



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202519662 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：114100450

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 22 日

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

A61K31/713 (2006.01)

A61K47/54 (2017.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/24 中國大陸

CN201910441714.9

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

中國大陸

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

(74)代理人：楊長峯

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 405 頁

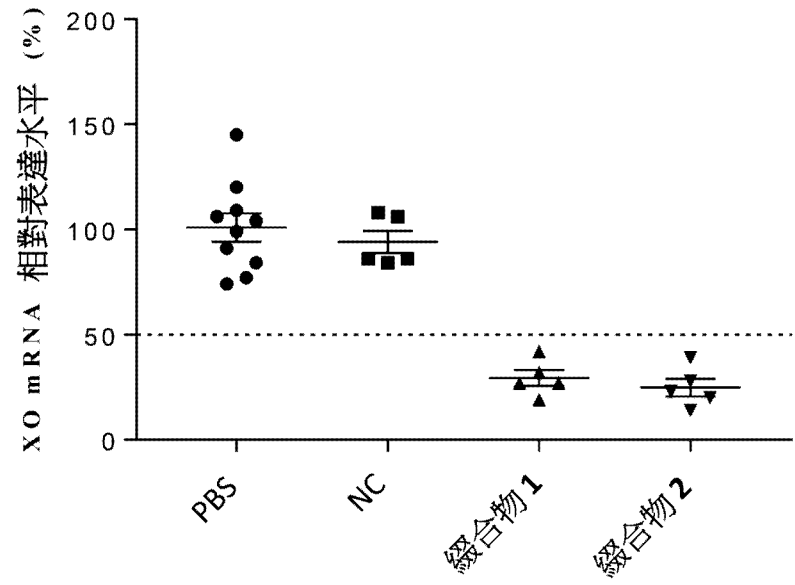
(54)名稱

核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

(57)摘要

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

指定代表圖：



【圖 3】

【發明摘要】

【中文發明名稱】核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

【中文】

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

【指定代表圖】 圖 3

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

【技術領域】

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

【先前技術】

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

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

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

【發明內容】

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

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

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

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

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

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

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

5'- CAU AACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

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

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

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

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

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

其中，Z₉ 為 U，Z₁₀ 為 A，前述核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₉ 的核苷酸 Z₁₁，前述核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₀ 的核苷酸 Z₁₂，前述 Z₁₂ 是前述反義鏈 5'末端的第一個核苷酸。

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

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

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

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

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

5'- ACAUGGACAACUGCUAUZ₁₇-3' (SEQ ID NO: 241) ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0025】 以引用的方式併入

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

【0027】 有益效果

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

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

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

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

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

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

【圖式簡單說明】

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

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

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

【實施方式】

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

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

【0039】 定義

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

【0041】 在上文及下文中，前述“氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基 2'位的羥基被氟取代形成的核苷酸，“非氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基 2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸或核苷酸類似物。“核苷酸類似物”指能夠在核酸中代替核苷酸，但結構不同於腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸或胸腺嘧啶去氧核糖核苷酸的基團。如異核苷酸、橋聯的核苷酸（bridged nucleic acid，簡稱 BNA）或無環核苷酸。前述“甲氧基修飾的核苷酸”指核糖基的 2'-羥基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

吲哚基、2-氧雜呋嗪基、2-氧雜呋啉基、2-氧雜吡咯烷基、噁唑烷基、呋啉基、呋嗪基、4-呋啉酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎寧環基、噻唑烷基、四氫呋喃基、三硫鹽基 (trithianyl)、四氫吡喃基、硫代嗎啉基 (thiomorpholinyl)、硫雜嗎啉基 (thiamorpholinyl)、1-氧代硫嗎啉基 (1-oxo-thiomorpholinyl) 和 1,1-二氧代硫嗎啉基 (1,1-dioxo-thiomorpholinyl)。

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

(5,6-dihydrobenzo[h]quinazoliny1) 、 5,6- 二氫苯并[h]喹啉基 (5,6-dihydrobenzo[h]cinnoliny1) 、 6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚烷並[1,2-c]噻嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]噻嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛烷並[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基 (indazolyl) 、 吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、異二氫吲哚基、異噻啉基、吲哚噻基 (indoliziny1) 、 異噁唑基、5,8-甲醇-5,6,7,8-四氫噻唑啉基 (5,8-methano-5,6,7,8-tetrahydroquinazoliny1) 、 萘啶基 (naphthyridiny1) 、 1,6-萘啶酮基 (1,6-naphthyridinony1) 、 噁二唑基、2-氧雜吡嗪基 (2-oxoazepiny1) 、 噁唑基、氧雜環丙烷基 (oxirany1) 、 5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[H]噻唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩噻基、吩噻嗪基、吩噁基、酞嗪基 (phthalaziny1) 、 蝶啶基 (pteridiny1) 、 嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑並[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶並[3,2-d]嘧啶基、吡啶並[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基 (quinoxaliny1) 、 噻啉基、四氫噻啉基、5,6,7,8-四氫噻唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚烷並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶並[4,5-c]噻嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩並[2,3-d]嘧啶基、噻吩並[3,2-d]嘧啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基 (thieno[2,3-c]pridiny1) 和噻吩基 (thiophenyl/thienyl) 。

【0057】 在本發明中可以使用各種羥基保護基團。一般來說，保護基團使化學官能度對特定的反應條件不敏感，並且可以在分子中的該官能度

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

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

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

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

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

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

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

【0063】 第一種 siRNA

【0064】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第一種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0075】 第二種 siRNA

【0076】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第二種 siRNA。

【0077】 前述第二種 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，前述第二種 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列 I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列 II，前述核苷酸序列 I 和前述核苷酸序列 II 至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述

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

5'- CAU AACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0086】 第三種 siRNA

【0087】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第三種 siRNA。

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

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

5'- Z₁₀UCCUCAAUUGUGAUAUAUG -3' (SEQ ID NO: 122) ,

其中，Z₉ 為 U，Z₁₀ 為 A，前述核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₉ 的核苷酸 Z₁₁，前述核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₀ 的核苷酸 Z₁₂，前述 Z₁₂ 是前述反義鏈 5'末端的第一個核苷酸。

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

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

【0091】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 122 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₁₂ 位置處的差異，且 Z₁₂ 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z₁₂ 位置處的差異，Z₁₂ 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，Z₁₁ 是與 Z₁₂ 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₁₁ -3' (SEQ ID NO: 123) ;

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAUAUG -3' (SEQ ID NO: 124) ,

其中，前述 Z_{12} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{12} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{11} 是與 Z_{12} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{11} 為 U， Z_{12} 為 A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸。

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

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

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

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

【0097】 第四種 siRNA

【0098】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第四種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

【0102】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 182 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z₁₆ 位置處的差異，且 Z₁₆ 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z₁₆ 位置處的差異，Z₁₆ 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，Z₁₅ 是與 Z₁₆ 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

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

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

其中，前述 Z₁₆ 是反義鏈 5'末端的第一个核苷酸，Z₁₆ 選自 A、U、G 或 C，並且 Z₁₅ 是與 Z₁₆ 互補的核苷酸；在一些實施方式中，Z₁₅ 為 U，Z₁₆ 為 A；

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

【0105】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 181 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

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

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

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

【0108】 第五種 siRNA

【0109】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第五種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

【0113】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 242 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{20} 位置處的差異，且 Z_{20} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{20} 位置處的差異， Z_{20} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中， Z_{19} 是與 Z_{20} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0119】 第六種 siRNA

【0120】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第六種 siRNA。

【0121】 前述第六種 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，前述第六種 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列 I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列 II，前述核苷酸序列 I 和前述核苷酸序列 II 至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 301 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

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

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

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

【0124】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{24} 位置處的差異，且 Z_{24} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{24} 位置處的差異， Z_{24} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中， Z_{23} 是與 Z_{24} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUC Z_{23} -3' (SEQ ID NO: 303) ；

5'- Z_{24} GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 304) ，

其中，前述 Z_{24} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{24} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{23} 是與 Z_{24} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{23} 為 A， Z_{24} 為 U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸。

【0127】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 301 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

【0128】 在一些實施方式中，按照 5'-3'的方向，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度均為 1 個核苷酸，核苷酸序列 III 的鹼基為 C，核苷酸序列 IV 的鹼基為 G；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 20/20；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GCC，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 GGC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 22/22；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGCC，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 GGCA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 GG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21。

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

【0130】 第七種 siRNA

【0131】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第七種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

其中，前述 Z_{28} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{28} 選自 A、U、G 或 C， Z_{27} 是與 Z_{28} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{27} 為 G， Z_{28} 為 C。並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸。

【0138】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 361 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

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

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

【0141】 第八種 siRNA

【0142】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第八種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0152】 第九種 siRNA

【0153】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第九種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0160】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 481 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

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

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

【0163】 第十種 siRNA

【0164】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第十種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

【0168】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 542 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{40} 位置處的差異，且 Z_{40} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{40} 位置處的差異， Z_{40} 選自 A、C 或 G。在一些實施方式中， Z_{39} 是與 Z_{40} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

5'- GAACAACUCCUUUUAUGG Z_{39} -3' (SEQ ID NO: 543) ；

5'- Z_{40} CCAUAAAAGGAGUUGUUC -3' (SEQ ID NO: 544) ，

其中，前述 Z_{40} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{40} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{39} 是與 Z_{40} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{39} 為 A， Z_{40} 為 U；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸。

【0171】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 541 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

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

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

【0174】 第十一種 siRNA

【0175】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第十一種 siRNA。

【0176】 前述第十一種 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，前述第十一種 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，前述正義鏈含有一段核苷酸序列 I，前述反義鏈含有一段核苷酸序列 II，前述核苷酸序列 I 和前述核苷酸序列 II 至少部分地反向互補形成雙鏈區，其中，前述核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 601 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 602 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

5'- CUUGCUCUGAAGUAGAAZ₄₁ -3' (SEQ ID NO: 601) ；

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

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

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

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

【0179】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 602 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{44} 位置處的差異，且 Z_{44} 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{44} 位置處的差異， Z_{44} 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中， Z_{43} 是與 Z_{44} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

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

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

其中，前述 Z_{44} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{44} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{43} 是與 Z_{44} 互補的核苷酸；在一些實施方式中， Z_{43} 為 U， Z_{44} 為 A；並且，前述正義鏈和反義鏈長度相同或不同，前述正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸。

【0182】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 601 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

【0183】 在一些實施方式中，按照 5'-3'的方向，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度均為 1 個核苷酸，核苷酸序列 III 的鹼基為 G，核苷酸序列 IV 的鹼基為 C；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 20/20；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CCA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 22/22；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GUGG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CCAC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 CC；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21。

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

【0185】 第十二種 siRNA

【0186】 按照本發明，前述 siRNA 可以是第十二種 siRNA。

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

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

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

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

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

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

【0190】 在一些實施方式中，前述核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 662 所示的核苷酸序列之間的核苷酸差異包括 Z_{48} 位置處的差異，且 Z_{48} 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中，前述核苷酸差異為 Z_{48} 位置處的差異， Z_{48} 選自 U、C 或 G。在一些實施方式中， Z_{47} 是與 Z_{48} 互補的核苷酸。具有上述核苷酸差異的 siRNA 具有較高靶 mRNA 抑制能力，而這些包含核苷酸差異的 siRNA 也在本發明的保護範圍之內。

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

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

5'- CUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 663) ；

5'- Z_{48} UCUUUGAUGGCAAAGAAG -3' (SEQ ID NO: 664) ，

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

【0193】 在一些實施方式中，前述正義鏈還含有核苷酸序列 III，前述反義鏈還含有核苷酸序列 IV，核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 長度各自為 1-4 個核苷酸；前述核苷酸序列 III 和前述核苷酸序列 IV 長度相等並且實

質上反向互補或者完全反向互補；前述核苷酸序列 III 連接在前述核苷酸序列 I 的 5'末端，前述核苷酸序列 IV 連接在前述核苷酸序列 II 的 3'末端。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 IV 與第二段核苷酸序列實質上反向互補或者完全反向互補，該第二段核苷酸序列是指和靶 mRNA 中與由 SEQ ID NO: 661 表示的核苷酸序列的 5'末端相鄰、且長度與前述核苷酸序列 IV 相同的核苷酸序列。

【0194】 在一些實施方式中，按照 5'-3'的方向，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度均為 1 個核苷酸，核苷酸序列 III 的鹼基為 U，核苷酸序列 IV 的鹼基為 A；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 20/20；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AU，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 AU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAU，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 AUA；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 22/22；或者，核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CUAU，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 AUAG；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 23/23。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AU，核苷酸序列 IV 的鹼基組成為 AU；此時，正義鏈和反義鏈的長度比為 21/21。

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

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

【0197】 在一些實施方式中，前述反義鏈還含有核苷酸序列 V，核苷酸序列 V 的長度為 1 至 3 個核苷酸，連接在前述反義鏈的 3' 末端，構成反義鏈的 3' 突出端。由此，本發明提供的 siRNA 正義鏈和反義鏈的長度比可以是 19/20、19/21、19/22、20/21、20/22、20/23、21/22、21/23、21/24、22/23、22/24、22/25、23/24、23/25 或 23/26。在一些實施方式中，前述核苷酸序列 V 的長度為 2 個核苷酸，由此，本發明提供的 siRNA 正義鏈和反義鏈的長度比可以是 19/21、21/23 或 23/25。

【0198】 前述核苷酸序列 V 中的每一個核苷酸可以是任意的核苷酸，為了便於合成並節約合成成本，前述核苷酸序列 V 為連續的 2 個胸腺嘧啶

去氧核糖核苷酸 (dTdT) 或連續的 2 個尿嘧啶核糖核苷酸 (UU)；或者，為了提高 siRNA 反義鏈與靶 mRNA 的親和力，核苷酸序列 V 與靶 mRNA 的相應位置的核苷酸互補。因此，在一些實施方式中，本發明的 siRNA 的正義鏈和反義鏈的長度之比為 19/21 或 21/23，此時，本發明的 siRNA 具有更好的靶 mRNA 沉默活性。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5'- CAU AACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 65) ；

5'- Z₈UUACAAAUCCAGUUAUGUU -3' (SEQ ID NO: 66) ，

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

5'- AACAU AACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 67) ；

5'- Z₈UUACAAAUCCAGUUAUGUUAC -3' (SEQ ID NO: 68) ，

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

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

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

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAAUGGC -3' (SEQ ID NO: 126) ，

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

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

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAAUGGCUG -3' (SEQ ID NO: 128) ，

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5'- ACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 245) ；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5'- GAUGCUAUAAGAACAAACZ₃₅ -3' (SEQ ID NO: 485) ；

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

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

5'- AGGAUGCUAUAAGAACAAACZ₃₅ -3' (SEQ ID NO: 487) ；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5'- CUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 665) ；

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

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

5'- AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 667) ；

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

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

【0212】 在一些實施方式中，本發明前述 siRNA 為表 1a-表 11 中列出的 siXOa1、siXOa2、siXOb1、siXOb2、siXOc1、siXOc2、siXOd1、siXOd2、siXOe1、siXOe2、siXOf1、siXOf2、siXOg1、siXOg2、siXOh1、siXOh2、siXOi1、siXOi2、siXOj1、siXOj2、siXOk1、siXOk2、siXOl1 和 siXOl2 中的任意一種。

【0213】 如前前述，本發明的 siRNA 中的核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸。在一些實施方式中，本發明的 siRNA 中的每個核苷酸均為未經修飾的核苷酸。在一些實施方式中，本發明的 siRNA 中的部分或全部核苷酸為修飾的核苷酸，核苷酸基團上的這些修飾不會導致本發明的 siRNA 綴合物抑制 XO 基因表達的功能明顯削弱或喪失。

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

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

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

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

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

末端的方向，前述核苷酸序列 II 的至少第 2、6、14、16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸。

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

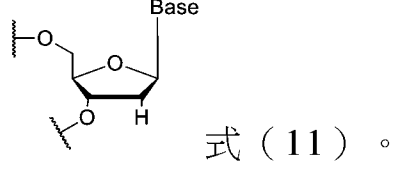
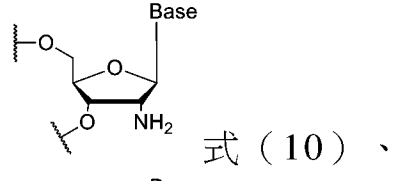
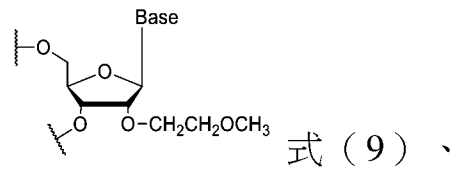
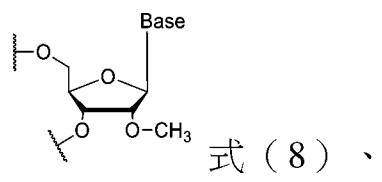
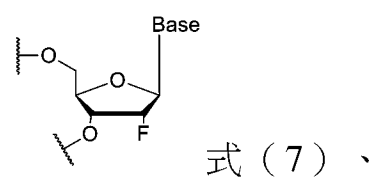
【0220】 在一些實施方式中，按照 5'末端到 3'末端的方向，在前述正義鏈中，前述核苷酸序列 I 的第 7、8、9 位或者 5、7、8、9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述正義鏈中其餘位置的核苷酸為非氟代修飾的核苷酸；按照 5'末端到 3'末端的方向，在前述反義鏈中，前述核苷酸序列 II 的第 2、6、14、16 位或者 2、6、8、9、14、16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，前述反義鏈中其餘位置的核苷酸為非氟代修飾的核苷酸。

【0221】 在本文的上下文中，“氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基 2'位的羥基被氟取代形成的核苷酸，其具有以下式（7）所示的結構。“非氟代修飾的核苷酸”指核苷酸的核糖基 2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸、或核苷酸類似物。在一些實施方式中，每一個非氟代修飾的核苷酸獨立地選自核苷酸的核糖基 2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸或核苷酸類似物中的一種。

【0222】 這些核糖基 2'位的羥基被非氟基團取代形成的核苷酸是所屬技術領域中具有通常知識者所習知的，這些核苷酸可以選自 2'-烷氧基修飾

的核苷酸、2'-經取代的烷氧基修飾的核苷酸、2'-烷基修飾的核苷酸、2'-經取代的烷基修飾的核苷酸、2'-氨基修飾的核苷酸、2'-經取代的氨基修飾的核苷酸、2'-去氧核苷酸中的一種。

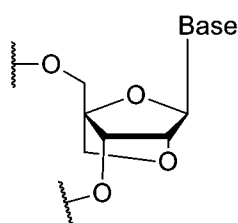
【0223】 在一些實施方式中，2'-烷氧基修飾的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸（2'-OMe），如式（8）所示。在一些實施方式中，2'-經取代的烷氧基修飾的核苷酸，例如可以是 2'-O-甲氧基乙基修飾的核苷酸（2'-MOE），如式（9）所示。在一些實施方式中，2'-氨基修飾的核苷酸（2'-NH₂）如式（10）所示。在一些實施方式中，2'-去氧核苷酸（DNA）如式（11）所示：



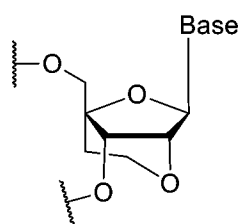
【0224】 核苷酸類似物指能夠在核酸中代替核苷酸，但結構不同於腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸或胸腺嘧啶去氧核糖核苷酸的基團。在一些實施方式中，核苷酸類似

物可以是異核苷酸、橋聯的核苷酸（bridged nucleic acid，簡稱 BNA）或無環核苷酸。

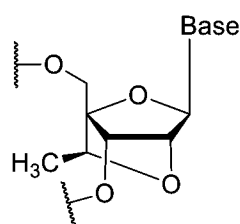
【0225】 BNA 是指受約束的或不能接近的核苷酸。BNA 可以含有五元環、六元環、或七元環的具有“固定的”C3'-內切糖縮攏的橋聯結構。通常將該橋摻入到該核糖的 2'-、4'-位處以提供一個 2', 4'-BNA 核苷酸。在一些實施方式中，BNA 可以是 LNA、ENA、cET BNA 等，其中，LNA 如式（12）所示，ENA 如式（13）所示，cET BNA 如式（14）所示：



式（12）、

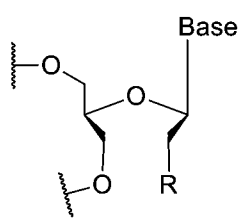


式（13）、

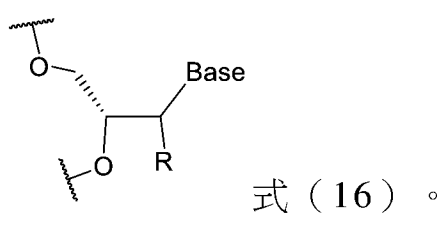


式（14）。

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

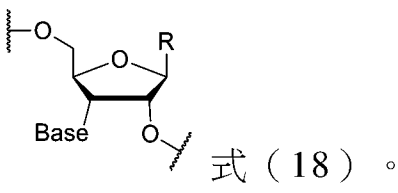
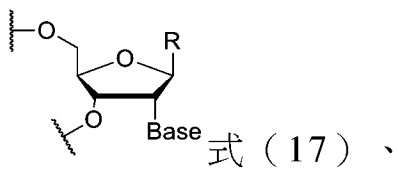


式（15）、



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

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



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

【0230】 在一些實施方式中，核苷酸類似物選自異核苷酸、LNA、ENA、cET、UNA 和 GNA 中的一種。在一些實施方式中，每一個非氟代修飾的核苷酸均為甲氧基修飾的核苷酸，在上文和下文中，前述甲氧基修飾的核苷酸指核糖基的 2'-羟基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

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

糖基團的 2'-羥基被甲氧基取代的核苷酸”和“具有 2'-甲氧基核糖基的核苷酸”意義相同，均指核苷酸核糖基團的 2'-羥基被甲氧基取代而形成的具有如式（8）所示結構的化合物。

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

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

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

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

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

【0236】 在一些實施方式中，本發明提供的 siRNA 為表 1a-表 1l 中列出的 siXOa1-M1、siXOa1-M2、siXOa1-M3、siXOa2-M1、siXOa2-M2、siXOa2-M3、siXOb1-M1、siXOb1-M2、siXOb1-M3、siXOb2-M1、siXOb2-M2、siXOb2-M3、siXOc1-M1、siXOc1-M2、siXOc1-M3、siXOc2-M1、siXOc2-M2、siXOc2-M3、siXOd1-M1、siXOd1-M2、siXOd1-M3、siXOd2-M1、siXOd2-M2、siXOd2-M3、siXOe1-M1、siXOe1-M2、siXOe1-M3、siXOe2-M1、siXOe2-M2、siXOe2-M3、siXOf1-M1、siXOf1-M2、siXOf1-M3、siXOf2-M1、siXOf2-M2、siXOf2-M3、siXOg1-M1、siXOg1-M2、siXOg1-M3、siXOg2-M1、siXOg2-M2、siXOg2-M3、siXOh1-M1、siXOh1-M2、siXOh1-M3、siXOh2-M1、siXOh2-M2、siXOh2-M3、siXOi1-M1、siXOi1-M2、siXOi1-M3、siXOi2-M1、siXOi2-M2、siXOi2-M3、siXOj1-M1、siXOj1-M2、siXOj1-M3、siXOj2-M1、siXOj2-M2、siXOj2-M3、siXOk1-M1、siXOk1-M2、siXOk1-M3、siXOk2-M1、siXOk2-M2、

代磷酸酯基連接存在於除正義鏈 3'末端以外的全部上述位置處。在一些實施方式中，硫代磷酸酯基連接存在於以下位置中的至少一處：

前述正義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

前述正義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

前述正義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

前述正義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

前述反義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

前述反義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

前述反義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；以及

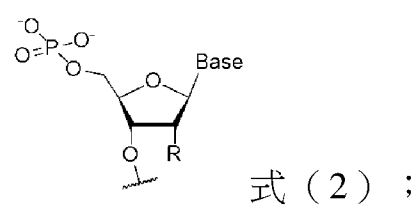
前述反義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間。

【0241】 在一些實施方式中，本發明提供的 siRNA 為表 1a-表 1l 中列出的 siXOa1-M1S、siXOa1-M2S、siXOa1-M3S、siXOa2-M1S、siXOa2-M2S、siXOa2-M3S、siXOb1-M1S、siXOb1-M2S、siXOb1-M3S、siXOb2-M1S、siXOb2-M2S、siXOb2-M3S、siXOc1-M1S、siXOc1-M2S、siXOc1-M3S、siXOc2-M1S、siXOc2-M2S、siXOc2-M3S、siXOd1-M1S、siXOd1-M2S、siXOd1-M3S、siXOd2-M1S、siXOd2-M2S、siXOd2-M3S、siXOe1-M1S、siXOe1-M2S、siXOe1-M3S、siXOe2-M1S、siXOe2-M2S、siXOe2-M3S、siXOf1-M1S、siXOf1-M2S、siXOf1-M3S、siXOf2-M1S、siXOf2-M2S、siXOf2-M3S、siXOg1-M1S、siXOg1-M2S、siXOg1-M3S、siXOg2-M1S、siXOg2-M2S、siXOg2-M3S、siXOh1-M1S、siXOh1-M2S、siXOh1-M3S、siXOh2-M1S、siXOh2-M2S、siXOh2-M3S、XOi1-M1S、siXOi1-M2S、siXOi1-M3S、siXOi2-M1S、siXOi2-M2S、siXOi2-M3S、

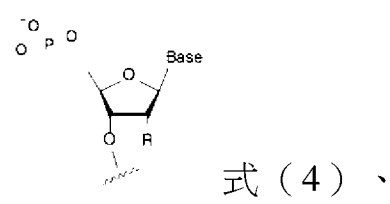
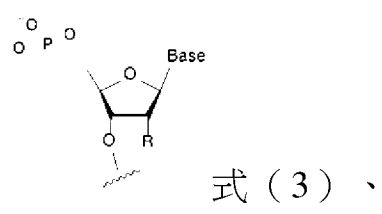
siXOj1-M1S、siXOj1-M2S、siXOj1-M3S、siXOj2-M1S、siXOj2-M2S、
siXOj2-M3S、siXOk1-M1S、siXOk1-M2S、siXOk1-M3S、siXOk2-M1S、
siXOk2-M2S、siXOk2-M3S、siXOl1-M1S、siXOl1-M2S、siXOl1-M3S、
siXOl2-M1S、siXOl2-M2 和 siXOl2-M3S 中的任意一種。

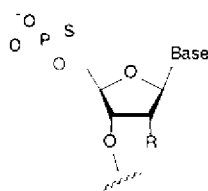
【0242】 在一些實施方式中，前述 siRNA 反義鏈的 5'末端核苷酸為 5'-磷酸核苷酸或 5'-磷酸類似物修飾的核苷酸。

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

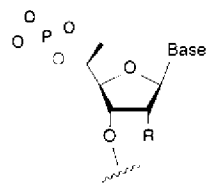


【0244】 再如，Anastasia Khvorova and Jonathan K. Watts, The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. Nature Biotechnology, 2017, 35(3): 238-48 中揭露了如下 4 種 5'-磷酸類似物修飾的核苷酸：





式 (5) 、



式 (6) 、

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

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

【0246】 在一些實施方式中，本發明提供的 siRNA 為表 1a-表 11 中列出的 siXOa1-M1P1、siXOa1-M2P1、siXOa1-M3P1、siXOa2-M1P1、siXOa2-M2P1、siXOa2-M3P1、siXOa1-M1SP1、siXOa1-M2SP1、siXOa1-M3SP1、siXOa2-M1SP1、siXOa2-M2SP1、siXOa2-M3SP1、siXOb1-M1P1、siXOb1-M2P1、siXOb1-M3P1、siXOb2-M1P1、siXOb2-M2P1、siXOb2-M3P1、siXOb1-M1SP1、siXOb1-M2SP1、siXOb1-M3SP1、siXOb2-M1SP1、siXOb2-M2SP1、siXOb2-M3SP1、siXOc1-M1P1、siXOc1-M2P1、siXOc1-M3P1、siXOc2-M1P1、siXOc2-M2P1、siXOc2-M3P1、siXOc1-M1SP1、siXOc1-M2SP1、siXOc1-M3SP1、siXOc2-M1SP1、siXOc2-M2SP1、siXOc2-M3SP1、siXOd1-M1P1、siXOd1-M2P1、siXOd1-M3P1、siXOd2-M1P1、

siXOd2-M2P1 、 siXOd2-M3P1 、 siXOd1-M1SP1 、 siXOd1-M2SP1 、
 siXOd1-M3SP1 、 siXOd2-M1SP1 、 siXOd2-M2SP1 、 siXOd2-M3SP1 、
 siXOe1-M1P1 、 siXOe1-M2P1 、 siXOe1-M3P1 、 siXOe2-M1P1 、
 siXOe2-M2P1 、 siXOe2-M3P1 、 siXOe1-M1SP1 、 siXOe1-M2SP1 、
 siXOe1-M3SP1 、 siXOe2-M1SP1 、 siXOe2-M2SP1 、 siXOe2-M3SP1 、
 siXOf1-M1P1 、 siXOf1-M2P1 、 siXOf1-M3P1 、 siXOf2-M1P1 、
 siXOf2-M2P1 、 siXOf2-M3P1 、 siXOf1-M1SP1 、 siXOf1-M2SP1 、
 siXOf1-M3SP1 、 siXOf2-M1SP1 、 siXOf2-M2SP1 、 siXOf2-M3SP1 、
 siXOg1-M1P1 、 siXOg1-M2P1 、 siXOg1-M3P1 、 siXOg2-M1P1 、
 siXOg2-M2P1 、 siXOg2-M3P1 、 siXOg1-M1SP1 、 siXOg1-M2SP1 、
 siXOg1-M3SP1 、 siXOg2-M1SP1 、 siXOg2-M2SP1 、 siXOg2-M3SP1 、
 siXOh1-M1P1 、 siXOh1-M2P1 、 siXOh1-M3P1 、 siXOh2-M1P1 、
 siXOh2-M2P1 、 siXOh2-M3P1 、 siXOh1-M1SP1 、 siXOh1-M2SP1 、
 siXOh1-M3SP1 、 siXOh2-M1SP1 、 siXOh2-M2SP1 、 siXOh2-M3SP1 、
 XO11-M1P1 、 siXO11-M2P1 、 siXO11-M3P1 、 siXO12-M1P1 、
 siXO12-M2P1 、 siXO12-M3P1 、 siXO11-M1SP1 、 siXO11-M2SP1 、
 siXO11-M3SP1 、 siXO12-M1SP1 、 siXO12-M2SP1 、 siXO12-M3SP1 、
 siXOj1-M1P1 、 siXOj1-M2P1 、 siXOj1-M3P1 、 siXOj2-M1P1 、
 siXOj2-M2P1 、 siXOj2-M3P1 、 siXOk1-M1P1 、 siXOk1-M2P1 、
 siXOk1-M3P1 、 siXOk2-M1P1 、 siXOk2-M2P1 、 siXOk2-M3P1 、
 siXOl1-M1P1 、 siXOl1-M2P1 、 siXOl1-M3P1 、 siXOl2-M1P1 、
 siXOl2-M2P1 、 siXOl2-M3P1 、 siXOj1-M1SP1 、 siXOj1-M2SP1 、

siXOj1-M3SP1、siXOj2-M1SP1、siXOj2-M2SP1、siXOj2-M3SP1、siXOk1-M1SP1、siXOk1-M2SP1、siXOk1-M3SP1、siXOk2-M1SP1、siXOk2-M2SP1、siXOk2-M3SP1、siXOl1-M1SP1、siXOl1-M2SP1、siXOl1-M3SP1、siXOl2-M1SP1、siXOl2-M2SP1 和 siXOl2-M3SP1 中的任意一種。

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

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

【0249】藥物組合物

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

【0251】前述藥學上可接受的載體可以是 siRNA 給藥領域常規使用的載體，例如但不限於磁性奈米粒（magnetic nanoparticles，如基於 Fe_3O_4 或 Fe_2O_3 的奈米粒）、碳奈米管（carbon nanotubes）、介孔矽（mesoporous silicon）、磷酸鈣奈米粒（calcium phosphate nanoparticles）、聚乙烯亞胺（polyethylenimine，PEI）、聚醯胺型樹形高分子（polyamidoamine (PAMAM) dendrimer）、聚賴氨酸（poly(L-lysine)，PLL）、殼聚糖

(chitosan) 、 1,2- 二 油 醯 基 -3- 三 甲 銨 丙 烷 (1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane , DOTAP) 、 聚 D 型或 L 型 乳 酸 / 羥 基 乙 酸 共 聚 物 (poly(D&L-lactic/glycolic acid)copolymer , PLGA) 、 聚 (氨 乙 基 乙 撐 磷 酸 酯) (poly(2-aminoethyl ethylene phosphate) , PPEEA) 和 聚 (甲 基 丙 烯 酸 -N,N- 二 甲 氨 基 乙 酯) (poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) , PDMAEMA) 以 及 它 們 的 衍 生 物 中 的 一 種 或 多 種 。

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

【0253】 在一些實施方式中，前述藥物組合物中，還可以包含藥學上可接受的其它輔劑，該輔劑可以為本領域常規採用的各種製劑或化合物的一種或多種。例如，前述藥學上可接受的其它輔劑可以包括 pH 緩衝液、保護劑和滲透壓調節劑中的至少一種。

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

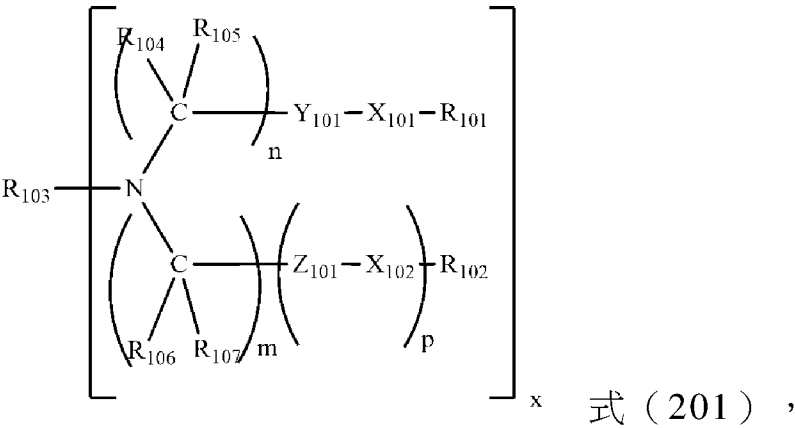
【0255】 前述保護劑可以為肌醇、山梨醇、蔗糖、海藻糖、甘露糖、麥芽糖、乳糖和葡萄糖中的至少一種。以前述藥物組合物的總重量為基準，前述保護劑的含量可以為 0.01-30 重量%。

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

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

【0258】 在一些實施方式中，前述藥物組合物可以為脂質體製劑的形式。在一些實施方式中，前述脂質體製劑中使用的藥學上可接受的載體包含含胺的轉染化合物（下文也可將其稱為有機胺）、輔助脂質和/或聚乙二醇化脂質。其中，前述有機胺、輔助脂質和聚乙二醇化脂質可分別選自於 CN103380113A（藉由引用的方式將其整體併入本文）中所描述的含胺的轉染化合物或其藥學上可接受的鹽或衍生物、輔助脂質和聚乙二醇化脂質中的一種或多種。

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



其中：

每個 X_{101} 或 X_{102} 各自獨立地是 O、S、N-A 或 C-A，其中 A 是氫或 C_1 - C_{20} 烴鏈；

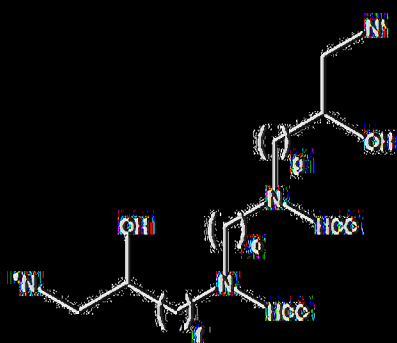
每個 Y_{101} 或 Z_{101} 各自獨立地是 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S=O$ 、 $CH-OH$ 或 SO_2 ；

每個 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 或 R_{107} 各自獨立地是氫，環狀或無環的、被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈脂族基團，環狀或無環的、被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈雜脂族基團，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈醯基，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈芳基，被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈雜芳基；

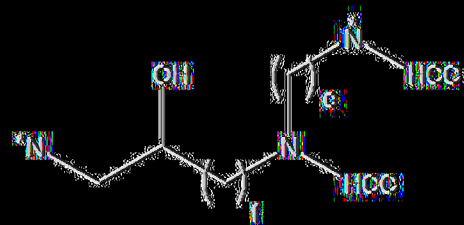
x 是 1-10 的整數；

n 是 1-3 的整數， m 是 0-20 的整數， p 是 0 或 1；其中，如果 $m=p=0$ ，則 R_{102} 是氫；

並且，如果 n 或 m 中的至少一個是 2，那麼 R_{103} 和在式 (201) 中的氮形成如式 (202) 或式 (203) 所示的結構：



式 (202) 、

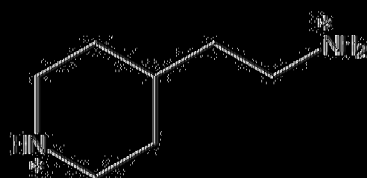


式 (203) ；

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

[(0260)] 在一些實施方式中， R_{103} 是多胺。在其它實施方式中， R_{103} 是縮酮。在一些實施方式中，在式 (201) 中的 R_{101} 和 R_{102} 中的每一個獨立地是任意的被取代的或未被取代的、支鏈或直鏈烷基或烯基，前述烷基或烯基具有 3 至約 20 個碳原子，諸如 8 至約 18 個碳原子，和 0 至 4 個雙鍵，諸如 0 至 2 個雙鍵。

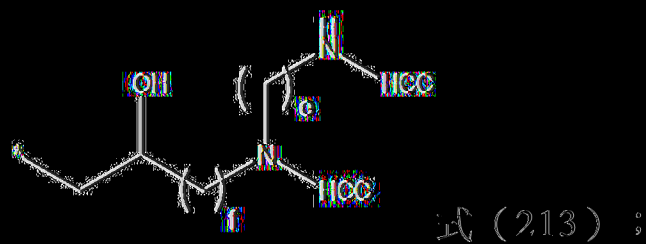
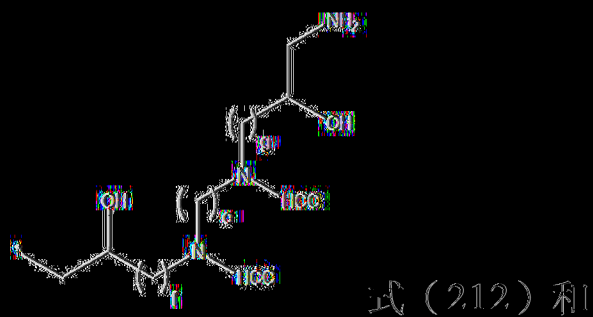
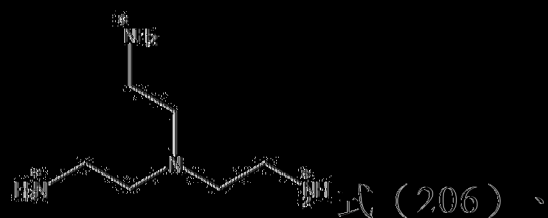
[(0261)] 在一些實施方式中，如果 m 和 m 中的每一個獨立地具有 1 或 3 的值，那麼 R_{103} 可以是下述式 (204) - 式 (213) 中的任一個：



式 (204) 、



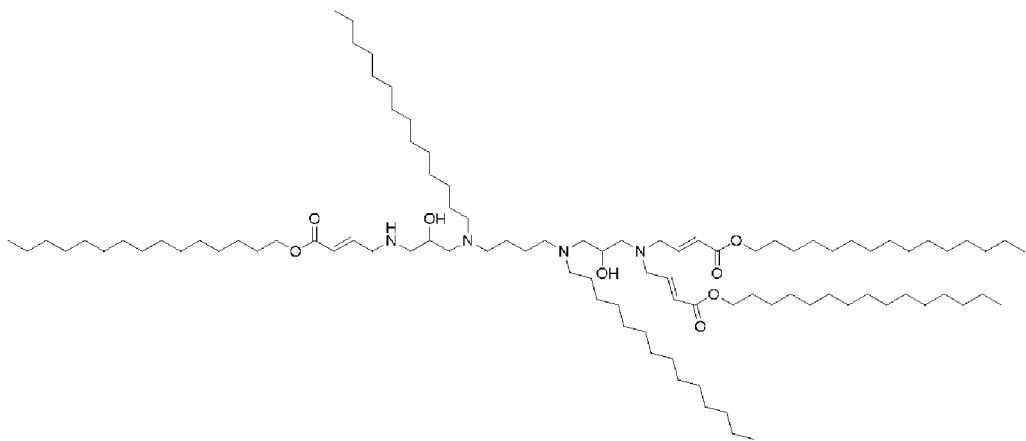
式 (205) 、



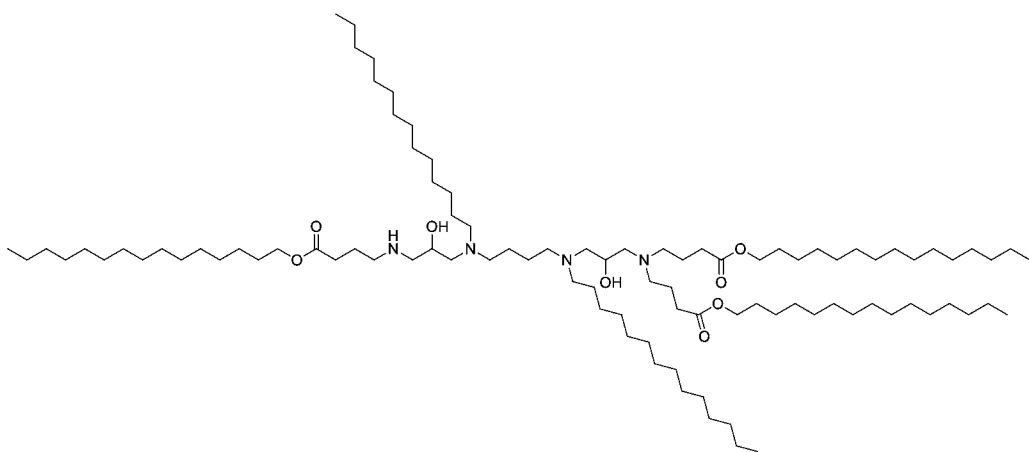
其中，式 (204) - 式 (213) 中，g、c 和 f 各自獨立地是 1-6 的整數，每個“HCC”代表烴鏈，且每個*顯示 R₁₀₃ 與在式 (201) 中的氮原子的可能連接點，其中在任意*位置上的每個 H 可以被替換以實現與在式 (201) 中的氮原子的連接。

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

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



式（214）、



式（215）；

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

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

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

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

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

【0268】 將有機胺、輔助脂質和聚乙二醇化脂質按照上述摩爾比懸浮於醇中並混勻得到脂質溶液；醇的用量使得到的脂質溶液的總品質濃度為 2-25mg/mL，例如可以為 8-18mg/mL。前述醇選自藥學上可接受的醇，諸

如在室溫附近為液體的醇，例如，乙醇、丙二醇、苯甲醇、甘油、聚乙二醇 200，聚乙二醇 300，聚乙二醇 400 中的一種或多種，例如可以為乙醇。

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

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

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

【0272】 其中，濃縮或稀釋可以在去除雜質之前、之後或同時進行。去除雜質的方法可以採用現有各種方法，例如可以使用切相流系統、中空纖維柱，在 100K Da 條件下超濾，超濾交換溶液為 pH7.4 的磷酸鹽緩衝液（PBS）。除菌的方法可以採用現有各種方法，例如可以在 0.22μm 濾器上過濾除菌。

【0273】 siRNA 綴合物

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

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

【0276】 在一些實施方式中，前述綴合基團可以連接在核苷酸的磷酸基團、2'-位羥基或者鹼基上。在一些實施方式中，前述綴合基團還可以連接在 3'-位羥基上，此時核苷酸之間採用 2'-5'磷酸二酯鍵連接。當綴合基團連接在 siRNA 鏈的末端時，前述綴合基團通常連接在核苷酸的磷酸基團上；當綴合基團連接在 siRNA 的内部序列時，前述綴合基團通常連接在核糖糖環或者鹼基上。各種連接方式可以參考文獻：Muthiah Manoharan et.al. siRNA conjugates carrying sequentially assembled trivalent N-acetylgalactosamine linked through nucleosides elicit robust gene silencing in vivo in hepatocytes. ACS Chemical biology, 2015, 10 (5): 1181-7.

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

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

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

【0280】 在一些實施方式中，前述的每個配體獨立地選自一個能夠與細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與肝細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與哺乳動物細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與人肝細胞表面受體結合的配體。在一些實施方式中，至少一個配體是能夠與肝表面去唾液酸糖蛋白受體 (ASGPR) 結合的配體。這些配體的種

類為所屬技術領域中具有通常知識者所習知，其作用一般是與靶細胞表面的特異性受體相結合，介導與配體連接的 siRNA 遞送至靶細胞。

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

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

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

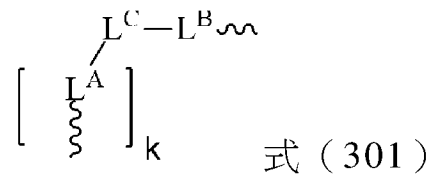
呋喃葡萄糖、 β -D-呋喃葡萄糖、 α -D-呋喃果糖、 α -D-吡喃果糖、 α -D-吡喃半乳糖、 β -D-吡喃半乳糖、 α -D-呋喃半乳糖、 β -D-呋喃半乳糖、葡萄糖胺、唾液酸、半乳糖胺、N-乙醯半乳糖胺、N-三氟乙醯半乳糖胺、N-丙醯半乳糖胺、N-正丁醯半乳糖胺、N-異丁醯半乳糖胺、2-氨基-3-O-[(R)-1-羧乙基]-2-去氧- β -D-吡喃葡萄糖、2-去氧-2-甲基氨基-L-吡喃葡萄糖、4,6-二去氧-4-甲醯胺基-2,3-二-O-甲基-D-吡喃甘露糖、2-去氧-2-磺氨基-D-吡喃葡萄糖、N-乙醇醯基- α -神經氨酸、5-硫代- β -D-吡喃葡萄糖、2,3,4-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

【0284】 在一些實施方式中，前述 siRNA 綴合物中藥學上可接受的靶向基團可以是半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺，其中，半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺分子可以是一價、二價、三價、四價。應當理解的是，這裡前述的一價、二價、三價、四價分別指 siRNA 分子與含有作為靶向基團的半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺分子的綴合基團形成 siRNA 綴合物後，該 siRNA 綴合物中 siRNA 分子與半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺分子的摩爾比為 1:1、1:2、1:3 或 1:4。在一些實施方式中，前述藥學上可接受的靶向基團是 N-乙醯半乳糖胺。在一些實施方式中，當本發明前述的 siRNA 與含有 N-乙醯半乳糖胺的綴合基團綴合時，N-乙醯半乳糖胺分子是三價或四價。在一些實施方式

中，當本發明前述的 siRNA 與含有 N-乙醯半乳糖胺的綴合基團綴合時，N-乙醯半乳糖胺分子是三價。

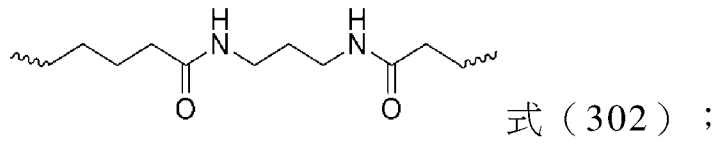
【0285】 靶向基團可經由合適的连接子與 siRNA 分子相連，所屬技術領域中具有通常知識者可以根據靶向基團的具體類型選擇合適的连接子。這些连接子、靶向基團的種類以及與 siRNA 的连接方式，可參見 WO2015006740A2 的發明內容，藉由引用的方式將其整體內容併入本文。

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

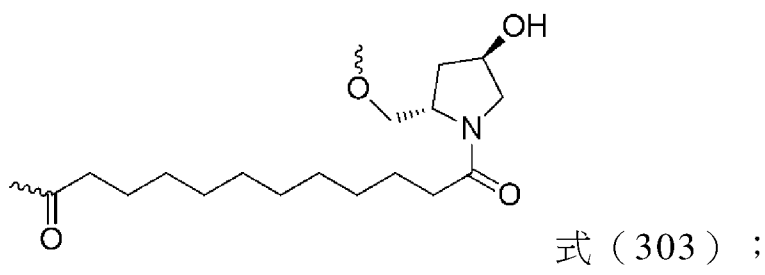


其中，k 為 1-3 的整數；

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

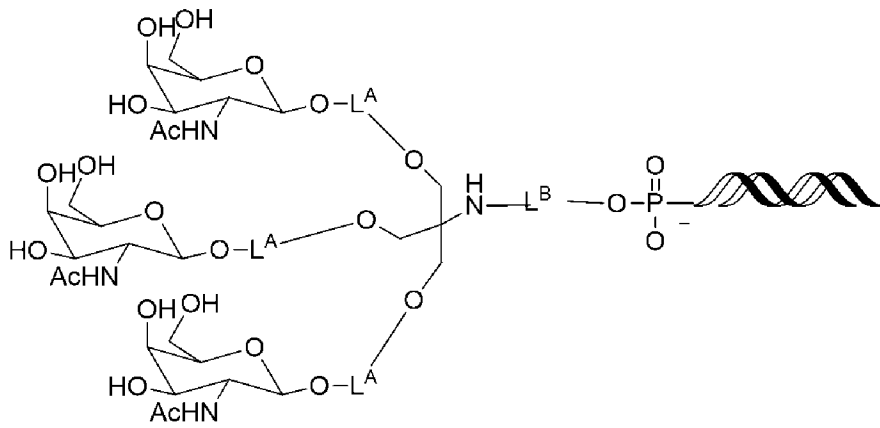


L^B 為具有如式（303）所示結構的包含 N-醯基吡咯烷的鏈狀部分，前述鏈狀部分在其一端具有羰基並與前述 L^C 部分藉由醯胺鍵相連接，在另一端具有氧基並與前述 siRNA 藉由磷酸酯鍵相連接：



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

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

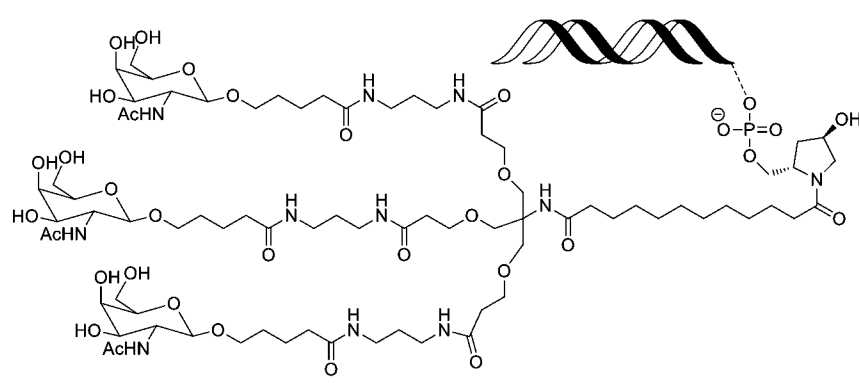


式 (304) ，

式中，雙螺旋結構表示 siRNA。

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

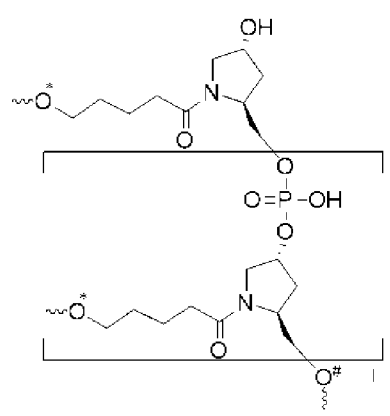
【0289】 在一些實施方式中，本發明前述 siRNA 的正義鏈 3'末端藉由連接子 $-(L^A)_3$ 三羥甲基氨基甲烷- L^B -與三個 N-乙醯半乳糖胺 (GalNAc) 分子共價綴合，得到 siRNA 分子與 GalNAc 分子的摩爾比為 1:3 的 siRNA 綴合物，下文也可將其稱為 (GalNAc)₃-siRNA，其結構如下式 (305) 所示：



式 (305) ,

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

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



式 (306) ,

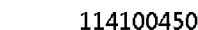
其中，

1 為 0-3 的整數；

*表示連接子上藉由醚鍵與靶向基團連接的位點；

#表示連接子上藉由磷酸酯鍵與 siRNA 連接的位點。

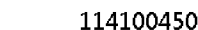
【0291】 在一些實施方式中，當 l=2 時，前述 siRNA 綴合物具有如式 (307) 所示的結構：



114100450

114100450

114100450



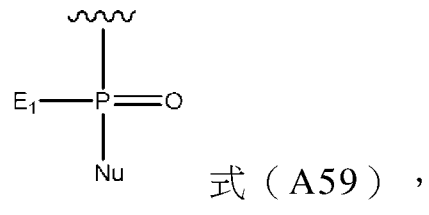
其中：

n1 為選自 1-3 的整數，n3 為選自 0-4 的整數；

m1、m2 或 m3 獨立地為選自 2-10 的整數；

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

R₃ 為式 (A59) 所示結構的基團：

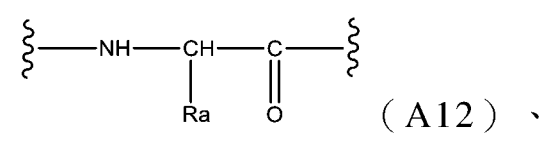
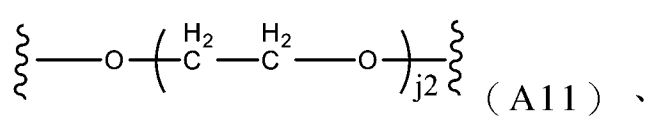
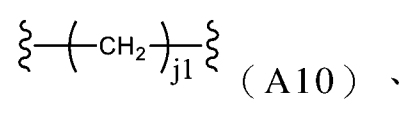
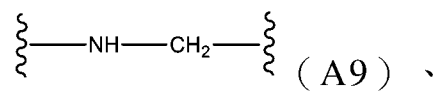
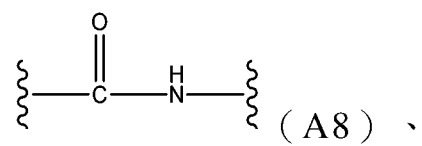
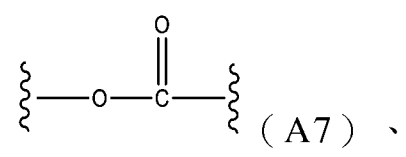
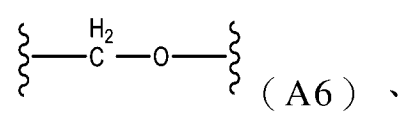
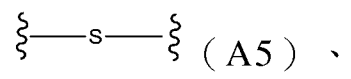
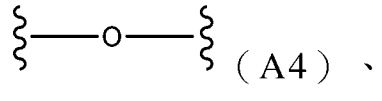
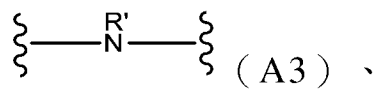
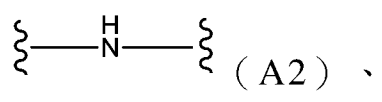
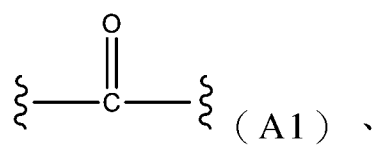


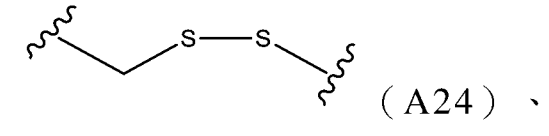
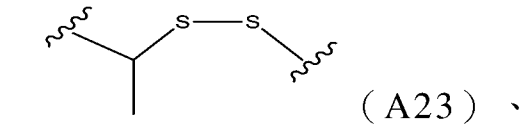
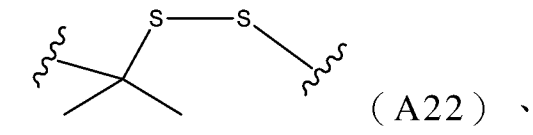
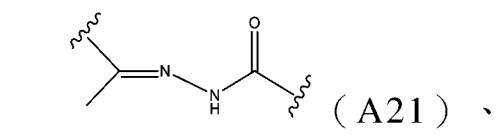
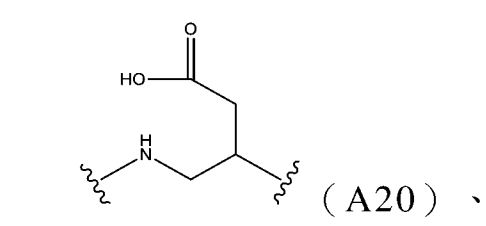
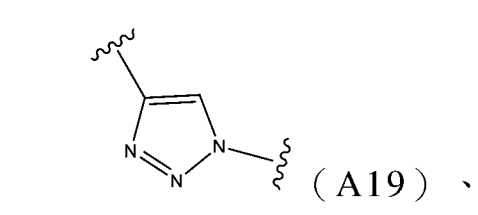
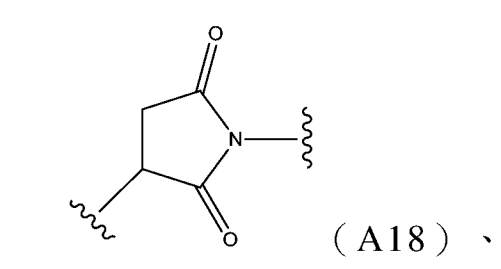
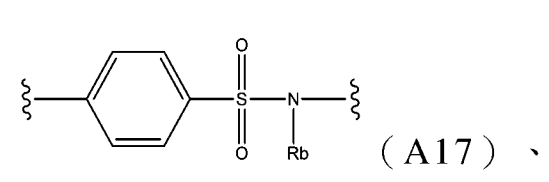
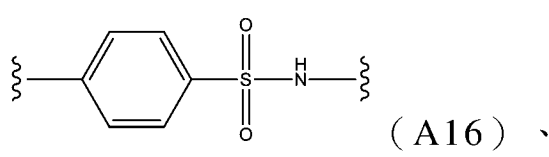
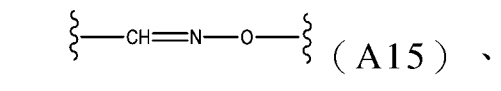
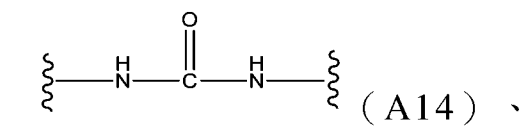
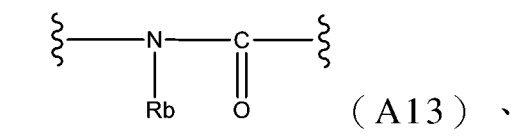
R₂ 是長度為 1-20 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換：C(O)、NH、O、S、CH=N、S(O)₂、C₂-C₁₀ 亞烯基、C₂-C₁₀ 亞炔基、C₆-C₁₀ 伸芳基、C₃-C₁₈ 亞雜環基和 C₅-C₁₀ 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中，R₂ 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：C₁-C₁₀ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₁₀ 雜芳基、C₁-C₁₀ 鹵代烷基、-OC₁-C₁₀ 烷基、-OC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-OH、-OC₁-C₁₀ 鹵代烷基、-SC₁-C₁₀ 烷基、-SC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-SH、-SC₁-C₁₀ 鹵代烷基、鹵素取代基、-OH、-SH、-NH₂、-C₁-C₁₀ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、氰基、硝基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₁₀ 烷基)、-CON(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)C(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)C(O)(苯基)、

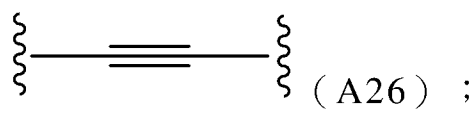
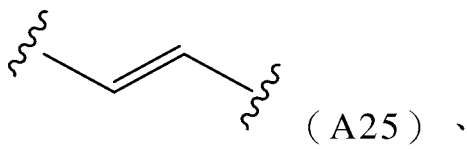
-C(O)C₁-C₁₀ 烷基、-C(O)C₁-C₁₀ 烷基苯基、-C(O)C₁-C₁₀ 鹵烷基、
-OC(O)C₁-C₁₀ 烷基、-SO₂(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₁₀ 鹵代烷
基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₁₀
烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₁₀ 鹵代烷基)；

【0294】 每個 L₁ 是長度為 1-70 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或
多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替
換：C(O)、NH、O、S、CH=N、S(O)₂、C₂-C₁₀ 亞烯基、C₂-C₁₀ 亞炔基、
C₆-C₁₀ 伸芳基、C₃-C₁₈ 亞雜環基和 C₅-C₁₀ 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中，
L₁ 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：
C₁-C₁₀ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₁₀ 雜芳基、C₁-C₁₀ 鹵代烷基、-OC₁-C₁₀ 烷
基、-OC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-OH、-OC₁-C₁₀ 鹵代烷基、-SC₁-C₁₀
烷基、-SC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-SH、-SC₁-C₁₀ 鹵代烷基、鹵素取
代基、-OH、-SH、-NH₂、-C₁-C₁₀ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基)、
-NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基
苯基)、氰基、硝基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₁₀ 烷基)、-CON(C₁-C₁₀ 烷
基)(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、
-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)C(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷
基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₁₀ 烷基、-C(O)C₁-C₁₀ 烷基苯基、-C(O)C₁-C₁₀
鹵烷基、-OC(O)C₁-C₁₀ 烷基、-SO₂(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₁₀
鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、
-NHSO₂(C₁-C₁₀ 烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₁₀ 鹵代烷基)。

【0295】 在一些實施方式中， L_1 可選自於由 (A1) - (A26) 基團或其任意組合所組成的組，其中 (A1) - (A26) 的結構和定義如下所示：







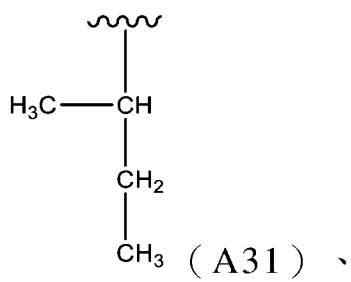
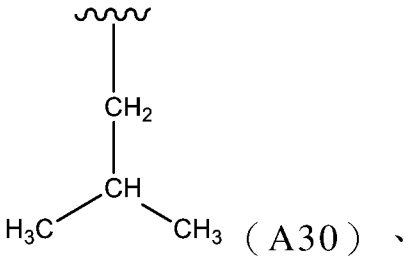
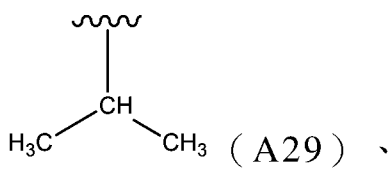
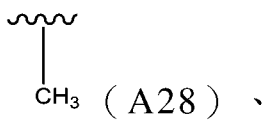
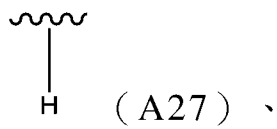
其中，

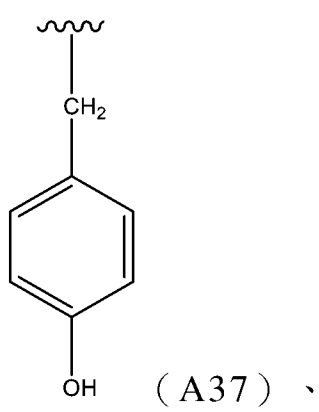
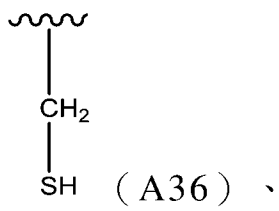
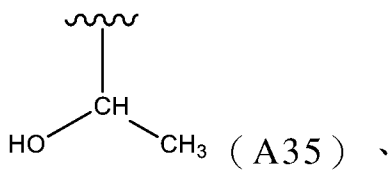
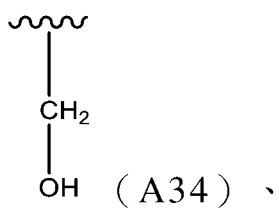
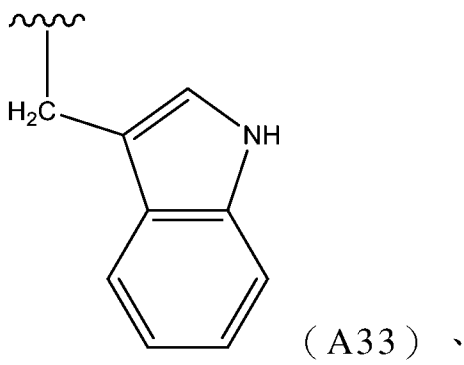
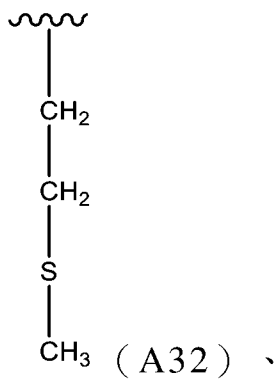
j1 為 1-20 的整數；

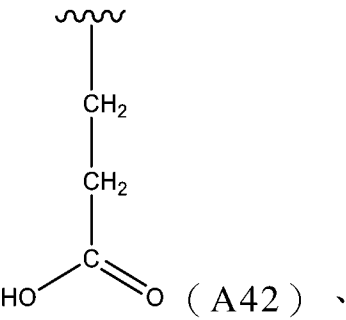
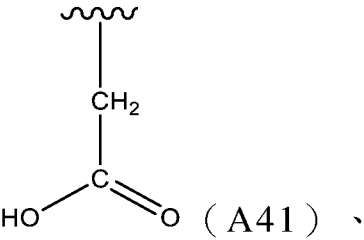
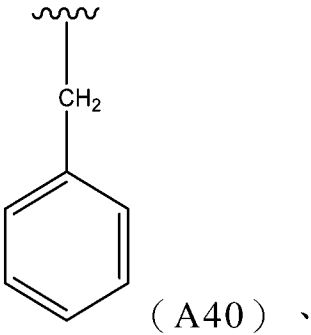
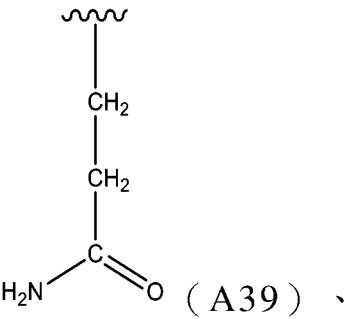
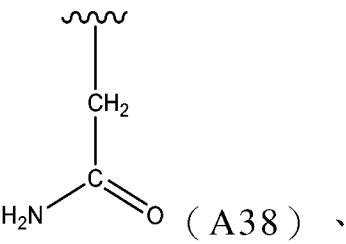
j2 為 1-20 的整數；

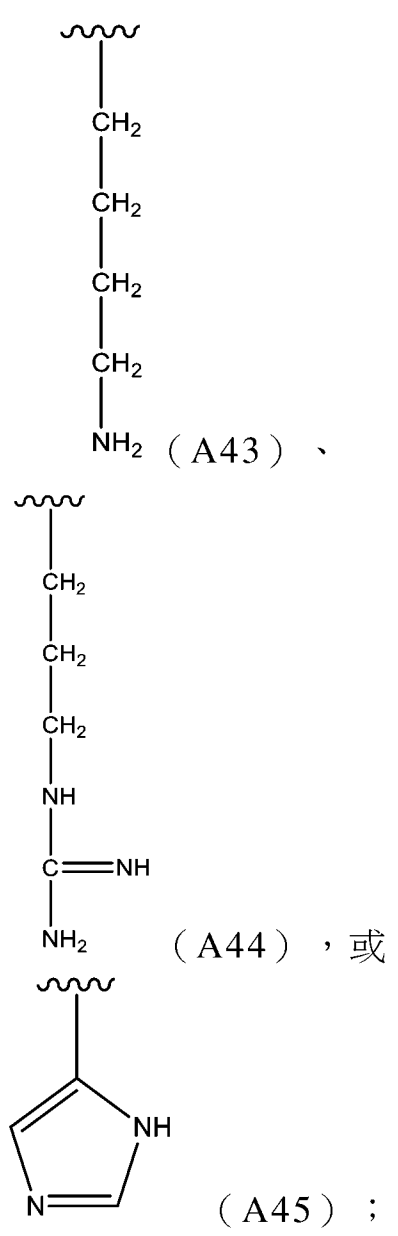
R'為 C₁-C₁₀ 烷基；

Ra 選自 (A27) - (A45) 基團或其任意組合所組成的組：









Rb 為 C₁-C₁₀ 烷基； ~~~~ 表示基團共價連接的位點。

【0296】 技術人員會理解的是，儘管為了方便起見，L₁ 被定義為線性亞烷基，但是它可能不是線性基團或者名稱不同，例如由於上述替換和/或取代而產生的胺或烯基。為了本發明內容的目的，L₁ 的長度是連接兩個連接點的鏈中的原子數。為此目的，將替換前述直鏈亞烷基的碳原子而得到的環（如亞雜環基或伸雜芳基伸雜芳基）計為一個原子。

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

【0298】 當 M_1 為對哺乳動物肝臟細胞表面上的去唾液酸糖蛋白受體具有親合力的配體時，在一些實施方式中， $n1$ 可以是 1-3 的整數， $n3$ 可以是 0-4 的整數，保證前述 siRNA 綴合物中 M_1 靶向基團的個數至少為 2；在一些實施方式中， $n1+n3 \geq 2$ ，這樣可以使得 M_1 靶向基團的個數至少為 3，從而使得 M_1 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體更容易結合，進而促進前述 siRNA 綴合物藉由內吞作用進入細胞。實驗表示，當 M_1 靶向基團的個數大於 3 個時， M_1 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體結合的容易程度增加並不明顯，因此，從合成容易程度、結構/製程成本和遞送效率等多方面綜合考慮，在一些實施方式中， $n1$ 為 1-2 的整數， $n3$ 為 0-1 的整數，且 $n1+n3=2-3$ 。

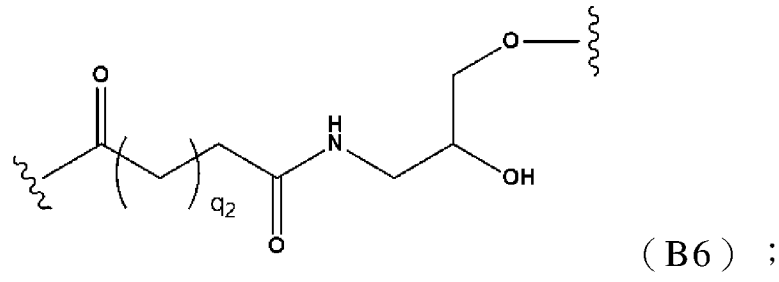
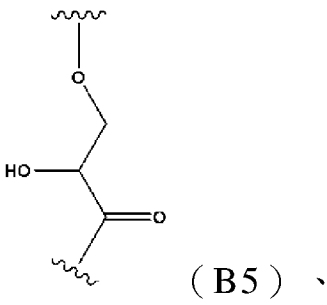
【0299】 在一些實施方式中， $m1$ 、 $m2$ 或 $m3$ 獨立地選自 2-10 的整數時，可以使多個 $M1$ 靶向基團之間的空間位置適合 $M1$ 靶向基團與肝表面去唾液酸糖蛋白受體的結合，為了使本發明提供的 siRNA 綴合物更為簡單，更容易合成和/或降低成本，在一些實施方式中， $m1$ 、 $m2$ 和 $m3$ 各自獨立地為 2-5 的整數，在一些實施方式中， $m1=m2=m3$ 。

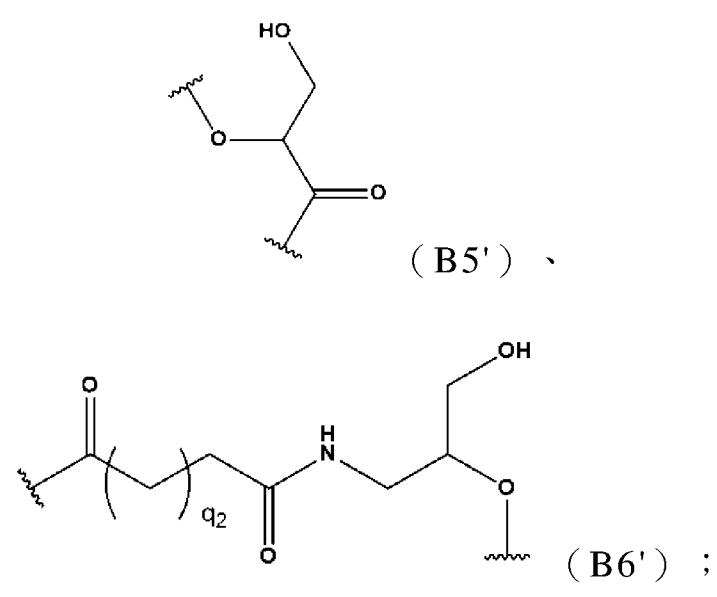
【0300】 所屬技術領域中具有通常知識者可以理解，當 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或 R_{15} 各自獨立地選自 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、以及 C_1 - C_{10} 烷氧基中的一種時，不會改變本發明的 siRNA 綴合物的性質，均可以實現本發明的目的。在一些實施方式中， R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或

R_{15} 各自獨立地選自 H、甲基或乙基。在一些實施方式中， R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 或 R_{15} 均為 H。

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

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





其中，表示基團共價連接的位點；

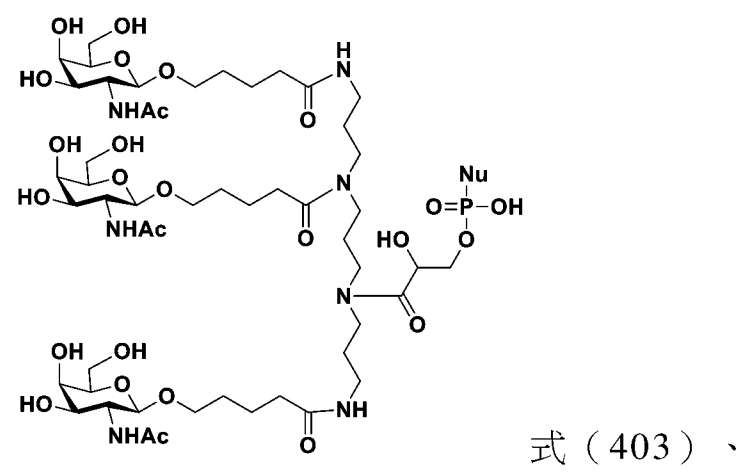
q_2 的取值範圍可以是 1-10 的整數，在一些實施方式中， q_2 為 1-5 的整數。

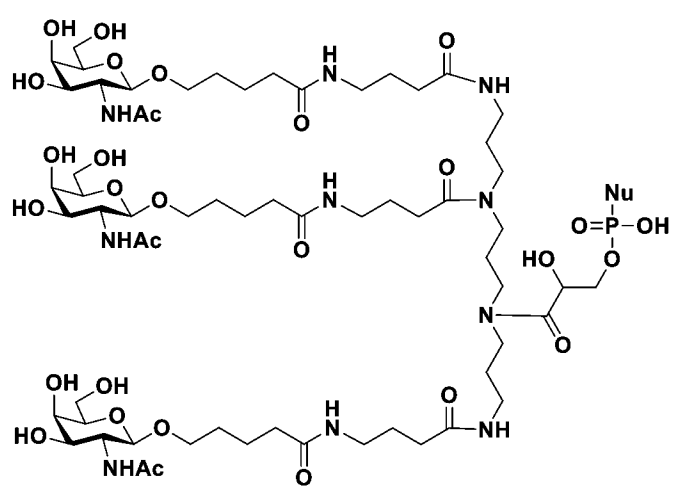
【0303】 L_1 的作用是將 M_1 靶向基團與含氮骨架上的 N 連接，為式 (308) 所示的 siRNA 綴合物提供肝靶向功能。在一些實施方式中， L_1 選自 (A1) - (A26) 基團中的一種或多種的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自 (A1)、(A4)、(A5)、(A6)、(A8)、(A10)、(A11) 和 (A13) 中的一種或多種的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自 (A1)、(A4)、(A8)、(A10) 和 (A11) 中至少 2 個的連接組合。在一些實施方式中， L_1 選自 (A1)、(A8)、(A10) 中至少 2 個的連接組合。

【0304】 在一些實施方式中， L_1 的長度可以為 3-25 個原子，3-20 個原子、4-15 個原子或 5-12 個原子。在一些實施方式中， L_1 的長度為 3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、30 個、35 個、40 個、45 個、50 個、55 個、60 個原子。

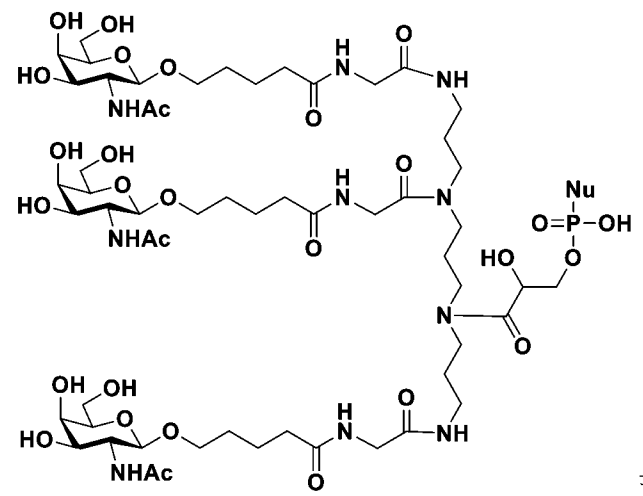
【0305】 在一些實施方式中，j1 為 2-10 的整數，在一些實施方式中，j1 為 3-5 的整數。在一些實施方式中，j2 為 2-10 的整數，在一些實施方式中，j2 為 3-5 的整數。R' 為 C1-C4 烷基，在一些實施方式中，R' 為甲基、乙基和異丙基中的一種。Ra 為 (A27)、(A28)、(A29)、(A30) 和 (A31) 中的一種，在一些實施方式中，Ra 為 (A27) 或 (A28)。Rb 為 C₁-C₅ 烷基，在一些實施方式中，Rb 為甲基、乙基、異丙基和丁基中的一種。在一些實施方式中，在 (A1) - (A26) 中各自對 j1、j2、R'、Ra、Rb 進行選擇，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

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

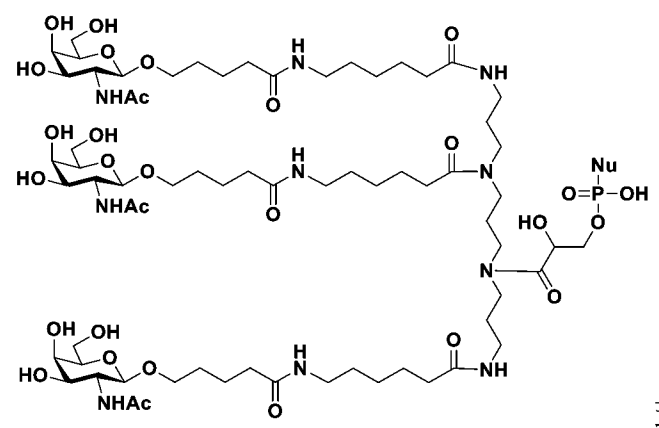




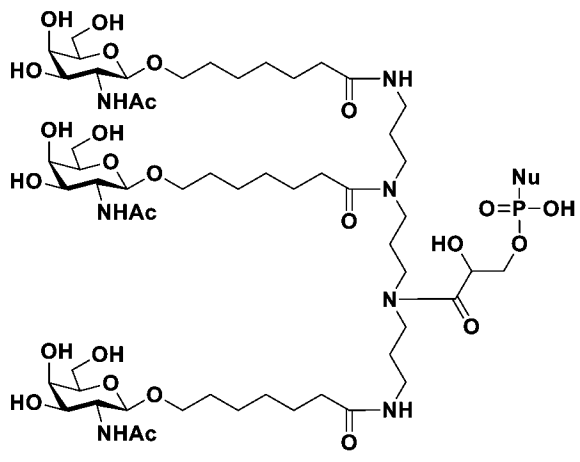
式 (404) 、



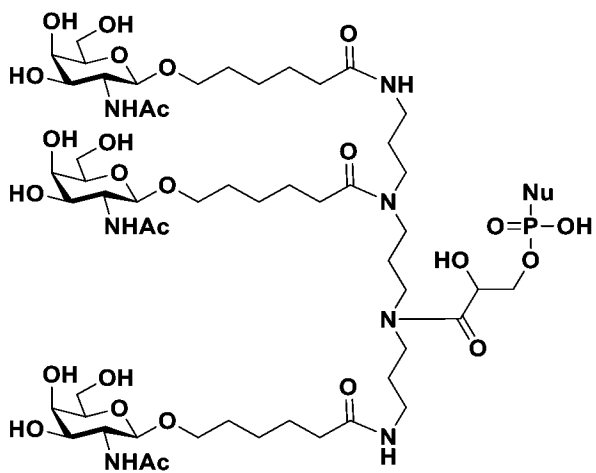
式 (405) 、



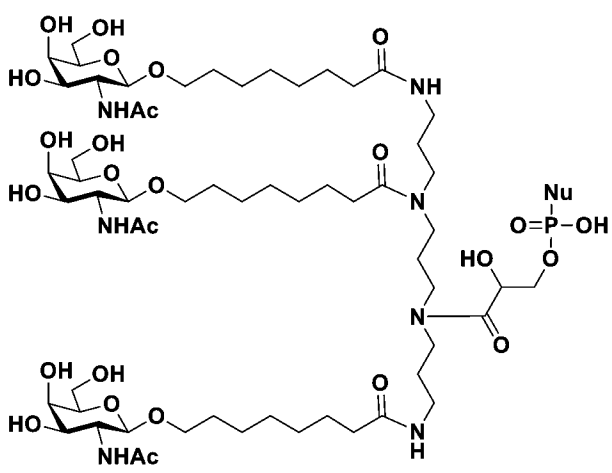
式 (406) 、



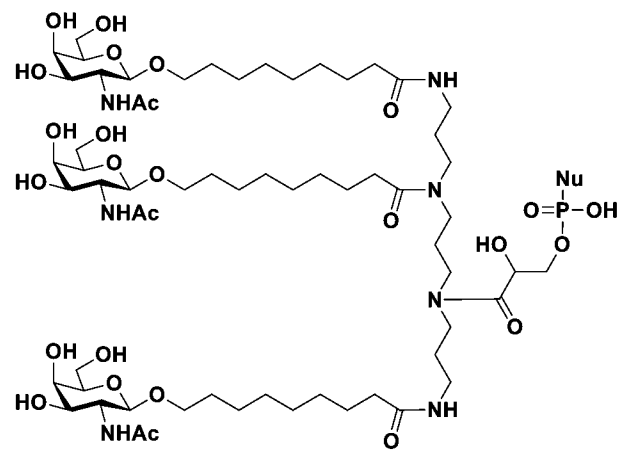
式 (407) 、



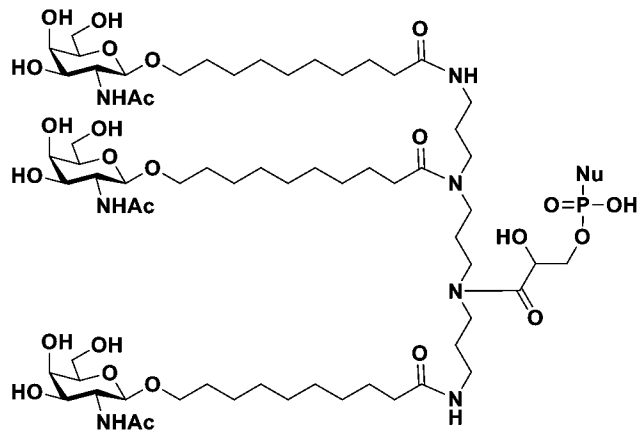
式 (408) 、



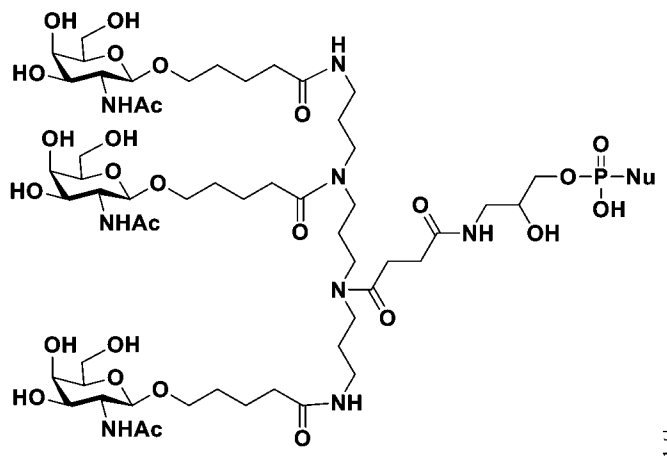
式 (409) 、



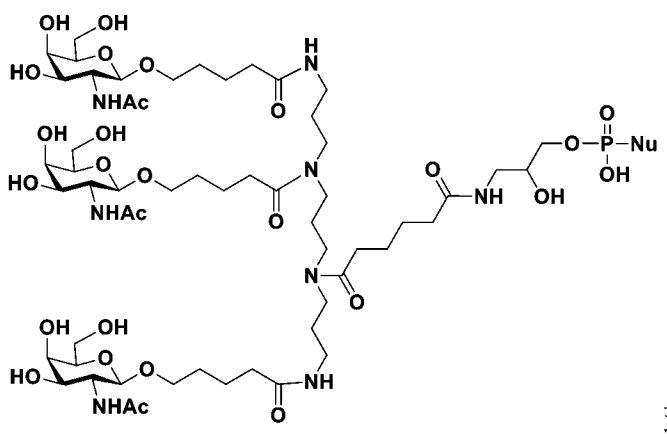
式 (410) 、



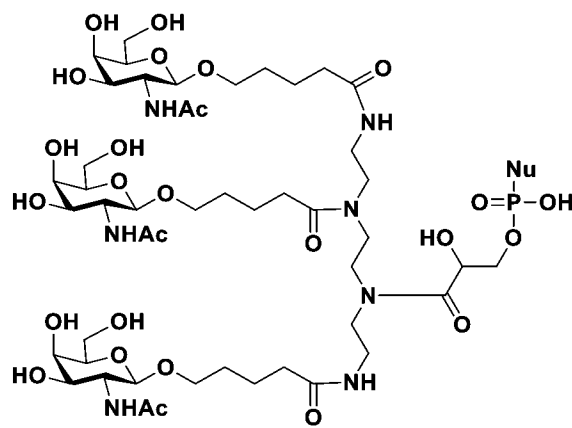
式 (411) 、



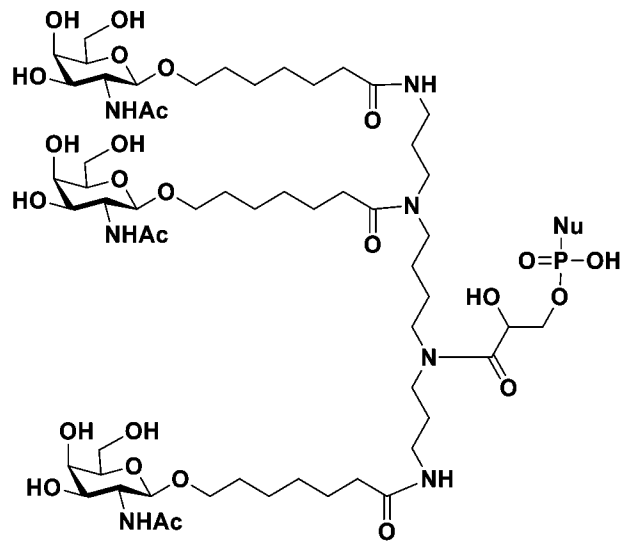
式 (412) 、



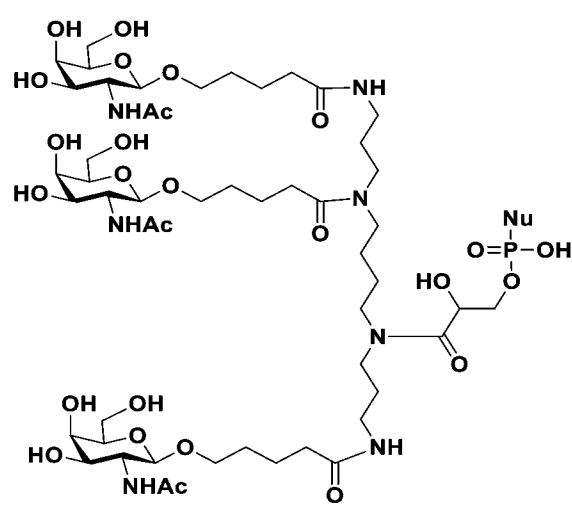
式 (413) 、



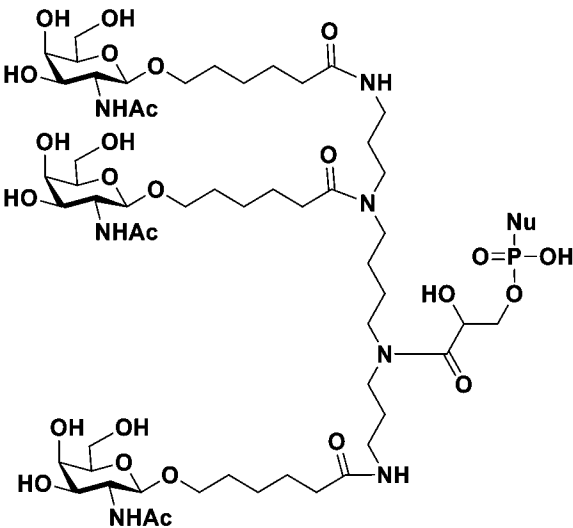
式 (414) 、



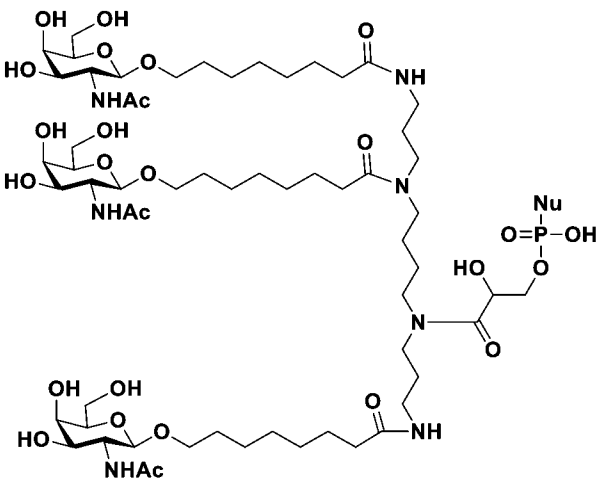
式 (415) 、



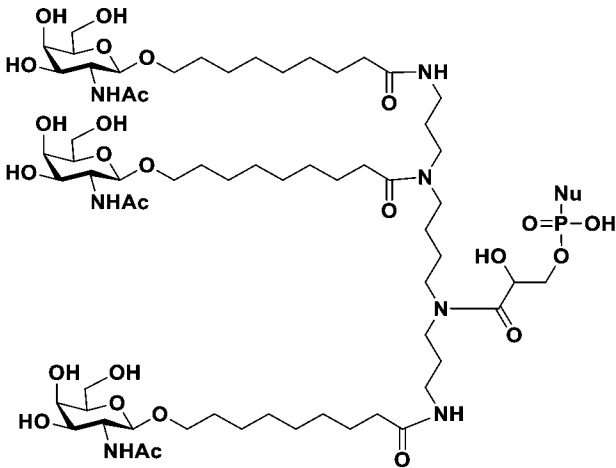
式 (416) 、



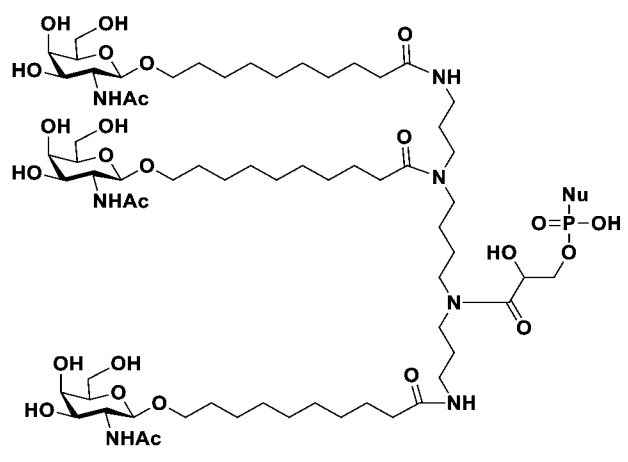
式 (417) 、



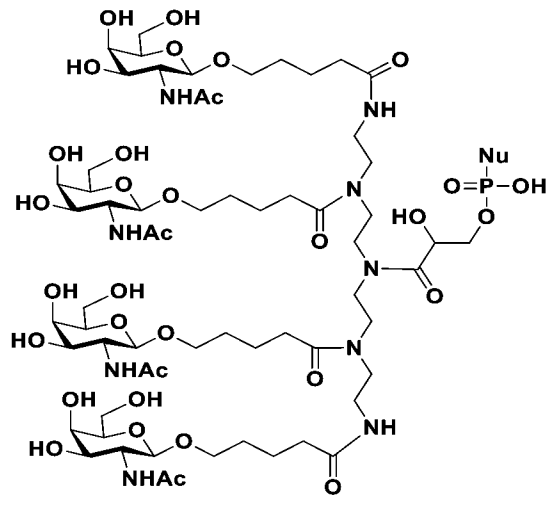
式 (418) 、



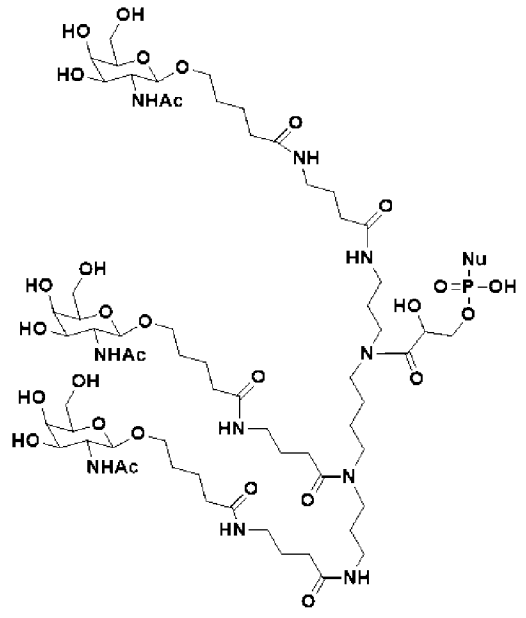
式 (419) 、



式 (420) 、



式 (421) 、



式 (422) 。

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

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

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

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

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

【0310】 表 1a 本發明的第一種 siRNA 序列

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

-M1		mAmAmUmAm
	20	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M2	21	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	22	UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfCm UmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M3	23	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	24	UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa1 -M1S	25	GmsAmsGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmA mAmUmAm
	26	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M2S	27	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	28	UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmsAmsAm
siXOa1 -M3S	29	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	30	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm
siXOa2	31	UmsUmsGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAma

-M1S		mGmAmAmUmAm
	32	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2 -M2S	33	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
	34	UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2 -M3S	35	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
	36	UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa1 -M1P1	37	GmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	38	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAm
siXOa1 -M2P1	39	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	40	P1UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAm
siXOa1 -M3P1	41	GmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAmA mUmAm
	42	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAm
siXOa2	43	UmUmGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmG

-M1P1		mAmAmUmAm
	44	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M2P1	45	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	46	P1UmAfUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUfC mUmCmAmAmUmGm
siXOa2 -M3P1	47	UmUmGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmG mAmAmUmAm
	48	P1UmAfUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmUmGm
siXOa1 -M1SP 1	49	GmsAmsGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmA mAmUmAm
	50	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M2SP 1	51	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	52	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmsAmsAm
siXOa1 -M3SP 1	53	GmsAmsGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAmGmAm AmUmAm
	54	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmsAmsAm
siXOa2	55	UmsUmsGmAmGmAmUmGmAfAfGfUmUmCmA

-M1SP		mGmAmAmUmAm
1	56	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2	57	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
-M2SP		
1	58	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGfAfAmCmUmUmCfAmUf CmUmCmAmAmsUmsGm
siXOa2	59	UmsUmsGmAmGmAmUfGmAfAfGfUmUmCmAmAm GmAmAmUmAm
-M3SP		
1	60	P1UmsAfsUmUmCmUfUmGmAmAmCmUmUmCfAm UfCmUmCmAmAmsUmsGm

【0311】 表 1b 本發明的第二種 siRNA 序列

siRNA 編號	SEQ ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOb1	69	CAUAACUGGAAUUUGUAAU
	70	AUUACAAAUUCCAGUUAUGUU
siXOb2	71	AACAUAACUGGAAUUUGUAAU
	72	AUUACAAAUUCCAGUUAUGUUAC
siXOb1 -M1	73	CmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	74	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm

siXOb1 -M2	75	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	76	AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAm UmGmUmUm
siXOb1 -M3	77	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	78	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm
siXOb2 -M1	79	AmAmCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	80	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M2	81	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	82	AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfAm UmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M3	83	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	84	AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm
siXOb1 -M1S	85	CmsAmsUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmU mAmAmUm
	86	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmsUmsUm

siXOb1 -M2S	87	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	88	AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmsUmsUm
siXOb1 -M3S	89	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	90	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmsUmsUm
siXOb2 -M1S	91	AmsAmsCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmU mGmUmAmAmUm
	92	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M2S	93	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm GmUmAmAmUm
	94	AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M3S	95	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm GmUmAmAmUm
	96	AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb1 -M1P1	97	CmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	98	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUm

siXOb1 -M2P1	99	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	100	P1AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUm
siXOb1 -M3P1	101	CmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUmA mAmUm
	102	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUm
siXOb2 -M1P1	103	AmAmCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	104	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M2P1	105	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	106	P1AmUfUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUfA mUmGmUmUmAmCm
siXOb2 -M3P1	107	AmAmCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmG mUmAmAmUm
	108	P1AmUfUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmAmCm
siXOb1 -M1SP 1	109	CmsAmsUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmU mAmAmUm
	110	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmsUmsUm

siXOb1 -M2SP 1	111	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	112	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmsUmsUm
siXOb1 -M3SP 1	113	CmsAmsUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUmGmUm AmAmUm
	114	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmsUmsUm
siXOb2 -M1SP 1	115	AmsAmsCmAmUmAmAmCmUfGfGfAmAmUmUmU mGmUmAmAmUm
	116	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M2SP 1	117	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm GmUmAmAmUm
	118	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAfUfUmCmCmAmGfUmUf AmUmGmUmUmsAmsCm
siXOb2 -M3SP 1	119	AmsAmsCmAmUmAmAfCmUfGfGfAmAmUmUmUm GmUmAmAmUm
	120	P1AmsUfsUmAmCmAfAmAmUmUmCmCmAmGfUm UfAmUmGmUmUmsAmsCm

【0312】 表 1c 本發明的第三種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE Q	序列方向 5' - 3'

	ID NO:	
siXOc1	129	CAUUAUCACAAUUGAGGAU
	130	AUCCUCAAUUGUGAUAAUGGC
siXOc2	131	GCCAUAUAUCACAAUUGAGGAU
	132	AUCCUCAAUUGUGAUAAUGGCUG
siXOc1 -M1	133	CmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	134	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCm
siXOc1 -M2	135	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	136	AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmU mGmGmCm
siXOc1 -M3	137	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	138	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCm
siXOc2 -M1	139	GmCmCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	140	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M2	141	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm

	142	AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M3	143	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	144	AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmUmGm
siXOc1 -M1S	145	CmsAmsUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	146	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmsGmsCm
siXOc1 -M2S	147	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	148	AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmsGmsCm
siXOc1 -M3S	149	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	150	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmsGmsCm
siXOc2 -M1S	151	GmsCmsCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm
	152	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfAmUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M2S	153	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGmAmUm

	154	AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfAm UmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M3S	155	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	156	AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCmsUmsGm
siXOc1 -M1P1	157	CmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	158	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCm
siXOc1 -M2P1	159	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	160	P1AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCm
siXOc1 -M3P1	161	CmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmGm AmUm
	162	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCm
siXOc2 -M1P1	163	GmCmCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
	164	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M2P1	165	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm

	166	P1AmUfCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAfA mUmGmGmCmUmGm
siXOc2 -M3P1	167	GmCmCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAm GmGmAmUm
	168	P1AmUfCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCmUmGm
siXOc1 -M1SP 1	169	CmsAmsUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGm GmAmUm
	170	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmA fAmUmGmsGmsCm
siXOc1 -M2SP 1	171	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	172	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmsGmsCm
siXOc1 -M3SP 1	173	CmsAmsUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmAmGmG mAmUm
	174	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmA fAmUmGmsGmsCm
siXOc2 -M1SP 1	175	GmsCmsCmAmUmUmAmUmCfAfCfAmAmUmUmGm AmGmGmAmUm
	176	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmA fAmUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M2SP	177	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm

1	178	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAfUfUmGmUmGmAfUmAf AmUmGmGmCmsUmsGm
siXOc2 -M3SP	179	GmsCmsCmAmUmUmAfUmCfAfCfAmAmUmUmGmA mGmGmAmUm
1	180	P1AmsUfsCmCmUmCfAmAmUmUmGmUmGmAfUmA fAmUmGmGmCmsUmsGm

【0313】 表 1d 本發明的第四種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOd1	189	GGAUCUCUCUCAGAGUAUU
	190	AAUACUCUGAGAGAGAUCCUG
siXOd2	191	CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU
	192	AAUACUCUGAGAGAGAUCCUGGG
siXOd1 -M1	193	GmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	194	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGm
siXOd1 -M2	195	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	196	AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUmC mCmUmGm

siXOd1 -M3	197	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	198	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGm
siXOd2 -M1	199	CmAmGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	200	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M2	201	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	202	AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUmC mCmUmGmGmGm
siXOd2 -M3	203	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	204	AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmGmGm
siXOd1 -M1S	205	GmsGmsAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUm AmUmUm
	206	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmsUmsGm
siXOd1 -M2S	207	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	208	AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmsUmsGm

siXOd1 -M3S	209	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	210	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmsUmsGm
siXOd2 -M1S	211	CmsAmsGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAm GmUmAmUmUm
	212	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M2S	213	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	214	AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfUm CmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M3S	215	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	216	AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGmsGmsGm
siXOd1 -M1P1	217	GmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	218	PlAmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGm
siXOd1 -M2P1	219	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	220	PlAmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGm

siXOd1 -M3P1	221	GmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmAm UmUm
	222	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGm
siXOd2 -M1P1	223	CmAmGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	224	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M2P1	225	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	226	P1AmAfUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAfU mCmCmUmGmGmGm
siXOd2 -M3P1	227	CmAmGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGm UmAmUmUm
	228	P1AmAfUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmGmGm
siXOd1 -M1SP 1	229	GmsGmsAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUm AmUmUm
	230	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmsUmsGm
siXOd1 -M2SP 1	231	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	232	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmsUmsGm

siXOd1 -M3SP 1	233	GmsGmsAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmGmUmA mUmUm
	234	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmsUmsGm
siXOd2 -M1SP 1	235	CmsAmsGmGmAmUmCmUmCfUfCfUmCmAmGmAm GmUmAmUmUm
	236	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M2SP 1	237	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	238	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUfGfAmGmAmGmAfGmAf UmCmCmUmGmsGmsGm
siXOd2 -M3SP 1	239	CmsAmsGmGmAmUmCfUmCfUfCfUmCmAmGmAmG mUmAmUmUm
	240	P1AmsAfsUmAmCmUfCmUmGmAmGmAmGmAfGmA fUmCmCmUmGmsGmsGm

【0314】 表 1e 本發明的第五種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE	序列方向 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOe1	249	ACAUGGACAACUGCUAUAA
	250	UUAUAGCAGUUGUCCAUGUGG

siXOe2	251	CCACAUGGACAACUGCUAUA
	252	UUUAUAGCAGUUGUCCAUGUGGAA
siXOe1 -M1	253	AmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm
	254	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmGmGm
siXOe1 -M2	255	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm
	256	UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmGmGm
siXOe1 -M3	257	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm
	258	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmGmGm
siXOe2 -M1	259	CmCmAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm
	260	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M2	261	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm
	262	UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUmGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M3	263	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUmAmAm

	264	UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGmAmAm
siXOe1 -M1S	265	AmsCmsAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAm UmAmAm
	266	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmsGmsGm
siXOe1 -M2S	267	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	268	UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmsGmsGm
siXOe1 -M3S	269	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	270	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmsGmsGm
siXOe2 -M1S	271	CmsCmsAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCm UmAmUmAmAm
	272	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M2S	273	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	274	UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfUm GmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M3S	275	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm

	276	UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmsAmsAm
siXOe1 -M1P1	277	AmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	278	P1UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGm
siXOe1 -M2P1	279	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm
	280	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGm
siXOe1 -M3P1	281	AmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmUm AmAm
	282	P1UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGm
siXOe2 -M1P1	283	CmCmAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	284	P1UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M2P1	285	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm
	286	P1UmUfAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAfU mGmUmGmGmAmAm
siXOe2 -M3P1	287	CmCmAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUm AmUmAmAm

	288	P1UmUfAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmAmAm
siXOe1 -M1SP 1	289	AmsCmsAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAm UmAmAm
	290	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmsGmsGm
siXOe1 -M2SP 1	291	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	292	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmsGmsGm
siXOe1 -M3SP 1	293	AmsCmsAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmUmAmU mAmAm
	294	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmsGmsGm
siXOe2 -M1SP 1	295	CmsCmsAmCmAmUmGmGmAfCfAfAmCmUmGmCm UmAmUmAmAm
	296	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M2SP 1	297	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm
	298	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAfGfUmUmGmUmCfCmAf UmGmUmGmGmsAmsAm
siXOe2 -M3SP	299	CmsCmsAmCmAmUmGfGmAfCfAfAmCmUmGmCmU mAmUmAmAm

1	300	P1UmsUfsAmUmAmGfCmAmGmUmUmGmUmCfCmA fUmGmUmGmGmsAmsAm

【0315】 表 1f 本發明的第六種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列方向 5' - 3'
siXOf1	309	UAGCAAGCUCUCAGUAUCA
	310	UGAUACUGAGAGCUUGCUAGG
siXOf2	311	CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCA
	312	UGAUACUGAGAGCUUGCUAGGCA
siXOf1 -M1	313	UmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	314	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGm
siXOf1 -M2	315	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	316	UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCmU mAmGmGm
siXOf1 -M3	317	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	318	UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGm

siXOf2 -M1	319	CmCmUmAmGmCmAmaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	320	UmGfAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf2 -M2	321	CmCmUmAmGmCmAfaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	322	UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf2 -M3	323	CmCmUmAmGmCmAfaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	324	UmGfAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf1 -M1S	325	UmsAmsGmCmAmaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	326	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M2S	327	UmsAmsGmCmAfaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmAmUmCmAma
	328	UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M3S	329	UmsAmsGmCmAfaAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmAmUmCmAma
	330	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm

siXOf2 -M1S	331	CmsCmsUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGm UmAmUmCmAm
	332	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M2S	333	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	334	UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfCm UmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M3S	335	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	336	UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGmsCmsAm
siXOf1 -M1P1	337	UmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmU mCmAm
	338	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGm
siXOf1 -M2P1	339	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	340	P1UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGfC mUmAmGmGm
siXOf1 -M3P1	341	UmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmUmAmUm CmAm
	342	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGm

siXOf2 -M1P1	343	CmCmUmAmGmCmAmaGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	344	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf2 -M2P1	345	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	346	P1UmGfAmUmAmCfUmGfAfGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf2 -M3P1	347	CmCmUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	348	P1UmGfAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmGmGmCmAma
siXOf1 -M1SP 1	349	UmsAmsGmCmAmaGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	350	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M2SP 1	351	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	352	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm
siXOf1 -M3SP 1	353	UmsAmsGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmaGmUmAmUmCmAma
	354	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmaGmAmaGmCmUfUmGfCmUmAmsGmsGm

siXOf2 -M1SP 1	355	CmsCmsUmAmGmCmAmAmGfCfUfCmUmCmAmGm UmAmUmCmAm
	356	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG fCmUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M2SP 1	357	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	358	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGfAfGmAmGmCmUfUmGf CmUmAmGmGmsCmsAm
siXOf2 -M3SP 1	359	CmsCmsUmAmGmCmAfAmGfCfUfCmUmCmAmGmU mAmUmCmAm
	360	P1UmsGfsAmUmAmCfUmGmAmGmAmGmCmUfUmG fCmUmAmGmGmsCmsAm

【0316】 表 1g 本發明的第七種 siRNA 序列

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

	374	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCm
siXOg1 -M2	375	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm GmGm
	376	CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmA mUmCmCm
siXOg1 -M3	377	AmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUm GmGm
	378	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCm
siXOg2 -M1	379	GmGmAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmG mUmUmGmGm
	380	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmUmUm
siXOg2 -M2	381	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	382	CmCfAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmA mUmCmCmUmUm
siXOg2 -M3	383	GmGmAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGm UmUmGmGm
	384	CmCfAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUm AmUmCmCmUmUm
siXOg1 -M1S	385	AmsUmsAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUm UmGmGm

	386	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg1 -M2S	387	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	388	CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg1 -M3S	389	AmsUmsAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	390	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmsCmsCm
siXOg2 -M1S	391	GmsGmsAmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	392	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm
siXOg2 -M2S	393	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	394	CmsCfsAmAmCmAfCmAfAfGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm
siXOg2 -M3S	395	GmsGmsAmUmAmAmGfGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm
	396	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmGmUmAmAmCfCmUfUmAmUmCmCmsUmsUm
siXOg1 -M1P1	397	AmUmAmAmGmGmUfUfAfCmUmUmGmUmGmUmUmGmGm

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

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

【0317】 表 1h 本發明的第八種 siRNA 序列

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

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

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

siXOh2 -M2P1	465	GmUmGmAmaMaAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAma AmGmAma
	466	P1UmUfCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUfU mUmCmAmaCmCmCm
siXOh2 -M3P1	467	GmUmGmAmaMaAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAma AmGmAma
	468	P1UmUfCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmaCmCmCm
siXOh1 -M1SP 1	469	GmsAmsAmaMaUmCfAfCfCmUmAmUmGmAma GmAma
	470	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmsAmsCm
siXOh1 -M2SP 1	471	GmsAmsAmaMaAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmaAmG maMa
	472	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmsAmsCm
siXOh1 -M3SP 1	473	GmsAmsAmaMaAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmAmaAmG maMa
	474	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmsAmsCm
siXOh2 -M1SP 1	475	GmsUmsGmAmaMaMaUmCfAfCfCmUmAmUmGm AmaGmAma
	476	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmAmaCmsCmsCm

siXOh2 -M2SP 1	477	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	478	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUfAfGmGmUmGmAfUmUf UmUmCmAmCmsCmsCm
siXOh2 -M3SP 1	479	GmsUmsGmAmAmAmAfUmCfAfCfCmUmAmUmGmA mAmGmAmAm
	480	P1UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmGmGmUmGmAfUmU fUmUmCmAmCmsCmsCm

【0318】 表 1i 本發明的第九種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE	序列 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	
siXOi1	489	GAUGCUAUAAAGAACAACU
	490	AGUUGUUCUUUAUAGCAUCCU
siXOi2	491	AGGAUGCUAUAAAGAACAACU
	492	AGUUGUUCUUUAUAGCAUCCUCA
siXOi1- M1	493	GmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	494	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUm
siXOi1- M2	495	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAm CmUm

	496	AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi1-M3	497	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	498	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi2-M1	499	AmGmGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	500	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M2	501	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	502	AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M3	503	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	504	AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi1-M1S	505	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	506	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmsCmsUm
siXOi1-M2S	507	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm

	508	AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmsCmsUm
siXOi1- M3S	509	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	510	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfA mUmCmsCmsUm
siXOi2- M1S	511	AmsGmsGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAm CmAmAmCmUm
	512	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfA mUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2- M2S	513	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	514	AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAm UmCmCmUmsCmsAm
siXOi2- M3S	515	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	516	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfA mUmCmCmUmsCmsAm
siXOi1- M1P1	517	GmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	518	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCf AmUmCmCmUm
siXOi1- M2P1	519	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAm CmUm

	520	P1AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi1-M3P1	521	GmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	522	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUm
siXOi2-M1P1	523	AmGmGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	524	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M2P1	525	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	526	P1AmGfUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi2-M3P1	527	AmGmGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	528	P1AmGfUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmCmUmCmAm
siXOi1-M1SP1	529	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm
	530	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmCfAmUmCmsCmsUm
siXOi1-M2SP1	531	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmAmCmUm

	532	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCf AmUmCmsCmsUm
siXOi1-M3SP1	533	GmsAmsUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmCmAmA mCmUm
	534	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmsCmsUm
siXOi2-M1SP1	535	AmsGmsGmAmUmGmCmUmAfUfAfAmAmGmAmAm CmAmAmCmUm
	536	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M2SP1	537	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	538	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCfUfUmUmAmUmAfGmCf AmUmCmCmUmsCmsAm
siXOi2-M3SP1	539	AmsGmsGmAmUmGmCfUmAfUfAfAmAmGmAmAmC mAmAmCmUm
	540	P1AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmUmUmAmUmAfGmC fAmUmCmCmUmsCmsAm

【0319】 表 1j 本發明的第十種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE	序列 5' - 3'
	Q	
	ID	
	NO:	

siXOj1	549	GAACAACUCCUUUUAUGGA
	550	UCCAUAAAAGGAGUUGUUCUU
siXOj2	551	AAGAACAACUCCUUUUAUGGA
	552	UCCAUAAAAGGAGUUGUUCUUUA
siXOj1-M1	553	GmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	554	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj1-M2	555	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	556	UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj1-M3	557	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	558	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj2-M1	559	AmAmGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	560	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj2-M2	561	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	562	UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm

siXOj2-M3	563	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	564	UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj1-M1S	565	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	566	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj1-M2S	567	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	568	UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj1-M3S	569	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	570	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmsUmsUm
siXOj2-M1S	571	AmsAmsGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	572	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M2S	573	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	574	UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm

siXOj2-M3S	575	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	576	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm
siXOj1-M1P1	577	GmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	578	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj1-M2P1	579	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	580	P1UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj1-M3P1	581	GmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	582	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUm
siXOj2-M1P1	583	AmAmGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	584	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm
siXOj2-M2P1	585	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	586	P1UmCfCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmUmAm

siXOj2-M3P1	587	AmAmGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAm UmGmGmAm
	588	P1UmCfCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUmUmAm
siXOj1-M1SP1	589	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUm GmGmAm
	590	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmG fUmUmCmsUmsUm
siXOj1-M2SP1	591	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG mGmAm
	592	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmsUmsUm
siXOj1-M3SP1	593	GmsAmsAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmG mGmAm
	594	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmG fUmUmCmsUmsUm
siXOj2-M1SP1	595	AmsAmsGmAmAmCmAmAmCfUfCfCmUmUmUmUm AmUmGmGmAm
	596	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmG fUmUmCmUmUmsUmsAm
siXOj2-M2SP1	597	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmA mUmGmGmAm
	598	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAfAfGmGmAmGmUfUmGf UmUmCmUmUmsUmsAm

siXOj2-M3SP1	599	AmsAmsGmAmAmCmAfAmCfUfCfCmUmUmUmUmAmUmGmGmAm
	600	P1UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmGmGmAmGmUfUmGfUmUmCmUmUmsUmsAm

【0320】 表 1k 本發明的第十一種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列 5' - 3'
siXOk1	609	CUUGCUCUGAAGUAGAAAU
	610	AUUUCUACUUCAGAGCAAGCC
siXOk2	611	GGCUUGCUCUGAAGUAGAAAU
	612	AUUUCUACUUCAGAGCAAGCCAC
siXOk1 -M1	613	CmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm
	614	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmCmCm
siXOk1 -M2	615	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm
	616	AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmCmCm
siXOk1 -M3	617	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm

	618	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCm
siXOk2 -M1	619	GmGmCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	620	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmAmCm
siXOk2 -M2	621	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	622	AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAmA mGmCmCmAmCm
siXOk2 -M3	623	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	624	AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmAmCm
siXOk1 -M1S	625	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAm AmAmUm
	626	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmsCmsCm
siXOk1 -M2S	627	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	628	AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmsCmsCm
siXOk1 -M3S	629	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm

	630	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmsCmsCm
siXOk2 -M1S	631	GmsGmsCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAm GmAmAmAmUm
	632	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2 -M2S	633	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	634	AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAm AmGmCmCmsAmsCm
siXOk2 -M3S	635	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	636	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmsAmsCm
siXOk1 -M1P1	637	CmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	638	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCm
siXOk1 -M2P1	639	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm
	640	P1AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCm
siXOk1 -M3P1	641	CmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAm AmUm

	642	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCm
siXOk2 -M1P1	643	GmGmCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmG mAmAmAmUm
	644	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCmAmCm
siXOk2 -M2P1	645	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	646	P1AmUfUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfA mAmGmCmCmAmCm
siXOk2 -M3P1	647	GmGmCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGm AmAmAmUm
	648	P1AmUfUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmCmCmAmCm
siXOk1 -M1SP 1	649	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAm AmAmUm
	650	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmC fAmAmGmsCmsCm
siXOk1 -M2SP 1	651	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm
	652	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCf AmAmGmsCmsCm
siXOk1 -M3SP	653	CmsUmsUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmA mAmUm

1	654	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmsCmsCm
siXOk2-M1SP	655	GmsGmsCmUmUmGmCmUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm
	656	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2-M2SP	657	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm
	658	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCfUfUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmCmCmsAmsCm
siXOk2-M3SP	659	GmsGmsCmUmUmGmCfUmCfUfGfAmAmGmUmAmGmAmAmAmUm
	660	P1AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmUmCmAmGmAfGmCfAmAmGmCmCmsAmsCm

【0321】 表 11 本發明的第十二種 siRNA 序列

siRNA 編號	SE Q ID NO:	序列 5' - 3'
siXO11	669	CUUCUUUGCCAUCAAAGAU
	670	AUCUUUGAUGGCAAAGAAGAU
siXO12	671	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU
	672	AUCUUUGAUGGCAAAGAAGAUAG

siXO11-M1	673	CmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	674	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO11-M2	675	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	676	AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO11-M3	677	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	678	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO12-M1	679	AmUmCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	680	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M2	681	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	682	AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M3	683	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	684	AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm

siXO11-M1S	685	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	686	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO11-M2S	687	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	688	AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO11-M3S	689	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	690	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO12-M1S	691	AmsUmsCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	692	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M2S	693	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	694	AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M3S	695	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	696	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm

siXO11-M1P1	697	CmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	698	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO11-M2P1	699	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	700	P1AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO11-M3P1	701	CmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	702	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUm
siXO12-M1P1	703	AmUmCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	704	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M2P1	705	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	706	P1AmUfCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm
siXO12-M3P1	707	AmUmCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	708	P1AmUfCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmAmGm

siXO11-M1SP1	709	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	710	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO11-M2SP1	711	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	712	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO11-M3SP1	713	CmsUmsUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	714	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmsAmsUm
siXO12-M1SP1	715	AmsUmsCmUmUmCmUmUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	716	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M2SP1	717	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	718	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAfUfGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm
siXO12-M3SP1	719	AmsUmsCmUmUmCmUfUmUfGfCfCmAmUmCmAmAmAmGmAmUm
	720	P1AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmGmGmCmAmAfAmGfAmAmGmAmUmsAmsGm

【0322】 其中，大寫字母 C、G、U、A 表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母 m 表示該字母 m 左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫字母 f 表示該字母 f 左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母 s 表示該字母左右兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接；P1 表示該 P1 右側相鄰的一個核苷酸為 5'-磷酸核苷酸或 5'-磷酸類似物修飾的核苷酸。在一些實施方式中，P1 是表示具體修飾的 VP、Ps 或 P，其中，字母組合 VP 表示該字母組合 VP 右側相鄰的一個核苷酸為乙烯基磷酸酯（5'-(E)-vinylphosphonate，E-VP）修飾的核苷酸，字母組合 Ps 表示該字母組合 Ps 右側相鄰的一個核苷酸為硫代磷酸酯修飾的核苷酸，大寫字母 P 表示該字母 P 右側相鄰的一個核苷酸為 5'-磷酸核苷酸。

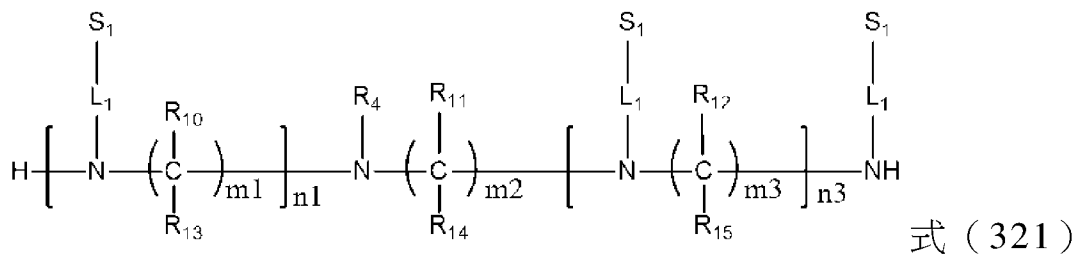
【0323】 本發明前述 siRNA 或 siRNA 綴合物中，每個相鄰核苷酸之間由磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵連接，磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵中的非橋接氧原子或硫原子帶有負電荷，它可以以羥基或巰基的形式存在，羥基或巰基中的氫離子也可以部分或全部被陽離子取代。前述陽離子可以是任意的陽離子，如金屬陽離子，銨離子 NH_4^+ ，有機銨陽離子中的一種。出於提高溶解性考慮，在一種實施方式中，前述陽離子選自鹼金屬離子、三級胺形成的銨陽離子和季銨陽離子中的一種或多種。鹼金屬離子可以是 K^+ 和/或 Na^+ ，三級胺形成的陽離子可以是三乙胺形成的銨離子和/或 N,N-二異丙基乙胺形成的銨離子。因此，本發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

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

【0325】 式（308）所示的 siRNA 綴合物的製備

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

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



其中：

R_4 為能夠結合至式 (308) 所示的化合物中 Nu 代表的 siRNA 的基團。在一些實施方式中， R_4 為能夠藉由共價鍵結合至 Nu 代表的 siRNA 的基團。在一些實施方式中， R_4 為能夠經反應而藉由磷酸二酯鍵綴合至 Nu 代表的 siRNA 的任意官能團的基團；

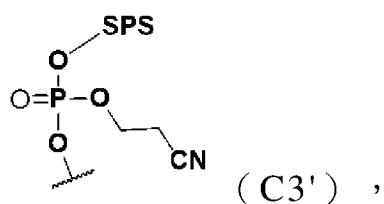
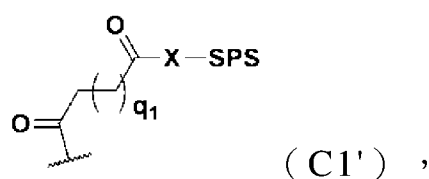
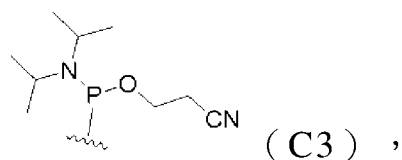
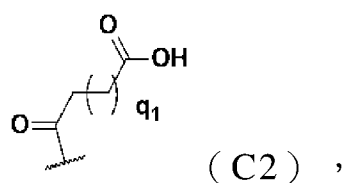
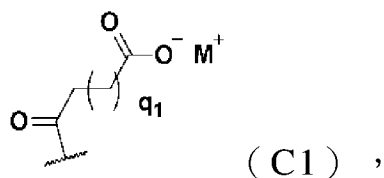
每個 S_1 獨立地是 M_1 中全部活性羥基被 YCOO-基團取代而形成的基團，其中，每個 Y 獨立地選自甲基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、一氯甲基、乙基、正丙基、異丙基、苯基、鹵代苯基以及烷基苯基中的一種；在一些實施方式中，Y 為甲基。

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

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

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

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



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

【0332】 在一些實施方式中，前述第 1 官能團含有亞磷醯胺基團，如 (C3) 所示，該亞磷醯胺基團可以與核苷酸上的任意位置的羥基，如 2' 位羥基或 3' 位羥基發生偶聯反應形成亞磷酸酯，並經氧化或硫化形成 (A59) 所示的磷酸二酯鍵或硫代磷酸酯鍵，將綴合分子綴合至 siRNA。此時，即

使前述第 2 官能團並不存在，式 (321) 化合物也能夠綴合至核苷酸，不影響式 (308) 所示的 siRNA 綴合物的獲得。在此情況下，在經由亞磷醯胺固相合成等方法獲得 siRNA 的正義鏈或反義鏈後，使式 (321) 化合物與核苷酸序列中末端核苷酸上的羥基反應，並在後續的氧化或硫化過程中形成磷酸二酯鍵連接或硫代磷酸酯連接，將式 (321) 化合物綴合至 siRNA。

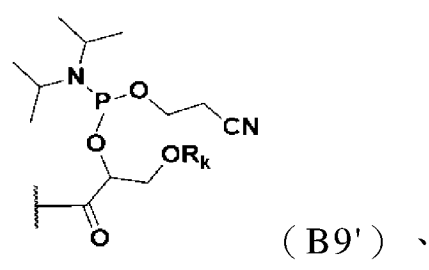
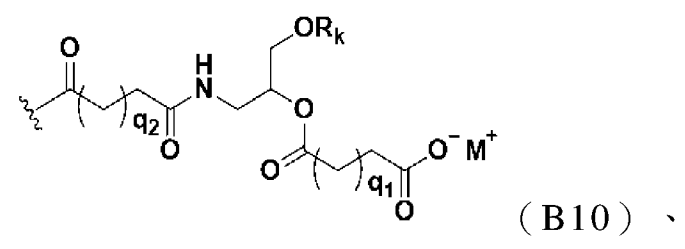
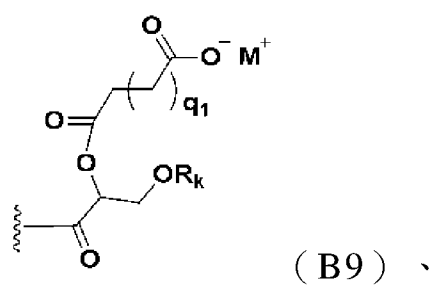
【0333】 在一些實施方式中，前述第 1 官能團含有被保護的羥基。在一些實施方式中，前述第 2 官能團包含可與固相載體反應的基團，前述反應提供包含固相載體的綴合分子。在一些實施方式中，前述第 2 官能團含有羧基、羧酸鹽或亞磷醯胺，如 (C1)、(C2) 或 (C3) 所示，當前述第 2 官能團包含羧基或羧酸鹽時，式 (321) 化合物與固相載體，例如樹脂上的羥基或氨基進行酯化反應或醯胺化反應，形成經羧酸酯鍵連接的包含固相載體的綴合分子。當前述第 2 官能團包含亞磷醯胺官能團時，式 (321) 化合物與通用固相載體，例如樹脂上的羥基發生偶聯反應，並經氧化形成經磷酸二酯鍵連接的包含固相載體的綴合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

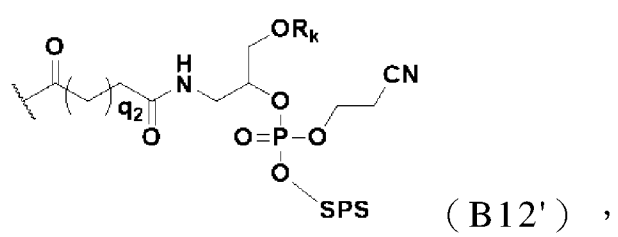
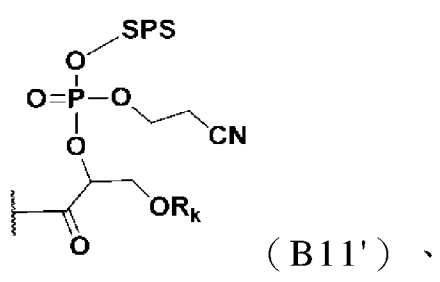
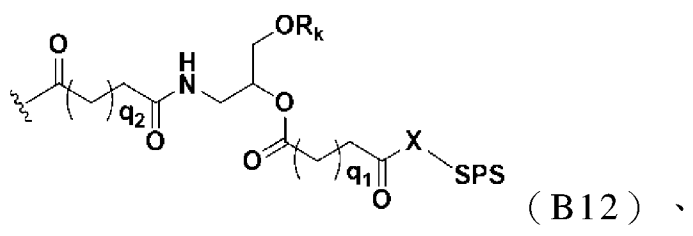
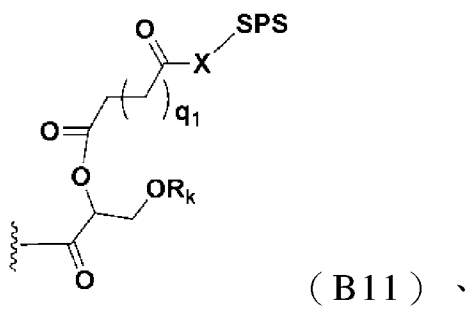
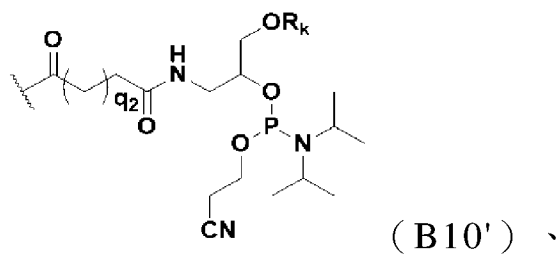
【0334】 在一些實施方式中，前述第 1 官能團含有羥基或被保護的羥基；前述第 2 官能團含有經羧酸酯鍵連接的固相載體或經醯胺鍵連接的固相載體、或者經磷酸酯鍵連接的固相載體，如 (C1') 或 (C3') 所示。此

時，由式（321）化合物代替固相載體作為起始，按照亞磷醯胺固相合成方法依次連接核苷單體，獲得連接有綴合基團的 siRNA 的正義鏈或反義鏈。

【0335】 在一些實施方式中，羧酸鹽可以表示為 -COO-M^+ ，其中， M^+ 是陽離子，例如選自金屬陽離子，銨陽離子 NH_4^+ ，有機銨陽離子中的一種。在一種實施方式中，前述金屬離子選自鹼金屬離子中的一種，如 K^+ 或 Na^+ 。出於提高溶解性、使反應順利進行的考慮，在一些實施方式中，有機銨離子為三級胺形成的銨陽離子或季銨陽離子，如，三乙胺形成的銨離子或 N,N-二異丙基乙胺形成的銨離子。在一些實施方式中，羧酸鹽是三乙胺羧酸鹽或 N,N-二異丙基乙胺羧酸鹽。

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





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

【0337】 在一些實施方式中， R_k 是 Tr（三苯甲基）、MMTr（4-甲氧基三苯甲基）、DMTr（4,4'-雙甲氧基三苯甲基）、TMTr（4,4',4''-三甲氧基三苯甲基）中的一種或多種。在一些實施方式中， R_k 可以是 DMTr，即 4,4'-雙甲氧基三苯甲基（4,4'-dimethoxytrityl）。

【0338】 L_1 的定義如前前述。

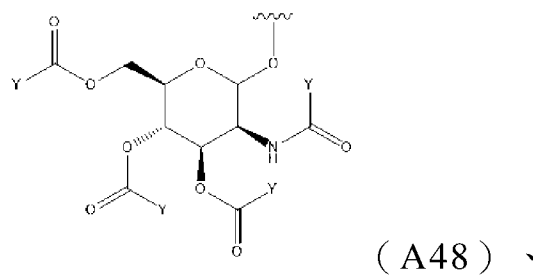
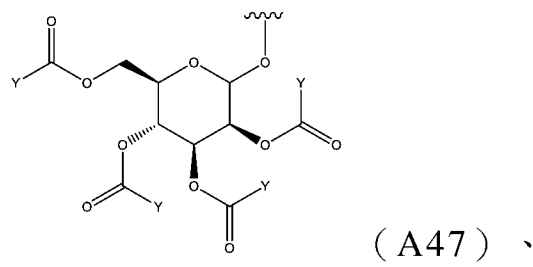
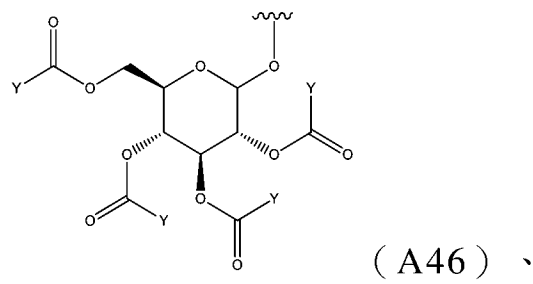
【0339】 在一些實施方式中， L_1 被用於將 M_1 靶向基團連接至含氮骨架上的 N 原子，從而為式（308）所示的 siRNA 綴合物提供肝靶向功能。在一些實施方式中， L_1 包含（A1）-（A26）中的任一個或其組合。

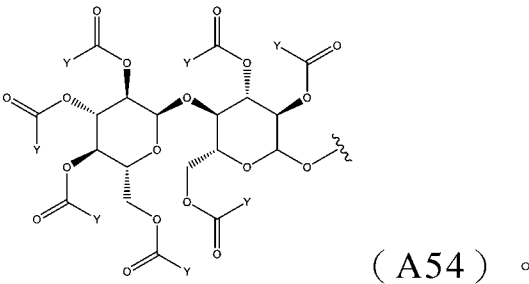
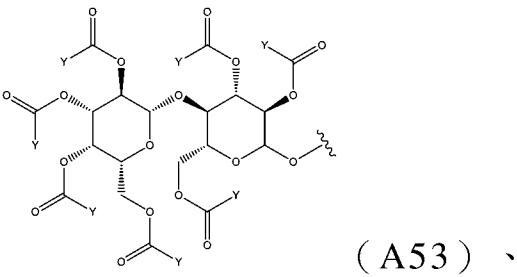
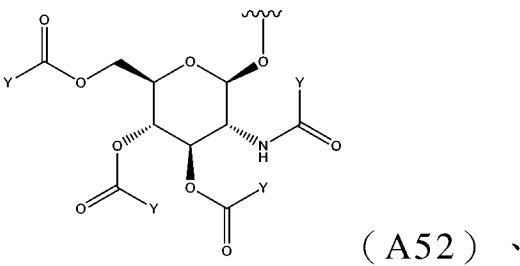
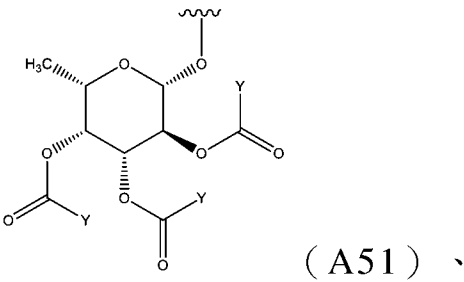
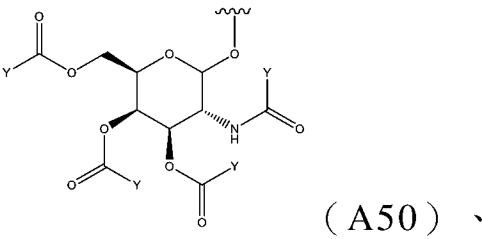
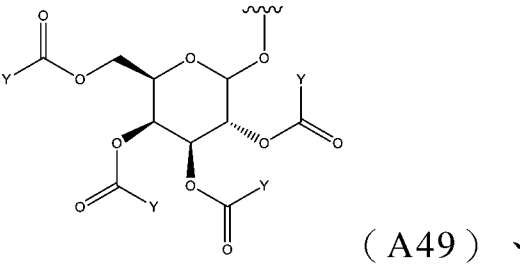
【0340】 根據上述描述，所屬技術領域中具有通常知識者容易理解的是，相較於本領域習知的亞磷醯胺固相合成方法而言，可藉由上述第 1 官能團以及任選的第 2 官能團，獲得將綴合分子連接至核苷酸序列的任意可能的位置的式（308）所示的 siRNA 綴合物，例如，綴合分子連接至核苷酸序列的端部，綴合分子連接至核苷酸序列的末端。相應地，除非另有說明，以下關於 siRNA 綴合物和/或綴合分子的製備的描述中，當提及“脫保護”、“偶聯”、“蓋帽”、“氧化”、“硫化”等反應時，應當理解為本領域習知的亞磷醯胺核酸固相合成方法中所關於的反應條件和試劑也同樣適用於這些反應。示例性的反應條件和試劑將在後文詳細描述。

【0341】 在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 。在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 中至少一個活性羥基被羥基保護基團保護而形成的基團。在一些實施方式中，每個 S_1 獨立地是 M_1 中任何存在的活性羥基全部被羥基保護基團保護而形成的基團。在一些實施方式中，任何所屬技術領域中具有通常知識者已知的羥基保護基團均可被用於保護 M_1 中的活

性羥基。在一些實施方式中，被保護的羥基可以式 YCOO- 表示，其中，每個 Y 獨立地選自於由 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基所組成的組，前述 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基任選地被一個或多個取代基取代，前述取代基選自於由鹵素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基所組成的組。在一些實施方式中，每個 Y 獨立地選自於由以下基團所組成的組：甲基、三氟甲基、二氟甲基、單氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、一氯甲基、乙基、正丙基、異丙基、苯基、鹵苯基，以及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基苯基。

【0342】 在一些實施方式中，每個 S_1 各自獨立地選自於由 (A46) - (A54) 所組成的組：





【0343】 在一些實施方式中，S₁ 為（A49）或（A50）。

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

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

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

偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應；得到連接有綴合基團的核酸的正義鏈或反義鏈；在亞磷醯胺固相合成的條件下，按照反義鏈或正義鏈核苷酸種類和順序，按照 3'到 5'的方向將核苷單體依次連接，合成核酸的反義鏈或正義鏈；每個核苷單體的連接包括脫保護、偶聯、蓋帽、氧化或硫化四步反應；脫除保護基並與固相載體切割，分離純化獲得正義鏈和反義鏈，退火。

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

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

【0349】 （1）脫除式（321）化合物（其中，式（321）化合物為 R_4 中含有第 1 官能團和第 2 官能團，第 1 官能團含有被保護的羥基 OR_k ，第 2 官能團具有如式（C1'）或（C3'）所示結構的化合物）中的羥基保護基

團 R_k ；在偶聯反應條件和偶聯試劑存在下，將脫保護得到的產物與核苷單體接觸，得到藉由綴合分子連接至固相載體的核苷單體；

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

【0351】（3）藉由亞磷醯胺固相合成方法，合成 siRNA 的反義鏈；

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

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

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

【0355】在一些實施方式中，前述偶聯反應的條件包括反應溫度為 0-50°C，在一些實施方式中為 15-35°C。式（321）化合物與核苷單體的摩爾比為 1:1-1:50，在一些實施方式中為 1:2-1:5；式（321）化合物和偶聯試劑的摩爾比可以為 1:1-1:50，在一些實施方式中為 1:3-1:10，反應時間為 200-3000 秒，在一些實施方式中為 500-1500 秒。偶聯試劑選自 1H-四

氮唑、5-乙硫基 1H-四氮唑、5-苄硫基 1H-四氮唑中的一種或多種，在一些實施方式中為 5-乙硫基 1H-四氮唑。前述偶聯反應可在有機溶劑中進行，前述有機溶劑選自無水乙腈、無水 DMF、無水二氯甲烷中的一種或多種，在一些實施方式中為無水乙腈。相對於式 (321) 化合物，前述有機溶劑的用量為 3-50L/mol，在一些實施方式中為 5-20L/mol。

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

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

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

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

【0360】 偶聯反應條件包括溫度為 0-50°C，在一些實施方式中為 15-35°C，固相載體上連接的核酸序列與核苷單體的摩爾比可以為 1:1-1:50，在一些實施方式中為 1:5-1:15；固相載體上連接的核酸序列和偶聯試劑的摩爾比為 1:1-1:100，在一些實施方式中為 1:50-1:80，反應時間和偶聯試劑的選擇與前述相同。

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

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

10:1-1000:1，在一些實施方式中為 10:1-500:1。在一些實施方式中，前述硫化反應在乙腈:吡啶=1:3-3:1 的混合溶劑中進行。

【0363】在將所有核苷單體連接之後，退火之前，該方法還包括分離出 siRNA 的正義鏈和反義鏈。分離的方法為所屬技術領域中具有通常知識者所習知，一般包括將合成得到的核苷酸序列從固相載體上切割下來，脫除鹼基上、磷酸基上和配體上的保護基團，純化和脫鹽。

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

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

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

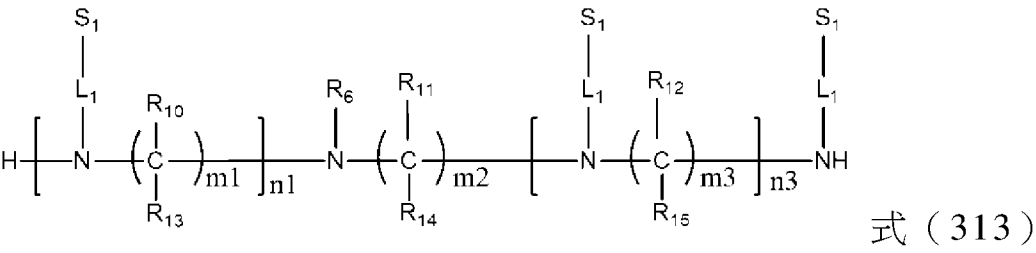
【0367】 這樣得到的式（308）所示的 siRNA 綴合物中，核苷酸之間的磷酸二酯鍵或硫代磷酸二酯鍵中的非橋接氧原子或硫原子基本與鈉離子結合，式（308）所示的 siRNA 綴合物基本以鈉鹽形式存在。可以採用熟知的離子交換方法，用氫離子和/或其他陽離子取代前述鈉離子，得到其他形式的式（308）所示的 siRNA 綴合物。前述陽離子如前所述。

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

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

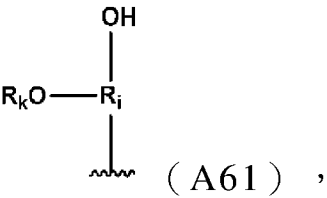
【0370】 在獲得前述 siRNA 綴合物後，在一些實施方式中，還可利用例如液質聯用層析等方法，藉由分子量檢測等方式對所合成的式（308）所示的 siRNA 綴合物進行表徵，確定所合成的 siRNA 綴合物為目標設計的式（308）所示的 siRNA 綴合物，且所合成的 siRNA 的序列為期望的 siRNA 的序列，例如為表 1 中所列的序列之一。

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



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

R₆為提供式(321)中R₄的基團；在一些實施方式中，R₆具有(A61)所示的結構：



其中，R_i為能夠實現與含氮骨架上的N原子連接、與R_kO連接並且連接有一個游離羥基的任意基團，R_k為羥基保護基團。此時，所獲得的是R₄中含有作為羥基保護基團的第1官能團和第2官能團，前述第2官能團含有如(C1)或(C2)所示結構的式(321)化合物。

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

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

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

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

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

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

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

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

【0379】 在一些實施方式中，式 (321) 化合物的製備方法還進一步包括在縮合反應條件下，在有機溶劑中，在縮合劑、縮合催化劑和三級胺的存在下，將上述離子交換反應得到的產物進一步與含有氨基或羥基的固相載體進行接觸。此時，所獲得的是 R_4 中含有第 1 官能團和第 2 官能團，第 1 官能團含有羥基保護基團，第 2 官能團含有如(C1')所示結構的式(321) 化合物。

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

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

【0382】 在一些實施方式中，前述縮合劑可以是苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鎂六氟磷酸酯/鹽 (benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate, PyBop)、3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-
 苯 唑 4(3H)- 酮
 (3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, DEPBT) 和 / 或 O- 苯 并 三 唑 - 四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 酯 / 鹽 (O-benzotriazol-1-yl-tetramethyluronium hexafluorophosphate)，在一些實施方式中，前述縮合劑為 O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯。前述縮合劑與式 (321) 所示化合物的摩爾比為 1:1-20:1，在其它實施方式中為 1:1-5:1。

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

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

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

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

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

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

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

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

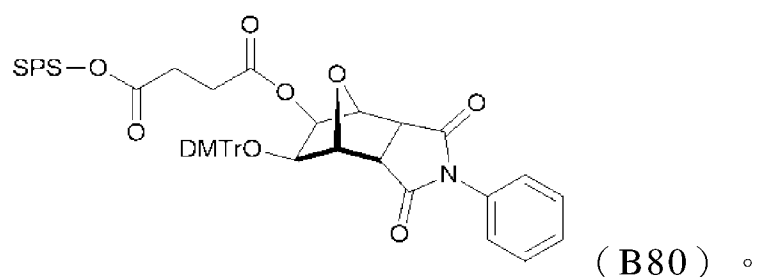
【0390】 在一些實施方式中，式 (321) 所示綴合分子的製備方法包括在有機溶劑中，在偶聯反應條件下，以及在偶聯試劑存在下，將式 (313) 所示化合物與亞磷醯二胺接觸，分離得到式 (321) 所示化合物。此時，所獲得的是 R4 中含有第 1 官能團和第 2 官能團，第 1 官能團含有羥基保護基團，第 2 官能團含有如 (C3) 所示結構的式 (321) 化合物。

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

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

【0392】 在一些實施方式中，式 (321) 化合物的製備方法還進一步包括以下步驟：在偶聯反應條件下，在有機溶劑中，以及在偶聯試劑存在下，將分離得到的產物進一步與含有羥基的固相載體進行接觸。隨後，經蓋帽反應、氧化反應，分離得到式 (321) 化合物。此時，所獲得的是 R_4 中含有第 1 官能團和第 2 官能團，第 1 官能團含有羥基保護基團，第 2 官能團具有如 (C3') 所示結構的式 (321) 化合物。

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



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

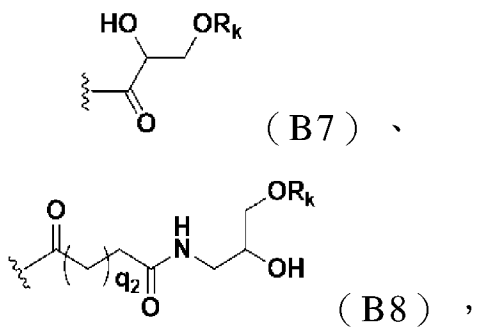
【0395】 偶聯反應條件以及偶聯試劑的選擇可如上前述。藉由進行該偶聯反應，脫保護反應中形成的游離羥基與亞磷醯胺基團反應形成亞磷酸酯連接。

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

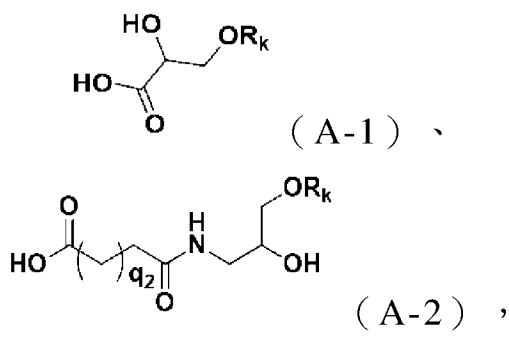
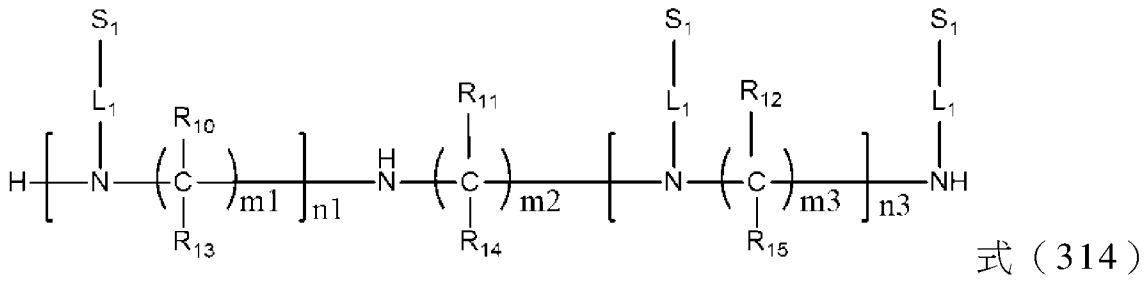
【0397】 氧化反應條件包括溫度為 0-50°C，例如可以為 15-35°C，反應時間為 1-100 秒，例如可以為 5-50 秒，氧化試劑例如可以為碘（在一些實施方式中，以碘水的形式提供）。在一些實施方式中，氧化試劑與連接至固相載體的核酸序列的摩爾比為 1:1-100:1，例如可以為 5:1-50:1。在一

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

【0398】 在一些實施方式中， R_6 為 (B7) 或 (B8) 基團中的一種，



其中 q_2 的定義如前前述，此時，式 (313) 所示化合物可以藉由以下製備方法得到：在有機溶劑中，在醯胺化反應條件下，以及在醯胺化反應縮合劑和三級胺存在下，將式 (314) 所示化合物與 (A-1) 所示化合物或 (A-2) 化合物接觸，隨後進行分離：



其中， $n1$ 、 $n3$ 、 $m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 L_1 、 S_1 、 q_2 和 R_k 各自的定義和可選擇的範圍如前前述。

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

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

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

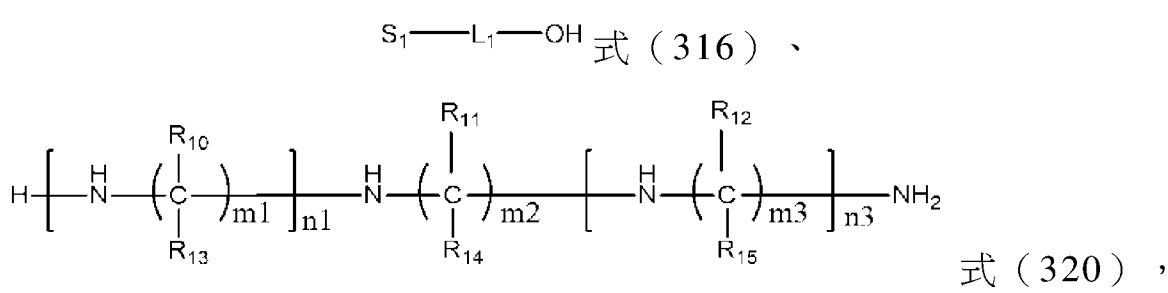
【0402】 在一些實施方式中，前述三級胺為三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺，在進一步的實施方式中為 N,N-二異丙基乙胺。前述三級胺與式 (314) 所示化合物的摩爾比為 3:1-20:1，在一些實施方式中為 5:1-10:1。

【0403】 在一些實施方式中，(A-1)和(A-2)化合物可藉由任何適當的方式製備。例如，當 Rk 為 DMTr 基團時，可藉由甘油酸鈣與 DMTrCl 反應製備 (A-1) 化合物；類似地，可先將 3-氨基-1,2-丙二醇與環狀酸酐接觸，隨後再與 DMTrCl 反應製備 (A-2) 化合物，前述環狀酸酐可以是碳原子數為 4-13、在一些實施方式中為 4-8 的環狀酸酐。所屬技術領域中具有通常知識者容易理解的是，前述環狀酸酐的選擇對應於 (A-2) 化合物中 q_2 的不同值，例如，當前述環狀酸酐為丁二酸酐時， $q_2=1$ ，當前述環狀酸酐為戊二酸酐時， $q_2=2$ ，以此類推。

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

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

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



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

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

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

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

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

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

【0411】 在一些實施方式中，前述醯胺化反應縮合劑為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鎂六氟磷酸鹽/酯、3-二乙氧基磷醯基-1,2,3-苯唑4(3H)-酮（DEPBT）、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯、4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鹽酸鹽或 1-羥基苯并三唑中的一種或多種，在進一步的實施方式中為苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鎂六氟磷酸鹽/酯和 1-羥基苯并三唑的混合物，其中苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鎂六氟磷酸酯/鹽和 1-羥基苯并三唑為等摩爾用量。前述總的醯胺化反應縮合劑與式（316）所示化合物的摩爾比可以為 1:1-3:1，在一些實施方式中為 1.05:1-1.5:1。

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

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

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

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

【0416】 本發明的 siRNA、藥物組合物及 siRNA 綴合物的應用

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

或 siRNA 綴合物導入前述細胞，藉由 RNA 干擾的機制達到抑制細胞中 XO 基因表達的目的。前述細胞可以選自 SMMC-7721、CAL-27、Huh7 等癌細胞系或分離的肝原代細胞。在一些實施方式中，前述細胞為 CAL-27 細胞。

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

【0426】 試劑盒

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

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

siRNA 與藥學上可接受的載體和/或輔劑或其它成分（若有的話）進行混合的說明書。

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

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

【0431】 實施例

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

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

【0434】 若無其它說明，以下提供的試劑比例均按體積比(v/v)計算。

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

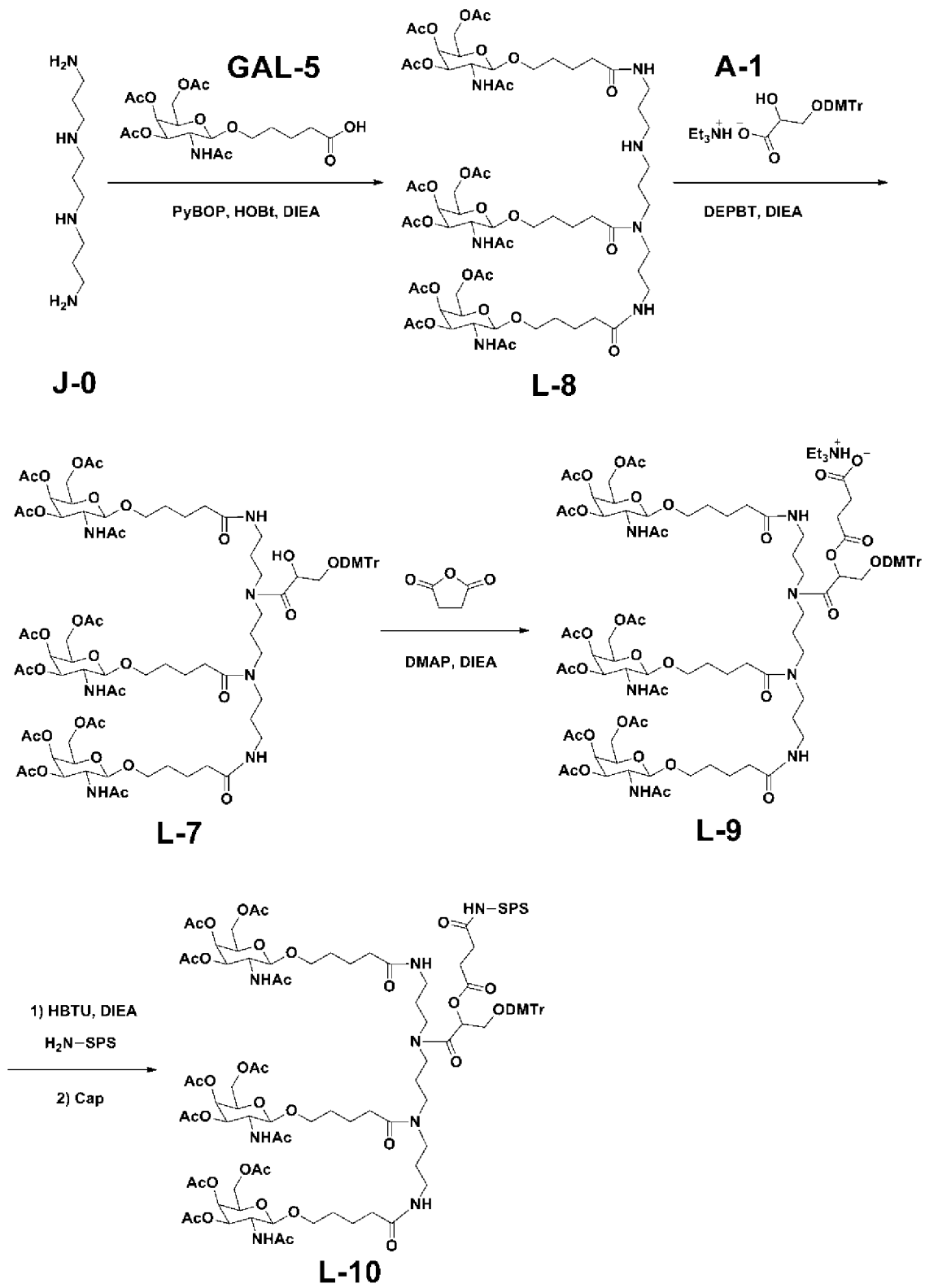
【0436】 製備例 1

【0437】 siRNA 綴合物 L10-siXOi1M1S 的製備

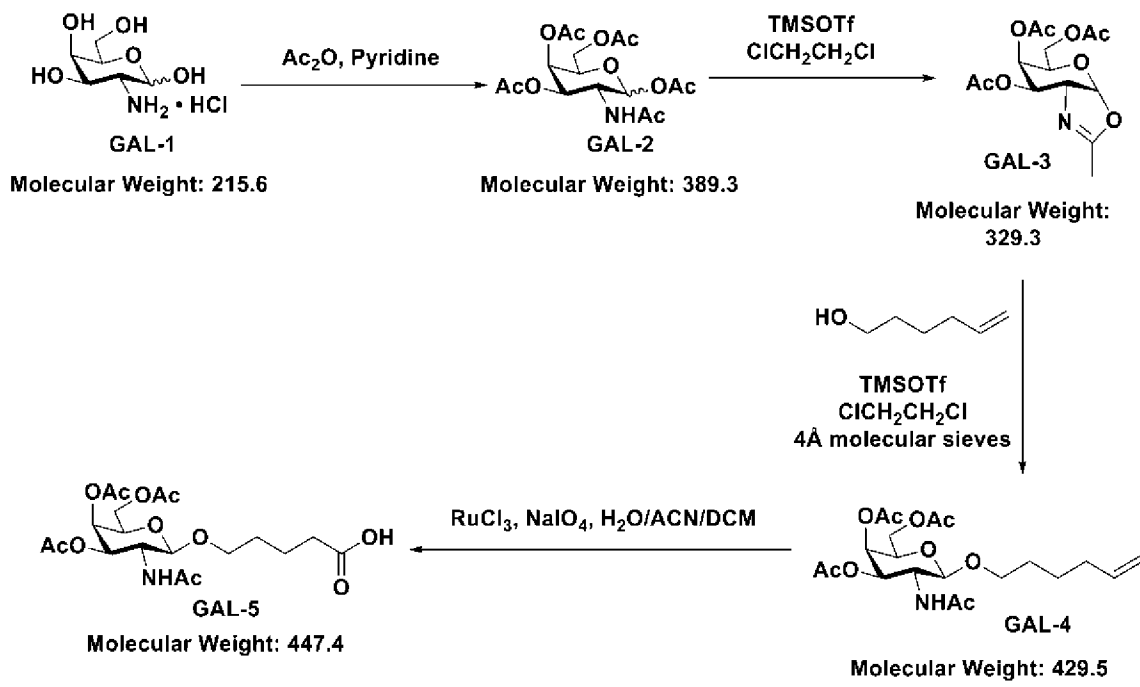
【0438】 本製備例合成了 siRNA 綴合物 L10-siXOi1M1S。該 siRNA 綴合物為 L-9 綴合分子與編號為 siXOi1M1S 的 siRNA 綴合後形成的 siRNA 綴合物。該 siRNA 綴合物中所綴合的 siRNA 的序列參見表 3。

【0439】 (1-1) L-10 化合物的合成

【0440】 按照以下方法，合成了 L-10 化合物：



【0441】 (1-1-1) 綴合末端段 GAL-5 的合成



【0442】 (1-1-1a) GAL-2 的合成

【0443】 將 100.0g GAL-1 (N-乙醯-D-半乳糖胺鹽酸鹽，CAS 號：

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

【0444】 (1-1-1b) GAL-3 的合成

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

【0446】 在反應液中加入 400ml 二氯甲烷稀釋，以矽藻土過濾，再加入 1L 飽和碳酸氫鈉水溶液，攪拌均勻，分出有機相，水相用二氯乙烷萃取兩次，每次 300ml，合併有機相，分別用 300ml 飽和碳酸氫鈉水溶液和 300ml 飽和食鹽水洗滌，分出有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾溶劑，得到淺黃色粘稠糖稀狀產品 GAL-3 26.9g。

【0447】 (1-1-1c) GAL-4 的合成

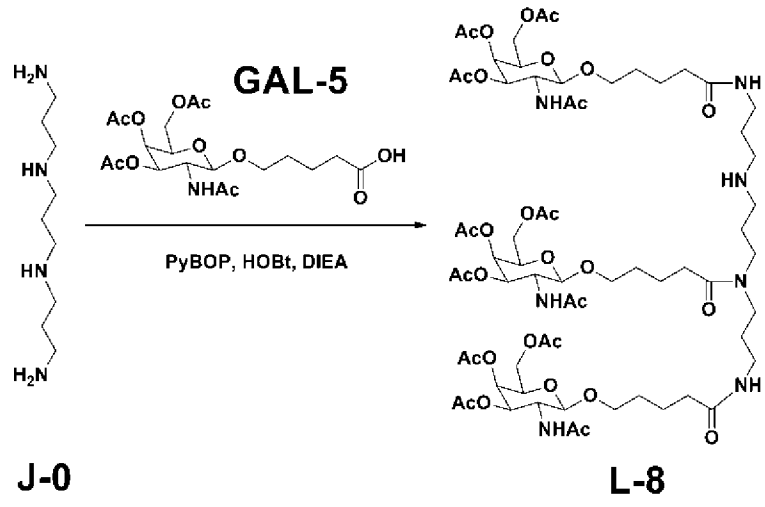
【0448】 將步驟 (1-1-1b) 中獲得的 GAL-3 (26.9g, 81.7mmol) 溶於 136ml 無水 1,2-二氯乙烷中，加入乾燥的 4Å 分子篩粉末 30g，再加入 9.0g 5-己烯-1-醇(CAS 號:821-41-0,購自 Adamas-beta 公司,89.9mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘，冰浴和氮氣保護下加入 9.08g TMSOTf(40.9mmol)，室溫下攪拌反應過夜。過濾除去 4 Å 分子篩粉末，濾液中加入 300ml 二氯甲烷稀釋，以矽藻土過濾，再加入 500ml 飽和碳酸氫鈉水溶液攪拌 10 分鐘洗滌，分出有機相，水相用 300ml 二氯乙烷萃取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

【0449】 (1-1-1d) GAL-5 的合成

【0450】 將按照步驟 (1-1-1c) 中描述的方法得到的 GAL-4 (14.9g, 34.7mmol,) 溶於 77ml 二氯甲烷和 77ml 乙腈的混合溶劑中，分別加入 103ml 去離子水和 29.7g 高碘酸鈉(CAS 號:7790-28-5,購自阿拉丁公司,138.8mmol)，冰水浴下攪拌 10 分鐘，加入三氯化釕(CAS 號:14898-67-0,購自安耐吉公司,238mg,1.145mmol)，室溫反應過夜。反應液加入 300ml

水稀釋攪拌，加飽和碳酸氫鈉調 pH 約為 7.5，分出並棄去有機相，水相用二氯甲烷萃取三次，每次 200ml，棄去有機相。水相用檸檬酸固體調節 pH 約為 3，用二氯甲烷萃取三次，每次 200ml，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾溶劑，得到白色泡沫狀固體產品 GAL-5 6.85g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (br, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 3H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 4H).

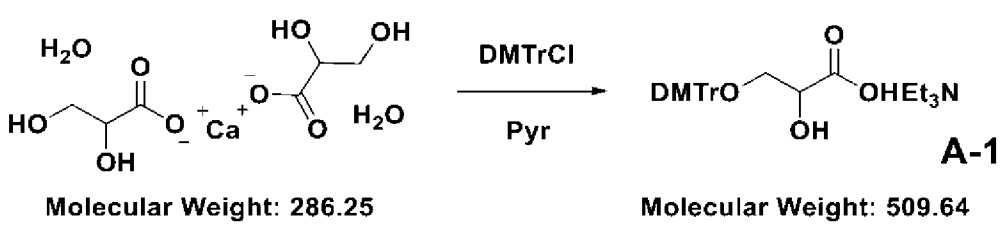
【0451】 (1-1-2) L-8 的合成：



【0452】 將 J-0 (9.886g, 52.5mmol, 商購自阿法埃沙公司) 和步驟 (1-1-1) 中得到的 GAL-5 (72.819g, 162.75mmol, 由多批次產物合併而得) 溶於 525ml 二氯甲烷，加入二異丙基乙胺 (DIEA, 44.782g, 346.50mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸酯/鹽 (PyBOP, 90.158g, 173.25mmol) 和羥基苯并三唑 (HOBT, 23.410g, 173.25mmol)，室溫下反應 4h，加入 20ml 飽和碳酸氫鈉和 200ml 飽和食鹽水進行洗滌，

水相用二氯甲烷萃取 2 次，每次 100ml，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓蒸乾溶劑得粗品。純化使用 200-300 目正相矽膠，以 10wt% 三乙胺中和矽膠酸性，1wt% 三乙胺平衡管柱，以二氯甲烷: 甲醇 =100:25-100:40 梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品 L-8 38.8g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.18 (m, 1H), 5.22 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 4.97 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 3H), 4.48 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.09 – 3.98 (m, 9H), 3.88 (dd, J = 19.3, 9.3 Hz, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 3H), 3.44 – 3.38 (m, 3H), 3.17 – 3.30 (m, 4H), 3.10 – 2.97 (m, 4H), 2.35 – 2.20 (m, 6H), 2.15 – 2.08 (m, 9H), 2.07 – 1.98 (m, 13H), 1.94 – 1.87 (m, 9H), 1.81 – 1.74 (m, 9H), 1.65 – 1.42 (m, 18H). MS m/z : C₈₅H₁₁₉N₇O₃₀, [M+H]⁺, 理論: 1477.59, 實測: 1477.23。

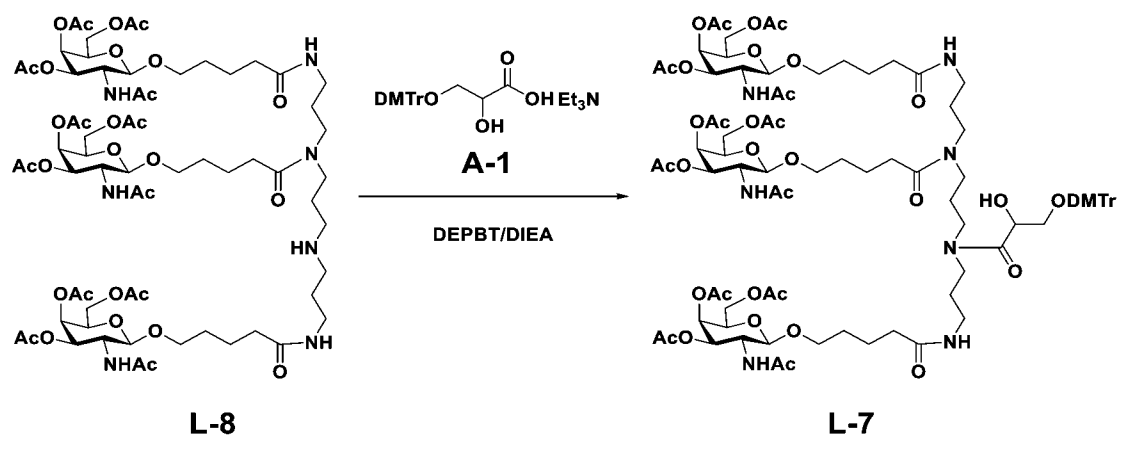
【0453】 (1-1-3a) A-1 的合成



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

提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑，600ml 二氯甲烷重新溶解，以 200ml 0.5M 三乙胺磷酸鹽洗滌 1 次，水相用 200ml 二氯甲烷萃取 1 次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾溶劑，真空油泵減壓下過夜，得到白色固體產品 A-1 50.7g。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (ddd, *J* = 6.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 7H), 6.89 – 6.81 (m, 4H), 4.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.29 (s, 6H), 3.92 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 2.52 (q, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 9H). MS *m/z* : C₂₄H₂₃O₆, [M-H]⁻, 理論：407.15，實測：406.92。

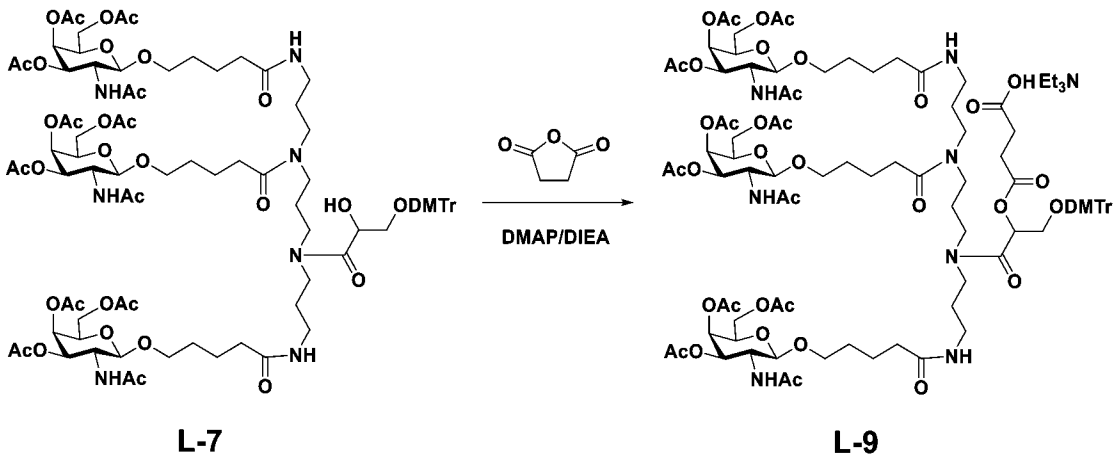
【0455】 (1-1-3b) L-7 的合成：



【0456】 將步驟 (1-1-2) 中獲得的 L-8 (40g, 27.09mmol, 由多批次產物合併而得) 和步驟 (1-1-3a) 中獲得的 A-1 (41.418g, 81.27mmol) 混合，溶於 271ml 二氯甲烷，加入 3-二乙氧基磷鹽基-1,2,3-苯唑 4(3H)-酮 (DEPBT) (24.318g, 81.37mmol)，再加入二異丙基乙胺 (21.007g, 162.54mmol)，25°C 下攪拌反應 1.5h，用 800ml 飽和碳酸氫鈉洗滌有機相，水相以二氯甲烷萃取 3 次，每次 50ml，以 150ml 飽和食鹽水洗滌有機相，水相以 50ml 二氯甲烷萃取 1 次，合併有機相並以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓蒸乾溶劑，真空油泵發泡乾燥過夜，得到粗品。柱純化使用 2kg

200-300 目正相矽膠，以 200ml 三乙胺中和矽膠酸性，以含 1wt%三乙胺的石油醚平衡管柱，以石油醚:乙酸乙酯:二氯甲烷:N,N-二甲基甲醯胺 =1:1:1:0.5-1:1:1:0.6 梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品 L-7 40.4g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ7.90 – 7.78 (m, 4H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 9H), 6.91 – 6.83 (m, 4H), 5.25 – 5.10 (m, 4H), 4.97 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 3H), 4.48 – 4.30 (m, 4H), 4.02 (s, 9H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 9H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 3.24 – 2.98 (m, 10H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 31H), 1.80 – 1.40 (m, 28H). MS *m/z* : C₉₀H₁₂₈N₇O₃₅, [M-DMTr]⁺, 理論: 1564.65, 實測: 1564.88。

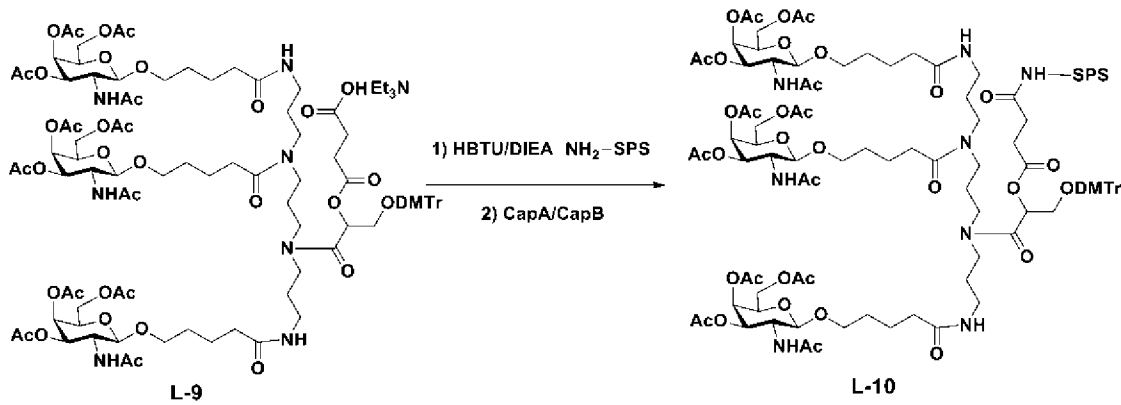
【0457】 (1-1-4) L-9 的合成：



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

=100:18-100:20 梯度沖提，收集產物沖提液，減壓蒸乾溶劑得到純品 L-9 綴合分子 31.0g。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 5H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 4.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H), 4.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 4.02 (s, 9H), 3.88 (dd, *J* = 19.4, 9.4 Hz, 3H), 3.77 – 3.65 (m, 9H), 3.50 – 3.39 (m, 6H), 3.11 – 2.90 (m, 5H), 2.61 – 2.54 (m, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 22H), 1.92 – 1.84 (m, 9H), 1.80 – 1.70 (m, 10H), 1.65 – 1.35 (m, 17H), 1.31 – 1.19 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H). MS *m/z* : C₉₄H₁₃₂N₇O₃₈ , [M-DMTr]₊ , 理論：1664.72 , 實測：1665.03 。

【0459】 (1-1-5) L-10 化合物的合成：



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

【0461】 將步驟(1-1-4)中獲得的 L-9 綴合分子(22.751g, 11mmol)、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸鹽/酯 (HBTU, 6.257g, 16.5mmol) 和二異丙基乙胺 (DIEA, 2.843g, 22mmol) 混合，溶於 900ml 乙腈，室溫攪拌 5 分鐘，向反應液中加入氨甲基樹脂 (88g, 100-200 目，氨基載量

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

【0462】 表 2 蓋帽反應投料配比

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

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

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

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

偶聯、蓋帽、氧化四步反應。兩個核苷酸之間採用硫代磷酸酯連接時，連接後一個核苷單體時，包括保護、偶聯、蓋帽、硫化四步反應。合成條件給定如下：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0478】 （1-4）合成 siRNA 綴合物 L10-siXOi1M1S

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

【0480】 表 3 siRNA 綴合物

製備例編號	siRNA 綴合物	序列方向 5'-3'		SEQ ID NO
製備例 1	L10-siX Oi1M1S	正義鏈	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfAm AmGmAmAmCmAmAmCmUm	505
		反義鏈	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmU mUmAmUmAfGmCfAmUmCmsC	506

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

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

【0481】 製備例 2 和對比製備例 3

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

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

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

【0484】 製備例 4-18 和對比製備例 19

【0485】 本發明提供的 siRNA 的合成

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

【0487】 表 4 siRNA 序列

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

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

製備例 10	siXO g1M1 S	正義 鏈	AmsUmsAmAmGmGmUfUfAfC mUmUmGmUmGmUmUmGmGm	385
		反義 鏈	CmsCfsAmAmCmAfCmAmAmG mUmAmAmCfCmUfUmAmUmsC msCm	386
製備例 11	siXO h1M1 S	正義 鏈	GmsAmsAmAmAmUmCfAfCfCm UmAmUmGmAmAmGmAmAm	445
		反義 鏈	UmsUfsCmUmUmCfAmUmAmG mGmUmGmAfUmUfUmUmCms AmsCm	446
製備例 12	siXOi 1M1S	正義 鏈	GmsAmsUmGmCmUmAfUfAfA mAmGmAmAmCmAmAmCmUm	505
		反義 鏈	AmsGfsUmUmGmUfUmCmUmU mUmAmUmAfGmCfAmUmCmsC msUm	506
製備例 13	siXOj 1M1S	正義 鏈	GmsAmsAmCmAmAmCfUfCfCm UmUmUmUmAmUmGmGmAm	565
		反義 鏈	UmsCfsCmAmUmAfAmAmAmG mGmAmGmUfUmGfUmUmCms UmsUm	566
製備例 14	siXO k1M1 S	正義 鏈	CmsUmsUmGmCmUmCfUfGfAm AmGmUmAmGmAmAmAmUm	625
		反義 鏈	AmsUfsUmUmCmUfAmCmUmU mCmAmGmAfGmCfAmAmGmsC	626

			msCm	
製備例 15	siXOI 1M1S	正義 鏈	CmsUmsUmCmUmUmUfGfCfCm AmUmCmAmAmAmGmAmUm	685
		反義 鏈	AmsUfsCmUmUmUfGmAmUmG mGmCmAmAfAmGfAmAmGms AmsUm	686
製備例 16	siXO a0	正義 鏈	GAGAUGAAGUUCAAGAAUA	723
		反義 鏈	UAUUCUUGAACUUCAUCUC	724
製備例 17	siXO e0	正義 鏈	ACAUGGACAACUGCUAUAA	725
		反義 鏈	UUAUAGCAGUUGUCCAUGU	726
製備例 18	siXOf 0	正義 鏈	UAGCAAGCUCUCAGUAUCA	727
		反義 鏈	UGAUACUGAGAGCUUGCUA	728
對比製 備例 19	CON- siXOf	正義 鏈	CUAGCAAGCUCUCAGUAUC	729
		反義 鏈	GATACTGAGAGCTTGCTAG	730

【0488】 其中，大寫字母 C、G、U、A 表示核苷酸的鹼基組成；小寫字母 m 表示該字母 m 左側相鄰的一個核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；小寫

字母 f 表示該字母 f 左側相鄰的一個核苷酸為氟代修飾的核苷酸；小寫字母 s 表示該字母 s 左右兩個核苷酸之間為硫代磷酸酯基連接。

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

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

【0491】實驗例 1

【0492】本發明的 siRNA 體外（in vitro）的抑制活性

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

【0494】根據 Kumico Ui-Tei et.al., Functional dissection of siRNA sequence by systematic DNA substitution: modified siRNA with a DNA seed arm is a powerful tool for mammalian gene silencing with significantly reduced off-target effect. Nucleic Acids Research, 2008.36(7), 2136-2151 描述的方法，構建檢測質粒，分別將待評價的 siRNA

(siXOa0、siXOe0、siXOf0 和 CON-siXOf) 轉染至 HEK293A 細胞中，藉由雙螢光素酶報告基因的表達水準，來反映 siRNA 的抑制活性。具體步驟如下：

【0495】 [1] 構建檢測質粒

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

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

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

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

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

將目標序列克隆到 psiCHECKTM-2 質粒的 Xho I/Not I 位點。

【0497】 [2] 轉染

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0511】 [3] 檢測

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

【0513】 計算每孔發光比值 $\text{Ratio} = \text{Ren} / \text{Fir}$ ，各測試組或對照組的發光比值 Ratio（測試）或 Ratio（對照）為三個培養孔 Ratio 的平均值；以對照組的發光比值為基準，對各測試組的發光比值進行歸一化，獲得

Ratio（測試）/Ratio（對照）的比值 R，以此表示 Renilla 報告基因的表達水準，即殘留活性。目標序列的抑制率 = $(1-R) \times 100\%$ 。

【0514】 不同濃度的待評價 siRNA 對目標序列的抑制活性結果如表 5 所示。

【0515】 表 5 目標序列的抑制率

製備例編號	編號	目標序列的抑制率（%）		
		0.1 nM	0.03 nM	0.01 nM
製備例 16	siXOa0	61.39	43.69	22.74
製備例 17	siXOe0	68.41	46.94	17.04
製備例 18	siXOf0	85.43	68.79	38.69
對比製備例 19	CON-siXOf	48.24	24.86	13.61

【0516】 結果證明，本發明的 siRNA 在各濃度下對目標序列均具有較好的體外抑制活性，且呈現出濃度依賴性。特別是，在 0.1 nM 的 siRNA 濃度下，目標序列抑制率至少為 61.39%，特別是，siXOf 在 0.03 nM 的濃度下就顯示出 68.79%的目標序列抑制率，在 0.1 nM 濃度下的目標序列抑制率更是高達 85.43%。與此形成鮮明對照的是，儘管序列與 siXOf 非常相似，然而對比 siRNA CON-siXOf 在 0.1 nM 的濃度下也僅顯示出 48.24%的目標序列抑制率，證明本發明的 siRNA 出人意料地顯示出良好的抑制 XO 基因表達的效果。

【0517】 實驗例 2

【0518】 siRNA 在 CAL-27 細胞中對 XO mRNA 的 IC₅₀ 檢測

【0519】 用加入了 10%的胎牛血清（FBS，Hyclone 公司）及 0.2 體積%的青鏈黴素雙抗（Penicillin-Streptomycin，Gibco，Invitrogen 公司）的 H-DMEM 完全培養基（Hyclone 公司），在 37°C 在含 5% CO₂/95%空氣的培養箱中培養 CAL-27 細胞（購自南京科佰生物科技有限公司）。

【0520】 將 CAL-27 細胞以 7.5×10^4 細胞/孔接種於 24 孔板中，16h 後細胞生長密度達到 70-80%時，吸盡培養孔中 H-DMEM 完全培養基，每孔加入 500μl Opti-MEM 培養基（GIBCO 公司）繼續培養 1.5h。以 HBSS 溶液清洗、混勻細胞後，重新以 6×10^5 細胞/孔接種於 96 孔板中，接種液體積為 45 μl/孔。

【0521】 用 DEPC 化水將以下 siRNA 中的每一個分別配製成 20 μM、4 μM、0.8 μM、0.16 μM、0.032 μM、0.0064 μM、1.44 nM、0.72 nM（以 siRNA 計）的共 8 種不同濃度的 siRNA 工作液。所用 siRNA 分別為 siXOa1M1S、siXOb1M1S、siXOc1M1S、siXOd1M1S、siXOe1M1S、siXOf1M1S。

【0522】 向上述接種 CAL-27 細胞的不同的培養孔中依次以 15 μL/孔的量加入上述 8 種不同濃度的 siRNA 工作液。這樣，對於上述 siRNA 中的每一個，每一培養孔中 siRNA 終濃度依次為 5 μM、1 μM、0.2 μM、0.04 μM、0.008 μM、0.0016 μM、0.32 nM、0.064 nM，混勻，記為測試組。以僅接種了 CAL-27 細胞、未加入 siRNA 工作液的培養孔記為對照組。

【0523】 使用電轉儀（EBXP-H1 產，壹達細胞電轉儀）對測試組和對照組進行電轉染，轉染參數如下：電壓（Voltage）：210V；脈衝時間

(Pulse Duration) : 100 μ s ; 脈衝數 : 6 次 ; 脈衝間隔 (Interval) : 1000 ms 。

【0524】 在前述進行了轉染的測試組和對照組樣品的每一培養孔中分別加入 240 μ l 含 20% FBS 的 H-DMEM 完全培養基，得到轉染後的細胞培養液。對於每一培養孔，再將轉染後的細胞培養液轉移到 24 孔板的兩個培養孔中，每孔 140 μ l 細胞培養液，再在該 24 孔板的每個加入細胞培養液的培養孔中加入 855 μ l 含 20% FBS 的 H-DMEM 完全培養基，繼續培養 24h，得到待測細胞培養液。隨後，使用 RNAVzo1（購自威格拉斯生物技術（北京）有限公司，貨號 N002）按照說明書描述步驟分別提取每孔的待測細胞培養液中的總 RNA。

【0525】 對於 24 孔板中的每孔細胞，分別取 1 μ g 總 RNA，使用反轉錄試劑盒 Goldenstar™ RT6 cDNA Synthesis Kit（購自北京擎科新業生物技術有限公司，貨號 TSK301M）提供的試劑，其中選取 Goldenstar™ Oligo (dT)17 作為引子，按試劑盒說明書中反轉錄操作步驟配置反轉錄反應體系 20 μ l，對細胞的總 RNA 進行反轉錄。反轉錄的條件為：將反轉錄反應體系置於 50℃ 孵育 50min，然後 85℃ 孵育 5min，最後 4℃ 孵育 30s，反應結束後，向反轉錄反應體系中加入 DEPC 水 80 μ l，得到含 cDNA 的溶液。

【0526】 對於每一反轉錄反應體系，分別取上述含 cDNA 的溶液 5 μ l 做範本，使用 NovoStart® SYBR qPCR SuperMix Plus 試劑盒（購自近岸蛋白質科技有限公司，貨號 E096-01B）提供的試劑配置 qPCR 反應體系 20 μ l，其中，用於擴增目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的 PCR 引子序列

如表 7 所示，每條引子的終濃度為 0.25μM。將各 qPCR 反應體系置於 ABI StepOnePlus Real-Time PCR 儀上，使用三步法進行擴增，擴增程式為 95℃ 預變性 10min，然後 95℃變性 30s，60℃退火 30s，72℃延伸 30s，重複上述變性、退火、延伸的過程共 40 次後，得到含有擴增了目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的產物 W。產物 W 隨即依次經過 95℃ 1min，55℃ 30s，95℃ 30s 的孵育，即時螢光定量 PCR 儀分別收集產物 W 中目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的溶解曲線，得到目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的 Ct 值。

【0527】 表 6 檢測引子的序列

基因	上游引子（5'-3'方向）	下游引子（5'-3'方向）
人 XO	GACCCGACGGTATCTCCTTT (SEQ ID NO: 735)	ACGCCACAGACTTGACTTGC (SEQ ID NO: 736)
人 GAPD H	GGTCGGAGTCAACGGATTT (SEQ ID NO: 737)	CCAGCATCGCCCCACTTGA (SEQ ID NO: 738)

【0528】 採用比較 Ct（ $\Delta\Delta Ct$ ）法，對各測試組和對照組中目標基因 XO 的表達量進行相對定量計算，計算方法如下：

$$\Delta Ct(\text{測試組}) = Ct(\text{測試組目標基因}) - Ct(\text{測試組內參基因})$$

$$\Delta Ct(\text{對照組}) = Ct(\text{對照組目標基因}) - Ct(\text{對照組內參基因})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{測試組}) = \Delta Ct(\text{測試組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{對照組}) = \Delta Ct(\text{對照組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

其中， ΔCt (對照組平均)是對照組 2 個培養孔各自的 ΔCt (對照組)的算術平均值。從而，測試組和對照組的每一培養孔均對應一個 $\Delta\Delta Ct$ 值。

【0529】以對照組為基準，對測試組 XO mRNA 的表達水準進行歸一化，定義對照組 XO mRNA 表達水準為 100%，

【0530】測試組 XO mRNA 相對表達水準 = $2^{-\Delta\Delta Ct(\text{測試組})} \times 100\%$ 。

【0531】對於同一測試組 siRNA，每一濃度下的測試組 XO mRNA 相對表達水準的平均值為該濃度 2 個培養孔的相對表達水準的算術平均值。

【0532】利用 Graphpad 6.0 軟體 log(inhibitor) vs. response—Variable slope 功能來擬合前述劑量-效應曲線，根據劑量-效應曲線計算各 siRNA 對 XO mRNA 的 IC_{50} 值。具體來說，擬合獲得的劑量-效應曲線符合以下計算公式：

$$Y = Bot + \frac{Top - Bot}{1 + 10^{(X' - X) \times HillSlope}}$$

式中：

Y 是各測試組 mRNA 相對表達水準，

X 為對應測試組所使用的 siRNA 濃度的對數值，

Bot 是穩態期底部的 Y 值，

Top 是穩態期頂部的 Y 值，

X'是擬合獲得的當 Y 在底部到頂部之間一半時的 X 值，而 HillSlope 則是擬合獲得的曲線在 X'處的斜率。

【0533】圖 1A-1F 依次為依據轉染了 siXOa1M1S、siXOb1M1S、siXOc1M1S、siXOd1M1S、siXOe1M1S 和 siXOf1M1S 後，體外 CAL-27 細胞細胞中 XO mRNA 相對表達水準擬合的劑量-效應曲線。由該劑量-效

應曲線和對應的計算公式，確定當 $Y=50\%$ 時對應的 X_{50} 值，計算獲得各 siRNA 的 IC_{50} 值= $10^{X_{50}}$ （nM）。

【0534】 各 siRNA 對 XO mRNA 的 IC_{50} 值總結於表 7 中。

【0535】 表 7 siRNA 對 XO mRNA 的 IC_{50}

製備例編號	siRNA	IC_{50}
製備例 4	siXOa1M1S	0.1115 μ M
製備例 5	siXOb1M1S	0.8012 μ M
製備例 6	siXOc1M1S	0.3277 μ M
製備例 7	siXOd1M1S	0.0805 μ M
製備例 8	siXOe1M1S	0.0370 μ M
製備例 9	siXOf1M1S	0.0375 μ M

【0536】 由表 7 可見，本發明提供的 siRNA 在體外 CAL-27 細胞中顯示出較高的抑制 XO mRNA 的活性， IC_{50} 在 0.037-0.3277 μ M 之間。

【0537】 實驗例 3

【0538】 siRNA 在小鼠肝原代細胞中對 XO mRNA 的抑制率測定

【0539】 從正常 C57BL/6N 小鼠新鮮肝組織提取獲得小鼠肝原代細胞，在 I 型膠原蛋白包被的組織培養皿中接種小鼠肝原代細胞，在含有 $1\times$ 雙抗和 10%FBS 的 RPMI 1460 培養基中，於 37℃在含 5% CO_2 /95%空氣的培養箱中培養 30min。

【0540】 棄去培養基，以 opti-MEM 調整小鼠肝原代細胞密度至 1×10^6 細胞/mL，得到小鼠肝原代細胞懸液。隨後在 24 孔板的不同培養孔

中分別加入得到的小鼠肝原代細胞懸液，將小鼠肝原代細胞接種到培養孔中。加入小鼠肝原代細胞懸液的體積為 0.5 mL/孔，小鼠肝原代細胞數量為 5×10^4 細胞/孔。

【0541】用 DEPC 化水將下面的 siRNA 中的每一個 siRNA 分別配製成 20 μ M 的 siRNA 工作液，所用 siRNA 分別為 siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S 或 siXOl1M1S。

【0542】配製 1A 溶液，對於每一個 siRNA，分別配製 1A 溶液，每份 1A 溶液依次含有上述 siRNA 工作液 0.6 μ l 和 Opti-MEM 培養基 50 μ l。

【0543】配製 1B 溶液，每份 1B 溶液含有 1 μ l Lipofectamine™ 2000 和 50 μ l Opti-MEM 培養基。

【0544】分別將一份 1B 溶液與得到的每個 siRNA 的 1A 溶液混合，分別室溫下孵育 20min，得到每個 siRNA 的轉染複合物 1X。

【0545】將一份 1B 溶液與 Opti-MEM 培養基 50 μ l 混合，室溫下孵育 20min，得到轉染複合物 1X'。

【0546】在培養孔中，分別加入每一個 siRNA 的轉染複合物 1X，均勻混合，加入量為 100 μ l/孔，得到每個 siRNA 終濃度分別約為 20 nM 的轉染複合物，每個 siRNA 的轉染複合物 1X 分別轉染 3 個培養孔，得到含 siRNA 的轉染混合物，記為測試組。

【0547】在另外 3 個培養孔中，分別加入轉染複合物 1X'，加入量為 100 μ l/孔，得到不含 siRNA 的轉染混合物，記為空白對照組。

【0548】 將每一含 siRNA 的轉染混合物和不含 siRNA 的轉染混合物分別在不同的培養孔中轉染 4h 後，每孔補加 1 ml 含 20% FBS 的 H-DMEM 完全培養基。將 24 孔板置於 CO₂ 培養箱在 37 °C 下繼續培養 24h。

【0549】 隨後，使用 RNAVzol（購自威格拉斯生物技術（北京）有限公司，貨號 N002）根據說明書記載的方法提取各孔細胞中的總 RNA。

【0550】 對於每孔細胞，分別取 1μg 總 RNA，使用反轉錄試劑盒 Goldenstar™ RT6 cDNA Synthesis Kit（購自北京擎科新業生物技術有限公司，貨號 TSK301M）提供的試劑，其中選取 Goldenstar™ Oligo (dT)17 作為引子，按試劑盒說明書中反轉錄操作步驟配置反轉錄反應體系 20μl，對各孔細胞的總 RNA 進行反轉錄。反轉錄的條件為：對於每一反轉錄反應體系，將反轉錄反應體系置於 50°C 孵育 50min，然後 85°C 孵育 5min，最後 4°C 孵育 30s，反應結束後，向反轉錄反應體系中加入 DEPC 水 80μl，得到含 cDNA 的溶液。

【0551】 對於每一反轉錄反應體系，分別取上述含 cDNA 的溶液 5μl 做範本，使用 NovoStart® SYBR qPCR SuperMix Plus 試劑盒（購自近岸蛋白質科技有限公司，貨號 E096-01B）提供的試劑配置 qPCR 反應體系 20μl，其中，用於擴增目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的 PCR 引子序列如表 7 所示，每條引子的終濃度為 0.25μM。將各 qPCR 反應體系置於 ABI StepOnePlus Real-Time PCR 儀上，使用三步法進行擴增，擴增程式為 95°C 預變性 10min，然後 95°C 變性 30s，60°C 退火 30s，72°C 延伸 30s，重複上述變性、退火、延伸的過程共 40 次後，得到含有擴增了目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的產物 W。產物 W 隨即依次經過 95°C 15s，60°C 1min，

95℃ 15s 的孵育，即時螢光定量 PCR 儀分別收集產物 W 中目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的溶解曲線，得到目標基因 XO 和內參基因 GAPDH 的 Ct 值。

【0552】 表 8 引子信息

基因名稱	引子類型	核苷酸序列（5'→3'）	SEQ ID NO
鼠 XO	上游引子	AACAGAATTGTAGTCCGAGTGAA	739
	下游引子	GTCTGCCACCAGTTATGAGC	740
鼠 GAPDH	上游引子	TGCACCACCAACTGCTTAG	741
	下游引子	GGATGCAGGGATGATGTTC	742

【0553】 採用比較 Ct（ $\Delta\Delta Ct$ ）法，對各測試組中目標基因 XO 進行相對定量計算，計算方法如下：

$$\Delta Ct(\text{測試組}) = Ct(\text{測試組目標基因}) - Ct(\text{測試組內參基因})$$

$$\Delta Ct(\text{對照組}) = Ct(\text{對照組目標基因}) - Ct(\text{對照組內參基因})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{測試組}) = \Delta Ct(\text{測試組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

$$\Delta\Delta Ct(\text{對照組}) = \Delta Ct(\text{對照組}) - \Delta Ct(\text{對照組平均})$$

其中， $\Delta Ct(\text{對照組平均})$ 是對照組三個培養孔各自的 $\Delta Ct(\text{對照組})$ 的算術平均值。從而，測試組和對照組的每一培養孔均對應一個 $\Delta\Delta Ct$ 值。

【0554】 以對照組為基準，對測試組 XO mRNA 的表達水準進行歸一化，定義空白對照組 XO mRNA 表達水準為 100%，

【0555】 測試組 XO mRNA 相對表達水準 = $2^{-\Delta\Delta Ct(\text{測試組})} \times 100\%$

【0556】 測試組 XO mRNA 抑制率 = $(1 - \text{測試組 XO mRNA 相對表達水準}) \times 100\%$

【0557】 圖 2 為依次轉染了本發明的 siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S 和 siXOl1M1S 後，小鼠肝原代細胞中 XO mRNA 相對表達水準的柱狀圖。進一步地，各 siRNA 對 XO mRNA 的抑制率總結於表 9 中。對於同一測試組 siRNA，XO mRNA 抑制率是三個培養孔測定的測試組 XO mRNA 抑制率的算術平均值。圖 2 中，siRNA7-12 依次對應 siXOg1M1S、siXOh1M1S、siXOi1M1S、siXOj1M1S、siXOk1M1S 和 siXOl1M1S。

【0558】 表 9 小鼠肝原代細胞中 XO mRNA 的抑制

製備例	編號	XO mRNA 抑制率%
製備例 10	siXOg1M1S	80.90
製備例 11	siXOh1M1S	84.19
製備例 12	siXOi1M1S	88.07
製備例 13	siXOj1M1S	86.92
製備例 14	siXOk1M1S	78.95
製備例 15	siXOl1M1S	81.25

【0559】 由表 9 的結果可見，本發明提供的 siRNA 在小鼠肝原代中顯示出較高的 XO mRNA 抑制活性，在 20 nM 的 siRNA 濃度下，XO mRNA 抑制率至少為 78.95 %，甚至可達 88.07%。

【0560】 實驗例 4

【0561】 siRNA 綴合物在小鼠體內對 XO mRNA 表達的抑制

【0562】 將 C57BL/6N 小鼠隨機分組（均為雌性），每組 5 只小鼠，分別編號。以皮下注射的方式，對每組小鼠分別以 3 mg/kg（以 siRNA 計）的劑量給予 siRNA 綴合物 L10-siXOi1M1S、L10-siXOk1M1S 和對比 siRNA 綴合物 NC。siRNA 綴合物分別以含 0.6 mg/ml（以 siRNA 計）的 siRNA 綴合物的 0.9%氯化鈉水溶液形式提供，給藥體積均為 5ml/kg。

【0563】 對其中一組小鼠給與 1×PBS，給藥體積均為 5ml/kg，作為空白對照組。

【0564】 給藥後第 7 天處死動物，分別收集每隻小鼠的肝臟組織，用 RNA later（Sigma Aldrich 公司）保存；用組織均值儀均值肝組織，再用 Trizol(Thermo Fisher 公司)根據說明書描述的操作步驟提取得到總 RNA。

【0565】 按照實驗例 3 的方法進行螢光定量 PCR 檢測並計算 XO mRNA 的表達水準及抑制率，區別僅在於：使用 ImProm-IITM 反轉錄試劑盒（Promega 公司）按其說明書將提取的總 RNA 逆轉錄為 cDNA，得到含 cDNA 的溶液，接著用螢光定量 PCR 試劑盒（北京康為世紀生物科技有限公司）檢測肝組織中的 XO mRNA 的表達水準。在該螢光定量 PCR 法中，以鼠 GAPDH（mGAPDH）基因作為內參基因，使用針對 XO 的引子和針

對鼠 GAPDH 的引子分別對 XO 和鼠 GAPDH 進行檢測。檢測引子的序列參見表 8 所示。空白對照組的 XO mRNA 表達水準記為 100%，相應地，XO mRNA 表達水準抑制率記為 0%，給予 siRNA 綴合物的測試組的測試結果以對照組的 XO mRNA 表達水準進行標準化，結果示於圖 3 和表 10 中。圖 3 中，綴合物 1 指 L10-siXOi1M1S，綴合物 2 指 L10-siXOk1M1S。

【0566】 表 10 不同濃度 siRNA 綴合物的 XO mRNA 抑制率

製備例編號	siRNA 綴合物	XO mRNA 抑制率（%）
製備例 1	L10-siXOi1M1S	70.9
製備例 2	L10-siXOk1M1S	76.2
對比製備例 3	NC	10.0

【0567】 由表 10 的結果可見，本發明的 siRNA 綴合物在 3mg/kg 的 siRNA 濃度下，XO mRNA 抑制率至少為 70.9%，甚至高達 76.2%，顯示出優異的 XO mRNA 的抑制效果。

【0568】 以上詳細描述了本發明的一些實施方式，但是，本發明並不限於上述實施方式中的具體細節，在本發明的技術構思範圍內，可以對本發明的技術方案進行多種簡單變型，這些簡單變型均屬於本發明的保護範圍。

【0569】 另外需要說明的是，在上述一些實施方式中所描述的各個具體技術特徵，在不矛盾的情況下，可以藉由任何合適的方式進行組合，為了避免不必要的重複，本發明對各種可能的組合方式不再另行說明。

【0570】 此外，本發明的各種不同的實施方式之間也可以進行任意組合，只要其不違背本發明的思想，其同樣應當視為本發明所發明的內容。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 蘇州瑞博生物技術股份有限公司

<120> 核酸、藥物組合物與綴合物及製備方法和用途

<130> ESP1F200926ZX/CNSZRB-TW

<150> CN201910441714.9

<151> 2019-05-24

<160> 742

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n為Z1，Z1為A

<400> 1

gagaugaagu ucaagaaun 19

<210> 2

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> n為Z2，Z2為U

<400> 2

nauucuugaa cuucaucuc 19

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> n為Z3，Z3是與Z4互補的核?酸，Z4選自A、U、G或C

<400> 3

gagaugaagu ucaagaaun 19
<210> 4
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 4
nauucuugaa cuucaucuc 19
<210> 5
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z3，Z3是與Z4互補的核?酸，Z4選自A、U、G或C
<400> 5
gagaugaagu ucaagaaun 19
<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 6
nauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z3，Z3是與Z4互補的核?酸，Z4選自A、U、G或C
<400> 7
uugagaugaa guucaagaau n 21
<210> 8

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z4，Z4選自A、U、G或C
<400> 8
nauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 9
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 9
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 10
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 10
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 11
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 12
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 12
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 13
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 13

gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 14
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 15
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 15
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 16
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 17
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 17
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 18
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 19
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 20

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 20
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 21
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 22
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 22
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 23
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 24
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 24
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 25
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 25
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 26
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 26
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 27
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 27
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 28
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 28
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 29
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 29
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 30
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 30
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 31
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 31
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 32
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 32
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 33
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 33
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 34
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 34
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 35
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 36
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 36
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 37
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 37
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 38
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 38

uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 39
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 39
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 40
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 40
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 41
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 42
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 43
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 44
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 44
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 45

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 45
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 46
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 46
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 47
uugaugaa guucaagaau a 21
<210> 48
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 48
uauucuugaa cuucauca aug 23
<210> 49
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 49
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 50
uauucuugaa cuucauca a 21
<210> 51
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 51
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 52
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 53
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 53
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 54
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 54
uauucuugaa cuucaucuca a 21
<210> 55
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 55
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 56
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 56
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 57
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 57
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 58
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 58
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 59
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 59
uugagaugaa guucaagaau a 21
<210> 60
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 60
uauucuugaa cuucaucuca aug 23
<210> 61
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z5，Z5爲U
<400> 61
cauaacugga auuuguaan 19
<210> 62
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z6，Z6爲A
<400> 62

nuuacaaaau ccaguuau 19
<210> 63
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n為Z7，Z7是與Z8互補的核?酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 63
cauaacugga auuuguaan 19
<210> 64
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n為Z8，Z8選自A、U、G或C
<400> 64
nuuacaaaau ccaguuau 19
<210> 65
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n為Z7，Z7是與Z8互補的核?酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 65
cauaacugga auuuguaan 19
<210> 66
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n為Z8，Z8選自A、U、G或C
<400> 66
nuuacaaaau ccaguuau u 21
<210> 67

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n為Z7，Z7是與Z8互補的核?酸，Z8選自A、U、G或C
<400> 67
aacauaacug gaauuuguaa n 21
<210> 68
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n為Z8，Z8選自A、U、G或C
<400> 68
nuuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 69
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 69
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 70
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 70
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 71
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 71
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 72
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 72
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 73
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 74
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 74
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 75
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 75
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 76
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 76
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 77
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 78
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 78
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 79
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 79
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 80
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 80
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 81
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 81
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 82
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 82
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 83
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 83
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 84
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 84

auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 85
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 85
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 86
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 86
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 87
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 87
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 88
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sina
<400> 88
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 89
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 89
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 90
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 91

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 91
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 92
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 92
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 93
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 93
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 94
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 94
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 95
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 95
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 96
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 96
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 97
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 97
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 98
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 98
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 99
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 99
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 100
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 100
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 101
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 101
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 102
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 102
auuacaaaau ccaguuaugu u 21
<210> 103
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 103
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 104
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 104
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 105
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 105
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 106
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 106
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 107
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 108
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 108
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 109
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 109

cauaacugga auuuguaau 19
<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 110
auuacaaau ccaguuangu u 21
<210> 111
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 111
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 112
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 112
auuacaaau ccaguuangu u 21
<210> 113
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 113
cauaacugga auuuguaau 19
<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 114
auuacaaau ccaguuangu u 21
<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 115
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 116

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 116
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 117
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 118
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 118
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 119
aacauaacug gaauuuguaa u 21
<210> 120
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 120
auuacaaaau ccaguuaugu uac 23
<210> 121
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z9，Z9爲U
<400> 121

cauuaucaaca auugaggan 19
<210> 122
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z10，Z10爲A
<400> 122
nuccucaauu gugauaaug 19
<210> 123
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核?酸，Z12選自A、U、G或C
<400> 123
cauuaucaaca auugaggan 19
<210> 124
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 124
nuccucaauu gugauaaug 19
<210> 125
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核?酸，Z12選自A、U、G或C
<400> 125
cauuaucaaca auugaggan 19
<210> 126

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 126
nuccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z11，Z11是與Z12互補的核?酸，Z12選自A、U、G或C
<400> 127
gccauuauca caauugagga n 21
<210> 128
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z12，Z12選自A、U、G或C
<400> 128
nuccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 129
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 129
cauuauca auugaggau 19
<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 130

auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 131
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 131
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 132
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 132
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 133
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 133
cauuauca caauugaggau 19
<210> 134
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 134
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 135
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 135
cauuauca caauugaggau 19
<210> 136
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 136
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 137

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 137
cauuauca auuagga 19
<210> 138
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 138
auuauuuu guuuuuuu c 21
<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 139
guuuuuuu auuagga u 21
<210> 140
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 140
auuauuuu guuuuuuu cug 23
<210> 141
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 141
guuuuuuu auuagga u 21
<210> 142
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 142
auuauuuu guuuuuuu cug 23
<210> 143
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 143
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 144
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 144
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 145
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 145
cauuauca caauugaggau 19
<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 146
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 147
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 147
cauuauca caauugaggau 19
<210> 148
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 148
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 149
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 149
cauuauca auuaggau 19
<210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 150
auccuauu guuaaugg c 21
<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 151
gccauauca caauaggau u 21
<210> 152
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 152
auccuauu guuaaugg cug 23
<210> 153
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 153
gccauauca caauaggau u 21
<210> 154
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 154
auccuauu guuaaugg cug 23
<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 155

gccauuauca caauugagga u 21
<210> 156
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 156
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 157
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 157
cauuauca caauugagga u 19
<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 158
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 159
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 159
cauuauca caauugagga u 19
<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 160
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 161
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 161
cauuauca caauugagga u 19
<210> 162

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 162
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 163
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 163
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 164
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 164
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 165
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 166
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 166
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 167
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 167
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 168
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 168
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 169
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 169
cauuaucaaca auugaggau 19
<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 170
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 171
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 171
cauuaucaaca auugaggau 19
<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 172
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 173
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 173
cauuaucaaca auugaggau 19
<210> 174
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 174
auccucaauu gugauaaugg c 21
<210> 175
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 175
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 176
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 177
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 177
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 178
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 178
auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 179
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 179
gccauuauca caauugagga u 21
<210> 180
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 180

auccucaauu gugauaaugg cug 23
<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z13，Z13爲U
<400> 181
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 182
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z14，Z14爲A
<400> 182
nauacucuga gagagaucc 19
<210> 183
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核?酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 183
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 184
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C
<400> 184
nauacucuga gagagaucc 19
<210> 185

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核?酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 185
ggaucucucu cagaguaun 19
<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C
<400> 186
nauacucuga gagagauccu g 21
<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z15，Z15是與Z16互補的核?酸，Z16選自A、U、G或C
<400> 187
caggauccu cucagaguau n 21
<210> 188
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z16，Z16選自A、U、G或C
<400> 188
nauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 189
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 189
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 190
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 190
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 191
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 192
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 192
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 193
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 193
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 194
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 195
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 195
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 196
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 197
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 197
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 198
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 199
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 199
caggucucu cucagaguau u 21
<210> 200
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 200
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 201
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 201

caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 202
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 202
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 203
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 203
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 204
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 204
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 205
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 205
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 206
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 207
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 207
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 208

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 208
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 209
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 209
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 210
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 211
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 211
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 212
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 212
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 213
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 213
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 214
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 214
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 215
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 215
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 216
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 216
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 217
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 218
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 218
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 219
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 220
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 221
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 222
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 223
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 224
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 224
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 225
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 226
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 226

aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 227
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 228
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 228
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 229
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 229
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 230
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 230
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 231
ggaucucucu cagaguauu 19
<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 232
aauacucuga gagagauccu g 21
<210> 233

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 233
ggaucucucu cagaguaau 19
<210> 234
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 234
aaucucuga gagagauccu g 21
<210> 235
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 235
caggauucu cucagaguau u 21
<210> 236
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 236
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 237
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 237
caggauucu cucagaguau u 21
<210> 238
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 238
aaucucuga gagagauccu ggg 23
<210> 239
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 239
caggaucucu cucagaguau u 21
<210> 240
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 240
aauacucuga gagagauccu ggg 23
<210> 241
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z17，Z17爲A
<400> 241
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z18，Z18爲U
<400> 242
nuauagcagu uguccaugu 19
<210> 243
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核?酸，Z20選自A、U、G或C
<400> 243
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 244

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 244
nuauagcagu uguccaugu 19
<210> 245
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核?酸，Z20選自A、U、G或C
<400> 245
acauggacaa cugcuauan 19
<210> 246
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 246
nuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 247
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z19，Z19是與Z20互補的核?酸，Z20選自A、U、G或C
<400> 247
ccacauggac aacugcuaua n 21
<210> 248
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z20，Z20選自A、U、G或C
<400> 248
nuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 249
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 250
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 251
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 251
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 252
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 252
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 253
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 253
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 254

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 254
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 255
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 256
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 256
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 257
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 258
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 258
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 259
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 259
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 260
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 260
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 261
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 261
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 262
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 262
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 263
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 263
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 264
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 264
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 265
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 265
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 266
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 266
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 267
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 267
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 268
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 269
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 269
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 270
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 271
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 272
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 272

uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 273
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 273
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 274
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 274
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 275
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 275
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 276
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 276
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 277
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 277
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 278
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 278
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 279

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 279
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 280
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 281
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 281
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 282
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 283
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 284
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 284
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 285
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 285
ccacauaggac aacugcuaua a 21
<210> 286
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 286
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 287
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 287
ccacauaggac aacugcuaua a 21
<210> 288
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 288
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 289
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 290
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 291
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 291
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 292
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 293
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 293
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 294
uuauagcagu uguccaugug g 21
<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 295
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 296
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 296
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 297
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 297

ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 298
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 298
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 299
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 299
ccacauggac aacugcuaua a 21
<210> 300
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 300
uuauagcagu uguccaugug gaa 23
<210> 301
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z21，Z21爲A
<400> 301
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 302
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z22，Z22爲U
<400> 302
ngauacugag agcuugcua 19
<210> 303

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z23，Z23是與Z24互補的核?酸，Z24選自A、U、G或C
<400> 303
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 304
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24，Z24選自A、U、G或C
<400> 304
ngauacugag agcuugcua 19
<210> 305
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z23，Z23是與Z24互補的核?酸，Z24選自A、U、G或C
<400> 305
uagcaagcuc ucaguaucn 19
<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24，Z24選自A、U、G或C
<400> 306
ngauacugag agcuugcuag g 21
<210> 307
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲,Z23,Z23是與Z24互補的核?酸,Z24選自A、U、G或C
<400> 307
ccuagcaagc ucucaguauc n 21
<210> 308
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z24,Z24選自A、U、G或C
<400> 308
ngauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 309
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 309
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 310
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 310
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 311
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 311
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 312
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 312
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 313
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 313
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 314
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 314
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 315
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 315
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 316
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 316
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 317
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 317
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 318
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 318

ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 319
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 319
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 320
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 320
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 321
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 321
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 322
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 322
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 323
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 323
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 324
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 324
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 325

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 325
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 326
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 326
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 327
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 327
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 328
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 328
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 329
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 329
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 330
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 330
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 331
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 331
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 332
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 332
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 333
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 333
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 334
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 334
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 335
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 335
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 336
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 336
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 337
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 337
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 338
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 338
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 339
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 339
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 340
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 340
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 341
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 341
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 342
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 342
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 343
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 343

ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 344
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 344
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 345
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 346
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 346
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 347
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 347
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 348
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 348
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 349
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 349
uagcaagcuc ucaguauca 19
<210> 350

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 350
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 351
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 351
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 352
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 352
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 353
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 353
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 354
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 354
ugauacugag agcuugcuag g 21
<210> 355
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 355
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 356
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 356
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 357
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 358
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 358
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 359
ccuagcaagc ucucaguauc a 21
<210> 360
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 360
ugauacugag agcuugcuag gca 23
<210> 361
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z25，Z25爲G
<400> 361
auaagguuac uuguguugn 19
<210> 362

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z26，Z26爲C
<400> 362
ncaacacaag uaaccuuau 19
<210> 363
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核?酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 363
auaagguuac uuguguugn 19
<210> 364
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 364
ncaacacaag uaaccuuau 19
<210> 365
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核?酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 365
auaagguuac uuguguugn 19
<210> 366
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 366
ncaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 367
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z27，Z27是與Z28互補的核?酸，Z28選自A、U、G或C
<400> 367
ggauaagguu acuuguguug n 21
<210> 368
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z28，Z28選自A、U、G或C
<400> 368
ncaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 369
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 369
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 370
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 370
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 371

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 371
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 372
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 372
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 373
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 373
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 374
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 374
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 375
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 375
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 376
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 376
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 377
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 377
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 378
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 378
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 379
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 380
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 380
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 381
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 381
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 382
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 382
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 383
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 383
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 384
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 384
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 385
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 385
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 386
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 386
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 387
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 387
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 388
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 388
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 389
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 389

auaagguuac uuguguugg 19
<210> 390
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 390
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 391
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 392
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 392
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 393
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 393
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 394
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 394
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 395
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 395
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 396

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 396
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 397
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 397
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 398
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 398
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 399
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 399
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 400
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 400
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 401
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 401
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 402
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 402
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 403
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 403
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 404
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 404
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 405
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 406
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 406
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 407
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 408
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 408
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 409
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 409
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 410
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 410
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 411
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 411
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 412
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 412
ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 413
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 413
auaagguuac uuguguugg 19
<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 414

ccaacacaag uaaccuuauc c 21
<210> 415
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 415
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 416
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 416
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 417
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 417
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 418
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 418
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 419
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 419
ggauaagguu acuuguguug g 21
<210> 420
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 420
ccaacacaag uaaccuuauc cuu 23
<210> 421

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z29，Z29爲A
<400> 421
gaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 422
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z30，Z30爲U
<400> 422
nucuucauag gugauuuuc 19
<210> 423
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核?酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 423
gaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 424
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 424
nucuucauag gugauuuuc 19
<210> 425
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核?酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 425
gaaaaaucacc uaugaagan 19
<210> 426
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 426
nucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 427
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z31，Z31是與Z32互補的核?酸，Z32選自A、U、G或C
<400> 427
gugaaaauca ccuaugaaga n 21
<210> 428
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z32，Z32選自A、U、G或C
<400> 428
nucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 429
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 429
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 430
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 430
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 431
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 431
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 432
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 432
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 433
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 433
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 434
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 434
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 435
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 435

gaaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 436
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 436
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 437
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 437
gaaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 438
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 438
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 439
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 439
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 440
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 440
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 441
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 441
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 442

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 442
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 443
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 443
gugaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 444
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 444
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 445
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 445
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 446
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 446
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 447
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 447
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 448
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 448
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 449
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 449
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 450
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 450
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 451
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 451
gugaaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 452
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 452
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 453
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 453
gugaaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 454
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 454
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 455
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 455
gugaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 456
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 456
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 457
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 457
gaaaaucacc uaugaaga 19
<210> 458
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 458
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 459
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 459
gaaaaucacc uaugaaga 19
<210> 460
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 460

uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 461
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 461
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 462
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 462
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 463
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 463
gugaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 464
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 464
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 465
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 465
gugaaaauca ccaugaaga a 21
<210> 466
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 466
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 467

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 467
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 468
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 468
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 469
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 469
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 470
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 470
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 471
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 471
gaaaaucacc uaugaagaa 19
<210> 472
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 472
uucuucauag gugauuuuca c 21
<210> 473
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 473
gaaaaucc uaugaaga 19
<210> 474
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 474
uucucauag guguuuuc c 21
<210> 475
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 475
gugaaaauc ccuauga a 21
<210> 476
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 476
uucucauag guguuuuc ccc 23
<210> 477
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 477
gugaaaauc ccuauga a 21
<210> 478
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 478
uucucauag guguuuuc ccc 23
<210> 479
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 479
gugaaaauca ccuaugaaga a 21
<210> 480
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 480
uucuucauag gugauuuuca ccc 23
<210> 481
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z33，Z33爲U
<400> 481
gaugcuauaa agaacaacn 19
<210> 482
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z34，Z34爲A
<400> 482
nguuguucuu uauagcauc 19
<210> 483
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核?酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 483
gaugcuauaa agaacaacn 19
<210> 484
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 484
nguuguucuu uauagcauc 19
<210> 485
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核?酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 485
gaugcuauaa agaacaacn 19
<210> 486
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 486
nguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 487
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z35，Z35是與Z36互補的核?酸，Z36選自A、U、G或C
<400> 487
aggaugcuau aaagaacaac n 21
<210> 488
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z36，Z36選自A、U、G或C
<400> 488
nguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 489
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 489
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 490
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 490
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 491
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 491
aggauagcuau aaagaacaac u 21
<210> 492
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 492
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 493
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 493
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 494
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 494
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 495
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 495
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 496
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 496
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 497
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 497
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 498
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 498
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 499
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 499
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 500
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 500
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 501
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 501
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 502
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 502
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 503
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 503
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 504
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 504
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 505
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 505
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 506
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 506

aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 507
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 507
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 508
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 508
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 509
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 509
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 510
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 510
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 511
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 511
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 512
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 512
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 513

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 513
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 514
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 514
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 515
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 515
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 516
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 516
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 517
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 517
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 518
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 518
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 519
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 519
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 520
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 520
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 521
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 521
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 522
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 522
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 523
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 523
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 524
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 524
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 525
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 525
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 526
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 526
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 527
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 527
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 528
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 528
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 529
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 529
gaugcuauaa agaacaacu 19
<210> 530
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 530
aguuguucuu uauagcaucc u 21
<210> 531
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 531

gaugcuauaa agaacaacu 19

<210> 532

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 532

aguuguucuu uauagcaucc u 21

<210> 533

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 533

gaugcuauaa agaacaacu 19

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 534

aguuguucuu uauagcaucc u 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 535

aggaugcuau aaagaacaac u 21

<210> 536

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 536

aguuguucuu uauagcaucc uca 23

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> siRNA

<400> 537

aggaugcuau aaagaacaac u 21

<210> 538

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 538
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 539
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 539
aggaugcuau aaagaacaac u 21
<210> 540
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 540
aguuguucuu uauagcaucc uca 23
<210> 541
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z37，Z37爲A
<400> 541
gaacaacucc uuuuauugn 19
<210> 542
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z38，Z38爲U
<400> 542
nccauaaaag gaguuguuc 19
<210> 543
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z39，Z39是與Z40互補的核?酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 543
gaacaacucc uuuuauugn 19
<210> 544
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 544
nccauaaaag gaguuguuc 19
<210> 545
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z39，Z39是與Z40互補的核?酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 545
gaacaacucc uuuuauugn 19
<210> 546
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 546
nccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 547
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n為Z39，Z39是與Z40互補的核?酸，Z40選自A、U、G或C
<400> 547
aagaacaacu ccuuuuauagg n 21
<210> 548
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n為Z40，Z40選自A、U、G或C
<400> 548
nccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 549
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 549
gaacaacucc uuuuauugga 19
<210> 550
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 550
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 551
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 551
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 552

uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 553
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 553
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 554
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 554
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 555
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 555
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 556
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 556
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 557
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 557
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 558
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 558
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 559

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 559
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 560
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 560
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 561
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 561
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 562
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 562
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 563
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 563
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 564
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 564
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 565
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 565
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 566
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 566
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 567
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 567
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 568
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 568
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 569
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 569
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 570
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 570
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 571
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 571
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 572
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 572
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 573
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 573
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 574
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 574
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 575
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 575
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 576
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 576
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 577
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 577

gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 578
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 578
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 579
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 579
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 580
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 580
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 581
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 581
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 582
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 582
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 583
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 583
aagaacaacu cccuuuauugg a 21
<210> 584

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 584
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 585
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 585
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 586
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 586
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 587
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 587
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 588
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 588
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 589
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 589
gaacaacucc uuuuauugga 19
<210> 590
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 590
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 591
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 591
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 592
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 592
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 593
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 593
gaacaacucc uuuuauuga 19
<210> 594
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 594
uccauaaaag gaguuguucu u 21
<210> 595
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 595
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 596
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 596
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 597
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 597
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 598
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 598
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 599
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 599
aagaacaacu ccuuuuauagg a 21
<210> 600
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 600
uccauaaaag gaguuguucu uua 23
<210> 601
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z41，Z41爲U
<400> 601
cuugcucuga aguagaaan 19
<210> 602
<211> 20
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z42，Z42爲A
<400> 602
nauuucuacu ucagagcaag 20
<210> 603
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核?酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 603
cuugcucuga aguagaaan 19
<210> 604
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 604
nuuucuacuu cagagcaag 19
<210> 605
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核?酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 605
cuugcucuga aguagaaan 19
<210> 606
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 606
nuuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 607
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z43，Z43是與Z44互補的核?酸，Z44選自A、U、G或C
<400> 607
ggcuugcucu gaaguagaaa n 21
<210> 608
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z44，Z44選自A、U、G或C
<400> 608
nuuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 609
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 609
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 610
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 610
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 611
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 611
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 612
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 612
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 613
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 613
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 614
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 614
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 615
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 615
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 616
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 616
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 617
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 617
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 618
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 618
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 619
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 619
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 620
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 620
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 621
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 621
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 622
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 622
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 623
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 623

ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 624
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 624
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 625
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 625
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 626
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 626
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 627
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 627
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 628
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 628
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 629
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 629
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 630

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 630
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 631
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 631
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 632
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 632
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 633
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 633
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 634
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 634
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 635
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 635
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 636
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 636
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 637
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 637
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 638
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 638
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 639
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 639
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 640
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 640
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 641
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 641
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 642
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 642
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 643
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 643
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 644
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 644
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 645
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 645
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 646
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 646
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 647
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 647
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 648
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 648

auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 649
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 649
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 650
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 650
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 651
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 651
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 652
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 652
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 653
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 653
cuugcucuga aguagaaau 19
<210> 654
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 654
auuucuacuu cagagcaagc c 21
<210> 655

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 655
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 656
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 656
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 657
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 657
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 658
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 658
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 659
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 659
ggcuugcucu gaaguagaaa u 21
<210> 660
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 660
auuucuacuu cagagcaagc cac 23
<210> 661
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z45，Z45爲U
<400> 661
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 662
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z46，Z46 爲A
<400> 662
nucuuugaug gcaaagaag 19
<210> 663
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核?酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 663
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 664
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 664
nucuuugaug gcaaagaag 19
<210> 665
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核?酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 665
cuucuuugcc aucaaagan 19
<210> 666
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 666
nucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 667
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> n爲Z47，Z47是與Z48互補的核?酸，Z48選自A、U、G或C
<400> 667
aucuucuuug ccaucaaaaga n 21
<210> 668
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> n爲Z48，Z48選自A、U、G或C
<400> 668
nucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 669
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 669

cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 670
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 670
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 671
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 671
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 672
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 672
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 673
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 673
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 674
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 674
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 675
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 675
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 676

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 676
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 677
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 677
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 678
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 678
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 679
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 679
aucuucuuug ccacaaaga u 21
<210> 680
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 680
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 681
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 681
aucuucuuug ccacaaaga u 21
<210> 682
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 682
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 683
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 683
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 684
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 684
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 685
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 685
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 686
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 686
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 687
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 687
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 688
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 688
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 689
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 689
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 690
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 690
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 691
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 691
aucuucuuug ccaucaaaaga u 21
<210> 692
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 692
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 693
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 693
aucuucuuug ccaucaaaaga u 21
<210> 694
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 694

aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 695
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 695
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 696
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 696
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 697
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 697
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 698
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 698
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 699
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 699
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 700
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 700
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 701

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 701
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 702
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 702
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 703
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 703
aucuucuuug ccacaaaga u 21
<210> 704
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 704
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 705
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 705
aucuucuuug ccacaaaga u 21
<210> 706
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 706
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 707
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 707
aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 708
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 708
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 709
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 709
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 710
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 710
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 711
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 711
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 712
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 712
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 713
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> siRNA
<400> 713
cuucuuugcc aucaaagau 19
<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 714
aucuuugaug gcaaagaaga u 21
<210> 715
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 715
aucuucuuug ccaucaaaaga u 21
<210> 716
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 716
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 717
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 717
aucuucuuug ccaucaaaaga u 21
<210> 718
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 718
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 719
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 719

aucuucuuug ccaucaaaga u 21
<210> 720
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 720
aucuuugaug gcaaagaaga uag 23
<210> 721
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 721
uucuccgaac gugucacgu 19
<210> 722
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 722
acgugacacg uucggagaac u 21
<210> 723
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 723
gagaugaagu ucaagaaua 19
<210> 724
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 724
uauucuugaa cuucaucuc 19
<210> 725
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 725
acauggacaa cugcuauaa 19
<210> 726

<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 726
uuauagcagu uguccaugu 19
<210> 727
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 727
uagcaagcuc ucagauca 19
<210> 728
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 728
ugauacugag agcuugcua 19
<210> 729
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 729
cuagcaagcu cucaguauc 19
<210> 730
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siRNA
<400> 730
gatactgaga gcttgctag 19
<210> 731
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siXOa0的目標序列
<400> 731
gagatgaagt tcaagaata 19
<210> 732
<211> 19
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siXOe0的目標序列
<400> 732
acatggacaa ctgctataa 19
<210> 733
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> siXOf0的目標序列
<400> 733
tagcaagctc tcagtatca 19
<210> 734
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CON-siXOf的目標序列
<400> 734
ctagcaagct ctcagtatc 19
<210> 735
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人XO上游引物
<400> 735
gacccgacgg tatctccttt 20
<210> 736
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人XO下游引物
<400> 736
acgccacaga cttgacttgc 20
<210> 737
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 人GAPDH上游引物
<400> 737
ggtcggagtc aacggattt 19
<210> 738
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> 人GAPDH下游引|物
<400> 738
ccagcatcgc cccacttga 19
<210> 739
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠XO上游引|物
<400> 739
aacagaattg tagtccgagt gaa 23
<210> 740
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠XO下游引|物
<400> 740
gtctgccacc agttatgagc 20
<210> 741
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠GAPDH上游引|物
<400> 741
tgcaccacca actgcttag 19
<210> 742
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 鼠GAPDH下游引|物
<400> 742
ggatgcaggg atgatgttc 19

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 siRNA，該 siRNA 含有正義鏈和反義鏈，該 siRNA 中的每個核苷酸各自獨立地為修飾或未修飾的核苷酸，其中，該正義鏈含有一段核苷酸序列 I，反義鏈含有一段核苷酸序列 II，該核苷酸序列 I 和該核苷酸序列 II 至少部分地反向互補形成雙鏈區，該核苷酸序列 I 和該核苷酸序列 II 選自如下 i) - xii) 所示序列中的一組：

i) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 1 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 2 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

其中，Z₁ 為 A，Z₂ 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₁ 的核苷酸 Z₃，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₂ 的核苷酸 Z₄，該 Z₄ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

ii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 61 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 62 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

5'- CAUAAACUGGAAUUUGUAAZ₅ -3' (SEQ ID NO: 61) ；

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

其中，Z₅ 為 U，Z₆ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₅ 的核苷酸 Z₇，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₆ 的核苷酸 Z₈，該 Z₈ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

iii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 121 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 122 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

其中，Z₉ 為 U，Z₁₀ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₉ 的核苷酸 Z₁₁，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₁₀ 的核苷酸 Z₁₂，該 Z₁₂ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

iv) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 181 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 182 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

5'- Z₁₄AUACUCUGAGAGAGAUGC -3' (SEQ ID NO: 182) ，

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

v) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 241 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 242 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUUAZ₁₇ -3' (SEQ ID NO: 241) ；

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

其中， Z_{17} 為 A， Z_{18} 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{17} 的核苷酸 Z_{19} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{18} 的核苷酸 Z_{20} ，該 Z_{20} 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

vi) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 301 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 302 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

5'- UAGCAAGCUCUCAGUAUC Z_{21} -3' (SEQ ID NO: 301) ；

5'- Z_{22} GAUACUGAGAGCUUGCUA -3' (SEQ ID NO: 302) ，

其中， Z_{21} 為 A， Z_{22} 為 U，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{21} 的核苷酸 Z_{23} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{22} 的核苷酸 Z_{24} ，該 Z_{24} 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

vii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 361 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 362 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUG Z_{25} -3' (SEQ ID NO: 361) ；

5'- Z_{26} CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 362) ，

其中， Z_{25} 為 G， Z_{26} 為 C，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z_{25} 的核苷酸 Z_{27} ，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z_{26} 的核苷酸 Z_{28} ，該 Z_{28} 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

viii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 421 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 422 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

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

ix) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 481 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 3 個核苷酸差異, 且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 482 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 3 個核苷酸差異:

5'- GAUGCUAUAAGAACAACZ₃₃ -3' (SEQ ID NO: 481) ;

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

其中, Z₃₃ 為 U, Z₃₄ 為 A, 該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₃₃ 的核苷酸 Z₃₅, 該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₃₄ 的核苷酸 Z₃₆, 該 Z₃₆ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸;

x) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 541 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 3 個核苷酸差異, 且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 542 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 3 個核苷酸差異:

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

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

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

xi) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 601 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 602 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

其中，Z₄₁ 為 U，Z₄₂ 為 A，該核苷酸序列 I 中包含位置對應於 Z₄₁ 的核苷酸 Z₄₃，該核苷酸序列 II 中包含位置對應於 Z₄₂ 的核苷酸 Z₄₄，該 Z₄₄ 是該反義鏈 5'末端的第一個核苷酸；

xii) 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 661 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，且該核苷酸序列 II 與 SEQ ID NO: 662 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異：

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

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

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

【請求項2】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該正義鏈和反義鏈長度相同或不同，該正義鏈的長度為 19-23 個核苷酸，反義鏈的長度為 19-26 個核苷酸；並且，

該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 3 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列：

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

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

其中, Z₄ 選自 A、U、G 或 C, Z₃ 是與 Z₄ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 63 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 64 所示的核苷酸序列:

5'- CAUAAACUGGAAUUUGUAAZ₇ -3' (SEQ ID NO: 63) ;

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

其中, Z₈ 選自 A、U、G 或 C, Z₇ 是與 Z₈ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 123 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 124 所示的核苷酸序列:

5'- CAUUAUCACAAUUGAGGAZ₁₁ -3' (SEQ ID NO: 123) ;

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAAUG -3' (SEQ ID NO: 124) ,

其中, Z₁₂ 選自 A、U、G 或 C, Z₁₁ 是與 Z₁₂ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 183 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 184 所示的核苷酸序列:

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

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

其中, Z₁₆ 選自 A、U、G 或 C, Z₁₅ 是與 Z₁₆ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 243 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 244 所示的核苷酸序列:

5'- ACAUGGACAACUGCUAUUAZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 243) ;

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

其中, Z₂₀ 選自 A、U、G 或 C, Z₁₉ 是與 Z₂₀ 互補的核苷酸;

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 303 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 304 所示的核苷酸序列：

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

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

其中，Z₂₄ 選自 A、U、G 或 C，Z₂₃ 是與 Z₂₄ 互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 363 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 364 所示的核苷酸序列：

5'- AUAAGGUUACUUGUGUUGZ₂₇ -3' (SEQ ID NO: 363) ；

5'- Z₂₈CAACACAAGUAACCUUAU -3' (SEQ ID NO: 364) ，

其中，Z₂₈ 選自 A、U、G 或 C，Z₂₇ 是與 Z₂₈ 互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 423 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 424 所示的核苷酸序列：

5'- GAAAAUCACCUAUGAAGAZ₃₁ -3' (SEQ ID NO: 423) ；

5'- Z₃₂UCUUCAUAGGUGAUUUUC -3' (SEQ ID NO: 424) ，

其中，Z₃₂ 選自 A、U、G 或 C，Z₃₁ 是與 Z₃₂ 互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 483 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 484 所示的核苷酸序列：

5'- GAUGCUAUAAAGAACAACZ₃₅ -3' (SEQ ID NO: 483) ；

5'- Z₃₆GUUGUUCUUUAUAGCAUC -3' (SEQ ID NO: 484) ，

其中，Z₃₆ 選自 A、U、G 或 C，Z₃₅ 是與 Z₃₆ 互補的核苷酸；

或者，該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 543 所示的核苷酸序列，該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 544 所示的核苷酸序列：

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

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

其中, Z₄₀ 選自 A、U、G 或 C, Z₃₉ 是與 Z₄₀ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 603 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 604 所示的核苷酸序列:

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

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

其中, Z₄₄ 選自 A、U、G 或 C, Z₄₃ 是與 Z₄₄ 互補的核苷酸;

或者, 該核苷酸序列 I 是 SEQ ID NO: 663 所示的核苷酸序列, 該核苷酸序列 II 是 SEQ ID NO: 664 所示的核苷酸序列:

5'- CUUCUUUGCCAUCAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 663) ;

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

其中, Z₄₈ 選自 A、U、G 或 C, Z₄₇ 是與 Z₄₈ 互補的核苷酸。

【請求項3】 如請求項 1 所述的 siRNA, 其中, 該正義鏈還含有核苷酸序列 III, 該反義鏈還含有核苷酸序列 IV, 核苷酸序列 III 和核苷酸序列 IV 的長度各自獨立地為 1-4 個核苷酸, 該核苷酸序列 III 連接在核苷酸序列 I 的 5'末端, 核苷酸序列 IV 連接在核苷酸序列 II 的 3'末端, 該核苷酸序列 III 和該核苷酸序列 IV 長度相等並且實質上反向互補或完全反向互補; 該實質上反向互補是指兩個核苷酸序列之間存在不多於 1 個的鹼基錯配; 完全反向互補是指兩個核苷酸序列之間沒有錯配。

【請求項4】 如請求項 3 所述的 siRNA, 其中, 該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 1 所示的核苷酸序列長度相等, 且不多於 3 個核苷酸差異, 並且,

該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AUU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CAUU；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 61 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GUAA；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 121 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AGC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CAGC；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 181 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CCA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CCCA；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 241 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UCC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UUCC；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 301 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 C；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CC；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成 GCC；或者，該核

核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGCC；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 361 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AGG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AAGG；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 421 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GGU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GGGU；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 481 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼

基組成為 AG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GAG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGAG；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 541 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 A；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AAA；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAAA；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 601 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 G；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UGG；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 GUGG；

或者，該核苷酸序列 I 與 SEQ ID NO: 661 所示的核苷酸序列長度相等，且不多於 3 個核苷酸差異，並且，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為

1 個核苷酸，該核苷酸序列 III 的鹼基為 U；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 2 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 AU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 3 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 UAU；或者，該核苷酸序列 III 和 IV 的長度均為 4 個核苷酸，按照 5'末端到 3'末端的方向，核苷酸序列 III 的鹼基組成為 CUAU。

【請求項5】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該反義鏈還含有核苷酸序列 V，核苷酸序列 V 的長度為 1 至 3 個核苷酸，連接在該反義鏈的 3'末端，構成反義鏈的 3'突出端。

【請求項6】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 5 所示的核苷酸序列，該反義鏈含有如 SEQ ID NO: 6 所示的核苷酸序列：

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

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

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

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

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

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

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 65 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 66 所示的核苷酸序列：

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

5'- Z₈UUACAAAUCCAGUUAUGUU -3' (SEQ ID NO: 66) ,

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

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

5'- Z₈UUACAAAUCCAGUUAUGUUAC -3' (SEQ ID NO: 68) ,

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

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 125 所示的核苷酸序列,
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 126 所示的核苷酸序列:

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

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAAUGGC -3' (SEQ ID NO: 126) ,

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

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

5'- Z₁₂UCCUCAAUUGUGAUAAUGGCUG -3' (SEQ ID NO: 128) ,

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

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 185 所示的核苷酸序列,
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 186 所示的核苷酸序列:

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

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

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

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

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

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

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 245 所示的核苷酸序列，
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 246 所示的核苷酸序列：

5'- ACAUGGACAACUGCUAUAZ₁₉ -3' (SEQ ID NO: 245) ；

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

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

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

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

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

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 305 所示的核苷酸序列，
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 306 所示的核苷酸序列：

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

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

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

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

5'- Z₂₄GAUACUGAGAGCUUGCAGGCA -3' (SEQ ID NO: 308) ,

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

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 365 所示的核苷酸序列, 該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 366 所示的核苷酸序列:

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

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

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

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

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

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

或者, 該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 425 所示的核苷酸序列, 該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 426 所示的核苷酸序列:

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

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

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

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

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

其中，該 Z_{32} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{32} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{31} 是與 Z_{32} 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 485 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 486 所示的核苷酸序列：

5'- GAUGCUAAUAAAGAACAAC Z_{35} -3' (SEQ ID NO: 485) ；

5'- Z_{36} GUUGUUCUUUAUAGCAUCCU -3' (SEQ ID NO: 486) ，

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

5'- AGGAUGCUAAUAAAGAACAAC Z_{35} -3' (SEQ ID NO: 487) ；

5'- Z_{36} GUUGUUCUUUAUAGCAUCCUCA -3' (SEQ ID NO: 488) ，

其中，該 Z_{36} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{36} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{35} 是與 Z_{36} 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 545 所示的核苷酸序列，該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 546 所示的核苷酸序列：

5'- GAACAACUCCUUUUAUGG Z_{39} -3' (SEQ ID NO: 545) ；

5'- Z_{40} CCAUAAAAGGAGUUGUUCUU -3' (SEQ ID NO: 546) ，

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

5'- AAGAACAACUCCUUUUAUGG Z_{39} -3' (SEQ ID NO: 547) ；

5'- Z_{40} CCAUAAAAGGAGUUGUUCUUUA -3' (SEQ ID NO: 548) ，

其中，該 Z_{40} 是反義鏈 5'末端的第一個核苷酸， Z_{40} 選自 A、U、G 或 C，並且 Z_{39} 是與 Z_{40} 互補的核苷酸；

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 605 所示的核苷酸序列，
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 606 所示的核苷酸序列：

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

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

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

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

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

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

或者，該 siRNA 的正義鏈含有如 SEQ ID NO: 665 所示的核苷酸序列，
該 siRNA 的反義鏈含有如 SEQ ID NO: 666 所示的核苷酸序列：

5'- CUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 665) ；

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

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

5'- AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAZ₄₇ -3' (SEQ ID NO: 667) ；

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

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

【請求項7】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該 siRNA 為 siXOa1、siXOa2、siXOb1、siXOb2、siXOc1、siXOc2、siXOd1、siXOd2、siXOe1、

siXOe2、siXOf1、siXOf2、siXOg1、siXOg2、siXOh1、siXOh2、siXOi1、siXOi2、siXOj1、siXOj2、siXOk1、siXOk2、siXOl1 和 siXOl2 中的任意一種。

【請求項8】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該正義鏈和該反義鏈中的每一個核苷酸獨立地為氟代修飾的核苷酸或非氟代修飾的核苷酸；其中該氟代修飾的核苷酸位於核苷酸序列 I 和核苷酸序列 II 中，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該核苷酸序列 I 的至少第 7、8、9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸；按照 5'末端到 3'末端的方向，該核苷酸序列 II 的至少第 2、6、14、16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸。

【請求項9】 如請求項 8 所述的 siRNA，其中，每一個非氟代修飾的核苷酸均為甲氧基修飾的核苷酸，該甲氧基修飾的核苷酸指核糖基的 2'-羥基被甲氧基取代而形成的核苷酸。

【請求項10】 如請求項 8 所述的 siRNA，其中，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的正義鏈中核苷酸序列 I 的第 5、7、8 和 9 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的正義鏈的其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸，並且，按照 5'末端到 3'末端的方向，該 siRNA 的反義鏈中核苷酸序列 II 的第 2、6、8、9、14 和 16 位的核苷酸為氟代修飾的核苷酸，siRNA 的反義鏈其餘位置的核苷酸為甲氧基修飾的核苷酸；

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

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

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

【請求項11】 如請求項 1 所述的 siRNA，其中，該 siRNA 為 siXOa1-M1、siXOa1-M2、siXOa1-M3、siXOa2-M1、siXOa2-M2、siXOa2-M3、siXOb1-M1、siXOb1-M2、siXOb1-M3、siXOb2-M1、siXOb2-M2、siXOb2-M3、siXOc1-M1、siXOc1-M2、siXOc1-M3、siXOc2-M1、siXOc2-M2、siXOc2-M3、siXOd1-M1、siXOd1-M2、siXOd1-M3、siXOd2-M1、siXOd2-M2、siXOd2-M3、siXOe1-M1、siXOe1-M2、siXOe1-M3、siXOe2-M1、siXOe2-M2、siXOe2-M3、siXOf1-M1、siXOf1-M2、siXOf1-M3、siXOf2-M1、siXOf2-M2、siXOf2-M3、siXOg1-M1、siXOg1-M2、siXOg1-M3、siXOg2-M1、siXOg2-M2、siXOg2-M3、siXOh1-M1、siXOh1-M2、siXOh1-M3、siXOh2-M1、siXOh2-M2、siXOh2-M3、siXOi1-M1、siXOi1-M2、siXOi1-M3、siXOi2-M1、siXOi2-M2、siXOi2-M3、siXOj1-M1、siXOj1-M2、siXOj1-M3、siXOj2-M1、siXOj2-M2、siXOj2-M3、siXOk1-M1、siXOk1-M2、siXOk1-M3、siXOk2-M1、siXOk2-M2、

siXOk2-M3、siXOl1-M1、siXOl1-M2、siXOl1-M3、siXOl2-M1、
siXOl2-M2 和 siXOl2-M3 中的任意一種。

【請求項12】 如請求項 11 所述的 siRNA，其中，該 siRNA 中，至少一個磷酸酯基為硫代磷酸酯基，且該硫代磷酸酯基連接存在於由以下位置組成的組中的至少一處：

該正義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該正義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該正義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該正義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該反義鏈的 5'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；

該反義鏈的 5'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間；

該反義鏈的 3'末端第 1 個核苷酸和第 2 個核苷酸之間；以及

該反義鏈的 3'末端第 2 個核苷酸和第 3 個核苷酸之間。

【請求項13】 如請求項 12 中任一項所述的 siRNA，其中，該 siRNA 為 siXOa1-M1S、siXOa1-M2S、siXOa1-M3S、siXOa2-M1S、
siXOa2-M2S、siXOa2-M3S、siXOb1-M1S、siXOb1-M2S、siXOb1-M3S、
siXOb2-M1S、siXOb2-M2S、siXOb2-M3S、siXOc1-M1S、siXOc1-M2S、
siXOc1-M3S、siXOc2-M1S、siXOc2-M2S、siXOc2-M3S、siXOd1-M1S、
siXOd1-M2S、siXOd1-M3S、siXOd2-M1S、siXOd2-M2S、siXOd2-M3S、
siXOe1-M1S、siXOe1-M2S、siXOe1-M3S、siXOe2-M1S、siXOe2-M2S、
siXOe2-M3S、siXOf1-M1S、siXOf1-M2S、siXOf1-M3S、siXOf2-M1S、
siXOf2-M2S、siXOf2-M3S、siXOg1-M1S、siXOg1-M2S、siXOg1-M3S、

siXOg2-M1S、siXOg2-M2S、siXOg2-M3S、siXOh1-M1S、siXOh1-M2S、
 siXOh1-M3S、siXOh2-M1S、siXOh2-M2S、siXOh2-M3S、siXOi1-M1S、
 siXOi1-M2S、siXOi1-M3S、siXOi2-M1S、siXOi2-M2S、siXOi2-M3S、
 siXOj1-M1S、siXOj1-M2S、siXOj1-M3S、siXOj2-M1S、siXOj2-M2S、
 siXOj2-M3S、siXOk1-M1S、siXOk1-M2S、siXOk1-M3S、siXOk2-M1S、
 siXOk2-M2S、siXOk2-M3S、siXOl1-M1S、siXOl1-M2S、siXOl1-M3S、
 siXOl2-M1S、siXOl2-M2 和 siXOl2-M3S 中的任意一種；或者

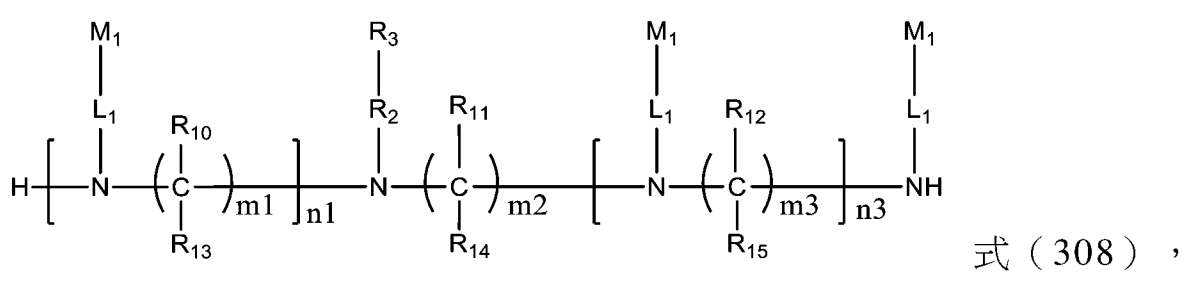
該 siRNA 選自於由以下 siRNA 組成的組：siXOa1-M1P1、
 siXOa1-M2P1、siXOa1-M3P1、siXOa2-M1P1、siXOa2-M2P1、
 siXOa2-M3P1、siXOa1-M1SP1、siXOa1-M2SP1、siXOa1-M3SP1、
 siXOa2-M1SP1、siXOa2-M2SP1、siXOa2-M3SP1、siXOb1-M1P1、
 siXOb1-M2P1、siXOb1-M3P1、siXOb2-M1P1、siXOb2-M2P1、
 siXOb2-M3P1、siXOb1-M1SP1、siXOb1-M2SP1、siXOb1-M3SP1、
 siXOb2-M1SP1、siXOb2-M2SP1、siXOb2-M3SP1、siXOc1-M1P1、
 siXOc1-M2P1、siXOc1-M3P1、siXOc2-M1P1、siXOc2-M2P1、
 siXOc2-M3P1、siXOc1-M1SP1、siXOc1-M2SP1、siXOc1-M3SP1、
 siXOc2-M1SP1、siXOc2-M2SP1、siXOc2-M3SP1、siXOd1-M1P1、
 siXOd1-M2P1、siXOd1-M3P1、siXOd2-M1P1、siXOd2-M2P1、
 siXOd2-M3P1、siXOd1-M1SP1、siXOd1-M2SP1、siXOd1-M3SP1、
 siXOd2-M1SP1、siXOd2-M2SP1、siXOd2-M3SP1、siXOe1-M1P1、
 siXOe1-M2P1、siXOe1-M3P1、siXOe2-M1P1、siXOe2-M2P1、
 siXOe2-M3P1、siXOe1-M1SP1、siXOe1-M2SP1、siXOe1-M3SP1、

siXOe2-M1SP1、siXOe2-M2SP1、siXOe2-M3SP1、siXOf1-M1P1、
 siXOf1-M2P1、siXOf1-M3P1、siXOf2-M1P1、siXOf2-M2P1、
 siXOf2-M3P1、siXOf1-M1SP1、siXOf1-M2SP1、siXOf1-M3SP1、
 siXOf2-M1SP1、siXOf2-M2SP1、siXOf2-M3SP1、siXOg1-M1P1、
 siXOg1-M2P1、siXOg1-M3P1、siXOg2-M1P1、siXOg2-M2P1、
 siXOg2-M3P1、siXOg1-M1SP1、siXOg1-M2SP1、siXOg1-M3SP1、
 siXOg2-M1SP1、siXOg2-M2SP1、siXOg2-M3SP1、siXOh1-M1P1、
 siXOh1-M2P1、siXOh1-M3P1、siXOh2-M1P1、siXOh2-M2P1、
 siXOh2-M3P1、siXOh1-M1SP1、siXOh1-M2SP1、siXOh1-M3SP1、
 siXOh2-M1SP1、siXOh2-M2SP1、siXOh2-M3SP1、siXOi1-M1P1、
 siXOi1-M2P1、siXOi1-M3P1、siXOi2-M1P1、siXOi2-M2P1、
 siXOi2-M3P1、siXOi1-M1SP1、siXOi1-M2SP1、siXOi1-M3SP1、
 siXOi2-M1SP1、siXOi2-M2SP1、siXOi2-M3SP1、siXOj1-M1P1、
 siXOj1-M2P1、siXOj1-M3P1、siXOj2-M1P1、siXOj2-M2P1、
 siXOj2-M3P1、siXOk1-M1P1、siXOk1-M2P1、siXOk1-M3P1、
 siXOk2-M1P1、siXOk2-M2P1、siXOk2-M3P1、siXOl1-M1P1、
 siXOl1-M2P1、siXOl1-M3P1、siXOl2-M1P1、siXOl2-M2P1、
 siXOl2-M3P1、siXOj1-M1SP1、siXOj1-M2SP1、siXOj1-M3SP1、
 siXOj2-M1SP1、siXOj2-M2SP1、siXOj2-M3SP1、siXOk1-M1SP1、
 siXOk1-M2SP1、siXOk1-M3SP1、siXOk2-M1SP1、siXOk2-M2SP1、
 siXOk2-M3SP1、siXOl1-M1SP1、siXOl1-M2SP1、siXOl1-M3SP1、
 siXOl2-M1SP1、siXOl2-M2SP1 和 siXOl2-M3SP1。

【請求項14】 一種藥物組合物，其特徵在於，該藥物組合物含有請求項 1-13 中任意一項所述的 siRNA 和藥學上可接受的載體，該 siRNA 與藥學上可接受的載體的重量比為 1：(1-500)。

【請求項15】 一種 siRNA 綴合物，該 siRNA 綴合物含有請求項 1-13 中任意一項所述的 siRNA 以及綴合連接至該 siRNA 的綴合基團。

【請求項16】 如請求項 15 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 綴合物具有式（308）所示的結構：



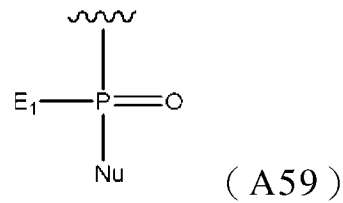
其中，

n1 為選自 1-3 的整數，n3 為選自 0-4 的整數；

每個 m1、m2 和 m3 各自獨立地為選自 2-10 的整數；

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

R₃ 為（A59）所示結構的基團：



其中，

E₁ 為 OH、SH 或 BH₂，Nu 為請求項 1 所述的 siRNA；

R_2 是長度為 1-20 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換： $C(O)$ 、 NH 、 O 、 S 、 $CH=N$ 、 $S(O)_2$ 、 C_2-C_{10} 亞烯基、 C_2-C_{10} 亞炔基、 C_6-C_{10} 伸芳基、 C_3-C_{18} 亞雜環基和 C_5-C_{10} 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中 R_2 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基： C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_{10} 雜芳基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷基、 $-OC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- OH 、 $-OC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、 $-SC_1-C_{10}$ 烷基、 $-SC_1-C_{10}$ 烷基苯基、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- SH 、 $-SC_1-C_{10}$ 鹵代烷基、鹵素取代基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)O(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CON(C_1-C_{10} \text{ 烷基})(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})C(O)(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 烷基苯基}$ 、 $-C(O)C_1-C_{10} \text{ 鹵烷基}$ 、 $-OC(O)C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_{10} \text{ 鹵代烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2NH(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 和 $-NHSO_2(C_1-C_{10} \text{ 鹵代烷基})$ ；

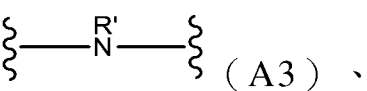
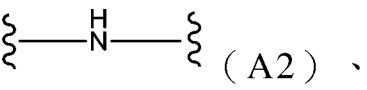
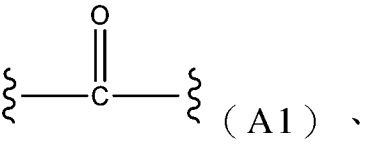
每個 L_1 獨立地是長度為 1-70 個碳原子的直鏈亞烷基，其中一個或多個碳原子任選地被選自於以下基團所組成的組中的任何一個或多個所替換： $C(O)$ 、 NH 、 O 、 S 、 $CH=N$ 、 $S(O)_2$ 、 C_2-C_{10} 亞烯基、 C_2-C_{10} 亞炔基、 C_6-C_{10} 伸芳基、 C_3-C_{18} 亞雜環基和 C_5-C_{10} 伸雜芳基伸雜芳基；並且其中， L_1 可任選地具有由以下基團所組成的組中的任何一個或多個的取代基：

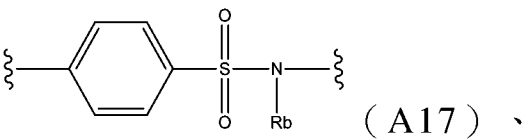
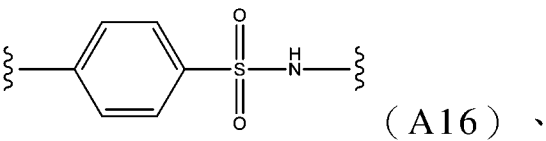
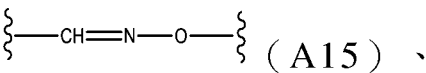
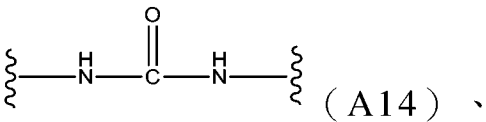
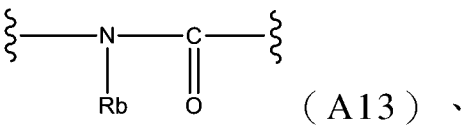
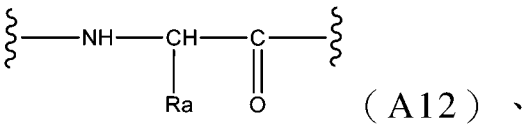
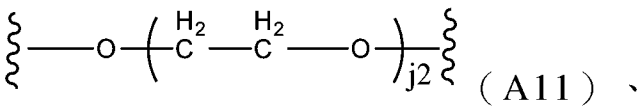
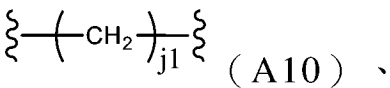
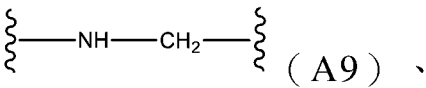
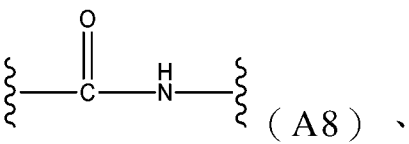
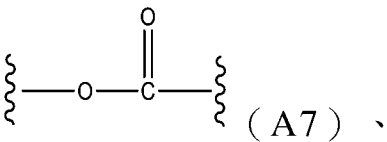
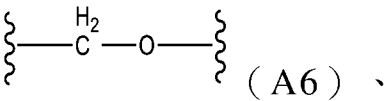
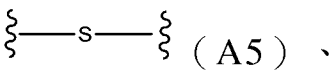
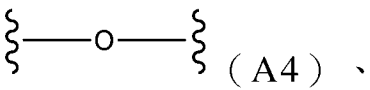
C₁-C₁₀ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₁₀ 雜芳基、C₁-C₁₀ 鹵代烷基、-OC₁-C₁₀ 烷基、-OC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-OH、-OC₁-C₁₀ 鹵代烷基、-SC₁-C₁₀ 烷基、-SC₁-C₁₀ 烷基苯基、-C₁-C₁₀ 烷基-SH、-SC₁-C₁₀ 鹵代烷基、鹵素取代基、-OH、-SH、-NH₂、-C₁-C₁₀ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₁₀ 烷基苯基)、氰基、硝基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₁₀ 烷基)、-CON(C₁-C₁₀ 烷基)(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH(C₁-C₁₀ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)C(O)(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₁₀ 烷基、-C(O)C₁-C₁₀ 烷基苯基、-C(O)C₁-C₁₀ 鹵烷基、-OC(O)C₁-C₁₀ 烷基、-SO₂(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₁₀ 鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₁₀ 烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₁₀ 鹵代烷基)；

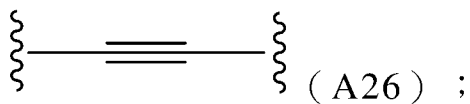
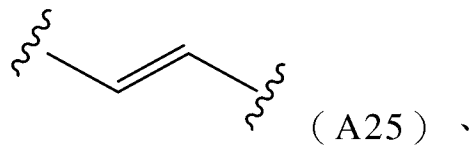
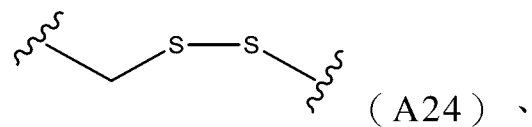
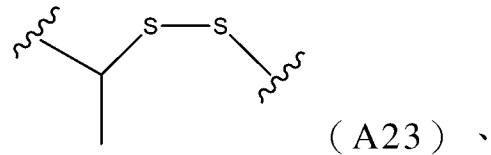
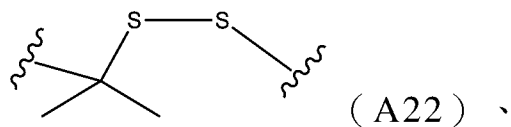
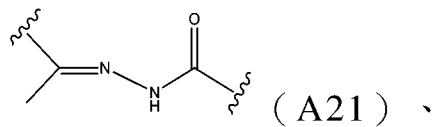
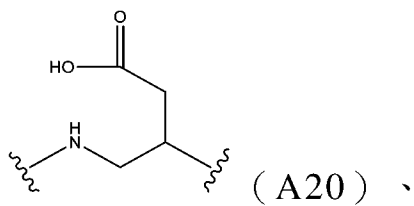
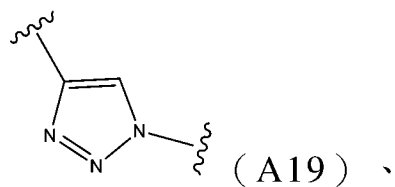
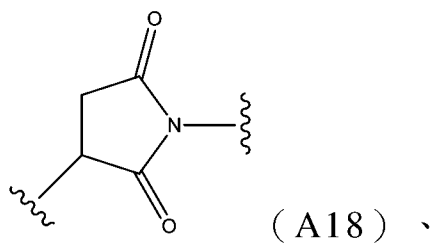
~~~~表示基團連接共價部分的位元點；

M1 表示靶向基團。

【請求項17】 如請求項 16 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個 L<sub>1</sub> 獨立地選自於由基團（A1）-（A26）基團及其任意組合所組成的組：





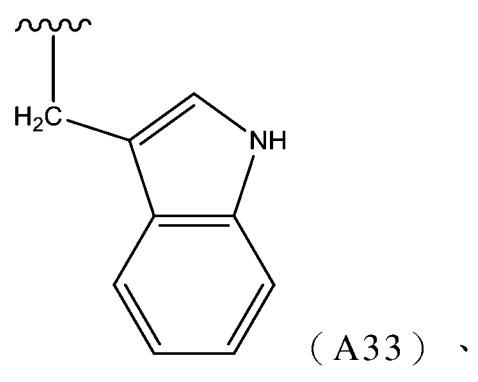
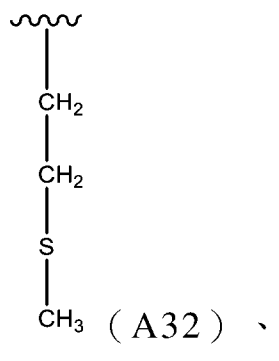
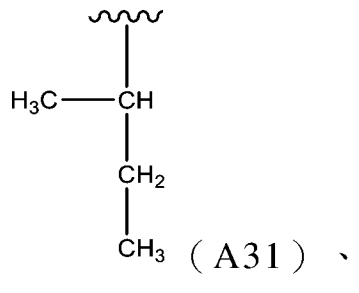
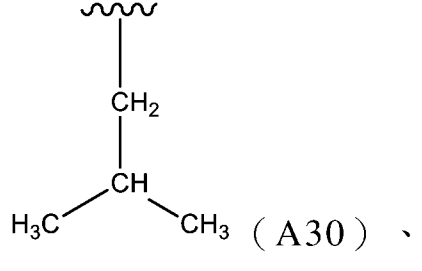
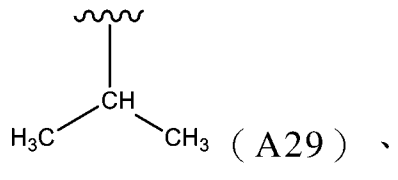
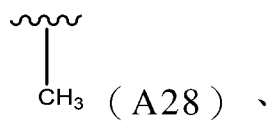
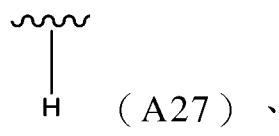


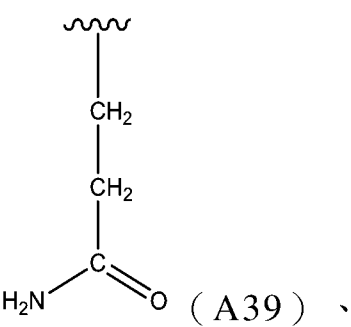
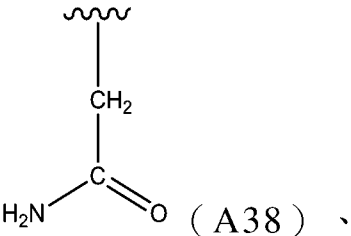
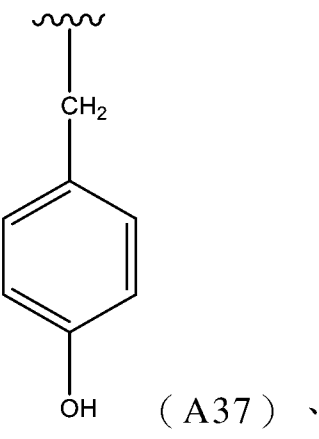
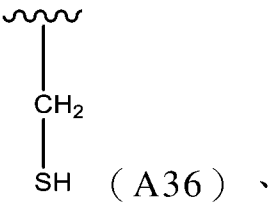
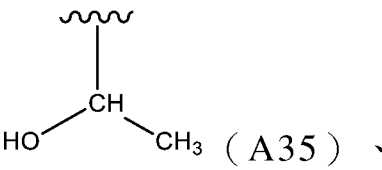
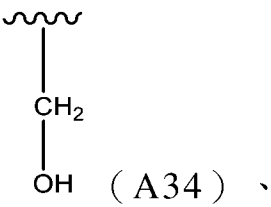
其中，每個 j1 獨立地為 1-20 的整數；

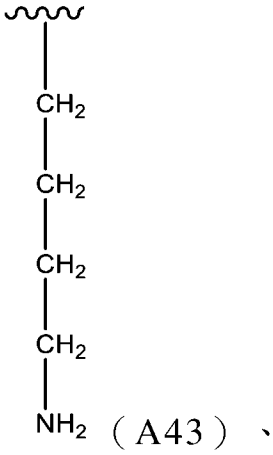
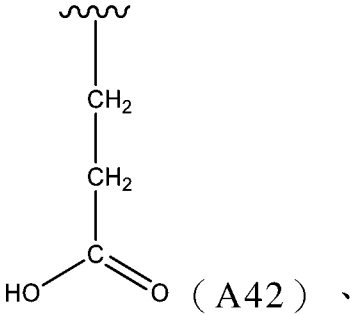
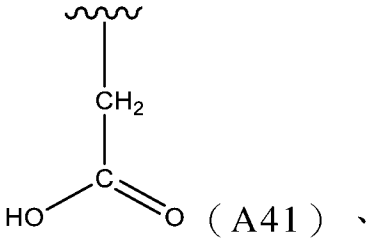
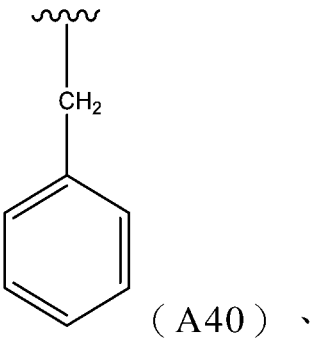
每個 j2 獨立地為 1-20 的整數；

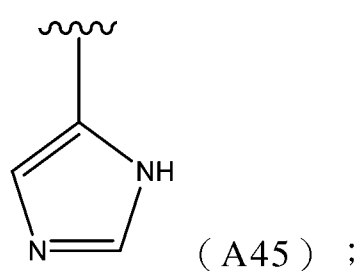
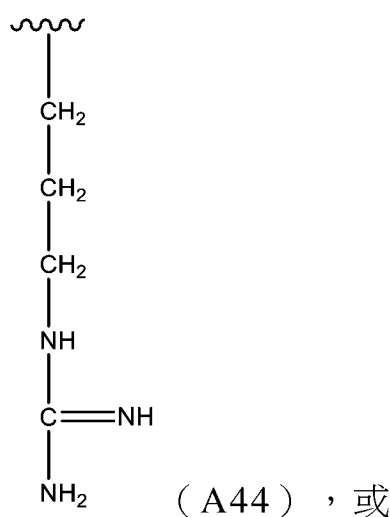
每個 R'獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

每個 Ra 選自於由 ( A27 ) - ( A45 ) 及其任意組合所組成的組：









每個 Rb 獨立地為 C1-C10 烷基；

~~~~~表示基團連接共價部分的位元點。

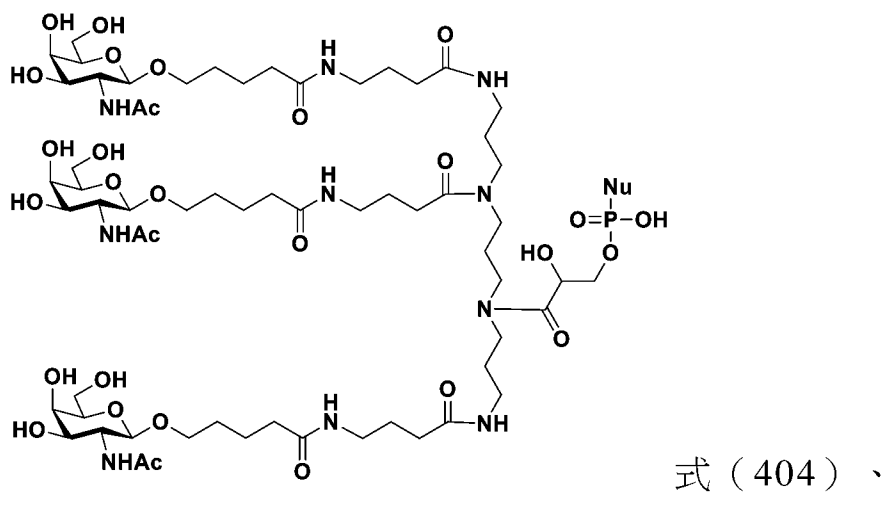
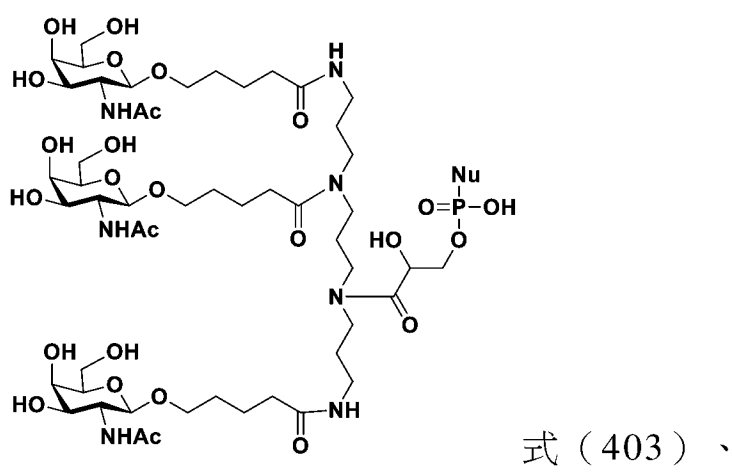
【請求項18】 如請求項 17 所述的 siRNA 綴合物，其中，L₁ 選自於由基團（A1）、（A4）、（A5）、（A6）、（A8）、（A10）、（A11）、A13）及其連接組合所組成的組；或 L₁ 為基團（A1）、（A4）、（A8）、（A10）和（A11）中至少 2 個的連接組合。

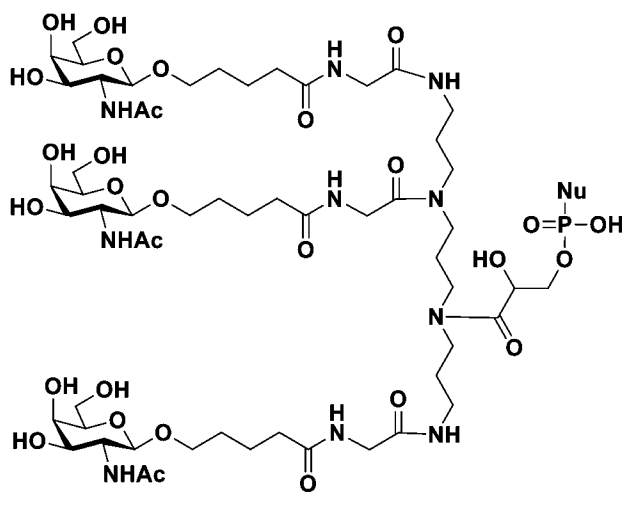
【請求項19】 如請求項 1-6 中任一項所述的 siRNA 綴合物，其中，L₁ 的長度為 3-25 個原子；或 L₁ 的長度為 4-15 個原子。

【請求項20】 如請求項 16 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個 m₁、m₂ 和 m₃ 各自獨立地為 2-5 的整數；或 m₁=m₂=m₃。

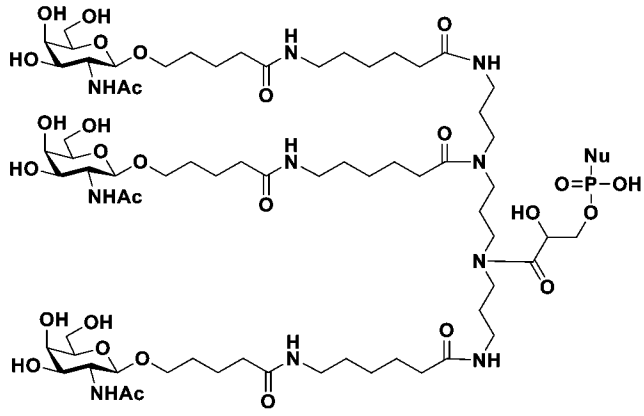
【請求項21】 如請求項 15 所述的 siRNA 綴合物，其中，每個該靶向基團獨立地為與哺乳動物肝細胞表面的去唾液酸糖蛋白受體親和的配體，或者至少一個或每個該靶向基團為半乳糖或 N-乙醯半乳糖胺。

【請求項22】 如請求項 15 所述的 siRNA 綴合物，其中，該 siRNA 綴合物具有式（403）、（404）、（405）、（406）、（407）、（408）、（409）、（410）、（411）、（412）、（413）、（414）、（415）、（416）、（417）、（418）、（419）、（420）、（421）或（422）所示的結構：

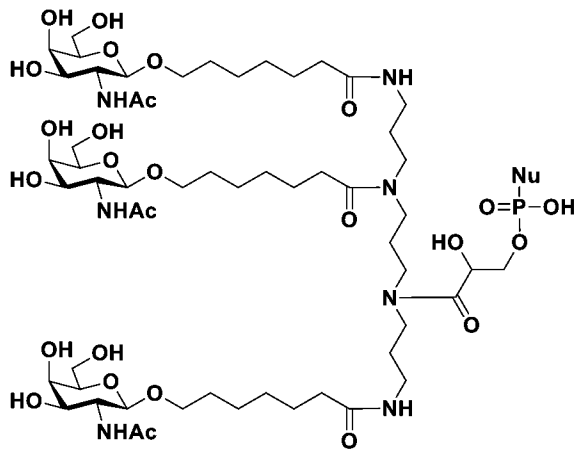




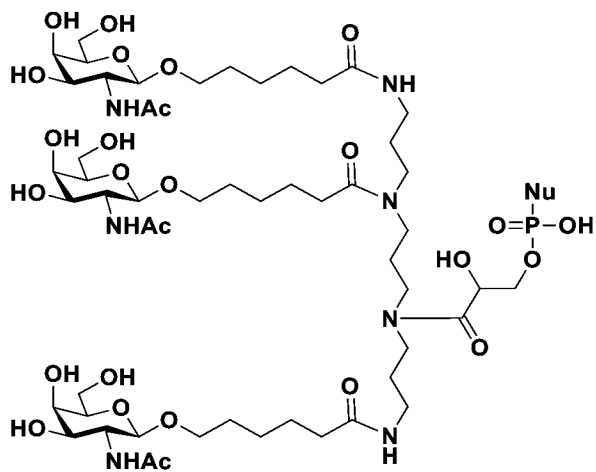
式 (405) 、



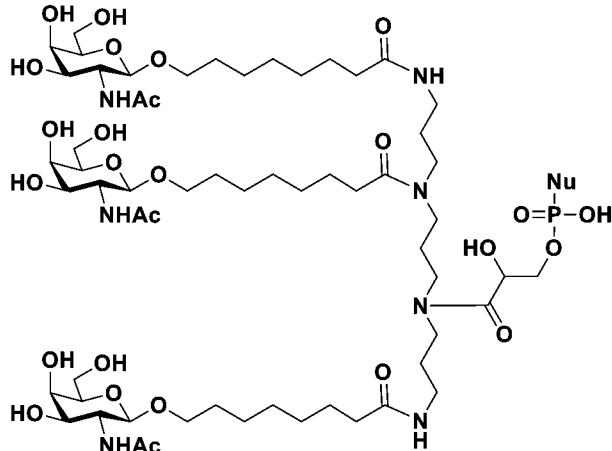
式 (406) 、



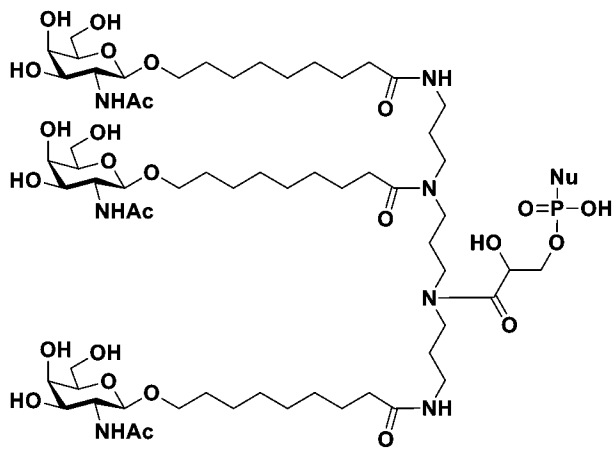
式 (407) 、



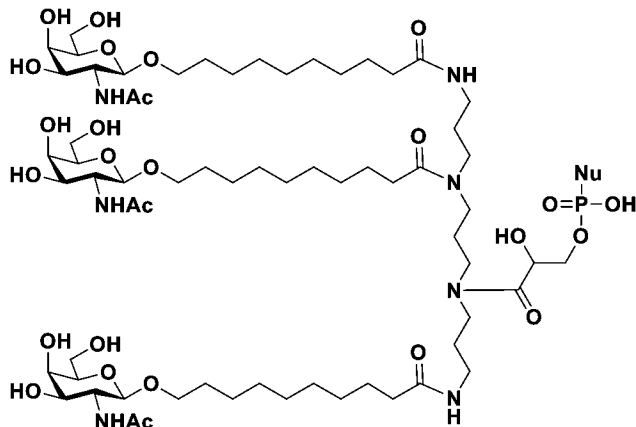
式 (408) 、



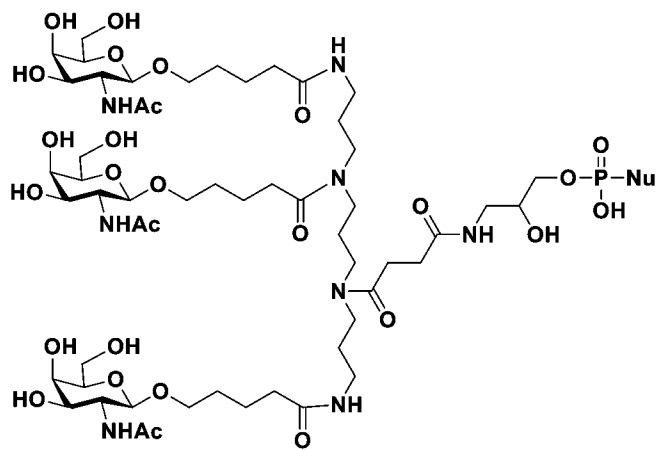
式 (409) 、



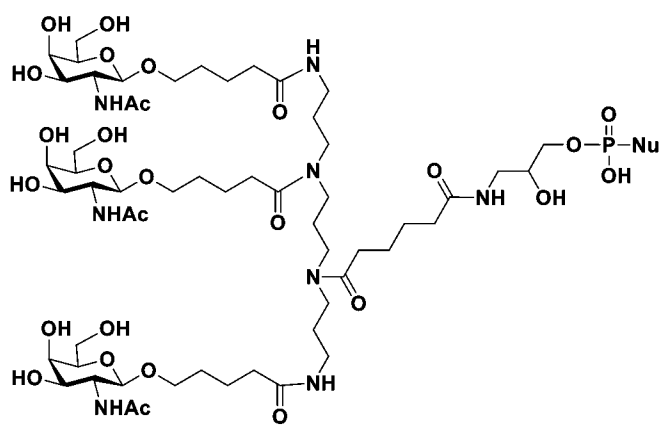
式 (410) 、



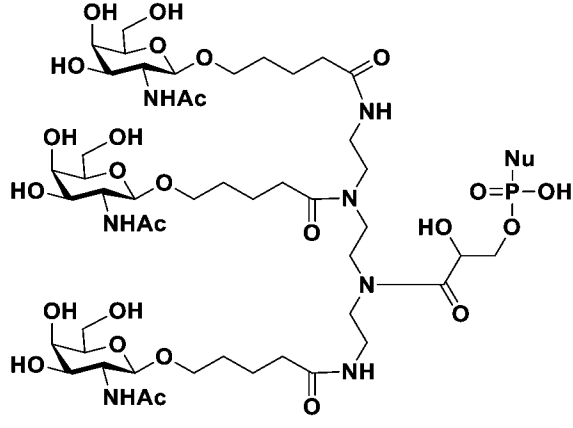
式 (411) 、



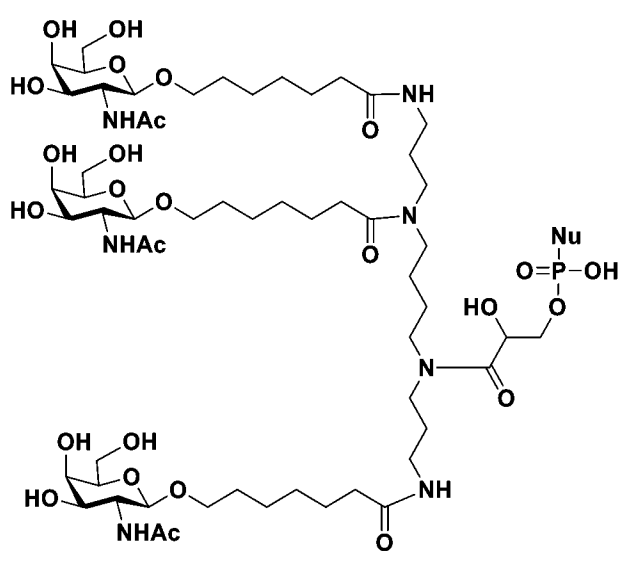
式 (412) 、



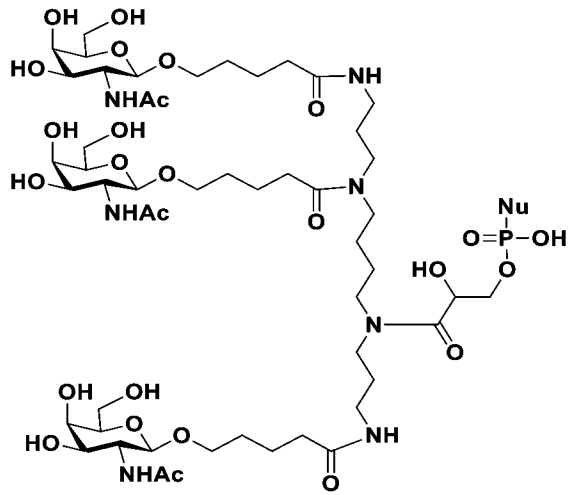
式 (413) 、



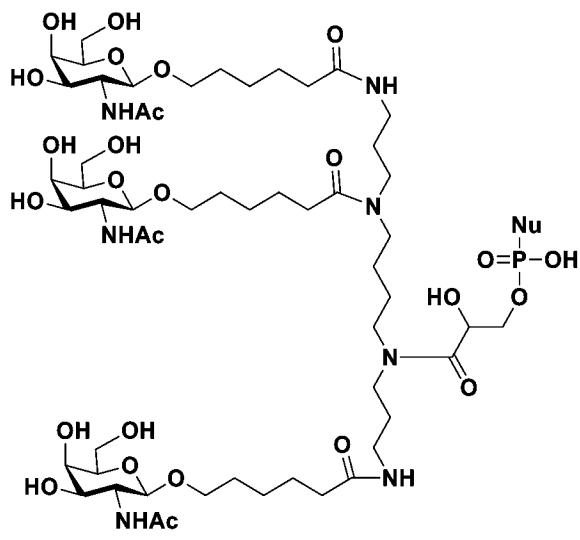
式 (414) 、



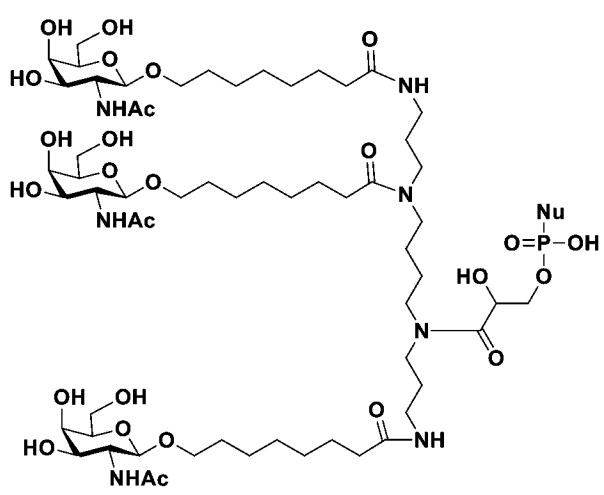
式 (415) 、



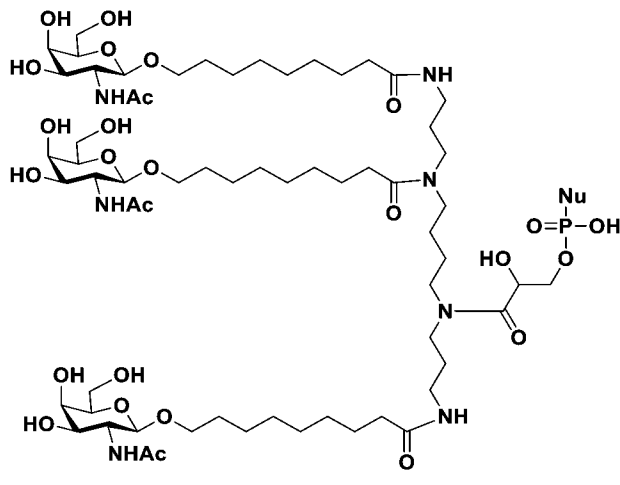
式 (416) 、



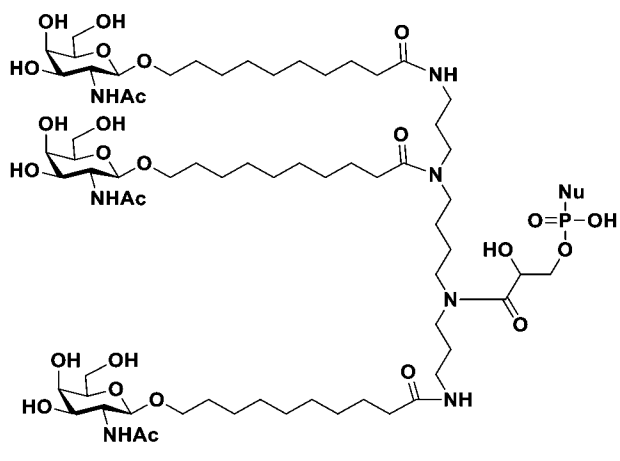
式 (417) 、



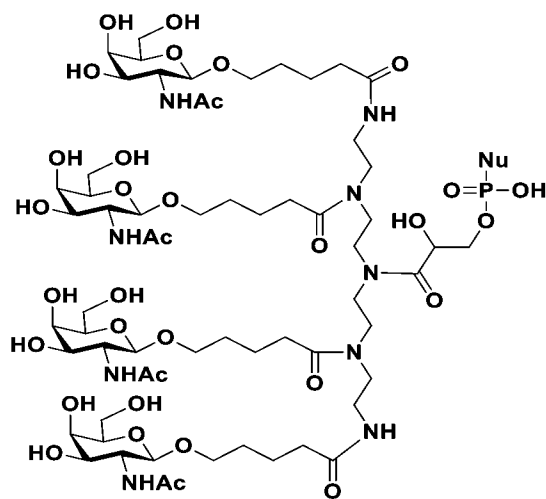
式 (418) 、



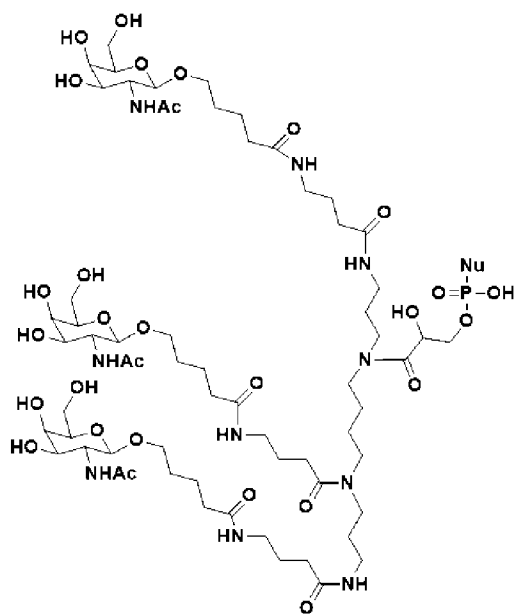
式 (419) 、



式 (420) 、



式 (421) , 或



式 (422) 。

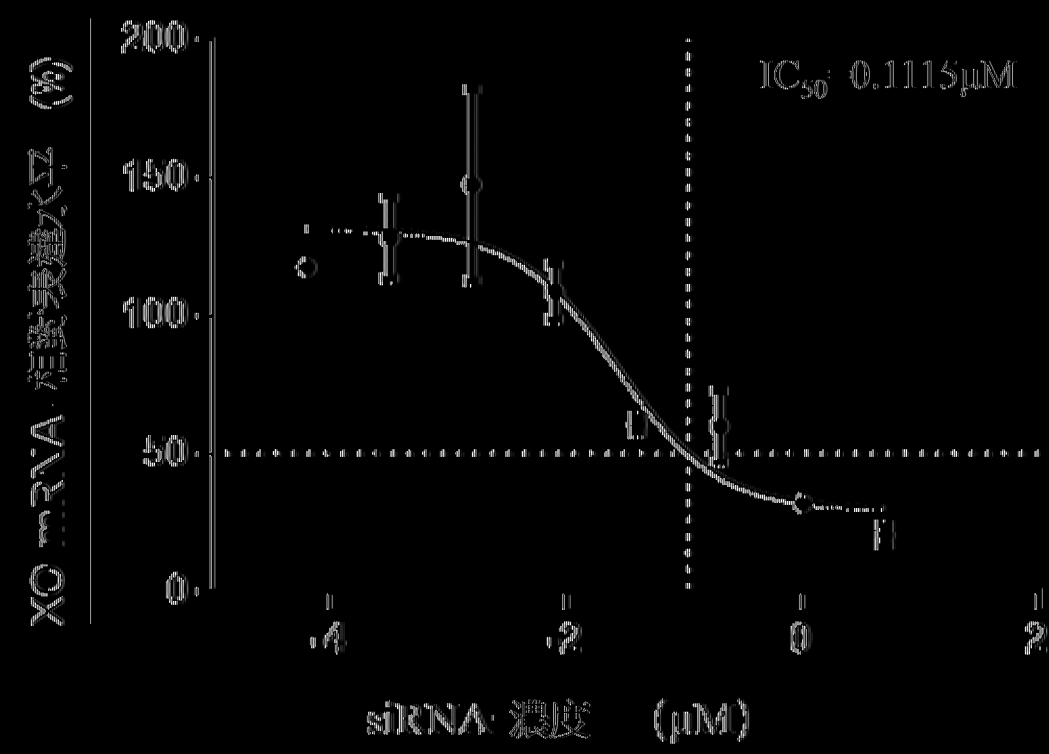
【請求項23】 如請求項 16 所述的 siRNA 綴合物，其中，式 (A59) 中的 P 原子連接到該 siRNA 正義鏈的 3'末端。

【請求項24】 一種如請求項 1-13 中任意一項所述的 siRNA、請求項 14 所述的藥物組合物和/或請求項 15-23 中任意一項所述的 siRNA 綴合物在製備用於治療和/或預防尿酸代謝異常或其引發的疾病或生理狀況的藥物中的用途。

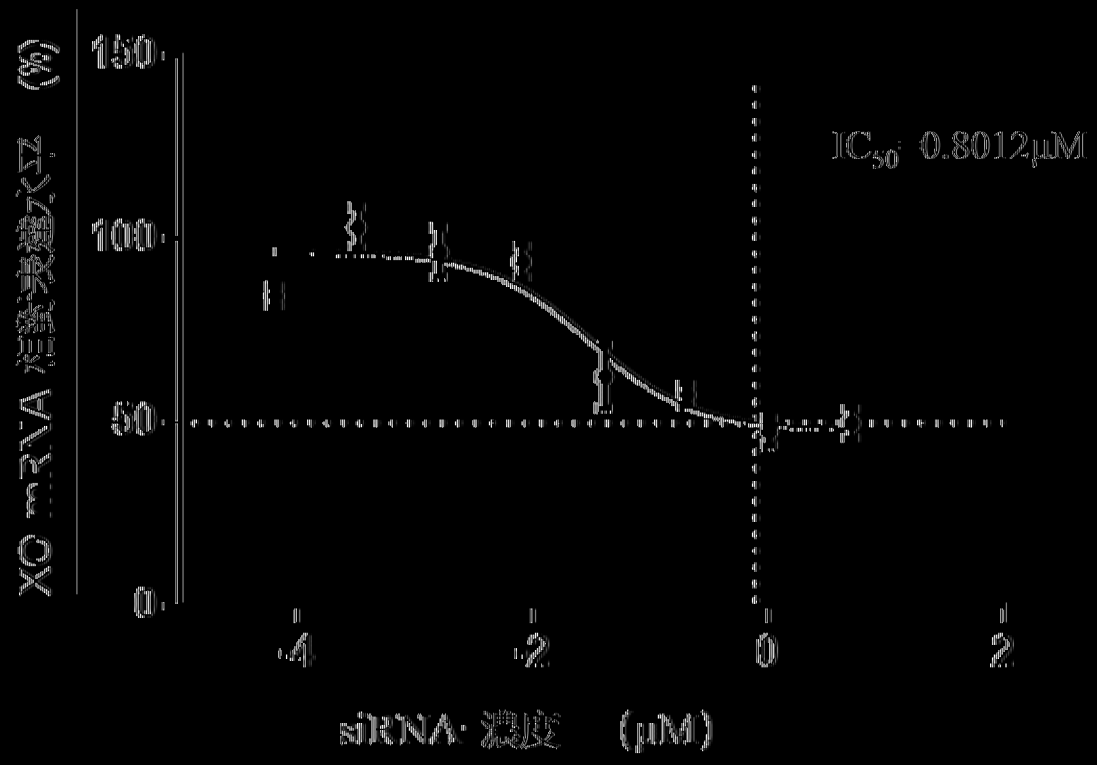
【請求項25】 一種抑制肝細胞中 XO 基因表達的方法，該方法包括在體外將有效量的請求項 1-13 中任意一項所述的 siRNA、請求項 14 所述的

藥物組合物和/或請求項 15-23 中任意一項所述的 siRNA 綴合物與該細胞接觸。

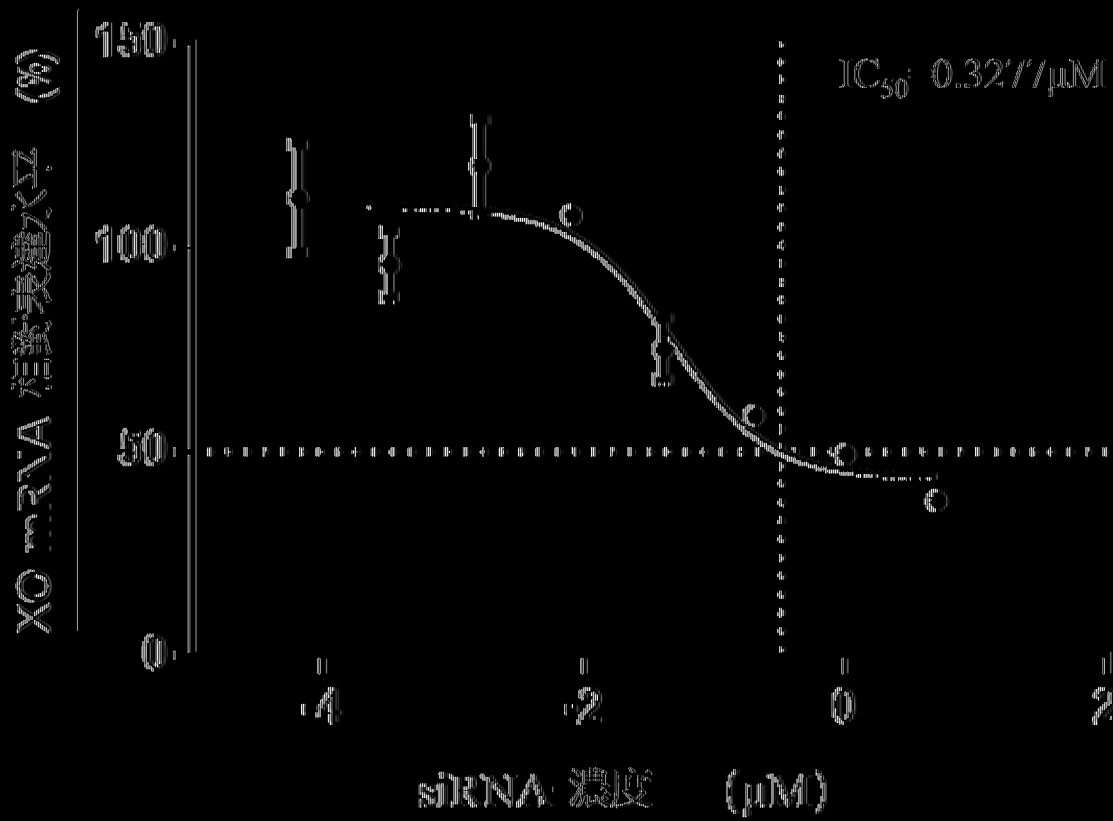
|(發明圖式)|



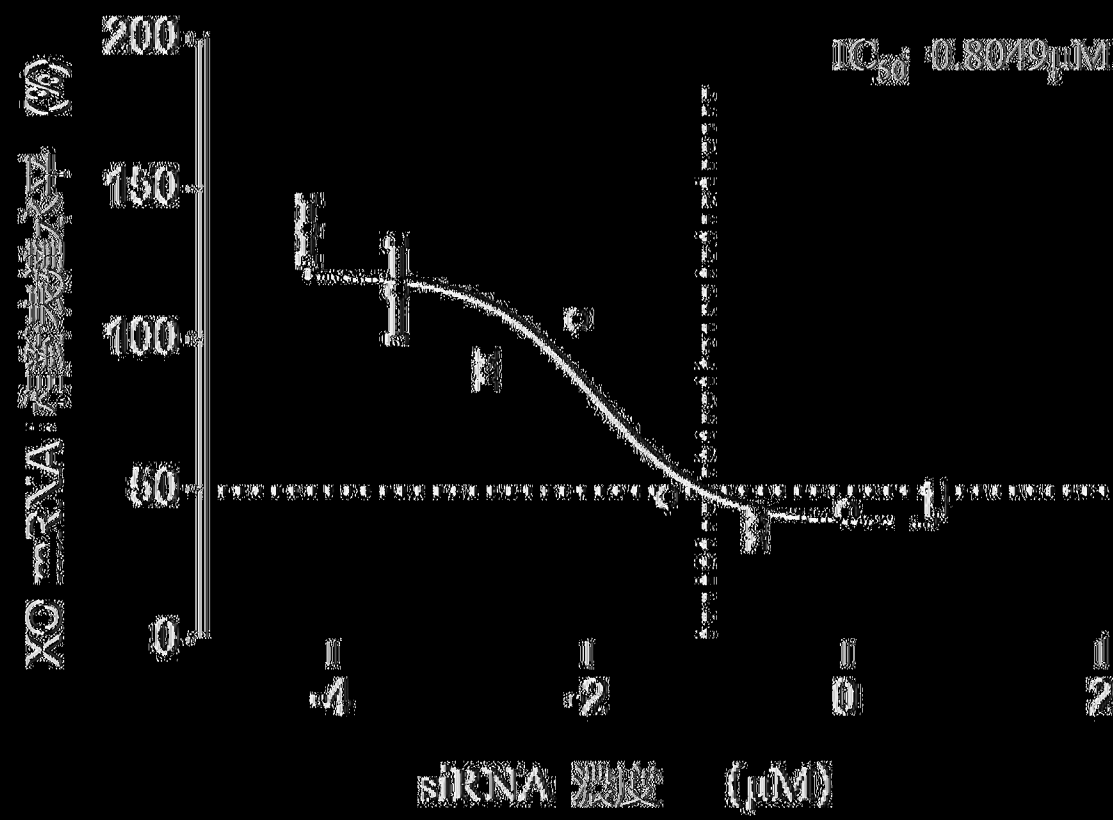
|(圖 1A)|



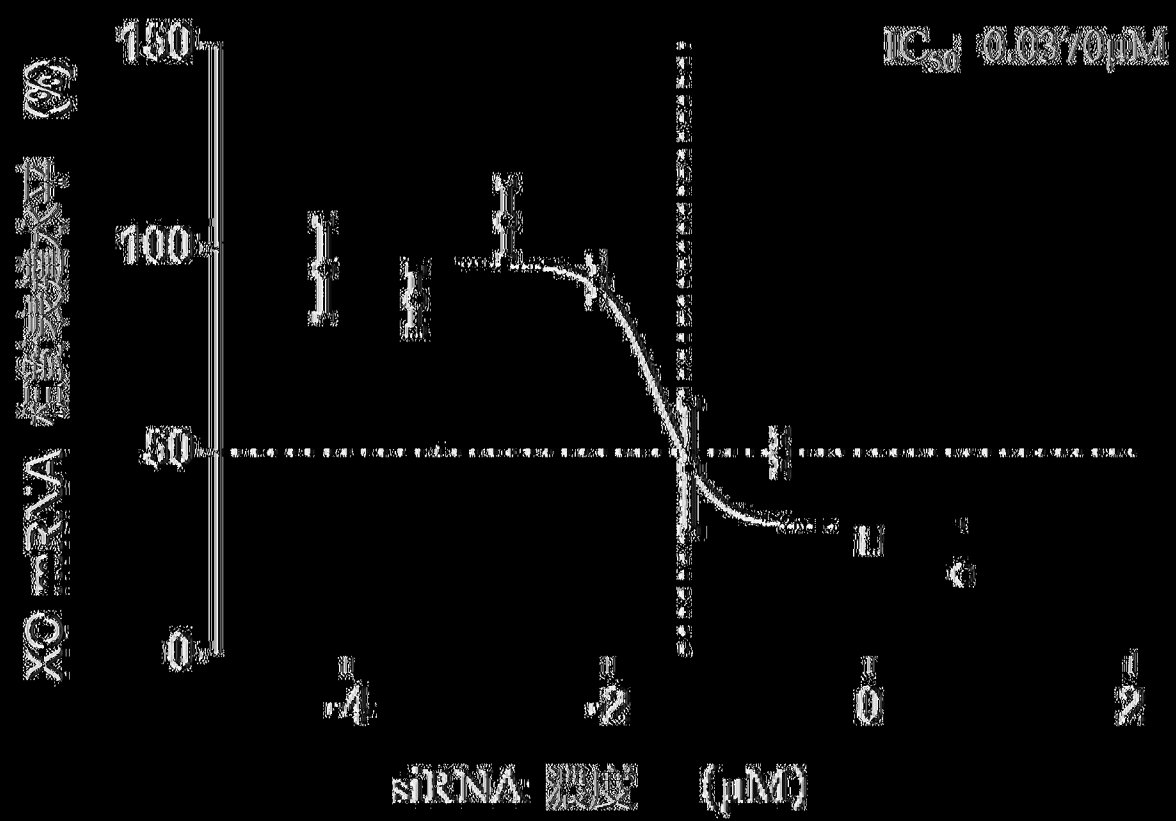
|(圖 1B)|



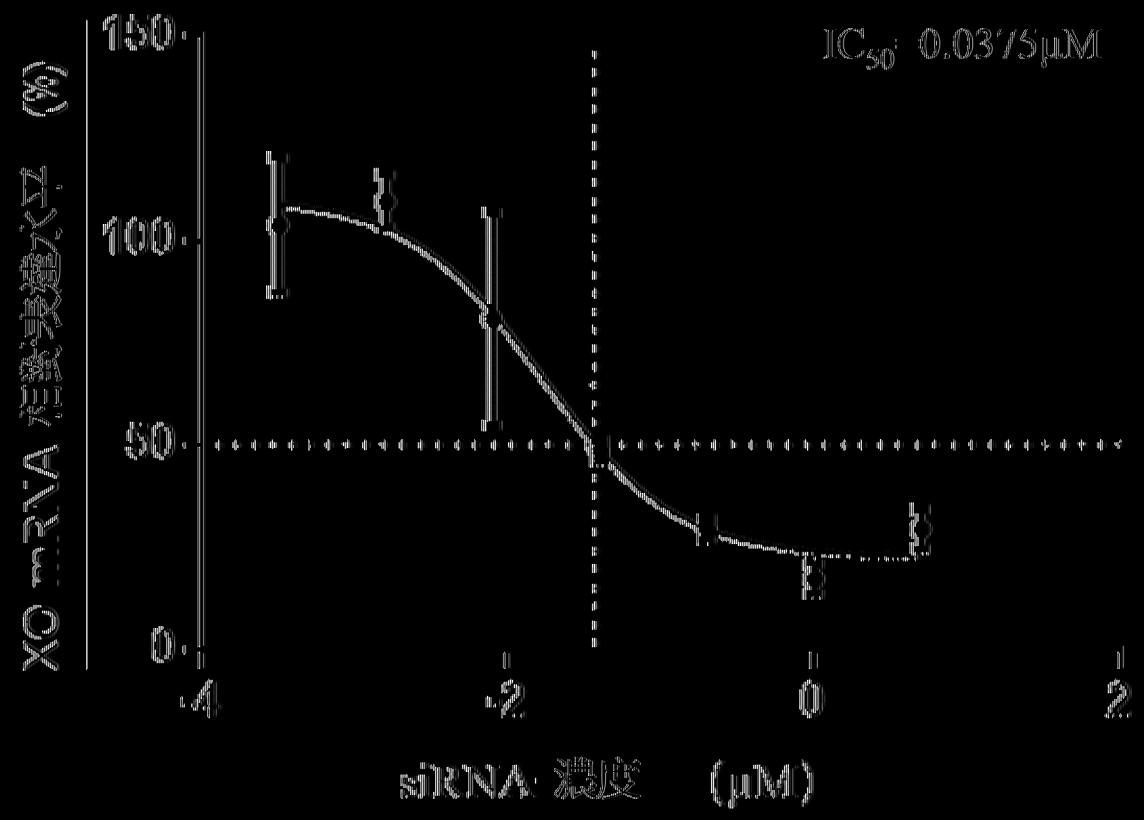
[Figure 1C]



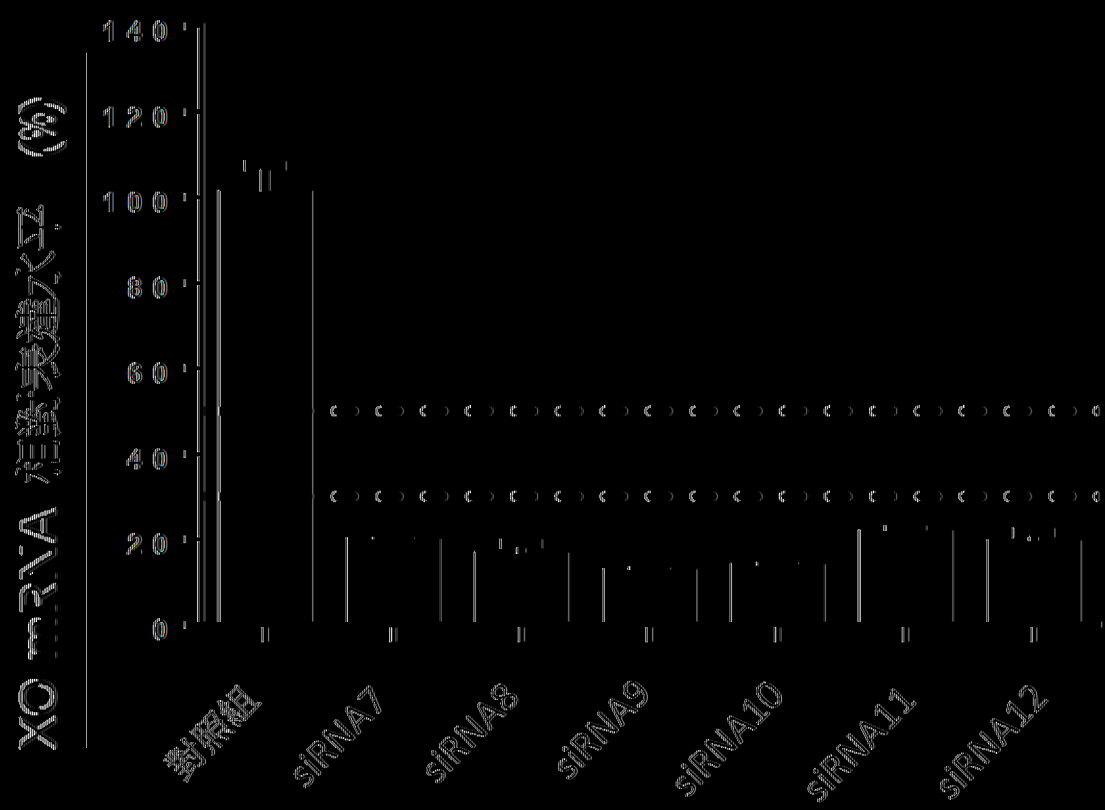
[Figure 1D]



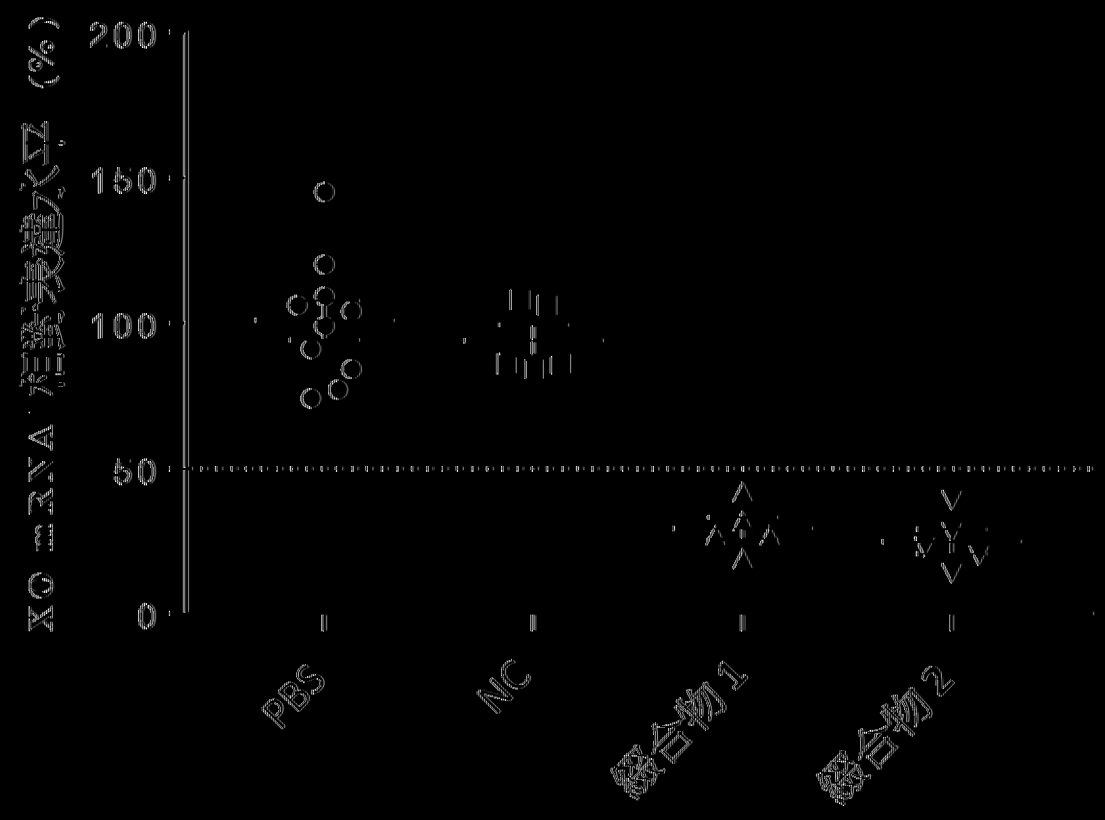
[圖 1E]



[圖 1F]



[(圖) 2]



[(圖) 3]