

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101535331 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 30

(21) 申请号 200680021938. 5

(22) 申请日 2006. 05. 01

(30) 优先权数据

60/714, 519 2005. 04. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 12. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/016767 2006. 05. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02006/119266 EN 2006. 11. 09

(73) 专利权人 洛克菲勒大学

地址 美国纽约

(72) 发明人 托马斯·图斯赫尔

巴勃罗·兰德格拉夫

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 章社杲 李丙林

(51) Int. Cl.

C12N 15/11 (2006. 01)

(56) 对比文件

Mourelatos Z 等. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. 《GENES & DEVELOPMENT》. 2002, 第 16 卷 (第 6 期), 720-728.

Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. 《Cell》. 2004, 第 116 卷 (第 2 期), 281 - 297.

审查员 薛彦哲

权利要求书 2 页 说明书 73 页 附图 2 页

(54) 发明名称

人类微小 RNA 以及用于抑制人类微小 RNA 的方法

(57) 摘要

本发明涉及分离的 DNA 或 RNA 分子, 该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基, 该连续的碱基具有在 SEQ ID NO :1-94、281-374、467-481、497-522 或 549 中示出的微小 RNA 中的一种序列, 只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基以及达到 10% 的连续碱基可以是非互补的。本发明还涉及修饰的单链微小 RNA 分子、分离的单链抗微小 RNA 分子和分离的微小 RNP 分子。在另一个实施例中, 本发明涉及一种用于抑制细胞内微小 RNP 活性的方法。

1. 一种分离的核酸分子,所述分离的核酸分子由 SEQ ID NO :481 构成。
2. 一种分离的核酸分子,所述分离的核酸分子由 SEQ ID NO :496 构成。
3. 根据权利要求 1 所述的一种分离的分子,其中所述分子被整合入一种载体中。
4. 根据权利要求 1 所述的一种分离的分子,其中所述分离的分子是一种 DNA 分子。
5. 根据权利要求 1 所述的一种分离的分子,其中所述分离的分子是一种 RNA 分子。
6. 根据权利要求 1 所述的一种分离的分子,其中所述分离的分子进一步包括一个帽结构。
7. 根据权利要求 6 所述的一种分离的分子,其中所述帽结构是反向核苷酸帽。
8. 根据权利要求 6 所述的一种分离的分子,其中所述帽结构是化学帽。
9. 一种分离的单链核酸分子,所述分离的单链核酸分子由 SEQ IDNO :659 构成。
10. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是修饰的核糖核苷酸部分,所述修饰的核糖核苷酸在 2' 位置被取代。
11. 根据权利要求 10 所述的一种分子,其中在所述 2' 位置的取代基是 C₁ 至 C₄ 烷基。
12. 根据权利要求 11 所述的一种分子,其中所述烷基是甲基。
13. 根据权利要求 11 所述的一种分子,其中所述烷基是烯丙基。
14. 根据权利要求 10 所述的一种分子,其中在所述 2' 位置的取代基是 C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基。
15. 根据权利要求 14 所述的一种分子,其中所述 C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基是甲氧乙基。
16. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是修饰的核糖核苷酸部分,所述修饰的核糖核苷酸在 2' 氧原子和 4' 碳原子之间具有一个亚甲基桥。
17. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是肽核酸部分。
18. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是 2' - 氟代核糖核苷酸部分。
19. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是吗啉代氨基磷酸核苷酸部分。
20. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是三环核苷酸部分。
21. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核苷酸的至少一个是环己烯核苷酸部分。
22. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述分子是嵌合分子。
23. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述分子包括至少一个修饰的部分以增强对核酸外切酶的耐受性。
24. 根据权利要求 23 所述的一种分子,其中所述分子在所述分子的 5' 端、3' 端,或两个末端包含一个帽结构。
25. 根据权利要求 24 所述的一种分子,其中所述分子包含一个化学帽。
26. 根据权利要求 24 所述的一种分子,其中所述分子包含一个反向核苷酸帽。
27. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述核酸酶是一种核酸内切酶。
28. 根据权利要求 27 所述的一种分子,其中所述分子在 5' 端和 3' 端之间包含至少一个修饰的部分。

-
29. 根据权利要求 27 所述的一种分子,其中所述分子在 5' 端和 3' 端之间包含一个化学帽。
30. 根据权利要求 9 所述的一种分子,其中所述部分的全部是耐核酸酶的。
31. 一种分离的微小 RNP,所述分离的微小 RNP 包含根据权利要求 1 所述的分离的核酸分子。

人类微小 RNA 以及用于抑制人类微小 RNA 的方法

技术领域

[0001] 本申请要求于 2005 年 4 月 29 日提交的美国临时申请序列号 :60/714, 519 的优先权, 其说明书的全部内容以引用的形式结合于此。

[0002] 本申请中描述的发明是利用来自美国国立卫生研究院 / 美国国家医学研究院的资助完成的, 基金号为 1 P01 GM073047-01 和 1 R01GM068476-01。美国政府在本发明中具有一定的权利。

背景技术

[0003] 典型地, 微小 RNA 是长度通常约 19 至 25 个核苷酸的小 RNA 分子。这些微小 RNA 是从发夹前体上切割下来的非编码 RNA。人们已经在大范围的多细胞生命形式的基因组中鉴定出了多种微小 RNA。

[0004] 动物中的微小 RNA 是在不同的基因组位置上找到的。典型地, 大多数微小 RNA 是在基因间区域编码的。其他微小 RNA 位于 mRNA 的内含子内或非编码 RNA 转录本内。

[0005] 许多微小 RNA 在亲缘关系较远的生物之间的序列内是保守的并且表现出组织特异性或发育阶段特异性表达。生物之间的序列保守性表明微小 RNA 可能在生物过程中发挥重要的作用。

[0006] 已经有报道称微小 RNA 分子在大量生物中以序列特异性方式通过部分杂交到靶基因 mRNA 的非编码 3' 区域后阻断翻译从而来控制基因的表达。微小 RNA 所靶向的基因大部分还有待于表征。

[0007] 然而, 越来越多的证据表明微小 RNA 与多种疾患和病症相关。例如, 已表明果蝇微小 RNA 靶向到与细胞凋亡相关的基因。此外, B 细胞慢性淋巴细胞性白血病也与两种微小 RNA 的缺失有关。

[0008] 因此, 阐明与在多种疾患和病症调节中发挥作用的调解基因有关的机制非常重要。因此, 需要能有助于阐明在多种疾患和病症中的调节因子例如微小 RNA 的功能的材料和方法。

[0009] 另外, 由于微小 RNA 诱导 RNA 降解或抑制编码重要蛋白质的 mRNA 的翻译, 因此也需要新的分子, 该分子能抑制微小 RNA 诱导的切割或通过抑制靶 mRNA 的翻译阻遏而促进表达。

发明内容

[0010] 在一个实施例中, 本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子, 该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基, 该连续的碱基具有 SEQ ID NO :1-94 中示出的微小 RNA 中的序列, 只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基, 并且达到 10% 的连续碱基可以为非互补的。

[0011] 在另一个实施例中, 本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子, 该修饰的单链微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分, 该分子主链包含多个主链单元, 每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基, 其中至少 10 个连续的碱基具有与 SEQ

ID NO:1-94 中示出的微小 RNA 分子中的连续的碱基序列相同的序列,只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对,并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合;不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元,并且至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分。

[0012] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链抗微小 RNA 分子,该分离的单链抗微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分,该分子主链由多个主链单元组成,每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基,每个碱基与互补碱基形成 Watson-Crick 碱基对,其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ ID NO:1-94 中示出的任何一个微小 RNA 分子中的连续碱基序列互补的序列,只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对,并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合;不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元;并且该分子能够抑制微小 RNP 活生。

[0013] 在另一个实施例中,本发明涉及一种用于抑制细胞内微小 RNP 活性的方法,微小 RNP 包含微小 RNA 分子,该方法包括将根据权利要求 18 所述的单链抗微小 RNA 分子引入细胞内,其中抗微小 RNA 与该微小 RNA 分子互补。

[0014] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的微小 RNP,该分离的微小 RNP 包含本文中描述的分离的 DNA 或 RNA 分子。

[0015] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的微小 RNP,该分离的微小 RNP 包含本文中描述的分离的单链微小 RNA 分子。

[0016] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该至少 10 个连续的碱基具有 SEQ ID NO:281-374 中示出的微小 RNA 中的序列,只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为非互补的。

[0017] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该至少 10 个连续的碱基具有 SEQ ID NO:467-481 中示出的微小 RNA 中的序列,只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为非互补的。

[0018] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该至少 10 个连续的碱基具有 SEQ ID NO:497-522 中示出的微小 RNA 中的序列,只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为非互补的。

[0019] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该至少 10 个连续的碱基具有 SEQ ID NO:549 中示出的微小 RNA 中的序列,只是达到 30% 的碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为摇摆碱基,并且达到 10% 的连续碱基可以为非互补的。

[0020] 在另一个实施例中,本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子,该修饰的单链微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分,该分子主链由多个主链单元组成,每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基,其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ ID NO:281-374 中示出的微小 RNA 分子中的连续碱基序列相同的序列,只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对,并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组

合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元，并且至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分。

[0021] 在另一个实施例中，本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子，该修饰的单链微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包含多个主链单元，每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基，其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQID NO :467-481 中示出的微小 RNA 分子中的连续碱基序列相同的序列，只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对，并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元，并且至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分。

[0022] 在另一个实施例中，本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子，该修饰的单链微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包含多个主链单元，每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基，其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQID NO :497-522 中示出的微小 RNA 分子中的连续碱基序列相同的序列，只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对，并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元，并且至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分。

[0023] 在另一个实施例中，本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子，该修饰的单链微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包括多个主链单元，每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基，其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQID NO :549 中示出的微小 RNA 分子中的连续碱基序列相同的序列，只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对，并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元，并且至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分。

[0024] 在另一个实施例中，本发明涉及一种分离的单链抗微小 RNA 分子，该分离的单链抗微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包含多个主链单元，每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基，每个碱基与互补碱基形成 Watson-Crick 碱基对，其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ IDNO :281-374 中示出的任何一个微小 RNA 分子中的连续碱基序列互补的序列，只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对，并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元；并且该分子能够抑制微小 RNP 的活性。

[0025] 在另一个实施例中，本发明涉及一种分离的单链抗微小 RNA 分子，该分离的单链抗微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包括多个主链单元，每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基，每个碱基与互补碱基形成 Watson-Crick 碱基对，其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ IDNO :467-481 中示出的任何一个微小 RNA 分子中的连续碱基序列互补的序列，只是达到 30% 的碱基对可以为摇摆碱基对，并且达到 10% 的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合；不超过 50% 的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元；并且该分子能够抑制微小 RNP 的活性。

[0026] 在另一个实施例中，本发明涉及一种分离的单链抗微小 RNA 分子，该分离的单链抗微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分，该分子主链包括

多个主链单元,每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基,每个碱基与互补碱基形成 Watson-Crick 碱基对,其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ ID NO:497-522 中示出的任何一个微小 RNA 分子中的连续碱基序列互补的序列,只是达到 30%的碱基对可以为摇摆碱基对,并且达到 10%的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合;不超过 50%的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元;并且该分子能够抑制微小 RNP 的活性。

[0027] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链抗微小 RNA 分子,该分离的单链抗微小 RNA 分子在分子主链上包含最少 10 个部分和最多 50 个部分,该分子主链包括多个主链单元,每个部分均包含结合于一个主链单元的碱基,每个碱基与互补碱基形成 Watson-Crick 碱基对,其中至少 10 个连续碱基具有与 SEQ ID NO:549 中示出的任何一个微小 RNA 分子中的连续碱基序列互补的序列,只是达到 30%的碱基对可以为摇摆碱基对,并且达到 10%的连续碱基可以为插入的、缺失的、错配的或其组合;不超过 50%的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元;并且该分子能够抑制微小 RNP 的活性。

附图说明

[0028] 图 1 示出了本说明书中讨论的修饰的核苷酸单元。B 表示下列核酸碱基中的任何一个:腺苷、胞苷、鸟苷、胸腺嘧啶或尿苷。

[0029] 图 2:已知和预测的人类微小 RNA 的保守模式。该保守模式是以 UCSC phastCons scores(<http://genome.ucsc.edu>)为基础的。本图示出了在两侧均具有另外 3000 个侧翼核苷酸的微小 RNA 的染色体区域。该染色体坐标遵循来自 UCSC(<http://genome.ucsc.edu/>)的人类基因组的构建 34 组合(build 34 assembly)(hg16)。为了简便,X 轴表示相对位置。已知的微小 RNA 根据它们的 Rfam 名称略去“hsa”前缀而命名。预测的微小 RNA 分为两类:被证实的预测-在本研究中通过实验证实了的这些预测;新预测-这些预测尚未得到证实。微小 RNA 的方向用箭头进行标记。A:一个微小 RNA 预测的实例,它扩展了一个已知的配对簇(pair cluster)。B:阐明了一个新的多成员簇。(图未按比例绘制,因此保守区域的宽度是所展示区域长度的一个函数;该区域越长,所展示的图越窄)。

具体实施方式

[0030] 微小 RNA 分子

[0031] 在一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链微小 RNA 分子,该分离的单链微小 RNA 分子具有 SEQ ID NO:1-94 中的任何一个。

[0032] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链微小 RNA 分子,该分离的单链微小 RNA 分子具有 SEQ ID NO:281-374 中的任何一个。

[0033] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链微小 RNA 分子,该分离的单链微小 RNA 分子具有 SEQ ID NO:467-481 中的任何一个。

[0034] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链微小 RNA 分子,该分离的单链微小 RNA 分子具有 SEQ ID NO:497-522 中的任何一个。

[0035] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的单链微小 RNA 分子,该分离的单链微小 RNA 分子具有 SEQ ID NO:549 中的任何一个。

[0036] 微小 RNA 分子在本领域中是已知的(见例如关于微小 RNA 分子的综述:Bartel,

Cell, 2004, 116, 281-297)。Bartel 所著的文献中的微小 RNA 分子的定义及特征以引用的方式结合于此。这些分子来自于基因组座位,并且是由特异的微小 RNA 基因产生的。

[0037] 成熟的微小 RNA 分子是从形成局部发夹结构的前体转录本中加工而来的。该发夹结构通常被称为 Dicer 的酶切割,从而产生一种微小 RNA 二聚体。参见上面 Bartel 的参考文献。

[0038] 通常,微小 RNA 二聚体的两条链中的一条包装在微小 RNA 核糖核蛋白复合体(微小 RNP)中。例如,人类的微小 RNP 也包含蛋白质 eIF2C2/Argonaute (Ago) 2、螺旋酶 Gemin3 和 Gemin4。Argonaute 蛋白质族系的其他成员例如 Ago1、3 和 4 也与微小 RNA 结合,并形成微小 RNP。

[0039] 在人类,包含 Ago2 的微小 RNP 典型地引导微小 RNA 切割靶 RNA 序列。包含其他 Ago 蛋白(例如 Ago1、3 和 4)的微小 RNP 复合体通常阻遏靶 mRNA 的翻译。

[0040] 在一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该连续的碱基具有表 A 中 SEQ ID NO:1-94 中示出的序列及其等同物。优选地,分离的 DNA 或 RNA 分子包括至少 13 个,更优选至少 15 个,更优选至少 20 个连续的碱基。

[0041] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该连续的碱基具有表 A2 中 SEQ ID NO:281-374 中示出的序列及其等同物。优选地,分离的 DNA 或 RNA 分子包括至少 13 个,更优选地至少 15 个,甚至更优选地至少 20 个连续的碱基。

[0042] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该连续的碱基具有表 A4 中 SEQ ID NO:467-481 中示出的序列及其等同物。优选地,分离的 DNA 或 RNA 分子包括至少 13 个,更优选地至少 15 个,甚至更优选地至少 20 个连续的碱基。

[0043] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该连续的碱基具有表 A6 中 SEQ ID NO:497-522 中示出的序列及其等同物。优选地,分离的 DNA 或 RNA 分子包括至少 13 个,更优选地至少 15 个,甚至更优选地至少 20 个连续的碱基。

[0044] 在另一个实施例中,本发明涉及一种分离的 DNA 或 RNA 分子,该分离的 DNA 或 RNA 分子包含至少 10 个连续的碱基,该连续的碱基具有表 A8 中 SEQ ID NO:549 中示出的序列及其等同物。优选地,分离的 DNA 或 RNA 分子包括至少 13 个,更优选地至少 15 个,甚至更优选地至少 20 个连续的碱基。

[0045] 表 A. 微小 RNA 序列

[0046]

名称	成熟的微小 RNA (5' → 3')
miR-20b-5p	CAAAGUGCUCUAGUGCAGGUAG (SEQ.ID.NO: 1)
miR-18b	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAG (SEQ.ID.NO: 2)
miR-843	CAACUAGACUGUGAGCUUCUAG (SEQ.ID.NO: 3)
miR-867	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGAC (SEQ.ID.NO: 4)
miR-504	GUGCAUUGCUGUUGCAUUGC (SEQ.ID.NO: 5)
miR-720a	UGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGU (SEQ.ID.NO: 6)
miR-720b	AGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGC (SEQ.ID.NO: 7)
miR-92b	UAUUGCACUCGUGCCGGCCUCC (SEQ.ID.NO: 8)
miR-429	UAAUACUGUCUGGUAAAACCGU (SEQ.ID.NO: 9)
miR-822	GUGUGCGGAAAUGCUUCUGCUA (SEQ.ID.NO: 10)
miR-755 [#]	AAAUCUCUGCAGGCAAUUGUGA (SEQ.ID.NO: 11)
miR-301b	CAGUGCAAUGAUUUGUCAAGCA (SEQ.ID.NO: 12)
miR-864	AAAAGCUGAGUUGAGAGGG (SEQ.ID.NO: 13)
miR-374b	AUAUAAUACAACCUGCUAAGUG (SEQ.ID.NO: 14)
miR-619	UUUCCGGCUCGCGUGGGUGUGU (SEQ.ID.NO: 15)
miR-20b-3p	ACUGUAGUAUGGGCACUCCAG (SEQ.ID.NO: 16)
miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU (SEQ.ID.NO: 17)
miR-421	AUCAACAGACAUUAAUUGGGCG (SEQ.ID.NO: 18)
miR-431	UGUCUUGCAGGCCGUCAUGCAG (SEQ.ID.NO: 19)
miR-433	AUCAUGAUGGGCUCCUCGGUGU (SEQ.ID.NO: 20)
miR-451	AAACCGUUACCAUACUGAGUU (SEQ.ID.NO: 21)
miR-452	UGUUUGCAGAGGAAACUGAGAC (SEQ.ID.NO: 22)
miR-453	AGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGC (SEQ.ID.NO: 23)
miR-500	UAGUGCAAUUAUUGCUUAUAGGGU (SEQ.ID.NO: 24)
miR-604	UGC GGGGCUAGGGCUAACAGCA (SEQ.ID.NO: 25)

[0047]

名称	成熟的微小 RNA (5' → 3')
miR-610	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU (SEQ.ID.NO: 26)
miR-618	UUAUAUGUACUGACAAAGCGU (SEQ.ID.NO: 27)
miR-620	AUGUUGGGAGCGGGCAGGUUGG (SEQ.ID.NO: 28)
miR-631 [#]	UCCGAGCCUGGGUCUCCCUCUU (SEQ.ID.NO: 29)
miR-723-3p [#]	CGUGGGCCUGAUGUGGUGCUGG (SEQ.ID.NO: 30)
miR-723-5p [#]	AGUACCACGUGUCAGGGCCACA (SEQ.ID.NO: 31)
miR-730 [#]	AAACAUUCGCGGUGCACUUCUU (SEQ.ID.NO: 32)
miR-732 [#]	AAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCC (SEQ.ID.NO: 33)
miR-800a	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU (SEQ.ID.NO: 34)
miR-800b	AAUCAUACAGGGACAUCAGUU (SEQ.ID.NO: 35)
miR-803	UAUGUGCCUUUGGACUACAUCG (SEQ.ID.NO: 36)
miR-805	UUUUGCGAUGUGUCCUAAUAU (SEQ.ID.NO: 37)
miR-814	GCAGGAACUUGUGAGUCUCC (SEQ.ID.NO: 38)
miR-815	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUGC (SEQ.ID.NO: 39)
miR-816	UUGGGGAAACGGCCGCUGAGUG (SEQ.ID.NO: 40)
miR-817	CUGUAUGCCCUCACCGCUCAGC (SEQ.ID.NO: 41)
miR-818	AGGGGGAAAGUUCUAUAGUCCU (SEQ.ID.NO: 42)
miR-819	UCCAUAACACUACCCUGCCUCU (SEQ.ID.NO: 43)
miR-821	GCGGCGGCGGCGGAGGCUGCUG (SEQ.ID.NO: 44)
miR-892	CGGCGGCGGCGGCGGCGGCUGU (SEQ.ID.NO: 45)
miR-824	GGAGAAUUAUCCUUGGUGUGU (SEQ.ID.NO: 46)
miR-825-3p	UUGUGACAGAUUGAUAAACUGAA (SEQ.ID.NO: 47)
miR-825-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAG (SEQ.ID.NO: 48)
miR-826	AUUGACACUUCUGUGAGUAGAG (SEQ.ID.NO: 49)
miR-828-5p	AUGCUGACAUAUUUACUAGAGG (SEQ.ID.NO: 50)
miR-828-3p	UCUAGUAAGAGUGGCAGUCGAA (SEQ.ID.NO: 51)
miR-829-5p	GAGCUUAUUCAUAAAAGUGCAG (SEQ.ID.NO: 52)
miR-829-3p	UAAUUUUAUGUAUAAGCUAGUC (SEQ.ID.NO: 53)

名称	成熟的微小 RNA (5' → 3')
miR-831	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC (SEQ.ID.NO: 54)
miR-832	CCAUGGAUCUCCAGGUGGGUCA (SEQ.ID.NO: 55)
miR-834	UGAAGGUCUACUGUGUGCCAGG (SEQ.ID.NO: 56)
miR-835-5p	AGGAAGCCCUGGAGGGGCUGGA (SEQ.ID.NO: 57)
miR-835-3p	UCCGGUUCUCAGGGCUCCACCU (SEQ.ID.NO: 58)
miR-837	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCUCA (SEQ.ID.NO: 59)
miR-838	UCAGGCUCAGUCCCCUCCGAU (SEQ.ID.NO: 60)
miR-839-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGA (SEQ.ID.NO: 61)
miR-839-3p	CGGGGCAGCUCAGUACAGGAU (SEQ.ID.NO: 62)
miR-840-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCU (SEQ.ID.NO: 63)
miR-840-3p	CUCGGCGUGGCGUCGGUCGUGG (SEQ.ID.NO: 64)
miR-841	UUUGAAAGGCUAUUUCUUGGUC (SEQ.ID.NO: 65)
miR-842	CGAAAACAGCAAUUACCUUUGC (SEQ.ID.NO: 66)
miR-845	AAAGCAUGCUCAGUGGGCGCA (SEQ.ID.NO: 67)
miR-846	CGGCUCUGGGUCUGUGGGGAGC (SEQ.ID.NO: 68)
miR-847	CAGAGAGGACCACUAUGGCGGG (SEQ.ID.NO: 69)
miR-848	AUUGCCAUCCCCUAUGGACCAG (SEQ.ID.NO: 70)
miR-849	UGUCUACUACUGGAGACACUGG (SEQ.ID.NO: 71)
miR-850	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC (SEQ.ID.NO: 72)
miR-851	GUGAACGGGCGCCAUCCCGAGG (SEQ.ID.NO: 73)
miR-852	UCAGCAAACAUUUAUUGUGUGC (SEQ.ID.NO: 74)
miR-853	UGGGAUCUCCGGGGUCUUGGUU (SEQ.ID.NO: 75)
miR-854	CUGCCCUGGCCCGAGGGACCGA (SEQ.ID.NO: 76)
miR-855-5p	UGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUG (SEQ.ID.NO: 77)
miR-855-3p	CACGCUCAUGCACACACCCACA (SEQ.ID.NO: 78)
miR-857	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCCG (SEQ.ID.NO: 79)
miR-869	UGGUGGGCCGCGAGACAUGUGC (SEQ.ID.NO: 80)
miR-871-5p	CGGGUCGGAGUUAGCUCAAGCGG (SEQ.ID.NO: 81)

[0048]

[0049]

名称	成熟的微小 RNA (5' → 3')
miR-871-3p	CUAUCUGUCCAUCUCUGUGCUG (SEQ.ID.NO: 82)
miR-883	UGAAACAUAACACGGGAAACCUC (SEQ.ID.NO: 83)
miR-884	AUUCUGCAUUUUUAGCAAGUUC (SEQ.ID.NO: 84)
miR-885	GCGACCCAUACUUGGUUUCAGA (SEQ.ID.NO: 85)
miR-886	AACAUCACAGCAAGUCUGUGCU (SEQ.ID.NO: 86)
miR-887-5p	UAUACCUCAGUUUUUAUCAGGUG (SEQ.ID.NO: 87)
miR-887-3p	CCUGGAAACACUGAGGUUGUGU (SEQ.ID.NO: 88)
miR-888	AGACCCUGGUCUGCACUCUAUC (SEQ.ID.NO: 89)
miR-889	AGUGGGGAACCCUCCAUGAGG (SEQ.ID.NO: 90)
miR-890	GUGUUGAAACAAUCUCUACUGA (SEQ.ID.NO: 91)
miR-891	AUGGAUUUCUUUGUGAAUACCC (SEQ.ID.NO: 92)
miR-893	AAGACGGGAGGAAAGAAGGGAA (SEQ.ID.NO: 93)
miR-894	GUGACAUCACAUAUACGGCAGC (SEQ.ID.NO: 94)

[0050] 表 A1. 微小 RNA 发夹前体序列

[0051] > hsa-mir-18b

[0052] CUUGUGUUAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAGUGAAGCAGCUUAGAAUCUACUGCC

[0053] CUAUAUGCCCCUUCUGGCCAGG (SEQ. ID. NO :95)

[0054] > hsa-mir-20b

[0055] GAUAAGAUAUGGGUCCUAGUAGUACCAAAGUGCUCUAGUGCAGGUAGUUUUGGC

[0056] AUGACUCUACUGUAGUAGGGCACUCCAGUACUCUUGGAUAACAAAUCUCUUG

[0057] UUG (SEQ. ID. NO :96)

[0058] > hsa-mir-301b

[0059] GGGGUCCCCCUGCUGGCCGAGGUGCUCUGACGAGGUUGCACUACUGUGCUCUG

[0060] AGAAGCAGUGCAAUGAUUUGUCAAAAGCAUCUGGGACCAGCCUUGGGGAUCUC

[0061] > hsa-mir-329-1 (SEQ. ID. NO :97)

[0062] GGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUAAUGAGGACGAAACAC

[0063] ACCUGGUUAACCUCUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO :98)

[0064] > hsa-mir-329-2

[0065] GUGGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUAAUUGAGGACGAAAC

[0066] ACACCUGGUUAACCUCUUUUCAGUAUCAA (SEQ. ID. NO :99)

- [0067] > hsa-mir-374b
[0068] ACUCGGAUGGAUUAUACAACCUGCUAAGUGUCCUAGCACUUAGCAGGUUGUA
[0069] UUAUCAUUGUCCGUGU (SEQ. ID. NO :100)
[0070] > hsa-mir-421
[0071] CACAUUGUAGGCCUCAUUAUUGUUUGUAAUGAAAAAUGAAUCAUACAG
[0072] ACAUUAUUGGGCGCCUGCUCUGUG (SEQ. ID. NO :101)
[0073] > hsa-mir-500
[0074] CCAGAUCCUAGAACCCUAUCAUAUUGUCUCUGCUGUGUAAAUAGUUCUGAGUA
[0075] GUGCAAUAUUGCUUAUAGGGUUUUGGUGUUUGG (SEQ. ID. NO :102)
[0076] > hsa-mir-504
[0077] GCGGCCCCCGGGUGCAUUGCUGUUGCAUUGCACGUGUGAGGCGGGUGCAGU
[0078] GCCUCGGCAGUGCAGCCGGAGCCGGC (SEQ. ID. NO :103)
[0079] > hsa-mir-604
[0080] GGGUUGGGCAAGGUGCGGGCUAGGGCUAACAGCAGUCUUACUGAAGGUUCCU
[0081] GGAAACCACGCACAUGCUGUUGCCAC (SEQ. ID. NO :104)
[0082] > hsa-mir-610
[0083] CUCCAUGCCUUGAGUGUAGGACCGUUGGCAUCUUAUUACCCUCCCACACCCAAG
[0084] GCUUGCA (SEQ. ID. NO :105)
[0085] > hsa-mir-618
[0086] UUAUUGUGAAAUAUGUCAUUAUUGUACUGACAAAGCGUAUCUGUGUAAUAAA
[0087] UAUGCUIUUUGUCAGUACAUGUUAUUGGUAUAUUUCAUAACAA (SEQ. ID. NO :106)
[0088] > hsa-mir-619
[0089] GCGGCUGCUGGACCCACCCGGCCGGGAAUAGUGCUCUCCUGGUUGUUCCGGCUCGC
[0090] GUGGGUGUGUCGGCGGCGGG (SEQ. ID. NO :107)
[0091] > hsa-mir-620
[0092] CGCCCCACGUGGCCCCGCCCCUGAGGCCGGCGCUGCCGCCAUGUUGGGAGCGG
[0093] GCAGGUUGGGAGCG (SEQ. ID. NO :108)
[0094] > hsa-mir-631
[0095] GGGGCGGGAGGGGGGUCCCCGGUGCUCGGAUCUCGAGGGUGCUUAUUGUUCGGU
[0096] CCGAGCCUGGGUCUCCCUUCCCCC (SEQ. ID. NO :109)
[0097] > hsa-mir-720A
[0098] UGCUCUGGAUACCUGUGUGUGAUGAGCUGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGUUGAAU
[0099] AUGUGAAUGGCAUCGGCUAACAUGCAACUGCUGUCUUAUUGCAUAUACAAUGAA
[0100] CAUCAGAGUG (SEQ. ID. NO :110)
[0101] > hsa-mir-720b
[0102] UGAAUCAGGUAGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGCUGCUUGGGUCAAGUCAGCAGCC
[0103] ACAACUACCCUGCCACUUGCUUCU (SEQ. ID. NO :111)
[0104] > hsa-mir-723
[0105] GCCACCUUCCGAGCCUCCAGUACCACGUGUCAGGGCCACAUGAGCUGGGCCUCGU

- [0106] GGGCCUGAUGUGGUGCUGGGGCCUCAGGGGUCUG (SEQ. ID. NO :112)
- [0107] > hsa-mir-730
- [0108] GCGGUACUAAUGAGAAGUUGCCCGUGUUUUUUUCGCUUUAUUUGUGACGAAAC
- [0109] AUUCGCGGUGCACUUCUUUUUCAGUAUCCU (SEQ. ID. NO :113)
- [0110] > hsa-mir-732
- [0111] CCAACGUCAGGGAAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCACUCCAAAGUUCACAGAAUGG
- [0112] GUGGUGGGCACAGAAUCUGGACUCU (SEQ. ID. NO :114)
- [0113] > hsa-mir-429
- [0114] CGGCCGAUGGGCGUCUUACCAGACAUGGUUAGACCUGGCCUCUGUCUAAUACUG
- [0115] UCUGGUAAAACCGUCCAUCCGCUG (SEQ. ID. NO :115)
- [0116] > hsa-mir-754
- [0117] UGCUUCUGUGUAUAUGUUUGAUUUGGUUUGUUUAAUUAGGAACCAACUAAAU
- [0118] GUCAAAACAUAUUCUUACAGCAGCA (SEQ. ID. NO :116)
- [0119] > hsa-mir-755
- [0120] GCAGACUGGAAAAUCUCUGCAGGCAAAUGUGAUGUCACUGAGGAAAUACACAC
- [0121] UUACCCGUAGAGAUUCUACAGUCUGA (SEQ. ID. NO :117)
- [0122] > hsa-mir-800A
- [0123] CUUUCUUUCCGUGCUAACCCUUGGUACUUGGAGAGUGGUUAUCCUGUCCUGU
- [0124] UCGUUUUGCUC AUGUCGAAUCGUACAGGGUCAUCCACUUUUUCAGUAUCAAGAG
- [0125] CGC (SEQ. ID. NO :118)
- [0126] > hsa-mir-800b
- [0127] UGAAGAGUGGUUAUCCUGCUGUGUUCGCUUAAUUUAUGACGAAUCAUACAGGG
- [0128] ACAUCCAGUUUUUCA (SEQ. ID. NO :119)
- [0129] > hsa-mir-803
- [0130] CCCUGGCGUGAGGGUAUCGUGCCUUUGGACUACAUCGUGGAAGCCAGCACCAUGCA
- [0131] GUCCAUGGGCAUAUACACUUGCCUCAAGG (SEQ. ID. NO :120)
- [0132] > hsa-mir-805-2
- [0133] GAUGC UAAACUAUUUUUGCGAUGUGUCCUAAUAUGUAAUAUAAAUGUAUUGGG
- [0134] GACAUUUUGCAUUC AUAGUUUUGUAUC (SEQ. ID. NO :121)
- [0135] > hsa-mir-451
- [0136] CUUGGGAAUGGCAAGGAAACCGUUACCAUUACUGAGUUUAGUAAUGGUAAUGGU
- [0137] UCUCUUGC UAUACCCAGA (SEQ. ID. NO :122)
- [0138] > hsn-mir-433
- [0139] CCGGGGAGAAGUACGGUGAGCCUGUCAUUUUCAGAGAGGCUAGAUCUCUGUG
- [0140] UUGAGAAGGAUCAUGAUGGGCUCUCGGUGUUCUCCAGG (SEQ. ID. NO :123)
- [0141] > hsa-mir-431
- [0142] UCCUGCUUGUCCUGCGAGGUGUCUUGCAGGCCGUAUGCAGGCCACACUGACGGU
- [0143] AACGUUGCAGGUCGUCUUGCAGGGCUUCUCGCAAGACGACAUCCUCAUCACCAAC
- [0144] GACG (SEQ. ID. NO :124)

- [0145] > hsa-mir-452
[0146] GCUAAGCACUUACAACUGUUUGCAGAGGAAACUGAGACUUUGUAACUAUGUCUC
[0147] AGUCUCAUCUGCAAAGAAGUAAGUGCUUUGC (SEQ. ID. NO :125)
[0148] > hsa-mir-453
[0149] GCAGGAAUGCUGCGAGCAGUGCCACCUC AUGGUACUCGGAGGGAGGUUGUCCGU
[0150] GGUGAGUUCGCAUUAUUUAUGAUGC (SEQ. ID. NO :126)
[0151] > hsa-mir-814
[0152] GUGCAUUUGCAGGAACUUGUGAGUCUCCUAUUGAAAAUGAACAGGAGACUGAUG
[0153] AGUCCCCGGAACAC (SEQ. ID. NO :127)
[0154] > hsa-mir-815
[0155] CUAUGCACUGCACAACCCUAGGAGAGGGUGCCAUUCACAUAGACUAUAAUUGAA
[0156] UGGCGCCACUAGGGUUGUGCAGUGCACAA (SEQ. ID. NO :128)
[0157] > hsa-mir-816
[0158] GGGUUUGGGGAAACGGCCGUGAGUGAGGCGUCGGCUGUGUUUCACCCGCGGU
[0159] CUUUUCCUCCACUC (SEQ. ID. NO :129)
[0160] > hsa-mir-817
[0161] CUUGGUGACGCUGUAUGCCCUACCCGUCAGCCCCUGGGGCUGGCUUGGCAGACA
[0162] GUACAGCAUCCAGGGGAGUCAAGGGCAUGGGGCGAGACCAGA (SEQ. ID. NO :130)
[0163] > hsa-mir-818-1
[0164] GGUAAGGGUAGAGGGAUGAGGGGGAAAGUUCUAUAGUCCUGUAAUUGAUCUCA
[0165] GGACUAUAGAACUUUCCCCCUCAUCCCU6CCCUCUACC (SEQ. ID. NO :131)
[0166] > hsa-mir-818-2
[0167] GUAGAGGGCAGAGGGAUGAGGGGGAAAGUUCUAUAGUCCUGAGAUCAAUUACA
[0168] GGACUAUAGAACUUUCCCCCUCAUCCCUUACCUUACCA (SEQ. ID. NO :132)
[0169] > hsa-mir-819
[0170] GGCCCGCACUCUCUCCAUUACACUACCCUGCCUCUUCUCCAUGAGAGGCAGCGGG
[0171] GUGUAGUGGAUAGAGCACGGGU (SEQ. ID. NO :133)
[0172] > hsa-mir-821-1
[0173] GCGGCGGCGGCGGAGGCUGCUGCGGGGCGGCUGCUGCGGGGCGGCUGCGGCGG
[0174] CGGCUGCUGCGGGGCGGCUGCUGCUGCUUUGC (SEQ. ID. NO :134)
[0175] > hsa-mir-821-2/-3
[0176] GCGaCUGCGGCGGCGGAGGCUGCGGCGGCGACCGUGGCAGAGGCGGUGGCGG
[0177] AGGCCUCCGUGGCGGAGGCGGAAGC (SEQ. ID. NO :135)
[0178] > hsa-mir-822
[0179] ACUCUAUAAAUCUAGUGGAAACAUUUCUGCACAACUAGAUUCUGGACACCAGU
[0180] GUGCGGAAAUGCUUCUGCUACAUUUUUAGGGU (SEQ. ID. NO :136)
[0181] > hsa-mir-824
[0182] GUUUCUAUACUUGAGGAGAAUUAUCCUUGGUGUGUUCGUUUAUUUAUGAUGAA
[0183] UCAUACAAGGACAAUUCUUUUUGAGUAUCAAU (SEQ. ID. NO :137)

- [0184] > hsa-mir-825
- [0185] UCUCAGACAUCUCGGGAUCAUCAUGUCACGAGAUACCAGUGUGCACUUGUGACA
- [0186] GAUUGAUAAACUGAAAGGUCUGGGA (SEQ. ID. NO :138)
- [0187] > hsa-mir-826-2
- [0188] UUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAACUAAAUUUGAU
- [0189] UGACACUUCUGUGAGUAGAGUAACGCAUGACAC (SEQ. ID. NO :139)
- [0190] > hsa-mir-826-3
- [0191] UUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAUUUUGAU
- [0192] UGACACUUCUGUGAGUAGAGUAACGCAUGACAC (SEQ. ID. NO :140)
- [0193] > hsa-mir-828
- [0194] CUUCCUCAUGCUGACAUAUUUACUAGAGGGUAAAAUUAACCUUCUAGUAAG
- [0195] AGUGGCAGUCGAAGGGAAG (SEQ. ID. NO :141)
- [0196] > hsa-mir-829
- [0197] CAGUCAGAAAUGAGCUUAUUCAUAAAAGUGCAGUAUGGUGAAGUCAACUGUAA
- [0198] UUUUAUGUAUAAGCUAGUCUCUGAUUG (SEQ. ID. NO :142)
- [0199] > hsa-mir-831-1
- [0200] GCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAGG
- [0201] CCCCUGCUCUGCGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUGAAGCCUCCGGAUGCCAGUC
- [0202] CCUCAUCGCGUGGCCUGGUCGCGCUGUGGCGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO :143)
- [0203] > hsa-mir-831-2
- [0204] GCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAGG
- [0205] CCCCGCCUGCUGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUGAAGCCUCCGGAUGCCAGUC
- [0206] CCUCAUCGCGUGGCCCGGUCGCGCUGUGGCGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO :144)
- [0207] > hsa-mir-831-3/-4/-5
- [0208] CGCUCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAAGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAG
- [0209] GCCCCGCCUGCUGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUGAAGCCUCCGGAUGCCAGU
- [0210] CCCUCAUCGCGUGGCCCGGUCGCGCUGUGGCGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO :
- [0211] 145)
- [0212] > hsa-mir-832
- [0213] AUUGUUCGACACCAUGGAUCUCCAGGUGGGUCAAGUUUAGAGAUGCACCAACCU
- [0214] GGAGGACUCCAUGCUGUUGAGCUGU (SEQ. ID. NO :146)
- [0215] > hsa-mir-834
- [0216] CAGGGCUUUGUACAUGGUAGCUUUCAUUCUUGUUGCACAUCGGUGAAGG
- [0217] UUACUGUGGCCAGGCCUG (SEQ. ID. NO :147)
- [0218] > hsa-mir-835
- [0219] CUGGCAGGCCAGGAAGAGGAGGAAGCCUGGAGGGGCGGAGGUGAUGGAUGUU
- [0220] UUCCUCCGGUUCUCAGGCUCCACCUCUUUCGGGCCGUAGAGCCAG (SEQ. ID. NO :
- [0221] 148)
- [0222] > hsa-mir-837

- [0223] AGAGGAGGGUCUCCUCGAGGGGUCUCUGCCUCUACCCAGGACUCUUUCAUGACCA
- [0224] GGAGGCUGAGGCCCCUCACAGGCGGCUUCUACUCU (SEQ. ID. NO :149)
- [0225] > hsa-mir-838
- [0226] UCGUCAGGCUCAGUCCCCUCCGAUAACCCCUAAAUAGGGACUUUCCCGGGGGG
- [0227] UGACCCUGGCUUUUUUGGCGA (SEQ. ID. NO :150)
- [0228] > hsa-mir-839
- [0229] CUGACUCCACCCCGAGUAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGCUGGGCAGCAUGAA
- [0230] GGGCCUCGGGGCAGCUCAGUACAGGAUGCCCCAGGGAGGAUGGAGAUCAG
- [0231] (SEQ. ID. NO :151)
- [0232] > hsa-mir-839-2
- [0233] CUCCAUCCUCCUGGGGCAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGGCCCUUCAUGCUGC
- [0234] CCAGCUCGGGGCAGCUCAGUACAGGAUACUCGGGGUGGGAGUCAG (SEQ. ID. NO :
- [0235] 152)
- [0236] > hsa-mir-840
- [0237] UUCAUCAGACCCAGCUGAGUCACUGUCACUGCCUACCAAUCUCGACCGGACCUC
- [0238] GACCGGCUCGUCUGUGUUGCCAAUCGACUCGGCGUGGCGUCGGUCGUGGUAGAU
- [0239] GGGGUAUGCAUACGAAUUUUCAGCUCUUGUUCUGGUGAC (SEQ. ID. NO :153)
- [0240] > hsa-mir-841
- [0241] AGAAUCAUCUCUCCAGAUAAUGGCACUCUCAAAACAAGUUUCCAAAUUGUUUGA
- [0242] AAGGCUAUUUCUUGGUCAGAUGACUCU (SEQ. ID. NO :154)
- [0243] > hsa-mir-842
- [0244] CCUAGAUAAGUUAAUAGGUGGGUGCAAAGGUAAUUGCAGUUUUCCCAUUAUUU
- [0245] UAAUUGCGAAAACAGCAUUUACCUUUGCACCAACCUGAUGGAGUCCCCCU
- [0246] (SEQ. ID. NO :155)
- [0247] > hsa-mir-843
- [0248] GCCCUCAAGGAGCUUACAAUCUAGCUGGGGGUAAAUGACUUGCACAUGAACACA
- [0249] ACUAGACUGUGAGCUUCUAGAGGGC (SEQ. ID. NO :156)
- [0250] > hsa-mir-845-1
- [0251] CGCGAGGCCGGGUCGAGCGCUUCAGUAGCUCAUGGCUCUGUAGAGUGCGCAUGG
- [0252] CCAAGCAAAGGAAAGCAUGCUCCAGUGGCGCA (SEQ. ID. NO :157)
- [0253] > hsa-mir-845-2
- [0254] AGUAACCACUUAGUGUGUAUUGACUUGUCAGAAUUUUCAGAAUUUAAAGCAUGC
- [0255] UCCAGUGGCGCA (SEQ. ID. NO :158)
- [0256] > hsa-mir-846
- [0257] CGGGGCGCGUCGCCCCCUCAGUCCACCAGAGCCCGGAUACCUCAGAAAUUCGGC
- [0258] UCUGGGUCUGUGGGGAGCGAAAUGCAACCCA (SEQ. ID. NO :159)
- [0259] > hsa-mir-847
- [0260] UUACUGUGUCAUUGUUGCUGUCAUUGCUACUGAGGAGUACUGACCAGAAUCAUC
- [0261] UGCAACUCUUAGUUGGCAGAGAGGACCACUAUGGCGGGUAG (SEQ. ID. NO :160)

- [0262] > hsa-mir-848
- [0263] UGGGCCAGAUUGCCAUCCCCUAUGGACCAGAAGCCAAGGAUCUCUCUAGUGAUGG
- [0264] UCAGAGGGCCCCAAUUGGCAGGGAUACCCA (SEQ. ID. NO :161)
- [0265] > hsa-mir-849
- [0266] GCUUCUGUCUACUACUGGAGACACUGGUAGUAUAAAAACCAGAGUCUCCAGUAA
- [0267] UGGACGGGAGC (SEQ. ID. NO :162)
- [0268] > hsa-mir-850
- [0269] CUGGGUUAGGGCCUGGCUCCAUCUCCUUUAGGAAAACCUUCUGUGGGGAGUGG
- [0270] GGCUUCGACCCUAACCCAG (SEQ. ID. NO :163)
- [0271] > hsa-mir-851
- [0272] GCAGAUCCUUGGGAGCCCUGUUAGACUCUGGAUUUUACACUUGGAGUGAACGGG
- [0273] CGCCAUCCCGAGGCUUUGC (SEQ. ID. NO :164)
- [0274] > hsa-mir-852
- [0275] AGUAGGCCUCAGUAAAUGUUUAAUAGAUGAAUAAAUGAAUGACUCAUCAGCAAA
- [0276] CAUUUAAUUGUGUGCCUGCU (SEQ. ID. NO :165)
- [0277] > hsa-mir-853
- [0278] CCUGGGCUCUGACCUGAGACCUCUGGGUUCUGAGCUGUGAUGUUGCUCUCGAGCU
- [0279] GGGAUUCUCCGGGGUCUUGGUUCAGGG (SEQ. ID. NO :166)
- [0280] > hsa-mir-854
- [0281] GGUGUUAGCCCUGCGGCCCCACGCACCAGGGUAAGAGAGACUCUCGCUUCCUGCC
- [0282] CUGGCCCCGAGGGACCGACUGGCUGGGCC (SEQ. ID. NO :167)
- [0283] > hsa-mir-855
- [0284] UGGGUGCGGGCGUGUGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGUGUCGCUCCGGGUCCACG
- [0285] CUCAUGCACACACCCACACGCCCACACUCA (SEQ. ID. NO :168)
- [0286] > hsa-mir-855
- [0287] UGGGUGCGGGCGUGUGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGUGUCGCUCCGGGUCCACG
- [0288] CUCAUGCACACACCCACACGCCCACACUCA (SEQ. ID. NO :169)
- [0289] > hsa-mir-857
- [0290] GGGCCCGGCCCCAGGAGCGGGGCCUGGGCAGCCCCGUGUGUUGAGGAAGGAAGGC
- [0291] AGGGCCCCCGCUCCCCGGGCCU (SEQ. ID. NO :170)
- [0292] > hsa-mir-864
- [0293] CCUUCUCUUCUCAGUUCUCCCCAAGUUAGGAAAAGCUGAGUUGAGAGGG
- [0294] (SEQ. ID. NO :171)
- [0295] > hsa-mir-151
- [0296] GUCUCUCUUCAGGGCUCGGGAGACACAGAAACAGACACCUGCCCUCGAGGAGCUC
- [0297] ACAGUCUAGAC (SEQ. ID. NO :172)
- [0298] > hsa-mir-869
- [0299] AAAGAUGGUGGGCCGCAGAACAUGUGCUGAGUUCGUGCCAU AUGUCUGCUGACC
- [0300] AUCACCUUU (SEQ. ID. NO :173)

19

- [0340] GAGGGGAAGACGGGAGGAAAGAAGGGAGUGGUUCCAUCACGCCUCCUCACUCC
- [0341] UCUCUCCCGUCUUCUCCUCUC (SEQ. ID. NO :186)
- [0342] > hsa-mir-894
- [0343] CUACUGCUGUUGGUGGCAGCUUGGUGGUCGUAUGUGUGACGCCAUUUACUUGAA
- [0344] CCUUUAGGAGUGACAUCACAUAUACGGCAGCUAAACUGCUACAUGGGACAACAA
- [0345] UU (SEQ. ID. NO :187)
- [0346] 表 A2. 微小 RNA 序列

名称	成熟的微小 RNA (5' -> 3')
hsa-miR-100516	UACUCAAAAAGCUGUCAGUCA (SEQ. ID. NO: 281)
hsa-miR-100604	UGCGGGGCUAGGGCUAACAGCA (SEQ. ID. NO: 282)
hsa-miR-100610-5p	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU (SEQ. ID. NO: 283)
hsa-miR-100631	UCCGAGCCUGGGUCUCCUCUU (SEQ. ID. NO: 284)
[0347] hsa-miR-100701	AAGGUUACUUGUAGUUCAGG (SEQ. ID. NO: 285)
hsa-miR-100723	CGUGGGCCUGAUGUGGUGCUGG (SEQ. ID. NO: 286)
hsa-miR-100730	AAACAUUCGCGGUGCACUUCUU (SEQ. ID. NO: 287)
hsa-miR-100732	AAGGAUUCUGCUGUCGGUCCC (SEQ. ID. NO: 288)
hsa-miR-100754	UGAUUGUUUGAUUUUGGGUU (SEQ. ID. NO: 289)
hsa-miR-100760	GCACUGAGAUGGGAGUGGUGUA (SEQ. ID. NO: 290)
hsa-miR-100814	GCAGGAACUUGUGAGUCUCCU (SEQ. ID. NO: 291)

[0348]

名称	成熟的微小 RNA (5' -> 3')
hsa-miR-100815	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUGU (SEQ. ID. NO: 292)
hsa-miR-100818	AGGGGGAAAGUUCUAUAGUCC (SEQ. ID. NO: 293)
hsa-miR-100819	UCCAUUACACUACCCUGCCUCU (SEQ. ID. NO: 294)
hsa-miR-100824	GGAGAAAUUAUCCUUGGUGUGU (SEQ. ID. NO: 295)
hsa-miR-100825-3p	UGUGACAGAUUGAUAAACUGAAA (SEQ. ID. NO: 296)
hsa-miR-100825-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA (SEQ. ID. NO: 297)
hsa-miR-100829-3p	UAAUUUUAUGUAUAAGCUAGU (SEQ. ID. NO: 298)
hsa-miR-100835-5p	AGGAAGCCUGGAGGGGCUGGAG (SEQ. ID. NO: 299)
hsa-miR-100842	CGAAAACAGCAAUUACCUUUGC (SEQ. ID. NO: 300)
hsa-miR-100843-3p	CAACUAGACUGUGAGCUUCUAG (SEQ. ID. NO: 301)
hsa-miR-100843-5p	AAGGAGCUUACAUCUAGCUGGG (SEQ. ID. NO: 302)
hsa-miR-100846	CGGCUCUGGGGUCUGUGGGGAG (SEQ. ID. NO: 303)
hsa-miR-100851	GUGAACGGGCGCCAUCCCGAGG (SEQ. ID. NO: 304)
hsa-miR-100852	UCAGCAAACAUUUUAUUGUGUGC (SEQ. ID. NO: 305)
hsa-miR-100854	CUGCCCUGGCCCGAGGGACCGA (SEQ. ID. NO: 306)
hsa-miR-100855-3p	CACGCUCAUGCACACCCACA (SEQ. ID. NO: 307)
hsa-miR-100855-5p	UGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGU (SEQ. ID. NO: 308)
hsa-miR-100869-3p	UAUGUCUGCUGACCAUCACCUU (SEQ. ID. NO: 309)
hsa-miR-100869-5p	UGGUGGGCCGCAGAACAUUGUGC (SEQ. ID. NO: 310)
hsa-miR-100871-3p	CGCGGGUGCUUACUGACCCUU (SEQ. ID. NO: 311)
hsa-miR-100871-5p	CGGGUCGGAGUUAGCUCAAGCGG (SEQ. ID. NO: 312)
hsa-miR-100885	GCGACCCAUACUUGGUUUCAG (SEQ. ID. NO: 313)
hsa-miR-100887-3p	CCUGGAAACACUGAGGUUGUGU (SEQ. ID. NO: 314)
hsa-miR-100887-5p	UAUACCUCAGUUUAUCAGGUG (SEQ. ID. NO: 315)
hsa-miR-100891-3p	UGGUGGUUUACAAAGUAAUUCU (SEQ. ID. NO: 316)
hsa-miR-100891-5p	UGGAUUUCUUUGUGAAUCACCA (SEQ. ID. NO: 317)
hsa-miR-101001	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCU (SEQ. ID. NO: 318)
hsa-miR-146b	UGAGAACUGAAUCCAUCAGGCU (SEQ. ID. NO: 319)
hsa-miR-147b	GUGUGCGGAAAUAGCUUCUGCUA (SEQ. ID. NO: 320)
hsa-miR-181d	AACAUUCAUUGUUGUCGGUGGGU (SEQ. ID. NO: 321)
hsa-miR-18b	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAG (SEQ. ID. NO: 322)
hsa-miR-193b	AACUGGCCCUCAAAGUCCCGCU (SEQ. ID. NO: 323)
hsa-miR-200001	UGCAACGAACCUGAGCCACUGA (SEQ. ID. NO: 324)
hsa-miR-200002	AUAAUACAUGGUUAACCUCUUU (SEQ. ID. NO: 325)
hsa-miR-200003	UACUUGGAAAGGCAUCAGUUG (SEQ. ID. NO: 326)
hsa-miR-200004	UGCAACUUACCUGAGUCAUUGA (SEQ. ID. NO: 327)
hsa-miR-200007	GUAGAGGAGAUGGCGCAGGG (SEQ. ID. NO: 328)
hsa-miR-200008	UACCAUUGCAUAUCGGAGUU (SEQ. ID. NO: 329)
hsa-miR-20b	CAAAGUGCUCUAUGUGCAGGUAG (SEQ. ID. NO: 330)
hsa-miR-20b-3p	ACUGUAGUAUGGGCACUCCAG (SEQ. ID. NO: 331)
hsa-miR-216b	AAAUCUCUGCAGGCAAUGUGA (SEQ. ID. NO: 332)
hsa-miR-301b	CAGUGCAAUGAUUUGUCAAGCA (SEQ. ID. NO: 333)
hsa-miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU (SEQ. ID. NO: 334)
hsa-miR-33b	GUGCAUUGCUGUUGCAUUGC (SEQ. ID. NO: 335)
hsa-miR-374b	AUAUAAUACAACCUGCUAAGUG (SEQ. ID. NO: 336)
hsa-miR-375	UUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGA (SEQ. ID. NO: 337)
hsa-miR-376a	AUCAUAGAGGAAAAUCCACGU (SEQ. ID. NO: 338)

[0349]

名称	成熟的微小 RNA (5' -> 3')
hsa-miR-376b	AUCAUAGAGGAAAAUCCAUGUU (SEQ. ID. NO: 339)
hsa-miR-376c	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU (SEQ. ID. NO: 340)
hsa-miR-376c	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU (SEQ. ID. NO: 341)
hsa-miR-377	AUCACACAAAGGCAACUUUUGU (SEQ. ID. NO: 342)
hsa-miR-378	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG (SEQ. ID. NO: 343)
hsa-miR-379	UGGUAGACUAUGGAACGUAGG (SEQ. ID. NO: 344)
hsa-miR-380	UAUGUAAUAUGGUCCACAUCUU (SEQ. ID. NO: 345)
hsa-miR-410	AAUAUAACACAGAUGGCCUGU (SEQ. ID. NO: 346)
hsa-miR-421-3p	AUCAACAGACAUUAAUUGGGCG (SEQ. ID. NO: 347)
hsa-miR-429	UAAUACUGUCUGGUAAAACCGU (SEQ. ID. NO: 348)
hsa-miR-431	UGUCUUGCAGGCCGUC AUGCA (SEQ. ID. NO: 349)
hsa-miR-432	UCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGG (SEQ. ID. NO: 350)
hsa-miR-433	AUCAUGAUGGGCUC CUGUGU (SEQ. ID. NO: 351)
hsa-miR-449a	UGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGU (SEQ. ID. NO: 352)
hsa-miR-449b	AGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGC (SEQ. ID. NO: 353)
hsa-miR-450a	UUUUGCGAUGUGU UCCUAAUAU (SEQ. ID. NO: 354)
hsa-miR-451	AAACCGUUACCAUACUGAGUU (SEQ. ID. NO: 355)
hsa-miR-452	AACUGUUUGCAGAGGAAACUGA (SEQ. ID. NO: 356)
hsa-miR-453	AGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCA (SEQ. ID. NO: 357)
hsa-miR-454	UAGUGCAAUAUUGCUUAUAGGGU (SEQ. ID. NO: 358)
hsa-miR-455-5p	UAUGUGCCUUUGGACUACAUCG (SEQ. ID. NO: 359)
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCCGAU (SEQ. ID. NO: 360)
hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU (SEQ. ID. NO: 361)
hsa-miR-485-5p	AGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUC (SEQ. ID. NO: 362)
hsa-miR-486 os	CGGGGCAGCUCAGUACAGGAU (SEQ. ID. NO: 3603)
hsa-miR-487	AAUCAUACAGGGACAUC CAGUU (SEQ. ID. NO: 364)
hsa-miR-488	UUGAAAGGCUAUUUCUUGGUCU (SEQ. ID. NO: 365)
hsa-miR-490	CCAUGGAUCUCCAGGUGGGU (SEQ. ID. NO: 366)
hsa-miR-493	UGAAGGUCUACUGUGUGCCAGG (SEQ. ID. NO: 367)
hsa-miR-497	CAGCAGCACACUGUGGUUUGU (SEQ. ID. NO: 368)
hsa-miR-502	AAUGCACCUGGGCAAGGAUUCA (SEQ. ID. NO: 369)
hsa-miR-503	UAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAG (SEQ. ID. NO: 370)
hsa-miR-505	CGUCAACACUUGCUGGUUCCU (SEQ. ID. NO: 371)
hsa-miR-509-3p	UGAUUGGUACGUCUGUGGGUAG (SEQ. ID. NO: 372)
hsa-miR-514	AUUGACACUUCUGUGAGUAGA (SEQ. ID. NO: 373)
hsa-miR-92b	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC (SEQ. ID. NO: 374)

[0350] 表 A3. 微小 RNA 发夹前体序列

[0351]

名称	发夹前体 (5' → 3')
hsa-mir-100516	GGCAGUGCUCUACUCAAAAAGCUGUCAGUCACUUAAGAUUACAUGUGACUG ACACCUCUUUGGGUGAAGGAAGGCUCA (SEQ. ID. NO: 375)
hsa-mir-100604	UUGGGCAAGGUGCGGGGCUAGGGCUAACAGCAGUCUACUGAAGGUUUC CUGGAAACCACGCACAUGCUGUUGCCACUAACCUCUACCUUACUCGGUC (SEQ. ID. NO: 376)
hsa-mir-100610	UUCUCUCCUCCAUGCCUUGAGUGUAGGACCGUUGGCAUCUAAUUAACCU CCCACACCCAAGGCUUGCAAAAAGCGAG (SEQ. ID. NO: 377)
hsa-mir-100631	AGGGGCGGGAGGGGGUCCCCGGUGCUCGGAUCUCGAGGGUGCUUAAU GUUCGGUCCGAGCCUGGGUCUCCCUUCCCCCAACC (SEQ. ID. NO: 378)
hsa-mir-100701	AACUUGUUAGAAGGUUACUUGUUAAGUUCAGGACCUCUUAUACUUCUGCCU GAACUUAUUGCAGUAGCCUCCUACUGGUUAU (SEQ. ID. NO: 379)
hsa-mir-100723	CCGAGCCUCCAGUACCACGUGUCAGGGCCACAUGAGCUGGGCCUCGUGG GCCUGAUGUGGUGCUGGGGCCUCAGGG (SEQ. ID. NO: 380)
hsa-mir-100730	UACUUAUAGAGAAGUUGCCCCGUGUUUUUUCGCUUUAUUGUGACGAAAC AUUCGCGGUGCACUUCUUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 381)
hsa-mir-100732	ACGUCAGGGAAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCACUCCAAAGUUCACAGAAU GGGUGGUGGGCAGAAUCUGGACUCUGCUUGUG (SEQ. ID. NO: 382)
hsa-mir-100754	UGCUCUGUGUGAUUAGUUUUAUUGGUUGUUUAAUUAAGGAACCAAC UAAUUGUCAACAUAUUCUACAGCAGCAG (SEQ. ID. NO: 383)
hsa-mir-100760	CCUGAGCCUUGCACUGAGAUGGGAGUGGUGUAAGGCUCAGGUUAUGCACA GCUCCCAUCUCAGAACAAAGGCUCGGGUG (SEQ. ID. NO: 384)
hsa-mir-100814	GUGUGCAUUUUCAGGAACUUGUGAGUCUCCUUAUUGAAAUAGACAGGAGA CUGAUGAGUUCGCGGAACACCCACAA (SEQ. ID. NO: 385)
hsa-mir-100815	AUGCACUGCACAACCUUAGGAGAGGGUGCCAUUCACAUAGACUUAUAAUUG AAUGGCGCCACUAGGGUUGUGCAGUGCACAA (SEQ. ID. NO: 386)
hsa-mir-100818	UAGAGGGAUGAGGGGAAAGUUCUUAUAGUCCUGUAUUAAGAUUCUCAGGA CUAUAAGACUUUCCCCCUAUCCUCUGCC (SEQ. ID. NO: 387)
hsa-mir-100819	CCGCACUCUCUCCAUUACACUACCCUGCCUCUUCUCCAUAGAGAGGCAGCG GGGUGUAGUGGAUAGAGCACGGGU (SEQ. ID. NO: 388)
hsa-mir-100824	UCAUACUUGAGGAGAAUUAUCCUUGGUGUGUUCGCUUUAUUAUGAUG AAUCAUACAAGGACAAUUCUUUUUGAGUAUCAA (SEQ. ID. NO: 389)
hsa-mir-100825	CUCAGACAUCUCGGGAUCAUAUGUCACGAGAUACCAGUGUGCACUUGU GACAGAUUGAUAAACUGAAAGGUCUGGGAG (SEQ. ID. NO: 390)
hsa-mir-100829	AGUCAGAAAUGAGCUUAUUAUAAAAGUGCAGUAUGGUGAAGUCAUUCUG UAAUUUAUUGUAUAAGCUAGUCUCUGAUUGA (SEQ. ID. NO: 391)
hsa-mir-100835	CAGGAAGAGGAGGAAGCCUGGAGGGGCUUGGAGGUGAUGGAUUAUCC UCCGUUCUCAGGGCUCCACCUCUUCGGGCC (SEQ. ID. NO: 392)
hsa-mir-100842	AGGUGGGUGCAAAGGUAAUUGCAGUUUUUCCCAUUAUUAUUGCGAAA ACAGCAAUUAACUUUGCACCAACCUGA (SEQ. ID. NO: 393)
hsa-mir-100843	AACUGCCCUCAAGGAGCUUACAAUCUAGCUGGGGGUAAUAGACUUGCACA UGAACACAACUAGACUGUGAGCUUCUAGAGGGCAGGGA (SEQ. ID. NO: 394)
hsa-mir-100846	GGCGCGUCGCCCCCUAGUCCACCAGAGCCCGGAUACCUCAGAAAUUCG GCUCUGGGUCUGUGGGGAGCGAAAUGCAAC (SEQ. ID. NO: 395)
hsa-mir-100851	GUGCAGAUCCUUGGAGCCUGUAGACUCUGGAUUUAACACUUGGAGU GAACGGGCGCCAUCCCGAGGCUUUGCACAG (SEQ. ID. NO: 396)

[0352]

名称	发夹前体 (5' → 3')
hsa-mir-100852	CAUUAGUAGGCCUCAGUAAAUGUUUUAUUAGAUGAAUAAAUGAAUGACUCA UCAGCAAACAUUUAUUGUGUGCCUGCUAAAGU (SEQ. ID. NO: 397)
hsa-mir-100854	UUAGCCCUGCCGCCCCACGCACCAGGGUAAGAGAGACUCUCGCUUCCUGC CCUGGCCCCGAGGGACCGACUGGCUGGGC (SEQ. ID. NO: 398)
hsa-mir-100855	UGCGGGCGUGUGAGUGUGUGUGUGUGUGAGUGUGUGUGUCGCUCCGGGUCCA CGCUCAUGCACACACCCACACGCCACACU (SEQ. ID. NO: 399)
hsa-mir-100869	UAAGUGGAAAGAUGGUGGGCCGCAGAACAUUGUGCUGAGUUCGUGCCAUA UGUCUGCUGACCAUACCUUUAGAAGCCCC (SEQ. ID. NO: 400)
hsa-mir-100871	CACUCCUACCCGGGUGCGAGUUAGCUCAAGCGGUUACCUCCUAUGCCGG ACUUUCUAUCUGUCCAUCUCUGUGCUGGGGUUCGAGACCCGCGGGUGCU UACUGACCCUUUAUGCAAUA (SEQ. ID. NO: 401)
hsa-mir-100885	CCUGGCCCCAUGAAAUAAGCGUGGGUGAGACCUGGUGCAGAACGGGAAG GCGACCCAUAUUGGUUUCAGAGGCUGUGAG (SEQ. ID. NO: 402)
hsa-mir-100887	UUAGUGGUACUAUACCUCAGUUUAUCAGGUGUUCUAAAAUCACCUGGA AACACUGAGGUUGUGUCUCACUGAAC (SEQ. ID. NO: 403)
hsa-mir-100891	UGAAGUGCUGUGGAUUUCUUUGUGAAUCACCAUAUCUAAGCUAUGUGG UGGUGGUUUACAAAGUAAUUCUAUGGCUUA (SEQ. ID. NO: 404)
hsa-mir-101001	UCUCCUCGAGGGGUCUCUGCCUCUACCCAGGACUCUUUAUGACCAGGAG GCUGAGGCCCCUCACAGGCGGC (SEQ. ID. NO: 405)
hsa-mir-146b	CACCUGGCACUGAGAACUGAAUCCAUAGGCUGUGAGCUCUAGCAAUGCC CUGUGGACUCAGUUCUGGUGCCCGGCAGU (SEQ. ID. NO: 406)
hsa-mir-147b	UAUAAAUUCUAGUGGAAACAUUUCUGCACAACUAGAUUCUGGACACCAGU GUGCGGAAUAGCUUCUGCUACAUAUUUUUAGG (SEQ. ID. NO: 407)
hsa-mir-181d	GGUCACAAUCAACAUUCAUUGUUGUGCGGUGGGUUGUGAGGACUGAGGCC AGACCCACCGGGGAUGAAUGUCACUGUGGCUGGG (SEQ. ID. NO: 408)
hsa-mir-18b	UCUCUUGUGUUAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAUGUAAGCAGCUUAGAAU CUACUGCCCUAAAUGCCCCUUCUGGCACAGGCUGCC (SEQ. ID. NO: 409)
hsa-mir-193b	GUCUCAGAAUCGGGGUUUUGAGGGCGAGAUAGUUUAUGUUUAUCCAA CUGGCCCUCAAAGUCCCGCUUUUGGGGUCA (SEQ. ID. NO: 410)
hsa-mir-200001	CCUUAUCCUUGCAACGAACCUGAGCCACUGAUUCAGUAAAUAUCUCAGU GGCACAUGUUUGUUGUGAGGGUCAAAGA (SEQ. ID. NO: 411)
hsa-mir-200002	AUAUUUGAGGAGAGGUUAUCCGUGUUAUGUUCGCUUCAUUAUCAUGAAU AAUACAUGGUUAACCUCUUUUUGAAUAUCA (SEQ. ID. NO: 412)
hsa-mir-200003	GGAAGUGCCCUACUUGGAAAGGCAUCAGUUGCUUAGAUUAUCAUGUAACUA UUCCCUUUCUGAGUAGAGUAAGUCUUA (SEQ. ID. NO: 413)
hsa-mir-200004	CCUUAUCCUUGCAACUUAACUGAGUCAUUGAUUCAGUAAAACAUUCAU GGCACAUGUUUGUUGUAGGGUCAAGA (SEQ. ID. NO: 414)
hsa-mir-200007	GCUAGAGAAGGUAGAGGAGAUUGGCGCAGGGACACGGGCAAAGACUUGG GGGUUCCUGGGACCCUCAGACGUGUGUCCUCUUCUCCUCCUCCAGGU GUAUG (SEQ. ID. NO: 415)
hsa-mir-200008	CCUUCUCCCAUACCAUUGCAUAUCGGAGUUGUGAAUUCUAAAACACCU CCUGUGUGCAUGGAUACAGGAGGGUGA (SEQ. ID. NO: 416)
hsa-mir-20b	CUAGUAGUACCAAAGUGCUCUAUAGUGCAGGUAGUUUUGGCAUGACUCUAC UGUAGUAUGGGCACUCCAGUACUCUUGGA (SEQ. ID. NO: 417)
hsa-mir-216b	GCAGACUGGAAAAUCUCUGCAGGCAAUGUGAUGUCACUGAGGAAAUACAC ACACUUAACCGUAGAGAUUCUACAGUCUGACA (SEQ. ID. NO: 418)
hsa-mir-301b	GCCGCAGGUGCUCUGACGAGGUUGCACUACUGUCUCUGAGAAGCAGUG CAAUGAUUUGUCAAGCAUCUGGGACCA (SEQ. ID. NO: 419)

[0353]

名称	发夹前体 (5' → 3')
hsa-mir-329-1	GUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAAUGAGGACGAA ACACACCUGGUUAACCUCUUUUCCAGUAUCA (SEQ. ID. NO: 420)
hsa-mir-329-2	GUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAAUGAGGACGAA ACACACCUGGUUAACCUCUUUUCCAGUAUCA (SEQ. ID. NO: 421)
hsa-mir-33b	CGGCCCCGCGGUGCAUUGCUGUUGCAUUGCAGUGUGAGGCGGGUGC AGUGCCUCGGCAGUGCAGCCCGGAGCCGGCC (SEQ. ID. NO: 422)
hsa-mir-374b	ACUCGGAUGGAUUAUACAACCUGCUAAGUGUCCUAGCACUAGCAGGU UGUAUUAUCAUUGUCCGUGUCU (SEQ. ID. NO: 423)
hsa-mir-375	CUCCCCCCCCGCGACGAGCCCCUCGCACAAACCGGACCUGAGCGUUUUGU UCGUUCGGCUCGCGUGAGGCAGGGGCG (SEQ. ID. NO: 424)
hsa-mir-376a-1	UAUUUAAAAGGUAGAUUCCUUCUAUGAGUACAUAUUUUAUGAUUAAUC AUAGAGGAAAUCCACGUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 425)
hsa-mir-376a-2	UAUUUAAAAGGUAGAUUCCUUCUAUGGUUACGUGUUUGAUGGUUAAUC AUAGAGGAAAUCCACGUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 426)
hsa-mir-376b	GUUUUUAAAACGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUACGUGAUUCCUGGUUAAU CAUAGAGGAAAUCCAUGUUUUCAGUAUCA (SEQ. ID. NO: 427)
hsa-mir-376c	UAUUUAAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUUAUGUUUUUAUGGUUAAAC AUAGAGGAAAUCCACGUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 428)
hsa-mir-376c	UAUUUAAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUUAUGUUUUUAUGGUUAAAC AUAGAGGAAAUCCACGUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 429)
hsa-mir-377	ACCCUUGAGCAGAGGUUGCCUUGGUGAAUUCGUUUUAUUUAUGUUGAA UCACACAAAGGCAACUUUUGUUUGAGUAUCA (SEQ. ID. NO: 430)
hsa-mir-378	CACCCAGGGCUCUGACUCCAGGUCCUGUGUUAUCCUAGAAUAGCACU GGACUUGGAGUCAGAAGGCCUGAGUGGA (SEQ. ID. NO: 431)
hsa-mir-379	CCUGAAGAGAUGGUAGACUAUGGAACGUAGGCGUUUAUGAUUUCUGACCUA UGUAACAUGGUCCACUAACUCUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 432)
hsa-mir-380	ACCUGAAAAGAUGGUUGACCAUAGAACAUGCGCUAUCUCUGUGUCGUAUG UAAUAUGGUCCACAUCUUCUCAUAUCA (SEQ. ID. NO: 433)
hsa-mir-410	ACCUGAGAAGAGGUUGUCUGUGAUGAGUUCGCUUUUUAUUAAUGACGAAUA UAACACAGAUGGCCUGUUUUCAGUACC (SEQ. ID. NO: 434)
hsa-mir-421	CAUUGUAGGCCUCAUUAUAAUGUUUGUUGAAUGAAAAAUGAAUCAUAC AGACAUUAUUGGGCGCCUGCUCUGU (SEQ. ID. NO: 435)
hsa-mir-429	GCCGAUGGGCGUCUUAACAGACAUGGUUAGACCUGGCCUCUGUCUAAUA CUGUCUGGUAAAACCGUCCAUCGCGUG (SEQ. ID. NO: 436)
hsa-mir-431	UCCUGCGAGGUGUCUUGCAGGCCGUCAUGCAGGCCACACUGACGGUAAAC GUUGCAGGUUGUCUUGCAGGGCUUCUCGCAAGACG (SEQ. ID. NO: 437)
hsa-mir-432	CUCCUCCAGGUCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGGAUCCUCUAUUUCCUUA CGUGGGCCACUGGAUGGCUCUCCAUGUCUUGGAGUAGAU (SEQ. ID. NO: 438)
hsa-mir-433	CGGGGAGAAGUACGGUGAGCCUGUCAUUAUUCAGAGAGGCUAGAUCUCC UGUGUUGAGAAGGAUCAUGAUGGGCUCCUGGUGUUCUCCAGGUA (SEQ. ID. NO: 439)
hsa-mir-449a	UGUGAUGAGCUGGCAGUGUAUUGUAGCUGGUUGAAUAUGUGAAUGGCA UCGGCUAACAUGCAACUGCUGUCUUAUUGCAUA (SEQ. ID. NO: 440)
hsa-mir-449b	UGAAUCAGGUAGGCAGUGUAUUGUAGCUGGCUGCUUGGGUCAAGUCAG CAGCCACAACUACCCUGCCACUUGCUUCUGGA (SEQ. ID. NO: 441)
hsa-mir-450a-1	ACUAAACUGUUUUUGCGAUGUGUCCUAAUAUGCACUAUAAUAUUAUGG GAACAUUUUGCAUGUAUAGUUUUGUAU (SEQ. ID. NO: 442)

[0354]

名称	发夹前体 (5' → 3')
hsa-mir-450a-2	GCUAAACUAAUUUUUGCGAUGUGUUCUAAUAUGUAAUAUAAUUGUAUUGG GGACAUUUUGCAUUCAUAGUUUUUGUAU (SEQ. ID. NO: 443)
hsa-mir-451	AAUGGCAAGGAAACCGUUACCAUACUGAGUUUAGUAAUGGUAAUGGUUC UCUUGCUAUACC (SEQ. ID. NO: 444)
hsa-mir-452	AAGCACUUACAACUGUUUGCAGAGGAAACUGAGACUUUGUAACUAUGUCU CAGUCUCAUCUGCAAAGAAGUAAGUGCUUUGCC (SEQ. ID. NO: 445)
hsa-mir-453	AGAAGAUGCAGGAAUGCUGCGAGCAGUGCCACCUCAGGUACUCGGAGG GAGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCAUUAUUUAA (SEQ. ID. NO: 446)
hsa-mir-454	AUCCUAGAACCCUAUCAUAUUGUCUCUGCUGUGUAAUAGUUCUGAGUA GUGCAUAUUGCUUAUAGGGUUUUUGGUGUUU (SEQ. ID. NO: 447)
hsa-mir-455	GGCGUGAGGGUAUGUGCCUUUGGACUACAUCGUGGAAGCCAGCACAUG CAGUCCAUGGGCAUAUACACUUGCCUCAAG (SEQ. ID. NO: 448)
hsa-mir-484	CUGGGAACCCCGGGGGGGGGCGGGGCCUCGCGGCCUGCAGCCUCGUCAG GCUCAGUCCCCUCCCGAUAAACCCCUAA (SEQ. ID. NO: 449)
hsa-mir-485	GUACUUGGAGAGAGGCGUGGCCGUGAUGAAUUCGAUUAUCAAAGCGAGU CAUACACGGCUCUCCUCUCUUUUAGUGUCA (SEQ. ID. NO: 450)
hsa-mir-486__os	CCCUGGGGCAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGGCCCUCAUGCUGCCAG CUCGGGGCAGCUCAGUACAGGAUACUCGGGGUGG (SEQ. ID. NO: 451)
hsa-mir-487	UACUUGAAGAGUGGUUAUCCUGCUGUGUUCGCUAAUUUUAUGACGAUUC AUACAGGGACAUCAGUUUUUCAGUAUC (SEQ. ID. NO: 452)
hsa-mir-488	AAUCAUCUCUCCAGAUAAUUGGCACUCUCAACAAGUUUCCAAAUUGUUU GAAAGGCUAUUUUCUUGGUCAGAUACUCU (SEQ. ID. NO: 453)
hsa-mir-490	UUGUUCGACACCAUGGAUCUCCAGGUGGGUCAAGUUUAGAGAUGCACCAA CCUGGAGGACUCCAUGCUGUUGAGCUGUU (SEQ. ID. NO: 454)
hsa-mir-493	CUCCAGGGCUUUGUACAUGGUAGGCUUUAUUAUUCGUUUGCACAUUCG GUGAAGGUCUACUGUGUGCCAGGCCUGUGCCA (SEQ. ID. NO: 455)
hsa-mir-497	GCUCCCCGCCAGCAGCACACUGUGGUUUUGUACGGCACUGUGGCCACGUC CAAACACACUGUGGUGUUAGAGCGAGGGUGGGGGAG (SEQ. ID. NO: 456)
hsa-mir-502	CCCCUCUCUAAUCCUUGCUAUCUGGGUGCUAGUGCUGGCUCAAUGCAAUG CACCUGGGCAAGGAUUCAGAGAGGGGGA (SEQ. ID. NO: 457)
hsa-mir-503	AGCCGUGCCCUAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAGUGAGCGAUCCGUGCUC UGGGGUAAUUGUUUCCGUGCCAGGGUAAGUCUGG (SEQ. ID. NO: 458)
hsa-mir-505	ACCCAGUGGGGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGUUUCUGCCAGUUUAGCGUC AACACUUGCUGGUUUCUCUCUGGAGCA (SEQ. ID. NO: 459)
hsa-mir-509-1	GUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAUAGAUUG GUACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAU (SEQ. ID. NO: 460)
hsa-mir-509-2	GUGGUACCCUACUGCAGACGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAUAGAUUG UACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAU (SEQ. ID. NO: 461)
hsa-mir-509-3	GUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAUAGAUUG GUACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAU (SEQ. ID. NO: 462)
hsa-mir-514-1	CUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAAAAUUGAU UGACACUUCUGUGAGUAGAGUACGCAUGA (SEQ. ID. NO: 463)
hsa-mir-514-2	CUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAAAAUUGAU UGACACUUCUGUGAGUAGAGUACGCAUGA (SEQ. ID. NO: 464)
hsa-mir-514-3	CUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAAAAUUGAU UGACACUUCUGUGAGUAGAGUACGCAUGA (SEQ. ID. NO: 465)
hsa-mir-92b	GGCGGGCGGGAGGGACGGGACGCGGUGCAGUGUUGUUUUUCCCCGCC AAUAUUGCACUCGUCCCCGCCUCCGGCCCCCCCCG (SEQ. ID. NO: 466)

[0355] 表 A4. 微小 RNA 序列

[0356]

名称	成熟的微小 RNA (5'至 3')
hsa-miR-100516	UACUCAAAAAGCUGUCAGUCA (SEQ. ID. NO: 467)
hsa-miR-100701	AAGGUUACUUGUUAGUUCAGG (SEQ. ID. NO: 468)
hsa-miR-100760	GCACUGAGAUGGGAGUGGUGUA (SEQ. ID. NO: 469)
hsa-miR-100885	GCGACCCAUAACUUGGUUUCAG (SEQ. ID. NO: 470)
hsa-miR-100887-3p	CCUGGAAACACUGAGGUUGUGU (SEQ. ID. NO: 471)
hsa-miR-100887-5p	UAUACCUCAGUUUUAUCAGGUG (SEQ. ID. NO: 472)
hsa-miR-100891-3p	UGGUGGUUUACAAAGUAAUUA (SEQ. ID. NO: 473)
hsa-miR-100891-5p	UGGAUUUCUUUGUGAAUCACCA (SEQ. ID. NO: 474)
hsa-miR-200001	UGCAACGAACCUGAGCCACUGA (SEQ. ID. NO: 475)
hsa-miR-200002	AUAAUACAUGGUUAACCUCUUU (SEQ. ID. NO: 476)
hsa-miR-200003	UACUUGGAAAGGCAUCAGUUG (SEQ. ID. NO: 477)
hsa-miR-200004	UGCAACUUACCUGAGUCAUUGA (SEQ. ID. NO: 478)
hsa-miR-200007	GUAGAGGAGAUGGCGCAGGG (SEQ. ID. NO: 479)
hsa-miR-200008	UACCCAUUGCAUAUCGGAGUU (SEQ. ID. NO: 480)
hsa-mir-486 os	CGGGGCAGCUCAGUACAGGAU (SEQ. ID. NO: 481)

[0357] 表 A5. 微小 RNA 发夹前体序列

名称	发夹前体 (5' → 3')
hsa-miR-100516	GGCAGUGCUCUACUCAAAAAGCUGUCAGUCACUUAGA UUACAUGUGACUGACACCUCUUUGGGUGAAGGAAGGCUCA (SEQ. ID. NO: 482)
hsa-miR-100701	AACUUGUUAGAAGGUUACUUGUUAGUUCAGGACCUCUUAU ACUUUCUGCCUGAACUAUUGCAGUAGCCUCCUACUGGUUAU (SEQ. ID. NO: 483)
hsa-miR-100760	CCUGAGCCUUGCACUGAGAUGGGAGUGGUGUAAGGCUCAGG UAUGCACAGCUCCCAUCUCAGAACAAGGCUCGGGUG (SEQ. ID. NO: 484)
hsa-miR-100885	CCUGGCCCAUGAAAUCAAGCGUGGGUGAGACCUGGUGCAG AACGGGAAGGCGACCCAUAACUUGGUUUCAGAGGCUGUGAG (SEQ. ID. NO: 485)

[0359]

hsa-miR-100887-3p	UUAGUGGUACUAUACCUCAGUUUUAUCAGGUGUUCUAAA AUCACCUGGAAACACUGAGGUUGUGUCUCACUGAAC (SEQ. ID. NO: 486)
hsa-miR-100887-5p	UUAGUGGUACUAUACCUCAGUUUUAUCAGGUGUUCUAAA AUCACCUGGAAACACUGAGGUUGUGUCUCACUGAAC (SEQ. ID. NO: 487)
hsa-miR-100891-3p	UGAAGUGCUGUGGAUUUCUUUGUGAAUCACCAUAUCUAAGC UAAUGUGGUGGUGGUUUACAAAGUAAUUCAUAGUGCUUCA (SEQ. ID. NO: 488)
hsa-miR-100891-5p	UGAAGUGCUGUGGAUUUCUUUGUGAAUCACCAUAUCUAAGC UAAUGUGGUGGUGGUUUACAAAGUAAUUCAUAGUGCUUCA (SEQ. ID. NO: 489)
hsa-miR-200001	CCUUAUCCUUGCAACGAACCUGAGCCACUGAUUCAGUAAAA UACUCAGUGGCACAUGUUUGUUGAGGGUCAAAAGA (SEQ. ID. NO: 490)
hsa-miR-200002	AUAUUUGAGGAGAGGUUAUCCGUGUUAUGUUCGCUUCAUUA UCAUGAAUAAUACAUGGUUAACCUCUUUUUGAAUAUCA (SEQ. ID. NO: 491)
hsa-miR-200003	GGAAGUGCCCUACUUGGAAAGGCAUCAGUUGCUUAGAUAUACA GUAACUAUUCUUUCUGAGUAGAGUAAGUCUUA (SEQ. ID. NO: 492)
hsa-miR-200004	CCUUAUCCUUGCAACUUAACCUGAGUCAUUGAUUCAGUAAAAC AUUCA AUGGCACAUGUUUGUUGUAGGGUCAAAAGA (SEQ. ID. NO: 493)
hsa-miR-200007	GCUAGAGAAGGUAGAGGAGAUGGCGCAGGGGACACGGGCAAAG ACUUGGGGGUUCUGGGACCCUCAGACGUGUGUCCUCUUCUCC UCCUCCAGGUGUAUG (SEQ. ID. NO: 494)
hsa-miR-200008	CCUUCUCCCAUACCCAUUGCAUAUCGGAGUUGUGAAUUCUC AAAACACCUCUGUGUGCAUGGAUUACAGGAGGGUGA (SEQ. ID. NO: 495)
hsa-mir-486 os	CCCUGGGGCAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGGCCCUUCAU GCUGCCCAGCUCGGGGCAGCUCAGUACAGGAUACUCGGGGUGG (SEQ. ID. NO: 496)

[0360] 表 A6. 微小 RNA 序列

[0361]

名称	微小 RNA(5' → 3')
hsa-mir-18b-3p	CUGCCCUAAAUGCCCUUCUGGC (SEQ. ID. NO: 497)
hsa-miR-618	UUAAUAUGUACUGACAAAGCGU (SEQ. ID. NO: 498)
hsa-miR-619	UUUCCGGCUCGCGUGGGUGUGU (SEQ. ID. NO: 499)

[0362]

hsa-miR-620	AUGUUGGGAGCGGGCAGGUUGG (SEQ. ID. NO: 500)
hsa-miR-723-5p	AGUACCACGUGUCAGGGCCACAUGA (SEQ. ID. NO: 501)
hsa-miR-816	UUGGGGAAACGGCCGCUGAGUGA (SEQ. ID. NO: 502)
hsa-miR-817	CUGUAUGCCCUACCCGCUCAGC (SEQ. ID. NO: 503)
hsa-miR-821-1	GCGGCGGCGGCGGAGGCU (SEQ. ID. NO: 504)
hsa-miR-821-2/3	GCGGCGGCGGCGGAGGCU (SEQ. ID. NO: 505)
hsa-miR-828-3p	UCUAGUAAGAGUGGCAGUCGA (SEQ. ID. NO: 506)
hsa-miR-828-5p	AUGCUGACAUUUUACUAGAGG (SEQ. ID. NO: 507)
hsa-miR-831-1	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC (SEQ. ID. NO: 508)
hsa-miR-831-2	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC (SEQ. ID. NO: 509)
hsa-miR-831-3/-4/-5	UGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCC (SEQ. ID. NO: 510)
hsa-miR-840-3p	ACUCGGCGUGGCGUCGGUCGUGG (SEQ. ID. NO: 511)
hsa-miR-840-5p	UCGACCGGACCUCGACCGGCUC (SEQ. ID. NO: 512)
hsa-miR-845-1	AAAGCAUGCUCAGUGGCGC (SEQ. ID. NO: 513)
hsa-miR-845-2	AAAGCAUGCUCAGUGGCGC (SEQ. ID. NO: 514)
hsa-miR-847	CAGAGAGGACCACUAUGGCGGG (SEQ. ID. NO: 515)
hsa-miR-848	AUUGCCAUCCCCUAUGGACCAG (SEQ. ID. NO: 516)
hsa-miR-849	UGUCUACUACUGGAGACACUGG (SEQ. ID. NO: 517)
hsa-miR-850	UUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCC (SEQ. ID. NO: 518)
hsa-miR-853	UGGGAUCUCCGGGGUCUUGGUU (SEQ. ID. NO: 519)
hsa-miR-857	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCCGG (SEQ. ID. NO: 520)
hsa-miR-864	AAAAGCUGAGUUGAGAGG (SEQ. ID. NO: 521)
hsa-miR-151	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGA (SEQ. ID. NO: 522)

[0363]

表 A7. 微小 RNA 发夹前体序列

名称	发夹前体(5' → 3')
>hsa-miR-18b-3p	CUUGUGUUAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAGUGAAGCAGCUUAGA AUCUACUGCCCUAAAUGCCCCUUCUGGCACAGG (SEQ. ID. NO: 523)
>hsa-miR-618	UUUUUGUGAAUAUGUCAUUAUAUGUACUGACAAAGCGUAUCUG UGUAAUAAUAUGCUUUUUGUCAGUACAUGUUAUUGGUUAUUUC AUAACAA (SEQ. ID. NO: 524)
>hsa-miR-619	GCGGCGUGCUGGACCCACCCGGCCGGGAUAGUGCUCCUGGUUGUU UCCGGCUCGCGUGGGUGUGUCGGCGGCGGG (SEQ. ID. NO: 525)
>hsa-miR-620	CGCCCCACGUGGCCCCGCCCCUGAGGCCGGCGCUGCCGCCAUGU UGGGAGCGGGCAGGUUGGGAGCG (SEQ. ID. NO: 526)
>hsa-miR-723-5p	GCCACCUUCCGAGCCUCCAGUACCACGUGUCAGGGCCACAUGAGCUG GGCCUCGUGGGCCUGAUGUGGUGCUGGGGCCUCAGGGGUCUG (SEQ. ID. NO: 527)
>hsa-miR-816	GGUUUUGGGGAAACGGCCGCUGAGUGAGGCGUCGGCUGUGUUUCUC ACCGCGGUCUUUCCUCCACUC (SEQ. ID. NO: 528)
>hsa-miR-817	CUUGGUGACGCGUAUGCCCUACCCGCUCAGCCCCUGGGGCGGCUU GGCAGACAGUACAGCAUCCAGGGGAGUCAAGGGCAUGGGGCGAGACC AGA (SEQ. ID. NO: 529)
>hsa-miR-821-1	GCGGCGGCGGCGGAGGCGUCUGGGGCGGCGUCUGCUGGGGCGG CUGCGGCGGCGGCGUCUGCGGGGCGUCUGCUGCUGUUGC (SEQ. ID. NO: 530)
>hsa-miR-821-2/3	GCGGCGGCGGCGGCGGAGGCGUCGGGCGGCGACCGUGGCAGAGGC GGUGGCGGAGGCCUCCUGGCGGAGGCGGAAGC (SEQ. ID. NO: 531)

[0364]

>hsa-mir-828-3p	CUUCCUCAUGCUGACAUUUUACUAGAGGGUAAAAUUAUAACCUUCUA GUAAGAGUGGCAGUCGAAGGGAAG (SEQ. ID. NO: 532)
>hsa-mir-828-5p	CUUCCUCAUGCUGACAUUUUACUAGAGGGUAAAAUUAUAACCUUCUA GUAAGAGUGGCAGUCGAAGGGAAG (SEQ. ID. NO: 533)
>hsa-mir-831-1	GCUCCGCCCCACGUCGCAUGC GCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGC UUCGGAGGCCCCGCUCUGCUGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUGA AGCCUCCGGAUGCCAGUCCCUCAUCGUGGCCUGGUCGCGCUGUGG CGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO: 534)
>hsa-mir-831-2	GCUCCGCCCCACGUCGCAUGC GCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGC UUCGGAGGCCCCGCCUGCUGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUGA AGCCUCCGGAUGCCAGUCCCUCAUCGUGGCCCGGUCGCGCUGUGG CGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO: 535)
>hsa-mir-831-3/-4/-5	CGCUCCGCCCCACGUCGCAUGC GCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAG CUUCCGGAGGCCCCGCCUGCUGCCGACCCUGUGGAGCGGAGGGUG AAGCCUCCGGAUGCCAGUCCCUCAUCGUGGCCCGGUCGCGCUGUG GCGAAGGGGGCGGAGC (SEQ. ID. NO: 536)
>hsa-mir-840-3p	UUCAUCAAGACCCAGCUGAGUCACUGUCACUGCCUACCAUUCUGAC CGGACCUCGACCGGCUCGUCUGUUGCCAAUCGACUCGGCGUGGC GUCGGUCGUGGUAGAUAGGCGGUCAUGCAUACGAAUUUUCAGCUCU UGUUCUGGUGAC (SEQ. ID. NO: 537)
>hsa-mir-840-5p	UUCAUCAAGACCCAGCUGAGUCACUGUCACUGCCUACCAUUCUGAC CGGACCUCGACCGGCUCGUCUGUUGCCAAUCGACUCGGCGUGGC GUCGGUCGUGGUAGAUAGGCGGUCAUGCAUACGAAUUUUCAGCUCU UGUUCUGGUGAC (SEQ. ID. NO: 538)
>hsa-mir-845-1	CGCGAGGCCGGGUGCAGCGCUUCAGUAGCUCAUGGCUCUGUAGAG UGCGCAUGGCCAAGCAAAGGAAAGCAUGCUCCAGUGGCGCA (SEQ. ID. NO: 539)
>hsa-mir-845-2	AGUAACCACUUAGUGUGUAUUGACUUGUCAGAAUUUUCAGAAUUAA AGCAUGCUCAGUGGCGCA (SEQ. ID. NO: 540)
>hsa-mir-847	UUACUGUGUCAUUGUUGCUGUCAUUGCUACUGAGGAGUACUGACCAG AAUCAUCUGCAACUCUAGUUGGCAGAGAGGACCACUAGGCGGGUAG (SEQ. ID. NO: 541)
>hsa-mir-848	UGGGCCAGAUUGCCAUCCCCU AUGGACCAGAAGCCAAGGAUCUCUCUA GUGAUGGUCAGAGGGCCCAAUGGCAGGGAUACCCA (SEQ. ID. NO: 542)
>hsa-mir-849	GCUUCUGUCUACUACUGGAGACACUGGUAGUAUAAAACCCAGAGUCUC CAGUAAUGGACGGGAGC (SEQ. ID. NO: 543)
>hsa-mir-850	CUGGGUAGGGCCUGGCUCUCCUUUAGGAAAACCUUCUGUGGG GAGUGGGGCUUCGACCCUAACCCAG (SEQ. ID. NO: 544)
>hsa-mir-853	CCUGGGCUCUGACCUGAGACCUCUGGGUUCUGAGCUGUGAUUGCUC UCGAGCUGGGAUUCGCGGGGUCUUGGUUCAGGG (SEQ. ID. NO: 545)
>hsa-mir-857	GGGCCCCGCCCCAGGAGCGGGGCCUGGGCAGCCCCGUGUGUUGAGGAA GGAAGGCAGGGCCCCCGCUCCCGGGCCU (SEQ. ID. NO: 546)
>hsa-mir-864	CCUUCUCUUCUCAGUUCUCCCCAAGUUAGGAAAAGCUGAGUUGAGAGGG (SEQ. ID. NO: 547)
>hsa-mir-151	GUCUCUCUUCAGGGCUCCCGAGACACAGAAACAGACACCUGCCCUCGAG GAGCUCACAGUCUAGAC (SEQ. ID. NO: 548)

[0365] 表 A8. 微小 RNA 序列和发夹前体序列

名称	成熟的微小 RNA (5' → 3')	发夹前体序列
[0366] hsa-miR-544	AUUCUGCAU UUUUAGCAA GUUC (SEQ. ID. NO: 549)	CACCUAGGGAUCUUGUUAAAAAGCAGAUUCUGAU UCAGGGACCAAGAUUCUGCAUUUUUAGCAAGUUC UCAAGUGAUG (SEQ. ID. NO: 550)

[0367] 在本说明书中, 碱基是指通常在天然存在的 DNA 或 RNA 中找到的核苷酸碱基中的任何一种。碱基可以是嘌呤或嘧啶。嘌呤碱基的实例包括腺嘌呤 (A) 和鸟嘌呤 (G)。嘧啶碱基的实例包括胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C) 和尿嘧啶 (U)。腺嘌呤可被 2,6- 二氨基嘌呤取代。

[0368] 已显示本说明书中披露的核酸分子序列含有尿嘧啶碱基。尿嘧啶碱基出现在 RNA 分子中。本发明还包括 DNA 分子。该 DNA 分子的碱基序列与该 RNA 分子相同, 只是在 DNA 分子中尿嘧啶碱基被胸腺嘧啶碱基取代。

[0369] 序列中的每个碱基均可与互补的碱基形成 Watson-Crick 碱基对。本文中使用的 Watson-Crick 碱基对是指在例如下列碱基: 腺嘌呤和胸腺嘧啶 (A-T); 腺嘌呤和尿嘧啶 (A-U); 并且胞嘧啶和鸟嘌呤 (C-G) 之间有氢键相互作用。

[0370] 等同物是指一些分子, 其中例如在 SEQ ID NO: 1-94 中达到 30% 的连续碱基为摇摆碱基, 和 / 或达到 10%, 优选达到 5% 的连续碱基为非互补的。

[0371] 如在本文中使用的, 摇摆碱基是指: 在分子序列中 1) 用尿嘧啶取代胞嘧啶, 或 2) 用鸟嘌呤取代腺嘌呤。这些摇摆碱基取代通常称为 UG 或 GU 摇摆。表 B 示出了分子中连续碱基的数量和摇摆碱基的最大数量。

[0372] 表 B. 连续碱基数量和摇摆碱基的最大数量

[0373]

连续碱基的数量	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
摇摆碱基对的最大数量	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6

[0374] 本文中使用的术语“非互补”是指插入的、缺失的、错配的或其组合。插入是指在上述任何碱基的连续序列中的嵌入。缺失是指连续序列中存在的任何部分的去除。错配是指用不同的碱基取代连续序列中的一个碱基。

[0375] 插入、缺失或错配可以发生在连续的序列中的任何位置, 例如在分子连续的序列的两个末端之一或分子连续的序列之内。典型地, 如果连续的序列相对较短例如长度为从约 10 至约 15 个碱基, 则缺失或错配发生在连续的序列的末端。如果连续的序列相对较长例如最少 16 个的连续序列, 则插入、缺失或错配可发生在连续序列的任何位置。

[0376] 例如, 当连续碱基的数量是 10 至 19, 则连续的碱基中没有或只有一个可以为

插入的、缺失的或错配的；当连续碱基的数量是 20 或更多，则允许 0 个、1 个或 2 个插入、缺失或错配。

[0377] 除了微小 RNA 的至少 10 个连续的核苷酸，该分离的 DNA 或 RNA 分子可能还具有一个或多个附加的核苷酸。附加的核苷酸的数量没有上限。典型地，将不多于约 500 个核苷酸，优选将不多于约 300 个核苷酸添加到微小 RNA 的至少 10 个连续的碱基中。

[0378] 可以添加任何核苷酸。附加的核苷酸可以包括任何上述的碱基。因此，例如，附加的核苷酸可以是 A、G、C、T 或 U 中的一种或多种。

[0379] 在一个实施例中，微小 RNA 是发夹前体序列或其片段的一部分。例如，表 A1 中的 SEQ ID NO :95-187 示出的适合的发夹前体序列。下面示出了其他的发夹前体序列：表 A3 的 SEQ ID NO :375-466；表 A5 的 SEQ ID NO :482-496；表 A7 的 SEQ ID NO :523-548 并且表 A8 的 SEQ ID NO :550。

[0380] 所述片段可以是发夹前体序列的任何片段，该片段在 5' 端和 / 或在 3' 端包含至少 10 个，优选至少 15 个，更优选至少 20 个核苷酸。优选地，核苷酸序列位于微小 RNA 存在的发夹前体中。

[0381] 微小 RNA 或发夹前体可插入一个载体中，例如一个重组载体。典型地，为了构建包含微小 RNA 的重组载体，将包含微小 RNA 序列的发夹前体序列整合到该载体中。参见例如 Chen et al. Science 2004. 303 :83-86。

[0382] 重组载体可以是任何重组载体，例如质粒、粘粒或噬菌体。重组载体通常具有复制起点。该载体可以是例如病毒载体，如腺病毒载体或腺病毒相关病毒 (AAV) 载体，参见：Ledley 1996, Pharmaceutical Research 13 :1595-1614 和 Verma et al. Nature 1997, 387 :239-242。

[0383] 载体可进一步包括选择性标记。合适的选择性标记包括抗药性标记如四环素或庆大霉素，或者可检测的基因标记如 β -半乳糖苷酶或荧光素酶。

[0384] 在一个优选的实施例中，该分离的 DNA 或 RNA 分子包含 SEQ ID NO :1-187 中示出的任何一个微小 RNA 序列或发夹前体序列。

[0385] 在另一个优选的实施例中，该分离的 DNA 或 RNA 分子包含 SEQ ID NO :281-466 中示出的任何一个微小 RNA 序列或发夹前体序列。

[0386] 在另一个优选的实施例中，该分离的 DNA 或 RNA 分子包含 SEQ ID NO :467-496 中示出的任何一个微小 RNA 序列或发夹前体序列。

[0387] 在另一个优选的实施例中，该分离的 DNA 或 RNA 分子包含 SEQ ID NO :497-548 中示出的任何一个微小 RNA 序列或发夹前体序列。

[0388] 在另一个优选的实施例中，该分离的 DNA 或 RNA 分子包含 SEQ ID NO :549-550 中示出的任何一个微小 RNA 序列或发夹前体序列。

[0389] 在本说明书中，“分离的”是指该分子基本上不含其他的核酸。基本上不含其他的核酸是指该分子的至少约 90%，优选至少约 95%，更优选至少约 98% 不含其他核酸。

[0390] 优选地，该分子基本上是纯的，这指分子不仅不含其他的核酸，而且不含在该分子的合成和分离中使用的其他材料。在合成中使用的材料包括例如酶。在分离中使用的材料包括例如凝胶，如 SDS-PAGE。分子的至少约 90%，优选至少约 95%，更优选至少约 98% 不含这些材料。

[0391] 微小 RNA 或发夹前体中的碱基序列是高度保守的。由于高度保守性,序列可来自任何哺乳动物的细胞。哺乳动物的实例包括宠物动物象狗和猫、农场动物象牛、马和羊、实验室动物象大鼠、小鼠和兔,以及灵长类动物象猴子和人类。优选地,哺乳动物是人类或小鼠。

[0392] 修饰的单链微小 RNA 分子

[0393] 在另一个实施例中,本发明涉及一种修饰的单链微小 RNA 分子。该修饰的单链微小 RNA 分子可以是上述微小 RNA 分子、发夹前体分子或其等同物中的任何一种,只是所述修饰的分子包括至少一个修饰的部分(即至少一个部分不是未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或未修饰的核糖核苷酸部分)。在该实施例中,修饰的微小 RNA 分子包括最少 10 个部分,优选最少 13 个,更优选最少 15 个,甚至更优选最少 18 个,最优选最少 21 个部分。

[0394] 修饰的微小 RNA 分子优选包括最多 50 个部分,更优选最多 40 个,甚至更优选最多 30 个,最优选最多 25 个,最理想是最多 23 个部分。可以通过将上述任何一个最小值与上述任何一个最大值结合而获得合适的部分的最小和最大数量的范围。

[0395] 每个修饰的部分均包含结合于主链单元的碱基。主链单元可以是能够稳定结合碱基且形成寡聚链的任何分子单元。在本说明书中,修饰部分的主链单元不包括通常在天然存在的 DNA 或 RNA 分子中存在的主链单元。

[0396] 这些修饰的微小 RNA 分子增强了对核酸酶的耐受性。因此,与仅包含未修饰的核糖核苷酸部分、仅包含未修饰的脱氧核糖核苷酸部分或同时包含二者的序列相比,该分子对核酸酶的耐受性增加。这些修饰的部分在本领域中是熟知的,并且在例如 Kurreck 的 Eur. J. Biochem. 270,1628-1644(2003) 中已经加以综述。

[0397] 耐受的核酸酶可以是核酸外切酶、核酸内切酶或者二者均有。核酸外切酶可以是 3' → 5' 核酸外切酶或 5' → 3' 核酸外切酶。3' → 5' 人类核酸外切酶的实例包括 PNPT1、沃纳综合征螺旋酶(Wernersyndrome helicase)、RRP40、RRP41、RRP42、RRP45 和 RRP46。5' → 3' 核酸外切酶的实例包括 XRN2 和 FEN1。核酸内切酶的实例包括 Dicer、Drosha、RNase4、核糖核酸酶 P、核糖核酸酶 H1、DHP1、ERCC-1 和 OGG1。既可以发挥核酸外切酶又可以发挥核酸内切酶作用的核酸酶实例包括 APE1 和 EXO1。

[0398] 修饰的部分可以存在于微小 RNA 分子中的任何位置。例如,为了保护微小 RNA 分子免受 3' → 5' 核酸外切酶的作用,该分子可以在分子的 3' 端具有至少一个修饰的部分,优选在 3' 端具有至少两个修饰的部分。如果期望保护分子免受 5' → 3' 核酸外切酶的作用,微小 RNA 分子可以在该分子的 5' 端具有至少一个修饰的部分,优选至少两个修饰的部分。为了增加该分子对核酸内切酶的耐受性,微小 RNA 分子还可以在分子的 5' 和 3' 端之间具有至少一个修饰的部分,优选至少两个修饰的部分。优选地,至少约 10%、更优选至少约 25%、甚至更优选至少约 50%、进一步更加优选至少约 75%、最优选至少约 95% 的部分是被修饰的。在一个实施例中,所有部分都是被修饰(例如,耐核酸酶的)。

[0399] 在一个修饰的微小 RNA 分子的实例中,该分子包含至少一个修饰的脱氧核糖核苷酸部分。适合的修饰的脱氧核糖核苷酸部分在本领域中是已知的。这些修饰的脱氧核糖核苷酸部分包括例如作为主链单元的硫代磷酸脱氧核糖基团。见图 1 中的结构 1。包含硫代磷酸(酯)(phosphoroamidate)脱氧核糖核苷酸部分的修饰的微小 RNA 分子通常称为硫代磷酸(PS)DNA。参见例如 Eckstein, Antisense Nucleic Acids Drug Dev. 10,117-121(2000)。

[0400] 修饰的脱氧核糖核苷酸部分的另一个合适的实例是 N' 3-N' 5 氨基磷酸 (酯) (phosphoroamidate) 脱氧核糖核苷酸部分, 它包含作为主链单元的 N' 3-N' 5 氨基磷酸脱氧核糖基团。见图 1 中的结构 2。包含氨基磷酸脱氧核糖核苷酸部分的寡核苷酸分子通常称为氨基磷酸 (NP) DNA。参见例如 Gryaznov et al., J. Am. Chem. Soc. 116, 3143-3144 (1994)。

[0401] 在另一个修饰的微小 RNA 分子的实例中, 该分子包括至少一个修饰的核糖核苷酸部分。修饰的核糖核苷酸部分的一个合适的实例是在 2' 位置的核糖核苷酸部分被取代。2' 位置的取代基可以是例如 C₁ 至 C₄ 烷基基团。C₁ 至 C₄ 烷基基团可以是饱和或非饱和的, 直链的或支链的。C₁ 至 C₄ 烷基基团的一些实例包括乙基、异丙基及烯丙基。优选的 C₁ 至 C₄ 烷基基团是甲基。见图 1 中的结构 3。包含在 2' 位置用 C₁ 至 C₄ 烷基基团取代的核糖核苷酸部分的寡核糖核苷酸分子通常被称为 2' -O-(C₁-C₄ 烷基) RNA, 例如 2' -O- 甲基 RNA (OMe RNA)。

[0402] 修饰的核糖核苷酸部分在 2' 位置的取代基的另一个合适的实例是 C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基基团。C₁ 至 C₄ 烷氧基 (烷基氧) 和 C₁ 至 C₄ 烷基基团可包含上述烷基基团中的任何一个。优选的 C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基基团是甲氧乙基。见图 1 中的结构 4。包含多于一个的在 2' 位置用 C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基基团取代的核糖核苷酸部分的寡核苷酸分子被称为 2' -O-(C₁ 至 C₄ 烷氧基 -C₁ 至 C₄ 烷基) RNA, 例如 2' -O- 甲氧乙基 RNA (MOE RNA)。

[0403] 修饰的核糖核苷酸部分的另一个合适的实例是在 2' 氧原子和 4' 碳原子之间具有一个亚甲基桥的核糖核苷酸。见图 1 中的结构 5。包含具有在 2' 氧原子和 4' 碳原子之间的亚甲基桥的核糖核苷酸部分的寡核糖核苷酸分子通常被称为锁核酸 (LNA)。参见例如 Kurreck et al., Nucleic Acids Res. 30, 1911-1918 (2002); Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs 2, 558-561 (2001); Drum et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3, 239-243 (2001); Koshkin et al., Tetrahedron 54, 3607-3630 (1998); Obika et al., Tetrahedron Lett. 39, 5401-5404 (1998)。锁核酸可从 Proligo (Paris, France 和 Boulder, Colorado, USA) 购得。

[0404] 修饰的核糖核苷酸部分的另一个合适的实例是在 2' 位置用氟基取代的核糖核苷酸。这种 2' - 氟代核糖核苷酸部分在本领域中是已知的。含有 2' - 氟代核糖核苷酸部分的分子在本文中通常称为 2' - 氟代核糖核酸 (FANA)。见图 1 中的结构 7, Damha et al., J. Am. Chem. Soc. 120, 12976-12977 (1998)。

[0405] 在修饰的微小 RNA 分子的另一个实例中, 该分子包括至少一个修饰的部分, 该修饰的部分包含结合于作为主链单元的氨基酸残基的碱基。具有至少一个结合于氨基酸残基的碱基的修饰部分在本文中被称为肽核酸 (PNA) 部分。这些部分是对核酸酶耐受的, 而且在本领域中是已知的。具有 PNA 部分的分子通常称为肽核酸。见图 1 中的结构 6。Nielsen, Methods Enzymo. 313, 156-164 (1999); Elayadi, et al, id.; Braasch et al., Biochemistry 41, 4503-4509 (2002); Nielsen et al., Science 254, 1497-1500 (1991)。

[0406] 氨基酸可以为任何氨基酸, 包括天然的或非天然的氨基酸。天然存在的氨基酸包括例如蛋白质中通常存在的 20 种最常见氨基酸, 即丙氨酸 (Ala)、精氨酸 (Arg)、天冬酰胺 (Asn)、天冬氨酸 (Asp)、半胱氨酸 (Cys)、谷氨酰胺 (Glu)、谷氨酸 (Glu)、甘氨酸 (Gly)、组氨酸 (His)、异亮氨酸 (Ileu)、亮氨酸 (Leu)、赖氨酸 (Lys)、甲硫氨酸 (Met)、苯丙氨酸 (Phe)、

脯氨酸 (Pro)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr) 和缬氨酸 (Val)。

[0407] 非天然氨基酸可以包括例如烷基、芳基或烷芳基。烷基氨基酸的一些实例包括 α -氨基丁酸、 β -氨基丁酸、 γ -氨基丁酸、 δ -氨基戊酸以及 ϵ -氨基己酸。芳基氨基酸的一些实例包括邻-、间-及对-氨基苯甲酸。烷芳基氨基酸的一些实例包括邻-、间-及对-氨基苯乙酸以及 γ -苯基- β -氨基丁酸。

[0408] 非天然存在的氨基酸还包括天然存在的氨基酸的衍生物。天然存在的氨基酸的衍生物可以包括例如将一个或多个化学基团添加至天然存在的氨基酸。

[0409] 例如,可将一个或多个化学基团添加至苯丙氨酸或酪氨酸残基芳环的 2',3',4',5' 或 6' 位置或者色氨酸残基苯环的 4',5',6' 或 7' 位置中的一个或多个位置上。该基团可以是可添加至芳环的任何化学基团。这些基团的一些实例包括羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、甲氨基、二甲氨基、硝基、卤素 (即氟、氯、溴或碘) 或者支链的或直链的 C_1 - C_4 烷基如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

[0410] 作为天然存在的氨基酸衍生物的非天然存在氨基酸的其他实例包括正缬氨酸 (Nva)、正亮氨酸 (Nle) 和羟脯氨酸 (Hyp)。

[0411] 氨基酸可以是彼此相同或不同的。碱基通过分子连接键连接于氨基酸单元。连接的实例是亚甲基羰基、乙烯羰基以及乙基连接。(Nielsen et al., Peptide Nucleic Acids-Protocols and Applications, Horizon Scientific Press, pages 1-19; Nielsen et al., Science 254:1497-1500)。PNA 部分的氨基酸残基的一个实例是 N-(2-氨基乙基)-甘氨酸。

[0412] PNA 部分的其他实例包括环己基 PNA、反向 PNA (retro-inverso PNA)、磷酸 PNA (phosphonate PNA)、丙酰 PNA 和氨基脯氨酸 PNA 部分。对这些 PNA 部分的描述,可参见 Nielsen et al., Peptide Nucleic Acids-Protocols and Applications, Horizon Scientific Press, 1-19 页的图 5。Nielsen et al. 第 7 页上的图 5 以引用形式结合于此。

[0413] PNA 可以利用本领域中已知的方法进行化学合成,例如利用改良的 Fmoc 或 tBoc 肽合成方案。PNA 具有多种理想的性质包括高解链温度 (T_m)、与核酸的高度碱基配对特异性以及不带电的分子主链。此外,PNA 不赋予 RNA 酶 H 对靶 RNA 的敏感性,并且通常具有良好的代谢稳定性。

[0414] 肽核酸也可从 Applied Biosystems (Foster City, California, USA) 购得。

[0415] 在修饰的微小 RNA 分子的另一个实例中,该分子包含至少一个吗啉代氨基磷酸核苷酸部分。包含吗啉代氨基磷酸核苷酸部分的分子通常称为吗啉代 (MF) 核酸。见图 1 中的结构 8。Heasman, Dev. Biol. 243, 209-214 (2002)。吗啉代寡核苷酸可从 Gene Tools LLC (Corvallis, Oregon, USA) 购得。

[0416] 在修饰的微小 RNA 分子的另一个实例中,该分子包含至少一个环己烯 (cyclohexene) 核苷酸部分。包含环己烯核苷酸部分的分子通常称为环己烯核酸 (CeNA)。见图 1 中的结构 10。Wang et al., J. Am. Chem. Soc. 122, 8595-8602 (2000), Verbeure et al., Nucleic Acids Res. 29, 4941-4947 (2001)。

[0417] 在修饰的微小 RNA 分子的最后一个实例中,该分子包含至少一个三环核苷酸部分。包含三环核苷酸部分的分子通常称为三环核酸 (tcDNA)。见图 1 中的结构 9。Steffens et al., J. Am. Chem. Soc. 119, 11548-11549 (1997), Renneberg et al., J. Am. Chem. Soc. 124,

5993-6002(2002)。

[0418] 该分子可以为嵌合的修饰的微小 RNA 分子。在本领域中,包含上述任何部分的混合物的嵌合分子也是已知的,而且可以利用本领域中已知方法进行制备。见例如上面引用的参考文献以及 Wanget al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96,13989-13994(1999), Liang et al., Eur. J. Biochem. 269,5753-5758(2002), Lok et al., Biochemistry 41, 3457-3467(2002) 和 Damha et al., J. Am. Chem. Soc. 120,12976-12977(2002)。

[0419] 本发明的修饰的微小 RNA 分子包括至少 10 个、优选至少 13 个、更优选至少 15 个、甚至更优选至少 20 个连续的碱基,该连续的碱基具有 SEQ ID NO:1-94、SEQ ID NO:281-374、SEQ ID NO:467-481、SEQ ID NO:497-522 或 SEQ ID NO:549 中示出的天然存在的微小 RNA 分子的连续碱基序列中的任何一个,只是该修饰的分子包含至少一个修饰的部分。在一个优选的实施例中,该修饰的微小 RNA 分子包含 SEQ ID NO:1-94、SEQ ID NO:281-374、SEQ ID NO:467-481、SEQ ID NO:497-522 或 SEQ ID NO:549 中示出的任何微小 RNA 分子的完整序列。

[0420] 只要分子中的部分的总数不超过 50 个,可将具有任何碱基序列的任何数量的附加部分(最高达到 40 个部分)插入至包含连续碱基序列的部分。附加部分可以插入至连续序列的 5'端、3'端或两端。该附加的部分可以包括微小 RNA 出现的发夹前体或任何其片段在 5'端的碱基序列和/或在 3'端的碱基序列。分子中的附加部分,如果需要,可以为上述的修饰的或未修饰的部分。

[0421] 修饰的微小 RNA 分子包括其等同物。等同物包括上述的摇摆碱基和非互补碱基。

[0422] 此外,不超过 50%,优选不超过 30%的连续部分包含脱氧核糖核苷酸主链单元。例如,表 C 和 D 示出了 19-23 个连续碱基的脱氧核糖核苷酸主链单元的最大数量。

[0423] 在另一个实施例中,除了上述摇摆碱基对和非互补碱基,对应于天然存在的微小 RNA 序列的位置 11 的部分可以为插入的、缺失的或错配的。

[0424] 如上文所定义的,修饰的微小 RNA 分子优选是分离的,更优选是纯化的。

[0425] 表 C. 包含脱氧核糖核苷酸主链单元的 50%的连续部分

[0426]

连续碱基的数量	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
脱氧核糖核苷酸主链单元的最大数量	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	11	11

[0427] 表 D. 包含脱氧核糖核苷酸主链单元的 30%的连续部分

[0428]

连续碱基的数量	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
脱氧核糖核苷酸主链单元的最大数量	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6

[0429] 在另一个实施例中,为了增加上述本发明的修饰的微小 RNA 分子或分离的 DNA 或 RNA 分子对核酸酶的耐受性,可将帽结构连接到分子的一个末端、两个末端和/或两个末端

之间。增加对例如核酸外切酶和 / 或核酸内切酶的耐受性是需要。任何本领域技术人员已知的可用于增加对核酸酶耐受性的帽结构均可以采用。

[0430] 这些帽结构的实例包括反向核苷酸帽 (inverted nucleotide cap) 和化学帽。反向核苷酸帽可以连接到 5' 和 / 或 3' 端。化学帽可以连接到该分子的一个末端、两个末端和 / 或两个末端之间。

[0431] 反向核苷酸帽是指连接到修饰的微小 RNA 分子或者 DNA 或 RNA 分子的 5' 和 / 或 3' 端的 3' → 5' 核酸序列。反向帽中的核苷酸最大数量不存在限制, 只要它不干扰微小 RNA 分子或分离的 DNA 或 RNA 分子结合到它的靶 mRNA 即可。任何核苷酸可用于反向核苷酸帽中。通常, 核苷酸帽长度少于约 40 个核苷酸, 优选长度少于约 30 个核苷酸, 更优选长度少于约 20 个核苷酸, 甚至更优选长度少于约 10 个核苷酸。典型地, 反向核苷酸帽长度为 1 个核苷酸。用于反向帽的核苷酸通常为胸腺嘧啶, 但可以是任何核苷酸如腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶或胞嘧啶。

[0432] 化学帽是指本领域技术人员已知的可用于增加核酸的核酸酶耐受性的任何化学基团。这种化学帽的实例包括羟烷基 (烷基氢氧化物) 或者氨烷基 (烷基胺类)。羟烷基有时称为烷二醇基 (例如乙二醇)。氨烷基有时称为氨基连接物 (amino linker)。

[0433] 羟烷基或氨烷基中的烷基链可以为直链或支链。存在于烷基链中的碳原子的最小数量是 1 个, 优选至少 2 个, 甚至更优选至少约 3 个碳原子。

[0434] 存在于烷基链中的碳原子的最大数量为约 18 个, 优选约 16 个, 更优选约 12 个。典型的烷基基团包括甲基、乙基和丙基。烷基可以进一步被一个或多个羟基和 / 或氨基取代。

[0435] 氨基连接剂的一些实例示于表 E 中。表 E 中列出的氨基连接物可从 TriLink Biotechnologies, San Diego, CA 购得。

[0436] 分离的微小 RNP

[0437] 另一方面, 本发明提供了一种分离的微小 RNP, 该分离的微小 RNP 包含上述任何分离的 DNA 或 RNA 分子或上述修饰的微小 RNA 分子。微小 RNP 中的上述分离的 DNA 或 RNA 分子或修饰的微小 RNA 分子可以结合到蛋白质。

[0438] 这些蛋白质的实例包括那些属于 Ago 族系的蛋白。Ago 族系的蛋白质实例包括 Ago1、2、3 和 4。典型地, Ago2 蛋白质与微小 RNA 复合体在 RNAi 中引导靶 mRNA 切割, 而 Ago1、3 和 4 阻遏靶 mRNA 的翻译。

[0439] 抗微小 RNA 分子

[0440] 另一方面, 本发明提供了一种抗微小 RNA 分子。该抗微小 RNA 的分子可以为上述任何分离的 DNA 或 RNA 分子或上述修饰的微小 RNA 分子中的任何一种, 只是抗微小 RNA 分子的碱基序列与分离的 DNA 或 RNA 分子或修饰的微小 RNA 分子中的碱基序列互补。

[0441] 抗微小 RNA 分子序列的实例在表 F、F1、F2、F3 和 F4 中示出。

[0442] 表 E. 来自 TriLink Biotechnologies 的氨基连接物

[0443] 2' - 脱氧胞苷 -5-C6 氨基连接物 (3' 末端)

[0444] 2' - 脱氧胞苷 -5-C6 氨基连接物 (5' 或内部)

[0445] 3' C3 氨基连接物

[0446] 3' C6 氨基连接物

[0447] 3' C7 氨基连接物

- [0448] 5' C12 氨基连接物
 [0449] 5' C3 氨基连接物
 [0450] 5' C6 氨基连接物
 [0451] C7 内部氨基连接物
 [0452] 胸苷-5-C2 氨基连接物 (5' 或内部)
 [0453] 胸苷-5-C6 氨基连接物 (3' 端)
 [0454] 胸苷-5-C6 氨基连接物 (内部)
 [0455] 表 F. 表 A 中微小 RNA 的抗微小 RNA 序列
 [0456]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
miR-18b-5p	CUAACUGCACUAGAUGCACCUUA (SEQ. ID. NO :188)
miR-20b-3p	CUGGAAGUGCCCAUACUACAGU (SEQ. ID. NO :189)
miR-20b-5p	CUACCUGCACUAUGAGCACUUUG (SEQ. ID. NO :190)
miR-301b	UGCUUUGACAAUAUCAUUGCACUG (SEQ. ID. NO :191)
miR-329	AAAGAGGUUAACCAGGUGUGUU (SEQ. ID. NO :192)
miR-374b	CACUUAGCAGGUUGUAUUAU (SEQ. ID. NO :193)
miR-421	CGCCCAAUUAUGUCUGUUGAU (SEQ. ID. NO :194)
miR-500	ACCCUAUAAGCAAUAUUGCACUA (SEQ. ID. NO :195)
miR-504	GCAUGCAACAGCAAUGCAC (SEQ. ID. NO :196)
miR-604	UGCUGUAGCCCUAGCCCCGCA (SEQ. ID. NO :197)
miR-610	ACGGUCCUACACUCAAGGCAUG (SEQ. ID. NO :198)
miR-618	ACGCUUUGUCAGUACAUUUA (SEQ. ID. NO :199)
miR-619	ACACACCCACGCGAGCCGAAA (SEQ. ID. NO :200)
miR-620	CCAACCUGCCCGCUCCAACAU (SEQ. ID. NO :201)
miR-631	AAGAGGGAGACCCAGGCUCGGA (SEQ. ID. NO :202)
miR-720a	ACCAGCUAACAAUACACUGCCA (SEQ. ID. NO :203)
miR-720b	GCCAGCUAACAAUACACUGCCU (SEQ. ID. NO :204)

miR-723-3p	CCAGCACCACAUCAGGCCACG (SEQ. ID. NO :205)
miR-723-5p	UGUGGCCUGACACGUGGUACU (SEQ. ID. NO :206)
miR-730	AAGAAGUGCACCGCGAAUGUUU (SEQ. ID. NO :207)
miR-732	GGGACCGACAGCAGAAUCCUUU (SEQ. ID. NO :208)
miR-734	ACGGUUUUACCAGACAGUAUUA (SEQ. ID. NO :209)
miR-755	UCACAUUUGCCUGCAGAGAUUU (SEQ. ID. NO :210)
miR-800a	AAGUGGAUGACCCUGUACGAUU (SEQ. ID. NO :21)
miR-800b	AACUGGAUGUCCUGUAUGAUU (SEQ. ID. NO :212)
miR-803	CGAUGUAGUCCAAAGGCACAU (SEQ. ID. NO :213)
miR-805	AUAUUAGGAACACAUCGCAAAA (SEQ. ID. NO :214)
miR-806	ACUCAGUAAUGGUAACGGUUU (SEQ. ID. NO :215)
miR-809	ACACCGAGGAGCCCAUCAUGAU (SEQ. ID. NO :216)
miR-810	CUGCAUGACGGCCUGCAAGACA (SEQ. ID. NO :217)
miR-811	GUCUCAGUUUCCUCUGCAAACA (SEQ. ID. NO :218)
miR-812	GCGAACUCACCACGGACAACCU (SEQ. ID. NO :219)
miR-814	GGAGACUCACAAGUCCUGC (SEQ. ID. NO :220)
miR-815	GCACAACCCUAGUGGCGCAUU (SEQ. ID. NO :221)
miR-816	CACUCAGCGGCCGUUCCCCAA (SEQ. ID. NO :222)
miR-817	GCUGAGCGGUGAGGCAUACAG (SEQ. ID. NO :223)
miR-818	AGGACUAUAGAACUUCCCCCU (SEQ. ID. NO :224)
miR-819	AGAGGCAGGUAGUGUAAUGGA (SEQ. ID. NO :225)
miR-821	CAGCAGCCUCCGCCGCCCGC (SEQ. ID. NO :226)
miR-822	UAGCAGAAGCAUUCCGCACAC (SEQ. ID. NO :227)

[0457]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
miR-824	ACACACCAAGGAUAAUUCUCC (SEQ.ID.NO: 228)
miR-825-3p	UUCAGUUAUCAUUCUGUCACAA (SEQ.ID.NO: 229)
miR-825-5p	CUCGUGACAUGAUGAUCCCCGA (SEQ.ID.NO: 230)
miR-826	CUCUACUCACAGAAGUGUCAAU (SEQ.ID.NO: 231)
miR-828-3p	UUCGACUGCCACUCUUACUAGA (SEQ.ID.NO: 232)
miR-828-5p	CCUCUAGUAAAU AUGUCAGCAU (SEQ.ID.NO: 233)
miR-829-5p	CUGCACUUUUAUGAAUAAGCUC (SEQ.ID.NO: 234)
miR-829-3p	GACUAGCUUAUACAUA AAAUUA (SEQ.ID.NO: 235)
miR-831	GGCCUCCGGAAGCUCCGCCCA (SEQ.ID.NO: 236)
miR-832	UGACCCACCUGGAGA UCCAUGG (SEQ.ID.NO: 237)
miR-834	CCUGGCACACAGUAGACCUUCA (SEQ.ID.NO: 238)
miR-835-5p	UCCAGCCCCUCCAGGGCUUCCU (SEQ.ID.NO: 239)
miR-835-3p	AGGUGGAGCCUGAGA ACCGGA (SEQ.ID.NO: 240)
miR-837	UGAGGGGCCUCAGCCUCCUGGU (SEQ.ID.NO: 241)
miR-838	AUCGGGAGGGGACUGAGCCUGA (SEQ.ID.NO: 242)
miR-839-5p	UCGGGGCAGCUCAGUACAGGA (SEQ.ID.NO: 243)
miR-839-3p	AUCCUGUACUGAGCUGCCCCG (SEQ.ID.NO: 244)
miR-840-3p	CCACGACCGACGCCACGCCGAG (SEQ.ID.NO: 245)
miR-840-5p	AGCCGGUCGAGGUCCGGUCGA (SEQ.ID.NO: 246)
miR-841	GACCAAGAAAUAGCCUUUCAA (SEQ.ID.NO: 247)
miR-842	GCAAAGGUAAUUGCUGUUUUCG (SEQ.ID.NO: 248)
miR-843	CUAGAAGCUCACAGUCUAGUUG (SEQ.ID.NO: 249)
miR-845	UGCGCCACUGGAGCAUGCUUU (SEQ.ID.NO: 250)
miR-846	GCUCCCCACAGACCCAGAGCCG (SEQ.ID.NO: 251)
miR-847	CCCGCCAUAGUGGUCCUCUCUG (SEQ.ID.NO: 252)
miR-848	CUGGUCCAUAAGGGGAUGGCAAU (SEQ.ID.NO: 253)
miR-849	CCAGUGUCUCCAGUAGUAGACA (SEQ.ID.NO: 254)
miR-850	GGAGAUGGAGCCAGGGCCCUAA (SEQ.ID.NO: 255)
miR-851	CCUCGGGAUGGCGCCCGUUCAC (SEQ.ID.NO: 255)
miR-852	GCACACAAUAAAUGUUUGCUGA (SEQ.ID.NO: 256)
miR-853	AACCAAGACCCCGGAGAUCCCA (SEQ.ID.NO: 257)
miR-854	UCGGUCCCUCGGGCCAGGGCAG (SEQ.ID.NO: 258)
miR-855-3p	UGUGGGUGUGUGCAUGAGCGUG (SEQ.ID.NO: 259)
miR-855-5p	CACACUCACACACACACUCA (SEQ.ID.NO: 260)
miR-857	CGGGGAGCGGGGGCCUGCCUU (SEQ.ID.NO: 261)
miR-864	CCCUCUCAACUCAGCUUUU (SEQ.ID.NO: 262)
miR-867	GUCUAGACUGUGAGCUCCUCGA (SEQ.ID.NO: 263)
miR-869	GCACAUGUUCUGCGGCCACCA (SEQ.ID.NO: 264)
miR-871-3p	CAGCACAGAGAUGGACAGAUAG (SEQ.ID.NO: 265)
miR-871-5p	CCGCUUGAGCUAACUCCGACCCG (SEQ.ID.NO: 266)
miR-92b	GGAGGCCGGGACGAGUGCAAUA (SEQ.ID.NO: 267)
miR-896	GCUGCCGUAAU AUGUGAUGUCAC (SEQ.ID.NO: 268)
miR-883	GAGGUUUCGUGUAUGUUUCA (SEQ.ID.NO: 269)

[0458]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
miR-884	GAACUUGCUGAAAAAUGCAGAAU (SEQ.ID.NO: 270)
miR-885	ACUGAAACCAAGUAUGGGUCGC (SEQ.ID.NO: 271)
miR-886	AGCACAGACUUGCUGUGAUGUU (SEQ.ID.NO: 272)
miR-887	CACCUGAUAAAACUGAGGUAUA (SEQ.ID.NO: 273)
miR-888	ACACAACCUCAGUGUUUCCAGG (SEQ.ID.NO: 274)
miR-889	GAUAGAGUGCAGACCAGGGUCU (SEQ.ID.NO: 275)
miR-890	CCUCAUGGAAGGGUUCUCCACU (SEQ.ID.NO: 276)
miR-891	UCAGUAGAGAUUGUUUCAACAC (SEQ.ID.NO: 277)
miR-892	GGUGAUUCACAAAGAAUCCA (SEQ.ID.NO: 278)
miR-893	ACAGCCGCCGCCGCCGCCGCCG (SEQ.ID.NO: 279)
miR-894	UUCCCUUCUUUCCUCCCGUCUU (SEQ.ID.NO: 280)

[0459] 表 F1. 表 A2 中的微小 RNA 的抗微小 RNA 序列

[0460]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-100516	UGACUGACAGCUUUUUGAGUA (SEQ. ID. NO: 551)
hsa-miR-100604	UGCUGUUAGCCCUAGCCCCGCA (SEQ. ID. NO: 552)
hsa-miR-100610-5p	ACGGUCCUACACUCAAGGCAUG (SEQ. ID. NO: 553)
hsa-miR-100631	AAGAGGGAGACCCAGGCUCGGA (SEQ. ID. NO: 554)
hsa-miR-100701	CCUGAACUAACAAGUAACCUU (SEQ. ID. NO: 555)
hsa-miR-100723	CCAGCACCACAUCAGGCCACG (SEQ. ID. NO: 556)
hsa-miR-100730	AAGAAGUGCACCGCGAAUGUUU (SEQ. ID. NO: 557)
hsa-miR-100732	GGGACCGACAGCAGAAUCCUU (SEQ. ID. NO: 558)
hsa-miR-100754	AACCCAAUAUCAAACAUUAUCA (SEQ. ID. NO: 559)
hsa-miR-100760	UACACCACUCCCAUCUCAGUGC (SEQ. ID. NO: 560)
hsa-miR-100814	AGGAGACUCACAAGUCCUGC (SEQ. ID. NO: 561)
hsa-miR-100815	ACACAACCCUAGUGGCGCAUU (SEQ. ID. NO: 562)
hsa-miR-100818	GGACUAUAGAACUUUCCCCCU (SEQ. ID. NO: 563)
hsa-miR-100819	AGAGGCAGGGUAGUGUAAUGGA (SEQ. ID. NO: 564)
hsa-miR-100824	ACACACCAAGGAUAAUUCUCC (SEQ. ID. NO: 565)
hsa-miR-100825-3p	UUUCAGUUAUCAAUUCUGUCACA (SEQ. ID. NO: 566)
hsa-miR-100825-5p	UCUCGUGACAUGAUGAUCCCCGA (SEQ. ID. NO: 567)
hsa-miR-100829-3p	ACUAGCUUAUACAUAAAAUUA (SEQ. ID. NO: 568)
hsa-miR-100835-5p	CUCCAGCCCCUCCAGGGCUUCCU (SEQ. ID. NO: 569)
hsa-miR-100842	GCAAAGGUAAUUGCUGUUUUCG (SEQ. ID. NO: 570)
hsa-miR-100843-3p	CUAGAAGCUCACAGUCUAGUUG (SEQ. ID. NO: 571)

[0461]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-100843-5p	CCCAGCUAGAUUGUAAGCUCCUU (SEQ. ID. NO: 572)
hsa-miR-100846	CUCCCCACAGACCCAGAGCCG (SEQ. ID. NO: 573)
hsa-miR-100851	CCUCGGGAUGGGCGCCCGUUCAC (SEQ. ID. NO: 574)
hsa-miR-100852	GCACACAAUAAAUGUUUGCUGA (SEQ. ID. NO: 575)
hsa-miR-100854	UCGGUCCCUCGGGCCAGGGCAG (SEQ. ID. NO: 576)
hsa-miR-100855-3p	UGUGGGUGUGUGCAUGAGCGUG (SEQ. ID. NO: 577)
hsa-miR-100855-5p	ACACACUCACACACACACUCA (SEQ. ID. NO: 578)
hsa-miR-100869-3p	AAGGUGAUGGUCAGCAGACAU (SEQ. ID. NO: 579)
hsa-miR-100869-5p	GCACAUGUUCUGCGGCCACCA (SEQ. ID. NO: 580)
hsa-miR-100871-3p	AAGGGUCAGUAAGCACCCGCG (SEQ. ID. NO: 581)
hsa-miR-100871-5p	CCGCUUGAGCUAACUCCGACCCG (SEQ. ID. NO: 582)
hsa-miR-100885	CUGAAACCAAGUAUGGGUCGC (SEQ. ID. NO: 583)
hsa-miR-100887-3p	ACACAACCUCAGUGUUCCAGG (SEQ. ID. NO: 584)
hsa-miR-100887-5p	CACCUGAUAAAACUGAGGUUA (SEQ. ID. NO: 585)
hsa-miR-100891-3p	UGAAUUACUUUGUAAACCACCA (SEQ. ID. NO: 586)
hsa-miR-100891-5p	UGGUGAUUCACAAAGAAUCCA (SEQ. ID. NO: 587)
hsa-miR-101001	AGGGGCCUCAGCCUCCUGGU (SEQ. ID. NO: 588)
hsa-miR-146b	AGCCUAUGGAAUUCAGUUCUCA (SEQ. ID. NO: 589)
hsa-miR-147b	UAGCAGAAGCAUUUCCGCACAC (SEQ. ID. NO: 590)
hsa-miR-181d	ACCCACCGACAACAUGAAUGUU (SEQ. ID. NO: 591)
hsa-miR-18b	CUAACUGCACUAGAUGCACCUUA (SEQ. ID. NO: 592)
hsa-miR-193b	AGCGGGACUUUGAGGGCCAGUU (SEQ. ID. NO: 593)
hsa-miR-200001	UCAGUGGCUCAGGUUCGUUGCA (SEQ. ID. NO: 594)
hsa-miR-200002	AAAGAGGUUAACCAUGUAUUUAU (SEQ. ID. NO: 595)
hsa-miR-200003	CAACUGAUGCCUUCCAAGUA (SEQ. ID. NO: 596)
hsa-miR-200004	UCAAUGACUCAGGUAAGUUGCA (SEQ. ID. NO: 597)
hsa-miR-200007	CCCUGCGCAUCUCCUCUAC (SEQ. ID. NO: 598)
hsa-miR-200008	AACUCCGAUAUGCAAUGGGUA (SEQ. ID. NO: 599)
hsa-miR-20b	CUACCUGCACUAUGAGCACUUUG (SEQ. ID. NO: 600)
hsa-miR-20b-3p	CUGGAAGUGCCCAUACUACAGU (SEQ. ID. NO: 601)
hsa-miR-216b	UCACAUUUGCCUGCAGAGAUUU (SEQ. ID. NO: 602)
hsa-miR-301b	UGC UUUGACAAUAUCAUUGCACUG (SEQ. ID. NO: 603)
hsa-miR-329	AAAGAGGUUAACCAUGUGUGUU (SEQ. ID. NO: 604)
hsa-miR-33b	GCAAUGCAACAGCAAUGCAC (SEQ. ID. NO: 605)
hsa-miR-374b	CACUUAGCAGGUUGUAUUUAU (SEQ. ID. NO: 606)
hsa-miR-375	UCACGCGAGCCGAACGAACAAA (SEQ. ID. NO: 607)
hsa-miR-376a	ACGUGGAUUUCCUCUAUGAU (SEQ. ID. NO: 608)
hsa-miR-376b	AACAUGGAUUUCCUCUAUGAU (SEQ. ID. NO: 609)

[0462]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-376c	AAGUGGAUGACCCUGUACGAUU (SEQ. ID. NO: 610)
hsa-miR-376c	AAGUGGAUGACCCUGUACGAUU (SEQ. ID. NO: 611)
hsa-miR-377	ACAAAAGUUGCCUUUGUGUGAU (SEQ. ID. NO: 612)
hsa-miR-378	CCUUCUGACUCCAAGUCCAGU (SEQ. ID. NO: 613)
hsa-miR-379	CCUACGUUCCAUGUCUACCA (SEQ. ID. NO: 614)
hsa-miR-380	AAGAUGUGGACCAUAUUACAUA (SEQ. ID. NO: 615)
hsa-miR-410	ACAGGCCAUCUGUGUUAUAUU (SEQ. ID. NO: 616)
hsa-miR-421-3p	CGCCCAAUUAUGUCUGUUGAU (SEQ. ID. NO: 617)
hsa-miR-429	ACGGUUUUUACCAGACAGUAUUA (SEQ. ID. NO: 618)
hsa-miR-431	UGCAUGACGGCCUGCAAGACA (SEQ. ID. NO: 619)
hsa-miR-432	CCACCCAAUGACCUACUCCAAGA (SEQ. ID. NO: 620)
hsa-miR-433	ACACCGAGGAGCCCAUCAUGAU (SEQ. ID. NO: 621)
hsa-miR-449a	ACCAGCUAACAUAACACUGCCA (SEQ. ID. NO: 622)
hsa-miR-449b	GCCAGCUAACAUAACACUGCCU (SEQ. ID. NO: 623)
hsa-miR-450a	AUAUUAGGAACACAUCGCAAAA (SEQ. ID. NO: 624)
hsa-miR-451	AACUCAGUAUUGGUAACGGUUU (SEQ. ID. NO: 625)
hsa-miR-452	UCAGUUUCCUCUGCAAACAGUU (SEQ. ID. NO: 626)
hsa-miR-453	UGCGAACUCACCACGGACAACCU (SEQ. ID. NO: 627)
hsa-miR-454	ACCCUAUAAGCAUAUUGCACUA (SEQ. ID. NO: 628)
hsa-miR-455-5p	CGAUGUAGUCCAAAGGCACUA (SEQ. ID. NO: 629)
hsa-miR-484	AUCGGGAGGGGACUGAGCCUGA (SEQ. ID. NO: 630)
hsa-miR-485-3p	AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC (SEQ. ID. NO: 631)
hsa-miR-485-5p	GAAUUCaucacggccagccucu (SEQ. ID. NO: 632)
hsa-miR-486 os	AUCCUGUACUGAGCUGCCCCG (SEQ. ID. NO: 633)
hsa-miR-487	AACUGGAUGUCCUGUAUGAUU (SEQ. ID. NO: 634)
hsa-miR-488	AGACCAAGAAUAGCCUUUCA (SEQ. ID. NO: 635)
hsa-miR-490	ACCCACUGGAGAGUCCAUGG (SEQ. ID. NO: 636)
hsa-miR-493	CCUGGCACACAGUAGACCUUA (SEQ. ID. NO: 637)
hsa-miR-497	ACAAACCACAGUGUGCUGCUG (SEQ. ID. NO: 638)
hsa-miR-502	UGAAUCCUUGCCCAGGUGCAUU (SEQ. ID. NO: 639)
hsa-miR-503	CUGCAGAACUGUUCGCCUGCUA (SEQ. ID. NO: 640)
hsa-miR-505	AGGAAACCAGCAAGUGUUGACG (SEQ. ID. NO: 641)
hsa-miR-509-3p	CUACCCACAGACGUACCAAUA (SEQ. ID. NO: 642)
hsa-miR-514	UCUACUCACAGAAGUGUCAU (SEQ. ID. NO: 643)
hsa-miR-92b	GAGGCCGGGACGAGUGCAAUA (SEQ. ID. NO: 644)

[0463] 表 F2. 表 A4 中的微小 RNA 的抗微小 RNA 序列

[0464]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-100516	UGACUGACAGCUUUUUGAGUA (SEQ. ID. NO: 645)
hsa-miR-100701	CCUGAACUAACAAGUAACCUU (SEQ. ID. NO: 646)
hsa-miR-100760	UACACCACUCCCAUCUCAGUGC (SEQ. ID. NO: 647)
hsa-miR-100885	CUGAAACCAAGUAUGGGUCGC (SEQ. ID. NO: 648)
hsa-miR-100887-3p	ACACAACCUCAGUGUUUCCAGG (SEQ. ID. NO: 649)
hsa-miR-100887-5p	CACCUGAUAAAACUGAGGUUA (SEQ. ID. NO: 650)

[0465]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-100891-3p	UGAAUUAUUUGUAAACCACCA (SEQ. ID. NO: 651)
hsa-miR-100891-5p	UGGUGAUUCACAAAGAAUCCA (SEQ. ID. NO: 652)
hsa-miR-200001	UCAGUGGCUCAGGUUCGUUGCA (SEQ. ID. NO: 653)
hsa-miR-200002	AAAGAGGUUAACCAUGUAUUAU (SEQ. ID. NO: 654)
hsa-miR-200003	CAACUGAUGCCUUUCCAAGUA (SEQ. ID. NO: 655)
hsa-miR-200004	UCAAUAGACUCAGGUAAGUUGCA (SEQ. ID. NO: 656)
hsa-miR-200007	CCCUGCGCCAUCUCCUCUAC (SEQ. ID. NO: 657)
hsa-miR-200008	AACUCCGAUAUGCAAUGGGUA (SEQ. ID. NO: 658)
hsa-miR-486 os	UCCUGUACUGAGCUGCCCCG (SEQ. ID. NO: 659)

[0466] 表 F3. 表 A6 中的微小 RNA 的抗微小 RNA 序列

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-mir-18b-3p	GCCAGAAGGGGCAUUUAGGGCAG (SEQ. ID. NO: 660)
hsa-miR-618	ACGCUUUGUCAGUACAUUUA (SEQ. ID. NO: 661)
hsa-miR-619	ACACACCCACGCGAGCCGAAA (SEQ. ID. NO: 662)
hsa-miR-620	CCAACCUGCCCGCUCCCAACAU (SEQ. ID. NO: 663)
hsa-miR-723-5p	UCAUGUGGCCUGACACGUGGUACU (SEQ. ID. NO: 664)
hsa-mir-816	UCACUCAGCGGCCGUUCCCAA (SEQ. ID. NO: 665)
hsa-mir-817	GCUGAGCGGUGAGGGCAUACAG (SEQ. ID. NO: 666)
hsa-mir-821-1	AGCCUCCGCCGCCGCCGC (SEQ. ID. NO: 667)
hsa-mir-821-2/3	AGCCUCCGCCGCCGCCGC (SEQ. ID. NO: 668)
hsa-mir-828-3p	UCGACUGCCACUCUACUAGA (SEQ. ID. NO: 669)
hsa-mir-828-5p	CCUCUAGUAAUUAUGUCAGCAU (SEQ. ID. NO: 670)
hsa-mir-831-1	GGCCUCCGGAAGCUCCGCCCA (SEQ. ID. NO: 671)
[0467] hsa-mir-831-2	GGCCUCCGGAAGCUCCGCCCA (SEQ. ID. NO: 672)
hsa-mir-831-3/-4/-5	GGCCUCCGGAAGCUCCGCCCA (SEQ. ID. NO: 673)
hsa-mir-840-3p	CCACGACCGACGCCACGCCGAGU (SEQ. ID. NO: 674)
hsa-mir-840-5p	GAGCCGGUCGAGGUCCGGUCGA (SEQ. ID. NO: 675)
hsa-mir-845-1	GCGCCACUGGAGCAUGCUIU (SEQ. ID. NO: 676)
hsa-mir-845-2	GCGCCACUGGAGCAUGCUIU (SEQ. ID. NO: 677)
hsa-mir-847	CCCGCCAUAUGUGGUCCUCUCUG (SEQ. ID. NO: 678)
hsa-mir-848	CUGGUCCAUAAGGGGAUGGCAU (SEQ. ID. NO: 679)
hsa-mir-849	CCAGUGUCUCCAGUAGUAGACA (SEQ. ID. NO: 680)
hsa-mir-850	GGAGAUAGGAGCCAGGGCCCUAA (SEQ. ID. NO: 681)
hsa-mir-853	AACCAAGACCCCGGAGAUCCCA (SEQ. ID. NO: 682)
hsa-mir-857	CCGGGGAGCGGGGGCCUGCCUU (SEQ. ID. NO: 683)
hsa-mir-864	CCUCUCAACUCAGCUUUU (SEQ. ID. NO: 684)
hsa-mir-151	CUAGACUGUGAGCUCCUCGA (SEQ. ID. NO: 685)

[0468] 表 F4. 表 A8 中的微小 RNA 的抗微小 RNA 序列

[0469]

微小 RNA	抗微小 RNA 序列 (5' → 3')
hsa-miR-544	AUUCUGCAUUUUAGCAAGUUC (SEQ. ID. NO :686)

[0470] 抗微小 RNA 分子可用上述的方法对修饰的微小 RNA 分子进行修饰。在一个实施例中, 抗微小 RNA 分子中的连续部分与相应的微小 RNA 分子互补。抗微小 RNA 分子的互补程度受到与上述修饰的微小 RNA 分子相同的限制的影响, 包括与摇摆碱基对相关的限制以及与插入、缺失和错配相关的限制。

[0471] 在一个优选的实施例中, 如果抗微小 RNA 分子仅包含未修饰的部分, 则该抗微小 RNA 分子在至少 10 个连续碱基中包含至少一个碱基, 该至少一个碱基与微小 RNA 非互补和 / 或包含一个化学帽。

[0472] 在另一个优选的实施例中, 如果抗微小 RNA 分子中的至少 10 个连续碱基与微小 RNA 分子完全 (即 100%) 互补, 则该抗微小 RNA 分子在至少 10 个连续碱基中包含至少一个修饰的部分和 / 或包含一个化学帽。

[0473] 在另外一个实施例中, 抗微小 RNA 分子中对应于天然存在的微小 RNA 位置 11 的位

置上的部分是非互补的。如上所述,通过引入插入、缺失或错配,可使得抗微小 RNA 分子中对应于天然存在的微小 RNA 位置 11 的部分成为非互补的。

[0474] 应用

[0475] 本发明的微小 RNA 分子和抗微小 RNA 分子具有多种体外、离体和体内应用。

[0476] 例如,可将本发明的微小 RNA 分子和 / 或抗微小 RNA 分子引入细胞内,以研究微小 RNA 的功能并从整体上研究微小 RNA 分子。

[0477] 在一个实施例中,用合适的抗微小 RNA 分子抑制细胞内的微小 RNA。可替代地,通过将一种或多种其他的微小 RNA 分子引入细胞内,可增强细胞内的微小 RNA 分子的活性。通过观察细胞内与微小 RNA 活性的抑制或增强相关的变化可推断出微小 RNA 的功能。

[0478] 在本发明的一个方面,本发明涉及一种用于抑制细胞内微小 RNP 活性的方法。用于抑制细胞内微小 RNP 活性的方法包括将本发明的单链抗微小 RNA 分子引入细胞内。该微小 RNP 包含微小 RNA 分子。任何抗微小 RNA 分子均可用于抑制细胞内微小 RNP 活性的方法,只要抗微小 RNA 分子(受上述限制的影响)与存在于微小 RNP 中的微小 RNA 互补。

[0479] 本发明的抗微小 RNA 分子通过结合宿主细胞内微小 RNP 中的微小 RNA,能够抑制微小 RNP 的活性。微小 RNP 的活性是指切割靶序列或阻遏靶序列的翻译。靶序列可以是部分或完全与微小 RNA 内的碱基序列互补的任何序列。

[0480] 例如,本发明的微小 RNA 分子和抗微小 RNA 分子可以用作基因表达的调节剂,该基因至少部分与抗微小 RNA 分子或微小 RNA 互补。例如,如果一个特定的微小 RNA 对细胞的存活是有益的,可将本发明合适的分离的微小 RNA 引入细胞以促进其存活。可替代地,如果一个特定的微小 RNA 是有害的(例如诱导凋亡,诱导癌症等),为了抑制该微小 RNA 的活性并降低损伤,可将合适的抗微小 RNA 分子引入细胞。

[0481] 可使用本领域技术人员已知的任何方法将微小 RNA 分子和 / 或抗微小 RNA 分子引入细胞。例如,可将微小 RNA 分子和 / 或抗微小 RNA 分子直接注射入细胞,例如通过显微注射。可替代地,可将该分子与细胞接触,优选通过递送系统的辅助。

[0482] 有用的递送系统包括例如脂质体和带电脂质。脂质体典型地在其水性中心内包裹寡核苷酸分子。由于电荷相反,带电脂质大体上形成脂质-寡核苷酸分子复合体。

[0483] 这些脂质体-寡核苷酸分子复合体或脂质-寡核苷酸分子复合体通常利用内吞作用而内化进入细胞。脂质体或带电脂质通常包含辅助脂质,该辅助脂质可使内体(endosomal)膜破裂并释放寡核苷酸分子。

[0484] 用于将微小 RNA 分子或抗微小 RNA 引入细胞的其他方法包括使用递送载体如树状聚合物、可生物降解的聚合物、氨基酸的聚合物、糖的聚合物以及结合寡核苷酸的纳米颗粒。此外,Pluronic 胶(Pluronic gel)可作为一种储存池(depot reservoir)用于在一个延长的时间段内递送抗微小 RNA 寡核苷酸分子。上述方法描述在例如 Hughes et al., Drug Discovery Today 6,303-315(2001);Liang et al., Eur. J. Biochem. 269 5753-5758(2002);以及 Becker et al., In Antisense Technology in the Central Nervous System(Leslie, R. A., Hunter, A. J. & Robertson, H. A., eds), pp. 147-157, Oxford University Press 中。

[0485] 可使用本领域技术人员已知的任何方法,将微小 RNA 分子或抗微小 RNA 分子靶向特定细胞。例如,可将微小 RNA 分子或抗微小 RNA 分子结合到与细胞上的受体特异识别的

抗体或配体上。

[0486] 可使用本领域技术人员已知的任何方法,将分子给予哺乳动物。合适的给药模式的一些实例包括口服给药和系统给药。系统给药可以为肠内或非肠道给药。可采用液体或固体(例如片剂、凝胶胶囊)制剂。

[0487] 分子的非肠道给药包括例如静脉内、肌内和皮下注射。例如,如在本领域中已知的,可通过持续释放将分子给予哺乳动物。持续释放给药是一种在特定的时间段内达到一定药物水平的药物递送方法。

[0488] 其他给药途径包括口服、局部、支气管内或鼻内给药。对于口服给药可采用液体或固体制剂。适于口服给药的制剂的一些实例包括片剂、凝胶胶囊、丸剂、含片、酞剂、悬浮液、糖浆和薄片。支气管内给药包括喷雾吸入剂。对于鼻内给药,本发明的分子的给药可通过喷雾器或液体喷雾而实现。

[0489] 本发明的分子可存在于合适的药用载体中。在本说明书中,如本领域技术人员理解的,认为药用载体与运载体或赋形剂同义。载体实例包括淀粉、乳剂、糖、某些类型的粘土、凝胶、硬脂酸或其盐类、硬脂酸镁或钙、滑石粉、植物脂肪或油、树胶和乙二醇。

[0490] 药用载体还可包含下列物质中的一种或多种:稳定剂、表面活性剂,优选非离子型表面活性剂以及可选地盐和/或缓冲剂。

[0491] 稳定剂可以是例如氨基酸如甘氨酸;或寡糖如蔗糖、四糖(tetralose)、乳糖或葡聚糖。可替代地,稳定剂可以是糖醇如甘露醇;或其组合。优选地,稳定剂或稳定剂的组合构成该分子重量的从约0.1%至约10%的重量。

[0492] 表面活性剂优选为非离子型表面活性剂例如聚山梨醇酯(polysorbate)。合适的表面活性剂的一些实例包括Tween20、Tween80;聚乙二醇或聚氧乙烯聚氧丙二醇,例如从约0.001%(w/v)至约10%(w/v)的Pluronic F-68。

[0493] 盐或缓冲剂可以是任何盐或缓冲剂,例如分别为氯化钠或磷酸钠/钾盐。优选地,缓冲剂将本发明分子的pH维持在约5.5至约7.5的范围内。该盐和/或缓冲剂对于将渗透压维持在适于哺乳动物给药的水平也很有用。优选地,盐或缓冲剂以约150mM至约300mM的大致等渗的浓度存在。

[0494] 药用载体还可以包含一种或多种常规添加剂。这些添加剂的一些实例包括助溶剂例如甘油;抗氧化剂例如苯扎氯铵(季铵化合物的混合物,称为“夸脱”)、苯甲醇、三氯叔丁醇或氯丁醇;麻醉剂例如吗啡衍生物;或等渗剂等,如上所述。为了进一步预防氧化或其他变质,分子可以在具有气密性塞子的密封瓶子中在氮气条件下保存。

[0495] 本发明的微小RNA分子和/或抗微小RNA分子的另一种体外应用是作为诊断工具使用的。出于这个目的,可以对微小RNA分子和/或抗微小RNA分子进行标记。

[0496] 本发明的分子可以按照本领域中已知的任何方法进行标记。例如,已经描述了标记寡核苷酸的方法,如Leary et al.,1983.Proc.Natl.Acid.Sci.USA 80:4045;Renz and Kurz 1984.Nucl.Acids Res.12:3435;Richardson and Gumport 1983.Nucl.Acids Res.11:6167;Smith et al.1985.Nucl.Acids Res.13:2399;Meinkoth and Wahl, Anal.1984.Biochem.138:267;and Ausubel, F.M.et al.(Eds.)Current Protocols inMolecular Biology, John Wiley&Sons, Inc., New York,1999,每个均以引用的方式结合于此。

[0497] 标记可以是放射活性的。有用的放射活性标记的一些实例包括³²P、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、¹⁴C和³H。放射活性标记的应用已经描述在 U. K. 2, 034, 323、U. S. 4, 358, 535 和 U. S. 4, 302, 204 中。

[0498] 非放射活性标记的一些实例包括酶和生色团。有用的酶标记物包括在底物中引起可检测到的变化的酶。一些有用的酶及其底物包括例如辣根过氧化物酶（连苯三酚和邻苯二胺）、β-半乳糖苷酶（荧光素-β-D-吡喃半乳糖苷）以及碱性磷酸酶（5-溴-4-氯-3-吲哚磷酸盐/硝基四唑蓝）。酶标记的使用已经描述在 U. K. 2, 019, 404, EP 63, 879in Ausubel, F.M. et al. (Eds.), Rotman 1961. Proc. Natl. Acad. Sci. USA47 : 1981-1991, and by Current Protocols in Molecular Biology, JohnWiley&Sons, Inc., New York(1999)。

[0499] 有用的生色团包括例如荧光的、化学发光的以及生物发光的分子及染料。一些在本发明中有用的特异生色团包括例如荧光素、罗丹明、Cy3、Cy5、德克萨斯红、藻红蛋白、伞形酮（7-羟基香豆素）、鲁米诺（luminol）。

[0500] 可使用本领域熟知的方法将标记与本发明的分子结合。该标记可以通过分子上的官能团直接连接。探针可以包含或者可使其包含这样的官能团。一些合适的官能团的实例包括例如氨基、羰基、巯基、马来酰亚胺、异氰酸盐（酯）、异硫氰酸盐（酯）。

[0501] 可替代地,可通过偶联剂（例如二醛、碳二亚胺、二马来酰亚胺等）的方式将标记（如酶和生色分子）结合到分子上。还可借助于配体和受体的方式将标记结合于分子,其中配体利用上述方法连接于分子,该受体则用于将配体结合到标记物上。任何已知的配体-受体组合均是合适的。一些合适的配体-受体对包括例如生物素-亲和素或-抗生物素蛋白链菌素和抗体-抗原。优选生物素-亲和素组合。

[0502] 一些微小 RNA 表达在特异性组织或细胞中。下面在表 G 和表 G1 中示出了本发明的微小 RNA 在不同组织中的表达。表 G 和表 G1 以百分比示出了相对于每个特定文库中已鉴定的微小 RNA 总数的相对克隆频率。在表 G 和表 G1 中,特定微小 RNA 的表达延续了几页。

[0503] 如果微小 RNA 在一种组织或细胞类型中的表达比它在其他组织或细胞类型中的表达多约 3 倍,优选多约 4 倍,更优选多约 5 倍,则认为它在该组织或细胞类型中为特异性富集。例如,微小 RNAhsa-mir-20b 在 B 细胞源淋巴瘤 BL41 中表达 (0.05% 表达);在胚胎源细胞系/肿瘤 NT2/D1 中表达 (0.37% 表达)、在 NCCIT (0.72% 表达) 和 Hek (0.13% 表达) 中表达;在小细胞肾上腺癌细胞系 SW13 (感染或不感染黄热病病毒时,分别表达 2.01% 和 2.93%) 中表达以及在导管乳腺癌 HCC38 (0.09% 表达) 中表达。认为微小 RNAhsa-mir-20b 在小细胞肾上腺癌细胞系 SW13 中富集,因为它的表达比它在其他组织或细胞类型中的表达多约 3 倍。

[0504] 因此,例如,本发明的抗微小 RNA 分子可作为探针以识别特定的组织或细胞类型。

[0505] 此外,本发明的微小 RNA 分子和/或抗微小 RNA 分子可以用于微小 RNA 表达分析的微阵列中。例如,本发明的抗微小 RNA 分子可以标记在微阵列中。可以加入含有微小 RNA 的样品并检测杂交。这种微阵列可用于例如在诊断性分析中测定癌症患者临床样品中的微小 RNA 表达,并有助于诊断和某些癌症类型的风险评估的分期。

[0506] 表 G :以 % 表示的相对于每个特定文库已鉴定的微小 RNA 总数的相对克隆频率。

[0507]

miRNA	成人脑		
	小脑	额皮质	中脑
hsa-mir-20b	-	-	-
hsa-mir-301b	-	-	-
hsa-mir-302b	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	0.07
hsa-mir-367	-	-	-
hsa-mir-368	0.13	0.26	-
hsa-mir-369	-	-	-
hsa-mir-374a	-	0.07	0.07
hsa-mir-374b	-	-	0.07
hsa-mir-410	-	-	0.07
hsa-mir-421	-	-	-
hsa-mir-423	-	-	0.07
hsa-mir-425	-	0.20	0.40
hsa-mir-500	0.13	-	0.07
hsa-mir-502	-	-	-
hsa-mir-504	-	-	-
hsa-mir-519	-	-	-
hsa-mir-604	0.13	0.26	0.61
hsa-mir-610	-	-	-
hsa-mir-615	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-
hsa-mir-720b	-	-	-
hsa-mir-800a	-	0.07	0.07
hsa-mir-800b	-	-	0.07
hsa-mir-803	-	-	-
hsa-mir-805	-	-	-
hsa-mir-451	0.13	0.53	0.88
hsa-mir-433	-	-	0.07
hsa-mir-431	-	0.13	-
hsa-mir-452	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-
hsa-mir-813	-	-	0.07
hsa-mir-814	-	-	-
hsa-mir-815	-	0.07	0.13
hsa-mir-816	-	-	-
hsa-mir-817	-	-	-
hsa-mir-818	-	-	-
hsa-mir-819	0.13	0.20	-
hsa-mir-821	-	-	-
hsa-mir-822	-	-	-
hsa-mir-823	0.13	-	-
hsa-mir-824	-	0.07	0.07
hsa-mir-825	-	-	-
hsa-mir-826	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-
hsa-mir-828	-	0.13	0.07
hsa-mir-829	-	-	-
hsa-mir-831	-	-	-
hsa-mir-832	-	-	-
hsa-mir-834	-	-	-
hsa-mir-835	-	-	-
hsa-mir-837	-	-	-
hsa-mir-838	-	-	-

[0508]

miRNA	成神经管 细胞瘤	神经母细胞瘤		
	DAOY	BE(2)-M17	SH-SY5Y	SH-SY5Y_ 维甲酸
hsa-mir-20b	-	-	-	-
hsa-mir-301b	-	0.62	0.32	0.74
hsa-mir-302b	-	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	-	-
hsa-mir-367	-	-	-	-
hsa-mir-368	0.90	0.31	0.16	-
hsa-mir-369	-	-	-	-
hsa-mir-374a	-	-	0.08	0.54
hsa-mir-374b	-	-	0.89	-
hsa-mir-410	-	0.31	-	-
hsa-mir-421	-	-	-	-
hsa-mir-423	0.90	-	1.13	0.40
hsa-mir-425	0.23	0.16	0.81	2.02
hsa-mir-500	-	0.16	-	-
hsa-mir-502	0.23	0.93	-	-
hsa-mir-504	-	-	-	-
hsa-mir-519	-	-	-	-
hsa-mir-604	-	-	1.62	0.94
hsa-mir-610	-	-	-	-
hsa-mir-615	0.11	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-
hsa-mir-720b	-	-	-	-
hsa-mir-800a	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	0.31	-	-
hsa-mir-803	-	-	-	-
hsa-mir-805	-	0.16	-	-
hsa-mir-451	-	-	-	-
hsa-mir-433	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	0.47	-	-
hsa-mir-452	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	0.16	-	-
hsa-mir-813	0.23	0.16	-	-
hsa-mir-814	-	0.31	0.32	0.67
hsa-mir-815	-	-	0.48	0.40
hsa-mir-816	-	-	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	0.13
hsa-mir-818	-	-	-	-
hsa-mir-819	-	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	-	-
hsa-mir-822	0.23	-	-	-
hsa-mir-823	-	-	-	-
hsa-mir-824	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	-	-	-
hsa-mir-826	-	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-	-
hsa-mir-828	-	-	-	-
hsa-mir-829	-	-	-	-
hsa-mir-831	-	-	-	-
hsa-mir-832	-	0.62	0.32	0.40
hsa-mir-834	-	0.93	-	-
hsa-mir-835	-	-	0.32	-
hsa-mir-837	-	0.16	-	-
hsa-mir-838	-	-	-	-

[0509]

	皮肤	肝	肝细胞癌		肝毒细胞瘤
miRNA	纤维母细胞_CMV	肝	Huh7.5	Huh7.5_HCV	PLC
hsa-mir-20b	-	-	-	-	-
hsa-mir-301b	-	-	-	-	-
hsa-mir-302b	-	-	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	-	-	-
hsa-mir-367	-	-	-	-	-
hsa-mir-368	0.60	-	-	-	-
hsa-mir-369	0.40	-	-	-	-
hsa-mir-374a	0.40	-	0.52	3.33	0.94
hsa-mir-374b	-	-	-	-	1.96
hsa-mir-410	-	-	-	-	-
hsa-mir-421	-	-	0.26	-	0.29
hsa-mir-423	-	-	0.26	-	0.22
hsa-mir-425	-	0.07	-	-	1.81
hsa-mir-500	0.20	-	-	-	0.07
hsa-mir-502	0.20	0.07	-	-	-
hsa-mir-504	-	-	-	-	0.44
hsa-mir-519	0.20	0.07	-	-	-
hsa-mir-604	0.60	-	0.52	-	0.22
hsa-mir-610	0.20	-	-	1.67	-
hsa-mir-615	-	-	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-	-
hsa-mir-720b	-	-	-	-	-
hsa-mir-800a	-	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	-	-	-	-
hsa-mir-803	-	-	-	-	-
hsa-mir-805	-	-	-	-	0.07
hsa-mir-451	-	0.50	-	-	-
hsa-mir-433	-	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	-	-	-	-
hsa-mir-452	-	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-	-	-
hsa-mir-813	0.20	-	-	-	-
hsa-mir-814	-	-	-	-	-
hsa-mir-815	-	-	-	-	-
hsa-mir-816	-	-	-	-	0.07
hsa-mir-817	-	0.07	-	-	-
hsa-mir-818	-	-	-	-	-
hsa-mir-819	-	0.07	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	-	-	-
hsa-mir-822	0.40	-	-	-	-
hsa-mir-823	-	0.07	-	-	0.07
hsa-mir-824	-	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	-	-	-	0.07
hsa-mir-826	-	-	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-	-	-
hsa-mir-828	-	-	-	-	-
hsa-mir-829	-	-	-	-	-
hsa-mir-831	-	-	-	-	-
hsa-mir-832	-	-	-	-	-
hsa-mir-834	0.20	-	-	-	-
hsa-mir-835	-	-	-	-	-
hsa-mir-837	-	-	-	-	-
hsa-mir-838	-	-	-	-	-

[0510]

miRNA	活化的 B 细胞	B 细胞源淋巴瘤				
	初始 B 细胞	BL41	BL41/95	LY3	U266	BCBL1
hsa-mir-20b	-	0.05	-	-	-	-
hsa-mir-301b	-	0.20	-	-	-	0.73
hsa-mir-302b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-367	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-368	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-369	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-374a	-	0.10	-	-	-	0.25
hsa-mir-374b	-	0.10	-	-	0.41	0.25
hsa-mir-410	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-421	-	-	-	-	-	0.25
hsa-mir-423	-	0.29	-	-	-	-
hsa-mir-425	2.50	0.10	0.29	0.99	0.82	0.48
hsa-mir-500	-	0.49	0.15	-	0.41	-
hsa-mir-502	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-504	-	-	-	-	-	0.49
hsa-mir-519	-	-	0.15	-	-	-
hsa-mir-604	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-610	-	0.10	-	-	-	-
hsa-mir-615	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-	-	0.25
hsa-mir-720b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800a	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-803	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-805	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-451	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-433	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-452	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-813	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-814	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-815	-	0.10	-	-	-	-
hsa-mir-816	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-818	-	0.20	-	-	-	-
hsa-mir-819	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	0.29	-	-	-
hsa-mir-822	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-823	-	-	-	-	-	0.25
hsa-mir-824	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-826	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-828	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-829	-	-	-	0.50	-	-
hsa-mir-831	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-832	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-834	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-835	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-837	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-838	-	-	0.15	-	-	-

[0511]

miRNA	脾	内分泌器官				
	脾	脑垂体	SW13	SW13-YFV	卵巢	睾丸
hsa-mir-20b	-	-	2.01	2.93	-	-
hsa-mir-301b	-	-	0.13	0.61	-	-
hsa-mir-302b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-329	-	0.06	-	-	-	-
hsa-mir-367	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-368	0.18	0.62	-	-	0.30	0.30
hsa-mir-369	-	0.12	-	-	-	-
hsa-mir-374a	-	0.12	0.07	-	0.08	-
hsa-mir-374b	-	0.06	0.20	-	0.08	-
hsa-mir-410	-	0.43	-	-	-	-
hsa-mir-421	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-423	0.92	-	-	0.24	0.38	0.07
hsa-mir-425	0.18	0.06	0.40	0.61	0.08	0.15
hsa-mir-500	-	0.06	-	0.24	-	-
hsa-mir-502	-	0.06	-	0.12	-	0.74
hsa-mir-504	-	-	0.13	0.12	-	-
hsa-mir-519	0.18	-	-	-	0.15	-
hsa-mir-604	0.18	0.06	-	-	0.23	0.15
hsa-mir-610	-	-	0.13	0.12	0.15	0.07
hsa-mir-615	-	-	-	0.24	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	0.24	-	-
hsa-mir-619	-	0.06	-	0.24	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-	-	0.30
hsa-mir-720b	-	-	0.13	-	-	-
hsa-mir-800a	-	0.18	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-803	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-805	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-451	0.18	1.29	-	-	0.75	0.07
hsa-mir-433	-	0.06	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-452	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-813	-	0.06	-	-	-	-
hsa-mir-814	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-815	-	0.06	-	-	-	-
hsa-mir-816	-	0.06	0.13	0.12	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-818	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-819	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-822	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-823	0.18	-	-	-	-	-
hsa-mir-824	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	0.31	-	-	-	-
hsa-mir-826	-	0.12	-	-	0.15	0.59
hsa-mir-827	-	0.08	-	-	-	0.44
hsa-mir-828	-	-	-	0.12	-	-
hsa-mir-829	-	-	-	0.24	-	-
hsa-mir-831	-	-	0.13	0.12	-	-
hsa-mir-832	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-834	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-835	-	-	0.27	-	-	-
hsa-mir-837	-	0.06	-	-	-	0.07
hsa-mir-838	-	-	-	-	-	-

[0512]

miRNA	胚胎源细胞系 / 肿瘤				宫颈癌	附睾
	NT2/D1	Saos-2	NCCIT	Hek	HeLa S3	附睾
hsa-mir-20b	0.37	-	0.72	0.13	-	-
hsa-mir-301b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302b	3.90	-	15.22	-	-	-
hsa-mir-302c	9.06	-	5.07	-	-	-
hsa-mir-302d	1.50	-	4.35	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-367	9.71	-	10.14	-	-	-
hsa-mir-368	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-369	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-374a	1.35	-	-	0.25	0.32	0.16
hsa-mir-374b	0.49	-	1.45	0.25	0.16	-
hsa-mir-410	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-421	-	-	-	-	0.16	0.08
hsa-mir-423	-	1.69	0.72	-	0.32	-
hsa-mir-425	0.12	-	-	0.76	0.16	-
hsa-mir-500	0.12	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-502	-	-	-	0.25	0.48	-
hsa-mir-504	-	-	-	0.51	0.16	-
hsa-mir-519	-	-	-	0.25	0.16	-
hsa-mir-604	0.12	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-610	0.12	-	-	0.25	-	0.24
hsa-mir-615	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-	-	0.08
hsa-mir-720b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800a	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-803	0.25	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-805	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-451	-	-	-	-	-	0.40
hsa-mir-433	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-452	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-813	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-814	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-815	0.12	-	-	0.51	-	-
hsa-mir-816	-	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-818	-	-	0.72	-	0.16	-
hsa-mir-819	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-822	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-823	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-824	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-826	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-828	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-829	-	-	-	-	0.16	-
hsa-mir-831	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-832	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-834	-	-	-	-	-	0.08
hsa-mir-835	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-837	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-838	-	-	-	-	0.16	-

miRNA	乳腺癌					
	MCF10A	MCF7	HCC38	SkBr3	BT474	T47
hsa-mir-20b	-	-	0.09	-	-	-
hsa-mir-301b	-	-	-	-	-	0.60
hsa-mir-302b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302c	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-302d	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-329	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-367	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-368	-	0.25	-	-	-	-
hsa-mir-369	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-374a	-	-	0.09	0.47	-	0.09
hsa-mir-374b	-	-	0.19	-	0.05	0.43
hsa-mir-410	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-421	-	0.13	-	-	-	0.09
hsa-mir-423	0.19	0.25	0.47	0.12	0.42	0.51
hsa-mir-425	-	0.38	0.75	0.93	1.50	2.22
hsa-mir-500	-	-	0.19	-	0.98	0.34
hsa-mir-502	-	0.50	-	-	-	-
hsa-mir-504	0.09	0.13	0.09	0.23	0.61	0.09
hsa-mir-519	0.09	0.13	-	0.23	0.05	0.17
hsa-mir-604	0.19	-	0.19	-	0.19	0.17
hsa-mir-610	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-615	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	0.25	-	-	-	-
hsa-mir-631	-	0.25	-	-	-	-
hsa-mir-720a	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-720b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800a	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-800b	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-803	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-805	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-851	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-833	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-831	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-852	-	-	-	0.12	0.05	-
hsa-mir-853	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-813	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-814	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-815	-	0.13	0.09	-	0.05	-
hsa-mir-816	0.09	0.13	-	-	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-818	-	-	-	-	0.05	-
hsa-mir-819	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-821	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-822	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-823	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-824	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-825	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-826	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-827	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-828	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-829	-	-	0.09	-	0.05	0.09
hsa-mir-831	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-832	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-834	-	0.13	-	-	-	-
hsa-mir-835	-	-	-	-	0.05	-
hsa-mir-837	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-838	-	-	-	-	-	0.09

[0513]

	成人脑		
	小脑	额皮质	中脑
miRNA			
hsa-mir-839		-	0.07
hsa-mir-841	0.51	-	-
hsa-mir-842	-	-	-
hsa-mir-843	-	0.07	-
hsa-mir-845	-	-	-
hsa-mir-846	-	-	0.07
hsa-mir-847	-	-	-
hsa-mir-848	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-
hsa-mir-850	0.13	-	-
hsa-mir-851	-	-	-
hsa-mir-852	-	-	-
hsa-mir-853	-	-	-
hsa-mir-854	0.26	-	-
hsa-mir-855	-	0.13	-
hsa-mir-857	-	-	-
hsa-mir-864	-	-	-
hsa-mir-867	-	-	0.07
hsa-mir-869	-	-	0.07
hsa-mir-871	-	-	-
hsa-mir-883	-	-	-
hsa-mir-884	-	-	-
hsa-mir-885	-	-	-
hsa-mir-886	-	-	-
hsa-mir-887	-	-	-
hsa-mir-888	-	-	-
hsa-mir-889	-	-	-
hsa-mir-890	-	-	-
hsa-mir-891	-	-	-
hsa-mir-892	-	-	-
hsa-mir-893	-	-	-
hsa-mir-894	-	-	-
hsa-mir-92b	-	0.07	0.07

[0514]

[0515]

miRNA	成神经 管细胞瘤	神经母细胞瘤		
	DAOY	BE(2)-M17	SH-SY5Y	SH-SY5Y_维甲酸
hsa-miR-839	-	-	-	-
hsa-miR-841	-	-	0.65	0.40
hsa-miR-842	-	0.16	0.16	-
hsa-miR-843	0.45	0.93	2.10	2.02
hsa-miR-845	0.23	-	0.32	-
hsa-miR-846	-	-	-	0.13
hsa-miR-847	-	-	-	-
hsa-miR-848	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-
hsa-miR-850	-	-	-	-
hsa-miR-851	-	-	-	0.13
hsa-miR-852	-	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	0.32	0.13
hsa-miR-854	-	0.16	-	-
hsa-miR-855	-	-	-	-
hsa-miR-857	-	-	0.32	0.27
hsa-miR-864	-	-	-	-
hsa-miR-867	-	-	-	-
hsa-miR-869	-	0.16	-	-
hsa-miR-871	0.23	-	-	-
hsa-miR-883	-	-	-	-
hsa-miR-884	-	0.16	-	-
hsa-miR-885	-	-	-	-
hsa-miR-886	-	-	-	-
hsa-miR-887	-	-	-	-
hsa-miR-888	-	-	-	-
hsa-miR-889	-	-	-	-
hsa-miR-890	-	-	-	-
hsa-miR-891	-	-	-	0.13
hsa-miR-892	-	-	-	-
hsa-miR-893	-	-	-	-
hsa-miR-894	-	-	-	-
hsa-miR-92b	-	-	-	-

[0516]

miRNA	皮肤	肝	肝细胞癌		肝毒细胞瘤
	纤维母细胞_CMV	肝	Huh7.5	Huh7.5_HCV	PLC
hsa-miR-839	-	0.07	-	-	-
hsa-miR-841	-	-	-	-	-
hsa-miR-842	-	-	-	-	-
hsa-miR-843	0.20	-	-	-	-
hsa-miR-845	-	-	-	-	-
hsa-miR-846	-	-	-	-	-
hsa-miR-847	-	-	-	-	-
hsa-miR-848	0.40	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-	-
hsa-miR-850	0.20	-	-	-	-
hsa-miR-851	-	-	-	-	0.29
hsa-miR-852	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-853	-	-	-	-	-
hsa-miR-854	-	0.07	-	-	-
hsa-miR-855	-	-	0.26	-	-
hsa-miR-857	-	-	-	-	-
hsa-miR-864	-	-	-	-	-
hsa-miR-867	-	-	0.13	-	-
hsa-miR-869	-	-	-	-	-
hsa-miR-871	0.40	-	0.26	-	-
hsa-miR-883	-	-	-	-	-
hsa-miR-884	-	-	-	-	-
hsa-miR-885	-	-	-	-	-
hsa-miR-886	-	-	-	-	-
hsa-miR-887	-	-	-	-	-
hsa-miR-888	-	-	-	-	-
hsa-miR-889	-	-	-	-	-
hsa-miR-890	-	-	-	-	-
hsa-miR-891	-	-	-	-	-
hsa-miR-892	0.20	-	-	-	-
hsa-miR-893	-	-	-	-	-
hsa-miR-894	-	-	-	-	-
hsa-miR-92b	-	-	-	-	0.04

[0517]

miRNA	活化的 B 细胞	B 细胞源淋巴瘤				
	初始 B 细胞	BL41	BL41/95	LY3	U266	BCBL1
hsa-mir-839	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-841	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-842	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-843	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-845	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-846	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-847	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-848	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-850	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-851	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-852	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-853	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-854	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-855	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-857	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-864	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-867	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-869	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-871	-	-	-	-	-	1.45
hsa-mir-883	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-884	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-885	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-886	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-887	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-888	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-889	-	-	-	-	0.41	-
hsa-mir-890	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-891	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-892	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-893	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-894	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-92b	-	-	-	0.50	-	0.49

[0518]

miRNA	脾	内分泌器官				
	脾	脑垂体	SW13	SW13-YFV	卵巢	睾丸
hsa-mir-839	0.18	-	-	-	-	-
hsa-mir-841	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-842	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-843	-	0.06	-	-	0.45	-
hsa-mir-845	-	-	-	0.12	-	-
hsa-mir-846	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-847	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-848	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-850	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-851	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-852	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-853	0.18	-	-	-	-	-
hsa-mir-854	-	-	-	-	0.08	-
hsa-mir-855	0.18	0.12	-	-	0.53	0.52
hsa-mir-857	-	-	0.13	-	-	-
hsa-mir-864	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-867	0.09	-	0.13	0.18	-	0.07
hsa-mir-869	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-871	-	-	0.13	-	-	-
hsa-mir-883	-	0.06	-	-	-	-
hsa-mir-884	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-885	-	-	0.13	0.24	-	-
hsa-mir-886	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-887	-	-	-	0.24	-	-
hsa-mir-888	-	-	-	-	-	0.07
hsa-mir-889	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-890	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-891	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-892	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-893	0.18	-	-	-	-	-
hsa-mir-894	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-92b	0.55	0.06	0.13	0.12	-	-

miRNA	胚胎源细胞系 / 肿瘤				宫颈癌	附睾
	NT2/D1	Saos-2	NCCIT	Hek	HeLa S3	附睾
hsa-mir-839	-	1.69	-	-	-	-
hsa-mir-841	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-842	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-843	1.97	-	-	0.25	-	-
hsa-mir-845	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-846	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-847	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-848	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-850	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-851	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-852	0.37	-	-	-	-	-
hsa-mir-853	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-854	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-855	-	-	-	-	0.32	0.16
hsa-mir-857	0.12	-	-	-	-	-
hsa-mir-864	0.25	-	-	-	-	-
hsa-mir-867	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-869	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-871	-	-	0.72	-	0.32	-
hsa-mir-883	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-884	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-885	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-886	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-887	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-888	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-889	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-890	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-891	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-892	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-893	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-894	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-92b	0.37	-	-	-	0.16	-

[0520]

miRNA	乳腺癌					
	MCF10A	MCF7	HCC38	SkBr3	BT474	T47
hsa-mir-839	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-841	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-842	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-843	-	0.13	-	-	0.23	-
hsa-mir-845	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-846	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-847	-	-	-	0.23	-	-
hsa-mir-848	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-	0.23	-	-
hsa-mir-850	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-851	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-852	-	-	-	0.12	-	-
hsa-mir-853	-	0.13	-	-	-	-
hsa-mir-854	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-855	-	-	0.19	-	-	-
hsa-mir-857	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-864	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-867	-	-	-	-	-	0.04
hsa-mir-869	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-871	-	-	0.09	-	-	-
hsa-mir-883	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-884	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-885	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-886	-	-	-	-	0.05	-
hsa-mir-887	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-888	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-889	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-890	-	-	-	-	0.05	-
hsa-mir-891	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-892	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-893	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-894	-	-	-	-	-	0.09
hsa-mir-92b	-	0.63	-	0.12	-	-

[0521] 表中的“-”表示0%。

[0522] 表 G1 :以 % 表示的相对于每个特定文库已鉴定的微小 RNA 总数的相对克隆频率。

miRNA	成人脑			
	hsa_小脑	hsa_额皮质	hsa_中脑	hsa_海马
hsa-miR-100516	-	-	-	-
hsa-miR-100516	-	-	-	-
hsa-miR-100604	0.13	0.26	0.60	0.09
hsa-miR-100610-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100631	-	-	-	-
hsa-miR-100732	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	-	-
hsa-miR-100815	-	0.07	0.13	0.09
hsa-miR-100818	-	-	-	-
hsa-miR-100819	0.13	0.20	-	-
hsa-miR-100824	-	0.07	0.07	-
hsa-miR-100825-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100842	-	-	-	-
hsa-miR-100843-3p	-	0.07	-	0.26
hsa-miR-100843-5p	-	0.07	-	0.26
hsa-miR-100846	-	-	0.07	-
hsa-miR-100851	-	-	-	-
hsa-miR-100852	-	-	-	-
hsa-miR-100854	0.25	-	-	0.09
hsa-miR-100855-3p	-	0.13	-	0.09
hsa-miR-100855-5p	-	0.13	-	0.09
hsa-miR-100869-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100869-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100871-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100871-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100859	-	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-
hsa-miR-101001	-	-	-	-
hsa-miR-146b	-	-	-	-
hsa-miR-147b	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	0.03	-	-
hsa-miR-18b	-	-	-	-
hsa-miR-18b-3p	-	-	-	-
hsa-miR-193b	-	-	-	-
hsa-miR-20b	-	-	-	-
hsa-miR-20b-3p	-	-	-	-
hsa-miR-216b	-	-	-	-
hsa-miR-301b	-	-	-	-
hsa-miR-329	-	-	0.07	-
hsa-miR-33b	-	-	-	0.09
hsa-miR-374b	-	-	0.07	0.26
hsa-miR-375	-	-	-	-

[0523]

[0524]

miRNA	成人脑			
	hsa_小脑	hsa_额皮质	hsa_中脑	hsa_海马
hsa-miR-376a	-	-	-	-
hsa-miR-376b	-	-	-	-
hsa-miR-376c	-	0.07	0.07	-
hsa-miR-376c	-	0.07	0.07	-
hsa-miR-377	-	0.07	-	0.26
hsa-miR-378	-	-	0.07	-
hsa-miR-379	-	0.13	0.27	0.43
hsa-miR-380	-	-	-	-
hsa-miR-410	-	-	0.07	-
hsa-miR-421-3p	-	-	-	0.09
hsa-miR-429	-	-	-	-
hsa-miR-431	-	0.13	-	-
hsa-miR-432	-	-	0.07	-
hsa-miR-433	-	-	0.07	-
hsa-miR-449a	-	-	-	-
hsa-miR-449b	-	-	-	-
hsa-miR-450a	-	-	-	-
hsa-miR-451	0.13	0.52	0.87	-
hsa-miR-452	-	-	-	-
hsa-miR-453	-	-	-	-
hsa-miR-454	0.13	-	0.07	-
hsa-miR-455-5p	-	-	-	-
hsa-miR-484	-	-	-	-
hsa-miR-485-3p	-	-	-	0.09
hsa-miR-485-5p	-	-	-	0.09
hsa-miR-486-5p	-	-	-	-
hsa-miR-487	-	-	0.07	-
hsa-miR-488	0.51	-	-	0.69
hsa-miR-490	-	-	-	-
hsa-miR-493	-	-	-	-
hsa-miR-497	-	-	-	-
hsa-miR-502	-	-	-	-
hsa-miR-503	-	-	-	-
hsa-miR-505	0.13	-	-	-
hsa-miR-509-3p	-	-	-	-
hsa-miR-514	-	-	-	-
hsa-miR-544	-	-	-	-
hsa-miR-518	-	-	-	-
hsa-miR-519	-	-	-	-
hsa-miR-620	-	-	-	-
hsa-miR-816	-	-	-	-
hsa-miR-817	-	-	-	-
hsa-miR-828-3p	-	0.13	-	-
hsa-miR-828-5p	-	-	0.07	-
hsa-miR-831-1	-	-	-	-
hsa-miR-840-3p	-	-	-	-
hsa-miR-840-5p	-	-	0.13	-
hsa-miR-847	-	-	-	-
hsa-miR-848	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-
hsa-miR-850	0.13	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	-	-
hsa-miR-857	-	-	-	-
hsa-miR-92b	-	0.07	0.07	-

	成神经管细胞瘤		恶性胶质瘤	神经母细胞瘤	
	hsa_DAOY	hsa_SNB19	BE(2)-M17	hsa_SH-SY5Y	SH-SY5Y_维甲酸
miRNA					
hsa-miR-100516	0.23	-	-	-	-
hsa-miR-100516	0.23	-	-	-	-
hsa-miR-100604	-	-	-	1.61	0.94
hsa-miR-100610-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100631	-	-	-	-	-
hsa-miR-100732	-	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	0.30	0.32	0.67
hsa-miR-100815	-	0.20	-	0.48	0.40
hsa-miR-100818	-	-	-	-	-
hsa-miR-100819	-	-	-	-	-
hsa-miR-100824	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100842	-	-	0.15	0.16	-
hsa-miR-100843-3p	0.46	0.20	0.76	1.61	1.89
hsa-miR-100843-5p	0.46	0.20	0.76	1.61	1.89
hsa-miR-100846	-	-	-	-	0.13
hsa-miR-100851	-	-	-	-	0.13
hsa-miR-100852	-	0.20	-	-	-
hsa-miR-100854	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-100855-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100855-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100859-3p	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-100859-5p	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-100871-3p	0.23	0.20	-	-	-
hsa-miR-100871-5p	0.23	0.20	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-101001	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-146b	0.11	-	-	-	-
hsa-miR-147b	0.23	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	-	-	-	0.13
hsa-miR-18b	0.11	-	-	-	-
hsa-miR-18b-3p	0.11	-	-	-	-
hsa-miR-193b	-	-	-	-	-
hsa-miR-20b	-	-	-	-	-
hsa-miR-20b-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-216b	-	-	-	-	-
hsa-miR-301b	-	-	0.61	0.32	0.74
hsa-miR-329	-	-	-	-	-
hsa-miR-33b	-	0.40	-	-	-
hsa-miR-374b	-	0.60	-	0.88	-
hsa-miR-375	-	-	0.15	0.16	-

[0525]

	成神经 管细胞瘤		恶性 胶质瘤	神经母细胞瘤	
	hsa_DAOY	hsa_SNB19	BE(2)-M17	hsa_SH-SY5Y	SH-SY5Y_ 维甲酸
MIRNA					
hsa-miR-376a	-	-	-	-	-
hsa-miR-376b	-	-	0.30	-	-
hsa-miR-376c	-	-	-	-	-
hsa-miR-376c	-	-	-	-	-
hsa-miR-377	-	-	1.98	-	-
hsa-miR-378	-	-	-	-	-
hsa-miR-379	-	-	1.57	-	-
hsa-miR-380	-	-	-	-	-
hsa-miR-410	-	-	0.30	-	-
hsa-miR-421-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-429	-	-	-	-	-
hsa-miR-431	-	-	0.46	-	-
hsa-miR-432	0.23	-	0.15	-	-
hsa-miR-433	-	-	-	-	-
hsa-miR-449a	-	-	-	-	-
hsa-miR-449b	-	-	-	-	-
hsa-miR-450a	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-451	-	-	-	-	-
hsa-miR-452	-	-	-	-	-
hsa-miR-453	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-454	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-455-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-484	-	-	-	-	-
hsa-miR-485-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-485-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-486_ .os	-	-	-	-	-
hsa-miR-487	-	-	0.30	-	-
hsa-miR-488	-	-	-	0.64	0.40
hsa-miR-490	-	-	0.61	0.32	0.40
hsa-miR-493	-	-	0.91	-	-
hsa-miR-497	-	-	-	-	-
hsa-miR-502	-	-	-	-	-
hsa-miR-503	0.23	-	0.91	-	-
hsa-miR-505	-	-	-	-	-
hsa-miR-509-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-514	-	-	-	-	-
hsa-miR-544	-	-	0.15	-	-
hsa-miR-618	-	-	-	-	-
hsa-miR-619	-	-	-	-	-
hsa-miR-620	-	-	-	-	-
hsa-miR-816	-	-	-	-	-
hsa-miR-817	-	-	-	-	0.13
hsa-miR-828-3p	-	-	-	-	-
hsa-miR-828-5p	-	-	-	-	-
hsa-miR-831-1	-	-	-	-	-
hsa-miR-840-3p	-	-	-	0.32	0.40
hsa-miR-840-5p	0.23	0.40	0.15	0.96	0.54
hsa-miR-847	-	-	-	-	-
hsa-miR-848	-	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-	-
hsa-miR-850	-	-	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	-	0.32	-
hsa-miR-857	-	-	-	0.32	0.27
hsa-miR-92b	-	-	-	-	-

[0527]

miRNA	皮肤	肝	肝细胞癌			肝毒细胞瘤	
	纤维母细胞-CMV	hsa_肝	Huh7_HCV	Huh7_Mock	hsa_PLC	hsa_HepG2	hsa_HepG2_Z215
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100604	0.60	-	-	0.52	0.22	0.07	-
hsa-miR-100610-5p	-	-	1.67	-	-	-	0.06
hsa-miR-100631	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100732	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100815	-	-	-	-	-	0.15	-
hsa-miR-100818	-	-	-	-	-	0.07	-
hsa-miR-100819	-	0.07	-	-	-	-	-
hsa-miR-100824	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100842	-	-	-	-	-	0.07	-
hsa-miR-100843-3p	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100843-5p	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100846	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100851	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100852	-	-	-	-	0.29	-	0.06
hsa-miR-100854	-	0.07	-	-	-	-	-
hsa-miR-100855-3p	-	-	-	-	-	0.15	0.13
hsa-miR-100855-5p	-	-	-	-	-	0.15	0.13
hsa-miR-100869-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100869-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100871-3p	-	-	-	0.26	-	-	-
hsa-miR-100871-5p	-	-	-	0.26	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-101001	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-101001	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-146c	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-147b	0.40	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-181b	-	-	-	-	-	0.11	0.03
hsa-miR-181b-3p	-	-	-	-	-	0.11	0.03
hsa-miR-193b	0.20	0.07	-	0.26	0.07	0.07	0.06
hsa-miR-20b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-20b-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-216b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-301b	-	-	-	-	-	0.26	0.39
hsa-miR-329	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-33b	-	-	-	-	0.43	0.15	-
hsa-miR-374b	-	-	-	-	1.72	0.97	0.71
hsa-miR-375	-	-	-	-	-	-	-

[0528]

miRNA	皮肤	肝	肝细胞癌			肝毒细胞瘤	
	纤维母细胞-CMV	hsa_肝	Huh7_HCV	Huh7_Mock	hsa_PLC	hsa_HepG2	hsa_HepG2_2215
hsa-miR-376a	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-376b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-376c	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-376c	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-377	-	0.07	-	-	-	-	-
hsa-miR-378	-	0.07	-	0.26	-	0.07	0.06
hsa-miR-379	1.00	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-380	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-410	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-421-3p	-	-	-	0.25	0.29	-	-
hsa-miR-429	-	-	-	-	-	-	0.13
hsa-miR-431	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-432	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-433	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-449a	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-449b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-450a	-	-	-	-	0.07	-	-
hsa-miR-451	-	0.57	-	-	-	-	-
hsa-miR-452	-	-	-	-	-	0.07	0.06
hsa-miR-453	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-454	0.20	-	-	-	0.07	0.07	-
hsa-miR-455-5p	-	-	-	-	-	0.60	0.26
hsa-miR-484	-	-	-	-	-	0.07	0.06
hsa-miR-485-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-485-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-486-05	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-487	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-488	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-490	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-493	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-497	-	-	-	-	-	-	0.06
hsa-miR-502	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-503	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-505	-	0.07	-	-	0.07	0.07	0.06
hsa-miR-509-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-514	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-544	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-518	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-619	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-620	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-816	-	-	-	-	0.07	-	-
hsa-miR-817	-	0.07	-	-	-	-	-
hsa-miR-828-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-828-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-831-1	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-840-3p	-	-	-	-	0.07	-	-
hsa-miR-840-5p	-	-	-	0.26	0.22	0.37	0.71
hsa-miR-847	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-848	0.40	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-850	0.20	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-857	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-92b	-	-	-	-	0.04	-	-

[0529]

	心	脾	T 细胞		B 细胞	前体 B-ALL		
miRNA	hsa_心	hsa_脾	hsa_CO4	hsa_CO3	hsa_CO19	hsa_B-ALL2_d0	hsa_B-ALL3_d0	hsa_B-ALL4_d0
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100604	-	0.18	-	0.16	-	-	-	0.10
hsa-miR-100610-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100631	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100732	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100815	-	-	0.14	-	-	0.15	0.12	-
hsa-miR-100818	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100819	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100824	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	-	-	0.16	-	-	-	-
hsa-miR-100842	-	-	0.14	0.16	-	-	-	0.10
hsa-miR-100843-3p	-	-	-	-	-	-	0.12	0.10
hsa-miR-100843-5p	-	-	-	-	-	-	0.12	0.10
hsa-miR-100846	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100851	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100852	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100854	-	-	-	0.16	-	-	-	-
hsa-miR-100855-3p	-	0.18	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100855-5p	-	0.18	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100859-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100859-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100871-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100871-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100895	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100895	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100897-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100897-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100897-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100897-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100899-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100899-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100899-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100899-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-101003	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-146b	-	-	0.21	-	-	-	-	0.10
hsa-miR-147b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-18b	-	-	-	-	-	-	-	0.10
hsa-miR-18b-3p	-	-	-	-	-	-	-	0.10
hsa-miR-193b	-	0.18	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-20b	-	-	-	-	-	-	-	0.10
hsa-miR-20b-3p	-	-	-	-	-	-	-	0.10
hsa-miR-216b	-	-	-	-	-	-	-	0.05
hsa-miR-301b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-329	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-33b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-374b	-	-	-	0.48	-	0.45	-	0.10
hsa-miR-375	-	0.18	-	0.16	-	-	-	-

[0530]

miRNA	心	脾	T 细胞		B 细胞	前体 B-ALL		
	hsa_心	hsa_脾	hsa_CD4	hsa_CD8	hsa_CD19	hsa_B-ALL2_d0	hsa_B-ALL3_d0	hsa_B-ALL4_d0
hsa-mir-376a	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-376b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-376c	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-376c	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-377	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-378	-	-	-	-	-	-	-	0.10
hsa-mir-379	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-380	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-410	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-421-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-429	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-431	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-432	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-433	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-449a	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-449b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-450a	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-451	1.68	0.18	-	-	0.30	-	0.25	0.20
hsa-mir-452	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-453	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-454	-	-	-	0.16	-	-	0.12	0.10
hsa-mir-455-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-484	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-485-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-485-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-486-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-487	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-488	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-490	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-493	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-497	0.30	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-502	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-503	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-505	-	0.18	0.14	0.16	-	-	-	-
hsa-mir-509-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-514	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-544	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-618	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-619	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-620	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-816	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-817	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-828-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-828-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-831-1	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-840-3p	-	0.18	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-840-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-847	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-848	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-849	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-850	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-853	-	0.18	-	-	-	-	-	-
hsa-mir-857	-	-	-	-	-	0.15	-	-
hsa-mir-92b	-	0.36	-	-	-	-	-	-

[0531]

miRNA	T-ALL			缓解的 T-ALL	AML				
	hsa_jurk	hsa_T-ALL3_d0	hsa_T-ALL4_d0	hsa_T-ALL4_d29	hsa_K562	hsa_M160	hsa_APL1_d0	hsa_APL2_d0	hsa_APL3_d0
hsa-miR-100516	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100516	.	.	.	0.65	.	0.28	0.10	0.14	0.15
hsa-miR-100504	.	.	.	.	.	.	0.10	.	0.15
hsa-miR-100510-5p	.	0.15	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100531	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100732	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100814	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100815	.	0.36	0.25	0.41	.	.	0.29	0.14	.
hsa-miR-100819	0.17	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100819	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100824	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100825-3p	.	0.07	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100825-5p	.	0.07	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100829-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100835-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100842	0.17	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100843-3p	.	.	.	0.08	.	.	.	.	.
hsa-miR-100843-5p	.	.	.	0.08	.	.	.	.	.
hsa-miR-100846	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100851	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100852	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100854	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100855-3p	.	0.15	.	0.16	.	.	0.20	.	.
hsa-miR-100855-5p	.	0.15	.	0.16	.	.	0.20	.	.
hsa-miR-100869-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100869-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100871-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100871-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100885	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100885	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100887-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100887-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100887-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100887-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100891-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100891-3p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100891-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-100891-5p	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-101031	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-146b	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-147b	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-181d	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-181d	.	0.07	.	.	.	.	0.20	.	.
hsa-miR-181d-3p	.	0.07	.	.	.	.	0.20	.	.
hsa-miR-193b	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-20b	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-20b-3p	.	.	.	.	.	.	.	0.07	.
hsa-miR-216b	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-301b	0.67	0.07	.	.	0.71	.	.	.	.
hsa-miR-329	.	.	.	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-33b	.	.	0.26	.	.	.	.	.	.
hsa-miR-374b	.	.	.	0.16	0.71	0.28	0.10	.	.
hsa-miR-375	.	.	.	.	.	.	.	0.14	.

[0532]

68

非限制性体
干细胞

内分泌器官

miRNA	hsa_脑垂体	SW13	SW13_YFV	hsa_卵巢	hsa_睾丸	hsa_甲状腺	hsa_胰岛	hsa_USBC_d1
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100604	0.05	-	-	0.23	0.15	-	-	-
hsa-miR-100610-5p	-	0.13	0.12	-	0.07	-	-	-
hsa-miR-100631	-	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-100732	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	-	-	-	-	0.09	-
hsa-miR-100819	0.06	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-100818	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100819	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100824	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-3p	0.18	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	0.18	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	0.24	-	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	0.27	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100842	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100843-3p	0.06	-	-	0.46	-	-	-	-
hsa-miR-100843-5p	0.06	-	-	0.46	-	-	-	-
hsa-miR-100846	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100851	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100852	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100854	-	-	-	0.08	-	-	-	-
hsa-miR-100855-3p	0.12	-	-	0.53	0.51	-	0.19	0.07
hsa-miR-100855-5p	0.12	-	-	0.53	0.51	-	0.19	0.07
hsa-miR-100859-3p	-	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-100859-5p	-	0.13	-	-	-	-	-	0.14
hsa-miR-100871-3p	-	0.13	-	-	-	-	-	0.14
hsa-miR-100871-5p	-	0.13	0.24	-	-	-	0.09	-
hsa-miR-100885	-	0.13	0.24	-	-	-	0.09	-
hsa-miR-100885	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-101003	0.06	-	-	-	0.07	-	-	0.07
hsa-miR-146b	-	-	0.24	-	-	-	0.09	-
hsa-miR-147b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-181b	-	0.20	1.09	-	-	-	-	-
hsa-miR-181b-3p	-	0.20	1.09	-	-	-	-	-
hsa-miR-193c	-	-	-	0.23	-	-	-	0.07
hsa-miR-200b	-	1.87	2.91	-	-	-	-	0.04
hsa-miR-200b-3p	-	1.87	2.91	-	-	-	-	0.04
hsa-miR-216c	-	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-301b	-	0.13	0.61	-	-	-	-	-
hsa-miR-329	0.06	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-330	-	0.13	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-330	0.06	0.20	-	0.08	-	-	-	0.21
hsa-miR-374c	-	-	-	-	-	-	5.07	-
hsa-miR-375	3.05	-	-	-	0.07	-	-	-

[0533]

[0534]

	内分泌器官						非限制性体 干细胞	
miRNA	hsa-脑垂体	SV13	SV13 YFV	hsa-卵巢	hsa-睾丸	hsa-甲状腺	hsa-胰岛	hsa_USSC_01
hsa-miR-376a	0.18	-	-	0.08	-	-	0.09	0.07
hsa-miR-376b	-	-	-	-	-	-	0.09	0.07
hsa-miR-376c	0.18	-	-	-	-	-	0.19	0.07
hsa-miR-376c	0.18	-	-	-	-	-	0.19	0.07
hsa-miR-377	0.24	-	-	0.23	0.15	-	0.19	0.35
hsa-miR-378	0.06	0.53	0.61	-	-	-	-	-
hsa-miR-379	0.24	-	-	0.08	0.22	-	0.38	0.14
hsa-miR-380	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-410	0.43	-	-	-	-	-	0.19	0.07
hsa-miR-421-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-429	0.12	-	-	-	-	-	0.09	-
hsa-miR-431	-	-	-	-	-	-	0.19	0.14
hsa-miR-432	0.06	-	-	-	-	-	0.09	0.14
hsa-miR-433	0.06	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-449a	-	-	-	-	0.29	-	-	-
hsa-miR-449b	-	0.13	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-450a	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-451	1.28	-	-	0.76	0.07	1.92	-	-
hsa-miR-452	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-453	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-454	0.06	-	0.24	-	-	-	-	-
hsa-miR-455-5p	-	-	-	-	-	-	0.19	-
hsa-miR-484	-	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-485-3p	-	-	-	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-485-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-486	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-487	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-488	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-490	-	-	-	-	-	-	-	0.14
hsa-miR-493	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-497	-	-	-	0.15	0.15	0.52	-	-
hsa-miR-502	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-503	0.06	-	0.12	-	0.58	-	-	-
hsa-miR-505	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-509-3p	-	-	-	-	0.73	-	-	-
hsa-miR-514	0.12	-	-	0.15	0.58	-	-	-
hsa-miR-544	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-518	-	-	0.24	-	-	-	-	-
hsa-miR-619	0.06	-	0.24	-	-	-	-	0.07
hsa-miR-620	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-816	-	0.13	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-817	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-820-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-820-5p	-	-	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-831-1	-	0.13	0.12	-	-	-	-	-
hsa-miR-840-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-840-5p	-	-	0.12	-	0.07	-	-	-
hsa-miR-847	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-848	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-850	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-857	-	0.13	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-92b	0.06	0.13	0.12	-	-	-	-	-

[0535]

[0536]

miRNA	胚胎源细胞系 / 肿瘤			胎盘	宫颈癌		附睾	前列腺
	hsc_NT2/D1	NCCTT	hsc_Hek_exp	hsc_胎盘	hsc_Hela_susp	HIV 感染的 Hela	hsc_附睾	hsc_前列腺
hsc-miR-376a	-	-	-	0.06	-	-	-	-
hsc-miR-376b	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-376c	-	-	-	0.06	-	-	-	-
hsc-miR-377	-	-	-	0.19	-	-	-	-
hsc-miR-378	-	-	0.25	-	-	-	-	-
hsc-miR-379	-	-	-	0.06	-	-	-	-
hsc-miR-380	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-410	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-421-3p	-	-	-	-	-	-	0.08	-
hsc-miR-429	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-431	-	-	-	0.19	-	-	-	-
hsc-miR-432	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-433	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-448a	-	-	-	-	-	-	0.08	-
hsc-miR-449c	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-450a	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-451	-	-	-	0.51	-	-	0.39	0.16
hsc-miR-452	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-453	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-454	0.12	-	0.25	-	-	-	-	-
hsc-miR-455-5p	-	-	0.25	-	-	-	-	0.03
hsc-miR-484	-	-	-	-	-	0.41	-	-
hsc-miR-485-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-485-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-486_05	-	-	-	-	-	0.41	-	-
hsc-miR-487	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-488	0.12	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-490	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-493	-	-	-	-	-	-	-	0.08
hsc-miR-497	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-502	-	-	-	-	0.11	-	-	-
hsc-miR-503	-	-	0.25	0.25	-	-	-	-
hsc-miR-505	-	-	-	-	-	-	-	0.08
hsc-miR-509-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-514	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-544	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-618	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-619	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-620	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-816	-	-	0.25	-	-	-	-	-
hsc-miR-817	-	-	-	-	-	0.82	-	-
hsc-miR-828-3p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-828-5p	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-831-1	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-840-3p	-	0.73	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-840-5p	0.36	-	-	0.06	0.22	0.41	-	-
hsc-miR-847	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-848	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-849	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-850	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-853	-	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-857	0.12	-	-	-	-	-	-	-
hsc-miR-92b	0.36	-	-	-	-	-	-	-

miRNA	乳腺癌						Ewino肉瘤
	hsa_MCF10A	hsa_MCF7	hsa_HCC38	hsa_SkBr3	hsa_BT474	hsa_T47	hsa_A673
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100516	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100604	0.18	-	0.18	-	0.18	0.17	-
hsa-miR-100610-5p	-	-	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-100631	-	0.25	-	-	-	-	-
hsa-miR-100732	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100814	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100815	-	0.13	0.09	-	0.05	-	0.09
hsa-miR-100818	-	-	-	-	0.05	-	-
hsa-miR-100819	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100824	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100825-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100829-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100835-5p	-	-	-	-	0.05	-	-
hsa-miR-100842	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100843-3p	-	0.13	-	-	0.23	-	0.09
hsa-miR-100843-5p	-	0.13	-	-	0.23	-	0.09
hsa-miR-100846	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100851	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100852	-	-	-	0.12	-	-	-
hsa-miR-100854	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100855-3p	-	-	0.18	-	-	-	-
hsa-miR-100855-5p	-	-	0.18	-	-	-	-
hsa-miR-100869-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100869-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100871-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100871-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100885	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100887-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-	-	0.18
hsa-miR-100891-3p	-	-	-	-	-	-	0.18
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	0.18
hsa-miR-100891-5p	-	-	-	-	-	-	0.18
hsa-miR-101001	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-146b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-147c	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-181d	-	-	-	-	0.02	-	-
hsa-miR-181b	-	-	0.18	-	0.02	-	-
hsa-miR-181b-3p	-	-	0.18	-	0.02	-	-
hsa-miR-193b	0.09	0.25	-	0.23	0.05	0.17	0.09
hsa-miR-20b	-	-	-	-	-	-	0.03
hsa-miR-20b-3p	-	-	-	-	-	-	0.03
hsa-miR-216b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-301b	-	-	-	-	-	0.59	0.45
hsa-miR-329	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-33b	0.09	0.13	0.09	-	0.60	0.08	-
hsa-miR-374b	-	-	0.18	-	0.05	0.42	0.63
hsa-miR-375	-	4.26	-	0.12	-	0.17	-

[0537]

miRNA	乳腺癌						Ewino肉瘤
	hsa_MCF10A	hsa_MCF7	hsa_HCC38	hsa_SkBr3	hsa_BT474	hsa_T47	hsa_A673
hsa-miR-376a	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-376b	-	-	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-376c	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-377	-	-	-	-	-	-	0.72
hsa-miR-378	0.46	-	-	0.23	0.28	-	-
hsa-miR-379	-	0.13	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-380	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-410	-	-	-	-	-	-	0.18
hsa-miR-421-3p	-	0.13	-	-	-	0.08	0.18
hsa-miR-429	-	0.25	-	-	0.09	0.25	-
hsa-miR-431	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-432	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-433	-	-	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-449a	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-449b	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-450a	-	-	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-451	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-452	-	-	-	0.12	0.05	-	-
hsa-miR-453	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-454	-	-	0.18	-	0.97	0.34	-
hsa-miR-455-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-484	-	-	-	-	-	0.08	-
hsa-miR-485-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-485-5p	-	-	-	-	-	-	-
[0538] hsa-miR-486-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-487	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-488	-	-	-	-	-	-	0.27
hsa-miR-490	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-493	-	0.13	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-497	-	0.13	-	-	0.05	0.08	-
hsa-miR-502	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-503	-	0.50	-	-	-	-	1.53
hsa-miR-505	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-509-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-514	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-544	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-618	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-619	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-620	-	0.25	-	-	-	-	-
hsa-miR-816	0.09	0.13	-	-	-	-	-
hsa-miR-817	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-828-3p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-828-5p	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-831-1	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-840-3p	-	-	-	-	0.05	-	-
hsa-miR-840-5p	-	-	-	-	0.55	0.51	0.18
hsa-miR-847	-	-	-	0.23	-	-	-
hsa-miR-848	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-849	-	-	-	0.23	-	-	-
hsa-miR-850	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-853	-	-	-	-	-	-	0.09
hsa-miR-857	-	-	-	-	-	-	-
hsa-miR-92b	-	0.50	-	0.12	-	-	0.09

[0539] 实施例

[0540] 实施例 1: 材料和方法

[0541] 总 RNA 的分离、克隆和注解 (annotation)

[0542] 如前所述, 从 100-200 μ g 的总 RNA 中分离出小 RNA, 并进行克隆。注解是基于来自以下的信息: GenBank (<http://www.ncbi.nih.gov/Genbank/>)、人类 tRNA 序列数据集 (<http://rna.wustl.edu/GtRDB/Hs/Hs-seqs.html>)、人类 sn/snoRNA 序列数据集 (<http://mber.bcm.tmc.edu/smallRNA/Database>, snoRNA-LBME-db at <http://www-snoRNA.biotoul.fr/index.php> 以及 NONCODE v1 at <http://noncode.bioinfo.org.cn/>)、微小 RNA 注册发行 (registry release) 的 5.1 版以及来自 UCSC (<http://genome.ucsc.edu>) 的人类基因组集合 17 版的重复元件注解。

[0543] 细胞系和组织

[0544] 征得患者亲属的书面同意, 患者死后 2 小时后对脑垂体进行解剖。出于隐私原因, 掩饰了患者的身份。人乳腺癌细胞系 MCF7 和 SkBr3 是 Dr. Neal Rosen (Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center, NY) 赠送的, 该细胞在补充了 100 单位 /ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素、4mM 谷氨酰胺和 10% 热灭活的胎牛血清的 DME : F12 培养基的 1 : 1 混合物中, 在 5% CO₂ 中 37℃ 下孵育。人神经母细胞瘤细胞系 BE(2)-M17(ATCC :CRL-2267) 在补充了非必需氨基酸、10% 热灭活的胎牛血清的 OptiMem : F12 培养基的 1 : 1 混合物中, 在 5% CO₂ 中 37℃ 下孵育。

[0545] 实施例 2 : 新的 miRNA 基因的预测

[0546] 我们通过使用保守性过滤器 (conservation filters) 以及发夹的结构特征和折叠能 (Folding energy) 来预测微小 RNA 前体。我们将这些预测的序列与来自人类组织和细胞系的克隆结果进行比较, 并与其他哺乳动物中已经实验证实的微小 RNA 序列进行比较。在应用相似性考虑时, 我们遵循 Rfam, 其中, 多于 45% 的人类记录 (human entries) 得到了与其他哺乳动物中的微小 RNA 相似性的支持。表 1 示出了已证实的预测。图 2A 示出将 miR-200 簇扩展到包括一个另外的成员, 该成员已经通过从人类组织克隆而被证实, 位于 miR-200a 下游约 1000 个核苷酸 (表 1)。图 2B 证实了在 miR-369 附近鉴定出 2 种其他微小 RNA 基因, 一个通过克隆证实, 一个通过它与小鼠同系物的序列相似性而得到支持 (表 1)。

[0547] 表 1. 已知微小 RNA 附近的预测微小 RNA 基因的支持证据

[0548] 通过克隆支持的预测的微小 RNA 基因

[0549]

构建微小 RNA 的簇的坐标 ¹				预测的微小 RNA 前体坐标		支持证据	
构建微小 RNA 的簇	染色体 ²	起始位点	终止位点	起始位点 ³	终止位点	通过克隆 (这项研究) ⁴	通过相似性 ⁵
miR-200b, miR-200a	1 (+)	1008542	1009390	1010452	1010518	miR-734-3p	miR-429
miR-191 (MH)	3 (-)	49017063	49017154	49016591	49016681	miR-425-3p, 5p	Rfam: hsa-miR-425
miR-127, miR-136	14 (+)	99339357	99341161	99337372	99337503	miR-810	
				99338264	99338356	miR-809	
miR-299, miR-323	14 (+)	99480172	99482195	99483163	99483242	miR-807	
miR-368	14 (+)	99496068	99496133	99497151	99497236	miR-376a-3p	
miR-134	14 (+)	99511065	99511137	99512568	99512647	miR-812	
miR-369	14 (+)	99521976	99522045	99521669	99521773	miR-409-3p, 5p	Rfam: mmu-miR-409
miR-144	17 (-)	27334114	27334199	27333954	27334017	miR-806	cand919
miR-224 (MH)	X (-)	149744663	149744743	149745713	149745797	miR-811	

[0550] ¹ 列出了前体的坐标。当预测的 miRNA 位于已知的 miRNA 簇附近时, 列出整个簇的坐标, 从第一个 miRNA 前体的起始坐标到最后一个 miRNA 前体的终末坐标。

[0551] ² 染色体号、链和坐标取自 UCSC 的 2003 年 7 月的人类基因组的 build 34 (hg16) (<http://genome.ucsc.edu>)。

[0552] ³ 预测的 miRNA 坐标位于与已知簇成员相同的染色体和链上。

[0553] ⁴ 给克隆的 miRNA 起了新的名称。当来自前体主干 (stem) 两侧的 miRNA 被鉴定且与我们的预测相符, 它们则带 3p 和 5p 进行命名。

[0554] ⁵ 存在利用相似性的三种类型的支持证据。

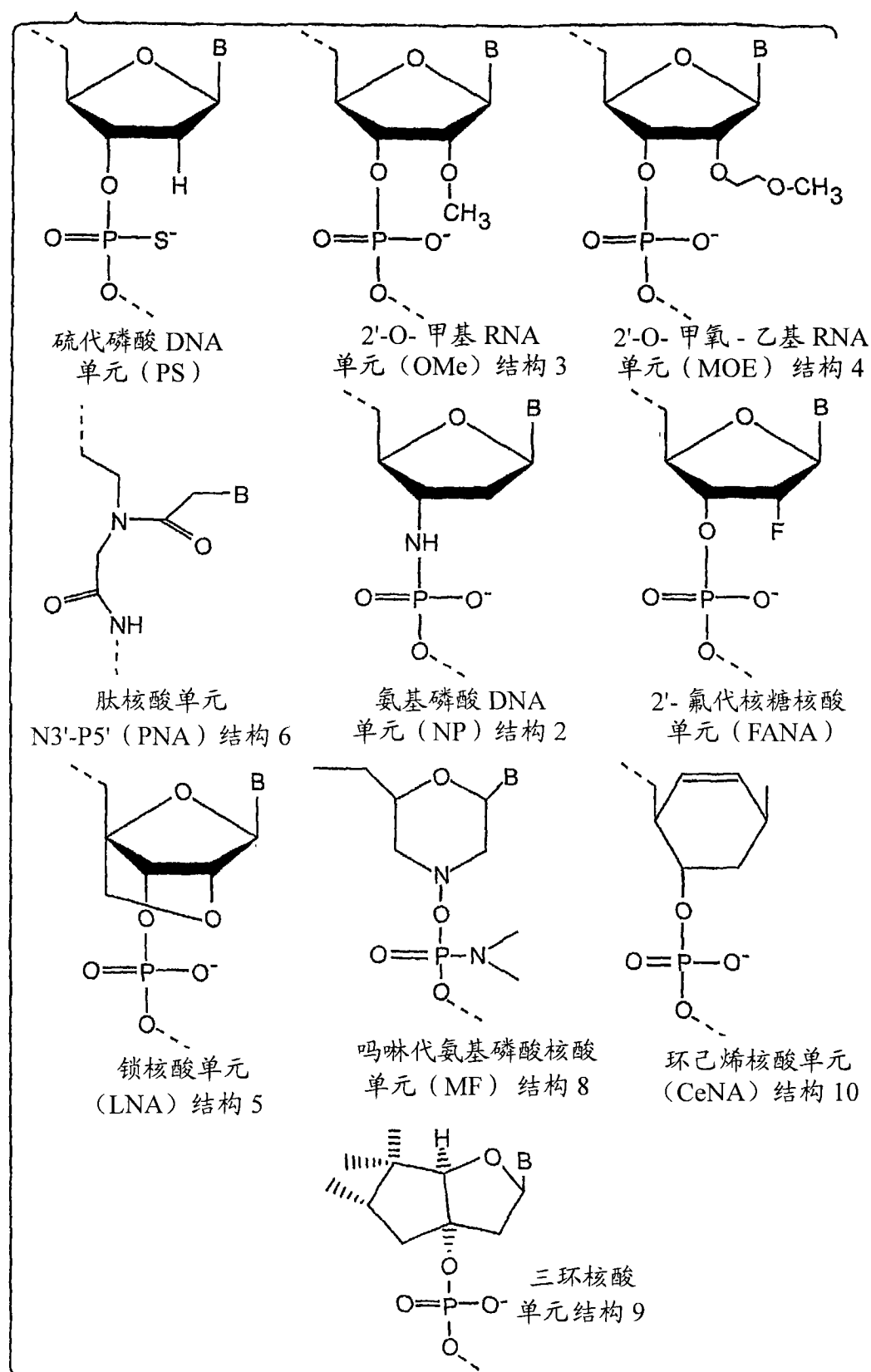
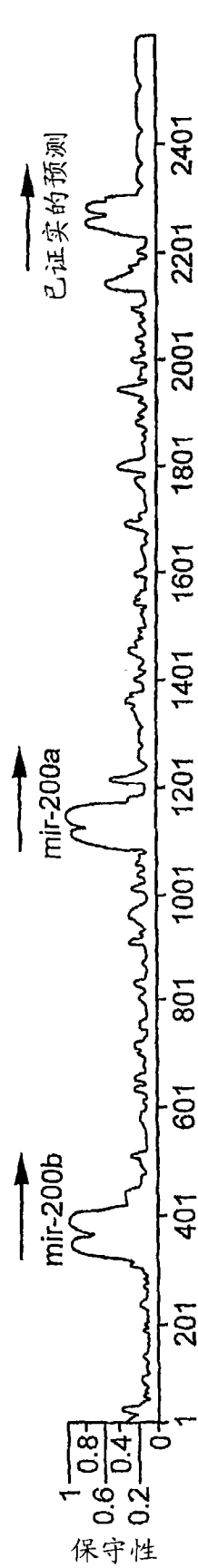
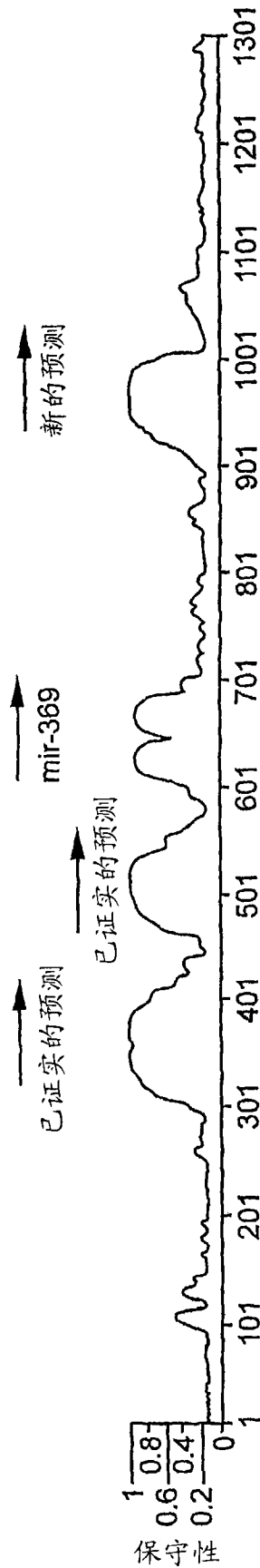


图 1



相对位置 (在染色体1:1008242-1010818)

图 2A



相对位置 (在染色体14:99521376-99522669)

图 2B