亡的致死劑量）和ED₅₀（在量反應中指能引起50%最大反應強度的劑量，在質反應中指能引起50%實驗物件出現陽性反應時的劑量）。可基於由細胞培養分析和動物研究得到的資料得出人用劑量的範圍。

【0423】 在給予本發明前述的siRNA、藥物組合物、和/或siRNA綴合物時，例如，對於雄性或雌性、6-12周齡、體重18-25g的C57BL/6J或30-45g的ob/ob小鼠，以siRNA的量計：（i）對於siRNA綴合物，其siRNA用量可以為0.001-100mg/kg體重，在一些實施方式中為0.01-50mg/kg體重，在一些實施方式中為0.05-20mg/kg體重，另一些實施方式中為0.1-15mg/kg體重，另一些實施方式中為0.1-10mg/kg體重；（ii）對於siRNA與藥學上可接受的載體形成的藥物組合物，其siRNA用量可以為0.001-50mg/kg體重，在一些實施方式中為0.01-10mg/kg體重，在一些實施方式中為0.05-5mg/kg體重，在一些實施方式中為0.1-3mg/kg體重。

【0424】 在一些實施方式中，本發明提供了一種抑制細胞中XO基因表達的方法，該方法包括將有效量的本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物與前述細胞接觸，將本發明的siRNA和/或藥物組合物和/或siRNA綴合物導入前述細胞，藉由RNA干擾的機制達到抑制細胞中XO基因

表達的目的。前述細胞可以選自SMMC-7721、CAL-27、Huh7等癌細胞系或分離的肝原代細胞。在一些實施方式中，前述細胞為CAL-27細胞。

【0425】 採用本發明提供的方法抑制XO基因在細胞中表達，所提供的修飾的siRNA、藥物組合物和/或siRNA綴合物中的siRNA用量一般是這樣的量：其足以減少靶基因的表達，並導致在靶細胞表面處1pM至1μM、或0.01nM至100nM、或0.05nM至50nM或0.05nM至約5nM的細胞外濃度。達到該局部濃度所需的量將隨各種因素而變化，前述因素包括遞送方法、遞送部位、在遞送部位和靶細胞或組織之間的細胞層的數目、遞送途徑（局部還是全身）等。在遞送部位處的濃度可以顯著高於在靶細胞或組織的表面處的濃度。

【0426】 試劑盒

【0427】 本發明提供了一種試劑盒，前述試劑盒包含有效量的本發明的修飾的siRNA、藥物組合物和siRNA綴合物的至少一種。

【0428】 在一些實施方式中，本文前述的試劑盒可在一個容器中提供修飾的siRNA。在一些實施方式中，本文前述的試劑盒可包含一個提供藥學上可接受的賦形劑的容器。在一些實施方式中，前述試劑盒中還可包含其它成分，如穩定劑或防腐劑等。在一些實施方式中，本文前述的試劑盒可在不同於提供本文前述修飾的siRNA的容器以外的其它容器中包含至少一種其它治療劑。在一些實施方式中，前述試劑盒可包含用於將修飾的siRNA與藥學上可接受的載體和/或輔劑或其它成分（若有的話）進行混合的說明書。

【0429】 在本發明的試劑盒中，前述修飾的siRNA和藥學上可接受的載體和/或輔劑以及前述修飾的siRNA、藥物組合物和/或siRNA綴合物，和/或藥學上可接受的輔劑可以任何形式提供，例如液體形式、乾燥形式或凍乾形式。在一些實施方式中，前述修飾的siRNA和藥學上可接受的載體和/或輔劑以及前述藥物組合物和/或siRNA綴合物和任選的藥學上可接受的輔劑基本上純淨和/或無菌。在一些實施方式中，可在本發明的試劑盒中提供無菌水。

【0430】 下面將藉由實施例來進一步說明本發明，但是本發明並不因此而受到任何限制。

【0431】 實施例

【0432】 除非特別說明，以下實施例中所用到的試劑、培養基均為市售商品，所用到的核酸電泳、real-time PCR等操作均參照Molecular Cloning (Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989))所記載的方法進行。

【0433】 C57BL/6N小鼠：6-8周齡，購自北京維通利華實驗動物技術有限公司，以下簡稱為C57小鼠。

【0434】 若無其它說明，以下提供的試劑比例均按體積比(v/v)計算。

【0435】 若無特別說明，以下體內/體外效果實驗資料均以 $\bar{X} \pm \text{SEM}$ 表示，資料分析採用Graphpad prism5.0統計分析軟體。

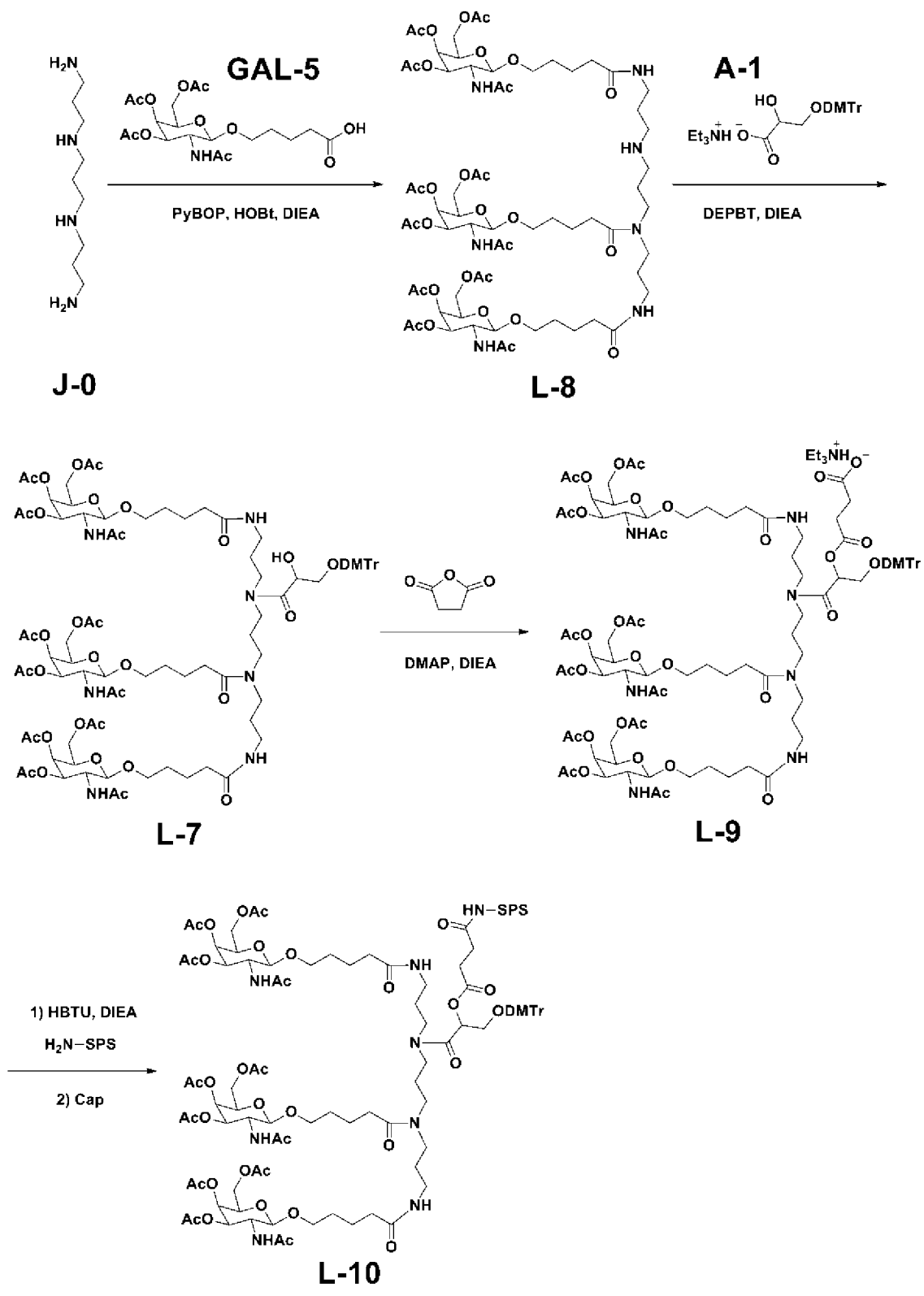
【0436】 製備例1

【0437】 siRNA綴合物L10-siXOi1M1S 的製備

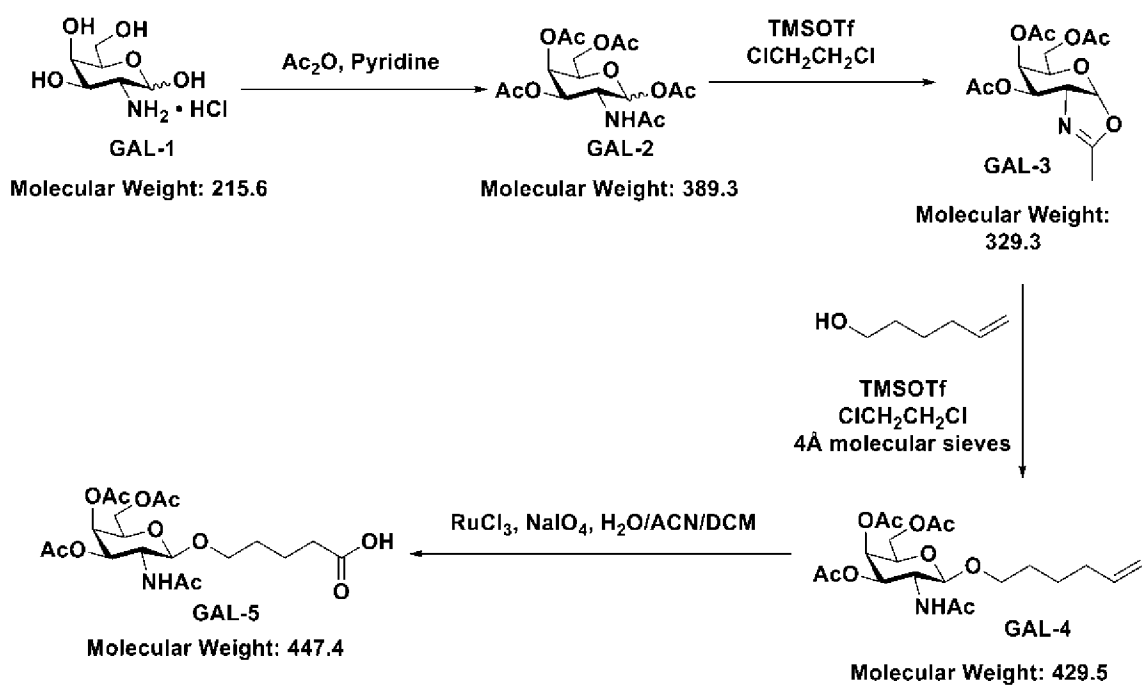
【0438】 本製備例合成了siRNA綴合物L10-siXOi1M1S。該siRNA綴合物為L-9綴合分子與編號為siXOi1M1S的siRNA綴合後形成的siRNA綴合物。該siRNA綴合物中所綴合的siRNA的序列參見表3。

【0439】 (1-1) L-10化合物的合成

【0440】 按照以下方法，合成了L-10化合物：



【0441】 (1-1-1) 綴合末端段GAL-5的合成



【0442】 (1-1-1a) GAL-2的合成

【0443】 將100.0g GAL-1 (N-乙醯-D-半乳糖胺鹽酸鹽，CAS號：1772-03-8，購自寧波弘翔生化公司，463.8 mmol) 溶於1000ml無水吡啶，冰水浴下加入540ml乙酸酐 (購自Enox公司，5565.6mmol)，室溫攪拌反應1.5小時。將反應液倒入10L冰水中，減壓抽濾，濾餅用2L冰水洗滌後，加乙腈/甲苯混合溶劑 (體積比乙腈:甲苯=1:1) 至完全溶解，蒸乾溶劑，得到白色固體產品GAL-2 130.0g。

【0444】 (1-1-1b) GAL-3的合成

【0445】 將步驟 (1-1-1a) 中獲得的GAL-2 (35.1g，90.0mmol) 溶解於213ml無水1,2-二氯乙烷中，在冰水浴且氮氣保護條件下，加入24.0g TMSOTf (CAS號：27607-77-8，購自麥克林公司，108.0mmol)，室溫反應過夜。

【0446】 在反應液中加入400ml二氯甲烷稀釋，以矽藻土過濾，再加入1L飽和碳酸氫鈉水溶液，攪拌均勻，分出有機相，水相用二氯乙烷萃取

兩次，每次300ml，合併有機相，分別用300ml飽和碳酸氫鈉水溶液和300ml飽和食鹽水洗滌，分出有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾溶劑，得到淺黃色粘稠糖稀狀產品GAL-3 26.9g。

【0447】 (1-1-1c) GAL-4的合成

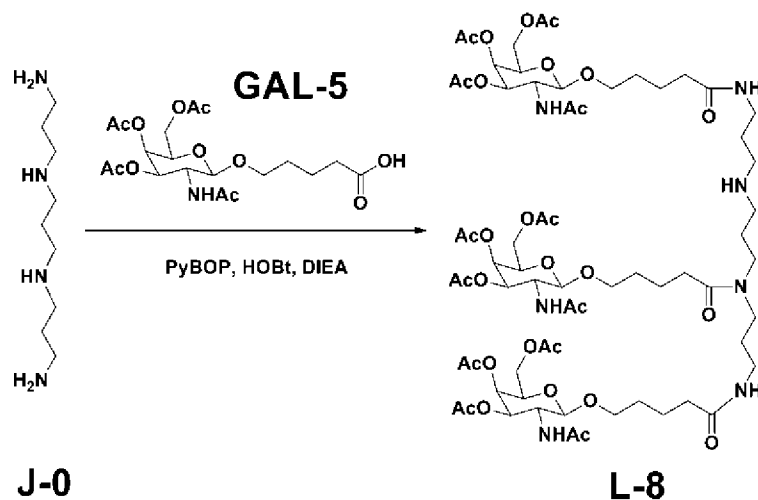
【0448】 將步驟(1-1-1b)中獲得的GAL-3(26.9g, 81.7mmol)溶於136ml無水1,2-二氯乙烷中，加入乾燥的4Å分子篩粉末30g，再加入9.0g 5-己烯-1-醇(CAS號：821-41-0，購自Adamas-beta公司，89.9mmol)，室溫下攪拌30分鐘，冰浴和氮氣保護下加入9.08g TMSOTf(40.9mmol)，室溫下攪拌反應過夜。過濾除去4 Å分子篩粉末，濾液中加入300ml二氯甲烷稀釋，以矽藻土過濾，再加入500ml飽和碳酸氫鈉水溶液攪拌10分鐘洗滌，分出有機相，水相用300ml二氯乙烷萃取一次，合併有機相並分別用300ml飽和碳酸氫鈉水溶液和300ml飽和食鹽水洗滌，分出有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾溶劑，得到黃色糖稀狀產品GAL-4 41.3g，不進行純化直接進行下一步氧化反應。

【0449】 (1-1-1d) GAL-5的合成

【0450】 將按照步驟(1-1-1c)中描述的方法得到的GAL-4(14.9g, 34.7mmol,)溶於77ml二氯甲烷和77ml乙腈的混合溶劑中，分別加入103ml去離子水和29.7g高碘酸鈉(CAS號：7790-28-5，購自阿拉丁公司，138.8mmol)，冰水浴下攪拌10分鐘，加入三氯化釕(CAS號：14898-67-0，購自安耐吉公司，238mg, 1.145mmol)，室溫反應過夜。反應液加入300ml水稀釋攪拌，加飽和碳酸氫鈉調pH約為7.5，分出並棄去有機相，水相用二氯甲烷萃取三次，每次200ml，棄去有機相。水相用檸檬酸固體調節pH

約為3，用二氯甲烷萃取三次，每次200ml，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾溶劑，得到白色泡沫狀固體產品GAL-5 6.85g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (br, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 3H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 2.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 4H).

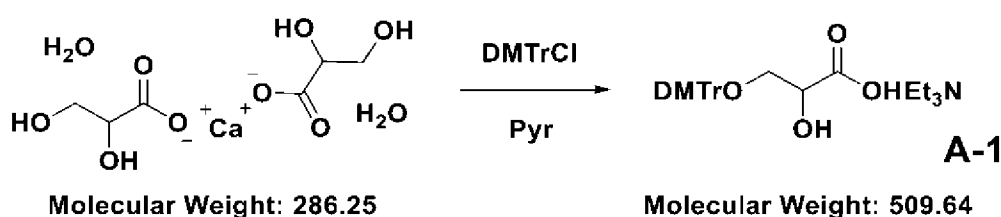
【0451】 (1-1-2) L-8的合成：



【0452】 將J-0 (9.886g, 52.5mmol, 商購自阿法埃沙公司) 和步驟 (1-1-1) 中得到的GAL-5 (72.819g, 162.75mmol, 由多批次產物合併而得) 溶於525ml二氯甲烷，加入二異丙基乙胺 (DIEA, 44.782g, 346.50mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸酯/鹽 (PyBOP, 90.158g, 173.25mmol) 和羥基苯并三唑 (HOBt, 23.410g, 173.25mmol)，室溫下反應4h，加入20ml飽和碳酸氫鈉和200ml飽和食鹽水進行洗滌，水相用二氯甲烷萃取2次，每次100ml，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓蒸乾溶劑得粗品。純化使用200-300目正相矽膠，以10wt%三乙胺

中和矽膠酸性，1wt%三乙胺平衡管柱，以二氯甲烷:甲醇=100:25-100:40 梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品L-8 38.8g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.18 (m, 1H), 5.22 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 4.97 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 3H), 4.48 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.09 – 3.98 (m, 9H), 3.88 (dd, J = 19.3, 9.3 Hz, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 3H), 3.44 – 3.38 (m, 3H), 3.17 – 3.30 (m, 4H), 3.10 – 2.97 (m, 4H), 2.35 – 2.20 (m, 6H), 2.15 – 2.08 (m, 9H), 2.07 – 1.98 (m, 13H), 1.94 – 1.87 (m, 9H), 1.81 – 1.74 (m, 9H), 1.65 – 1.42 (m, 18H). MS m/z : $C_{85}H_{119}N_7O_{30}$, $[M+H]^+$, 理論: 1477.59, 實測: 1477.23。

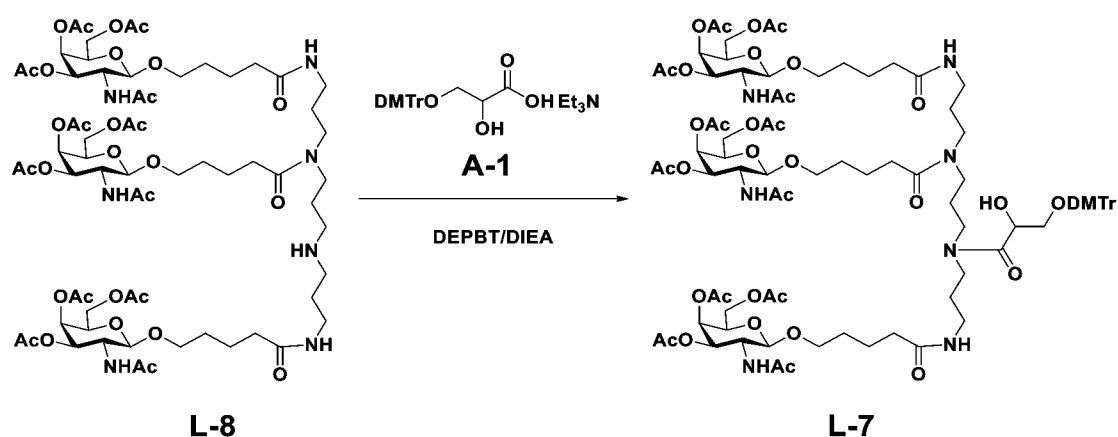
【0453】 (1-1-3a) A-1的合成



【0454】 將DMTrCl (4,4'-雙甲氧基三苯甲基氯, 101.65g, 300mmol) 溶於1000ml無水吡啶中，加入DL-甘油酸鈣水合物 (28.63g, 100mmol)，在45°C反應20h，將反應液過濾，濾餅用200ml DCM洗滌，濾液減壓濃縮至乾，剩餘物用500ml二氯甲烷重新溶解，0.5M三乙胺磷酸鹽 (pH=7-8) 洗滌2次，每次200ml，水相以二氯甲烷萃取2次，每次200ml，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾溶劑，200-300目正相矽膠柱純化，以石油醚:乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=1:1:1:0.35-1:1:1:0.55梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑，600ml二氯甲烷重新溶解，以200ml 0.5M三乙胺磷酸鹽洗滌1次，水相用200ml二氯甲烷萃取1次，合併有機相，無水硫

酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾溶劑，真空油泵減壓下過夜，得到白色固體產品A-1 50.7g。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (ddd, $J = 6.5, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 7H), 6.89 – 6.81 (m, 4H), 4.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.29 (s, 6H), 3.92 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.52 (q, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 9H). MS m/z : C₂₄H₂₃O₆, [M-H]⁻, 理論: 407.15, 實測: 406.92。

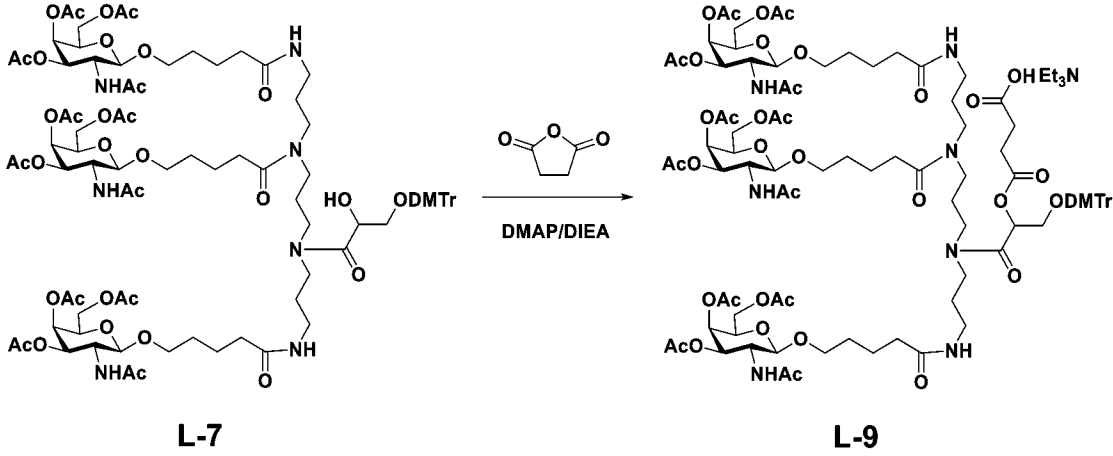
【0455】 (1-1-3b) L-7的合成:



【0456】 將步驟 (1-1-2) 中獲得的L-8 (40g, 27.09mmol, 由多批次產物合併而得) 和步驟 (1-1-3a) 中獲得的A-1 (41.418g, 81.27mmol) 混合，溶於271ml二氯甲烷，加入3-二乙氧基磷鹽基-1,2,3-苯唑4(3H)-酮 (DEPBT) (24.318g, 81.37mmol)，再加入二異丙基乙胺 (21.007g, 162.54mmol)，25°C下攪拌反應1.5h，用800ml飽和碳酸氫鈉洗滌有機相，水相以二氯甲烷萃取3次，每次50ml，以150ml飽和食鹽水洗滌有機相，水相以50ml二氯甲烷萃取1次，合併有機相並以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓蒸乾溶劑，真空油泵發泡乾燥過夜，得到粗品。柱純化使用2kg 200-300目正相矽膠，以200ml三乙胺中和矽膠酸性，以含1wt%三乙胺的石油醚平衡管柱，以石油醚:乙酸乙酯:二氯甲烷:N,N-二甲基甲醯胺

=1:1:1:0.5-1:1:1:0.6梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品 L-7 40.4g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ7.90 – 7.78 (m, 4H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 9H), 6.91 – 6.83 (m, 4H), 5.25 – 5.10 (m, 4H), 4.97 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 3H), 4.48 – 4.30 (m, 4H), 4.02 (s, 9H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 3.24 – 2.98 (m, 10H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 31H), 1.80 – 1.40 (m, 28H). MS *m/z* : C₉₀H₁₂₈N₇O₃₅, [M-DMTr]⁺, 理論：1564.65，實測：1564.88。

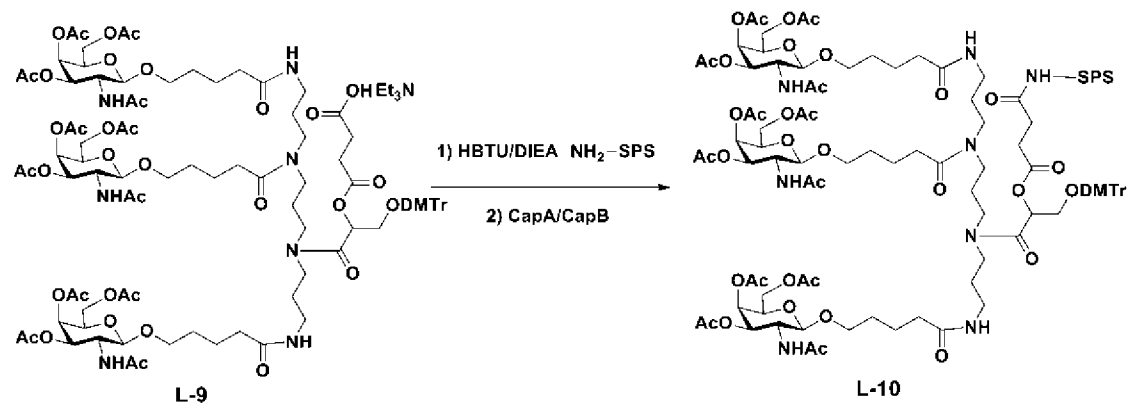
【0457】 (1-1-4) L-9的合成：



【0458】 將步驟 (1-1-3b) 中獲得的L-7 (40g，21.4247mmol)、丁二酸酐 (4.288g，42.8494mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (DMAP，5.235g，42.8494mmol) 混合溶於215ml二氯甲烷，再加入二異丙基乙胺 (DIEA，13.845g，107.1235mmol)，25℃下攪拌24h，800ml 0.5M三乙胺磷酸鹽洗滌反應液，水相以二氯甲烷萃取3次，每次5ml，合併有機相減壓蒸乾得到粗品。柱純化使用1kg 200-300目正相矽膠，以1wt%三乙胺中和矽膠酸性，以二氯甲烷平衡管柱，以含1wt%三乙胺的二氯甲烷:甲醇=100:18-100:20梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品L-9

綴合分子 31.0g。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 5H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 4.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 4.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 4.02 (s, 9H), 3.88 (dd, $J = 19.4, 9.4$ Hz, 3H), 3.77 – 3.65 (m, 9H), 3.50 – 3.39 (m, 6H), 3.11 – 2.90 (m, 5H), 2.61 – 2.54 (m, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 22H), 1.92 – 1.84 (m, 9H), 1.80 – 1.70 (m, 10H), 1.65 – 1.35 (m, 17H), 1.31 – 1.19 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 9H). MS m/z : $\text{C}_{94}\text{H}_{132}\text{N}_7\text{O}_{38}$, $[\text{M}-\text{DMTr}]_+$, 理論 : 1664.72 , 實測 : 1665.03 。

【0459】 (1-1-5) L-10化合物的合成：



【0460】 此步驟中，藉由將L-9綴合分子連接至固相載體，製備了L-10化合物。

【0461】 將步驟(1-1-4)中獲得的L-9綴合分子(22.751g, 11mmol)、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯(HBTU, 6.257g, 16.5mmol)和二異丙基乙胺(DIEA, 2.843g, 22mmol)混合，溶於900ml乙腈，室溫攪拌5分鐘，向反應液中加入氨甲基樹脂(88g, 100-200目，氨基載量 $400\mu\text{mol/g}$ ，購自南開和成公司)， 25°C 下進行震盪反應，轉速150轉/分

鐘，反應18h後過濾，濾餅以DCM洗滌2次，每次300ml，乙腈洗滌3次，每次300ml，真空油泵乾燥18h，隨後再按照表2中示出的投料配比加入原料（CapA、CapB、4-二甲氨基吡啶（DMAP）和乙腈）進行蓋帽反應。25℃下置於震盪機上，轉速150轉/分鐘，反應5h，反應液過濾，濾餅用乙腈洗滌3次，每次300ml，減壓蒸發溶劑至乾，真空油泵減壓下乾燥過夜，得到L-10化合物（即，連接固相載體的L-9綴合分子）102g，載量90.8μmol/g。

【0462】 表2 蓋帽反應投料配比

原料	用量	規格	批號	生產廠家
CapA	1980ml	——	——	——
CapB	220ml	——	——	——
DMAP	1.100g	分析純	I1422139	Aladdin
乙腈	220ml	光譜純	O15161001	上海星可

【0463】 其中，CapA和CapB為蓋帽試劑溶液，CapA為20體積% N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液，吡啶與乙腈的體積比為3:5；CapB為20體積%乙酸酐的乙腈溶液。

【0464】 （1-2）合成siRNA綴合物L10-siXOi1M1S的正義鏈

【0465】 藉由固相亞磷醯胺法，利用上述步驟製備的L-10化合物起始迴圈，按照正義鏈核苷酸排列順序自3'-5'方向逐一連接核苷單體。每連接一個核苷單體都包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應。其中，兩個核苷酸之間採用磷酸酯連接時，連接後一個核苷單體時，包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化四步反應。兩個核苷酸之間採用硫代磷酸酯連接時，連

接後一個核苷單體時，包括保護、偶聯、蓋帽、硫化四步反應。合成條件給定如下：

【0466】 核苷單體以0.1M濃度的乙腈溶液提供，每一步的脫保護反應的條件相同，即溫度為25℃，反應時間為70秒，脫保護試劑為二氯乙酸的二氯甲烷溶液（3% v/v），二氯乙酸與固相載體上4,4'-二甲氧基三苯甲基保護基的摩爾比為5:1。

【0467】 每一步偶聯反應條件均相同，包括溫度為25℃，固相載體上連接的核酸序列與核苷單體的摩爾比為1:10，固相載體上連接的核酸序列和偶聯試劑的摩爾比為1:65，反應時間為600秒，偶聯試劑為5-乙硫基-1H-四氮唑（5-(Ethylthio)-1H-tetrazole，ETT）的0.5M乙腈溶液。

【0468】 每一步蓋帽條件均相同，包括溫度為25℃，反應時間為15秒。蓋帽試劑溶液為摩爾比為1:1的CapA和CapB的混合溶液，蓋帽試劑與固相載體上連接的核酸序列的摩爾比為乙酸酐:N-甲基咪唑:固相載體上連接的核酸序列=1:1:1。

【0469】 每一步氧化反應條件相同，包括溫度為25℃，反應時間為15秒，氧化試劑為濃度為0.05M的碘水。碘與偶聯步驟中固相載體上連接的核酸序列的摩爾比為30:1。反應在四氫呋喃:水:吡啶=3:1:1的混合溶劑中進行。

【0470】 每一步硫化反應的條件相同，包括溫度為25℃，反應時間為300秒，硫化試劑為氫化黃原素。硫化試劑與偶聯步驟中固相載體上連接的核酸序列的摩爾比為120:1。反應在乙腈:吡啶=1:1的混合溶劑中進行。

【0471】 待最後一個核苷單體連接完成後，依次對固相載體上連接的核酸序列進行切割、脫保護、純化、脫鹽，隨後凍乾獲得正義鏈，其中：

【0472】 切割和脫保護條件如下：將合成的連接有載體的核苷酸序列加入濃度為25wt%的氨水中，氨水用量為0.5ml/ μ mol，在55°C反應16h，過濾除去剩餘載體，將上清液真空濃縮至乾。

【0473】 純化與脫鹽條件如下：利用製備型離子層析純化柱（Source 15Q），藉由NaCl的梯度沖提，實現核酸的純化。具體而言為：沖提劑A：20mM磷酸鈉（pH 8.1），溶劑為水/乙腈=9:1（體積比）；沖提劑B：1.5M氯化鈉，20mM磷酸鈉（pH 8.1），溶劑為水/乙腈=9:1（體積比）；沖提梯度：沖提劑A:沖提劑B=100:0-50:50梯度沖提。收集產品沖提液後合併，採用反相層析純化柱進行脫鹽，具體條件包括採用葡聚糖凝膠柱進行脫鹽，填料為葡聚糖凝膠G25（Sephadex G25），以去離子水沖提。

【0474】 檢測方法如下：使用離子交換層析（IEX-HPLC）檢測上述正義鏈的純度，使用液質聯用（LC-MS）分析分子量。理論值7584.5，實測值7584.0。實測值與理論值相符，表示所合成的是3'末端綴合了L-9綴合分子的正義鏈SS。

【0475】 （1-3）合成siRNA綴合物L10-siXOi1M1S的反義鏈

【0476】 藉由固相亞磷醯胺法，利用通用固相載體（UnyLinker™ loaded NittoPhase®HL Solid Supports，Kinovate Life Sciences公司）起始迴圈，合成siRNA綴合物L10-siXOf1M1S的反義鏈。固相合成方法中的脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化反應條件，切割和脫保護，純化與脫鹽條件與合成正義鏈相同。凍乾獲得反義鏈AS。

【0477】 採用離子交換層析（IEX-HPLC）檢測反義鏈的純度，採用液質聯用（LC-MS）分析反義鏈的分子量。其結果，實測值與理論值相符，表示所合成的是具有目標序列的反義鏈AS。

【0478】 （1-4）合成siRNA綴合物L10-siXOi1M1S

【0479】 對於siRNA綴合物L10-siXOi1M1S，將正義鏈與反義鏈分別溶於注射用水中，得到40mg/mL的溶液，以等摩爾比混合，50℃加熱15min，室溫冷卻後，得到退火後的產品，凍乾，得到凍乾粉。使用超純水（Milli-Q超純水儀，電阻率18.2MΩ*cm（25℃））將siRNA綴合物稀釋至濃度為0.2mg/mL後，利用液質聯用儀（LC-MS，Liquid Chromatography-Mass Spectrometry，購於Waters公司，型號：LCT Premier）進行分子量檢測。實測值與理論值一致，說明所合成的siRNA綴合物是目標設計的帶有L-9綴合分子的雙鏈核酸序列。其結構如式（403）所示。前述siRNA為表3中所示的對應於siRNA綴合物L10-siXOi1M1S的序列。

【0480】 表3 siRNA綴合物

製備例編號	siRNA綴合物	序列方向5'-3'		SEQ ID NO
製備例1	L10-siXOi1M1S	正義鏈	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAm AmGmAmAmCmAmAmCmUm	505
		反義鏈	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmU mUmAmUmAfGmCfAmUmCmsC	506

			msUm	
製備例2	L10-siX Ok1M1S	正義 鏈	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAm AmGmUmAmGmAmAmAmUm	625
		反義 鏈	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmU mCmAmGmAfGmCfAmAmGmsC msCm	626
對比製備 例3	NC	正義 鏈	UmsUmsCmUmCmCmGfAfAfCm GmUmGmUmCmAmCmGmUm	721
		反義 鏈	AmsCfsGmUmGmAfCmAmCmG mUmUmCmGfGmAfGmAmAmsC msUm	722

其中，大寫字母C、G、U、A表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母m表示該字母m左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫字母f表示該字母f左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母s表示該字母s左右兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接。

【0481】 製備例2和對比製備例3

【0482】 按照製備例1的方法，進一步合成了siRNA綴合物L10-siXOk1M1S和對比siRNA綴合物NC。這些siRNA綴合物包含的siRNA分別具有表3中的L10-siXOk1M1S與NC對應的正義鏈與反義鏈。製備方法的區別僅在於以表3中的L10-siXOk1M1S和NC對應的正義鏈與反義鏈代替siRNA綴合物L10-siXOi1M1S的正義鏈和反義鏈序列。

【0483】 製備完成後，按照製備例1的方法對所製備得到的siRNA綴合物L10-siXOk1M1S與NC的分子量進行檢測，實測值與理論值一致，說明

所合成的siRNA綴合物是目標設計的帶有L-9綴合分子的雙鏈核酸序列。其結構如式（403）所示。這些siRNA綴合物所包含的siRNA分別為表3中所示的siRNA綴合物L10-siXOk1M1S與NC對應的序列。

【0484】 製備例4-18和對比製備例19

【0485】 本發明提供的siRNA的合成

【0486】 藉由固相合成方法分別合成表4中所列的siRNA序列的正義鏈或反義鏈，使用DEPC水，分別溶解等摩爾表4中相互互補的正義鏈和反義鏈，隨後退火得到本發明提供的以下siRNA：siXOa1M1S、siXOb1M1S、siXOc1M1S、siXOd1M1S、siXOe1M1S、siXOf1M1S、siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S、siXOl1M1S、siXOa0、siXOe0和siXOf0，以及對比siRNA CON-siXOf，以上siRNA的序列如表4所示。

【0487】 表4 siRNA序列

製備例 編號	編號	序列方向5'-3'		SEQ ID NO
製備例 4	siXO a1M1 S	正義 鏈	GmsAmsGmAmUmGmAfAfGfU mUmCmAmAmGmAmAmUmAm	25
		反義 鏈	UmsAfsUmUmCmUfUmGmA mCmUmUmCfAmUfCmUmCmsA msAm	26
製備例	siXO	正義	CmsAmsUmAmAmCmUfGfGfAm	85

5	b1M1 S	鏈	AmUmUmUmGmUmAmAmUm	86
		反義鏈	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfAmUmGmsUmsUm	
製備例 6	siXOc1M1S	正義鏈	CmsAmsUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm	145
		反義鏈	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmsGmsCm	146
製備例 7	siXOd1M1S	正義鏈	GmsGmsAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAmUmUm	205
		反義鏈	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmmGmAmGmAfGmAfUmCmCmsUmsGm	206
製備例 8	siXOe1M1S	正義鏈	AmsCmsAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm	265
		反義鏈	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmsGmsGm	266
製備例 9	siXOf1M1S	正義鏈	UmsAmsGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUmCmAm	325
		反義鏈	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCmUmAmsG	326

			msGm	
製備例 10	siXO g1M1 S	正義 鏈	AmsUmsAmAmGmGmUfUfAfC mUmUmGmUmGmUmUmGmGm	385
		反義 鏈	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmG mUmAmAmCfCmUfUmAmUmsC msCm	386
製備例 11	siXO h1M1 S	正義 鏈	GmsAmsAmAmAmUmCfAfCfCm UmAmUmGmAmAmGmAmAm	445
		反義 鏈	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmG mGmUmGmAfUmUfUmUmCms AmsCm	446
製備例 12	siXOi 1M1S	正義 鏈	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfA mAmGmAmAmCmAmAmCmUm	505
		反義 鏈	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmU mUmAmUmAfGmCfAmUmCmsC msUm	506
製備例 13	siXOj 1M1S	正義 鏈	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCm UmUmUmUmAmUmGmGmAm	565
		反義 鏈	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmG mGmAmGmUfUmGfUmUmCms UmsUm	566
製備例 14	siXO k1M1	正義 鏈	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAm AmGmUmAmGmAmAmAmUm	625

	S	反義鏈	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmsCmsCm	626
製備例 15	siXOI 1MIS	正義鏈	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm	685
		反義鏈	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm	686
製備例 16	siXO a0	正義鏈	GAGAUGAAGUUCAAGAAUA	723
		反義鏈	UAUUCUUGAACUUCAUCUC	724
製備例 17	siXO e0	正義鏈	ACAUGGACAACUGCUAUAA	725
		反義鏈	UUAUAGCAGUUGUCCAUGU	726
製備例 18	siXOf 0	正義鏈	UAGCAAGCUCUCAGUAUCA	727
		反義鏈	UGAUACUGAGAGCUUGCUA	728
對比製備例 19	CON-siXOf	正義鏈	CUAGCAAGCUCUCAGUAUC	729
		反義鏈	GATACTGAGAGCTTGCTAG	730

		鏈		

【0488】 其中，大寫字母C、G、U、A表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母m表示該字母m左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫字母f表示該字母f左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母s表示該字母s左右兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接。

【0489】 上述序列的製備過程中，當目標序列中包含未修飾的核苷酸時，在切割與脫保護條件中，在氨水處理後，相對於單鏈核酸的量，用0.4ml/ μmol N-甲基吡咯烷酮溶解產品，隨後加入0.3ml/ μmol 三乙胺和0.6ml/ μmol 三乙胺三氫氟酸鹽，以脫除核糖上的2'-TBDMS保護。

【0490】 在上述siRNA或siRNA綴合物製備完成後，凍乾為固體粉末保存備用。在使用時，可使用例如注射用水、生理鹽水（NS）、磷酸緩衝液（PB）或者磷酸鹽緩衝液（PBS）等將其重新溶解為所需濃度的溶液使用。

【0491】 實驗例1

【0492】 本發明的siRNA體外（in vitro）的抑制活性

【0493】 用加入10%的胎牛血清（FBS，Hyclone公司）及0.2體積%的青黴素雙抗（Penicillin-Streptomycin，Gibco，Invitrogen公司）的H-DMEM完全培養基（Hyclone公司）在37°C在含5% CO₂/95%空氣的培養箱中培養HEK293A細胞（購自南京科佰生物科技有限公司）。

【0494】 根據Kumico Ui-Tei et.al., Functional dissection of siRNA sequence by systematic DNA substitution: modified siRNA with a DNA seed arm is a powerful tool for mammalian gene silencing with

significantly reduced off-target effect. Nucleic Acids Research, 2008.36(7), 2136-2151描述的方法，構建檢測質粒，分別將待評價的siRNA (siXOa0、siXOe0、siXOf0和CON-siXOf) 轉染至HEK293A細胞中，藉由雙螢光素酶報告基因的表達水準，來反映siRNA的抑制活性。具體步驟如下：

【0495】 [1] 構建檢測質粒

【0496】 採用psiCHECKTM-2 (PromegaTM) 質粒構建檢測質粒，該質粒含有一個目標序列，即siRNA靶序列。對於待評價的siRNA，目標序列分別如下所示：

siXOa0的目標序列為：GAGATGAAGTTCAAGAATA (SEQ ID NO: 731)

siXOe0的目標序列為：ACATGGACAACCTGCTATAA (SEQ ID NO: 732)

siXOf0的目標序列為：TAGCAAGCTCTCAGTATCA (SEQ ID NO: 733)

CON-siXOf的目標序列為：CTAGCAAGCTCTCAGTATC (SEQ ID NO: 734)

將目標序列克隆到psiCHECKTM-2質粒的Xho I/Not I位點。

【0497】 [2] 轉染

【0498】 將HEK293A細胞以 8×10^3 細胞/孔接種於96孔板中，16h後細胞生長密度達到70-80%時，吸盡培養孔中H-DMEM完全培養基，每孔加入80 μ l Opti-MEM培養基 (GIBCO公司) 繼續培養1.5h。

【0499】 對於每一siRNA，用DEPC化水將對應的檢測質粒稀釋成200 ng/ μ l的檢測質粒工作液。對於每一siRNA，用siRNA和DEPC化水配製成濃度 (以siRNA計) 分別為10 nM、3 nM和1 nM的siRNA工作液。

【0500】 對於每一個siRNA，配製1A1溶液，每份1A1溶液含有濃度為10 nM的siRNA工作液1 μ l、檢測質粒工作液0.05 μ l（含檢測質粒10 ng）和10 μ l的Opti-MEM培養基。

【0501】 對於每一個siRNA，配製1A2溶液，每份1A2溶液含有濃度為3 nM的siRNA工作液1 μ l、檢測質粒工作液0.05 μ l（含檢測質粒10 ng）和10 μ l的Opti-MEM培養基。

【0502】 對於每一個siRNA，配製1A3溶液，每份1A3溶液含有濃度為1 nM的siRNA工作液1 μ l、檢測質粒工作液0.05 μ l（含檢測質粒10 ng）和10 μ l的Opti-MEM培養基。

【0503】 配製1B溶液，每份1B溶液含有0.2 μ l Lipofectamine™ 2000和10 μ l Opti-MEM培養基。

【0504】 配製1C溶液，每份1C溶液含有檢測質粒工作液0.05 μ l（含檢測質粒10 ng）和10 μ l的Opti-MEM培養基。

【0505】 對於每一個siRNA，分別將一份1B溶液與一份1A1溶液、一份1A2溶液、一份1A3溶液混合，室溫下孵育20min，分別得到轉染複合物1X1、1X2、1X3，將一份1B溶液與一份1C溶液混合，室溫下孵育20min得到轉染複合物1X4。

【0506】 對於每一個siRNA，在三個培養孔中，分別加入轉染複合物1X1，均勻混合，加入量為20 μ l/孔，得到siRNA終濃度約為0.1 nM的含siRNA的共轉染混合物，記為測試組1。

【0507】 對於每一個siRNA，在另外三個培養孔中，分別加入轉染複合物1X2，均勻混合，加入量為20 μ l/孔，得到siRNA終濃度約為0.03 nM的含siRNA的共轉染混合物，記為測試組2。

【0508】 對於每一個siRNA，在另外三個培養孔中，分別加入轉染複合物1X3，均勻混合，加入量為20 μ l/孔，得到siRNA終濃度約為0.01 nM的含siRNA的共轉染混合物，記為測試組3。

【0509】 在另外三個培養孔中，分別加入轉染複合物1X4，得到不含siRNA的轉染混合物，加入量為20 μ l/孔，記為對照組。

【0510】 將含siRNA的共轉染混合物和不含siRNA的轉染混合物在培養孔中共轉染4h後，每孔補加100 μ l 含20% FBS的H-DMEM完全培養基。將96孔板置於CO₂培養箱繼續培養24h。

【0511】 [3] 檢測

【0512】 吸去培養孔中的培養基，每孔加入150 μ l的Dual-Glo® Luciferase試劑與H-DMEM完全培養基的混合溶液（體積比1:1），充分混勻，室溫孵育10min後，轉移120 μ l混合液到96孔酶標板上，使用Synergy II多功能酶標儀（BioTek公司）讀取Firefly化學發光值（Fir）；再向每孔加入60 μ l Dual-Glo® Stop & Glo® 試劑，充分混勻，室溫孵育10min後，按照讀取Fir的排列方式，使用酶標儀讀取Renilla的化學發光值（Ren）。

【0513】 計算每孔發光比值 $\text{Ratio} = \text{Ren} / \text{Fir}$ ，各測試組或對照組的發光比值Ratio（測試）或Ratio（對照）為三個培養孔Ratio的平均值；以對照組的發光比值為基準，對各測試組的發光比值進行歸一化，獲得Ratio（測

試) /Ratio (對照) 的比值R，以此表示Renilla報告基因的表達水準，即殘留活性。目標序列的抑制率 = (1-R) × 100%。

【0514】 不同濃度的待評價siRNA對目標序列的抑制活性結果如表5所示。

【0515】 表5 目標序列的抑制率

製備例編號	編號	目標序列的抑制率 (%)		
		0.1 nM	0.03 nM	0.01 nM
製備例16	siXOa0	61.39	43.69	22.74
製備例17	siXOe0	68.41	46.94	17.04
製備例18	siXOf0	85.43	68.79	38.69
對比製備例19	CON-siXOf	48.24	24.86	13.61

【0516】 結果證明，本發明的siRNA在各濃度下對目標序列均具有較好的體外抑制活性，且呈現出濃度依賴性。特別是，在0.1 nM的siRNA濃度下，目標序列抑制率至少為61.39%，特別是，siXOf在0.03 nM的濃度下就顯示出68.79%的目標序列抑制率，在0.1 nM濃度下的目標序列抑制率更是高達85.43%。與此形成鮮明對照的是，儘管序列與siXOf非常相似，然而對比siRNA CON-siXOf在0.1 nM的濃度下也僅顯示出48.24%的目標序列抑制率，證明本發明的siRNA出人意料地顯示出良好的抑制XO基因表達的效果。

【0517】 實驗例2

【0518】 siRNA在CAL-27細胞中對XO mRNA的IC₅₀檢測

【0519】 用加入了10%的胎牛血清（FBS，Hyclone公司）及0.2體積%的青黴黴素雙抗（Penicillin-Streptomycin，Gibco，Invitrogen公司）的H-DMEM完全培養基（Hyclone公司），在37°C在含5% CO₂/95%空氣的培養箱中培養CAL-27細胞（購自南京科佰生物科技有限公司）。

【0520】 將CAL-27細胞以 7.5×10^4 細胞/孔接種於24孔板中，16h後細胞生長密度達到70-80%時，吸盡培養孔中H-DMEM完全培養基，每孔加入500μl Opti-MEM培養基（GIBCO公司）繼續培養1.5h。以HBSS溶液清洗、混勻細胞後，重新以 6×10^5 細胞/孔接種於96孔板中，接種液體積為45 μl/孔。

【0521】 用DEPC化水將以下siRNA中的每一個分別配製成20 μM、4 μM、0.8 μM、0.16 μM、0.032 μM、0.0064 μM、1.44 nM、0.72 nM（以siRNA計）的共8種不同濃度的siRNA工作液。所用siRNA分別為siXOa1M1S、siXOb1M1S、siXOc1M1S、siXOd1M1S、siXOe1M1S、siXOf1M1S。

【0522】 向上述接種CAL-27細胞的不同的培養孔中依次以15 μL/孔的量加入上述8種不同濃度的siRNA工作液。這樣，對於上述siRNA中的每一個，每一培養孔中siRNA終濃度依次為5 μM、1 μM、0.2 μM、0.04 μM、0.008 μM、0.0016 μM、0.32 nM、0.064 nM，混勻，記為測試組。以僅接種了CAL-27細胞、未加入siRNA工作液的培養孔記為對照組。

【0523】 使用電轉儀（EBXP-H1產，壹達細胞電轉儀）對測試組和對照組進行電轉染，轉染參數如下：電壓（Voltage）：210V；脈衝時間（Pulse Duration）：100 μs；脈衝數：6次；脈衝間隔（Interval）：1000 ms。

【0524】 在前述進行了轉染的測試組和對照組樣品的每一培養孔中分別加入240 μ l 含20% FBS的H-DMEM完全培養基，得到轉染後的細胞培養液。對於每一培養孔，再將轉染後的細胞培養液轉移到24孔板的兩個培養孔中，每孔140 μ l細胞培養液，再在該24孔板的每個加入細胞培養液的培養孔中加入855 μ l 含20% FBS的H-DMEM完全培養基，繼續培養24h，得到待測細胞培養液。隨後，使用RNAVzol（購自威格拉斯生物技術（北京）有限公司，貨號N002）按照說明書描述步驟分別提取每孔的待測細胞培養液中的總RNA。

【0525】 對於24孔板中的每孔細胞，分別取1 μ g總RNA，使用反轉錄試劑盒Goldenstar™ RT6 cDNA Synthesis Kit（購自北京擎科新業生物技術有限公司，貨號TSK301M）提供的試劑，其中選取Goldenstar™ Oligo (dT)17作為引子，按試劑盒說明書中反轉錄操作步驟配置反轉錄反應體系20 μ l，對細胞的總RNA進行反轉錄。反轉錄的條件為：將反轉錄反應體系置於50℃孵育50min，然後85℃孵育5min，最後4℃孵育30s，反應結束後，向反轉錄反應體系中加入DEPC水80 μ l，得到含cDNA的溶液。

【0526】 對於每一反轉錄反應體系，分別取上述含cDNA的溶液5 μ l做範本，使用NovoStart® SYBR qPCR SuperMix Plus試劑盒（購自近岸蛋白質科技有限公司，貨號E096-01B）提供的試劑配置qPCR反應體系20 μ l，其中，用於擴增目標基因XO和內參基因GAPDH的PCR引子序列如表7所示，每條引子的終濃度為0.25 μ M。將各qPCR反應體系置於ABI StepOnePlus Real-Time PCR儀上，使用三步法進行擴增，擴增程式為95℃預變性10min，然後95℃變性30s，60℃退火30s，72℃延伸30s，重複上述

變性、退火、延伸的過程共40次後，得到含有擴增了目標基因XO和內參基因GAPDH的產物W。產物W隨即依次經過95℃ 1min，55℃ 30s，95℃ 30s的孵育，即時螢光定量PCR儀分別收集產物W中目標基因XO和內參基因GAPDH的溶解曲線，得到目標基因XO和內參基因GAPDH的Ct值。

【0527】 表6 檢測引子的序列

基因	上游引子（5'-3'方向）	下游引子（5'-3'方向）
人 XO	GACCCGACGGTATCTCCTTT (SEQ ID NO: 735)	ACGCCACAGACTTGACTTGC (SEQ ID NO: 736)
人 GAPD H	GGTCGGAGTCAACGGATTT (SEQ ID NO: 737)	CCAGCATCGCCCCACTTGA (SEQ ID NO: 738)

【0528】 採用比較Ct（ $\Delta\Delta Ct$ ）法，對各測試組和對照組中目標基因XO的表達量進行相對定量計算，計算方法如下：

$\Delta Ct(\text{測試組}) = Ct(\text{測試組目標基因}) - Ct(\text{測試組內參基因})$

$\Delta Ct(\text{對照組}) = Ct(\text{對照組目標基因}) - Ct(\text{對照組內參基因})$

$\Delta\Delta Ct(\text{測試組}) = \Delta Ct(\text{測試組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$

$\Delta\Delta Ct(\text{對照組}) = \Delta Ct(\text{對照組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$

其中， $\Delta Ct(\text{對照組平均})$ 是對照組2個培養孔各自的 $\Delta Ct(\text{對照組})$ 的算術平均值。從而，測試組和對照組的每一培養孔均對應一個 $\Delta\Delta Ct$ 值。

【0529】 以對照組為基準，對測試組XO mRNA的表達水準進行歸一化，定義對照組XO mRNA表達水準為100%，

【0530】 測試組XO mRNA相對表達水準 = $2^{-\Delta\Delta Ct(\text{測試組})} \times 100\%$ 。

【0531】 對於同一測試組siRNA，每一濃度下的測試組XO mRNA相對表達水準的平均值為該濃度2個培養孔的相對表達水準的算術平均值。

【0532】 利用Graphpad 6.0軟體log(inhibitor) vs. response—Variable slope功能來擬合前述劑量-效應曲線，根據劑量-效應曲線計算各siRNA對XO mRNA的IC₅₀值。具體來說，擬合獲得的劑量-效應曲線符合以下計算公式：

$$Y = Bot + \frac{Top-Bot}{1+10^{(X'-X) \times HillSlope}}$$

式中：

Y是各測試組mRNA相對表達水準，

X為對應測試組所使用的siRNA濃度的對數值，

Bot是穩態期底部的Y值，

Top是穩態期頂部的Y值，

X'是擬合獲得的當Y在底部到頂部之間一半時的X值，而HillSlope則是擬合獲得的曲線在X'處的斜率。

【0533】 圖1A-1F依次為依據轉染了siXOa1M1S、siXOb1M1S、siXOc1M1S、siXOd1M1S、siXOe1M1S和siXOf1M1S後，體外CAL-27細胞細胞中XO mRNA相對表達水準擬合的劑量-效應曲線。由該劑量-效應曲線和對應的計算公式，確定當Y=50%時對應的X₅₀值，計算獲得各siRNA的IC₅₀值=10^{X₅₀}（nM）。

【0534】 各siRNA對XO mRNA的IC₅₀值總結於表7中。

【0535】 表7 siRNA對XO mRNA的IC₅₀

製備例編	siRNA	IC ₅₀

號		
製備例4	siXOa1M1S	0.1115μM
製備例5	siXOb1M1S	0.8012 μM
製備例6	siXOc1M1S	0.3277 μM
製備例7	siXOd1M1S	0.0805 μM
製備例8	siXOe1M1S	0.0370 μM
製備例9	siXOf1M1S	0.0375 μM

【0536】 由表7可見，本發明提供的siRNA在體外CAL-27細胞中顯示出較高的抑制XO mRNA的活性，IC₅₀在0.037-0.3277 μM之間。

【0537】 實驗例3

【0538】 siRNA在小鼠肝原代細胞中對XO mRNA的抑制率測定

【0539】 從正常C57BL/6N小鼠新鮮肝組織提取獲得小鼠肝原代細胞，在I型膠原蛋白包被的組織培養皿中接種小鼠肝原代細胞，在含有1×雙抗和10%FBS的RPMI 1460培養基中，於37℃在含5% CO₂/95%空氣的培養箱中培養30min。

【0540】 棄去培養基，以opti-MEM調整小鼠肝原代細胞密度至1×10⁶細胞/mL，得到小鼠肝原代細胞懸液。隨後在24孔板的不同培養孔中分別加入得到的小鼠肝原代細胞懸液，將小鼠肝原代細胞接種到培養孔中。加入小鼠肝原代細胞懸液的體積為0.5 mL/孔，小鼠肝原代細胞數量為5 × 10⁴細胞/孔。

【0541】 用DEPC化水將下面的siRNA中的每一個siRNA分別配製成20 μ M的siRNA工作液，所用siRNA分別為siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S或siXOl1M1S。

【0542】 配製1A溶液，對於每一個siRNA,分別配製1A溶液，每份1A溶液依次含有上述siRNA工作液0.6 μ l和Opti-MEM培養基50 μ l。

【0543】 配製1B溶液，每份1B溶液含有1 μ l Lipofectamine™ 2000和50 μ l Opti-MEM培養基。

【0544】 分別將一份1B溶液與得到的每個siRNA的1A溶液混合，分別室溫下孵育20min，得到每個siRNA的轉染複合物1X。

【0545】 將一份1B溶液與Opti-MEM培養基50 μ l混合，室溫下孵育20min，得到轉染複合物1X'。

【0546】 在培養孔中，分別加入每一個siRNA的轉染複合物1X，均勻混合，加入量為100 μ l/孔，得到每個siRNA終濃度分別約為20 nM的轉染複合物，每個siRNA的轉染複合物1X分別轉染3個培養孔，得到含siRNA的轉染混合物，記為測試組。

【0547】 在另外3個培養孔中，分別加入轉染複合物1X'，加入量為100 μ l/孔，得到不含siRNA的轉染混合物，記為空白對照組。

【0548】 將每一含siRNA的轉染混合物和不含siRNA的轉染混合物分別在不同的培養孔中轉染4h後，每孔補加1 ml 含20% FBS的H-DMEM完全培養基。將24孔板置於CO₂培養箱在37 °C下繼續培養24h。

【0549】 隨後，使用RNAVzol（購自威格拉斯生物技術（北京）有限公司，貨號N002）根據說明書記載的方法提取各孔細胞中的總RNA。

【0550】 對於每孔細胞，分別取1μg總RNA，使用反轉錄試劑盒Goldenstar™ RT6 cDNA Synthesis Kit（購自北京擎科新業生物技術有限公司，貨號TSK301M）提供的試劑，其中選取Goldenstar™ Oligo (dT)17作為引子，按試劑盒說明書中反轉錄操作步驟配置反轉錄反應體系20μl，對各孔細胞的總RNA進行反轉錄。反轉錄的條件為：對於每一反轉錄反應體系，將反轉錄反應體系置於50℃孵育50min，然後85℃孵育5min，最後4℃孵育30s，反應結束後，向反轉錄反應體系中加入DEPC水80μl，得到含cDNA的溶液。

【0551】 對於每一反轉錄反應體系，分別取上述含cDNA的溶液5μl做範本，使用NovoStart® SYBR qPCR SuperMix Plus試劑盒（購自近岸蛋白質科技有限公司，貨號E096-01B）提供的試劑配置qPCR反應體系20μl，其中，用於擴增目標基因XO和內參基因GAPDH的PCR引子序列如表7所示，每條引子的終濃度為0.25μM。將各qPCR反應體系置於ABI StepOnePlus Real-Time PCR儀上，使用三步法進行擴增，擴增程式為95℃預變性10min，然後95℃變性30s，60℃退火30s，72℃延伸30s，重複上述變性、退火、延伸的過程共40次後，得到含有擴增了目標基因XO和內參基因GAPDH的產物W。產物W隨即依次經過95℃ 15s，60℃ 1min，95℃ 15s的孵育，即時螢光定量PCR儀分別收集產物W中目標基因XO和內參基因GAPDH的溶解曲線，得到目標基因XO和內參基因GAPDH的Ct值。

【0552】 表8 引子信息

基因名	引子	核苷酸序列（5'→3'）	SEQ
稱	類型		ID NO

鼠XO	上游引子	AACAGAATTGTAGTCCGAGTGAA	739
	下游引子	GTCTGCCACCAGTTATGAGC	740
鼠GAPDH	上游引子	TGCACCACCAACTGCTTAG	741
	下游引子	GGATGCAGGGATGATGTTC	742

【0553】 採用比較Ct（ $\Delta\Delta Ct$ ）法，對各測試組中目標基因XO進行相對定量計算，計算方法如下：

$$\Delta Ct(\text{測試組}) = Ct(\text{測試組目標基因}) - Ct(\text{測試組內參基因})$$

$$\Delta Ct(\text{對照組}) = Ct(\text{對照組目標基因}) - Ct(\text{對照組內參基因})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{測試組}) = \Delta Ct(\text{測試組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{對照組}) = \Delta Ct(\text{對照組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

其中， $\Delta Ct(\text{對照組平均})$ 是對照組三個培養孔各自的 $\Delta Ct(\text{對照組})$ 的算術平均值。從而，測試組和對照組的每一培養孔均對應一個 $\Delta\Delta Ct$ 值。

【0554】 以對照組為基準，對測試組XO mRNA的表達水準進行歸一化，定義空白對照組XO mRNA表達水準為100%，

$$\text{【0555】 測試組XO mRNA相對表達水準} = 2^{-\Delta\Delta Ct(\text{測試組})} \times 100\%$$

$$\text{【0556】 測試組XO mRNA抑制率} = (1 - \text{測試組XO mRNA相對表達水準}) \times 100\%$$

【0557】 圖2為依次轉染了本發明的siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S和siXOl1M1S後，小鼠肝原代細胞中XO mRNA相對表達水準的柱狀圖。進一步地，各siRNA對XO mRNA的抑制率總結於表9中。對於同一測試組siRNA，XO mRNA抑制率是三個培養孔測定的測試組XO mRNA抑制率的算術平均值。圖2中，siRNA7-12依次對應siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S和siXOl1M1S。

【0558】 表9 小鼠肝原代細胞中XO mRNA的抑制

製備例	編號	XO mRNA抑制率%
製備例10	siXOg1M1S	80.90
製備例11	siXOh1M1S	84.19
製備例12	siXOi1M1S	88.07
製備例13	siXOj1M1S	86.92
製備例14	siXOk1M1S	78.95
製備例15	siXOl1M1S	81.25

【0559】 由表9的結果可見，本發明提供的siRNA在小鼠肝原代中顯示出較高的XO mRNA抑制活性，在20 nM的siRNA濃度下，XO mRNA抑制率至少為78.95 %，甚至可達88.07%。

【0560】 實驗例4

【0561】 siRNA綴合物在小鼠體內對XO mRNA表達的抑制

【0562】 將C57BL/6N小鼠隨機分組（均為雌性），每組5只小鼠，分別編號。以皮下注射的方式，對每組小鼠分別以3 mg/kg（以siRNA計）的

劑量給予siRNA綴合物L10-siXOi1M1S、L10-siXOk1M1S和對比siRNA綴合物NC。siRNA綴合物分別以含0.6 mg/ml（以siRNA計）的siRNA綴合物的0.9%氯化鈉水溶液形式提供，給藥體積均為5ml/kg。

【0563】 對其中一組小鼠給與1×PBS，給藥體積均為5ml/kg，作為空白對照組。

【0564】 給藥後第7天處死動物，分別收集每隻小鼠的肝臟組織，用RNA later（Sigma Aldrich公司）保存；用組織均值儀均值肝組織，再用Trizol（Thermo Fisher公司）根據說明書描述的操作步驟提取得到總RNA。

【0565】 按照實驗例3的方法進行螢光定量PCR檢測並計算XO mRNA的表達水準及抑制率，區別僅在於：使用ImProm-IITM反轉錄試劑盒（Promega公司）按其說明書將提取的總RNA逆轉錄為cDNA，得到含cDNA的溶液，接著用螢光定量PCR試劑盒（北京康為世紀生物科技有限公司）檢測肝組織中的XO mRNA的表達水準。在該螢光定量PCR法中，以鼠GAPDH（mGAPDH）基因作為內參基因，使用針對XO的引子和針對鼠GAPDH的引子分別對XO和鼠GAPDH進行檢測。檢測引子的序列參見表8所示。空白對照組的XO mRNA表達水準記為100%，相應地，XO mRNA表達水準抑制率記為0%，給予siRNA綴合物的測試組的測試結果以對照組的XO mRNA表達水準進行標準化，結果示於圖3和表10中。圖3中，綴合物1指L10-siXOi1M1S，綴合物2指L10-siXOk1M1S。

【0566】 表10 不同濃度siRNA綴合物的XO mRNA抑制率

製備例編號	siRNA綴合物	XO mRNA抑制率（%）

製備例1	L10-siXOi1M1S	70.9
製備例2	L10-siXOk1M1S	76.2
對比製備例3	NC	10.0

【0567】 由表10的結果可見，本發明的siRNA綴合物在3mg/kg的siRNA濃度下，XO mRNA抑制率至少為70.9%，甚至高達76.2%，顯示出優異的XO mRNA的抑制效果。

【0568】 以上詳細描述了本發明的一些實施方式，但是，本發明並不限於上述實施方式中的具體細節，在本發明的技術構思範圍內，可以對本發明的技術方案進行多種簡單變型，這些簡單變型均屬於本發明的保護範圍。

【0569】 另外需要說明的是，在上述一些實施方式中所描述的各個具體技術特徵，在不矛盾的情況下，可以藉由任何合適的方式進行組合，為了避免不必要的重複，本發明對各種可能的組合方式不再另行說明。

【0570】 此外，本發明的各種不同的實施方式之間也可以進行任意組合，只要其不違背本發明的思想，其同樣應當視為本發明所發明的內容。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 蘇州瑞博生物技術有限公司（苏州瑞博生物技术有限公司）

<120> 核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

<130> ESP1F200926ZX/CNSZRB-TW

<140> TW109117224

<141> 2020-05-22

<150> CN201910441714.9

<151> 2019-05-24

<160> 742

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n爲Z1，Z1爲A

<400> 1

gagaugaagu ucaagaaun 19

<210> 2

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> n爲Z2，Z2爲U

<400> 2

nauucuugaa cuucaucuc 19

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)
<223> n爲Z3，Z3是與Z4互補的核苷酸，Z4選自A、U、G或C
<400> 3
gagaugaagu ucaagaaun 19
<210> 4
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 4
nauucuugaa cuucaucuc 19
<210> 5
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z3，Z3是與Z4互補的核苷酸，Z4選自A、U、G或C
<400> 5
gagaugaagu ucaagaaun 19
<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 6
nauucuugaa cuucauca a 21
<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z3，Z3是與Z4互補的核苷酸，Z4選自A、U、G或C

<400> 7
uugaugaa guucaagaau n 21
<210> 8
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 8
nauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 9
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 9
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 10
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 10
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 11
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 12
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 12
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 13
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 13
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 14
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 15
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 15
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 16
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 17
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 17
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 18
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 19
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 20
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 20
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 21
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 22
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 22
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 23
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 24
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 24
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 25
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 25
gagaugaagu ucaagaaua 19

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 26
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 27
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 27
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 28
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 28
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 29
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 29
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 30
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 30
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 31
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 31
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 32
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 32
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 33
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 33
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 34
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 34
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 35
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 36
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 36
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 37
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 37
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 38
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 38
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 39
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 39
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 40
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 40
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 41
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 42
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 43
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 44
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 44
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 45
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 46
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 46
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 47
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 48
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 48
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 49
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 49
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 50
uauucuugaa cuucaucuca a 21

<210> 51
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 51
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 52
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 53
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 53
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 54
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 54
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 55
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 55
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 56
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 56
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 57
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 57
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 58
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 58
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 59
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 59
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 60
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 60
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 61
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z5，Z5爲U
<400> 61
cauacugga auuuguaan 19
<210> 62
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
<223> n爲Z6，Z6爲A
<400> 62
nuuacaaauu ccaguuauug 19
<210> 63
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z7，Z7是與Z8互補的核苷酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 63
cauaacugga auuuguaan 19
<210> 64
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z8，Z8選自A、U、G或C
<400> 64
nuuacaaauu ccaguuauug 19
<210> 65
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z7，Z7是與Z8互補的核苷酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 65
cauaacugga auuuguaan 19
<210> 66
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z8，Z8選自A、U、G或C

<400> 66
nuuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 67
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z7，Z7是與Z8互補的核苷酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 67
aacauaacug gaauuuguaa n 21
<210> 68
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z8，Z8選自A、U、G或C
<400> 68
nuuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 69
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 69
cauacugga auuuguaau 19
<210> 70
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 70
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 71
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 71
aacauaacug gaauuuguaa u 21

<210> 72
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 72
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 73
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 74
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 74
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 75
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 75
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 76
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 76
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 77
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 78
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 78
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 79
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 79
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 80
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 80
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 81
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 81
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 82
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 82
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 83
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 83
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 84
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 84
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 85
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 85
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 86
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 86
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 87
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 87
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 88
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sina
<400> 88
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 89
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 89
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 90
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 91
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 92
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 92
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 93
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 93
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 94
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 94
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 95
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 95
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 96
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 96
auuacaaau ccaguuaugu uac 23

<210> 97
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 97
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 98
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 98
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 99
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 99
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 100
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 100
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 101
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 101
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 102
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 102
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 103
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 103
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 104
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 104
auuacaaau ccaguuangu uac 23
<210> 105
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 105
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 106
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 106
auuacaaau ccaguuangu uac 23
<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 107
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 108
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 108
auuacaaau ccaguuangu uac 23
<210> 109
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 109
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 110
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 111
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 111
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 112
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 112
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 113
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 113
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 114
auuacaaau ccaguuaugu u 21
<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 115
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 116
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 116
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 117
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 118
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 118
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 119
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 120
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 120
auuacaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 121
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature

<222> (19)..(19)
<223> n爲Z9，Z9爲U
<400> 121
cauuaucaca auugaggan 19
<210> 122
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z10，Z10爲A
<400> 122
nuccucaauu gugauaaug 19
<210> 123
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核苷酸，Z12選自A、U、G或C
<400> 123
cauuaucaca auugaggan 19
<210> 124
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 124
nuccucaauu gugauaaug 19
<210> 125
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核苷酸，Z12選自A、U、G或C

<400> 125
cauuaucaca auugaggan 19
<210> 126
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 126
nuccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核苷酸，Z12選自A、U、G或C
<400> 127
gccauuauca caauugagga n 21
<210> 128
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 128
nuccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 129
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 129
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 130
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 131
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 131
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 132
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 132
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 133
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 133
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 134
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 134
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 135
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 135
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 136
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 136
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 137
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 137
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 138
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 138
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 139
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 140
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 140
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 141
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 141
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 142
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 142
auccucaauu gugauaaugg cug 23

<210> 143
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 143
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 144
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 144
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 145
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 145
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 146
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 147
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 147
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 148
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 148
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 149
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 149
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 150
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 151
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 152
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 152
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 153
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 153
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 154
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 154
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 155
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 156
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 156
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 157
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 157
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 158
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 159
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 159
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 160
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 161
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 161
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 162
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 163
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 163
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 164
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 164
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 165
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 166
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 166
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 167
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 167
gccauuauca caauugagga u 21

<210> 168
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 168
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 169
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 169
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 170
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 171
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 171
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 172
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 173
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 173
cauuaucaca auugaggau 19
<210> 174
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 174
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 175
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 175
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 176
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 177
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 177
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 178
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 178
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 179
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 179
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 180
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 180
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z13，Z13爲U
<400> 181
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 182
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z14，Z14爲A
<400> 182
nauacucuga gagagaucc 19
<210> 183
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核苷酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 183
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 184
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C

<400> 184
nauacucuga gagagaucc 19
<210> 185
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核苷酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 185
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C
<400> 186
nauacucuga gagagauccu g 21
<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核苷酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 187
caggaucucu cucagaguau n 21
<210> 188
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C
<400> 188
nauacucuga gagagauccu ggg 23

<210> 189
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 189
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 190
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 190
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 191
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 192
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 192
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 193
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 193
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 194
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 195
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 195
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 196
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 197
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 197
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 198
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 199
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 199
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 200
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 200
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 201
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 201
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 202
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 202
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 203
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 203
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 204
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 204
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 205
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 205
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 206
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 207
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 207
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 208
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 208
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 209
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 209
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 210
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 211
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 211
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 212
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 212
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 213
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 213
caggaucucu cucagaguau u 21

<210> 214
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 214
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 215
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 215
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 216
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 216
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 217
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 218
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 218
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 219
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 220
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 220
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 221
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 222
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 223
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 224
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 224
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 225
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 226
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 226
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 227
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 228
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 228
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 229
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 229
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 230
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 230
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 231
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 232
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 233
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 233
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 234
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 234
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 235
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 235
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 236
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 236
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 237
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 237
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 238
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 238
aauacucuga gagagauccu ggg 23

<210> 239
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 239
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 240
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 240
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 241
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z17，Z17爲A
<400> 241
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z18，Z18爲U
<400> 242
nuauagcagu uguccaugu 19
<210> 243
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核苷酸，Z20選自A、U、G或C

<400> 243
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 244
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 244
nuauagcagu uguccaugu 19
<210> 245
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核苷酸，Z20選自A、U、G或C
<400> 245
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 246
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 246
nuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 247
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核苷酸，Z20選自A、U、G或C
<400> 247
ccacauggac aacugcuaua n 21

<210> 248
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 248
nuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 249
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 250
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 251
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 251
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 252
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 252
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 253
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 253
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 254
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 254
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 255
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 256
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 256
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 257
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 258
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 258
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 259
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 259
ccacauggac aacugcuaua a 21

<210> 260
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 260
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 261
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 261
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 262
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 262
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 263
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 263
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 264
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 264
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 265
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 265
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 266
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 266
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 267
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 267
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 268
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 269
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 269
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 270
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 271
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 272
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 272
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 273
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 273
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 274
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 274
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 275
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 275
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 276
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 276
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 277
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 277
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 278
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 278
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 279
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 279
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 280
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 281
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 281
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 282
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 283
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 284
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 284
uuauagcagu uguccaugug gaa 23

<210> 285
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 285
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 286
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 286
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 287
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 287
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 288
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 288
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 289
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 290
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 291
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 291
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 292
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 293
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 293
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 294
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 295
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 296
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 296
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 297
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 297
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 298
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 298
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 299
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 299
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 300
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 300
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 301
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z21，Z21爲A
<400> 301
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 302
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z22，Z22爲U

<400> 302
ngauacugag agcuugcua 19
<210> 303
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z23，Z23是與Z24互補的核苷酸，Z24選自A、U、G或C
<400> 303
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 304
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24，Z24選自A、U、G或C
<400> 304
ngauacugag agcuugcua 19
<210> 305
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z23，Z23是與Z24互補的核苷酸，Z24選自A、U、G或C
<400> 305
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24，Z24選自A、U、G或C
<400> 306
ngauacugag agcuugcuag g 21

<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲,Z23，Z23是與Z24互補的核苷酸，Z24選自A、U、G或C
<400> 307
ccuagcaagc ucucaguauc n 21
<210> 308
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24，Z24選自A、U、G或C
<400> 308
ngauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 309
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 309
uagcaagcuc ucaguauc 19
<210> 310
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 310
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 311
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 311
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 312
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 312
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 313
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 313
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 314
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 314
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 315
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 315
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 316
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 316
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 317
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 317
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 318
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 318
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 319
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 319
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 320
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 320
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 321
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 321
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 322
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 322
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 323
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 323
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 324
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 324
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 325
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 325
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 326
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 326
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 327
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 327
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 328
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 328
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 329
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 329
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 330
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 330
ugauacugag agcuugcuag g 21

<210> 331
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 331
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 332
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 332
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 333
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 333
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 334
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 334
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 335
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 335
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 336
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 336
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 337
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 337
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 338
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 338
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 339
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 339
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 340
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 340
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 341
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 341
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 342
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 342
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 343
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 343
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 344
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 344
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 345
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 346
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 346
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 347
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 347
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 348
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 348
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 349
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 349
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 350
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 350
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 351
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 351
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 352
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 352
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 353
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 353
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 354
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 354
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 355
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 355
ccuagcaagc ucucaguauc a 21

<210> 356
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 356
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 357
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 358
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 358
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 359
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 360
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 360
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 361
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z25，Z25爲G

<400> 361
auaagguuac uuguguugn 19
<210> 362
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z26，Z26爲C
<400> 362
ncaacacaag uaaccuuau 19
<210> 363
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核苷酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 363
auaagguuac uuguguugn 19
<210> 364
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 364
ncaacacaag uaaccuuau 19
<210> 365
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核苷酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 365
auaagguuac uuguguugn 19

<210> 366
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 366
ncaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 367
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核苷酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 367
ggauaagguu acuuguguug n 21
<210> 368
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 368
ncaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 369
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 369
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 370
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 370
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 371
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 371
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 372
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 372
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 373
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 373
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 374
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 374
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 375
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 375
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 376
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 376
ccaacacaag uaaccuuauc c 21

<210> 377
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 377
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 378
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 378
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 379
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 380
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 380
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 381
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 381
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 382
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 382
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 383
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 383
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 384
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 384
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 385
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 385
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 386
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 386
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 387
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 387
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 388
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 388
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 389
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 389
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 390
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 390
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 391
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 392
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 392
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 393
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 393
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 394
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 394
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 395
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 395
ggauaagguu acuuguug g 21
<210> 396
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 396
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 397
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 397
auaagguuac uuguuugg 19
<210> 398
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 398
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 399
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 399
auaagguuac uuguuugg 19
<210> 400
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 400
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 401
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 401
auaagguuac uuguuugg 19

<210> 402
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 402
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 403
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 403
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 404
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 404
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 405
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 406
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 406
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 407
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 408
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 408
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 409
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 409
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 410
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 410
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 411
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 411
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 412
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 412
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 413
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 413
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 414
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 415
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 415
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 416
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 416
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 417
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 417
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 418
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 418
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 419
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 419
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 420
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 420
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 421
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z29，Z29爲A
<400> 421
gaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 422
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z30，Z30爲U
<400> 422
nucuucauag gugauuuuc 19
<210> 423
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核苷酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 423
gaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 424
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 424
nucuucauag gugauuuuc 19

<210> 425
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核苷酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 425
gaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 426
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 426
nucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 427
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核苷酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 427
gugaaaauca ccuaugaaga n 21
<210> 428
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 428
nucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 429
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 429
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 430
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 430
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 431
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 431
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 432
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 432
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 433
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 433
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 434
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 434
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 435
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 435
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 436
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 436
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 437
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 437
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 438
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 438
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 439
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 439
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 440
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 440
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 441
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 441
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 442
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 442
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 443
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 443
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 444
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 444
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 445
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 445
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 446
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 446
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 447
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 447
gaaaaucacc uaugaagaa 19

<210> 448
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 448
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 449
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 449
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 450
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 450
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 451
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 451
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 452
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 452
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 453
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 453
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 454
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 454
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 455
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 455
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 456
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 456
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 457
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 457
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 458
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 458
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 459
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 459
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 460
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 460
uucuucauag gugauuuca c 21
<210> 461
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 461
gaaaaucacc uaugaaga 19
<210> 462
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 462
uucuucauag gugauuuca c 21
<210> 463
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 463
gugaaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 464
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 464
uucuucauag gugauuuca ccc 23
<210> 465
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 465
gugaaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 466
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 466
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 467
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 467
gugaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 468
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 468
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 469
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 469
gaaaaucacc uaugaaga 19
<210> 470
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 470
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 471
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 471
gaaaaucacc uaugaaga 19
<210> 472
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 472
uucuucauag gugauuuuca c 21

<210> 473
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 473
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 474
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 474
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 475
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 475
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 476
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 476
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 477
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 477
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 478
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 478
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 479
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 479
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 480
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 480
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 481
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z33，Z33爲U
<400> 481
gaugcuauaa agaacaacn 19
<210> 482
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z34，Z34爲A
<400> 482
nguuguucuu uauagcauc 19
<210> 483
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核苷酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 483
gaugcuauaa agaacaacn 19

<210> 484
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 484
nguuguucuu uauagcauc 19
<210> 485
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核苷酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 485
gaugcuauaa agaacaacn 19
<210> 486
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 486
nguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 487
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核苷酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 487
aggauacuau aaagaacaac n 21
<210> 488
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 488
nguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 489
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 489
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 490
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 490
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 491
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 491
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 492
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 492
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 493
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 493
gaugcuauaa agaacaacu 19

<210> 494
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 494
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 495
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 495
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 496
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 496
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 497
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 497
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 498
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 498
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 499
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 499
aggauaucu aaagaacaac u 21
<210> 500
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 500
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 501
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 501
aggauaucuau aaagaacaac u 21
<210> 502
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 502
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 503
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 503
aggauaucuau aaagaacaac u 21
<210> 504
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 504
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 505
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 505
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 506
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 506
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 507
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 507
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 508
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 508
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 509
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 509
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 510
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 510
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 511
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 511
aggauucuau aaagaacaac u 21
<210> 512
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 512
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 513
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 513
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 514
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 514
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 515
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 515
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 516
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 516
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 517
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 517
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 518
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 518
aguuguucuu uauagcaucc u 21

<210> 519
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 519
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 520
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 520
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 521
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 521
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 522
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 522
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 523
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 523
aggauaucu aaagaacaac u 21
<210> 524
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 524
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 525
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 525
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 526
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 526
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 527
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 527
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 528
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 528
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 529
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 529
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 530
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 530
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 531
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 531
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 532
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 532
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 533
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 533
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 534
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 534
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 535
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 535
aggauaucuau aaagaacaac u 21
<210> 536
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 536
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 537
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 537
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 538
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 538
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 539
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 539
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 540
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 540
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 541
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z37，Z37爲A
<400> 541
gaacaacucc uuuuauagn 19
<210> 542
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z38，Z38爲U
<400> 542
nccauaaaag gaguuguuc 19

<210> 543
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z39，Z39是與Z40互補的核苷酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 543
gaacaacucc uuuuauugn 19
<210> 544
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 544
nccauaaaag gaguuguuc 19
<210> 545
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z39，Z39是與Z40互補的核苷酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 545
gaacaacucc uuuuauugn 19
<210> 546
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 546
nccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 547
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z39，Z39是與Z40互補的核苷酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 547
aagaacaacu ccuuuuauagg n 21
<210> 548
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 548
nccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 549
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 549
gaacaacucc uuuuauugga 19
<210> 550
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 550
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 551
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 551
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 552
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 553
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 553
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 554
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 554
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 555
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 555
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 556
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 556
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 557
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 557
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 558
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 558
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 559
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 559
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 560
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 560
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 561
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 561
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 562
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 562
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 563
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 563
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 564
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 564
uccauaaaag gaguuguucu uua 23

<210> 565
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 565
gaacaacucc uuuaugga 19
<210> 566
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 566
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 567
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 567
gaacaacucc uuuaugga 19
<210> 568
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 568
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 569
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 569
gaacaacucc uuuaugga 19
<210> 570
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 570
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 571
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 571
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 572
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 572
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 573
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 573
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 574
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 574
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 575
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 575
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 576
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 576
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 577
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 577
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 578
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 578
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 579
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 579
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 580
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 580
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 581
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 581
gaacaacucc uuuuaugga 19
<210> 582
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 582
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 583
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 583
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 584
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 584
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 585
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 585
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 586
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 586
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 587
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 587
aagaacaacu ccuuuuaugg a 21
<210> 588
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 588
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 589
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 589
gaacaacucc uuuuauuga 19

<210> 590
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 590
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 591
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 591
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 592
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 592
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 593
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 593
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 594
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 594
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 595
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 595
aagaacaacu ccuuuuauugg a 21
<210> 596
<211> 23

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 596
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 597
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 597
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 598
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 598
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 599
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 599
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 600
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 600
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 601
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z41，Z41爲U
<400> 601
cuugcucuga aguagaaan 19

<210> 602
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z42，Z42爲A
<400> 602
nauuucuacu ucagagcaag 20
<210> 603
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核苷酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 603
cuugcucuga aguagaaan 19
<210> 604
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 604
nuuucuacuu cagagcaag 19
<210> 605
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核苷酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 605
cuugcucuga aguagaaan 19
<210> 606
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 606
nuuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 607
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核苷酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 607
ggcuugcucu gaaguagaaa n 21
<210> 608
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 608
nuuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 609
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 609
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 610
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 610
auuucuacuu cagagcaagc c 21

<210> 611
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 611
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 612
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 612
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 613
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 613
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 614
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 614
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 615
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 615
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 616
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 616
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 617
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 617
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 618
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 618
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 619
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 619
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 620
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 620
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 621
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 621
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 622
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 622
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 623
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 623
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 624
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 624
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 625
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 625
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 626
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 626
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 627
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 627
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 628
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 628
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 629
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 629
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 630
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 630
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 631
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 631
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 632
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 632
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 633
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 633
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 634
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 634
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 635
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 635
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21

<210> 636
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 636
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 637
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 637
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 638
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 638
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 639
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 639
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 640
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 640
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 641
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 641
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 642
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 642
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 643
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 643
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 644
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 644
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 645
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 645
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 646
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 646
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 647
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 647
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 648
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 648
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 649
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 649
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 650
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 650
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 651
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 651
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 652
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 652
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 653
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 653
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 654
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 654
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 655
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 655
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 656
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 656
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 657
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 657
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 658
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 658
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 659
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 659
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 660
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 660
auuucuacuu cagagcaagc cac 23

<210> 661
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z45，Z45爲U
<400> 661
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 662
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z46，Z46 爲A
<400> 662
nucuuugaug gcaaagaag 19
<210> 663
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核苷酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 663
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 664
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 664
nucuuugaug gcaaagaag 19
<210> 665
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核苷酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 665
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 666
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 666
nucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 667
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核苷酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 667
aucuucuung ccaucuaaga n 21
<210> 668
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 668
nucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 669
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 669
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 670
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 670
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 671
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 671
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 672
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 672
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 673
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 673
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 674
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 674
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 675
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 675
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 676
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 676
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 677
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 677
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 678
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 678
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 679
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 679
aucuucuung ccaucaaaga u 21
<210> 680
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 680
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 681
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 681
aucuucuung ccaucaaaga u 21

<210> 682
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 682
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 683
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 683
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 684
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 684
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 685
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 685
cuucuungcc aucaaagau 19
<210> 686
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 686
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 687
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 687
cuucuungcc aucaaagau 19
<210> 688
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 688
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 689
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 689
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 690
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 690
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 691
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 691
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 692
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 692
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 693
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 693
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 694
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 694
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 695
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 695
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 696
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 696
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 697
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 697
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 698
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 698
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 699
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 699
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 700
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 700
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 701
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 701
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 702
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 702
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 703
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 703
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 704
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 704
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 705
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 705
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 706
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 706
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23

<210> 707
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 707
aucuucuug ccaucaaaga u 21
<210> 708
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 708
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 709
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 709
cuucuuggcc aucaaagau 19
<210> 710
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 710
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 711
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 711
cuucuuggcc aucaaagau 19
<210> 712
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 712
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 713
<211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 713
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 714
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 715
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 715
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 716
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 716
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 717
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 717
aucuucuung ccacaaaga u 21
<210> 718
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 718
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 719
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> siRNA
<400> 719
aucuucuung ccaucaaaga u 21
<210> 720
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 720
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 721
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 721
uucuccgaac gugucacgu 19
<210> 722
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 722
acgugacacg uucggagaac u 21
<210> 723
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 723
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 724
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 724
uauucuugaa cuucaucuc 19
<210> 725
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA

<400> 725
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 726
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 726
uuauagcagu uguccaugu 19
<210> 727
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 727
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 728
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 728
ugauacugag agcuugcua 19
<210> 729
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 729
cuagcaagcu cucaguauc 19
<210> 730
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 730
gatactgaga gcttgctag 19
<210> 731
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siXOa0的目標序列
<400> 731
gagatgaagt tcaagaata 19

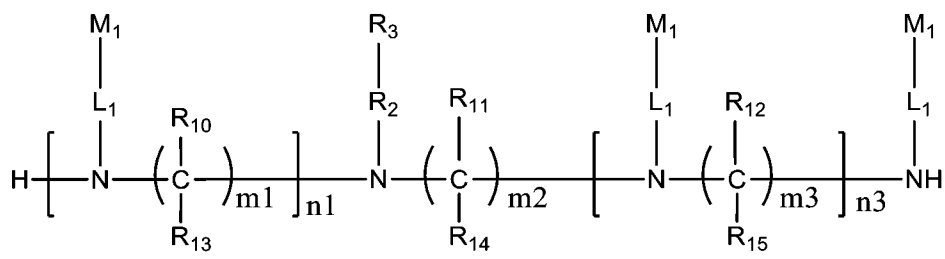
<210> 732
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siX0e0的目標序列
<400> 732
acatggacaa ctgctataa 19
<210> 733
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siX0f0的目標序列
<400> 733
tagcaagctc tcagtatca 19
<210> 734
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CON-siX0f的目標序列
<400> 734
ctagcaagct ctcagtatc 19
<210> 735
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人X0上游引物
<400> 735
gacccgacgg tatctccttt 20
<210> 736
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人X0下游引物
<400> 736
acgccacaga cttgacttgc 20
<210> 737
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人GAPDH上游引物
<400> 737
ggtcggagtc aacggattt 19
<210> 738
<211> 19

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人GAPDH下游引物
<400> 738
ccagcatcgc cccacttga 19
<210> 739
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠XO上游引物
<400> 739
aacagaattg tagtccgagt gaa 23
<210> 740
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠XO下游引物
<400> 740
gtctgccacc agttatgagc 20
<210> 741
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠GAPDH上游引物
<400> 741
tgcaccacca actgcttag 19
<210> 742
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠GAPDH下游引物
<400> 742
ggatgcaggg atgatgttc 19

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 綴合物具有式(308)

所示的結構：



式 (308) ，

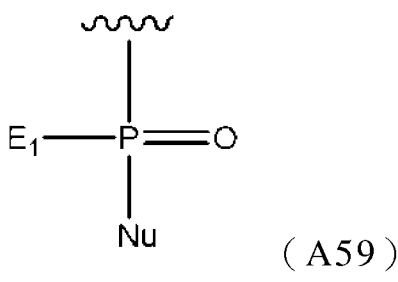
其中，

n1 為選自 1-3 的整數，n3 為選自 0-4 的整數；

每個 m1、m2 和 m3 各自獨立地為選自 2-10 的整數；

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 各自獨立地為 H，或選自於由以下基團所組成的組：C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 鹵代烷基以及 C₁-C₁₀ 烷氧基；

R₃ 為 (A59) 所示結構的基團：



其中，E₁ 為 OH、SH 或 BH₂，Nu 為 siRNA；該 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，該 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，該正義鏈含有一段核苷酸序列 I，反義鏈含有一段核苷酸序列 II，該核苷酸序列 I 和該核苷酸序列 II 實質上反向互補形成雙鏈區，所述實質上反向互補是指兩個核苷酸序列之間存在不多於 1 個的鹼基錯配；該核苷酸序列 I 和該核苷酸序列 II 選自如下 i) - xii) 所示序列中的一組：

i) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 1 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ₁ -3' (SEQ ID NO: 1) ；

5'- Z₂AUUCUUGAACUUCAUCUC -3' (SEQ ID NO: 2) ，

其中，Z₁ 為 A，Z₂ 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₁ 的核苷酸 Z₃，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₂ 的核苷酸 Z₄，該 Z₄ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₄ 位置處的差異，且 Z₄ 選自 A、C 或 G；

ii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 61 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 62 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- CAUAACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

5'- Z₆UUACAAAUUCCAGUUAUG -3' (SEQ ID NO: 62) ，

其中，Z₅ 為 U，Z₆ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₅ 的核苷酸 Z₇，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₆ 的核苷酸 Z₈，該 Z₈ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 62 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₈ 位置處的差異，且 Z₈ 選自 U、C 或 G；

iii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 121 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 122 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₉ -3' (SEQ ID NO: 121) ；

5'- Z₁₀UCCUCAAUUGUGAUAAUG -3' (SEQ ID NO: 122) ,

其中, Z₉ 為 U, Z₁₀ 為 A, 該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₉ 的核苷酸 Z₁₁, 該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₀ 的核苷酸 Z₁₂, 該 Z₁₂ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸; 前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 122 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₁₂ 位置處的差異, 且 Z₁₂ 選自 U、C 或 G;

iv) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 181 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 1 個核苷酸差異, 且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 182 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 1 個核苷酸差異:

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAUZ₁₃ -3' (SEQ ID NO: 181) ;

5'- Z₁₄AUACUCUGAGAGAGAUCC -3' (SEQ ID NO: 182) ,

其中, Z₁₃ 為 U, Z₁₄ 為 A, 該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₁₃ 的核苷酸 Z₁₅, 該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₄ 的核苷酸 Z₁₆, 該 Z₁₆ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸; 前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 182 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₁₆ 位置處的差異, 且 Z₁₆ 選自 U、C 或 G;

v) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 241 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 1 個核苷酸差異, 且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 242 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 1 個核苷酸差異:

5'- ACAUGGACAACUGCUAUUAZ₁₇-3' (SEQ ID NO: 241) ;

5'- Z₁₈UAUAGCAGUUGUCCAUGU -3' (SEQ ID NO: 242) ,

其中, Z₁₇ 為 A, Z₁₈ 為 U, 該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₁₇ 的核苷酸 Z₁₉, 該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₈ 的核苷酸 Z₂₀, 該 Z₂₀ 是該反

第 3 頁, 共 43 頁(發明申請專利範圍)

義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 242 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{20} 位置處的差異，且 Z_{20} 選自 A、C 或 G；

vi) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 301 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUC Z_{21} -3' (SEQ ID NO: 301) ；

5'- Z_{22} GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 302) ，

其中， Z_{21} 為 A， Z_{22} 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{21} 的核苷酸 Z_{23} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{22} 的核苷酸 Z_{24} ，該 Z_{24} 是該反義鏈 5'末端的的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{24} 位置處的差異，且 Z_{24} 選自 A、C 或 G；

vii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 361 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 362 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUG Z_{25} -3' (SEQ ID NO: 361) ；

5'- Z_{26} CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 362) ，

其中， Z_{25} 為 G， Z_{26} 為 C，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{25} 的核苷酸 Z_{27} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{26} 的核苷酸 Z_{28} ，該 Z_{28} 是該反義鏈 5'末端的的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{24} 位置處的差異，且 Z_{24} 選自 A、C 或 G；

viii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 421 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 422 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ₂₉ -3' (SEQ ID NO: 421) ；

5'- Z₃₀UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3' (SEQ ID NO: 422) ，

其中，Z₂₉ 為 A，Z₃₀ 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₂₉ 的核苷酸 Z₃₁，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₃₀ 的核苷酸 Z₃₂，該 Z₃₂ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 422 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₃₂ 位置處的差異，且 Z₃₂ 選自 A、C 或 G；

ix) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 481 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 482 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- GAUGCUAUAAGAACAACZ₃₃ -3' (SEQ ID NO: 481) ；

5'- Z₃₄GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 482) ，

其中，Z₃₃ 為 U，Z₃₄ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₃₃ 的核苷酸 Z₃₅，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₃₄ 的核苷酸 Z₃₆，該 Z₃₆ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 482 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₃₆ 位置處的差異，且 Z₃₆ 選自 U、C 或 G；

x) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 541 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 542 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ₃₇ -3' (SEQ ID NO: 541) ;

5'- Z₃₈CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 542) ,

其中，Z₃₇ 為 A，Z₃₈ 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₃₇ 的核苷酸 Z₃₉，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₃₈ 的核苷酸 Z₄₀，該 Z₄₀ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 542 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₄₀ 位置處的差異，且 Z₄₀ 選自 A、C 或 G；

xi) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 601 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 602 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAZ₄₁ -3' (SEQ ID NO: 601) ;

5'- Z₄₂AUUUCUACUUCAGAGCAAG -3' (SEQ ID NO: 602) ,

其中，Z₄₁ 為 U，Z₄₂ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₄₁ 的核苷酸 Z₄₃，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₄₂ 的核苷酸 Z₄₄，該 Z₄₄ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 602 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₄₄ 位置處的差異，且 Z₄₄ 選自 U、C 或 G；

xii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 661 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 662 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 1 個核苷酸差異：

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAZ₄₅ -3' (SEQ ID NO: 661) ;

5'- Z₄₆UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 662) ,

其中， Z_{45} 為 U， Z_{46} 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{45} 的核苷酸 Z_{47} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{46} 的核苷酸 Z_{48} ，該 Z_{48} 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 662 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{48} 位置處的差異，且 Z_{48} 選自 U、C 或 G；

所述位置對應是指從核苷酸序列相同端起算，處於核苷酸序列中相同的位置；

該正義鏈和反義鏈長度相同或不同，該正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸；

R_2 是長度為 1-20 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換： $C(O)$ 、 NH 、 O 、 S 、 $CH=N$ 、 $S(O)_2$ 、 C_2-C_{10} 亞烯基、 C_2-C_{10} 亞炔基、 C_6-C_{10} 伸芳基、 C_3-C_{18} 亞雜環基和 C_5-C_{10} 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中 R_2 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基： C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 雜芳基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、 $-SC_1-C_{10}$ 烷基、 $-SC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基-SH、 $-SC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、鹵素取代基、-OH、-SH、-NH₂、 $-C_1-C_{10}$ 烷基-NH₂、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CON(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})C(O)(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基}$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 鹵烷基}$ 、 $-OC(O)$

C_1-C_{10} 烷基、 $-SO_2(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1-C_{10})$ 鹵代烷基)、
 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-SO_2NH$ (苯基)、 $-NHSO_2(C_1-C_{10})$ 烷基)、
 $-NHSO_2$ (苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_{10})$ 鹵代烷基)；

每個 L_1 獨立地是長度為 1-70 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多
 個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替
 換： $C(O)$ 、 NH 、 O 、 S 、 $CH=N$ 、 $S(O)_2$ 、 C_2-C_{10} 亞烯基、 C_2-C_{10} 亞炔基、
 C_6-C_{10} 伸芳基、 C_3-C_{18} 亞雜環基和 C_5-C_{10} 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中，
 L_1 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：
 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 雜芳基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷
 基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、 $-SC_1-C_{10}$
 烷基、 $-SC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基-SH、 $-SC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、鹵素取
 代基、-OH、-SH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_{10})$ 烷基)(C_1-C_{10} 烷基)、
 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-N(C_1-C_{10})$ 烷基)(C_1-C_{10} 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_{10})$ 烷基苯
 基)、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-CON(C_1-C_{10})$ 烷基)(C_1-C_{10}
 烷基)、 $-CONH(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_{10})$ 烷基)、
 $-NHC(O)$ (苯基)、 $-N(C_1-C_{10})$ 烷基) $C(O)(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-N(C_1-C_{10})$ 烷
 基) $C(O)$ (苯基)、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C(O)C_1-C_{10}$
 鹵烷基、 $-OC(O)C_1-C_{10}$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-SO_2(C_1-C_{10})$
 鹵代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-SO_2NH$ (苯基)、
 $-NHSO_2(C_1-C_{10})$ 烷基)、 $-NHSO_2$ (苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_{10})$ 鹵代烷基)；

~~~~表示基團連接共價部分的位元點；

M1 表示靶向基團。

【請求項2】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中， $Z_3$  是與  $Z_4$  互  
 補的核苷酸；或者， $Z_7$  是與  $Z_8$  互補的核苷酸；或者， $Z_{11}$  是與  $Z_{12}$  互補的

第 8 頁，共 43 頁(發明申請專利範圍)

核苷酸；或者， $Z_{15}$  是與  $Z_{16}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{19}$  是與  $Z_{20}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{23}$  是與  $Z_{24}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{27}$  是與  $Z_{28}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{31}$  是與  $Z_{32}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{35}$  是與  $Z_{36}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{39}$  是與  $Z_{40}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{43}$  是與  $Z_{44}$  互補的核苷酸；或者， $Z_{47}$  是與  $Z_{48}$  互補的核苷酸。

【請求項3】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，

該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 3 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ<sub>3</sub> -3' (SEQ ID NO: 3) ；

5'- Z<sub>4</sub>AUUCUUGAACUUCAUCUC -3' (SEQ ID NO: 4) ，

其中， $Z_4$  選自 A、U、G 或 C， $Z_3$  是與  $Z_4$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 63 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 64 所示的核苷酸序列：

5'- CAUAACUGGAAUUUGUAAZ<sub>7</sub> -3' (SEQ ID NO: 63) ；

5'- Z<sub>8</sub>UUACAAAUUCCAGUUAUG -3' (SEQ ID NO: 64) ，

其中， $Z_8$  選自 A、U、G 或 C， $Z_7$  是與  $Z_8$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 123 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 124 所示的核苷酸序列：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ<sub>11</sub> -3' (SEQ ID NO: 123) ；

5'- Z<sub>12</sub>UCCUCAAUUGUGAUAAUG -3' (SEQ ID NO: 124) ，

其中， $Z_{12}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{11}$  是與  $Z_{12}$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 183 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 184 所示的核苷酸序列：

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAU $Z_{15}$  -3' (SEQ ID NO: 183) ；

5'-  $Z_{16}$ AUACUCUGAGAGAGAUCC -3' (SEQ ID NO: 184) ，

其中， $Z_{16}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{15}$  是與  $Z_{16}$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 243 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 244 所示的核苷酸序列：

5'- ACAUGGACAACUGCUAU $AZ_{19}$  -3' (SEQ ID NO: 243) ；

5'-  $Z_{20}$ UAUAGCAGUUGUCCAUGU -3' (SEQ ID NO: 244) ，

其中， $Z_{20}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{19}$  是與  $Z_{20}$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 303 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 304 所示的核苷酸序列：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUC $Z_{23}$  -3' (SEQ ID NO: 303) ；

5'-  $Z_{24}$ GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 304) ，

其中， $Z_{24}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{23}$  是與  $Z_{24}$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 363 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 364 所示的核苷酸序列：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUG $Z_{27}$  -3' (SEQ ID NO: 363) ；

5'-  $Z_{28}$ CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 364) ，

其中， $Z_{28}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{27}$  是與  $Z_{28}$  互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 423 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 424 所示的核苷酸序列：



5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ<sub>31</sub> -3' (SEQ ID NO: 423) ;

5'- Z<sub>32</sub>UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3' (SEQ ID NO: 424) ,

其中, Z<sub>32</sub> 選自 A、U、G 或 C, Z<sub>31</sub> 是與 Z<sub>32</sub> 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 483 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 484 所示的核苷酸序列:

5'- GAUGCUAUAAAGAACAACZ<sub>35</sub> -3' (SEQ ID NO: 483) ;

5'- Z<sub>36</sub>GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 484) ,

其中, Z<sub>36</sub> 選自 A、U、G 或 C, Z<sub>35</sub> 是與 Z<sub>36</sub> 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 543 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 544 所示的核苷酸序列:

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ<sub>39</sub> -3' (SEQ ID NO: 543) ;

5'- Z<sub>40</sub>CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 544) ,

其中, Z<sub>40</sub> 選自 A、U、G 或 C, Z<sub>39</sub> 是與 Z<sub>40</sub> 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 603 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 604 所示的核苷酸序列:

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAAZ<sub>43</sub> -3' (SEQ ID NO: 603) ;

5'- Z<sub>44</sub>UUUCUACUUCAGAGCAAG -3' (SEQ ID NO: 604) ,

其中, Z<sub>44</sub> 選自 A、U、G 或 C, Z<sub>43</sub> 是與 Z<sub>44</sub> 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 663 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 664 所示的核苷酸序列:

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAZ<sub>47</sub> -3' (SEQ ID NO: 663) ;

5'- Z<sub>48</sub>UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 664) ,

其中， $Z_{48}$  選自 A、U、G 或 C， $Z_{47}$  是與  $Z_{48}$  互補的核苷酸。

【請求項4】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，該正義鏈還含有核苷酸序列 III，該反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度各自獨立地為 1-4 個核苷酸，該核苷酸序列 III 連接在核苷酸序列 I 的 5'末端，核苷酸序列 IV 連接在核苷酸序列 II 的 3'末端，該核苷酸序列 III 和該核苷酸序列 IV 長度相等並且實質上反向互補或完全反向互補；該實質上反向互補是指兩個核苷酸序列之間存在不多於 1 個的鹼基錯配；完全反向互補是指兩個核苷酸序列之間沒有錯配。

【請求項5】 如請求項 3 所述的 siRNA 綴合物，其中，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AUU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CAUU；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 61 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAA；或者，該核

核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GUAA；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AGC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CAGC；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CCA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CCCA；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UCC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度

均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UUCC；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成 GCC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGCC；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AGG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AAGG；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GGU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度

均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GGGU；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GAG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGAG；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AAA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAAA；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度

均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GUGG；

或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CUAU。

【請求項6】 如請求項 1 或 4 所述的 siRNA 綴合物，其中，該反義鏈還含有核苷酸序列 V，核苷酸序列 V 的長度為 1 至 3 個核苷酸，連接在該反義鏈的 3'末端，構成反義鏈的 3'突出端。

【請求項7】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 5 所示的核苷酸序列，該反義鏈含有如 SEQ ID NO: 6 所示的核苷酸序列：

5'- GAGAUGAAGUUCAAGAAUZ<sub>3</sub> -3' (SEQ ID NO: 5) ；

5'- Z<sub>4</sub>AUUCUUGAACUUCAUCUCAA-3' (SEQ ID NO: 6) ；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 7 所示的核苷酸序列，該反義鏈含有如 SEQ ID NO: 8 所示的核苷酸序列：

5'- UUGAGAUGAAGUUCAAGAAUZ<sub>3</sub> -3' (SEQ ID NO: 7) ；

5'- Z<sub>4</sub>AUUCUUGAACUUCAUCUCAAUG -3' (SEQ ID NO: 8) ；

其中，該  $Z_4$  是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， $Z_4$  選自 A、U、G 或 C，並且  $Z_3$  是與  $Z_4$  互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 65 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 66 所示的核苷酸序列：

5'- CAUAAACUGGAAUUUGUAAZ<sub>7</sub> -3' (SEQ ID NO: 65) ；

5'- Z<sub>8</sub>UUACAAAUCCAGUUAUGUU -3' (SEQ ID NO: 66) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 67 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 68 所示的核苷酸序列：

5'- AACAUAAACUGGAAUUUGUAAZ<sub>7</sub> -3' (SEQ ID NO: 67) ；

5'- Z<sub>8</sub>UUACAAAUCCAGUUAUGUUAC -3' (SEQ ID NO: 68) ，

其中，該  $Z_8$  是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， $Z_8$  選自 A、U、G 或 C，並且  $Z_7$  是與  $Z_8$  互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 125 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 126 所示的核苷酸序列：

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ<sub>11</sub> -3' (SEQ ID NO: 125) ；

5'- Z<sub>12</sub>UCCUCAAUUGUGAUAAUGGC -3' (SEQ ID NO: 126) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 127 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 128 所示的核苷酸序列：

5'- GCCAUUAUCACAAUUGAGGAZ<sub>11</sub> -3' (SEQ ID NO: 127) ；

5'- Z<sub>12</sub>UCCUCAAUUGUGAUAAUGGCUG -3' (SEQ ID NO: 128) ，

其中，該  $Z_{12}$  是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， $Z_{12}$  選自 A、U、G 或 C，並且  $Z_{11}$  是與  $Z_{12}$  互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 185 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 186 所示的核苷酸序列：

5'- GGAUCUCUCUCAGAGUAUZ<sub>15</sub> -3' (SEQ ID NO: 185) ；

5'- Z<sub>16</sub>AUACUCUGAGAGAGAUCCUG -3' (SEQ ID NO: 186) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 187 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 188 所示的核苷酸序列：

5'- CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUZ<sub>15</sub> -3' (SEQ ID NO: 187) ；

5'- Z<sub>16</sub>AUACUCUGAGAGAGAUCCUGGG -3' (SEQ ID NO: 188) ，

其中，該 Z<sub>16</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸，Z<sub>16</sub> 選自 A、U、G 或 C，  
並且 Z<sub>15</sub> 是與 Z<sub>16</sub> 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 245 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 246 所示的核苷酸序列：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUUAZ<sub>19</sub> -3' (SEQ ID NO: 245) ；

5'- Z<sub>20</sub>UAUAGCAGUUGUCCAUGUGG -3' (SEQ ID NO: 246) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 247 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 248 所示的核苷酸序列：

5'- CCACAUGGACAACUGCUAUUAZ<sub>19</sub> -3' (SEQ ID NO: 247) ；

5'- Z<sub>20</sub>UAUAGCAGUUGUCCAUGUGGAA -3' (SEQ ID NO: 248) ，

其中，該 Z<sub>20</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸，Z<sub>20</sub> 選自 A、U、G 或 C，  
並且 Z<sub>19</sub> 是與 Z<sub>20</sub> 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 305 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 306 所示的核苷酸序列：



5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUCZ<sub>23</sub> -3' (SEQ ID NO: 305) ;

5'- Z<sub>24</sub>GAUACUGAGAGCUUGCUAGG -3' (SEQ ID NO: 306) ,

或者,該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 307 所示的核苷酸序列,

該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 308 所示的核苷酸序列:

5'- CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCZ<sub>23</sub> -3' (SEQ ID NO: 307) ;

5'- Z<sub>24</sub>GAUACUGAGAGCUUGCUAGGCA -3' (SEQ ID NO: 308) ,

其中,該 Z<sub>24</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸,Z<sub>24</sub> 選自 A、U、G 或 C,

並且 Z<sub>23</sub> 是與 Z<sub>24</sub> 互補的核苷酸;

或者,該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 365 所示的核苷酸序列,

該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 366 所示的核苷酸序列:

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUGZ<sub>27</sub> -3' (SEQ ID NO: 365) ;

5'- Z<sub>28</sub>CAACACAAGUAACCUUAUCC -3' (SEQ ID NO: 366) ;

或者,該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 367 所示的核苷酸序列,

該反義鏈含有如 SEQ ID NO: 368 所示的核苷酸序列:

5'- GGAUAAGGUUACUUGUGUUGZ<sub>27</sub> -3' (SEQ ID NO: 367) ;

5'- Z<sub>28</sub>CAACACAAGUAACCUUAUCCUU -3' (SEQ ID NO: 368) ;

其中,該 Z<sub>28</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸,Z<sub>28</sub> 選自 A、U、G 或 C,

並且 Z<sub>27</sub> 是與 Z<sub>28</sub> 互補的核苷酸;

或者,該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 425 所示的核苷酸序列,

該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 426 所示的核苷酸序列:

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ<sub>31</sub> -3' (SEQ ID NO: 425) ;

5'- Z<sub>32</sub>UCUUCAUAGGUGAUUUUCAC -3' (SEQ ID NO: 426) ,

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 427 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 428 所示的核苷酸序列：

5'- GUGAAAAUCACCUAUGAAGAZ<sub>31</sub> -3' (SEQ ID NO: 427) ；

5'- Z<sub>32</sub>UCUUCAUAGGUGAUUUUCACCC -3' (SEQ ID NO: 428) ，

其中，該 Z<sub>32</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸，Z<sub>32</sub> 選自 A、U、G 或 C，  
並且 Z<sub>31</sub> 是與 Z<sub>32</sub> 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 485 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 486 所示的核苷酸序列：

5'- GAUGCUAUAAAGAACAACZ<sub>35</sub> -3' (SEQ ID NO: 485) ；

5'- Z<sub>36</sub>GUUGUUCUUUAUAGCAUCCU -3' (SEQ ID NO: 486) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 487 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 488 所示的核苷酸序列：

5'- AGGAUGCUAUAAAGAACAACZ<sub>35</sub> -3' (SEQ ID NO: 487) ；

5'- Z<sub>36</sub>GUUGUUCUUUAUAGCAUCCUCA -3' (SEQ ID NO: 488) ，

其中，該 Z<sub>36</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸，Z<sub>36</sub> 選自 A、U、G 或 C，  
並且 Z<sub>35</sub> 是與 Z<sub>36</sub> 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 545 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 546 所示的核苷酸序列：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGGZ<sub>39</sub> -3' (SEQ ID NO: 545) ；

5'- Z<sub>40</sub>CCAUAAAAGGAGUUGUUCUU -3' (SEQ ID NO: 546) ，

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 547 所示的核苷酸序列，  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 548 所示的核苷酸序列：

5'- AAGAACAACUCCUUUUAUGGZ<sub>39</sub> -3' (SEQ ID NO: 547) ;

5'- Z<sub>40</sub>CCAUAAAAGGAGUUGUUCUUUA -3' (SEQ ID NO: 548) ,

其中, 該 Z<sub>40</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸, Z<sub>40</sub> 選自 A、U、G 或 C ,  
並且 Z<sub>39</sub> 是與 Z<sub>40</sub> 互補的核苷酸 ;

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 605 所示的核苷酸序列 ,  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 606 所示的核苷酸序列 :

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAAZ<sub>43</sub> -3' (SEQ ID NO: 605) ;

5'- Z<sub>44</sub>UUUCUACUUCAGAGCAAGCC -3' (SEQ ID NO: 606) ,

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 607 所示的核苷酸序列 ,  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 608 所示的核苷酸序列 :

5'- GGCUUGCUCUGAAGUAGAAAZ<sub>43</sub> -3' (SEQ ID NO: 607) ;

5'- Z<sub>44</sub>UUUCUACUUCAGAGCAAGCCAC -3' (SEQ ID NO: 608) ,

其中, 該 Z<sub>44</sub> 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸, Z<sub>44</sub> 選自 A、U、G 或 C ,  
並且 Z<sub>43</sub> 是與 Z<sub>44</sub> 互補的核苷酸 ;

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 665 所示的核苷酸序列 ,  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 666 所示的核苷酸序列 :

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAZ<sub>47</sub> -3' (SEQ ID NO: 665) ;

5'- Z<sub>48</sub>UCUUUGAUGGCAAAGAAGAU -3' (SEQ ID NO: 666) ,

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 667 所示的核苷酸序列 ,  
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 668 所示的核苷酸序列 :

5'- AUCUUCUUUGCCAUCAAGAZ<sub>47</sub> -3' (SEQ ID NO: 667) ;

5'- Z<sub>48</sub>UCUUUGAUGGCAAAGAAGAUAG -3' (SEQ ID NO: 668) ,

其中，該  $Z_{48}$  是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， $Z_{48}$  選自 A、U、G 或 C，並且  $Z_{47}$  是與  $Z_{48}$  互補的核苷酸。

【請求項8】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 為 SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 249、SEQ ID NO: 250、SEQ ID NO: 251、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 309、SEQ ID NO: 310、SEQ ID NO: 311、SEQ ID NO: 312、SEQ ID NO: 369、SEQ ID NO: 370、SEQ ID NO: 371、SEQ ID NO: 372、SEQ ID NO: 429、SEQ ID NO: 430、SEQ ID NO: 431、SEQ ID NO: 432、SEQ ID NO: 489、SEQ ID NO: 490、SEQ ID NO: 491、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO: 549、SEQ ID NO: 550、SEQ ID NO: 551、SEQ ID NO: 552、SEQ ID NO: 609、SEQ ID NO: 610、SEQ ID NO: 611、SEQ ID NO: 612、SEQ ID NO: 669、SEQ ID NO: 670、SEQ ID NO: 671 和 SEQ ID NO: 672 中的任意一種。

【請求項9】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該正義鏈和該反義鏈中的每一個核苷酸獨立地為氟代修飾的核苷酸或非氟代修飾的核苷酸；其中該氟代修飾的核苷酸位於核苷酸序列 I 和核苷酸序列 II 中，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該核苷酸序列 I 的至少第 7、8、9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸；按照 5'末端到 3'末端的方向，該核苷酸序列 II 的至少第 2、6、14、16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸。

【請求項10】 如請求項 9 所述的 siRNA 綴合物，其中，每一個非氟代修飾的核苷酸均為甲氧基修飾的核苷酸，該甲氧基修飾的核苷酸指核糖基的 2'-羥基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

【請求項11】 如請求項 10 所述的 siRNA 綴合物，其中，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的正義鏈中核苷酸序列 I 的第 5、7、8 和 9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的反義鏈中核苷酸序列 II 的第 2、6、8、9、14 和 16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；

或者，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的正義鏈中核苷酸序列 I 的第 5、7、8 和 9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的反義鏈中核苷酸序列 II 的第 2、6、14 和 16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；

或者，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的正義鏈中核苷酸序列 I 的第 7、8 和 9 位的核苷酸為-氟代修飾的核苷酸，siRNA 的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的反義鏈中核苷酸序列 II 的第 2、6、14 和 16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸。

【請求項12】 如請求項 11 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 為 SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 194、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 201、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO: 254、SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、SEQ ID NO: 258、SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ ID NO: 261、SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO: 264、SEQ ID NO: 313、SEQ ID NO: 314、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 316、SEQ ID NO: 317、SEQ ID NO: 318、SEQ ID NO: 319、SEQ ID NO: 320、SEQ ID NO: 321、SEQ ID NO: 322、SEQ ID NO: 323、SEQ ID NO: 324、SEQ ID NO: 373、SEQ ID NO: 374、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 376、SEQ ID NO: 377、SEQ ID NO: 378、SEQ ID NO: 379、SEQ ID NO: 380、SEQ ID NO: 381、SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 383、SEQ ID NO: 384、SEQ ID NO: 433、SEQ ID

NO: 434、SEQ ID NO: 435、SEQ ID NO: 436、SEQ ID NO: 437、SEQ ID NO: 438、SEQ ID NO: 439、SEQ ID NO: 440、SEQ ID NO: 441、SEQ ID NO: 442、SEQ ID NO: 443、SEQ ID NO: 444、SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO: 494、SEQ ID NO: 495、SEQ ID NO: 496、SEQ ID NO: 497、SEQ ID NO: 498、SEQ ID NO: 499、SEQ ID NO: 500、SEQ ID NO: 501、SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO: 504、SEQ ID NO: 553、SEQ ID NO: 554、SEQ ID NO: 555、SEQ ID NO: 556、SEQ ID NO: 557、SEQ ID NO: 558、SEQ ID NO: 559、SEQ ID NO: 560、SEQ ID NO: 561、SEQ ID NO: 562、SEQ ID NO: 563、SEQ ID NO: 564、SEQ ID NO: 613、SEQ ID NO: 614、SEQ ID NO: 615、SEQ ID NO: 616、SEQ ID NO: 617、SEQ ID NO: 618、SEQ ID NO: 619、SEQ ID NO: 620、SEQ ID NO: 621、SEQ ID NO: 622、SEQ ID NO: 623、SEQ ID NO: 624、SEQ ID NO: 673、SEQ ID NO: 674、SEQ ID NO: 675、SEQ ID NO: 676、SEQ ID NO: 677、SEQ ID NO: 678、SEQ ID NO: 679、SEQ ID NO: 680、SEQ ID NO: 681、SEQ ID NO: 682、SEQ ID NO: 683 和 SEQ ID NO: 684 中的任意一種。

【請求項13】 如請求項 11 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 中，至少一個磷酸酯基為硫代磷酸酯基，且該硫代磷酸酯基連接存在於由以下位置組成的組中的至少一處：

該正義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該正義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該正義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該正義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該反義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該反義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該反義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；以及

該反義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間。

【請求項14】 如請求項 12 中任一項所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 為 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 207、SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 266、SEQ ID NO: 267、SEQ ID NO: 268、SEQ ID NO: 269、SEQ ID NO: 270、SEQ ID NO: 271、SEQ ID NO: 272、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO: 274、SEQ ID NO: 275、SEQ ID NO: 276、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 326、SEQ ID NO: 327、SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 329、SEQ ID NO: 330、SEQ ID NO: 331、SEQ ID NO: 332、SEQ ID NO: 333、



SEQ ID NO: 334、SEQ ID NO: 335、SEQ ID NO: 336、SEQ ID NO: 385、  
SEQ ID NO: 386、SEQ ID NO: 387、SEQ ID NO: 388、SEQ ID NO: 389、  
SEQ ID NO: 390、SEQ ID NO: 391、SEQ ID NO: 392、SEQ ID NO: 393、  
SEQ ID NO: 394、SEQ ID NO: 395、SEQ ID NO: 396、SEQ ID NO: 445、  
SEQ ID NO: 446、SEQ ID NO: 447、SEQ ID NO: 448、SEQ ID NO: 449、  
SEQ ID NO: 450、SEQ ID NO: 451、SEQ ID NO: 452、SEQ ID NO: 453、  
SEQ ID NO: 454、SEQ ID NO: 455、SEQ ID NO: 456、SEQ ID NO: 505、  
SEQ ID NO: 506、SEQ ID NO: 507、SEQ ID NO: 508、SEQ ID NO: 509、  
SEQ ID NO: 510、SEQ ID NO: 511、SEQ ID NO: 512、SEQ ID NO: 513、  
SEQ ID NO: 514、SEQ ID NO: 515、SEQ ID NO: 516、SEQ ID NO: 565、  
SEQ ID NO: 566、SEQ ID NO: 567、SEQ ID NO: 568、SEQ ID NO: 569、  
SEQ ID NO: 570、SEQ ID NO: 571、SEQ ID NO: 572、SEQ ID NO: 573、  
SEQ ID NO: 574、SEQ ID NO: 575、SEQ ID NO: 576、SEQ ID NO: 625、  
SEQ ID NO: 626、SEQ ID NO: 627、SEQ ID NO: 628、SEQ ID NO: 629、  
SEQ ID NO: 630、SEQ ID NO: 631、SEQ ID NO: 632、SEQ ID NO: 633、  
SEQ ID NO: 634、SEQ ID NO: 635、SEQ ID NO: 636、SEQ ID NO: 685、  
SEQ ID NO: 686、SEQ ID NO: 687、SEQ ID NO: 688、SEQ ID NO: 689、  
SEQ ID NO: 690、SEQ ID NO: 691、SEQ ID NO: 692、SEQ ID NO: 693、  
SEQ ID NO: 694、SEQ ID NO: 695、SEQ ID NO: 696 中的任意一種；或  
者

該 siRNA 選自於由以下 siRNA 組成的組： SEQ ID NO: 37、SEQ ID  
NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO:

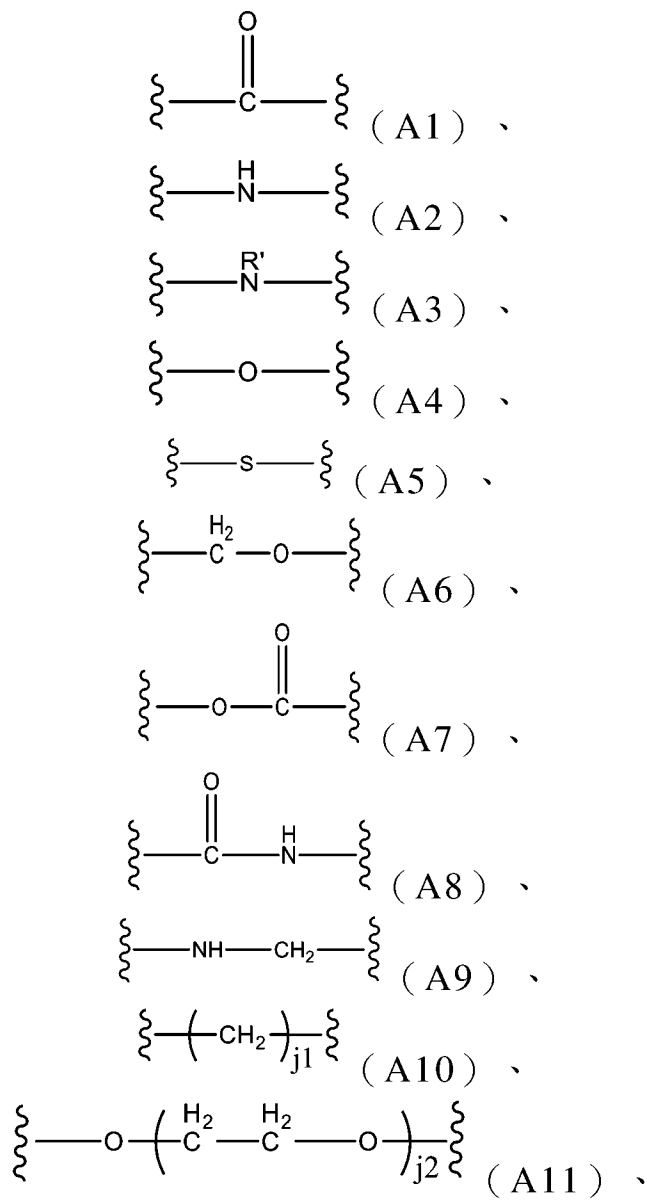
42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、  
SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ  
ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID  
NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO:  
59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、  
SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、  
SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、  
SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、  
SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、  
SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、  
SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、  
SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、  
SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、  
SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169、SEQ ID NO: 170、SEQ ID NO: 171、  
SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 173、SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 175、  
SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 179、  
SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、  
SEQ ID NO: 220、SEQ ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、  
SEQ ID NO: 224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、  
SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ ID NO: 231、  
SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 233、SEQ ID NO: 234、SEQ ID NO: 235、  
SEQ ID NO: 236、SEQ ID NO: 237、SEQ ID NO: 238、SEQ ID NO: 239、

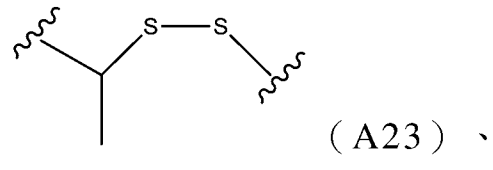
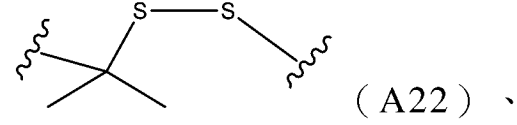
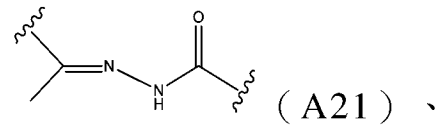
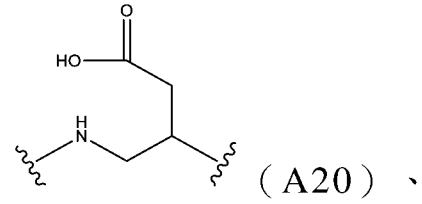
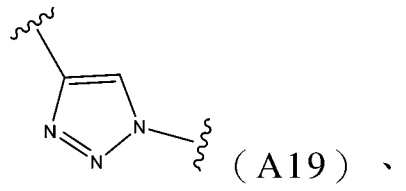
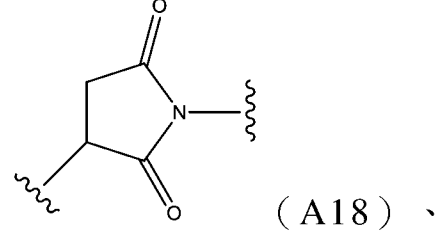
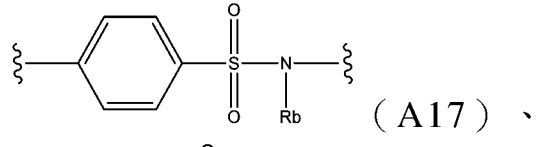
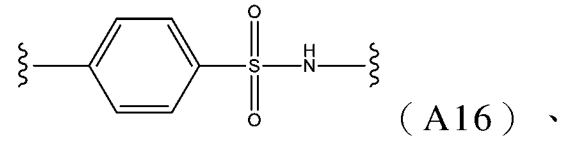
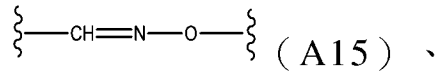
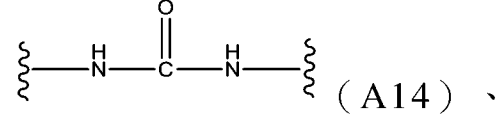
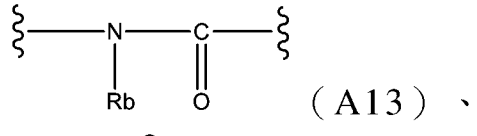
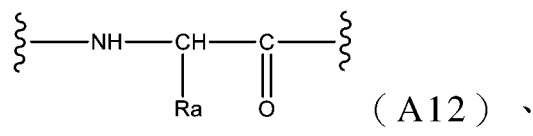
SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 277、SEQ ID NO: 278、SEQ ID NO: 279、  
SEQ ID NO: 280、SEQ ID NO: 281、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 283、  
SEQ ID NO: 284、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 286、SEQ ID NO: 287、  
SEQ ID NO: 288、SEQ ID NO: 289、SEQ ID NO: 290、SEQ ID NO: 291、  
SEQ ID NO: 292、SEQ ID NO: 293、SEQ ID NO: 294、SEQ ID NO: 295、  
SEQ ID NO: 296、SEQ ID NO: 297、SEQ ID NO: 298、SEQ ID NO: 299、  
SEQ ID NO: 300、SEQ ID NO: 337、SEQ ID NO: 338、SEQ ID NO: 339、  
SEQ ID NO: 340、SEQ ID NO: 341、SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 343、  
SEQ ID NO: 344、SEQ ID NO: 345、SEQ ID NO: 346、SEQ ID NO: 347、  
SEQ ID NO: 348、SEQ ID NO: 349、SEQ ID NO: 350、SEQ ID NO: 351、  
SEQ ID NO: 352、SEQ ID NO: 353、SEQ ID NO: 354、SEQ ID NO: 355、  
SEQ ID NO: 356、SEQ ID NO: 357、SEQ ID NO: 358、SEQ ID NO: 359、  
SEQ ID NO: 360、SEQ ID NO: 397、SEQ ID NO: 398、SEQ ID NO: 399、  
SEQ ID NO: 400、SEQ ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 403、  
SEQ ID NO: 404、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 407、  
SEQ ID NO: 408、SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ ID NO: 411、  
SEQ ID NO: 412、SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 415、  
SEQ ID NO: 416、SEQ ID NO: 417、SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 419、  
SEQ ID NO: 420、SEQ ID NO: 457、SEQ ID NO: 458、SEQ ID NO: 459、  
SEQ ID NO: 460、SEQ ID NO: 461、SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 463、  
SEQ ID NO: 464、SEQ ID NO: 465、SEQ ID NO: 466、SEQ ID NO: 467、  
SEQ ID NO: 468、SEQ ID NO: 469、SEQ ID NO: 470、SEQ ID NO: 471、

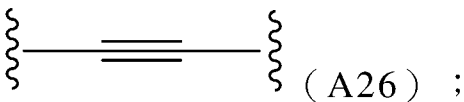
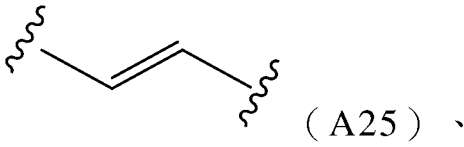
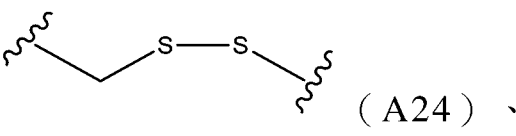
SEQ ID NO: 472、SEQ ID NO: 473、SEQ ID NO: 474、SEQ ID NO: 475、  
SEQ ID NO: 476、SEQ ID NO: 477、SEQ ID NO: 478、SEQ ID NO: 479、  
SEQ ID NO: 480、SEQ ID NO: 517、SEQ ID NO: 518、SEQ ID NO: 519、  
SEQ ID NO: 520、SEQ ID NO: 521、SEQ ID NO: 522、SEQ ID NO: 523、  
SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 526、SEQ ID NO: 527、  
SEQ ID NO: 528、SEQ ID NO: 529、SEQ ID NO: 530、SEQ ID NO: 531、  
SEQ ID NO: 532、SEQ ID NO: 533、SEQ ID NO: 534、SEQ ID NO: 535、  
SEQ ID NO: 536、SEQ ID NO: 537、SEQ ID NO: 538、SEQ ID NO: 539、  
SEQ ID NO: 540、SEQ ID NO: 577、SEQ ID NO: 578、SEQ ID NO: 579、  
SEQ ID NO: 580、SEQ ID NO: 581、SEQ ID NO: 582、SEQ ID NO: 583、  
SEQ ID NO: 584、SEQ ID NO: 585、SEQ ID NO: 586、SEQ ID NO: 587、  
SEQ ID NO: 588、SEQ ID NO: 637、SEQ ID NO: 638、SEQ ID NO: 639、  
SEQ ID NO: 640、SEQ ID NO: 641、SEQ ID NO: 642、SEQ ID NO: 643、  
SEQ ID NO: 644、SEQ ID NO: 645、SEQ ID NO: 646、SEQ ID NO: 647、  
SEQ ID NO: 648、SEQ ID NO: 697、SEQ ID NO: 698、SEQ ID NO: 699、  
SEQ ID NO: 700、SEQ ID NO: 701、SEQ ID NO: 702、SEQ ID NO: 703、  
SEQ ID NO: 704、SEQ ID NO: 705、SEQ ID NO: 706、SEQ ID NO: 707、  
SEQ ID NO: 708、SEQ ID NO: 589、SEQ ID NO: 590、SEQ ID NO: 591、  
SEQ ID NO: 592、SEQ ID NO: 593、SEQ ID NO: 594、SEQ ID NO: 595、  
SEQ ID NO: 596、SEQ ID NO: 597、SEQ ID NO: 598、SEQ ID NO: 599、  
SEQ ID NO: 600、SEQ ID NO: 649、SEQ ID NO: 650、SEQ ID NO: 651、  
SEQ ID NO: 652、SEQ ID NO: 653、SEQ ID NO: 654、SEQ ID NO: 655、

SEQ ID NO: 656、SEQ ID NO: 657、SEQ ID NO: 658、SEQ ID NO: 659、  
SEQ ID NO: 660、SEQ ID NO: 709、SEQ ID NO: 710、SEQ ID NO: 711、  
SEQ ID NO: 712、SEQ ID NO: 713、SEQ ID NO: 714、SEQ ID NO: 715、  
SEQ ID NO: 716、SEQ ID NO: 717、SEQ ID NO: 718、SEQ ID NO: 719  
和 SEQ ID NO: 720。

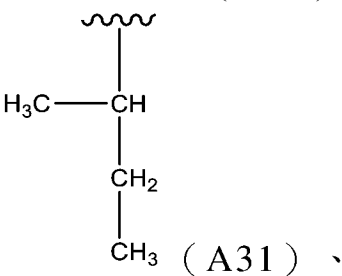
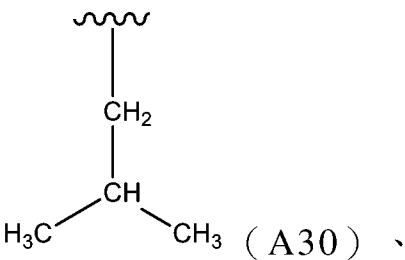
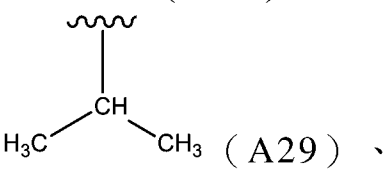
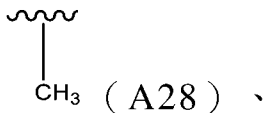
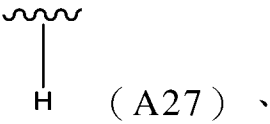
【請求項15】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個 L<sub>1</sub> 獨立地選自於由基團（A1）-（A26）基團及其任意組合所組成的組：

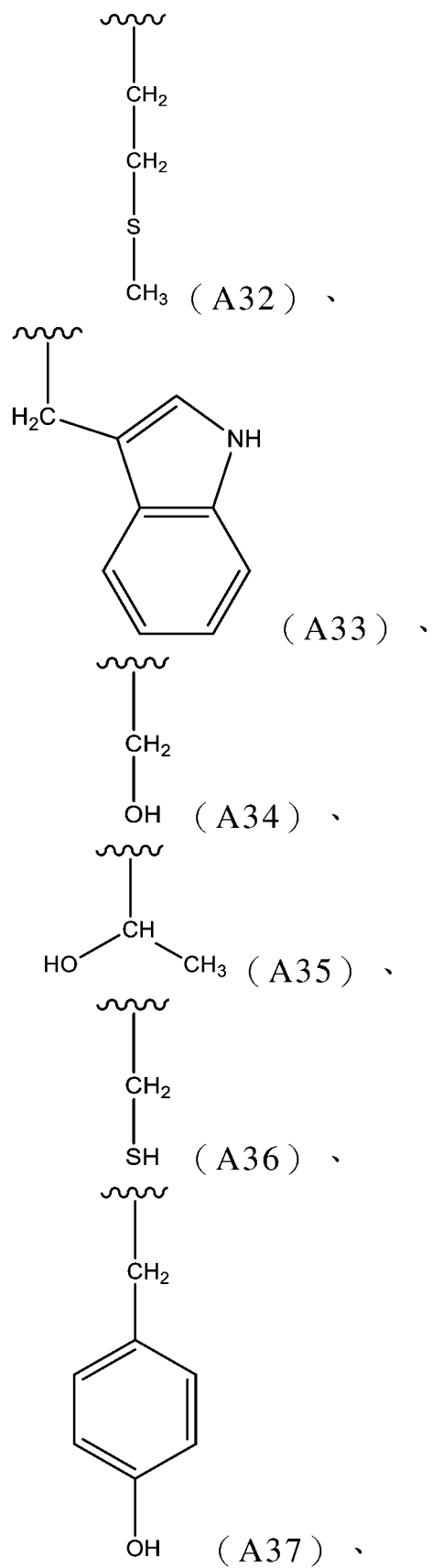




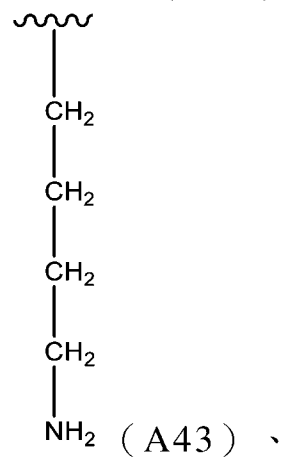
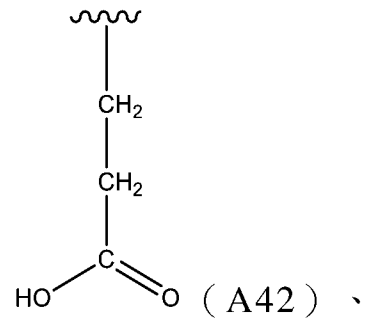
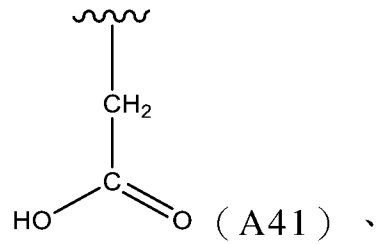
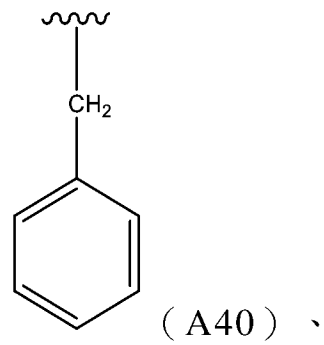
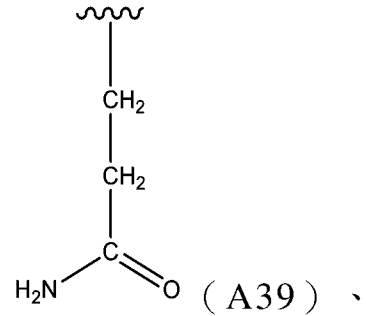
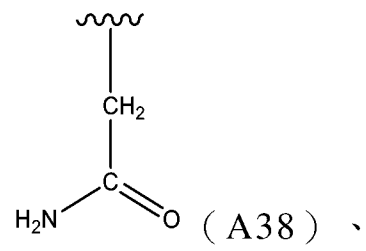


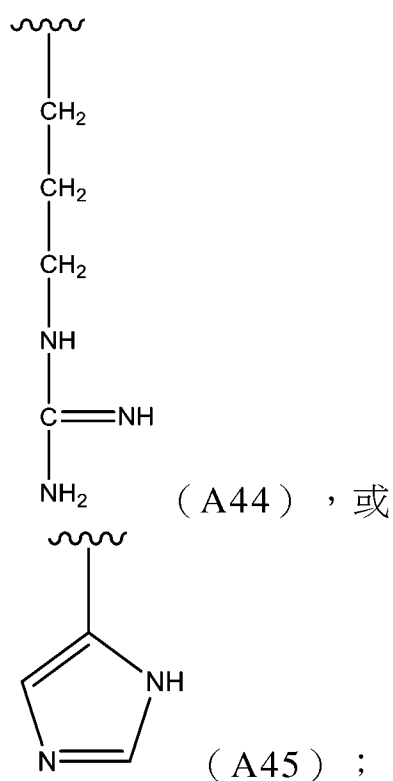
其中，每個 j1 獨立地為 1-20 的整數；  
每個 j2 獨立地為 1-20 的整數；  
每個 R'獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；  
每個 Ra 選自於由 ( A27 ) - ( A45 ) 及其任意組合所組成的組：











每個 Rb 獨立地為 C1-C10 烷基；

~~~~~表示基團連接共價部分的位元點。

【請求項16】 如請求項 15 所述的 siRNA 綴合物，其中， L_1 選自於由基團 (A1)、(A4)、(A5)、(A6)、(A8)、(A10)、(A11)、A13) 及其連接組合所組成的組；或 L_1 為基團 (A1)、(A4)、(A8)、(A10) 和 (A11) 中至少 2 個的連接組合。

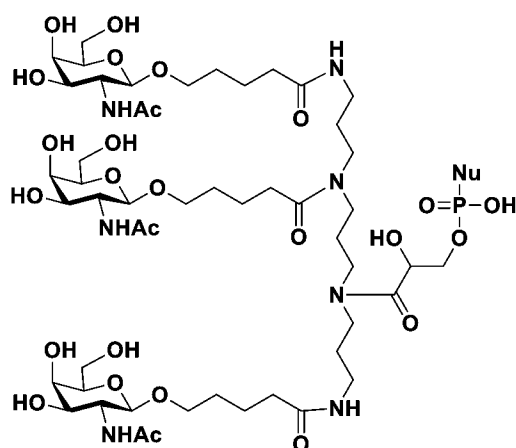
【請求項17】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中， L_1 的長度為 3-25 個原子。

【請求項18】 如請求項 17 所述的 siRNA 綴合物，其中， L_1 的長度為 4-15 個原子。

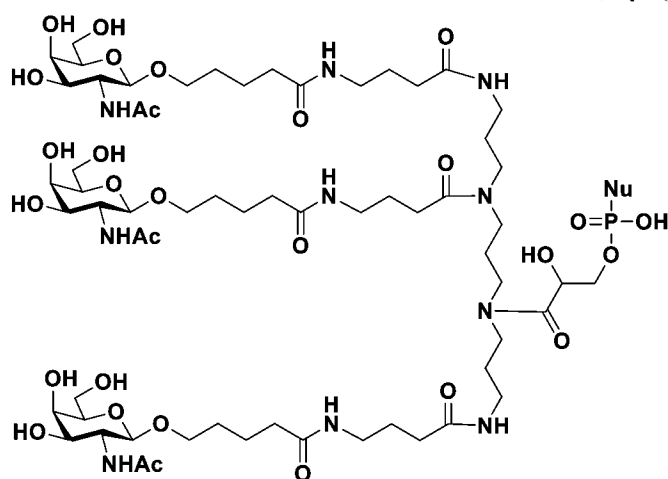
【請求項19】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個 m_1 、 m_2 和 m_3 各自獨立地為 2-5 的整數；或 $m_1=m_2=m_3$ 。

【請求項20】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個該靶向基團獨立地為與哺乳動物肝細胞表面的去唾液酸糖蛋白受體親和的配體，或者至少一個或每個該靶向基團為半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺。

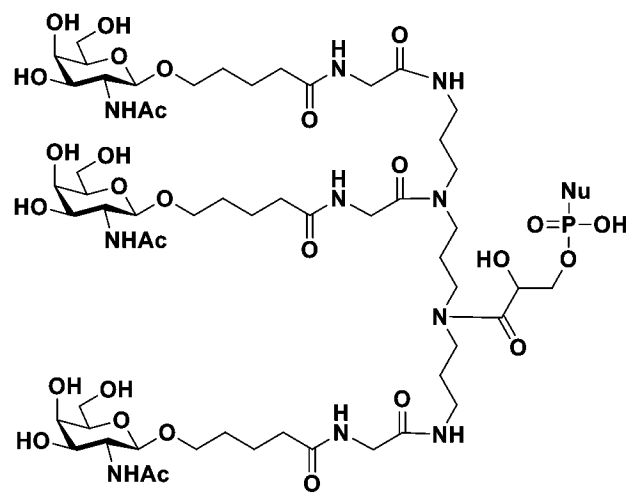
【請求項21】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 綴合物具有式（403）、（404）、（405）、（406）、（407）、（408）、（409）、（410）、（411）、（412）、（413）、（414）、（415）、（416）、（417）、（418）、（419）、（420）、（421）或（422）所示的結構：



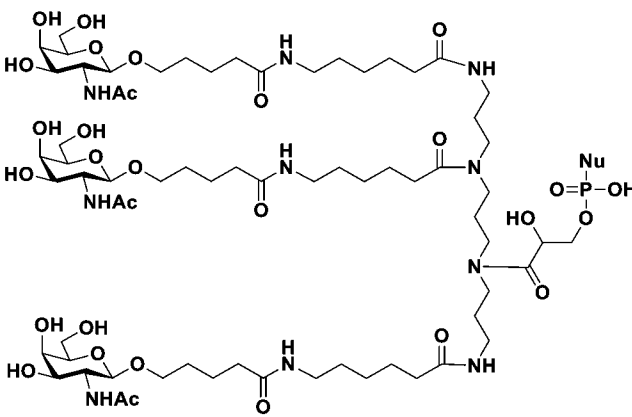
式（403）、



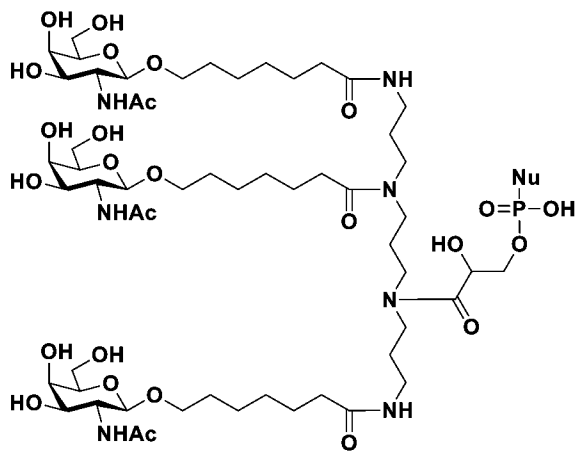
式（404）、



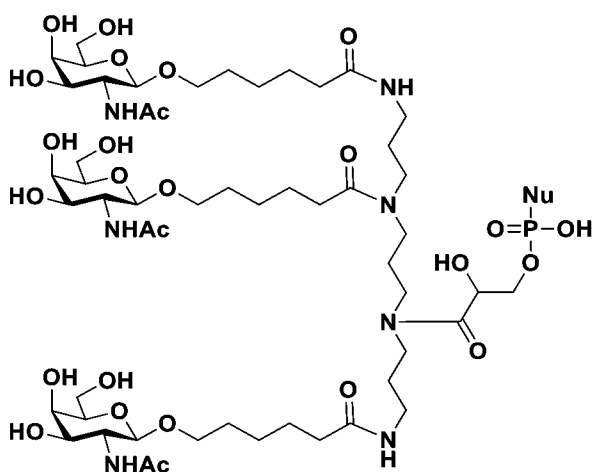
式 (405) 、



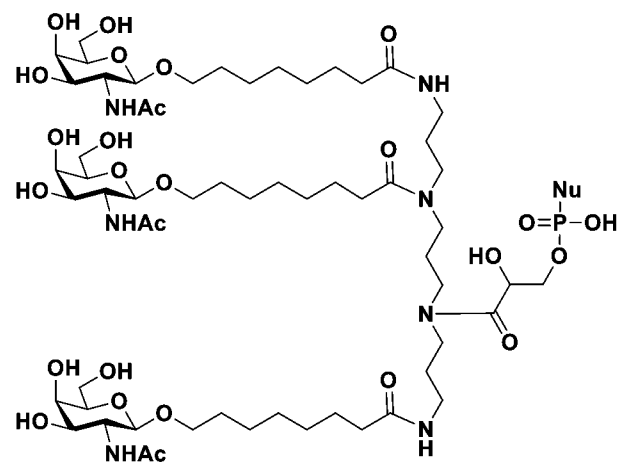
式 (406) 、



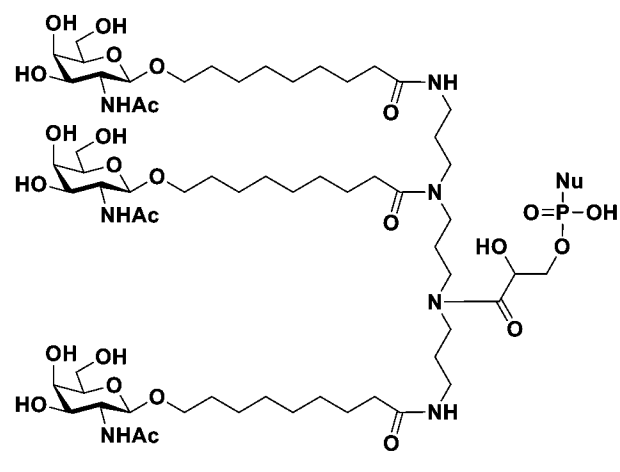
式 (407) 、



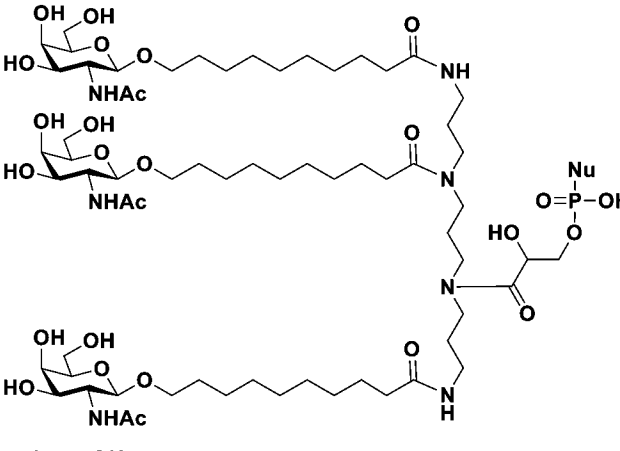
式 (408) 、



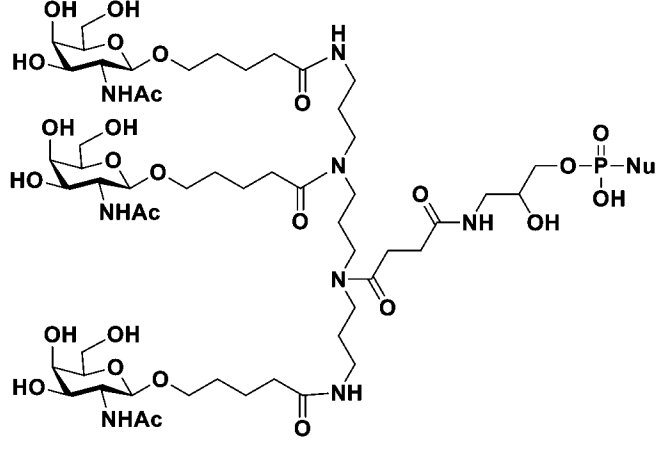
式 (409) 、



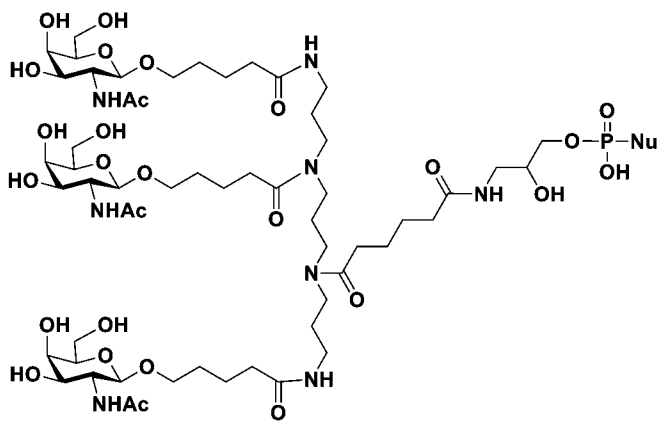
式 (410) 、



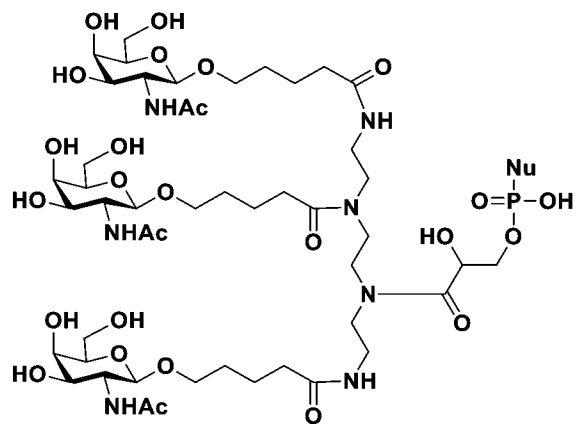
式 (411) 、



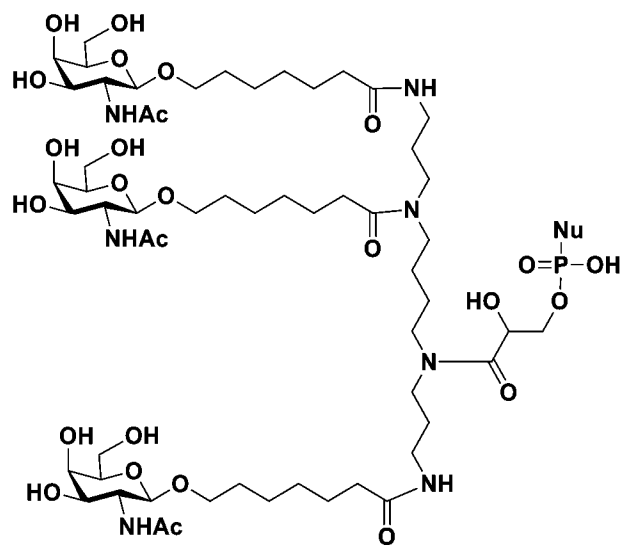
式 (412) 、



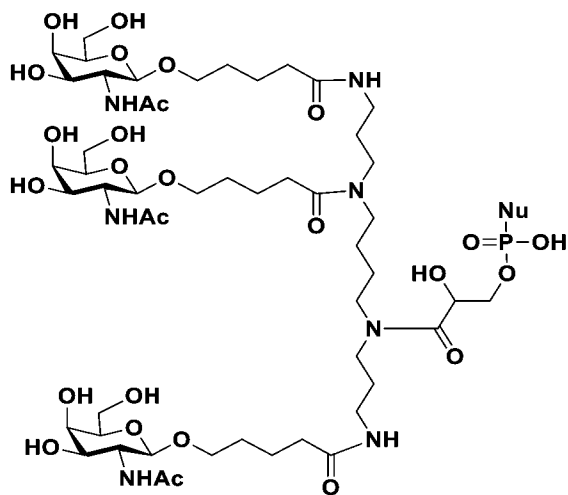
式 (413) 、



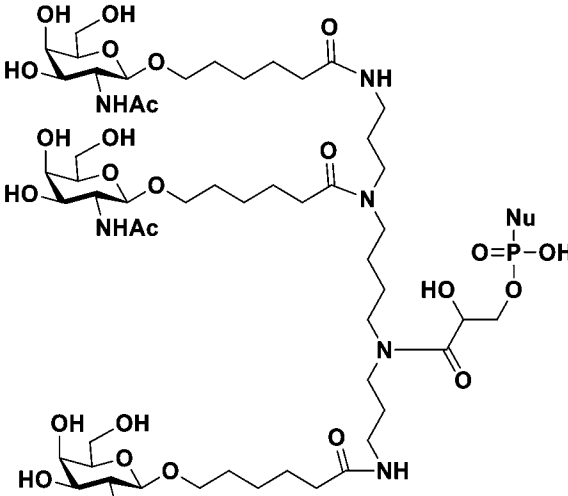
式 (414) 、



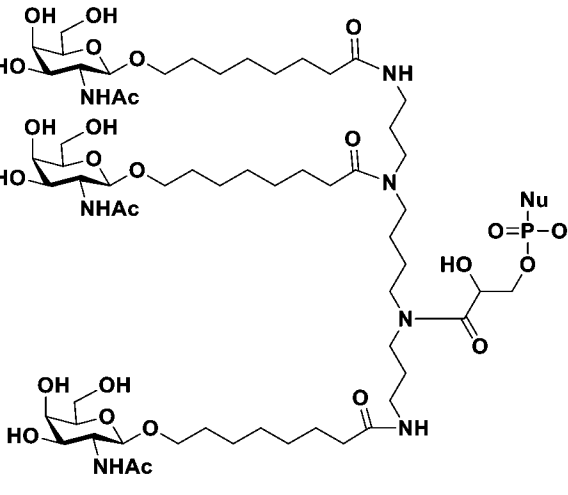
式 (415) 、



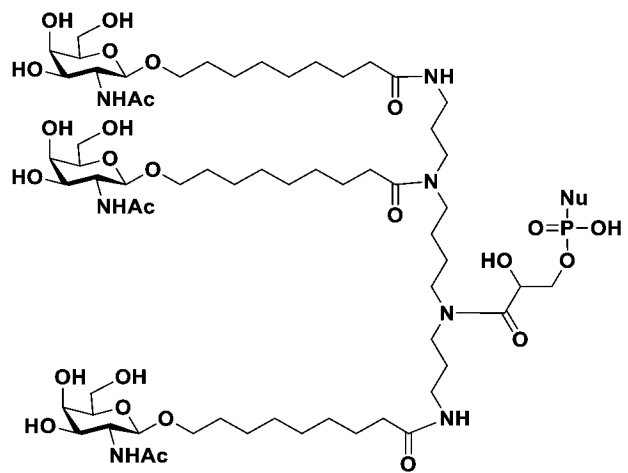
式 (416) 、



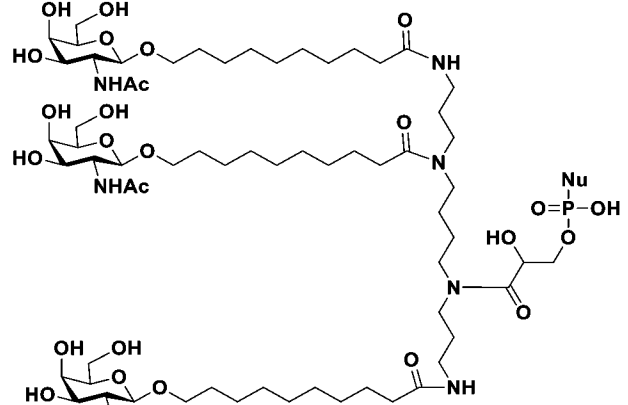
式 (417) 、



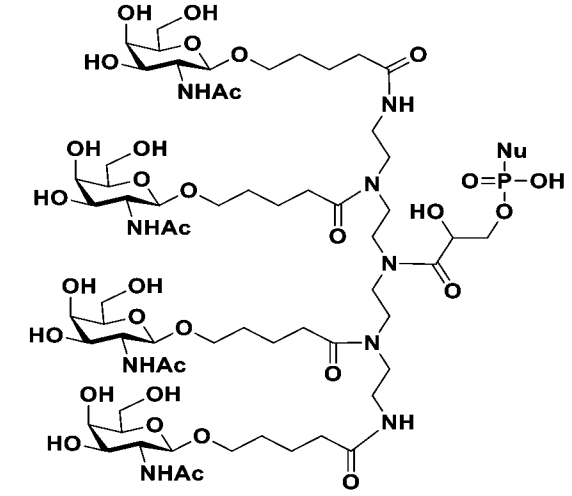
式 (418) 、



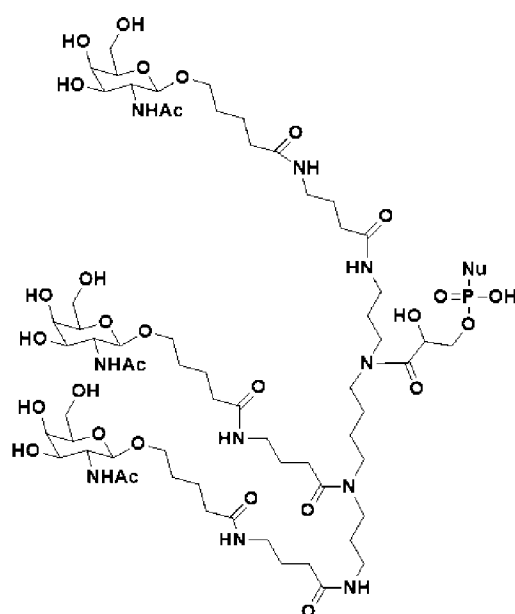
式 (419) 、



式 (420) 、



式 (421) ， 或



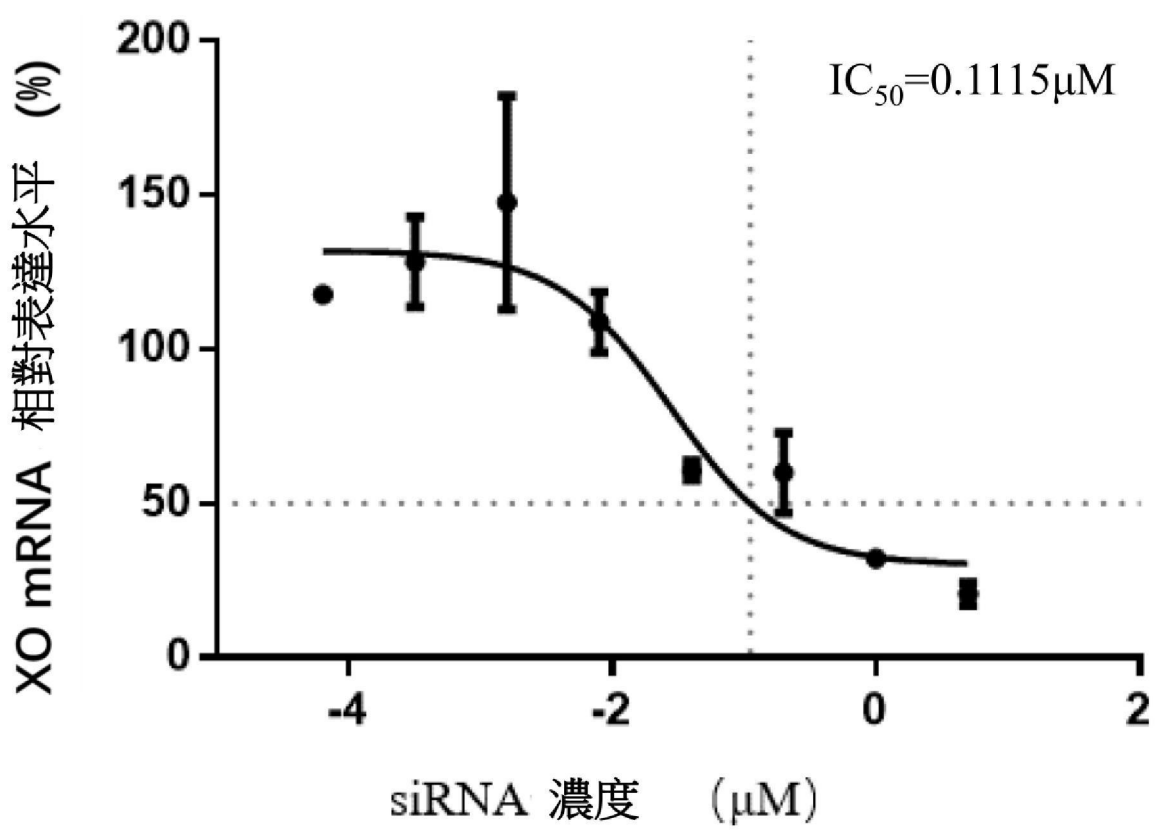
式 (422)。

【請求項22】 如請求項 1 所述的 siRNA 綴合物，其中，式 (A59) 中的 P 原子連接到該 siRNA 正義鏈的 3'末端。

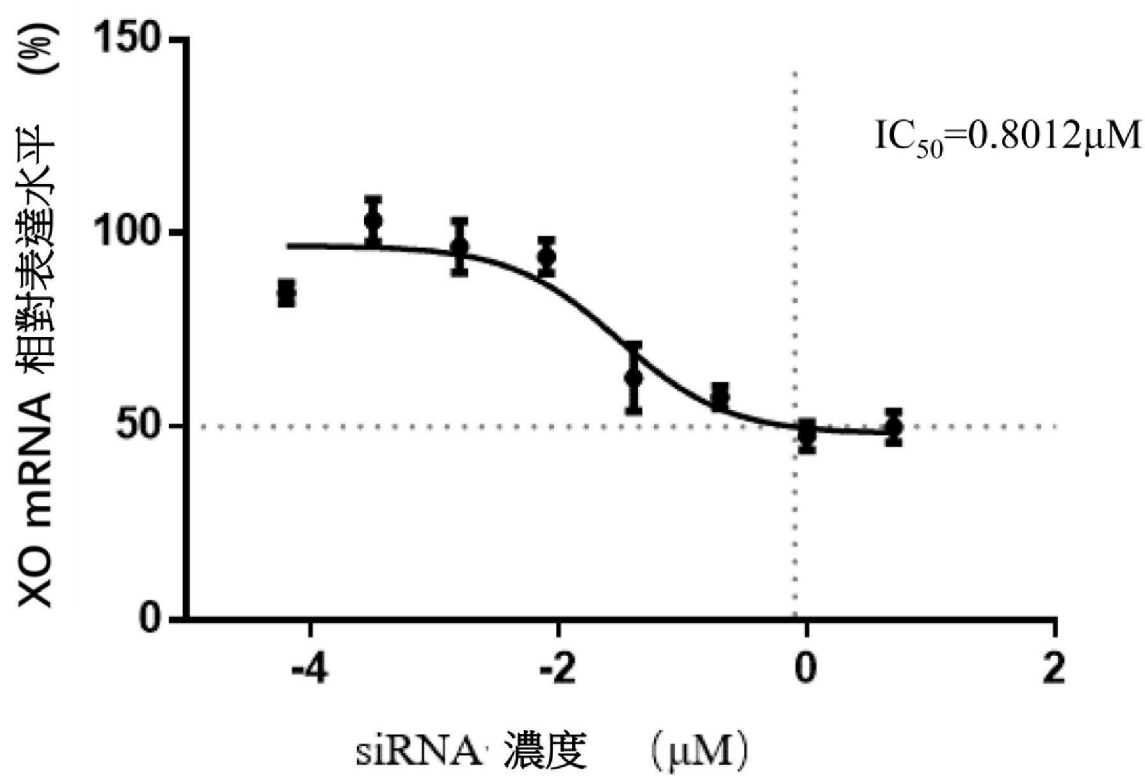
【請求項23】 一種如請求項 1-22 中任意一項所述的 siRNA 綴合物在製備用於治療和/或預防尿酸代謝異常或其引發的疾病或生理狀況的藥物中的用途。

【請求項24】 一種抑制肝細胞中 XO 基因表達的方法，該方法包括在體外將有效量的請求項 1-22 中任意一項所述的 siRNA 綴合物與該細胞接觸。

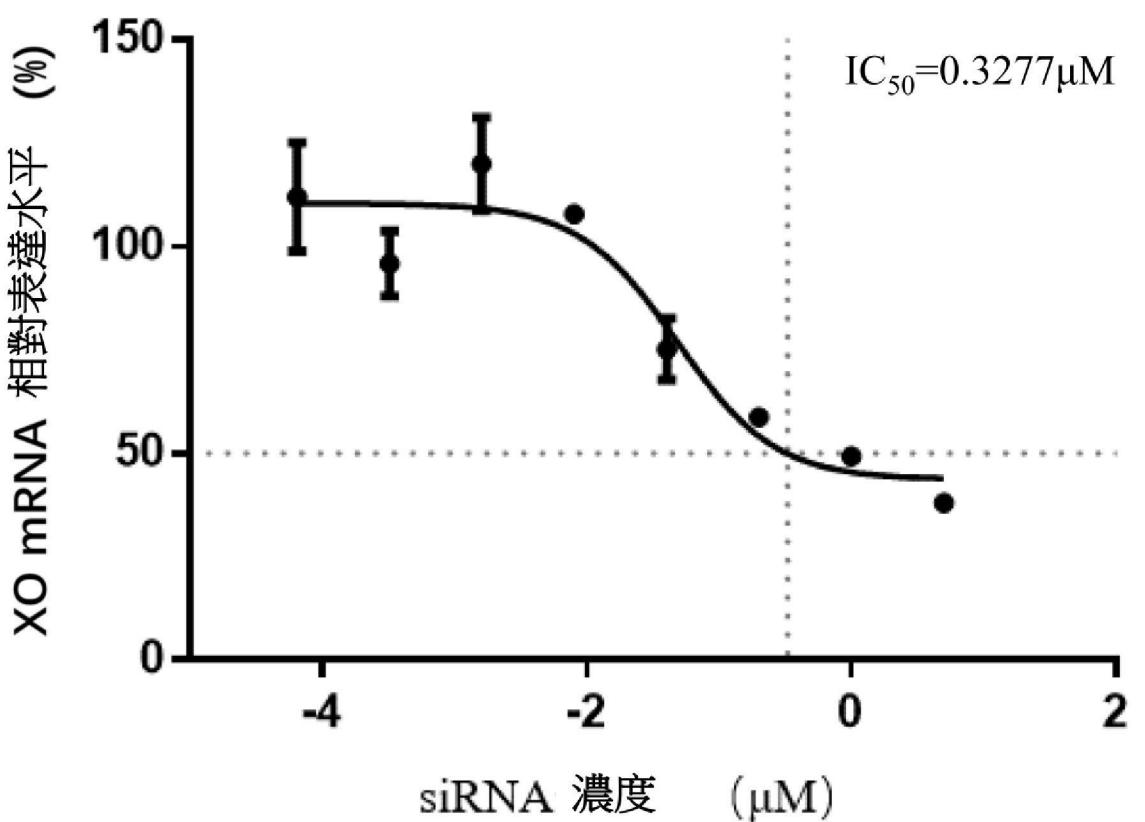
【發明圖式】



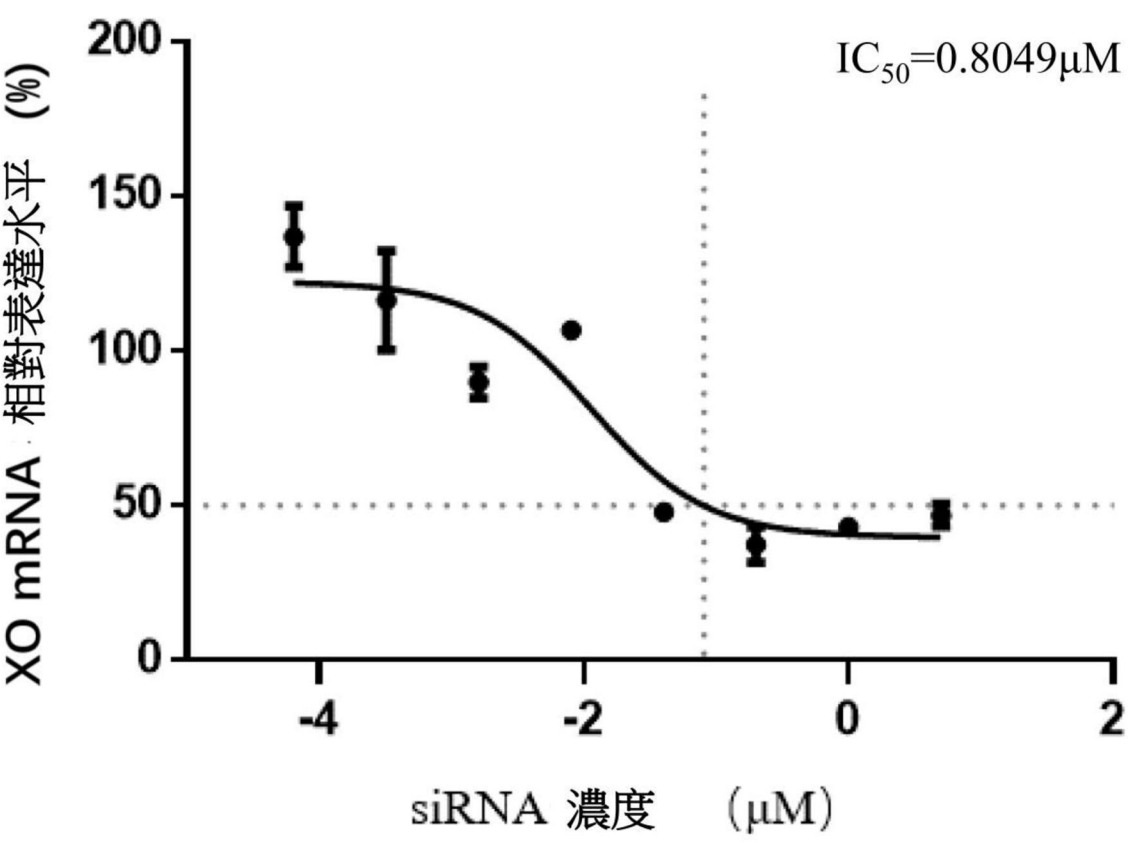
【圖 1A】



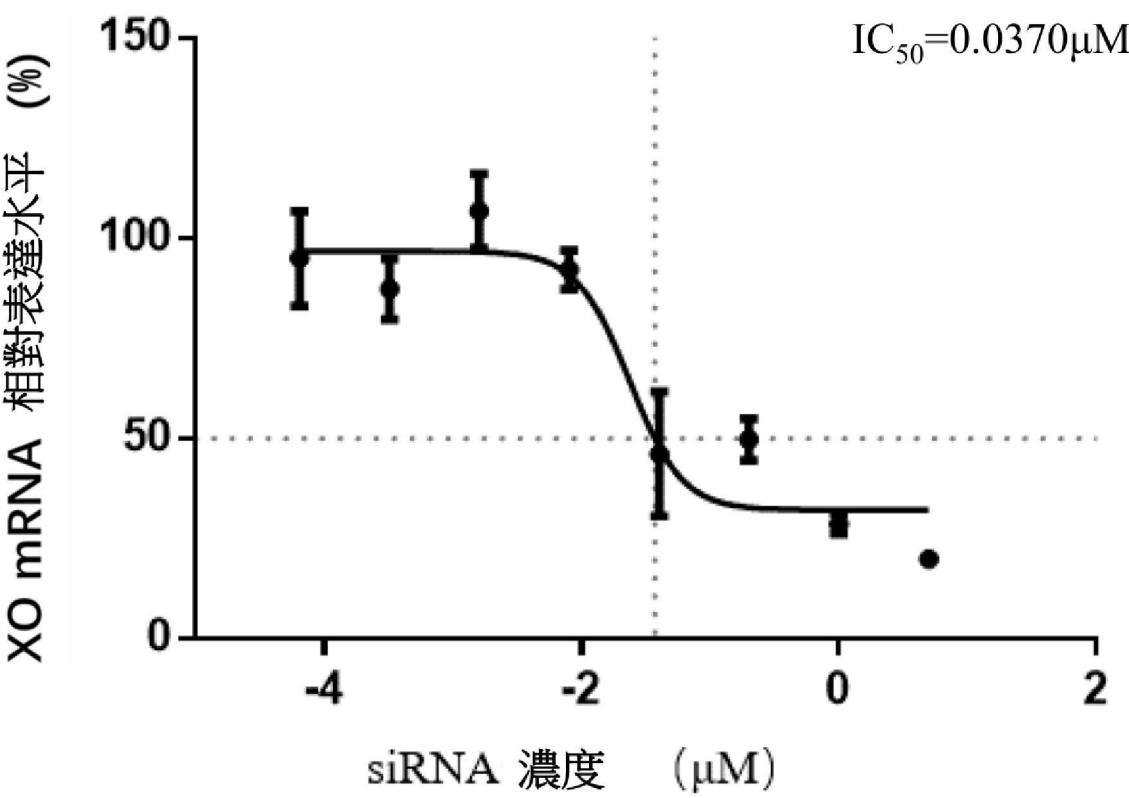
【圖 1B】



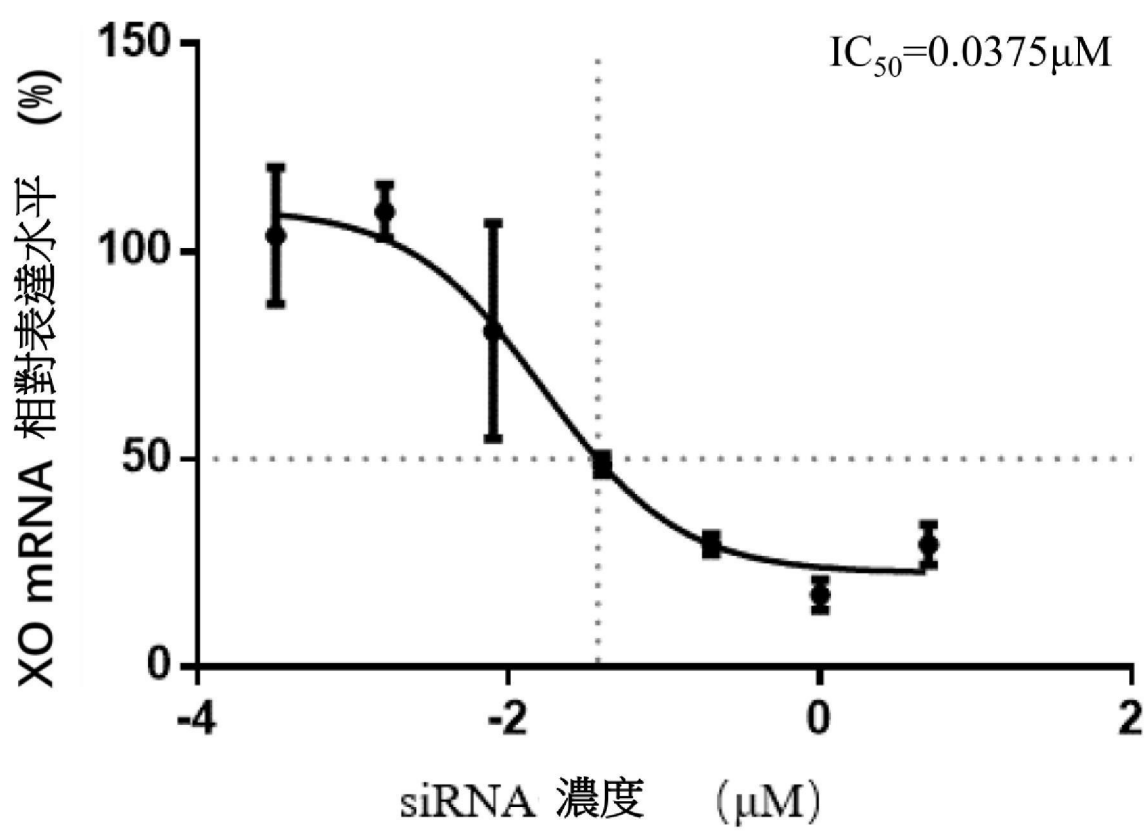
【圖 1C】



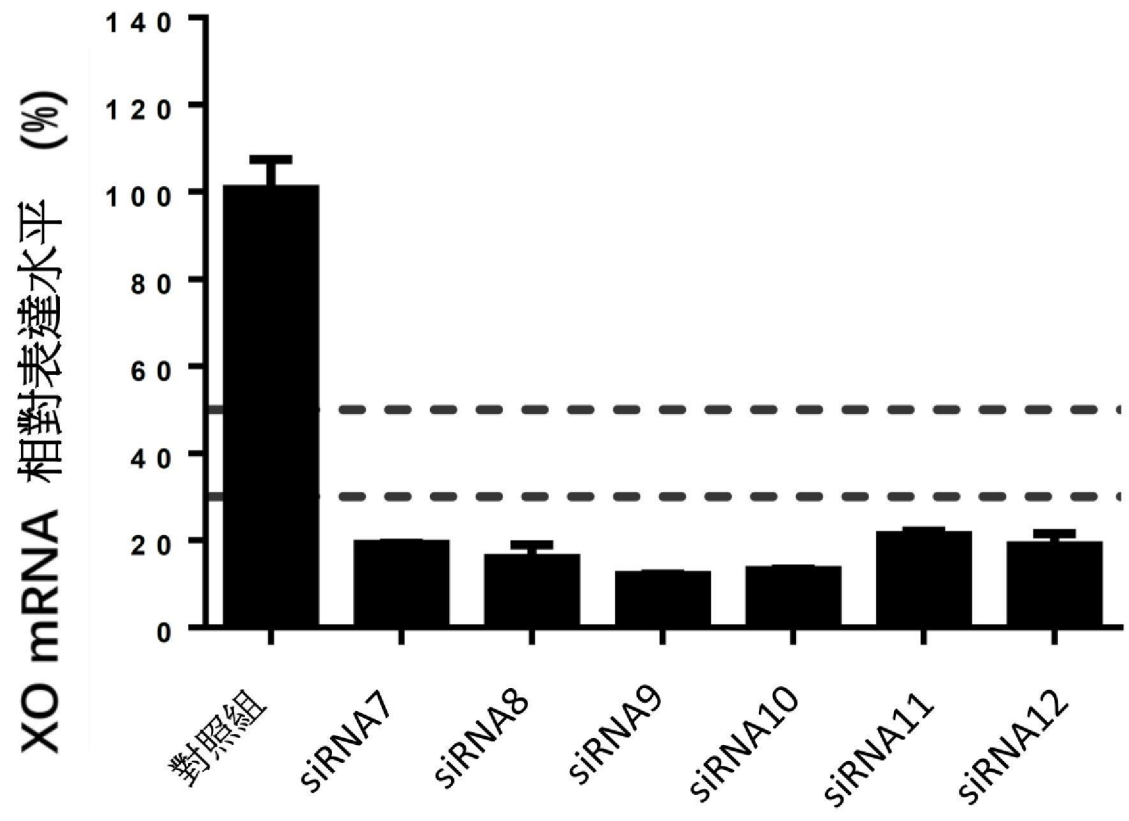
【圖 1D】



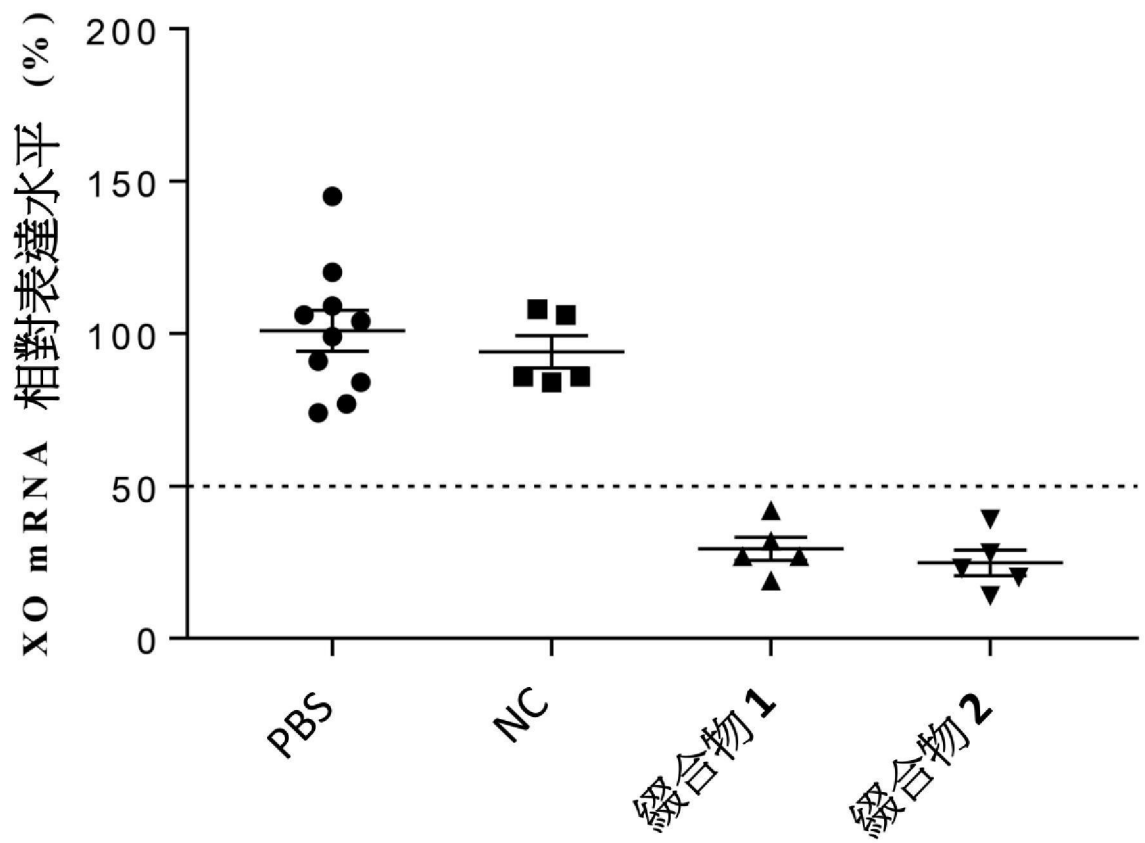
【圖 1E】



【圖 1F】



【圖 2】



【圖 3】