(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117120613 A
(43)申请公布日 2023.11.24

(21)申请号 202280028149.3
(22)申请日 2022.04.13
(30)优先权数据
63/174932 2021.04.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.10.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/024657 2022.04.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/221430 EN 2022.10.20
(71)申请人 迪克纳制药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 U·萨克塞纳 H·T·杜德克 M·艾布拉姆斯 A·图拉诺夫 B·D·布朗
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 杨思捷
(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2006.01)

权利要求书11页 说明书167页
序列表（电子公布） 附图2页

(54)发明名称

用于调节PNPLA3表达的组合物和方法

(57)摘要

公开了用于抑制或降低含patatin样磷脂酶结构域蛋白3(PNPLA3)基因表达的寡核苷酸以及包括所述寡核苷酸的组合物。还公开了制备和使用所述寡核苷酸的方法,特别地公开了与治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症和/或疾患有关的用途。

CN 117120613 A

1.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

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

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

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

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

6.如权利要求1至5中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述具互补性的区域的长度为至少19个连续核苷酸,任选地长度为至少20个核苷酸。

7.如权利要求1至6中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的3'端包含阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2具互补性,并且其中L形成在S1与S2之间长度为3至5个核苷酸的环。

8.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

9.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链和长度为15至30个核苷酸的反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

10.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

11.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

12.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

13.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区

域,其中所述有义链的3'端包含阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L形成在S1与S2之间长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

14.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述有义链的3'端包含阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L形成在S1与S2之间长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

15.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链和所述反义链形成长度为至少19个核苷酸、任选地长度为20个核苷酸的双链体区域,其中所述有义链的3'端包含阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L形成在S1与S2之间长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸,任选地长度为20个核苷酸。

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

17.如权利要求16所述的RNAi寡核苷酸,其中L为四环。

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

19.如权利要求16至18中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为1-10个核苷酸并且具有相同长度。

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

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

22.如权利要求16至21中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:1177)。

23.如权利要求1至22中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含长度为一个或多个核苷酸的3'悬垂序列。

24.如权利要求23所述的RNAi寡核苷酸,其中所述3'悬垂序列的长度为2个核苷酸,任选其中所述3'悬垂序列为GG。

25.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含至少一个经过修饰的核苷酸。

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

27.如权利要求26所述的RNAi寡核苷酸,其中所述2'-修饰为选自由以下组成的组的修饰:2'-氨基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基以及2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖基核酸。

28.如权利要求25至27中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中构成所述寡核苷酸的所有核苷酸均为经过修饰的,任选其中所述修饰为选自由2'-氟和2'-O-甲基组成的组的2'-修

饰。

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

30.如权利要求29所述的RNAi寡核苷酸,其中所述至少一个经过修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

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

32.如权利要求31所述的RNAi寡核苷酸,其中所述磷酸酯类似物为氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯,任选其中所述磷酸酯类似物为包含5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基的4'-磷酸酯类似物。

33.如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸缀合至一个或多个靶向配体。

34.如权利要求33所述的RNAi寡核苷酸,其中各靶向配体包含碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

35.如权利要求33所述的RNAi寡核苷酸,其中各靶向配体包含N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)部分。

36.如权利要求35所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、二价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

37.如权利要求16至32中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环的L的至多4个核苷酸各自缀合至单价GalNAc部分。

38.如权利要求1至37中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、

717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、761、763、765、767、769、771、773以及775中的任一者的核苷酸序列,或

其中所述有义链包含SEQ ID NO:777、779、781、783、785、787、789、791、793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、853、855、857、859、861、863、865、867、869、871、873、875、877、879、881、883、885、887、889、891、893、895、897、899、901、903、905、907、909、911、913、915、917、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161以及1163中的任一者的核苷酸序列,或其中所述有义链包含SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的核苷酸序列。

39.如权利要求1至38中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含SEQ ID NO:10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、414、416、418、420、422、424、426、428、430、432、434、436、438、440、442、444、446、448、450、452、454、456、458、460、462、464、466、468、470、472、474、476、478、480、482、484、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、598、600、602、604、606、608、610、612、614、616、618、620、622、624、626、628、630、632、634、636、638、640、642、644、646、648、650、652、654、656、658、660、662、664、666、668、670、672、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694、696、698、700、702、704、706、708、710、712、714、716、718、720、722、724、726、728、730、732、734、736、738、740、742、744、746、748、750、752、

754、756、758、760、762、764、766、768、770、772、774以及776中的任一者的核苷酸序列,或

其中所述反义链包含SEQ ID NO:778、780、782、784、786、788、790、792、794、796、798、800、802、804、806、808、810、812、814、816、818、820、822、824、826、828、830、832、834、836、838、840、842、844、846、848、850、852、854、856、858、860、862、864、866、868、870、872、874、876、878、880、882、884、886、888、890、892、894、896、898、900、902、904、906、908、910、912、914、916、918、920、922、924、926、928、930、932、934、936、938、940、942、944、946、948、950、952、954、956、958、960、962、964、966、968、970、972、974、976、978、980、982、984、986、988、990、992、994、996、998、1000、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046、1048、1050、1052、1054、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1096、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162以及1164中的任一者的核苷酸序列;

或其中所述反义链包含SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301中的任一者的核苷酸序列。

40.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

(a)SEQ ID NO:787和788,

(b)SEQ ID NO:843和844,

(c)SEQ ID NO:867和868,

(d)SEQ ID NO:871和872,

(e)SEQ ID NO:937和938,

(f)SEQ ID NO:1003和1004,

(g)SEQ ID NO:1007和1008,

(h)SEQ ID NO:1017和1018,

(i)SEQ ID NO:1161和1162,

(j)SEQ ID NO:1163和1164,

(k)SEQ ID NO:1220和1221,

(l)SEQ ID NO:1224和1225,

(m)SEQ ID NO:1230和1231,

(n)SEQ ID NO:1232和1233,

(o)SEQ ID NO:1188和1189,

(p)SEQ ID NO:1190和1191,

(q)SEQ ID NO:1244和1245,

(r)SEQ ID NO:1250和1251-,

(s)SEQ ID NO:1254和1255,以及

(t)SEQ ID NO:1246和1247。

41.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1220中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1221中所列的核苷酸序列。

42.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1224中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1225中所列的核苷酸序列。

43.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1230中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1231中所列的核苷酸序列。

44.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1232中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1233中所列的核苷酸序列。

45.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1188中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1189中所列的核苷酸序列。

46.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1190中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1191中所列的核苷酸序列。

47.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1244中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1245中所列的核苷酸序列。

48.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1250中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1251中所列的核苷酸序列。

49.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1254中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1255中所列的核苷酸序列。

50.如权利要求1至39中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1246中所列的核苷酸序列,并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1247中所列的核苷酸序列。

51.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均为经过修饰的,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

52.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核

苷酸均为经过修饰的,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

53.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均为经过修饰的,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

54.一种用于降低PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均为经过修饰的,其中所述反义链和所述有义链包含一个或多个2'-氟和2'-O-甲基修饰的核苷酸以及至少一个硫代磷酸酯键联,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

55.如权利要求51至54中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者,或其中所述有义链包含SEQ ID NO:1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250或1254中的任一者。

56.如权利要求51至55中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者,或其中所述反义链包含SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者。

57.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链选自由以下组成的组:

(a)SEQ ID NO:787和788,

(b)SEQ ID NO:843和844,

(c)SEQ ID NO:867和868,

(d)SEQ ID NO:871和872,

(e)SEQ ID NO:937和938,

(f)SEQ ID NO:1003和1004,

(g)SEQ ID NO:1007和1008,

(h)SEQ ID NO:1017和1018,

(i)SEQ ID NO:1161和1162,以及(j)SEQ ID NO:1163和1164,

(k)SEQ ID NO:1220和1221,

(l)SEQ ID NO:1224和1225,

(m)SEQ ID NO:1230和1231,

(n)SEQ ID NO:1232和1233,

(o)SEQ ID NO:1188和1189,

(p)SEQ ID NO:1190和1191,

(q)SEQ ID NO:1244和1245,

(r)SEQ ID NO:1250和1251-,

(s)SEQ ID NO:1254和1255,以及(t)SEQ ID NO:1246和1247。

58.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1220,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1221。

59.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1224,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1225。

60.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1230,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1231。

61.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1232,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1233。

62.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1188,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1189。

63.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1190,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1191。

64.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1244,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1245。

65.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1250,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1251。

66.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1254,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1255。

67.如权利要求51至56中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1246,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1247。

68.一种用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸或其药物组合物,从而治疗所述受试者。

69.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸,以及药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。

70.一种向受试者递送寡核苷酸的方法,所述方法包括向所述受试者施用如权利要求69所述的药物组合物。

71.一种用于降低细胞、细胞群体或受试者中的PNPLA3表达的方法,所述方法包括以下步骤:

i.使所述细胞或所述细胞群体与如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求69所述的药物组合物接触;或

ii.向所述受试者施用如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸,或如权利要求69所述的药物组合物。

72.如权利要求71所述的方法,其中降低PNPLA3表达包括降低PNPLA3 mRNA的量或水平、PNPLA3蛋白的量或水平或两者。

73.如权利要求71或72所述的方法,其中所述受试者患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患。

74.如权利要求73所述的方法,其中所述与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患为心脏

代谢疾病、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

75.如权利要求68和70至74中任一项所述的方法,其中所述RNAi寡核苷酸或所述药物组合物与第二组合物或治疗剂组合施用。

76.一种用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链形成双链体区域,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中所述具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。

77.一种用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含从表1、表3、表A、表B、表C或表D中所列的行选择的有义链和反义链的RNAi寡核苷酸或其药物组合物,从而治疗所述受试者。

78.一种用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

(a)SEQ ID NO:787和788,

(b)SEQ ID NO:843和844,

(c)SEQ ID NO:867和868,

(d)SEQ ID NO:871和872,

(e)SEQ ID NO:937和938,

(f)SEQ ID NO:1003和1004,

(g)SEQ ID NO:1007和1008,

(h)SEQ ID NO:1017和1018,

(i)SEQ ID NO:1161和1162,以及

(j)SEQ ID NO:1163和1164,

(k)SEQ ID NO:1220和1221,

(l)SEQ ID NO:1224和1225,

(m)SEQ ID NO:1230和1231,

(n)SEQ ID NO:1232和1233,

(o)SEQ ID NO:1188和1189,

(p)SEQ ID NO:1190和1191,

(q)SEQ ID NO:1244和1245,

(r)SEQ ID NO:1250和1251-,

(s)SEQ ID NO:1254和1255,以及

(t)SEQ ID NO:1246和1247。

79.一种用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患之受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链选自由以下组成的组:

(a)SEQ ID NO:787和788,

(b)SEQ ID NO:843和844,

(c)SEQ ID NO:867和868,

(d)SEQ ID NO:871和872,

(e)SEQ ID NO:937和938,

(f)SEQ ID NO:1003和1004,

(g)SEQ ID NO:1007和1008,

(h)SEQ ID NO:1017和1018,

(i)SEQ ID NO:1161和1162,以及(j)SEQ ID NO:1163和1164,

(k)SEQ ID NO:1220和1221,

(l)SEQ ID NO:1224和1225,

(m)SEQ ID NO:1230和1231,

(n)SEQ ID NO:1232和1233,

(o)SEQ ID NO:1188和1189,

(p)SEQ ID NO:1190和1191,

(q)SEQ ID NO:1244和1245,

(r)SEQ ID NO:1250和1251-,

(s)SEQ ID NO:1254和1255,以及

(t)SEQ ID NO:1246和1247。

80.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1224,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1225;或其中所述有义链包含如SEQ ID NO:1220中所列的核苷酸序列并且其中所述反义链包含如SEQ ID NO:1221中所列的核苷酸序列。

81.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1230,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1231。

82.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1232,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1233。

83.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1188,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1189。

84.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1190,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1191。

85.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1244,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1245。

86.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1250,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1251。

87.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1254,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1255。

88.如权利要求79所述的方法,其中所述有义链包含SEQ ID NO:1246,并且其中所述反义链包含SEQ ID NO:1247。

89.如权利要求76至88中任一项所述的方法,其中所述与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患选自由以下组成的组:心脏代谢疾病、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、

肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)以及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

90.如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求69所述的药物组合物的用途,所述用途是用于制造用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患,任选用于治疗心脏代谢疾病、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂。

91.如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求69所述的药物组合物,所述RNAi寡核苷酸或所述药物组合物供用于或适合于用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患,任选用于治疗心脏代谢疾病、酒精性肝炎(AH)、CCA、PSC、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

92.一种药盒,所述药盒包含如权利要求1至67中任一项所述的RNAi寡核苷酸、任选的药学上可接受的载体以及包装插页,所述包装插页包含关于向患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的受试者施用的说明书。

93.如权利要求90所述的用途、如权利要求91所述的供使用或适合于使用的RNAi寡核苷酸或药物组合物或如权利要求92所述的药盒,其中所述与PNPLA3表达相关疾病、病症或疾患为心脏代谢疾病、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

用于调节PNPLA3表达的组合物和方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有序列表,所述序列表已以ASCII格式以电子方式提交并且以全文引用的方式并入本文中。所述ASCII拷贝创建于2022年4月11日,名称为400930-028WO_190156_SL.txt并且大小为374,357字节。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2021年4月14日提交的美国临时申请号63/174,932的优先权,所述临时申请以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0005] 本公开总体上涉及生物学和医学,并且更特别地它涉及使用寡核苷酸组合物来抑制或降低含patatin样磷脂酶结构域蛋白3(PNPLA3)基因表达,以及其用途,特别是来说与治疗与PNPLA3相关的疾病、病症和/或疾患有关的用途。

背景技术

[0006] PNPLA3为由PNPLA3编码的蛋白质并且为具有三酰基甘油酯酶和酰基甘油转酰酶活性的蛋白质。人PNPLA3在肝脏中高度表达并且在脂肪组织、脑、肾脏及皮肤中适度表达。

[0007] 本文中特别关注在人PNPLA3中的位置148的异亮氨酸(Ile/I)到甲硫氨酸(Met/M)的突变(I148M或PNPLA3148M;即,PNPLA3rs738409)。参见Pingitore和Romeo(2019)BIOCHIM.BIOPHYS.ACTA MOL.CELL BIOL.LIPIDS1864:900-906。与野生型PNPLA3相比,PNPLA3148M缺乏脂酶活性,但似乎具有增加的转酰酶活性。参见Kumari等(2012)CELL METAB.15:691-702。

[0008] PNPLA3148M与由甘油三酯(TG)累积、肝损伤以及纤维化引起的广谱肝病,包括酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、肝硬化、肝细胞癌(HCC)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)以及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)强烈相关。由蛋白酶体引起的PNPLA3148M降解似乎延迟,这使得在脂质微滴表面的蛋白质累积并且不允许其他蛋白质代谢肝细胞中的TG。因而,降低PNPLA3148M表达可允许其他脂酶正常起作用并且逆转PNPLA3 I148M在多种病变中的有害作用。

[0009] 已知若干基于RNA的治疗剂用于试图抑制或降低PNPLA3表达。举例来说,国际专利申请公布号WO 2016/130806和WO 2019/118638描述了用于抑制或降低PNPLA3表达的双链(ds)RNAi构建体,以及使用所述双链(ds)RNAi构建体来治疗或预防诸如NAFLD等肝病的方法。另外,国际专利申请公布号WO 2020/061200描述了用于抑制或降低PNPLA3表达的反义寡核苷酸。

[0010] 尽管存在一些定向至PNPLA3的治疗剂,但仍需要其他用于抑制或降低PNPLA3表达以便治疗肝病的治疗剂。

发明内容

[0011] 为解决此需要,本公开描述了用于治疗与PNPLA3表达有关的疾病、病症和/或疾患的组合物和方法。本公开部分基于发现和开发用于选择性抑制和/或降低例如肝脏中的PNPLA3表达的ds寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)。因此,已鉴定PNPLA3内的靶序列,并且已产生结合至这些靶序列并且抑制PNPLA3 mRNA表达的RNAi寡核苷酸。如本文所示,RNAi寡核苷酸抑制肝脏中的人和食蟹猴PNPLA3表达。在不受理论约束的情况下,本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患(例如肝病,诸如AH、ALD、肝硬化、HCC、胆管细胞癌(CCA)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、NAFLD以及NASH)。总体来说,本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与异常PNPLA3表达(例如突变体PNPLA3等位基因表达)相关的疾病、病症或疾患。特别地,本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与突变体PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患。

[0012] 因此,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表1(例如SEQ ID NO:9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、761、763、765、767、769、771、773以及775)或表3(例如SEQ ID NO:777、779、781、783、785、787、789、791、793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、853、855、857、859、861、863、865、867、869、871、873、875、877、879、881、883、885、887、889、891、893、895、897、899、901、903、905、907、909、911、913、915、917、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、

1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161以及1163)中所列的序列,尤其SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者的有义链。

[0013] 或者,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表1(例如SEQ ID NO:10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、414、416、418、420、422、424、426、428、430、432、434、436、438、440、442、444、446、448、450、452、454、456、458、460、462、464、466、468、470、472、474、476、478、480、482、484、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、598、600、602、604、606、608、610、612、614、616、618、620、622、624、626、628、630、632、634、636、638、640、642、644、646、648、650、652、654、656、658、660、662、664、666、668、670、672、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694、696、698、700、702、704、706、708、710、712、714、716、718、720、722、724、726、728、730、732、734、736、738、740、742、744、746、748、750、752、754、756、758、760、762、764、766、768、770、772、774以及776)或表3(例如SEQ ID NO:778、780、782、784、786、788、790、792、794、796、798、800、802、804、806、808、810、812、814、816、818、820、822、824、826、828、830、832、834、836、838、840、842、844、846、848、850、852、854、856、858、860、862、864、866、868、870、872、874、876、878、880、882、884、886、888、890、892、894、896、898、900、902、904、906、908、910、912、914、916、918、920、922、924、926、928、930、932、934、936、938、940、942、944、946、948、950、952、954、956、958、960、962、964、966、968、970、972、974、976、978、980、982、984、986、988、990、992、994、996、998、1000、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046、1048、1050、1052、1054、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1096、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162以及1164)中所列的序列,尤其

SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者的反义链。

[0014] 在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D(例如SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300)中所列的序列的有义链。

[0015] 在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D(例如SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301)中所列的序列的反义链。

[0016] 在一些实施方案中,描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括反义链和有义链,其中反义链具有如表1或表3中所列的序列,并且其中有义链具有如表1或表3中所列的序列。

[0017] 在一些实施方案中,描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括反义链和有义链,其中反义链具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列,并且其中有义链具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列。

[0018] 在一些实施方案中,描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括反义链和有义链,其中反义和有义链形成双链体区域,并且其中反义链具有与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的PNPLA3 mRNA靶序列具互补性的区域。

[0019] 在以上实施方案中的任一者中,反义链的长度为约15个核苷酸至约30个核苷酸。在一些实施方案中,反义链为约20个核苷酸至约25个核苷酸。在一些实施方案中,反义链的长度为22个核苷酸。

[0020] 在以上实施方案中的任一者中,有义链的长度为约15个核苷酸至约50个核苷酸。在一些情况下,有义链的长度为约20个核苷酸至约40个核苷酸。在一些实施方案中,有义链的长度为36个核苷酸。

[0021] 在以上实施方案中的任一者中,双链体区域的长度为约19个核苷酸至长度为约21个核苷酸。在某些实施方案中,双链体区域的长度为20个核苷酸。

[0022] 在以上实施方案中的任一者中,具互补性的区域的长度为至少15个连续核苷酸。在一些实施方案中,具互补性的区域的长度为约19个连续核苷酸至长度为约21个连续核苷酸。在其他实施方案中,具互补性的区域的长度为19个连续核苷酸或长度为21个连续核苷酸。

[0023] 在以上实施方案中的任一者中,RNAi寡核苷酸在有义链上在3'端包括阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L形成在S1与S2之间长度为约3至约5个核苷酸的环。

[0024] 在以上实施方案中的任一者中,反义链、有义链或两者具有悬垂序列。在一些实施方案中,反义链包括长度为1个或更多个核苷酸的3'-悬垂物。在其他实施方案中,3'-悬垂序列的长度为2个核苷酸,诸如GG。

[0025] 还描述了包括反义链和有义链的寡核苷酸,其中反义链可为长度为约21个核苷酸至约27个核苷酸并且具有与PNPLA3具互补性的区域,其中有义链在其3'端包括阐述为S1-L-S2的茎-环,其中S1与S2互补,其中L形成在S1与S2之间长度为约3个核苷酸至约5个核苷酸的环,并且其中反义链和有义链形成长度为至少约19个核苷酸的双链体结构但不共价键联。

[0026] 在一些实施方案中,环L为三环或四环。在一些情况下,L为长度为4个核苷酸的四环。在其他实施方案中,L包括序列5'-GAAA-3'。

[0027] 在一些实施方案中,S1和S2的长度为1-10个核苷酸并且具有相同长度。在其他实施方案中,S1和S2的长度为1个核苷酸、2个核苷酸、3个核苷酸、4个核苷酸、5个核苷酸、6个核苷酸、7个核苷酸、8个核苷酸、9个核苷酸或10个核苷酸。在其他实施方案中,S1和S2的长度为6个核苷酸。在某些实施方案中,茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO:1177)。

[0028] 在一些实施方案中,反义链的长度为27个核苷酸并且有义链的长度为25个核苷酸。在其他实施方案中,反义链的长度为22个核苷酸并且有义链的长度为36个核苷酸。

[0029] 在以上实施方案中,双链体区域包括反义链上的3'-悬垂序列。在一些实施方案中,反义链上的3'-悬垂序列的长度为2个核苷酸。

[0030] 在以上实施方案中的任一者中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸为经过修饰的核苷酸。在一些情况下,经过修饰的核苷酸包括2'-修饰,诸如2'-氨基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基以及2'-脱氧-2'-氟-β-阿拉伯糖基核酸。在某些情况下,寡核苷酸中的所有核苷酸均包括2'-修饰,诸如2'-氟或2'-O-甲基。

[0031] 在以上实施方案中的任一者中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸包括经过修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,经过修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0032] 在以上实施方案中的任一者中,反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳包括磷酸酯类似物,诸如氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。或者或任选地,磷酸酯类似物为包括5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧基的4'-磷酸酯类似物。

[0033] 在以上实施方案中的任一者中,寡核苷酸的至少一个核苷酸可缀合至一个或多个靶向配体,诸如氨基糖、碳水化合物、胆固醇、脂质或多肽。在一些实施方案中,靶向配体为N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)部分。在其他实施方案中,GalNAc部分为单价GalNAc部分、二价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

[0034] 在一些实施方案中,靶向配体缀合至茎环的L的一个或多个核苷酸。在某些情况下,茎-环的L的至多4个核苷酸各自缀合至单价GalNAc部分。

[0035] 在以上实施方案中的任一者中,寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。在一些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有如表1或表3中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者的有义链。在某些实施方案中,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250或1254中的任一者的有义链。在一些情况下,RNAi寡核苷酸包

括具有如表1或表3中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者的反义链。在一些实施方案中,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者的反义链。在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者或SEQ ID NO:1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250或1254中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者,SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者的核苷酸序列的反义链。在某些实施方案中,RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0036] (a)SEQ ID NO:787和788,

[0037] (b)SEQ ID NO:843和844,

[0038] (c)SEQ ID NO:867和868,

[0039] (d)SEQ ID NO:871和872,

[0040] (e)SEQ ID NO:937和938,

[0041] (f)SEQ ID NO:1003和1004,

[0042] (g)SEQ ID NO:1007和1008,

[0043] (h)SEQ ID NO:1017和1018,

[0044] (i)SEQ ID NO:1161和1162,以及

[0045] (j)SEQ ID NO:1163和1164。

[0046] 在一些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的有义链。在一些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1202、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301中的任一者的反义链。在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、

1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0047] 在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:1188、1190、1200、1216、1218、1220、1224、1230、1232、1234、1244、1246、1250、1254、1262、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:1189、1191、1201、1215、1217、1219、1225、1231、1233、1235、1245、1247、1251、1255、1263、1289、1291、1295、1297、1299或1301中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0048] 在特定情况下,RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0049] (a)SEQ ID NO:1220和1221,

[0050] (b)SEQ ID NO:1224和1225,

[0051] (c)SEQ ID NO:1230和1231,

[0052] (d)SEQ ID NO:1232和1233,

[0053] (e)SEQ ID NO:1188和1189,

[0054] (f)SEQ ID NO:1190和1191,

[0055] (g)SEQ ID NO:1244和1245,

[0056] (h)SEQ ID NO:1250和1251-,

[0057] (i)SEQ ID NO:1254和1255,以及

[0058] (j)SEQ ID NO:1246和1247。

[0059] 还描述了用于抑制或降低PNPLA3表达的寡核苷酸,所述寡核苷酸包括有义链和反义链,其中有义链和反义链形成双链体区域,其中有义链和反义链的所有核苷酸包括碱基、糖和/或核苷酸间键联的修饰,其中反义链包括与SEQ ID NO:1167至1176中的一者的PNPLA3mRNA靶序列具互补性的区域,并且其中具互补性的区域的长度为至少约15个连续核苷酸。

[0060] 在其他方面中,描述了药物组合物,所述药物组合物包括本文的至少一种寡核苷酸以及药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。在一些情况下,药物组合物包括另一治疗剂,诸如抗糖尿病剂或抗肥胖剂。

[0061] 在其他方面中,描述了用于降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中的PNPLA3表达的方法,所述方法包括至少一个向细胞、细胞群体、组织、器官或个体施用本文的寡核苷酸或本文的药物组合物或使细胞、细胞群体、组织、器官或个体与本文的寡核苷酸或本文的药物组合物接触的步骤。在一些情况下,降低PNPLA3表达包括降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中PNPLA3 mRNA的量或水平、PNPLA3蛋白的量或水平或两者。在一些情况下,细胞、细胞群体、组织、器官或个体具有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患。在某些情况下,所述与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患为心脏代谢疾病、AH、ALD、肝硬化、HCC、CCA以及其他胆管病(诸如PSC)、NAFLD以及NASH。

[0062] 在其他方面中,描述了用于治疗患有或疑似患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法。所述方法包括至少一个向有需要的个体施用有效量的本文的寡核苷酸或本文的药物组合物的步骤。在一些情况下,与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患为心脏代谢疾病、AH、ALD、CCA、肝硬化、HCC、NAFLD、PSC以及NASH。在一些情况下,寡核苷酸或药物组合物经由SQ施用每天、每周、每月、每季、每年,尤其每月或每季施用。

[0063] 在一些情况下,个体患有肝硬化、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、高脂血症、AH、ALD、

CCA、肝硬化、HCC、NAFLD、PSC、NASH、肥胖症和/或脂肪变性。

[0064] 在以上实施方案中的任一者中,所述方法包括其他步骤,诸如测量或获得基因型信息、PNPLA3表达、PNPLA3蛋白水平、个体的重量和/或血糖和/或TG以及将此类所获得的值与一个或多个基线值或先前所获得的值进行比较以评估接触或施用的有效性。在一些实施方案中,其他步骤包括证实个体具有PNPLA3 I148M变体。在一些实施方案中,其他步骤包括证实个体不具有PNPLA3 E434K变体。在一些实施方案中,其他步骤包括证实个体不具有蛋白质截短HSD17B13变体(rs72613567)。

[0065] 在以上实施方案中的任一者中,所述方法可包括将RNAi寡核苷酸或药物组合物与第二组合物或第二治疗剂同时、单独或依序施用。在一些实施方案中,第二组合物或第二治疗剂为PNPLA3抗体或其片段、抗糖尿病剂或抗肥胖剂。在一些实施方案中,以与RNAi寡核苷酸相同的频率施用(即,每隔一天一次、每周两次或甚至每周一次)第二组合物或第二治疗剂。在其他实施方案中,以与RNAi寡核苷酸不同的频率施用第二组合物或第二治疗剂。同样地,在其他实施方案中,经由与RNAi寡核苷酸相同的途径(例如SQ)施用第二组合物或第二治疗剂。在其他实施方案中,经由与RNAi寡核苷酸)不同的途径施用第二组合物或第二治疗剂。

[0066] 在其他方面中,描述了本文的RNAi寡核苷酸用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的用途,所述RNAi寡核苷酸任选与第二组合物或第二治疗剂同时、单独或依序(即,组合)施用。

[0067] 在其他方面中,描述了本文的RNAi寡核苷酸在制造用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的药剂中的用途,其中药剂任选还包括第二组合物或第二治疗剂。

[0068] 在其他方面中,描述了药盒,所述药盒包括本文的至少一种寡核苷酸、任选的药学上可接受的载体以及包装插页,所述包装插页具有关于向患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体施用所述至少一种寡核苷酸的说明书。

[0069] 本文的寡核苷酸和组合物的优点为受到抑制的PNPLA3表达,尤其PNPLA3148M的表达,对整个谱系的NAFLD(包括纤维化)发挥有益作用。

附图说明

[0070] 当考虑以下具体实施方式时,除上文阐述的那些优点、效应、特征以及目标外的优点、效应、特征以及目标将变得更容易显而易见。此类具体实施方式提到以下图式,其中:

[0071] 图1公开了展示通用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的结构和化学修饰模式的示意图。图1按出现顺序分别公开了SEQ ID NO1302-1303。

[0072] 图2公开了展示替代通用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的结构和化学修饰模式的示意图。

具体实施方式

[0073] 综述

[0074] ALD和NAFLD为严重的公众健康负担。ALD和NAFLD为慢性肝脏病症,所述慢性肝脏病症从肝脏TG累积(脂肪变性)开始并且进展为肝脏炎症和纤维化、肝硬化,并且甚至进展为肝癌。PNPLA3148M为已显示与ALD和NAFLD以及肝硬化、HCC以及肝脏相关死亡有关的遗传

因子。

[0075] RNA干扰(RNAi)为将外源性RNA引入细胞中的过程,所述过程引起编码所靶向的蛋白质的mRNA的特异性降解以及所得靶基因表达降低。

[0076] 在人中,PNPLA3的长度为481个氨基氨基酸,预测分子量为52.865kD。在NCBI参考序列号NM_025225(人)、NM_054088或XM_006520346(小鼠)、NM_001282324(大鼠)、XM_015457081(灵长类动物)、XM_005567051(灵长类动物)以及XM_001109144(灵长类动物)中可找到PNPLA3的示例性核酸序列。然而,本领域技术人员理解,PNPLA3 mRNA序列的其他实例可使用公共可获得的数据库(诸如GenBank和UniProt)轻易地获得。

[0077] 定义

[0078] 如本文所用,“约”意指在一个或多个值(诸如所陈述的浓度、长度、分子量、pH值、序列相似性、时间范围、温度、体积等)的统计学意义范围内。此类值或范围可在给定值或范围的一个数量级内,典型地在20%内,更典型地在10%内,并且甚至更典型地在5%内。由“约”涵盖的容许偏差将取决于研究中的系统,并且可为本领域技术人员容易理解的。

[0079] 如本文所用,“施用(administer/administering/administration)”和类似术语是指以药理学可用的方式向个体提供物质(例如本文的寡核苷酸或本文的组合物)(例如以治疗个体的疾病、病症或疾患)。

[0080] 如本文所用,“反义链”意指本文的与靶序列的区域互补的寡核苷酸。同样地,并且如本文所用,“有义链”意指本文的与反义链的区域互补的寡核苷酸。

[0081] 如本文所用,“脱唾液酸糖蛋白受体”或“ASGPR”意指由主要48kDa亚单位(ASGPR-1)和次要40kDa亚单位(ASGPR-2)形成的二分C型凝集素。ASGPR主要在肝细胞的窦状表面上表达并且在循环糖蛋白的结合、内化以及后续清除中起主要作用,所述循环糖蛋白含有末端半乳糖或GalNAc残基(脱唾液酸糖蛋白)。

[0082] 如本文所用,“减轻(attenuate/attenuating/attenuation)”和类似术语是指减少或有效停止。作为非限制性实例,本文中的治疗中的一者或多者可减少或有效停止个体中AH、ALD、CCA、PSC、肝硬化、HCC、NAFLD以及NASH以及相关疾病、病症以及疾患的发作或进展。此减轻可由例如以下来例示:AH、ALD、肝硬化、HCC、CCA、PSC、NAFLD以及NASH以及相关疾病、病症及疾患的一个或多个方面(例如症状、组织特征以及细胞、炎性或免疫活性等)的降低;没有可检测的AH、ALD、肝硬化、HCC、CCA、PSC、NAFLD以及NASH以及相关疾病、病症以及疾患的一个或多个方面的进展(恶化);或当个体中可能以其他方式预测到AH、ALD、肝硬化、HCC、NAFLD以及NASH以及相关疾病、病症以及疾患时没有可检测的所述疾病的方面。

[0083] 如本文所用,“减轻(attenuate/attenuating/attenuation)”和类似术语意指减少或有效停止。作为非限制性实例,本文中的治疗中的一者或多者可减少或有效停止受试者中血脂异常/高甘油三酯血症/高脂血症的发作或进展。此减轻可由例如以下来例示:当个体中可以其他方式预测到AH、ALD、肝硬化、HCC、CCA、PSC、NAFLD以及NASH以及相关疾病、病症以及疾患时所述疾病的一个或多个方面(例如症状、组织特征以及细胞、炎性或免疫活性等)的降低。

[0084] 如本文所用,“互补”意指两个核苷酸的间(例如两个相对核酸上或单个核酸链的相对区域上)的结构关系,所述结构关系容许两个核苷酸彼此形成碱基对。举例来说,与相对核酸的嘧啶核苷酸互补的一个核酸的嘌呤核苷酸可通过彼此形成氢键而碱基配对在一

起。互补核苷酸可以沃森-克里克方式(Watson-Crick manner)或以允许形成稳定双链体的任何其他方式碱基配对。同样地,如本文所描述,两个核酸可具有彼此互补的多个核苷酸的区域以形成具互补性的区域。

[0085] 如本文所用,“接触(contact/contacting)”和类似术语意指通过促进或实现摄入或吸收至例如细胞中将RNAi直接或间接引入或递送至细胞中。

[0086] 如本文所用,“脱氧核糖核苷酸”意指当与核糖核苷酸相比较时在戊糖的2’位置具有氢代替羟基的核苷酸。经过修饰的脱氧核糖核苷酸具有除2’位置外的原子的一个或多个修饰取代,包括核碱基、糖或磷酸酯基中或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代。

[0087] 如本文所用,“双链寡核苷酸”或“ds寡核苷酸”意指基本上呈双链体形式的寡核苷酸。ds寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对可在共价分开的核酸链的核苷酸的反向平行序列之间形成。同样地,ds寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对可在共价键联的核酸链的核苷酸的反向平行序列之间形成。此外,ds寡核苷酸的双链体区域的互补碱基配对可由单个核酸链形成,所述单个核酸链折叠(例如经由发夹)以提供碱基配对在一起的核苷酸的互补反向平行序列。ds寡核苷酸可包括彼此完全双链体化的两个共价分开的核酸链。然而,ds寡核苷酸可包括部分双链体化(例如在一个或两个末端具有悬垂物)的两个共价分开的核酸链。ds寡核苷酸可包括部分互补的核苷酸的反向平行序列,并且因此,可具有一个或多个错配,所述一个或多个错配可包括内部错配或末端错配。

[0088] 如本文所用,关于核酸(例如寡核苷酸)的“双链体”意指通过核苷酸的两个反向平行序列的互补碱基配对形成的结构。

[0089] 如本文所用,“赋形剂”意指可包括在本文的组合物中的非治疗剂,例如用于提供或促进所需同一性或稳定化作用。

[0090] 如本文所用,“肝细胞”意指肝脏的实质组织的细胞。这些细胞占肝脏质量的约70%-85%,并且制造血清白蛋白、纤连蛋白(FBN)以及凝血酶原组的凝血因子(除因子3和4外)。肝细胞谱系细胞的标记物包括但不限于甲状腺素转运蛋白(Ttr)、谷氨酰胺合成酶(Glul)、肝细胞核因子1a(Hnf1a)以及肝细胞核因子4a(Hnf4a)。成熟肝细胞的标记物可包括但不限于细胞色素P450(Cyp3a11)、富马酰乙酰乙酸水解酶(Fah)、6-磷酸葡萄糖(G6p)、白蛋白(Alb)以及OC2-2F8。参见例如Huch等(2013)NATURE 494:247-50。

[0091] 如本文所用,“肝毒剂”意指本身对肝脏具毒性或可经过加工以形成对肝脏具毒性的代谢产物的化合物、病毒或其他物质。肝毒剂可包括但不限于四氯化碳(CCl_4)、乙酰胺酚(对乙酰氨基酚)、氯乙烯、砷、氯仿、非类固醇消炎药(诸如阿司匹林(aspirin)和丁二苯吡唑二酮(phenylbutazone))。

[0092] 如本文所用,“不稳定接头”意指可裂解(例如通过酸性pH)的接头。同样地,“相当稳定的接头”意指不能裂解的接头。

[0093] 如本文所用,“肝脏炎症”或“肝炎”意指尤其因如可能由暴露于肝毒剂引起的损伤或感染所引起的其中肝脏变得肿胀、功能失调和/或疼痛的身体疾患。症状可包括黄疸、疲劳、虚弱、恶心、呕吐、食欲降低以及重量减轻。肝脏炎症如果不治疗可能进展为纤维化、肝硬化、肝衰竭或肝癌。

[0094] 如本文所用,“肝脏纤维化”、“肝纤维化”或“肝脏的纤维化”是指细胞外基质蛋白在肝脏中的过量累积,所述细胞外基质蛋白可包括胶原蛋白(I、III及IV)、FBN、粗纤维调节

素(undulin)、弹性蛋白、层粘连蛋白、玻尿酸(hyaluronan)以及由炎症和肝脏细胞死亡产生的蛋白聚糖。肝脏纤维化如果不治疗可能进展为肝硬化、肝衰竭或肝癌。

[0095] 如本文所用,“环”意指核酸(例如寡核苷酸)的未配对区域,所述未配对区域侧接核酸的彼此足够互补的两个反向平行区域,使得在适当杂交条件下(例如在磷酸盐缓冲液中、在细胞中),侧接未配对区域的两个反向平行区域杂交以形成双链体(称为“茎”)。

[0096] 如本文所用,“经过修饰的核苷酸间键联”意指当与具有磷酸二酯键的参考核苷酸间键联相比较时具有一个或多个化学修饰的核苷酸间键联。经过修饰的核苷酸可为非天然存在的键联。典型地,经过修饰的核苷酸间键联赋予其中存在所述经过修饰的核苷酸间键联的核酸一种或多种所需特性。举例来说,经过修饰的核苷酸可改善热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0097] 如本文所用,“经过修饰的核苷酸”是指当与选自以下的对应参考核苷酸相比较时具有一个或多个化学修饰的核苷酸:腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸以及胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸。经过修饰的核苷酸可为非天然存在的核苷酸。经过修饰的核苷酸可在其糖、核碱基和/或磷酸酯基中具有例如一个或多个化学修饰。另外或或者,经过修饰的核苷酸可具有缀合至对应参考核苷酸的一个或多个化学部分。典型地,经过修饰的核苷酸赋予其中存在所述经过修饰的核苷酸的核酸一种或多种所需特性。举例来说,经过修饰的核苷酸可改善热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0098] 如本文所用,“缺口四环结构”意指以分开的有义(过客)和反义(引导)链为特征的RNAi寡核苷酸结构,其中有义链具有与反义链具互补性的区域,并且其中所述股链中的至少一者(通常为有义链)具有被配置成用于稳定在至少一个股链内形成的相邻茎区域的四环。

[0099] 如本文所用,“核苷酸”意指具有核苷(核碱基,诸如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶;以及戊糖,诸如核糖或2’-脱氧核糖;以及可充当核酸聚合物的单体单元的磷酸酯基(诸如脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA))的有机分子。

[0100] 如本文所用,“寡核苷酸”意指短核酸分子(例如长度为不到约100个核苷酸)。寡核苷酸可为单链的(ss)或ds。寡核苷酸可能具有或可能不具有双链体区域。作为一组非限制性实例,寡核苷酸可为但不限于小干扰RNA(siRNA)、微RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、dicer底物小干扰RNA(dsiRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、短siRNA或ss siRNA。典型地,ds寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。

[0101] 如本文所用,“悬垂物”意指由一个股链或区域延伸超过与所述股链或区域形成双链体的互补链的末端所产生的末端非碱基配对核苷酸。悬垂物可包括在ds寡核苷酸的5’端或3’端从双链体区域延伸的一个或多个未配对核苷酸。悬垂物可为ds寡核苷酸的反义链或有义链上的3’或5’悬垂物。

[0102] 如本文所用,“磷酸酯类似物”意指模拟磷酸酯基的静电和/或空间特性的化学部分。在一些实施方案中,磷酸酯类似物定位于寡核苷酸的5’端核苷酸处替代5’-磷酸酯,5’-磷酸酯常常容易发生酶移除。5’磷酸酯类似物可包括磷酸酶抗性键联。磷酸酯类似物的实例包括但不限于5’膦酸酯,诸如5’亚甲基膦酸酯(5’-MP)和5’-(E)-乙烯基膦酸酯(5’-VP)。

寡核苷酸可在5'端核苷酸处在糖的4'-碳位置具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。4'-磷酸酯类似物的实例为氧甲基膦酸酯,其中氧甲基的氧原子结合至糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。参见例如国际专利申请公布号WO 2018/045317。已研发针对寡核苷酸的5'端的其他修饰(参见例如国际专利申请号WO 2011/133871;美国专利号8,927,513;以及Prakash等(2015)NUCLEIC ACIDS RES.43:2993-3011)。

[0103] 如本文所用,"PNPLA3相关疾病"、"PNPLA3相关病症"或"PNPLA3相关疾患"意指其中PNPLA3表达增加和/或存在例如PNPLA3 I148M变体的疾患。示例性PNPLA3相关的疾患、疾病或病症包括但不限于肝脏中的脂肪累积、肝脏的肝硬化、脂肪肝(脂肪变性)、肝细胞坏死、HCC、肝脏纤维化、肝脏的炎症、NASH、NAFLD或肥胖症。

[0104] 如本文所用,"降低的表达"并且就基因(例如PNPLA3)来说意指当与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、样品或受试者)相比时,RNA转录物(例如PNPLA3 mRNA)或由基因编码的蛋白质的量或水平降低和/或细胞、细胞群体、样品或受试者中基因的活性的量或水平降低。举例来说,当与未经ds寡核苷酸处理的细胞相比时,使细胞与本文的寡核苷酸(例如具有含有与包括PNPLA3 mRNA的核苷酸序列互补的核苷酸序列的反义链的寡核苷酸)接触的动作可使得mRNA、蛋白质和/或活性的量或水平降低(例如经由通过RNAi路径降解PNPLA3mRNA)。类似地并且如本文所用,"降低表达"意指使得基因(例如PNPLA3)的表达降低的动作。特别地并且如本文所用,"PNPLA3表达的降低"意指当与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、组织或受试者)相比时,细胞、细胞群体、样品或受试者中PNPLA3 mRNA、PMPLA3蛋白和/或PNPLA3活性的量或水平降低。

[0105] 如本文所用,"互补区域"意指核酸(例如ds寡核苷酸)的核苷酸序列,所述核苷酸序列与核苷酸的反向平行序列足够互补从而容许核苷酸的两个序列之间在适当杂交条件下(例如在磷酸盐缓冲液中、在细胞中等)杂交。本文的寡核苷酸包括具有与mRNA靶序列互补的区域的靶向序列。

[0106] 如本文所用,"核糖核苷酸"意指具有核糖作为其戊糖的核苷酸,所述核苷酸在其2'位置含有羟基。经过修饰的核糖核苷酸为具有除2'位置外的原子的一个或多个修饰或取代,包括核碱基、糖或磷酸酯基中或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代的核糖核苷酸。

[0107] 如本文所用,"RNAi寡核苷酸"是指(a)具有有义链(过客)和反义链(引导)的ds寡核苷酸,其中反义链或反义链的一部分在靶mRNA的裂解中由Argonaute 2(Ago2)核酸内切酶使用;或(b)具有单个反义链的ss寡核苷酸,其中所述反义链(或所述反义链的一部分)在靶mRNA的裂解中由Ago2核酸内切酶使用。

[0108] 如本文所用,"股链"是指通过核苷酸间键联(例如磷酸二酯键联或硫代磷酸酯键联)键联在一起的核苷酸的单个连续序列。股链可具有两个自由端(例如5'端和3'端)。

[0109] 如本文所用,"受试者"意指任何哺乳动物,包括猫、狗、小鼠、大鼠以及灵长类动物,尤其是人。此外,"个体"或"患者"可与"受试者"互换使用。

[0110] 如本文所用,"合成"是指核酸或其他分子为人工合成的(例如使用机器,诸如固态核酸合成仪)或以其他方式不衍生自通常产生所述核酸或其他分子的天然来源(例如细胞或有机体)。

[0111] 如本文所用,"靶向配体"意指选择性结合至相关组织或细胞的同源分子(例如受体)并且可缀合至另一物质以使另一物质靶向至相关组织或细胞的分子(例如氨基糖、碳水

化合物、胆固醇、脂质或多肽)。举例来说,靶向配体可出于使寡核苷酸靶向至特定相关组织或细胞的目的缀合至本文的寡核苷酸。靶向配体可选择性结合至细胞表面受体。因此,在缀合至寡核苷酸时,靶向配体通过选择性结合至在细胞的表面表达的受体以及包含寡核苷酸、靶向配体以及受体的复合物由细胞内体内化促进寡核苷酸递送至特定细胞中。此外,靶向配体可经由接头缀合至寡核苷酸,所述接头在细胞内化之后或期间裂解,使得寡核苷酸从细胞中的靶向配体释放。

[0112] 如本文所用,“四环”意指增加通过核苷酸的侧接序列的杂交形成的相邻双链体的稳定性的环。稳定性增加可检测为相邻茎双链体的解链温度(T_m)增加,所述解链温度高于由一组随机选择的核苷酸序列组成的类似长度的环平均所预期的相邻茎双链体的T_m。举例来说,四环可赋予包含长度为至少2个碱基对(bp)的双链体的发夹在10mM $NaHPO_4$中至少约50℃、至少约55℃、至少约56℃、至少约58℃、至少约60℃、至少约65℃或至少约75℃的T_m。四环还可通过叠加相互作用稳定相邻茎双链体中的bp。另外,四环中的核苷酸间相互作用包括但不限于非沃森-克里克碱基配对、叠加相互作用、氢键合以及接触相互作用(Cheong等(1990)NATURE 346:680-682;Heus和Pardi(1991)SCIENCE 253:191-194)。在此,四环可包括或可具有约3至6个核苷酸,并且典型地为约4至5个核苷酸。因此,四环可具有3、4、5或6个可能经过修饰或可能未经修饰(例如其可能缀合或可能未缀合至靶向部分)的核苷酸,尤其是4个核苷酸。任何核苷酸均可用于四环中,并且可如Cornish-Bowden(1985)NUCLEIC ACIDS RES.13:3021-30中所描述来使用此类核苷酸的标准IUPAC-IUB符号。举例来说,可使用字母“N”意指任何碱基可位于所述位置,可使用字母“R”表明A(腺嘌呤)或G(鸟嘌呤)可位于所述位置,并且可使用“B”表明C(胞嘧啶)、G(鸟嘌呤)或T(胸腺嘧啶)可位于所述位置。四环的实例包括四环的UNCG家族(例如UUCG)、四环的GNRA家族(例如GAAA)以及CUUG四环(Woese等(1990)PROC.NATL.ACAD.SCI.USA 87:8467-71;Antao等(1991)NUCLEIC ACIDS RES.19:5901-05)。DNA四环的实例包括四环的d(GNNA)家族(例如d(GTTA))、四环的d(GNRA)家族、四环的d(GNAB)家族、四环的d(CNNG)家族以及四环的d(TNCG)家族(例如d(TTCG))。参见例如Nakano等(2002)BIOCHEM.41:4281-92;以及Shinji等(2000)NIPPON KAGAKKAI KOENYOKOSHU 78:731。在此,四环可在缺口四环结构内。

[0113] 如本文所用,“治疗(treat/treating)”意指向有需要的个体提供护理的动作,例如通过出于相对于现有情况(例如疾病、病症)改善个体的健康和/或幸福的目的或为防止疾患发生或降低其可能性向个体施用治疗剂(例如本文的寡核苷酸)。治疗还可涉及减轻个体所经历的疾患(例如疾病、病症)的至少一种迹象、症状或促进因素的频率或严重程度。

[0114] 如本文所用,“iRNA”、“iRNA剂”、“RNAi”、“RNAi剂”以及“RNA干扰剂”意指含有RNA并且经由RNA诱导的沉默复合体(RISC)路径介导RNA转录物的靶向裂解的剂。iRNA经由RNA干扰引导mRNA的序列特异性降解。iRNA调节、抑制或降低细胞中的PNPLA3表达。

[0115] 组合物

[0116] 根据一些方面,本公开提供了降低、调节或抑制肝脏中PNPLA3的表达的寡核苷酸(例如双链RNAi寡核苷酸)。在一些实施方案中,本文所提供的寡核苷酸用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病。在一些方面中,本公开提供了通过降低、调节或抑制肝脏中(例如构成肝脏的细胞中)的PNPLA3表达来治疗与PNPLA3表达相关的疾病的方法。

[0117] PNPLA3表达的寡核苷酸抑制剂

[0118] I.PNPLA3靶序列:使本文的寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)靶向包含PNPLA3 mRNA的靶序列(即,PNPLA3靶序列)。在一些实施方案中,寡核苷酸或其部分、片段或股链(例如ds RNAi寡核苷酸的反义链或引导链)结合或退火至PNPLA3靶序列,从而抑制PNPLA3表达。在一些实施方案中,使寡核苷酸靶向PNPLA3靶序列以抑制体内PNPLA3表达。在一些实施方案中,PNPLA3表达受靶向PNPLA3靶序列的寡核苷酸抑制的量或程度与寡核苷酸的性能有关。在一些实施方案中,PNPLA3表达受靶向PNPLA3靶序列的寡核苷酸抑制的量或程度与用寡核苷酸治疗的患有或疑似患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体中的治疗益处的量或程度有关。

[0119] 通过检验和分析PNPLA3 mRNA,包括多个不同物种(例如人、食蟹猴以及恒河猴;参见例如实施例1)的mRNA的核苷酸序列并且作为体外和体内测试的结果(参见例如实施例2-3),本文中显示PNPLA3 mRNA的某些核苷酸序列比其他核苷酸序列更适合于基于寡核苷酸的对PNPLA3表达的抑制并且因此适合作为本文的寡核苷酸的靶序列。在一些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸(例如ds RNAi寡核苷酸)的有义链(例如表1或表3或表A、表B、表C或表D中)包含PNPLA3靶序列。在一些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸的有义链(例如表1或表3或表A、表B、表C或表D中)的部分或区域包含PNPLA3靶序列。在一些实施方案中,PNPLA3靶序列包含SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的序列,或由其组成。

[0120] II.PNPLA3 mRNA靶向序列:在一些实施方案中,本文的寡核苷酸具有用于靶向细胞中的PNPLA3 mRNA并且抑制PNPLA3表达的与PNPLA3 mRNA具互补性的区域(例如在PNPLA3 mRNA的靶序列内)。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含PNPLA3靶向序列(例如ds寡核苷酸的反义链或引导链),所述PNPLA3靶向序列具有通过互补(沃森-克里克)碱基配对结合或退火至PNPLA3 mRNA靶序列的具互补性的区域。靶向序列或具互补性的区域具有合适的长度和碱基含量,以使寡核苷酸(或其股链)能够结合或退火至PNPLA3 mRNA以便抑制其表达。在一些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为至少约12、至少约13、至少约14、至少约15、至少约16、至少约17、至少约18、至少约19、至少约20、至少约21、至少约22、至少约23、至少约24、至少约25、至少约26、至少约27、至少约28、至少约29或至少约30个核苷酸。或者,靶向序列或具互补性的区域的长度为约12至约30(例如12至30、12至22、15至25、17至21、18至27、19至27或15至30)个核苷酸。或者,靶向序列或具互补性的区域的长度为约12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为18个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为19个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为20个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为21个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为22个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为23个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域的长度为24个核苷酸。

[0121] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与PNPLA3靶序列完全互补的靶向序列或具互补性的区域(例如双链寡核苷酸的反义链或引导链)。在一些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域与PNPLA3靶序列部分互补。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:1167至1176的序列中的任一者完全互补的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:1167至1176的序列中的任一者部分互补的靶向序列或具

互补性的区域。

[0122] 或者,在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与包含PNPLA3mRNA的核苷酸的连续序列互补的靶向序列或具互补性的区域,其中核苷酸的连续序列的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30、12至28、12至26、12至24、12至20、12至18、12至16、14至22、16至20、18至20或18至19个核苷酸)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含PNPLA3 mRNA的核苷酸的连续序列互补的靶向序列或具互补性的区域,其中核苷酸的连续序列的长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含PNPLA3 mRNA的核苷酸的连续序列互补的靶向序列或具互补性的区域,其中核苷酸的连续序列的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含PNPLA3 mRNA的核苷酸的连续序列互补的靶向序列或具互补性的区域,其中核苷酸的连续序列的长度为20个核苷酸。在其他实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:1167至1176中的任一者的核苷酸的连续序列互补的靶向序列或具互补性的区域,任选其中核苷酸的连续序列的长度为19个核苷酸。

[0123] 就本文的寡核苷酸的靶向序列或具互补性的区域来说,所述靶向序列或具互补性的区域与如SEQ ID NO:1167至1176中的任一者中所列的序列的连续核苷酸互补并且跨越反义链的整个长度。在一些实施方案中,寡核苷酸的具互补性的区域与如SEQ ID NO:1167至1176中的任一者中所列的序列的连续核苷酸互补并且跨越反义链的整个长度的一部分。在一些其他实施方案中,寡核苷酸包括具互补性的区域(例如在ds寡核苷酸的反义链上),所述具互补性的区域与跨越如SEQ ID NO:1167至1176中的任一者中所列的序列的核苷酸1-20的核苷酸的连续延伸段至少部分(例如完全)互补。

[0124] 或者,本文的寡核苷酸包含与对应PNPLA3靶序列具有一个或多个碱基对(bp)错配的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,靶向序列或具互补性的区域与对应PNPLA3靶序列至少约1、至多约2、至多约3、至多约4、至多约5等个错配,前提条件为靶向序列或具互补性的区域在适当杂交条件下结合或退火至PNPLA3 mRNA的能力和/或寡核苷酸降低或抑制PNPLA3表达的能力得以维持。换句话说,靶向序列或具互补性的区域与对应PNPLA3靶序列不超过1、不超过2、不超过3、不超过4或不超过5个错配,前提条件为靶向序列或具互补性的区域在适当杂交条件下结合或退火至PNPLA3mRNA的能力和/或寡核苷酸降低或抑制PNPLA3表达的能力得以维持。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列具有1个错配的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列具有2个错配的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列具有3个错配的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列具有4个错配的靶向序列或具互补性的区域。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列具有5个错配的靶向序列或具互补性的区域。在其他实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列超过一个错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或具互补性的区域,其中错配中的至少2者(例如全部)连续定位(例如2、3、4、5或更多个错配呈一排),或其中错配分散在靶向序列或具互补性的区域中的任何位置。在其他实施方案中,寡核苷酸包含与对应靶序列超过一个错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或具互补性的区域,其中错配中的至少2者(例如全部)连续定位(例如2、3、4、5或更多个错配呈一排),或其中至少一个或多个非错配碱基对定位在错配之间,或它们的组合。

[0125] III.寡核苷酸的类型:适用于靶向PNPLA3 mRNA的多种寡核苷酸类型和/或结构包括但不限于RNAi寡核苷酸、反义寡核苷酸、miRNA等。涵盖出于抑制PNPLA3表达的目的将本文或别处所描述的寡核苷酸类型中的任一者用作构架来并入本文的靶向序列。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸通过与Dicer参与上游或下游的RNAi路径接合来抑制PNPLA3表达。举例来说,已研发具有1至5个核苷酸的至少一个3'悬垂物的各股链尺寸为约19-25个核苷酸的RNAi寡核苷酸(参见例如美国专利号8,372,968)。还研发了由Dicer加工以产生活性RNAi产物的更长寡核苷酸(参见例如美国专利号8,883,996)。进一步的工作产生了延伸的ds寡核苷酸,其中至少一个股链的至少一个末端延伸超过双链体靶向区域,包括其中所述股链中的一者包括热力学稳定四环结构的结构(参见例如美国专利号8,513,207和8,927,705,以及国际专利申请公布号WO 2010/033225)。此类结构包括ss延伸(在分子的一侧或两侧)以及ds延伸。

[0126] 本文的寡核苷酸与Dicer参与(例如Dicer裂解)下游的RNAi路径接合。在一些实施方案中,寡核苷酸在有义链的3'端具有悬垂物(例如长度为1、2或3个核苷酸)。在一些实施方案中,寡核苷酸(例如siRNA)包括与靶mRNA(例如PNPLA3 mRNA)反义的21-核苷酸引导链和互补过客链,其中两个股链退火以在任一个或两个3'端形成19-bp双链体和2核苷酸悬垂物。还涵盖更长的寡核苷酸设计,包括具有23个核苷酸的引导链以及21个核苷酸的过客链的寡核苷酸,其中在分子右侧(过客链的3'端/引导链的5'端)存在平末端并且在分子左侧(过客链的5'端/引导链的3'端)存在两个核苷酸3'-引导链悬垂物。在此类分子中,存在21bp双链体区域。参见例如美国专利号9,012,138;9,012,621以及9,193,753。

[0127] 本文的寡核苷酸包含有义和反义链,所述两者的长度在约17至约26(例如17至26、20至25或21-23)个核苷酸范围内。在一些实施方案中,寡核苷酸包含有义和反义链,所述两者的长度均在约19至约22个核苷酸范围内。在一些实施方案中,有义和反义链具有相等长度。在一些实施方案中,寡核苷酸包含有义和反义链,使得有义链或反义链或有义与反义链两者上存在3'-悬垂物。在一些情况下,在具有有义和反义链并且两者的长度均在约21至约23个核苷酸范围内的寡核苷酸中,有义、反义或有义与反义链两者上的3'-悬垂物的长度为1或2个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含22个核苷酸的引导链以及20个核苷酸的过客链,其中在分子右侧(过客链的3'端/引导链的5'端)存在平末端并且在分子左侧(过客链的5'端/引导链的3'端)存在2核苷酸3'引导链悬垂物。在此类分子中,存在20-bp双链体区域。

[0128] 本文所用的其他寡核苷酸设计包括:16聚体siRNA(参见例如"NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY&BIOLOGY",Blackburn(编),Royal Society ofChemistry,2006)、shRNA(例如具有19bp或更短的茎;参见例如Moore等(2010)METHODS MOL.BIOL.629:141-58)、平端siRNA(例如长度为19bp;参见例如Kraynack和Baker(2006)RNA 12:163-76)、不对称siRNA(aiRNA;参见例如Sun等(2008)NAT.BIOTECHNOL.26:1379-82)、非对称较短双链体siRNA(参见例如Chang等(2009)MOL.THER.17:725-32)、叉形siRNA(参见例如Hohjoh(2004)FEBS LETT.557:193-198)、ss siRNA(参见例如Elsner(2012)NAT.BIOTECHNOL.30:1063)、哑铃形环状siRNA(参见例如Abe等(2007)J.AM.CHEM.SOC.129:15108-09)以及小内部区段干扰RNA(sisiRNA;参见例如Bramsen等(2007)NUCLEIC ACIDS RES.35:5886-97)。可在本文中用于降低或抑制PNPLA3表达的寡核苷酸结构的其他非限制性实例为miRNA、shRNA以及短siRNA

(参见例如Hamilton等(2002)EMBO J.21:4671-79;还参见美国专利申请公布号2009/0099115)。

[0129] 或者,本文的寡核苷酸为单链的(ss)。此类结构包括但不限于ss RNAi分子。当前工作已证实ss RNAi分子的活性(参见例如Matsui等(2016)MOL.THER.24:946-55)。在一些实施方案中,寡核苷酸为ASO。ASO为ss寡核苷酸,所述ss寡核苷酸所具有的核碱基序列在以5'至3'方向书写或展示时包括特定核酸的所靶向片段的反向补体并且经过适当修饰(例如作为间隔聚体(gapmer))以诱导RNaseH介导的细胞中其靶RNA的裂解或(例如作为混合聚体(mixmer))以便抑制细胞中靶mRNA的翻译。以本领域中已知的包括例如如美国专利号9,567,587号中所示的任何合适的方式(包括例如长度、核碱基(嘧啶、嘌呤)的糖部分以及核碱基的杂环部分的改变)对供本文使用的ASO进行修饰。另外,ASO数十年来一直被用于降低特定靶基因的表达(参见例如Bennett等(2017)ANNU.REV.PHARMACOL.57:81-105)。

[0130] IV.双链RNAi寡核苷酸:用于靶向PNPLA3 mRNA并且抑制PNPLA3表达(例如经由RNAi路径)并且包含有义链(即,过客链)和反义链(即,引导链)的ds寡核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链为分开的股链并且不共价键联。在一些实施方案中,有义链和反义链为共价键联的。

[0131] 在一些实施方案中,有义链包含第一区域(R1)和第二区域(R2),其中R2包含第一亚区(S1)、四环(L)或三环(triL)以及第二亚区(S2),其中L或triL定位于S1与S2之间,并且其中S1和S2形成第二双链体(D2)。D2具有各种长度。在一些实施方案中,D2的长度为约1至约6bp。在一些实施方案中,D2的长度为2-6、3-6、4-6、5-6、1-5、2-5、3-5或4-5bp。在其他实施方案中,D2的长度为1、2、3、4、5或6bp。在某些实施方案中,D2的长度为6bp。

[0132] 在一些实施方案中,有义链的R1和反义链形成第一双链体(D1)。在一些实施方案中,D1的长度为至少约15(例如至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20或至少21)个核苷酸。在一些实施方案中,D1的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30、12至27、15至22、18至22、18至25、18至27、18至30或21至30个核苷酸)。在其他实施方案中,D1的长度为至少12个核苷酸(例如长度为至少12、至少15、至少20、至少25或至少30个核苷酸)。在其他实施方案中,D1的长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,D1的长度为20个核苷酸。在一些情况下,D1不跨越有义链和/或反义链的整个长度。在一些情况下,D1跨越有义链或反义链或两者的整个长度。在某些情况下,D1跨越有义链与反义链两者的整个长度。

[0133] 在某些情况下,本文的ds寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、181、183、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379、381、

383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、555、557、559、561、563、565、567、569、571、573、575、577、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、743、745、747、749、751、753、755、757、759、761、763、765、767、769、771、773以及775中的任一者的序列的有义链,以及具有选自SEQ ID NO:10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238、240、242、244、246、248、250、252、254、256、258、260、262、264、266、268、270、272、274、276、278、280、282、284、286、288、290、292、294、296、298、300、302、304、306、308、310、312、314、316、318、320、322、324、326、328、330、332、334、336、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378、380、382、384、386、388、390、392、394、396、398、400、402、404、406、408、410、412、414、416、418、420、422、424、426、428、430、432、434、436、438、440、442、444、446、448、450、452、454、456、458、460、462、464、466、468、470、472、474、476、478、480、482、484、486、488、490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、598、600、602、604、606、608、610、612、614、616、618、620、622、624、626、628、630、632、634、636、638、640、642、644、646、648、650、652、654、656、658、660、662、664、666、668、670、672、674、676、678、680、682、684、686、688、690、692、694、696、698、700、702、704、706、708、710、712、714、716、718、720、722、724、726、728、730、732、734、736、738、740、742、744、746、748、750、752、754、756、758、760、762、764、766、768、770、772、774以及776的互补序列的反义链,如表1中所排列。或者,本文的ds寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:777、779、781、783、785、787、789、791、793、795、797、799、801、803、805、807、809、811、813、815、817、819、821、823、825、827、829、831、833、835、837、839、841、843、845、847、849、851、853、855、857、859、861、863、865、867、869、871、873、875、877、879、881、883、885、887、889、891、893、895、897、899、901、903、905、907、909、911、913、915、917、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1029、1031、1033、1035、1037、1039、1041、1043、

1045、1047、1049、1051、1053、1055、1057、1059、1061、1063、1065、1067、1069、1071、1073、1075、1077、1079、1081、1083、1085、1087、1089、1091、1093、1095、1097、1099、1101、1103、1105、1107、1109、1111、1113、1115、1117、1119、1121、1123、1125、1127、1129、1131、1133、1135、1137、1139、1141、1143、1145、1147、1149、1151、1153、1155、1157、1159、1161以及1163中的任一者的序列的有义链,以及具有选自SEQ ID NO:778、780、782、784、786、788、790、792、794、796、798、800、802、804、806、808、810、812、814、816、818、820、822、824、826、828、830、832、834、836、838、840、842、844、846、848、850、852、854、856、858、860、862、864、866、868、870、872、874、876、878、880、882、884、886、888、890、892、894、896、898、900、902、904、906、908、910、912、914、916、918、920、922、924、926、928、930、932、934、936、938、940、942、944、946、948、950、952、954、956、958、960、962、964、966、968、970、972、974、976、978、980、982、984、986、988、990、992、994、996、998、1000、1002、1004、1006、1008、1010、1012、1014、1016、1018、1020、1022、1024、1026、1028、1030、1032、1034、1036、1038、1040、1042、1044、1046、1048、1050、1052、1054、1056、1058、1060、1062、1064、1066、1068、1070、1072、1074、1076、1078、1080、1082、1084、1086、1088、1090、1092、1094、1096、1098、1100、1102、1104、1106、1108、1110、1112、1114、1116、1118、1120、1122、1124、1126、1128、1130、1132、1134、1136、1138、1140、1142、1144、1146、1148、1150、1152、1154、1156、1158、1160、1162以及1164的互补序列的反义链,如表3中所排列。在某些情况下,有义链为SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者,并且反义链为SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者。

[0134] 在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列(例如SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300)的有义链。

[0135] 在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列(例如SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301)的反义链。在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列(例如SEQ ID No:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300)的有义链。

[0136] 在某些实施方案中,本公开描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列(例如SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301)的反义链。

[0137] 在一些实施方案中,描述了用于降低或抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸,所述RNAi寡核苷酸包括反义链和有义链,其中反义链具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列,并且其中有义链具有如表A、表B、表C或表D中所列的序列。

[0138] 在一些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的有义链。在一些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有如表A、表B、表C或表D中所列的核苷酸序列,尤其SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1202、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301中的任一者的反义链。在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:1178、1180、1182、1184、1186、1188、1190、1192、1194、1196、1198、1200、1202、1204、1206、1208、1210、1212、1214、1216、1218、1220、1222、1224、1226、1228、1230、1232、1234、1236、1238、1240、1242、1244、1246、1248、1250、1252、1254、1256、1258、1260、1262、1264、1266、1268、1270、1272、1274、1276、1278、1280、1282、1284、1286、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:1179、1181、1183、1185、1187、1189、1191、1193、1195、1197、1199、1201、1203、1205、1207、1209、1211、1213、1215、1217、1219、1221、1223、1225、1227、1229、1231、1233、1235、1237、1239、1241、1243、1245、1247、1249、1251、1253、1255、1257、1259、1261、1263、1265、1267、1269、1271、1273、1275、1277、1279、1281、1283、1285、1287、1289、1291、1293、1295、1297、1299或1301中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0139] 在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:1188、1190、1200、1216、1218、1220、1224、1230、1232、1234、1244、1246、1250、1254、1262、1288、1290、1292、1294、1296、1298或1300中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:1189、1191、1201、1215、1217、1221、1225、1231、1233、1235、1245、1247、1251、1255、1263、1289、1291、1295、1297、1299或1301中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0140] 在某些情况下,RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250或1254中的任一者的核苷酸序列的有义链,以及具有SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者的核苷酸序列的反

义链。

[0141] 在某些情况下,RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0142] (a)SEQ ID NO:1220和1221,

[0143] (b)SEQ ID NO:1224和1225,

[0144] (c)SEQ ID NO:1230和1231,

[0145] (d)SEQ ID NO:1232和1233,

[0146] (e)SEQ ID NO:1188和1189,

[0147] (f)SEQ ID NO:1190和1191,

[0148] (g)SEQ ID NO:1244和1245,

[0149] (h)SEQ ID NO:1250和1251-,

[0150] (i)SEQ ID NO:1254和1255,以及

[0151] (j)SEQ ID NO:1246和1247。

[0152] 本领域技术人员了解,在一些情况下,在描述寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)或其他核酸的结构时提到呈现于序列表中的序列。在此类情况中,实际寡核苷酸或其他核酸当与指定序列相比较时具有一个或多个替代核苷酸(例如DNA核苷酸的RNA对应物或RNA核苷酸的DNA对应物)和/或一个或多个经过修饰的核苷酸和/或一个或多个经过修饰的核苷酸间键联和/或一个或多个其他修饰,同时保留与指定序列大体上相同或类似的互补特性。

[0153] 在一些实施方案中,本文的ds寡核苷酸包括25-核苷酸有义链和27-核苷酸反义链,其当由Dicer酶作用时产生合并至成熟RISC中的反义链。在某些情况下,ds寡核苷酸的有义链比27个核苷酸更长(例如28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸)。在某些情况下,ds寡核苷酸的有义链比25个核苷酸更长(例如26、27、28、29或30个核苷酸)。

[0154] 在一些情况下,本文的ds寡核苷酸具有一个5'端,所述5'端当与其他5'端相比时为热力学不太稳定的。在一些实施方案中,ds寡核苷酸为非对称的并且包括在有义链的3'端的平末端以及在反义链的3'端的3'-悬垂物。在一些实施方案中,反义链上的3'-悬垂物的长度为约1至约8个核苷酸(例如长度为1、2、3、4、5、6、7或8个核苷酸)。典型地,用于RNAi的ds寡核苷酸在反义(引导)链的3'端具有二核苷酸悬垂物。然而,其他悬垂物为可能的。在一些实施方案中,悬垂物为3'-悬垂物,其长度在约1至约6个核苷酸、任选1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸的间,或为1、2、3、4、5或6个核苷酸。然而,在其他情况下,悬垂物为5'-悬垂物,所述5'-悬垂物包含约1至约6个核苷酸、任选1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸的间或1、2、3、4、5或6个核苷酸的长度。

[0155] 在一些情况下,反义链的3'端的两个末端核苷酸为经过修饰的。在一些情况下,反义链的3'端的两个末端核苷酸与靶mRNA(例如PNPLA3 mRNA)互补。在其他情况下,反义链的3'端的两个末端核苷酸不与靶mRNA互补。在一些情况下,缺口四环结构中的寡核苷酸的各3'端的两个末端核苷酸为GG。典型地,ds寡核苷酸的各3'端的两个末端GG核苷酸中的一者或两者不与靶mRNA互补。

[0156] 在一些情况下,有义与反义链的间存在一个或多(例如1、2、3、4或5)个错配。如果有义与反义链的间存在超过一个错配,那么它们可连续定位(例如2、3或更多者呈一排),或分散在具互补性的区域中。在一些情况下,有义链的3'端含有一个或多个错配。在某些情况

下,在有义链的3'端并有两个错配。在一些情况下,在寡核苷酸的有义链3'端的碱基错配或区段扰动改善或增加ds寡核苷酸的性能。

[0157] A.反义链:本文中用于靶向PNPLA3 mRNA并且抑制PNPLA3表达的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)包括反义链,所述反义链包括如表1或表3或表A、表B、表C或表D的反义链中所列的序列。在一些情况下,寡核苷酸包括具有如SEQ ID NO:788、844、868、872、938、1004、1008、1018、1162或1164中的任一者中所列的序列的至少约12(例如至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23)个连续核苷酸的反义链,或具有SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0158] 另外,本文的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)可包括长度为至多约40个核苷酸(例如长度为至多40、至多35、至多30、至多27、至多25、至多21、至多19、至多17或至多12个核苷酸)的反义链。在一些情况下,寡核苷酸可具有长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12、至少15、至少19、至少21、至少22、至少25、至少27、至少30、至少35或至少38个核苷酸)的反义链。或者,寡核苷酸可具有长度在约12至约40(例如12至40、12至36、12至32、12至28、15至40、15至36、15至32、15至28、17至22、17至25、19至27、19至30、20至40、22至40、25至40或32至40)个核苷酸范围内的反义链。在某些情况下,寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的反义链。

[0159] 如上文所提到,本文的寡核苷酸的反义链可称为"引导链"。举例来说,与RISC接合并且结合至Argonaute蛋白(诸如Ago2)或与一种或多种类似因子接合或结合至一种或多种类似因子并且引导靶基因的沉默的反义链,所述反义链称为引导链(或"过客链")。

[0160] B.有义链:本文中用于靶向PNPLA3 mRNA并且抑制PNPLA3表达的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)包括有义链序列,所述有义链序列包括如表1或表3或表A、表B、表C或表D的有义链中所列的序列。在一些情况下,寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有如SEQ ID NO:787、843、867、871、937、1003、1007、1017、1161或1163中的任一者中所列的序列的至少约12(例如至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、或至少23)个连续核苷酸。

[0161] 另外,本文的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)包括长度为至多约40个核苷酸(例如长度为至多40、至多36、至多30、至多27、至多25、至多21、至多19、至多17或至多12个核苷酸)的有义链(或过客链)。在一些情况下,寡核苷酸可具有长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12、至少15、至少19、至少21、至少25、至少27、至少30至少36或至少38个核苷酸)的有义链。或者,寡核苷酸可具有长度在约12至约40(例如12至40、12至36、12至32、12至28、15至40、15至36、15至32、15至28、17至21、17至25、19至27、19至30、20至40、22至40、25至40或32至40)个核苷酸范围内的有义链。在某些情况下,寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的有义链。

[0162] 在一些实施方案中,有义链在其3'端包含茎-环结构。在其他实施方案中,有义链在其5'端包含茎-环结构。在其他实施方案中,茎为长度为约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14bp的双链体。在一些实施方案中,茎-环为寡核苷酸提供针对降解(例如酶降解)的保

护作用并且有助于或改善对靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的靶向和/或递送或两者。举例来说,茎-环的环提供具有一个或多个修饰的核苷酸,所述一个或多个修饰有助于、改善或增加对靶mRNA(例如PNPLA3 mRNA)的靶向、对靶基因表达(例如PNPLA3表达)的抑制和/或向靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送或两者。在一些实施方案中,茎-环本身或对茎-环的修饰基本上不影响寡核苷酸的固有基因表达抑制活性,但有助于、改善或增加稳定性(例如提供针对降解的保护作用)和/或寡核苷酸向靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送。在某些实施方案中,寡核苷酸包含包括(例如在其3'端)阐述为S1-L-S2的茎-环的有义链,其中S1与S2互补,并且其中L形成在S1与S2之间长度为至多约10个核苷酸(例如长度为3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸)的单链环。在某些实施方案中,环(L)的长度为4个核苷酸。图1和图2展示了此类寡核苷酸的非限制性实例。在一些实施方案中,具有如上文所描述的结构S1-L-S2的茎-环的环(L)为四环(例如在缺口四环结构内)。在一些实施方案中,四环包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、经过修饰的核苷酸、递送配体以及它们的组合。

[0163] V.寡核苷酸修饰

[0164] A.糖修饰:经过修饰的糖(本文中还称为糖类似物)包括经过修饰的脱氧核糖或核糖部分,其中例如一个或多个修饰存在于糖的2'、3'、4'和/或5'碳位置处。经过修饰的糖还包括非天然替代碳结构,诸如存在于锁核酸("LNA";参见例如Koshkin等(1998)TETRAHEDRON54:3607-3630)、解锁核酸("UNA";参见例如Snead等(2013)MOL.THER-NUC.ACIDS2:e103)以及桥接核酸("BNA」";参见例如Imanishi和Obika(2002)CHEM.COMMUN.16:1653-1659)中的那些非天然替代碳结构。

[0165] 在一些实施方案中,糖中的核苷酸修饰为2'-修饰,诸如2'-O-炔丙基、2'-O-丙氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氟(2'-F)、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)或2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖基核酸(2'-FANA)。在某些实施方案中,修饰为2'-F、2'-OMe或2'-MOE。在其他实施方案中,糖中的修饰为糖环的修饰,所述修饰包括糖环的一个或多个碳的修饰。举例来说,糖中的修饰为糖的2'-氧键联至糖的1'-碳或4'-碳,或2'-氧经由亚乙基或亚甲基桥键联至1'-碳或4'-碳。在其他实施方案中,修饰为缺乏2'-碳至3'-碳键的非环糖。在其他实施方案中,修饰为诸如糖的4'位置中的硫醇基。

[0166] 本文的寡核苷酸包括至少1(例如至少1、至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少55、至少60或更多)个经过修饰的核苷酸。在一些实施方案中,有义链包含至少1(例如至少1、至少5、至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35或更多)个经过修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链包含至少1(例如至少1、至少5、至少10、至少15、至少20或更多)个经过修饰的核苷酸。

[0167] 在某些实施方案中,有义链的所有核苷酸均为经过修饰的。同样地,反义链的所有核苷酸均为经过修饰的。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸的所有核苷酸(即,有义链与反义链两者)均为经过修饰的。如上文所述并且在一些实施方案中,经过修饰的核苷酸为2'-修饰(例如2'-F、2'-OMe、2'-MOE和/或2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖基核酸)。在某些实施方案中,经过修饰的核苷酸为2'-修饰,诸如2'-F或2'-OMe。

[0168] 此外,本文的寡核苷酸具有不同修饰模式。在一些实施方案中,经过修饰的寡核苷酸包含具有如表A、表B、表C或表D中的任一者中所列的修饰模式的反义链,并且包含具有如

表A、表B、表C或表D(以及图1)中的任一者中所列的修饰模式的有义链序列。在一些实施方案中,有义链的位置8、9、10或11中的一者或多者为2'-F修饰的。在其他实施方案中,有义链中在位置1至7和12至20的各核苷酸的糖部分为2'-OMe修饰的。

[0169] 在一些实施方案中,反义链包括3个在糖部分的2'-位置经过2'-F修饰的核苷酸。在一些实施方案中,在位置2、5以及14的糖部分以及任选反义链的位置1、3、7以及10的核苷酸中的至多3者为2'-F修饰的。在其他实施方案中,在反义链的位置2、5以及14的糖部分为2'-F修饰的。在其他实施方案中,在反义链的位置1、2、5以及14的糖部分为2'-F修饰的。在其他情况下,在反义链的位置1、2、3、5、7以及14的糖部分为2'-F修饰的。在其他实施方案中,在反义链的位置1、2、3、5、10以及14的糖部分为2'-F修饰的。在其他实施方案中,在反义链的位置2、3、5、7、10以及14的糖部分为2'-F修饰的。

[0170] B.5'端磷酸酯:可使用5'端磷酸酯基来增强本文的寡核苷酸与Ago2的相互作用。然而,具有5'-磷酸酯基的寡核苷酸可能易于经由磷酸酶或其他酶降解,这可限制其在体内的生物利用度。在一些实施方案中,寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)包含对此类降解具抗性的5'磷酸酯类似物。此类磷酸酯类似物的实例包括但不限于氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、丙二酰基膦酸酯或它们的组合。在某些实施方案中,寡核苷酸的一个股链的3'端连接至模拟天然5'-磷酸酯基的静电和空间特性的化学部分("磷酸酯模拟物")。

[0171] 或者或另外,本文的寡核苷酸在糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。参见例如国际专利申请公布号WO2018/045317。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸在5'-末端核苷酸处包括4'-磷酸酯类似物。在一些实施方案中,磷酸酯类似物为氧甲基膦酸酯,其中氧甲基的氧原子结合至糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。在其他实施方案中,4'-磷酸酯类似物为硫甲基膦酸酯或氨基甲基膦酸酯,其中硫甲基的硫原子或氨基甲基的氮原子结合至糖部分的4'-碳或其类似物。在某些实施方案中,4'-磷酸酯类似物为氧甲基膦酸酯,所述氧甲基膦酸酯由式-O-CH_2-PO(OH)$_2$或-O-CH_2-PO(OR)$_2$表示,其中R独立地选自H、CH_3、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$烷基或保护基。在某些实施方案中,烷基为CH_2CH_3。在某些其他实施方案中,R独立地选自H、CH_3或CH_2CH_3。

[0172] C.经过修饰的核苷间键联:除以上修饰外,本文的寡核苷酸还包含经过修饰的核苷间键联。在一些情况下,磷酸酯修饰或取代产生包含至少约1(例如至少1、至少2、至少3或至少5)个经过修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含约1至约10(例如1至10、2至8、4至6、3至10、5至10、1至5、1至3或1至2)个经过修饰的核苷酸间键联。在某些其他实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经过修饰的核苷酸间键联。

[0173] 经过修饰的核苷酸间键联的实例包括但不限于二硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、硫羰基烷基膦酸酯键联、硫羰基烷基磷酸三酯键联、亚磷酰胺键联、膦酸酯键联或硼代磷酸酯键联。在一些实施方案中,如本文所公开的寡核苷酸中的任一者的至少一个经过修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0174] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含有义链的位置1与2、反义链的位置1与2、反义链的位置2与3、反义链的位置3与4、反义链的位置20与21以及反义链的位置21与22中的一者或多者之间的硫代磷酸酯键联。在其他实施方案中,寡核苷酸包含有义链的位置1与2、反义链的位置1与2、反义链的位置2与3、反义链的位置20与21以及反义链的位置21与22

中的每一者之间的硫代磷酸酯键联。

[0175] D.碱基修饰:除以上修饰外,本文的寡核苷酸还包含一个或多个经过修饰的核碱基。在一些实施方案中,经过修饰的核碱基(本文还称为碱基类似物)键联在核苷酸糖部分的1'位置处。在某些实施方案中,经过修饰的核碱基为含氮碱基。在某些其他实施方案中,经过修饰的核碱基不含氮原子。参见例如美国专利申请公布号2008/0274462。在一些实施方案中,经过修饰的核苷酸为通用碱基。然而,在某些实施方案中,经过修饰的核苷酸不含核碱基(无碱基)。

[0176] 对于通用碱基,它们包含位于经过修饰的核苷酸中的核苷酸糖部分的1'位置或核苷酸糖部分取代中的等效位置的杂环部分,所述杂环部分当存在于双链体中时在基本上不改变双链体结构的情况下与超过一种类型的碱基相对定位。此外,并且与完全与靶核酸互补的参考ss核酸(例如寡核苷酸)相比,具有通用碱基的ss核酸与靶核酸形成双链体,所述双链体具有与互补核酸形成的双链体更低的T_m。然而,当与其中通用碱基已用碱基置换以产生单个错配的参考ss核酸相比时,具有通用碱基的ss核酸与靶核酸形成双链体,所述双链体具有比与具有错配碱基的核酸形成的双链体更高的T_m。

[0177] 示例性通用结合核苷酸包括但不限于肌苷、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚和/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(参见例如美国专利申请公布号2007/0254362;Van Aerschot等(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:4363-70;Loakes等(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2361-66;以及Loakes和Brown(1994)NUCLEIC ACIDS RES.22:4039-43)。

[0178] E.可逆修饰:虽然可进行某些修饰以防止本文的寡核苷酸在到达靶细胞之前受到体内环境影响,但所述修饰还可降低寡核苷酸在其到达靶细胞的胞质液后的性能或活性。因此可进行可逆修饰,使得分子在细胞外保留所需特性,然后在进入细胞的胞质环境后将其移除。可逆修饰可例如通过胞内酶的作用或通过细胞内部的化学条件(例如通过由细胞内谷胱甘肽还原)移除。

[0179] 在一些实施方案中,可逆修饰的核苷酸包含谷胱甘肽敏感部分。典型地,核酸分子用环状二硫化物部分化学修饰,以屏蔽由核苷酸间二磷酸键联形成的负电荷并且改善细胞摄取和核酸酶抗性。参见美国专利申请公布号2011/0294869、国际专利申请公布号WO 2014/088920和WO 2015/188197以及Meade等(2014)NAT.BIOTECHNOL.32:1256-63。核苷酸间二磷酸键联的此可逆修饰被设计成通过胞质液的还原环境(例如谷胱甘肽)在细胞内裂解。早期实例包括中和磷酸三酯修饰,磷酸三酯修饰经报道将在细胞内部可裂解(参见例如Delling er等(2003)J.AM.CHEM.SOC.125:940-50)。

[0180] 一些可逆修饰在体内施用期间(例如转运通过血液和/或细胞的溶酶体/内体区室)保护寡核苷酸,其中寡核苷酸将暴露于核酸酶和其他恶劣环境条件(例如pH值)。当释放至与细胞间隙相比其中谷胱甘肽的水平更高的细胞的胞质液中时,修饰发生逆转,并且结果为裂解的寡核苷酸。当与使用不可逆化学修饰可获得的选择相比时,使用可逆谷胱甘肽敏感部分有可能将空间上更大的化学基团引入寡核苷酸中。这是因为这些更大的化学基团在胞质液中将被移除,并且因此,不会妨碍寡核苷酸在细胞的胞质液内部的生物活性。因此,可对这些更大的化学基团进行工程化以赋予寡核苷酸各种优点,诸如核酸酶抗性、亲脂性、电荷、热稳定性、特异性以及降低的免疫原性。在一些情况下,可对谷胱甘肽敏感部分的结构进行工程化以改变其释放动力学。

[0181] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分连接至核苷酸的糖。在某些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分连接至经过修饰的核苷酸的糖的2'-碳。另外或或者,特别地当经过修饰的核苷酸为寡核苷酸的5'端核苷酸时,谷胱甘肽敏感部分连接至糖的5'-碳。另外或或者,特别地当经过修饰的核苷酸为寡核苷酸的3'端核苷酸时,谷胱甘肽敏感部分连接至糖的3'-碳。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感部分包括磺酰基(参见例如国际专利申请公布号WO 2018/039364)。

[0182] VI.靶向配体

[0183] 需要使本文的寡核苷酸靶向一个或多个细胞或一个或多个器官。此类策略可帮助避免其他器官中不希望的效应或避免寡核苷酸不当地损失至将不因其受益的细胞、组织或器官中。因此,可对寡核苷酸进行修饰以有助于靶向和/或递送至组织、细胞或器官(例如有助于将寡核苷酸递送至肝脏)。在一些实施方案中,对寡核苷酸进行修饰以有助于寡核苷酸递送至肝脏的肝细胞。在某些实施方案中,寡核苷酸包含缀合至一个或多个靶向配体的至少一个核苷酸(例如1、2、3、4、5、6或更多个核苷酸)。

[0184] 示例性靶向配体包括但不限于碳水化合物、氨基糖、胆固醇、肽、多肽、蛋白质或蛋白质的一部分(例如抗体或抗体片段)或脂质。在一些实施方案中,靶向配体为适体。举例来说,靶向配体为用于靶向肿瘤血管或神经胶质瘤细胞的RGD肽、用于靶向肿瘤血管或基质、转铁蛋白、乳铁蛋白的CREKA肽或用于靶向CNS脉管系统上所表达的转铁蛋白受体的适体或用于靶向神经胶质瘤细胞上的EGFR的抗EGFR抗体。在某些实施方案中,靶向配体为一个或多个GalNAc部分。

[0185] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或多(例如1、2、3、4、5或6)个核苷酸各自可缀合至单独的靶向配体。在一些实施方案中,寡核苷酸的2至4个核苷酸各自缀合至单独的靶向配体。在一些实施方案中,靶向配体可缀合至有义链或反义链任一末端的2至4个核苷酸(例如靶向配体缀合至有义链或反义链的5'或3'端的2至4核苷酸悬垂物或延伸物),使得靶向配体类似牙刷的刷毛并且寡核苷酸类似于牙刷。举例来说,寡核苷酸在有义链的5'或3'端包含茎-环并且茎的环的1、2、3或4个核苷酸可个别地缀合至靶向配体。在一些实施方案中,寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)在有义链的3'端包含茎-环,其中茎-环的环包括三环或四环,并且其中三环或四环的3或4个核苷酸分别个别地缀合至靶向配体。

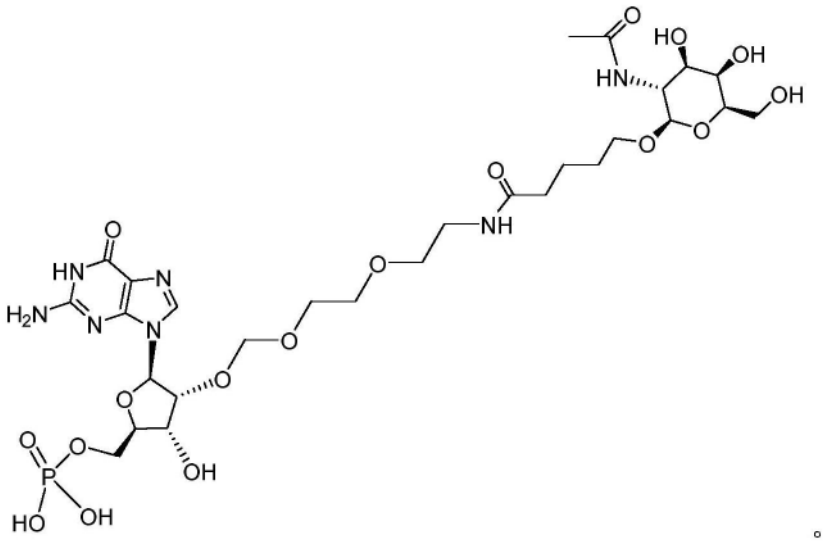
[0186] GalNAc为ASGPR的高亲和力配体,所述高亲和力配体主要在肝细胞的窦状表面表达并且在循环糖蛋白的结合、内化以及后续清除中具有主要作用,所述循环糖蛋白含有末端半乳糖或GalNAc残基(脱唾液酸糖蛋白)。利用GalNAc部分缀合(间接或直接)至本文的寡核苷酸来使其靶向细胞上所表达的ASGPR。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至至少一个或多个GalNAc部分,其中GalNAc部分使寡核苷酸靶向人肝脏细胞(例如人肝细胞)上所表达的ASGPR。

[0187] 本文的寡核苷酸直接或间接缀合至单价GalNAc。在一些实施方案中,寡核苷酸直接或间接缀合至超过一个单价GalNAc(即,缀合至2、3或4个单价GalNAc部分,并且典型地缀合至3或4个单价GalNAc部分)。在一些实施方案中,寡核苷酸缀合至一个或多个二价GalNAc、三价GalNAc或四价GalNAc部分。

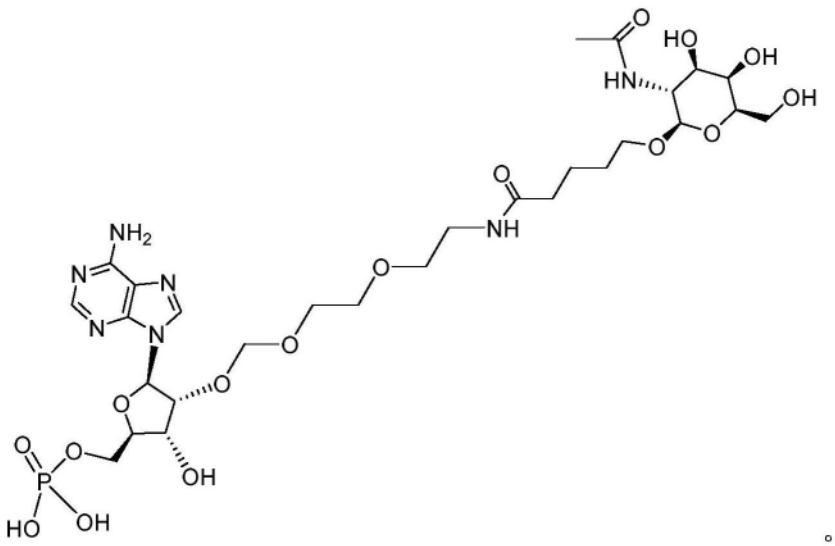
[0188] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸的1个或多(例如1、2、3、4、5或6)个核苷酸各自可缀合至GalNAc部分。在一些实施方案中,四环的2至4个核苷酸各自缀合至单独的

GalNAc。在其他实施方案中,三环之1至3个核苷酸各自缀合至单独的GalNAc。在一些实施方案中,靶向配体缀合至有义或反义链的任一末端的2至4个核苷酸(例如配体缀合至有义或反义链的5'或3'端的2至4核苷酸悬垂物或延伸物),使得GalNAc部分类似于牙刷的刷毛并且寡核苷酸类似于牙刷。在一些实施方案中,GalNAc部分缀合至有义链的核苷酸。举例来说,4个GalNAc部分缀合至有义链的四环中的核苷酸,其中各GalNAc部分缀合至1个核苷酸。在某些实施方案中,3个GalNAc部分缀合至有义链的四环中的核苷酸,其中各GalNAc部分缀合至1个核苷酸。

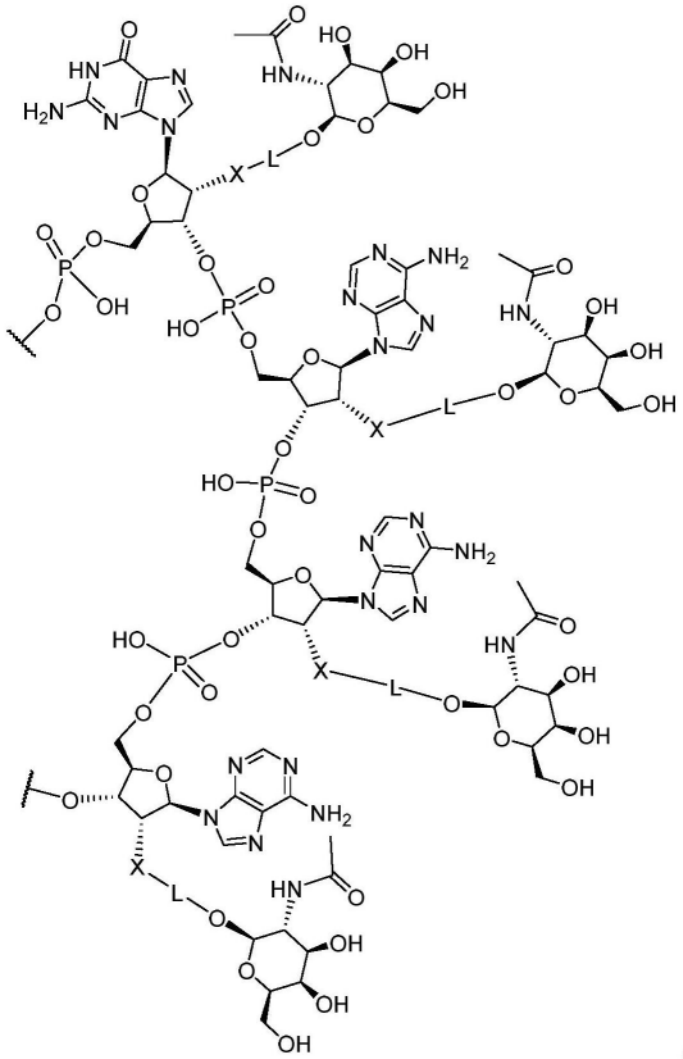
[0189] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含连接至鸟苷酸的单价GalNAc,称为[ademG-GalNAc]或2'-氨基二乙氧基甲醇-鸟嘌呤-GalNAc,如以下所展示:

[0190] 

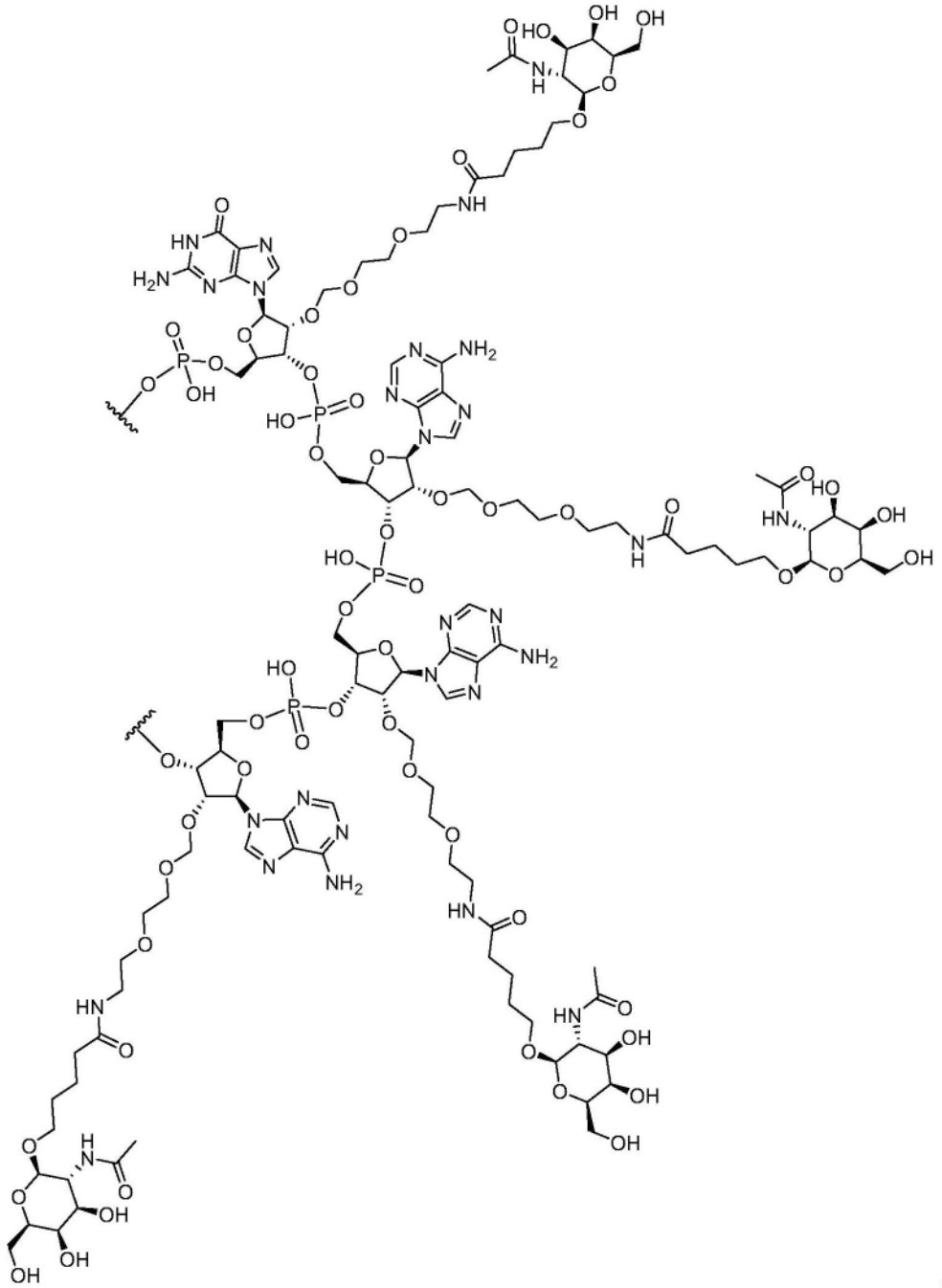
[0191] 在某些实施方案中,本文的寡核苷酸包含连接至腺嘌呤核苷酸的单价GalNAc,称为[ademA-GalNAc]或2'-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc,如以下所展示:

[0192] 

[0193] 以下示出了用于从5'到3'具有核苷酸序列GAAA的环(L=接头,X=杂原子)的此类缀合的实例,其中示出了茎连接点。此类环存在于例如表3、表A、表B、表C或表D中所列以及如图1中所示的有义链的位置27-30。在化学式中,~用于描述与寡核苷酸链的连接点:

[0194] 

[0195] 使用适当方法或化学(例如点击化学)将靶向配体键联至核苷酸。一种使靶向配体缀合至核苷酸的方式是通过使用点击接头来进行。在一些实施方案中,使用基于缩醛的接头来使靶向配体缀合至本文的寡核苷酸中的任一者的核苷酸。例如国际专利申请公布号WO2016/100401中公开了基于缩醛的接头。在一些情况下,接头为不稳定接头。然而,在其他情况下,接头为稳定的。以下示出了关于从5'到3'具有核苷酸GAAA的环的实例,其中GalNAc部分使用缩醛接头连接至环的核苷酸。此类环存在于例如表3、表A、表B、表C或表D中所列的有义链中的任一者的位置27-30。在化学式中,为与寡核苷酸链的连接点:

[0196] 

[0197] 在一些实施方案中,在靶向配体(例如GalNAc部分)与本文的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)之间提供双链体延伸(例如长度为至多3、4、5或6bp)。在其他实施方案中,寡核苷酸不具有与其缀合的GalNAc。

[0198] 制剂和药物组合物

[0199] 本文的寡核苷酸合并至制剂或药物组合物中。已研发用于促进寡核苷酸用途的各种制剂。举例来说,可使用使降解最小化、有助于递送和/或摄入或为制剂中的寡核苷酸提供另一有益特性的制剂将寡核苷酸递送至受试者或细胞环境中。在一些实施方案中,在缓冲溶液(诸如磷酸盐缓冲盐水溶液)、脂质体、胶束结构以及衣壳中配制本文的寡核苷酸。

[0200] 利用使用阳离子脂质的寡核苷酸制剂来促进寡核苷酸转染至细胞中。举例来说,可使用阳离子脂质(诸如lipofectin)、阳离子甘油衍生物以及聚阳离子分子(例如聚赖氨

酸)。合适的脂质包括Oligofectamine、Lipofectamine(Life Technologies)、NC388(Ribozyme Pharmaceuticals,Inc.)或FuGene 6(Roche),所述脂质全部根据制造商的说明书使用。

[0201] 因此,在一些实施方案中,本文的制剂包含脂质体、脂质、脂质复合物、微球、微粒、纳米球或纳米粒子(诸如脂质纳米粒子)或可以其他方式被配制成用于向细胞、组织、器官或有需要的个体的身体施用(参见例如Remington,"The Science andPractice ofPharmacy"(L.V.Allen Jr.编,第22版,Pharmaceutical Press,2013)。

[0202] 在一些实施方案中,本文的制剂还包含赋形剂,所述赋形剂可赋予组合物改善的稳定性、改善的吸收、改善的溶解度和/或活性成分的治疗增强。在一些实施方案中,赋形剂为缓冲剂(例如柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或媒介物(例如缓冲溶液、矿脂、二甲亚砜或矿物油)。在一些实施方案中,将本文的寡核苷酸冻干以便延长保质期,然后在使用(例如向个体施用)前制成溶液。因此,包括寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物中的赋形剂为冻干保护剂(例如甘露糖醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或塌陷温度调节剂(例如右旋糖酐、Ficoll™或明胶)。

[0203] 将药物组合物配制成与其预期施用途径相容。施用途径包括但不限于肠胃外(例如静脉内、肌肉内、腹膜内、真皮内以及皮下)、经口(例如吸入)、经真皮(例如经表面)、经粘膜以及经直肠施用。

[0204] 适合于可注射用途的药物组合物包含无菌水溶液(在水溶性情况下)或分散体和无菌粉末,用于临时制备无菌可注射溶液或分散体。对于静脉内施用,合适的载体包括但不限于生理盐水、抑细菌水、Cremophor EL™(BASF)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载体为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)以及它们的合适的混合物的溶剂或分散介质。在许多实施方案中,与等张剂(诸如糖、多元醇(诸如甘露糖醇、山梨糖醇)和/或氯化钠)一起包含在组合物中将为优选的。通过按需要将本文的寡核苷酸以所需量与上文列举的一种成分或成分组合一起合并至所选溶剂中,随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。

[0205] 此外,药物组合物包含至少约0.1%或更多的治疗剂(例如本文的寡核苷酸中的一者或多者),不过治疗剂的百分比可介于占总组合物的重量或体积约1%至约80%之间或更多。熟习制备此类药物制剂的技术者将考虑诸如溶解度、生物利用度、生物半衰期、施用途径、产品保质期以及其他药理学考虑因素等因素,并且因而,可能需要多种剂量和治疗方案。

[0206] 尽管若干实施例以本文的寡核苷酸中的至少一者的靶向肝脏的递送为目标,但也涵盖靶向其他组织。

[0207] 药盒

[0208] 可将本文的寡核苷酸合并至包含本文的寡核苷酸中的一者或多者以及使用说明书的药盒。在一些实施方案中,药盒包含寡核苷酸中的一者或多者以及含有药盒和/或其任何组分的使用说明书的包装插页。在其他实施方案中,药盒包含合适的容器、寡核苷酸中的一者或多者、一种或多种对照以及各种缓冲液、试剂、酶以及如本领域中已知的其他标准成分。

[0209] 在一些实施方案中,容器可为至少一个小瓶、孔、试管、烧瓶、瓶、注射器或其他容

器构件,一种或多种寡核苷酸被放入其中并且在一些情况下适当等分至其中。在其中提供另一组分的其他实施方案中,药盒含有将此组分放入其中的其他容器。药盒还包括用于严密封闭地容纳一种或多种寡核苷酸及任何其他试剂以便商业销售的构件。此类容器包括将所需小瓶保持在内部的注塑或吹塑塑料容器。容器和/或药盒包括具有使用说明书和/或警告的标签。

[0210] 在一些实施方案中,药盒包含本文的一种或多种寡核苷酸以及药学上可接受的载体或包含寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物以及关于治疗有需要的个体的与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患或延迟其进展的说明书。

[0211] 方法

[0212] 制备方法

[0213] 使用本领域技术人员已知的方法和/或技术,诸如通过使用常规核酸固相合成来制备本文的寡核苷酸。在合适的核酸合成仪上使用标准核苷酸或核苷前体(例如亚磷酰胺)组装寡核苷酸的多核苷酸。包括DNA/RNA合成仪的自动化核酸合成仪可从例如Applied Biosystems(Foster City,CA)、BioAutomation(Irving,TX)以及GE Healthcare Life Sciences(Pittsburgh,PA)商购获得。

[0214] 如本领域技术人员所理解,使用合成本文的寡核苷酸的其他方法和/或技术。另外,以替代顺序或次序进行各种合成步骤以得到所需化合物。适用于合成寡核苷酸的其他合成化学转化、保护基(例如用于存在于碱基上的羟基、氨基等)以及保护基方法(保护和去保护)为本领域中已知的并且在例如Larock,“Comprehensive Organic Transformations”,VCH Publishers(1989);Greene和Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,第2版,John Wiley&Sons(1991);Fieser和Fieser,FieserandFieser'sReagentsfor Organic Synthesis,John Wiley&Sons(1994);以及Paquette编,ENCYCLOPEDIA OF REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS,John Wiley&Sons(1995)中有描述。

[0215] 使用方法

[0216] I.降低细胞、组织、器官以及有机体中的PNPLA3表达的方法

[0217] 使用本文的寡核苷酸减少细胞、组织、器官或个体中的PNPLA3mRNA。所述方法包括本文所描述的步骤,并且这些步骤可能但不一定以所描述的顺序进行。然而,其他顺序也是可想到的。此外,个别或多个步骤平行地和/或时间重迭地和/或个别地或以多次重复的步骤来进行。此外,所述方法包括其他未指定的步骤。

[0218] 所述方法包括使细胞、细胞群体、组织、器官或个体与有效量的本文的寡核苷酸中的任一者(例如ds寡核苷酸)接触或向细胞、细胞群体、组织、器官或个体递送有效量的本文的寡核苷酸中的任一者(例如ds寡核苷酸)以便降低PNPLA3表达。在一些实施方案中,通过测量细胞中PNPLA3 mRNA、PNPLA3蛋白或PNPLA3活性的量或水平降低来确定降低的PNPLA3表达。

[0219] 关于适当的细胞类型,细胞类型为表达mRNA的任何细胞(例如肝细胞、巨噬细胞、单核细胞衍生的细胞、前列腺癌细胞、脑细胞、内分泌组织细胞、骨髓细胞、淋巴结细胞、肺细胞、胆囊细胞、肝脏细胞、十二指肠细胞、小肠细胞、胰腺细胞、肾脏细胞、胃肠道细胞、膀胱细胞、脂肪和软组织细胞以及皮肤细胞)。在一些实施方案中,细胞为从个体获得的原代细胞。在一些实施方案中,原代细胞已经历有限次数的传代,使得细胞基本上维持天然表型

特性。在一些实施方案中,细胞为离体、体内或体外细胞(即,使得本文的寡核苷酸中的一者或多者可递送至培养物中的细胞或递送至细胞驻留其中的有机体)。

[0220] 在一些实施方案中,使用本领域中已知的核酸递送方法将本文的寡核苷酸递送至细胞或细胞群体,包括但不限于注射含有寡核苷酸的溶液、用由寡核苷酸覆盖的粒子进行轰击、使细胞或细胞群体暴露于含有寡核苷酸的溶液或在存在寡核苷酸的情况下对细胞膜进行电穿孔。还使用本领域中已知用于将寡核苷酸递送至细胞的其他方法,诸如脂质介导的载体转运、化学介导的转运以及阳离子脂质体转染(诸如磷酸钙)以及其他方法。

[0221] 通过评估细胞或细胞群体的与PNPLA3表达相关一个或多个分子、特性或特征的分析或技术(例如使用PNPLA3表达生物标记物)或通过评估直接指示细胞或细胞群体中的PNPLA3表达的分子(例如PNPLA3 mRNA或PNPLA3蛋白)的分析或技术来确定降低的PNPLA3表达。在一些实施方案中,通过将与寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的PNPLA3表达与对照细胞或细胞群体(例如未与寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体)进行比较来评估寡核苷酸降低PNPLA3表达的程度。在一些实施方案中,预先确定对照细胞或细胞群体中的PNPLA3表达的对照量或水平,使得不需要在进行分析或技术的每种情况下均测量对照量或水平。预先确定的水平或值采用多种形式,包括但不限于单个截止值,诸如中值或平均值。

[0222] 使本文的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)接触细胞或细胞群体或将本文的寡核苷酸(例如ds寡核苷酸)递送至细胞或细胞群体产生降低的PNPLA3表达。在一些实施方案中,降低的PNPLA3表达是相对于未与寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的PNPLA3表达的对照量或水平。在一些实施方案中,降低的PNPLA3表达相对于PNPLA3表达的对照量或水平为约1%或更低、约5%或更低、约10%或更低、约15%或更低、约20%或更低、约25%或更低、约30%或更低、约35%或更低、约40%或更低、约45%或更低、约50%或更低、约55%或更低、约60%或更低、约70%或更低、约80%或更低或约90%或更低。在一些实施方案中,PNPLA3表达的对照量或水平为尚未与本文的寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的PNPLA3 mRNA和/或PNPLA3蛋白的量或水平。在一些实施方案中,在任何有限时间段或时间量(例如数分钟、数小时、数天、数周和/或数月)之后,对根据本文的方法将寡核苷酸递送至细胞或细胞群体的效应进行评估。举例来说,在至少约4小时、约8小时、约12小时、约18小时或约24小时时确定细胞或细胞群体中的PNPLA3表达。或者,在使寡核苷酸接触细胞或细胞群体或将寡核苷酸递送至细胞或细胞群体之后至少约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约21天、约28天、约35天、约42天、约49天、约56天、约63天、约70天、约77天或约84天或更久时确定细胞或细胞群体中的PNPLA3表达。在其他实施方案中,在使寡核苷酸接触细胞或细胞群体或将寡核苷酸递送至细胞或细胞群体之后至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月或约6个月或更久时确定细胞或细胞群体中的PNPLA3表达。

[0223] 在一些实施方案中,以转基因形式递送本文的寡核苷酸,对所述转基因进行工程化以使寡核苷酸或股链(例如有义和反义链)中的一者或多者在细胞中表达。举例来说,使用经过工程化以表达本文的任何寡核苷酸的转基因来递送寡核苷酸。转基因可使用病毒载体(例如腺病毒、逆转录病毒、痘苗病毒、痘病毒、腺相关病毒或单纯疱疹病毒)或非病毒载体(例如质粒或合成mRNA)递送。在一些实施方案中,将转基因直接注射至个体中。

[0224] II.治疗方法：

[0225] 用于治疗患有、疑似患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患或处于发展与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的风险中的个体的方法包括施用本文的至少一种或多种寡核苷酸。另外，用于治疗或减慢个体中与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的发作或进展的方法包括使用本文的寡核苷酸中的一者或多者。此外，用于在患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体中实现一种或多种治疗益处的方法包括提供本文的寡核苷酸中的一者或多者。在一些实施方案中，可通过施用治疗有效量的以上所公开的实施方案中的任一者的寡核苷酸中的任何一者或多者来治疗个体。在一些实施方案中，治疗包括降低PNPLA3表达。在一些实施方案中，对个体进行治疗性治疗。在一些实施方案中，对个别进行预防性治疗。在所有这些实施方案，寡核苷酸选自表A、表B、表C或表D。

[0226] 在一些实施方案中，向患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体施用一种或多种寡核苷酸或包含所述一种或多种寡核苷酸的药物组合物，使得个体中PNPLA3表达降低，从而治疗所述个体。在一些实施方案中，个体中PNPLA3 mRNA的量或水平降低。在其他实施方案中，个体中PNPLA3蛋白的量或水平降低。在其他实施方案中，个体中PNPLA3活性的量或水平降低。在其他实施方案中，个体中，尤其肝脏中，肝脏TG(例如肝脏中的一种或多种TG或总TG)的量或水平降低。在其他情况下，肝脏炎症的量或水平可降低。在其他情况下，肝脏纤维化的水平的量降低。在其他实施方案中，血浆AST、血浆ALT或甚至Pro-C3的量或水平降低。在上文所公开的实施方案中的任一者中，寡核苷酸包含具有SEQ ID NO:1188、1190、1220、1224、1230、1232、1244、1246、1250或1254中的任一者的核苷酸序列的有义链，以及具有SEQ ID NO:1189、1191、1221、1225、1231、1233、1245、1247、1251或1255中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0227] 在一些实施方案中，当与施用一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的PNPLA3表达相比时，个体中PNPLA3表达降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。在其他实施方案中，当与未接受一种或多种寡核苷酸或药物组合物或接受对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照受试者)中的PNPLA3表达相比时，个体中PNPLA3表达降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。

[0228] 在某些实施方案中，当与施用一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的PNPLA3 mRNA的量或水平相比时，个体中PNPLA3 mRNA的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。在一些实施方案中，当与未施用一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照受试者)中的PNPLA3 mRNA的量或水平相比时，个体中PNPLA3 mRNA的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。

[0229] 在某些实施方案中，当与施用一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的PNPLA3蛋白的量或水平相比时，个体中PNPLA3蛋白的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、

约99％或大于99％。在其他实施方案中,当与未施用一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照受试者)中的PNPLA3蛋白的量或水平相比时,个体中PNPLA3蛋白的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。

[0230] 在某些实施方案中,当与施用一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的PNPLA3活性的量或水平相比时,个体中PNPLA3活性的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。在一些实施方案中,当与未施用一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照受试者)中的PNPLA3活性的量或水平相比时,个体中PNPLA3活性的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。

[0231] 在某些实施方案中,当与施用一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的TG的量或水平相比时,个体中的TG,尤其肝脏TG的量或水平可降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。在一些实施方案中,当与未施用一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照受试者)中的TG的量或水平相比时,个体中TG的量或水平降低至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约99％或大于99％。

[0232] 在此,在细胞(例如肝细胞)、细胞群体或细胞群(例如类器官)、组织(例如肝组织)、样品(例如肝活组织检查样品)、器官(例如肝脏)、血液或其级分(例如血浆)或从个体获得或分离的任何其他生物材料中,PNPLA3表达、PNPLA3 mRNA、PNPLA3蛋白、PNPLA3活性、肝脏TG的量或水平或它们的任何组合降低。在一些实施方案中,在从受试者获得或分离超过一种类型的细胞(例如肝细胞和一种或多种其他类型的细胞)、超过一个细胞群、超过一种类型的组织(例如肝组织和一种或多种其他类型的组织)、超过一种类型的样品(例如肝活组织检查样品和一种或多种其他类型的活组织检查样品)、超过一种器官(例如肝脏和一种或多种其他器官)、超过一种血液级分(例如血浆和一种或多种其他血液级分)中,PNPLA3表达、PNPLA3 mRNA、PNPLA3蛋白、PNPLA3活性、TG的量或水平或它们的任何组合降低。

[0233] 与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的实例包括但不限于AH、ALD、HCC、CCA、PSC、NAFLD、NASH、脂肪肝(脂肪变性)、肝脏炎症、肝脏纤维化、肝脏硬化或它们的组合。

[0234] 由于本文的寡核苷酸的高特异性,它们特异性地靶向细胞、组织或器官(例如肝脏)的靶基因的mRNA。在预防疾病时,靶基因为起始或维持疾病所需的基因或已鉴定为与较高的感染疾病的风险相关的基因。在治疗疾病时,使寡核苷酸中的一者或多者与展现疾病或负责介导疾病的细胞、组织或器官接触。举例来说,使与野生型(即,天然)或突变的与同PNPLA3表达相关的病症或疾患相关的基因的全部或一部分基本上一致的寡核苷酸与相关细胞或组织类型(诸如肝细胞或其他肝脏细胞)接触或将所述寡核苷酸引入其中。

[0235] 在一些实施方案中,靶基因来自任何哺乳动物,诸如人。根据本文的方法,任何基因均可为沉默的。此外,本文的方法典型地涉及向个体施用治疗有效量的本文的一种或多

种寡核苷酸,治疗有效量为能够产生所需治疗结果的量。治疗可接受的量为治疗性治疗疾病或病症或疾患的量。用于任一个体的适当剂量将取决于某些因素,包括个体的体型、体表面积、年龄、要施用的组合物、组合物中的活性成分、施用时间和途径、总体健康情况以及并行施用的其他治疗剂。

[0236] 在所述方法中,以肠内(例如经口、通过胃部喂食管、通过十二指肠喂食管、经由胃造口术或经直肠)、肠胃外(例如皮下注射、静脉注射或输注、动脉注射或输注、骨内输注、肌肉内注射、脑内注射、脑室内注射或鞘内)、经表面(例如经皮、吸入、经由滴眼剂或通过粘膜)或通过直接注射至靶器官(例如受试者的肝脏)中的方式为个体施用本文的寡核苷酸或组合物中的任一者。典型地,以静脉内或皮下方式施用寡核苷酸或组合物。

[0237] 作为实例的非限制性集合,典型地每季(每三个月一次)、每两个月(每两个月一次)、每月或每周施用本文的寡核苷酸或组合物。举例来说,每周或以两周或三周的间隔施用寡核苷酸或组合物。在某些实施方案中,每天施用寡核苷酸或组合物。在一些实施方案中,为个体施用一种或多种加载剂量的寡核苷酸或组合物,随后施用一种或多种维持剂量的寡核苷酸或组合物。

[0238] 在一些实施方案中,个体为人、非人灵长类动物或其他哺乳动物受试者。在其他实施方案中,个体为家养动物,诸如狗或猫;牲畜,诸如马、牛、猪、绵羊、山羊或鸡;以及诸如小鼠、大鼠、豚鼠或仓鼠等动物。

[0239] III.医学用途

[0240] 本文的寡核苷酸可用于或适合用于治疗将受益于降低PNPLA3表达的个体(例如患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的人)。在一些实施方案中,提供寡核苷酸以便用于或适合用于治疗患有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的个体。另外,提供寡核苷酸以便用于或适合于用于制造用于治疗与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的药剂或药物组合物。在其他实施方案中,提供寡核苷酸以便用于或适合于用于靶向PNPLA3 mRNA并且降低PNPLA3表达(例如经由RNAi路径)。在其他实施方案中,提供寡核苷酸以便用于或适合于用于靶向PNPLA3 mRNA并且降低PNPLA3 mRNA、PNPLA3蛋白和/或PNPLA3活性的量或水平。

[0241] 在一些实施方案中,所述方法包括基于个体具有与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患的标记物(例如生物标记物)(诸如但不限于PNPLA3 mRNA、PNPLA3蛋白或它们的组合)或某人易患所述与PNPLA3表达相关的疾病、病症或疾患来选择用于治疗的个体。同样地并且如下文详细描述,所述方法还包括其他步骤,诸如测量或获得PNPLA3表达的标记物(例如PNPLA3蛋白)的基线值,然后将此类所获得的值与一个或多个其他基线值或在为个体施用寡核苷酸中的一者或多者之后所获得的值进行比较以评估治疗的有效性。

[0242] 实施例

[0243] 出于说明而非限制的目的提供以下非限制性实施例。

[0244] 寡核苷酸的合成

[0245] 实施例1:制备ds RNAi寡核苷酸

[0246] 寡核苷酸合成和纯化:使用本文所描述的方法化学合成实施例中的ds RNAi寡核苷酸。通常,使用如关于19-23聚体siRNA所描述的固相寡核苷酸合成法(参见例如Scaringe等(1990)NUCLEIC ACIDS RES.18:5433-41以及Usman等(1987)J.AM.CHEM.SOC.109:7845-45;还参见美国专利号5,804,683;5,831,071;5,998,203;6,008,400;6,111,086;6,117,

657;6,353,098;6,362,323;6,437,117以及6,469,158)合成ds RNAi寡核苷酸。

[0247] 根据标准方法(整合DNA技术)合成个别RNA股并且进行HPLC纯化。举例来说,使用固相亚磷酰胺化学合成RNA寡核苷酸,去保护并且使用标准技术(Damha和Olgivie(1993)METHODS MOL.BIOL.20:81-114;Wincott等(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2677-84)在NAP-5柱(AmershamPharmacia Biotech;Piscataway,NJ)上去盐。使用离子交换高效液相色谱法(IE-HPLC)在Amersham Source15Q柱(1.0cm×25cm;AmershamPharmaciaBiotech)上使用15min逐步线性梯度对寡聚物进行纯化。梯度从90:10缓冲液A:B变化到52:48缓冲液A:B,其中缓冲液A为100mM Tris pH 8.5并且缓冲液B为100mM Tris pH 8.5,1MNaCl。在260nm下对样品进行监测并且收集对应于全长寡核苷酸物质的峰,汇集,在NAP-5柱上去盐,并且冻干。

[0248] 通过在Beckman PACE 5000(Beckman Coulter,Inc.)上进行毛细管电泳(CE)来测定各寡聚物的纯度。CE毛细管具有100μm内径并且含有ssDNA 100R凝胶(Beckman-Coulter)。典型地,将约0.6nmol的寡核苷酸注入毛细管中,在444V/cm的电场中运行并且在260nm下通过UV吸光度来检测。变性Tris-硼酸盐-7M-尿素运行缓冲液购自Beckman-Coulter。获得如通过CE所评估至少90%纯的寡核糖核苷酸,用于下文所描述的实验。遵循制造商所建议的方案,通过在Voyager DE™生物光谱测定工作站(Applied Biosystems)上进行基质辅助激光解吸电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱分析来验证化合物身份。获得所有寡聚物的相对分子量,常常在预期分子量的0.2%内。

[0249] 制备双链体:将ss RNA寡聚物再悬浮(例如以100μM浓度)于具有100mM乙酸钾、30mM HEPES,pH 7.5的双链体缓冲液中。将互补的有义和反义链以相等摩尔量混合以产生例如50μM双链体的最终溶液。将样品在RNA缓冲液(IDT)中加热至100℃持续5min并且在使用前使其冷却至室温。将ds RNA寡核苷酸储存在-20℃下。将ss RNA寡聚物冻干储存或储存在-80℃的不含核酸酶的水中。

[0250] 体外功能

[0251] 实施例2:RNAi寡核苷酸对体外PNPLA3表达的抑制

[0252] PNPLA3靶序列鉴定:为鉴定PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸抑制剂,使用基于计算机的算法通过计算机产生适合于分析通过RNAi路径进行的PNPLA3表达抑制的PNPLA3靶序列。所述算法提供RNAi寡核苷酸引导(反义)链序列,所述RNAi寡核苷酸引导链序列与人PNPLA3 mRNA的合适的PNPLA3靶序列(例如SEQ ID NO:1)互补。通过所述算法鉴定的引导链序列中的一些还与猴PNPLA mRNA的对应PNPLA3靶序列互补。通过所述算法鉴定的反义(引导)链序列中的一些还与猴PNPLA3 mRNA的对应PNPLA3靶序列(例如SEQ ID NO:5)互补。由此产生384种ds RNAi寡核苷酸(格式化为DsiRNA寡核苷酸),所述ds RNAi寡核苷酸各自具有独特的反义链,所述独特的反义链具有与通过所述算法鉴定的PNPLA3靶序列具互补性的区域。

[0253]

表 1：在细胞中所评估的靶向人 PNPLA3 mRNA 的 DsiRNA (未经修饰)和对照.

DsiRNA	过客 (有义)	SEQ ID NO:	引导 (反义)	SEQ ID NO:
1	UCUGCAGGUCCUCUCAGAUCUUG UG	9	CACAAGAUCUGAGAGGACCUGCAGAG U	10
2	AGGUCCUCUCAGAUCUUGUGCGG AA	11	UUCCGCACAAGAUCUGAGAGGACCUG C	12
3	AUUGGCAUCUUCCAUCCAUCCUU CA	13	UGAAGGAUGGAUGGAAGAUGCCAAUG U	14
4	AUCUUCCAUCCAUCCUUCAACUU AA	15	UUAAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAUG C	16
5	UCUUCCAUCCAUCCUUCAACUUA AG	17	CUUAAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAU G	18
6	CCAGAGUGUCUGAUGGGGAAAAC GU	19	ACGUUUUCCCCAUCAGACACUCUGGU A	20
7	GAGUGUCUGAUGGGGAAAACGUU CU	21	AGAACGUUUUCCCCAUCAGACACUCU G	22
8	AUGGGGAAAACGUUCUGGUGUCU GA	23	UCAGACACCAGAACGUUUUCCCCAUC A	24
9	GGGGAAAACGUUCUGGUGUCUGA CU	25	AGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCCA U	26
10	GGGAAAACGUUCUGGUGUCUGAC UU	27	AAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCC A	28

[0254]

11	GGAAAACGUUCUGGUGUCUGACUUU	29	AAAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCC	30
12	GAAAACGUUCUGGUGUCUGACUUUC	31	GAAAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCC	32
13	AAAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCG	33	CGAAAGUCAGACACCAGAACGUUUUC	34
14	AAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGG	35	CCGAAAGUCAGACACCAGAACGUUUU	36
15	AACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGU	37	ACCGAAAGUCAGACACCAGAACGUUU	38
16	ACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUC	39	GACCGAAAGUCAGACACCAGAACGUU	40
17	GUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUCCA	41	UGGACCGAAAGUCAGACACCAGAACG	42
18	GACGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAU	43	AUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUCU	44
19	ACGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAUG	45	CAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUC	46
20	CGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAUGU	47	ACAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGU	48
21	CAGAGGCGUGCGAUAUGUGGAUGGA	49	UCCAUCCACACAUAUCGCACGCCUCUGA	50
22	GCGAUAUGUGGAUGGAGGAGUGAGU	51	ACUCACUCCUCCAUCCACAUAUCGCAC	52
23	GAUGGAGGAGUGAGUGACAACGUGU	53	GUACGUUGUCACUCACUCCUCCAUCC	54

[0255]

	AC		A	
24	GAGGAGUGAGUGACAACGUACCCUU	55	AAGGGUACGUUGUCACUCACUCCUCCA	56
25	GAGUGAGUGACAACGUACCCUUCAU	57	AUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUCCU	58
26	AGUGAGUGACAACGUACCCUUCAUU	59	AAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUCC	60
27	GUGAGUGACAACGUACCCUUCAUUG	61	CAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUC	62
28	UGAGUGACAACGUACCCUUCAUUGA	63	UCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACU	64
29	GAGUGACAACGUACCCUUCAUUGAU	65	AUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCAC	66
30	AGUGACAACGUACCCUUCAUUGAUG	67	CAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCA	68
31	GUGACAACGUACCCUUCAUUGAUGC	69	GCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUC	70
32	UGACAACGUACCCUUCAUUGAUGCC	71	GGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACU	72
33	GACAACGUACCCUUCAUUGAUGCCA	73	UGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCAC	74
34	CAACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAA	75	UUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUC	76
35	AACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAA	77	UUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGU	78

[0256]

36	ACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAAC	79	GUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUG	80
37	CGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAACA	81	UGUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUU	82
38	UACCCUUCAUUGAUGCCAAAACAAC	83	GUUGUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACG	84
39	UUGAUGCCAAAACAACCAUCACCGU	85	ACGGUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAAUG	86
40	GAUGCCAAAACAACCAUCACCGUGU	87	ACACGGUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAA	88
41	AUGGGGAGUACGACAUCUGCCCUAA	89	UUAGGGGCAGAUGUCGUACUCCCCCAUA	90
42	GUACGACAUCUGCCCUAAAGUCAAG	91	CUUGACUUUAGGGCAGAUGUCGUACUC	92
43	GACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCA	93	UGGACUUGACUUUAGGGCAGAUGUCGU	94
44	ACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCAC	95	GUGGACUUGACUUUAGGGCAGAUGUCG	96
45	GUCAAGUCCACGAACUUUCUUCAUG	97	CAUGAAGAAAGUUCGUGGGACUUGACU	98
46	UCAAGUCCACGAACUUUCUUCAUGU	99	ACAUGAAGAAAGUUCGUGGGACUUGAC	100
47	CAAGUCCACGAACUUUCUUCAUGUG	101	CACAUGAAGAAAGUUCGUGGGACUUGA	102
48	GUCCACGAACUUUCUUCAUGUGG	103	GUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGGACU	104

[0257]

	AC		U	
49	CCACGAACUUUCUUCAUGUGGACAU	105	AUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGAC	106
50	CACGAACUUUCUUCAUGUGGACAUC	107	GAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGA	108
51	ACGAACUUUCUUCAUGUGGACAUCA	109	UGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG	110
52	CGAACUUUCUUCAUGUGGACAUCAC	111	GUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUG	112
53	GAACUUUCUUCAUGUGGACAUCACC	113	GGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGU	114
54	AACUUUCUUCAUGUGGACAUCACCA	115	UGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCG	116
55	ACUUUCUUCAUGUGGACAUCACCAA	117	UUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUC	118
56	CUUUCUUCAUGUGGACAUCACCAAG	119	CUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUU	120
57	UUUCUUCAUGUGGACAUCACCAAGC	121	GCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGU	122
58	UUCUUCAUGUGGACAUCACCAAGCU	123	AGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAG	124
59	CUUCAUGUGGACAUCACCAAGCUCA	125	UGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAA	126
60	UUCAUGUGGACAUCACCAAGCUCAG	127	CUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGA	128

[0258]

61	UCAUGUGGACAUCACCAAGCUCAGU	129	ACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAG	130
62	CAUGUGGACAUCACCAAGCUCAGUC	131	GACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAA	132
63	AUGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCU	133	AGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGA	134
64	UGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUA	135	UAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUG	136
65	GUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUAC	137	GUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAU	138
66	UGGACAUCACCAAGCUCAGUCUACG	139	CGUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACA	140
67	AGCUUUUGUCCCCCCGGAUCUCAAG	141	CUUGAGAUCCGGGGGGACAAAAGCUCU	142
68	AAGGUGCUGGGAGAGAUAUGCCUUC	143	GAAGGCAUAUCUCUCCCAGCACCUUGA	144
69	GGGAGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAU	145	AUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCAG	146
70	GGAGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUU	147	AAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCA	148
71	AGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUG	149	CAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCC	150
72	GAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGG	151	CCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUC	152
73	AGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGG	153	UCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCC	154

[0259]

	GA		U	
74	GAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAU	155	AUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUC	156
72	AUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUG	157	CAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCU	158
76	AUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCA	159	UGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAU	160
77	UGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCAU	161	AUGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUA	162
78	GCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCAUU	163	AAUGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAU	164
79	UCAGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAU	165	AUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGAAU	166
80	CAGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUC	167	GAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGAA	168
81	AGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCU	169	AGAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGA	170
82	GGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCUG	171	CAGAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUG	172
83	UGGAAGAGAAGGGCAUCUGCAACAG	173	CUGUUGCAGAUGCCCUUCUCUUCCAAG	174
84	UGAAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGA	175	UCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAGG	176
85	GAAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAU	177	AUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAG	178

[0260]

86	AAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAUC	179	GAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCA	180
87	GUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCU	181	AGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUU	182
88	CAUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCUGA	183	UCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGAC	184
89	AUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCUGAG	185	CUCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGA	186
90	CUAGACCACCUGCGUCUCAGCAUCC	187	GGAUGCUGAGAGACGCAGGUGGUCUAGC	188
91	AGUGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUG	189	CACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUCC	190
92	GUGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGG	191	CCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUC	192
93	UGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGA	193	UCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACU	194
94	GAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAU	195	AUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCAC	196
95	AAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUA	197	UAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCA	198
96	AGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUAC	199	GUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUC	200
97	GAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUACA	201	UGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUU	202
98	AAAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAU	203	AUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUC	204

[0261]

	AU		U	
99	AAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUG	205	CAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUC	206
100	AUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGA	207	UCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUU	208
101	UGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAG	209	CUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUU	210
102	GAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAGC	211	GCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAU	212
103	AAGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAA	213	UUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUC	214
104	AGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAG	215	CUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUU	216
105	GACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGA	217	UCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUU	218
106	ACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGAU	219	AUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCU	220
107	AAGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUG	221	CAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUG	222
108	AGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUG	223	GCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUU	224
109	UGGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAAC	225	GUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACC	226
110	GGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAACU	227	AGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCAC	228

[0262]

111	GAUACAUGAGCAAGAUUUGCAACUU	229	AAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCA	230
112	AUACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUG	231	CAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCC	232
113	UACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGC	233	GCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUC	234
114	ACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCU	235	AGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAU	236
115	CAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUA	237	UAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUA	238
116	AUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUAC	239	GUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGU	240
117	UGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUACC	241	GGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUG	242
118	GAGCAAGAUUUGCAACUUGCUACCC	243	GGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAU	244
119	AGCAAGAUUUGCAACUUGCUACCCA	245	UGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCA	246
120	GCAAGAUUUGCAACUUGCUACCCAU	247	AUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUC	248
121	CAAGAUUUGCAACUUGCUACCCAUU	249	AAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCU	250
122	AAGAUUUGCAACUUGCUACCCAUUA	251	UAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGC	252
123	AGAUUUGCAACUUGCUACCCAUUU	253	CUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUG	254

[0263]

	AG		G	
124	GAUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGG	255	CCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCU	256
125	AUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGA	257	UCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUC	258
126	UUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAU	259	AUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAU	260
127	UUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUA	261	UAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAA	262
128	UGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAA	263	UUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAA	264
129	GCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAU	265	AUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCA	266
130	CAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAUG	267	CAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGC	268
131	CUUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCU	269	AGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGU	270
132	UUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUU	271	AAGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAG	272
133	UGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUUA	273	UAAGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAA	274
134	AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUGC	275	GCAUUACAUAAGACAUUAUCCUAAUG	276
135	UUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUGCU	277	AGCAUUACAUAAGACAUUAUCCUAAU	278

[0264]

136	CUGUGGAAUCUGCCAUUGCGAUUGU	279	ACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCACAGGC	280
137	GGAAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAG	281	CUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCAC	282
138	GAAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGA	283	UCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCA	284
139	AAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAG	285	CUCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCC	286
140	AUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA	287	UCUCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUC	288
141	CCAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGU	289	ACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGGCA	290
142	CAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUG	291	CACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGGC	292
143	AUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGA	293	UCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGG	294
144	UUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGAC	295	GUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUG	296
145	UGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACA	297	UGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAU	298
146	GCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAU	299	AUGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAA	300
147	CGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAUG	301	CAUGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCA	302
148	AUUGUCCAGAGACUGGUGACAUG	303	GCCAUGUCACCAGUCUCUGGACAAUC	304

[0265]

	GC		G	
149	GUCCAGAGACUGGUGACAUGGCUUC	305	GAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGACAA	306
150	CCAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCA	307	UGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGAC	308
151	CAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAG	309	CUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGA	310
152	AGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGA	311	UCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGG	312
153	GAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAU	313	AUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUG	314
154	AGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUA	315	UAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCU	316
155	GACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAU	317	AUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUC	318
156	ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAUG	319	CAUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCU	320
157	CUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAUGC	321	GCAUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUC	322
158	GACAUGGCUUCCAGAUAUGCCCGAC	323	GUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUGUCAC	324
159	CAUGGCUUCCAGAUAUGCCCGACGA	325	UCGUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUGUC	326
160	CAGAUAUGCCCGACGAUGUCCUGUG	327	CACAGGACAUCGUCGGGCAUAUCUGGA	328

[0266]

161	CUCACAGGUGUUCACUCGAGUGCUG	329	CAGCACUCGAGUGAACACCUGUGAGGU	330
162	CACUCGAGUGCUGAUGUGUCUGCUC	331	GAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUGAA	332
163	CUCGAGUGCUGAUGUGUCUGCUCCC	333	GGGAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUG	334
164	CCCAAAUGCCAGUGAGCAGCCAACA	335	UGUUGGCUGCUCACUGGCAUUUGGGAC	336
165	UCAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUU	337	AAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGAGG	338
166	CAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUG	339	CAAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGAA	340
167	AGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUGG	341	CCAAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGA	342
168	CAAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAG	343	CUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUGCC	344
169	AAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGG	345	CCUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUGC	346
170	AUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGGG	347	CCCUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUG	348
171	CUCUCCACCUUUCCCAGUUUUUCAC	349	GUGAAAAAACUGGGAAAGGUGGAGAGC	350
172	CUCCACCUUUCCCAGUUUUUCACUA	351	UAGUGAAAAAACUGGGAAAGGUGGAGA	352
173	UCCACCUUUCCCAGUUUUUCACU	353	CUAGUGAAAAAACUGGGAAAGGUGGAG	354

[0267]

	AG		A	
174	CCACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGA	355	UCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAG	356
175	CACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAG	357	CUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGG	358
176	ACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAGA	359	UCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGG	360
177	CCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAGAA	361	UUCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUG	362
178	AGUUUUUCACUAGAGAAGAGUCUGU	363	ACAGACUCUUCUCUAGUGAAAAAACUG	364
179	UCUAGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCU	365	AGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUAGACU	366
180	AGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAA	367	UUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUAG	368
181	GCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG	369	CUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUA	370
182	CAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU	371	ACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCU	372
183	AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUU	373	AACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGC	374
184	GAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUC	375	AAACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUG	376
185	AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUU	377	GAAACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCU	378

[0268]

186	AGGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGU	379	ACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCUCU	380
187	GGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUG	381	CACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCUC	382
188	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGC	383	GCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCU	384
189	GCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAG	385	CUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCAC	386
190	CUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGC	387	GCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCA	388
191	UAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCU	389	AGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGC	390
192	AAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUA	391	UAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAG	392
193	AAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUAC	393	GUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUA	394
194	AGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUACC	395	GGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUU	396
195	GUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUACCU	397	AGGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUU	398
196	AUCUUUGUGCAGCUACCUCCGCAUU	399	AAUGCGGAGGGUAGCUGCACAAAGAUG	400
197	GUGCAGCUACCUCCGCAUUGCUGUG	401	CACAGCAAUGCGGAGGGUAGCUGCACA	402
198	CCAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUU	403	AAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUGGGG	404

[0269]

	UU		A	
199	CAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUU UA	405	UAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUGG G	406
200	AGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUU AU	407	AUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUG G	408
201	GCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUA UG	409	CAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCU G	410
202	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU GA	411	UCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGC U	412
203	CUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUG AA	413	UUCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGG C	414
204	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGA AA	415	UUUCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAG G	416
205	UGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAAA AG	417	CUUUUCAUAAAACCAACUCAGCUCAG A	418
206	UGAGUUGGUUUUAUGAAAAGCUA GG	419	CCUAGCUUUUCAUAAAACCAACUCAG C	420
207	GAGUUGGUUUUAUGAAAAGCUAG GA	421	UCCUAGCUUUUCAUAAAACCAACUCA G	422
208	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAA GC	423	GCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAAC U	424
209	UGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAG CA	425	UGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAA C	426
210	GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGC AA	427	UUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCA A	428

[0270]

211	UUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAACC	429	GGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACC	430
212	UUAUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUU	431	AAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAA	432
213	UAUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUUU	433	AAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAA	434
214	AUGAAAAAGCUAGGAAGCAACCUUUC	435	GAAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUA	436
215	CCAGCACUUAACUCUAAUACAUCAG	437	CUGAUGUAUUAGAGUUAAGUGCUGGA	438
216	CAGCACUUAACUCUAAUACAUCAGC	439	GCUGAUGUAUUAGAGUUAAGUGCUGG	440
217	UAAUACAUCAGCAUGCGUUAAUUCA	441	UGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUAG	442
218	AAUACAUCAGCAUGCGUUAAUUCAG	443	CUGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUA	444
219	AGCAUGCGUUAAUUCAGCUGGUUGG	445	CCAACCAGCUGAAUUAACGCAUGCUG	446
220	GCAUGCGUUAAUUCAGCUGGUUGGG	447	CCCAACCAGCUGAAUUAACGCAUGCU	448
221	UGCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAA	449	UUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCAU	450
222	GCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAU	451	AUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCA	452
223	CGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAC	453	CAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGC	454

[0271]

	UG		A	
224	GUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGA	455	UCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGC	456
225	UUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGAC	457	GUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACG	458
226	UAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGACA	459	UGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAC	460
227	AUUCAGCUGGUUGGGAAAUGACACC	461	GGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUA	462
228	UUCAGCUGGUUGGGAAAUGACACCA	463	UGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUU	464
229	UCAGCUGGUUGGGAAAUGACACCAG	465	CUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAU	466
230	CAGCUGGUUGGGAAAUGACACCAGG	467	CCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAA	468
231	AGCUGGUUGGGAAAUGACACCAGGA	469	UCCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGA	470
232	GCUGGUUGGGAAAUGACACCAGGAA	471	UUCCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUG	472
233	GCAGAGGGUCCCUUACUGACUGUUU	473	AAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGCAC	474
234	CAGAGGGUCCCUUACUGACUGUUUC	475	GAAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGCA	476
235	AGAGGGUCCCUUACUGACUGUUUCG	477	CGAAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGC	478

[0272]

236	CCUAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAG	479	CUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGGGC	480
237	CUAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGC	481	GCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGGG	482
238	UAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCA	483	UGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGG	484
239	AUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAU	485	AUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAG	486
240	UUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUG	487	CAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUA	488
241	UAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGA	489	UCAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAU	490
242	AAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGAG	491	CUCAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAA	492
243	AGAACGACACUGCCUGUCAGGUGGU	493	ACCACCUGACAGGCAGUGUCGUUCUUG	494
244	CGACACUGCCUGUCAGGUGGUCUGC	495	GCAGACCACCUGACAGGCAGUGUCGUU	496
245	AACCUUGACUACUAAAAAACGUCUCC	497	GGAGACGUUUUUAGUAGUCAAGGUUAU	498
246	UUUAGAACACCUUUUUCACCUAACU	499	AGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAAU	500
247	UUAGAACACCUUUUUCACCUAACUA	501	UAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAA	502
248	UAGAACACCUUUUUCACCUAACU	503	UUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAA	504

[0273]

	AA			A	
249	AGAACACCUUUUUCACCUAACUAAA	505		UUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAA	506
250	GAACACCUUUUUCACCUAACUAAAA	507		UUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCU	508
251	AACACCUUUUUCACCUAACUAAAAU	509		AUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUC	510
252	ACACCUUUUUCACCUAACUAAAAUA	511		UAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUC	512
253	CACCUUUUUCACCUAACUAAAAUAA	513		UUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGU	514
254	ACCUUUUUCACCUAACUAAAAUAAU	515		AUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUG	516
255	CUUUUUCACCUAACUAAAAUAAUGU	517		ACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGG	518
256	UUUUCACCUAACUAAAAUAAUGUUU	519		AAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAA	520
257	UUCACCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	521		UUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAA	522
258	UCACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAA	523		UUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAA	524
259	CACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAAG	525		CUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGA	526
260	ACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAAGA	527		UCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUG	528

[0274]

261	CCUAACUAAAAAUAAUGUUUAAAGAG	529	CUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUG	530
262	CUAACUAAAAAUAAUGUUUAAAGAGU	531	ACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGU	532
263	UAACUAAAAAUAAUGUUUAAAGAGUU	533	AACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGU	534
264	AACUAAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUU	535	AAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAU	536
265	ACUAAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUU	537	AAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUU	538
266	CUAAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUUG	539	CAAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUU	540
267	UAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUUGU	541	ACAAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGU	542
268	AAGAGUUUUGUAUAAAAAAUGUAAGG	543	CCUUACAUUUUUAUACAAAACUCUUUA	544
269	GUUUUGUAUAAAAAAUGUAAGGAAGC	545	GCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAACUC	546
270	UUUUGUAUAAAAAAUGUAAGGAAGCG	547	CGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAACU	548
271	UUUGUAUAAAAAAUGUAAGGAAGCGU	549	ACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAAC	550
272	UUGUAUAAAAAAUGUAAGGAAGCGUU	551	AACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAA	552
273	UGUAUAAAAAAUGUAAGGAAGCGUUA	553	CAACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAA	554

[0275]

	UG		A	
274	GUAUAAAAAUGUAAGGAAGCGUUGU	555	ACAACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAA	556
275	AUGUAAGGAAGCGUUGUUACCUGUU	557	AACAGGUAACAACGCUUCCUUACAUUU	558
276	UUUUGUAUUAUGUGAAUCAGUGAGA	559	UCUCACUGAUUCACAUAAAUACAAAAU	560
277	UUUGUAUUAUGUGAAAUCAGUGAGAU	561	AUCUCACUGAUUCACAUAAAUACAAAA	562
278	UUGUAUUAUGUGAAAUCAGUGAGAUG	563	CAUCUCACUGAUUCACAUAAAUACAAA	564
279	UGUAUUAUGUGAAAUCAGUGAGAUGU	565	ACAUCUCACUGAUUCACAUAAAUACAA	566
280	GUAUUAUGUGAAAUCAGUGAGAUGUU	567	AACAUCUCACUGAUUCACAUAAAUACA	568
281	UAUUAUGUGAAAUCAGUGAGAUGUUA	569	UAACAUCUCACUGAUUCACAUAAAUAC	570
282	AUUAUGUGAAAUCAGUGAGAUGUUAG	571	CUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAAUA	572
283	UUAUGUGAAAUCAGUGAGAUGUUAGU	573	ACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAAU	574
284	UAUGUGAAAUCAGUGAGAUGUUAGUA	575	UACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAA	576
285	AUGUGAAAUCAGUGAGAUGUUAGUAG	577	CUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAA	578

[0276]

286	UGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGA	579	UCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUA	580
287	GUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGAA	581	UUCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAU	582
288	GUGAGAUGUUAGUAGAAUAAAGCCUU	583	AAGGCUUAUUUCUACUAACAUCUCACUG	584
289	UUUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACA	585	UGUACUCAAAUGCAUAAAAUAGAAAAAA	586
290	UUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAG	587	CUGUACUCAAAUGCAUAAAAUAGAAAAA	588
291	UUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAGT	589	ACUGUACUCAAAUGCAUAAAAUAGAAAA	590
292	CUAUUUAUGCAUUUGAGUACAGUAC	591	GUACUGUACUCAAAUGCAUAAAAUAGAA	592
293	UGCUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAA	593	UUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCACA	594
294	GCUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAA	595	UUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCAC	596
295	CUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAG	597	CUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCA	598
296	UCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGA	599	UCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGC	600
297	CAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAA	601	UUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAG	602
298	AAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAA	603	UUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUG	604

[0277]

	AA			A	
299	AACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAG	605		CUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUG	606
300	ACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGA	607		UCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUU	608
301	CUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGAT	609		AUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUU	610
302	UGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGATA	611		UAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGU	612
303	GUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGATAC	613		GUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAG	614
304	UUAAAUGUUGGAAAAGAAAGATACA	615		UGUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACA	616
305	UAAAUGUUGGAAAAGAAAGATACAA	617		UUGUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAAC	618
306	GCACUUGACUGAGAAGACAGACCCT	619		AGGGUCUGUCUUCUCAGUCAAGUGCUU	620
307	GAGAAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAT	621		AUUUUCACACAAGUAGCCUCUUUUCUCA	622
308	AGAAAAAGAGGCUACUUGUGAAAATA	623		UAUUUUCACACAAGUAGCCUCUUUUCUC	624
309	GAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAA	625		UUAUUUUCACACAAGUAGCCUCUUUUCU	626
310	AAAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAAT	627		AUUAUUUUCACACAAGUAGCCUCUUUUC	628

[0278]

311	AAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAATG	629	CAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUC	630
312	AAGAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGA	631	UCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUU	632
313	AGAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGAG	633	CUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUU	634
314	GAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGAGC	635	GCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUU	636
315	GGCUACUUGUGAAAAUAAUGAGCCC	637	GGGCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUU	638
316	CUACUUGUGAAAAUAAUGAGCCCCC	639	GGGGGCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCC	640
317	UGAACCUGCCUUCUACAUCUUGAG	641	CUCAAGAUGUAAGAAGGCAGGUUCAAA	642
318	AAAGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAG	643	CUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUUCC	644
319	AAGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAGT	645	ACUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUUC	646
320	AGUUACAAGUUUCUUUUUCCCAAGTT	647	AACUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUU	648
321	AGUUUCUUUUUCCCAAGUUUUCCCAGT	649	ACUGGGAAACUUGGGAAAAGAAACUUG	650
322	CAACAGUAUUUUUCUAAUAACCAGTA	651	UACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUGGC	652
323	AACAGUAUUUUUCUAAUAACCAGU	653	AUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUG	654

[0279]

	AT		G	
324	ACAGUAUUUUCUAAUAACCAGUATA	655	UAUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUG	656
325	CAGUAUUUUCUAAUAACCAGUAUAT	657	AUAUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUU	658
326	UUGUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAATA	659	UAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCACACAAUA	660
327	UGUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUAT	661	AUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCACACAAU	662
328	GUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUATA	663	UAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCACACA	664
329	UGAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUAUAT	665	AUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCACAC	666
330	GAUUGUUAUCAGGAAAAAAAUAUATT	667	AAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCACA	668
331	AUUGUUAUCAGGAAAAAAAUAUATA	669	UAAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCAC	670
332	UUGUUAUCAGGAAAAAAAUAUAUAA	671	UUAAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAUCA	672
333	UGUUAUCAGGAAAAAAAUAUAUAAA	673	UUUAAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAAU	674
334	GUUAUCAGGAAAAAAAUAUAUAAAT	675	AUUUAAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACAA	676
335	UUAUCAGGAAAAAAAUAUAUAAATG	677	CAUUUAAUAUAUUUUUUUCCUGAUAACA	678

[0280]

336	UAUCAGGAAAAAAUAUAUUAAAUGG	679	CCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAAC	680
337	AUCAGGAAAAAAUAUAUUAAAUGGC	681	GCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAA	682
338	AGGAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGA	683	UCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGA	684
339	GGAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGAT	685	AUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUG	686
340	GAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGATA	687	UAUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCU	688
341	AAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGATAG	689	CUAUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCC	690
342	UAUUUUCUUUCUGCUUUUAAAAATT	691	AAUUUUUUAAAAGCAGAAAGAAAAUAC	692
343	AUUUUCUUUCUGCUUUUAAAAAUTA	693	UAAUUUUUUAAAAGCAGAAAGAAAAUA	694
344	UCUUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCA	695	UGAAUAAUUUUUUAAAAGCAGAAAGAA	696
345	CUUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCAG	697	CUGAAUAAUUUUUUAAAAGCAGAAAGA	698
346	UUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCAGG	699	CCUGAAUAAUUUUUUAAAAGCAGAAAG	700
347	CUACUAAAAACACAAAAAUUAGCCA	701	UGGCUAAUUUUUUGUGUUUUUAGUAGA	702
348	CAAGAUAAGGAAAUCAGGAAGUG	703	UACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUGA	704

[0281]

	TA		U	
349	AAGAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAA	705	UUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUGA	706
350	AGAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAT	707	AUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUG	708
351	GAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAATA	709	UAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUU	710
352	AUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUAT	711	AUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCU	712
353	UAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUATT	713	AAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUC	714
354	AAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUATC	715	GAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAU	716
355	AGGAAAUCAGGAAGUGUAAUAUCT	717	AGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUA	718
356	GGAAAUCAGGAAGUGUAAUAUUCTT	719	AAGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUU	720
357	GAAAUCAGGAAGUGUAAUAUUCUTA	721	UAAGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCU	722
358	CUAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCT	723	AGAAGAAAUAAGAAUGCAUUCAUAGGC	724
359	UAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCTT	725	AAGAAGAAAUAAGAAUGCAUUCAUAGG	726
360	CUACCACACCCAGCUAGUUUUUUTT	727	AAAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGUAGU	728

[0282]

361	CCACACCCAGCUAGUUUUUUUUUU GT	729	ACAAAAAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGU A	730
362	CACACCCAGCUAGUUUUUUUUUG TA	731	UACAAAAAAAAAACUAGCUGGGUGUGG U	732
363	GCUAGGAUUACAGGUGUGAGCUA CC	733	GGUAGCUCACACCUGUAAUCCUAGCA C	734
364	CUAGGAUUACAGGUGUGAGCUAC CA	735	UGGUAGCUCACACCUGUAAUCCUAGC A	736
365	CCAUGCCUGGUCCAACAUUCUUC AT	737	AUGAAGAAUGUUGGACCAGGCAUGGU A	738
366	UGCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUG TT	739	AACAAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCAC U	740
367	GCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUGU TT	741	AAACAAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCA C	742
368	CAGAGUAUGAGCCUGAUUUUGUU TA	743	UAAACAAAAAUCAGGCUCAUACUCUGC A	744
369	AGAGUAUGAGCCUGAUUUUGUUU AA	745	UUAAACAAAAAUCAGGCUCAUACUCUG C	746
370	GAGUAUGAGCCUGAUUUUGUUUA AA	747	UUUAAACAAAAAUCAGGCUCAUACUCU G	748
371	GGGUGAAACCCCAUCUCUACUAA AA	749	UUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACCCA G	750
372	GUGAAACCCCAUCUCUACUAAAA AA	751	UUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACC C	752
373	UGAAACCCCAUCUCUACUAAAAA	753	AUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCAC	754

[0283]

	AT		C	
374	GAAACCCCAUCUCUACUAAAAAATG	755	CAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCAC	756
375	AAACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGC	757	GCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCA	758
376	AACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGCA	759	UGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUC	760
377	CCCAUCUCUACUAAAAAAUGCAAA	761	UUUUGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGU	762
378	AUCAAAACCCUUAUGGCAGACUGTT	763	AACAGUCUGCCAUAAGGGUUUUGAUAU	764
379	UAUUUUAUUUGUCGUGCUUAUAUGT	765	ACAUAUAAGCACGACAAAUAAAAUACA	766
380	GUGUUGCCCAAGUUUCUAUGGUGAA	767	UUCACCAUAGAAACUUGGGCAACACAU	768
381	GCCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGTA	769	UACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCAA	770
382	CCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGUAT	771	AUACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCA	772
383	ACUUUCAGCAUGAGAAAAUAACUCC	773	GGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUGA	774
384	CUUUCAGCAUGAGAAAAUAACUCCT	775	AGGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUG	776

[0284] 体外基于细胞的分析:使用体外基于细胞的分析来确定表1中所列的384种DsiRNA中的每一者抑制PNPLA3表达的能力。另外,DsiRNA的过客链和引导链的核苷酸序列具有独

特模式的经过修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联(参见例如图2)。简单来说,在多孔细胞培养板的单独孔中,将稳定表达PNPLA3的HuH-7人肝脏细胞用DsiRNA中的每一者(0.5nM)转染。将细胞在转染之后维持24小时,然后使用基于TAQMAN®的qPCR分析确定来自经过转染的细胞的剩余PNPLA3 mRNA的水平。如分别通过HEX和FAM探针所测量,使用两种qPCR分析(3'分析和5'分析)来确定mRNA水平。

[0285] 表2中示出了使用DsiRNA的基于HuH-7细胞的分析的结果。表2示出了使用384种DsiRNA的基于HuH-7细胞的分析的结果,所述384种DsiRNA具有与人和猴PNPLA3 mRNA互补的引导链("双重共同")。将当与阴性对照相比时使得细胞中剩余小于或等于30%PNPLA3 mRNA的双重共同DsiRNA的转染视为候选PNPLA3表达抑制剂(在本文中称为"命中")。

[0286] 表2:HuH-7细胞中的双重共同DsiRNAPNPLA3基因敲低,0.5nM 24小时-5'分析和3'分析剩余mRNA%(相对于模拟对照针对HPRT1和SFRS9规范化).

[0287]

	PNPLA3-F495		PNPLA3-F595		平均值	
Digna	剩余%	% SEM	剩余%	% SEM	平均剩余%	平均% SEM
1	--	--	41.276	5.253	41.2760	5.2530
2	24.048	5.091	33.293	8.521	28.6705	6.8060
3	23.686	3.496	36.027	2.441	29.8565	2.9685
4	20.851	2.728	31.34	4.013	26.0955	3.3705
5	19.609	4.442	30.014	4.678	24.8115	4.5600
6	17.737	2.25	38.518	5.495	28.1275	3.8725
7	42.296	6.654	--	--	42.2960	6.6540
8	30.019	2.843	35.275	5.401	32.6470	4.1220
9	107.259	15.824	77.986	22.381	92.6225	19.1025
10	69.476	36.895	83.554	28.116	76.5150	32.5055
11	39.447	10.162	31.949	3.604	35.6980	6.8830

[0288]

12	--	--	31.418	19.31	31.4180	19.3100
13	82.71	31.376	81.104	20.936	81.9070	26.1560
14	35.657	4.964	54.326	6.388	44.9915	5.6760
15	32.849	4.61	28.693	2.08	30.7710	3.3450
16	--	--	--	--	--	--
17	--	--	38.503	11.845	38.5030	11.8450
18	35.771	6.677	53.554	4.637	44.6625	5.6570
19	13.754	5.708	23.172	6.037	18.4630	5.8725
20	30.11	15.649	40.907	11.249	35.5085	13.4490
21	29.368	4.354	51.409	11.578	40.3885	7.9660
22	55.824	19.324	56.734	15.375	56.2790	17.3495
23	27.853	4.585	30.09	5.153	28.9715	4.8690
24	38.262	20.656	42.106	12.679	40.1840	16.6675
25	27.359	2.988	33.97	4.654	30.6645	3.8210
26	34.444	22.868	75.891	39.63	55.1675	31.2490
27	52.207	13.773	37.602	4.715	44.9045	9.2440
28	27.654	4.589	26.822	3.115	27.2380	3.8520
29	40.199	5.272	35.055	4.257	37.6270	4.7645
30	27.071	6.617	27.672	4.172	27.3715	5.3945
31	26.453	4.251	31.149	2.751	28.8010	3.5010
32	44.932	8.656	32.93	3.5	38.9310	6.0780
33	97.873	67.085	132.571	104.973	115.2220	86.0290
34	27.054	5.653	44.814	11.339	35.9340	8.4960
35	178.389	145.305	220.361	218.004	199.3750	181.6545
36	22.973	7.112	39.55	6.188	31.2615	6.6500
37	32.844	4.1	40.917	5.782	36.8805	4.9410
38	36.642	13.921	34.387	13.321	35.5145	13.6210
39	43.801	18.504	54.98	32.264	49.3905	25.3840
40	38.178	18.519	103.356	40.968	70.7670	29.7435
41	33.309	13.99	36.814	10.58	35.0615	12.2850
42	25.27	4.156	26.624	4.591	25.9470	4.3735
43	22.02	2.478	39.928	6.08	30.9740	4.2790
44	19.086	1.83	28.238	2.134	23.6620	1.9820
45	60.907	30.543	77.064	28.815	68.9855	29.6790
46	32.715	4.298	45.502	4.177	39.1085	4.2375
47	32.36	7.13	50.54	6.722	41.4500	6.9260
48	28.239	8.334	52.43	10.568	40.3345	9.4510
49	49.22	7.374	44.676	7.588	46.9480	7.4810
50	64.843	20.454	53.307	13.88	59.0750	17.1670
51	31.516	10.842	28.143	3.648	29.8295	7.2450
52	38.404	7.542	29.373	4.595	33.8885	6.0685

[0289]

53	55.094	5.175	65.67	8.678	60.3820	6.9265
54	56.104	4.672	48.547	3.664	52.3255	4.1680
55	78.803	6.549	50.57	4.167	64.6865	5.3580
56	56.816	6.257	42.303	4.046	49.5595	5.1515
57	22.321	1.477	24.024	1.797	23.1725	1.6370
58	42.104	8.901	86.02	10.205	64.0620	9.5530
59	37.617	4.933	41.69	3.548	39.6535	4.2405
60	49.219	7.084	45.388	4.609	47.3035	5.8465
61	28.515	4.427	34.695	4.696	31.6050	4.5615
62	24.048	2.942	27.275	2.209	25.6615	2.5755
63	33.399	2.377	34.226	3.995	33.8125	3.1860
64	17.981	2.846	34.171	6.769	26.0760	4.8075
65	27.426	1.916	31.928	4.955	29.6770	3.4355
66	26.094	3.248	23.97	3.488	25.0320	3.3680
67	21.158	2.466	24.938	2.599	23.0480	2.5325
68	35.62	4.572	34.261	2.97	34.9405	3.7710
69	21.882	3.332	33.373	3.622	27.6275	3.4770
70	40.405	4.812	42.552	4.601	41.4785	4.7065
71	22.1	2.422	34.351	2.553	28.2255	2.4875
72	33.555	4.796	36.455	3.012	35.0050	3.9040
73	25.822	3.189	34.328	2.337	30.0750	2.7630
74	35.156	8.593	42.12	6.588	38.6380	7.5905
75	30.278	2.948	39.251	2.5	34.7645	2.7240
76	54.252	11.633	55.948	7.739	55.1000	9.6860
77	32.7	2.948	32.575	2.223	32.6375	2.5855
78	47.513	9.443	41.285	5.205	44.3990	7.3240
79	27.208	6.712	30.186	2.302	28.6970	4.5070
80	41.53	8.596	40.294	7.195	40.9120	7.8955
81	24.351	5.957	30.338	1.908	27.3445	3.9325
82	32.801	2.291	36.67	2.213	34.7355	2.2520
83	24.892	2.701	31.062	3.006	27.9770	2.8535
84	37.631	5.376	33.714	3.496	35.6725	4.4360
85	36.987	1.676	39.783	1.568	38.3850	1.6220
86	54.723	3.207	55.297	3.214	55.0100	3.2105
87	77.564	4.28	69.537	3.448	73.5505	3.8640
88	52.849	5.817	56.297	6.566	54.5730	6.1915
89	26.699	2.653	41.509	3.837	34.1040	3.2450
90	30.182	4.019	42.498	2.662	36.3400	3.3405
91	25.266	4.57	27.045	2.857	26.1555	3.7135
92	26.577	3.612	30.034	2.501	28.3055	3.0565
93	26.538	2.286	34	2.564	30.2690	2.4250
94	48.767	5.695	30.921	2.911	39.8440	4.3030

[0290]

95	30.369	4.104	32.567	4.019	31.4680	4.0615
96	33.205	8.907	38.475	5.665	35.8400	7.2860
97	14.726	1.561	11.303	0.555	13.0145	1.0580
98	22.478	4.813	16.728	2.957	19.6030	3.8850
99	18.627	2.295	16.015	1.822	17.3210	2.0585
100	13.055	2.262	11.896	1.013	12.4755	1.6375
101	15.753	2.573	11.243	0.971	13.4980	1.7720
102	24.287	1.728	15.82	0.749	20.0535	1.2385
103	17.645	3.371	10.338	1.306	13.9915	2.3385
104	22.114	6.098	12.625	2.184	17.3695	4.1410
105	33.791	5.469	18.178	2.526	25.9845	3.9975
106	34.826	4.934	16.945	1.304	25.8855	3.1190
107	25.682	1.01	13.707	0.505	19.6945	0.7575
108	23.086	1.758	12.884	1.012	17.9850	1.3850
109	20.041	3.132	10.126	1.13	15.0835	2.1310
110	28.606	2.003	13.448	0.804	21.0270	1.4035
111	43.662	4.981	20.448	1.281	32.0550	3.1310
112	20.181	1.863	12.302	1.629	16.2415	1.7460
113	20.934	6.186	15.977	2.091	18.4555	4.1385
114	38.491	7.949	23.525	4.479	31.0080	6.2140
115	21.566	1.511	14.963	0.928	18.2645	1.2195
116	18.051	1.808	11.863	1.114	14.9570	1.4610
117	15.962	2.707	11.739	0.976	13.8505	1.8415
118	37.771	4.761	25.737	2.365	31.7540	3.5630
119	47.032	11.179	22.511	4.506	34.7715	7.8425
120	66.607	3.571	32.035	2.004	49.3210	2.7875
121	35.025	9.645	15.594	4.295	25.3095	6.9700
122	33.49	9.414	14.094	2.996	23.7920	6.2050
123	27.725	6.288	15.172	2.581	21.4485	4.4345
124	29.415	3.434	10.892	1.452	20.1535	2.4430
125	21.307	2.786	12.129	1.254	16.7180	2.0200
126	26.243	4.681	8.668	1.375	17.4555	3.0280
127	27.085	4.693	10.576	1.527	18.8305	3.1100
128	20.768	4.12	12.92	2.463	16.8440	3.2915
129	18.319	1.349	13.094	1.028	15.7065	1.1885
130	28.795	2.276	15.029	1.164	21.9120	1.7200
131	17.799	2.265	12.145	0.808	14.9720	1.5365
132	27.693	7.219	12.343	1.574	20.0180	4.3965
133	24.005	2.76	13.061	0.765	18.5330	1.7625
134	21.903	3.009	11.031	1.763	16.4670	2.3860
135	14.058	1.645	10.457	1.234	12.2575	1.4395
136	15.21	4.068	12.22	0.846	13.7150	2.4570

[0291]

137	21.482	3.191	15.113	1.482	18.2975	2.3365
138	24.386	4.677	13.694	1.354	19.0400	3.0155
139	26.608	4.511	17.112	1.574	21.8600	3.0425
140	32.503	3.692	20.895	3.738	26.6990	3.7150
141	23.794	1.508	16.334	1.555	20.0640	1.5315
142	31.213	7.279	15.566	3.053	23.3895	5.1660
143	27.265	4.596	18.117	2.525	22.6910	3.5605
144	36.408	5.816	22.612	3.627	29.5100	4.7215
145	57.79	8.838	24.119	3.876	40.9545	6.3570
146	49.794	6.232	59.38	7.58	54.5870	6.9060
147	47.063	10.454	33.805	4.167	40.4340	7.3105
148	37.932	3.753	30.31	3.198	34.1210	3.4755
149	61.573	12.448	30.541	3.873	46.0570	8.1605
150	58.524	6.231	39.629	3.33	49.0765	4.7805
151	43.03	4.916	21.046	2.885	32.0380	3.9005
152	44.872	8.77	21.007	2.636	32.9395	5.7030
153	40.396	5.688	22.825	2.132	31.6105	3.9100
154	65.539	13.255	45.417	6.461	55.4780	9.8580
155	48.703	9.937	31.374	2.867	40.0385	6.4020
156	37.181	4.937	29.617	2.937	33.3990	3.9370
157	35.186	4.535	17.878	1.581	26.5320	3.0580
158	51.661	2.695	33.002	1.991	42.3315	2.3430
159	30.77	4.109	19.233	1.542	25.0015	2.8255
160	36.094	3.542	17.974	1.657	27.0340	2.5995
161	35.409	2.366	33.483	2.737	34.4460	2.5515
162	33.433	2.074	26.398	3.543	29.9155	2.8085
163	42.491	4.39	22.276	1.604	32.3835	2.9970
164	33.078	3.228	32.84	3.386	32.9590	3.3070
165	45.275	3.204	39.092	3.755	42.1835	3.4795
166	29.602	1.738	24.219	1.898	26.9105	1.8180
167	27.784	3.443	22.843	1.792	25.3135	2.6175
168	74.683	10.617	49.732	3.286	62.2075	6.9515
169	48.336	4.662	44.463	3.058	46.3995	3.8600
170	50.128	9.574	41.486	4.115	45.8070	6.8445
171	47.25	9.041	37.456	4.455	42.3530	6.7480
172	53.153	7.175	30.582	6.503	41.8675	6.8390
173	39.084	6.244	25.727	2.191	32.4055	4.2175
174	45.005	1.875	33.581	2.379	39.2930	2.1270
175	47.646	6.625	26.629	4.836	37.1375	5.7305
176	55.395	7.326	34.511	6.658	44.9530	6.9920
177	33.771	3.981	34.434	3.484	34.1025	3.7325
178	67.077	10.657	56.357	7.847	61.7170	9.2520

[0292]

179	35.008	4.54	28.283	2.932	31.6455	3.7360
180	42.068	3.42	28.527	1.676	35.2975	2.5480
181	40.143	2.884	23.643	3.134	31.8930	3.0090
182	55.98	12.403	27.675	2.591	41.8275	7.4970
183	45.856	4.074	26.554	3.411	36.2050	3.7425
184	47.638	13.905	23.569	4.462	35.6035	9.1835
185	29.627	2.072	28.727	2.788	29.1770	2.4300
186	25.87	1.617	24.308	1.641	25.0890	1.6290
187	28.469	3.789	28.409	2.228	28.4390	3.0085
188	43.256	3.532	29.637	1.678	36.4465	2.6050
189	35.294	2.99	26.036	1.809	30.6650	2.3995
190	41.63	3.818	31.807	1.941	36.7185	2.8795
191	33.432	2.727	26.418	1.23	29.9250	1.9785
192	38.533	3.055	26.167	2.676	32.3500	2.8655
193	52.145	7.633	66.647	7.649	59.3960	7.6410
194	78.674	19.973	77.211	18.407	77.9425	19.1900
195	61.3	14.568	47.323	8.818	54.3115	11.6930
196	82.319	28.729	49.804	10.153	66.0615	19.4410
197	47.078	7.783	46.383	6.365	46.7305	7.0740
198	43.554	13.721	39.919	8.064	41.7365	10.8925
199	40.89	12.488	44.564	5.499	42.7270	8.9935
200	46.423	6.179	34.111	2.888	40.2670	4.5335
201	44.093	8.793	52.982	7.827	48.5375	8.3100
202	51.569	12.11	47.774	10.111	49.6715	11.1105
203	39.021	4.874	51.153	5.821	45.0870	5.3475
204	52.055	9.223	31.552	3.951	41.8035	6.5870
205	41.044	5.775	34.923	3.705	37.9835	4.7400
206	31.351	3.687	32.129	2.472	31.7400	3.0795
207	43.82	4.633	28.098	1.853	35.9590	3.2430
208	36.337	6.743	29.077	3.006	32.7070	4.8745
209	36.945	7.059	29.934	3.642	33.4395	5.3505
210	37.592	3.376	37.793	2.909	37.6925	3.1425
211	36.686	3.72	35.615	3.93	36.1505	3.8250
212	36.654	4.758	32.036	2.656	34.3450	3.7070
213	42.177	6.122	31.067	4.128	36.6220	5.1250
214	37.527	8.471	32.699	4.645	35.1130	6.5580
215	37.302	6.865	29.908	3.386	33.6050	5.1255
216	39.019	8.467	28.36	2.817	33.6895	5.6420
217	53.521	13.053	25.512	3.686	39.5165	8.3695
218	41.043	11.011	27.355	5.791	34.1990	8.4010
219	51.988	10.693	31.329	3.319	41.6585	7.0060
220	54.023	6.301	41.112	4.76	47.5675	5.5305

[0293]

221	58.76	6.462	39.758	2.97	49.2590	4.7160
222	236.787	43.566	243.617	53.774	240.2020	48.6700
223	61.825	6.104	39.095	4.733	50.4600	5.4185
224	60.335	8.345	42.762	5.15	51.5485	6.7475
225	42.422	4.628	33.442	3.115	37.9320	3.8715
226	48.764	5.455	26.922	2.335	37.8430	3.8950
227	57.581	7.579	42.222	4.06	49.9015	5.8195
228	46.242	5.713	32.37	2.362	39.3060	4.0375
229	59.85	6.227	37.452	3.019	48.6510	4.6230
230	42.275	3.602	32.725	2.969	37.5000	3.2855
231	54.799	3.621	33.443	2.238	44.1210	2.9295
232	52.778	5.345	35.823	3.952	44.3005	4.6485
233	54.107	6.101	33.629	3.781	43.8680	4.9410
234	57.658	5.363	42.349	3.414	50.0035	4.3885
235	39.81	6.669	29.299	2.818	34.5545	4.7435
236	49.078	4.885	31.99	2.007	40.5340	3.4460
237	57.23	6.733	36.45	3.148	46.8400	4.9405
238	51.689	4.587	33.588	2.816	42.6385	3.7015
239	44.895	5.883	33.621	3.034	39.2580	4.4585
240	59.327	4.174	43.637	4.972	51.4820	4.5730
241	63.766	13.264	50.677	5.209	57.2215	9.2365
242	66.835	12.5	52.004	7.592	59.4195	10.0460
243	54.29	6.239	38.992	4.219	46.6410	5.2290
244	72.508	13.528	36.851	5.599	54.6795	9.5635
245	65.646	9.098	55.163	6.389	60.4045	7.7435
246	51.051	6.557	46.828	6.46	48.9395	6.5085
247	60.801	6.585	41.571	5.728	51.1860	6.1565
248	50.195	6.174	39.365	4.661	44.7800	5.4175
249	37.378	5.543	42.906	6.632	40.1420	6.0875
250	43.321	5.067	30.966	3.133	37.1435	4.1000
251	45.472	4.875	32.346	3.885	38.9090	4.3800
252	43.062	3.621	28.848	2.106	35.9550	2.8635
253	37.701	3.518	25.509	2.268	31.6050	2.8930
254	58.2	18.808	36.005	9.635	47.1025	14.2215
255	31.77	3.926	27.901	4.411	29.8355	4.1685
256	38.708	3.847	36.377	3.262	37.5425	3.5545
257	30.508	3.645	31.26	2.622	30.8840	3.1335
258	44.359	5	34.497	2.636	39.4280	3.8180
259	67.139	7.485	40.465	2.943	53.8020	5.2140
260	66.589	6.837	39.106	3.29	52.8475	5.0635
261	48.322	10.679	26.008	2.39	37.1650	6.5345
262	50.546	4.737	32.219	2.427	41.3825	3.5820

[0294]

263	59.307	7.82	29.231	2.967	44.2690	5.3935
264	97.302	11.857	53.08	6.094	75.1910	8.9755
265	76.539	14.949	85.905	13.021	81.2220	13.9850
266	57.905	6.615	64.596	7.651	61.2505	7.1330
267	69.77	6.607	53.074	4.276	61.4220	5.4415
268	48.668	10.684	40.916	5.466	44.7920	8.0750
269	47.46	7.531	42.844	4.1	45.1520	5.8155
270	70.579	11.73	61.976	6.502	66.2775	9.1160
271	115.007	12.121	67.306	4.174	91.1565	8.1475
272	82.348	12.571	104.237	16.188	93.2925	14.3795
273	72.215	14.678	53.943	7.425	63.0790	11.0515
274	49.167	8.023	49.69	6.118	49.4285	7.0705
275	41.439	3.584	29.44	2.996	35.4395	3.2900
276	53.402	8.54	50.701	3.872	52.0515	6.2060
277	56.148	3.835	32.342	3.153	44.2450	3.4940
278	67.762	15.057	45.771	7.974	56.7665	11.5155
279	53.393	3.781	31.896	2.753	42.6445	3.2670
280	62.738	14.71	39.414	4.46	51.0760	9.5850
281	40.384	8.034	38.263	3.196	39.3235	5.6150
282	40.763	5.446	40.712	4.898	40.7375	5.1720
283	46.465	10.212	46.647	6.183	46.5560	8.1975
284	38.536	4.547	41.452	2.836	39.9940	3.6915
285	42.301	4.416	43.768	4.259	43.0345	4.3375
286	46.313	8.357	38.798	5.187	42.5555	6.7720
287	50.769	6.505	43.597	4.509	47.1830	5.5070
288	38.562	8.297	37.896	4.33	38.2290	6.3135
289	97.407	9.944	84.032	7.979	90.7195	8.9615
290	96.276	16.596	80.344	14.757	88.3100	15.6765
291	97.306	19.495	65.589	6.382	81.4475	12.9385
292	55.475	9.264	45.599	8.096	50.5370	8.6800
293	62.494	8.981	44.842	6.356	53.6680	7.6685
294	64.097	10.104	45.876	4.721	54.9865	7.4125
295	54.142	14.352	44.557	6.065	49.3495	10.2085
296	45.915	5.238	42.595	4.868	44.2550	5.0530
297	52.489	10.839	40.88	3.707	46.6845	7.2730
298	63.515	15.058	48.368	7.137	55.9415	11.0975
299	68.855	5.952	39.142	4.218	53.9985	5.0850
300	41.279	2.923	42.539	2.744	41.9090	2.8335
301	61.222	5.21	35.294	2.489	48.2580	3.8495
302	61.31	7.946	54.541	6.669	57.9255	7.3075
303	72.478	6.439	34.292	3.108	53.3850	4.7735
304	67.572	16.336	42.125	6.87	54.8485	11.6030

[0295]

305	50.921	8.983	33.358	4.008	42.1395	6.4955
306	57.53	5.6	69.86	6.547	63.6950	6.0735
307	64.026	11.056	39.867	4.008	51.9465	7.5320
308	49.409	3.059	42.979	2.509	46.1940	2.7840
309	54.897	4.814	31.307	1.962	43.1020	3.3880
310	41.554	2.628	37.128	1.841	39.3410	2.2345
311	51.666	8.47	40.257	4.367	45.9615	6.4185
312	49.509	6.575	28.02	4.538	38.7645	5.5565
313	--	--	194.826	68.134	194.8260	68.1340
314	121.989	16.822	138.651	21	130.3200	18.9110
315	80.309	31.932	61.6	21.185	70.9545	26.5585
316	92.927	25.688	67.475	19.158	80.2010	22.4230
317	90.794	26.314	68.783	17.49	79.7885	21.9020
318	78.946	5.722	89.051	5.366	83.9985	5.5440
319	78.528	22.516	68.248	14.662	73.3880	18.5890
320	88.504	27.66	74.364	17.313	81.4340	22.4865
321	80.819	11.586	72.082	9.362	76.4505	10.4740
322	66.905	11.106	59.407	7.519	63.1560	9.3125
323	56.665	7.201	65.996	7.423	61.3305	7.3120
324	58.472	14.789	52.989	6.283	55.7305	10.5360
325	73.835	10.27	45.629	3.865	59.7320	7.0675
326	83.653	12.949	55.705	5.376	69.6790	9.1625
327	48.135	5.765	47.686	2.973	47.9105	4.3690
328	58.846	13.768	64.173	8.7	61.5095	11.2340
329	46.418	3.234	43.86	4.767	45.1390	4.0005
330	48.925	5.8	47.32	5.483	48.1225	5.6415
331	60.81	13.53	36.129	3.04	48.4695	8.2850
332	56.142	10.276	41.861	5.196	49.0015	7.7360
333	57.072	5.485	46.44	1.828	51.7560	3.6565
334	57.031	14.153	47.644	5.986	52.3375	10.0695
335	63.616	8.355	62.766	7.336	63.1910	7.8455
336	61.994	10.795	49.157	4.36	55.5755	7.5775
337	109.966	11.513	73.307	11.438	91.6365	11.4755
338	110.715	15.908	92.237	13.006	101.4760	14.4570
339	75.364	14.03	67.654	10.63	71.5090	12.3300
340	109.658	7.631	67.114	6.374	88.3860	7.0025
341	81.366	8.105	61.479	4	71.4225	6.0525
342	64.415	15.53	79.511	24.66	71.9630	20.0950
343	74.24	10.057	46.431	5.731	60.3355	7.8940
344	86.963	13.807	54.298	8.525	70.6305	11.1660
345	71.074	6.207	57.396	6.551	64.2350	6.3790
346	91.626	10.114	74.902	8.206	83.2640	9.1600

[0296]

347	77.149	8.202	53.758	5.371	65.4535	6.7865
348	80.631	9.944	56.546	8.401	68.5885	9.1725
349	60.505	5.38	37.207	4.379	48.8560	4.8795
350	64.783	11.132	46.827	8.602	55.8050	9.8670
351	70.732	7.768	42.967	3.442	56.8495	5.6050
352	85.716	13.405	56.756	5.896	71.2360	9.6505
353	49.942	6.657	49.317	3.253	49.6295	4.9550
354	38.757	3.56	37.798	2.633	38.2775	3.0965
355	45.029	2.934	38.812	2.665	41.9205	2.7995
356	38.688	3.896	34.3	2.617	36.4940	3.2565
357	52.918	9.736	35.223	3.54	44.0705	6.6380
358	52.294	3.336	44.793	5.552	48.5435	4.4440
359	53.158	3.096	41.327	3.233	47.2425	3.1645
360	103.51	27.753	62.923	11.824	83.2165	19.7885
361	122.759	25.999	106.083	13.134	114.4210	19.5665
362	106.559	19.744	101.161	14.303	103.8600	17.0235
363	109.834	19.943	79.727	14.271	94.7805	17.1070
364	102.297	10.688	78.932	9.566	90.6145	10.1270
365	82.014	8.363	73.591	5.609	77.8025	6.9860
366	67.391	23.514	69.264	11.51	68.3275	17.5120
367	95.165	15.862	42.233	5.102	68.6990	10.4820
368	95.977	20.567	51.602	9.654	73.7895	15.1105
369	65.153	14.652	46.363	7.328	55.7580	10.9900
370	58.571	7.578	50.496	6.145	54.5335	6.8615
371	84.037	13.739	52.431	5.879	68.2340	9.8090
372	67.564	8.585	48.839	4.307	58.2015	6.4460
373	57.82	10.735	38.625	4.956	48.2225	7.8455
374	84.402	27.865	37.659	6.895	61.0305	17.3800
375	72.533	12.7	45.661	5.549	59.0970	9.1245
376	68.34	7.43	44.068	4.428	56.2040	5.9290
377	70.417	6.309	53.79	6.279	62.1035	6.2940
378	61.427	3.64	47.649	2.676	54.5380	3.1580
379	95.519	18.074	57.492	7.143	76.5055	12.6085
380	65.481	5.625	42.825	2.2	54.1530	3.9125
381	59.761	9.824	33.808	2.686	46.7845	6.2550
382	58.179	4.499	36.306	3.105	47.2425	3.8020
383	73.232	3.793	41.961	2.581	57.5965	3.1870
384	69.482	14.129	34.575	5.662	52.0285	9.8955

[0297] 这些结果表明,经过设计以靶向人PNPLA3 mRNA的DsiRNA抑制细胞中的PNPLA3表达(如通过DsiRNA转染的细胞中PNPLA3mRNA的量降低所确定),并且包括DsiRNA命中的核苷酸序列可用于产生用于抑制PNPLA3表达的RNAi寡核苷酸。另外,这些结果证实,多个PNPLA3靶序列适合于RNAi介导的对PNPLA3表达的抑制。

[0298] 体内功能

[0299] 实施例3:RNAi寡核苷酸对体内PNPLA3表达的抑制

[0300] 在实施例2中所描述的基于HuH-7细胞的分析中筛选的384种DsiRNA中,选择192种DsiRNA命中的核苷酸序列(表3)在体内进一步评估。简单来说,使用所选DsiRNA的核苷酸序列来产生194种对应ds RNAi寡核苷酸,所述对应ds RNAi寡核苷酸包括具有36聚体有义(过客)链和22聚体反义(引导)链的缺口四环GalNAc缀合结构(在本文中称为“GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸”)。另外,GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的过客链和引导链的核苷酸序列具有独特模式的经过修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联(GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的通用结构和化学修饰模式的示意图参见例如图1)。四环的三个腺苷核苷酸各自缀合至GalNAc部分(CAS#:14131-60-3)。

[0301] 表3:GalXC-PNPLA3:192种GalXC化合物的体外筛选.

[0302]

PNPLA3寡核苷酸	过客(有义)(SEQ ID NO:)	引导(反义)(SEQ ID NO:)	PNPLA3-F495		PNPLA3-F595	
			剩余%	%SEM	剩余%	%SEM
1	777	778	47.485	10.196	42.315	9.325
2	779	780	88.393	13.374	74.853	8.613
3	781	782	71.522	13.389	62.163	8.489
4	783	784	48.2	12.808	59.051	15.527
5	785	786	87.111	20.654	74.136	14.422
6	787	788	52.772	4.946	32.37	3.842
7	789	790	60	4.856	56.847	3.105
8	791	792	89.452	17.034	90.454	16.078
9	793	794	76.773	16.13	58.479	11.665

[0303]

10	795	796	85.463	9.685	66.419	7.575
11	797	798	108.216	4.243	70.258	3.457
12	799	800	57.964	8.916	47.12	9.746
13	801	802	91.802	15.466	80.834	14.834
14	803	804	108.246	8.747	102.424	9.238
15	805	806	102.556	8.612	91.909	8.507
16	807	808	123.63	8.863	110.429	6.112
17	809	810	70.82	7.935	48.198	3.957
18	811	812	105.252	5.434	76.73	5.427
19	813	814	73.737	7.411	63.414	3.163
20	815	816	53.275	5.084	40.621	3.768
21	817	818	73.13	8.636	54.227	4.991
22	819	820	69.662	5.077	65.603	4.833
23	821	822	115.648	7.396	93.812	6.834
24	823	824	113.539	8.877	95.22	8.13
25	825	826	72.315	22.04	65.007	19.295
26	827	828	52.756	8.42	52.681	4.521
27	829	830	50.002	5.36	45.103	6.461
28	831	832	65.906	5.919	61.42	3.683
29	833	834	85.13	15.786	81.4	13.245
30	835	836	94.2	7.683	92.984	6.53
31	837	838	79.41	9.652	78.856	9.311
32	839	840	110.611	10.798	121.904	11.977
33	841	842	61.132	15.106	54.942	10.832
34	843	844	22.997	2.613	26.894	3.012
35	845	846	69.893	7.912	71.053	6.942
36	847	848	42.209	6.514	37.063	6.765
37	849	850	32.369	6.443	30.326	5.18
38	851	852	98.013	5.195	99.493	5.551
39	853	854	108.745	12.02	109.98	14.348
40	855	856	108.242	5.703	106.183	7.088
41	857	858	62.227	18.716	47.683	7.008
42	859	860	77.369	5.452	72.082	4.805
43	861	862	97.72	6.492	104.918	2.468
44	863	864	95.316	16.953	81.092	8.169
45	865	866	65.563	3.105	63.593	5.933
46	867	868	45.891	2.704	41.178	2.034
47	869	870	70.44	8.4	69.907	11.675
48	871	872	42.793	4.981	41.802	4.578
49	873	874	69.377	12.858	75.563	14.64
50	875	876	94.54	12.65	113.746	13.701
51	877	878	96.644	9.928	88.742	7.236

[0304]

52	879	880	57.675	7.9	54.023	9.11
53	881	882	45.257	4.671	41.066	8.781
54	883	884	64.216	13.821	57.326	9.308
55	885	886	80.64	10.056	83.19	12.71
56	887	888	53.489	6.288	60.359	10.933
57	889	890	43.058	8.468	67.338	7.905
58	891	892	92.209	4.675	88.981	4.725
59	893	894	125.612	12.186	131.574	15.729
60	895	896	56.646	7.227	58.75	7.18
61	897	898	63.963	4.129	64.01	3.511
62	899	900	35.42	4.93	43.575	3.839
63	901	902	80.942	5.673	99.785	7.605
64	903	904	28.438	9.671	41.409	10.949
65	905	906	78.01	12.28	70.329	13.215
66	907	908	63.519	7.735	56.465	6.226
67	909	910	102.482	9.653	86.816	7.212
68	911	912	73.153	6.21	76.354	7.251
69	913	914	115.319	14.233	109.375	11.395
70	915	916	50.507	16.055	61.744	17.75
71	917	918	64.122	18.86	67.106	19.792
72	919	920	45.025	11.057	36.962	8.699
73	921	922	64.691	7.735	70.342	7.008
74	923	924	91.612	17.728	73.763	9.075
75	925	926	30.626	5.128	34.089	2.646
76	927	928	85.724	5.965	98.425	5.178
77	929	930	77.837	24.988	65.493	20.924
78	931	932	66.549	13.96	70.219	13.374
79	933	934	88.812	9.773	93.579	14.174
80	935	936	126.281	13.138	125.405	9.847
81	937	938	33.474	12.471	36.472	7.102
82	939	940	36.521	6.105	36.344	12.791
83	941	942	79.756	28.563	79.725	24.95
84	943	944	91.352	9.565	103.633	12.963
85	945	946	79.374	11.693	88.146	11.711
86	947	948	104.203	12.127	111.907	13.828
87	949	950	78.157	5.154	100.371	7.36
88	951	952	117.96	7.199	130.066	9.106
89	953	954	84.233	7.043	78.918	4.772
90	955	956	70.825	5.146	76.977	8.968
91	957	958	59.621	7.853	65.538	7.22
92	959	960	91.443	6.954	99.109	6.096
93	961	962	46.844	11.633	51.957	9.244

[0305]

94	963	964	81.508	6.389	87.195	8.633
95	965	966	91.805	8.83	108.782	9.098
96	967	968	96.733	4.922	125.597	5.479
97	969	970	92.658	10.451	110.074	12.159
98	971	972	100.916	7.648	107.715	9.441
99	973	974	108.731	9.204	130.037	11.933
100	975	976	80.886	6.51	82.486	5.492
101	977	978	114.601	6.354	125.063	7.668
102	979	980	64.486	7.636	81.933	8.887
103	981	982	48.127	7.673	70.594	9.464
104	983	984	98.266	10.023	125.396	13.292
105	985	986	78.835	8.422	85.896	6.258
106	987	988	65.38	6.01	75.699	5.561
107	989	990	82.332	16.715	110.985	21.204
108	991	992	50.805	3.714	49.059	3.238
109	993	994	82.297	10.387	74.612	6.957
110	995	996	56.254	4.26	51.783	3.569
111	997	998	37.191	3.673	43.781	4.781
112	999	1000	54.832	3.334	45.421	4.277
113	1001	1002	24.729	2.434	22.466	2.637
114	1003	1004	34.923	6.177	40.356	5.286
115	1005	1006	42.682	3.081	57.453	2.391
116	1007	1008	30.325	3.011	34.404	1.82
117	1009	1010	70.118	7.78	89.223	8.905
118	1011	1012	43.339	6.479	44.854	6.904
119	1013	1014	104.192	5.672	110.895	6.371
120	1015	1016	95.131	8.872	108.847	8.363
121	1017	1018	22.097	2.259	25.862	3.07
122	1019	1020	50.635	11.129	59.072	10.096
123	1021	1022	68.368	9.482	90.191	15.479
124	1023	1024	50.658	2.598	62.686	2.149
125	1025	1026	67.692	4.608	104.474	6.486
126	1027	1028	60.169	6.81	103.156	11.309
127	1029	1030	37.137	3.679	49.778	7.312
128	1031	1032	87.29	4.881	127.439	10.802
129	1033	1034	41.409	6.549	47.012	11.236
130	1035	1036	32.213	7.175	43.875	10.706
131	1037	1038	77.807	7.013	109.299	9.799
132	1039	1040	37.026	6.758	49.133	8.307
133	1041	1042	57.723	5.921	70.531	6.977
134	1043	1044	94.403	10.058	130.999	12.973
135	1045	1046	42.258	3.137	56.368	4.699

[0306]

136	1047	1048	77.667	6.622	106.147	4.946
137	1049	1050	51.002	3.36	62.009	6.073
138	1051	1052	38.522	4.21	43.297	7.219
139	1053	1054	75.103	5.866	115.191	7.77
140	1055	1056	46.405	3.737	57.89	3.035
141	1057	1058	34.308	4.135	44.278	3.532
142	1059	1060	36.66	3.327	48.931	4.389
143	1061	1062	36.323	6.447	50.414	7.284
144	1063	1064	48.346	4.964	69.682	5.951
145	1065	1066	71.349	8.498	63.576	12.402
146	1067	1068	66.855	7.354	54.028	10.308
147	1069	1070	58.02	6.725	81.61	6.225
148	1071	1072	46.107	4.599	47.578	5.721
149	1073	1074	79.89	11.647	94.885	12.091
150	1075	1076	51.93	6.887	60.564	5.631
151	1077	1078	67.023	11.379	78.549	9.92
152	1079	1080	69.029	12.304	64.36	9.232
153	1081	1082	56.372	11.395	50.897	6.456
154	1083	1084	54.923	8.02	56.301	7.96
155	1085	1086	47.848	4.993	52.756	4.92
156	1087	1088	72.997	5.423	89.098	8.279
157	1089	1090	49.577	9.222	61.752	9.967
158	1091	1092	57.345	5.967	55.082	5.124
159	1093	1094	49.719	8.465	50.474	6.318
160	1095	1096	66.221	8.527	60.526	6.042
161	1097	1098	59.431	5.38	51.367	4.575
162	1099	1100	44.241	2.416	42.17	2.266
163	1101	1102	67.893	7.786	85.144	7.578
164	1103	1104	54.101	3.156	64.663	5.874
165	1105	1106	74.353	11.203	73.215	11.059
166	1107	1108	91.603	5.407	78.535	4.566
167	1109	1110	86.259	4.861	84.54	5.247
168	1111	1112	100.862	9.39	83.472	3.848
169	1113	1114	64.233	6.416	55.446	5.259
170	1115	1116	82.913	8.265	67.499	6.098
171	1117	1118	63.834	4.157	66.965	7.54
172	1119	1120	87.059	6.502	80.608	3.299
173	1121	1122	52.896	8.619	50.91	8.301
174	1123	1124	89.834	8.687	60.792	7.648
175	1125	1126	56.928	16.722	55.37	13.438
176	1127	1128	91.989	35.495	98.901	26.361
177	1129	1130	78.111	6.12	85.965	5.555

[0307]

178	1131	1132	81.351	5.528	68.852	4.702
179	1133	1134	82.851	10.171	87.313	8.301
180	1135	1136	94.367	3.317	87.13	5.434
181	1137	1138	108.095	11.973	99.858	9.769
182	1139	1140	95.753	5.346	87.366	6.613
183	1141	1142	88.199	15.408	67.131	13.665
184	1143	1144	102.928	9.669	84.541	9.709
185	1145	1146	48.692	11.647	48.288	10.808
186	1147	1148	84.114	6.361	82.348	3.469
187	1149	1150	89.182	14.563	92.44	12.983
188	1151	1152	85.958	10.066	85.508	8.055
189	1153	1154	56.68	12.506	63.775	15.034
190	1155	1156	77.223	11.068	75.609	8.161
191	1157	1158	85.696	6.162	92.128	6.673
192	1159	1160	50.761	3.422	51.217	2.474

[0308] 小鼠研究:在流体动力学注射(HDI)小鼠模型中评估各种GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸,其中一些列于表3中。其他HDI研究列于表4、表5以及表6中。在这些HDI研究中,对小鼠进行工程化以在肝细胞中瞬时表达人PNPLA3 mRNA。使用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸对照(SEQ ID NO:1165和1166)作为基准对照。简单来说,以1mg/kg的剂量水平用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸对6-8周龄雌性CD-1小鼠进行SQ处理。三天后(72小时),为小鼠流体动力学注射在普遍存在的巨细胞病毒(CMV)启动子序列控制下编码完全人PNPLA3基因的DNA质粒。引入质粒之后一天,收集肝脏样品。相对于仅用相同体积的PBS处理的小鼠,针对PNPLA3mRNA对从这些小鼠得到的总RNA进行qRT-PCR分析。针对转染效率使用质粒上所包括的NeoR基因将所述值规范化。

[0309] 如表4、表5以及表6中所示,如通过相对于用PBS处理的小鼠来自寡核苷酸处理的小鼠的肝脏样品中PNPLA3 mRNA的量降低所确定,所测试的许多GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸抑制PNPLA3表达。相对于用PBS处理的小鼠,用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸基准对照处理的小鼠的肝脏样品中的平均剩余PNPLA3mRNA%。表4表明,与用作对照的参考GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸相比,21种GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸中的18种在更大程度上抑制PNPLA3表达。这些寡核苷酸的序列以及修饰模式和SEQ ID NO.公开于表A中。

[0310] 表4:公开了单个0.5mg/kg GalXC-PNPLA3皮下剂量,第3天HDI,第4天取下,肝脏qPCR

[0311]

动物	组 PBS	-1170(参考)	-643	-1110	-1162	-1170	-1699	-1703	-1708	-2104	-2143	-2155	-2156	-2157	-2163	-2165	-2170	-2195	-2200	-2204	-2205	-2210
1	105.7	96.7	78.2		69.2	76.5	65.0	41.6	68.1	56.7	82.5	60.7	63.1	104.4	41.1	93.9	66.8	91.3	144.7	76.6	57.0	64.5
2	104.5	66.6	101.7	88.0	72.0	89.3	82.9	81.8	98.1	69.3	61.6	81.5	76.4	81.6	31.0	50.7	48.1	57.0	109.8	77.0	33.9	
3	89.9	115.5	96.8	99.7	54.2	23.3	53.0	46.5	85.6	41.6	77.7	70.0	80.5	123.1	30.8	36.6	47.8	28.7	87.5	104.5	26.8	58.7
4	99.9	57.1	64.1	92.2	84.4	26.7	69.6	48.6	61.8	29.3	92.5	81.0	83.0	107.6	36.3	52.3	46.8	56.0	102.6	64.1	41.6	60.3
5		107.2	64.2	70.4	118.2	75.0	39.4	63.4	39.7	35.5	89.1	61.2	42.4	153.9	50.1	23.5	89.2	48.6	84.1	173.5	36.6	83.0
平均值:	100.0	88.6	81.0	87.6	79.6	58.1	62.0	56.4	70.6	46.5	80.7	70.9	69.1	114.1	37.9	51.4	59.7	56.3	105.7	99.1	39.2	66.6
SEM:	3.6	11.4	7.9	6.2	10.8	13.8	7.4	7.3	10.0	7.3	5.4	4.5	7.5	11.9	3.6	11.8	8.3	10.1	10.8	19.7	5.1	5.6

[0312] 表5和表6示出了使用18种GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的HDI研究的2种其他集合(各集合中使用相同参考寡核苷酸)。这些寡核苷酸的序列以及修饰模式和SEQ ID NO.分别公开于表B和表C中。

[0313] 根据这些结果,选择10种GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸来进行其抑制非人灵长类动物(NHP)中的PNPLA3表达的能力的评估。GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸具有如图1中所示模式的经过化学修饰的核苷酸。

[0314] 表5:公开了单个1mg/kg皮下剂量,给药后3天HDI,给药后4天收获

[0315]

动物	组 PBS	-644	-745	-1126	-1129	-1130	-1143	-1147	-1152	-1229	-1698	-2137	-2138	-2140	-2142	-2144	-2146	-2149	-2205 (参考)
1		57.2	116.3	35.0	66.3	108.6	41.3	60.4		111.7	60.0	80.2	101.1	39.0	96.0	48.4	53.5		18.1
2	120.1	55.2	121.8	41.0	82.9	68.5		59.3	55.1	80.1	112.9	68.0	69.9	24.1	47.9		78.1		38.9
3	129.1	143.6	82.2	94.9	53.4	91.1	30.0			86.2	71.9	120.8	45.0	41.4	78.2	34.9		23.5	65.7
4	50.8		102.2	57.9	77.6	145.3	34.4	43.4	39.8	101.5	88.7		47.0	41.0	95.5	37.6	47.1	26.2	36.7
5		27.0	114.3	42.3	117.2	125.9	13.9	41.8	64.5	89.1	116.6	44.5	29.1	47.1	54.0	25.5		16.5	38.2
平均值:	100.0	70.7	107.4	54.2	79.5	107.9	29.9	51.3	53.1	93.7	90.0	78.4	58.4	38.5	74.3	36.6	59.6	22.1	39.5
SEM:	24.8	25.2	7.1	10.9	10.7	13.3	5.8	5.0	7.2	5.7	11.1	16.0	12.5	3.9	10.1	4.7	9.5	2.9	7.6

[0316] 表6:公开了单个1mg/kg皮下剂量,给药后3天HDI,给药后4天收获

[0317]

	组																		
动物	PBS	-637	-641	-923	-1116	-1125	-1136	-1151	-1157	-1158	-1173	-1541	-1163	-1614	-1697	-2136	-2176	-2222	-2205(参考)
1		80.3	114.9	88.9	48.9	203.5	156.1	49.0	113.6	113.6	42.2	91.1	62.5	56.4	24.4	145.3	64.1	97.3	26.9
2	76.6	140.7	116.7	122.7	78.6	115.6		101.3	72.8	95.2	99.6	50.1		79.5	57.3	85.7	28.2	137.8	58.6
3	78.7	115.4	57.8	142.4	122.0	119.8	130.1	91.9	186.4	134.1	20.5	135.3	110.5	60.2	104.6	65.7	71.4	107.5	34.6
4	133.6	90.3	84.3	85.6	150.0	80.0			98.2	113.6	25.0		203.1	44.8		132.5	44.8	50.1	52.7
5	111.1	119.9	198.0	75.0	41.6	166.4	84.6	121.0	114.0		44.2	45.9	96.0	44.9	52.0	179.6	35.4	90.3	55.6
平均值:	100.0	109.4	114.3	102.9	88.2	137.1	123.6	90.8	117.0	114.1	46.3	80.6	118.0	57.2	59.6	121.8	48.8	96.6	45.7
SEM:	13.7	10.8	23.6	12.7	20.9	21.6	20.9	15.2	18.9	7.9	14.1	20.9	30.1	6.4	16.7	20.6	8.3	14.2	6.3

[0318] 表7公开了使用基于自如表4、表5以及6中所公开的先前研究以及先前3次HDI筛选获得的结果的最佳GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸(命中)的另一HDI研究。此HDI筛选中所用的寡核苷酸的序列以及修饰模式和SEQ ID NO.公开于表D中。

[0319] 表7:来自使用单个1mg/kg皮下剂量,给药后3天HDI,给药后4天收获的早期研究以及3次HDI筛选的命中的比较.

[0320]

	组																					
动物	PBS	-639	-644	-729	-735	-743	-744	-838	-1126	-1143	-1147	-1152	-1173	-1697	-1699	-1703	-2140	-2144	-2149	-2156	-2195	-2205	PBS
1	98.7	58.8	22.9	114.6	119.1	106.5	94.7	45.3	64.6	24.8	70.5	55.2	26.0	88.2	18.7	44.9	29.4	13.4	32.7	76.2	62.3	36.2	85.1
2	99.9	62.3	30.7	108.6	85.0	105.4	55.4	48.1	30.4	16.8	24.7	71.6	10.7	53.5	27.3	34.6	22.1	20.4	20.1	56.4	48.8	29.2	127.9
3	143.0	87.9	10.1	106.3	97.4	76.2	61.1	91.8	39.1	18.4	33.4	50.5	18.2	72.2	43.1	34.3	51.1	31.8	21.1	55.1	31.2	40.9	97.7
4	115.1	89.6	19.2	99.5	84.0	99.8	56.5	68.5	61.2	26.7	59.3	58.2	10.8	27.8	33.0	22.2	34.2	73.1	17.1	40.8	43.5	30.7	74.6
5	89.2	91.4	41.1	94.5	105.8	115.0	113.8	48.6	54.6	30.3	47.2	59.8	35.5	25.0	26.1	23.9	19.1	59.8	16.7	62.5	88.6	30.5	68.9
平均值:	109.2	78.0	24.8	104.7	98.3	100.6	76.3	60.5	50.0	23.4	47.0	59.1	20.2	53.3	29.6	32.0	31.2	39.7	21.5	58.2	54.9	33.5	90.8
SEM:	9.4	7.2	5.3	3.5	6.6	6.6	11.9	8.9	6.6	2.5	8.3	3.5	4.7	12.3	4.1	4.1	5.6	11.5	2.9	5.7	9.8	2.2	10.5

[0321] NHP研究:在食蟹猴(食蟹猕猴(Macacafascicularis))中对选自表7的10种GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸进行评估。在此,对NHP进行分组,使得在对照与实验组之间其平均体重(约5.4kg)类似。各队列含有两个雄性和三个雌性受试者。在研究第0天SQ施用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸。在研究第-8天、第-5天以及第0天以及给药之后每周收集血液样品。在研究第-7天、第28天以及第56天收集超声波引导空芯针肝脏活组织切片。在每个时间点,对从肝活组织检查样品得到的总RNA进行qRT-PCR分析以测量相对于用类似体积的PBS处理的猴寡核苷酸处理的猴中的PNPLA3 mRNA。为将数据规范化,相对于两个参考组(PPIB和18S rRNA)的几何平均值进行测量。如表8(第-7天)、表9(第28天)以及表10(第56天)中所示,如通过相对于用PBS处理的NHP来自寡核苷酸处理的NHP的肝脏样品中PNPLA3 mRNA的量降低所确定,用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸处理NHP抑制肝脏中的PNPLA3表达。在所评估的所有时间点,与基准PBS和时间匹配的对照相比,PNPLA3寡核苷酸34、81以及121均在更大程度上抑制PNPLA3表达。由相同NHP研究,还通过根据ELISA测量从给药前和每周血液样品

制备的血清中的PNPLA3蛋白来确定PNPLA3表达的抑制。总的来说,这些结果证实,用GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸处理NHP使肝脏中PNPLA3mRNA的量降低并且伴随地使血清中PNPLA3蛋白的量降低。

[0322] 表8:在第-7天NHP中所选GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的PNPLA3 mRNA基因敲低.

[0323]

序列	过客(有义)	引导(反义)	相对于时间匹配的PBS的平均%KD
	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	
PBS	--	--	0
644	1220	1221	29
1126	1224	1225	-4.9
1143	1230	1231	43
1147	1232	1233	-2.5
1699	1188	1189	44
1703	1190	1191	28
2140	1244	1245	27
2149	1250	1251	20
1697	1254	1255	5.9
2144	1246	1247	-15

[0324]

[0325] 表9:在第28天NHP中所选GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的PNPLA3 mRNA基因敲低.

[0326]

序列	过客(有义)(SEQ ID NO:)	引导(反义)(SEQ ID NO:)	相对于时间匹配的PBS的平均%KD	相对于给药前的平均值的平均%KD	相对于给药前的个别动物的平均%KD
PBS	--	--	0	-9.8	-30
644	1220	1221	34	-3	-17
1126	1224	1225	50	48	36
1143	1230	1231	54	11	-0.1
1147	1232	1233	-2.4	-9.8	11
1699	1188	1189	65	32	30
1703	1190	1191	60	39	19
2140	1244	1245	65	47	40
2149	1250	1251	64	51	48
1697	1254	1255	49	40	42
2144	1246	1247	50	53	51

[0327] 表10:在第56天NHP中所选GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸的PNPLA3 mRNA基因敲低.

[0328]

序列	过客(有义)(SEQ ID NO:)	引导(反义)(SEQ ID NO:)	相对于时间匹配的PBS的平均%KD	相对于给药前的平均值的平均%KD	相对于给药前的个别动物的平均%KD
PBS	--	--	0	5	-12

[0329]

644	1220	1221	46	28	28
1126	1224	1225	39	45	27
1143	1230	1231	35	-9.2	-32
1147	1232	1233	28	34	29
1699	1188	1189	51	18	14
1703	1190	1191	5.5	-24	-45
2140	1244	1245	-34	-73	-100
2149	1250	1251	48	39	36
1697	1254	1255	32	31	31
2144	1246	1247	-9.8	9.7	4.4

[0330] 总的来说,这些结果表明,经过设计以靶向人PNPLA3 mRNA的GalNAc缀合的PNPLA3寡核苷酸抑制体内PNPLA3表达(如通过所处理动物中的PNPLA3 mRNA和PNPLA3蛋白的量降低所确定)。

[0331] 序列

[0332] 本公开中提到了以下核酸序列和/或氨基氨基酸序列并且提供如下用于参考。

[0333] SEQ ID NO:1-野生型人PNPLA3(2753bp;NCBI参考序列号NM_025225.3)

[0334] agagagcgcttgcgggcgccgggcggagctgctgcggatcaggacccgagccgattcccgatcccgac
ccagatcctaacccgcgccccgccccgccgccgccgccatgtacgacgcagagcgcggctggagcttgtccttcg
cgggctgcggcttcctgggcttctaccacgtcggggcgacccgctgcctgagcgagcacgccccgcacctcctccg
cgacgcgcgcatgttgttcggcgcttcggccggggcgttgcactgcgtcggcgtcctctccggtatcccgctggag
cagactctgcaggtcctctcagatcttgtgcggaaggccaggagtcggaacattggcatcttccatccatccttca
acttaagcaagttcctccgacagggtctctgcaaatgcctcccggccaatgtccaccagctcatctccggcaaaat
aggcatctctcttaccagagtgtctgatggggaaaacgttctggtgtctgactttcggtccaaagacgaagtcgtg
gatgccttggtatgttcctgcttcatccccttctacagtggccttatccctccttccttcagaggcgtgcgatatg
tggatggaggagtgagtgacaacgtacccttcattgatgccaaaacaaccatcaccgtgtccccccttctatgggga
gtacgacatctgccctaaagtcaagtccacgaactttcttcatgtggacatcaccaagctcagtctacgcctctgc
acagggaacctctaccttctctcgagagcttttgtccccccggatctcaaggtgctgggagagatatgccttcgag
gatattt ggatgcattcaggttcttggaagagaagggcatctgcaacaggccccagccaggcctgaagtcatcct
cagaagggatggatcctgaggtcgccatgcccagctgggcaaacatgagtctggattcttccccggagtcggctgc
cttggctgtgaggctggagggagatgagctgctagaccacctgcgtctcagcatcctgccctgggatgagagcatc
ctggacaccctctcgcccaggctcgctacagcactgagtgaagaaatgaaagacaaaggtggatacatgagcaaga
tttgcaacttgctacccattaggataatgtcttatgtaatgctgccctgtaccctgcctgtggaatctgccattgc
gattgtccagagactggtgacatggcttccagatatgcccgacgatgtcctgtggttgcagtgggtgacctcacag

gtgttcactcgagtgctgatgtgtctgctccccgcctccaggtcccaaatgccagtgagcagccaacaggcctccc
catgcacacctgagcaggactggccctgctggactccctgctcccccaagggctgtccagcagagaccaaagcaga
ggccaccccgcggtccatcctcaggtccagcctgaacttcttcttgggcaataaagtacctgctggtgctgagggg
ctctccacctttcccagtttttcactagagaagagtctgtgagtcacttgaggaggcgagtctagcagattctttc
agaggtgctaaagtttcccatctttgtgcagctacctccgcattgctgtgtagtgacccctgcctgtgacgtggag
gatcccagcctctgagctgagttggttttatgaaaagctaggaagcaacctttcgcctgtgcagcggtccagcact
taactctaatacatcagcatgcgttaattcagctggttgggaaatgacaccaggaagcccagtgcagagggtccct
tactgactgtttcgtggccctattaatggtcagactgttccagcatgaggttcttagaatgacaggtgtttggatg
ggtgggggccttgtgatgggggggtaggctggcccatgtgtgatcttgtggggtggagggaagagaatagcatgatc
ccacttccccatgctgtgggaaggggtgcagttcgtccccaagaacgacactgcctgtcaggtggtctgcaaagat
gataaccttgactactaaaaacgtctccatggcgggggtaacaagatgataatctacttaattttagaacacctttt
ttcacctaactaaaataatgtttaaagagttttgtataaaaatgtaaggaagcgttgttacctgttgaattttgta
ttatgtgaatcagtgagatgttagtagaataagccttaaaaaaaaaaaaatcggttgggtgcagtggcacacggct
gtaatcccagcactttgggaggccaaggttggcagatcacctgaggtcaggagttcaagaccagtctggccaacat
agcaaaaccctgtctctactaaaaatacaaaaattatctgggcatggtggtgcatgcctgtaatcccagctattcg
gaaggctgaggcaggagaatcacttgaacccaggaggcggaggttgcggtgagctgagattgcaccatttcattcc
agcctgggcaacatgagtgaaagtctgactcaaaaaaaaaaaatttaaaaaacaaaataatctagtgtgcagggca
ttcacctcagccccccaggcaggagccaagcacagcaggagcttccgcctcctctccactggagcacacaacttga
acctggcttattttctgcagggaccagccccacatggtcagtgagtttctccccatgtgtggcgatgagagagtgt
agaaataaagacacaagacaaagaga

[0335] SEQ ID NO:2-野生型人PNPLA3(481aa;NCBI参考序列号NP_079501.2)

[0336] MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLRDARMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQTLQVL
SDLVRKARSRNIGIFHPSFNLSKFLRQGLCKCLPANVHQLISGKIGISLTRVSDGENVLVSDFRSKDEVVDALVCSC
FIPFYSGLIPPSFRGVRYVDGGVSDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYDICPKVKSTNFLHVDITKLSLRLCTGNLYLLS
RAFVPPDLKVLGEICLRGYLDAFRFLEEKGICNRPQPGLKSSSEGMDPEVAMPSWANMSLDSSPESAALAVRLEGDE
LLDHLRLSILPWDESILDTLSPRLATALSEEMKDKGGYMSKICNLLPIRIMSYVMLPCTLPVESAIAIVQRLVTWLP
DMPDDVLWLQWVTSQVFTRVLMCLLPASRSQMPVSSQQASPCTPEQDWPCWTPCSPKGCPAETKAEATPRSILRSSL
NFFLGNKVPAGAEGLSTFPSFSLEKSL

[0337] SEQ ID NO:3-人PNPLA3 I148M(变体)mRNA

[0338] agagagcgcttgcgggcgccgggcggagctgctgcggatcaggacccgagccgattcccgatcccgac
ccagatcctaacccgcgccccgccccgccgccgccgccatgtacgacgcagagcgcggctggagcttgtccttcg
cgggctgcggcttcctgggcttctaccacgtcggggcgacccgctgcctgagcgagcacgccccgcacctcctccg
cgacgcgcgcatgttgttcggcgcttcggccggggcgttgcactgcgtcggcgtcctctccggtatcccgctggag
cagactctgcaggtcctctcagatcttgtgcggaaggccaggagtcggaacattggcatcttccatccatccttca
acttaagcaagttcctccgacagggtctctgcaaatgcctcccggccaatgtccaccagctcatctccggcaaaat
aggcatctctcttaccagagtgtctgatggggaaaacgttctggtgtctgactttcggtccaaagacgaagtcgtg
gatgccttggtatgttcctgcttcatgcccttctacagtggccttatccctccttccttcagaggcgtgcgatatg
tggatggaggagtgagtgacaacgtacccttcattgatgccaaaacaaccatcaccgtgtccccttctatgggga
gtacgacatctgccctaaagtcaagtccacgaactttcttcatgtggacatcaccaagctcagtctacgcctctgc

acagggaacctctaccttctctcgagagcttttgtcccccggatctcaaggtgctgggagagatatgccttcgag
gatatttggatgcattcaggttcttggaagagaagggcatctgcaacaggccccagccaggcctgaagtcatcctc
agaagggatggatcctgaggtcgccatgcccagctgggcaaacatgagtctggattcttccccggagtcggctgcc
ttggctgtgaggctggagggagatgagctgctagaccacctgcgtctcagcatcctgccctg ggatgagagcatc
ctggacaccctctcgcccaggctcgctacagcactgagtgaagaaatgaaagacaaaggtggatacatgagcaaga
tttgcaacttgctacccattaggataatgtcttatgtaatgctgccctgtaccctgcctgtggaatctgccattgc
gattgtccagagactggtgacatggcttccagatatgcccgacgatgtcctgtggttgcagtgggtgacctcacag
gtgttcactcgagtgctgatgtgtctgctccccgcctccaggtcccaaatgccagtgagcagccaacaggcctccc
catgcacacctgagcaggactggccctgctggactccctgctcccccaagggctgtccagcagagaccaaagcaga
ggccaccccgcggtccatcctcaggtccagcctgaacttcttcttgggcaataaagtacctgctggtgctgagggg
ctctccacctttcccagttttcactagagaagagtctgtgagtcacttgaggaggcgagtctagcagattctttc
agaggtgctaaagtttcccatctttgtgcagctacctccgcattgctgtgtagtgacccctgcctgtgacgtggag
gatcccagcctctgagctgagttggttttatgaaaagctaggaagcaacctttcgcctgtgcagcggtccagcact
taactctaatacatcagcatgcgttaattcagctggttgggaaatgacaccaggaagcccagtgcagagggtccct
tactgactgtttcgtggccctattaatggtcagactgttccagcatgaggttcttagaatgacaggtgtttggatg
ggtgggggccttgtgatgggggtaggctggcccatgtgtgatcttgtggggtggagggaagagaatagcatgatc
ccacttccccatgctgtgggaaggggtgcagttcgtccccaagaacgacactgcctgtcaggtggtctgcaaagat
gataaccttgactactaaaaacgtctccatggcgggggtaacaagatgataatctacttaattttagaacacctttt
ttcacctaactaaaataatgtttaaagagttttgtataaaaatgtaaggaagcgttgttacctgttgaattttgta
ttatgtgaatcagtgagatgttagtagaataagccttaaaaaaaaaaaaatcggttgggtgcagtggcacacggct
gtaatcccagcactttgggaggccaaggttggcagatcacctgaggtcaggagttcaagaccagtctggccaacat
agcaaaaccctgtctctactaaaaatacaaaaattatctgggcatggtggtgcatgcctgtaatcccagctattcg
gaaggctgaggcaggagaatcacttgaacccaggaggcggaggttgcggtgagctgagattgcaccatttcattcc
agcctgggcaacatgagtgaaagtctgactcaaaaaaaaaaaatttaaaaaacaaaataatctagtgtgcagggca
ttcacctcagccccccaggcaggagccaagcacagcaggagcttccgcctcctctccactggagcacacaacttga
acctggcttattttctgcagggaccagccccacatggtcagtgagtttctccccatgtgtggcgatgagagagtgt
agaaataaagacacaagacaaagaga

[0339] SEQ ID NO:4-人PNPLA3 I148M(变体)

[0340] MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLRDARMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQTLQV
LSDLVRKARSRNIGIFHPSFNLSKFLRQGLCKCLPANVHQLISGKIGISLTRVSDGENVLVSDFR SKDEVVDALV
CSCFMPFYSGLIPPSFRGVRYVDGGVSDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYDICPKVKSTNFLHVDITKLSLRLCTGNLY
LLSRAFVPPDLKVLGEICLRGYLDAFRFLEEKGICNRPQPGLKSSSEGMDPEVAMPSWANMSLDSSPESAALAVRLE
GDELLDHLRLSILPWDESILDTLSPRLATALSEEMKDKGGYMSKICNLLPIRIMSYVMLPCTLPVESAIAIVQRLVT
WLPDMPDDVLWLQWVTSQVFTRVLMCLLPASRSQMPVSSQQASPCTPEQDWPCWTPCSPKGCPAETKAEATPRSILR
SSLNFFLGNKVPAGAEGLSTFPSFSLEKSL

[0341] SEQ ID NO:5-灵长类动物PNPLA3(2291bp;NCBI参考序列号XM_015457081.1)

[0342] cgagggaggcggggcggacgtcgcgcgtggaaagcccgggcggagacgcggcggctgggtcacgagcg
cttgcgggcgcccggcggagctgctgcggatcaggacccgagccgatccccgatcccgactccgatccggatccgc
gcccccgcccccgccccgccatgtacgacgccgagcgcggctggagcttgtccttcgcgggctgcggcttcctggg

cttctaccacgtcggggcgacccggtgcctgagcgagcacgccccgcacctcctccgcgacgcgcgcatgttgttc
ggcgcctcggccggggcgttgcactgcgtcggcgtcctctccgggatcccgctggagcagactctgcaggtcctct
cagatcttgtccggaaggccaggagtcggaacattggtatcttccatccatccttcaacataggcaagttcctccg
acaggatctctacaaatacctcccggccaatgtccaccagctcatctctggcaaaatatgcgtctcactcaccaga
gtgtctgatggggaaaacgttctggtgtctgactttcagtccaaagacgaagtcgtggatgccttgatttgttcct
gcttcatccctttctacagtggccttatccctccttccttcagaggcgtgcgatatgtggatggaggagcgagtga
caacgtacccttcattgatgccaagacaaccatcaccgtgtcgcccttctatggggagtacgacatctgccctaaa
gtcaagtccaccaactttcttcatgtggacatcaccaagctcagcctacgcctctgcacagggaacctctaccttc
tctcaagagcgtttgtccccccggatctcaaggtgctgggagagatatgccttcgaggatatttggacgcgttcag
gttcttggaagagaagggcatctgcaacaagccccagcggggtctgaagtcatcctcagaagggatggattctgag
gtcactgcgcccggctgggaaaacacaagtctggattcttccccggagccggctgccttggctatgaggctggatg
gagatgagctgctagaccacctgcgtctcagcatcctgccctgggatgagagcatcctggacaccctgtcgcccga
gctcgctacagtgagtgaagcaatgaaagacaaaggtggatacatgagcaagatttgcaacttgctacccattagg
ataatatcttatgtgatgctgccctgtaccctgcctgtggagtctgccattgcgattgtccagagactggtgacat
ggcttccagatatgcccgacgatgtgcagtgg ctgcagtgggtgacctcacaggtcttcactcgagcgctgatgt
gtctgcttcccgcctccaggtcccaaatgccagtgagcagcgaacaggcctccccatgcaaaccggagcaggactg
gcactgctggactccctgctccccgaggactgtcctgcagaggccaaagcagaggctaccccacggtccatcctc
aggtccagcctgaacttcttctggggcaataaagtacctgctggtgctgaggggctctccacctttcccagttttt
cactggagaagaatttgtgagtcatttgaggaggcgagtctaggagattctttcagaggtgctaaagcttcccatc
tttgtgcagctacctccgcattgccgtgtagtgacccctgcctgtgacgtggaggatcccagcctctgagctgagt
tggttttatgaaaagctaggaagcaatgtttggtctgtgcagcagtccagcacttaagtctaatacgtcagcatgc
gttagttcagctggttgggaaatgacaccgggaagcctagcgcagagggtcccttactgactatttcatggtccta
ttaatggtcagactgttccagtgtgaggttcttagaatgactagtgtttggatgggtgggggccttgtggtggggg
gtgggctggcctatgtgtgatcttgtggggtggaaggaagagagtagcacaatcccacctccccatgccgtgggaa
ggggtgcacttggttcccaagaaggacactgcctgtcaggtggcctgcaaatataataaccttgacaactaaaaac
ctctccatgggggtgggaggtaccaagataataaccgatttacattttagagcacctttttcacctaactaaaata
atgtttaaagagttttatataaaaatgtaaggaagagttgttatctgttgaattttgtattatatgaatcagtgag
atgttaatagaataagcctt

[0343] SEQ ID NO:6-灵长类动物PNPLA3(480aa;NCBI参考序列号XP_015312567.1)

[0344] MYDAERGWSLSFAGCGFLGFYHVGATRCLSEHAPHLLRDARMLFGASAGALHCVGVLSGIPLEQTLQVL
SDLVRKARSRNIGIFHPSFNIGKFLRQDLYKYLPANVHQLISGKICVSLTRVSDGENVLVSDFQSKDEVVDALICSC
FIPFYSGLIPPSFRGVRYVDGGASDNVPFIDAKTTITVSPFYGEYDICPKVKSTNFLHVDITKLSLRLCTGNLYLLS
RAFVPPDLKVLGEICLRGYLDAFRFLEEKGICNKPQRGLKSSSEGMDSEVTAPGWENTSLDSSPEPAALAMRLDGDE
LLDHLRLSILPWDESILDTLSPELATVSEAMKDKGGYMSKICNLLPIRIISYVMLPCTLPVESAIAIVQRLVTWLPD
MPDDVQWLQWVTSQVFTRALMCLLPASRSQMPVSSEQASPCKPEQDWHCWTPCSPEDCPAEAKAEATPRSILRSSLN
FFWGNKVPAGAEGLSTFPSFSLEKNL

[0345] SEQ ID NO:7-小鼠PNPLA3(4675bp;NCBI参考序列号XM_006520346.5)

[0346] cacccgaagacagcttaggcggctgcggctctttaagctcagagcagcaacaccgggagcagagctga
actgcagcgccgcccggagcttcaagcaccatgtatgacccagagcgccgctggagcctgtcgtttgcaggctgcg

gcttcctgggcttctaccacgtcggggctacgctatgtctgagcgagcgcgccccgcacctcctccgcgatgcgcg
cactttctttggctgctcggccggtgcactgcacgcggtcaccttcgtgtgcagtctccctctcggtgcgtccacg
gccactacccaggccccgcgtgcggggaggggttgctacacctggggaatcggtaacactttccggggtgcccgaa
gaaacctgtccggagagctctcatccttcccggtgccgttgagcactcagctggagaccctgggcctgtcacctgg
cgtgggatttcccggggccggctggagcagacgcgctccgagcatcttcttcctgacccgctctggcgccctggtc
ctgtcagctgggtcatccctgagcagcagggaacgacgcaggtttgccgggtcctctggtccctgagccgcagaag
gccgtataatggagatcctcatggacctcgtgcggaaagccaggagccgcaacatcggcaccctccacccgttctt
caacattaacaagtgcatcagagacgggctccaggagagcctcccagacaatgtccaccaggtcatttctggcaag
gttcacatctcactcaccagggtgtcggatggggagaacgtgctggtgtctgagttccattccaaagacgaagtcg
tggatgccctggtgtgttcctgcttcattcccctcttctctggcctaatccctccttccttccgaggcgagcggta
cgtggacggaggagtgagcgacaacgtccctgtgctggatgccaaaaccaccatcacggtgtcacctttctacggt
gagcatgacatctgccccaaagtcaagtccaccaacttcttccacgtgaatatcaccaacctcagcctccgcctct
gcactgggaacctccaacttctgaccagagcgctcttcccgtctgatgtgaaggtgatgggagagctgtgctatca
agggtacctggacgccttccggttcctggaggagaatggcatctgtaacgggccacagcgcagcctgagtctgtcc
ttggtggcgccagaagcctgcttggaaaatggcaaacttgtgggagacaaggtgccagtcagcctatgctttacag
atgagaacatctgggagacactgtcccccgagctcagcacagctctgagtgaagcgattaaggacagggagggcta
cctgagcaaagtctgcaacctcctgcccgtcaggatcctgtcctacatcatgctgccctgcagtctgcccgtggag
tcggctatcgctgcagtccacaggctggtgacatggctccctgatatccaggatgatatccagtggctacaatggg
cgacatcccaggtttgtgcccgaatgacgatgtgcctgctcccctctaccagcatgagattcctgggacaatccca
attccttggcctccattgtatcaaagggctgaaaaccaaagggaaggcacagctgtctcttcagcatgcctcttct
gccagaaccactgcaaggtttggtgctcaggctgtgcaaacattctagcaatgtttgactcagtgtcaagcaggtg
acaaggaacatggtgctgtgtgggggaacccatggcccaggtgagggcttattggtgggtgaagctgtgggtgtt
caggtggtggagaaggccttaagggatgggactgacacctcagcactgaaggcaggaggaagctgtggctctgggt
tgcacccctgcctggctccaccctctctggcatctgtagaagttaca

[0347] gctggttcttcctctcagccccatgctcccagaaataagactcagacccaaattatagttacaaatac
cttg

[0348] gccatatagctaggctcttctcagactagctcataacttaactcattaattttaacctccatcctgcc
acatgg

[0349] ctggtggcctgtgctcaggtaccatgagtccagctcttcacatctttccggatgaatcttccataatt
ctttct

[0350] gcctcctggatgttccaccttctattccacctttcctataggccatggttttgtttttgttttttttt
ttccaaatttaa

[0351] tttaattaattaatttatttatttttggtttttcgagacagggtttctctgtatcgccctggctgtcc
tggaactcac

[0352] tatgtaagccaggctggcctcaaactcagaaatccgcctgcctctgcctcctgagtgctgggattaaa
gg

[0353] cgtgcgcaaccatgcccggtgtggtttttttttttttttaattgacaggtggatgcatctatataatc
cataacat

[0354] attctctctacaggtatctattaggttttgggtgaggtgtggagttctagggaactctgagagaaatt

cctgg

[0355] ggagtaagtggtttatcaagttgattggaggagtttttaatgctatggacagacagacagaaggacaa
ca

[0356] gcatagtcggggctaccagggagttcaggccccggcatcggagatagaagcaggatggggtctttgaa

[0357] gagattctgagcccacacagcagaggagggactctctctttagagcttttgaggatgagggaggttga
ct

[0358] gcaagagcctacagccaggctcgaggcaggcaggggtggggagcaggatgtaaacccccttcgatg

[0359] ctgacagactcacttctggggtaaaatattatgagatgcctgtcagtgtctgtgaagagacctgagca
gag

[0360] tctggattctgacatcaatcatgttcttacaatactgaagacctgagagcctgcaatcttggtttgta
aattgc

[0361] tggtctccgtgcttccagtgaacttggacattcttctcatggttggtccaggagaggccaaagctgag
ggc

[0362] accctgccttccacccccagtccagcttgacctttttatctggagcaacagtgtctagatgatgggtgg
gtg

[0363] aggggtgctatactgtctgtccctctgggaagggttctgttacttttggaggcagctaggaagtttct
ctgtg

[0364] cagctgccccctggtgctgtgtggtgacctcattgcctgtgaccccaggatcacaggatctgggctaa
ag

[0365] tggtagtccatagaaaccaaagacaatgatttggtgtttagaaagctactcttggtctgggtgaagtc
tggt

[0366] gcttaagggctatcacaaagagcgtgtcaaaccatctctcagcctgtgagtcagtggggagcccaaggg

[0367] catcagtgtttggaaactggaatccaaaccgggcaatctcggaaggaaactgtttaggaattgtgatg
gg

[0368] acgggccgtggctgtctctgaaaagggcctgccagataacttattacttttaaggacacctttggctc
ttac

[0369] taatttataaagcattttatataaacacaccagggagtgcatggtgaactacacgtatgatcagttaa
gtgg

[0370] ggctagaattaggtagggagagcatcggacctctgcctcctcaacctcaacttgcttgctttctccac
tgg

[0371] ctccaaatctttgtatagtcatcagccatgaccacctctctccctccccatctactaccagcagcgtt
aatgg

[0372] gaataagtacccacttctctcaggtgtactatacagctgtgggtgtggtgtgtgtttcctgtaattca
cacttt

[0373] agaaaggaaacaagcaaacaaaagaaaccaggtgctgcccatactcctaagtgtagacagtgaaggtg

[0374] tgtgtctcccatgcctgagtctcctggaggcctagtgagctccaggttcatgcaagcacatcaggagg
aa

[0375] tcatataatctcagcacggttgatccagatgggataagaaaggactctgggagagagaatgtggttct
ag

[0376] agacaaagtgtctaggctacacagaagataagactgtcccaaggaaagaaaagaaaccaggaactag

[0377] ggtgcagctcagttgtcagaggacttctctaggcttgaagcccagagtccaatctcagcaccttataa act

[0378] gtggagtgacaggcagtgacatcggcctgtaatcccaacactcaagcagtagaggcaagaggatcata

[0379] agttcaaggtcttccttggctatttagggagttggaggttagctctggctacatgagaccctgtctca aaaa

[0380] aaaaaaaaaaaaaaaagtagaaacttctgccttgctttgagctgccccttctggacgtttctcatcag taga

[0381] gaatattcctgccaccctatcagacaaaactcccactggtttggagtctctccattctcaggaacacc tcag

[0382] gagtcagacagtgagcagcagggagcaatgtcttgacttgtaagccccttagcaaggctggttcattt gtt

[0383] tattaaaagcaggtgtgggtgaatttatgcaaatgagtatgcaaactagtggaacagcagaaggattg aat

[0384] ggatacaccaaaaataaccacaactgtttaagggaaaagggtccataataaatgtggggaacaaaaaac

[0385] aaataaatgtgatttttttta

[0386] SEQ ID NO:8-小鼠PNPLA3(367aa;NCBI参考序列号XP_006520409.1)

[0387] MEILMDLVRKARSRNIGTLHPFFNINKCIRDGLQESLPDNVHQVISGKVHISLTRVSDGENVLVSEFHS KDEVVDALVCSCFIPLFSGLIPPSFRGERYVDGGVSDNVPVLDAKTTITVSPFYGEHDICPKVKSTNFFHVNITNLS LRLCTGNLQLLTRALFPSDVKVMGELCYQGYLDAFRFLEENGICNGPQRSLSLSLVAPEACLENGKLVGDKVPVSLC FTDENIWETLSPELSTALSEAIKDREGYLSKVCNLLPVRILSYIMLPCSLPVESAIAAVHRLVTWLPDIQDDIQWLQ WATSQVCARMTMCLLPSTSMRFLGQSQFLGLHCIKGLKTKGKAQLSLQHASSARTTARFGAQAVQTF

[0388] SEQ ID NO:9-DsiRNA 1过客(有义)链

[0389] UCUGCAGGUCCUCUCAGAUCUUGUG

[0390] SEQ ID NO:10-DsiRNA 1引导(反义)链

[0391] CACAAGAUCUGAGAGGACCUGCAGAGU

[0392] SEQ ID NO:11-DsiRNA 2过客(有义)链

[0393] AGGUCCUCUCAGAUCUUGUGCGGAA

[0394] SEQ ID NO:12-DsiRNA 2引导(反义)链

[0395] UUCCGCACAAGAUCUGAGAGGACCUGC

[0396] SEQ ID NO:13-DsiRNA 3过客(有义)链

[0397] AUUGGCAUCUUCCAUCCAUCCUUCA

[0398] SEQ ID NO:14-DsiRNA 3引导(反义)链

[0399] UGAAGGAUGGAUGGAAGAUGCCAAUGU

[0400] SEQ ID NO:15-DsiRNA4过客(有义)链

[0401] AUCUUCCAUCCAUCCUUCAACUUAA

[0402] SEQ ID NO:16-DsiRNA4引导(反义)链

[0403] UUAAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAUGC

[0404] SEQ ID NO:17-DsiRNA 5过客(有义)链

[0405] UCUUCCAUCCAUCCUUCAACUUAAG

[0406] SEQ ID NO:18-DsiRNA 5引导(反义)链

[0407] CUUAAGUUGAAGGAUGGAUGGAAGAUG

[0408] SEQ ID NO:19-DsiRNA 6过客(有义)链

[0409] CCAGAGUGUCUGAUGGGGAAAACGU

[0410] SEQ ID NO:20-DsiRNA 6引导(反义)链

[0411] ACGUUUUCCCCAUCAGACACUCUGGUA

[0412] SEQ ID NO:21-DsiRNA 7过客(有义)链

[0413] GAGUGUCUGAUGGGGAAAACGUUCU

[0414] SEQ ID NO:22-DsiRNA 7引导(反义)链

[0415] AGAACGUUUUCCCCAUCAGACACUCUG

[0416] SEQ ID NO:23-DsiRNA 8过客(有义)链

[0417] AUGGGGAAAACGUUCUGGUGUCUGA

[0418] SEQ ID NO:24-DsiRNA 8引导(反义)链

[0419] UCAGACACCAGAACGUUUUCCCCAUCA

[0420] SEQ ID NO:25-DsiRNA 9过客(有义)链

[0421] GGGGAAAACGUUCUGGUGUCUGACU

[0422] SEQ ID NO:26-DsiRNA 9引导(反义)链

[0423] AGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCCAU

[0424] SEQ ID NO:27-DsiRNA 10过客(有义)链

[0425] GGGAAAACGUUCUGGUGUCUGACUU

[0426] SEQ ID NO:28-DsiRNA 10引导(反义)链

[0427] AAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCCA

[0428] SEQ ID NO:29-DsiRNA 11过客(有义)链

[0429] GGAAAACGUUCUGGUGUCUGACUUU

[0430] SEQ ID NO:30-DsiRNA 11引导(反义)链

[0431] AAAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCCC

[0432] SEQ ID NO:31-DsiRNA 12过客(有义)链

[0433] GAAAACGUUCUGGUGUCUGACUUUC

[0434] SEQ ID NO:32-DsiRNA 12引导(反义)链

[0435] GAAAGUCAGACACCAGAACGUUUUCCC

[0436] SEQ ID NO:33-DsiRNA 13过客(有义)链

[0437] AAAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCG

[0438] SEQ ID NO:34-DsiRNA 13引导(反义)链

[0439] CGAAAGUCAGACACCAGAACGUUUUCC

[0440] SEQ ID NO:35-DsiRNA 14过客(有义)链

[0441] AAACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGG

[0442] SEQ ID NO:36-DsiRNA 14引导(反义)链

[0443] CCGAAAGUCAGACACCAGAACGUUUUC

[0444] SEQ ID NO:37-DsiRNA 15过客(有义)链

[0445] AACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGU

[0446] SEQ ID NO:38-DsiRNA 15引导(反义)链

[0447] ACCGAAAGUCAGACACCAGAACGUUUU

[0448] SEQ ID NO:39-DsiRNA 16过客(有义)链

[0449] ACGUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUC

[0450] SEQ ID NO:40-DsiRNA 16引导(反义)链

[0451] GACCGAAAGUCAGACACCAGAACGUUU

[0452] SEQ ID NO:41-DsiRNA 17过客(有义)链

[0453] GUUCUGGUGUCUGACUUUCGGUCCA

[0454] SEQ ID NO:42-DsiRNA 17引导(反义)链

[0455] UGGACCGAAAGUCAGACACCAGAACGU

[0456] SEQ ID NO:43-DsiRNA 18过客(有义)链

[0457] GACGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAU

[0458] SEQ ID NO:44-DsiRNA 18引导(反义)链

[0459] AUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUCUU

[0460] SEQ ID NO:45-DsiRNA 19过客(有义)链

[0461] ACGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAUG

[0462] SEQ ID NO:46-DsiRNA 19引导(反义)链

[0463] CAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUCU

[0464] SEQ ID NO:47-DsiRNA 20过客(有义)链

[0465] CGAAGUCGUGGAUGCCUUGGUAUGU

[0466] SEQ ID NO:48-DsiRNA 20引导(反义)链

[0467] ACAUACCAAGGCAUCCACGACUUCGUC

[0468] SEQ ID NO:49-DsiRNA 21过客(有义)链

[0469] CAGAGGCGUGCGAUAUGUGGAUGGA

[0470] SEQ ID NO:50-DsiRNA 21引导(反义)链

[0471] UCCAUCCACAUAUCGCACGCCUCUGAA

[0472] SEQ ID NO:51-DsiRNA 22过客(有义)链

[0473] GCGAUAUGUGGAUGGAGGAGUGAGU

[0474] SEQ ID NO:52-DsiRNA 22引导(反义)链

[0475] ACUCACUCCUCCAUCCACAUAUCGCAC

[0476] SEQ ID NO:53-DsiRNA 23过客(有义)链

[0477] GAUGGAGGAGUGAGUGACAACGUAC

[0478] SEQ ID NO:54-DsiRNA 23引导(反义)链

[0479] GUACGUUGUCACUCACUCCUCCAUCCA

[0480] SEQ ID NO:55-DsiRNA 24过客(有义)链

[0481] GAGGAGUGAGUGACAACGUACCCUU

[0482] SEQ ID NO:56-DsiRNA 24引导(反义)链

[0483] AAGGGUACGUUGUCACUCACUCCUCCA

[0484] SEQ ID NO:57-DsiRNA 25过客(有义)链

[0485] GAGUGAGUGACAACGUACCCUUCAU

[0486] SEQ ID NO:58-DsiRNA 25引导(反义)链

[0487] AUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUCCU

[0488] SEQ ID NO:59-DsiRNA 26过客(有义)链

[0489] AGUGAGUGACAACGUACCCUUCAUU

[0490] SEQ ID NO:60-DsiRNA 26引导(反义)链

[0491] AAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUCC

[0492] SEQ ID NO:61-DsiRNA 27过客(有义)链

[0493] GUGAGUGACAACGUACCCUUCAUUG

[0494] SEQ ID NO:62-DsiRNA 27引导(反义)链

[0495] CAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACUC

[0496] SEQ ID NO:63-DsiRNA 28过客(有义)链

[0497] UGAGUGACAACGUACCCUUCAUUGA

[0498] SEQ ID NO:64-DsiRNA 28引导(反义)链

[0499] UCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCACU

[0500] SEQ ID NO:65-DsiRNA 29过客(有义)链

[0501] GAGUGACAACGUACCCUUCAUUGAU

[0502] SEQ ID NO:66-DsiRNA 29引导(反义)链

[0503] AUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCAC

[0504] SEQ ID NO:67-DsiRNA 30过客(有义)链

[0505] AGUGACAACGUACCCUUCAUUGAUG

[0506] SEQ ID NO:68-DsiRNA 30引导(反义)链

[0507] CAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUCA

[0508] SEQ ID NO:69-DsiRNA 31过客(有义)链

[0509] GUGACAACGUACCCUUCAUUGAUGC

[0510] SEQ ID NO:70-DsiRNA 31引导(反义)链

[0511] GCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACUC

[0512] SEQ ID NO:71-DsiRNA 32过客(有义)链

[0513] UGACAACGUACCCUUCAUUGAUGCC

[0514] SEQ ID NO:72-DsiRNA 32引导(反义)链

[0515] GGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCACU

[0516] SEQ ID NO:73-DsiRNA 33过客(有义)链

[0517] GACAACGUACCCUUCAUUGAUGCCA

[0518] SEQ ID NO:74-DsiRNA 33引导(反义)链

[0519] UGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUCAC

[0520] SEQ ID NO:75-DsiRNA 34过客(有义)链

[0521] CAACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAA

[0522] SEQ ID NO:76-DsiRNA 34引导(反义)链

[0523] UUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGUC

[0524] SEQ ID NO:77-DsiRNA 35过客(有义)链

[0525] AACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAA

[0526] SEQ ID NO:78-DsiRNA 35引导(反义)链

[0527] UUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUGU

[0528] SEQ ID NO:79-DsiRNA 36过客(有义)链

[0529] ACGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAAC

[0530] SEQ ID NO:80-DsiRNA 36引导(反义)链

[0531] GUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUUG

[0532] SEQ ID NO:81-DsiRNA 37过客(有义)链

[0533] CGUACCCUUCAUUGAUGCCAAAACA

[0534] SEQ ID NO:82-DsiRNA 37引导(反义)链

[0535] UGUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACGUU

[0536] SEQ ID NO:83-DsiRNA 38过客(有义)链

[0537] UACCCUUCAUUGAUGCCAAAACAAC

[0538] SEQ ID NO:84-DsiRNA 38引导(反义)链

[0539] GUUGUUUUGGCAUCAAUGAAGGGUACG

[0540] SEQ ID NO:85-DsiRNA 39过客(有义)链

[0541] UUGAUGCCAAAACAACCAUCACCGU

[0542] SEQ ID NO:86-DsiRNA 39引导(反义)链

[0543] ACGGUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAAUG

[0544] SEQ ID NO:87-DsiRNA40过客(有义)链

[0545] GAUGCCAAAACAACCAUCACCGUGU

[0546] SEQ ID NO:88-DsiRNA40引导(反义)链

[0547] ACACGGUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAA

[0548] SEQ ID NO:89-DsiRNA41过客(有义)链

[0549] AUGGGGAGUACGACAUCUGCCCUAA

[0550] SEQ ID NO:90-DsiRNA41引导(反义)链

[0551] UUAGGGCAGAUGUCGUACUCCCCAUAG

[0552] SEQ ID NO:91-DsiRNA42过客(有义)链

[0553] GUACGACAUCUGCCCUAAAGUCAAG

[0554] SEQ ID NO:92-DsiRNA42引导(反义)链

[0555] CUUGACUUUAGGGCAGAUGUCGUACUC

[0556] SEQ ID NO:93-DsiRNA43过客(有义)链

[0557] GACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCA

[0558] SEQ ID NO:94-DsiRNA43引导(反义)链

[0559] UGGACUUGACUUUAGGGCAGAUGUCGU

[0560] SEQ ID NO:95-DsiRNA44过客(有义)链

[0561] ACAUCUGCCCUAAAGUCAAGUCCAC

[0562] SEQ ID NO:96-DsiRNA44引导(有义)链

[0563] GUGGACUUGACUUUAGGGCAGAUGUCG

[0564] SEQ ID NO:97-DsiRNA45过客(有义)链

[0565] GUCAAGUCCACGAACUUUCUUCAUG

[0566] SEQ ID NO:98-DsiRNA45引导(反义)链

[0567] CAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGACUU

[0568] SEQ ID NO:99-DsiRNA46过客(有义)链

[0569] UCAAGUCCACGAACUUUCUUCAUGU

[0570] SEQ ID NO:100-DsiRNA46引导(反义)链

[0571] ACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGACU

[0572] SEQ ID NO:101-DsiRNA47过客(有义)链

[0573] CAAGUCCACGAACUUUCUUCAUGUG

[0574] SEQ ID NO:102-DsiRNA47引导(反义)链

[0575] CACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUUGAC

[0576] SEQ ID NO:103-DsiRNA48过客(有义)链

[0577] GUCCACGAACUUUCUUCAUGUGGAC

[0578] SEQ ID NO:104-DsiRNA48引导(反义)链

[0579] GUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGACUU

[0580] SEQ ID NO:105-DsiRNA49过客(有义)链

[0581] CCACGAACUUUCUUCAUGUGGACAU

[0582] SEQ ID NO:106-DsiRNA49引导(反义)链

[0583] AUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGAC

[0584] SEQ ID NO:107-DsiRNA 50过客(有义)链

[0585] CACGAACUUUCUUCAUGUGGACAUC

[0586] SEQ ID NO:108-DsiRNA 50引导(反义)链

[0587] GAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGGA

[0588] SEQ ID NO:109-DsiRNA 51过客(有义)链

[0589] ACGAACUUUCUUCAUGUGGACAUCA

[0590] SEQ ID NO:110-DsiRNA 51引导(反义)链

[0591] UGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG

[0592] SEQ ID NO:111-DsiRNA 52过客(有义)链

[0593] CGAACUUUCUUCAUGUGGACAUCAC

[0594] SEQ ID NO:112-DsiRNA 52引导(反义)链

[0595] GUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGUG

[0596] SEQ ID NO:113-DsiRNA 53过客(有义)链

[0597] GAACUUUCUUCAUGUGGACAUCACC

[0598] SEQ ID NO:114-DsiRNA 53引导(反义)链

[0599] GGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCGU

[0600] SEQ ID NO:115-DsiRNA 54过客(有义)链

[0601] AACUUUCUUCAUGUGGACAUCACCA

[0602] SEQ ID NO:116-DsiRNA 54引导(反义)链

[0603] UGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUCG

[0604] SEQ ID NO:117-DsiRNA 55过客(有义)链

[0605] ACUUUCUUCAUGUGGACAUCACCAA

[0606] SEQ ID NO:118-DsiRNA 55引导(反义)链

[0607] UUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUUC

[0608] SEQ ID NO:119-DsiRNA 56过客(有义)链

[0609] CUUUCUUCAUGUGGACAUCACCAAG

[0610] SEQ ID NO:120-DsiRNA 56引导(反义)链

[0611] CUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGUU

[0612] SEQ ID NO:121-DsiRNA 57过客(有义)链

[0613] UUUCUUCAUGUGGACAUCACCAAGC

[0614] SEQ ID NO:122-DsiRNA 57引导(反义)链

[0615] GCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAGU

[0616] SEQ ID NO:123-DsiRNA 58过客(有义)链

[0617] UUCUUCAUGUGGACAUCACCAAGCU

[0618] SEQ ID NO:124-DsiRNA 58引导(反义)链

[0619] AGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAAAG

[0620] SEQ ID NO:125-DsiRNA 59过客(有义)链

[0621] CUUCAUGUGGACAUCACCAAGCUCA

[0622] SEQ ID NO:126-DsiRNA 59引导(反义)链

[0623] UGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGAA

[0624] SEQ ID NO:127-DsiRNA 60过客(有义)链

[0625] UUCAUGUGGACAUCACCAAGCUCAG

[0626] SEQ ID NO:128-DsiRNA 60引导(反义)链

[0627] CUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAGA

[0628] SEQ ID NO:129-DsiRNA 61过客(有义)链

[0629] UCAUGUGGACAUCACCAAGCUCAGU

[0630] SEQ ID NO:130-DsiRNA 61引导(反义)链

[0631] ACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAAG

[0632] SEQ ID NO:131-DsiRNA 62过客(有义)链

[0633] CAUGUGGACAUCACCAAGCUCAGUC

[0634] SEQ ID NO:132-DsiRNA 62引导(反义)链

[0635] GACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGAA

[0636] SEQ ID NO:133-DsiRNA 63过客(有义)链

[0637] AUGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCU

[0638] SEQ ID NO:134-DsiRNA 63引导(反义)链

[0639] AGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUGA

[0640] SEQ ID NO:135-DsiRNA 64过客(有义)链

[0641] UGUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUA

[0642] SEQ ID NO:136-DsiRNA 64引导(反义)链

[0643] UAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAUG

[0644] SEQ ID NO:137-DsiRNA 65过客(有义)链

[0645] GUGGACAUCACCAAGCUCAGUCUAC

[0646] SEQ ID NO:138-DsiRNA 65引导(反义)链

[0647] GUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACAU

[0648] SEQ ID NO:139-DsiRNA 66过客(有义)链

[0649] UGGACAUCACCAAGCUCAGUCUACG

[0650] SEQ ID NO:140-DsiRNA 66引导(反义)链

[0651] CGUAGACUGAGCUUGGUGAUGUCCACA

[0652] SEQ ID NO:141-DsiRNA 67过客(有义)链

[0653] AGCUUUUGUCCCCCCGGAUCUCAAG

[0654] SEQ ID NO:142-DsiRNA 67引导(反义)链

[0655] CUUGAGAUCCGGGGGGACAAAAGCUCU

[0656] SEQ ID NO:143-DsiRNA 68过客(有义)链

[0657] AAGGUGCUGGGAGAGAUAUGCCUUC

[0658] SEQ ID NO:144-DsiRNA 68引导(反义)链

[0659] GAAGGCAUAUCUCUCCCAGCACCUUGA

[0660] SEQ ID NO:145-DsiRNA 69过客(有义)链

[0661] GGGAGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAU

[0662] SEQ ID NO:146-DsiRNA 69引导(反义)链

[0663] AUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCAG

[0664] SEQ ID NO:147-DsiRNA 70过客(有义)链

[0665] GGAGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUU

[0666] SEQ ID NO:148-DsiRNA 70引导(反义)链

[0667] AAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCA

[0668] SEQ ID NO:149-DsiRNA 71过客(有义)链

[0669] AGAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUG

[0670] SEQ ID NO:150-DsiRNA 71引导(反义)链

[0671] CAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCC

[0672] SEQ ID NO:151-DsiRNA 72过客(有义)链

[0673] GAGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGG

[0674] SEQ ID NO:152-DsiRNA 72引导(反义)链

[0675] CCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUC

[0676] SEQ ID NO:153-DsiRNA 73过客(有义)链

[0677] AGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGA

[0678] SEQ ID NO:154-DsiRNA 73引导(反义)链

[0679] UCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUCU

[0680] SEQ ID NO:155-DsiRNA 74过客(有义)链

[0681] GAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAU

[0682] SEQ ID NO:156-DsiRNA 74引导(反义)链

[0683] AUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUC

[0684] SEQ ID NO:157-DsiRNA 75过客(有义)链

[0685] AUAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUG

[0686] SEQ ID NO:158-DsiRNA 75引导(反义)链

[0687] CAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCU

[0688] SEQ ID NO:159-DsiRNA 76过客(有义)链

[0689] AUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCA

[0690] SEQ ID NO:160-DsiRNA 76引导(反义)链

[0691] UGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUAU

[0692] SEQ ID NO:161-DsiRNA 77过客(有义)链

[0693] UGCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCAU

[0694] SEQ ID NO:162-DsiRNA 77引导(反义)链

[0695] AUGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUA

[0696] SEQ ID NO:163-DsiRNA 78过客(有义)链

[0697] GCCUUCGAGGAUAUUUGGAUGCAUU

[0698] SEQ ID NO:164-DsiRNA 78引导(反义)链

[0699] AAUGCAUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAU

[0700] SEQ ID NO:165-DsiRNA 79过客(有义)链

[0701] UCAGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAU

[0702] SEQ ID NO:166-DsiRNA 79引导(反义)链

[0703] AUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGAAU

[0704] SEQ ID NO:167-DsiRNA 80过客(有义)链

[0705] CAGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUC

[0706] SEQ ID NO:168-DsiRNA 80引导(反义)链

[0707] GAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGAA

[0708] SEQ ID NO:169-DsiRNA 81过客(有义)链

[0709] AGGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCU

[0710] SEQ ID NO:170-DsiRNA 81引导(反义)链

[0711] AGAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUGA

[0712] SEQ ID NO:171-DsiRNA 82过客(有义)链

[0713] GGUUCUUGGAAGAGAAGGGCAUCUG

[0714] SEQ ID NO:172-DsiRNA 82引导(反义)链

[0715] CAGAUGCCCUUCUCUUCCAAGAACCUG

[0716] SEQ ID NO:173-DsiRNA 83过客(有义)链

[0717] UGGAAGAGAAGGGCAUCUGCAACAG

[0718] SEQ ID NO:174-DsiRNA 83引导(反义)链

[0719] CUGUUGCAGAUGCCCUUCUCUUCCAAG

[0720] SEQ ID NO:175-DsiRNA 84过客(有义)链

[0721] UGAAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGA

[0722] SEQ ID NO:176-DsiRNA 84引导(反义)链

[0723] UCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAGG

[0724] SEQ ID NO:177-DsiRNA 85过客(有义)链

[0725] GAAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAU

[0726] SEQ ID NO:178-DsiRNA 85引导(反义)链

[0727] AUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCAG

[0728] SEQ ID NO:179-DsiRNA 86过客(有义)链

[0729] AAGUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAUC

[0730] SEQ ID NO:180-DsiRNA 86引导(反义)链

[0731] GAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUUCA

[0732] SEQ ID NO:181-DsiRNA 87过客(有义)链

[0733] GUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCU

[0734] SEQ ID NO:182-DsiRNA 87引导(反义)链

[0735] AGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGACUU

[0736] SEQ ID NO:183-DsiRNA 88过客(有义)链

[0737] CAUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCUGA

[0738] SEQ ID NO:184-DsiRNA 88引导(反义)链

[0739] UCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGAC

[0740] SEQ ID NO:185-DsiRNA 89过客(有义)链

[0741] AUCCUCAGAAGGGAUGGAUCCUGAG

[0742] SEQ ID NO:186-DsiRNA 89引导(反义)链)

[0743] CUCAGGAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGA

[0744] SEQ ID NO:187-DsiRNA 90过客(有义)链

[0745] CUAGACCACCUGCGUCUCAGCAUCC

[0746] SEQ ID NO:188-DsiRNA 90引导(反义)链

[0747] GGAUGCUGAGACGCAGGUGGUCUAGCA

[0748] SEQ ID NO:189-DsiRNA 91过客(有义)链

[0749] AGUGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUG

[0750] SEQ ID NO:190-DsiRNA 91引导(反义)链

[0751] CACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUCA

[0752] SEQ ID NO:191-DsiRNA 92过客(有义)链

[0753] GUGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGG

[0754] SEQ ID NO:192-DsiRNA 92引导(反义)链

[0755] CCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACUC

[0756] SEQ ID NO:193-DsiRNA 93过客(有义)链

[0757] UGAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGA

[0758] SEQ ID NO:194-DsiRNA 93引导(反义)链

[0759] UCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCACU

[0760] SEQ ID NO:195-DsiRNA 94过客(有义)链

[0761] GAAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAU

[0762] SEQ ID NO:196-DsiRNA 94引导(反义)链

[0763] AUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCAC

[0764] SEQ ID NO:197-DsiRNA 95过客(有义)链

[0765] AAGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUA

[0766] SEQ ID NO:198-DsiRNA 95引导(反义)链

[0767] UAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUCA

[0768] SEQ ID NO:199-DsiRNA 96过客(有义)链

[0769] AGAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUAC

[0770] SEQ ID NO:200-DsiRNA 96引导(反义)链

[0771] GUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUUC

[0772] SEQ ID NO:201-DsiRNA 97过客(有义)链

[0773] GAAAUGAAAGACAAAGGUGGAUACA

[0774] SEQ ID NO:202-DsiRNA 97引导(反义)链

[0775] UGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCUU

[0776] SEQ ID NO:203-DsiRNA 98过客(有义)链

[0777] AAAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAU

[0778] SEQ ID NO:204-DsiRNA 98引导(反义)链

[0779] AUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCU

[0780] SEQ ID NO:205-DsiRNA 99过客(有义)链

[0781] AAUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUG

[0782] SEQ ID NO:206-DsiRNA 99引导(反义)链

[0783] CAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUUC

[0784] SEQ ID NO:207-DsiRNA 100过客(有义)链

[0785] AUGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGA

[0786] SEQ ID NO:208-DsiRNA 100引导(反义)链

[0787] UCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUUU

[0788] SEQ ID NO:209-DsiRNA 101过客(有义)链

[0789] UGAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAG

[0790] SEQ ID NO:210-DsiRNA 101引导(反义)链

[0791] CUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAUU

[0792] SEQ ID NO:211-DsiRNA 102过客(有义)链

[0793] GAAAGACAAAGGUGGAUACAUGAGC

[0794] SEQ ID NO:212-DsiRNA 102引导(反义)链

[0795] GCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUCAU

[0796] SEQ ID NO:213-DsiRNA 103过客(有义)链

[0797] AAGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAA

[0798] SEQ ID NO:214-DsiRNA 103引导(反义)链

[0799] UUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUUC

[0800] SEQ ID NO:215-DsiRNA 104过客(有义)链

[0801] AGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAG

[0802] SEQ ID NO:216-DsiRNA 104引导(反义)链

[0803] CUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUUU

[0804] SEQ ID NO:217-DsiRNA 105过客(有义)链

[0805] GACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGA

[0806] SEQ ID NO:218-DsiRNA 105引导(反义)链

[0807] UCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUU

[0808] SEQ ID NO:219-DsiRNA 106过客(有义)链

[0809] ACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAGAU

[0810] SEQ ID NO:220-DsiRNA 106引导(反义)链

[0811] AUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGUCU

[0812] SEQ ID NO:221-DsiRNA 107过客(有义)链

[0813] AAGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUG

[0814] SEQ ID NO:222-DsiRNA 107引导(反义)链

[0815] CAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUUG

[0816] SEQ ID NO:223-DsiRNA 108过客(有义)链

[0817] AGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUGC

[0818] SEQ ID NO:224-DsiRNA 108引导(反义)链

[0819] GCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCUUU

[0820] SEQ ID NO:225-DsiRNA 109过客(有义)链

[0821] UGGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAAC

[0822] SEQ ID NO:226-DsiRNA 109引导(反义)链

[0823] GUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACC

[0824] SEQ ID NO:227-DsiRNA 110过客(有义)链

[0825] GGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAACU

[0826] SEQ ID NO:228-DsiRNA 110引导(反义)链

[0827] AGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCAC

[0828] SEQ ID NO:229-DsiRNA 111过客(有义)链

[0829] GAUACAUGAGCAAGAUUUGCAACUU

[0830] SEQ ID NO:230-DsiRNA 111引导(反义)链

[0831] AAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCCA

[0832] SEQ ID NO:231-DsiRNA 112过客(有义)链

[0833] AUACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUG

[0834] SEQ ID NO:232-DsiRNA 112引导(反义)链

[0835] CAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCC

[0836] SEQ ID NO:233-DsiRNA 113过客(有义)链

[0837] UACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGC

[0838] SEQ ID NO:234-DsiRNA 113引导(反义)链

[0839] GCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUC

[0840] SEQ ID NO:235-DsiRNA 114过客(有义)链

[0841] ACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCU

[0842] SEQ ID NO:236-DsiRNA 114引导(反义)链

[0843] AGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUAU

[0844] SEQ ID NO:237-DsiRNA 115过客(有义)链

[0845] CAUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUA

[0846] SEQ ID NO:238-DsiRNA 115引导(反义)链

[0847] UAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGUA

[0848] SEQ ID NO:239:DsiRNA 116过客(有义)链

[0849] AUGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUAC

[0850] SEQ ID NO:240-DsiRNA 116引导(反义)链

[0851] GUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUGU

[0852] SEQ ID NO:241-DsiRNA 117过客(有义)链

[0853] UGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUACC

[0854] SEQ ID NO:242-DsiRNA 117引导(反义)链

[0855] GGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAUG

[0856] SEQ ID NO:243-DsiRNA 118过客(有义)链

[0857] GAGCAAGAUUUGCAACUUGCUACCC

[0858] SEQ ID NO:244-DsiRNA 118引导(反义)链

[0859] GGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCAU

[0860] SEQ ID NO:245-DsiRNA 119过客(有义)链

[0861] AGCAAGAUUUGCAACUUGCUACCCA

[0862] SEQ ID NO:246-DsiRNA 119引导(反义)链

[0863] UGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCA

[0864] SEQ ID NO:247-DsiRNA 120过客(有义)链

[0865] GCAAGAUUUGCAACUUGCUACCCAU

[0866] SEQ ID NO:248-DsiRNA 120引导(反义)链

[0867] AUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUC

[0868] SEQ ID NO:249-DsiRNA 121过客(有义)链

[0869] CAAGAUUUGCAACUUGCUACCCAUU

[0870] SEQ ID NO:250-DsiRNA 121引导(反义)链

[0871] AAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCU

[0872] SEQ ID NO:251-DsiRNA 122过客(有义)链

[0873] AAGAUUUGCAACUUGCUACCCAUUA

[0874] SEQ ID NO:252-DsiRNA 122引导(反义)链

[0875] UAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGC

[0876] SEQ ID NO:253-DsiRNA 123过客(有义)链

[0877] AGAUUUGCAACUUGCUACCCAUUAG

[0878] SEQ ID NO:254-DsiRNA 123引导(反义)链

[0879] CUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUUG

[0880] SEQ ID NO:255-DsiRNA 124过客(有义)链

[0881] GAUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGG

[0882] SEQ ID NO:256-DsiRNA 124引导(反义)链

[0883] CCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUU

[0884] SEQ ID NO:257-DsiRNA 125过客(有义)链

[0885] AUUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGA

[0886] SEQ ID NO:258-DsiRNA 125引导(反义)链

[0887] UCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCU

[0888] SEQ ID NO:259-DsiRNA 126过客(有义)链

[0889] UUUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAU

[0890] SEQ ID NO:260-DsiRNA 126引导(反义)链

[0891] AUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAUC

[0892] SEQ ID NO:261-DsiRNA 127过客(有义)链

[0893] UUGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUA

[0894] SEQ ID NO:262-DsiRNA 127引导(反义)链

[0895] UAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAAU

[0896] SEQ ID NO:263-DsiRNA 128过客(有义)链

[0897] UGCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAA

[0898] SEQ ID NO:264-DsiRNA 128引导(反义)链

[0899] UUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAA

[0900] SEQ ID NO:265-DsiRNA 129-过客(有义)链

[0901] GCAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAU

[0902] SEQ ID NO:266-DsiRNA 129引导(反义)链

[0903] AUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAA

[0904] SEQ ID NO:267-DsiRNA 130过客(有义)链

[0905] CAACUUGCUACCCAUUAGGAUAAUG

[0906] SEQ ID NO:268-DsiRNA 130引导(反义)链

[0907] CAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGCA

[0908] SEQ ID NO:269-DsiRNA 131过客(有义)链

[0909] CUUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCU

[0910] SEQ ID NO:270-DsiRNA 131引导(反义)链

[0911] AGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGUU

[0912] SEQ ID NO:271-DsiRNA 132过客(有义)链

[0913] UUGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUU

[0914] SEQ ID NO:272-DsiRNA 132引导(反义)链

[0915] AAGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAGU

[0916] SEQ ID NO:273-DsiRNA 133过客(有义)链

[0917] UGCUACCCAUUAGGAUAAUGUCUUA

[0918] SEQ ID NO:274-DsiRNA 133引导(反义)链

[0919] UAAGACAUUAUCCUAAUGGGUAGCAAG

[0920] SEQ ID NO:275-DsiRNA 134过客(有义)链

[0921] AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUGC

[0922] SEQ ID NO:276-DsiRNA 134引导(反义)链

[0923] GCAUUACAUAAGACAUUAUCCUAAUGG

[0924] SEQ ID NO:277-DsiRNA 135过客(有义)链

[0925] UUAGGAUAAUGUCUUAUGUAAUGCU

[0926] SEQ ID NO:278-DsiRNA 135引导(反义)链

[0927] AGCAUUACAUAAGACAUUAUCCUAAUG

[0928] SEQ ID NO:279-DsiRNA 136过客(有义)链

[0929] CUGUGGAAUCUGCCAUUGCGAUUGU

[0930] SEQ ID NO:280-DsiRNA 136引导(反义)链

[0931] ACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCACAGGC

[0932] SEQ ID NO:281-DsiRNA 137过客(有义)链

[0933] GGAAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAG

[0934] SEQ ID NO:282-DsiRNA 137引导(反义)链

[0935] CUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCAC

[0936] SEQ ID NO:283-DsiRNA 138过客(有义)链

[0937] GAAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGA

[0938] SEQ ID NO:284-DsiRNA 138引导(反义)链

[0939] UCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCCA

[0940] SEQ ID NO:285-DsiRNA 139过客(有义)链

[0941] AAUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAG

[0942] SEQ ID NO:286-DsiRNA 139引导(反义)链

[0943] CUCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUCC

[0944] SEQ ID NO:287-DsiRNA 140过客(有义)链

[0945] AUCUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA

[0946] SEQ ID NO:288-DsiRNA 140引导(反义)链

[0947] UCUCUGGACAAUCGCAAUGGCAGAUUC

[0948] SEQ ID NO:289-DsiRNA 141过客(有义)链

[0949] CCAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGU

[0950] SEQ ID NO:290-DsiRNA 141引导(反义)链

[0951] ACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGGCA

[0952] SEQ ID NO:291-DsiRNA 142过客(有义)链

[0953] CAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUG

[0954] SEQ ID NO:292-DsiRNA 142引导(反义)链

[0955] CACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGGC

[0956] SEQ ID NO:293-DsiRNA 143过客(有义)链

[0957] AUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGA

[0958] SEQ ID NO:294-DsiRNA 143引导(反义)链

[0959] UCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUGG

[0960] SEQ ID NO:295-DsiRNA 144过客(有义)链

[0961] UUGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGAC

[0962] SEQ ID NO:296-DsiRNA 144引导(反义)链

[0963] GUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAUG

[0964] SEQ ID NO:297-DsiRNA 145过客(有义)链

[0965] UGCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACA

[0966] SEQ ID NO:298-DsiRNA 145引导(反义)链

[0967] UGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAAU

[0968] SEQ ID NO:299-DsiRNA 146过客(有义)链

[0969] GCGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAU

[0970] SEQ ID NO:300-DsiRNA 146引导(反义)链

[0971] AUGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCAA

[0972] SEQ ID NO:301-DsiRNA 147过客(有义)链

[0973] CGAUUGUCCAGAGACUGGUGACAUG

[0974] SEQ ID NO:302-DsiRNA 147引导(反义)链

[0975] CAUGUCACCAGUCUCUGGACAAUCGCA

[0976] SEQ ID NO:303-DsiRNA 148过客(有义)

[0977] AUUGUCCAGAGACUGGUGACAUGGC

[0978] SEQ ID NO:304-DsiRNA 148引导(反义)链

[0979] GCCAUGUCACCAGUCUCUGGACAAUCG

[0980] SEQ ID NO:305-DsiRNA 149过客(有义)链

[0981] GUCCAGAGACUGGUGACAUGGCUUC

[0982] SEQ ID NO:306-DsiRNA 149引导(反义)链

[0983] GAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGACAA

[0984] SEQ ID NO:307-DsiRNA 150过客(有义)链

[0985] CCAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCA

[0986] SEQ ID NO:308-DsiRNA 150引导(反义)链

[0987] UGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGAC

[0988] SEQ ID NO:309-DsiRNA 151过客(有义)

[0989] CAGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAG

[0990] SEQ ID NO:310-DsiRNA 151引导(反义)链

[0991] CUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGA

[0992] SEQ ID NO:311-DsiRNA 152过客(有义)链

[0993] AGAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGA

[0994] SEQ ID NO:312-DsiRNA 152引导(反义)链

[0995] UCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUGG

[0996] SEQ ID NO:313-DsiRNA 153过客(有义)链

[0997] GAGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAU

[0998] SEQ ID NO:314-DsiRNA 153引导(反义)链

[0999] AUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCUG

[1000] SEQ ID NO:315-DsiRNA 154过客(有义)链

[1001] AGACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUA

[1002] SEQ ID NO:316-DsiRNA 154引导(反义)链

[1003] UAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUCU

[1004] SEQ ID NO:317-DsiRNA 155过客(有义)链

[1005] GACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAU

[1006] SEQ ID NO:318-DsiRNA 155引导(反义)链

[1007] AUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCUC

[1008] SEQ ID NO:319-DsiRNA 156过客(有义)链

[1009] ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAUG

[1010] SEQ ID NO:320-DsiRNA 156引导(反义)链

[1011] CAUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUCU

[1012] SEQ ID NO:321-DsiRNA 157过客(有义)链

[1013] CUGGUGACAUGGCUUCCAGAUAUGC

[1014] SEQ ID NO:322-DsiRNA 157引导(反义)链

[1015] GCAUAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGUC

[1016] SEQ ID NO:323-DsiRNA 158过客(有义)链

[1017] GACAUGGCUUCCAGAUAUGCCCGAC

[1018] SEQ ID NO:324-DsiRNA 158引导(反义)链

[1019] GUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUGUCAC

[1020] SEQ ID NO:325-DsiRNA 159过客(有义)链

[1021] CAUGGCUUCCAGAUAUGCCCGACGA

[1022] SEQ ID NO:326-DsiRNA 159引导(反义)链

[1023] UCGUCGGGCAUAUCUGGAAGCCAUGUC

[1024] SEQ ID NO:327-DsiRNA 160过客(有义)链

[1025] CAGAUAUGCCCGACGAUGUCCUGUG

[1026] SEQ ID NO:328-DsiRNA 160引导(反义)链

[1027] CACAGGACAUCGUCGGGCAUAUCUGGA

[1028] SEQ ID NO:329-DsiRNA 161过客(有义)链

[1029] CUCACAGGUGUUCACUCGAGUGCUG

[1030] SEQ ID NO:330-DsiRNA 161引导(反义)链

[1031] CAGCACUCGAGUGAACACCUGUGAGGU

[1032] SEQ ID NO:331-DsiRNA 162过客(有义)链

[1033] CACUCGAGUGCUGAUGUGUCUGCUC

[1034] SEQ ID NO:332-DsiRNA 162引导(反义)链

[1035] GAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUGAA

[1036] SEQ ID NO:333-DsiRNA 163过客(有义)链

[1037] CUCGAGUGCUGAUGUGUCUGCUCCC

[1038] SEQ ID NO:334-DsiRNA 163引导(反义)链

[1039] GGGAGCAGACACAUCAGCACUCGAGUG

[1040] SEQ ID NO:335-DsiRNA 164过客(有义)链

[1041] CCCAAAUGCCAGUGAGCAGCCAACA

[1042] SEQ ID NO:336-DsiRNA 164引导(反义)链

[1043] UGUUGGCUGCUCACUGGCAUUUGGGAC

[1044] SEQ ID NO:337-DsiRNA 165过客(有义)链

[1045] UCAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUU

[1046] SEQ ID NO:338-DsiRNA 165引导(反义)链

[1047] AAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGAGG

[1048] SEQ ID NO:339-DsiRNA 166过客(有义)链

[1049] CAGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUG

[1050] SEQ ID NO:340-DsiRNA 166引导(反义)链

[1051] CAAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGAG

[1052] SEQ ID NO:341-DsiRNA 167过客(有义)链

[1053] AGGUCCAGCCUGAACUUCUUCUUGG

[1054] SEQ ID NO:342-DsiRNA 167引导(反义)链

[1055] CCAAGAAGAAGUUCAGGCUGGACCUGA

[1056] SEQ ID NO:343-DsiRNA 168过客(有义)链

[1057] CAAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAG

[1058] SEQ ID NO:344-DsiRNA 168引导(反义)链

[1059] CUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUGCC

[1060] SEQ ID NO:345-DsiRNA 169过客(有义)链

[1061] AAUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGG

[1062] SEQ ID NO:346-DsiRNA 169引导(反义)链

[1063] CCUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUGC

[1064] SEQ ID NO:347-DsiRNA 170过客(有义)链

[1065] AUAAAGUACCUGCUGGUGCUGAGGG

[1066] SEQ ID NO:348-DsiRNA 170引导(反义)链

[1067] CCCUCAGCACCAGCAGGUACUUUAUUG

[1068] SEQ ID NO:349-DsiRNA 171过客(有义)链

[1069] CUCUCCACCUUUCCCAGUUUUUCAC

[1070] SEQ ID NO:350-DsiRNA 171引导(反义)链

[1071] GUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGAGCC

[1072] SEQ ID NO:351-DsiRNA 172过客(有义)链

[1073] CUCCACCUUUCCCAGUUUUUCACUA

[1074] SEQ ID NO:352-DsiRNA 172引导(反义)链

[1075] UAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGAG

[1076] SEQ ID NO:353-DsiRNA 173过客(有义)链

[1077] UCCACCUUUCCCAGUUUUUCACUAG

[1078] SEQ ID NO:354-DsiRNA 173引导(反义)链

[1079] CUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAGA

[1080] SEQ ID NO:355-DsiRNA 174过客(有义)链

[1081] CCACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGA

[1082] SEQ ID NO:356-DsiRNA 174引导(反义)链

[1083] UCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGAG

[1084] SEQ ID NO:357-DsiRNA 175过客(有义)链

[1085] CACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAG

[1086] SEQ ID NO:358-DsiRNA 175引导(反义)链

[1087] CUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGGA

[1088] SEQ ID NO:359-DsiRNA 176过客(有义)链

[1089] ACCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAGA

[1090] SEQ ID NO:360-DsiRNA 176引导(反义)链

[1091] UCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUGG

[1092] SEQ ID NO:361-DsiRNA 177过客(有义)链

[1093] CCUUUCCCAGUUUUUCACUAGAGAA

[1094] SEQ ID NO:362-DsiRNA 177引导(反义)链

[1095] UUCUCUAGUGAAAAACUGGGAAAGGUG

[1096] SEQ ID NO:363-DsiRNA 178过客(有义)链

[1097] AGUUUUUCACUAGAGAAGAGUCUGU

[1098] SEQ ID NO:364-DsiRNA 178引导(反义)链

[1099] ACAGACUCUUCUCUAGUGAAAAACUGG

[1100] SEQ ID NO:365-DsiRNA 179过客(有义)链

[1101] UCUAGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCU

[1102] SEQ ID NO:366-DsiRNA 179引导(反义)链

[1103] AGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUAGACU

[1104] SEQ ID NO:367-DsiRNA 180过客(有义)链

[1105] AGCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAA

[1106] SEQ ID NO:368-DsiRNA 180引导(反义)链

[1107] UUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUAG

[1108] SEQ ID NO:369-DsiRNA 181过客(有义)链

[1109] GCAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG

[1110] SEQ ID NO:370-DsiRNA 181引导(反义)链

[1111] CUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCUA

[1112] SEQ ID NO:371-DsiRNA 182过客(有义)链

[1113] CAGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU

[1114] SEQ ID NO:372-DsiRNA 182引导(反义)链

[1115] ACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGCU

[1116] SEQ ID NO:373-DsiRNA 183过客(有义)链

[1117] AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUU

[1118] SEQ ID NO:374-DsiRNA 183引导(反义)链

[1119] AACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUGC

[1120] SEQ ID NO:375-DsiRNA 184过客(有义)链

[1121] GAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUU

[1122] SEQ ID NO:376-DsiRNA 184引导(反义)链

[1123] AAACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCUG

[1124] SEQ ID NO:377-DsiRNA 185过客(有义)链

[1125] AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGUUUC

[1126] SEQ ID NO:378-DsiRNA 185引导(反义)链

[1127] GAAACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCU

[1128] SEQ ID NO:379-DsiRNA 186过客(有义)链

[1129] AGGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGU

[1130] SEQ ID NO:380-DsiRNA 186引导(反义)链

[1131] ACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCUCU

[1132] SEQ ID NO:381-DsiRNA 187过客(有义)链

[1133] GGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUG

[1134] SEQ ID NO:382-DsiRNA 187引导(反义)链

[1135] CACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCUC

[1136] SEQ ID NO:383-DsiRNA 188过客(有义)链

[1137] GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGC

[1138] SEQ ID NO:384-DsiRNA 188引导(反义)链

[1139] GCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCACCU

[1140] SEQ ID NO:385-DsiRNA 189过客(有义)链

[1141] GCUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAG

[1142] SEQ ID NO:386-DsiRNA 189引导(反义)链

[1143] CUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCAC

[1144] SEQ ID NO:387-DsiRNA 190过客(有义)链

[1145] CUAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGC

[1146] SEQ ID NO:388-DsiRNA 190引导(反义)链

[1147] GCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGCA

[1148] SEQ ID NO:389-DsiRNA 191过客(有义)链

[1149] UAAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCU

[1150] SEQ ID NO:390-DsiRNA 191引导(反义)链

[1151] AGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAGC

[1152] SEQ ID NO:391-DsiRNA 192过客(有义)链

[1153] AAAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUA

[1154] SEQ ID NO:392-DsiRNA 192引导(反义)链

[1155] UAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUAG

[1156] SEQ ID NO:393-DsiRNA 193过客(有义)链

[1157] AAGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUAC

[1158] SEQ ID NO:394-DsiRNA 193引导(反义)链

[1159] GUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUUA

[1160] SEQ ID NO:395-DsiRNA 194过客(有义)链

[1161] AGUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUACC

[1162] SEQ ID NO:396-DsiRNA 194引导(反义)链

[1163] GGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUUU

[1164] SEQ ID NO:397-DsiRNA 195过客(有义)链

[1165] GUUUCCCAUCUUUGUGCAGCUACCU

[1166] SEQ ID NO:398-DsiRNA 195引导(反义)链

[1167] AGGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAACUU

[1168] SEQ ID NO:399-DsiRNA 196过客(有义)链

[1169] AUCUUUGUGCAGCUACCUCCGCAUU

[1170] SEQ ID NO:400-DsiRNA 196引导(反义)链

[1171] AAUGCGGAGGUAGCUGCACAAAGAUGG

[1172] SEQ ID NO:401-DsiRNA 197过客(有义)链

[1173] GUGCAGCUACCUCCGCAUUGCUGUG

[1174] SEQ ID NO:402-DsiRNA 197引导(反义)链

[1175] CACAGCAAUGCGGAGGUAGCUGCACAA

[1176] SEQ ID NO:403-DsiRNA 198过客(有义)链

[1177] CCAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUU

[1178] SEQ ID NO:404-DsiRNA 198引导(反义)链

[1179] AAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUGGGA

[1180] SEQ ID NO:405-DsiRNA 199过客(有义)链

[1181] CAGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUA

[1182] SEQ ID NO:406-DsiRNA 199引导(反义)链

[1183] UAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUGGG

[1184] SEQ ID NO:407-DsiRNA 200过客(有义)链

[1185] AGCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU

[1186] SEQ ID NO:408-DsiRNA 200引导(反义)链

[1187] AUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUGG

[1188] SEQ ID NO:409-DsiRNA 201过客(有义)链

[1189] GCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUG

[1190] SEQ ID NO:410-DsiRNA 201引导(反义)链

[1191] CAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCUG

[1192] SEQ ID NO:411-DsiRNA 202过客(有义)链

[1193] CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGA

[1194] SEQ ID NO:412-DsiRNA 202引导(反义)链

[1195] UCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGCU

[1196] SEQ ID NO:413-DsiRNA 203过客(有义)链

[1197] CUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAA

[1198] SEQ ID NO:414-DsiRNA 203引导(反义)链

[1199] UUCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGGC

[1200] SEQ ID NO:415-DsiRNA 204过客(有义)链

[1201] UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAAA

[1202] SEQ ID NO:416-DsiRNA 204引导(反义)链

[1203] UUUCAUAAAACCAACUCAGCUCAGAGG

[1204] SEQ ID NO:417-DsiRNA 205过客(有义)链

[1205] UGAGCUGAGUUGGUUUUAUGAAAAG

[1206] SEQ ID NO:418-DsiRNA 205引导(反义)链

[1207] CUUUUCAUAAAACCAACUCAGCUCAGA

[1208] SEQ ID NO:419-DsiRNA 206过客(有义)链

[1209] UGAGUUGGUUUUAUGAAAAGCUAGG

[1210] SEQ ID NO:420-DsiRNA 206引导(反义)链

[1211] CCUAGCUUUUCAUAAAACCAACUCAGC

[1212] SEQ ID NO:421-DsiRNA 207过客(有义)链

[1213] GAGUUGGUUUUAUGAAAAGCUAGGA

[1214] SEQ ID NO:422-DsiRNA 207引导(反义)链

[1215] UCCUAGCUUUUCAUAAAACCAACUCAG

[1216] SEQ ID NO:423-DsiRNA 208过客(有义)链

[1217] UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGC

[1218] SEQ ID NO:424-DsiRNA 208引导(反义)链

[1219] GCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAACU

[1220] SEQ ID NO:425-DsiRNA 209过客(有义)链

[1221] UGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCA

[1222] SEQ ID NO:426-DsiRNA 209引导(反义)链

[1223] UGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAAC

[1224] SEQ ID NO:427-DsiRNA 210过客(有义)链

[1225] GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAA

[1226] SEQ ID NO:428-DsiRNA 210引导(反义)链

[1227] UUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAA

[1228] SEQ ID NO:429-DsiRNA 211过客(有义)链

[1229] UUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAACC

[1230] SEQ ID NO:430-DsiRNA 211引导(反义)链

[1231] GGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACC

[1232] SEQ ID NO:431-DsiRNA 212过客(有义)链

[1233] UUAUGAAAAGCUAGGAAGCAACCUU

[1234] SEQ ID NO:432-DsiRNA 212引导(反义)链

[1235] AAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAAA

[1236] SEQ ID NO:433-DsiRNA 213过客(有义)链

[1237] UAUGAAAAGCUAGGAAGCAACCUUU

[1238] SEQ ID NO:434-DsiRNA 213引导(反义)链

[1239] AAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAA

[1240] SEQ ID NO:435-DsiRNA 214过客(有义)链

[1241] AUGAAAAGCUAGGAAGCAACCUUUC

[1242] SEQ ID NO:436-DsiRNA 214引导(反义)链

[1243] GAAAGGUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAA

[1244] SEQ ID NO:437-DsiRNA 215过客(有义)链

[1245] CCAGCACUUAACUCUAAUACAUCAG

[1246] SEQ ID NO:438-DsiRNA 215引导(反义)链

[1247] CUGAUGUAUUAGAGUUAAGUGCUGGAC

[1248] SEQ ID NO:439-DsiRNA 216过客(有义)链

[1249] CAGCACUUAACUCUAAUACAUCAGC

[1250] SEQ ID NO:440-DsiRNA 216引导(反义)链

[1251] GCUGAUGUAUUAGAGUUAAGUGCUGGA

[1252] SEQ ID NO:441-DsiRNA 217过客(有义)链

[1253] UAAUACAUCAGCAUGCGUUAAUUCA

[1254] SEQ ID NO:442-DsiRNA 217引导(反义)链

[1255] UGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUAGA

[1256] SEQ ID NO:443-DsiRNA 218过客(有义)链

[1257] AAUACAUCAGCAUGCGUUAAUUCAG

[1258] SEQ ID NO:444-DsiRNA 218引导(反义)链

[1259] CUGAAUUAACGCAUGCUGAUGUAUUAG

[1260] SEQ ID NO:445-DsiRNA 219过客(有义)链

[1261] AGCAUGCGUUAAUUCAGCUGGUUGG

[1262] SEQ ID NO:446-DsiRNA 219引导(反义)链

[1263] CCAACCAGCUGAAUUAACGCAUGCUGA

[1264] SEQ ID NO:447-DsiRNA 220过客(有义)链

[1265] GCAUGCGUUAAUUCAGCUGGUUGGG

[1266] SEQ ID NO:448-DsiRNA 220引导(反义)链

[1267] CCCAACCAGCUGAAUUAACGCAUGCUG

[1268] SEQ ID NO:449-DsiRNA 221过客(有义)链

[1269] UGCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAA

[1270] SEQ ID NO:450-DsiRNA 221引导(反义)链

[1271] UUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCAUG

[1272] SEQ ID NO:451-DsiRNA 222过客(有义)链

[1273] GCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAU

[1274] SEQ ID NO:452-DsiRNA 222引导(反义)链

[1275] AUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCAU

[1276] SEQ ID NO:453-DsiRNA 223过客(有义)链

[1277] CGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUG

[1278] SEQ ID NO:454-DsiRNA 223引导(反义)链

[1279] CAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGCA

[1280] SEQ ID NO:455-DsiRNA 224过客(有义)链

[1281] GUUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGA

[1282] SEQ ID NO:456-DsiRNA 224引导(反义)链

[1283] UCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACGC

[1284] SEQ ID NO:457-DsiRNA 225过客(有义)链

[1285] UUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGAC

[1286] SEQ ID NO:458-DsiRNA 225引导(反义)链

[1287] GUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAACG

[1288] SEQ ID NO:459-DsiRNA 226过客(有义)链

[1289] UAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGACA

[1290] SEQ ID NO:460-DsiRNA 226引导(反义)链

[1291] UGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUAAC

[1292] SEQ ID NO:461-DsiRNA 227过客(有义)链

[1293] AUUCAGCUGGUUGGGAAAUGACACC

[1294] SEQ ID NO:462-DsiRNA 227引导(反义)链

[1295] GGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUUA

[1296] SEQ ID NO:463-DsiRNA 228过客(有义)链

[1297] UUCAGCUGGUUGGGAAAUGACACCA

[1298] SEQ ID NO:464-DsiRNA 228引导(反义)链

[1299] UGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAUU

[1300] SEQ ID NO:465-DsiRNA 229过客(有义)链

[1301] UCAGCUGGUUGGGAAAUGACACCAG

[1302] SEQ ID NO:466-DsiRNA 229引导(反义)链

[1303] CUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAAU

[1304] SEQ ID NO:467-DsiRNA 230过客(有义)链

[1305] CAGCUGGUUGGGAAAUGACACCAGG

[1306] SEQ ID NO:468-DsiRNA 230引导(反义)链

[1307] CCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGAA

[1308] SEQ ID NO:469-DsiRNA 231过客(有义)链

[1309] AGCUGGUUGGGAAAUGACACCAGGA

[1310] SEQ ID NO:470-DsiRNA 231引导(反义)链

[1311] UCCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGA

[1312] SEQ ID NO:471-DsiRNA 232过客(有义)链

[1313] GCUGGUUGGGAAAUGACACCAGGAA

[1314] SEQ ID NO:472-DsiRNA 232引导(反义)链

[1315] UUCCUGGUGUCAUUUCCCAACCAGCUG

[1316] SEQ ID NO:473-DsiRNA 233过客(有义)链

[1317] GCAGAGGGUCCCUUACUGACUGUUU

[1318] SEQ ID NO:474-DsiRNA 233引导(反义)链

[1319] AAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGCAC

[1320] SEQ ID NO:475-DsiRNA 234过客(有义)链

[1321] CAGAGGGUCCCUUACUGACUGUUUC

[1322] SEQ ID NO:476-DsiRNA 234引导(反义)链

[1323] GAAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGCA

[1324] SEQ ID NO:477-DsiRNA 235过客(有义)链

[1325] AGAGGGUCCCUUACUGACUGUUUCG

[1326] SEQ ID NO:478-DsiRNA 235引导(反义)链

[1327] CGAAACAGUCAGUAAGGGACCCUCUGC

[1328] SEQ ID NO:479-DsiRNA 236过客(有义)链

[1329] CCUAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAG

[1330] SEQ ID NO:480-DsiRNA 236引导(反义)链

[1331] CUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGGGC

[1332] SEQ ID NO:481-DsiRNA 237过客(有义)链

[1333] CUAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGC

[1334] SEQ ID NO:482-DsiRNA 237引导(反义)链

[1335] GCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGGG

[1336] SEQ ID NO:483-DsiRNA 238过客(有义)链

[1337] UAUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCA

[1338] SEQ ID NO:484-DsiRNA 238引导(反义)链

[1339] UGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAGG

[1340] SEQ ID NO:485-DsiRNA 239过客(有义)链

[1341] AUUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAU

[1342] SEQ ID NO:486-DsiRNA 239引导(反义)链

[1343] AUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUAG

[1344] SEQ ID NO:487-DsiRNA 240过客(有义)链

[1345] UUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUG

[1346] SEQ ID NO:488-DsiRNA 240引导(反义)链

[1347] CAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAUA

[1348] SEQ ID NO:489-DsiRNA 241过客(有义)链

[1349] UAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGA

[1350] SEQ ID NO:490-DsiRNA 241引导(反义)链

[1351] UCAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAAU

[1352] SEQ ID NO:491-DsiRNA 242过客(有义)链

[1353] AAUGGUCAGACUGUUCCAGCAUGAG

[1354] SEQ ID NO:492-DsiRNA 242引导(反义)链

[1355] CUCAUGCUGGAACAGUCUGACCAUUAA

[1356] SEQ ID NO:493-DsiRNA 243过客(有义)链

[1357] AGAACGACACUGCCUGUCAGGUGGU

[1358] SEQ ID NO:494-DsiRNA 243引导(反义)链

[1359] ACCACCUGACAGGCAGUGUCGUUCUUG

[1360] SEQ ID NO:495-DsiRNA 244过客(有义)链

[1361] CGACACUGCCUGUCAGGUGGUCUGC

[1362] SEQ ID NO:496-DsiRNA 244引导(反义)链

[1363] GCAGACCACCUGACAGGCAGUGUCGUU

[1364] SEQ ID NO:497-DsiRNA 245过客(有义)链

[1365] AACCUUGACUACUAAAAACGUCUCC

[1366] SEQ ID NO:498-DsiRNA 245引导(反义)链

[1367] GGAGACGUUUUUAGUAGUCAAGGUUAU

[1368] SEQ ID NO:499-DsiRNA 246过客(有义)链

[1369] UUUAGAACACCUUUUUCACCUAACU

[1370] SEQ ID NO:500-DsiRNA 246引导(反义)链

[1371] AGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAAU

[1372] SEQ ID NO:501-DsiRNA 247过客(有义)链

[1373] UUAGAACACCUUUUUCACCUAACUA

[1374] SEQ ID NO:502-DsiRNA 247引导(反义)链

[1375] UAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAAA

[1376] SEQ ID NO:503-DsiRNA 248过客(有义)链

[1377] UAGAACACCUUUUUCACCUAACUAA

[1378] SEQ ID NO:504-DsiRNA 248引导(反义)链

[1379] UUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAAA

[1380] SEQ ID NO:505-DsiRNA 249过客(有义)链

[1381] AGAACACCUUUUUCACCUAACUAAA

[1382] SEQ ID NO:506-DsiRNA 249引导(反义)链

[1383] UUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUAA

[1384] SEQ ID NO:507-DsiRNA 250过客(有义)链

[1385] GAACACCUUUUUCACCUAACUAAAA

[1386] SEQ ID NO:508-DsiRNA 250引导(反义)链

[1387] UUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCUA

[1388] SEQ ID NO:509-DsiRNA 251过客(有义)链

[1389] AACACCUUUUUCACCUAACUAAAAU

[1390] SEQ ID NO:510-DsiRNA 251引导(反义)链

[1391] AUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUCU

[1392] SEQ ID NO:511-DsiRNA 252过客(有义)链

[1393] ACACCUUUUUCACCUAACUAAAAUA

[1394] SEQ ID NO:512-DsiRNA 252引导(反义)链

[1395] UAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUUC

[1396] SEQ ID NO:513-DsiRNA 253过客(有义)链

[1397] CACCUUUUUCACCUAACUAAAAUAA

[1398] SEQ ID NO:514-DsiRNA 253引导(反义)链

[1399] UUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGUU

[1400] SEQ ID NO:515-DsiRNA 254过客(有义)链

[1401] ACCUUUUUCACCUAACUAAAAUAAU

[1402] SEQ ID NO:516-DsiRNA 254引导(反义)链

[1403] AUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGU

[1404] SEQ ID NO:517-DsiRNA 255过客(有义)链

[1405] CUUUUUCACCUAACUAAAAUAAUGU

[1406] SEQ ID NO:518-DsiRNA 255引导(反义)链

[1407] ACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGU

[1408] SEQ ID NO:519-DsiRNA 256过客(有义)链

[1409] UUUUCACCUAACUAAAAUAAUGUUU

[1410] SEQ ID NO:520-DsiRNA 256引导(反义)链

[1411] AAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAAAAG

[1412] SEQ ID NO:521-DsiRNA 257过客(有义)链

[1413] UUCACCUAACUAAAAUAAUGUUUAA

[1414] SEQ ID NO:522-DsiRNA 257引导(反义)链

[1415] UUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAAA

[1416] SEQ ID NO:523-DsiRNA 258过客(有义)链

[1417] UCACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAA

[1418] SEQ ID NO:524-DsiRNA 258引导(反义)链

[1419] UUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAAA

[1420] SEQ ID NO:525-DsiRNA 259过客(有义)链

[1421] CACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAAG

[1422] SEQ ID NO:526-DsiRNA 259引导(反义)链

[1423] CUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGAA

[1424] SEQ ID NO:527-DsiRNA 260过客(有义)链

[1425] ACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAAGA

[1426] SEQ ID NO:528-DsiRNA 260引导(反义)链

[1427] UCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUGA

[1428] SEQ ID NO:529-DsiRNA 261过客(有义)链

[1429] CCUAACUAAAAUAAUGUUUAAAGAG

[1430] SEQ ID NO:530-DsiRNA 261引导(反义)链

[1431] CUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUG

[1432] SEQ ID NO:531-DsiRNA 262过客(有义)链

[1433] CUAACUAAAAUAAUGUUUAAAGAGU

[1434] SEQ ID NO:532-DsiRNA 262引导(反义)链

[1435] ACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGGU

[1436] SEQ ID NO:533-DsiRNA 263过客(有义)链

[1437] UAACUAAAAUAAUGUUUAAAGAGUU

[1438] SEQ ID NO:534-DsiRNA 263引导(反义)链

[1439] AACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAGG

[1440] SEQ ID NO:535-DsiRNA 264过客(有义)链

[1441] AACUAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUU

[1442] SEQ ID NO:536-DsiRNA 264引导(反义)链

[1443] AAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUAG

[1444] SEQ ID NO:537-DsiRNA 265过客(有义)链

[1445] ACUAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUU

[1446] SEQ ID NO:538-DsiRNA 265引导(反义)链

[1447] AAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUUA

[1448] SEQ ID NO:539-DsiRNA 266过客(有义)链

[1449] CUAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUUG

[1450] SEQ ID NO:540-DsiRNA 266引导(反义)链

[1451] CAAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGUU

[1452] SEQ ID NO:541-DsiRNA 267过客(有义)链

[1453] UAAAAUAAUGUUUAAAGAGUUUUGU

[1454] SEQ ID NO:542-DsiRNA 267引导(反义)链

[1455] ACAAAACUCUUUAAACAUUAUUUUAGU

[1456] SEQ ID NO:543-DsiRNA 268过客(有义)链

[1457] AAGAGUUUUGUAUAAAAAUGUAAGG

[1458] SEQ ID NO:544-DsiRNA 268引导(反义)链

[1459] CCUUACAUUUUUAUACAAAACUCUUUA

[1460] SEQ ID NO:545-DsiRNA 269过客(有义)链

[1461] GUUUUGUAUAAAAAUGUAAGGAAGC

[1462] SEQ ID NO:546-DsiRNA 269引导(反义)链

[1463] GCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAACUC

[1464] SEQ ID NO:547-DsiRNA 270过客(有义)链

[1465] UUUUGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCG

[1466] SEQ ID NO:548-DsiRNA 270引导(反义)链

[1467] CGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAACU

[1468] SEQ ID NO:549-DsiRNA 271过客(有义)链

[1469] UUUGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCGU

[1470] SEQ ID NO:550-DsiRNA 271引导(反义)链

[1471] ACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAAC

[1472] SEQ ID NO:551-DsiRNA 272过客(有义)链

[1473] UUGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCGUU

[1474] SEQ ID NO:552-DsiRNA 272引导(反义)链

[1475] AACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAAA

[1476] SEQ ID NO:553-DsiRNA 273过客(有义)链

[1477] UGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCGUUG

[1478] SEQ ID NO:554-DsiRNA 273引导(反义)链

[1479] CAACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAAA

[1480] SEQ ID NO:555-DsiRNA 274过客(有义)链

[1481] GUAUAAAAAUGUAAGGAAGCGUUGU

[1482] SEQ ID NO:556-DsiRNA 274引导(反义)链

[1483] ACAACGCUUCCUUACAUUUUUAUACAA

[1484] SEQ ID NO:557-DsiRNA 275过客(有义)链

[1485] AUGUAAGGAAGCGUUGUUACCUGUU

[1486] SEQ ID NO:558-DsiRNA 275引导(反义)链

[1487] AACAGGUAACAACGCUUCCUUACAUUU

[1488] SEQ ID NO:559-DsiRNA 276过客(有义)链

[1489] UUUUGUAUUAUGUGAAUCAGUGAGA

[1490] SEQ ID NO:560-DsiRNA 276引导(反义)链

[1491] UCUCACUGAUUCACAUAAUACAAAAUU

[1492] SEQ ID NO:561-DsiRNA 277过客(有义)链

[1493] UUUGUAUUAUGUGAAUCAGUGAGAU

[1494] SEQ ID NO:562-DsiRNA 277引导(反义)链

[1495] AUCUCACUGAUUCACAUAAUACAAAAU

[1496] SEQ ID NO:563-DsiRNA 278过客(有义)链

[1497] UUGUAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUG

[1498] SEQ ID NO:564-DsiRNA 278引导(反义)链

[1499] CAUCUCACUGAUUCACAUAAUACAAAA

[1500] SEQ ID NO:565-DsiRNA 279过客(有义)链

[1501] UGUAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGU

[1502] SEQ ID NO:566-DsiRNA 279引导(反义)链

[1503] ACAUCUCACUGAUUCACAUAAUACAAA

[1504] SEQ ID NO:567-DsiRNA 280过客(有义)链

[1505] GUAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUU

[1506] SEQ ID NO:568-DsiRNA 280引导(反义)链

[1507] AACAUCUCACUGAUUCACAUAAUACAA

[1508] SEQ ID NO:569-DsiRNA 281过客(有义)链

[1509] UAUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUA

[1510] SEQ ID NO:570-DsiRNA 281引导(反义)链

[1511] UAACAUCUCACUGAUUCACAUAAUACA

[1512] SEQ ID NO:571-DsiRNA 282过客(有义)链

[1513] AUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAG

[1514] SEQ ID NO:572-DsiRNA 282引导(反义)链

[1515] CUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAUAC

[1516] SEQ ID NO:573-DsiRNA 283过客(有义)链

[1517] UUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGU

[1518] SEQ ID NO:574-DsiRNA 283引导(反义)链

[1519] ACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAUA

[1520] SEQ ID NO:575-DsiRNA 284过客(有义)链

[1521] UAUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUA

[1522] SEQ ID NO:576-DsiRNA 284引导(反义)链

[1523] UACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAAU

[1524] SEQ ID NO:577-DsiRNA 285过客(有义)链

[1525] AUGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAG

[1526] SEQ ID NO:578-DsiRNA 285引导(反义)链

[1527] CUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUAA

[1528] SEQ ID NO:579-DsiRNA 286过客(有义)链

[1529] UGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGA

[1530] SEQ ID NO:580-DsiRNA 286引导(反义)链

[1531] UCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAUA

[1532] SEQ ID NO:581-DsiRNA 287过客(有义)链

[1533] GUGAAUCAGUGAGAUGUUAGUAGAA

[1534] SEQ ID NO:582-DsiRNA 287引导(反义)链

[1535] UUCUACUAACAUCUCACUGAUUCACAU

[1536] SEQ ID NO:583-DsiRNA 288过客(有义)链

[1537] GUGAGAUGUUAGUAGAAUAAGCCUU

[1538] SEQ ID NO:584-DsiRNA 288引导(反义)链

[1539] AAGGCUUAUUCUACUAACAUCUCACUG

[1540] SEQ ID NO:585-DsiRNA 289过客(有义)链

[1541] UUUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACA

[1542] SEQ ID NO:586-DsiRNA 289引导(反义)链

[1543] UGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAAAA

[1544] SEQ ID NO:587-DsiRNA 290过客(有义)链

[1545] UUUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAG

[1546] SEQ ID NO:588-DsiRNA 290引导(反义)链

[1547] CUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAAA

[1548] SEQ ID NO:589-DsiRNA 291过客(有义)链

[1549] UUCUAUUUAUGCAUUUGAGUACAGT

[1550] SEQ ID NO:590-DsiRNA 291引导(反义)链

[1551] ACUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAAAA

[1552] SEQ ID NO:591-DsiRNA 292过客(有义)链CUAUUUAUGCAUUUGAGUACAGUACSEQ ID NO:592-DsiRNA 292引导(反义)链GUACUGUACUCAAAUGCAUAAAUAGAASEQ ID NO:593-DsiRNA 293过客(有义)链UGCUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAASEQ ID NO:594-DsiRNA 293引导(反义)链UUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCACASEQ ID NO:-DsiRNA 294过客(有义)链GCUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAA 595SEQ ID NO:596-DsiRNA 294引导(反义)链UUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCACSEQ ID NO:597-DsiRNA 295过客(有义)链CUCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGSEQ ID NO:598-DsiRNA 295引导(反义)链CUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGCASEQ ID NO:599-DsiRNA 296过客(有义)链UCAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGASEQ ID NO:600-DsiRNA 296引导(反义)链

[1553] UCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAGC

[1554] SEQ ID NO:601-DsiRNA 297过客(有义)链

[1555] CAAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAA

[1556] SEQ ID NO:602-DsiRNA 297引导(反义)链

[1557] UUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGAG

[1558] SEQ ID NO:603-DsiRNA 298过客(有义)链

[1559] AAACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAA

[1560] SEQ ID NO:604-DsiRNA 298引导(反义)链

[1561] UUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUGA

[1562] SEQ ID NO:605-DsiRNA 299过客(有义)链

[1563] AACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAG

[1564] SEQ ID NO:606-DsiRNA 299引导(反义)链

[1565] CUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUUG

[1566] SEQ ID NO:607-DsiRNA 300过客(有义)链

[1567] ACUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGA

[1568] SEQ ID NO:608-DsiRNA 300引导(反义)链

[1569] UCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUUU

[1570] SEQ ID NO:609-DsiRNA 301过客(有义)链

[1571] CUGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGAT

[1572] SEQ ID NO:610-DsiRNA 301引导(反义)链

[1573] AUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGUU

[1574] SEQ ID NO:611-DsiRNA 302过客(有义)链

[1575] UGUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGATA

[1576] SEQ ID NO:612-DsiRNA 302引导(反义)链

[1577] UAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAGU

[1578] SEQ ID NO:613-DsiRNA 303过客(有义)链

[1579] GUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGAUAC

[1580] SEQ ID NO:614-DsiRNA 303引导(反义)链

[1581] GUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACAG

[1582] SEQ ID NO:615-DsiRNA 304过客(有义)链

[1583] UUAAAUGUUGGAAAAGAAAGAUACA

[1584] SEQ ID NO:616-DsiRNA 304引导(反义)链

[1585] UGUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAACA

[1586] SEQ ID NO:617-DsiRNA 305过客(有义)链

[1587] UAAAUGUUGGAAAAGAAAGAUACAA

[1588] SEQ ID NO:618-DsiRNA 305引导(反义)链

[1589] UUGUAUCUUUCUUUUCCAACAUUUAAC

[1590] SEQ ID NO:619-DsiRNA 306过客(有义)链

[1591] GCACUUGACUGAGAAGACAGACCCT

[1592] SEQ ID NO:620-DsiRNA 306引导(反义)链

[1593] AGGGUCUGUCUUCUCAGUCAAGUGCUU

[1594] SEQ ID NO:621-DsiRNA 307过客(有义)链

[1595] GAGAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAT

[1596] SEQ ID NO:622-DsiRNA 307引导(反义)链

[1597] AUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUCUCAA

[1598] SEQ ID NO:623-DsiRNA 308过客(有义)链

[1599] AGAAAAGAGGCUACUUGUGAAAATA

[1600] SEQ ID NO:624-DsiRNA 308引导(反义)链

[1601] UAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUCUCA

[1602] SEQ ID NO:625-DsiRNA 309过客(有义)链

[1603] GAAAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAA

[1604] SEQ ID NO:626-DsiRNA 309引导(反义)链

[1605] UUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUCUC

[1606] SEQ ID NO:627-DsiRNA 310过客(有义)链

[1607] AAAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAAT

[1608] SEQ ID NO:628-DsiRNA 310引导(反义)链

[1609] AUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUCU

[1610] SEQ ID NO:629-DsiRNA 311过客(有义)链

[1611] AAAGAGGCUACUUGUGAAAAUAATG

[1612] SEQ ID NO:630-DsiRNA 311引导(反义)链

[1613] CAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUUC

[1614] SEQ ID NO:631-DsiRNA 312过客(有义)链

[1615] AAGAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGA

[1616] SEQ ID NO:632-DsiRNA 312引导(反义)链

[1617] UCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUUU

[1618] SEQ ID NO:633-DsiRNA 313过客(有义)链

[1619] AGAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGAG

[1620] SEQ ID NO:634-DsiRNA 313引导(反义)链

[1621] CUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUUU

[1622] SEQ ID NO:635-DsiRNA 314过客(有义)链

[1623] GAGGCUACUUGUGAAAAUAAUGAGC

[1624] SEQ ID NO:636-DsiRNA 314引导(反义)链

[1625] GCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUCUU

[1626] SEQ ID NO:637-DsiRNA 315过客(有义)链

[1627] GGCUACUUGUGAAAAUAAUGAGCCC

[1628] SEQ ID NO:638-DsiRNA 315引导(反义)链

[1629] GGGCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCCUC

[1630] SEQ ID NO:639-DsiRNA 316过客(有义)链

[1631] CUACUUGUGAAAAUAAUGAGCCCCC

[1632] SEQ ID NO:640-DsiRNA 316引导(反义)链

[1633] GGGGGCUCAUUAUUUUCACAAGUAGCC

[1634] SEQ ID NO:641-DsiRNA 317过客(有义)链

[1635] UGAACCUGCCUUCUUACAUCUUGAG

[1636] SEQ ID NO:642-DsiRNA 317引导(反义)链

[1637] CUCAAGAUGUAAGAAGGCAGGUUCAAA

[1638] SEQ ID NO:643-DsiRNA 318过客(有义)链

[1639] AAAGUUACAAGUUUCUUUUCCCAAG

[1640] SEQ ID NO:644-DsiRNA 318引导(反义)链

[1641] CUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUUCC

[1642] SEQ ID NO:645-DsiRNA 319过客(有义)链

[1643] AAGUUACAAGUUUCUUUUCCCAAGT

[1644] SEQ ID NO:646-DsiRNA 319引导(反义)链

[1645] ACUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUUC

[1646] SEQ ID NO:647-DsiRNA 320过客(有义)链

[1647] AGUUACAAGUUUCUUUUCCCAAGTT

[1648] SEQ ID NO:648-DsiRNA 320引导(反义)链

[1649] AACUUGGGAAAAGAAACUUGUAACUUU

[1650] SEQ ID NO:649-DsiRNA 321过客(有义)链

[1651] AGUUUCUUUUCCCAAGUUUCCCAGT

[1652] SEQ ID NO:650-DsiRNA 321引导(反义)链

[1653] ACUGGGAAACUUGGGAAAAGAAACUUG

[1654] SEQ ID NO:651-DsiRNA 322过客(有义)链

[1655] CAACAGUAUUUUCUAAUAACCAGTA

[1656] SEQ ID NO:652-DsiRNA 322引导(反义)链

[1657] UACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUGGC

[1658] SEQ ID NO:653-DsiRNA 323过客(有义)链

[1659] AACAGUAUUUUCUAAUAACCAGUAT

[1660] SEQ ID NO:654-DsiRNA 323引导(反义)链

[1661] AUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUGG

[1662] SEQ ID NO:655-DsiRNA 324过客(有义)链

[1663] ACAGUAUUUUCUAAUAACCAGUATA

[1664] SEQ ID NO:656-DsiRNA 324引导(反义)链

[1665] UAUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUUG

[1666] SEQ ID NO:657-DsiRNA 325过客(有义)链

[1667] CAGUAUUUUCUAAUAACCAGUAUAT

[1668] SEQ ID NO:658-DsiRNA 325引导(反义)链

[1669] AUAUACUGGUUAUUAGAAAAUACUGUU

[1670] SEQ ID NO:659-DsiRNA 326过客(有义)链

[1671] UUGUGAUUGUUAUCAGGAAAAAATA

[1672] SEQ ID NO:660-DsiRNA 326引导(反义)链

[1673] UAUUUUUUCCUGAUAACAAUCACAAUA

[1674] SEQ ID NO:661-DsiRNA 327过客(有义)链

[1675] UGUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAUAT

[1676] SEQ ID NO:662-DsiRNA 327引导(反义)链

[1677] AUAUUUUUUCCUGAUAACAAUCACAAU

[1678] SEQ ID NO:663-DsiRNA 328过客(有义)链

[1679] GUGAUUGUUAUCAGGAAAAAAUATA

[1680] SEQ ID NO:664-DsiRNA 328引导(反义)链

[1681] UAUAUUUUUUCCUGAUAACAAUCACAA

[1682] SEQ ID NO:665-DsiRNA 329过客(有义)链

[1683] UGAUUGUUAUCAGGAAAAAAUAUAT

[1684] SEQ ID NO:666-DsiRNA 329引导(反义)链

[1685] AUAUAUUUUUUCCUGAUAACAAUCACA

[1686] SEQ ID NO:667-DsiRNA 330过客(有义)链

[1687] GAUUGUUAUCAGGAAAAAAUAUATT

[1688] SEQ ID NO:668-DsiRNA 330引导(反义)链

[1689] AAUAUAUUUUUUCCUGAUAACAAUCAC

[1690] SEQ ID NO:669-DsiRNA 331过客(有义)链

[1691] AUUGUUAUCAGGAAAAAAUAUAUTA

[1692] SEQ ID NO:670-DsiRNA 331引导(反义)链

[1693] UAAUAUAUUUUUUCCUGAUAACAAUCA

[1694] SEQ ID NO:671-DsiRNA 332过客(有义)链

[1695] UUGUUAUCAGGAAAAAAUAUAUUAA

[1696] SEQ ID NO:672-DsiRNA 332引导(反义)链

[1697] UUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAACAAUC

[1698] SEQ ID NO:673-DsiRNA 333过客(有义)链

[1699] UGUUAUCAGGAAAAAAUAUAUUAAA

[1700] SEQ ID NO:674-DsiRNA 333引导(反义)链

[1701] UUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAACAAU

[1702] SEQ ID NO:675-DsiRNA 334过客(有义)链

[1703] GUUAUCAGGAAAAAAUAUAUUAAAT

[1704] SEQ ID NO:676-DsiRNA 334引导(反义)链

[1705] AUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAACAA

[1706] SEQ ID NO:677-DsiRNA 335过客(有义)链

[1707] UUAUCAGGAAAAAAUAUAUUAAATG

[1708] SEQ ID NO:678-DsiRNA 335引导(反义)链

[1709] CAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAACA

[1710] SEQ ID NO:679-DsiRNA 336过客(有义)链

[1711] UAUCAGGAAAAAAUAUAUUAAAUGG

[1712] SEQ ID NO:680-DsiRNA 336引导(反义)链

[1713] CCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAAC

[1714] SEQ ID NO:681-DsiRNA 337过客(有义)链

[1715] AUCAGGAAAAAAUAUAUUAAAUGGC

[1716] SEQ ID NO:682-DsiRNA 337引导(反义)链

[1717] GCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGAUAA

[1718] SEQ ID NO:683-DsiRNA 338过客(有义)链

[1719] AGGAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGA

[1720] SEQ ID NO:684-DsiRNA 338引导(反义)链

[1721] UCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGA

[1722] SEQ ID NO:685-DsiRNA 339过客(有义)链

[1723] GGAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGAT

[1724] SEQ ID NO:686-DsiRNA 339引导(反义)链

[1725] AUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCUG

[1726] SEQ ID NO:687-DsiRNA 340过客(有义)链

[1727] GAAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGATA

[1728] SEQ ID NO:688-DsiRNA 340引导(反义)链

[1729] UAUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCCU

[1730] SEQ ID NO:689-DsiRNA 341过客(有义)链

[1731] AAAAAAUAUAUUAAAUGGCUGAUAG

[1732] SEQ ID NO:690-DsiRNA 341引导(反义)链

[1733] CUAUCAGCCAUUUAAUAUAUUUUUUCC

[1734] SEQ ID NO:691-DsiRNA 342过客(有义)链

[1735] UAUUUUCUUUCUGCUUUUAAAAATT

[1736] SEQ ID NO:692-DsiRNA 342引导(反义)链

[1737] AAUUUUUAAAAGCAGAAAGAAAAUACG

[1738] SEQ ID NO:693-DsiRNA 343过客(有义)链

[1739] AUUUUCUUUCUGCUUUUAAAAAUTA

[1740] SEQ ID NO:694-DsiRNA 343引导(反义)链

[1741] UAAUUUUUAAAAGCAGAAAGAAAAUAC

[1742] SEQ ID NO:695-DsiRNA 344过客(有义)链

[1743] UCUUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCA

[1744] SEQ ID NO:696-DsiRNA 344引导(反义)链

[1745] UGAAUAAUUUUUAAAAGCAGAAAGAAA

[1746] SEQ ID NO:697-DsiRNA 345过客(有义)链

[1747] CUUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCAG

[1748] SEQ ID NO:698-DsiRNA 345引导(反义)链

[1749] CUGAAUAAUUUUUAAAAGCAGAAAGAA

[1750] SEQ ID NO:699-DsiRNA 346过客(有义)链

[1751] UUUCUGCUUUUAAAAAUUAUUCAGG

[1752] SEQ ID NO:700-DsiRNA 346引导(反义)链

[1753] CCUGAAUAAUUUUUAAAAGCAGAAAGA

[1754] SEQ ID NO:701-DsiRNA 347过客(有义)链

[1755] CUACUAAAAACACAAAAAUUAGCCA

[1756] SEQ ID NO:702-DsiRNA 347引导(反义)链

[1757] UGGCUAAUUUUUGUGUUUUUAGUAGAG

[1758] SEQ ID NO:703-DsiRNA 348过客(有义)链

[1759] CAAGAUAAGGAAAUCAGGAAGUGTA

[1760] SEQ ID NO:704-DsiRNA 348引导(反义)链

[1761] UACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUGAU

[1762] SEQ ID NO:705-DsiRNA 349过客(有义)链

[1763] AAGAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAA

[1764] SEQ ID NO:706-DsiRNA 349引导(反义)链

[1765] UUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUGA

[1766] SEQ ID NO:707-DsiRNA 350过客(有义)链

[1767] AGAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAT

[1768] SEQ ID NO:708-DsiRNA 350引导(反义)链

[1769] AUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUUG

[1770] SEQ ID NO:709-DsiRNA 351过客(有义)链

[1771] GAUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAATA

[1772] SEQ ID NO:710-DsiRNA 351引导(反义)链

[1773] UAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCUU

[1774] SEQ ID NO:711-DsiRNA 352过客(有义)链

[1775] AUAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUAT

[1776] SEQ ID NO:712-DsiRNA 352引导(反义)链

[1777] AUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUCU

[1778] SEQ ID NO:713-DsiRNA 353过客(有义)链

[1779] UAAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUATT

[1780] SEQ ID NO:714-DsiRNA 353引导(反义)链

[1781] AAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAUC

[1782] SEQ ID NO:715-DsiRNA 354过客(有义)链

[1783] AAGGAAAUCAGGAAGUGUAAUAUTC

[1784] SEQ ID NO:716-DsiRNA 354引导(反义)链

[1785] GAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUAU

[1786] SEQ ID NO:717-DsiRNA 355过客(有义)链

[1787] AGGAAAUCAGGAAGUGUAAUAUUCT

[1788] SEQ ID NO:718-DsiRNA 355引导(反义)链

[1789] AGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUUA

[1790] SEQ ID NO:719-DsiRNA 356过客(有义)链

[1791] GGAAAUCAGGAAGUGUAAUAUUCTT

[1792] SEQ ID NO:720-DsiRNA 356引导(反义)链

[1793] AAGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCUU

[1794] SEQ ID NO:721-DsiRNA 357过客(有义)链

[1795] GAAAUCAGGAAGUGUAAUAUUCUTA

[1796] SEQ ID NO:722-DsiRNA 357引导(反义)链

[1797] UAAGAAUAUUACACUUCCUGAUUUCCU

[1798] SEQ ID NO:723-DsiRNA 358过客(有义)链

[1799] CUAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCT

[1800] SEQ ID NO:724-DsiRNA 358引导(反义)链

[1801] AGAAGAAAUAAGAAUGCAUUCAUAGGC

[1802] SEQ ID NO:725-DsiRNA 359过客(有义)链

[1803] UAUGAAUGCAUUCUUAUUUCUUCTT

[1804] SEQ ID NO:726-DsiRNA 359引导(反义)链

[1805] AAGAAGAAAUAAGAAUGCAUUCAUAGG

[1806] SEQ ID NO:727-DsiRNA 360过客(有义)链

[1807] CUACCACACCCAGCUAGUUUUUUTT

[1808] SEQ ID NO:728-DsiRNA 360引导(反义)链

[1809] AAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGUAGUG

[1810] SEQ ID NO:729-DsiRNA 361过客(有义)链

[1811] CCACACCCAGCUAGUUUUUUUUUGT

[1812] SEQ ID NO:730-DsiRNA 361引导(反义)链

[1813] ACAAAAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGUA

[1814] SEQ ID NO:731-DsiRNA 362过客(有义)链

[1815] CACACCCAGCUAGUUUUUUUUUGTA

[1816] SEQ ID NO:732-DsiRNA 362引导(反义)链

[1817] UACAAAAAAAAAACUAGCUGGGUGUGGU

[1818] SEQ ID NO:733-DsiRNA 363过客(有义)链

[1819] GCUAGGAUUACAGGUGUGAGCUACC

[1820] SEQ ID NO:734-DsiRNA 363引导(反义)链

[1821] GGUAGCUCACACCUGUAAUCCUAGCAC

[1822] SEQ ID NO:735-DsiRNA 364过客(有义)链

[1823] CUAGGAUUACAGGUGUGAGCUACCA

[1824] SEQ ID NO:736-DsiRNA 364引导(反义)链

[1825] UGGUAGCUCACACCUGUAAUCCUAGCA

[1826] SEQ ID NO:737-DsiRNA 365过客(有义)链

[1827] CCAUGCCUGGUCCAACAUUCUUCAT

[1828] SEQ ID NO:738-DsiRNA 365引导(反义)链

[1829] AUGAAGAAUGUUGGACCAGGCAUGGUA

[1830] SEQ ID NO:739-DsiRNA 366过客(有义)链

[1831] UGCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUGTT

[1832] SEQ ID NO:740-DsiRNA 366引导(反义)链

[1833] AACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCACU

[1834] SEQ ID NO:741-DsiRNA 367过客(有义)链

[1835] GCAGAGUAUGAGCCUGAUUUUGUTT

[1836] SEQ ID NO:742-DsiRNA 367引导(反义)链

[1837] AAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCAC

[1838] SEQ ID NO:743-DsiRNA 368过客(有义)链

[1839] CAGAGUAUGAGCCUGAUUUUGUUTA

[1840] SEQ ID NO:744-DsiRNA 368引导(反义)链

[1841] UAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGCA

[1842] SEQ ID NO:745-DsiRNA 369过客(有义)链

[1843] AGAGUAUGAGCCUGAUUUUGUUUAA

[1844] SEQ ID NO:746-DsiRNA 369引导(反义)链

[1845] UUAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUGC

[1846] SEQ ID NO:747-DsiRNA 370过客(有义)链

[1847] GAGUAUGAGCCUGAUUUUGUUUAAA

[1848] SEQ ID NO:748-DsiRNA 370引导(反义)链

[1849] UUUAAACAAAAUCAGGCUCAUACUCUG

[1850] SEQ ID NO:749-DsiRNA 371过客(有义)

[1851] GGGUGAAACCCCAUCUCUACUAAAA

[1852] SEQ ID NO:750-DsiRNA 371引导(反义)链

[1853] UUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACCCAG

[1854] SEQ ID NO:751-DsiRNA 372过客(有义)链

[1855] GUGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAA

[1856] SEQ ID NO:752-DsiRNA 372引导(反义)链

[1857] UUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACCC

[1858] SEQ ID NO:753-DsiRNA 373过客(有义)链

[1859] UGAAACCCCAUCUCUACUAAAAAAT

[1860] SEQ ID NO:754-DsiRNA 373引导(反义)链

[1861] AUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCACC

[1862] SEQ ID NO:755-DsiRNA 374过客(有义)链

[1863] GAAACCCCAUCUCUACUAAAAAATG

[1864] SEQ ID NO:756-DsiRNA 374引导(反义)链

[1865] CAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCAC

[1866] SEQ ID NO:757-DsiRNA 375引导(反义)链

[1867] AAACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGC

[1868] SEQ ID NO:758-DsiRNA 375引导(反义)链

[1869] GCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUCA

[1870] SEQ ID NO:759-DsiRNA 376过客(有义)链

[1871] AACCCCAUCUCUACUAAAAAAUGCA

[1872] SEQ ID NO:760-DsiRNA 376引导(反义)链

[1873] UGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGUUUC

[1874] SEQ ID NO:761-DsiRNA 377过客(有义)链

[1875] CCCAUCUCUACUAAAAAAUGCAAAA

[1876] SEQ ID NO:762-DsiRNA 377引导(反义)链

[1877] UUUUGCAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGU

[1878] SEQ ID NO:763-DsiRNA 378过客(有义)链

[1879] AUCAAAACCCUUAUGGCAGACUGTT

[1880] SEQ ID NO:764-DsiRNA 378引导(反义)链

[1881] AACAGUCUGCCAUAAGGGUUUUGAUAU

[1882] SEQ ID NO:765-DsiRNA 379过客(有义)链

[1883] UAUUUUAUUUGUCGUGCUUAUAUGT

[1884] SEQ ID NO:766-DsiRNA 379引导(反义)链

[1885] ACAUAUAAGCACGACAAAUAAAAUACA

[1886] SEQ ID NO:767-DsiRNA 380过客(有义)链

[1887] GUGUUGCCCAAGUUUCUAUGGUGAA

[1888] SEQ ID NO:768-DsiRNA 380引导(反义)链

[1889] UUCACCAUAGAAACUUGGGCAACACAU

[1890] SEQ ID NO:769-DsiRNA 381过客(有义)链

[1891] GCCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGTA

[1892] SEQ ID NO:770-DsiRNA 381引导(反义)链

[1893] UACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCAA

[1894] SEQ ID NO:771-DsiRNA 382过客(有义)链

[1895] CCCAAGUUUCUAUGGUGAACGGUAT

[1896] SEQ ID NO:772-DsiRNA 382引导(反义)链

[1897] AUACCGUUCACCAUAGAAACUUGGGCA

[1898] SEQ ID NO:773-DsiRNA 383过客(有义)链

[1899] ACUUUCAGCAUGAGAAAAUAACUCC

[1900] SEQ ID NO:774-DsiRNA 383引导(反义)链

[1901] GGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUGA

[1902] SEQ ID NO:775-DsiRNA 384过客(有义)链

[1903] CUUUCAGCAUGAGAAAAUAACUCCT

[1904] SEQ ID NO:776-DsiRNA 384引导(反义)链

[1905] AGGAGUUAUUUUCUCAUGCUGAAAGUG

[1906] SEQ ID NO:777-PNPLA3寡核苷酸1过客(有义)链

[1907] UGAGUGACAACGUACCCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1908] SEQ ID NO:778-PNPLA3寡核苷酸1引导(反义)链

[1909] UAAGGGUACGUUGUCACUCAGG

[1910] SEQ ID NO:779-PNPLA3寡核苷酸2过客(有义)链

[1911] GAGUGACAACGUACCCUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1912] SEQ ID NO:780-PNPLA3寡核苷酸2引导(反义)链

[1913] UGAAGGGUACGUUGUCACUCGG

[1914] SEQ ID NO:781-PNPLA3寡核苷酸3过客(有义)链

[1915] AGUGACAACGUACCCUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1916] SEQ ID NO:782-PNPLA3寡核苷酸3引导(反义)链

[1917] UUGAAGGGUACGUUGUCACUGG

[1918] SEQ ID NO:783-PNPLA3寡核苷酸4过客(有义)链

[1919] UGACAACGUACCCUUCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1920] SEQ ID NO:784-PNPLA3寡核苷酸4引导(反义)链

[1921] UAAUGAAGGGUACGUUGUCAGG

[1922] SEQ ID NO:785-PNPLA3寡核苷酸5过客(有义)链

[1923] GACAACGUACCCUUCAUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1924] SEQ ID NO:786-PNPLA3寡核苷酸5引导(反义)链

[1925] UCAAUGAAGGGUACGUUGUCGG

[1926] SEQ ID NO:787-PNPLA3寡核苷酸6过客(有义)链

[1927] CAACGUACCCUUCAUUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1928] SEQ ID NO:788-PNPLA3寡核苷酸6引导(反义)链

[1929] UAUCAAUGAAGGGUACGUUGGG

[1930] SEQ ID NO:789-PNPLA3寡核苷酸7过客(有义)链

[1931] AACGUACCCUUCAUUGAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1932] SEQ ID NO:790-PNPLA3寡核苷酸7引导(反义)链

[1933] UCAUCAAUGAAGGGUACGUUGG

[1934] SEQ ID NO:791-PNPLA3寡核苷酸8过客(有义)链

[1935] ACGUACCCUUCAUUGAUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1936] SEQ ID NO:792-PNPLA3寡核苷酸8引导(反义)链

[1937] UGCAUCAAUGAAGGGUACGUGG

[1938] SEQ ID NO:793-PNPLA3寡核苷酸9过客(有义)链

[1939] CGUACCCUUCAUUGAUGCCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1940] SEQ ID NO:794-PNPLA3寡核苷酸9引导(反义)链

[1941] UGGCAUCAAUGAAGGGUACGGG

[1942] SEQ ID NO:795-PNPLA3寡核苷酸10过客(有义)链

[1943] UACCCUUCAUUGAUGCCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1944] SEQ ID NO:796-PNPLA3寡核苷酸10引导(反义)链

[1945] UUUGGCAUCAAUGAAGGGUAGG

[1946] SEQ ID NO:797-PNPLA3寡核苷酸11过客(有义)链

[1947] CACGAACUUUCUUCAUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1948] SEQ ID NO:798-PNPLA3寡核苷酸11引导(反义)链

[1949] UCACAUGAAGAAAGUUCGUGGG

[1950] SEQ ID NO:799-PNPLA3寡核苷酸12过客(有义)链

[1951] ACGAACUUUCUUCAUGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1952] SEQ ID NO:800-PNPLA3寡核苷酸12引导(反义)链

[1953] UCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG

[1954] SEQ ID NO:801-PNPLA3寡核苷酸13过客(有义)链

[1955] CGAACUUUCUUCAUGUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1956] SEQ ID NO:802-PNPLA3寡核苷酸13引导(反义)链

[1957] UUCCACAUGAAGAAAGUUCGGG

[1958] SEQ ID NO:803-PNPLA3寡核苷酸14过客(有义)链

[1959] ACUUUCUUCAUGUGGACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1960] SEQ ID NO:804-PNPLA3寡核苷酸14引导(反义)链

[1961] UAUGUCCACAUGAAGAAAGUGG

[1962] SEQ ID NO:805-PNPLA3寡核苷酸15过客(有义)链

[1963] UUUCUUCAUGUGGACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1964] SEQ ID NO:806-PNPLA3寡核苷酸15引导(反义)链

[1965] UUGAUGUCCACAUGAAGAAAGG

[1966] SEQ ID NO:807-PNPLA3寡核苷酸16过客(有义)链

[1967] CUUCAUGUGGACAUCACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1968] SEQ ID NO:808-PNPLA3寡核苷酸16引导(反义)链

[1969] UUGGUGAUGUCCACAUGAAGGG

[1970] SEQ ID NO:809-PNPLA3寡核苷酸17过客(有义)链

[1971] AUGUGGACAUCACCAAGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1972] SEQ ID NO:810-PNPLA3寡核苷酸17引导(反义)链

[1973] UAGCUUGGUGAUGUCCACAUGG

[1974] SEQ ID NO:811-PNPLA3寡核苷酸18过客(有义)链

[1975] UGUGGACAUCACCAAGCUCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1976] SEQ ID NO:812-PNPLA3寡核苷酸18引导(反义)链

[1977] UGAGCUUGGUGAUGUCCACAGG

[1978] SEQ ID NO:813-PNPLA3寡核苷酸19过客(有义)链

[1979] GUGGACAUCACCAAGCUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1980] SEQ ID NO:814-PNPLA3寡核苷酸19引导(反义)链

[1981] UUGAGCUUGGUGAUGUCCACGG

[1982] SEQ ID NO:815-PNPLA3寡核苷酸20过客(有义)链

[1983] UGGACAUCACCAAGCUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1984] SEQ ID NO:816-PNPLA3寡核苷酸20引导(反义)链

[1985] UCUGAGCUUGGUGAUGUCCAGG

[1986] SEQ ID NO:817-PNPLA3寡核苷酸21过客(有义)链

[1987] AGAUAUGCCUUCGAGGAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1988] SEQ ID NO:818-PNPLA3寡核苷酸21引导(反义)链

[1989] UUAUCCUCGAAGGCAUAUCUGG

[1990] SEQ ID NO:819-PNPLA3寡核苷酸22过客(有义)链

[1991] AUGCCUUCGAGGAUAUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1992] SEQ ID NO:820-PNPLA3寡核苷酸22引导(反义)链

[1993] UCAAAUAUCCUCGAAGGCAUGG

[1994] SEQ ID NO:821-PNPLA3寡核苷酸23过客(有义)链

[1995] GCCUUCGAGGAUAUUUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[1996] SEQ ID NO:822-PNPLA3寡核苷酸23引导(反义)链

[1997] UUCCAAAUAUCCUCGAAGGCGG

[1998] SEQ ID NO:823-PNPLA3寡核苷酸24过客(有义)链

[1999] UGAAGUCAUCCUCAGAAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2000] SEQ ID NO:824-PNPLA3寡核苷酸24引导(反义)链

[2001] UCCUUCUGAGGAUGACUUCAGG

[2002] SEQ ID NO:825-PNPLA3寡核苷酸25过客(有义)链

[2003] GAAGUCAUCCUCAGAAGGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2004] SEQ ID NO:826-PNPLA3寡核苷酸25引导(反义)链

[2005] UCCCUUCUGAGGAUGACUUCGG

[2006] SEQ ID NO:827-PNPLA3寡核苷酸26过客(有义)链

[2007] AUCCUCAGAAGGGAUGGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2008] SEQ ID NO:828-PNPLA3寡核苷酸26引导(反义)链

[2009] UAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGG

[2010] SEQ ID NO:829-PNPLA3寡核苷酸27过客(有义)链

[2011] AGUGAAGAAAUGAAAGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2012] SEQ ID NO:830-PNPLA3寡核苷酸27引导(反义)链

[2013] UUGUCUUUCAUUUCUUCACUGG

[2014] SEQ ID NO:831-PNPLA3寡核苷酸28过客(有义)链

[2015] AAGAAAUGAAAGACAAAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2016] SEQ ID NO:832-PNPLA3寡核苷酸28引导(反义)链

[2017] UCCUUUGUCUUUCAUUUCUUGG

[2018] SEQ ID NO:833-PNPLA3寡核苷酸29过客(有义)链

[2019] AGAAAUGAAAGACAAAGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2020] SEQ ID NO:834-PNPLA3寡核苷酸29引导(反义)链

[2021] UACCUUUGUCUUUCAUUUCUGG

[2022] SEQ ID NO:835-PNPLA3寡核苷酸30过客(有义)链

[2023] GAAAUGAAAGACAAAGGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2024] SEQ ID NO:836-PNPLA3寡核苷酸30引导(反义)链

[2025] UCACCUUUGUCUUUCAUUUCGG

[2026] SEQ ID NO:837-PNPLA3寡核苷酸31过客(有义)链

[2027] AAAUGAAAGACAAAGGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2028] SEQ ID NO:838-PNPLA3寡核苷酸31引导(反义)链

[2029] UCCACCUUUGUCUUUCAUUUGG

[2030] SEQ ID NO:839-PNPLA3寡核苷酸32过客(有义)链

[2031] AAUGAAAGACAAAGGUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2032] SEQ ID NO:840-PNPLA3寡核苷酸32引导(反义)链

[2033] UUCCACCUUUGUCUUUCAUUGG

[2034] SEQ ID NO:841-PNPLA3寡核苷酸33过客(有义)链

[2035] AUGAAAGACAAAGGUGGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2036] SEQ ID NO:842-PNPLA3寡核苷酸33引导(反义)链

[2037] UAUCCACCUUUGUCUUUCAUGG

[2038] SEQ ID NO:843-PNPLA3寡核苷酸34过客(有义)链

[2039] UGAAAGACAAAGGUGGAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2040] SEQ ID NO:844-PNPLA3寡核苷酸34引导(反义)链

[2041] UUAUCCACCUUUGUCUUUCAGG

[2042] SEQ ID NO:845-PNPLA3寡核苷酸35过客(有义)链

[2043] GAAAGACAAAGGUGGAUACAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2044] SEQ ID NO:846-PNPLA3寡核苷酸35引导(反义)链

[2045] UGUAUCCACCUUUGUCUUUCGG

[2046] SEQ ID NO:847-PNPLA3寡核苷酸36过客(有义)链

[2047] AAGACAAAGGUGGAUACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2048] SEQ ID NO:848-PNPLA3寡核苷酸36引导(反义)链

[2049] UAUGUAUCCACCUUUGUCUUGG

[2050] SEQ ID NO:849-PNPLA3寡核苷酸37过客(有义)链

[2051] AGACAAAGGUGGAUACAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2052] SEQ ID NO:850-PNPLA3寡核苷酸37引导(反义)链

[2053] UCAUGUAUCCACCUUUGUCUGG

[2054] SEQ ID NO:851-PNPLA3寡核苷酸38过客(有义)链

[2055] GACAAAGGUGGAUACAUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2056] SEQ ID NO:852-PNPLA3寡核苷酸38引导(反义)链

[2057] UUCAUGUAUCCACCUUUGUCGG

[2058] SEQ ID NO:853-PNPLA3寡核苷酸39过客引导(有义)链

[2059] ACAAAGGUGGAUACAUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2060] SEQ ID NO:854-PNPLA3寡核苷酸39引导(反义)链

[2061] UCUCAUGUAUCCACCUUUGUGG

[2062] SEQ ID NO:855-PNPLA3寡核苷酸40过客(有义)链

[2063] AAGGUGGAUACAUGAGCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2064] SEQ ID NO:856-PNPLA3寡核苷酸40引导(反义)链

[2065] UUUGCUCAUGUAUCCACCUUGG

[2066] SEQ ID NO:857-PNPLA3寡核苷酸41过客(有义)链

[2067] AGGUGGAUACAUGAGCAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2068] SEQ ID NO:858-PNPLA3寡核苷酸41引导(反义)链

[2069] UCUUGCUCAUGUAUCCACCUGG

[2070] SEQ ID NO:859-PNPLA3寡核苷酸42过客(有义)链

[2071] UGGAUACAUGAGCAAGAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2072] SEQ ID NO:860-PNPLA3寡核苷酸42引导(反义)链

[2073] UAAUCUUGCUCAUGUAUCCAGG

[2074] SEQ ID NO:861-PNPLA3寡核苷酸43过客(有义)链

[2075] GGAUACAUGAGCAAGAUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2076] SEQ ID NO:862-PNPLA3寡核苷酸43引导(反义)链

[2077] UAAAUCUUGCUCAUGUAUCCGG

[2078] SEQ ID NO:863-PNPLA3寡核苷酸44过客(有义)链

[2079] GAUACAUGAGCAAGAUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2080] SEQ ID NO:864-PNPLA3寡核苷酸44引导(反义)链

[2081] UCAAAUCUUGCUCAUGUAUCGG

[2082] SEQ ID NO:865-PNPLA3寡核苷酸45过客(有义)链

[2083] AUACAUGAGCAAGAUUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2084] SEQ ID NO:866-PNPLA3寡核苷酸45引导(反义)链

[2085] UGCAAAUCUUGCUCAUGUAUGG

[2086] SEQ ID NO:867-PNPLA3寡核苷酸46过客(有义)链

[2087] UACAUGAGCAAGAUUUGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2088] SEQ ID NO:868-PNPLA3寡核苷酸46引导(反义)链

[2089] UUGCAAAUCUUGCUCAUGUAGG

[2090] SEQ ID NO:869-PNPLA3寡核苷酸47过客(有义)链

[2091] ACAUGAGCAAGAUUUGCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2092] SEQ ID NO:870-PNPLA3寡核苷酸47引导(反义)链

[2093] UUUGCAAAUCUUGCUCAUGUGG

[2094] SEQ ID NO:871-PNPLA3寡核苷酸48过客(有义)链

[2095] UGAGCAAGAUUUGCAACUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2096] SEQ ID NO:872-PNPLA3寡核苷酸48引导(反义)链

[2097] UAAGUUGCAAAUCUUGCUCAGG

[2098] SEQ ID NO:873-PNPLA3寡核苷酸49过客(有义)链

[2099] GAGCAAGAUUUGCAACUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2100] SEQ ID NO:874-PNPLA3寡核苷酸49引导(反义)链

[2101] UCAAGUUGCAAAUCUUGCUCGG

[2102] SEQ ID NO:875-PNPLA3寡核苷酸50过客(有义)链

[2103] AGCAAGAUUUGCAACUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2104] SEQ ID NO:876-PNPLA3寡核苷酸50引导(反义)链

[2105] UGCAAGUUGCAAAUCUUGCUGG

[2106] SEQ ID NO:877-PNPLA3寡核苷酸51过客(有义)链

[2107] GCAAGAUUUGCAACUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2108] SEQ ID NO:878-PNPLA3寡核苷酸51引导(反义)链

[2109] UAGCAAGUUGCAAAUCUUGCGG

[2110] SEQ ID NO:879-PNPLA3寡核苷酸52过客(有义)链

[2111] CAAGAUUUGCAACUUGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2112] SEQ ID NO:880-PNPLA3寡核苷酸52引导(反义)链

[2113] UUAGCAAGUUGCAAAUCUUGGG

[2114] SEQ ID NO:881-PNPLA3寡核苷酸53过客(有义)链

[2115] AAGAUUUGCAACUUGCUACAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2116] SEQ ID NO:882-PNPLA3寡核苷酸53引导(反义)链

[2117] UGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGG

[2118] SEQ ID NO:883-PNPLA3寡核苷酸54过客(有义)链

[2119] AGAUUUGCAACUUGCUACCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2120] SEQ ID NO:884-PNPLA3寡核苷酸54引导(反义)链

[2121] UGGUAGCAAGUUGCAAAUCUGG

[2122] SEQ ID NO:885-PNPLA3寡核苷酸55过客(有义)链

[2123] AUUUGCAACUUGCUACCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2124] SEQ ID NO:886-PNPLA3寡核苷酸55引导(反义)链

[2125] UUGGGUAGCAAGUUGCAAAUGG

[2126] SEQ ID NO:887-PNPLA3寡核苷酸56过客(有义)链

[2127] UUGCAACUUGCUACCCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2128] SEQ ID NO:888-PNPLA3寡核苷酸56引导(反义)链

[2129] UAAUGGGUAGCAAGUUGCAAGG

[2130] SEQ ID NO:889-PNPLA3寡核苷酸57过客(有义)链

[2131] UGCAACUUGCUACCCAUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2132] SEQ ID NO:890-PNPLA3寡核苷酸57引导(反义)链

[2133] UUAAUGGGUAGCAAGUUGCAGG

[2134] SEQ ID NO:891-PNPLA3寡核苷酸58过客(有义)链

[2135] GCAACUUGCUACCCAUUAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2136] SEQ ID NO:892-PNPLA3寡核苷酸58引导(反义)链

[2137] UCUAAUGGGUAGCAAGUUGCGG

[2138] SEQ ID NO:893-PNPLA3寡核苷酸59过客(有义)链

[2139] CAACUUGCUACCCAUUAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2140] SEQ ID NO:894-PNPLA3寡核苷酸59引导(反义)链

[2141] UCCUAAUGGGUAGCAAGUUGGG

[2142] SEQ ID NO:895-PNPLA3寡核苷酸60过客(有义)链

[2143] CUUGCUACCCAUUAGGAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2144] SEQ ID NO:896-PNPLA3寡核苷酸60引导(反义)链

[2145] UUAUCCUAAUGGGUAGCAAGGG

[2146] SEQ ID NO:897-PNPLA3寡核苷酸61过客(有义)链

[2147] UGCUACCCAUUAGGAUAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2148] SEQ ID NO:898-PNPLA3寡核苷酸61引导(反义)链

[2149] UAUUAUCCUAAUGGGUAGCAGG

[2150] SEQ ID NO:899-PNPLA3寡核苷酸62过客(有义)链

[2151] AUUAGGAUAAUGUCUUAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2152] SEQ ID NO:900-PNPLA3寡核苷酸62引导(反义)链

[2153] UCAUAAGACAUUAUCCUAAUGG

[2154] SEQ ID NO:901-PNPLA3寡核苷酸63过客(有义)链

[2155] UUAGGAUAAUGUCUUAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2156] SEQ ID NO:902-PNPLA3寡核苷酸63引导(反义)链

[2157] UACAUAAGACAUUAUCCUAAGG

[2158] SEQ ID NO:903-PNPLA3寡核苷酸64过客(有义)链

[2159] UGCGAUUGUCCAGAGACUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2160] SEQ ID NO:904-PNPLA3寡核苷酸64引导(反义)链

[2161] UCAGUCUCUGGACAAUCGCAGG

[2162] SEQ ID NO:905-PNPLA3寡核苷酸65过客(有义)链

[2163] CGAUUGUCCAGAGACUGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2164] SEQ ID NO:906-PNPLA3寡核苷酸65引导(反义)链

[2165] UACCAGUCUCUGGACAAUCGGG

[2166] SEQ ID NO:907-PNPLA3寡核苷酸66过客(有义)链

[2167] GUCCAGAGACUGGUGACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2168] SEQ ID NO:908-PNPLA3寡核苷酸66引导(反义)链

[2169] UAUGUCACCAGUCUCUGGACGG

[2170] SEQ ID NO:909-PNPLA3寡核苷酸67过客(有义)链

[2171] AGAGACUGGUGACAUGGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2172] SEQ ID NO:910-PNPLA3寡核苷酸67引导(反义)链

[2173] UAGCCAUGUCACCAGUCUCUGG

[2174] SEQ ID NO:911-PNPLA3寡核苷酸68过客(有义)链

[2175] ACUGGUGACAUGGCUUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2176] SEQ ID NO:912-PNPLA3寡核苷酸68引导(反义)链

[2177] UUGGAAGCCAUGUCACCAGUGG

[2178] SEQ ID NO:913-PNPLA3寡核苷酸69过客(有义)链

[2179] CUCCACCUUUCCCAGUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2180] SEQ ID NO:914-PNPLA3寡核苷酸69引导(反义)链

[2181] UAAAACUGGGAAAGGUGGAGGG

[2182] SEQ ID NO:915-PNPLA3寡核苷酸70过客(有义)链

[2183] CACCUUUCCCAGUUUUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2184] SEQ ID NO:916-PNPLA3寡核苷酸70引导(反义)链

[2185] UUGAAAAACUGGGAAAGGUGGG

[2186] SEQ ID NO:917-PNPLA3寡核苷酸71过客(有义)链

[2187] AGUUUUUCACUAGAGAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2188] SEQ ID NO:918-PNPLA3寡核苷酸71引导(反义)链

[2189] UUCUUCUCUAGUGAAAAACUGG

[2190] SEQ ID NO:919-PNPLA3寡核苷酸72过客(有义)链

[2191] AGCAGAUUCUUUCAGAGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2192] SEQ ID NO:920-PNPLA3寡核苷酸72引导(反义)链

[2193] UACCUCUGAAAGAAUCUGCUGG

[2194] SEQ ID NO:921-PNPLA3寡核苷酸73过客(有义)链

[2195] GCAGAUUCUUUCAGAGGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2196] SEQ ID NO:922-PNPLA3寡核苷酸73引导(反义)链

[2197] UCACCUCUGAAAGAAUCUGCGG

[2198] SEQ ID NO:923-PNPLA3寡核苷酸74过客(有义)链

[2199] AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2200] SEQ ID NO:924-PNPLA3寡核苷酸74引导(反义)链

[2201] UAGCACCUCUGAAAGAAUCUGG

[2202] SEQ ID NO:925-PNPLA3寡核苷酸75过客(有义)链

[2203] AGGUGCUAAAGUUUCCCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2204] SEQ ID NO:926-PNPLA3寡核苷酸75引导(反义)链

[2205] UAUGGGAAACUUUAGCACCUGG

[2206] SEQ ID NO:927-PNPLA3寡核苷酸76过客(有义)链

[2207] AAAGUUUCCCAUCUUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2208] SEQ ID NO:928-PNPLA3寡核苷酸76引导(反义)链

[2209] UCACAAAGAUGGGAAACUUUGG

[2210] SEQ ID NO:929-PNPLA3寡核苷酸77过客(有义)链

[2211] AGUUUCCCAUCUUUGUGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2212] SEQ ID NO:930-PNPLA3寡核苷酸77引导(反义)链

[2213] UUGCACAAAGAUGGGAAACUGG

[2214] SEQ ID NO:931-PNPLA3寡核苷酸78过客(有义)链

[2215] AGCCUCUGAGCUGAGUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2216] SEQ ID NO:932-PNPLA3寡核苷酸78引导(反义)链

[2217] UCCAACUCAGCUCAGAGGCUGG

[2218] SEQ ID NO:933-PNPLA3寡核苷酸79过客(有义)链

[2219] GCCUCUGAGCUGAGUUGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2220] SEQ ID NO:934-PNPLA3寡核苷酸79引导(反义)链

[2221] UACCAACUCAGCUCAGAGGCGG

[2222] SEQ ID NO:935-PNPLA3寡核苷酸80过客(有义)链

[2223] CCUCUGAGCUGAGUUGGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2224] SEQ ID NO:936-PNPLA3寡核苷酸80引导(反义)链

[2225] UAACCAACUCAGCUCAGAGGGG

[2226] SEQ ID NO:937-PNPLA3寡核苷酸81过客(有义)链

[2227] CUCUGAGCUGAGUUGGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2228] SEQ ID NO:938-PNPLA3寡核苷酸81引导(反义)链

[2229] UAAACCAACUCAGCUCAGAGGG

[2230] SEQ ID NO:939-PNPLA3寡核苷酸82过客(有义)链

[2231] UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2232] SEQ ID NO:940-PNPLA3寡核苷酸82引导(反义)链

[2233] UAAAACCAACUCAGCUCAGAGG

[2234] SEQ ID NO:941-PNPLA3寡核苷酸83过客(有义)链

[2235] UGAGCUGAGUUGGUUUUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2236] SEQ ID NO:942-PNPLA3寡核苷酸83引导(反义)链

[2237] UAUAAAACCAACUCAGCUCAGG

[2238] SEQ ID NO:943-PNPLA3寡核苷酸84过客(有义)链

[2239] UGAGUUGGUUUUAUGAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2240] SEQ ID NO:944-PNPLA3寡核苷酸84引导(反义)链

[2241] UUUUUCAUAAAACCAACUCAGG

[2242] SEQ ID NO:945-PNPLA3寡核苷酸85过客(有义)链

[2243] GAGUUGGUUUUAUGAAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2244] SEQ ID NO:946-PNPLA3寡核苷酸85引导(反义)链

[2245] UCUUUUCAUAAAACCAACUCGG

[2246] SEQ ID NO:947-PNPLA3寡核苷酸86过客(有义)链

[2247] UUGGUUUUAUGAAAAGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2248] SEQ ID NO:948-PNPLA3寡核苷酸86引导(反义)链

[2249] UUAGCUUUUCAUAAAACCAAGG

[2250] SEQ ID NO:949-PNPLA3寡核苷酸87过客(有义)链

[2251] UGGUUUUAUGAAAAGCUAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2252] SEQ ID NO:950-PNPLA3寡核苷酸87引导(反义)链

[2253] UCUAGCUUUUCAUAAAACCAGG

[2254] SEQ ID NO:951-PNPLA3寡核苷酸88过客(有义)链

[2255] GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2256] SEQ ID NO:952-PNPLA3寡核苷酸88引导(反义)链

[2257] UCCUAGCUUUUCAUAAAACCGG

[2258] SEQ ID NO:953-PNPLA3寡核苷酸89过客(有义)链

[2259] UUUUAUGAAAAGCUAGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2260] SEQ ID NO:954-PNPLA3寡核苷酸89引导(反义)链

[2261] UUUCCUAGCUUUUCAUAAAAGG

[2262] SEQ ID NO:955-PNPLA3寡核苷酸90过客(有义)链

[2263] UAUGAAAAGCUAGGAAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2264] SEQ ID NO:956-PNPLA3寡核苷酸90引导(反义)链

[2265] UUGCUUCCUAGCUUUUCAUAGG

[2266] SEQ ID NO:957-PNPLA3寡核苷酸91过客(有义)链

[2267] AUGAAAAGCUAGGAAGCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2268] SEQ ID NO:958-PNPLA3寡核苷酸91引导(反义)链

[2269] UUUGCUUCCUAGCUUUUCAUGG

[2270] SEQ ID NO:959-PNPLA3寡核苷酸92过客(有义)链

[2271] CCAGCACUUAACUCUAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2272] SEQ ID NO:960-PNPLA3寡核苷酸92引导(反义)链

[2273] UUAUUAGAGUUAAGUGCUGGGG

[2274] SEQ ID NO:961-PNPLA3寡核苷酸93过客(有义)链

[2275] CAGCACUUAACUCUAAUACAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2276] SEQ ID NO:962-PNPLA3寡核苷酸93引导(反义)链

[2277] UGUAUUAGAGUUAAGUGCUGGG

[2278] SEQ ID NO:963-PNPLA3寡核苷酸94过客(有义)链

[2279] UAAUACAUCAGCAUGCGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2280] SEQ ID NO:964-PNPLA3寡核苷酸94引导(反义)链

[2281] UAACGCAUGCUGAUGUAUUAGG

[2282] SEQ ID NO:965-PNPLA3寡核苷酸95过客(有义)链

[2283] AAUACAUCAGCAUGCGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2284] SEQ ID NO:966-PNPLA3寡核苷酸95引导(反义)链

[2285] UUAACGCAUGCUGAUGUAUUGG

[2286] SEQ ID NO:967-PNPLA3寡核苷酸96过客(有义)链

[2287] UGCGUUAAUUCAGCUGGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2288] SEQ ID NO:968-PNPLA3寡核苷酸96引导(反义)链

[2289] UAACCAGCUGAAUUAACGCAGG

[2290] SEQ ID NO:969-PNPLA3寡核苷酸97过客(有义)链

[2291] GCGUUAAUUCAGCUGGUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2292] SEQ ID NO:970-PNPLA3寡核苷酸97引导(反义)链

[2293] UCAACCAGCUGAAUUAACGCGG

[2294] SEQ ID NO:971-PNPLA3寡核苷酸98过客(有义)链

[2295] CGUUAAUUCAGCUGGUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2296] SEQ ID NO:972-PNPLA3寡核苷酸98引导(反义)链

[2297] UCCAACCAGCUGAAUUAACGGG

[2298] SEQ ID NO:973-PNPLA3寡核苷酸99过客(有义)链

[2299] UUAAUUCAGCUGGUUGGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2300] SEQ ID NO:974-PNPLA3寡核苷酸99引导(反义)链

[2301] UUCCCAACCAGCUGAAUUAAGG

[2302] SEQ ID NO:975-PNPLA3寡核苷酸100过客(有义)链

[2303] UAAUUCAGCUGGUUGGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2304] SEQ ID NO:976-PNPLA3寡核苷酸100引导(反义)链

[2305] UUUCCCAACCAGCUGAAUUAGG

[2306] SEQ ID NO:977-PNPLA3寡核苷酸101过客(有义)链

[2307] GCAGAGGGUCCCUUACUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2308] SEQ ID NO:978-PNPLA3寡核苷酸101引导(反义)链

[2309] UUCAGUAAGGGACCCUCUGCGG

[2310] SEQ ID NO:979-PNPLA3寡核苷酸102过客(有义)链

[2311] CUAUUAAUGGUCAGACUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2312] SEQ ID NO:980-PNPLA3寡核苷酸102引导(反义)链

[2313] UACAGUCUGACCAUUAAUAGGG

[2314] SEQ ID NO:981-PNPLA3寡核苷酸103过客(有义)链

[2315] UAUUAAUGGUCAGACUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2316] SEQ ID NO:982-PNPLA3寡核苷酸103引导(反义)链

[2317] UAACAGUCUGACCAUUAAUAGG

[2318] SEQ ID NO:983-PNPLA3寡核苷酸104过客(有义)链

[2319] AUUAAUGGUCAGACUGUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2320] SEQ ID NO:984-PNPLA3寡核苷酸104引导(反义)链

[2321] UGAACAGUCUGACCAUUAAUGG

[2322] SEQ ID NO:985-PNPLA3寡核苷酸105过客(有义)链

[2323] UUAAUGGUCAGACUGUUCCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2324] SEQ ID NO:986-PNPLA3寡核苷酸105引导(反义)链

[2325] UGGAACAGUCUGACCAUUAAGG

[2326] SEQ ID NO:987-PNPLA3寡核苷酸106过客(有义)链

[2327] UAAUGGUCAGACUGUUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2328] SEQ ID NO:988-PNPLA3寡核苷酸106引导(反义)链

[2329] UUGGAACAGUCUGACCAUUAGG

[2330] SEQ ID NO:989-PNPLA3寡核苷酸107过客(有义)链

[2331] AAUGGUCAGACUGUUCCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2332] SEQ ID NO:990-PNPLA3寡核苷酸107引导(反义)链

[2333] UCUGGAACAGUCUGACCAUUGG

[2334] SEQ ID NO:991-PNPLA3寡核苷酸108过客(有义)链

[2335] AGAACACCUUUUUCACCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2336] SEQ ID NO:992-PNPLA3寡核苷酸108引导(反义)链

[2337] UUAGGUGAAAAAGGUGUUCUGG

[2338] SEQ ID NO:993-PNPLA3寡核苷酸109过客(有义)链

[2339] GAACACCUUUUUCACCUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2340] SEQ ID NO:994-PNPLA3寡核苷酸109引导(反义)链

[2341] UUUAGGUGAAAAAGGUGUUCGG

[2342] SEQ ID NO:995-PNPLA3寡核苷酸110过客(有义)链

[2343] AACACCUUUUUCACCUAACAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2344] SEQ ID NO:996-PNPLA3寡核苷酸110引导(反义)链

[2345] UGUUAGGUGAAAAAGGUGUUGG

[2346] SEQ ID NO:997-PNPLA3寡核苷酸111过客(有义)链

[2347] ACACCUUUUUCACCUAACUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2348] SEQ ID NO:998-PNPLA3寡核苷酸111引导(反义)链

[2349] UAGUUAGGUGAAAAAGGUGUGG

[2350] SEQ ID NO:999-PNPLA3寡核苷酸112过客(有义)链

[2351] CACCUUUUUCACCUAACUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2352] SEQ ID NO:1000-PNPLA3寡核苷酸112引导(反义)链

[2353] UUAGUUAGGUGAAAAAGGUGGG

[2354] SEQ ID NO:1001-PNPLA3寡核苷酸113过客(有义)链

[2355] ACCUUUUUCACCUAACUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2356] SEQ ID NO:1002-PNPLA3寡核苷酸113引导(反义)链

[2357] UUUAGUUAGGUGAAAAAGGUGG

[2358] SEQ ID NO:1003-PNPLA3寡核苷酸114过客(有义)链

[2359] CUUUUUCACCUAACUAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2360] SEQ ID NO:1004-PNPLA3寡核苷酸114引导(反义)链

[2361] UUUUUAGUUAGGUGAAAAAGGG

[2362] SEQ ID NO:1005-PNPLA3寡核苷酸115过客(有义)链

[2363] UUUUCACCUAACUAAAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2364] SEQ ID NO:1006-PNPLA3寡核苷酸115引导(反义)链

[2365] UUAUUUUAGUUAGGUGAAAAGG

[2366] SEQ ID NO:1007-PNPLA3寡核苷酸116过客(有义)链

[2367] UUCACCUAACUAAAAUAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2368] SEQ ID NO:1008-PNPLA3寡核苷酸116引导(反义)链

[2369] UAUUAUUUUAGUUAGGUGAAGG

[2370] SEQ ID NO:1009-PNPLA3寡核苷酸117过客(有义)链

[2371] UCACCUAACUAAAAUAAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2372] SEQ ID NO:1010-PNPLA3寡核苷酸117引导(反义)链

[2373] UCAUUAUUUUAGUUAGGUGAGG

[2374] SEQ ID NO:1011-PNPLA3寡核苷酸118过客(有义)链

[2375] CACCUAACUAAAAUAAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2376] SEQ ID NO:1012-PNPLA3寡核苷酸118引导(反义)链

[2377] UACAUUAUUUUAGUUAGGUGGG

[2378] SEQ ID NO:1013-PNPLA3寡核苷酸119过客(有义)链

[2379] ACCUAACUAAAAUAAUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2380] SEQ ID NO:1014-PNPLA3寡核苷酸119引导(反义)链

[2381] UAACAUUAUUUUAGUUAGGUGG

[2382] SEQ ID NO:1015-PNPLA3寡核苷酸120过客(有义)链

[2383] CCUAACUAAAAUAAUGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2384] SEQ ID NO:1016-PNPLA3寡核苷酸120引导(反义)链

[2385] UAAACAUUAUUUUAGUUAGGGG

[2386] SEQ ID NO:1017-PNPLA3寡核苷酸121过客(有义)链

[2387] CUAACUAAAAUAAUGUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2388] SEQ ID NO:1018-PNPLA3寡核苷酸121引导(反义)链

[2389] UUAAACAUUAUUUUAGUUAGGG

[2390] SEQ ID NO:1019-PNPLA3寡核苷酸122过客(有义)链

[2391] UAACUAAAAUAAUGUUUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2392] SEQ ID NO:1020-PNPLA3寡核苷酸122引导(反义)链

[2393] UUUAAACAUUAUUUUAGUUAGG

[2394] SEQ ID NO:1021-PNPLA3寡核苷酸123过客(有义)链

[2395] AACUAAAAUAAUGUUUAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2396] SEQ ID NO:1022-PNPLA3寡核苷酸123引导(反义)链

[2397] UUUUAAACAUUAUUUUAGUUGG

[2398] SEQ ID NO:1023-PNPLA3寡核苷酸124过客(有义)链

[2399] ACUAAAAUAAUGUUUAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2400] SEQ ID NO:1024-PNPLA3寡核苷酸124引导(反义)链

[2401] UCUUUAAACAUUAUUUUAGUGG

[2402] SEQ ID NO:1025-PNPLA3寡核苷酸125过客(有义)链

[2403] CUAAAAUAAUGUUUAAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2404] SEQ ID NO:1026-PNPLA3寡核苷酸125引导(反义)链

[2405] UUCUUUAAACAUUAUUUUAGGG

[2406] SEQ ID NO:1027-PNPLA3寡核苷酸126过客(有义)链

[2407] UAAAAUAAUGUUUAAAGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2408] SEQ ID NO:1028-PNPLA3寡核苷酸126引导(反义)链

[2409] UCUCUUUAAACAUUAUUUUAGG

[2410] SEQ ID NO:1029-PNPLA3寡核苷酸127过客(有义)链

[2411] AAGAGUUUUGUAUAAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2412] SEQ ID NO:1030-PNPLA3寡核苷酸127引导(反义)链

[2413] UAUUUUUAUACAAAACUCUUGG

[2414] SEQ ID NO:1031-PNPLA3寡核苷酸128过客(有义)链

[2415] GUUUUGUAUAAAAAUGUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2416] SEQ ID NO:1032-PNPLA3寡核苷酸128引导(反义)链

[2417] UUUACAUUUUUAUACAAAACGG

[2418] SEQ ID NO:1033-PNPLA3寡核苷酸129过客(有义)链

[2419] UUGUAUAAAAAUGUAAGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2420] SEQ ID NO:1034-PNPLA3寡核苷酸129引导(反义)链

[2421] UUCCUUACAUUUUUAUACAAGG

[2422] SEQ ID NO:1035-PNPLA3寡核苷酸130过客(有义)链

[2423] UGUAUAAAAAUGUAAGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2424] SEQ ID NO:1036-PNPLA3寡核苷酸130引导(反义)链

[2425] UUUCCUUACAUUUUUAUACAGG

[2426] SEQ ID NO:1037-PNPLA3寡核苷酸131过客(有义)链

[2427] GUAUAAAAAUGUAAGGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2428] SEQ ID NO:1038-PNPLA3寡核苷酸131引导(反义)链

[2429] UCUUCCUUACAUUUUUAUACGG

[2430] SEQ ID NO:1039-PNPLA3寡核苷酸132过客(有义)链

[2431] AUGUAAGGAAGCGUUGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2432] SEQ ID NO:1040-PNPLA3寡核苷酸132引导(反义)链

[2433] UUAACAACGCUUCCUUACAUGG

[2434] SEQ ID NO:1041-PNPLA3寡核苷酸133过客(有义)链

[2435] UUUUGUAUUAUGUGAAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2436] SEQ ID NO:1042-PNPLA3寡核苷酸133引导(反义)链

[2437] UUGAUUCACAUAAUACAAAAGG

[2438] SEQ ID NO:1043-PNPLA3寡核苷酸134过客(有义)链

[2439] UUUGUAUUAUGUGAAUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2440] SEQ ID NO:1044-PNPLA3寡核苷酸134引导(反义)链

[2441] UCUGAUUCACAUAAUACAAAGG

[2442] SEQ ID NO:1045-PNPLA3寡核苷酸135过客(有义)链

[2443] UUGUAUUAUGUGAAUCAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2444] SEQ ID NO:1046-PNPLA3寡核苷酸135引导(反义)链

[2445] UACUGAUUCACAUAAUACAAGG

[2446] SEQ ID NO:1047-PNPLA3寡核苷酸136过客(有义)链

[2447] GUAUUAUGUGAAUCAGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2448] SEQ ID NO:1048-PNPLA3寡核苷酸136引导(反义)链

[2449] UUCACUGAUUCACAUAAUACGG

[2450] SEQ ID NO:1049-PNPLA3寡核苷酸137过客(有义)链

[2451] UAUUAUGUGAAUCAGUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2452] SEQ ID NO:1050-PNPLA3寡核苷酸137引导(反义)链

[2453] UCUCACUGAUUCACAUAAUAGG

[2454] SEQ ID NO:1051-PNPLA3寡核苷酸138过客(有义)链

[2455] AUUAUGUGAAUCAGUGAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2456] SEQ ID NO:1052-PNPLA3寡核苷酸138引导(反义)链

[2457] UUCUCACUGAUUCACAUAAUGG

[2458] SEQ ID NO:1053-PNPLA3寡核苷酸139过客(有义)链

[2459] UUAUGUGAAUCAGUGAGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2460] SEQ ID NO:1054-PNPLA3寡核苷酸139引导(反义)链

[2461] UAUCUCACUGAUUCACAUAAGG

[2462] SEQ ID NO:1055-PNPLA3寡核苷酸140过客(有义)链

[2463] UAUGUGAAUCAGUGAGAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2464] SEQ ID NO:1056-PNPLA3寡核苷酸140引导(反义)链

[2465] UCAUCUCACUGAUUCACAUAGG

[2466] SEQ ID NO:1057-PNPLA3寡核苷酸141过客(有义)链

[2467] AUGUGAAUCAGUGAGAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2468] SEQ ID NO:1058-PNPLA3寡核苷酸141引导(反义)链

[2469] UACAUCUCACUGAUUCACAUGG

[2470] SEQ ID NO:1059-PNPLA3寡核苷酸142过客(有义)链

[2471] UGUGAAUCAGUGAGAUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2472] SEQ ID NO:1060-PNPLA3寡核苷酸142引导(反义)链

[2473] UAACAUCUCACUGAUUCACAGG

[2474] SEQ ID NO:1061-PNPLA3寡核苷酸143过客(有义)链

[2475] GUGAAUCAGUGAGAUGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2476] SEQ ID NO:1062-PNPLA3寡核苷酸143引导(反义)链

[2477] UUAACAUCUCACUGAUUCACGG

[2478] SEQ ID NO:1063-PNPLA3寡核苷酸144过客(有义)链

[2479] GUGAGAUGUUAGUAGAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2480] SEQ ID NO:1064-PNPLA3寡核苷酸144引导(反义)链

[2481] UUAUUCUACUAACAUCUCACGG

[2482] SEQ ID NO:1065-PNPLA3寡核苷酸145过客(有义)链

[2483] UUUCUAUUUAUGCAUUUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2484] SEQ ID NO:1066-PNPLA3寡核苷酸145引导(反义)链

[2485] UUCAAAUGCAUAAAUAGAAAGG

[2486] SEQ ID NO:1067-PNPLA3寡核苷酸146过客(有义)链

[2487] CUAUUUAUGCAUUUGAGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2488] SEQ ID NO:1068-PNPLA3寡核苷酸146引导(反义)链

[2489] UUACUCAAAUGCAUAAAUAGGG

[2490] SEQ ID NO:1069-PNPLA3寡核苷酸147过客(有义)链

[2491] UGCUCAAACUGUUAAAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2492] SEQ ID NO:1070-PNPLA3寡核苷酸147引导(反义)链

[2493] UACAUUUAACAGUUUGAGCAGG

[2494] SEQ ID NO:1071-PNPLA3寡核苷酸148过客(有义)链

[2495] GCUCAAACUGUUAAAUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2496] SEQ ID NO:1072-PNPLA3寡核苷酸148引导(反义)链

[2497] UAACAUUUAACAGUUUGAGCGG

[2498] SEQ ID NO:1073-PNPLA3寡核苷酸149过客(有义)链

[2499] CUCAAACUGUUAAAUGUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2500] SEQ ID NO:1074-PNPLA3寡核苷酸149引导(反义)链

[2501] UCAACAUUUAACAGUUUGAGGG

[2502] SEQ ID NO:1075-PNPLA3寡核苷酸150过客(有义)链

[2503] UCAAACUGUUAAAUGUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2504] SEQ ID NO:1076-PNPLA3寡核苷酸150引导(反义)链

[2505] UCCAACAUUUAACAGUUUGAGG

[2506] SEQ ID NO:1077-PNPLA3寡核苷酸151过客(有义)链

[2507] CAAACUGUUAAAUGUUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2508] SEQ ID NO:1078-PNPLA3寡核苷酸151引导(反义)链

[2509] UUCCAACAUUUAACAGUUUGGG

[2510] SEQ ID NO:1079-PNPLA3寡核苷酸152过客(有义)链

[2511] AAACUGUUAAAUGUUGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2512] SEQ ID NO:1080-PNPLA3寡核苷酸152引导(反义)链

[2513] UUUCCAACAUUUAACAGUUUGG

[2514] SEQ ID NO:1081-PNPLA3寡核苷酸153过客(有义)链

[2515] AACUGUUAAAUGUUGGAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2516] SEQ ID NO:1082-PNPLA3寡核苷酸153引导(反义)链

[2517] UUUUCCAACAUUUAACAGUUGG

[2518] SEQ ID NO:1083-PNPLA3寡核苷酸154过客(有义)链

[2519] UGUUAAAUGUUGGAAAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2520] SEQ ID NO:1084-PNPLA3寡核苷酸154引导(反义)链

[2521] UUCUUUUCCAACAUUUAACAGG

[2522] SEQ ID NO:1085-PNPLA3寡核苷酸155过客(有义)链

[2523] GUUAAAUGUUGGAAAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2524] SEQ ID NO:1086-PNPLA3寡核苷酸155引导(反义)链

[2525] UUUCUUUUCCAACAUUUAACGG

[2526] SEQ ID NO:1087-PNPLA3寡核苷酸156过客(有义)链

[2527] UUAAAUGUUGGAAAAGAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2528] SEQ ID NO:1088-PNPLA3寡核苷酸156引导(反义)链

[2529] UUUUCUUUUCCAACAUUUAAGG

[2530] SEQ ID NO:1089-PNPLA3寡核苷酸157过客(有义)链

[2531] UAAAUGUUGGAAAAGAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2532] SEQ ID NO:1090-PNPLA3寡核苷酸157引导(反义)链

[2533] UCUUUCUUUUCCAACAUUUAGG

[2534] SEQ ID NO:1091-PNPLA3寡核苷酸158过客(有义)链

[2535] AGAAAAGAGGCUACUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2536] SEQ ID NO:1092-PNPLA3寡核苷酸158引导(反义)链

[2537] UCACAAGUAGCCUCUUUUCUGG

[2538] SEQ ID NO:1093-PNPLA3寡核苷酸159过客(有义)链

[2539] GAAAAGAGGCUACUUGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2540] SEQ ID NO:1094-PNPLA3寡核苷酸159引导(反义)链

[2541] UUCACAAGUAGCCUCUUUUCGG

[2542] SEQ ID NO:1095-PNPLA3寡核苷酸160过客(有义)链

[2543] AAAAGAGGCUACUUGUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2544] SEQ ID NO:1096-PNPLA3寡核苷酸160引导(反义)链

[2545] UUUCACAAGUAGCCUCUUUUGG

[2546] SEQ ID NO:1097-PNPLA3寡核苷酸161过客(有义)链

[2547] AGAGGCUACUUGUGAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2548] SEQ ID NO:1098-PNPLA3寡核苷酸161引导(反义)链

[2549] UAUUUUCACAAGUAGCCUCUGG

[2550] SEQ ID NO:1099-PNPLA3寡核苷酸162过客(有义)链

[2551] GAGGCUACUUGUGAAAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2552] SEQ ID NO:1100-PNPLA3寡核苷酸162引导(反义)链

[2553] UUAUUUUCACAAGUAGCCUCGG

[2554] SEQ ID NO:1101-PNPLA3寡核苷酸163过客(有义)链

[2555] AAAGUUACAAGUUUCUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2556] SEQ ID NO:1102-PNPLA3寡核苷酸163引导(反义)链

[2557] UAAAAGAAACUUGUAACUUUGG

[2558] SEQ ID NO:1103-PNPLA3寡核苷酸164过客(有义)链

[2559] CAACAGUAUUUUCUAAUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2560] SEQ ID NO:1104-PNPLA3寡核苷酸164引导(反义)链

[2561] UUUAUUAGAAAAUACUGUUGGG

[2562] SEQ ID NO:1105-PNPLA3寡核苷酸165过客(有义)链

[2563] AACAGUAUUUUCUAAUAACAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2564] SEQ ID NO:1106-PNPLA3寡核苷酸165引导(反义)链

[2565] UGUUAUUAGAAAAUACUGUUGG

[2566] SEQ ID NO:1107-PNPLA3寡核苷酸166过客(有义)链

[2567] ACAGUAUUUUCUAAUAACCAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2568] SEQ ID NO:1108-PNPLA3寡核苷酸166引导(反义)链

[2569] UGGUUAUUAGAAAAUACUGUGG

[2570] SEQ ID NO:1109-PNPLA3寡核苷酸167过客(有义)链

[2571] CAGUAUUUUCUAAUAACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2572] SEQ ID NO:1110-PNPLA3寡核苷酸167引导(反义)链

[2573] UUGGUUAUUAGAAAAUACUGGG

[2574] SEQ ID NO:1111-PNPLA3寡核苷酸168过客(有义)链

[2575] UUGUGAUUGUUAUCAGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2576] SEQ ID NO:1112-PNPLA3寡核苷酸168引导(反义)链

[2577] UUUCCUGAUAACAAUCACAAGG

[2578] SEQ ID NO:1113-PNPLA3寡核苷酸169过客(有义)链

[2579] UGUGAUUGUUAUCAGGAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2580] SEQ ID NO:1114-PNPLA3寡核苷酸169引导(反义)链

[2581] UUUUCCUGAUAACAAUCACAGG

[2582] SEQ ID NO:1115-PNPLA3寡核苷酸170过客(有义)链

[2583] GUGAUUGUUAUCAGGAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2584] SEQ ID NO:1116-PNPLA3寡核苷酸170引导(反义)链

[2585] UUUUUCCUGAUAACAAUCACGG

[2586] SEQ ID NO:1117-PNPLA3寡核苷酸171过客(有义)链

[2587] UGAUUGUUAUCAGGAAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2588] SEQ ID NO:1118-PNPLA3寡核苷酸171引导(反义)链

[2589] UUUUUUCCUGAUAACAAUCAGG

[2590] SEQ ID NO:1119-PNPLA3寡核苷酸172过客(有义)链

[2591] GAUUGUUAUCAGGAAAAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2592] SEQ ID NO:1120-PNPLA3寡核苷酸172引导(反义)链

[2593] UUUUUUUCCUGAUAACAAUCGG

[2594] SEQ ID NO:1121-PNPLA3寡核苷酸173过客(有义)链

[2595] AUUGUUAUCAGGAAAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2596] SEQ ID NO:1122-PNPLA3寡核苷酸173引导(反义)链

[2597] UAUUUUUUCCUGAUAACAAUGG

[2598] SEQ ID NO:1123-PNPLA3寡核苷酸174过客(有义)链

[2599] UUGUUAUCAGGAAAAAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2600] SEQ ID NO:1124-PNPLA3寡核苷酸174引导(反义)链

[2601] UUAUUUUUUCCUGAUAACAAGG

[2602] SEQ ID NO:1125-PNPLA3寡核苷酸175过客(有义)链

[2603] UGUUAUCAGGAAAAAAUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2604] SEQ ID NO:1126-PNPLA3寡核苷酸175引导(反义)链

[2605] UAUAUUUUUUCCUGAUAACAGG

[2606] SEQ ID NO:1127-PNPLA3寡核苷酸176过客(有义)链

[2607] GUUAUCAGGAAAAAAUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2608] SEQ ID NO:1128-PNPLA3寡核苷酸176引导(反义)链

[2609] UUAUAUUUUUUCCUGAUAACGG

[2610] SEQ ID NO:1129-PNPLA3寡核苷酸177过客(有义)链

[2611] UUAUCAGGAAAAAAUAUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2612] SEQ ID NO:1130-PNPLA3寡核苷酸177引导(反义)链

[2613] UAUAUAUUUUUUCCUGAUAAGG

[2614] SEQ ID NO:1131-PNPLA3寡核苷酸178过客(有义)链

[2615] AGGAAAAAAUAUAUUAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2616] SEQ ID NO:1132-PNPLA3寡核苷酸178引导(反义)链

[2617] UAUUUAAUAUAUUUUUUCCUGG

[2618] SEQ ID NO:1133-PNPLA3寡核苷酸179过客(有义)链

[2619] GGAAAAAAUAUAUUAAAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2620] SEQ ID NO:1134-PNPLA3寡核苷酸179引导(反义)链

[2621] UCAUUUAAUAUAUUUUUUCCGG

[2622] SEQ ID NO:1135-PNPLA3寡核苷酸180过客(有义)链

[2623] GAAAAAAUAUAUUAAAUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2624] SEQ ID NO:1136-PNPLA3寡核苷酸180引导(反义)链

[2625] UCCAUUUAAUAUAUUUUUUCGG

[2626] SEQ ID NO:1137-PNPLA3寡核苷酸181过客(有义)链

[2627] AUUUUCUUUCUGCUUUUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2628] SEQ ID NO:1138-PNPLA3寡核苷酸181引导(反义)链

[2629] UUUAAAAGCAGAAAGAAAAUGG

[2630] SEQ ID NO:1139-PNPLA3寡核苷酸182过客(有义)链

[2631] UCUUUCUGCUUUUAAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2632] SEQ ID NO:1140-PNPLA3寡核苷酸182引导(反义)链

[2633] UAUUUUUAAAAGCAGAAAGAGG

[2634] SEQ ID NO:1141-PNPLA3寡核苷酸183过客(有义)链

[2635] UAAGGAAAUCAGGAAGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2636] SEQ ID NO:1142-PNPLA3寡核苷酸183引导(反义)链

[2637] UACACUUCCUGAUUUCCUUAGG

[2638] SEQ ID NO:1143-PNPLA3寡核苷酸184过客(有义)链

[2639] AAGGAAAUCAGGAAGUGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2640] SEQ ID NO:1144-PNPLA3寡核苷酸184引导(反义)链

[2641] UUACACUUCCUGAUUUCCUUGG

[2642] SEQ ID NO:1145-PNPLA3寡核苷酸185过客(有义)链

[2643] GGAAAUCAGGAAGUGUAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2644] SEQ ID NO:1146-PNPLA3寡核苷酸185引导(反义)链

[2645] UAUUACACUUCCUGAUUUCCGG

[2646] SEQ ID NO:1147-PNPLA3寡核苷酸186过客(有义)链

[2647] CCACACCCAGCUAGUUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2648] SEQ ID NO:1148-PNPLA3寡核苷酸186引导(反义)链

[2649] UAAAAACUAGCUGGGUGUGGGG

[2650] SEQ ID NO:1149-PNPLA3寡核苷酸187过客(有义)链

[2651] CACACCCAGCUAGUUUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2652] SEQ ID NO:1150-PNPLA3寡核苷酸187引导(反义)链

[2653] UAAAAAACUAGCUGGGUGUGGG

[2654] SEQ ID NO:1151-PNPLA3寡核苷酸188过客(有义)链

[2655] CUAGGAUUACAGGUGUGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2656] SEQ ID NO:1152-PNPLA3寡核苷酸188引导(反义)链

[2657] UCUCACACCUGUAAUCCUAGGG

[2658] SEQ ID NO:1153-PNPLA3寡核苷酸189过客(有义)链

[2659] AGAGUAUGAGCCUGAUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2660] SEQ ID NO:1154-PNPLA3寡核苷酸189引导(反义)链

[2661] UAAAAUCAGGCUCAUACUCUGG

[2662] SEQ ID NO:1155-PNPLA3寡核苷酸190过客(有义)链

[2663] GAGUAUGAGCCUGAUUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2664] SEQ ID NO:1156-PNPLA3寡核苷酸190引导(反义)链

[2665] UCAAAAUCAGGCUCAUACUCGG

[2666] SEQ ID NO:1157-PNPLA3寡核苷酸191过客(有义)链

[2667] CCCAUCUCUACUAAAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2668] SEQ ID NO:1158-PNPLA3寡核苷酸191引导(反义)链

[2669] UAUUUUUUAGUAGAGAUGGGGG

[2670] SEQ ID NO:1159-PNPLA3寡核苷酸192过客(有义)链

[2671] ACUUUCAGCAUGAGAAAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2672] SEQ ID NO:1160-PNPLA3寡核苷酸192引导(反义)链

[2673] UAUUUUCUCAUGCUGAAAGUGG

[2674] SEQ ID NO:1161-PNPLA3寡核苷酸193过客(有义)链

[2675] CUGAGCUGAGUUGGUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2676] SEQ ID NO:1162-PNPLA3寡核苷酸193引导(反义)链

[2677] UUAAAACCAACUCAGCUCAGGG

[2678] SEQ ID NO:1163-PNPLA3寡核苷酸194过客(有义)链

[2679] GCUGAGUUGGUUUUAUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC

[2680] SEQ ID NO:1164-PNPLA3寡核苷酸194引导(有义)链

[2681] UUUCAUAAAACCAACUCAGCGG

[2682] SEQ ID NO:1165-PNPLA3对照过客(有义)链

[2683] CUGUUGAAUUUUGUAUUAUA

[2684] SEQ ID NO:1166-PNPLA3对照引导(反义)链

[2685] UAUAAUACAAAAUUCAACAGGG

[2686] SEQ ID NO:1167-靶序列1

[2687] CAACGTACCCTTCATTGAT

[2688] SEQ ID NO:1168-靶序列2

[2689] TGAAAGACAAAGGTGGATA

[2690] SEQ ID NO:1169-靶序列3

[2691] TACATGAGCAAGATTTGCA

[2692] SEQ ID NO:1170-靶序列4

[2693] TGAGCAAGATTTGCAACTT

[2694] SEQ ID NO:1171-靶序列5

[2695] CTCTGAGCTGAGTTGGTTT

[2696] SEQ ID NO:1172-靶序列6

[2697] CTTTTTCACCTAACTAAAA

[2698] SEQ ID NO:1173-靶序列7

[2699] TTCACCTAACTAAAATAAT

[2700] SEQ ID NO:1174-靶序列8

[2701] CTAACTAAAATAATGTTTA

[2702] SEQ ID NO:1175-靶序列9

[2703] CTGAGCTGAGTTGGTTTTA

[2704] SEQ ID NO:1176-靶序列10

[2705] GCTGAGTTGGTTTTATGAA

[2706] SEQ ID NO:1177-人工序列

[2707] GCAGCCGAAAGGCUGC

[2708] 表A：

[2709]

编号	SEQ ID NO.和修饰模式	DP 编号	经过修饰的寡核苷酸
1	1170 SM1224/A SM1508	DP1773 6P:DP17 735G	[mCs][mC][fC][mA][mU][mU][mA][fG][fG][fA][mU][fA][fA][mU][mG][mU][fC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][m

[2710]

			G][mC] (SEQ ID NO: 1178) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][mG][fA][mC][fA][fU][mU][fA][mU][fC][mC][fU][mA][fA][mU][mG][fG][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1179)
2	0643 SM1405/ASM2028	DP1791 9P:DP17 918G	[mAs][mC][mA][mA][mC][mG][mU][fA][fC][fC][fC][mU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1180) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fG][mA][mA][fG][mG][mG][mU][fA][mC][mG][mU][mU][mG][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1181)
3	1110 SM1405/ASM2028	DP1792 1P:DP17 920G	[mGs][mC][mA][mC][mU][mG][mA][fG][fU][fG][fA][mA][mG][mA][mA][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1182) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fU][mU][fU][mC][mU][fU][mC][mA][mC][fU][mC][mA][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1183)
4	1162 SM1405/ASM2028	DP1792 3P:DP17 922G	[mAs][mC][mU][mU][mG][mC][mU][fA][fC][fC][fC][mA][mU][mU][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1184) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mU][fA][mA][mU][fG][mG][mG][mU][fA][mG][mC][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1185)
5	1170 SM1405/ASM2028	DP1792 5P:DP17 924G	[mCs][mC][mC][mA][mU][mU][mA][fG][fG][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1186) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mC][mC][fU][mA][mA][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1187)
6	1699 SM1405/ASM2028	DP1792 7P:DP17 926G	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fA][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1188) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][fA][mG][mC][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1189)

[2711]

7	1703 SM1405/A SM2028	DP1792 9P:DP17 928G	[mGs][mC][mU][mG][mA][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mU][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1190) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fA][mA][mA][fA][mC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1191)
8	1708 SM1405/A SM2028	DP1793 1P:DP17 930G	[mGs][mU][mU][mG][mG][mU][mU][fU][fU][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1192) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fU][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mA][mA][fA][mA][mC][mC][mA][mA][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1193)
9	2104 SM1405/A SM2028	DP1793 3P:DP17 932G	[mGs][mG][mU][mA][mA][mC][mA][fA][fG][fA][fU][mG][mA][mU][mA][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1194) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mU][fA][mU][mC][fA][mU][mC][mU][fU][mG][mU][mU][mA][mC][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1195)
10	2143 SM1405/A SM2028	DP1793 5P:DP17 934G	[mUs][mU][mU][mC][mA][mC][mC][fU][fA][fA][fC][mU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1196) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fU][mU][fU][mU][mA][fG][mU][mU][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1197)
11	2155 SM1405/A SM2028	DP1793 7P:DP17 936G	[mAs][mA][mA][mA][mU][mA][mA][fU][fG][fU][fU][mU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1198) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fC][mU][fU][mU][mA][fA][mA][mC][mA][fU][mU][mA][mU][mU][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1199)
12	2156 SM1405/A SM2028	DP1793 9P:DP17 938G	[mAs][mA][mA][mU][mA][mA][mU][fG][fU][fU][fU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1200)

[2712]

			[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fU][mU][mU][fA][mA][mA][mC][fA][mU][mU][mA][mU][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1201)
13	2157 SM1405/ASM2028	DP17941P:DP17940G	[mAs][mA][mU][mA][mA][mU][mG][fU][fU][fU][fA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1202) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mU][fC][mU][mU][fU][mA][mA][mA][fC][mA][mU][mU][mA][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1203)
14	2163 SM1405/ASM2028	DP17943P:DP17942G	[mGs][mU][mU][mU][mA][mA][mA][fG][fA][fG][fU][mU][mU][mU][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1204) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mC][fA][mA][mA][fA][mC][mU][mC][fU][mU][mU][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1205)
15	2165 SM1405/ASM2028	DP17945P:DP17944G	[mUs][mU][mA][mA][mA][mG][mA][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1206) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fU][mC][mU][mU][mU][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1207)
16	2170 SM1405/ASM2028	DP17947P:DP17946G	[mGs][mA][mG][mU][mU][mU][mU][fG][fU][fA][fU][mA][mA][mA][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1208) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fU][mU][mU][fA][mU][mA][mC][fA][mA][mA][mA][mC][mU][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1209)
17	2195 SM1405/ASM2028	DP17949P:DP17948G	[mGs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1210) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mA][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1211)
18	2200	DP1795	[mGs][mU][mU][mA][mC][mC][mU][fG][fU][fU][fG

	SM1405/ASM2028	1P:DP17950G	][mA][mA][mU][mU][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1212) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mA][fA][mU][mU][fC][mA][mA][mC][fA][mG][mG][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1213)
19	2204 SM1405/ASM2028	DP17953P:DP17952G	[mCs][mC][mU][mG][mU][mU][mG][fA][fA][fU][fU][mU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1214) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fU][mA][fC][mA][mA][fA][mA][mU][mU][fC][mA][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1215)
20	2205 SM1405/ASM2028	DP17955P:DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1217)
21	2210 SM1405/ASM2028	DP17957P:DP17956G	[mGs][mA][mA][mU][mU][mU][mU][fG][fU][fA][fU][mU][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1218) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mC][fA][mU][mA][fA][mU][mA][mC][fA][mA][mA][mA][mU][mU][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1219)

[2713]

[2714] 表B

SEQ ID NO. 和修饰模式	DP 编号	经过修饰的寡核苷酸
0644 SM1405/ASM2028	DP18056P:DP18055G	[mCs][mA][mA][mC][mG][mU][mA][fC][fC][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1220) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mG][mG][fU][mA][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1221)
0745	DP18084P	[mUs][mG][mG][mA][mC][mA][mU][fC][fA][fC][fC][

[2715]

[2716]

SM1405/ASM2028	:DP18083G	mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1222) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mG][fC][mU][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mU][mG][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1223)
1126 SM1405/ASM2028	DP18112P:DP18111G	[mUs][mG][mA][mA][mA][mG][mA][fC][fA][fA][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1224) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][fU][mC][mU][mU][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1225)
1129 SM1405/ASM2028	DP18116P:DP18115G	[mAs][mA][mG][mA][mC][mA][mA][fA][fG][fG][fU][mG][mG][mA][mU][mA][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1226) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mA][fU][mC][mC][fA][mC][mC][mU][fU][mU][mG][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1227)
1130 SM1405/ASM2028	DP18118P:DP18117G	[mAs][mG][mA][mC][mA][mA][mA][fG][fG][fU][fG][mG][mA][mU][mA][mC][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1228) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fG][mU][fA][mU][mC][fC][mA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1229)
1143 SM1405/ASM2028	DP18136P:DP18135G	[mUs][mA][mC][mA][mU][mG][mA][fG][fC][fA][fA][mG][mA][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1230) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][fU][mC][mA][mU][mG][mU][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1231)
1147 SM1405/ASM2028	DP18140P:DP18139G	[mUs][mG][mA][mG][mC][mA][mA][fG][fA][fU][fU][mU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1232) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1233)
1152 SM1405/AS	DP18150P:DP18149G	[mAs][mA][mG][mA][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-

[2717]

M2028		GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1234) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fG][mC][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1235)
1229 SM1405/ASM2028	DP18172P:DP18171G	[mUs][mG][mC][mG][mA][mU][mU][fG][fU][fC][fC][mA][mG][mA][mG][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1236) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fU][mC][fU][mC][mU][fG][mG][mA][mC][fA][mA][mU][mC][mG][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1237)
2142 SM1405/ASM2028	DP18274P:DP18273G	[mUs][mU][mU][mU][mC][mA][mC][fC][fU][fA][fA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1238) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fU][mU][fU][mA][mG][fU][mU][mA][mG][fG][mU][mG][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1239)
1698 SM1405/ASM2028	DP18208P:DP18207G	[mUs][mC][mU][mG][mA][mG][mC][fU][fG][fA][fG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1240) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mC][fC][mA][mA][fC][mU][mC][mA][fG][mC][mU][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1241)
2138 SM1405/ASM2028	DP18270P:DP18269G	[mAs][mC][mC][mU][mU][mU][mU][fU][fC][fA][fC][mC][mU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1242) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fG][mU][fU][mA][mG][fG][mU][mG][mA][fA][mA][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1243)
2140 SM1405/ASM2028	DP18272P:DP18271G	[mCs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1244) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fU][mA][fG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][mA][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1245)
2144 SM1405/ASM2028	DP18276P:DP18275G	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fA][fC][fU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1246)

[2718]

		[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1247)
2146 SM1405/ASM2028	DP18280P:DP18279G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mA][mA][fC][fU][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1248) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fA][mU][mU][fU][mU][mA][mG][fU][mU][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1249)
2149 SM1405/ASM2028	DP18286P:DP18285G	[mCs][mU][mA][mA][mC][mU][mA][fA][fA][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1250) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fU][mA][mG][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1251)
2137 SM1405/ASM2028	DP18268P:DP18267G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mU][fU][fU][fC][fA][mC][mC][mU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1252) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fU][mU][fA][mG][mG][fU][mG][mA][mA][fA][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1253)
2205 SM1405/ASM2028	DP17955P:DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1217)

[2719] 表C

[2720]

SEQ ID NO.和修饰模式	DP 编号	经过修饰的寡核苷酸
1697 SM1405/ASM2028	DP18206P:DP18205G	[mCs][mU][mC][mU][mG][mA][mG][fC][fU][fG][fA][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1254) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][fC][mU][mC][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1255)

[2721]

1614 SM1405/ASM2028	DP1819 4P:DP18 193G	[mAs][mG][mG][mU][mG][mC][mU][fA][fA][fA][fG][mU][mU][mU][mC][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1256) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mG][fA][mA][mA][fC][mU][mU][mU][fA][mG][mC][mA][mC][mC][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1257)
2176 SM1405/ASM2028	DP1830 4P:DP18 303G	[mUs][mG][mU][mA][mU][mA][mA][fA][fA][fA][fU][mG][mU][mA][mA][mG][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1258) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fC][mU][fU][mA][mC][fA][mU][mU][mU][fU][mU][mA][mU][mA][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1259)
2222 SM1405/ASM2028	DP1832 6P:DP18 325G	[mAs][mU][mG][mU][mG][mA][mA][fU][fC][fA][fG][mU][mG][mA][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1260) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mC][fU][mC][mA][fC][mU][mG][mA][fU][mU][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1261)
1173 SM1405/ASM2028	DP1816 8P:DP18 167G	[mAs][mU][mU][mA][mG][mG][mA][fU][fA][fA][fU][mG][mU][mC][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1262) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fA][mA][fG][mA][mC][fA][mU][mU][mA][fU][mC][mC][mU][mA][mA][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1263)
2136 SM1405/ASM2028	DP1826 6P:DP18 265G	[mAs][mC][mA][mC][mC][mU][mU][fU][fU][fU][fC][mA][mC][mC][mU][mA][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1264) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fU][mA][fG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1265)
0637 SM1405/ASM2028	DP1804 6P:DP18 045G	[mUs][mG][mA][mG][mU][mG][mA][fC][fA][fA][fC][mG][mU][mA][mC][mC][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1266) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fG][mG][fU][mA][mC][fG][mU][mU][mG][fU][mC][mA][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1267)
1116	DP1809 8P:DP18	[mAs][mG][mU][mG][mA][mA][mG][fA][fA][fA][fU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC

[2722]

SM1405/ASM2028	097G	][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1268) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mU][fU][mU][mC][fA][mU][mU][mU][fC][mU][mU][mC][mA][mC][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1269)
0923 SM1405/ASM2028	DP18096P:DP18095G	[mAs][mU][mC][mC][mU][mC][mA][fG][fA][fA][fG][mG][mG][mA][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1270) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mA][fU][mC][mC][fC][mU][mU][mC][fU][mG][mA][mG][mG][mA][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1271)
0641 SM1405/ASM2028	DP18052P:DP18051G	[mUs][mG][mA][mC][mA][mA][mC][fG][fU][fA][fC][mC][mC][mU][mU][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1272) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mA][fA][mG][mG][fG][mU][mA][mC][fG][mU][mU][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1273)
1136 SM1405/ASM2028	DP18126P:DP18125G	[mAs][mG][mG][mU][mG][mG][mA][fU][fA][fC][fA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1274) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fG][mC][fU][mC][mA][fU][mG][mU][mA][fU][mC][mC][mA][mC][mC][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1275)
1158 SM1405/ASM2028	DP18158P:DP18157G	[mUs][mG][mC][mA][mA][mC][mU][fU][fG][fC][fU][mA][mC][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1276) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fU][mG][fG][mG][mU][fA][mG][mC][mA][fA][mG][mU][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1277)
1151 SM1405/ASM2028	DP18148P:DP18147G	[mCs][mA][mA][mG][mA][mU][mU][fU][fG][fC][fA][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1278) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fU][mG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1279)
1541 SM1405/ASM2028	DP18184P:DP18183G	[mCs][mA][mC][mC][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mG][mU][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]

[2723]

		(SEQ ID NO: 1280) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA][fA][mA][mC][fU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1281)
1157 SM1405/ASM2028	DP18156P:DP18155G	[mUs][mU][mG][mC][mA][mA][mC][fU][fU][fG][fC][mU][mA][mC][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1282) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fG][mU][mA][fG][mC][mA][mA][fG][mU][mU][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1283)
1163 SM1405/ASM2028	DP18164P:DP18163G	[mCs][mU][mU][mG][mC][mU][mA][fC][fC][fC][fA][mU][mU][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1284) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fU][mA][mA][fU][mG][mG][mG][fU][mA][mG][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1285)
1125 SM1405/ASM2028	DP18110P:DP18109G	[mAs][mU][mG][mA][mA][mA][mG][fA][fC][fA][fA][mA][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1286) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fC][mA][fC][mC][mU][fU][mU][mG][mU][fC][mU][mU][mU][mC][mA][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1287)
2205 SM1405/ASM2028	DP17955P:DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1217)

[2724] 表D

[2725]

SEQ ID NO.和修饰模式	DP 编号	经过修饰的寡核苷酸
0639 SM1405/ASM2028	DP18050P:DP18049G	[mAs][mG][mU][mG][mA][mC][mA][fA][fC][fG][fU][mA][mC][mC][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1288) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mG][fG][mG][mU][fA][mC][mG][mU][fU][mG][mU][mC][mA][mC]

[2726]

		[mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1289)
0644 SM1405/ASM2028	DP1805 6P:DP18 055G	[mCs][mA][mA][mC][mG][mU][mA][fC][fC][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1220) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mG][mG][fU][mA][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1221)
0729 SM1405/ASM2028	DP1806 8P:DP18 067G	[mAs][mC][mG][mA][mA][mC][mU][fU][fU][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1290) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mA][mA][fA][mG][mU][mU][mC][mG][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1291)
0735 SM1405/ASM2028	DP1807 4P:DP18 073G	[mUs][mU][mU][mC][mU][mU][mC][fA][fU][fG][fU][mG][mG][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1292) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fU][mC][mC][fA][mC][mA][mU][fG][mA][mA][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1293)
0743 SM1405/ASM2028	DP1808 0P:DP18 079G	[mUs][mG][mU][mG][mG][mA][mC][fA][fU][fC][fA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1294) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mU][fU][mG][mG][fU][mG][mA][mU][fG][mU][mC][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1295)
0744 SM1405/ASM2028	DP1808 2P:DP18 081G	[mGs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fU][fC][fA][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1296) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mC][fU][mU][mG][fG][mU][mG][mA][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1297)
0838 SM1405/ASM2028	DP1808 6P:DP18 085G	[mAs][mG][mA][mU][mA][mU][mG][fC][fC][fU][fU][mC][mG][mA][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1298) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fU][mC][mG][fA][mA][mG][mG][fC][mA][mU][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1299)
1126	DP1811	[mUs][mG][mA][mA][mA][mG][mA][fC][fA][fA][fA][m

[2727]

SM1405/ASM2028	2P:DP18111G	G][mG][mU][mG][mG][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1224) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mU][mU][mG][fU][mC][mU][mU][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1225)
1143 SM1405/ASM2028	DP18136P:DP18135G	[mUs][mA][mC][mA][mU][mG][mA][fG][fC][fA][fA][mG][mA][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1230) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][fU][mC][mA][mU][mG][mU][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1231)
1147 SM1405/ASM2028	DP18140P:DP18139G	[mUs][mG][mA][mG][mC][mA][mA][fG][fA][fU][fU][mU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1232) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mC][mA][fA][mA][mU][mC][fU][mU][mG][mC][mU][mC][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1233)
1152 SM1405/ASM2028	DP18150P:DP18149G	[mAs][mA][mG][mA][mU][mU][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1234) [MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fG][mC][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mA][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1235)
1173 SM1405/ASM2028	DP18168P:DP18167G	[mAs][mU][mU][mA][mG][mG][mA][fU][fA][fA][fU][mG][mU][mC][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1262) [MePhosphonate-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fA][mA][fG][mA][mC][fA][mU][mU][mA][fU][mC][mC][mU][mA][mA][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1263)
1697 SM1405/ASM2028	DP18206P:DP18205G	[mCs][mU][mC][mU][mG][mA][mG][fC][fU][fG][fA][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1254) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][fC][mU][mC][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1255)
1699 SM1405/AS	DP17927P:DP17926G	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fA][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc

[2728]

M2028		][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1188) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][fA][mG][mC][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1189)
1703 SM1405/ASM2028	DP17929P:DP17928G	[mGs][mC][mU][mG][mA][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mU][mU][mU][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1190) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fA][mA][mA][fA][mC][mC][mA][fA][mC][mU][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1191)
2140 SM1405/ASM2028	DP18272P:DP18271G	[mCs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mA][mC][mU][mA][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1244) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fU][mA][fG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][mA][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1245)
2144 SM1405/ASM2028	DP18276P:DP18275G	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fA][fC][fU][mA][mA][mA][mA][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1246) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mG][mU][mU][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1247)
2149 SM1405/ASM2028	DP18286P:DP18285G	[mCs][mU][mA][mA][mC][mU][mA][fA][fA][fA][fU][mA][mA][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1250) [MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fU][mA][mG][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1251)
2156 SM1405/ASM2028	DP17939P:DP17938G	[mAs][mA][mA][mU][mA][mA][mU][fG][fU][fU][fU][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1200) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fU][mU][mU][fA][mA][mA][mC][fA][mU][mU][mA][mU][mU][mUs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1201)
2195 SM1405/ASM2028	DP17949P:DP17948G	[mGs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1300)

[2729]

		[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mA][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mCs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1301)
2205 SM1405/ASM2028	DP17955P:DP17954G	[mCs][mU][mG][mU][mU][mG][mA][fA][fU][fU][fU][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC] (SEQ ID NO: 1216) [MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fA][mU][fA][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mA][mA][mC][mA][mGs][mGs][mG] (SEQ ID NO: 1217)

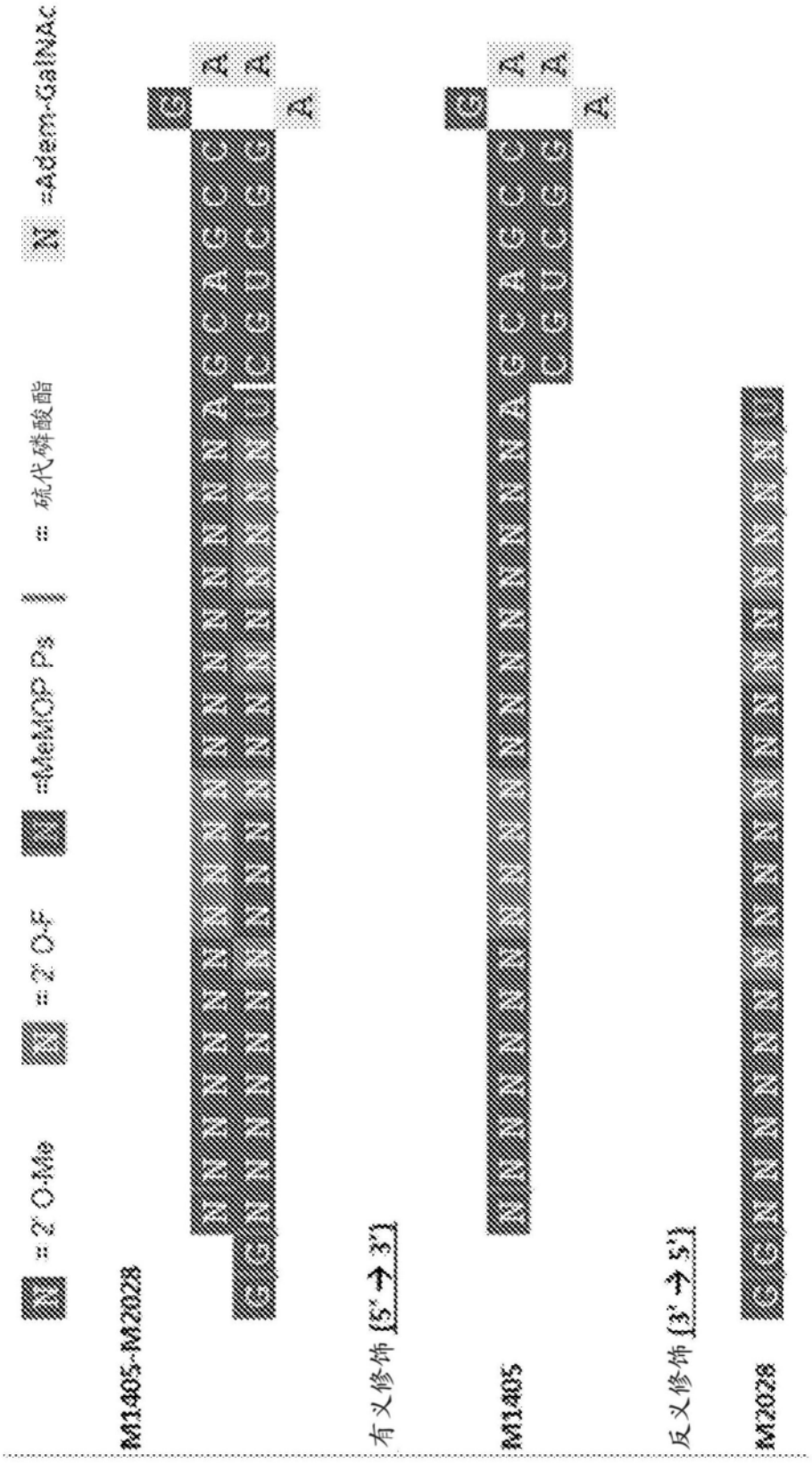

= 2' O-Me
= 2' O-F
= MeMOP Ps
= 硫代磷酸酯
= ADem-GalNAc
M1405-M2028
有义修饰 (5' → 3')
M1405
反义修饰 (3' → 5')
M2028

图1

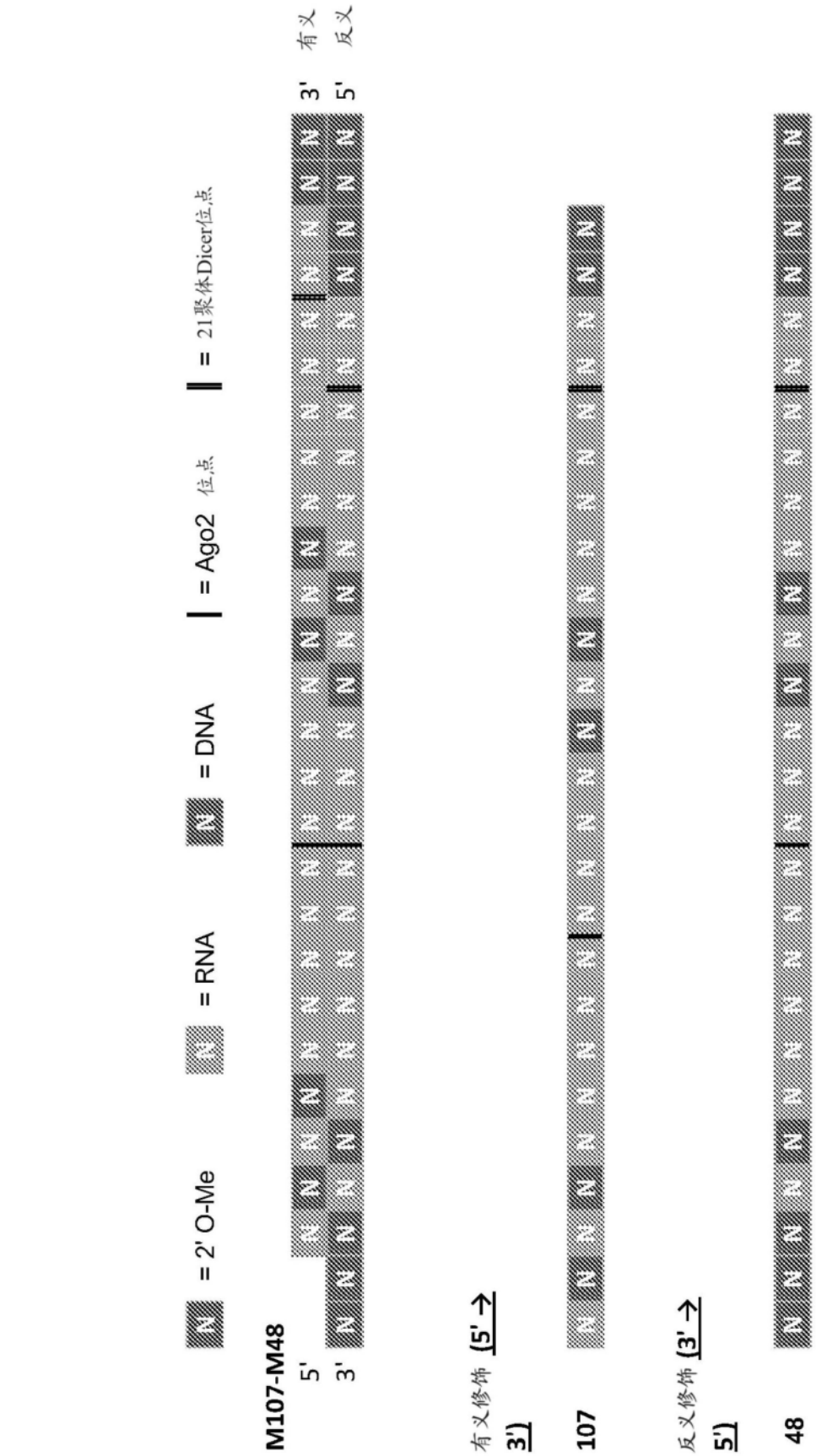

= 2' O-Me
= RNA
= DNA
= Ago2 位点
= 21聚体Dicer位点
有义
反义
M107-M48
5'
3'
有义修饰 (5'→
3')
107
反义修饰 (3'→
5')
48

图2