(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113748208 A
(43)申请公布日 2021.12.03

(21)申请号 202080031480.1

(22)申请日 2020.04.03

(30)优先权数据
62/829595 2019.04.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/026717 2020.04.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/206350 EN 2020.10.08

(71)申请人 迪克纳制药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 B·D·布朗 M·奥斯博恩 W·王

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 权陆军 李唐

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2010.01)
A61K 31/713(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

权利要求书5页 说明书51页
序列表136页 附图41页

(54)发明名称

用于抑制中枢神经系统中的基因表达的组合物和方法

(57)摘要

本公开涉及可用于降低中枢神经系统中的ALDH2或其他靶基因表达的RNA寡核苷酸、组合物和方法。在一些实施方案中,所述寡核苷酸用于治疗神经疾病的方法。提供了在中枢神经系统中具有增强的活性的稳定寡核苷酸衍生物。

CN 113748208 A

1.一种包含反义链和有义链的寡核苷酸，

其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域，

其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L为四环并且包含如GAAA所阐述的序列，其中所述GAAA序列包含选自由以下组成的组的结构：

(i)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分，并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

(ii)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分，并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH；

(iii)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰；

(iv)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

(v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；以及

(vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰，

并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

2.如权利要求1所述的寡核苷酸，其中所述反义链包含SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。

3.如权利要求1或2所述的寡核苷酸，其中所述有义链包含SEQ ID NO:581-590中任一个所阐述的序列。

4.一种药物组合物，其包含如权利要求1至3中任一项所述的寡核苷酸和药学上可接受的载剂。

5.一种降低受试者的ALDH2表达的方法，所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸，其中所述反义链具有与如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的ALDH2的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

6.如权利要求5所述的方法，其中所述互补的区域与所述ALDH2的靶序列完全互补。

7.如权利要求5或6所述的方法，其中所述反义链的长度为19至27个核苷酸。

8.如权利要求5至7中任一项所述的方法，其中所述与ALDH2互补的区域的长度为至少13个连续核苷酸

9.如权利要求5至8中任一项所述的方法，其中所述反义链包含如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。

10.如权利要求5至8中任一项所述的方法，其中所述反义链由如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列组成。

11.如权利要求5至10中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷酸。

12.如权利要求11所述的方法，其中所述修饰的核苷酸包含2′-修饰。

13.如权利要求12所述的方法，其中所述2′-修饰是选自2′-氨基乙基、2′-氟、2′-O-甲基、2′-O-甲氧基乙基、2′-adem、2’-氨基二乙氧基甲醇和2′-脱氧-2′-氟-β-d-阿拉伯糖核

酸的修饰。

14.如权利要求11至13中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸的所有核苷酸都是经修饰的。

15.如权利要求5至14中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷酸间键联。

16.如权利要求15所述的方法，其中所述至少一个修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

17.如权利要求5至16中任一项所述的方法，其中所述反义链在5′-核苷酸的糖的4′-碳处包含磷酸酯类似物。

18.如权利要求17所述的方法，其中所述磷酸酯类似物是氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。

19.一种降低受试者的ALDH2表达的方法，所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链和长度为15至40个核苷酸的有义链的寡核苷酸，其中所述有义链与所述反义链形成双链体区域，并且其中所述反义链具有与如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的ALDH2的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

20.如权利要求19所述的方法，其中所述有义链的长度为19至40个核苷酸。

21.如权利要求19或20所述的方法，其中所述双链体区域的长度为至少12个核苷酸。

22.如权利要求19至21中任一项所述的方法，其中所述与ALDH2互补的区域的长度为至少13个连续核苷酸。

23.如权利要求19或22所述的方法，其中所述反义链的长度为19至27个核苷酸。

24.如权利要求19至23中任一项所述的方法，其中所述反义链包含如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。

25.如权利要求19至24中任一项所述的方法，其中所述有义链包含如SEQ ID NO:581-590、608和609中任一个所阐述的序列。

26.如权利要求19至23中任一项所述的方法，其中所述反义链由如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列组成。

27.如权利要求19至23和26中任一项所述的方法，其中所述有义链由如SEQ ID NO:581-590、608和609中任一个所阐述的序列组成。

28.如权利要求19至27中任一项所述的方法，其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环序列：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环。

29.如权利要求28所述的方法，其中L为四环。

30.如权利要求28或29所述的方法，其中L的长度为4个核苷酸。

31.如权利要求28至30中任一项所述的方法，其中L包含如GAAA所阐述的序列。

32.如权利要求31所述的方法，其中所述GAAA序列中的至少一个核苷酸缀合至GalNAc部分。

33.如权利要求32所述的方法，其中GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分。

34.如权利要求19至33中任一项所述的方法，其中所述反义链和所述有义链未共价连

接。

35.如权利要求19至34中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷酸。

36.如权利要求35所述的方法，其中所述修饰的核苷酸包含2′-修饰。

37.如权利要求36所述的方法，其中所述2′-修饰是选自2′-氨基乙基、2′-氟、2′-O-甲基、2′-O-甲氧基乙基、2′-adem、2’-氨基二乙氧基甲醇和2′-脱氧-2′-氟-β-d-阿拉伯糖核酸的修饰。

38.如权利要求35至37中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸的所有核苷酸都是经修饰的。

39.如权利要求19至38中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷酸间键联。

40.如权利要求39所述的方法，其中所述至少一个修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

41.如权利要求19至40中任一项所述的方法，其中所述反义链在5′-核苷酸的糖的4′-碳处包含磷酸酯类似物。

42.如权利要求41所述的方法，其中所述磷酸酯类似物是氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。

43.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中如权利要求31所述的GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

44.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中如权利要求31所述的GAAA序列中的G包含2′-OH。

45.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中如权利要求31所述的GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰。

46.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中对于如权利要求31所述的GAAA序列，所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

47.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中对于如权利要求31所述的GAAA序列，所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

48.如权利要求35至42中任一项所述的方法，其中对于如权利要求31所述的GAAA序列，所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

49.如权利要求5至48中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸经鞘内、脑室内、腔内或间质施用。

50.如权利要求5至49中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸经由注射或输注施用。

51.如权利要求5至50中任一项所述的方法，其中所述受试者患有神经病症。

52.如权利要求51所述的方法，其中所述神经病症选自：神经退行性疾病、认知障碍和焦虑症。

53.一种降低受试者的ALDH2表达的方法，所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含反义链和有义链的寡核苷酸，

其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域，

其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环:S_1-L-S_2,其中S_1与S_2互补,并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,

并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

54.一种降低受试者的ALDH2表达的方法,所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含未共价连接的反义链和有义链的寡核苷酸,

其中所述反义链包含如SEQ ID NO:595中所阐述的序列并且所述有义链包含如SEQ ID NO:585中所阐述的序列,

其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环:S_1-L-S_2,其中S_1与S_2互补,并且其中L是包含如GAAA所阐述的序列的四环,并且其中所述GAAA序列包含选自由以下组成的组的结构:

(i)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;

(ii)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH;

(iii)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰;

(iv)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;

(v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;以及

(vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

55.一种降低受试者的ALDH2表达的方法,所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含未共价连接的反义链和有义链的寡核苷酸,

其中所述反义链包含如SEQ ID NO:595中所阐述的序列并且所述有义链包含如SEQ ID NO:609中所阐述的序列。

56.如权利要求5至55中任一项所述的方法,其中所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中可检测到的ALDH2表达。

57.一种治疗与ALDH2表达相关联的神经病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸,其中所述反义链具有与如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的ALDH2的靶序列互补的区域,其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

58.一种治疗与ALDH2表达相关联的神经病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者的脑脊液施用包含反义链和有义链的寡核苷酸,

其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域,

其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环:S_1-L-S_2,其中S_1与S_2互补,并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,

并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

59.如权利要求57或58所述的方法,其中所述神经病症是神经退行性疾病。

60.如权利要求59所述的方法,其中所述神经病症是焦虑症。

61.如权利要求57至60中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸经鞘内、脑室内、腔内或间质施用。

62.如权利要求57至61中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸经由注射或输注施用。

63.如权利要求57至62中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中可检测到的ALDH2表达。

64.一种降低受试者的靶基因表达的方法，所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用寡核苷酸，其中所述寡核苷酸包含反义链和有义链，

其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与所述靶基因互补的区域，

其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环，

并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

65.如权利要求64所述的方法，其中L为四环。

66.如权利要求65所述的方法，其中L的长度为4个核苷酸。

67.如权利要求64至66中任一项所述的方法，其中L包含如GAAA所阐述的序列。

68.如权利要求67所述的方法，其中所述GAAA序列包含选自以下的结构：

(i)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分；

(ii)所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

(iii)所述GAAA序列中的G包含2′-OH；

(iv)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰；

(v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

(vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；以及

(vii)所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

69.一种降低受试者的目标靶基因表达的方法，所述方法包括向所述受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸，其中所述反义链具有与在CNS中表达的目标基因的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

70.如权利要求64至69中任一项所述的方法，其中所述靶基因选自由ALDH2、Ataxin-1、Ataxin-3、APP、BACE1、DYT1和SOD1组成的组。

71.如权利要求64至70所述的方法，其中所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中的所述靶基因表达。

72.如权利要求64至71中任一项所述的方法，其中所述寡核苷酸还包含被CNS外的核酸酶降解的元件，使得所述核苷酸不再能够降低受试者CNS外的组织中的目标基因表达。

73.如权利要求72所述的方法，其中所述寡核苷酸还包含修饰，使得所述寡核苷酸不能轻易离开CNS。

用于抑制中枢神经系统中的基因表达的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求2019年4月4日提交的美国临时申请编号62/829,595的权益,所述申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及RNA干扰寡核苷酸用于降解特定靶mRNA的用途,具体地是与神经病状的治疗相关的用途。

[0004] 序列表的引用

[0005] 本申请连同序列表一起以电子格式提交。序列表提供为名称是400930-021WO_ST25.txt的文件,其创建于2020年4月3日,并且大小是128千字节。电子格式的序列表中的信息以引用的方式整体并入本文。

[0006] 发明背景

[0007] RNA干扰(RNAi)是一种涉及多种RNA-蛋白质相互作用的固有细胞过程。当大于19个双链体核苷酸的双链RNA(dsRNA)分子进入细胞时,RNA干扰的基因沉默活性被激活,从而导致相同序列的dsRNA和单链RNA(内源性mRNA)两者的降解。

[0008] 更具体地,RNA干扰(RNAi)机制在翻译阶段或通过阻碍特定基因的转录来抑制或激活基因表达。RNAi靶标包括来自病毒和转座子的RNA,并且RNAi对表达的抑制在调节发育和基因组维持方面也发挥了作用。RNAi途径由切丁酶(dicer)启动,所述切丁酶将长的双链RNA(dsRNA)分子切割成20-25个碱基对的短片段。然后将每个片段的两条链中的一个(称为引导链)并入RNA-诱导沉默复合物(RISC)中。RISC是一种多蛋白复合物,具体地是一种核糖核蛋白,其包含单链RNA的一条链,即“反义链”或“引导链”(ssRNA)片段,以将RISC引导至互补mRNA用于后续的内切核酸切割。一旦被发现,RISC中的一种被称为Argonaute的蛋白质就会激活并切割mRNA。

[0009] 一般来说,过去使用RNAi技术的困难包括与使用未充分定制的引导链以影响特定基因相关的脱靶效应;递送至多个可能需要靶基因的基因表达的器官系统;以及具有将寡核苷酸靶向肝脏以外的器官系统的能力,在肝脏中肝细胞的特征有助于RNAi技术的摄取和有效性。

[0010] 就中枢神经系统(“CNS”)的病理而言,目前用于治疗神经退行性或炎性CNS病症的大多数药物疗法靶向位于致病级联下游的分子。因此,它们的作用通常不是特异性的,并且在疾病调整方面是有限的或根本无效的。其他可增加医学方法库的方法是那些专注于调整或控制疾病的不同方法。这些创新的治疗策略之一是使用RNAi技术‘沉默’导致或直接促成疾病表型的基因。使用这种治疗手段的困难在于识别特定的候选基因、特异性靶向CNS、治疗效果的持久性和可能影响其他组织的RNAi形态从CNS中离开。

[0011] 醛脱氢酶-2(ALDH2)基因编码一种重要的生物活性酶ALDH2。ALDH2参与醛的代谢和解毒,并且代谢短链脂肪醛,并且将乙醛转化为乙酸,ALDH2在人的肝脏中具有活性。ALDH2已被证明涉及其他生物醛的代谢,如4-羟基壬烯醛、3,4-二羟基苯乙醛和3,4-二羟基

苯乙醇醛。最近的研究已表明ALDH2也在CNS中表达，在CNS中ALDH2对心脑血管系统和中枢神经系统发挥保护作用。据报道，ALDH2基因的单核苷酸多态性(SNP)与若干种神经疾病(如神经退行性疾病、认知障碍和焦虑症)的风险相关联。去除或抑制CNS中的ALDH2基因阻止或限制活性酶的生物活性，并且相对容易测量。

发明内容

[0012] 本公开的方面涉及用于治疗受试者的神经疾病的寡核苷酸和相关方法。在一些实施方案中，提供有效的RNAi寡核苷酸，因其在CNS中具有选择性活性。在本发明中，施用到CNS中的寡核苷酸有效递送加载到RISC复合物中的ALDH2靶向引导链，然后经由ALDH2 mRNA的切割有效抑制受试者的中枢神经系统中的ALDH2表达。在一些实施方案中，本文提供的RNAi寡核苷酸靶向ALDH2mRNA的关键区域(被称为热点)，其特别适合使用此类基于寡核苷酸的方法(见表5)进行靶向。在一些实施方案中，本文提供的RNAi寡核苷酸包含修饰的磷酸酯、带切口的四环结构和/或在体内施用至中枢神经系统后提高活性、生物利用度且/或最小化酶降解程度的其他修饰。根据本发明，ALDH2基因靶向序列可以以一种允许CNS中mRNA特异性降解的方式由指向目标基因序列的引导链替代，并且因此降解或抑制目标蛋白质的产生。在这种蛋白质促成功能获得病理的情况下，病理的消极方面被降低或消除，而RISC复合物仍然具有切割靶mRNA的活性。本发明的其他寡核苷酸也可以被置于CNS中以有治疗意义的方式调整或抑制特定靶基因的表达。

[0013] 本公开的一些方面提供了降低受试者的ALDH2表达的方法，所述方法包括向受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸，其中所述反义链具有与如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的ALDH2的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。在一些实施方案中，所述互补的区域与ALDH2的靶序列完全互补。在一些实施方案中，所述反义链的长度为19至27个核苷酸。

[0014] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸还包含长度为15至40个核苷酸的有义链，其中所述有义链与所述反义链形成双链体区域。在一些实施方案中，所述有义链的长度为19至40个核苷酸。

[0015] 在一些实施方案中，所述双链体区域的长度为至少12个核苷酸。在一些实施方案中，所述与ALDH2互补的区域的长度为至少13个连续核苷酸。

[0016] 在一些实施方案中，所述反义链包含如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。在一些实施方案中，所述有义链包含如SEQ ID NO:581-590、608和609中任一个所阐述的序列。在一些实施方案中，所述有义链包含如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。在一些实施方案中，所述反义链包含如SEQ ID NO:581-590、608和609中任一个所阐述的序列。

[0017] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸包含至少一种修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所述修饰的核苷酸包含2′-修饰。在一些实施方案中，所述2′-修饰是选自以下的修饰：2′-氨乙基、2′-氟、2′-O-甲基、2′-O-甲氧基乙基、2′-氨基二乙氧基甲醇、2′-adem和2′-脱氧-2′-氟-β-d-阿拉伯糖核酸。在一些实施方案中，所述寡核苷酸的所有核苷酸都是经修饰的。

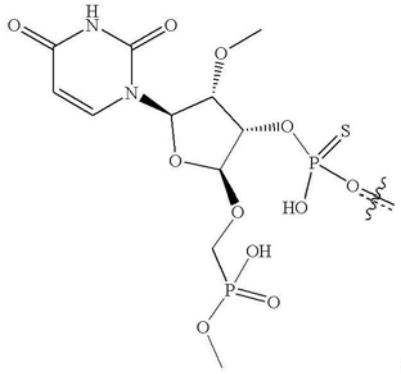
[0018] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷酸间键联。在一些实

施方案中，所述至少一个修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0019] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸包含以下一者或多者之间的硫代磷酸酯键联：有义链的位置1和位置2、反义链的位置1和位置2、反义链的位置2和位置3、反义链的位置3和位置4、反义链的位置20和位置21、和/或反义链的位置21和位置22。在一些实施方案中，所述寡核苷酸在以下每一者之间具有硫代磷酸酯键联：有义链的位置1和位置2、反义链的位置1和位置2、反义链的位置2和位置3、反义链的位置20和位置21、和反义链的位置21和位置22。

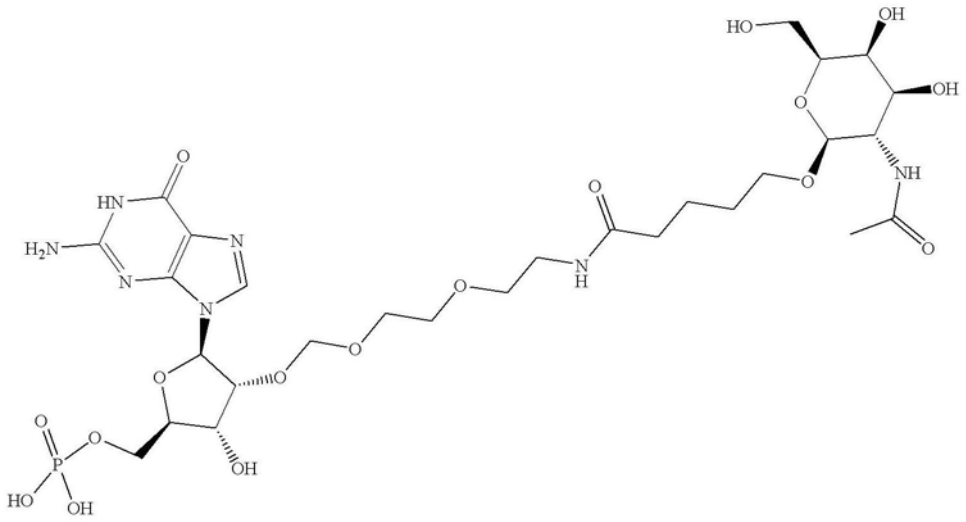
[0020] 在一些实施方案中，所述反义链的5′-核苷酸的糖的4′-碳包含磷酸酯类似物。在一些实施方案中，所述磷酸酯类似物为氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。

[0021] 在一些实施方案中，存在于反义链的第一位置处的尿苷包含磷酸酯类似物。在一些实施方案中，所述寡核苷酸在所述反义链的位置1处包含以下结构：

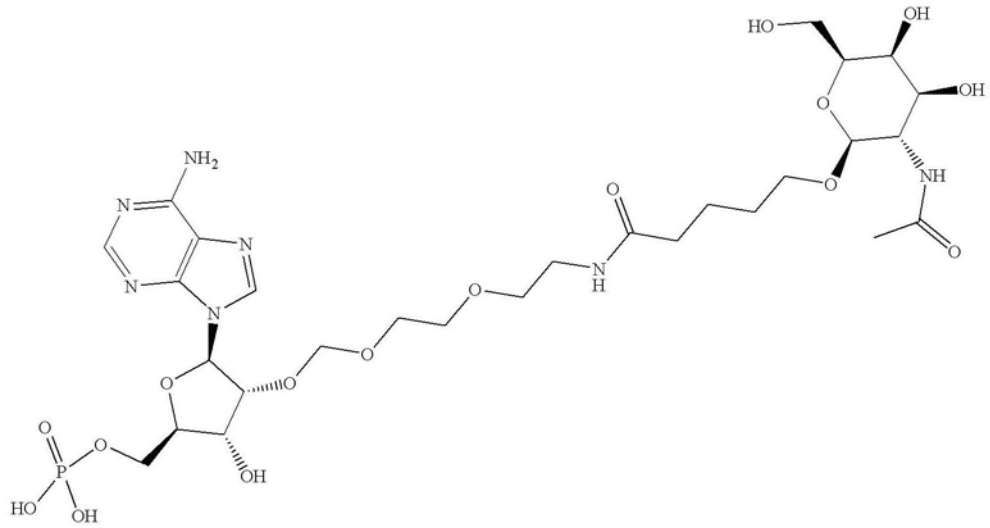
[0022] 

[0023] 在一些实施方案中，所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环。在一些实施方案中，L为四环。在一些实施方案中，L的长度为4个核苷酸。在一些实施方案中，L包含如GAAA所阐述的序列。

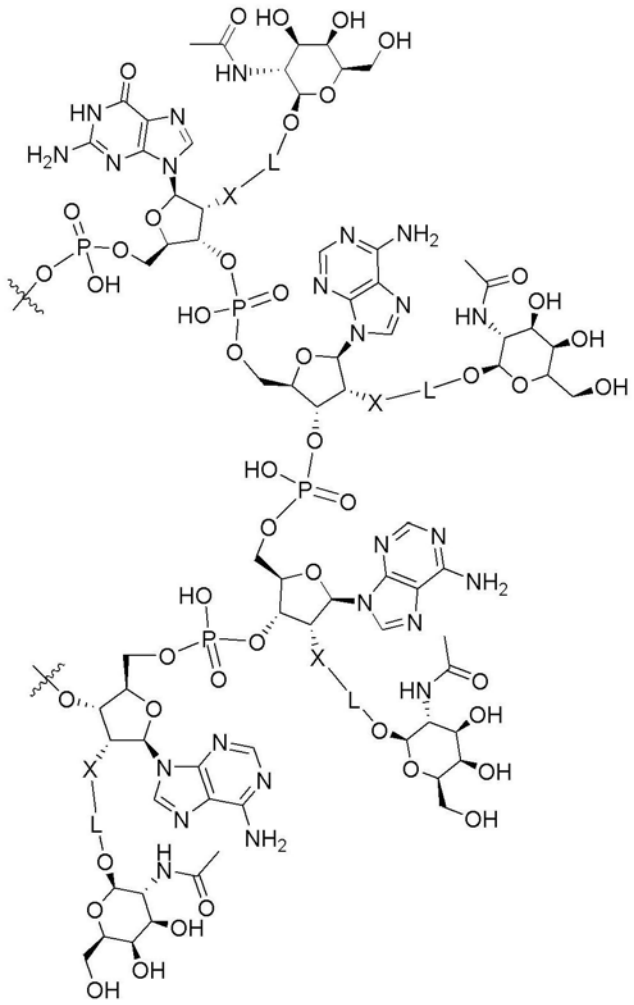
[0024] 在一些实施方案中，所述有义链上位置27-30处的GAAA序列的一个或多个核苷酸缀合至单价GalNAc部分。在一些实施方案中，所述有义链上位置27-30处的GAAA序列的每个核苷酸缀合至单价GalNAc部分。在一些实施方案中，所述有义链上(位置28-30处)的GAAA序列的每个A缀合至单价GalNAc部分。在一些实施方案中，本文的寡核苷酸包含附接至胍核苷酸的单价GalNAc，称为[ademG-GalNAc]或2′-氨基二乙氧基甲醇-胍-GalNAc，如下图所示：

[0025] 

[0026] 在一些实施方案中，本文的寡核苷酸包含附接至腺嘌呤核苷酸的单价GalNAc，称为[ademA-GalNAc]或2′-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc，如下图所示。

[0027] 

[0028] 在一些实施方案中，所述有义链上位置27-30处的GAAA基序包含以下结构：

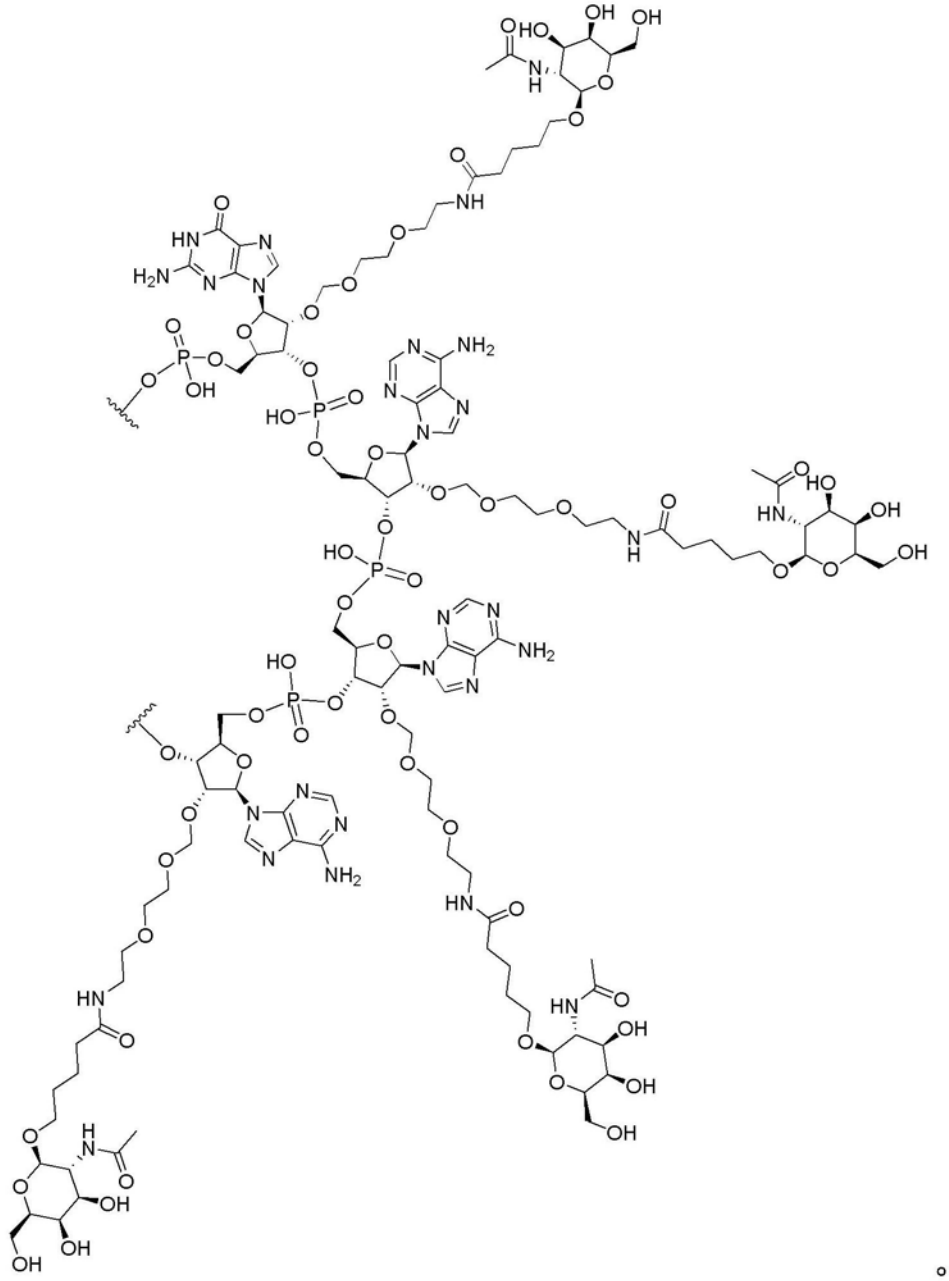
[0029] 

[0030] 其中：

[0031] L代表键、点击化学柄或长度为1至20个(含端值)连续、共价键合的原子的接头，选自由取代和未取代亚烷基、取代和未取代亚烯基、取代和未取代亚炔基、取代和未取代杂亚烷基、取代和未取代杂亚烯基、取代和未取代杂亚炔基以及它们的组合组成的组；并且X是O、S或N。

[0032] 在一些实施方案中，L为缩醛接头。在一些实施方案中，X是O。

[0033] 在一些实施方案中，所述有义链上位置27-30处的GAAA序列包含以下结构：

[0034] 

[0035] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分(例如,在所述有义链上的位置28-30处)。在一些实施方案中,缀合至每个A的GalNAc部分具有上述结构,不同之处在于G是未修饰的或在糖部分上具有2’修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰(例如,2’-O-甲基或2′-O-甲氧基乙基),并且GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,如在上述结构的部分中。

[0036] 在一些实施方案中,GAAA序列中的G包含2′-OH。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0037] 在一些实施方案中,所述反义链和所述有义链未共价连接。

[0038] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸经鞘内、脑室内、腔内或间质施用。在一些实施方案中，所述寡核苷酸经由注射或输注施用。

[0039] 在一些实施方案中，所述受试者患有神经病症。在一些实施方案中，所述神经病症选自：神经退行性疾病、认知障碍和焦虑症。

[0040] 在一些实施方案中，降低受试者的ALDH2表达的方法包括向受试者的脑脊液施用包含反义链和有义链的寡核苷酸，

[0041] 其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域，

[0042] 其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环，

[0043] 并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

[0044] 在一些实施方案中，降低受试者的ALDH2表达的方法包括向受试者的脑脊液施用包含未共价连接的反义链和有义链的寡核苷酸，

[0045] 其中所述反义链包含如SEQ ID NO:595中所阐述的序列并且所述有义链包含如SEQ ID No:585中所阐述的序列，

[0046] 其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L是包含如GAAA所阐述的序列的四环，并且其中所述GAAA序列包含选自由以下组成的组的结构：

[0047] (i)GAAA序列中的每个A与GalNAc部分缀合，并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

[0048] (ii)GAAA序列中的每个A与GalNAc部分缀合，并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH；

[0049] (iii)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰；

[0050] (iv)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

[0051] (v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;以及

[0052] (vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-氨基二乙氧基甲醇修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0053] 在一些实施方案中，降低受试者的ALDH2表达的方法包括向受试者的脑脊液施用包含未共价连接的反义链和有义链的寡核苷酸，其中所述反义链包含如SEQ ID NO:595中所阐述的序列并且所述有义链包含如SEQ ID NO:609中所阐述的序列。

[0054] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中可检测到的表达。

[0055] 本公开的其他方面提供了降低受试者的目标基因表达的方法，所述方法包括向受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸，其中所述反义链具有与在CNS中表达的所述目标基因的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

[0056] 在一些实施方案中，所述目标基因选自由ALDH2、Ataxin-1、Ataxin-3、APP、BACE1、DYT1和SOD1组成的组。

[0057] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中可检测到的表达。

[0058] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸还包含被CNS外的核酸酶降解的元件，使得所述核苷酸不再能够降低受试者CNS外的组织中的目标基因表达。

[0059] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸还包含修饰，使得它不能轻易离开CNS。

[0060] 本公开的其他方面提供了治疗神经病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者的脑脊液施用包含长度为15至30个核苷酸的反义链的寡核苷酸，其中所述反义链具有与如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的ALDH2的靶序列互补的区域，其中所述互补的区域的长度为至少12个连续核苷酸。

[0061] 在一些实施方案中，所述方法包括向有需要的受试者的脑脊液施用包含反义链和有义链的寡核苷酸，

[0062] 其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域，

[0063] 其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环，

[0064] 并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

[0065] 在一些实施方案中，所述神经病症是神经退行性疾病。在一些实施方案中，所述神经病症是焦虑症。

[0066] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸经鞘内、脑室内、腔内或间质施用。在一些实施方案中，所述寡核苷酸经由注射或输注施用。

[0067] 在一些实施方案中，所述寡核苷酸降低在体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和/或脊髓中可检测到的表达。

[0068] 本公开的其他方面提供包含反义链和有义链的寡核苷酸，

[0069] 其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与ALDH2互补的区域，

[0070] 其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环：S_1-L-S_2，其中S_1与S_2互补，并且其中L为四环并且包含如GAAA所阐述的序列，其中所述GAAA序列包含选自由以下组成的组的结构：

[0071] (i)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分，并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

[0072] (ii)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分，并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH；

[0073] (iii)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰；

[0074] (iv)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；

[0075] (v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰；以及

[0076] (vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰，

[0077] 并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

[0078] 在一些实施方案中,所述反义链包含如SEQ ID NO:591-600中任一个所阐述的序列。在一些实施方案中,所述有义链包含如SEQ ID NO:581-590中任一个所阐述的序列。提供了包含这些寡核苷酸和赋形剂的组合物。在一些实施方案中,降低受试者的ALDH2表达的方法包括向受试者的脑脊液施用所述组合物。在一些实施方案中,治疗有需要的受试者的神经疾病的方法包括向受试者的脑脊液施用所述组合物。

[0079] 本公开的其他方面提供降低受试者的靶基因表达的方法,所述方法包括向受试者的脑脊液施用寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含反义链和有义链,

[0080] 其中所述反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与靶基因互补的区域,

[0081] 其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环:S_1-L-S_2,其中S_1与S_2互补,并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,

[0082] 并且其中所述反义链和所述有义链形成长度为至少12个核苷酸但未共价连接的双链体结构。

[0083] 在一些实施方案中,L为四环。在一些实施方案中,L的长度为4个核苷酸。在一些实施方案中,L包含如GAAA所阐述的序列。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分。在一些实施方案中,GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的G包含2′-OH。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-adem并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

附图说明

[0084] 并入本说明书并且构成本说明书的一部分的附图示出了某些实施方案,并且与书面描述一起用于提供本文公开的组合物和方法的某些方面的非限制性实例。

[0085] 图1示出了向CD-1小鼠(25g雌性)脑室内(ICV)施用目标RNAi寡核苷酸的脑区域。

[0086] 图2示出了在将Fast Green染料直接注射到右侧脑室后,染料在整个脑室系统中的分布。将10μL FastGreen染料(无菌PBS中,2.5%)经由33G Neuros注射器以1μL/s的速度递送至雌性CD-1小鼠的右侧脑室。

[0087] 图3A-3F示出了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(图3A)的脑注射部位,以及寡核苷酸在降低肝脏(图3B)、海马体(图3C)、体感皮层(图3D)、纹状体(图3E)和小脑(图3F)中ALDH2表达方面的活性。GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸经由脑室内施用进行施用(100μg剂量,相当于4mg/kg)。

[0088] 图4示出了,与经由内部施用基准900μg剂量(在大鼠中)的不同RNAi寡核苷酸(缀合或非缀合)相比,经由ICV施用向小鼠施用单次100μg剂量的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在降低小脑中ALDH2表达方面表现出相似的活性。

[0089] 图5示出了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在ICV施用后降低不同脑区域中ALDH2表达方面的效力。在5天后(100μg剂量)或在7天后(250μg或500μg剂量)评估不同脑区域中的剩余ALDH2mRNA水平。

[0090] 图6示出了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在降低不同脑区域中ALDH2 mRNA表达方

面的活性的剂量反应(250μg或500μg)和时程(施用后28天)。数据表明在单次ICV注射GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后整个脑持续沉默。

[0091] 图7示出了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在降低整个脊髓中ALDH2 mRNA表达方面的活性的剂量反应(250μg或500μg)和时程(施用后28天)。数据表明在单次ICV注射GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后整个脑持续沉默。

[0092] 图8示出了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在降低肝脏中ALDH2 mRNA表达方面的活性的剂量反应(100μg、250μg或500μg)和时程(施用100μg剂量后7天;施用250μg或500μg剂量后28天)。数据表明在单次施用GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后肝脏持续沉默。

[0093] 图9示出了单次ICV推注(250μg或500μg)后GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在不同脑区域中的两个月(56天)功效。

[0094] 图10示出了单次ICV推注(250μg或500μg)后GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在整个脊髓中的两个月(56天)功效。

[0095] 图11示出了神经毒性研究的结果,其表明在施用250μg或500μg的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后未观察到神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)上调。GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸不诱导神经胶质增生(神经胶质细胞响应于CNS损伤的反应性变化)。

[0096] 图12示出了在ICV推注后图23中示出的ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物在降低肝脏中ALDH2表达方面的活性。

[0097] 图13示出了图23中示出的ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物在降低不同脑区域中ALDH2表达方面的活性。数据表明整个脑中的功效不需要GalNAc缀合。

[0098] 图14示出了在ICV推注后额叶皮层中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。额叶皮层中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)为1.25。

[0099] 图15示出了在ICV推注后纹状体中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。纹状体中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)发生变化。

[0100] 图16示出了在ICV推注后体感皮层中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。体感皮层中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)为1.25。

[0101] 图17示出了在ICV推注后海马体中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。海马体中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)为1.25。

[0102] 图18示出了在ICV推注后下丘脑中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。下丘脑中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)为1.25。

[0103] 图19示出了在ICV推注后小脑中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及ALDH2 mRNA沉默。小脑中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为“GNR”)为0.25。

[0104] 图20示出了不同脑区域中的相应的暴露ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的总结。

[0105] 图21示出了在ICV推注后脊髓中的对ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的暴露以及

ALDH2 mRNA沉默。脊髓中的神经胶质指数(神经胶质细胞与神经元细胞的比率,也称为"GNR")为约5。

[0106] 图22示出了在GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸的四环中使用的不同接头的结构。

[0107] 图23示出了在CNS中使用的寡核苷酸衍生物的示例性结构。图中示出的寡核苷酸靶向ALDH2。

具体实施方式

[0108] 在一些方面中,本公开提供了靶向ALDH2 mRNA的寡核苷酸,其有效降低细胞中(特别是CNS中)的ALDH2表达。本发明的载剂寡核苷酸结构及其插入CNS中将允许治疗神经疾病。因此,在相关方面,本公开提供了通过选择性降低中枢神经系统中的基因表达来治疗神经疾病的方法。在某些实施方案中,本文提供的靶向ALDH2的寡核苷酸衍生物被设计用于递送至脑脊液以降低中枢神经系统中的ALDH2表达。

[0109] 在一些实施方案中,本文提供的是,不同的寡核苷酸大小、多聚化和/或分子量变化影响寡核苷酸离开CNS的能力。寡核苷酸将选择性地在低核酸酶CNS中起作用。尽管寡核苷酸可最终从CNS进入淋巴系统,但其会在进入高核酸酶环境中后被降解,从而防止CNS外的脱靶效应。这实际上使得能够改造"杀伤开关",这会允许CNS中的活性并防止其他组织中的脱靶效应。

[0110] 下面提供了本公开的更多方面,包括定义的术语的描述。

[0111] I.定义

[0112] ALDH2:如本文所用,术语"ALDH2"是指醛脱氢酶2家族(线粒体的)基因。ALDH2编码的蛋白质属于醛脱氢酶蛋白质家族并且作为由乙醇合成乙酸酯(乙酸)的酒精代谢的氧化途径的第二种酶发挥作用。ALDH2的同源物在一系列物种中是保守的,包括人、小鼠、大鼠、非人类灵长物种和其他物种(参见例如,NCBI HomoloGene:55480)。ALDH2还与其他编码醛脱氢酶(包括例如ALDH1A1)的基因具有同源性。在人类中,ALDH2编码至少两种转录物,也就是NM_000690.3(变体1)和NM_001204889.1(变体2),其各自编码不同的同工型NP_000681.2(同工型1)和NP_001191818.1(同工型2)。与转录物变体1相比,转录物变体2在5′编码区缺少框内外显子,并且编码与同工型1相比更短的同工型(2)。ALDH2中的多态性已被确定(参见例如,Chang等人,"ALDH2 polymorphism and alcohol-related cancers in Asians:a public health perspective,"J Biomed Sci.,2017,24(1):19.Review)。

[0113] 大约:如本文所用,术语"大约"或"约"适用于一个或多个目标值,是指与所述的参考值相似的值。在某些实施方案中,除非另外说明或以其他方式从上下文显而易见(除了在此类数值超过可能值100%的情况下),否则术语"大约"或"约"是指在任一方向(大于或小于)上落入所述的参考值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小内的值的范围。

[0114] 施用:如本文所用,术语"施用(administering)"或"施用(administration)"意指以药理上可用(例如,可用于治疗受试者的病状)的方式向受试者提供物质(例如,寡核苷酸)。在一些实施方案中,例如,经由脑室内、腔内、鞘内或间质注射或输注向受试者的脑脊液施用本公开的寡核苷酸。这对于神经退行性疾病像ALS、亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默病等尤其如此。也可使用本领域已知的方法通过转染或感染施用化合物,所述方法包括但不

限于在McCaffrey等人,Nature,2002,418(6893):38-9(水动力转染)或Xia等人,Nature Biotechnol.,2002,20(10):1006-10(病毒介导的递送)中描述的方法;

[0115] 脑脊液:如本文所用,术语“脑脊液”是指脑和脊髓周围的液体。脑脊液一般占据蛛网膜与软脑膜之间的空间。此外,脑脊液一般被理解为由脑室脉络丛中的室管膜细胞产生并被吸收在蛛网颗粒中。

[0116] 互补:如本文所用,术语“互补”是指核苷酸(例如,相对核酸上或单条核酸链的相对区域上的两个核苷酸)之间的结构关系,其允许所述核苷酸彼此形成碱基对。例如,与相对核酸的嘧啶核苷酸互补的核酸的嘌呤核苷酸,可通过彼此形成氢键而碱基配对在一起。在一些实施方案中,互补核苷酸可以沃森-克里克(Watson-Crick)方式或以允许形成稳定双链体的任何其他方式进行碱基配对。在一些实施方案中,两个核酸可具有彼此互补的核苷酸序列以便形成互补的区域,如本文所述。

[0117] 脱氧核糖核苷酸:如本文所用,术语“脱氧核糖核苷酸”是指与核糖核苷酸相比在其戊糖的2′位置处具有氢的核苷酸。修饰的脱氧核糖核苷酸是在除2′位置之外具有一个或多个原子的修饰或取代的脱氧核糖核苷酸,所述修饰或取代包括糖、磷酸酯基团或碱基中的修饰或取代,或糖、磷酸酯基团或碱基的修饰或取代。

[0118] 双链寡核苷酸:如本文所用,术语“双链寡核苷酸”是指大体上呈双链体形式的寡核苷酸。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对在共价分离的核酸链的反平行核苷酸序列之间形成。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对在共价连接的核酸链的反平行核苷酸序列之间形成。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对由折叠(例如,经由发卡)以提供碱基配对在一起的互补反平行核苷酸序列的单条核酸链形成。在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含彼此完全双链化的两条共价分离的核酸链。然而,在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含部分双链化的两条共价分离的核酸链,例如在一个或两个末端具有突出端。在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含部分互补的反平行核苷酸序列,并且因此可具有一个或多个错配,其可包括内部错配或末端错配。

[0119] 双链体:如本文所用,关于核酸(例如寡核苷酸)的术语“双链体”是指通过两个反向平行核苷酸序列的互补碱基配对形成的结构。

[0120] 赋形剂:如本文所用,术语“赋形剂”是指可包含在组合物中例如以提供或有助于所需的稠度或稳定效果的非治疗剂。

[0121] 环:如本文所用,术语“环”是指核酸(例如寡核苷酸)的未配对区域,其侧接彼此充分互补的核酸的两个反平行区域,使得在合适的杂交条件下(例如在磷酸盐缓冲液中、在细胞中),未配对区域侧翼的两个反平行区域杂交以形成双链体(称为“茎”)。

[0122] 修饰的核苷酸间键联:如本文所用,术语“修饰的核苷酸间键联”是指与包含磷酸二酯键的参考核苷酸间键联相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联是非天然存在的键联。通常,修饰的核苷酸间键联赋予其中存在修饰的核苷酸间键联的核酸一种或多种所需特性。例如,修饰的核苷酸可提高热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解性、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0123] 修饰的核苷酸:如本文所用,术语“修饰的核苷酸”是指与选自腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌

呤脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸和胸苷嘧啶脱氧核糖核苷酸的对应参考核苷酸相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸。在一些实施方案中，修饰的核苷酸是非天然存在的核苷酸。在一些实施方案中，修饰的核苷酸在其糖、核碱基和/或磷酸酯基团中具有一个或多个化学修饰。在一些实施方案中，修饰的核苷酸具有缀合至对应参考核苷酸的一个或多个化学部分。通常，修饰的核苷酸赋予其中存在修饰的核苷酸的核酸一种或多种所需特性。例如，修饰的核苷酸可提高热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解性、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。在某些实施方案中，修饰的核苷酸在核糖环的2′位置处包含2′-O-甲基或2′-F取代。

[0124] 带切口的四环结构：“带切口的四环结构”是RNAi寡核苷酸的结构，其特征在于存在分离的有义(过客)链和反义(引导)链，其中有义链具有与反义链互补的区域，使得两条链形成双链体，并且其中至少一条链(一般是有义链)从双链体延伸，其中所述延伸含有四环和形成毗邻所述四环的茎区域的两个自互补序列，其中四环被构造成使由至少一条链的自互补序列形成的毗邻茎区域稳定。

[0125] 寡核苷酸：如本文所用，术语“寡核苷酸”是指例如长度少于100个核苷酸的短核酸。寡核苷酸可包括核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸和/或修饰的核苷酸，包括例如修饰的核糖核苷酸。寡核苷酸可以是单链的或双链的。寡核苷酸可以具有或不具有双链体区域。作为一组非限制性实例，寡核苷酸可以是但不限于小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、短发卡RNA(shRNA)、切丁酶底物干扰RNA(dsiRNA)、反义寡核苷酸、短siRNA或单链siRNA。在一些实施方案中，双链寡核苷酸是RNAi寡核苷酸。

[0126] 突出端：如本文所用，术语“突出端”是指由延伸超出互补链末端的一条链或区域形成的末端非碱基配对核苷酸，所述一条链或区域与所述互补链形成双链体。在一些实施方案中，突出端包含从双链寡核苷酸的5′末端或3′末端处的双链体区域延伸的一个或多个未配对核苷酸。在某些实施方案中，突出端是双链寡核苷酸的反义链或有义链上的3′突出端或5′突出端。

[0127] 磷酸酯类似物：如本文所用，术语“磷酸酯类似物”是指模拟磷酸酯基团的静电和/或空间特性的化学部分。在一些实施方案中，磷酸酯类似物位于寡核苷酸的5′末端核苷酸处代替5′-磷酸酯，所述磷酸酯通常易于酶促去除。在一些实施方案中，5′磷酸酯类似物含有磷酸酯酶抗性键联。磷酸酯类似物的实例包括5′膦酸酯，如5′亚甲基膦酸酯(5′-MP)和5′-(E)-乙烯基膦酸酯(5′-VP)。在一些实施方案中，寡核苷酸在5′-末端核苷酸处的糖的4′-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为“4′-磷酸酯类似物”)。4′-磷酸酯类似物的一个实例是氧甲基膦酸酯，其中氧甲基的氧原子与糖部分(例如，在其4′-碳处)或其类似物键合。参见，例如，2017年9月1日提交的PCT公开WO2018045317、2016年9月2日提交的美国临时申请号62/383,207和2016年9月12日提交的美国临时申请号62/393,401，其各自关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文。已针对寡核苷酸的5′末端开发了其他修饰(参见，例如，WO 2011/133871；美国专利号8,927,513；和Prakash等人，Nucleic Acids Res.，2015，43(6)：2993-3011，其各自关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文)。

[0128] 降低的表达：如本文所用，术语基因的“降低的表达”是指与适当的参考细胞或受试者相比，细胞或受试者中由基因编码的RNA转录物或蛋白质的量降低和/或基因的活性的量降低。例如，与未用双链寡核苷酸处理的细胞相比，用双链寡核苷酸(例如，具有与ALDH2

mRNA序列互补的反义链的双链寡核苷酸)处理细胞的行为可能导致(例如,由ALDH2基因编码的)RNA转录物、蛋白质和/或酶活性的量降低。类似地,如本文所用,“降低表达”是指导致基因(例如,ALDH2)表达降低的行为。

[0129] 互补的区域:如本文所用,术语“互补的区域”是指与反平行核苷酸序列(例如,mRNA内的靶核苷酸序列)充分互补以允许两个核苷酸序列在适当的杂交条件下(例如,在磷酸盐缓冲液中、在细胞中等)杂交的核酸的核苷酸序列(例如,双链寡核苷酸)。互补的区域可与核苷酸序列(例如,存在于mRNA内的靶核苷酸序列或其部分)完全互补。例如,与存在于mRNA中的核苷酸序列完全互补的互补的区域具有与mRNA中的对应序列互补而没有任何错配或空位的连续核苷酸序列。或者,互补的区域可与核苷酸序列(例如,存在于mRNA中的核苷酸序列或其部分)部分互补。例如,与存在于mRNA中的核苷酸序列部分互补的互补的区域具有与mRNA中的对应序列互补但与mRNA中的对应序列相比含有一个或多个错配或空位(例如,1、2、3个或更多个错配或空位)的连续核苷酸序列,前提是所述互补的区域在适当的杂交条件下仍然能够与所述mRNA杂交。

[0130] 核糖核苷酸:如本文所用,术语“核糖核苷酸”是指具有核糖作为其戊糖的核苷酸,所述戊糖在其2′位置含有羟基。修饰的核糖核苷酸是在除2′位置之外具有一个或多个原子的修饰或取代的核糖核苷酸,所述修饰或取代包括核糖、磷酸酯基团或碱基中的修饰或取代,或核糖、磷酸酯基团或碱基的修饰或取代。

[0131] RNAi寡核苷酸:如本文所用,术语“RNAi寡核苷酸”是指(a)具有有义链(过客链)和反义链(引导链)的双链寡核苷酸,其中Argonaute 2(Ago2)内切核酸酶在切割靶mRNA时使用反所述义链或所述反义链的一部分;或(b)具有单条反义链的单链寡核苷酸,其中Ago2内切核酸酶在切割靶mRNA时使用所述反义链(或所述反义链的一部分)。

[0132] 链:如本文所用,术语“链”是指通过核苷酸间键联(例如,磷酸二酯键联、硫代磷酸酯键联)连接在一起的单个连续核苷酸序列。在一些实施方案中,链具有两个游离末端,例如5′-末端和3′-末端。

[0133] 受试者:如本文所用,术语“受试者”是指任何哺乳动物,包括小鼠、兔和人。在一个实施方案中,受试者是人或非人灵长类动物。术语“个体”或“患者”可与“受试者”互换使用。

[0134] 合成的:如本文所用,术语“合成的”是指人工合成的(例如,使用机器(例如,固态核酸合成仪))或者否则不源自正常产生分子的天然来源(例如,细胞或生物体)的核酸或其他分子。

[0135] 靶向配体:如本文所用,术语“靶向配体”是指一种分子(例如碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质),其选择性结合至目标组织或细胞的同源分子(例如受体)并且可缀合至另一种物质以将所述另一种物质靶向目标组织或细胞。例如,在一些实施方案中,靶向配体可缀合至寡核苷酸以将所述寡核苷酸靶向至特定目标组织或细胞。在一些实施方案中,靶向配体选择结合至细胞表面受体。因此,在一些实施方案中,当缀合至寡核苷酸时,靶向配体通过选择性结合至在细胞表面上表达的受体和细胞对包含寡核苷酸、靶向配体和受体的复合物的内体内化来促进寡核苷酸向特定细胞内的递送。在一些实施方案中,靶向配体经由接头缀合至寡核苷酸,所述接头在细胞内化之后或期间被切割,使得寡核苷酸从靶向配体释放在细胞中。

[0136] 四环:如本文所用,术语“四环”是指由核苷酸的侧翼序列的杂交形成的增加毗邻

双链体的稳定性的环。稳定性的增加可检测为毗邻茎双链体的解链温度(Tm)的增加,其高于由随机选择的核苷酸序列组成的一组长度相当的环所预期的毗邻茎双链体的平均T_m。例如,四环可赋予包含长度为至少2个碱基对的双链体的发卡在10mM NaHP O_4中至少50℃、至少55℃、至少56℃、至少58℃、至少60℃、至少65℃或至少75℃的解链温度。在一些实施方案中,四环可通过堆积相互作用使毗邻茎双链体中的碱基对稳定。此外,四环中核苷酸之间的相互作用包括但不限于非沃森-克里克碱基配对、堆积相互作用、氢键合和接触相互作用(Cheong等人,Nature,1990,346(6285):680-2;Heus和Pardi,Science,1991,253(5016):191-4)。在一些实施方案中,四环包含3至6个核苷酸或由其组成,并且通常为4至5个核苷酸。在某些实施方案中,四环包含三个、四个、五个或六个核苷酸或由其组成,所述核苷酸可以是或不是经修饰的(例如,所述核苷酸可以缀合或不缀合至靶向部分)。在一个实施方案中,四环由四个核苷酸组成。在四环中可使用任何核苷酸并且此类核苷酸的标准IUPAC-IUB符号可按Cornish-Bowden,Nucl.Acids Res.,1985,13:3021-3030中所述的使用。例如,字母"N"可用于表示可在该位置处的任何碱基,字母"R"可用于表示可在该位置处的A(腺嘌呤)或G(鸟嘌呤),并且"B"可用于表示可在该位置处的C(胞嘧啶)、G(鸟嘌呤)或T(胸腺嘧啶)。四环的实例包括四环的UNCG家族(例如UUCG)、四环的GNRA家族(例如GAAA)和CUUG四环(Woese等人,Proc Natl Acad Sci USA.,1990,87(21):8467-71;Antao等人,Nucleic Acids Res.,1991,19(21):5901-5)。DNA四环的实例包括四环的d(GNNA)家族(例如d(GTTA))、四环的d(GNRA)家族、四环的d(GNAB)家族、四环的d(CNNG)家族和四环的d(TNCG)家族(例如d(TTCG))。参见,例如:Nakano等人,Biochemistry,2002,41(48):14281-292;Shinji等人,N ippon Kagakkai Koen Yokoshu,2000,78(2):731,其相关公开内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,四环被包含在带切口的四环结构内。

[0137] 治疗:如本文所用,术语"治疗"是指向有需要的受试者提供护理的行为,例如通过向受试者施用治疗剂(例如寡核苷酸),以用于关于现有病状(例如疾病、病症)提高受试者的健康和/或幸福感,或者预防病状发生或降低病状发生的可能性。在一些实施方案中,治疗涉及降低受试者经历的病状(例如疾病、病症)的至少一种体征、症状或促成因素的频率或严重性。

[0138] II.基于寡核苷酸的抑制剂

[0139] i.靶向ALDH2的寡核苷酸

[0140] 本文提供了在CNS中有效的寡核苷酸,其通过检查ALDH2mRNA(包括多种不同物种(人、食蟹猴和小鼠)的mRNA)以及体外和体内测试来鉴定。如本文所述,此类寡核苷酸可用于通过降低(例如,在中枢神经系统中的)基因活性(此情况下为ALDH2的活性)来实现对患有神经疾病(例如,神经退行性疾病、认知障碍或焦虑症)的受试者的治疗益处。本发明的方法和寡核苷酸可靶向的其他基因包括那些被鉴定为引起脊髓小脑性共济失调1型(Ataxin-1和/或Ataxin-3)、β-淀粉样蛋白前体蛋白基因(APP或BACE1)或其突变体、肌张力障碍(DYT1)和肌萎缩侧索硬化"ALS"或葛雷克氏症(Lou Gehrig's Disease)(SOD1)的基因以及导致CNS中的肿瘤的各种基因。例如,本文提供了有效的RNAi寡核苷酸,其具有有义链,所述有义链包含如SEQ ID NO:581-590、608和609中任一个所阐述的序列或由其组成;和反义链,所述反义链包含选自SEQ ID NO:591-600的互补序列或由其组成,所述序列也列于附录A中提供的表中(例如,有义链包含如SEQ ID NO:585中所阐述的序列,并且反义链包含如

SEQ ID NO:595中所阐述的序列)。

[0141] 可将所述序列置于多种不同的寡核苷酸结构(或格式)中。例如,在一些实施方案中,可将所述序列并入包含长度均在17至36个核苷酸范围内的有义链和反义链的寡核苷酸内。在一些实施方案中,提供并入了此类序列的寡核苷酸,其具有位于其有义链的3′延伸内的四环结构以及位于其反义链的3′末端的两个末端突出端核苷酸。在一些实施方案中,两个末端突出端核苷酸是GG。通常,所述反义链的两个末端GG核苷酸中的一个或两个与靶标不互补。

[0142] 在一些实施方案中,提供并入了此类序列的寡核苷酸,其具有长度均在21至23个核苷酸范围内的有义链和反义链。在一些实施方案中,长度为1或2个核苷酸的3′突出端位于有义链、反义链或同时位于有义链和反义链上。在一些实施方案中,寡核苷酸具有23个核苷酸的引导链和21个核苷酸的过客链,其中所述过客链的3′-末端和所述引导链的5′-末端形成平末端并且其中所述引导链具有两个核苷酸的3′突出端。在一些实施方案中,3′突出端位于长度为9个核苷酸的反义链上。例如,本文提供的寡核苷酸可具有22个核苷酸的引导链和29个核苷酸的过客链,其中所述过客链在3′末端形成四环结构并且所述引导链具有9个核苷酸的3′突出端(本文称为“N-9”)。

[0143] 在一些实施方案中,已经发现ALDH2 mRNA的某些区域是靶向的热点,因为它们比其他区域更易于受到基于寡核苷酸的抑制。在一些实施方案中,ALDH2的热点区域包含如SEQ ID NO:601-607中任一个所阐述的序列或由其组成。可使用如本文所讨论的寡核苷酸靶向ALDH2 mRNA的这些区域以抑制ALDH2 mRNA表达。

[0144] 因此,在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸被设计成具有与ALDH2 mRNA互补的区域(例如,在ALDH2 mRNA的热点内)以靶向细胞中的mRNA并抑制其表达。互补的区域通常具有合适的长度和碱基含量以使得所述寡核苷酸(或其链)能够退火至ALDH2 mRNA以抑制其表达。

[0145] 在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸包含与靶基因中的目标序列至少部分互补的互补的区域(例如在双链寡核苷酸的反义链上)。根据本发明,此类序列如SEQ ID NO:1-14和17-290中所阐述,所述序列包括映射到ALDH2 mRNA的热点区域内的序列。在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸包含与如SEQ ID NO:1-14和17-290中所阐述的序列完全互补的互补的区域(例如,在双链寡核苷酸的反义链上)。在一些实施方案中,与如SEQ ID NO:1-14和17-290中所阐述的序列的连续核苷酸互补的寡核苷酸的互补的区域跨越反义链的整个长度。在一些实施方案中,与如SEQ ID NO:1-14和17-290中任一个所阐述的序列的连续核苷酸互补的寡核苷酸的互补的区域跨越反义链的整个长度的一部分(例如,除了在反义链的3′末端的两个核苷酸之外的所有核苷酸)。在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸包含与跨越如SEQ ID NO:581-590中所阐述的序列的核苷酸1-19的连续核苷酸段至少部分(例如,完全)互补的互补的区域(例如,在双链寡核苷酸的反义链上)。

[0146] 在一些实施方案中,所述互补的区域的长度为至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24或至少25个核苷酸。在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸具有与ALDH2互补的区域,其长度在12至30(例如,12至30、12至22、15至25、17至21、18至27、19至27或15至30)个核苷酸范围内。在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸具有与ALDH2互补的区域,其长度为12、13、14、15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。

[0147] 在一些实施方案中，与ALDH2 mRNA的对应序列相比，与ALDH2互补的区域可具有一个或多个错配。寡核苷酸上的互补的区域可具有多达1个、多达2个、多达3个、多达4个、多达5个等错配，前提是它保持在适当的杂交条件下与ALDH2 mRNA形成互补碱基对的能力。或者，寡核苷酸上的互补的区域可具有不超过1个、不超过2个、不超过3个、不超过4个或不超过5个错配，前提是它保持在适当的杂交条件下与ALDH2 mRNA形成互补碱基对的能力。在一些实施方案中，如果在互补的区域中有一个以上的错配，它们可以在整个互补的区域中连续地定位(例如，连续2、3、4个或更多个)或者是散布的，前提是所述寡核苷酸在适当的杂交条件下保持与ALDH2 mRNA形成互补碱基对的能力。

[0148] 在一些实施方案中，本文提供的双链寡核苷酸包含具有如SEQ ID No:1-14和17-290中任一个所阐述的序列的有义链和包含选自SEQ ID NO:291-304和307-580的互补序列的反义链或由所述有义链和所述反义链组成，所述序列列于附录A中提供的表中(例如，包含如SEQ ID NO:1中所阐述的序列的有义链和包含如SEQ ID NO:291中所阐述的序列的反义链)。

[0149] ii寡核苷酸结构

[0150] 在本公开的方法中存在多种可用于靶向ALDH2的寡核苷酸结构，包括RNAi、miRNA等。本文或其他地方所述的结构中的任一个可用作框架以并入或靶向本文所述的序列(例如，ALDH2的热点序列，如SEQ ID NO:601-607中所示的那些序列)。用于靶向ALDH2表达(例如，经由RNAi途径)的双链寡核苷酸通常具有彼此形成双链体的有义链和反义链。在一些实施方案中，所述有义链和所述反义链未共价连接。然而，在一些实施方案中，所述有义链和所述反义链共价连接。

[0151] 在一些实施方案中，用于降低ALDH2表达的双链寡核苷酸参与RNA干扰(RNAi)。例如，已开发了RNAi寡核苷酸，其中每条链的大小为19-25个核苷酸，具有至少一个1至5个核苷酸的3′突出端(参见，例如，美国专利号8,372,968)。也已开发了更长的寡核苷酸，其通过切丁酶进行加工以产生活性RNAi产物(参见，例如，美国专利号8,883,996)。进一步的工作产生了延伸的双链寡核苷酸，其中至少一条链的至少一个末端被延伸超出双链体靶向区域，其包括其中一条链包含热力学稳定的四环结构的结构(参见，例如，美国专利号8,513,207和8,927,705以及WO2010033225，其关于这些寡核苷酸的公开内容以引用的方式并入本文)。此类结构可包括单链延伸(在分子的一侧或两侧)以及双链延伸。

[0152] 在一些实施方案中，寡核苷酸的长度可在21至23个核苷酸范围内。在一些实施方案中，寡核苷酸可在有义链和/或反义链的3′末端具有突出端(例如，长度为1、2或3个核苷酸)。在一些实施方案中，寡核苷酸(例如，siRNA)可包含与靶RNA反义的21核苷酸引导链和互补过客链，其中两条链退火以形成19-bp双链体以及在任一个或两个3′末端处的2核苷酸突出端。在一些实施方案中，寡核苷酸(例如，siRNA)可包含与靶RNA反义的22核苷酸引导链和互补过客链，其中两条链退火以形成13-bp双链体以及在任一个或两个3′末端处的9核苷酸突出端。参见，例如，美国专利号9,012,138、9,012,621和9,193,753，其各自相关公开中的内容并入本文。

[0153] 在一些实施方案中，本发明的寡核苷酸具有包含延伸超出反义-有义双链体的区域的36核苷酸有义链，其中所述延伸区域具有茎-四环结构，其中所述茎是六碱基对双链体

并且其中所述四环具有四个核苷酸。在那些实施方案中的某些中，四环核苷酸的三个或四个各自缀合至单价GalNac配体。在那些实施方案中的某些中，全部的四环核苷酸各自缀合至单价GalNac配体。

[0154] 在一些实施方案中，本发明的寡核苷酸包含25核苷酸有义链和27核苷酸反义链，当切丁酶作用于反义链时，导致反义链并入成熟RISC中。

[0155] 本文公开了用于与所述组合物和方法一起使用的其他寡核苷酸设计，包括:16聚体siRNA(参见，例如，Nucleic Acidsin Chemi stry andBiology.Blackburn(编)，Royal Society of Chemistry,2006)、shRNA(例如，具有19bp或更短的茎;参见，例如，Moore等人，Methods Mol.Biol.,2010,629:141-158)、平末端siRNA(例如，长度为19bp;参见，例如，Kraynack和Baker,RNA,2006,12:163-176)、非对称siRNA(aiRNA;参见，例如，Sun等人，Nat.Biotech nol.,2008,26:1379-1382)、非对称短-双链体siRNA(参见，例如，C hang等人,Mol Ther.,2009,17(4):725-32)、叉形siRNA(参见，例如Hohjoh,FEBS Letters,2004,557(1-3):193-198)、单链siRNA(Els ner等人,Nature Biotechnology,2012,30:1063)、哑铃形环状siRNA(参见，例如，Abe等人,J Am Chem Soc.,2007,129:15108-15109)以及小内分段干扰RNA(sisiRNA;参见，例如，Bramsen等人,Nu cleic Acids Res.,2007,35(17):5886-5897)。前述参考文献中的每个中的相关公开内容以引用的方式整体并入本文。可在一些实施方案中使用以降低或抑制ALDH2表达的寡核苷酸结构的更多非限制性实例为微小RNA(miRNA)、短发卡RNA(shRNA)和短siRNA(参见，例如，Hamilton等天,EMBO J.,2002,21(17):4671-4679;还参见美国申请号20090099115)。

[0156] a.反义链

[0157] 在一些实施方案中，本文公开的用于靶向ALDH2的寡核苷酸包含反义链，其包含如SEQ ID NO:291-304、307-580和591-600中任一个所阐述的序列或由其组成。在一些实施方案中，寡核苷酸包含反义链，其包含如SEQ ID NO:291-304、307-580和591-600中任一个所阐述的序列的至少12个(例如，至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)连续核苷酸或由其组成。

[0158] 在一些实施方案中，双链寡核苷酸可具有长度为多达40个核苷酸(例如，长度为多达40个、多达35个、多达30个、多达27个、多达25个、多达21个、多达19个、多大17个或多达12个核苷酸)的反义链。在一些实施方案中，寡核苷酸可具有长度为至少12个核苷酸(例如，长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少25个、至少27个、至少30个、至少35或至少38个核苷酸)的反义链。在一些实施方案中，寡核苷酸可具有长度在12至40个(例如，12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15至28个、17至21个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)范围内的核苷酸的反义链。在一些实施方案中，寡核苷酸可具有长度在19-27个(例如，19至27个、19-25个、19-23个、19-21个、21-27个、21-25个、21-23个、23-27个、23-25个或25-27个)范围内的核苷酸的反义链。在一些实施方案中，寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的反义链。

[0159] 在一些实施方案中，寡核苷酸的反义链可称为“引导链”。例如，如果反义链能与

RNA-诱导沉默复合物(RISC)接合并与Argonaut蛋白结合,或与一个或多个相似因子接合或结合,并且直接沉默靶基因,则可称其为引导链。在一些实施方案中,与引导链互补的有义链可称为“过客链”。

[0160] b.有义链

[0161] 在一些实施方案中,本文公开的用于靶向ALDH2的寡核苷酸包含如SEQ ID NO:1-14、17-290、581-590、608和609中任一个所阐述的有义链序列或由其组成。在一些实施方案中,寡核苷酸具有有义链,其包含如SEQ ID NO:1-14、17-290、581-590、608和609中任一个所阐述的序列的至少12个(例如,至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)连续核苷酸或由其组成。

[0162] 在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为多达40个核苷酸(例如,长度为多达40个、多达35个、多达30个、多达27个、多达25个、多达21个、多达19个、多达17个或多达12个核苷酸)的有义链(或过客链)。在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为至少12个核苷酸(例如,长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少25个、至少27个、至少30个、至少35个或至少38个核苷酸)的有义链。在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度在12至40个(例如,12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15至28个、17至21个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)范围内的核苷酸的有义链。在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的有义链。

[0163] 在一些实施方案中,有义链在其3′-末端包含茎环结构。在一些实施方案中,有义链在其5′-末端包含茎环结构。在一些实施方案中,茎是长度为2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个核苷酸的双链体。在一些实施方案中,茎环为分子提供更好的抗降解(例如酶促降解)保护并促进靶向特征以递送至靶细胞。例如,在一些实施方案中,环提供添加的核苷酸,可对所述核苷酸进行修饰而不显著影响寡核苷酸的基因表达抑制活性。在某些实施方案中,本文提供寡核苷酸,其中所述有义链包含(例如,在其3′-末端)如下所阐述的茎环:S_1-L-S_2,其中S_1与S_2互补,并且其中L在S_1与S_2之间形成长度为多达10个核苷酸(例如,长度为3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸)的环。

[0164] 在一些实施方案中,茎环的环(L)是四环(例如,在带切口的四环结构内)。四环可含有核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、修饰的核苷酸及其组合。通常,四环具有4至5个核苷酸。在一些实施方案中,环(L)包含如GAAA所阐述的序列。

[0165] c.双链体长度

[0166] 在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为至少12个(例如,至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个或至少21个)核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度在12-30个核苷酸范围内(例加,长度为12至30个、12至27个、12至22个、15至25个、18至30个、18至22个、18至25个、18至27个、18至30个、19至30个或21至30个核苷酸)。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体的长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在一些实施方案中,在有义链与反义链之间形成的双链体不跨越有义链和/或反义链的整个长度。在一些实施方案中,有义链与反义链之间的双链体跨越有义链或反义链

中任一者的整个长度。在某些实施方案中，有义链与反义链之间的双链体跨越有义链和反义链两者的整个长度。

[0167] d.寡核苷酸末端

[0168] 在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸包含有义链和反义链，使得有义链或反义链中的任一者或者有义链和反义链两者上存在3′-突出端。在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸具有一个5′末端，其与另一个5′末端相比热力学稳定性较差。在一些实施方案中，提供了非对称寡核苷酸，其包含在有义链的3′末端的平末端和在反义链的3′末端的突出端。在一些实施方案中，反义链上的3′突出端的长度为1-8个核苷酸(例如，长度为1、2、3、4、5、6、7或8个核苷酸)。

[0169] 通常，用于RNAi的寡核苷酸在反义(引导)链的3′末端具有二核苷酸突出端。然而，其他突出端也是可能的。在一些实施方案中，突出端是3′突出端，其长度在一个与六个核苷酸之间，任选地为一至五个、一至四个、一至三个、一至二个、二至六个、二至五个、二至四个、二至三个、三至六个、三至五个、三至四个、四至六个、四至五个或五至六个核苷酸，或者为一、二、三、四、五或六个核苷酸。然而，在一些实施方案中，所述突出端是5′突出端，其长度在一个与六个核苷酸之间，任选地为一至五个、一至四个、一至三个、一至二个、二至六个、二至五个、二至四个、二至三个、三至六个、三至五个、三至四个、四至六个、四至五个或五至六个核苷酸，或者为一、二、三、四、五或六个核苷酸。

[0170] 在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸在反义(引导)链的3′末端具有含有九核苷酸突出端(本文称为“N9”)。示例性N9寡核苷酸包含具有如SEQ ID No:608中所阐述的序列的有义链和具有如SEQ ID NO:595中所阐述的序列的反义链。

[0171] 在一些实施方案中，有义链和/或反义链的3′末端或5′末端的一个或多个(例如，2、3、4个)末端核苷酸是经修饰的。例如，在一些实施方案中，反义链的3′末端的一个或两个末端核苷酸是经修饰的。在一些实施方案中，反义链的3′末端的最后一个核苷酸是经修饰的，例如，包含2′-修饰，如2′-O-甲氧基乙基。在一些实施方案中，反义链的3′末端的最后一个或两个末端核苷酸与靶标互补。在一些实施方案中，反义链的3′末端的最后一个或两个核苷酸与靶标不互补。在一些实施方案中，有义链或反义链的5′末端和/或3′末端具有反向的帽核苷酸。

[0172] e.错配

[0173] 在一些实施方案中，寡核苷酸在有义链与反义链之间具有一个或多个(例如，1、2、3、4、5个)错配。如果有义链与反义链之间存在一个以上错配，则它们可以在整个互补的区域中连续地定位(例如，连续2、3个或更多个)或者是散布的。在一些实施方案中，有义链的3′-末端含有一个或多个错配。在一个实施方案中，两个错配并入在有义链的3′末端。在一些实施方案中，寡核苷酸的有义链的3′末端处片段的碱基错配或去稳定化提高RNAi中合成双链体的效力，可能是通过用切丁酶加工来促进。

[0174] iii.单链寡核苷酸

[0175] 在一些实施方案中，如本文所述的用于降低ALDH2表达的寡核苷酸是单链的。此类结构可包括但不限于单链RNAi寡核苷酸。最近的努力已经证明了单链RNAi寡核苷酸的活性(参见，例如Matsui等天，Molecular Therapy，2016，24(5):946-955)。然而，在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸是反义寡核苷酸(ASO)。反义寡核苷酸是单链寡核苷酸，其具有

核碱基序列，当以5′至3′方向书写时，所述反义寡核苷酸包含特定核酸的靶向片段的反向互补序列并且经适当修饰(例如，作为间隙聚体(gapmer))以便在细胞中诱导RNA酶H介导的其靶RNA的切割，或(例如，作为混合聚体(mixmer))以便抑制细胞中靶mRNA的翻译。用于本公开的反义寡核苷酸可以以本领域已知的任何合适的方式进行修饰，包括，例如，如美国专利号9,567,587中所示，其关于反义寡核苷酸的修饰(包括，例如，长度、核碱基(嘧啶、嘌呤)的糖部分以及核碱基的杂环部分的修饰)的公开内容以引用的方式并入本文。此外，几十年来反义分子一直被用于降低特定靶基因的表达(参见，例如，Bennett等人，Pharmacology of Antisense Drugs，Annual Review of Pharmacology and Toxicology，2017，57:81-105)。

[0176] iv.寡核苷酸修饰

[0177] 可通过各种方式对寡核苷酸进行修饰，以提高或控制特异性、稳定性、递送、生物利用度、对核酸酶降解的抗性、免疫原性、碱基配对特性、RNA分布和细胞摄取以及与治疗或研究用途相关的其他特征。参见，例如，Bramsen等人，Nucleic Acids Res.，2009，37:2867-2881；Bramsen和Kjems，Frontiers in Genetics，2012，3:1-22)。因此，在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸可包含一个或多个合适的修饰。在一些实施方案中，修饰的核苷酸在其碱基(或核碱基)、糖(例如，核糖、脱氧核糖)或磷酸酯基团中具有修饰。

[0178] 寡核苷酸上修饰的数量和这些核苷酸修饰的位置可影响寡核苷酸的特性。例如，可通过将寡核苷酸缀合至或包封入脂质纳米粒(LNP)或类似载剂在体内递送寡核苷酸。然而，当寡核苷酸不受LNP或类似载剂保护(例如，“裸递送”)时，其可对至少一些待修饰的核苷酸是有利的。因此，在本文提供的寡核苷酸中的任一种的某些实施方案中，寡核苷酸的所有或基本上所有核苷酸都是经修饰的。在某些实施方案中，超过一半的核苷酸是经修饰的。在某些实施方案中，少于一半的核苷酸是经修饰的。通常，在裸递送中，每个糖都在2′位置被修饰。这些修饰可以是可逆的或不可逆的。在一些实施方案中，本文公开的寡核苷酸具有许多个和许多类型的修饰的核苷酸，足以引起所需特征(例如，防止酶促降解、体内施用后能够靶向所需细胞和/或热力学稳定性)。

[0179] a.糖修饰

[0180] 在一些实施方案中，修饰的糖(本文也称为糖类似物)包括修饰的脱氧核糖或核糖部分，例如，其中一个或多个修饰发生在糖的2′、3′、4′和/或5′碳位置。在一些实施方案中，修饰的糖还可包括非天然替代碳结构，如存在于锁核酸(“LNA”)(参见，例如，Koshkin等人，Tetrahedron，1998，54:3607-3630)、未锁核酸(“UNA”)(参见，例如，Snead等人，Molecular Therapy-Nucleic Acids，2013，2:e103)和桥接核酸(“BNA”)(参见，例如，Imanishi和Obika，The Royal Society of Chemistry，Chem.Commun.，2002，1653-1659)中的那些；Koshkin等人，Snead等人，以及Imanishi和Obika，关于糖修饰的公开内容以引用的方式并入本文。

[0181] 在一些实施方案中，糖中的核苷酸修饰包括2′-修饰。在某些实施方案中，2′-修饰可以是2′-氨基乙基、2′-氟、2′-O-甲基、2′-O-甲氧基乙基或2′-脱氧-2′-氟-β-d-阿拉伯糖核酸。通常，所述修饰是2′-氟、2′-O-甲基、2′-O-甲氧基乙基、2′-adem或2′-氨基二乙氧基甲醇。然而，已开发用于寡核苷酸的多种2′位置修饰可用于本文公开的寡核苷酸。参见，例如，Bramsen等人，Nucleic Acids Res.，2009，37:2867-2881。在一些实施方案中，糖中的修

饰包含糖环的修饰,其可包括糖环的一个或多个碳的修饰。例如,核苷酸的糖的修饰可包括糖的2′-碳与1′-碳或4′-碳之间的键联。例如,所述键联可包括亚乙基或亚甲基桥。在一些实施方案中,修饰的核苷酸具有缺乏2′-碳至3′-碳键的无环糖。在一些实施方案中,修饰的核苷酸具有硫醇基团,例如,在糖的4′位置中。

[0182] 在一些实施方案中,末端3′-末端基团(例如,3′-羟基)是磷酸酯基团或其他基团,其可用于例如附接接头、衔接子或标签,或用于将寡核苷酸直接连接到另一个核酸。

[0183] b.5′末端磷酸酯

[0184] 寡核苷酸的5′-末端磷酸基团可增强或在一些情况下增强与Argonaut2的相互作用。然而,包含5′-磷酸酯基团的寡核苷酸可易于经由磷酸酯酶或其他酶的作用而被降解,这会限制其体内生物利用度。在一些实施方案中,寡核苷酸包括对此种降解有抗性的5′磷酸酯类似物。在一些实施方案中,磷酸酯类似物可以是氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。在某些实施方案中,寡核苷酸链的5′末端附接至模拟天然5′-磷酸酯基团的静电和空间特性的化学部分(“磷酸酯模拟物”)(参见,例如,Prakash等人,Nucleic Acids Res.,2015,43(6):2993-3011,其关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文)。已经开发了许多可附接至5′末端的磷酸酯模拟物(参见,例如,美国专利号8,927,513,其关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文)。已经开发了关于寡核苷酸的5′末端的其他修饰(参见,例如,WO 2011/133871,其关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文)。在某些实施方案中,羟基附接至寡核苷酸的5′末端。

[0185] 在一些实施方案中,寡核苷酸在糖的4′-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为“4′-磷酸酯类似物”)。参见,例如,国际专利公开WO2018045317;2016年9月2日提交的标题为4′-Phosphate Analogs and Oligonucleotides Comprising the Same的美国临时申请号62/383,207,和2016年9月12日提交的标题为4′-Phosphate Analogs and Oligonucleotides Comprising the Same的美国临时申请号62/393,401,其各自关于磷酸酯类似物的内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸在5′-末端核苷酸处包含4′-磷酸酯类似物。在一些实施方案中,磷酸酯类似物是氧甲基膦酸酯,其中氧甲基的氧原子与糖部分(例如,在其4′-碳处)或其类似物键合。在其他实施方案中,4′-磷酸酯类似物是硫甲基膦酸酯或氨基甲基膦酸酯,其中硫甲基的硫原子或氨基甲基的氮原子与糖部分或其类似物的4′-碳键合。在某些实施方案中,4′-磷酸酯类似物是氧甲基膦酸酯。在一些实施方案中,氧甲基膦酸酯由式-O-CH_2-PO(OH)$_2$或-O-CH_2-PO(OR)$_2$表示,其中R独立地选自H、CH_3、烷基、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$或保护基团。在某些实施方案中,所述烷基为CH_2CH_3。更通常地,R独立地选自H、CH_3或CH_2CH_3。

[0186] c.修饰的核苷间键联

[0187] 在一些实施方案中,寡核苷酸可包含修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,磷酸酯修饰或取代可产生包含至少一个(例如,至少1个、至少2个、至少3个或至少5个)修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸中的任一个包含1至12个(例如,1至12个、1至10个、2至10个、2至8个、4至6个、3至10个、5至10个、1至5个、1至3个或1至2个)修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸中的任一个包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个修饰的核苷酸间键联。

[0188] 修饰的核苷酸间键联可以是二硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、

硫代烷基膦酸酯键联、硫代烷基磷酸三酯键联、亚磷酰胺键联、膦酸酯键联或硼酸磷酸酯键联。在一些实施方案中，本文公开的寡核苷酸中的任一个的至少一个修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

[0189] 在一些实施方案中，在N9寡核苷酸中，9核苷酸3′突出端中的每个核苷间键联都是修饰的核苷酸间键联(例如，硫代磷酸酯键联)。

[0190] d.碱基修饰

[0191] 在一些实施方案中，本文提供的寡核苷酸具有一个或多个修饰的核碱基。在一些实施方案中，修饰的核碱基(在本文中也称为碱基类似物)连接在核苷酸糖部分的1′位置处。在某些实施方案中，修饰的核碱基为含氮碱基。在某些实施方案中，修饰的核碱基不含氮原子。参见，例如，美国公开专利申请号20080274462。在一些实施方案中，修饰的核苷酸包含通用碱基。然而，在某些实施方案中，修饰的核苷酸不含核碱基(脱碱基)。

[0192] 在一些实施方案中，通用碱基是位于修饰的核苷酸中核苷酸糖部分的1′位置或核苷酸糖部分取代的相当位置处的杂环部分，当存在于双链体中时，通用碱基可位于一种以上的碱基的对面而不会显著改变双链体的结构。在一些实施方案中，与和靶核酸完全互补的参考单链核酸(例如，寡核苷酸)相比，含有通用碱基的单链核酸与具有比与互补核酸形成的双链体更低的T_m的靶核酸形成双链体。然而，在一些实施方案中，与其中通用碱基已被碱基替换以产生单个错配的参考单链核酸相比，含有通用碱基的单链核酸与具有比与包含错配碱基的核酸形成的双链体更高的T_m的靶核酸形成双链体。

[0193] 通用结合核苷酸的非限制性实例包括肌苷、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚和/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(美国专利申请案公开号20070254362，Quay等人；Van Aerschot等人，Nucleic Acids Res.，1995，23(21)：4363-70；Loakes等人，Nucleic Acids Res.，1995，23(13)：2361-6；Loakes和Brown，Nucleic Acids Res.，1994，22(20)：4039-43)。前述每个关于碱基修饰的公开内容以引用的方式并入本文)。

[0194] e.可逆修饰

[0195] 尽管可以进行某些修饰以在寡核苷酸到达靶细胞之前保护其免受体内环境的影响，然而一旦寡核苷酸到达靶细胞的细胞质，所述某些修饰就可降低寡核苷酸的效力或活性。可进行可逆修饰，使得分子在细胞外保持所需特性，然后在进入细胞的细胞质环境时可逆修饰被去除。可逆修饰可被去除，例如，通过胞内酶的作用或通过细胞内的化学条件(例如，通过细胞内谷胱甘肽还原)。

[0196] 在一些实施方案中，可逆修饰的核苷酸包含谷胱甘肽敏感部分。通常，用环状二硫化物部分对核酸分子进行化学修饰，以掩盖由核苷酸间二磷酸酯键联产生的负电荷并提高细胞摄取和核酸酶抗性。参见最初转让给Traversa Therapeutics，Inc.(“Traversa”)的美国公开申请号2011/0294869；Solstice Biologics，Ltd.(“Solstice”)的PCT公开号WO 2015/188197；Meade等人，Nature Biotechnology，2014，32：1256-1263；Merck Sharp& Dohme Corp.的PCT公开号WO 2014/088920；其各自关于此类修饰的公开内容以引用方式并入。这种核苷酸间二磷酸酯键联的可逆修饰被设计成被细胞质的还原环境(例如，谷胱甘肽)细胞内切割。较早的实例包括中和磷酸三酯修饰，据报道其在细胞内可裂解(Dellinger等人，J.Am.Chem.Soc.，2003，125：940-950)。

[0197] 在一些实施方案中，此种可逆修饰允许体内施用(例如，通过血液和/或细胞中的

溶酶体/胞内体区室的转运)期间的保护,在此期间寡核苷酸将暴露于核酸酶和其他恶劣的环境条件(例如,pH)。当被释放到与细胞外空间相比谷胱甘肽水平更高的细胞的细胞质中时,所述修饰被逆转,并且结果是寡核苷酸被切割。与使用不可逆化学修饰的可用选项相比,使用可逆的谷胱甘肽敏感部分,可将空间上较大的化学基团引入目标寡核苷酸。这是因为这些较大的化学基团将在细胞质中被去除,并且因此不应干扰细胞的细胞质内寡核苷酸的生物活性。因此,可改造这些较大的化学基团以赋予核苷酸或寡核苷酸各种优势,如核酸酶抗性、亲脂性、电荷、热稳定性、特异性和降低的免疫原性。在一些实施方案中,可改造谷胱甘肽敏感部分的结构以改变其释放动力学。

[0198] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分附接至核苷酸的糖。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分附接至修饰的核苷酸的糖的2′-碳。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分位于糖的5′-碳处,特别是当修饰的核苷酸是寡核苷酸的5′-末端核苷酸时。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分位于糖的3′-碳处,特别是当修饰的核苷酸是寡核苷酸的3′-末端核苷酸时。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分包含磺酰基。参见,例如,PCT公开WO2018039364和2016年8月23日提交的标题为Compositions Comprising Reversibly Modified Oligonucleotides and Uses Thereof的美国临时申请号62/378,635,其相关的公开内容以引用的方式并入本文。

[0199] v.靶向配体

[0200] 在一些实施方案中,可能需要将本公开的寡核苷酸靶向CNS中的一个或多个细胞或细胞类型,在CNS中降低突变或毒性基因表达可提供临床益处。此种策略可有助于避免其他器官或细胞类型中的不良效果,或者可避免寡核苷酸至细胞、组织或器官过程中的过度丢失,否则无法从寡核苷酸的抑制方面受益。因此,在一些实施方案中,可修饰本文公开的寡核苷酸以促进靶向特定的组织、细胞或器官,例如,以促进寡核苷酸至CNS的递送。在一些实施方案中,寡核苷酸包含缀合至一个或多个靶向配体的核苷酸。

[0201] 靶向配体可包括糖、氨基糖、胆固醇、肽、多肽、蛋白质或蛋白质的一部分(例如,抗体或抗体片段)或脂质。在一些实施方案中,靶向配体是适配体。例如,靶向配体可以是用于靶向肿瘤脉管系统或神经胶质瘤细胞的RGD肽;用于靶向肿瘤脉管系统或造口的CREKA肽;用于靶向在CNS脉管系统上表达的转铁蛋白受体的转铁蛋白、乳铁蛋白或适配体;或用于靶向神经胶质瘤细胞上的EGFR的抗EGFR抗体。在某些实施方案中,靶向配体是一个或多个GalNAc部分。

[0202] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或多个(例如,1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自缀合至不同的靶向配体。在一些实施方案中,寡核苷酸的2至4个核苷酸各自缀合至不同的靶向配体。在一些实施方案中,靶向配体缀合至有义链或反义链的任一末端的2至4个核苷酸(例如,配体缀合至有义链或反义链的5′或3′末端的2至4个核苷酸突出端或延伸),使得靶向配体类似牙刷毛并且寡核苷酸类似牙刷。例如,寡核苷酸可在有义链的5′或3′末端包含茎环,并且茎的环的1、2、3或4个核苷酸可各自缀合至靶向配体,如例如国际专利申请公开WO 2016/100401中所述的,所述申请的相关内容以引用的方式并入本文。

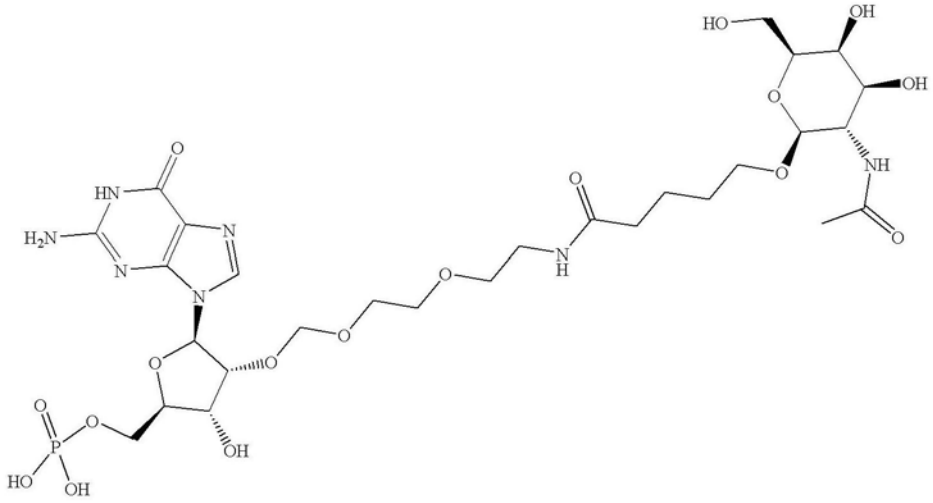
[0203] 在一些实施方案中,需要将降低ALDH2表达的寡核苷酸靶向受试者的CNS的细胞。GalNAc是去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的高亲和力配体,其主要在肝细胞的血窦面上表达,并且在含有末端半乳糖或N-乙酰半乳糖胺残基的循环糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)的结合、内

化和随后的清除中起主要作用。在一些实施方案中，GalNAc部分与本公开的寡核苷酸的缀合(间接或直接)可用于将这些寡核苷酸靶向在这些肝细胞上表达的ASGPR。然而，在一些实施方案中，GalNAc部分可与直接递送至CNS的寡核苷酸一起使用。

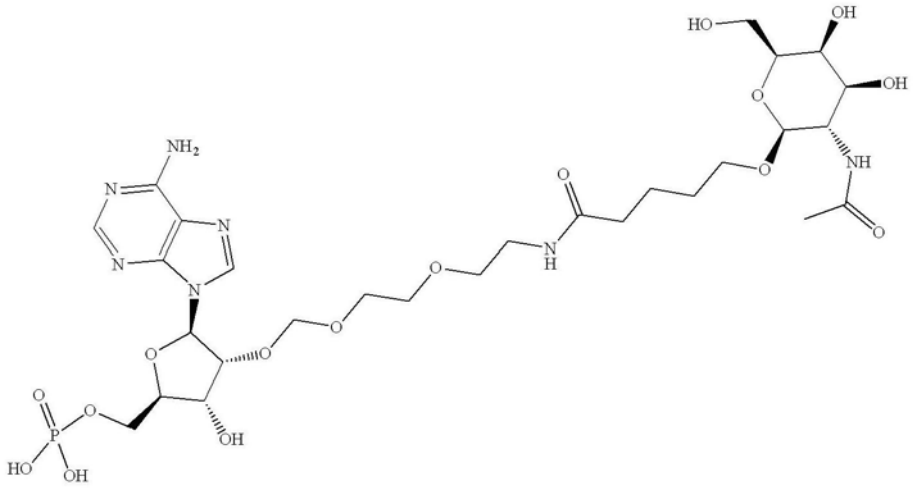
[0204] 在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸直接或间接缀合至单价GalNAc。在一些实施方案中，寡核苷酸直接或间接缀合至一个以上的单价GalNAc(即，缀合至2、3或4个单价GalNAc部分，并且通常缀合至3或4个单价GalNAc部分)。在一些实施方案中，本公开的寡核苷酸缀合至一个或多个二价GalNAc、三价GalNAc或四价GalNAc部分。

[0205] 在一些实施方案中，寡核苷酸的1个或多个(例如，1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自缀合至GalNAc部分。在一些实施方案中，茎环的环(L)的2至4个核苷酸各自缀合至不同的GalNAc。在一些实施方案中，靶向配体缀合至有义链或反义链的任一末端的2至4个核苷酸(例如，配体缀合至有义链或反义链的5′或3′末端的2至4个核苷酸突出端或延伸)，使得GalNAc部分类似牙刷毛并且寡核苷酸类似牙刷。例如，寡核苷酸可在有义链的5′或3′末端包含茎环并且茎环的环的1、2、3或4个核苷酸可各自缀合至GalNAc部分。在一些实施方案中，GalNAc部分缀合至有义链的核苷酸。例如，四个GalNAc部分可缀合至有义链的四环中的核苷酸，其中每个GalNAc部分缀合至一个核苷酸。

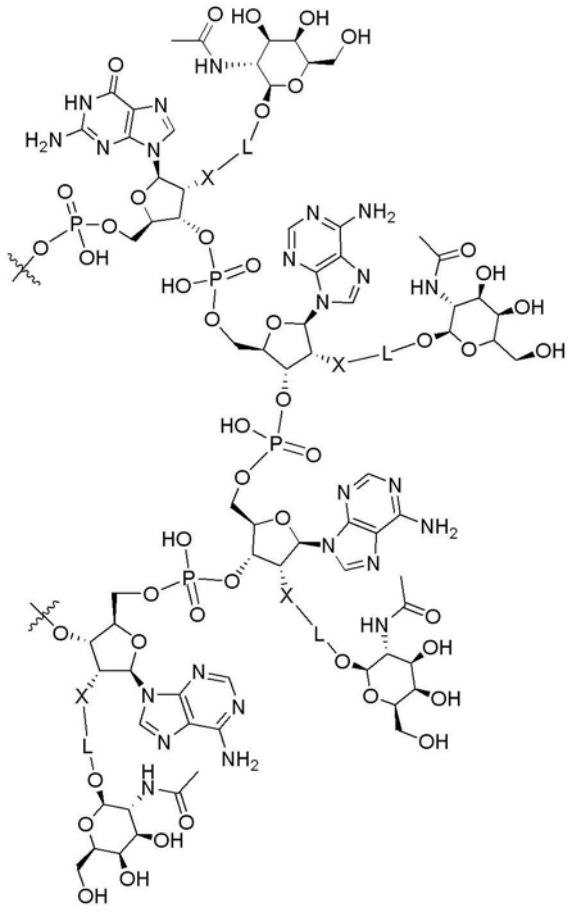
[0206] 在一些实施方案中，本文的寡核苷酸包含附接至胍核苷酸的单价GalNAc，称为[ademG-GalNAc]或2′-氨基二乙氧基甲醇-胍-GalNAc，如下图所示：

[0207] 

[0208] 在一些实施方案中，本文的寡核苷酸包含附接至腺嘌呤核苷酸的单价GalNAc，称为[ademA-GalNAc]或2′-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc，如下图所示。

[0209] 

[0210] 下面示出此种缀合的实例,示出了包含5′至3′的核苷酸序列GAAA(L=接头,X=杂原子)茎附接点的环。在一些实施方案中,此种环可存在于例如长度为36个核苷酸的寡核苷酸有义链的位置27-30,如附录A和图23中所示。在化学式中,~用于描述寡核苷酸链的附接点。

[0211] 

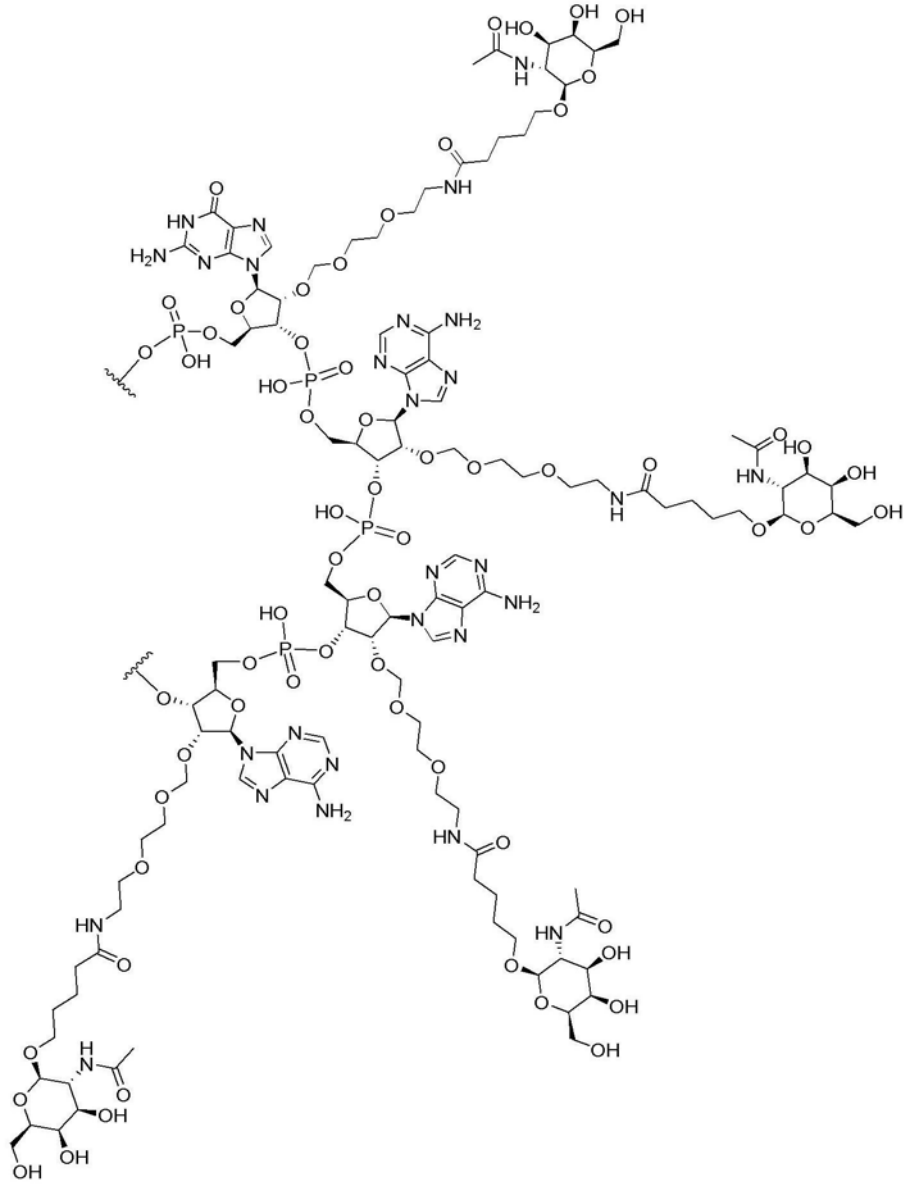
[0212] 在一些实施方案中,L代表键、点击化学柄或长度为1至20个(含端值)连续、共价键合的原子的接头,选自由取代和未取代亚烷基、取代和未取代亚烯基、取代和未取代亚炔基、取代和未取代杂亚烷基、取代和未取代杂亚烯基、取代和未取代杂亚炔基以及它们的组合组成的组;并且X是O、S或N。在一些实施方案中,L是缩醛接头。在一些实施方案中,X是O。

[0213] 可使用适当的方法或化学反应(例如点击化学)将靶向配体连接至核苷酸。在一些

实施方案中，使用点击接头将靶向配体缀合至核苷酸。在一些实施方案中，基于缩醛的接头用于将靶向配体缀合至本文所述的寡核苷酸中的任一个的核苷酸。基于缩醛的接头公开于例如国际专利公开WO2016100401中，所述专利的关于此类接头的内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，所述接头是不稳定接头。然而，在其他实施方案中，所述接头是稳定的。“不稳定接头”是指例如通过酸性pH可被切割的接头。“稳定接头”是指不能被切割的接头。

[0214] 下面示出了包含自5′至3′的核苷酸GAAA的环的另一个实例，其中使用缩醛接头将GalNAc部分附接至环的核苷酸。在一些实施方案中，此种环可存在于例如长度为36个核苷酸的寡核苷酸有义链的位置27-30，如附录A和图23中所示。在化学式中，是寡核苷酸链的附接点。

[0215]



[0216] 在一些实施方案中，所述接头是不稳定接头。然而，在其他实施方案中，所述接头是稳定的。在一些实施方案中，在靶向配体(例如，GalNAc部分)与双链寡核苷酸之间提供双链体延伸(长度多达3、4、5或6个碱基对)。

[0217] 在一些实施方案中,GalNAc部分缀合至序列GAAA中的每个A,如图23所示的缀合物A和缀合物B。在一些实施方案中,缀合至每个A的GalNAc部分具有上述结构,不同之处在于G是未修饰的或在糖部分上具有2'修饰。在一些实施方案中,GAAA序列中的G包含2′修饰(例如,2′-O-甲基或2′-O-甲氧基乙基),并且GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,如上述结构中所示。

[0218] 在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸不缀合GalNAc。本文发现神经细胞摄取和寡核苷酸活性不需要GalNAc缀合。在一些实施方案中,非GalNAc缀合的寡核苷酸具有与GalNAc缀合的对应物相比增强的活性。

[0219] vi.寡核苷酸衍生物

[0220] 本公开提供了一系列包含有义链和反义链的寡核苷酸衍生物,其中有义链包含包含如GAAA所阐述的L序列的四环,并且其中有义链和反义链未共价连接。不同的衍生物在四环中具有不同的核苷酸修饰。

[0221] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc,并且其中GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物A”。

[0222] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc,并且其中GAAA序列中的G包含2′-OH。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物B”。

[0223] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物D”。缀合物D不具有缀合至GAAA序列中的任一核苷酸的GalNAc。

[0224] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物E”。缀合物E不具有缀合至GAAA序列中的任一核苷酸的GalNAc。

[0225] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基(参见,例如,图23)修饰并且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物F”。缀合物F不具有缀合至GAAA序列中的任一核苷酸的GalNAc。

[0226] 在一些实施方案中,GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰且GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物F”。缀合物F不具有缀合至GAAA序列中的任一核苷酸的GalNAc。

[0227] 在一些实施方案中,在本文所述寡核苷酸衍生物中的任一种中,有义链可包含选自SEQ ID NO:581-590的序列并且反义链可包含选自SEQ ID NO:591-600的序列。

[0228] 在一些实施方案中,本文所述的寡核苷酸衍生物包含未共价连接的反义链和有义链,其中所述反义链包含如SEQ ID NO:585中所阐述的序列并且所述有义链包含如SEQ ID NO:595中所阐述的序列,其中所述有义链在其3′-末端包含如下所阐述的茎环:S1-L-S2,其中S1与S2互补,并且其中L是包含如GAAA所阐述的序列的四环,并且其中所述GAAA序列包含选自由以下组成的组的结构:

[0229] (i)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;

[0230] (ii)GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分,并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH;

[0231] (iii)所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰;

[0232] (iv)所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;

[0233] (v)所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰;以及

[0234] (vi)所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0235] 在一些实施方案中,本文所述寡核苷酸衍生物在有义链中不包含四环(例如,有义链的3′末端和反义链的5′末端形成平末端并且有义链和反义链未共价连接)。包含这种结构的寡核苷酸在本文中称为“缀合物F”。示例性的缀合物F可包含具有如SEQ ID NO:609中所阐述的序列的有义链和具有如SEQ ID NO:595中所阐述的序列的反义序列,其中反义链和有义链未共价连接。

[0236] 在一些实施方案中,本文所述的寡核苷酸衍生物还包含2′-氟和2′-O-甲基修饰的核苷酸的不同排列、硫代磷酸酯键联,且/或包含位于所述寡核苷酸衍生物的反义链的5′末端核苷酸的磷酸酯类似物

[0237] III.制剂

[0238] 已经开发了多种制剂以促进寡核苷酸使用。例如,可使用制剂将寡核苷酸递送至受试者或细胞环境,使得最小化降解、促进递送和/或摄取、或为制剂中寡核苷酸提供另一种有益特性。在一些实施方案中,本文提供包含寡核苷酸(例如,单链或双链寡核苷酸)以降低ALDH2表达的组合物。可适当地配制此类组合物,使得当施用至受试者时,无论是进入靶细胞的直接环境还是受试者全身,都有足量部分的寡核苷酸进入细胞以降低ALDH2表达。多种合适的寡核苷酸制剂中的任一种可用于递送如本文公开的用于降低ALDH2的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸配制于缓冲溶液如磷酸盐缓冲盐溶液、脂质体、胶束结构和衣壳中。在一些实施方案中,裸寡核苷酸或其缀合物配制于水或水溶液(例如,具有pH调节的水)中。在一些实施方案中,裸寡核苷酸或其缀合物配制于碱性缓冲水溶液(例如,PBS)中。

[0239] 具有阳离子脂质的寡核苷酸的制剂可用于促进寡核苷酸转染进细胞中。例如,可使用阳离子脂质,如脂质体、阳离子甘油衍生物和聚阳离子分子(例如,聚赖氨酸)。合适的脂质包括Oligofectamine、Lipofectamine(Life Technologies)、NC388(Ribozyme Pharmaceuticals,Inc.,Boulder,Colo.)或FuGene 6(Roche),所述脂质全部可根据制造商的说明使用。

[0240] 因此,在一些实施方案中,制剂包含脂质纳米颗粒。在一些实施方案中,赋形剂包括脂质体、脂质、脂质复合物、微球、微粒、纳米球或纳米颗粒,或者可以以其他方式配制用于施用至有需要的受试者的细胞、组织、器官或躯体(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Pharmaceutical Press,2013)。

[0241] 在一些实施方案中,寡核苷酸与药学上可接受的载剂(包括赋形剂)一起配制。在一些实施方案中,本文公开的制剂包含赋形剂或载剂。在一些实施方案中,赋形剂或载剂赋予组合物改进的稳定性、改进的吸收、改进的溶解度和/或使其活性成分的治疗效果增强。在一些实施方案中,赋形剂或载剂是缓冲剂(例如,柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或媒介物(例如缓冲溶液、凡士林、二甲亚砜或矿物油)。在一些实施方案中,寡核苷酸被冻干用于延长其贮藏寿命,然后在使用(例如,施用于受试者)前制成溶液。因此,包含本文所

述的寡核苷酸中任一种的组合物中的赋形剂可以是冻干保护剂(例如,甘露醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或瘪塌温度调节剂(例如,葡聚糖、聚蔗糖或明胶)。

[0242] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成与其预期施用途径相容。本公开的寡核苷酸施用于受试者的脑脊液。合适的施用途径包括但不限于脑室内、腔内、鞘内或间质施用。

[0243] 适合注射用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内或皮下施用,合适的载剂包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。在很多情况下,优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖类,多元醇如甘露醇、山梨醇,以及氯化钠。可以通过将所需量的寡核苷酸与一种上文列举的成分或其组合掺入选定的溶剂中,接着根据需要进行过滤灭菌来制备无菌注射溶液。

[0244] 在一些实施方案中,组合物可含有至少约0.1%的治疗剂(例如,用于降低ALDH2表达的寡核苷酸)或更高,尽管活性成分的百分比可在总组合物的重量或体积的约1%与约80%之间或更高。此类药物制剂制备领域的技术人员将考虑如溶解度、生物利用度、生物半衰期、施用途径、产品贮藏寿命以及其他药理考量的因素,因此,可能需要多种剂量和治疗方案。可以通过将所需量的活性化合物与一种上文列举的成分或其组合掺入适当的溶剂中,接着根据需要进行过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒介物中制备分散体,所述媒介物含有碱性分散介质和上文列举的所需要的其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,所述方法从其先前无菌过滤溶液中得到活性成分和任何额外的所需成分的粉末。

[0245] IV.使用方法

[0246] i.降低细胞中ALDH2表达

[0247] 在一些实施方案中,提供了用于将有效量的本文公开的寡核苷酸中的任一种递送至细胞以降低细胞中ALDH2表达的方法。本文提供的方法可用于任何适当的细胞类型。在一些实施方案中,细胞是表达ALDH2的任何细胞(例如,肝细胞、巨噬细胞、单核细胞衍生细胞、前列腺癌细胞、中枢神经系统细胞(例如,神经元或神经胶质细胞)、内分泌组织、骨髓、淋巴结、肺、胆囊、肝脏、十二指肠、小肠、胰腺、肾脏、胃肠道、膀胱、脂肪以及软组织和皮肤)。在一些实施方案中,细胞是从受试者获得的原代细胞,并且其可能经历了有限次传代,使得所述细胞基本上保持其天然表型特性。在一些实施方案中,寡核苷酸被递送至的细胞是离体的或体外的(即,可递送至培养物中的细胞或细胞所在的生物体)。在具体实施方案中,提供了用于将有效量的本文公开的寡核苷酸中的任一种递送至细胞以仅降低中枢神经系统(CNS)中ALDH2表达的方法。

[0248] 在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸可使用适当的核酸递送方法引入,所述方法包括注射含有寡核苷酸的溶液、通过寡核苷酸覆盖的颗粒轰击、将细胞或生物体暴露于含有寡核苷酸的溶液、或在寡核苷酸的存在下电穿孔细胞膜。可使用其他适当的用于将寡核苷酸递送至细胞的方法,如脂质介导的载剂转运、化学介导的转运和阳离子脂质体转染如磷酸钙等。

[0249] 抑制的结果可通过评价细胞或受试者的一种或多种特性的适当测定方法来确认,

或通过评价ALDH2表达的分子指标(例如,RNA、蛋白质)的生化技术来确认。在一些实施方案中,本文提供的寡核苷酸降低ALDH2表达水平的程度通过将ALDH2表达水平(例如,mRNA或蛋白质水平)与适当的对照(例如,未递送寡核苷酸或已递送阴性对照的细胞或细胞群中的ALDH2表达水平)比较来评价。在一些实施方案中,适当的ALDH2表达对照水平可以是预定水平或值,使得不需要每次都测量对照水平。预定水平或值可采用多种形式。在一些实施方案中,预定水平或值可以是单个临界值,如中值或平均值。

[0250] 在一些实施方案中,如本文所述的寡核苷酸的施用导致细胞中ALDH2表达水平的降低。在一些实施方案中,与适当的ALDH2对照水平相比,ALDH2表达水平的降低可以是降低至1%或更低、5%或更低、10%或更低、15%或更低、20%或更低、25%或更低、30%或更低、35%或更低、40%或更低、45%或更低、50%或更低、55%或更低、60%或更低、70%或更低、80%或更低、或90%或更低。适当的对照水平可以是未与本文所述的寡核苷酸接触的细胞或细胞群中的ALDH2表达水平。在一些实施方案中,根据本文公开的方法将寡核苷酸递送至细胞的效果在有限时间段后进行评估。例如,可在将寡核苷酸引入细胞后至少8小时、12小时、18小时、24小时;或至少一天、二天、三天、四天、五天、六天、七天或十四天分析细胞中的ALDH2水平。

[0251] 在一些实施方案中,寡核苷酸以转基因形式递送,所述转基因被改造成在细胞中表达所述寡核苷酸(例如,其有义链和反义链)。在一些实施方案中,寡核苷酸使用转基因递送,所述转基因被改造成表达本文公开的任何寡核苷酸。转基因可使用病毒载体(例如,腺病毒、逆转录病毒、痘苗病毒、痘病毒、腺相关病毒或单纯疱疹病毒)或非病毒载体(例如,质粒或合成mRNA)递送。在一些实施方案中,转基因可直接注射给受试者。

[0252] ii治疗方法

[0253] 在另一方面,本公开涉及用于降低ALDH2表达以治疗受试者的神经疾病的方法。在一些实施方案中,所述方法可包括向有需要的受试者的脑脊液施用有效量的本文公开的寡核苷酸中的任一种。此类治疗可用于例如降低中枢神经系统(例如,体感皮层、海马体、额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑和整个脊髓)中的ALDH2表达。本公开提供了治疗具有神经疾病的风险(或易患有神经疾病)的受试者的预防和治疗方法。在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗神经病症的方法或寡核苷酸用于治疗神经病症的用途。在一些实施方案中,所述神经病症是神经退行性疾病、认知障碍或焦虑症。与CNS中ALDH2表达相关联的示例性神经病症除其他以外包括老年性痴呆、运动障碍、阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)。

[0254] 在某些方面,本公开提供了通过向受试者施用治疗剂(例如,寡核苷酸或载体或编码寡核苷酸的转基因)来防止受试者患上如本文所述的疾病或病症的方法。在一些实施方案中,待治疗的受试者是将从例如中枢神经系统中ALDH2蛋白的量降低在治疗上受益的受试者。

[0255] 本文所述的方法通常涉及向受试者施用有效量的寡核苷酸,即能够产生所需治疗结果的量。治疗上可接受的量可以是能够治疗疾病或病症的量。任一受试者的适当剂量将取决于某些因素,包括受试者的体型、体表面积、年龄、待施用的组合物、组合物中的活性成分、施用时间和施用途径、总体健康状况以及同时施用的其他药物。

[0256] 在一些实施方案中,例如,通过注射或输注到受试者的脑脊液(CSF)向受试者施用本文公开的组合物中的任一种。在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸经由脑室内、腔

内、鞘内或间质施用递送。

[0257] 在一些实施方案中，寡核苷酸以0.1mg/kg至25mg/kg(例如，1mg/kg至5mg/kg)范围内的剂量施用。在一些实施方案中，寡核苷酸以0.1mg/kg至5mg/kg范围内或0.5mg/kg至5mg/kg范围内的剂量施用。

[0258] 作为一组非限制性实例，本公开的寡核苷酸通常每年一次、每年两次、每季度一次(每三个月一次)、每双月一次(每两个月一次)、每月一次或每周一次进行施用。

[0259] 在一些实施方案中，待治疗的受试者是人或非人灵长类动物或其他哺乳动物受试者。其他示例性受试者包括家养动物，如狗和猫；牲畜，如马、牛、猪、绵羊、山羊和鸡；和动物，如小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠。

[0260] iii.降低细胞中的靶基因表达

[0261] 在一些方面，本公开提供了使用寡核苷酸衍生物(例如，缀合物A、缀合物B、缀合物C、缀合物D、缀合物E、缀合物F或缀合物G)降低受试者中靶基因表达的方法。

[0262] 在一些实施方案中，所述方法包括向受试者的脑脊液施用寡核苷酸衍生物(例如，缀合物A、缀合物B、缀合物C、缀合物D、缀合物E、缀合物F或缀合物G)中的任一种。寡核苷酸的反义链和有义链可被改造成靶向任何靶基因。在一些实施方案中，反义链的长度为21至27个核苷酸并且具有与靶基因互补的区域。

[0263] 本文所述的方法和寡核苷酸可靶向的其他基因包括那些被鉴定为引起脊髓小脑性共济失调1型(Ataxin-1和/或Ataxin-3)、β-淀粉样蛋白前体蛋白基因(APP或BACE1)或其突变体、肌张力障碍(DYT1)和肌萎缩侧索硬化“ALS”或葛雷克氏症(Lou Gehrig’s Disease)(SOD1)的基因以及导致CNS中的肿瘤的各种基因。

[0264] 在一些实施方案中，所述目标基因选自由ALDH2、Ataxin-1、Ataxin-3、APP、BACE1、DYT1和SOD1组成的组。

[0265] 实施例

[0266] 实施例1：向中枢神经系统(CNS)递送GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸

[0267] 中枢神经系统(CNS)是受保护的环境。脑脊液(CSF)中的循环蛋白含量少于血浆中的1％，并且CSF几乎没有内在核酸酶活性。CNS具有“免疫特权”，因为血脑屏障阻止了免疫细胞循环。施用至CSF内的寡核苷酸经由CSF整体流动(bulk flow)来分布，并且具有延长的组织半衰期(脑室内(ICV)输注后在脑和脊髓中长达200天)。神经细胞可容易死摄取寡核苷酸。RNAi寡核苷酸的大小和/或亲脂性可被改造成降低它们从CSF中的消除。然而，RNAi寡核苷酸不能穿过血脑屏障，并且因此需要直接施用至CNS中(例如，鞘内或ICV注射)。寡核苷酸经由淋巴系统自CSF中清除，并且受到与全身施用寡核苷酸时相同的考虑/限制(例如，肾毒性、血小板减少症)。在本公开的一个实施方案中，活性引导链在较大的寡核苷酸载剂中制备，所述载剂被化学修饰成保护化合物免于从CNS中快速消除。对寡核苷酸载剂的化学修饰包括简单的较大分子大小、亲脂性、二聚化、电荷或极性的修饰和分子量的增加，每种化学修饰都是为了降低或减缓CNS去除全部分子的能力，直到引导链可加载到RISC内并抑制靶mRNA。

[0268] 在一些实施方案中，当从CNS中消除并且位于另一个身体区室中时，本发明的寡核苷酸被修饰成易于接近核酸酶和其他降解分子，使得CNS外的寡核苷酸易于被降解。通过此种方式，可限制或防止脱靶效应。

[0269] 在此研究中，经由直接脑室内注射向雌性CD-1小鼠的CNS递送GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(图1)。首次示出了注射到右侧脑室注射部位的FastGreem染料分布于整个脑室系统(图2)。

[0270] GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸有效降低肝脏中的ALDH2表达但会迅速从CNS区室中清除。S585-AS595-缀合物A寡核苷酸的两种衍生物(S608-AS595-缀合物A和S608-AS595-缀合物A-PS尾)被设计成增强CSF保留。这些寡核苷酸还包含2′-氟和2′-O-甲基修饰的核苷酸的组合、硫代磷酸酯键联，且/或包含位于寡核苷酸反义链的5′末端核苷酸的磷酸酯类似物。

[0271] 预测在反义链的3′部分的硫代磷酸酯(PS)-修饰的核苷酸可增强CSF保留和神经细胞摄取。纳入非PS修饰的尾作为对照，以消除PS修饰或不对称在介导摄取方面的贡献。

[0272] 为了研究GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(母体和衍生物)在降低中枢神经系统中的ALDH2表达方面的活性，经由直接脑室内注射(ICV)向小鼠(每组n＝4)施用GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(母体和衍生物)，并且在施用后5天评估小鼠脑不同区域中的剩余ALDH2 mRNA水平。研究设计在表1中示出。

[0273] 表1.CNS活性研究设计

[0274]

组	途径	*剂量(μg)	体积(μl)	储液(mg/ml)	寡核苷酸
A	ICV	NA	10	10	NA
B	ICV	100	10	10	S585-AS595-缀合物A
C	ICV	100	10	10	S608-AS595-缀合物A

[0275]

D	ICV	100	10	10	S608-AS595-缀合物A-PS

[0276] *100μg剂量相当于4mg/kg。

[0277] 结果示出，所有测试的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸降低了不同脑区域和肝脏中的ALDH2表达(图3)。此外，如图4所示，与经由鞘内施用的基准900μg剂量(大鼠中)的其他RNAi寡核苷酸(缀合或非缀合的)相比，经由ICV施用向小鼠施用的单次100μg剂量的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在降低小脑中的ALDH2表达方面示出了相似的活性。

[0278] 实施例2.GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在CNS中的剂量反应

[0279] 使用与上述相同的测定方法对GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(S585-AS595-缀合物A)进行测试，但是在两种不同的浓度(250μg和500μg)下。经由ICV向小鼠施用GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸，并且在施用后第7天或第28天收集组织(纹状体、皮层(体感和额叶)、海马体、下丘脑、小脑和脊髓)。使用RT-PCT评估组织中的剩余ALDH2 mRNA水平。使用SL-qPCT评估组织中GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸的量。研究设计在表2中示出。

[0280] 表2.剂量反应研究设计

[0281]

组	途径	*剂量(μg)	体积(μl)	储液(mg/ml)
A	ICV	NA	10	NA
B	ICV	250	10	25

C	ICV	500	10	50
D	ICV	250	10	25
E	ICV	500	10	50

[0282] 结果示出,GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(S585-AS595-缀合物A)在施用后7天显著降低了所有脑和脊髓区域中的ALDH2 mRNA水平(图5)。所有区域的ED50少于100μg。注意图7中还包括100μg剂量在第5天获得的结果。在单次ICV注射250μg或500μg剂量的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后的28天内,在整个脑(图6)和整个脊髓(图7)中还观察到ALDH2 mRNA表达的持续沉默。ICV注射的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸在施用后的7天和28天也降低了ALDH2表达水平(图8)。

[0283] 实施例3.GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸的效果的CNS持续时间

[0284] 还评估了单次ICV推注后GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(S585-AS595-缀合物A)在脑和脊髓中的效果的持续时间。以250μg和500μg两个剂量水平经由向右侧脑室ICV注射而向CD-1雌性小鼠(6-8周龄)递送GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸。在输注后7、28和56天处死小鼠并收集组织(纹状体、皮层(体感和额叶)、海马体、下丘脑和脊髓)。使用RT-PCT评估组织中的剩余ALDH2 mRNA水平。研究设计在下表3中示出。

[0285] 表3.持续时间研究

[0286]

组	途径	*剂量(μg)	体积(μl)	储液(mg/ml)
A	ICV	NA	10	NA
B	ICV	250	10	25
C	ICV	500	10	50

[0287] 结果示出,GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(S585-AS595-缀合物A)的ALDH2降低效果在脑的不同区域(图9)和整个脊髓(图10)中持续了约30天。30天后,剩余ALDH2 mRNA水平随时间推移而增加,但在第56天的时间点上未上升到敲低前的mRNA水平。

[0288] 还评估了GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸(S585-AS595-缀合物A)的神经毒性。施用250μg或500μg的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸后未观察到Gfap上调(图11)。未观察到神经胶质增生(神经胶质细胞响应于CNS损伤的反应性变化),表明了耐受性。可根据关于细胞培养和/或实验动物的标准药物程序来确定本文所述的那些化合物的毒性和治疗功效,例如用于确定LD_{50}(50%群体致死的剂量)和ED_{50}(50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗功效之间的剂量比为治疗指数,并且其可表示为LD_{50}/ED_{50}。优选在此规模下表现出高治疗指数的化合物。尽管可使用表现出毒性副作用的化合物,但应谨慎设计靶向此类化合物至受影响组织的部位的递送系统,以最小化对未感染细胞的潜在损伤并由此降低副作用。

[0289] 实施例4.ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物

[0290] 为了确定神经元递送是否需要GalNAc缀合以及鉴定CNS中具有ALDH2抑制活性的GalNAc缀合的ALDH2寡核苷酸的结构变体,设计了一组ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物(缀合物A-G,图23)。所有衍生物在有义链的5′末端形成不同的结构,具有或不具有四环结构。寡核苷酸衍生物的四环部分中的示例性修饰的核苷酸在图22中示出。此外,所有衍生物还包含2′-氟和2′-O-甲基修饰的核苷酸的组合、硫代磷酸酯键联,且/或包含位于寡核苷酸反义链的5′末端核苷酸的磷酸酯类似物。

[0291] 缀合物A、B、D、E、F和G包含具有如GAAA所阐述的序列的四环,并且包含具有如SEQ

ID NO:585中所阐述的序列的有义链和具有如SEQ ID NO:595中所阐述的序列的反义链。缀合物C不含四环,并且有义链的3′和反义链的5′末端形成平末端。缀合物C包含具有如SEQ ID NO:609中所阐述的序列的有义链和具有如SEQ ID NO:595中所阐述的序列的反义链。

[0292] 在缀合物A中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0293] 在缀合物B中,GAAA序列中的每个A缀合至GalNAc部分并且所述GAAA序列中的G包含2′-OH。

[0294] 在缀合物D中,所述GAAA序列中的每个核苷酸包含2′-O-甲基修饰。

[0295] 在缀合物E中,所述GAAA序列中的每个A包含2′-OH并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0296] 在缀合物F中,所述GAAA序列中的每个A包含2′-O-甲氧基乙基修饰并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0297] 在缀合物G中,所述GAAA序列中的每个A包含2′-adem并且所述GAAA序列中的G包含2′-O-甲基修饰。

[0298] 评估了衍生物在降低CNS中的ALDH2表达方面的活性。向CD-1雌性小鼠(6-8周龄,n=4)单次ICV推注ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物。以200μg经由ICV注射向右侧脑室递送衍生物。输注后14天处死小鼠并收集组织(体感皮层、海马体、纹状体、额叶皮层、小脑、下丘脑、颈脊髓、胸脊髓、腰脊髓和肝脏)。使用RT-PCT评估组织中的剩余ALDH2 mRNA水平。使用SL-qPCT评估组织中ALDH2RNAi寡核苷酸衍生物的量。研究设计在表4中示出。

[0299] 表4.ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的活性

[0300]

组	途径	*剂量(μg)	体积(μl)	储液(mg/ml)	寡核苷酸
A	ICV	NA	10	NA	NA
B	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物A
C	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物B
D	ICV	200	10	20	S609-AS595-缀合物C
E	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物D
F	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物E
G	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物F
H	ICV	200	10	20	S585-AS595-缀合物G

[0301] *全身剂量当量:对于四环结构为约8mg/kg,对于缩短的双链体为约13.5mg/kg

[0302] 图12示出两周后非GalNAc缀合的寡核苷酸在肝脏中无活性。缀合物B在肝脏中仍具有部分活性,可能是由于剂量高(8mg/kg当量)。图13示出整个脑中的寡核苷酸功效不需要GalNAc缀合。

[0303] 在降低额叶皮层(图14)、纹状体(图15)、体感皮层(图16)、海马体(图17)、下丘脑

(图18)、小脑(图19)和整个脊髓(图21)中的ALDH2mRNA水平方面所有缀合物都是有效的。图20中示出了不同脑区域中ALDH2 RNAi寡核苷酸衍生物的相对暴露的总结。

[0304] 结果表明非GalNAc缀合的RNAi寡核苷酸在两周后在肝脏中是无活性的,并且神经细胞摄取和缀合物功效不需要GalNAc缀合。所有衍生物在整个脑和脊髓中的分布大致相当(尽管一些组之间的绝对积累水平差异高达10倍)。在非GalNAc缀合的构建体(缀合物C-G)的情况下,在输注部位(体感皮层和海马体)近端可观察到活性增强(20-40%)。在输注部位(额叶皮层、纹状体、下丘脑、小脑、脊髓)远端,可观察到GalNAc缀合的衍生物与非缀合的衍生物之间的可比活性。

[0305] 通常,缀合物E(2′-OH取代的四环)的功效较差。在缀合物G(2′-adem-取代的四环)和缀合物F(2′-MOE取代的四环)的情况下,可观察到最高的总体暴露。

[0306] 表5中提供了ALDH2基因中的靶序列。

[0307] 表5.热点序列

[0308]

热点位置在人 ALDH2 mRNA 中	序列	SEQ ID NO:
181-273	AACCAGCAGCCCGAGGTCTTCTGCAACCAG ATTTTCATAAACAATGAATGGCACGATGCC GTCAGCAGGAAAACATTCCCCACCGTCAAT	601

[0309]

	CCG	
445-539	ACCTACCTGGCGGCCTTGGAGACCCTGGAC AATGGCAAGCCCTATGTCATCTCCTACCTGG TGGATTTGGACATGGTCCTCAAATGTCTCCG GTATTATGC	602
646-696	CCGTGGAATTTCCCGCTCCTGATGCAAGCAT GGAAGCTGGGCCCAGCCTTG	603
691-749	GCCTTGGCAACTGGAAACGTGGTTGTGATG AAGGTAGCTGAGCAGACACCCCTCACCGC	604
1165-1235	GAGCAGGGGCCGCAGGTGGATGAAACTCAG TTTAAGAAGATCCTCGGCTACATCAACACG GGGAAGCAAGA	605
1770-1821	TCTCTTGGGTCAAGAAAGTTCTAGAATTTGA ATTGATAAACATGGTGGGTTG	606
1824-1916	TGAGGGTAAGAGTATATGAGGAACCTTTTA AACGACAACAATACTGCTAGCTTTCAGGAT GATTTTTAAAAAATAGATTCAAATGTGTTAT CC	607

[0310] 寡核苷酸命名说明

[0311] 本文所述的所有寡核苷酸名称为SN_1-ASN_2-MN_3。以下名称适用:

[0312] • N_1:有义链序列的序列标识符号

[0313] • N_2:反义链序列的序列标识符号

[0314] 例如,S27-AS317代表具有由SEQ ID NO:27所阐述的有义序列、由SEQ ID NO:317所阐述的反义序列的寡核苷酸。

[0315] 参考文献

[0316] 1.Fire A.and Xu S,“Potent and specific genetic interference bv double-stranded RNA in Cacnorhabditis elegans,”Nature,1998,391(6669):806-811.

[0317] 2.Hannon,G.J.,“RNA interference,”Nature,2002,418:244-251.

[0318] 3.Xia et al,“RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia,”Nat Med.,2004,10(8);816-820.

[0319] 在不存在本文未具体公开的任何一个或多个元素、限制的情况下,可以适当地实践本文说明性描述的公开内容。因此,例如在本文的每个例子中,术语“包括”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”中的任一个可以替换为其他两个术语中的任一个。已使用的术语和表达被用作描述而非限制,并且在使用此类术语和表达时无意排除任何具有所示和描述的特征或其部分的等效物,但应认识到在本发明的范围内可以进行各种修改。因此,应当理解,尽管本发明已经通过优选实施方案具体公开,但是本领域技术人员可以诉诸于本文公开的概念的可选特征、修改和变化,并且此类修改和变化被认为在由说明书和所附权利要求书所定义的本发明的范围内。

[0320] 此外,当本发明的特征或方面是根据马库什(Markush)群组或其他替代性分组来描述时,本领域技术人员将认识到,本发明也由此根据马库什群组或其他组的任何个体成员或成员子组来描述。

[0321] 应当理解,在一些实施方案中,在描述寡核苷酸或其他核酸的结构时可以参考序列表中呈现的序列。在此类实施方案中,实际的寡核苷酸或其他核酸可具有一种或多种替代核苷酸(例如,DNA核苷酸的RNA对应物或RNA核苷酸的DNA对应物)和/或一种或多种修饰的核苷酸和/或一种或多种修饰的核苷酸间键联和/或一种或多种与指定序列不同但同时保留与指定序列基本相同或相似的互补特性的其他修饰。

[0322] 在描述本发明的上下文中(尤其是在以下权利要求的上下文中),术语“一个/种(a)”和“一个/种(an)”以及“所述”以及类似提及的使用应被解释为涵盖单数和复数,除非本文中另外指示或与上下文明显矛盾。术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应解释为开放式术语(即,意味着“包括但不限于”),除非另外注解。除非本文中另外指示,否则本文中值范围的列举仅仅意图用作个别地表示属于所述范围的各单独值的速记方法,并且犹如本文个别描述地那样将各单独值并入到本说明书中。除非本文中另外指示或与上下文明显矛盾,否则本文中所描述的所有方法都可以按任何合适的顺序进行。本文所提供的任何以及所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用仅意图更好地说明本发明,并且除非另外要求,否则不会对本发明的范围施加限制。本说明书中的语言不应解释为将任何非要求的要素指示为实践本发明所必需。

[0323] 本文描述了本发明的实施方案。阅读上述说明后那些实施方案的变化对于本领域的普通技术人员可以变得显而易见。

[0324] 发明人希望技术人员视情况采用此类变化,并且发明人意图以不同于如本文所特别描述的方式来实践本发明。因此,只要法律允许,本发明包括此处所附权利要求书中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文中另外指示或与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖其所有可能变化中的上述元素的任何组合。本领域技术人员仅仅使用常规试验将认识到或者能够确定本文所描述的发明的具体实施方案的很多等效方案。所述等效方案意图由

以下权利要求书涵盖。本申请通篇引用的所有参考文献、专利和专利申请的内容以引用的方式并入本文。

[0325] 附录A

[0326]

应用名称	有义序列/mRNA 序列	S SEQ ID NO:	反义序列	AS SEQ ID NO
S1-AS291	GAGGUCUUCUGCAACCAGAUUUUCA	1	UGAAAAUCUGGUUGCAGAAGACCUCGG	291
S2-AS292	AGGUCUUCUGCAACCAGAUUUUCAT	2	AUGAAAAUCUGGUUGCAGAAGACCUCG	292
S3-AS293	GUCUUCUGCAACCAGAUUUUCAUAA	3	UUAUGAAAAUCUGGUUGCAGAAGACCU	293
S4-AS294	CUUCUGCAACCAGAUUUUCAUAAAC	4	GUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAGAAGAC	294
S5-AS295	UUCUGCAACCAGAUUUUCAUAAACA	5	UGUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAGAAGA	295
S6-AS296	UCUGCAACCAGAUUUUCAUAAACAA	6	UUGUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAGAAG	296
S7-AS297	CUGCAACCAGAUUUUCAUAAACAAT	7	AUUGUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAGAA	297
S8-AS298	UGCAACCAGAUUUUCAUAAACAATG	8	CAUUGUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAGA	298
S9-AS299	GCAACCAGAUUUUCAUAAACAAUGA	9	UCAUUGUUUAUGAAAAUCUGGUUGCAG	299
S10-AS3	CAACCAGAUUUUCA	10	UUCAUUGUUUAUGA	300

[0327]

00	UAAACAAUGAA		AAAUCUGGUUGCA	
S11-AS301	AACCAGAUUUUCAUAAACAAUGAAT	11	AUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUGGUUGC	301
S12-AS302	ACCAGAUUUUCAUAAACAAUGAATG	12	CAUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUGGUUG	302
S13-AS303	CCAGAUUUUCAUAAACAAUGAAUGG	13	CCAUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUGGUU	303
S14-AS304	CAGAUUUUCAUAAACAAUGAAUGGC	14	GCCAUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUGGU	304
S17-AS307	AGAUUUUCAUAAACAAUGAAUGGCA	17	UGCCAUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUGG	307
S18-AS308	GAUUUUCAUAAACAAUGAAUGGCAC	18	GUGCCAUUCAUUGUUUAUGAAAAUCUG	308
S19-AS309	GCCGUCAGCAGGAAAACAUUCCCCA	19	UGGGGAAUGUUUUCCUGCUGACGGCAU	309
S20-AS310	CCGUCAGCAGGAAAACAUUCCCCAC	20	GUGGGGAAUGUUUUCCUGCUGACGGCA	310
S21-AS311	GGCCUUGGAGACCCUGGACAAUGGC	21	GCCAUUGUCCAGGGUCUCCAAGGCCGC	311
S22-AS312	GCCUUGGAGACCCUGGACAAUGGCA	22	UGCCAUUGUCCAGGGUCUCCAAGGCCG	312
S23-AS313	CCUUGGAGACCCUGGACAAUGGCAA	23	UUGCCAUUGUCCAGGGUCUCCAAGGCC	313
S24-AS314	UACCUGGUGGAUUUGGACAUGGUCC	24	GGACCAUGUCCAAAUCCACCAGGUAGG	314
S25-AS315	ACCUGGUGGAUUUGGACAUGGUCCT	25	AGGACCAUGUCCAAAUCCACCAGGUAG	315
S26-AS316	CCUGGUGGAUUUGGACAUGGUCCTC	26	GAGGACCAUGUCCAAAUCCACCAGGUA	316
S27-AS317	CUGGUGGAUUUGGACAUGGUCCUCA	27	UGAGGACCAUGUCCAAAUCCACCAGGU	317
S28-AS318	UGGUGGAUUUGGACAUGGUCCUCAA	28	UUGAGGACCAUGUCCAAAUCCACCAGG	318
S29-AS319	GGUGGAUUUGGACAUGGUCCUCAAA	29	UUUGAGGACCAUGUCCAAAUCCACCAG	319
S30-AS320	GUGGAUUUGGACAUGGUCCUCAAAT	30	AUUUGAGGACCAUGUCCAAAUCCACCA	320
S31-AS321	UGGAUUUGGACAUGGUCCUCAAATG	31	CAUUUGAGGACCAUGUCCAAAUCCACC	321
S32-AS322	GAUUUGGACAUGGUCCUCAAAUGTC	32	GACAUUUGAGGACCAUGUCCAAAUCCA	322
S33-AS323	UUCCCGCUCCUGAUGCAAGCAUGGA	33	UCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGGGAAAU	323
S34-AS324	UCCCGCUCCUGAUGCAAGCAUGGAA	34	UUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGGGAAA	324
S35-AS325	CCCGCUCCUGAUGCAAGCAUGGAAG	35	CUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGGGAA	325
S36-AS326	CCGCUCCUGAUGCAAGCAUGGAAGC	36	GCUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGGGA	326

[0328]

S37-AS327	CGCUCCUGAUGCAAGCAUGGAAGCT	37	AGCUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGGG	327
S38-AS328	GCUCCUGAUGCAAGCAUGGAAGCTG	38	CAGCUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCGG	328
S39-AS329	CUCCUGAUGCAAGCAUGGAAGCUGG	39	CCAGCUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGCG	329
S40-AS330	UCCUGAUGCAAGCAUGGAAGCUGGG	40	CCCAGCUUCCAUGCUUGCAUCAGGAGC	330
S41-AS331	AACUGGAAACGUGGUUGUGAUGAAG	41	CUUCAUCACAACCACGUUUCCAGUUGC	331
S42-AS332	ACUGGAAACGUGGUUGUGAUGAAGG	42	CCUUCAUCACAACCACGUUUCCAGUUG	332
S43-AS333	CUGGAAACGUGGUUGUGAUGAAGGT	43	ACCUUCAUCACAACCACGUUUCCAGUU	333
S44-AS334	UGGAAACGUGGUUGUGAUGAAGGTA	44	UACCUUCAUCACAACCACGUUUCCAGU	334
S45-AS335	GGAAACGUGGUUGUGAUGAAGGUAG	45	CUACCUUCAUCACAACCACGUUUCCAG	335
S46-AS336	GAAACGUGGUUGUGAUGAAGGUAGC	46	GCUACCUUCAUCACAACCACGUUUCCA	336
S47-AS337	AACGUGGUUGUGAUGAAGGUAGCTG	47	CAGCUACCUUCAUCACAACCACGUUUC	337
S48-AS338	ACGUGGUUGUGAUGAAGGUAGCUGA	48	UCAGCUACCUUCAUCACAACCACGUUU	338
S49-AS339	CGUGGUUGUGAUGAAGGUAGCUGAG	49	CUCAGCUACCUUCAUCACAACCACGUU	339
S50-AS340	GUUGUGAUGAAGGUAGCUGAGCAGA	50	UCUGCUCAGCUACCUUCAUCACAACCA	340
S51-AS341	GUGAUGAAGGUAGCUGAGCAGACAC	51	GUGUCUGCUCAGCUACCUUCAUCACAA	341
S52-AS342	AGGAUGUGGACAAAGUGGCAUUCAC	52	GUGAAUGCCACUUUGUCCACAUCCUCA	342
S53-AS343	GGGAGCAGCAACCUCAAGAGAGUGA	53	UCACUCUCUUGAGGUUGCUGCUCCCAG	343
S54-AS344	GGAGCAGCAACCUCAAGAGAGUGAC	54	GUCACUCUCUUGAGGUUGCUGCUCCCA	344
S55-AS345	GAGCAGCAACCUCAAGAGAGUGACC	55	GGUCACUCUCUUGAGGUUGCUGCUCCC	345
S56-AS346	AGCAGCAACCUCAAGAGAGUGACCT	56	AGGUCACUCUCUUGAGGUUGCUGCUCC	346
S57-AS347	GCAGCAACCUCAAGAGAGUGACCTT	57	AAGGUCACUCUCUUGAGGUUGCUGCUC	347
S58-AS348	GCCCUGUUCUUCAACCAGGGCCAGT	58	ACUGGCCCUGGUUGAAGAACAGGGCGA	348
S59-AS349	CCCUGUUCUUCAACCAGGGCCAGTG	59	CACUGGCCCUGGUUGAAGAACAGGGCG	349
S60-AS350	CCUGUUCUUCAACCAGGGCCAGUGC	60	GCACUGGCCCUGGUUGAAGAACAGGGC	350
S61-AS3	CUGUUCUUCAACCA	61	AGCACUGGCCCUGGU	351

51	GGGCCAGUGCT		UGAAGAACAGGG	
S62-AS352	UGUUCUUCAACCAGGGCCAGUGCTG	62	CAGCACUGGCCCUGGUUGAAGAACAGG	352
S63-AS353	GUUCUUCAACCAGGGCCAGUGCUGC	63	GCAGCACUGGCCCUGGUUGAAGAACAG	353
S64-AS354	UUCUUCAACCAGGGCCAGUGCUGCT	64	AGCAGCACUGGCCCUGGUUGAAGAACA	354
S65-AS355	CUUCAACCAGGGCCAGUGCUGCUGT	65	ACAGCAGCACUGGCCCUGGUUGAAGAA	355
S66-AS356	UUCAACCAGGGCCAGUGCUGCUGTG	66	CACAGCAGCACUGGCCCUGGUUGAAGA	356
S67-AS357	CAACCAGGGCCAGUGCUGCUGUGCC	67	GGCACAGCAGCACUGGCCCUGGUUGAA	357
S68-AS358	GGCUCCCGGACCUUCGUGCAGGAGG	68	CCUCCUGCACGAAGGUCCGGGAGCCGG	358
S69-AS359	GCUCCCGGACCUUCGUGCAGGAGGA	69	UCCUCCUGCACGAAGGUCCGGGAGCCG	359
S70-AS360	CUCCCGGACCUUCGUGCAGGAGGAC	70	GUCCUCCUGCACGAAGGUCCGGGAGCC	360
S71-AS361	UCCCGGACCUUCGUGCAGGAGGACA	71	UGUCCUCCUGCACGAAGGUCCGGGAGC	361
S72-AS362	CCCGGACCUUCGUGCAGGAGGACAT	72	AUGUCCUCCUGCACGAAGGUCCGGGAG	362
S73-AS363	CCGGACCUUCGUGCAGGAGGACATC	73	GAUGUCCUCCUGCACGAAGGUCCGGGA	363
S74-AS364	GGAGGACAUCUAUGAUGAGUUUGTG	74	CACAAACUCAUCAUAGAUGUCCUCCUG	364
S75-AS365	CGGGCCAAGUCUCGGGUGGUCGGGA	75	UCCCGACCACCCGAGACUUGGCCCGGG	365
S76-AS366	GGGCCAAGUCUCGGGUGGUCGGGAA	76	UUCCCGACCACCCGAGACUUGGCCCGG	366
S77-AS367	GCAGGUGGAUGAAACUCAGUUUAAG	77	CUUAAACUGAGUUUCAUCCACCUGCGG	367
S78-AS368	CAGGUGGAUGAAACUCAGUUUAAGA	78	UCUUAAACUGAGUUCAUCCACCUGCG	368
S79-AS369	AGGUGGAUGAAACUCAGUUUAAGAA	79	UUCUUAAACUGAGUUUCAUCCACCUGC	369
S80-AS370	GGUGGAUGAAACUCAGUUUAAGAAG	80	CUUCUUAAACUGAGUUUCAUCCACCUG	370
S81-AS371	GUGGAUGAAACUCAGUUUAAGAAGA	81	UCUUCUUAAACUGAGUUUCAUCCACCU	371
S82-AS372	UGGAUGAAACUCAGUUUAAGAAGAT	82	AUCUUCUUAAACUGAGUUUCAUCCACC	372
S83-AS373	GGAUGAAACUCAGUUUAAGAAGATC	83	GAUCUUCUUAAACUGAGUUUCAUCCAC	373
S84-AS374	GAUGAAACUCAGUUUAAGAAGAUCC	84	GGAUCUUCUUAAACUGAGUUUCAUCCA	374
S85-AS375	AUGAAACUCAGUUUAAGAAGAUCCT	85	AGGAUCUUCUUAAACUGAGUUUCAUCC	375

[0329]

[0330]

S86-AS376	UGAAACUCAGUUUAAGAAGAUCCTC	86	GAGGAUCUUCUUAAACUGAGUUUCAUC	376
S87-AS377	GAAACUCAGUUUAAGAAGAUCCUCG	87	CGAGGAUCUUCUUAAACUGAGUUUCAU	377
S88-AS378	AAACUCAGUUUAAGAAGAUCCUCGG	88	CCGAGGAUCUUCUUAAACUGAGUUUCA	378
S89-AS379	AACUCAGUUUAAGAAGAUCCUCGGC	89	GCCGAGGAUCUUCUUAAACUGAGUUUC	379
S90-AS380	ACUCAGUUUAAGAAGAUCCUCGGCT	90	AGCCGAGGAUCUUCUUAAACUGAGUUU	380
S91-AS381	CUCAGUUUAAGAAGAUCCUCGGCTA	91	UAGCCGAGGAUCUUCUUAAACUGAGUU	381
S92-AS382	UCAGUUUAAGAAGAUCCUCGGCUAC	92	GUAGCCGAGGAUCUUCUUAAACUGAGU	382
S93-AS383	CAGUUUAAGAAGAUCCUCGGCUACA	93	UGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAACUGAG	383
S94-AS384	AGUUUAAGAAGAUCCUCGGCUACAT	94	AUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAACUGA	384
S95-AS385	GUUUAAGAAGAUCCUCGGCUACATC	95	GAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAACUG	385
S96-AS386	UUUAAGAAGAUCCUCGGCUACAUCA	96	UGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAACU	386
S97-AS387	UUAAGAAGAUCCUCGGCUACAUCAA	97	UUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAAC	387
S98-AS388	UAAGAAGAUCCUCGGCUACAUCAAC	98	GUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAAA	388
S99-AS389	AAGAAGAUCCUCGGCUACAUCAACA	99	UGUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUAA	389
S100-AS390	AGAAGAUCCUCGGCUACAUCAACAC	100	GUGUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUUA	390
S101-AS391	GAAGAUCCUCGGCUACAUCAACACG	101	CGUGUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCUU	391
S102-AS392	AAGAUCCUCGGCUACAUCAACACGG	102	CCGUGUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUCU	392
S103-AS393	AGAUCCUCGGCUACAUCAACACGGG	103	CCCGUGUUGAUGUAGCCGAGGAUCUUC	393
S104-AS394	UGCUGCUGACCGUGGUUACUUCATC	104	GAUGAAGUAACCACGGUCAGCAGCAAU	394
S105-AS395	GCUGCUGACCGUGGUUACUUCAUCC	105	GGAUGAAGUAACCACGGUCAGCAGCAA	395
S106-AS396	CUGCUGACCGUGGUUACUUCAUCCA	106	UGGAUGAAGUAACCACGGUCAGCAGCA	396
S107-AS397	GCUGACCGUGGUUACUUCAUCCAGC	107	GCUGGAUGAAGUAACCACGGUCAGCAG	397
S108-AS398	CCAGUGAUGCAGAUCCUGAAGUUCA	108	UGAACUUCAGGAUCUGCAUCACUGGCC	398
S109-AS399	AGUGAUGCAGAUCCUGAAGUUCAAG	109	CUUGAACUUCAGGAUCUGCAUCACUGG	399
S110-AS	GUGAUGCAGAUCCU	110	UCUUGAACUUCAGGA	400

	400	GAAGUUCAAGA		UCUGCAUCACUG	
	S111-AS 401	UGAUGCAGAUCCUG AAGUUCAAGAC	111	GUCUUGAACUUCAGG AUCUGCAUCACU	401
	S112-AS 402	GAUGCAGAUCCUGA AGUUCAAGACC	112	GGUCUUGAACUUCAG GAUCUGCAUCAC	402
	S113-AS 403	AUGCAGAUCCUGAA GUUCAAGACCA	113	UGGUCUUGAACUUCA GGAUCUGCAUCA	403
	S114-AS 404	GCAGAUCCUGAAGU UCAAGACCATA	114	UAUGGUCUUGAACU UCAGGAUCUGCAU	404
	S115-AS 405	CAGAUCCUGAAGUU CAAGACCAUAG	115	CUAUGGUCUUGAACU UCAGGAUCUGCA	405
	S116-AS 406	AGAUCCUGAAGUUC AAGACCAUAGA	116	UCUAUGGUCUUGAAC UUCAGGAUCUGC	406
	S117-AS 407	GAUCCUGAAGUUCA AGACCAUAGAG	117	CUCUAUGGUCUUGAA CUUCAGGAUCUG	407
	S118-AS 408	UCCUGAAGUUCAAG ACCAUAGAGGA	118	UCCUCUAUGGUCUUG AACUUCAGGAUC	408
	S119-AS 409	AAGUUCAAGACCAU AGAGGAGGUTG	119	CAACCUCCUCUAUGG UCUUGAACUUCA	409
	S120-AS 410	GCUGUCUUCACAAA GGAUUUGGACA	120	UGUCCAAAUCCUUUG UGAAGACAGCUG	410
	S121-AS 411	GUCUUCACAAAGGA UUUGGACAAGG	121	CCUUGUCCAAAUCCU UUGUGAAGACAG	411
[0331]	S122-AS 412	GCAGGCAUACACUG AAGUGAAAACT	122	AGUUUUCACUUCAGU GUAUGCCUGCAG	412
	S123-AS 413	CAGGCAUACACUGA AGUGAAAACTG	123	CAGUUUUCACUUCAG UGUAUGCCUGCA	413
	S124-AS 414	AGGCAUACACUGAA GUGAAAACUGT	124	ACAGUUUUCACUUCA GUGUAUGCCUGC	414
	S125-AS 415	GGCAUACACUGAAG UGAAAACUGTC	125	GACAGUUUUCACUUC AGUGUAUGCCUG	415
	S126-AS 416	GCAUACACUGAAGU GAAAACUGUCA	126	UGACAGUUUUCACUU CAGUGUAUGCCU	416
	S127-AS 417	AUACACUGAAGUGA AAACUGUCACA	127	UGUGACAGUUUUCAC UUCAGUGUAUGC	417
	S128-AS 418	UACACUGAAGUGAA AACUGUCACAG	128	CUGUGACAGUUUUCA CUUCAGUGUAUG	418
	S129-AS 419	CUGAAGUGAAAACU GUCACAGUCAA	129	UUGACUGUGACAGU UUUCACUUCAGUG	419
	S130-AS 420	GUCAAAGUGCCUCA GAAGAACUCAT	130	AUGAGUUCUUCUGA GGCACUUUGACUG	420
	S131-AS 421	CAAAGUGCCUCAGA AGAACUCAUAA	131	UUAUGAGUUCUUCU GAGGCACUUUGAC	421
	S132-AS 422	AAGUGCCUCAGAAG AACUCAUAAGA	132	UCUUAUGAGUUCUUC UGAGGCACUUUG	422
	S133-AS 423	AGUGCCUCAGAAGA ACUCAUAAGAA	133	UUCUUAUGAGUUCU UCUGAGGCACUUU	423
	S134-AS 424	GUGCCUCAGAAGAA CUCAUAAGAAT	134	AUUCUUAUGAGUUC UUCUGAGGCACUU	424

[0332]

S135-AS425	UGCCUCAGAAGAACUCAUAAGAATC	135	GAUUCUUAUGAGUUCUUCUGAGGCACU	425
S136-AS426	CCUCAGAAGAACUCAUAAGAAUCAT	136	AUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUGAGGCA	426
S137-AS427	CUCAGAAGAACUCAUAAGAAUCATG	137	CAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUGAGGC	427
S138-AS428	UCAGAAGAACUCAUAAGAAUCAUGC	138	GCAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUGAGG	428
S139-AS429	CAGAAGAACUCAUAAGAAUCAUGCA	139	UGCAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUGAG	429
S140-AS430	AGAAGAACUCAUAAGAAUCAUGCAA	140	UUGCAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUGA	430
S141-AS431	GAAGAACUCAUAAGAAUCAUGCAAG	141	CUUGCAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCUG	431
S142-AS432	AAGAACUCAUAAGAAUCAUGCAAGC	142	GCUUGCAUGAUUCUUAUGAGUUCUUCU	432
S143-AS433	GAACUCAUAAGAAUCAUGCAAGCTT	143	AAGCUUGCAUGAUUCUUAUGAGUUCUU	433
S144-AS434	AACUCAUAAGAAUCAUGCAAGCUTC	144	GAAGCUUGCAUGAUUCUUAUGAGUUCU	434
S145-AS435	CCCUCAGCCAUUGAUGGAAAGUUCA	145	UGAACUUUCCAUCAAUGGCUGAGGGAG	435
S146-AS436	CCUCAGCCAUUGAUGGAAAGUUCAG	146	CUGAACUUUCCAUCAAUGGCUGAGGGA	436
S147-AS437	UCAGCCAUUGAUGGAAAGUUCAGCA	147	UGCUGAACUUUCCAUCAAUGGCUGAGG	437
S148-AS438	CAGCCAUUGAUGGAAAGUUCAGCAA	148	UUGCUGAACUUUCCAUCAAUGGCUGAG	438
S149-AS439	AGCCAUUGAUGGAAAGUUCAGCAAG	149	CUUGCUGAACUUUCCAUCAAUGGCUGA	439
S150-AS440	GCCAUUGAUGGAAAGUUCAGCAAGA	150	UCUUGCUGAACUUUCCAUCAAUGGCUG	440
S151-AS441	CCAUUGAUGGAAAGUUCAGCAAGAT	151	AUCUUGCUGAACUUUCCAUCAAUGGCU	441
S152-AS442	CAUUGAUGGAAAGUUCAGCAAGATC	152	GAUCUUGCUGAACUUUCCAUCAAUGGC	442
S153-AS443	AUUGAUGGAAAGUUCAGCAAGAUCA	153	UGAUCUUGCUGAACUUUCCAUCAAUGG	443
S154-AS444	UUGAUGGAAAGUUCAGCAAGAUCAG	154	CUGAUCUUGCUGAACUUUCCAUCAAUG	444
S155-AS445	UGAUGGAAAGUUCAGCAAGAUCAGC	155	GCUGAUCUUGCUGAACUUUCCAUCAAU	445
S156-AS446	GAUGGAAAGUUCAGCAAGAUCAGCA	156	UGCUGAUCUUGCUGAACUUUCCAUCAA	446
S157-AS447	AUGGAAAGUUCAGCAAGAUCAGCAA	157	UUGCUGAUCUUGCUGAACUUUCCAUCA	447
S158-AS448	UGGAAAGUUCAGCAAGAUCAGCAAC	158	GUUGCUGAUCUUGCUGAACUUUCCAUC	448
S159-AS	GGAAAGUUCAGCAA	159	UGUUGCUGAUCUUGC	449

449	GAUCAGCAACA		UGAACUUUCCAU	
S160-AS 450	GAAAGUUCAGCAAG AUCAGCAACAA	160	UUGUUGCUGAUCUU GCUGAACUUUCCA	450
S161-AS 451	AAAGUUCAGCAAGA UCAGCAACAAA	161	UUUGUUGCUGAUCU UGCUGAACUUUCC	451
S162-AS 452	AAGUUCAGCAAGAU CAGCAACAAAA	162	UUUUGUUGCUGAUC UUGCUGAACUUUC	452
S163-AS 453	AUCAGCAACAAAAC CAAGAAAAATG	163	CAUUUUUCUUGGUU UUGUUGCUGAUCU	453
S164-AS 454	CAGCAACAAAACCA AGAAAAAUGAT	164	AUCAUUUUUCUUGG UUUUGUUGCUGAU	454
S165-AS 455	AGCAACAAAACCAA GAAAAAUGATC	165	GAUCAUUUUUCUUG GUUUUGUUGCUGA	455
S166-AS 456	ACAAAACCAAGAAA AAUGAUCCUTG	166	CAAGGAUCAUUUUUC UUGGUUUUGUUG	456
S167-AS 457	CAAAACCAAGAAAA AUGAUCCUUGC	167	GCAAGGAUCAUUUU UCUUGGUUUUGUU	457
S168-AS 458	AGAAAAAUGAUCCU UGCGUGCUGAA	168	UUCAGCACGCAAGGA UCAUUUUUCUUG	458
S169-AS 459	AAAAAUGAUCCUUG CGUGCUGAATA	169	UAUUCAGCACGCAAG GAUCAUUUUUCU	459
S170-AS 460	AAAAUGAUCCUUGC GUGCUGAAUAT	170	AUAUUCAGCACGCAA GGAUCAUUUUUC	460
S171-AS 461	AAAUGAUCCUUGCG UGCUGAAUATC	171	GAUAUUCAGCACGCA AGGAUCAUUUUU	461
S172-AS 462	AAUGAUCCUUGCGU GCUGAAUAUCT	172	AGAUAUUCAGCACGC AAGGAUCAUUUU	462
S173-AS 463	AUGAUCCUUGCGUG CUGAAUAUCTG	173	CAGAUAUUCAGCACG CAAGGAUCAUUU	463
S174-AS 464	UGAUCCUUGCGUGC UGAAUAUCUGA	174	UCAGAUAUUCAGCAC GCAAGGAUCAUU	464
S175-AS 465	GAUCCUUGCGUGCU GAAUAUCUGAA	175	UUCAGAUAUUCAGCA CGCAAGGAUCAU	465
S176-AS 466	UCCUUGCGUGCUGA AUAUCUGAAAA	176	UUUUCAGAUAUUCA GCACGCAAGGAUC	466
S177-AS 467	CCUUGCGUGCUGAA UAUCUGAAAAG	177	CUUUUCAGAUAUUCA GCACGCAAGGAU	467
S178-AS 468	CUUGCGUGCUGAAU AUCUGAAAAGA	178	UCUUUUCAGAUAUUC AGCACGCAAGGA	468
S179-AS 469	UUGCGUGCUGAAUA UCUGAAAAGAG	179	CUCUUUUCAGAUAUU CAGCACGCAAGG	469
S180-AS 470	UGCGUGCUGAAUAU CUGAAAAGAGA	180	UCUCUUUUCAGAUAU UCAGCACGCAAG	470
S181-AS 471	GCGUGCUGAAUAUC UGAAAAGAGAA	181	UUCUCUUUUCAGAUA UUCAGCACGCAA	471
S182-AS 472	CGUGCUGAAUAUCU GAAAAGAGAAA	182	UUUCUCUUUUCAGAU AUUCAGCACGCA	472
S183-AS 473	GUGCUGAAUAUCUG AAAAGAGAAAT	183	AUUUCUCUUUUCAGA UAUUCAGCACGC	473

[0333]

[0334]

S184-AS 474	UGCUGAAUAUCUGA AAAGAGAAATT	184	AAUUUCUCUUUUCAG AUAUUCAGCACG	474
S185-AS 475	GCUGAAUAUCUGAA AAGAGAAAUTT	185	AAAUUUCUCUUUUCA GAUAUUCAGCAC	475
S186-AS 476	CUGAAUAUCUGAAA AGAGAAAUUTT	186	AAAAUUUCUCUUUUC AGAUAUUCAGCA	476
S187-AS 477	UGAAUAUCUGAAA AGAGAAAUUUTT	187	AAAAAUUUCUCUUU UCAGAUAUUCAGC	477
S188-AS 478	GAAUAUCUGAAAA GAGAAAUUUUTC	188	GAAAAAUUUCUCUU UUCAGAUAUUCAG	478
S189-AS 479	AAUAUCUGAAAAG AGAAAUUUUUCC	189	GGAAAAAUUUCUCU UUUCAGAUAUUCA	479
S190-AS 480	AUAUCUGAAAAGA GAAAUUUUUCCT	190	AGGAAAAAUUUCUC UUUUCAGAUAUUC	480
S191-AS 481	AUCUGAAAAGAGA AAUUUUUCCUAC	191	GUAGGAAAAAUUUC UCUUUUCAGAUAU	481
S192-AS 482	GAAAAGAGAAAUU UUUCCUACAAAA	192	UUUUGUAGGAAAAA UUUCUCUUUUCAG	482
S193-AS 483	AAAAGAGAAAUUU UUCCUACAAAAT	193	AUUUUGUAGGAAAA AUUUCUCUUUUCA	483
S194-AS 484	AGAGAAAUUUUUCC UACAAAAUCTC	194	GAGAUUUUGUAGGA AAAAUUUCUCUUU	484
S195-AS 485	GAGAAAUUUUUCCU ACAAAAUCUCT	195	AGAGAUUUUGUAGG AAAAAUUUCUCUU	485
S196-AS 486	AGAAAUUUUUCCUA CAAAAUCUCTT	196	AAGAGAUUUUGUAG GAAAAAUUUCUCU	486
S197-AS 487	CUUGGGUCAAGAAA GUUCUAGAATT	197	AAUUCUAGAACUUUC UUGACCCAAGAG	487
S198-AS 488	GGGUCAAGAAAGU UCUAGAAUUUGA	198	UCAAAUUCUAGAACU UUCUUGACCCAA	488
S199-AS 489	GGUCAAGAAAGUUC UAGAAUUUGAA	199	UUCAAAUUCUAGAAC UUUCUUGACCCA	489
S200-AS 490	GUCAAGAAAGUUCU AGAAUUUGAAT	200	AUUCAAAUUCUAGA ACUUUCUUGACCC	490
S201-AS 491	UCAAGAAAGUUCUA GAAUUUGAATT	201	AAUUCAAAUUCUAG AACUUUCUUGACC	491
S202-AS 492	CAAGAAAGUUCUAG AAUUUGAAUTG	202	CAAUUCAAAUUCUAG AACUUUCUUGAC	492
S203-AS 493	AAGAAAGUUCUAG AAUUUGAAUUGA	203	UCAAUUCAAAUUCUA GAACUUUCUUGA	493
S204-AS 494	AGAAAGUUCUAGA AUUUGAAUUGAT	204	AUCAAUUCAAAUUCU AGAACUUUCUUG	494
S205-AS 495	GAAAGUUCUAGAA UUUGAAUUGATA	205	UAUCAAUUCAAAUUC UAGAACUUUCUU	495
S206-AS 496	AAAGUUCUAGAAU UUGAAUUGAUAA	206	UUAUCAAUUCAAAU UCUAGAACUUUCU	496
S207-AS 497	AAGUUCUAGAAUU UGAAUUGAUAAA	207	UUUAUCAAUUCAAA UUCUAGAACUUUC	497
S208-AS	AGUUCUAGAAUUU	208	GUUUAUCAAUUCAA	498

[0335]

498	GAAUUGAUAAAC		AUUCUAGAACUUU	
S209-AS 499	GUUCUAGAAUUUG AAUUGAUAAACA	209	UGUUUAUCAAUUCA AAUUCUAGAACUU	499
S210-AS 500	UUCUAGAAUUUGA AUUGAUAAACAT	210	AUGUUUAUCAAUUC AAAUUCUAGAACU	500
S211-AS 501	UCUAGAAUUUGAA UUGAUAAACATG	211	CAUGUUUAUCAAUUC AAAUUCUAGAAC	501
S212-AS 502	CUAGAAUUUGAAU UGAUAAACAUGG	212	CCAUGUUUAUCAAUU CAAAUUCUAGAA	502
S213-AS 503	UAGAAUUUGAAUU GAUAAACAUGGT	213	ACCAUGUUUAUCAAU UCAAAUUCUAGA	503
S214-AS 504	AGAAUUUGAAUUG AUAAACAUGGTG	214	CACCAUGUUUAUCAA UUCAAAUUCUAG	504
S215-AS 505	GAAUUUGAAUUGA UAAACAUGGUGG	215	CCACCAUGUUUAUCA AUUCAAAUUCUA	505
S216-AS 506	UAAGAGUAUAUGA GGAACCUUUUAA	216	UUAAAAGGUUCCUCA UAUACUCUUACC	506
S217-AS 507	AAGAGUAUAUGAG GAACCUUUUAAA	217	UUUAAAAGGUUCCUC AUAUACUCUUAC	507
S218-AS 508	AGAGUAUAUGAGG AACCUUUUAAAC	218	GUUUAAAAGGUUCC UCAUAUACUCUUA	508
S219-AS 509	GAGUAUAUGAGGA ACCUUUUAAACG	219	CGUUUAAAAGGUUCC UCAUAUACUCUU	509
S220-AS 510	AGUAUAUGAGGAA CCUUUUAAACGA	220	UCGUUUAAAAGGUU CCUCAUAUACUCU	510
S221-AS 511	GUAUAUGAGGAACC UUUUAAACGAC	221	GUCGUUUAAAAGGU UCCUCAUAUACUC	511
S222-AS 512	UAUAUGAGGAACCU UUUAAACGACA	222	UGUCGUUUAAAAGG UUCCUCAUAUACU	512
S223-AS 513	AUGAGGAACCUUUU AAACGACAACA	223	UGUUGUCGUUUAAA AGGUUCCUCAUAU	513
S224-AS 514	GAGGAACCUUUUAA ACGACAACAAT	224	AUUGUUGUCGUUUA AAAGGUUCCUCAU	514
S225-AS 515	AGGAACCUUUUAAA CGACAACAATA	225	UAUUGUUGUCGUUU AAAAGGUUCCUCA	515
S226-AS 516	GAACCUUUUAAACG ACAACAAUACT	226	AGUAUUGUUGUCGU UUAAAAGGUUCCU	516
S227-AS 517	AACCUUUUAAACGA CAACAAUACTG	227	CAGUAUUGUUGUCG UUUAAAAGGUUCC	517
S228-AS 518	ACCUUUUAAACGAC AACAAUACUGC	228	GCAGUAUUGUUGUC GUUUAAAAGGUUC	518
S229-AS 519	CCUUUUAAACGACA ACAAUACUGCT	229	AGCAGUAUUGUUGU CGUUUAAAAGGUU	519
S230-AS 520	CUUUUAAACGACAA CAAUACUGCTA	230	UAGCAGUAUUGUUG UCGUUUAAAAGGU	520
S231-AS 521	UAAACGACAACAAU ACUGCUAGCTT	231	AAGCUAGCAGUAUU GUUGUCGUUUAAA	521
S232-AS 522	AAACGACAACAAUA CUGCUAGCUTT	232	AAAGCUAGCAGUAU UGUUGUCGUUUAA	522

[0336]

S233-AS523	AACGACAACAAUACUGCUAGCUUTC	233	GAAAGCUAGCAGUAUUGUUGUCGUUUA	523
S234-AS524	CGACAACAAUACUGCUAGCUUUCAG	234	CUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUGUCGUU	524
S235-AS525	GACAACAAUACUGCUAGCUUUCAGG	235	CCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUGUCGU	525
S236-AS526	ACAACAAUACUGCUAGCUUUCAGGA	236	UCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUGUCG	526
S237-AS527	CAACAAUACUGCUAGCUUUCAGGAT	237	AUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUGUC	527
S238-AS528	AACAAUACUGCUAGCUUUCAGGATG	238	CAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUGU	528
S239-AS529	ACAAUACUGCUAGCUUUCAGGAUGA	239	UCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUUG	529
S240-AS530	CAAUACUGCUAGCUUUCAGGAUGAT	240	AUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGUU	530
S241-AS531	AAUACUGCUAGCUUUCAGGAUGATT	241	AAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUGU	531
S242-AS532	AUACUGCUAGCUUUCAGGAUGAUTT	242	AAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUUG	532
S243-AS533	UACUGCUAGCUUUCAGGAUGAUUTT	243	AAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAUU	533
S244-AS534	ACUGCUAGCUUUCAGGAUGAUUUTT	244	AAAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUAU	534
S245-AS535	CUGCUAGCUUUCAGGAUGAUUUUTA	245	UAAAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGUA	535
S246-AS536	UGCUAGCUUUCAGGAUGAUUUUUAA	246	UUAAAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAGU	536
S247-AS537	GCUAGCUUUCAGGAUGAUUUUUAAA	247	UUUAAAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCAG	537
S248-AS538	CUAGCUUUCAGGAUGAUUUUUAAAA	248	UUUUAAAAAUCAUCCUGAAAGCUAGCA	538
S249-AS539	AGCUUUCAGGAUGAUUUUUAAAAAA	249	UUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAAGCUAG	539
S250-AS540	GCUUUCAGGAUGAUUUUUAAAAAAT	250	AUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAAGCUA	540
S251-AS541	CUUUCAGGAUGAUUUUUAAAAAATA	251	UAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAAGCU	541
S252-AS542	UUUCAGGAUGAUUUUUAAAAAAUAG	252	CUAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAAGC	542
S253-AS543	UUCAGGAUGAUUUUUAAAAAAUAGA	253	UCUAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAAG	543
S254-AS544	UCAGGAUGAUUUUUAAAAAAUAGAT	254	AUCUAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAAA	544
S255-AS545	CAGGAUGAUUUUUAAAAAAUAGATT	255	AAUCUAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGAA	545
S256-AS546	AGGAUGAUUUUUAAAAAAUAGAUTC	256	GAAUCUAUUUUUUAAAAAUCAUCCUGA	546
S257-AS	GGAUGAUUUUUAA	257	UGAAUCUAUUUUUU	547

[0337]

547	AAAAUAGAUUCA		AAAAAUCAUCCUG	
S258-AS 548	GAUGAUUUUUAAA AAAUAGAUUCAA	258	UUGAAUCUAUUUUU UAAAAAUCAUCCU	548
S259-AS 549	AUGAUUUUUAAAA AAUAGAUUCAAA	259	UUUGAAUCUAUUUU UUAAAAAUCAUCC	549
S260-AS 550	UGAUUUUUAAAAA AUAGAUUCAAAT	260	AUUUGAAUCUAUUU UUUAAAAAUCAUC	550
S261-AS 551	GAUUUUUAAAAAA UAGAUUCAAATG	261	CAUUUGAAUCUAUU UUUUAAAAAUCAU	551
S262-AS 552	AUUUUUAAAAAAU AGAUUCAAAUGT	262	ACAUUUGAAUCUAU UUUUUAAAAAUCA	552
S263-AS 553	UUUUUAAAAAAUA GAUUCAAAUGTG	263	CACAUUUGAAUCUAU UUUUUAAAAAUC	553
S264-AS 554	AAACGCUUCCUAUA ACUCGAGUUTA	264	UAAACUCGAGUUAU AGGAAGCGUUUCA	554
S265-AS 555	UAUAGGGGAAGAA AAAGCUAUUGTT	265	AACAAUAGCUUUUUC UUCCCCUAUAAA	555
S266-AS 556	AUAGGGGAAGAAA AAGCUAUUGUTT	266	AAACAAUAGCUUUU UCUUCCCCUAUAA	556
S267-AS 557	GGGGAAGAAAAAG CUAUUGUUUACA	267	UGUAAACAAUAGCU UUUUCUUCCCCUA	557
S268-AS 558	GGGAAGAAAAAGC UAUUGUUUACAA	268	UUGUAAACAAUAGC UUUUUCUUCCCCU	558
S269-AS 559	GGAAGAAAAAGCU AUUGUUUACAAT	269	AUUGUAAACAAUAG CUUUUUCUUCCCC	559
S270-AS 560	GAAGAAAAAGCUA UUGUUUACAATT	270	AAUUGUAAACAAUA GCUUUUUCUUCCC	560
S271-AS 561	AAGAAAAAGCUAU UGUUUACAAUTA	271	UAAUUGUAAACAAU AGCUUUUUCUUCC	561
S272-AS 562	AGAAAAAGCUAUU GUUUACAAUUAT	272	AUAAUUGUAAACAA UAGCUUUUUCUUC	562
S273-AS 563	GAAAAAGCUAUUG UUUACAAUUATA	273	UAUAAUUGUAAACA AUAGCUUUUUCUU	563
S274-AS 564	AAAAAGCUAUUGU UUACAAUUAUAT	274	AUAUAAUUGUAAAC AAUAGCUUUUUCU	564
S275-AS 565	AAAAGCUAUUGUU UACAAUUAUATC	275	GAUAUAAUUGUAAA CAAUAGCUUUUUC	565
S276-AS 566	AAAGCUAUUGUUU ACAAUUAUAUCA	276	UGAUAUAAUUGUAA ACAAUAGCUUUUU	566
S277-AS 567	AAGCUAUUGUUUAC AAUUAUAUCAC	277	GUGAUAUAAUUGUA AACAAUAGCUUUU	567
S278-AS 568	AGCUAUUGUUUACA AUUAUAUCACC	278	GGUGAUAUAAUUGU AAACAAUAGCUUU	568
S279-AS 569	GCUAUUGUUUACAA UUAUAUCACCA	279	UGGUGAUAUAAUUG UAAACAAUAGCUU	569
S280-AS 570-M1	CUAUUGUUUACAAU UAUAUCACCAT	280	AUGGUGAUAUAAUU GUAAACAAUAGCU	570
S281-AS 571	UAUUGUUUACAAU UAUAUCACCATT	281	AAUGGUGAUAUAAU UGUAAACAAUAGC	571

[0338]

S282-AS572	AUUGUUUACAAUUAUAUCACCAUTA	282	UAAUGGUGAUAUAAUUGUAAACAAUAG	572
S283-AS573	UUGUUUACAAUUAUAUCACCAUUAA	283	UUAAUGGUGAUAUAAUUGUAAACAAUA	573
S284-AS574	UGUUUACAAUUAUAUCACCAUUAAG	284	CUUAAUGGUGAUAUAAUUGUAAACAAU	574
S285-AS575	GUUUACAAUUAUAUCACCAUUAAGG	285	CCUUAAUGGUGAUAUAAUUGUAAACAA	575
S286-AS576	UACAAUUAUAUCACCAUUAAGGCAA	286	UUGCCUUAAUGGUGAUAUAAUUGUAAA	576
S287-AS577	AUUAUAUCACCAUUAAGGCAACUGC	287	GCAGUUGCCUUAAUGGUGAUAUAAUUG	577
S288-AS578	ACUGCUACACCCUGCUUUGUAUUCT	288	AGAAUACAAAGCAGGGUGUAGCAGUUG	578
S289-AS579	CUGCUACACCCUGCUUUGUAUUCTG	289	CAGAAUACAAAGCAGGGUGUAGCAGUU	579
S290-AS580	UGCUACACCCUGCUUUGUAUUCUGG	290	CCAGAAUACAAAGCAGGGUGUAGCAGU	580
S581-AS591	UUCAUAAACAAUGAAUGGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	581	UGCCAUUCAUUGUUUAUGAAGG	591
S582-AS592	UCAUAAACAAUGAAUGGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	582	UUGCCAUUCAUUGUUUAUGAGG	592
S583-AS593	GAAACGUGGUUGUGAUGAAGGCAGCCGAAAGGCUGC	583	CUUCAUCACAACCACGUUUCGG	593
S584-AS594	GUUGUGAUGAAGGUAGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	584	UCAGCUACCUUCAUCACAACGG	594
S585-AS595	GGUGGAUGAAACUCAGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	585	UAAACUGAGUUUCAUCCACCGG	595
S586-AS596	CAGUUUAAGAAGAUCCUCGGGCAGCCGAAAGGCUGC	586	CCGAGGAUCUUCUUAAACUGGG	596
S587-AS597	UUUAAGAAGAUCCUCGGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	587	UAGCCGAGGAUCUUCUUAAAGG	597
S588-AS598	GUUCUAGAAUUUGAAUUGAUGCAGCCGAAAGGCUGC	588	AUCAAUUCAAAUUCUAGAACGG	598
S589-AS599	CCUUUUAAACGACAACAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	589	UAUUGUUGUCGUUUAAAAGGGG	599
S590-AS600	AUGAUUUUUAAAAAAUAGAUGCAGCCGAAAGGCUGC	590	AUCUAUUUUUUAAAAAUCAUGG	600
S608-AS	GAAACUCAGUUUAG	608	UAAACUGAGUUUCA	595

[0339]

595	CAGCCGAAAGGCUGC		UCCACCGG	
S609-AS595	GGUGGAUGAAACUCAGUUUA	609	UAAACUGAGUUUCAUCCACCGG	595

序列表

<110> 迪克纳制药公司(Dicerna Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 用于抑制中枢神经系统中的基因表达的组合物和方法

<130> 400930-021WO

<150> US 62/829,595
<151> 2019-04-04

<160> 612

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 1
gaggucuucu gcaaccagau uuuca 25

[0001] <210> 2
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 2
aggucuucug caaccagauu uucat 25

<210> 3
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 3
gucuucugca accagauuuu cauaa 25

<210> 4
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 4
cuucugcaac cagauuuuca uaaac 25

〈210〉 5
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 5
uucugcaacc agauuuucau aaaca 25

〈210〉 6
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0002] 〈400〉 6
ucugcaacca gauuuucaua aacaa 25

〈210〉 7
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 7
cugcaaccag auuuucauaa acaat 25

〈210〉 8
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 8
ugcaaccaga uuuucauaaa caatg 25

〈210〉 9

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 9
gcaaccagau uuucauaaac aauga 25

<210> 10
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 10
caaccagauu uucauaaaca augaa 25

<210> 11
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0003]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 11
aaccagauuu ucauaaacaa ugaat 25

<210> 12
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 12
accagauuuu cauaaacaau gaatg 25

<210> 13
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 13

ccagauuuuc auaaacaaug aaugg 25

<210> 14
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 14
cagauuuuca uaaacaauga auggc 25

<210> 15
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 15
uucauaaaca augaauggca ugauu 25

[0004] <210> 16
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 16
ucauaaacaa ugaauggcau gauuc 25

<210> 17
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 17
agauuuucau aaacaaugaa uggca 25

<210> 18
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 18
gauuuucaua aacaaugaau ggcac 25

<210> 19
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 19
gccgucagca ggaaaacauu cccca 25

<210> 20
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

[0005] <400> 20
ccgucagcag gaaaacauuc cccac 25

<210> 21
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 21
ggccuuggag acccuggaca auggc 25

<210> 22
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 22
gccuuggaga cccuggacaa uggca 25

<210> 23

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 23
ccuuggagac ccuggacaau ggcaa 25

〈210〉 24
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 24
uaccuggugg auuuggacau ggucc 25

〈210〉 25
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0006]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 25
accuggugga uuuggacaug gucct 25

〈210〉 26
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 26
ccugguggau uuggacaugg ucctc 25

〈210〉 27
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 27

cugguggauu uggacauggu ccuca 25

<210> 28
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 28
ugguggauuu ggacaugguc cucaa 25

<210> 29
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 29
gguggauuug gacauggucc ucaaa 25

[0007] <210> 30
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 30
guggauuugg acaugguccu caaat 25

<210> 31
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 31
uggauuugga caugguccuc aaatg 25

<210> 32
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 32
gauuuggaca ugguccucaa augtc 25

〈210〉 33
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 33
uucccgcucc ugaugcaagc augga 25

〈210〉 34
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0008] 〈400〉 34
ucccgcuccu gaugcaagca uggaa 25

〈210〉 35
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 35
cccgcuccug augcaagcau ggaag 25

〈210〉 36
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 36
ccgcuccuga ugcaagcaug gaagc 25

〈210〉 37

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 37
cgcuccugau gcaagcaugg aagct 25

〈210〉 38
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 38
gcuccugaug caagcaugga agctg 25

〈210〉 39
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0009]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 39
cuccugaugc aagcauggaa gcugg 25

〈210〉 40
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 40
uccugaugca agcauggaag cuggg 25

〈210〉 41
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 41

aacuggaaac gugguuguga ugaag 25

〈210〉 42
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 42
acuggaaacg ugguugugau gaagg 25

〈210〉 43
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 43
cuggaaacgu gguugugaug aaggt 25

[0010] 〈210〉 44
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 44
uggaaacgug guugugauga aggta 25

〈210〉 45
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 45
ggaaacgugg uugugaugaa gguag 25

〈210〉 46
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 46
gaaacguggu ugugaugaag guagc 25

〈210〉 47
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 47
aacgugguug ugaugaaggu agctg 25

〈210〉 48
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0011] 〈400〉 48
acgugguugu gaugaaggua gcuga 25

〈210〉 49
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 49
cgugguugug augaagguag cugag 25

〈210〉 50
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 50
guugugauga agguagcuga gcaga 25

〈210〉 51

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 51
gugaugaagg uagcugagca gacac 25

〈210〉 52
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 52
aggaugugga caaaguggca uucac 25

〈210〉 53
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0012]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 53
gggagcagca accucaagag aguga 25

〈210〉 54
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 54
ggagcagcaa ccucaagaga gugac 25

〈210〉 55
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 55

gagcagcaac cucaagagag ugacc 25

<210> 56
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 56
agcagcaacc ucaagagagu gacct 25

<210> 57
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 57
gcagcaaccu caagagagug acctt 25

[0013] <210> 58
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 58
gcccuguucu ucaaccaggg ccagt 25

<210> 59
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 59
cccuguucuu caaccagggc cagtg 25

<210> 60
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 60
ccuguucuuc aaccagggcc agugc 25

〈210〉 61
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 61
cuguucuuca accagggcca gugct 25

〈210〉 62
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0014]
〈400〉 62
uguucuucaa ccagggccag ugctg 25

〈210〉 63
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 63
guucuucaac cagggccagu gcugc 25

〈210〉 64
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 64
uucuucaacc agggccagug cugct 25

〈210〉 65

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 65
cuucaaccag ggccagugcu gcugt 25

〈210〉 66
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 66
uucaaccagg gccagugcug cugtg 25

〈210〉 67
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0015]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 67
caaccagggc cagugcugcu gugcc 25

〈210〉 68
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 68
ggcucccgga ccuucgugca ggagg 25

〈210〉 69
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 69

gcucccggac cuucgugcag gagga 25

<210> 70
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 70
cucccggacc uucgugcagg aggac 25

<210> 71
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 71
ucccggaccu ucgugcagga ggaca 25

[0016] <210> 72
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 72
cccggaccuu cgugcaggag gacat 25

<210> 73
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 73
ccggaccuuc gugcaggagg acatc 25

<210> 74
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 74
ggaggacauc uaugaugagu uugtg 25

〈210〉 75
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 75
cgggccaagu cucggguggu cggga 25

〈210〉 76
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0017] 〈400〉 76
gggccaaguc ucggguggguc gggaa 25

〈210〉 77
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 77
gcagguggau gaaacucagu uuaag 25

〈210〉 78
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 78
cagguggaug aaacucaguu uaaga 25

〈210〉 79

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 79
agguggauga aacucaguuu aagaa 25

〈210〉 80
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 80
gguggaugaa acucaguuua agaag 25

〈210〉 81
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0018]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 81
guggaugaaa cucaguuuaa gaaga 25

〈210〉 82
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 82
uggaugaaac ucaguuuaag aagat 25

〈210〉 83
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 83

ggaugaaacu caguuuaaga agatc 25

<210> 84
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 84
gaugaaacuc aguuuaagaa gaucc 25

<210> 85
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 85
augaaacuca guuuaagaag aucct 25

[0019] <210> 86
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 86
ugaaacucag uuuaagaaga ucctc 25

<210> 87
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 87
gaaacucagu uuaagaagau ccucg 25

<210> 88
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 88
aaacucaguu uaagaagauc cucgg 25

〈210〉 89
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 89
aacucaguuu aagaagaucc ucggc 25

〈210〉 90
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0020] 〈400〉 90
acucaguuua agaagauccu cggct 25

〈210〉 91
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 91
cucaguuuaa gaagauccuc ggcta 25

〈210〉 92
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 92
ucaguuuaag aagauccucg gcuac 25

〈210〉 93

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 93
caguuuaaga agauccucgg cuaca 25

〈210〉 94
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 94
aguuuaagaa gauccucggc uacat 25

〈210〉 95
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0021]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 95
guuuaagaag auccucggcu acatc 25

〈210〉 96
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 96
uuuaagaaga uccucggcua cauca 25

〈210〉 97
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 97

uuaagaagau ccucggcuac aucaa 25

<210> 98
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 98
uaagaagauc cucggcuaca ucaac 25

<210> 99
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 99
aagaagaucc ucggcuacau caaca 25

[0022] <210> 100
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 100
agaagauccu cggcuacauc aacac 25

<210> 101
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 101
gaagauccuc ggcuacauca acacg 25

<210> 102
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 102
aagauccucg gcuacaucaa cacgg 25

〈210〉 103
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 103
agauccucgg cuacaucaac acggg 25

〈210〉 104
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0023] 〈400〉 104
ugcugcugac cgugguuacu ucatc 25

〈210〉 105
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 105
gcugcugacc gugguuacuu caucc 25

〈210〉 106
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 106
cugcugaccg ugguuacuuc aucca 25

〈210〉 107

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 107
gcugaccgug guuacuucau ccagc 25

<210> 108
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 108
ccagugaugc agauccugaa guuca 25

<210> 109
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0024]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 109
agugaugcag auccugaagu ucaag 25

<210> 110
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 110
gugaugcaga uccugaaguu caaga 25

<210> 111
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 111

ugaugcagau ccugaaguuc aagac 25

<210> 112
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 112
gaugcagauc cugaaguuca agacc 25

<210> 113
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 113
augcagaucc ugaaguucaa gacca 25

[0025] <210> 114
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 114
gcagauccug aaguucaaga ccata 25

<210> 115
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 115
cagauccuga aguucaagac cauag 25

<210> 116
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 116
agauccugaa guucaagacc auaga 25

〈210〉 117
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 117
gauccugaag uucaagacca uagag 25

〈210〉 118
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0026] 〈400〉 118
uccugaaguu caagaccaua gagga 25

〈210〉 119
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 119
aaguucaaga ccauagagga ggutg 25

〈210〉 120
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 120
gcugucuuca caaaggauuu ggaca 25

〈210〉 121

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 121
gucuucacaa aggauuugga caagg 25

〈210〉 122
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 122
gcaggcauac acugaaguga aaact 25

〈210〉 123
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0027]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 123
caggcauaca cugaagugaa aactg 25

〈210〉 124
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 124
aggcauacac ugaagugaaa acugt 25

〈210〉 125
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 125

ggcauacacu gaagugaaaa cugtc 25

<210> 126
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 126
gcauacacug aagugaaaac uguca 25

<210> 127
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 127
auacacugaa gugaaaacug ucaca 25

[0028] <210> 128
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 128
uacacugaag ugaaaacugu cacag 25

<210> 129
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 129
cugaagugaa aacugucaca gucaa 25

<210> 130
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 130
gucaaagugc cucagaagaa cucat 25

〈210〉 131
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 131
caaagugccu cagaagaacu cauaa 25

〈210〉 132
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0029] 〈400〉 132
aagugccuca gaagaacuca uaaga 25

〈210〉 133
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 133
agugccucag aagaacucau aagaa 25

〈210〉 134
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 134
gugccucaga agaacucaua agaat 25

〈210〉 135

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 135
ugccucagaa gaacucauaa gaatc 25

〈210〉 136
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 136
ccucagaaga acucauaaga aucat 25

〈210〉 137
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0030]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 137
cucagaagaa cucauaagaa ucatg 25

〈210〉 138
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 138
ucagaagaac ucauaagaau caugc 25

〈210〉 139
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 139

cagaagaacu cauaagaauc augca 25

<210> 140
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 140
agaagaacuc auaagaauca ugcaa 25

<210> 141
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 141
gaagaacuca uaagaaucau gcaag 25

[0031] <210> 142
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 142
aagaacucau aagaaucaug caagc 25

<210> 143
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 143
gaacucauaa gaaucaugca agctt 25

<210> 144
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 144
aacucauaag aaucaugcaa gcutc 25

〈210〉 145
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 145
cccucagcca uugauggaaa guuca 25

〈210〉 146
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0032] 〈400〉 146
ccucagccau ugauggaaag uucag 25

〈210〉 147
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 147
ucagccauug auggaaaguu cagca 25

〈210〉 148
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 148
cagccauuga uggaaaguuc agcaa 25

〈210〉 149

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 149
agccauugau ggaaaguuca gcaag 25

〈210〉 150
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 150
gccauugaug gaaaguucag caaga 25

〈210〉 151
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0033]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 151
ccauugaugg aaaguucagc aagat 25

〈210〉 152
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 152
cauugaugga aaguucagca agatc 25

〈210〉 153
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 153

auugauggaa aguucagcaa gauca 25

〈210〉 154
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 154
uugauggaaa guucagcaag aucag 25

〈210〉 155
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 155
ugauggaaag uucagcaaga ucagc 25

[0034] 〈210〉 156
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 156
gauggaaagu ucagcaagau cagca 25

〈210〉 157
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 157
auggaaaguu cagcaagauc agcaa 25

〈210〉 158
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 158
uggaaaguuc agcaagauca gcaac 25

〈210〉 159
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 159
ggaaaguuca gcaagaucag caaca 25

〈210〉 160
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0035] 〈400〉 160
gaaaguucag caagaucagc aacaa 25

〈210〉 161
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 161
aaaguucagc aagaucagca acaaa 25

〈210〉 162
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 162
aaguucagca agaucagcaa caaaa 25

〈210〉 163

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 163
aucagcaaca aaaccaagaa aaatg 25

〈210〉 164
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 164
cagcaacaaa accaagaaaa augat 25

〈210〉 165
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0036]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 165
agcaacaaaa ccaagaaaaa ugatc 25

〈210〉 166
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 166
acaaaaccaa gaaaaaugau ccutg 25

〈210〉 167
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 167

caaaaccaag aaaaaugauc cuugc 25

<210> 168
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 168
agaaaaauga uccuugcgug cugaa 25

<210> 169
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 169
aaaaaugauc cuugcgugcu gaata 25

[0037] <210> 170
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 170
aaaaugaucc uugcgugcug aauat 25

<210> 171
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 171
aaaugauccu ugcgugcuga auatc 25

<210> 172
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 172
aaugauccuu gcgugcugaa uauct 25

〈210〉 173
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 173
augauccuug cgugcugaau auctg 25

〈210〉 174
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0038] 〈400〉 174
ugauccuugc gugcugaaua ucuga 25

〈210〉 175
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 175
gauccuugcg ugcugaauau cugaa 25

〈210〉 176
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 176
uccuugcgug cugaauaucu gaaaa 25

〈210〉 177

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 177
ccuugcgugc ugaauaucug aaaag 25

〈210〉 178
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 178
cuugcgugcu gaauaucuga aaaga 25

〈210〉 179
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0039]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 179
uugcgugcug aauaucugaa aagag 25

〈210〉 180
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 180
ugcgugcuga auaucugaaa agaga 25

〈210〉 181
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 181

gcgugcugaa uaucugaaaa gagaa 25

<210> 182
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 182
cgugcugaau aucugaaaag agaaa 25

<210> 183
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 183
gugcugaaua ucugaaaaga gaaat 25

[0040] <210> 184
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 184
ugcugaauau cugaaaagag aaatt 25

<210> 185
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 185
gcugaauauc ugaaaagaga aautt 25

<210> 186
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 186
cugaauaucu gaaaagagaa auutt 25

〈210〉 187
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 187
ugaauaucug aaaagagaaa uuutt 25

〈210〉 188
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0041] 〈400〉 188
gaauaucuga aaagagaaau uuutc 25

〈210〉 189
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 189
aauaucugaa aagagaaauu uuucc 25

〈210〉 190
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 190
auaucugaaa agagaaauuu uucct 25

〈210〉 191

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 191
aucugaaaag agaaauuuuu ccuac 25

〈210〉 192
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 192
gaaaagagaa auuuuuccua caaaa 25

〈210〉 193
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0042]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 193
aaaagagaaa uuuuuccuac aaaat 25

〈210〉 194
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 194
agagaaauuu uuccuacaaa auctc 25

〈210〉 195
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 195

gagaaauuuu uccuacaaaa ucuct 25

<210> 196
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 196
agaaauuuuu ccuacaaaau cuctt 25

<210> 197
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 197
cuugggucaa gaaaguucua gaatt 25

[0043] <210> 198
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 198
gggucaagaa aguucuagaa uuuga 25

<210> 199
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 199
ggucaagaaa guucuagaau uugaa 25

<210> 200
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 200
gucaagaaag uucuagaauu ugaat 25

〈210〉 201
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 201
ucaagaaagu ucuagaauuu gaatt 25

〈210〉 202
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0044]
〈400〉 202
caagaaaguu cuagaauuug aautg 25

〈210〉 203
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 203
aagaaaguuc uagaauuuga auuga 25

〈210〉 204
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 204
agaaaguucu agaauuugaa uugat 25

〈210〉 205

<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 205
gaaaguucua gaauuugaau ugata 25

<210> 206
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 206
aaaguucuag aauuugaauu gauaa 25

<210> 207
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0045]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 207
aaguucuaga auuugaauug auaaa 25

<210> 208
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 208
aguucuagaa uuugaauuga uaaac 25

<210> 209
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 209

guucuagaau uugaauugau aaaca 25

<210> 210
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 210
uucuagaauu ugaauugaua aacat 25

<210> 211
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 211
ucuagaauuu gaauugauaa acatg 25

[0046] <210> 212
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 212
cuagaauuug aauugauaaa caugg 25

<210> 213
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 213
uagaauuuga auugauaaac auggt 25

<210> 214
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 214
agaauuugaa uugauaaaca uggtg 25

〈210〉 215
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 215
gaauuugaau ugauaaacau ggugg 25

〈210〉 216
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0047]
〈400〉 216
uaagaguaua ugaggaaccu uuuaa 25

〈210〉 217
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 217
aagaguauau gaggaaccuu uuaaa 25

〈210〉 218
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 218
agaguauaug aggaaccuuu uaaac 25

〈210〉 219

〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 219
gaguauauga ggaaccuuuu aaacg 25

〈210〉 220
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 220
aguauaugag gaaccuuuua aacga 25

〈210〉 221
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0048]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 221
guauaugagg aaccuuuuaa acgac 25

〈210〉 222
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 222
uauaugagga accuuuuaaa cgaca 25

〈210〉 223
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 223

augaggaacc uuuuaaacga caaca 25

<210> 224
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 224
gaggaaccuu uuaaacgaca acaat 25

<210> 225
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 225
aggaaccuuu uaaacgacaa caata 25

[0049] <210> 226
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 226
gaaccuuuua aacgacaaca auact 25

<210> 227
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 227
aaccuuuuaa acgacaacaa uactg 25

<210> 228
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 228
accuuuuaaa cgacaacaau acugc 25

〈210〉 229
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 229
ccuuuuaaac gacaacaaua cugct 25

〈210〉 230
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0050] 〈400〉 230
cuuuuaaacg acaacaauac ugcta 25

〈210〉 231
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 231
uaaacgacaa caauacugcu agctt 25

〈210〉 232
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 232
aaacgacaac aauacugcua gcutt 25

〈210〉 233

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 233
aacgacaaca auacugcuag cuutc 25

〈210〉 234
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 234
cgacaacaau acugcuagcu uucag 25

〈210〉 235
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0051]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 235
gacaacaaua cugcuagcuu ucagg 25

〈210〉 236
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 236
acaacaauac ugcuagcuuu cagga 25

〈210〉 237
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 237

caacaauacu gcuagcuuuc aggat 25

<210> 238
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 238
aacaauacug cuagcuuuca ggatg 25

<210> 239
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 239
acaauacugc uagcuuucag gauga 25

[0052] <210> 240
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 240
caauacugcu agcuuucagg augat 25

<210> 241
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 241
aauacugcua gcuuucagga ugatt 25

<210> 242
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 242
auacugcuag cuuucaggau gautt 25

〈210〉 243
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 243
uacugcuagc uuucaggaug auutt 25

〈210〉 244
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0053] 〈400〉 244
acugcuagcu uucaggauga uuutt 25

〈210〉 245
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 245
cugcuagcuu ucaggaugau uuuta 25

〈210〉 246
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 246
ugcuagcuuu caggaugauu uuuaa 25

〈210〉 247

<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 247
gcuagcuuuc aggaugauuu uuaaa 25

<210> 248
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 248
cuagcuuuca ggaugauuuu uaaaa 25

<210> 249
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0054]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 249
agcuuucagg augauuuuua aaaaa 25

<210> 250
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 250
gcuuucagga ugauuuuuaa aaaat 25

<210> 251
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 251

cuuucaggau gauuuuuaaa aaata 25

<210> 252
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 252
uuucaggaug auuuuuaaaa aauag 25

<210> 253
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 253
uucaggauga uuuuuaaaaa auaga 25

[0055] <210> 254
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 254
ucaggaugau uuuuaaaaaa uagat 25

<210> 255
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 255
caggaugauu uuuaaaaaau agatt 25

<210> 256
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 256
aggaugauuu uuaaaaaaua gautc 25

〈210〉 257
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 257
ggaugauuuu uaaaaaauag auuca 25

〈210〉 258
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0056]
〈400〉 258
gaugauuuuu aaaaaauaga uucaa 25

〈210〉 259
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 259
augauuuuua aaaaauagau ucaaa 25

〈210〉 260
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 260
ugauuuuuaa aaaauagauu caaat 25

〈210〉 261

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 261
gauuuuuaaa aaauagauuc aaatg 25

〈210〉 262
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 262
auuuuuaaaa aauagauuca aaugt 25

〈210〉 263
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0057]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 263
uuuuuaaaaa auagauucaa augtg 25

〈210〉 264
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 264
aaacgcuucc uauaacucga guuta 25

〈210〉 265
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 265

uauaggggaa gaaaaagcua uugtt 25

<210> 266
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 266
auaggggaag aaaaagcuau ugutt 25

<210> 267
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 267
ggggaagaaa aagcuauugu uuaca 25

[0058] <210> 268
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 268
gggaagaaaa agcuauuguu uacaa 25

<210> 269
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 269
ggaagaaaaa gcuauuguuu acaat 25

<210> 270
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 270
gaagaaaaag cuauuguuua caatt 25

<210> 271
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 271
aagaaaaagc uauuguuuac aauta 25

<210> 272
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

[0059] <400> 272
agaaaaagcu auuguuuaca auuat 25

<210> 273
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 273
gaaaaagcua uuguuuacaa uuata 25

<210> 274
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 274
aaaaagcuau uguuuacaau uauat 25

<210> 275

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 275
aaaagcuauu guuuacaauu auatc 25

〈210〉 276
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 276
aaagcuauug uuuacaauua uauca 25

〈210〉 277
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0060]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 277
aagcuauugu uuacaauuau aucac 25

〈210〉 278
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 278
agcuauuguu uacaauuaua ucacc 25

〈210〉 279
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 279

gcuauuguuu acaauuauau cacca 25

<210> 280
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 280
cuauuguuua caauuauauc accat 25

<210> 281
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 281
uauuguuuac aauuauauca ccatt 25

[0061] <210> 282
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 282
auuguuuaca auuauaucac cauta 25

<210> 283
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 283
uuguuuacaa uuauaucacc auuaa 25

<210> 284
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 284
uguuuacaau uauaucacca uuaag 25

〈210〉 285
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 285
guuuacaauu auaucaccau uaagg 25

〈210〉 286
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0062] 〈400〉 286
uacaauuaua ucaccauuaa ggcaa 25

〈210〉 287
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 287
auuauaucac cauuaaggca acugc 25

〈210〉 288
〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 288
acugcuacac ccugcuuugu auuct 25

〈210〉 289

〈211〉 25
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 289
cugcuacacc cugcuuugua uuctg 25

〈210〉 290
〈211〉 25
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 290
ugcuacaccc ugcuuuguau ucugg 25

〈210〉 291
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0063]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 291
ugaaaaucug guugcagaag accucgg 27

〈210〉 292
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 292
augaaaaucu gguugcagaa gaccucg 27

〈210〉 293
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 293

uuaugaaaau cugguugcag aagaccu 27

<210> 294
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 294
guuuaugaaa aucugguugc agaagac 27

<210> 295
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 295
uguuuaugaa aaucugguug cagaaga 27

[0064] <210> 296
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 296
uuguuuauga aaaucugguu gcagaag 27

<210> 297
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 297
auuguuuaug aaaaucuggu ugcagaa 27

<210> 298
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 298
cauuguuuau gaaaaucugg uugcaga 27

〈210〉 299
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 299
ucauuguuua ugaaaaucug guugcag 27

〈210〉 300
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0065] 〈400〉 300
uucauuguuu augaaaaucu gguugca 27

〈210〉 301
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 301
auucauuguu uaugaaaauc ugguugc 27

〈210〉 302
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 302
cauucauugu uuaugaaaau cugguug 27

〈210〉 303

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 303
ccauucauug uuuaugaaaa ucugguu 27

〈210〉 304
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 304
gccauucauu guuuaugaaa aucuggu 27

〈210〉 305
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0066]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 305
aaucaugcca uucauuguuu augaaga 27

〈210〉 306
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 306
gaaucaugcc auucauuguu uaugaag 27

〈210〉 307
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 307

ugccauucau uguuuaugaa aaucugg 27

<210> 308
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 308
gugccauuca uuguuuauga aaaucug 27

<210> 309
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 309
uggggaaugu uuuccugcug acggcau 27

[0067] <210> 310
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 310
gugggggaaug uuuuccugcu gacggca 27

<210> 311
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 311
gccauugucc agggucucca aggccgc 27

<210> 312
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 312
ugccauuguc cagggucucc aaggccg 27

〈210〉 313
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 313
uugccauugu ccagggucuc caaggcc 27

〈210〉 314
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0068] 〈400〉 314
ggaccauguc caaauccacc agguagg 27

〈210〉 315
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 315
aggaccaugu ccaaauccac cagguag 27

〈210〉 316
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 316
gaggaccaug uccaaaucca ccaggua 27

〈210〉 317

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 317
ugaggaccau guccaaaucc accaggu 27

〈210〉 318
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 318
uugaggacca uguccaaauc caccagg 27

〈210〉 319
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0069]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 319
uuugaggacc auguccaaau ccaccag 27

〈210〉 320
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 320
auuugaggac cauguccaaa uccacca 27

〈210〉 321
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 321

cauuugagga ccauguccaa auccacc 27

<210> 322
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 322
gacauuugag gaccaugucc aaaucca 27

<210> 323
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 323
uccaugcuug caucaggagc gggaaau 27

[0070] <210> 324
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 324
uuccaugcuu gcaucaggag cgggaaa 27

<210> 325
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 325
cuuccaugcu ugcaucagga gcgggaa 27

<210> 326
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 326
gcuuccaugc uugcaucagg agcggga 27

<210> 327
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 327
agcuuccaug cuugcaucag gagcggg 27

<210> 328
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

[0071] <400> 328
cagcuuccau gcuugcauca ggagcgg 27

<210> 329
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 329
ccagcuucca ugcuugcauc aggagcg 27

<210> 330
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 330
cccagcuucc augcuugcau caggagc 27

<210> 331

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 331
cuucaucaca accacguuuc caguugc 27

〈210〉 332
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 332
ccuucaucac aaccacguuu ccaguug 27

〈210〉 333
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0072]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 333
accuucauca caaccacguu uccaguu 27

〈210〉 334
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 334
uaccuucauc acaaccacgu uuccagu 27

〈210〉 335
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 335

cuaccuucau cacaaccacg uuuccag 27

<210> 336
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 336
gcuaccuuca ucacaaccac guuucca 27

<210> 337
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 337
cagcuaccuu caucacaacc acguuuc 27

[0073] <210> 338
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 338
ucagcuaccu ucaucacaac cacguuu 27

<210> 339
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 339
cucagcuacc uucaucacaa ccacguu 27

<210> 340
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 340
ucugcucagc uaccuucauc acaacca 27

〈210〉 341
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 341
gugucugcuc agcuaccuuc aucacaa 27

〈210〉 342
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0074] 〈400〉 342
gugaaugcca cuuuguccac auccuca 27

〈210〉 343
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 343
ucacucucuu gagguugcug cucccag 27

〈210〉 344
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 344
gucacucucu ugagguugcu gcuccca 27

〈210〉 345

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 345
ggucacucuc uugagguugc ugcuccc 27

〈210〉 346
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 346
aggucacucu cuugagguug cugcucc 27

〈210〉 347
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0075]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 347
aaggucacuc ucuugagguu gcugcuc 27

〈210〉 348
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 348
acuggcccug guugaagaac agggcga 27

〈210〉 349
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 349

cacuggcccu gguugaagaa cagggcg 27

<210> 350
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 350
gcacuggccc ugguugaaga acagggc 27

<210> 351
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 351
agcacuggcc cugguugaag aacaggg 27

[0076] <210> 352
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 352
cagcacuggc ccugguugaa gaacagg 27

<210> 353
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 353
gcagcacugg cccugguuga agaacag 27

<210> 354
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 354
agcagcacug gcccugguug aagaaca 27

<210> 355
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 355
acagcagcac uggcccuggu ugaagaa 27

<210> 356
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

[0077] <400> 356
cacagcagca cuggcccugg uugaaga 27

<210> 357
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 357
ggcacagcag cacuggcccu gguugaa 27

<210> 358
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 358
ccuccugcac gaagguccgg gagccgg 27

<210> 359

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 359
uccuccugca cgaagguccg ggagccg 27

〈210〉 360
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 360
guccuccugc acgaaggucc gggagcc 27

〈210〉 361
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0078]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 361
uguccuccug cacgaagguc cgggagc 27

〈210〉 362
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 362
auguccuccu gcacgaaggu ccgggag 27

〈210〉 363
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 363

gauguccucc ugcacgaagg uccggga 27

<210> 364
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 364
cacaaacuca ucauagaugu ccuccug 27

<210> 365
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 365
ucccgaccac ccgagacuug gcccggg 27

[0079] <210> 366
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 366
uucccgacca cccgagacuu ggcccgg 27

<210> 367
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 367
cuuaaacuga guuucaucca ccugcgg 27

<210> 368
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 368
ucuuaaacug aguuucaucc accugcg 27

〈210〉 369
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 369
uucuuaaacu gaguuucauc caccugc 27

〈210〉 370
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0080] 〈400〉 370
cuucuuaaac ugaguuucau ccaccug 27

〈210〉 371
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 371
ucuucuuaaa cugaguuuca uccaccu 27

〈210〉 372
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 372
aucuucuuaa acugaguuuc auccacc 27

〈210〉 373

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 373
gaucuucuua aacugaguuu cauccac 27

〈210〉 374
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 374
ggaucuucuu aaacugaguu ucaucca 27

〈210〉 375
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0081]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 375
aggaucuucu uaaacugagu uucaucc 27

〈210〉 376
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 376
gaggaucuuc uuaaacugag uuucauc 27

〈210〉 377
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 377

cgaggaucuu cuuaaacuga guuucau 27

<210> 378
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 378
ccgaggaucu ucuuaaacug aguuuca 27

<210> 379
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 379
gccgaggauc uucuuaaacu gaguuuc 27

[0082] <210> 380
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 380
agccgaggau cuucuuaaac ugaguuu 27

<210> 381
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 381
uagccgagga ucuucuuaaa cugaguu 27

<210> 382
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 382
guagccgagg aucuucuuaa acugagu 27

〈210〉 383
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 383
uguagccgag gaucuucuua aacugag 27

〈210〉 384
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0083] 〈400〉 384
auguagccga ggaucuucuu aaacuga 27

〈210〉 385
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 385
gauguagccg aggaucuucu uaaacug 27

〈210〉 386
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 386
ugauguagcc gaggaucuuc uuaaacu 27

〈210〉 387

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 387
uugauguagc cgaggaucuu cuuaaac 27

〈210〉 388
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 388
guugauguag ccgaggaucu ucuuaaa 27

〈210〉 389
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0084]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 389
uguugaugua gccgaggauc uucuuaa 27

〈210〉 390
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 390
guguugaugu agccgaggau cuucuua 27

〈210〉 391
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 391

cguguugaug uagccgagga ucuucuu 27

<210> 392
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 392
ccguguugau guagccgagg aucuucu 27

<210> 393
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 393
cccguguuga uguagccgag gaucuuc 27

[0085] <210> 394
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 394
gaugaaguaa ccacggucag cagcaau 27

<210> 395
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 395
ggaugaagua accacgguca gcagcaa 27

<210> 396
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 396
uggaugaagu aaccacgguc agcagca 27

〈210〉 397
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 397
gcuggaugaa guaaccacgg ucagcag 27

〈210〉 398
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0086] 〈400〉 398
ugaacuucag gaucugcauc acuggcc 27

〈210〉 399
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 399
cuugaacuuc aggaucugca ucacugg 27

〈210〉 400
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 400
ucuugaacuu caggaucugc aucacug 27

〈210〉 401

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 401
gucuugaacu ucaggaucug caucacu 27

〈210〉 402
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 402
ggucuugaac uucaggaucu gcaucac 27

〈210〉 403
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0087]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 403
uggucuugaa cuucaggauc ugcauca 27

〈210〉 404
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 404
uauggucuug aacuucagga ucugcau 27

〈210〉 405
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 405

cuauggucuu gaacuucagg aucugca 27

<210> 406
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 406
ucuauggucu ugaacuucag gaucugc 27

<210> 407
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 407
cucuaugguc uugaacuuca ggaucug 27

[0088] <210> 408
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 408
uccucuaugg ucuugaacuu caggauc 27

<210> 409
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 409
caaccuccuc uauggucuug aacuuca 27

<210> 410
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 410
uguccaaauc cuuugugaag acagcug 27

〈210〉 411
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 411
ccuuguccaa auccuuugug aagacag 27

〈210〉 412
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0089] 〈400〉 412
aguuuucacu ucaguguaug ccugcag 27

〈210〉 413
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 413
caguuuucac uucaguguau gccugca 27

〈210〉 414
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 414
acaguuuuca cuucagugua ugccugc 27

〈210〉 415

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 415
gacaguuuuc acuucagugu augccug 27

〈210〉 416
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 416
ugacaguuuu cacuucagug uaugccu 27

〈210〉 417
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0090]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 417
ugugacaguu uucacuucag uguaugc 27

〈210〉 418
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 418
cugugacagu uuucacuuca guguaug 27

〈210〉 419
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 419

uugacuguga caguuuucac uucagug 27

<210> 420
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 420
augaguucuu cugaggcacu uugacug 27

<210> 421
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 421
uuaugaguuc uucugaggca cuuugac 27

[0091] <210> 422
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 422
ucuuaugagu ucuucugagg cacuuug 27

<210> 423
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 423
uucuuaugag uucuucugag gcacuuu 27

<210> 424
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 424
auucuuauga guucuucuga ggcacuu 27

〈210〉 425
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 425
gauucuuaug aguucuucug aggcacu 27

〈210〉 426
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0092]

〈400〉 426
augauucuua ugaguucuuc ugaggca 27

〈210〉 427
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 427
caugauucuu augaguucuu cugaggc 27

〈210〉 428
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 428
gcaugauucu uaugaguucu ucugagg 27

〈210〉 429

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 429
ugcaugauuc uuaugaguuc uucugag 27

〈210〉 430
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 430
uugcaugauu cuuaugaguu cuucuga 27

〈210〉 431
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0093]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 431
cuugcaugau ucuuaugagu ucuucug 27

〈210〉 432
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 432
gcuugcauga uucuuaugag uucuucu 27

〈210〉 433
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 433

aagcuugcau gauucuuaug aguucuu 27

<210> 434
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 434
gaagcuugca ugauucuuau gaguucu 27

<210> 435
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 435
ugaacuuucc aucaauggcu gagggag 27

[0094] <210> 436
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 436
cugaacuuuc caucaauggc ugaggga 27

<210> 437
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 437
ugcugaacuu uccaucaaug gcugagg 27

<210> 438
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 438
uugcugaacu uuccaucaau ggcugag 27

〈210〉 439
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 439
cuugcugaac uuuccaucaa uggcuga 27

〈210〉 440
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0095] 〈400〉 440
ucuugcugaa cuuuccauca auggcug 27

〈210〉 441
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 441
aucuugcuga acuuuccauc aauggcu 27

〈210〉 442
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 442
gaucuugcug aacuuuccau caauggc 27

〈210〉 443

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 443
ugaucuugcu gaacuuucca ucaaugg 27

〈210〉 444
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 444
cugaucuugc ugaacuuucc aucaaug 27

〈210〉 445
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0096]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 445
gcugaucuug cugaacuuuc caucaau 27

〈210〉 446
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 446
ugcugaucuu gcugaacuuu ccaucaa 27

〈210〉 447
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 447

uugcugaucu ugcugaacuu uccauca 27

<210> 448
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 448
guugcugauc uugcugaacu uuccauc 27

<210> 449
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 449
uguugcugau cuugcugaac uuuccau 27

[0097] <210> 450
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 450
uuguugcuga ucuugcugaa cuuucca 27

<210> 451
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 451
uuuguugcug aucuugcuga acuuucc 27

<210> 452
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 452
uuuuguugcu gaucuugcug aacuuuc 27

〈210〉 453
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 453
cauuuuucuu gguuuuguug cugaucu 27

〈210〉 454
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0098] 〈400〉 454
aucauuuuuc uugguuuugu ugcugau 27

〈210〉 455
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 455
gaucauuuuu cuugguuuug uugcuga 27

〈210〉 456
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 456
caaggaucau uuuucuuggu uuuguug 27

〈210〉 457

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 457
gcaaggauca uuuuucuugg uuuuguu 27

〈210〉 458
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 458
uucagcacgc aaggaucauu uuucuug 27

〈210〉 459
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0099]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 459
uauucagcac gcaaggauca uuuuucu 27

〈210〉 460
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 460
auauucagca cgcaaggauc auuuuuc 27

〈210〉 461
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 461

gauauucagc acgcaaggau cauuuuu 27

<210> 462
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 462
agauauucag cacgcaagga ucauuuu 27

<210> 463
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 463
cagauauuca gcacgcaagg aucauuu 27

[0100] <210> 464
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 464
ucagauauuc agcacgcaag gaucauu 27

<210> 465
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 465
uucagauauu cagcacgcaa ggaucau 27

<210> 466
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 466
uuuucagaua uucagcacgc aaggauc 27

〈210〉 467
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 467
cuuuucagau auucagcacg caaggau 27

〈210〉 468
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0101] 〈400〉 468
ucuuuucaga uauucagcac gcaagga 27

〈210〉 469
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 469
cucuuuucag auauucagca cgcaagg 27

〈210〉 470
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 470
ucucuuuuca gauauucagc acgcaag 27

〈210〉 471

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 471
uucucuuuuc agauauucag cacgcaa 27

〈210〉 472
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 472
uuucucuuuu cagauauuca gcacgca 27

〈210〉 473
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0102]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 473
auuucucuuu ucagauauuc agcacgc 27

〈210〉 474
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 474
aauuucucuu uucagauauu cagcacg 27

〈210〉 475
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 475

aaauuucucu uuucagauau ucagcac 27

<210> 476
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 476
aaaauuucuc uuuucagaua uucagca 27

<210> 477
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 477
aaaaauuucu cuuuucagau auucagc 27

[0103] <210> 478
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 478
gaaaaauuuc ucuuuucaga uauucag 27

<210> 479
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 479
ggaaaaauuu cucuuuucag auauuca 27

<210> 480
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 480
aggaaaaauu ucucuuuuca gauauuc 27

〈210〉 481
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 481
guaggaaaaa uuucucuuuu cagauau 27

〈210〉 482
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0104] 〈400〉 482
uuuuguagga aaaauuucuc uuuucag 27

〈210〉 483
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 483
auuuuguagg aaaaauuucu cuuuuca 27

〈210〉 484
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 484
gagauuuugu aggaaaaauu ucucuuu 27

〈210〉 485

<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 485
agagauuuug uaggaaaaau uucucuu 27

<210> 486
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 486
aagagauuuu guaggaaaaa uuucucu 27

<210> 487
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0105]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 487
aauucuagaa cuuucuugac ccaagag 27

<210> 488
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 488
ucaaauucua gaacuuucuu gacccaa 27

<210> 489
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 489

uucaaauucu agaacuuucu ugaccca 27

<210> 490
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 490
auucaaauuc uagaacuuuc uugaccc 27

<210> 491
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 491
aauucaaauu cuagaacuuu cuugacc 27

[0106] <210> 492
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 492
caauucaaau ucuagaacuu ucuugac 27

<210> 493
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 493
ucaauucaaa uucuagaacu uucuuga 27

<210> 494
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 494
aucaauucaa auucuagaac uuucuug 27

〈210〉 495
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 495
uaucaauuca aauucuagaa cuuucuu 27

〈210〉 496
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0107] 〈400〉 496
uuaucaauuc aaauucuaga acuuucu 27

〈210〉 497
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 497
uuuaucaauu caaauucuag aacuuuc 27

〈210〉 498
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 498
guuuaucaau ucaaauucua gaacuuu 27

〈210〉 499

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 499
uguuuaucaa uucaaauucu agaacuu 27

〈210〉 500
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 500
auguuuauca auucaaauuc uagaacu 27

〈210〉 501
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0108]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 501
cauguuuauc aauucaaauu cuagaac 27

〈210〉 502
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 502
ccauguuuau caauucaaau ucuagaa 27

〈210〉 503
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 503

accauguuua ucaauucaaa uucuaga 27

<210> 504
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 504
caccauguuu aucaauucaa auucuag 27

<210> 505
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 505
ccaccauguu uaucaauuca aauucua 27

[0109] <210> 506
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 506
uuaaaagguu ccucauauac ucuuacc 27

<210> 507
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 507
uuuaaaaggu uccucauaua cucuuac 27

<210> 508
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 508
guuuaaaagg uuccucauau acucuua 27

〈210〉 509
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 509
cguuuaaaag guuccucaua uacucuu 27

〈210〉 510
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0110] 〈400〉 510
ucguuuaaaa gguuccucau auacucu 27

〈210〉 511
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 511
gucguuuaaa agguuccuca uauacuc 27

〈210〉 512
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 512
ugucguuuaa aagguuccuc auauacu 27

〈210〉 513

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 513
uguugucguu uaaaagguuc cucauau 27

〈210〉 514
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 514
auuguugucg uuuaaaaggu uccucau 27

〈210〉 515
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0111]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 515
uauuguuguc guuuaaaagg uuccuca 27

〈210〉 516
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 516
aguauuguug ucguuuaaaa gguuccu 27

〈210〉 517
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 517

caguauuguu gucguuuaaa agguucc 27

<210> 518
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 518
gcaguauugu ugucguuuaa aagguuc 27

<210> 519
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 519
agcaguauug uugucguuua aaagguu 27

[0112] <210> 520
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 520
uagcaguauu guugucguuu aaaaggu 27

<210> 521
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 521
aagcuagcag uauuguuguc guuuaaa 27

<210> 522
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 522
aaagcuagca guauuguugu cguuuaa 27

〈210〉 523
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 523
gaaagcuagc aguauuguug ucguuua 27

〈210〉 524
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0113] 〈400〉 524
cugaaagcua gcaguauugu ugucguu 27

〈210〉 525
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 525
ccugaaagcu agcaguauug uugucgu 27

〈210〉 526
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 526
uccugaaagc uagcaguauu guugucg 27

〈210〉 527

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 527
auccugaaag cuagcaguau uguuguc 27

〈210〉 528
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 528
cauccugaaa gcuagcagua uuguugu 27

〈210〉 529
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0114]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 529
ucauccugaa agcuagcagu auuguug 27

〈210〉 530
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 530
aucauccuga aagcuagcag uauuguu 27

〈210〉 531
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 531

aaucauccug aaagcuagca guauugu 27

<210> 532
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 532
aaaucauccu gaaagcuagc aguauug 27

<210> 533
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 533
aaaaucaucc ugaaagcuag caguauu 27

[0115] <210> 534
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 534
aaaaaucauc cugaaagcua gcaguau 27

<210> 535
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 535
uaaaaaucau ccugaaagcu agcagua 27

<210> 536
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 536
uuaaaaauca uccugaaagc uagcagu 27

〈210〉 537
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 537
uuuaaaaauc auccugaaag cuagcag 27

〈210〉 538
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0116]
〈400〉 538
uuuuaaaaau cauccugaaa gcuagca 27

〈210〉 539
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 539
uuuuuuaaaa aucauccuga aagcuag 27

〈210〉 540
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 540
auuuuuuaaa aaucauccug aaagcua 27

〈210〉 541

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 541
uauuuuuuaa aaaucauccu gaaagcu 27

〈210〉 542
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 542
cuauuuuuua aaaaucaucc ugaaagc 27

〈210〉 543
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0117]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 543
ucuauuuuuu aaaaaucauc cugaaag 27

〈210〉 544
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 544
aucuauuuuu uaaaaaucau ccugaaa 27

〈210〉 545
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 545

aaucuauuuu uuaaaaauca uccugaa 27

<210> 546
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 546
gaaucuauuu uuuaaaaauc auccuga 27

<210> 547
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 547
ugaaucuauu uuuuaaaaau cauccug 27

[0118] <210> 548
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 548
uugaaucuau uuuuuaaaaa ucauccu 27

<210> 549
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 549
uuugaaucua uuuuuuaaaa aucaucc 27

<210> 550
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 550
auuugaaucu auuuuuuaaa aaucauc 27

〈210〉 551
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 551
cauuugaauc uauuuuuuaa aaaucau 27

〈210〉 552
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0119] 〈400〉 552
acauuugaau cuauuuuuua aaaauca 27

〈210〉 553
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 553
cacauuugaa ucuauuuuuu aaaaauc 27

〈210〉 554
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 554
uaaacucgag uuauaggaag cguuuca 27

〈210〉 555

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 555
aacaauagcu uuuucuuccc cuauaaa 27

〈210〉 556
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 556
aaacaauagc uuuuucuucc ccuauaa 27

〈210〉 557
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0120]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 557
uguaaacaau agcuuuuucu uccccua 27

〈210〉 558
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 558
uuguaaacaa uagcuuuuuc uuccccu 27

〈210〉 559
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 559

auuguaaaca auagcuuuuu cuucccc 27

<210> 560
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 560
aauuguaaac aauagcuuuu ucuuccc 27

<210> 561
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 561
uaauuguaaa caauagcuuu uucuucc 27

[0121] <210> 562
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 562
auaauuguaa acaauagcuu uuucuuc 27

<210> 563
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 563
uauaauugua aacaauagcu uuuucuu 27

<210> 564
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 564
auauaauugu aaacaauagc uuuuucu 27

〈210〉 565
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 565
gauauaauug uaaacaauag cuuuuuc 27

〈210〉 566
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0122]
〈400〉 566
ugauauaauu guaaacaaua gcuuuuu 27

〈210〉 567
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 567
gugauauaau uguaaacaau agcuuuu 27

〈210〉 568
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 568
ggugauauaa uuguaaacaa uagcuuu 27

〈210〉 569

〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 569
uggugauaua auuguaaaca auagcuu 27

〈210〉 570
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 570
auggugauau aauuguaaac aauagcu 27

〈210〉 571
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0123]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 571
aauggugaua uaauuguaaa caauagc 27

〈210〉 572
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 572
uaauggugau auaauuguaa acaauag 27

〈210〉 573
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 573

uuaaugguga uauaauugua aacaaua 27

<210> 574
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 574
cuuaauggug auauaauugu aaacaau 27

<210> 575
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 575
ccuuaauggu gauauaauug uaaacaa 27

[0124] <210> 576
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 576
uugccuuaau ggugauauaa uuguaaa 27

<210> 577
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 577
gcaguugccu uaauggugau auaauug 27

<210> 578
<211> 27
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 578
agaauacaaa gcagggugua gcaguug 27

〈210〉 579
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 579
cagaauacaa agcagggugu agcaguu 27

〈210〉 580
〈211〉 27
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0125] 〈400〉 580
ccagaauaca aagcagggug uagcagu 27

〈210〉 581
〈211〉 36
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 581
uucauaaaca augaauggca gcagccgaaa ggcugc 36

〈210〉 582
〈211〉 36
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 582
ucauaaacaa ugaauggcaa gcagccgaaa ggcugc 36

〈210〉 583

<210> 36
<211> RNA
<212> 人工序列(Artificial Sequence)
<213>

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 583
gaaacguggu ugugaugaag gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 584
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 584
guugugauga agguagcuga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 585
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0126]

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 585
gguggaugaa acucaguuua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 586
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 586
caguuuaaga agauccucgg gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 587
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 587

uuuaagaaga uccucggcua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 588
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 588
guucuagaau uugaauugau gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 589
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 589
ccuuuuaaac gacaacaaua gcagccgaaa ggcugc 36

[0127] <210> 590
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 590
augauuuuua aaaaauagau gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 591
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 591
ugccauucau uguuuaugaa gg 22

<210> 592
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 592
uugccauuca uuguuuauga gg 22

〈210〉 593
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 593
cuucaucaca accacguuuc gg 22

〈210〉 594
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

[0128] 〈400〉 594
ucagcuaccu ucaucacaac gg 22

〈210〉 595
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 595
uaaacugagu uucauccacc gg 22

〈210〉 596
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 596
ccgaggaucu ucuuaaacug gg 22

〈210〉 597

〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 597
uagccgagga ucuucuuaaa gg 22

〈210〉 598
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 598
aucaauucaa auucuagaac gg 22

〈210〉 599
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

[0129]

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 599
uauuguuguc guuuaaaagg gg 22

〈210〉 600
〈211〉 22
〈212〉 RNA
〈213〉 人工序列(Artificial Sequence)

〈220〉
〈223〉 合成多核苷酸

〈400〉 600
aucuauuuuu uaaaaaucau gg 22

〈210〉 601
〈211〉 93
〈212〉 DNA
〈213〉 智人(Homo sapiens)

〈400〉 601
aaccagcagc ccgaggtctt ctgcaaccag attttcataa acaatgaatg gcacgatgcc 60

gtcagcagga aaacattccc caccgtcaat ccg 93

<210> 602
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 602
acctacctgg cggccttgga gaccctggac aatggcaagc cctatgtcat ctcctacctg 60

gtggatttgg acatggtcct caaatgtctc cggtattatg c 101

<210> 603
<211> 51
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 603
ccgtggaatt tcccgctcct gatgcaagca tggaagctgg gcccagcctt g 51

<210> 604
<211> 59
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 604
[0130] gccttggcaa ctggaaacgt ggttgtgatg aaggtagctg agcagacacc cctcaccgc 59

<210> 605
<211> 71
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 605
gagcaggggc cgcaggtgga tgaaactcag tttaagaaga tcctcggcta catcaacacg 60

gggaagcaag a 71

<210> 606
<211> 52
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 606
tctcttgggt caagaaagtt ctagaatttg aattgataaa catggtgggt tg 52

<210> 607
<211> 93
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 607
tgagggtaag agtatatgag gaacctttta aacgacaaca atactgctag ctttcaggat 60

gatttttaaa aaatagattc aaatgtgtta tcc 93

<210> 608
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 608
gaaacucagu uuagcagccg aaaggcugc 29

<210> 609
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 609
[0131] gguggaugaa acucaguuua 20

<210> 610
<211> 2076
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 610
attggctgcc gcgcggggcg gggagcgggg tcggctcagt ggccctgaga ccctagctct 60

gctctcggtc cgctcgctgt ccgctagccc gctgcgatgt tgcgcgctgc cgcccgcttc 120

gggccccgcc tgggccgccg cctcttgtca gccgccgcca cccaggccgt gcctgccccc 180

aaccagcagc ccgaggtctt ctgcaaccag attttcataa acaatgaatg gcacgatgcc 240

gtcagcagga aaacattccc caccgtcaat ccgtccactg gagaggtcat ctgtcaggta 300

gctgaagggg acaaggaaga tgtggacaag gcagtgaagg ccgcccgggc cgccttccag 360

ctgggctcac cttggcgccg catggacgca tcacacaggg gccggctgct gaaccgcctg 420

gccgatctga tcgagcggga ccggacctac ctggcggcct tggagaccct ggacaatggc 480

aagccctatg tcatctccta cctggtggat ttggacatgg tcctcaaatg tctccggtat 540

tatgccggct gggctgataa gtaccacggg aaaaccatcc ccattgacgg agacttcttc 600

agctacacac gccatgaacc tgtgggggtg tgcgggcaga tcattccgtg gaatttcccg 660

ctcctgatgc aagcatggaa gctgggccca gccttggcaa ctggaaacgt ggttgtgatg 720

aaggtagctg agcagacacc cctcaccgcc ctctatgtgg ccaacctgat caaggaggct 780

ggctttcccc ctggtgtggt caacattgtg cctggatttg gccccacggc tggggccgcc 840

attgcctccc atgaggatgt ggacaaagtg gcattcacag gctccactga gattggccgc 900

gtaatccagg ttgctgctgg gagcagcaac ctcaagagag tgaccttgga gctgggggg 960

aagagcccca acatcatcat gtcagatgcc gatatggatt gggccgtgga acaggcccac 1020

ttcgccctgt tcttcaacca gggccagtgc tgctgtgccg gctcccggac cttcgtgcag 1080

gaggacatct atgatgagtt tgtggagcgg agcgttgccc gggccaagtc tcgggtggtc 1140

gggaacccct ttgatagcaa gaccgagcag gggccgcagg tggatgaaac tcagtttaag 1200

aagatcctcg gctacatcaa cacggggaag caagaggggg cgaagctgct gtgtggtggg 1260

ggcattgctg ctgaccgtgg ttacttcatc cagcccactg tgtttggaga tgtgcaggat 1320

ggcatgacca tcgccaagga ggagatcttc gggccagtga tgcagatcct gaagttcaag 1380

accatagagg aggttgttgg gagagccaac aattccacgt acgggctggc cgcagctgtc 1440

[0132]

ttcacaaagg atttggacaa ggccaattac ctgtcccagg ccctccaggc gggcactgtg 1500

tgggtcaact gctatgatgt gtttggagcc cagtcaccct ttggtggcta caagatgtcg 1560

gggagtggcc gggagttggg cgagtacggg ctgcaggcat acactgaagt gaaaactgtc 1620

acagtcaaag tgcctcagaa gaactcataa gaatcatgca agcttcctcc ctcagccatt 1680

gatggaaagt tcagcaagat cagcaacaaa accaagaaaa atgatccttg cgtgctgaat 1740

atctgaaaag agaaattttt cctacaaaat ctcttgggtc aagaaagttc tagaatttga 1800

attgataaac atggtgggtt ggctgagggt aagagtatat gaggaacctt ttaaacgaca 1860

acaatactgc tagctttcag gatgattttt aaaaaataga ttcaaatgtg ttatcctctc 1920

tctgaaacgc ttcctataac tcgagtttat aggggaagaa aaagctattg tttacaatta 1980

tatcaccatt aaggcaactg ctacaccctg ctttgtattc tgggctaaga ttcattaaaa 2040

actagctgct cttaacttac aaaaaaaaaa aaaaaa 2076

<210> 611
<211> 2124
<212> DNA
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

〈400〉 611

[0133]

ccctgccctc cgtccgctcg cagcccgcta tcctgctgcc atgttgcgtg ctgccgcccg 60

cttcgggccc cgcctgggcc tccgcttctt gtcagccgcc gccacccagg ccgtgcccgc 120

ccccaaccag cagcccgagg tcttctgcaa caaggacttc agctcccaga agccaggact 180

tggctgttgg acttccagtg ctggagtggc cagggctgtc agtgaaagct tatggaatgc 240

gtgggtgaat gaatctcaac ttttacaaaa caaaatcttc ataaacaatg aatggcacaa 300

tgccgtcagc aggaaaacat tccccacagt caatccgtcc actggagagg tcatctgcca 360

ggtagctgaa ggggacaagg aagatgtgga caaggcagtg aaggccgccc gggccgcctt 420

ccagctgggc tcaccttggc gtcgcatgga cgcgtcacac aggggccggc tgctgaaccg 480

gctggctgat ctgatcgagc gggaccggac ctacctggcg gccttggaga ctctggacaa 540

tggcaaaccc tatgtcacct cctacctggt ggatttggac atggtcctca aatgtctccg 600

gtattatgcc ggctgggctg ataagtacca cgggaaaacc attcccattg acggagactt 660

cttcagctac acccgccatg aacctgtggg ggtgtgcggg cagatcattc cgtggaattt 720

cccactcctg atgcaagcat ggaagctggg cccagccttg gcgactggaa acgtggttgt 780

gatgaaggta gctgagcaga cacccctcac tgccctctat gtggccaacc tgatcaagga 840

ggccggcttt ccccctggtg tggtcaacat tgttcctgga tttggcccca cagccggggc 900

cgccatcgcc tcccatgagg atgtggacaa agtggcattc acaggctcca ccgagattgg 960

ccgcctcatc caggttgctg ccgggagcag caatctcaag agagtgacct tggagctggg 1020

gggaaagagc cccaacatca tcatgtcaga tgccgacatg gactgggccg tggagcaggc 1080

ccacttcgcc ctgttcttca accagggcca atgctgctgt gctggctccc ggaccttcgt 1140

gcaggaggac atctatgacg agtttgtgga gcggagcgtt gcccgggcca agtctcgggt 1200

ggtcgggaac ccctttgaca gcaagaccga gcaggggccg caggtggatg aaactcagtt 1260

taagaagatc ctcggctaca tcaacactgg gaaacaagag ggggcgaagc tgctgtgtgg 1320

tgggggcatt gctgctgacc gtggttactt catccagccc accgtgtttg gagatgtgca 1380

ggatggcatg accatcgcca aggaggagat cttcgggcca gtgatgcaga tcctgaagtt 1440

caagaccata gaggaagttg ttgggagagc caacaattcc acgtacgggc tggccgcagc 1500

tgtcttcaca aaggatttgg acaaggccaa ttacctgtcc caggccctcc aggcgggcac 1560

cgtgtgggtc aactgctatg atgtgtttgg agcccagtca ccctttggcg gctacaagat 1620

gtcgggcagt ggccgggagc tgggcgagta cggcctgcag gcatacactg aagtgaaaac 1680

tatcacagtc aaagtgcctc agaagaactc ataagaacca tgtgggcttt ctccctcagc 1740

cattgatgga aagttcagca agatcagcga caaaaccaag aaaaatgatc cttgcgtgct 1800

gaatatctga aaagagaaat tcttcctaca aaatctcttg ggtcaagaaa gttctagaat 1860

ttgaattgat aaacatggtg ggttggctga gggtaagagt ctatgagaaa ccttttaaat 1920

gacaacaata ctgctagctt tcagggtgca tttttaaaaa atagattcaa atgtcttatc 1980

ctctctctga aacgcctcct gtaacttgag tttatagggg aagaaaaagc cattgtttac 2040

aattatatca gcatcaaggc aactgctaca ccctgctttg tattctgggc taagattcat 2100

taaaaacaag ctgctctcaa ctta 2124

<210> 612
<211> 3883
<212> DNA
<213> 小家鼠(Mus musculus)

<400> 612
attctcttcg ccgccatatc tgcacagatg tgagccttag gcgccagcca ccctgctagg 60

agcgcacacc actctggcta ggctttctca gggttctgca aactccatct ctgacttggc 120

[0134] tttgggagcc aggggtcgcg ccccttaggc cgtgaggggc tgggactccc tgaccacgcc 180

cccgtgtctc cgcctcccat tggcggctgc agggggcgga ggcgaggact tgttcttcaa 240

cgctgcagtc gccctccgat cggcaaggct tctctcggct ccgttcggct cggctcgccc 300

atttcagttc agttcgggtc agttaagctc cgctcagttc agcatgctgc gcgccgcact 360

caccactgtc cgccgcggac cgcgcctgag ccgcctgttg tccgccgccg ccaccagcgc 420

ggtgccagcc cccaaccatc agcctgaggt cttctgcaac cagatcttca ttaacaatga 480

gtggcacgac gccgtcagca ggaaaacatt tcccaccgtc aacccttcca caggggaggt 540

catctgccag gtggccgaag ggaacaagga ggacgtagac aaggcagtga aggctgctcg 600

tgcagccttc cagctgggct cgccctggcg ccgcatggat gcatctgacc ggggccggct 660

gttgtaccga ttggcggatc tcattgaacg ggaccggacc tacctagcgg ccttggagac 720

cctggacaac ggcaagcctt atgtcatctc gtacctggtg gatttggaca tggtcctgaa 780

atgtctccgc tattacgctg gctgggctga caagtaccat gggaaaacca ttcccatcga 840

cggcgacttc ttcagctata cccgccatga gcctgtgggc gtgtgtggac agatcattcc 900

gtggaacttc ccgctcctga tgcaagcatg gaaactgggc ccagccctgg caaccgggaa 960

[0135]

cgtggtggtg atgaaggtgg ccgagcagac accgctcacc gcgctctacg tggccaactt 1020

gatcaaggag gcaggctttc cccctggcgt ggtcaatatc gttcccggat tcggccctac 1080

cgccggggct gccatcgcat cccatgaggg tgtggacaaa gtggcgttca caggctccac 1140

ggaggttggt cacctaatcc aggtggccgc cgggagcagc aacctcaaga gagtaaccct 1200

ggagctgggg ggaaagagtc ccaacatcat catgtccgac gctgacatgg actgggctgt 1260

ggagcaggcc cactttgccc tgttcttcaa ccagggccag tgctgctgcg caggctcccg 1320

gaccttcgtg caggagaatg tgtatgacga attcgtggaa cgcagcgtgg ctcgggccaa 1380

gtctcgggtg gtggggaacc ccttcgacag ccggacggag caggggcctc aggtggatga 1440

aactcagttt aagaagatcc tcggctacat caaatcggga caacaagaag gggcgaagct 1500

gctgtgtggt gggggcgctg ccgcggaccg tggctacttt atccagccca ccgtgttcgg 1560

ggacgtaaaa gacggcatga ccattgccaa ggaggagatc tttggaccag tgatgcaaat 1620

cctcaaattc aagaccatcg aggaggttgt ggggcgggcc aatgattcta agtatgggct 1680

ggcagccgcc gtcttcacaa aggacctgga taaagccaat tacctgtccc aagctctgca 1740

ggctggcact gtgtggatca actgctacga tgtgtttggg gcccagtctc catttggggg 1800

ctataagatg tcagggagtg gcagggagct gggcgagtat ggcctgcagg cgtacacaga 1860

agtgaagacg gttactgtca aagtgccaca gaagaactcg taaagcggca tgcctgcttc 1920

ctcagcccgc acccgaaaac ccaacaagat atactgagaa aaaccgccac acacactgcg 1980

cctccaaaga gaaacccctt caccaaagtg tcttgggtca agaaagaatt ttataaacag 2040

ggcggggctg gtgggggggg aagctcctga taaactgggt aggggatgaa gctcaatgca 2100

gaccgatcac gcgtccagat gtgcaggatg ctgccttcaa cctgcagtcc ctaagcagca 2160

aatgagcaat aaaaatcagc agatcaaagc cacggggtca gttctctaag acgtaaattc 2220

tgagtcttat ctctgttgca ttccgtaact ctctgctttg ggaggagaca aggccgtcct 2280

tagaattgaa ttagctctgt ggaacactag cgccttggtg tttactggtc agaagtcatg 2340

aaaggcagga cccctctcta ttcctggata cacgggacgc caggatgtcc ccactatttg 2400

gtgatatcat gtatatctca ttaccctcat ccccatcttg gtacctggga tcttggttct 2460

cacaagtaat tctaggctga cgaggaggga tgtaagctaa agggagggga gtcactattc 2520

ttggctgcag ctacattttg gaatttcaca ctggcctatc tcacaggcca gaggaggtag 2580

tgacacccgt ttgatccttt ccaagggtga gccaggttag gtttcaacca agggacctca 2640

cggctcggca tcagttgcat gctgctaact aacctggagt cgattcagcc aaaagacagt 2700

ttccagaagt ggctctgttc tcccaatctg ttctgcggcc tctttgaggc acagagcaga 2760

gcagagccat gtcatgtgca cagtgcaagg tctgcctctc gaactaccag aaccaagaga 2820

gattggaggt attagtgaca gtggcctgat ggaggtggca ggtgatggcc cgtgaaggta 2880

gattttcagg gaataagaga atgtggcagt gactggcagc tgcaatgcag actctggttc 2940

aggctatggt cactgcagat gcctggatgt gtgacagatg tgatgacatt gctgaaagac 3000

agagggaccc actcccagtg gaaggccaag agagctcttg agcagggctc cagttacgtg 3060

agctttctcc ctcttgtacc agaaggttcc attcctagag gttttagcta cctgtgacct 3120

ctgccctgtg tataaatggg gttactgtga ctatcccaac cctgccctgt cctaaagtac 3180

cttcaagggc caccttgtgc ccaacctgta gattattccc tatacagaaa tgctcatgat 3240

[0136] gtttggcata aaaaaaaaat taagccagca attagcaata gtcattgtga gaagttacac 3300

aactcttggt gccgctacgc ttgtgttttg gggtgttgag ttagctctgc atgggtgctg 3360

caatactcaa tcctggaagc ccaggagcca agatggttgc tcgtagctga taggtgggca 3420

aatatgccac gtgggtacaa cggctgcagg catgatgctc acatcgggca cagggccgca 3480

ccgatgcatg cagcctggac cagtgtgtgc ttattttcag aatttccgtt tatactctta 3540

tgctatgcat gacgattagc tgcctggtac ctgccctgag cagggataag caggtcaagt 3600

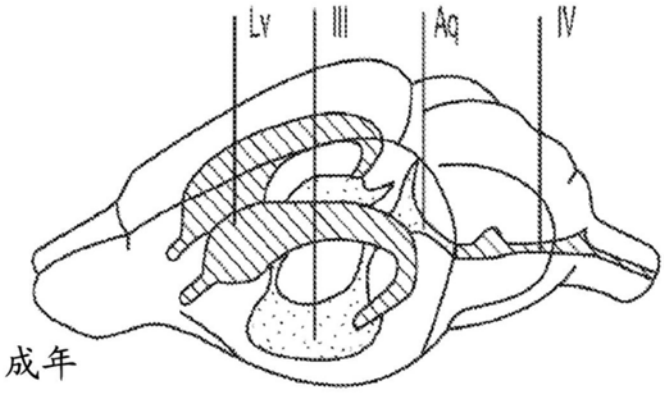
ccaaggtcca caggagctgg gaagcttagg ggcgaaggtc acagatctta ctcacctagt 3660

gagtgaacaa ggcgtggaga gcaagctgcc atcacaggca caagaaacgg acggtgagct 3720

tagctttaga actagccagt cagaggcaga gctgagggta gaaggctgat gaagccctga 3780

agttgtcctt cgacctccat atacacatcc ctgtatgtgc atgcgcactc aatgaaataa 3840

ataagtaaat acaattttta aagatcaaaa aaaaaaaaaa aaa 3883


Lv
III
Aq
IV
成年
体积(μL):40
产量(μL/小时):20
转化量/天:12

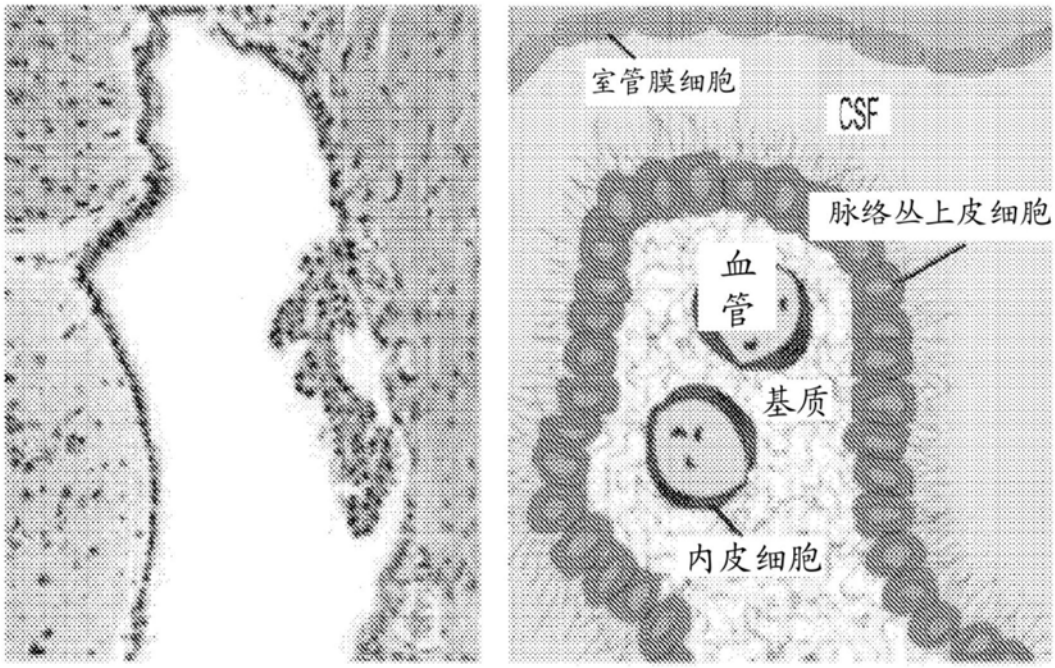

室管膜细胞
CSF
脉络丛上皮细胞
血管
基质
内皮细胞
脉络丛(侧脑室)-产生 CSF

图1

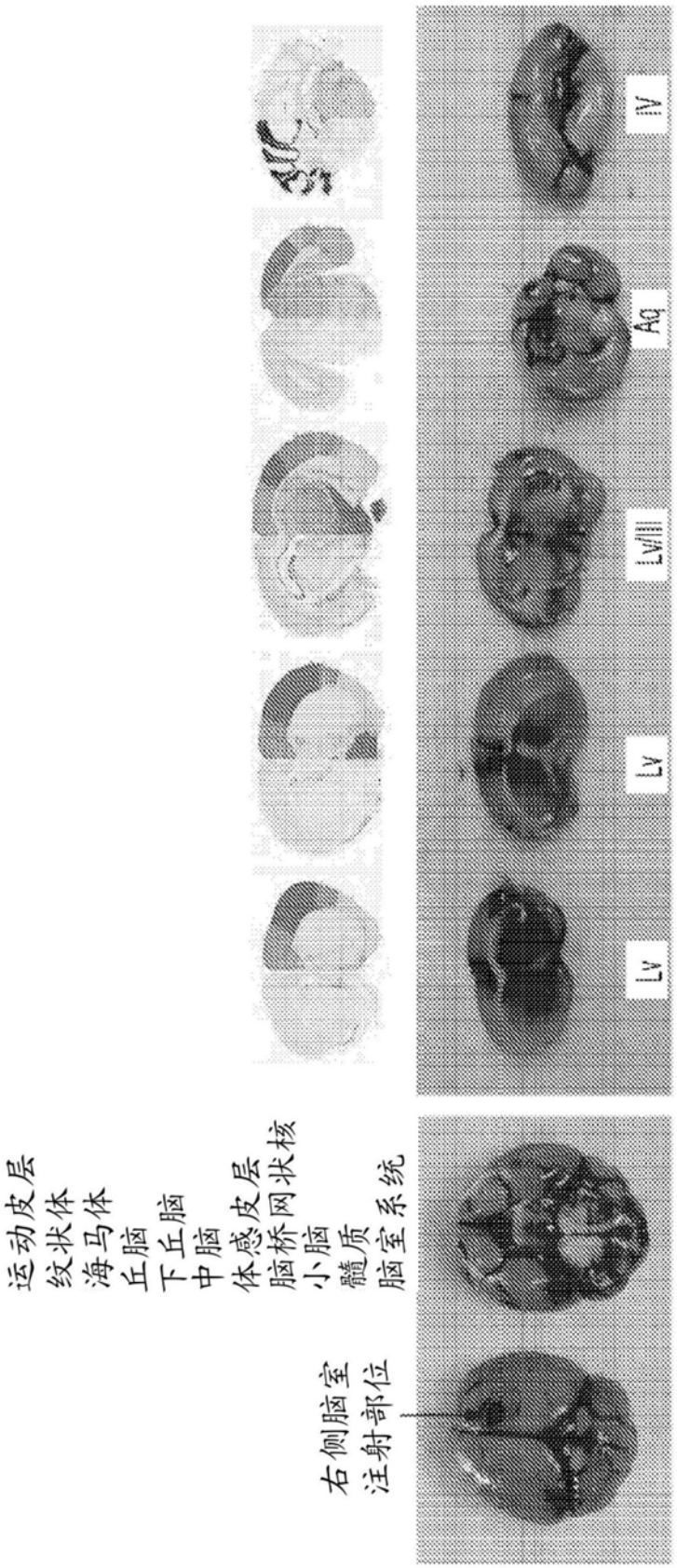

运动皮层
纹状体
海马体
丘脑
下丘脑
中脑
体感皮层
脑桥网状核
小脑
髓质
脑室系统
右侧脑室
注射部位
Lv
Lv
Lv/III
Aq
IV

图2

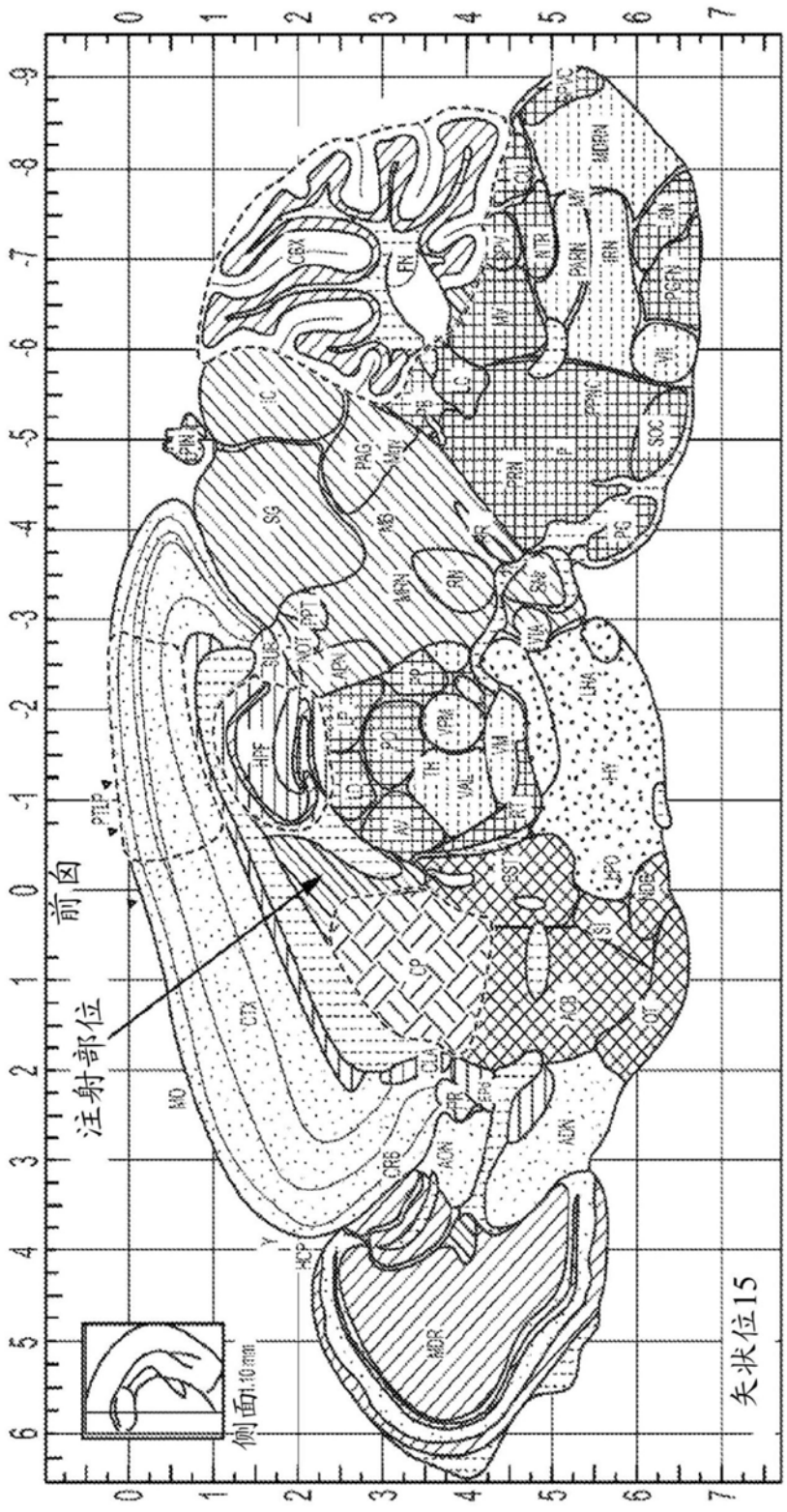


图3A

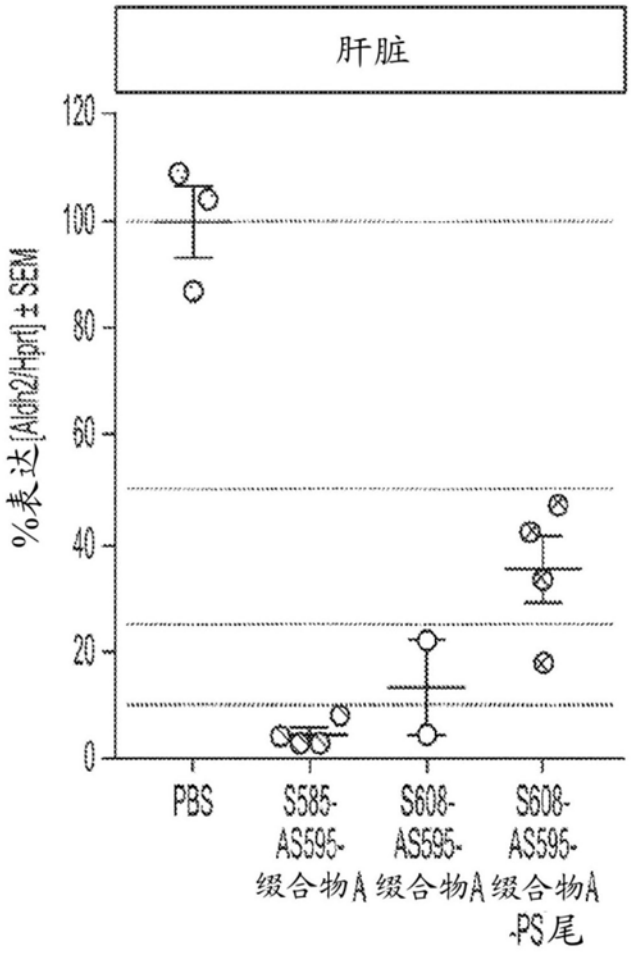

肝脏
%表达[Alcb2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A-PS尾

图3B

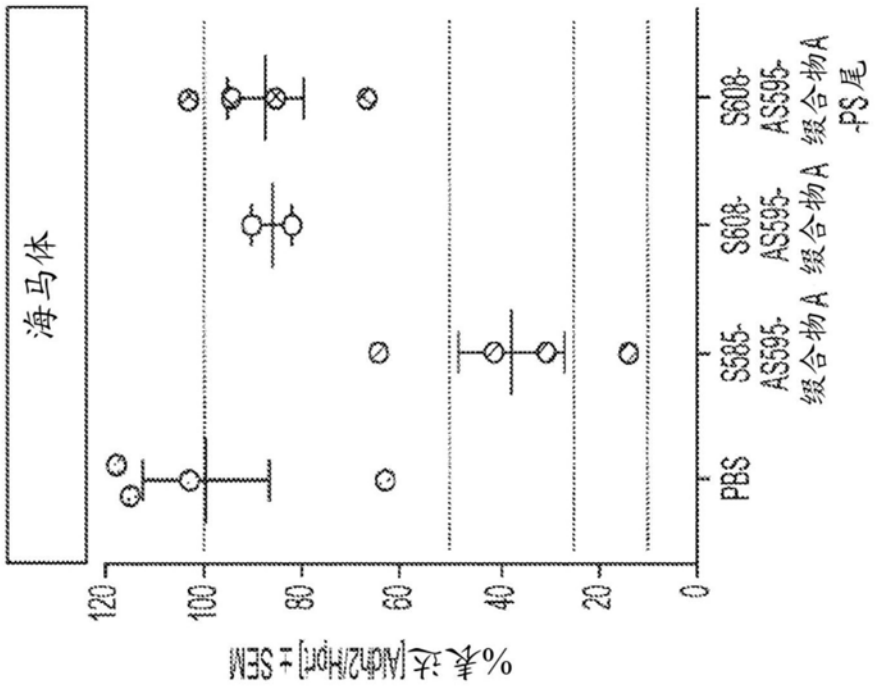

海马体
%表达[Actin2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-级合物A
S608-AS595-级合物A
S608-AS595-级合物A-PS尾

图3C

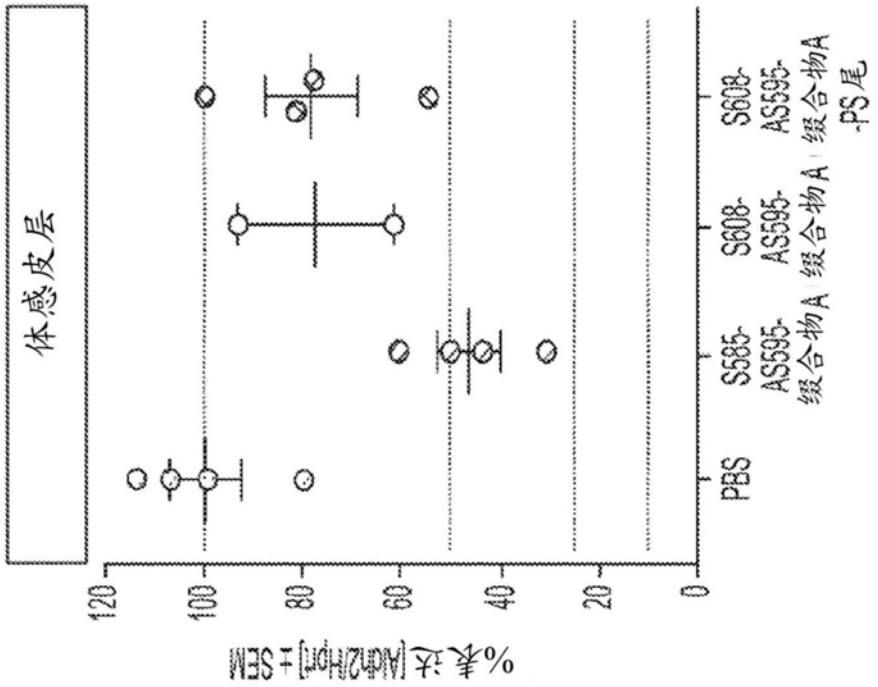

体感皮层
%表达[Actin2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-级合物A
S608-AS595-级合物A
S608-AS595-级合物A-PS尾

图3D

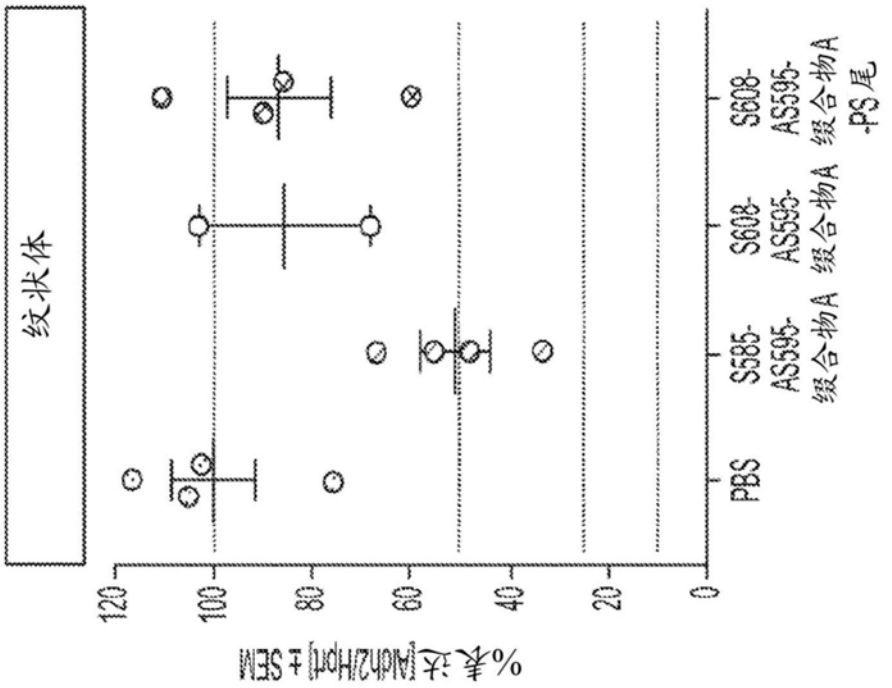

纹状体
%未处理[Malat2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A-PS尾

图3E

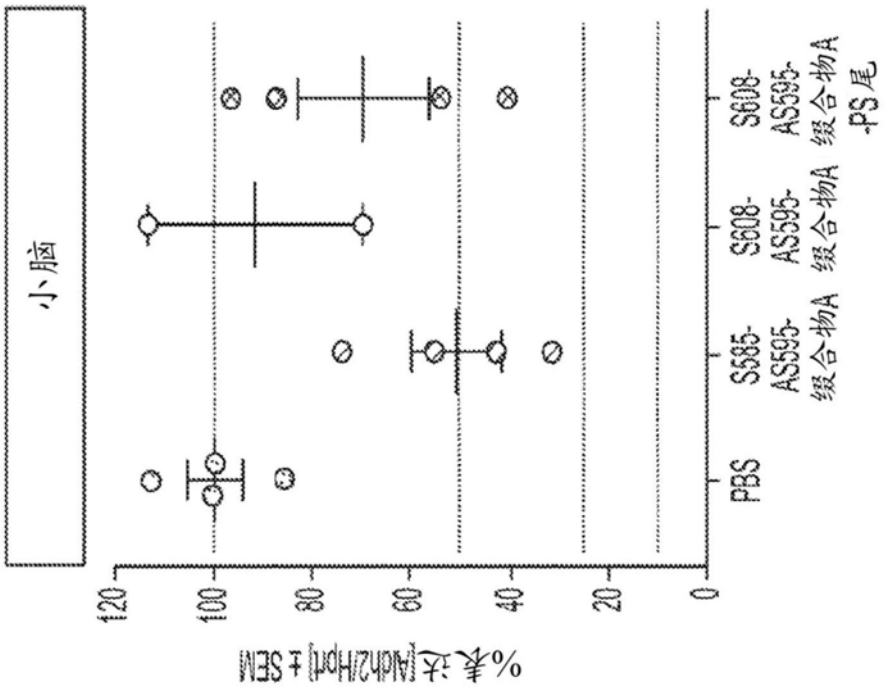

小脑
%未处理[Malat2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A-PS尾

图3F

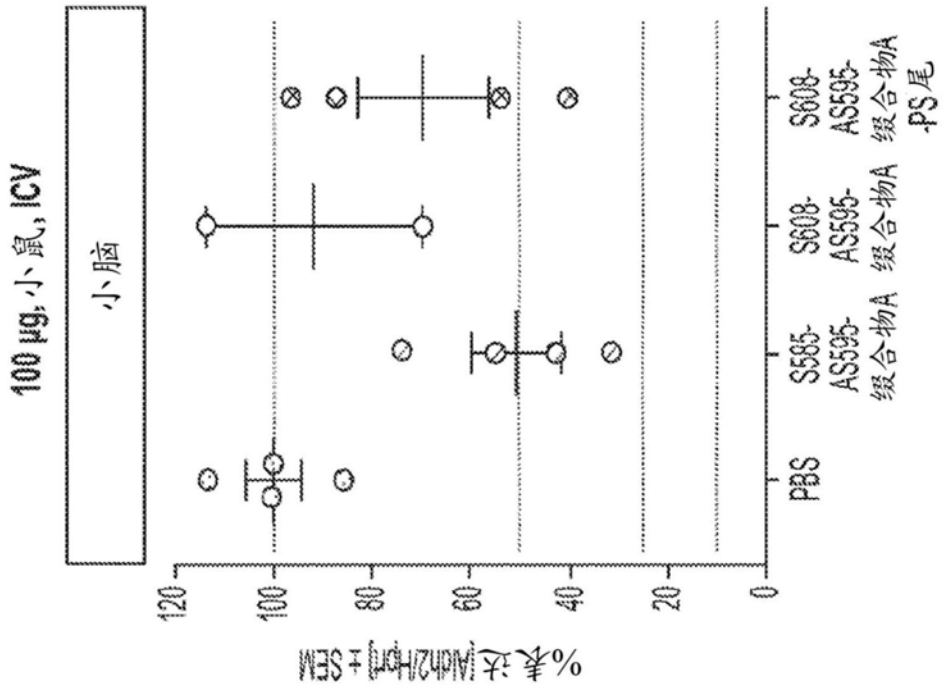

100 μg, 小鼠, ICV
小脑
% 未处理 (Malat1/Hprt1) ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
S585-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A
S608-AS595-缀合物A-PS尾

图3G

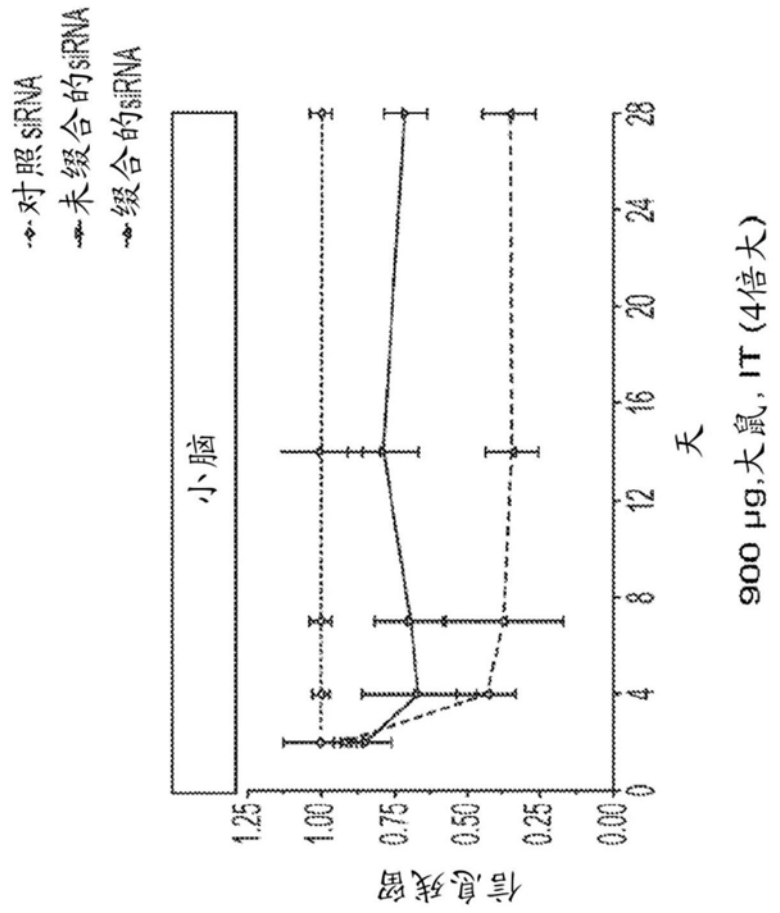

对照siRNA
未缀合的siRNA
缀合的siRNA
小脑
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
4
8
12
16
20
24
28
天
900 µg,大鼠, IT (4倍大)

图4

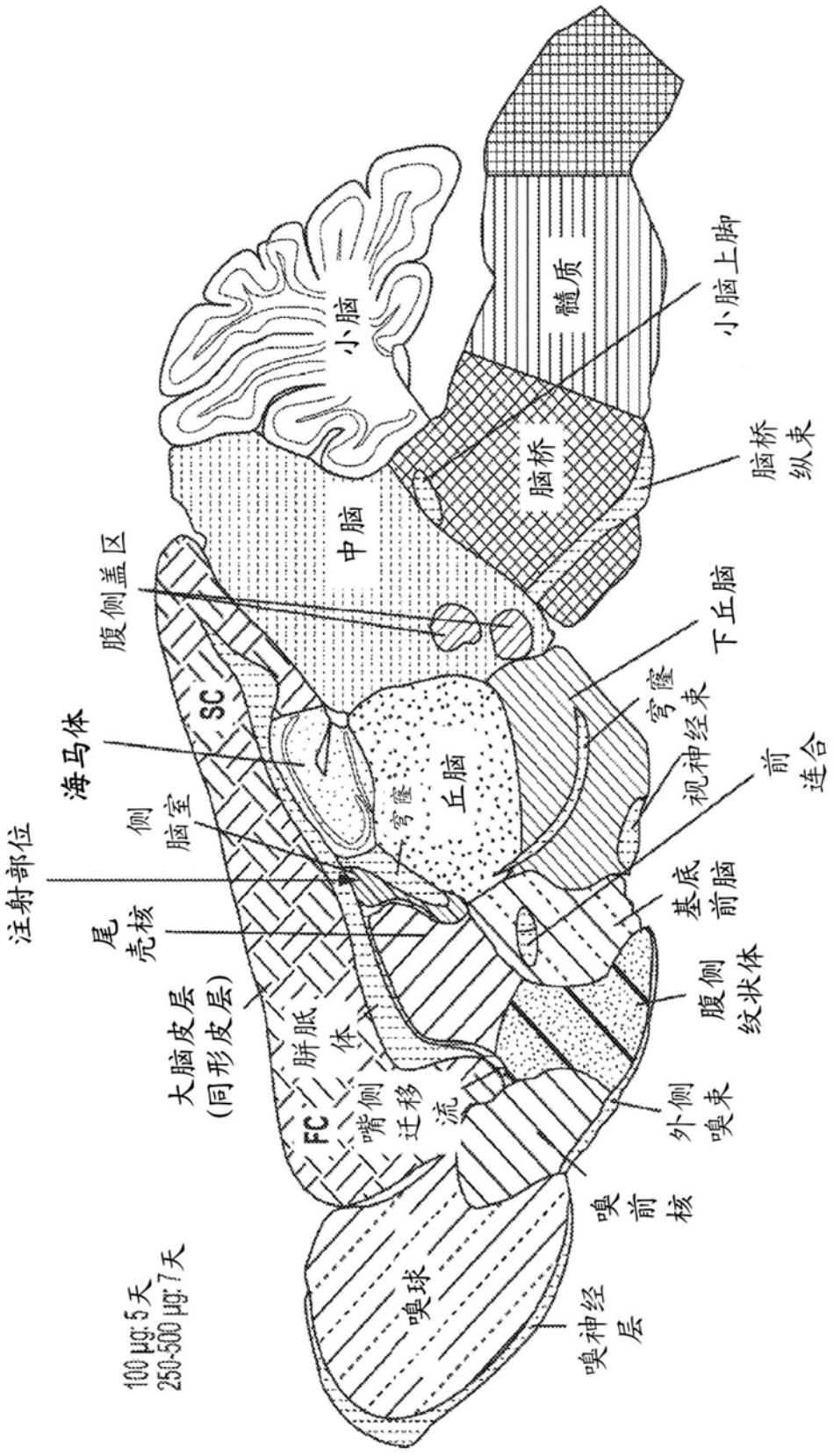

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
海马体
SC
穹窿
视神经束
前连合
侧脑室
丘脑
注射部位
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
(同形皮层)
FC
脐侧迁移流
腹侧纹状体
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层
100 μg: 5天
250-500 μg: 7天

图5

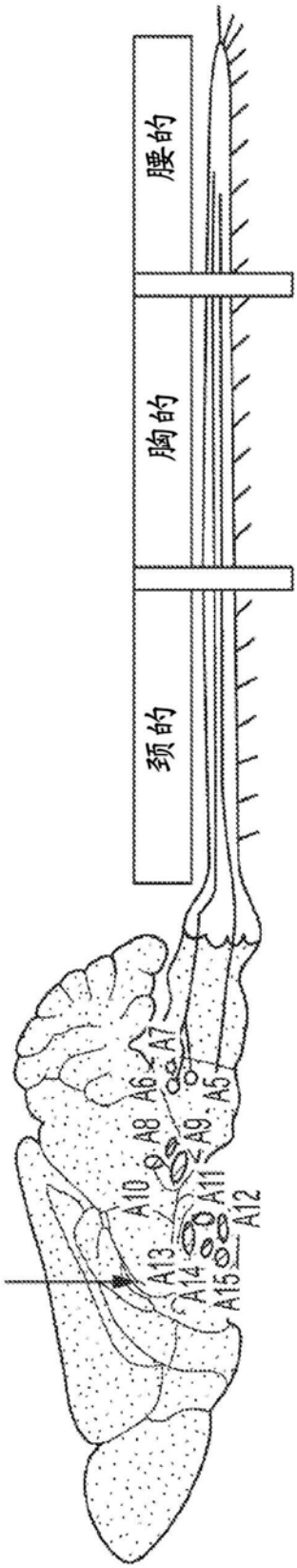


图5续

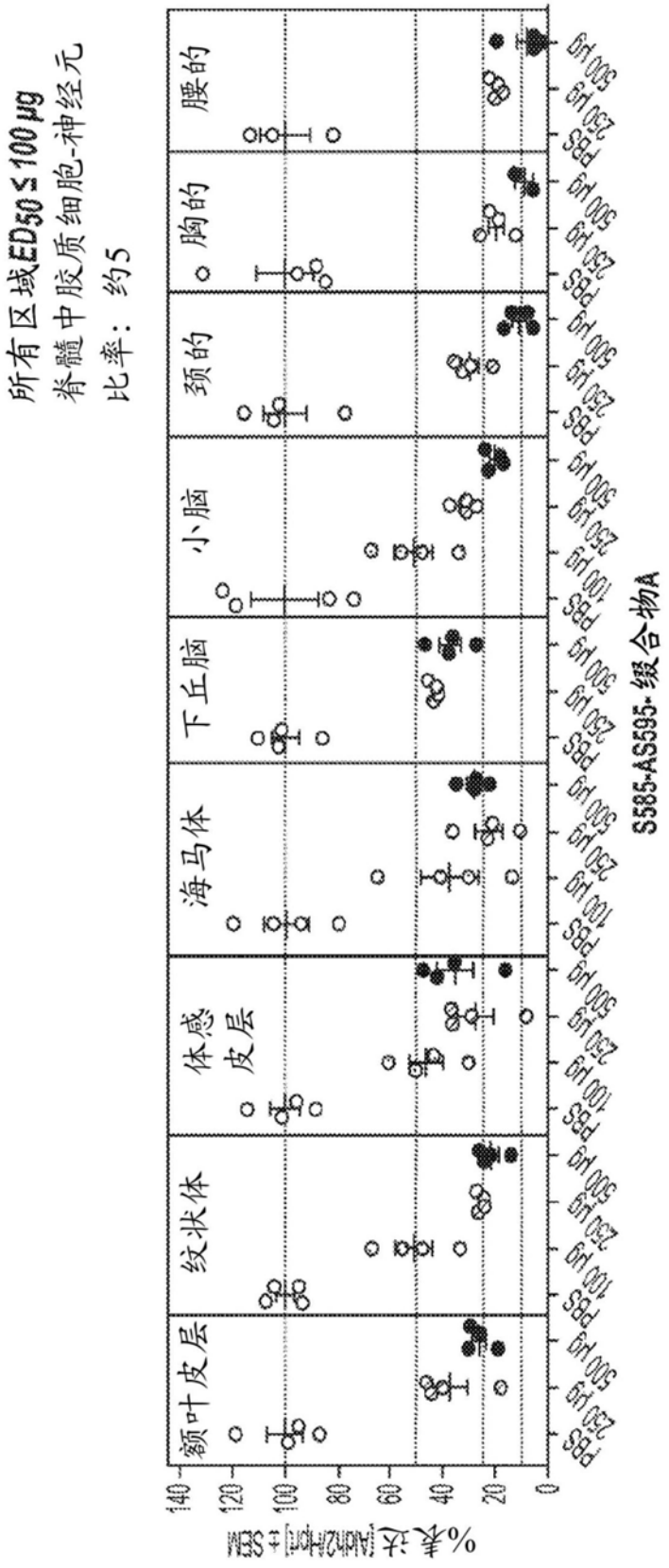

所有区域ED50≤100 μg
脊髓中胶质细胞-神经元
比率：约5
额叶皮层
纹状体
体感皮层
海马体
下丘脑
小脑
颈的
胸的
腰的
PBS
100 μg
250 μg
500 μg
S585-AS595-缀合物A
%杀伤

图5续

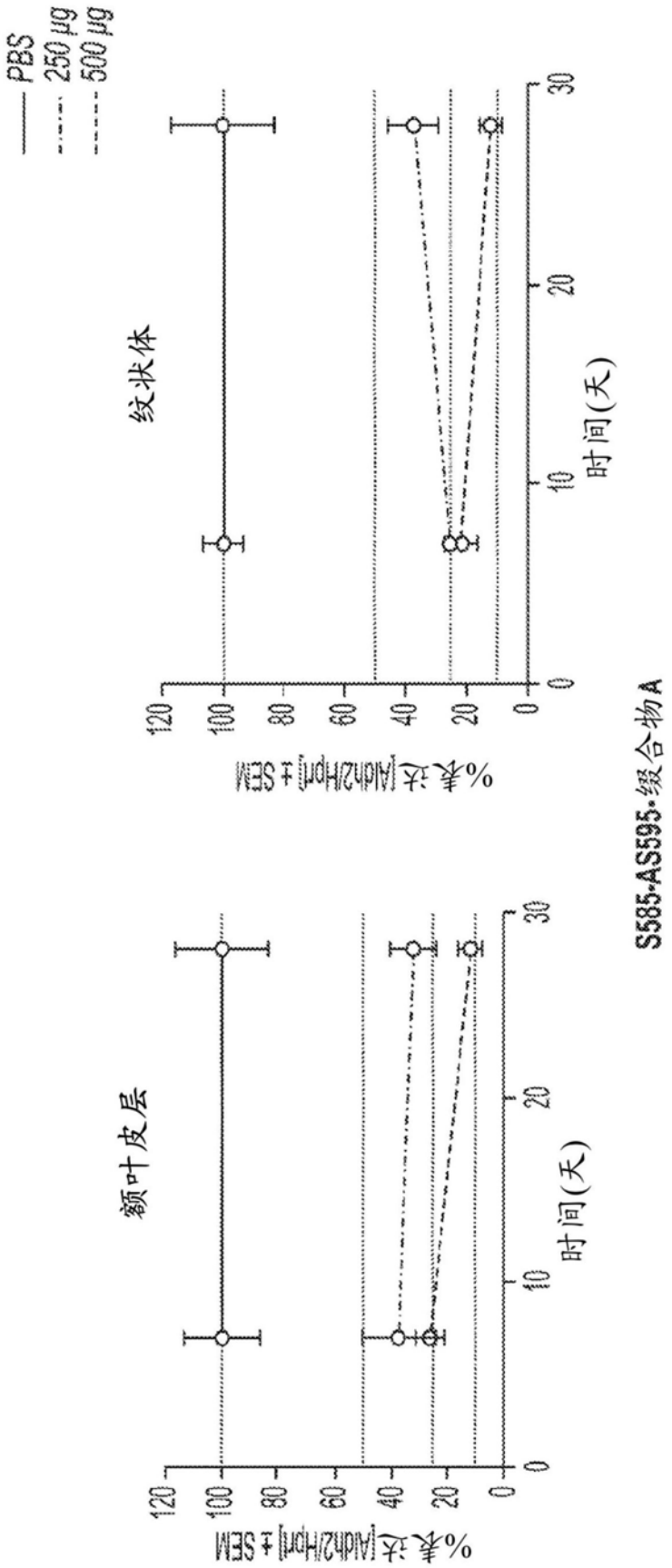


图6

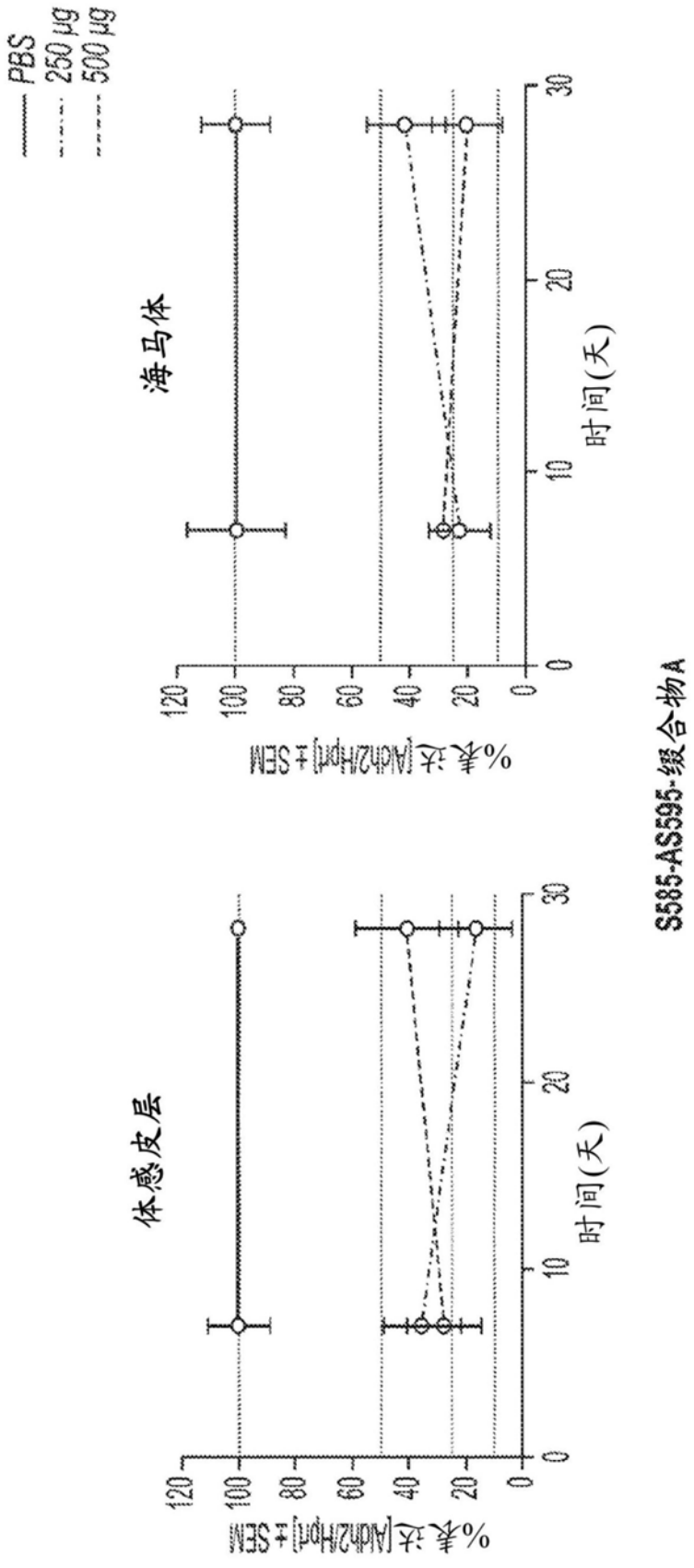

PBS
250 μg
500 μg
海马体
体感皮层
% 未注 [Ad5h2Hpn1] ± SEM
时间(天)
0
10
20
30
0
20
40
60
80
100
120
S585-AS595-级合物A

图6续

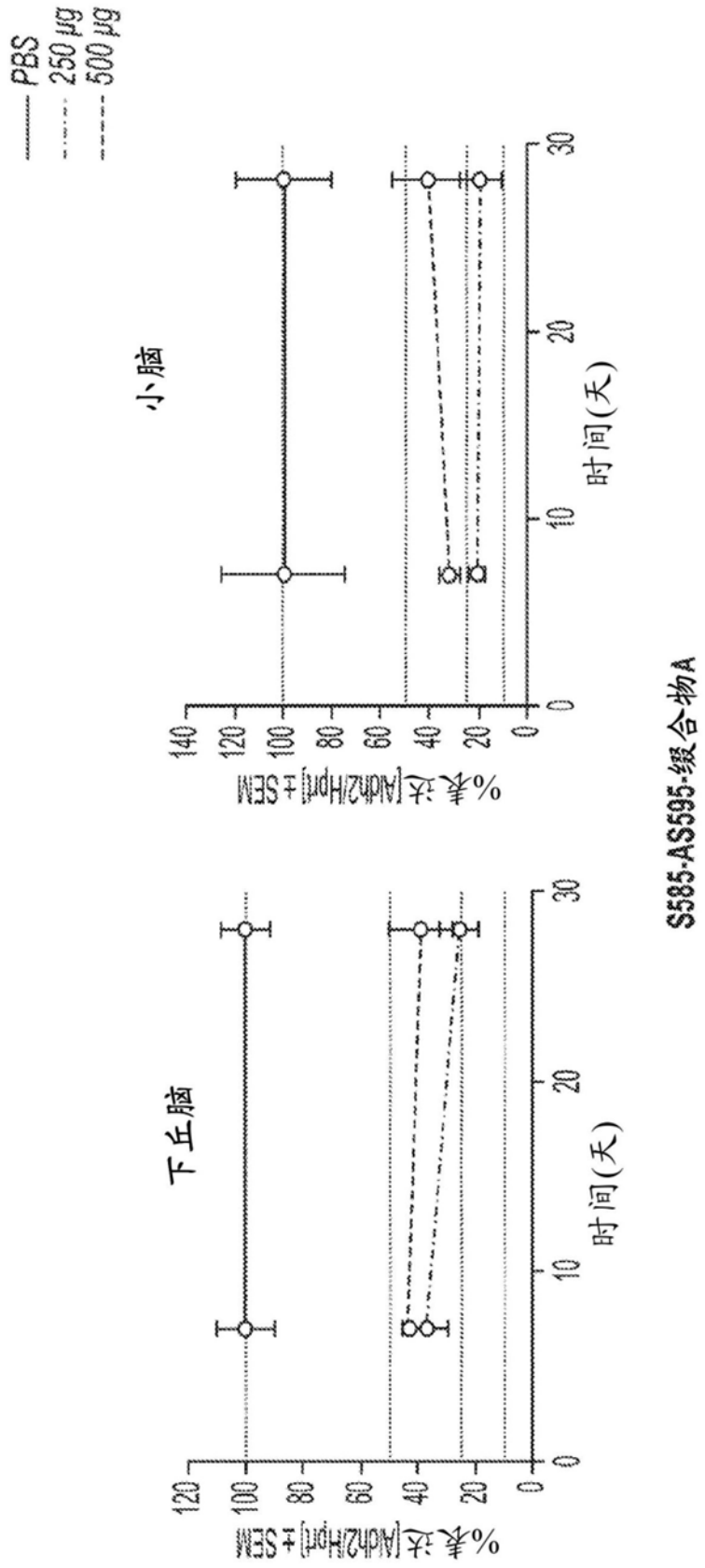


图6续

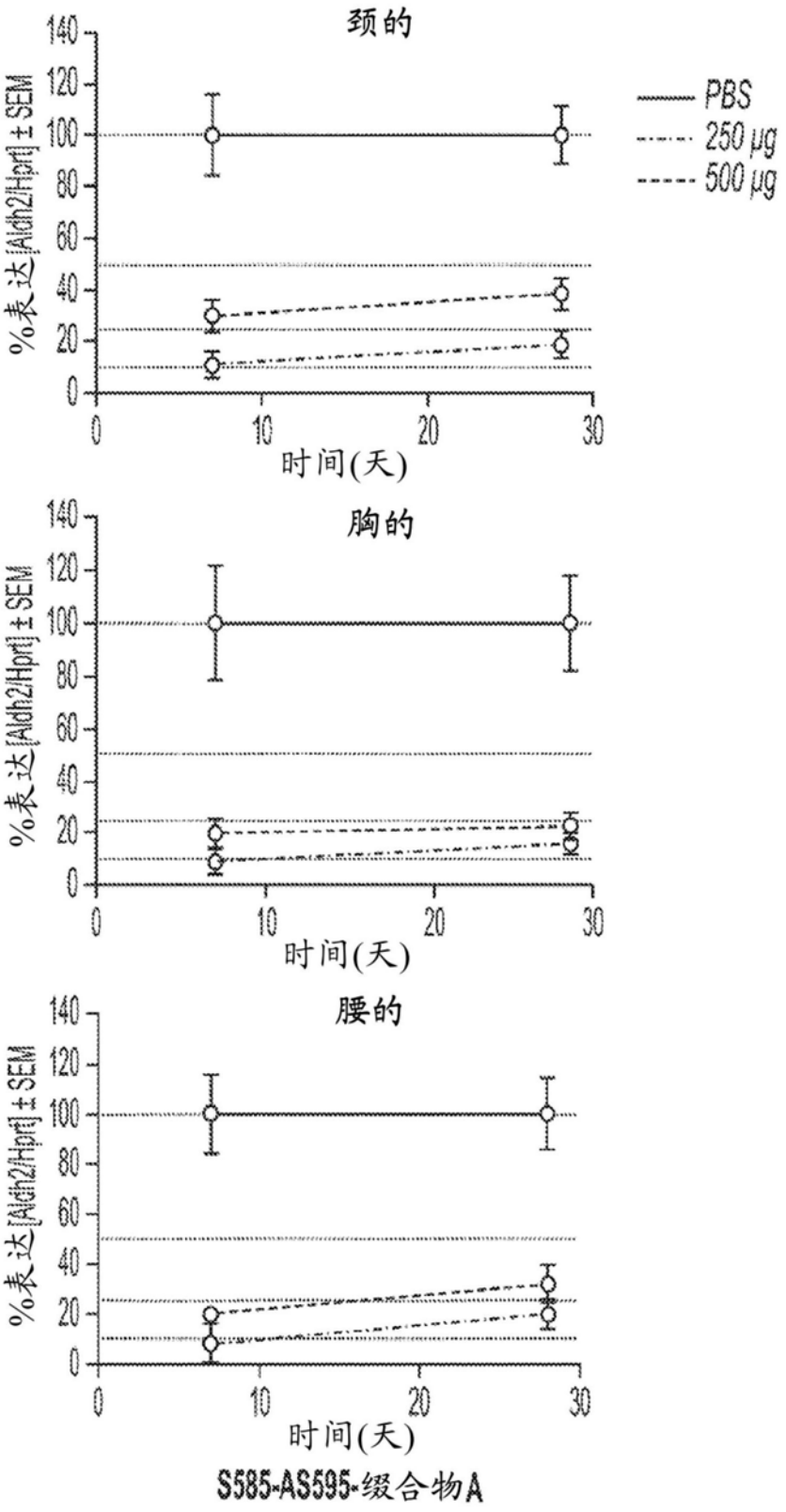

颈的
%表达[Aldh2/Hprt]±SEM
时间(天)
PBS
250 μg
500 μg
胸的
%表达[Aldh2/Hprt]±SEM
时间(天)
腰的
%表达[Aldh2/Hprt]±SEM
时间(天)
S585-AS595-缀合物A

图7

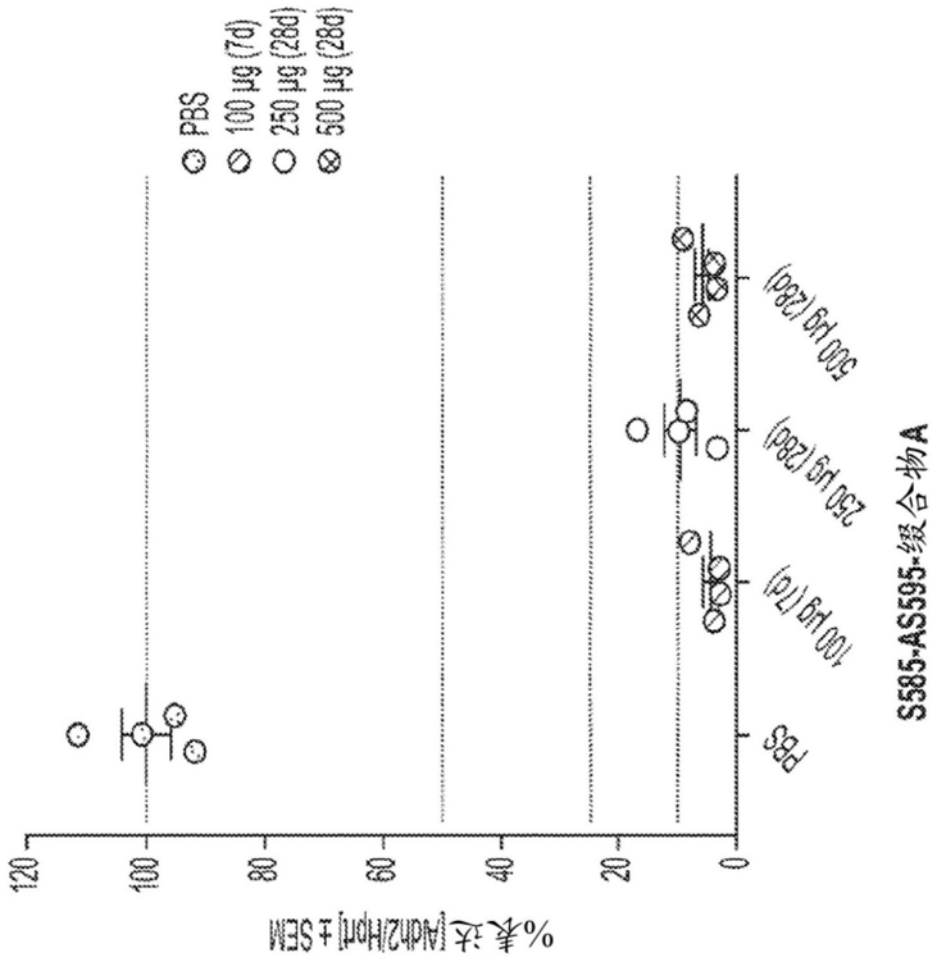

PBS
100 µg (7d)
250 µg (28d)
500 µg (28d)
%未达[Ach2/Hpn] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
100 µg (7d)
250 µg (28d)
500 µg (28d)
S585-AS595-缀合物A

图8

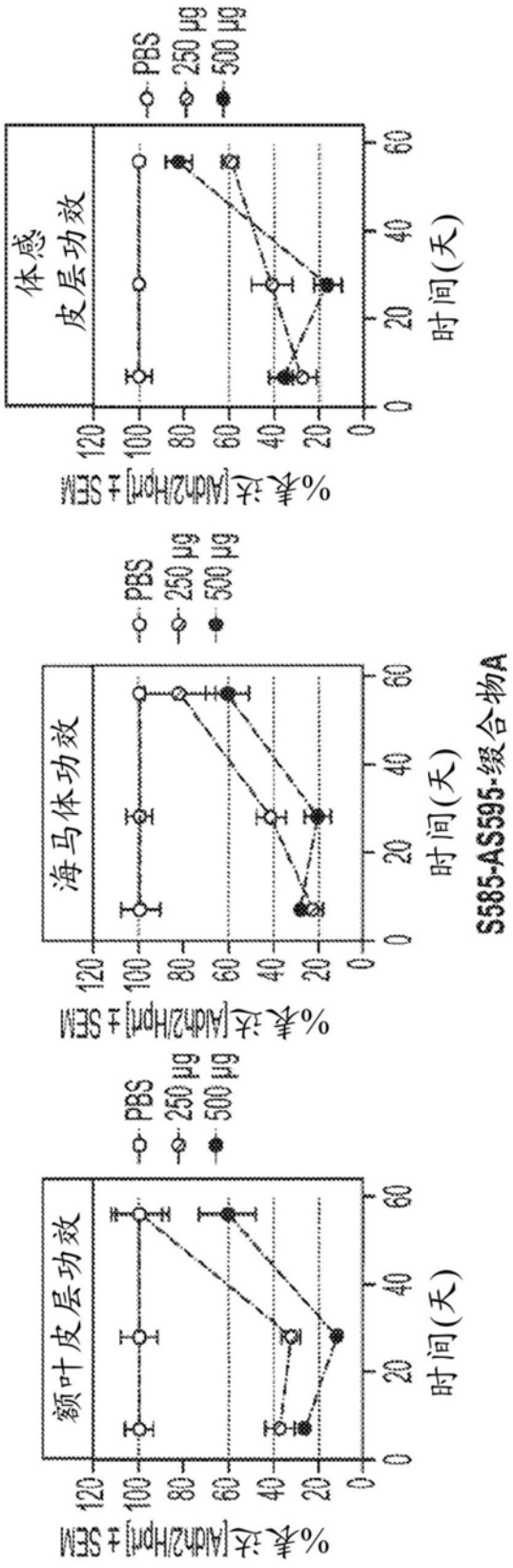

额叶皮层功效
海马体功效
体感
皮层功效
PBS
250 μg
500 μg
%未处理(Abs2/Hpm)±SEM
时间(天)
S585-AS595-缀合物A

图9

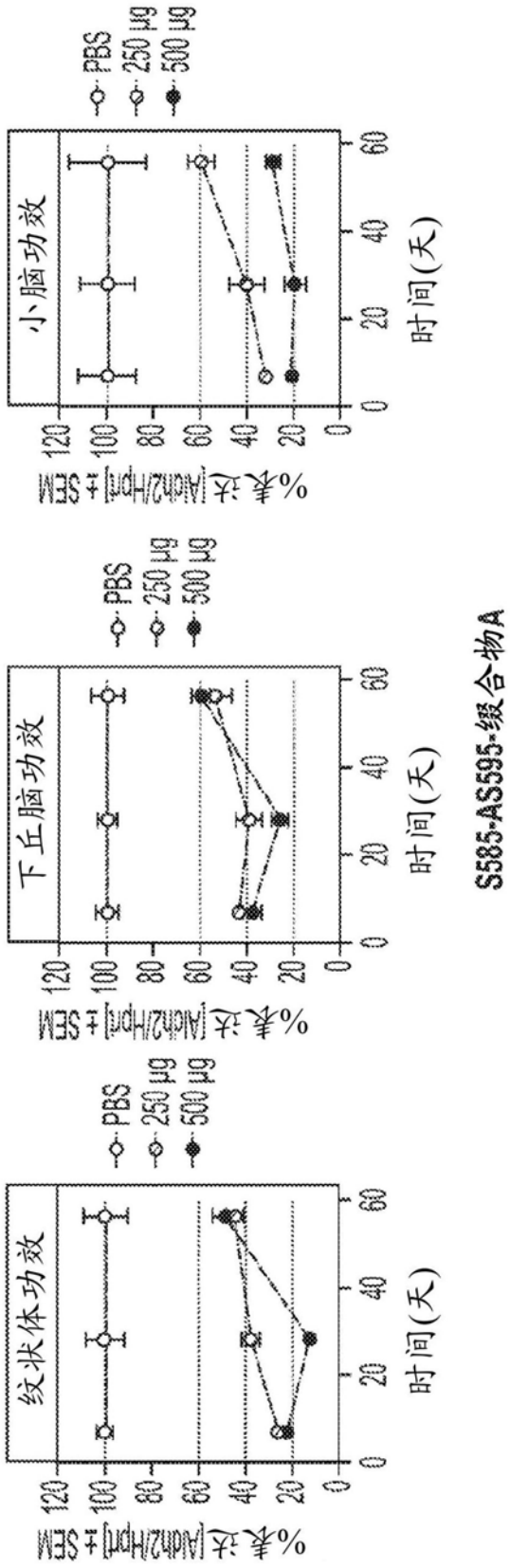

小脑功效
下丘脑功效
纹状体功效
PBS
250 μg
500 μg
%未注[Aldh2/Hprt] ± SEM
时间(天)
S585-AS595-缀合物A

图9续

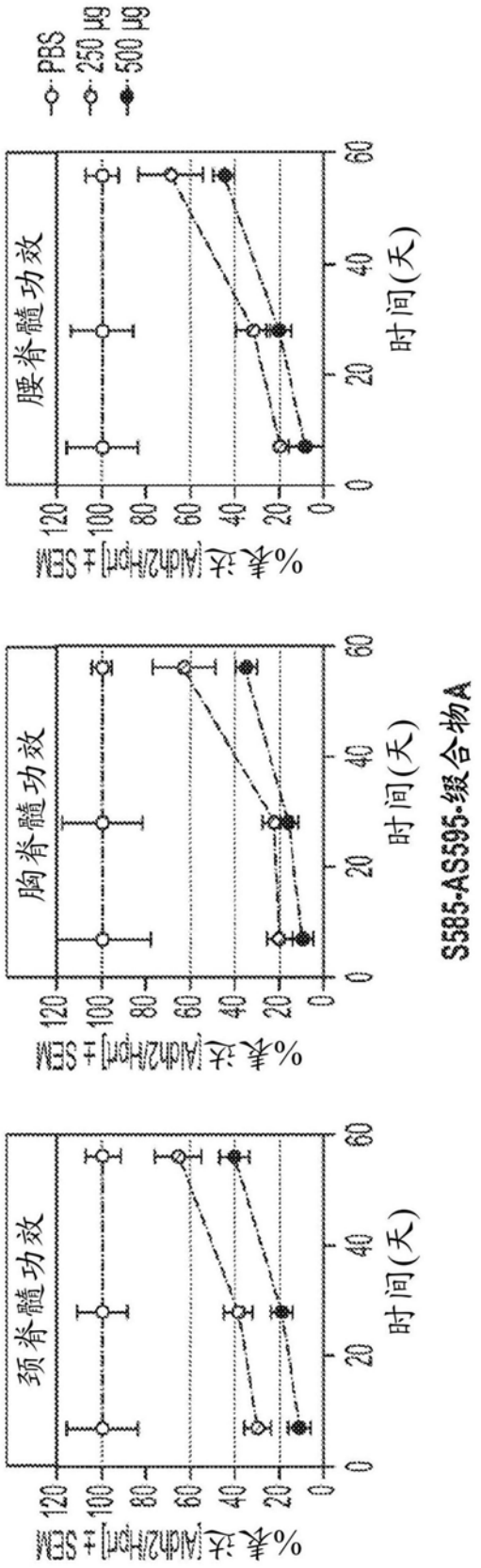

PBS
250 μg
500 μg
腰脊髓功效
胸脊髓功效
颈脊髓功效
%杀伤(Ab2/荧光素)+ SS1
时间(天)
S585-AS595-缀合物A

图10

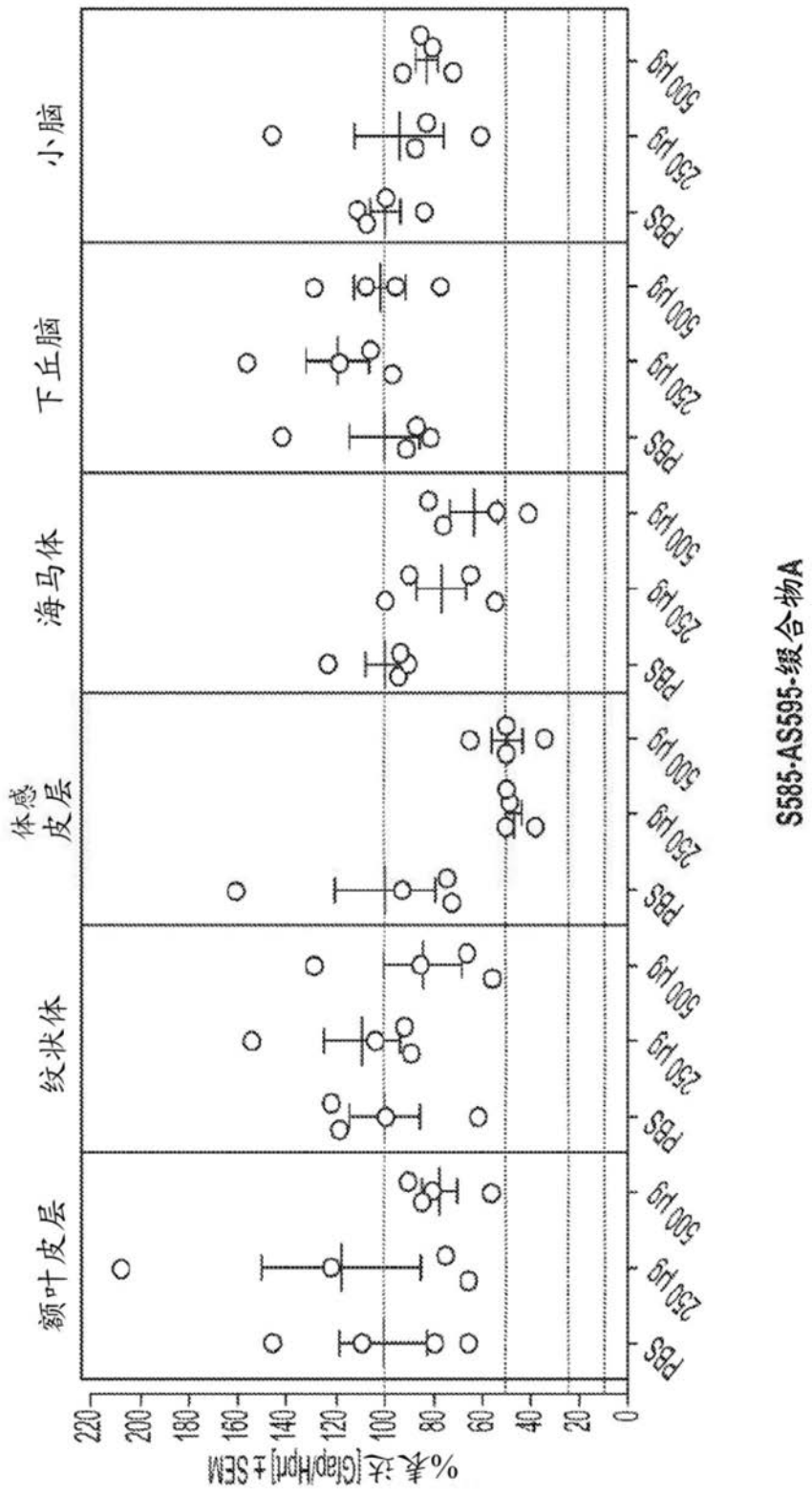

%表达[Gap/Hprt] ± SEM
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
额叶皮层
纹状体
体感皮层
海马体
下丘脑
小脑
PBS
250 µg
500 µg
S585-AS595-缀合物A

图11

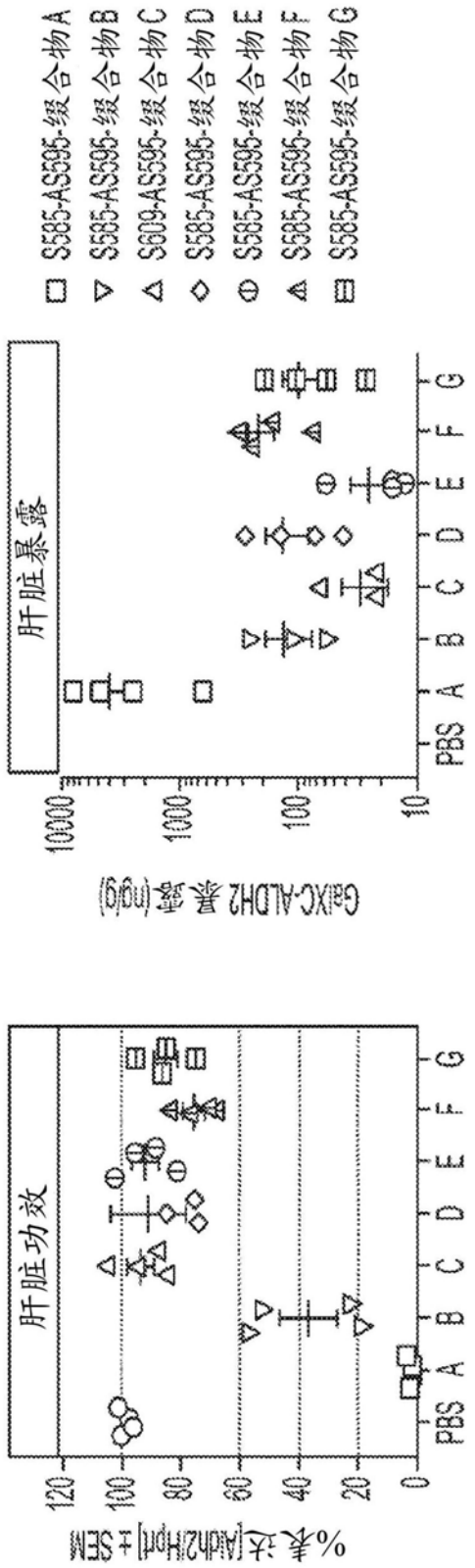

S585-AS595-级合物A
S585-AS595-级合物B
S609-AS595-级合物C
S585-AS595-级合物D
S585-AS595-级合物E
S585-AS595-级合物F
S585-AS595-级合物G
肝脏暴露
GalXC-ALDH2 暴露(ng/g)
10000
1000
100
10
PBS A B C D E F G
肝脏功效
%未治[Aldh2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS A B C D E F G

图12

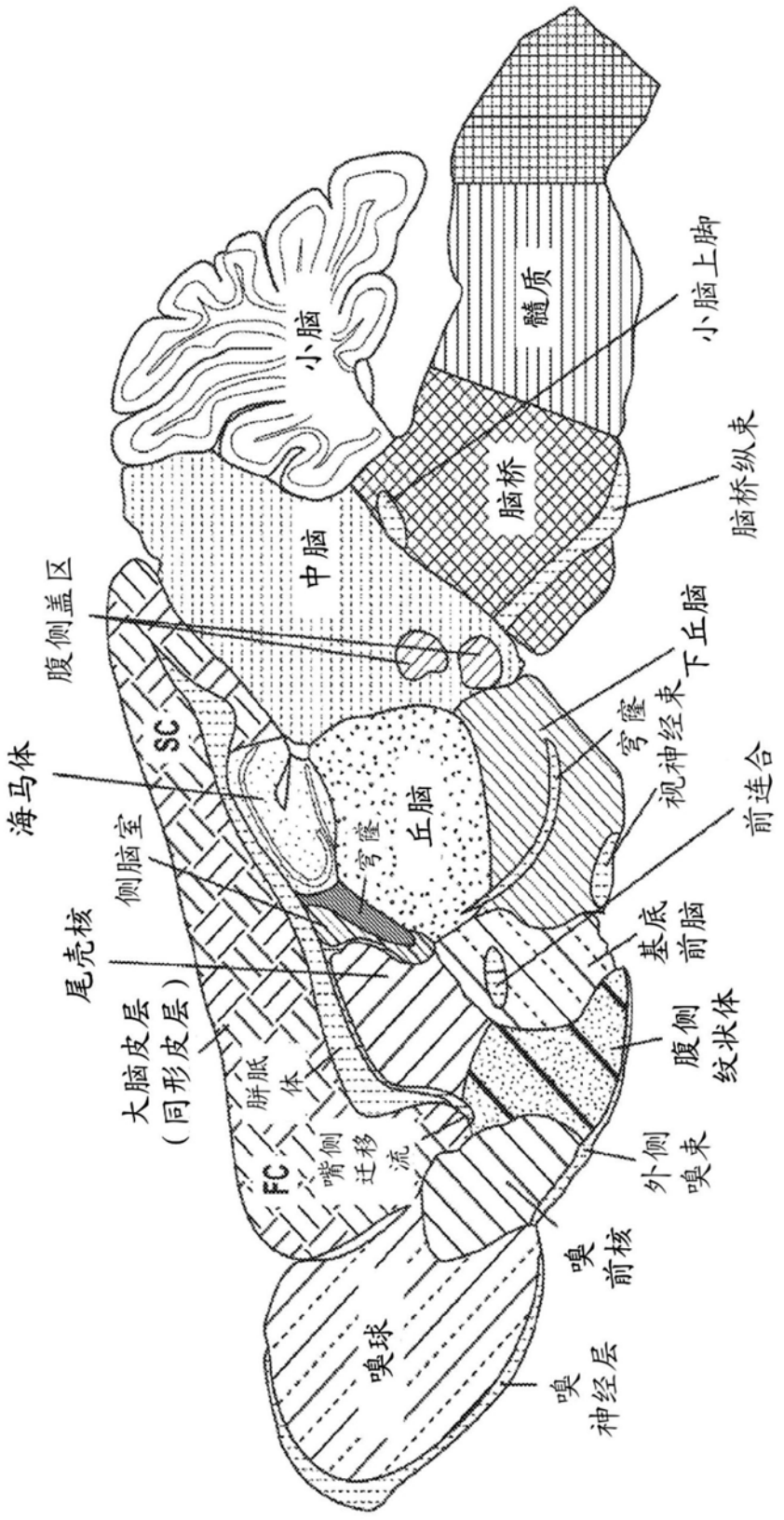

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
穹窿
视神经束
海马体
SC
侧脑室
丘脑
穹窿
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
脐眶体
腹侧纹状体
FC
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层

图13

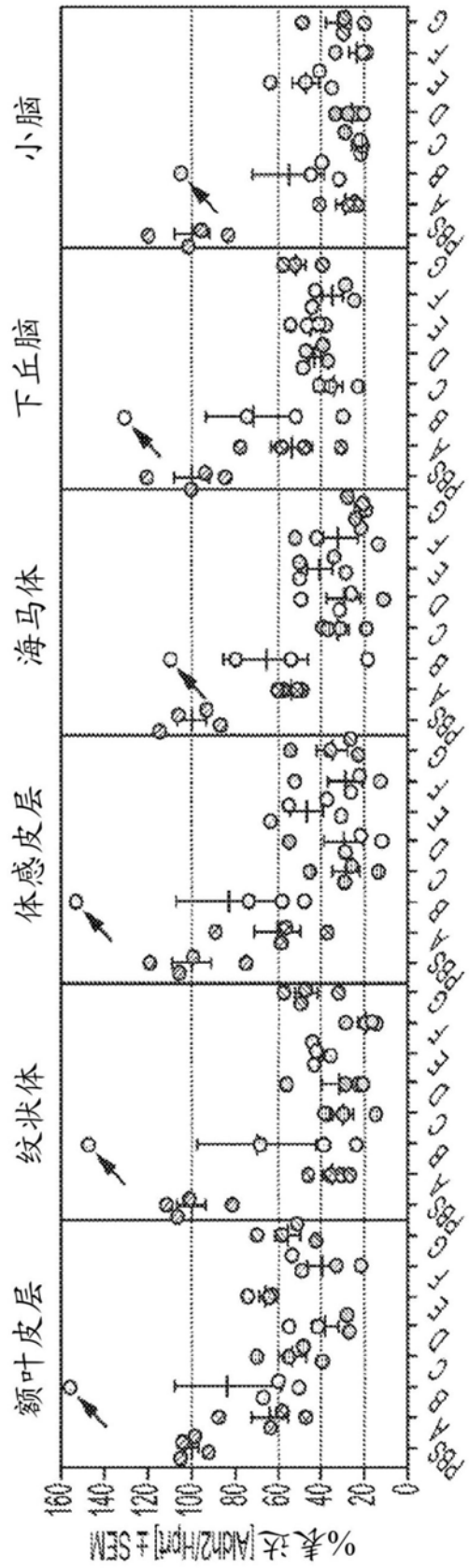


图13续

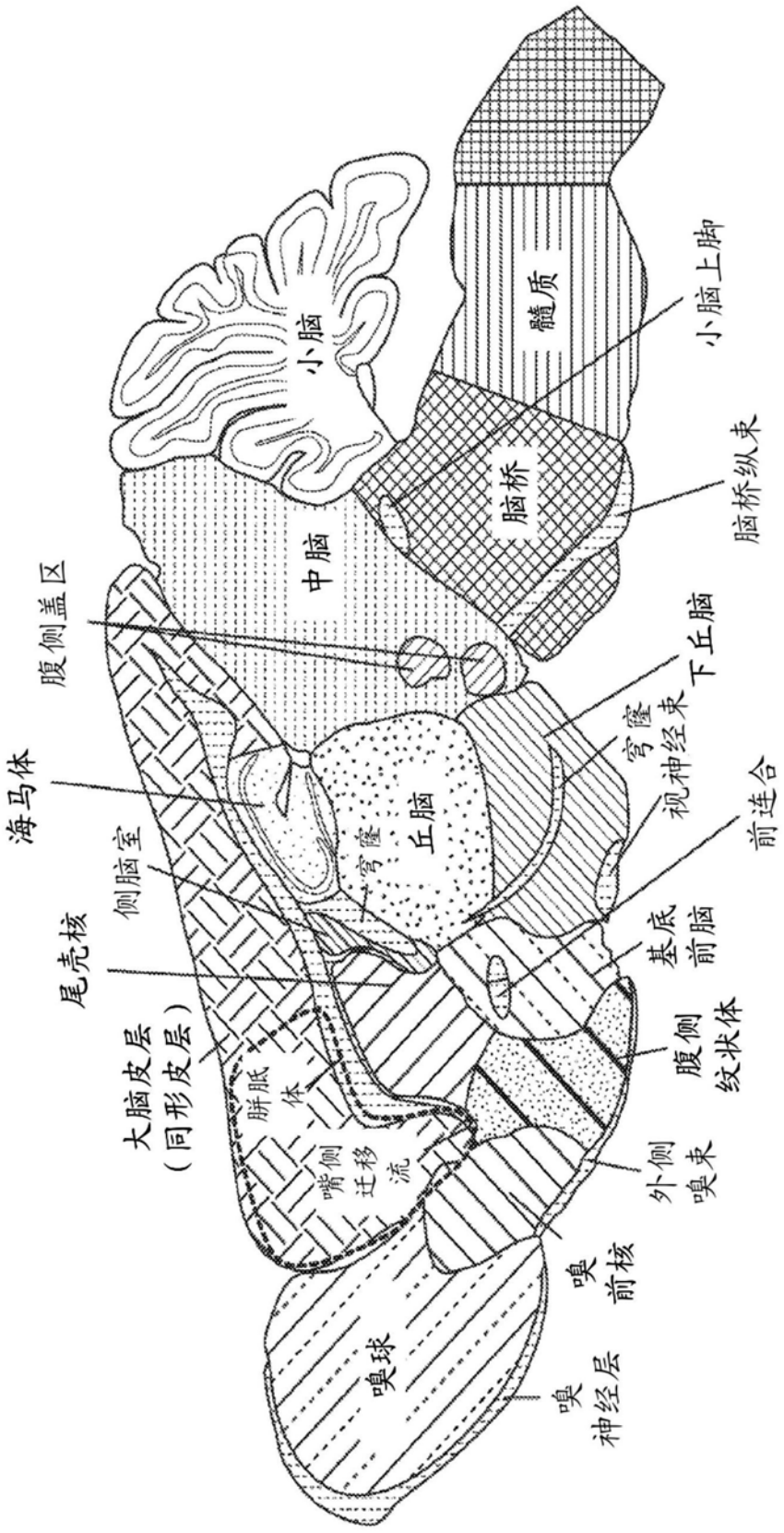
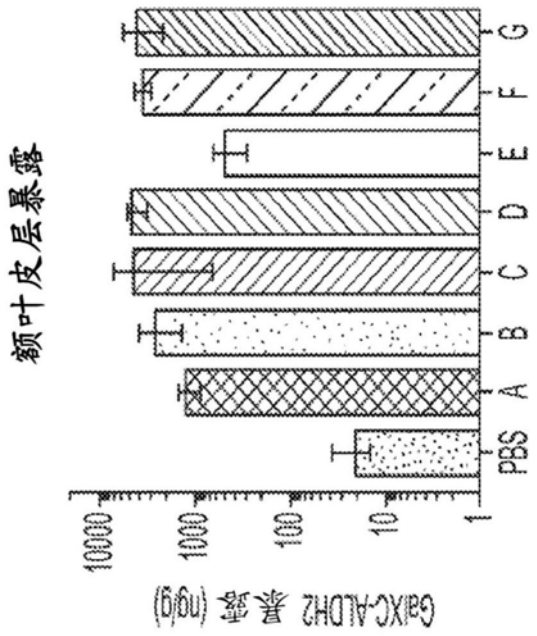

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
穹窿
视神经束
海马体
侧脑室
丘脑
穹窿
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
胼胝体
腹侧纹状体
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层

图14


额叶皮层暴露
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS
A
B
C
D
E
F
G

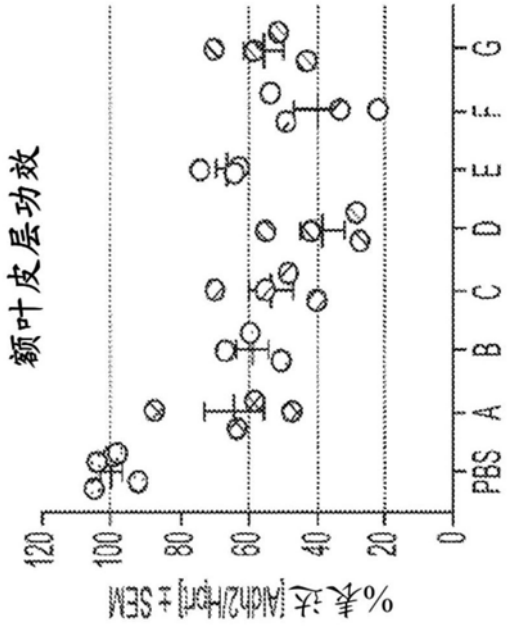

额叶皮层功效
%表达 [Aldh2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
A
B
C
D
E
F
G

图14续

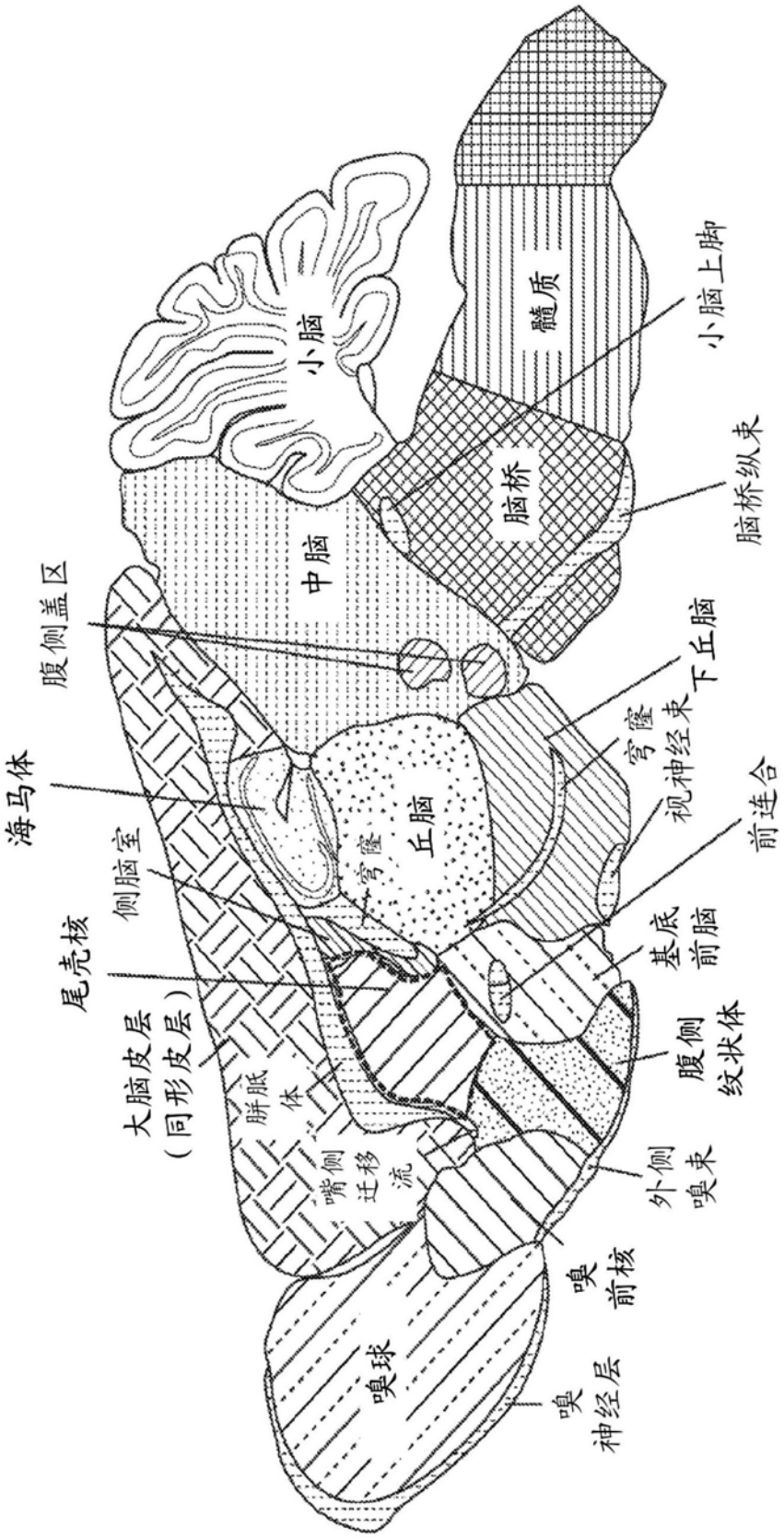

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
穹窿
视神经束
海马体
侧脑室
丘脑
穹窿
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
脐脉体
腹侧纹状体
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层

图15

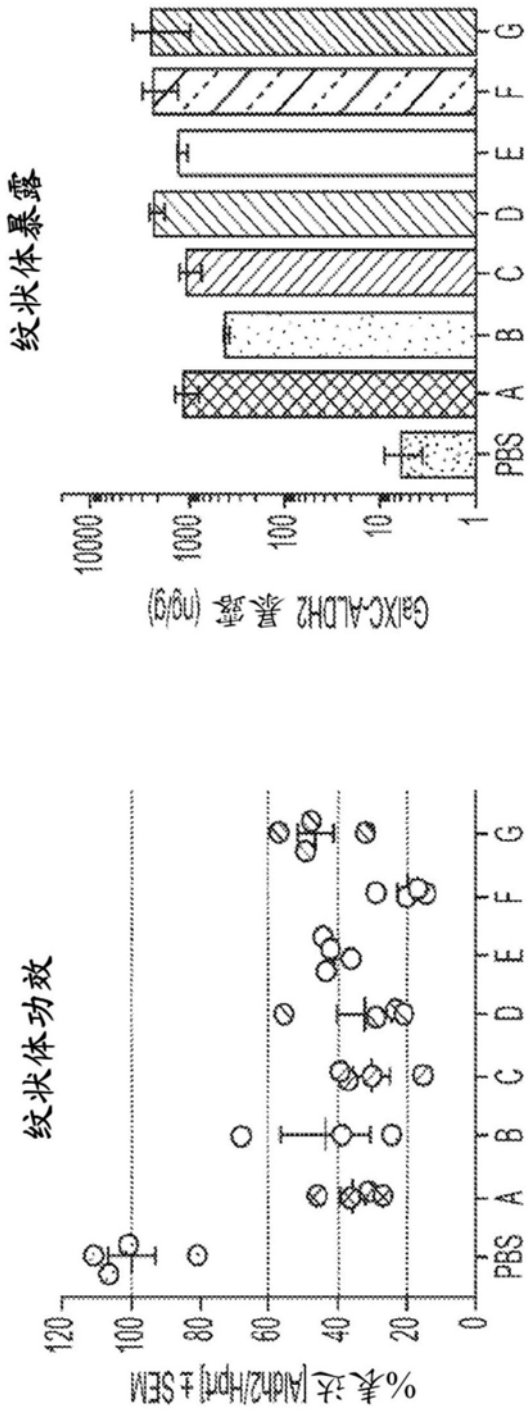

纹状体暴露
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS
A
B
C
D
E
F
G
纹状体功效
% 表达 [Aldh2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0

图15续

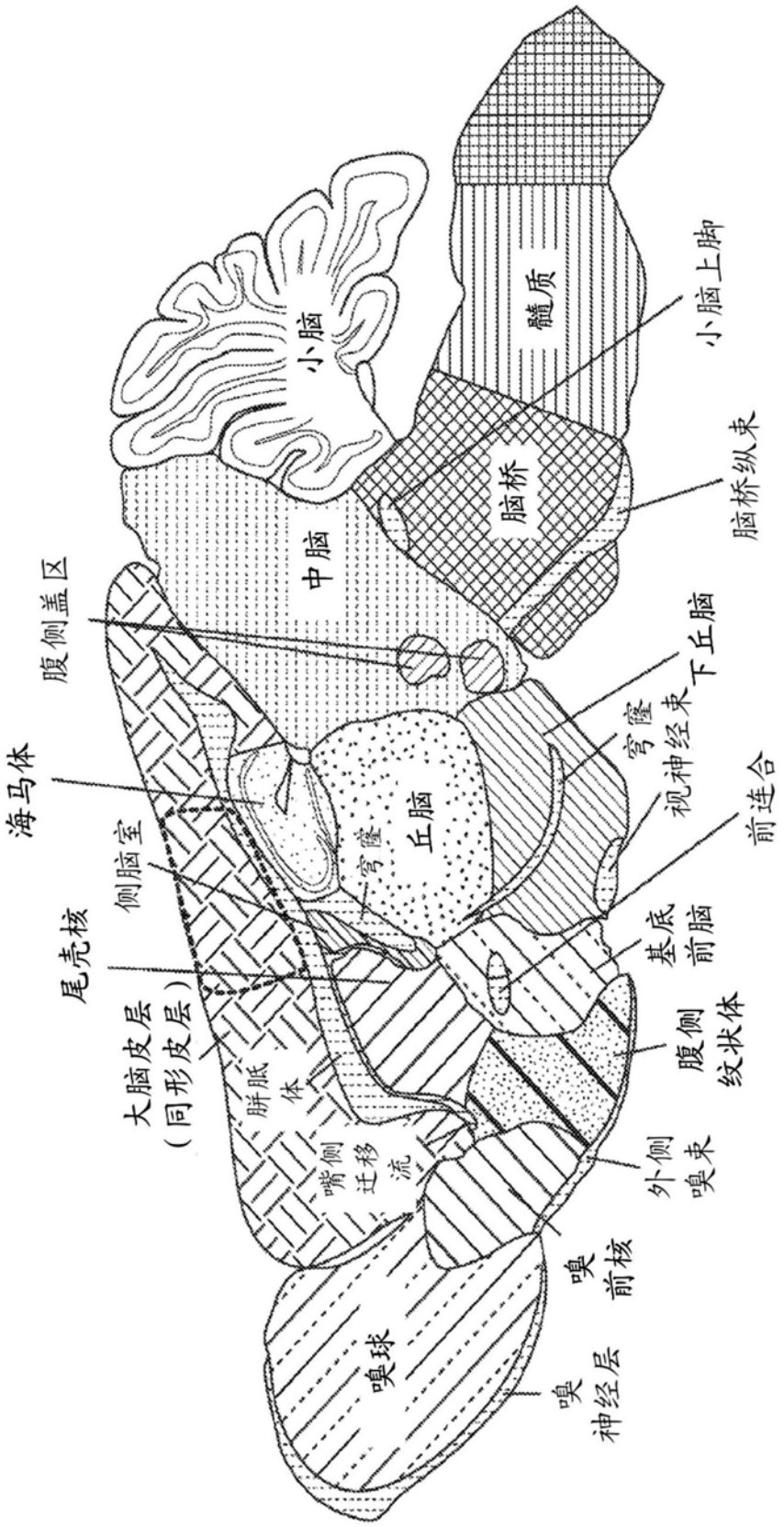
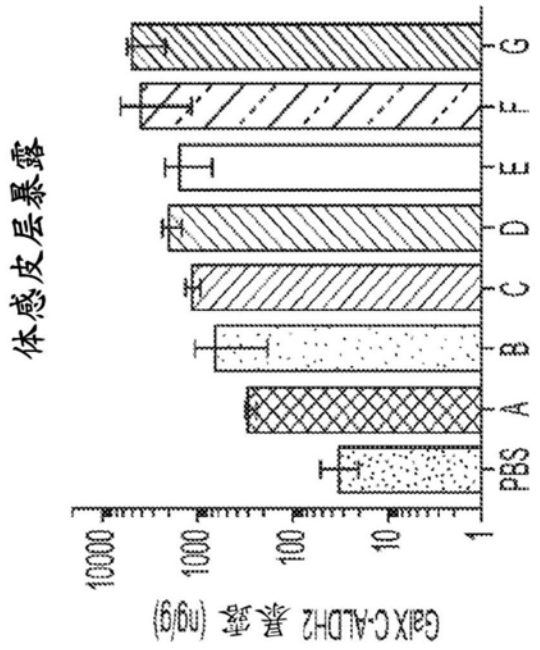

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
穹窿
视神经束
海马体
侧脑室
丘脑
穹窿
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
胼胝体
腹侧纹状体
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅球
嗅前核
嗅神经层

图16


体感皮层暴露
GalX C-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS
A
B
C
D
E
F
G

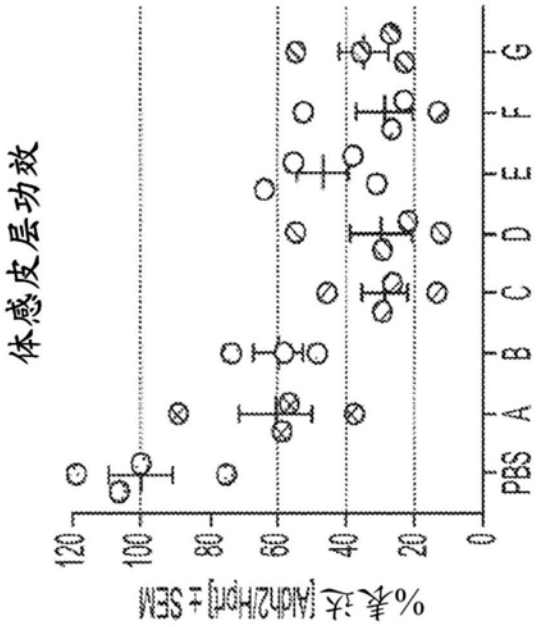

体感皮层功效
% 表达 [AldH2/HprtL] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
A
B
C
D
E
F
G

图16续

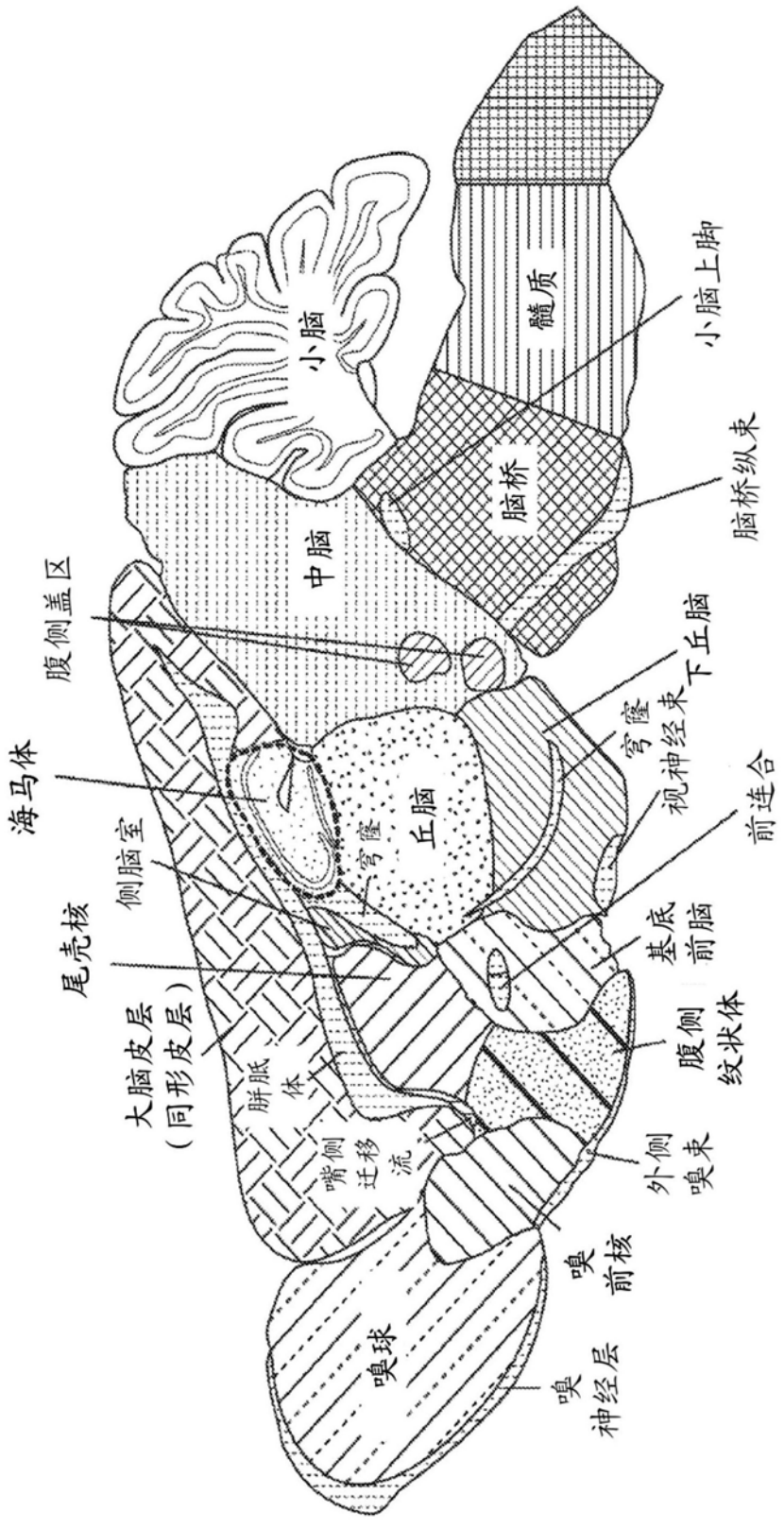

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
海马体
穹窿
视神经束
丘脑
侧脑室
穹窿
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
腹侧纹状体
脐
脉
体
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层

图17

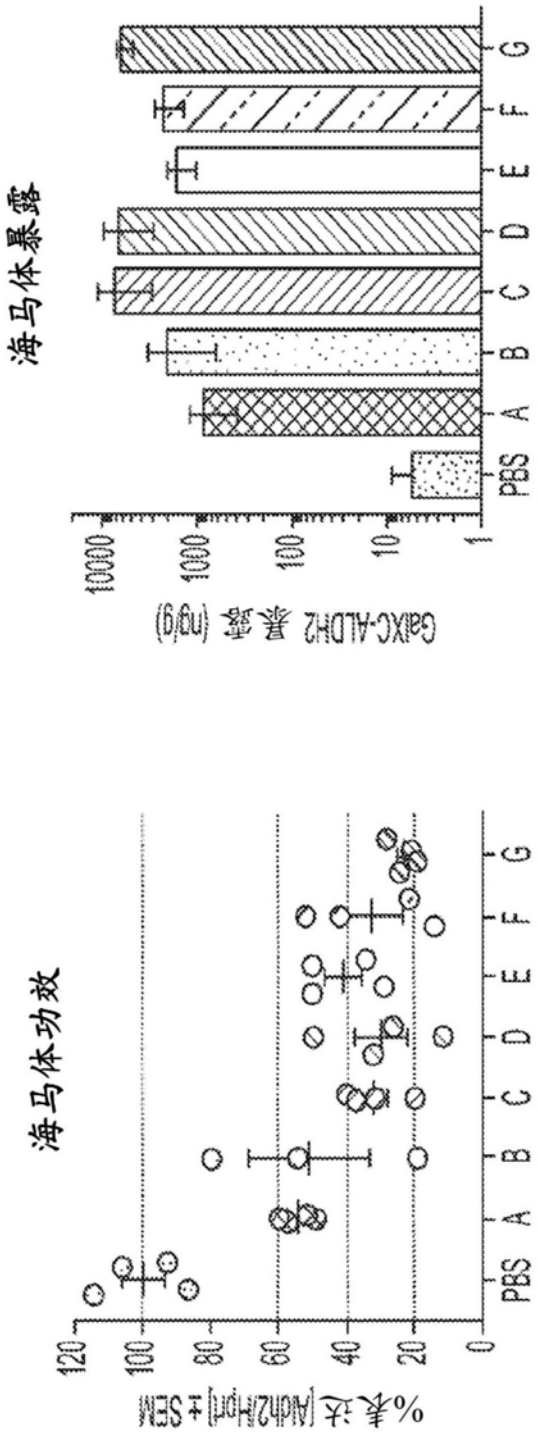

海马体暴露
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS A B C D E F G
海马体功效
%表达 [AldH2Hpnl] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS A B C D E F G

图17续

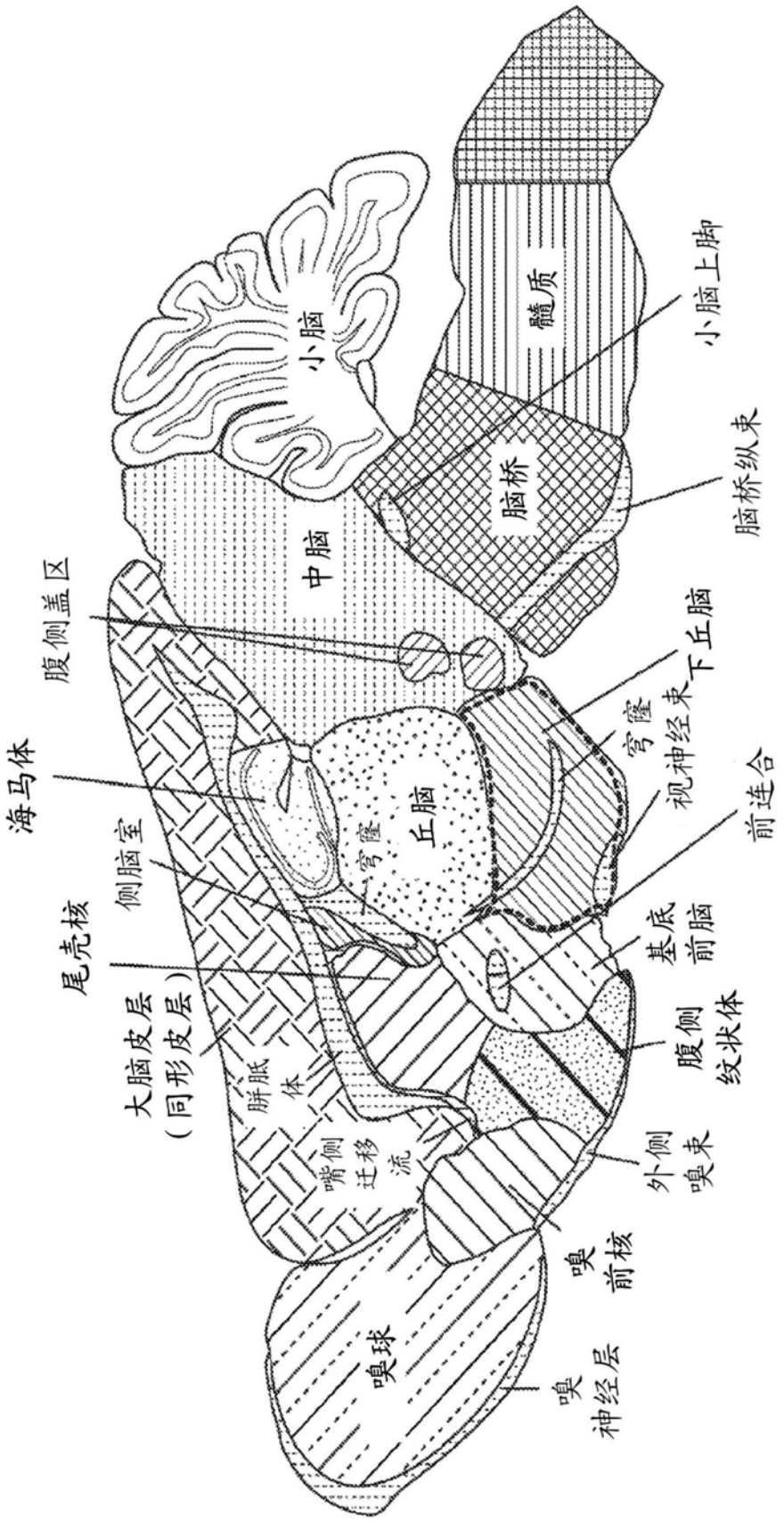

小脑
髓质
小脑上脚
中脑
脑桥
脑桥纵束
腹侧盖区
下丘脑
穹窿
视神经束
海马体
侧脑室
丘脑
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
脉胳体
腹侧纹状体
嘴侧迁移流
外侧嗅束
嗅前核
嗅球
嗅神经层

图18

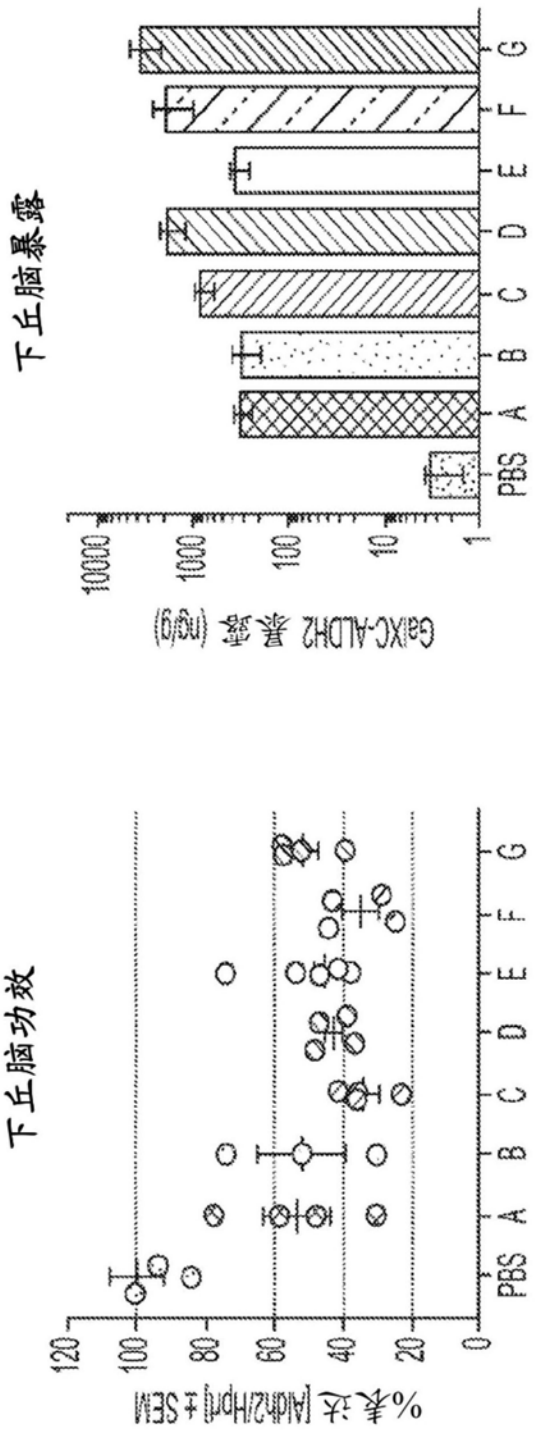

下丘脑暴露
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS
A
B
C
D
E
F
G
下丘脑功效
%表达 [Aldh2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0

图18续

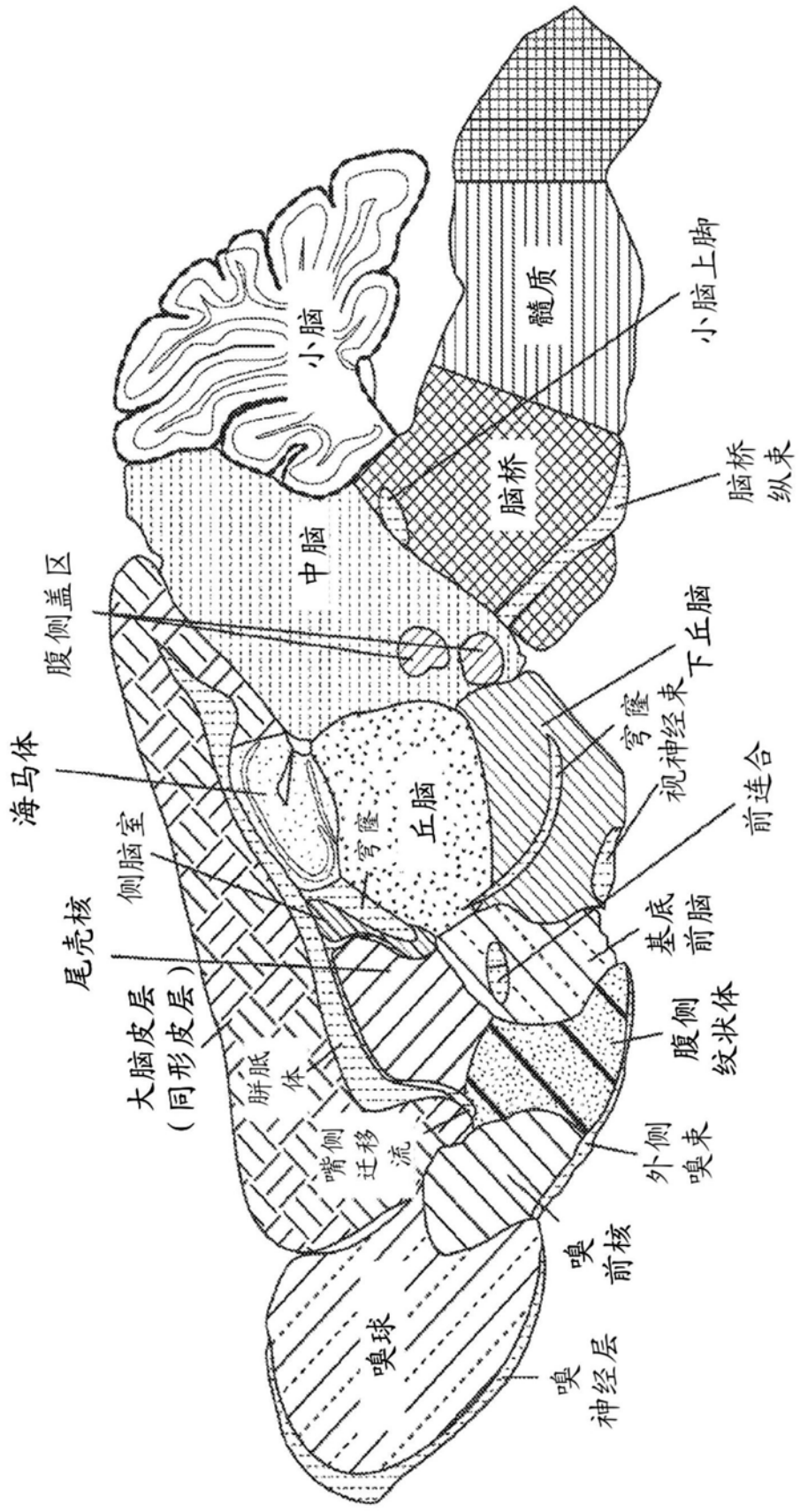
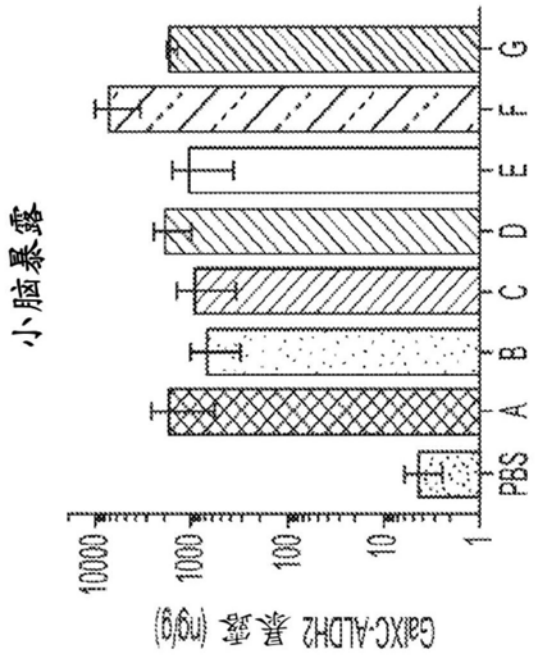

小脑
髓质
小脑上脚
脑桥
脑桥纵束
中脑
腹侧盖区
下丘脑
海马体
穹窿
视神经束
侧脑室
丘脑
前连合
尾壳核
基底前脑
大脑皮层
（同形皮层）
脉络体
腹侧纹状体
嗅侧迁移流
外侧嗅束
嗅球
嗅前核
嗅神经层

图19


小脑暴露
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
10000
1000
100
10
1
PBS
A
B
C
D
E
F
G

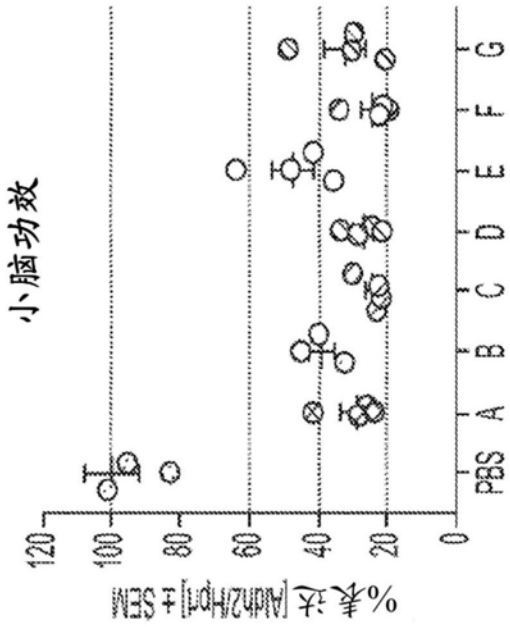

小脑功效
%表达 [Aldh2/Hprt] ± SEM
120
100
80
60
40
20
0
PBS
A
B
C
D
E
F
G

图19续

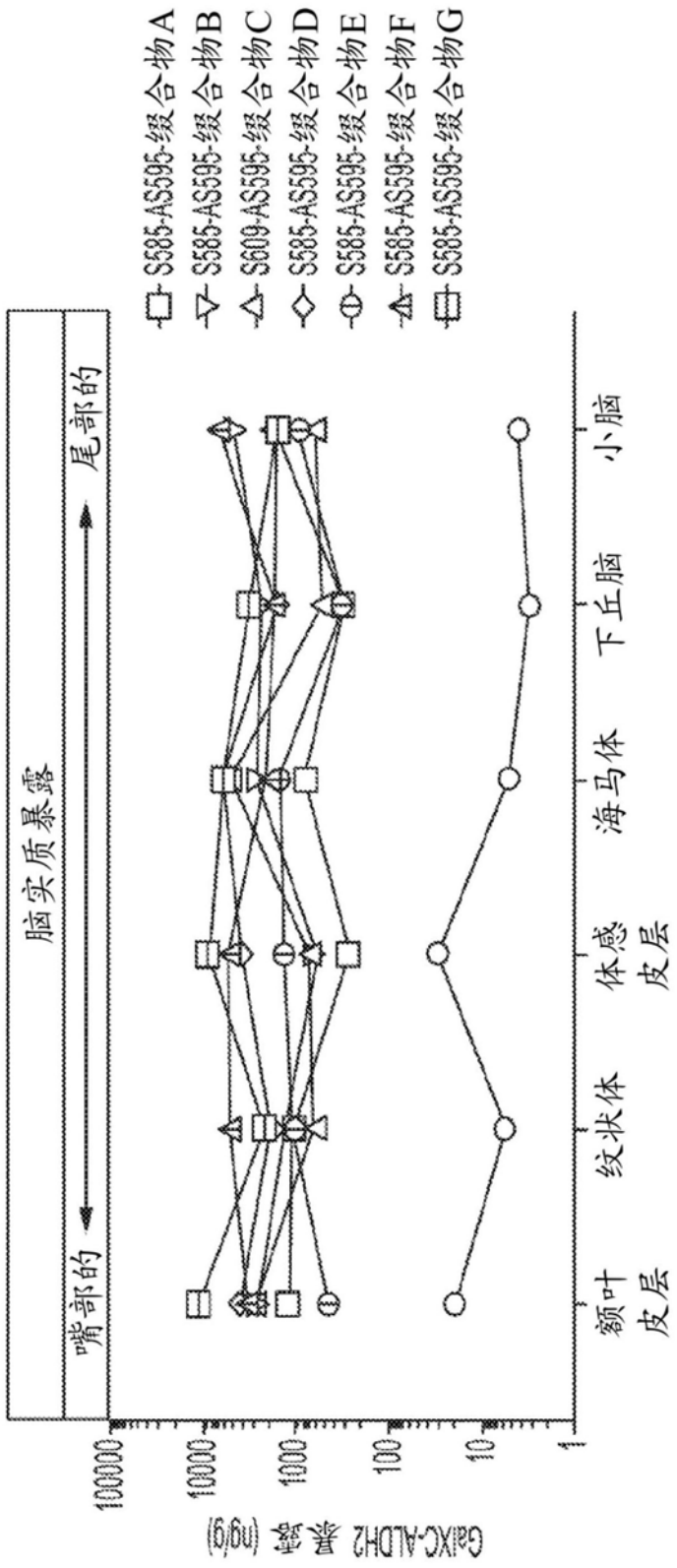

S585-AS595-级合物A
S585-AS595-级合物B
S609-AS595-级合物C
S585-AS595-级合物D
S585-AS595-级合物E
S585-AS595-级合物F
S585-AS595-级合物G
脑实质暴露
嘴部的
尾部的
GalXC-ALDH2 暴露 (ng/g)
100000
10000
1000
100
10
1
额叶皮层
纹状体
体感皮层
海马体
下丘脑
小脑

图20

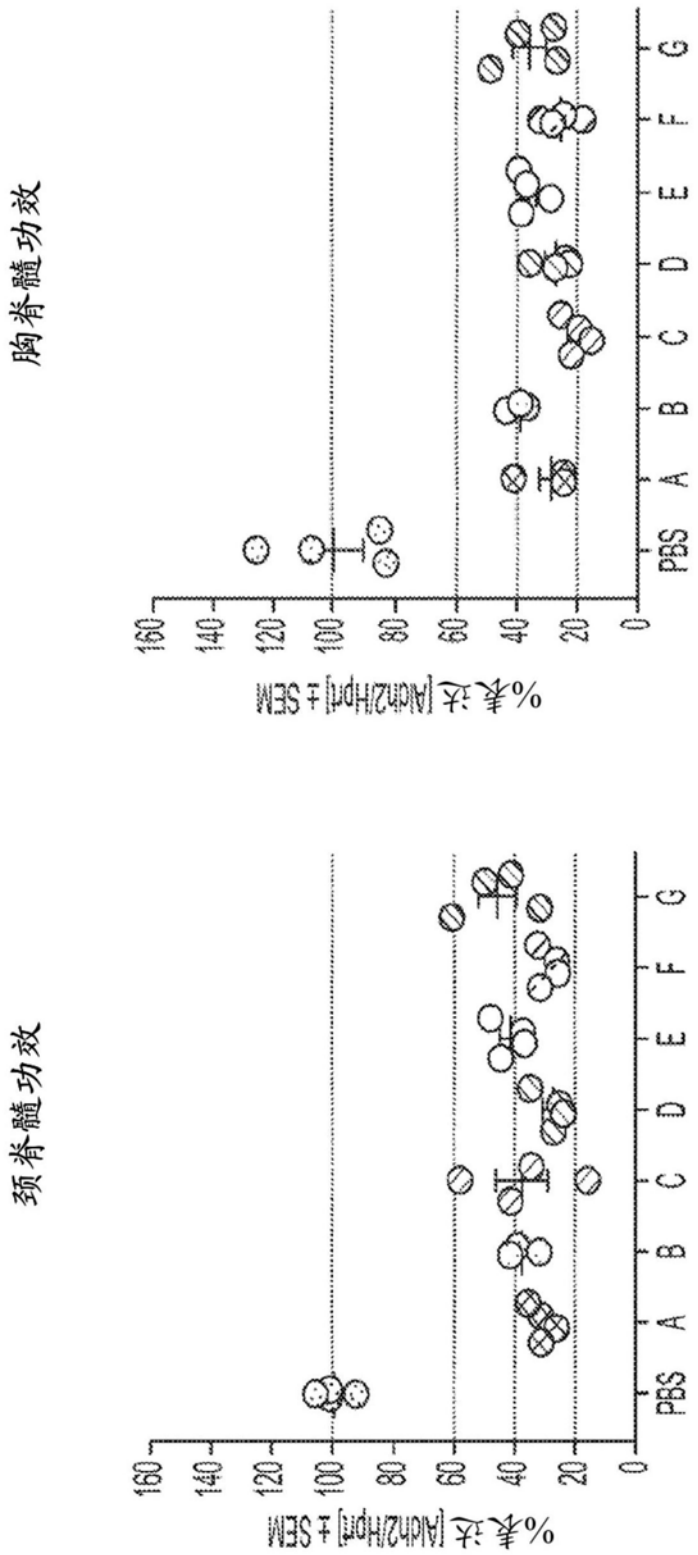

胸脊髓功效
%未达[Adch2Hpn1] ± SEM
160
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
A
B
C
D
E
F
G
颈脊髓功效
%未达[Adch2Hpn1] ± SEM
160
140
120
100
80
60
40
20
0
PBS
A
B
C
D
E
F
G

图21

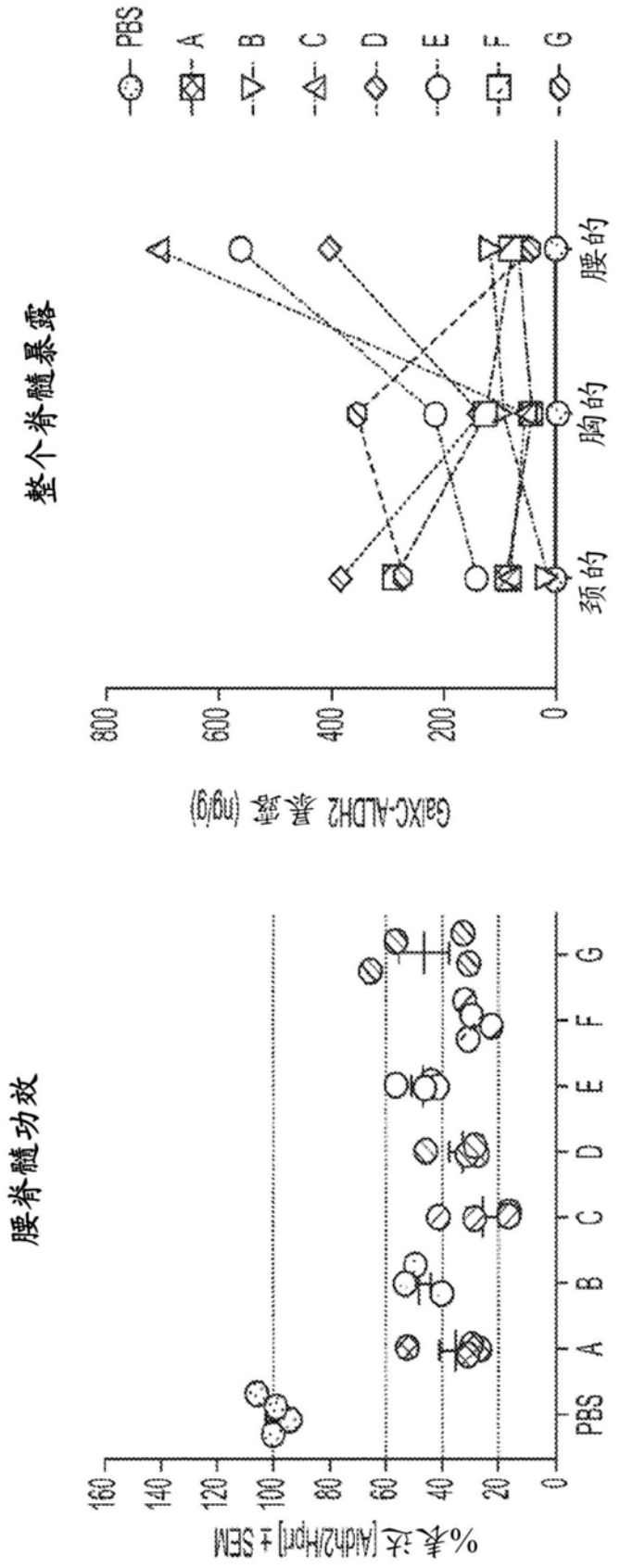

整个脊髓暴露
PBS
A
B
C
D
E
F
G
颈的
胸的
腰的
800
600
400
200
0
GalXC-ALDH2 累积 (mg/g)
腰脊髓功效
160
140
120
100
80
60
40
20
0
%表达 [AldH2/Hprt] ± SEM
PBS
A
B
C
D
E
F
G

图21续

接头分子量(以下两种结构的差异)是117.148

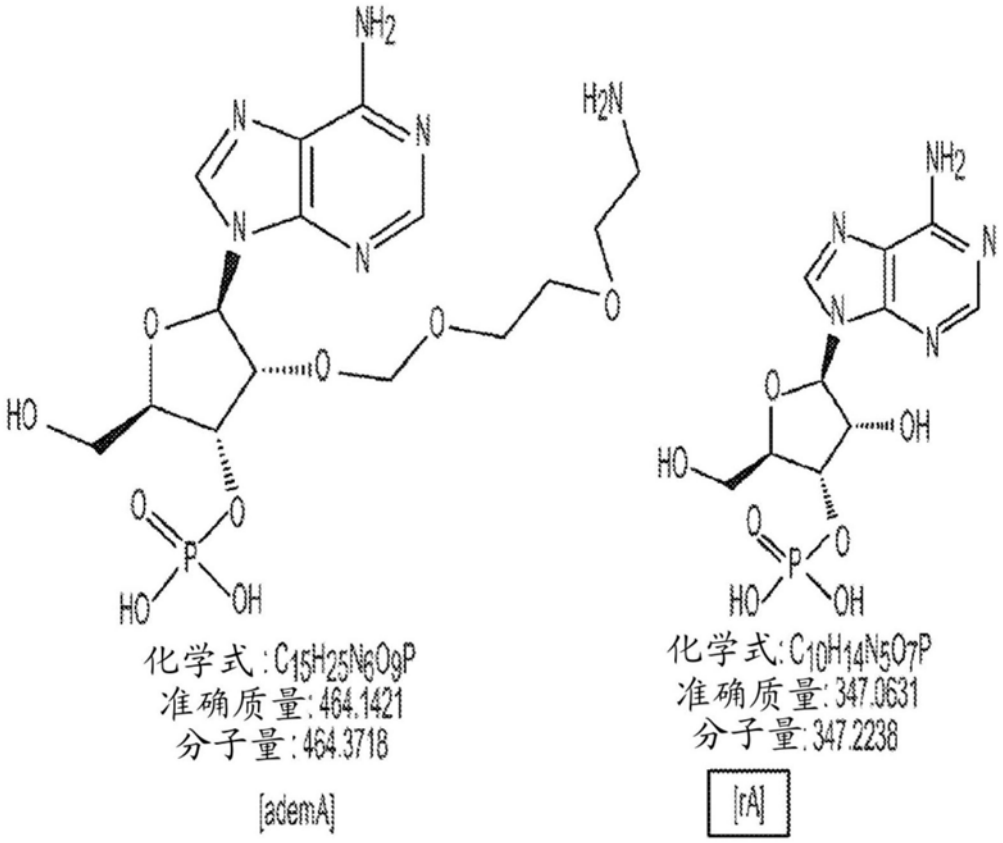


图22

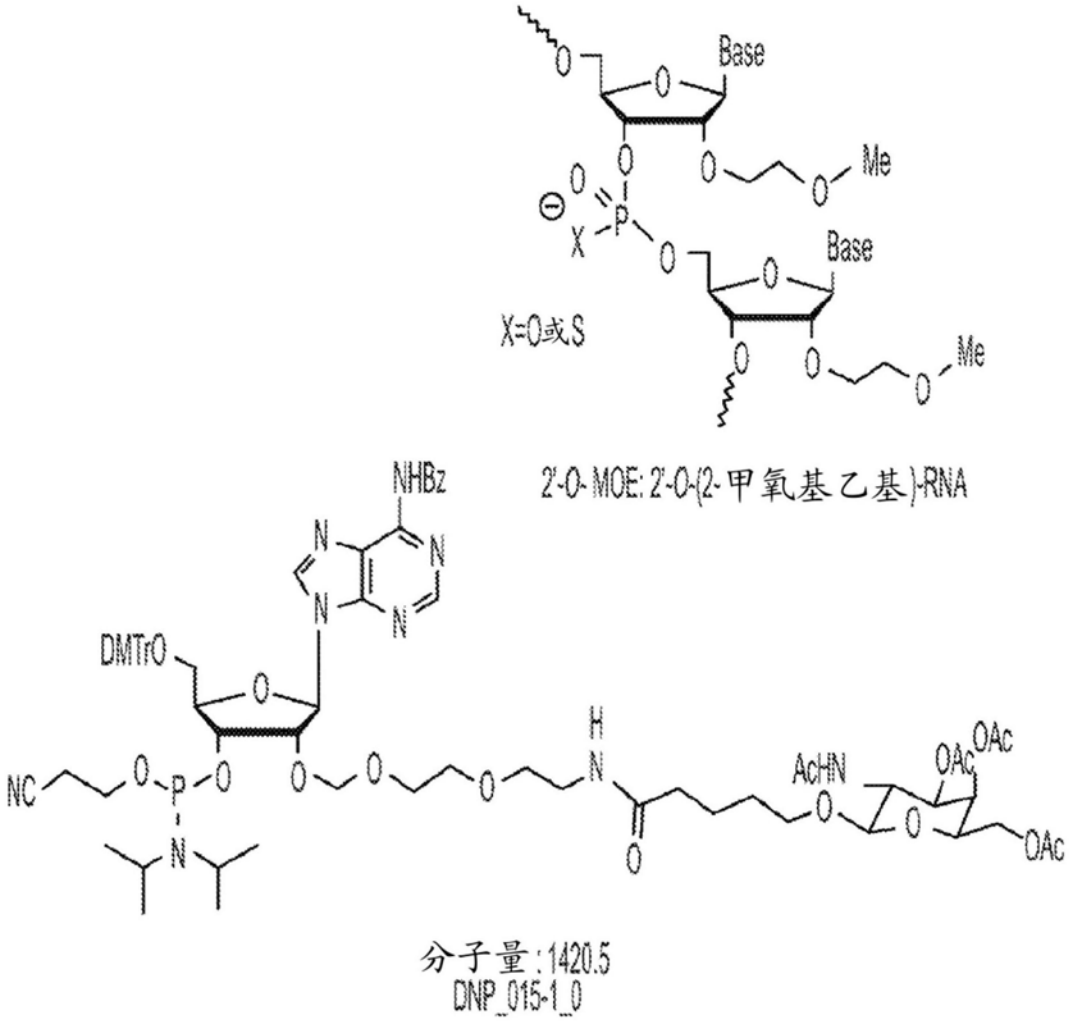

Base
Me
X=O或S
2'-O-MOE: 2'-O-(2-甲氧基乙基)-RNA
NHBz
DMTrO
NC
AcHN
OAc
分子量: 1420.5
DNP_015-1_0

图22续

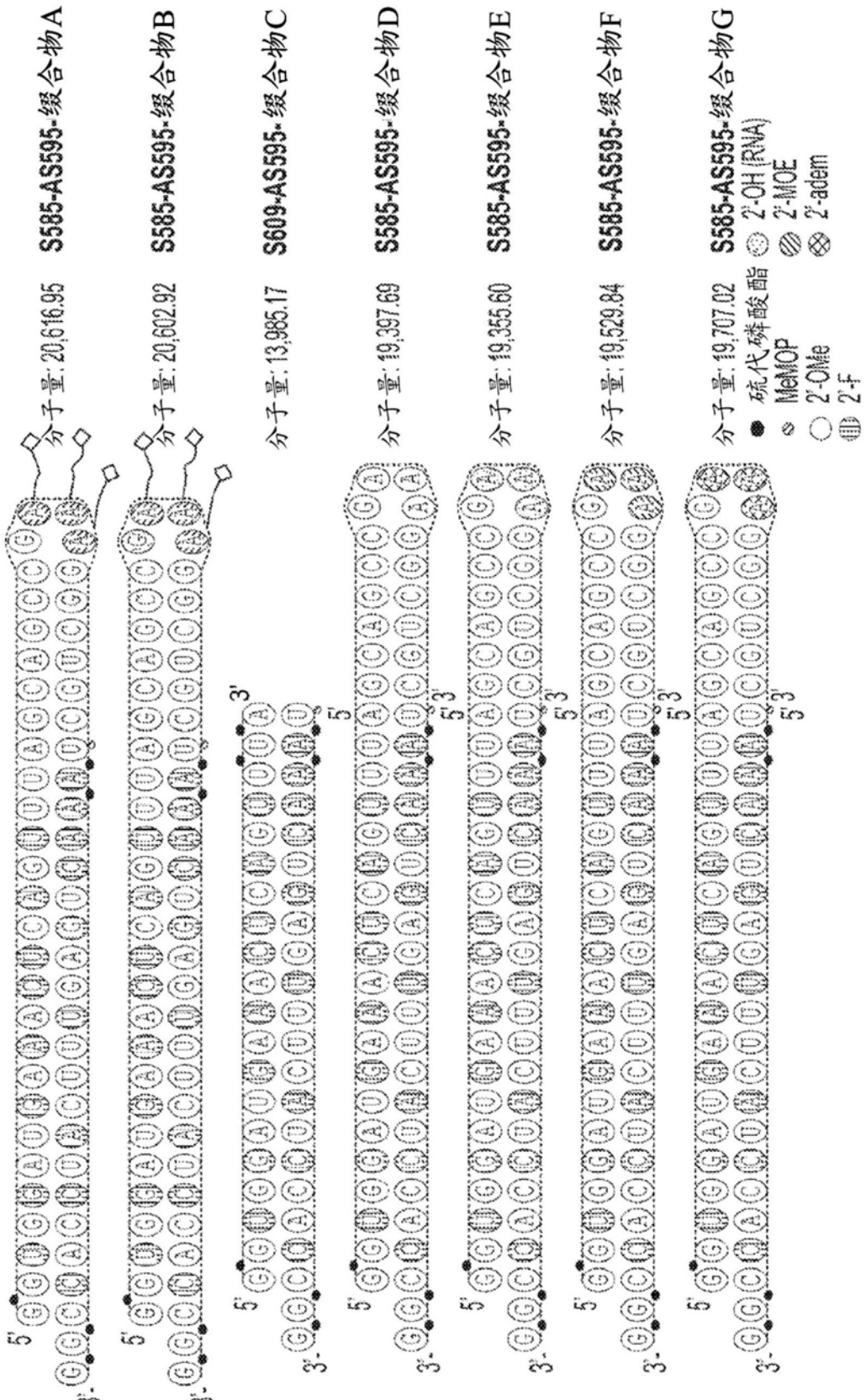

S585-AS595-缀合物A
分子量: 20,616.95
S585-AS595-缀合物B
分子量: 20,602.92
S609-AS595-缀合物C
分子量: 13,985.17
S585-AS595-缀合物D
分子量: 19,397.69
S585-AS595-缀合物E
分子量: 19,355.60
S585-AS595-缀合物F
分子量: 19,529.84
S585-AS595-缀合物G
分子量: 19,707.02
硫代磷酸酯
MeMOP
2'-OMe
2'-F
2'-OH (RNA)
2'-MOE
2'-adem
5'
3'

图23