(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114728018 B
(45)授权公告日 2024.07.19

(21)申请号 202080076710.6
(22)申请日 2020.10.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114728018 A
(43)申请公布日 2022.07.08
(30)优先权数据
62/929,174 2019.11.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/057849 2020.10.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/087036 EN 2021.05.06
(73)专利权人 阿尔尼拉姆医药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 M·M·桑达拉潘迪安
J·D·麦金因克
B·L·博斯特怀克
M·K·施莱格尔 A·卡斯托雷诺
J·祖贝
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平
(51)Int.Cl.
A61K 31/713(2006.01)
A61K 47/54(2017.01)
A61K 9/51(2006.01)
A61K 47/42(2017.01)
A61K 47/14(2006.01)
A61K 47/24(2006.01)
C12N 15/113(2010.01)
A61P 25/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 101365801 A,2009.02.11
CN 108064292 A,2018.05.22
审查员 王倩
权利要求书2页 说明书332页
序列表（电子公布） 附图19页

(54)发明名称

亨廷顿(HTT)iRNA药剂组合物及其使用方法

(57)摘要

本公开涉及靶向亨廷顿(HTT)基因(例如HTT基因的外显子1)的双链核糖核酸(dsRNAi)药剂和组合物,以及抑制HTT基因表达的方法和使用此类dsRNAi药剂和组合物治疗患有HTT相关疾病或病症(例如亨廷顿氏病)的受试者的方法。

CN 114728018 B

1.一种用于抑制亨廷顿(HTT)表达的双链核糖核酸(dsRNA)药剂,其中所述dsRNA药剂包含形成双链区的有义链和反义链,

其中所述有义链的核苷酸序列是5'-GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA-3'(SEQ ID NO:3814),以及所述反义链的核苷酸序列是5'-UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG-3'(SEQ ID NO:4200),

其中所述有义链的所有核苷酸和所述反义链的所有核苷酸独立地用选自以下的核苷酸修饰进行修饰:2'-O-甲基核苷酸修饰、2'-氟核苷酸修饰和热不稳定的修饰,

当存在所述热不稳定的修饰时,仅所述dsRNA药剂的所述反义链包含热不稳定的修饰,

其中所述dsRNA药剂还包含6-8个硫代磷酸酯核苷酸间键,以及

其中包含饱和或不饱和C16烃链的一个或多个亲脂部分与从所述有义链的5'端开始计数的位置6缀合。

2.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述热不稳定的修饰是无碱基修饰、与相反链中的相反核苷酸的错配、糖修饰、无环核苷酸或2'-脱氧核苷酸修饰。

3.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述热不稳定的修饰是非锁核酸(UNA)或二醇核酸(GNA)。

4.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述热不稳定的修饰是胞苷-2'磷酸。

5.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述药剂包含2'-5'核苷酸间键修饰。

6.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述亲脂部分通过接头或载体缀合。

7.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述烃链包含选自羟基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、叠氮化物和炔烃的官能团。

8.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述亲脂部分通过替换从所述有义链的5'端开始计数的位置6处的核苷酸的载体缀合。

9.根据权利要求8所述的dsRNA药剂,其中所述载体是选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪酮基、四氢呋喃基、十氢萘基的环状基团;或者是基于丝氨醇骨架或二乙醇胺骨架的非环部分。

10.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述亲脂部分通过包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺-硫醚、二硫醚、磷酸二酯、磺酰胺键、点击反应的产物或氨基甲酸酯的接头与所述dsRNA药剂缀合。

11.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述亲脂部分与核碱基、糖部分或核苷间键缀合。

12.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述反义链包含5'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键和3'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键,以及所述有义链包含5'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键和3'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键。

13.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中至少一条链包含至少一个核苷酸的3'突出端。

14.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述双链区的长度为19-25个核苷酸对。

15.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中每条链的长度独立地是21-23个核苷酸。

16.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其中所述有义链的3'端通过封端保护,所述封端是具有胺的环状基团,所述环状基团选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷

基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪酮基、四氢呋喃基和十氢萘基。

17.根据权利要求1所述的dsRNA药剂,其进一步包含所述反义链的5’端的磷酸酯或磷酸酯模拟物。

18.根据权利要求17所述的dsRNA药剂,其中所述磷酸酯模拟物是5’-乙烯基膦酸酯(VP)。

19.一种包含根据权利要求1-18中任一项所述的dsRNA药剂的细胞。

20.一种用于抑制编码HTT的基因表达的药物组合物,其包含根据权利要求1-18中任一项所述的dsRNA药剂。

21.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-18中任一项所述的dsRNA药剂和脂质制剂。

22.一种抑制细胞中亨廷顿(HTT)基因表达的体外方法,所述方法包括:

(a)使所述细胞与根据权利要求1-18中任一项所述的dsRNA药剂、或根据权利要求20或21所述的药物组合物接触;和

(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足够时间以获得所述HTT基因的mRNA转录物的降解,从而抑制所述细胞中所述HTT基因的表达。

23.根据权利要求22所述的方法,其中所述HTT的表达被抑制至少50%。

24.根据权利要求1-18中任一项所述的dsRNA药剂,或根据权利要求20或21所述的药物组合物,在制备用于治疗被诊断患有HTT相关疾病的受试者的药物中的用途。

25.根据权利要求24所述的用途,其中所述HTT相关疾病是亨廷顿氏病。

26.根据权利要求24所述的用途,其中所述dsRNA药剂将以约0.01mg/kg至约50mg/kg的剂量施用于所述受试者。

27.根据权利要求24所述的用途,其中所述dsRNA药剂将鞘内施用于所述受试者。

28.根据权利要求24所述的用途,其进一步包括将另外的药剂施用于所述受试者以治疗或预防HTT相关疾病。

亨廷顿(HTT)iRNA药剂组合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年11月1日提交的美国临时申请号62/929,174的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含已以ASCII格式电子提交的序列表,并在此通过引用整体并入。所述ASCII副本创建于2020年10月26日,命名为121301_10320_SL.txt,大小为1,468,832字节。

背景技术

[0005] 亨廷顿氏病是一种进行性神经退行性疾病,其特征是运动障碍、认知丧失和精神症状(Martin和Gusella(1986)N.Engl.J.Med.315:1267-1276)。它以常染色体显性遗传方式遗传,并且在大多数欧洲血统人群中影响约1/10,000的个体(Harper,P.S.等,in Huntington's Disease,W.B.Saunders,Philadelphia,1991)。亨廷顿氏病的标志是一种独特的舞蹈性运动障碍,通常在4-50岁时隐匿起病,并在10至20年内逐渐恶化直至死亡。偶尔,亨廷顿氏病在青少年中表现出来,通常表现为更严重的症状,包括僵直和更快的病程。亨廷顿氏病的青少年发病与疾病等位基因的父系遗传优势有关。亨廷顿氏病的神经病理学也表现出一种独特的模式,选择性的神经元损失在大脑的尾状核和壳核区最为严重。

[0006] 亨廷顿氏病已被证明是由称为IT15或亨廷顿(HTT)的基因的外显子1中不断扩大的谷氨酰胺重复序列引起的。尽管该基因被广泛表达并且是正常发育所必需的,但亨廷顿病的病理学仅限于大脑,原因仍然知之甚少。在患有HD(一种常染色体线性遗传疾病)的患者中,聚谷氨酰胺重复序列的扩增导致野生型转录物、具有扩展的聚谷氨酰胺重复序列的全长突变转录物,以及具有扩展的聚谷氨酰胺重复序列的截短突变转录物。已经表明,尽管亨廷顿基因产物在患者和对照中的表达水平相似,但聚谷氨酰胺重复序列的扩增以及全长突变转录物和截短突变转录物的存在会引起毒性。

[0007] 目前尚无亨廷顿氏病的有效治疗方法。抗精神病药(例如氯丙嗪)或利血平可能会(通常只是部分地)抑制舞蹈动作和激动行为,直到出现嗜睡、低血压或帕金森症的不良反应。此外,尽管在RNAi和亨廷顿氏病治疗领域取得了重大进展,但仍需要一种能够利用细胞自身的RNAi机制选择性地和有效地沉默HD基因的药物,其具有高生物活性和体内稳定性,并且能够有效地抑制靶亨廷顿基因的表达。

发明内容

[0008] 本公开提供了影响RNA诱导的沉默复合物(RISC)介导的亨廷顿(HTT)基因的RNA转录物切割的RNAi药剂组合物。HTT基因可以在细胞内,例如受试者例如人内的细胞。本公开还提供了使用本公开的RNAi药剂组合物来抑制HTT基因的表达或用于治疗将从抑制或减少HTT基因的表达中收益的受试者(例如患有或倾向于患有HTT相关疾病的受试者)的方法。

[0009] 在一个方面,本发明提供了一种用于抑制亨廷顿(HTT)表达的双链核糖核酸(dsRNA)药剂,其中dsRNA药剂包含形成双链区的有义链和反义链,其中有义链包含与SEQ

ID NO:1的核苷酸序列相差不超过3、2、1或0个核苷酸的至少15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸,和反义链包含与SEQ ID NO:6的核苷酸序列相差不超过3、2、1或0个核苷酸的至少15、16、17、18、19、20或21个连续核苷酸,并且其中一个或多个亲脂部分与至少一条链上的一个或多个内部位置缀合。

[0010] 在一些实施方式中,有义链的核苷酸序列包含表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32或33任一项中的有义链核苷酸序列的任一种。

[0011] 在一些实施方式中,有义链包含与SEQ ID NO:1的核苷酸618-640、1215-1237、1248-1270、1403-1425、4051-4073、4393-4415、4398-4420、4403-4425、4441-4463、4518-4540、4548-4570、5105-5127、5215-5237、5217-5239、5221-5243、5222-5244、5366-5388、5372-5394、5450-5472、5509-5531、5883-5905、6009-6031、6010-6032、6011-6033、6012-6034、6013-6035、6014-6036、6015-6037、6347-6369、6512-6534、7523-7545、7525-7547、7526-7548、9127-9149、9531-9553或9538-9560中任一个核苷酸序列相差不超过0、1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

[0012] 在一些实施方式中,反义链包含至少15个连续核苷酸,其与选自AD-953769.1、AD-953778.1、AD-953784.1、AD-953786.1、AD-953849.1、AD-953854.1、AD-953855.1、AD-953857.1、AD-953862.1、AD-953866.1、AD-953867.1、AD-953880.1、AD-953883.1、AD-953884.1、AD-953885.1、AD-953886.1、AD-953887.1、AD-953888.1、AD-953889.1、AD-953891.1、AD-953896.1、AD-953898.1、AD-953899.1、AD-953900.1、AD-953901.1、AD-953902.1、AD-953903.1、AD-953904.1、AD-953907.1、AD-953911.1、AD-953921.1、AD-953923.1、AD-953924.1、AD-953932.1和AD-953933.1、AD-953937.1的双链体的任一条反义链核苷酸序列相差不包过0、1、2或3个核苷酸。

[0013] 在一些实施方式中,亲脂部分通过接头或载体缀合。

[0014] 另一方面,本发明提供了用于抑制细胞中亨廷顿(HTT)表达的双链核糖核酸(dsRNA),其中dsRNA包含形成双链区的有义链和反义链,其中反义链包含对于编码HTT的mRNA的互补区,并且其中互补区域包含与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32或33任一项中的反义核苷酸序列的任一种相差不超过3、2、1或0个核苷酸的至少15(例如15、16、17、18、19、20或21)个连续核苷酸。

[0015] 有义链、反义链或两者可与一个或多个亲脂部分缀合。在一些实施方式中,亲脂部分与dsRNA药剂的双链区中的一个或多个内部位置缀合,例如一个或多个亲脂部分可与反义链上的一个或多个内部位置缀合。在一些实施方式中,一个或多个亲脂部分通过接头或载体与至少一条链上的一个或多个内部位置缀合。

[0016] 在一些实施方式中,通过logKow测量的亲脂部分的亲脂性超过0。

[0017] 在一些实施方式中,通过dsRNA药剂的血浆蛋白结合测定中的未结合部分测量的dsRNA药剂的疏水性超过0.2。在一些实施方式中,血浆蛋白结合测定是使用人血清白蛋白的电泳迁移率变动测定。

[0018] 在一些实施方式中,内部位置包括除了有义链或反义链的每一末端的末端两个位置之外的所有位置。在其他实施方式中,内部位置包括除了有义链或反义链的每一末端的末端三个位置之外的所有位置。

[0019] 在一些实施方式中,内部位置不包括有义链的切割位点区域,例如内部位置包括

除了从有义链的5’端开始计数的位置9-12之外的所有位置,或者内部位置包括除了从有义链的3’端开始计数的位置11-13之外的所有位置。

[0020] 在一些实施方式中,内部位置不包括反义链的切割位点区域。在其他实施方式中,内部位置包括除了从反义链的5’端开始计数的位置12-14之外的所有位置。在一些实施方式中,内部位置包括除了有义链上从3’端开始计数的位置11-13和反义链上从5’端开始计数的位置12-14之外的所有位置。

[0021] 在一些实施方式中,一个或多个亲脂部分与从每条链的5’端开始计数,选自有义链上的位置4-8和13-18以及反义链上的位置6-10和15-18的一个或多个内部位置缀合。

[0022] 在一些实施方式中,一个或多个亲脂部分与从每条链的5’端开始计数,选自有义链上的位置5、6、7、15和17以及反义链上的位置15和17的一个或多个内部位置缀合。

[0023] 在一些实施方式中,双链区中的位置不包括有义链的切割位点区域。

[0024] 在一些实施方式中,有义链的长度为21个核苷酸,反义链的长度为23个核苷酸,并且亲脂部分与有义链的位置20、位置15、位置1、位置7、位置6或位置2或反义链的位置16缀合。

[0025] 在其他实施方式中,有义链的长度为21个核苷酸,反义链的长度为23个核苷酸,并且亲脂部分与有义链的位置21、位置20、位置15、位置1、位置7、位置6或位置2或反义链的位置16缀合。

[0026] 在一些实施方式中,亲脂部分是脂肪族、脂环族或多脂环族化合物。

[0027] 在一些实施方式中,亲脂部分选自脂质、胆固醇、视黄酸、胆酸、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-双-O(十六烷基)甘油、香叶氧基己醇、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、(03)-(油酰基)石胆酸、03-(油酰基)胆酸、二甲氧三苯甲基或吩恶嗪。

[0028] 在一些实施方式中,亲脂部分包含饱和或不饱和C4-C30烃链以及选自羟基、胺、羧酸、磺酸脂、磷酸酯、硫醇、叠氮化物和炔烃的任选官能团。

[0029] 在一些实施方式中,亲脂部分包含饱和或不饱和C6-C18烃链。

[0030] 在一些实施方式中,亲脂部分包含饱和或不饱和C16烃链。在一些实施方式中,饱和或不饱和C16烃链与从链的5’端开始计数的位置6缀合。

[0031] 在一些实施方式中,亲脂部分通过替换内部位置或双链区中的一个或多个核苷酸的载体缀合。在一些实施方式中,载体是选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪酮基、四氢呋喃基、十氢萘基的环状基团;或者是基于丝氨醇骨架或二乙醇胺骨架的非环部分。

[0032] 在一些实施方式中,亲脂部分通过包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺硫醚、二硫醚、磷酸二酯、磺酰胺键、点击反应的产物或氨基甲酸酯的接头与dsRNA药剂缀合。

[0033] 在一些实施方式中,亲脂部分与核碱基、糖部分或核苷间键缀合。

[0034] 在一些实施方式中,dsRNA药剂包含至少一个修饰的核苷酸。在一些实施方式中,不超过五个有义链核苷酸和不超过五个反义链核苷酸是未修饰的核苷酸。在其他实施方式中,有义链的所有核苷酸和反义链的所有核苷酸都包含修饰。

[0035] 在一些实施方式中,至少一个修饰的核苷酸选自脱氧核苷酸、3'-末端脱氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、锁核苷酸、非锁核苷酸、构象受限核苷酸、受限乙基核苷酸、无碱基核苷酸、2'-氨基修饰核苷酸、2'-O-烯丙基修饰核苷酸、2'-C-烷基修饰的核苷酸、2'-羟基修饰核苷酸、2'-甲氧基乙基修饰核苷酸、2'-O-烷基修饰核苷酸、吗啉代核苷酸、氨基磷酸酯、包含非天然碱基的核苷酸、四氢吡喃修饰核苷酸、1,5-脱水己糖醇修饰核苷酸、环己烯基修饰核苷酸、包含5'-硫代磷酸酯基团的核苷酸、包含5'-甲基膦酸酯基团的核苷酸、包含5'磷酸或5'磷酸模拟物的核苷酸、包含膦酸乙烯酯的核苷酸、包含腺苷-二醇核酸(GNA)的核苷酸、包含胸苷-二醇核酸(GNA)S-异构体的核苷酸、包含2-羟甲基-四氢呋喃基-5-磷酸的核苷酸、包含2'-脱氧胸苷-3'磷酸的核苷酸、包含2'-脱氧鸟苷-3'-磷酸的核苷酸、和与胆固醇衍生物连接的末端核苷酸及其组合。

[0036] 在其他实施方式中,修饰的核苷酸选自2'-脱氧-2'-氟修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、3'-末端脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dT)、锁核苷酸、无碱基核苷酸、2'-氨基修饰核苷酸、2'-烷基修饰核苷酸、吗啉代核苷酸、氨基磷酸酯和包含非天然碱基的核苷酸。

[0037] 在一些实施方式中,至少一个修饰的核苷酸选自脱氧核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、二醇修饰核苷酸(GNA)和乙烯基膦酸酯核苷酸,及其组合。

[0038] 在一些实施方式中,核苷酸上的至少一个修饰是热不稳定的核苷酸修饰。在一些实施方式中,热不稳定的核苷酸修饰选自无碱基修饰;与双链体中的相反核苷酸的错配;和去稳定糖修饰、2'-脱氧修饰、无环核苷酸、非锁核酸(UNA)和甘油核酸(GNA)。

[0039] 在一些实施方式中,修饰的核苷酸包含3'末端脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dT)的短序列。

[0040] 在一些实施方式中,核苷酸上的修饰是2'-O-甲基、GNA和2'氟修饰。

[0041] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键。在一些实施方式中,dsRNA药剂包含6-8个硫代磷酸酯核苷酸间键。在一个实施方式中,硫代磷酸酯或甲基膦酸脂核苷酸间键位于一条链的3'端。优选地,该链是反义链。在另一个实施方式中,链是反义链。在相关的实施方式中,硫代磷酸酯或甲基膦酸脂核苷酸间键位于一条链的5'端。优选地,该链是反义链。在另一个实施方式中,链是反义链。在另一个实施方式中,硫代磷酸酯或甲基膦酸脂核苷酸间键位于一条链的5'和3'端。优选地,该链是反义链。在另一个实施方式中,链是有义链。

[0042] 在一些实施方式中,每条链的长度不超过30个核苷酸。

[0043] 在一些实施方式中,至少一条链包含至少一个核苷酸的3'突出端或至少2个核苷酸的3'突出端。

[0044] 双链区的长度可以是15-30个核苷酸对;长度为17-23个核苷酸对;长度为17-25个核苷酸对;长度为23-27个核苷酸对;长度为19-21个核苷酸对;或长度为21-23个核苷酸对。

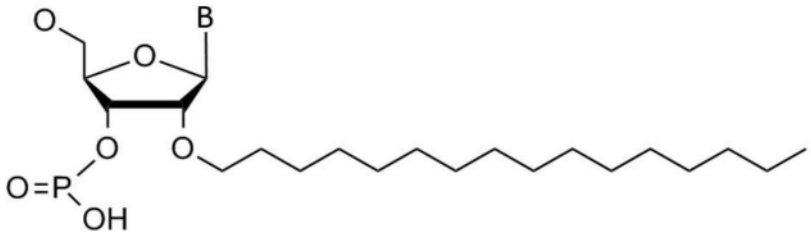
[0045] 每条链可以是19-30个核苷酸;19-23个核苷酸;或21-23个核苷酸。

[0046] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含靶向肝组织的靶向配体。在一些实施方式中,靶向配体是GalNAc缀合物。

[0047] 在某些实施方式中,双链RNAi药剂进一步包含靶向受体的靶向配体,该受体介导

递送至CNS组织,例如亲水性配体。

[0048] 在某些实施方式中,靶向配体是C16配体。在一个实施方式中,配体是

[0049] 

,

[0050] 其中B是核苷酸碱基或核苷酸碱基类似物,任选地其中B是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[0051] 在一些实施方式中,亲水部分或靶向配体通过选自DNA,RNA,二硫化物,酰胺,半乳糖胺、葡糖胺、葡萄糖、半乳糖、甘露糖的官能化单糖或寡糖,及其组合的生物可裂解接头缀合。

[0052] 在一些实施方式中,有义链的3'端通过封端保护,所述封端是具有胺的环状基团,所述环状基团选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪酮基、四氢呋喃基和十氢萘基。

[0053] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含在反义链的3'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Sp构型的连接磷原子,在反义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,以及在有义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型或Sp构型的连接磷原子。

[0054] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含在反义链的3'端的第一个和第二个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Sp构型的连接磷原子,在反义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,以及在有义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型或Sp构型的连接磷原子。

[0055] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含在反义链的3'端的第一个、第二个和第三个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Sp构型的连接磷原子,在反义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,以及在有义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型或Sp构型的连接磷原子。

[0056] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含在反义链的3'端的第一个和第二个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Sp构型的连接磷原子,在反义链的3'端的第三个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,在反义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,以及在有义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型或Sp构型的连接磷原子。

[0057] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含在反义链的3'端的第一个和第二个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Sp构型的连接磷原子,在反义链的5'端的第一个和第二个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型的连接磷原子,以及在有义链的5'端的第一个核苷酸间键处发生的末端手性修饰,其具有Rp构型或Sp构型的连接磷原子。

[0058] 在一些实施方式中,dsRNA药剂进一步包含反义链的5’端的磷酸酯或磷酸酯模拟物。在一些实施方式中,磷酸酯模拟物是5’-乙烯基膦酸酯(VP)。

[0059] 在一些实施方式中,双链体的反义链的5’端的1位处的碱基对是AU碱基对。

[0060] 在一些实施方式中,有义链具有总共21个核苷酸并且反义链具有总共23个核苷酸。

[0061] 本公开的另一方面提供了用于抑制亨廷顿(HTT)基因表达的双链RNAi药剂,其中靶向HTT的双链RNAi药剂包含形成双链区的有义链和反义链,其中有义链包含与SEQ ID NO:1-5中任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸(例如相差3、2、1或0个核苷酸)的至少15个(例如15、16、17、18、19或20个)连续核苷酸,以及反义链包含与SEQ ID NO:6-10中任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸(例如相差3、2、1或0个核苷酸)的至少15个(例如15、16、17、18、19或20个)连续核苷酸;其中在SEQ ID NO:1-10中提供的序列中用尿嘧啶取代任何胸腺嘧啶(当比较对比序列时)不计为导致与SEQ ID NO:1-10中提供的任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸的差异,其中有义链的基本上所有核苷酸都包括修饰,该修饰是2’-O-甲基修饰、GNA或2’-氟修饰,其中有义链在5’端包含两个硫代磷酸酯核苷酸间键,其中反义链的基本上所有核苷酸都包括选自2’-O-甲基修饰和2’-氟修饰的修饰,其中反义链在5’端包含两个硫代磷酸酯核苷酸间键和在3’端的硫代磷酸酯核苷酸间键,并且其中有义链与一个或多个亲脂配体(例如C16)缀合。

[0062] 本公开的另一方面提供了用于抑制亨廷顿(HTT)基因表达的双链RNAi药剂,其中靶向HTT的双链RNAi药剂包含形成双链区的有义链和反义链,其中有义链包含与SEQ ID NO:1-5中任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸(例如相差3、2、1或0个核苷酸)的至少15个(例如15、16、17、18、19或20个)连续核苷酸,以及反义链包含与SEQ ID NO:6-10中任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸(例如相差3、2、1或0个核苷酸)的至少15个(例如15、16、17、18、19或20个)连续核苷酸,其中在SEQ ID NO:1-10中提供的序列中用尿嘧啶取代任何胸腺嘧啶(当比较对比序列时)不计为导致与SEQ ID NO:1-10中提供的任一核苷酸序列相差不超过3个核苷酸的差异;其中有义链包含至少一个3’端脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dT),并且其中反义链包含至少一个3’端脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dT)。

[0063] 本公开的另一方面提供了用于抑制亨廷顿(HTT)基因表达的双链核糖核酸(RNAi)药剂,其中RNAi药剂具有有义链和反义链,并且其中反义链包含互补区域,该互补区域包含至少15个连续核苷酸,其与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33中任一反义链核碱基序列相差不超过3个核苷酸(即相差3、2、1或0个核苷酸),例如至少15个核苷酸(即相差3、2、1或0个核苷酸)、例如19个核苷酸(即相差3、2、1或0个核苷酸)。在一个实施方式中,RNAi药剂包括一种或多种以下修饰:2’-O-甲基修饰核苷酸、2’-氟修饰核苷酸、2’-C-烷基-修饰的核苷酸、包含二醇核酸(GNA)的核苷酸、硫代磷酸酯(PS)和乙烯基膦酸酯(VP)。任选地,RNAi药剂包含以下修饰中的至少一种:2’-O-甲基修饰核苷酸、2’-氟修饰核苷酸、2’-C-烷基-修饰的核苷酸、包含二醇核酸(GNA)的核苷酸、硫代磷酸酯和乙烯基膦酸酯(VP)。

[0064] 在另一个实施方式中,RNAi药剂包含四个或更多PS修饰,任选地六至十个PS修饰,任选地八个PS修饰。

[0065] 在另外的实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自具有5’末端和3’末端,并

且RNAi药剂包含八个PS修饰,位于RNAi药剂每条有义链和反义链各自的3’和5’末端的倒数第二个和最后一个核苷酸间键上。

[0066] 在另一个实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含5’末端和3’末端,并且RNAi药剂仅包含一个核苷酸,包括GNA。任选地,包括GNA的核苷酸位于反义链上从反义链5’末端起的第七个核碱基残基处。

[0067] 在另一个实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含5’末端和3’末端,并且RNAi药剂包含一个至四个2’-C-烷基修饰核苷酸。任选地,2’-C-烷基修饰核苷酸是2’-C16修饰的核苷酸。任选地,RNAi药剂包含单个2’-C-烷基,例如C16修饰的核苷酸。任选地,单个2’-C-烷基,例如C16修饰的核苷酸位于有义链上从有义链5’末端起的第六个核碱基处。

[0068] 在另一个实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含5’末端和3’末端,并且RNAi药剂包含两个或更多2’-氟修饰的核苷酸。任选地,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含两个或更多个2’-氟修饰的核苷酸。任选地,2’-氟修饰的核苷酸位于有义链上从有义链的5’末端开始的核碱基位置7、9、10和11以及位于反义链上从反义链5’末端开始的核碱基位置2、14和16。

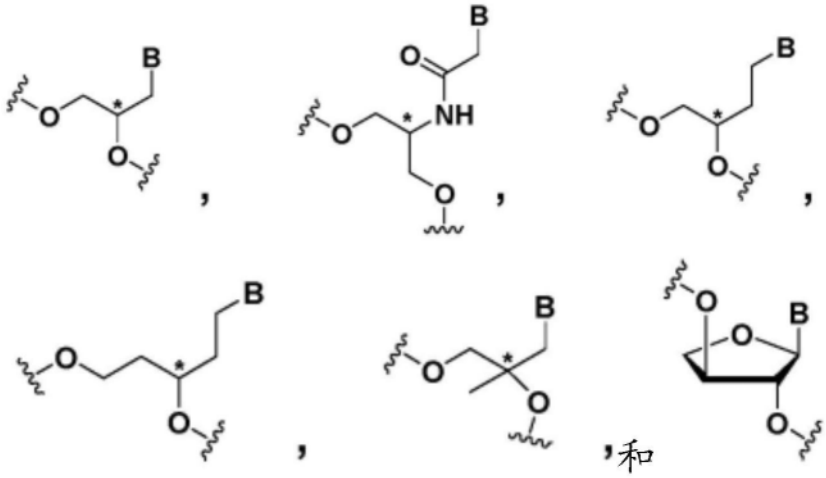
[0069] 在另外的实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含5’末端和3’末端,并且RNAi药剂包含一个或多个VP修饰。任选地,RNAi药剂在反义链的5’末端包含单个VP修饰。

[0070] 在另一个实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链各自包含5’末端和3’末端,并且RNAi药剂包含两个或多个2’-O-甲基修饰的核苷酸。任选地,RNAi药剂在未被2’-氟、2’-C烷基或二醇核酸(GNA)修饰的所有核碱基位置包含2’-O-甲基修饰核苷酸。任选地,两个或多个2’-O-甲基修饰核苷酸位于有义链上从有义链的5’末端起的的位置1、2、3、4、5、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20和21并且位于反义链上从反义链5’末端起的位置1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、15、17、18、19、20、21、22和23。

[0071] 在一个实施方式中,有义链的所有核苷酸和反义链的所有核苷酸都是修饰的核苷酸。

[0072] 在另一个实施方式中,每条链有19-30个核苷酸。

[0073] 在某些实施方式中,RNAi药剂的反义链包含在5’区的前9个核苷酸位置或其前体内的双链体的至少一个热不稳定的修饰。任选地,双链体的热不稳定的修饰是以下的一种或多种:

[0074] 

[0075] 其中B是核碱基。

[0076] 本发明进一步提供了包含本发明的任何dsRNA药剂的细胞和用于抑制编码HTT基因的表达的药物组合物,其包含本发明的任何dsRNA药剂。

[0077] 在一个实施方式中,双链RNAi药剂在非缓冲溶液中。任选地,非缓冲溶液是盐水或水。在另一个实施方式中,双链RNAi药剂在缓冲溶液中。任选地,缓冲溶液包括乙酸酯、柠檬酸酯、醇溶谷蛋白、碳酸酯或磷酸酯或其任何组合。在另一个实施方式中,缓冲溶液是磷酸酯缓冲盐水(PBS)。本公开的另一方面提供了一种药物组合物,其包含本公开的双链RNAi药剂和脂质制剂。在一个实施方式中,脂质制剂包括脂质纳米颗粒(LNP)。

[0078] 本公开的另一方面提供了抑制细胞中HTT基因表达的方法,所述方法包括(a)使细胞与本公开的双链RNAi药剂或本公开的药物组合物接触;(b)将步骤(a)中产生的细胞维持足够时间以获得HTT基因的mRNA转录物的降解,从而抑制细胞中HTT基因的表达。

[0079] 在一个实施方式中,细胞在受试者内。任选地,受试者是人。

[0080] 在某些实施方式中,受试者是恒河猴、食蟹猴、小鼠或大鼠。在某些实施方式中,HTT表达被RNAi药剂抑制至少约50%。

[0081] 在某些实施方式中,人受试者已被诊断患有HTT相关疾病,例如亨廷顿氏病。

[0082] 本公开的另一方面提供了治疗被诊断患有HTT相关疾病(例如亨廷顿氏病)的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的双链RNAi药剂或本公开的药物组合物,从而治疗受试者。

[0083] 在一个实施方式中,治疗包括改善疾病的至少一种体征或症状。在另一个实施方式中,治疗包括预防疾病的进展。

[0084] 在一些实施方式中,dsRNA药剂以约0.01mg/kg至约50mg/kg的剂量施用于受试者。

[0085] 在一些实施方式中,dsRNA药剂鞘内施用于受试者。在一个实施方式中,方法降低了脑(例如纹状体)或脊柱组织中HTT基因的表达。任选地,脑或脊柱组织是纹状体、皮质、小脑、颈椎、腰椎或胸椎。

[0086] 在一些实施方式中,方法进一步包括测量从受试者获得的样品中的HTT水平。

[0087] 本公开的另一方面提供了一种抑制受试者中亨廷顿(HTT)表达的方法,所述方法涉及:向受试者施用治疗有效量的本公开的双链RNAi药剂或本公开的药物组合物,从而抑制受试者中HTT的表达。

[0088] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括向受试者施用适用于治疗或预防HTT相关疾病的另外的药剂。

附图说明

[0089] 图1是显示表达部分野生型人HTT(通过AAV)的小鼠肝脏中野生型人HTT mRNA水平的图。在AVV给药后第14天,这些小鼠被皮下施用单次3mg/kg剂量的指定dsRNA双链体,该双链体靶向人HTT转录物的外显子1。显示的人HTT水平在siRNA给药后14天归一化为AAV处理的对照。

[0090] 图2是显示表达部分野生型人HTT(通过AAV)的小鼠肝脏中野生型人HTT mRNA水平的图。在AVV给药后第14天,这些小鼠被皮下施用单次3mg/kg剂量的指定dsRNA双链体,该双链体靶向人HTT转录物的外显子1。显示的人HTT水平在siRNA给药后14天归一化为AAV处理

的对照。

[0091] 图3A是显示在给药后第7天,YAC128小鼠肝脏中的全长突变体人HTT mRNA水平和皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向人HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体的图。显示的人HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0092] 图3B是蛋白印迹法,显示YAC 128小鼠肝脏中的突变体人HTT蛋白和野生型小鼠HTT蛋白水平,在给药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体。

[0093] 图3C是条形图,显示在给药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠的肝脏中的突变体人HTT蛋白水平。显示的突变体人HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0094] 图4A是显示在给药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠肝脏中的全长突变体HTT mRNA水平的图。显示的全长突变体人HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0095] 图4B是条形图,显示在给药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠肝脏中的突变体HTT蛋白水平的量化。显示的突变体HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0096] 图5是显示在药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的靶向HTT转录物的外显子1的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠肝脏中的全长突变体HTT mRNA水平的图。显示的HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0097] 图6是显示在药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠中全长突变体HTT mRNA水平和肝脏中相应的全长突变体HTT蛋白水平的图。显示的突变体人mRNA和蛋白HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0098] 图7是显示在药后第7天皮下施用单次10mg/kg剂量的指定dsRNA双链体的YAC 128小鼠中突变型全长HTT mRNA水平的图。显示的突变体HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0099] 图8A和8B是显示用10nM或50nM的特异性靶向HTT的各种外显子或外显子1的指定dsRNA双链体转染的人成纤维细胞中的全长HTT mRNA水平的图。成纤维细胞获得自Coriell、成年健康对照患者(“对照”、GM02153)、患有成人疾病的HD患者(“成人”、GM04478)和患有青少年疾病的HD患者(“青少年”、GM09197)。显示的HTT水平归一化为模拟转染的对照。

[0100] 图9A和9B是显示用10nM或50nM的特异性靶向人HTT的各种外显子或外显子1的指定dsRNA双链体转染的人成纤维细胞中的全长人HTT mRNA水平的图。成纤维细胞获得自Coriell、成年健康对照患者(“对照”、GM02153)、患有成人疾病的HD患者(“成人”、GM04478)和患有青少年疾病的HD患者(“青少年”、GM09197)。显示的HTT水平归一化为模拟转染的对照。

[0101] 图10A-10D是显示用10nM或50nM的特异性靶向人HTT的各种外显子或外显子1的指定dsRNA双链体转染的人成纤维细胞中的全长人HTT mRNA水平的图。成纤维细胞获得自Coriell、成年健康对照患者(“对照”、GM02153)、患有成人疾病的HD患者(“成人”、GM04478)和患有青少年疾病的HD患者(“青少年”、GM09197)。显示的HTT水平归一化为模拟转染的对照。

[0102] 图11A-11D是显示用10nM或50nM的特异性靶向人HTT的各种外显子或外显子1的指定dsRNA双链体转染的人成纤维细胞中的全长人HTT mRNA水平的图。成纤维细胞获得自Coriell、成年健康对照患者(“对照”、GM02153)、患有成人疾病的HD患者(“成人”、GM04478)和患有青少年疾病的HD患者(“青少年”、GM09197)。显示的HTT水平归一化为模拟转染的对照。

[0103] 图12显示在YAC 128小鼠或表达部分人野生型HTT(“AAV”)的野生型小鼠的肝脏中全长突变人HTT mRNA水平,并在给药后的指定天数皮下施用单剂量的靶向全长HTT转录物的指定dsRNA双链体。显示的HTT水平归一化为PBS处理水平。

[0104] 图13A-D是显示通过AVV表达部分人野生型HTT的小鼠肝脏中全长人HTT mRNA水平的图。在给药后14天,对这些小鼠皮下施用单次3mg/kg剂量的指定dsRNA双链体,该双链体靶向全长HTT转录物。在siRNA给药后14天,HTT水平相对于AAV处理的对照水平显示。

具体实施方式

[0105] 本公开提供了RNAi组合物,其影响RNA诱导的沉默复合物(RISC)介导的亨廷顿(HTT)基因的RNA转录物的切割。HTT基因可以在细胞内,例如受试者例如人内的细胞。使用这些iRNA可以在哺乳动物中靶向相应基因(HTT基因)的mRNA的降解。

[0106] 本发明的iRNA已被设计成靶向HTT基因,包括在其他哺乳动物物种的HTT直系同源物中保守的基因部分。本发明的iRNA还被设计用于靶向HTT基因的特定部分,例如外显子1,从而靶向全长野生型转录物、全长突变转录物以及截短的突变转录物。不受理论的限制,据信上述性质和特定靶点例如外显子1的组合或雅组合,或这些iRNA中的特定修饰赋予本发明的iRNA提高的功效、稳定性、效力、耐用性和安全性。

[0107] 因此,本公开还提供使用本公开的RNAi组合物的方法用于抑制HTT基因的表达或用于治疗患有将从抑制或降低HTT基因的表达中受益的病症(例如HTT相关的疾病,例如亨廷顿氏病)的受试者。

[0108] 本公开的RNAi药剂包含RNA链(反义链),其具有长度约30个核苷酸或更短的长度,例如15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23或21-22个核苷酸长度,该区域与HTT基因的mRNA转录物的至少一部分基本上互补。在某些实施方式中,本公开的RNAi药剂包含具有长度约21-23个核苷酸的区域的RNA链(反义链),该区域与HTT基因的mRNA转录物的至少一部分基本上互补。

[0109] 在某些实施方式中,本公开的RNAi药剂包含RNA链(反义链),其可以包含更长的长度,例如多达66个核苷酸,例如长度为36-66、26-36、25-36、31-60、22-43、27-53个核苷酸,具有至少19个连续核苷酸的区域,该区域与HTT基因的mRNA转录物的至少一部分基本上互补。这些具有较长反义链的RNAi药剂优选包含长度为20-60个核苷酸的第二RNA链(有义链),其中有义链和反义链形成18-30个连续核苷酸的双链体。

[0110] 使用这些RNAi药剂能够在哺乳动物中靶向HTT基因的mRNA的降解。因此,包含这些RNAi药剂的方法和组合物可用于治疗将受益于HTT蛋白水平或活性降低的受试者,例如患

有HTT相关疾病的受试者,例如亨廷顿氏病(HD)。

[0111] 以下详细描述公开了如何制备和使用包含RNAi药剂的组合物以抑制HTT基因的表达,以及用于治疗患有将受益于抑制或减少基因表达的疾病和病症的受试者的组合物和方法。

[0112] I.定义

[0113] 为了可以更容易地理解本公开,首先定义某些术语。此外,应当注意每当列举参数的值或值的范围时,在所列举的值中间的值和范围也旨在成为本公开的一部分。

[0114] 冠词“一”和“一个”在本文中用于指代冠词的语法对象中的一个或多于一个(即至少一个)。例如,“一种元素”指一种元素或多种元素,例如多种元素。

[0115] 术语“包括”在本文中用于表示短语“包括但不限于”,并且可以与短语“包括但不限于”互换使用。术语“或”在本文中用于表示术语“和/或”,并且可以与术语“和/或”互换使用,除非上下文另有明确说明。

[0116] 术语“约”在本文中用于表示在本领域的典型公差范围内。例如,“约”可以理解为与平均值相差约2个标准差。在某些实施方式中,约指±10%。在某些实施方式中,约指±5%。当大约出现在一系列数字或范围之前时,可以理解“约”可以修改系列或范围中的每个数字。

[0117] 在一个数字或一系列数字之前的术语“至少”被理解为包括与术语“至少”相邻的数字,以及逻辑上可以包括的所有后续数字或整数,从上下文中可以清楚地看出。例如,核酸分子中的核苷酸数必须是整数。例如,“21个核苷酸的核酸分子的至少18个核苷酸”指18、19、20或21个核苷酸具有指定的性质。当至少出现在一系列数字或范围之前时,可以理解“至少”可以修改系列或范围中的每个数字。

[0118] 如在本文中所使用的,“不超过”或“小于”被理解为与短语相邻的值和逻辑较低的值或整数,从上下文逻辑到零。例如,具有“不超过2个核苷酸”的突出端的双链体具有2、1或0个核苷酸突出端。当“不超过”出现在一系列数字或范围之前时,可以理解“不超过”可以修改系列或范围中的每个数字。

[0119] 如在本文中所使用的,检测方法可以包括确定存在的分析物的量低于所述方法的检出水平。

[0120] 如果指定的靶位点与有义链或反义链的核苷酸序列发生冲突,则指定的序列优先。

[0121] 如果化学结构和化学名称之间发生冲突,则化学结构优先。

[0122] 术语“HTT”或“亨廷顿(huntingtin)”,也称为“Huntingtin”、“亨廷顿氏病蛋白”、“IT15”、“HD”、“HD蛋白”或“LOMARS”,指众所周知的编码蛋白HTT的基因,其被广泛表达,是正常发育和亨廷顿氏病相关的疾病基因所必需的,亨廷顿氏病是一种神经退行性疾病,其特征是由亨廷顿基因中扩展的、不稳定的三核苷酸(CAG)重复序列引起的纹状体神经元丢失,该重复序列转化为蛋白产物中的聚谷氨酰胺重复序列。

[0123] HTT的示例性核苷酸和氨基酸序列可以在例如基因库登记号NM_002111.8(智人HTT,SEQ ID NO:1,反向补码,SEQ ID NO:6);基因库登记号NM_010414.3(小家鼠HTT,SEQ ID NO:2;反向补码,SEQ ID NO:7);基因库登记号NM_024357.3(大家鼠HTT,SEQ ID NO:3,反向补码,SEQ ID NO:8);基因库登记号XM_015449989.1(食蟹猴HTT,SEQ ID NO:4,反向补

码,SEQ ID NO:9);和基因库登记号XM_028848247.1(恒河猴,SEQ ID NO:5,反向补码,SEQ ID NO:10)中发现。

[0124] HTT序列的其他例子可以在公开可用的数据库中找到,例如基因库、OMIM和UniProt。

[0125] 有关HTT的更多信息,例如,请访问www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3064。

[0126] 自提交本申请之日起,前述基因库登记号和基因数据库号中的每一个的全部内容通过引用并入本文。

[0127] 如在本文中所使用的,术语HTT也指HTT基因的变体,其包括SNP数据库中提供的变体。HTT基因内的许多序列变体已被鉴定并且可以在例如NCBI dbSNP和UniProt中找到(参见例如www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?LinkName=gene_snp&from_uid=3064,其全部内容自提交本申请之日起通过引用并入本文)。

[0128] 如在本文中所使用的,"靶序列"指在HTT基因的转录期间形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分,其包括作为除极转录产物的RNA加工产物的mRNA。在一个实施方式中,序列的靶部分将至少足够长以用作在HTT基因的转录期间形成的mRNA分子的核苷酸序列部分处或附近的RNAi定向切割的底物。

[0129] 靶序列的长度约15-30个核苷酸。例如,靶序列可以来自长度约15-30个核苷酸,15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23或21-22个核苷酸。在某些实施方式中,靶序列长度为19-23个核苷酸,任选地长度为21-23个核苷酸。上述范围和长度中间的范围和长度也被认为是本公开的一部分。

[0130] 如在本文中所使用的,术语"包含序列的链"指包含核苷酸链的寡核苷酸,所述核苷酸链由使用标准核苷酸命名法提及的序列描述。

[0131] "G"、"C"、"A"、"T"和"U"通常代表包含鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘧啶、胸腺和尿嘧啶作为碱基的核苷酸,分别在修饰或未修饰核苷酸的情况下。然而,应当理解,术语"核糖核苷酸"或"核苷酸"也可以指修饰的核苷酸,如下文进一步详述,或替代替代部分(参见例如表1)。本领域技术人员非常清楚,鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘧啶、胸腺和尿嘧啶可以被其他部分替代,而不会显著改变包含带有这种替代部分的核苷酸的寡核苷酸的碱基配对性质。例如但不限于,包含肌苷作为其碱基的核苷酸可以与包含腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸碱基配对。因此,包含尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可以在本公开中的特征的dsRNA的核苷酸序列中被包含例如肌苷的核苷酸替代。在另一个实施例中,寡核苷酸中任何地方的腺嘌呤和胞嘧啶可以分别用鸟嘌呤和尿嘧啶替代,以与靶mRNA形成G-U摆动碱基配对。包含此类替代部分的序列适用于本公开中的组合物和方法。

[0132] 如本文可互换使用的术语"iRNA"、"RNAi药剂"、"iRNA药剂"、"RNA干扰药剂"指包含如本文所定义的术语的RNA的药剂,并且其通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径介导RNA转录物的靶向切割。RNA干扰(RNAi)是指导mRNA序列特异性降解的过程。RNAi调节,例如,抑制HTT在细胞中的表达,例如受试者例如哺乳动物受试者内的细胞。

[0133] 在一个实施方式中,本公开的RNAi药剂包括与靶RNA序列(例如HTT靶mRNA序列)相互作用以指导靶RNA的切割的单链RNAi。不希望受理论束缚,据信引入细胞的长双链RNA被称为Dicer的III型核酸内切酶分解成包含有义链和反义链的双链短干扰RNA(siRNA)(Sharp等(2001)Genes Dev.15:485)。Dicer,核糖核酸酶III样酶,可将这些dsRNA加工成19-23个碱基对短干扰RNA,其具有特征性的两个碱基3'突出端(Bernstein等,(2001)Nature409:363)。然后将这些siRNA整合到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,其中一个或多个解旋酶解开siRNA双链体,使互补的反义链能够引导靶标识别(Nykanen等,(2001)Cell 107:309)。在与适当的靶mRNA结合后,RISC内的一种或多种核酸内切酶切割靶标以诱导沉默(Elbashir等,(2001)Genes Dev.15:188)。因此,在一个方面,本公开涉及在细胞内产生并促进RISC复合物的形成以实现靶基因例如HTT基因的沉默的单链RNA(ssRNA)(siRNA双链体的反义链)。因此,术语"siRNA"在本文中也用于指代如上所述的RNAi。

[0134] 在另一个实施方式中,RNAi药剂可以是被引入细胞或生物体以抑制靶mRNA的单链RNA。单链RNAi药剂与RISC内切核酸酶Argonaute2结合,然后切割靶mRNA。单链siRNA通常为15-30个核苷酸并且经过化学修饰。单链RNA的设计和测试描述于美国专利号8,101,348和Lima等(2012)Cell 150:883-894中,其每一个的全部内容在此通过引用并入本文。本文所述的任何反义核苷酸序列可用作本文所述的单链siRNA或通过描述于Lima等(2012)Cell 150:883-894中的方法进行化学修饰。

[0135] 在另一个实施方式中,用于本公开的组合物和方法的"RNAi药剂"是双链RNA并且在本文中称为"双链RNAi药剂"、"双链RNA(dsRNA)分子"、"dsRNA药剂"或"dsRNA"。术语"dsRNA"指核糖核酸分子的复合物,具有包含两条反平行且基本互补的核酸链的双链体结构,称为相对于靶RNA(即HTT基因)具有"有义"和"反义"方向。在本公开的一些实施方式中,双链RNA(dsRNA)通过本文称为RNA干扰或RNAi的转录后基因沉默机制触发靶RNA例如mRNA的降解。

[0136] 通常,dsRNA分子可以包括核糖核苷酸,但如本文详细描述的,每条或两条链还可以包含一种或多种非核糖核苷酸,例如脱氧核糖核苷酸、修饰的核苷酸。此外,如本说明书中所用,"RNAi药剂"可以包含经过化学修饰的核糖核苷酸;RNAi药剂可以包含在多个核苷酸上的实质性修饰。如在本文中所使用的,术语"修饰的核苷酸"指独立地具有修饰的糖部分、修饰的核苷酸间键或修饰的核碱基的核苷酸。因此,术语修饰的核苷酸包括对核苷间键、糖部分或核碱基的取代、添加或去除,例如官能团或原子。适用于本公开的药剂的修饰包括本文公开的或本领域已知的所有类型的修饰。出于本说明书和权利要求的目的,如在siRNA类型分子中使用的任何此类修饰都包含在"RNAi药剂"中。

[0137] 在本公开的某些实施方式中,如果存在于RNAi药剂中,则包含脱氧核苷酸可被认为构造成修饰的核苷酸。

[0138] 双链体区域可以是允许通过RISC途径特异性降解所需靶RNA的任何长度,并且长度可以约为15-36和碱基对,例如长度约15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个碱基对,例如长度约15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、

20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-24、21-23或21-22个碱基对。在某些实施方式中,双链体区域长度为19-21个碱基对,例如长度为21个碱基对。上述范围和长度中间的范围和长度也被认为是本公开的一部分。

[0139] 形成双链体结构的两条链可以是一个较大RNA分子的不同部分,或它们可以是单独的RNA分子。如果两条链是一个较大分子的一部分,因此在一条链的3'端和另一条链的5'端之间通过核苷酸之间的不间断链连接,形成双链体结构,连接RNA链被称为"发夹环"。发夹环可以包含至少一个未配对的核苷酸。在一些实施方式中,发夹环可以包含至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少20个、至少23个或更多未配对的核苷酸或不指向dsRNA靶位点的核苷酸。在一些实施方式中,发夹环可以是10个或更少的核苷酸。在一些实施方式中,发夹环可以是8个或更少的未配对核苷酸。在一些实施方式中,发夹环可以是4-10个未配对核苷酸。在一些实施方式中,发夹环可以是4-8个核苷酸。

[0140] 当dsRNA的两条基本上互补的链由单独的RNA分子组成时,这些分子不需要但可以共价连接。在某些实施方式中,当两条链通过一条链的3'端和另一条链的5'端之间的不间断核苷酸链以外的方式共价连接,形成双链体结构,连接结构称为"接头"(尽管注意到本文其他地方定义的某些其他结构也可以称为"接头")。RNA链可以具有相同或不同数量的核苷酸。碱基对的最大数量是dsRNA最短链中的核苷酸数量减去双链体中存在的任何突出端。除了双链体结构之外,RNAi还包含一个或多个核苷酸突出端。在RNAi药剂的一个实施方式中,至少一条链包含至少1个核苷酸的3'突出端。在另一个实施方式中,至少一条链包含至少2个核苷酸的3'突出端,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸。在其他实施方式中,RNAi药剂的至少一条链包含至少1个核苷酸的5'突出端。在某些实施方式中,至少一条链包含至少2个核苷酸的5'突出端,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸。在其他实施方式中,RNAi药剂的一条链的3'和5'端均包含至少1个核苷酸的突出端。

[0141] 在一个实施方式中,本公开的RNAi药剂是dsRNA,其每条链独立地包含19-23个核苷酸,其与靶RNA序列例如HTT靶mRNA序列相互作用以指导靶RNA的切割。

[0142] 如在本文中所使用的,术语"核苷酸突出端"指从RNAi药剂例如dsRNA的双链体结构的突出的未配对核苷酸。例如,当dsRNA的一条链的3'端延伸超出另一条链的5'端时,或反之亦然,则存在核苷酸突出端。dsRNA可以包含至少一个核苷酸的突出端;或者和,突出端可以包含至少两个核苷酸、至少三个核苷酸、至少四个核苷酸、至少五个核苷酸或更多。核苷酸突出端可以包含或由核苷酸/核苷酸类似组成,其包括脱氧核苷酸/核苷。突出端可以在有义链、反义链或其任何组合上。此外,突出端的核苷酸可以存在于dsRNA的有义链或反义链的5'端、3'端或两端。

[0143] 在一个实施方式中,dsRNA的反义链在3'端或5'端具有1-10个核苷酸突出端,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸。在一个实施方式中,dsRNA的有义链在3'端或5'端具有1-10个核苷酸突出端,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸。在另一个实施方式中,突出端中的一个或多个核苷酸被核苷硫代磷酸取代。

[0144] 在某些实施方式中,dsRNA的反义链在3'端或5'端具有1-10个核苷酸突出端,例如0-3、1-3、2-4、2-5、4-10、5-10个,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸。在一个实施方式中,dsRNA的有义链在3'端或5'端具有1-10个核苷酸突出端,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸。在另一个实施方式中,突出端中的一个或多个核苷酸被核苷硫代磷酸取代。

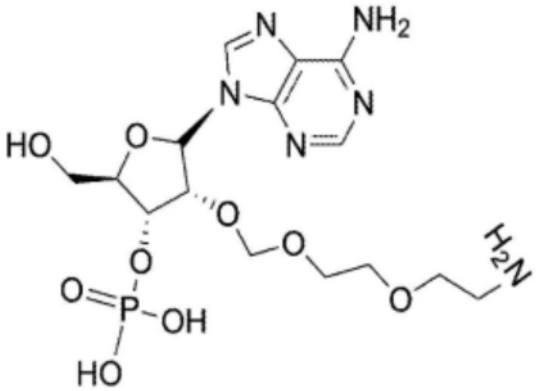
[0145] 在某些实施方式中,有义链或反义链的突出端可包含长于10个核苷酸的延伸长度,例如长度为1-30个核苷酸、2-30个核苷酸、10-30个核苷酸或10-15个核苷酸。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体的有义链上。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体有义链的3'端上。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体有义链的5'端上。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体的反义链上。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体反义链的3'端上。在某些实施方式中,延伸的突出端位于双链体反义链的5'端上。在某些实施方式中,突出端中的一个或多个核苷酸被核苷硫代磷酸取代。在某些实施方式中,突出端包含自互补部分使得突出端能够形成在生理条件下稳定的发夹结构。

[0146] 在某些实施方式中,至少一条链的至少一个末端延伸超出双链体靶向区域,其包括其中一条链包括热力学稳定的四环结构的结构(参见例如美国专利号8,513,207和8,927,705以及WO2010033225,其每一个的全部内容通过引用并入本文)。这样的结构可以包括单链延伸(在分子的一侧或两侧)以及双链延伸。

[0147] 在某些实施方式中,有义链的3'端和反义链的5'端通过包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸或两者的多核苷酸序列连接,任选地其中所述多核苷酸序列包含四环序列。在某些实施方式中,有义链长度为25-35个核苷酸。

[0148] 四环可以包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、修饰的核苷酸及其组合。通常,四环具有4至5个核苷酸。在一些实施方式中,环包含GAAA序列。在一些实施方式中,环(GAAA)的至少一个核苷酸包含核苷酸修饰。在一些实施方式中,修饰的核苷酸包含2'修饰。在一些实施方式中,2'修饰选自2'-氨基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基、2'-氨基二乙氧基甲醇、2'-adem和2'-脱氧-2'-植酸阿拉伯非核酸。在一些实施方式中,环的所有核苷酸都被修饰。在一些实施方式中,GAAA序列中的G是2'-OH。在一些实施方式中,GAAA序列中的每个核苷酸包含2'-O-甲基修饰。在一些实施方式中,GAAA序列中的每个A均包含2'-OH并且GAAA序列中的G包含2'-O-甲基修饰。在优选的实施方式在,在一些实施方式中,GAAA序列中的每个A均包含2'-O-甲氧基乙基(MOE)修饰并且GAAA序列中的G包含2'-O-甲基修饰;或GAAA序列中的每个A均包含2'-adem修饰并且GAAA序列中的G包含2'-O-甲基修饰。参见例如PCT公开号WO 2020/206350,其全部内容通过引用并入本文。

[0149] 示例性2'-adem修饰的核苷酸如下所示:

[0150] 

[0151] 如在本文中所使用的关于dsRNA的术语"平端"是指在dsRNA的给定末端没有未配对的核苷酸或核苷酸类似物,即没有核苷酸突出端。dsRNA的一个或两个末端可以是平端。如果dsRNA的两个末端都是平端的,则称dsRNA是平端。需要明确的是,"平端"dsRNA是两端

均平端的dsRNA,即分子的任何一端都没有核苷酸突出端。大多数情况下,这种分子在其整个长度上都是双链的。

[0152] 术语“反义链”或“引导链”指RNAi药剂的链,例如dsRNA,其包含与靶序列例如HTT mRNA基本上互补的区域。

[0153] 如在本文中所使用的,术语“互补区域”指反义链上与本文定义的序列,例如靶序列,例如HTT核苷酸序列基本上互补的区域。在互补区域与靶序列不完全互补的情况下,错配可以在分子的内部或末端区域。通常,最耐受的错配是在末端区域,例如RNAi药剂的5’或3’端的5、4、3或2个核苷酸范围内。在一些实施方式中,本发明的双链RNA药剂包含反义链中的核苷酸错配。在一些实施方式中,本发明的双链RNA药剂的反义链包含不超过4个与靶mRNA的错配,即反义链包含与靶mRNA的4、3、2、1或0个错配。在一些实施方式中,本发明的双链RNA药剂的反义链包含不超过4个有义链的错配,即反义链包含与有义链的4、3、2、1或0个错配。在一些实施方式中,本发明的双链RNA药剂包含有义链中的核苷酸错配。在一些实施方式中,本发明的双链RNA药剂的有义链包含不超过4个与反义链的错配,及有义链包含与反义链的4、3、2、1或0个错配。在一些实施方式中,核苷酸错配例如在iRNA的3’端的5、4、3个核苷酸内。在另一个实施方式中,核苷酸错配例如在iRNA药剂的3’末端核苷酸中。在一些实施方式中,错配不在种子区。

[0154] 因此,如本文所述的RNAi药剂可以包含与靶序列的一个或多个错配。在一个实施方式中,如本文所述的RNAi药剂包含不超过3个错配(即3、2、1或0个错配)。在一个实施方式中,如本文所述的RNAi药剂包含不超过2个错配。在一个实施方式中,如本文所述的RNAi药剂包含不超过1个错配。在一个实施方式中,如本文所述的RNAi药剂包含不超过0个错配。在某些实施方式中,如果RNAi药剂的反义链包含与靶序列的错配,则错配可任选地限制在互补区域的5’或3’端的最后5个核苷酸内。例如,在这样的实施方式中,对于23个核苷酸的RNAi药剂,与HTT基因区域互补的链通常在中央13个核苷酸内不包含任何错配。如本文所述的方法或本领域已知的方法可用于确定包含与靶序列错配的RNAi药剂是否有效抑制HTT基因的表达。考虑具有错配的RNAi药剂在抑制HTT基因表达中的效力是重要的,特别是如果已知HTT基因中的特定互补区域在群体中具有多态性序列变异。

[0155] 如在本文中所使用的术语“有义链”或“随从链”指RNAi药剂的链,其包含与本文定义的反义链区域互补的区域。

[0156] 如在本文中所使用的,术语“切割区”指紧邻切割位点的区域。切割位点是靶上发生切割的位点。在一些实施方式中,切割区在切割位点的任一端且紧邻切割位点上包含三个碱基。在一些实施方式中,切割区在切割位点的任一端且紧邻切割位点上包含两个碱基。在一些实施方式中,切割位点特异性地出现在由反义链的核苷酸10和11结合的位点处,并且切割位点包含核苷酸11、12和13。

[0157] 如在本文中所使用的,除非另有说明,术语“互补”在用于描述于第二核苷酸序列相关的第一核苷酸序列时,如技术人员将理解的,是指包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在某些条件下与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交并形成双链体结构的能力。

[0158] RNAi药剂中的互补序列,例如如本文所述的dsRNA内,包含在一个或两个核苷酸序列的全长上,包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷

酸或多核苷酸的碱基配对。这样的序列在本文中可以被称为彼此“完全互补”。然而,当第一序列在本文中被称为相对于第二序列“基本上互补”时,这两个序列可以是完全互补的,或者它们可以形成一个或多个,但通常不超过5、4、3或2个错配的碱基对,在杂交后形成多达30个碱基对的双链体,同时保留在其最终应用最相关的条件下杂交的能力,例如通过RISC途径的基因表达的抑制。然而,当两个寡核苷酸被设计成在杂交时形成一个或多个单链突出端时,就互补性的确定而言,此类突出端不应被视为错配。例如,包含一个长度为21个核苷酸的寡核苷酸和另一个长度为23个核苷酸的寡核苷酸的dsRNA,其中较长的寡核苷酸包含与较短的寡核苷酸完全互补的21个核苷酸的序列,处于本文所述的目的仍可称为“完全互补”。

[0159] 如在本文中所使用的,“互补”序列还可以包括或完全由非沃森-克里克碱基配对或由非天然和修饰的核苷酸形成的碱基对,只要满足上述关于它们杂交能力的要求。此类非沃森-克里克碱基配对包括但不限于G:U摆动或Hoogstein碱基配对。

[0160] 本文中的术语“互补”、“完全互补”和“基本上互补”可用于dsRNA的有义链和反义链之间的碱基配对,或RNAi药剂和靶序列之间的反义链,从它们的使用上下文中可以理解。

[0161] 如在本文中所使用的,与信使RNA(mRNA)的至少一部分基本上互补的多核苷酸指与感兴趣的mRNA(例如编码HTT的mRNA)的连续部分基本上互补的多核苷酸。例如,如果序列与编码HTT的mRNA的非间断部分基本上互补,则多核苷酸与HTT mRNA的至少一部分互补。

[0162] 因此,在一些实施方式中,本文公开的反义多核苷酸与靶HTT序列完全互补。在其他实施方式中,本文公开的反义多核苷酸与靶补体成分HTT序列基本上互补并且包含在其全长上与SEQ ID NO:1-5中任一核苷酸序列的等效区域、或SEQ ID NO:1-5中任一片段至少80％互补的连续核苷酸序列,例如约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％或约99％互补。

[0163] 在其他实施方式中,本文公开的反义多核苷酸与靶HTT序列基本上互补,并且包含在其全长上与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的任一有义链核苷酸序列、或与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的任一有义链核苷酸序列的片段至少80％互补的连续核苷酸序列,例如约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或100％互补。

[0164] 在一个实施方式中,本公开的RNAi药剂包含与反义多核苷酸基本上互补的有义链,反义多核苷酸又与靶HTT序列相同,并且其中有义链多核苷酸包含在其全长上与SEQ ID NO:6-10的核苷酸序列的等效区域、或SEQ ID NO:6-10,中任一片段至少约80％互补的连续核苷酸序列,例如约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或100％互补。

[0165] 在一些实施方式中,本发明的iRNA包含与反义多核苷酸基本上互补的有义链,反义多核苷酸又与靶HTT序列互补,并且其中有义链多核苷酸包含在其全长上与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的任一反义链核苷酸序列、或与表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的任一反义链核苷酸序列的片段至少约80％互补的连续核苷酸序列,例如约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或100％互补。

[0166] 在一个实施方式中,HTT基因表达的至少部分抑制是通过HTT mRNA的量的减少来评估的,HTT mRNA的量可以从其中转录HTT基因并且已经或已经被处理使得HTT基因的表达被抑制的第一细胞或细胞组中分离或检测到,与第二细胞或细胞组相比,第二细胞或细胞组与第一细胞或细胞组基本相同,但已经或未进行过如此处理(对照细胞)。抑制程度可以表示为:

[0167] $$\frac{(对照细胞中的mRNA)-(处理细胞中的mRNA)}{(对照细胞中的mRNA)}\cdot 100\%$$

[0168] 如在本文中所使用的,短语“使细胞与RNAi药剂接触”包括通过任何可能的方式接触细胞。使细胞与RNAi药剂接触包括使细胞在体外与RNAi药剂接触或使细胞在体内与RNAi药剂接触。接触可以直接或间接进行。因此,例如,可以通过实施所述方法的个体使RNAi药剂与细胞物理接触,或者,可以将RNAi药剂置于允许或导致其随后与细胞接触的环境中。

[0169] 例如,可以通过将细胞与RNAi药剂一起孵育来进行体外接触细胞。例如,可以通过将RNAi药剂注射到细胞所在的组织或附近,或通过将RNAi药剂注射到另一个区域(例如中枢神经系统(CNS)),任选地通过鞘内注射、玻璃体内注射或其他注射、或注射到血流或皮下空间,使得药剂随后到达待接触细胞所在的组织。例如,RNAi药剂可以包含或偶联至配体,例如亲脂部分或如下所述和进一步详述的部分,例如PCT/US2019/031170中,其通过引用并入本文,其指导或以其他方式将RNAi药剂稳定在感兴趣的位点,例如CNS。体外和体内接触方法的组合也是可能的。例如,细胞也可以在体外与RNAi药剂接触并随后移植到受试者体内。

[0170] 在一个实施方式中,使细胞与RNAi药剂接触包括通过促进或影响细胞的摄取或吸收来“引入”或“将RNAi药剂递送至细胞”。RNAi药剂的吸收或摄取可以通过独立扩散或活性细胞过程,或通过辅助药剂或装置发生。将RNAi药剂引入细胞可以在体外后体内进行。例如,对于体内引入,可以将RNAi药剂注射到组织部位或全身施用。体外引入细胞包括本领域已知的方法,例如电穿孔和脂质体转染。进一步的方法在下文中描述或在本领域中是已知的。

[0171] 术语“亲脂性”或“亲脂性部分”泛指对脂质具有亲和性的任何化合物或化学部分。表征亲脂部分的亲脂性的一种方法是通过辛醇-水分配稀疏$\log K_{ow}$,其中K_{ow}是化学物质在辛醇相中的浓度与其在平衡时两相体系的水相中的浓度之比。辛醇-水分配系数是一种物质的实验室测量特性。然而,它也可以通过使用归因于化学结构成分的系数来预测,这些系数是使用第一原理或经验方法计算的(参见例如Tetko等,J.Chem.Inf.Comput.Sci.41:1407-21(2001),其通过引用全部并入本文)。它提供了物质倾向于非水或油性环境而不是水的趋势的热力学测量(即其亲水/亲油平衡)。原则上,当$\log K_{ow}$超过0时,化学物质具有亲脂性。通常,亲脂部分具有超过1、超过1.5、超过2、超过3、超过4、超过5或超过10的$\log K_{ow}$。例如,预测6-氨基己醇的$\log K_{ow}$约为0.7。使用相同的方法,预测胆甾醇氨基甲酸酯的$\log K_{ow}$为10.7。

[0172] 分子的亲脂性可以根据其携带的寡能团而改变。例如,在亲脂部分的末端添加羟基或胺基可以增加或降低亲脂部分的分配系数(即$\log K_{ow}$)值。

[0173] 或者,与一个或多个亲脂部分缀合的双链RNAi药剂的疏水性可以通过其蛋白结合特性来测量。例如,在某些实施方式中,双链RNAi药剂的血浆蛋白结合测定中的未结合部分

可被确定为与双链RNAi药剂的相对疏水性正相关,然后其可能与双链RNAi药剂的沉默活性正相关。

[0174] 在一个实施方式中,测定的血浆蛋白结合测定是使用人血清白蛋白的电泳迁移率变动分析(EMSA)。这种结合测定的示例性方案在例如PCT/US2019/031170中有详细说明。双链RNAi药剂的疏水性,通过结合测定中的未结合siRNA的分数测量,对于增强的siRNA体递送超过0.15、超过0.2、超过0.25、超过0.3、超过0.35、超过0.4、超过0.45或超过0.5。

[0175] 因此,使亲脂部分与双链RNAi药剂的内部位置缀合为增强的siRNA体内递送提供了最佳疏水性。

[0176] 术语“脂质纳米粒”或“LNP”是包含脂质层的囊泡,该脂质层包封药物活性分子,例如核酸分子,例如RNAi药剂或从中转录RNAi药剂的质粒。LNP描述于例如美国专利号6,858,225、6,815,432、8,158,601和8,058,069中,其全部内容通过引用并入本文。

[0177] 如在本文中所使用的,“受试者”是动物,例如哺乳动物,包括灵长类(例如人、非人灵长类,例如猴子和黑猩猩)、或非灵长类(例如老鼠或小鼠)。在一个优选的实施方式中,受试者是人,例如正在治疗或评估将受益于HTT表达降低的疾病、病症或病情的人;有可能因HTT表达减少而受益的疾病、病症或病情的人;患有将从HTT表达减少受益的疾病、病症或病情的人;或正在治疗将受益于如本文所述的HTT表达减少的疾病、病症或病情的人。在一些实施方式中,受试者是女性人类。在其他实施方式中,受试者是男性人类。在一个实施方式中,受试者是成人受试者。在一个实施方式中,受试者是儿科受试者。在另一个实施方式中,受试者是少年受试者,例如20岁以下的受试者。

[0178] 如在本文中所使用的,术语“治疗”或“治疗”指有益或期望的结果,包括但不限于减轻或改善与HTT基因表达或HTT蛋白产生相关的一种或多种体征或病症,例如HTT相关疾病例如亨廷顿氏病。“治疗”也可指与没有治疗的情况下的预期存活相比延长存活。

[0179] 就受试者或疾病标志物或症状的HTT水平而言,术语“较低”指该水平在统计学上显著降低。降低可以是例如至少10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。在某些实施方式中,降低至少为20%。在某些实施方式中,疾病标志物例如蛋白或基因表达水平降低至少50%。就受试者中HTT水平而言,“较低”优选地下降至对于没有这种病症的个体而言在正常范围内被接受的水平。在某些实施方式中,“较低”是患有疾病的受试者的标志物或症状的水平与个体在正常范围内可接受的水平之间的差异的减少,例如肥胖个体与体重在正常范围内可接受的个体之间的体重下降水平。

[0180] 如在本文中所使用的,“预防”或“预防”当用于提及将受益于HTT基因或HTT蛋白产生的减少的疾病、病症或病情时,指受试者出现与此类疾病、病症或病情相关的症状的可能性降低,例如,HTT相关疾病的症状。未形成疾病、病症或病情,或与此类疾病、病症或病情相关的症状的发展减少(例如,在该疾病或病症的临床可接受的量表上减少至少约10%),或延迟病状的表现(例如,数天、数周、数月或数年)被认为是有效的预防。

[0181] 如在本文中所使用的,术语“HTT相关疾病”或“HTT相关病症”被理解为将受益于HTT的表达和/或活性降低的任何疾病或病症。示例性HTT相关疾病包括亨廷顿氏病。

[0182] “亨廷顿氏病”,也称为HD,亨廷顿舞蹈症、舞蹈病、慢性进行性舞蹈病和遗传性舞蹈病,是一种常染色体显性遗传疾病,以舞蹈样运动和进行性智力退化为特征,通常开始于

中年(35至50岁)。该疾病同样影响两性。尾状核萎缩、小细胞群退化、神经递质γ-氨基丁酸(GABA)和P物质水平下降。这种退化导致在CT扫描中看到的特征性“车厢式心室”。

[0183] HD的症状和病征隐匿地发展。HD最明显的症状是称为舞蹈病的异常身体运动和协调缺乏,但它也会影响许多心理能力和人格的某些方面。这些身体症状通常在一个人四十多岁时变得明显,但可能发生在任何年龄。如果发病年龄低于20岁,则称为青少年HD。

[0184] 痴呆或精神障碍,从情感淡漠和易怒到全面的双相或精神分裂症,可能先于运动障碍或在其过程中发展。快感缺乏或不合群行为可能是第一个行为表现。运动表现包括四肢的轻弹运动、轻快的步态、运动不持续(无法维持运动行为,例如舌头伸出)、面部鬼脸、共济失调和肌张力障碍。

[0185] HD是由亨廷顿(HTT)基因中的三核苷酸重复扩增引起的,是几种多聚谷氨酰胺扩增(或PolyQ扩增)疾病之一。这会产生一种扩展形式的突变亨廷顿蛋白(mHtt),它会导致大脑选择性区域的细胞死亡。

[0186] 如在本文中所使用的,“治疗有效量”旨在包括当给予患有HTT相关疾病的受试者时足以实现疾病治疗(例如通过减少、改善或维持现有疾病或一种或多种疾病病状)。“治疗有效量”可能因RNAi药剂、给药方式、疾病及其严重程度以及病史、年龄、体重、家族史、基因构成、先前或伴随治疗的类型(如果有的话)和待治疗受试者的其他个体特征而异。

[0187] 如在本文中所使用的“预防有效量”旨在包括当给予患有HTT相关疾病的受试者时足以预防或改善疾病或一种或多种疾病症状的RNAi药剂的量。改善疾病包括减缓疾病的进程或降低后期发展疾病的严重程度。“预防有效量”可能因RNAi药剂、给药方式、疾病的风险程度以及病史、年龄、体重、家族史、基因构成、先前或伴随治疗的类型(如果有的话)和待治疗的患者的其他个体特征而异。

[0188] “治疗有效量”或“预防有效量”还包括以适用于任何治疗的合理收益/风险比产生一些期望的局部或全身效应的RNAi药剂的量。本公开的方法中使用的RNAi药剂可以以足够的量施用以产生适用于这种治疗的合理的收益/风险比。

[0189] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人类受试者和动物受试者的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的那些化合物、材料、组合物或急性,与合理的收益/风险比相称。

[0190] 如在本文中所使用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或载体,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包封材料、涉及从一个器官或身体的部分携带或运输受试者化合物至另一个器官、或身体的部分。每种载体必须是“可接受的”,即与制剂的其他成分相容并且对待治疗的受试者无害。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)西黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)润滑剂,例如镁盐、十二烷基硫酸钠、滑石粉等;(8)赋形剂,例如可可脂、栓剂蜡;(9)油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇等;(12)酯类,例如油酸乙酯、月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁、氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯或聚酐;(22)填充

剂,例如多肽和氨基酸;(23)血清成分,例如血清白蛋白、HDL和LDL;和(22)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0191] 如在本文中所使用的术语“样品”包括从受试者分离的类似流体、细胞或组织的集合,以及存在于受试者体内的流体、细胞或组织。生物流体的例子包括血液、血清和浆液、血浆、脑脊液、眼液、淋巴液、尿液、唾液等。组织样品可以包括来自组织、器官或局部区域的样品。例如,样品可以来自特定器官、器官的部分、或这些器官内的流体或细胞。在某些实施方式中,样品可以来自大脑(例如全脑或脑的某些片段,例如纹状体、或脑中某些类型的细胞,例如神经元和神经胶质细胞(星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞))。在一些实施方式中,“来源于受试者的样品”指取自受试者的血液或来源于其的血浆或血清。在进一步的实施方式中,“来源于受试者的样品”指取自受试者的脑组织(或其亚组分)或视网膜组织(或其亚组分)。

[0192] II.本公开的RNAi药剂

[0193] 本文描述了抑制HTT基因表达的RNAi药剂。在一个实施方式中,RNAi药剂包含双链核糖核酸(dsRNA)分子,用于抑制细胞中HTT基因的表达,例如受试者体内的细胞,例如哺乳动物,例如患有HTT相关疾病(例如亨廷顿氏病)的人。dsRNA包含具有互补区的反义链,其与在HTT基因表达中形成的mRNA的至少一部分互补,互补区的长度为约15-30个核苷酸或更短。在与表达HTT基因的细胞接触后,RNAi药剂抑制HTT基因(例如人基因、灵长类基因、非灵长类基因)的表达至少50%,其通过例如基于PCR或分支DNA(bDNA)的方法,或通过基于蛋白的方法,例如通过免疫荧光分析,使用例如蛋白印迹法或流式细胞术来测定。一方面,使用双荧光素酶测定法测定Cos7细胞中的敲除水平。

[0194] dsRNA包含两条互补的且在使用dsRNA的条件下杂交形成双链体结构的链。dsRNA的一条链(反义链)包含与靶序列基本上互补并且通常完全互补的互补区域。靶序列可以来源于HTT基因表达期间形成的mRNA序列。另一条链(有义链)包含与反义链互补的区域,使得在合适的条件下结合时两条链杂交并形成双链体结构。如本文别处所述和本领域已知的,dsRNA的互补序列也可以作为单个核酸分子的自互补区包含在内,而不是在单独的寡核苷酸上。

[0195] 通常,双链体结构的长度为15至30个碱基对,例如15-29、15-29、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-6、21-25、21-4、21-23或21-22个碱基对。在某些优选的实施方式中,双链体结构的长度为18至25个碱基对,例如长度18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-25、21-4、21-23、21-22、22-25、22-24、22-23、23-25、23-24或24-25个碱基对,例如长度19-20个碱基对。上述范围和长度中间的范围和长度也被认为是本公开的一部分。

[0196] 类似地,与靶序列互补的区域的长度为15至30个核苷酸,例如长度15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、

19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23或21-22个核苷酸,例如长度19-23个核苷酸或长度21-23个核苷酸。上述范围和长度中间的范围和长度也被认为是本公开的一部分。

[0197] 在一些实施方式中,双链体结构的长度为19至30个碱基对。类似地,与靶序列互补的区域长度为19至30个核苷酸。

[0198] 在一些实施方式中,dsRNA长度为15至23个核苷酸、长度19至23个核苷酸或长度25至30个核苷酸。通常,dsRNA的长度足以作为Dicer酶的底物。例如,本领域众所周知,长于约21-23个核苷酸的dsRNA可用作Dicer底物。正如普通技术人员也将认识到的,靶向切割的RNA区域通常是较大的RNA分子的一部分,通常是mRNA分子。在相关的情况下,mRNA靶标的“部分”是mRNA靶标的连续序列,其长度足以使其称为RNAi定向切割(即通过RISC途径的切割)的底物。

[0199] 本领域技术人员还将认识到双链体区域是dsRNA的主要功能部分,例如约15至36个碱基对的双链体区,例如15-36、15-35、15-34、15-33、15-32、15-31、15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23或21-22个碱基对,例如19-21个碱基对。因此,在一个实施方式中,就其被加工成例如15-30个碱基对的功能性双链体而言,其靶向期望的RNA进行切割,具有大于30个碱基对的双链体区域的RNA分子或RNA分子复合物是dsRNA。因此,普通技术人员将认识到在一个实施方式中,miRNA是dsRNA。在另一个实施方式中,dsRNA不是天然存在的miRNA。在另一个实施方式中,对靶HTT表达有用的RNAi药剂不是通过切割较大dsRNA在靶细胞中产生。

[0200] 如本文所述的dsRNA可以进一步包含一个或多个单链核苷酸突出端,例如1、2、3或4个核苷酸。核苷酸突出端可以包含或由核苷酸/核苷酸类似组成,其包括脱氧核苷酸/核苷。突出端可以在有义链、反义链或其任何组合上。此外,突出端的核苷酸可以存在于dsRNA的有义链或反义链的5’端、3’端或两端。

[0201] 可以通过本领域已知的标准方法合成dsRNA。本发明的双链RNAi化合物可以使用两步法制备。首先,单独制备双链RNA分子的各个链。然后,对组分链进行退火。siRNA化合物的单个链可以使用溶液相或固相有机合成或两者来制备。有机合成提供的优点是可以容易地制备包含非天然或修饰的核苷酸的寡核苷酸链。类似地,本发明的单链寡核苷酸抗原使用溶液相或固相有机合成或两者来制备。

[0202] 一方面,本公开的dsRNA包含至少两个核苷酸序列,有义序列和反义序列。HTT的有义链序列可以选自表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中提供的序列组,并且有义链的反义链的相应核苷酸序列可以选自表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的序列组。在这方面,两个序列之一与两个序列中的另一个互补,其中一个序列与在HTT基因的表达中产生的mRNA序列基本上互补。因此,在这方面,dsRNA将包含两个寡核苷酸,其中一个寡核苷酸被描述为表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中的有义链(随从链),并且第

二寡核苷酸被描述为表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中有义链的相应反义链(引导链)。

[0203] 在一个实施方式中,dsRNA的基本上互补序列包含在单独的寡核苷酸上。在另一个实施方式中,dsRNA的基本上互补序列包含在单个寡核苷酸上。

[0204] 应当理解,尽管表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33中的序列被描述为修饰的或缀合的序列,但本公开的RNAi药剂的RNA,例如本公开的dsRNA,可以包含表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32和33任一个中所列的任一序列,其与本文所述不同的未修饰的、未缀合的、或修饰的或缀合的。例如,尽管表3、9、12、15、17、27、29和32中所示的本发明药剂的有义链与GalNAc配体缀合,但如本文所述,这些药剂可与指导递送至CNS的部分(例如C16配体)缀合。亲脂性配体可以包含在本申请中提供的任何位置。

[0205] 本领域技术人员熟知具有约20至23个碱基对(例如21个碱基对)的双链体结构的dsRNA在诱导RNA干扰方面特别有效(Elbashir等,(2001)EMBO J.,20:6877-6888)。然而,其他人发现较短或较长RNA双链体结构也可能有效(Chu和Rana(2007)RNA 14:1714-1719;Kim等(2005)Nat Biotech 23:222-226)。在上述实施方式中,由于本文提供的寡核苷酸序列的性质,本文所述的dsRNA可以包含至少一条长度为最少21个核苷酸的链。可以合理地预期,与上述dsRNA相比,较短的双链体在一段或两端仅减去几个核苷酸可能同样有效。因此,dsRNA具有至少15、16、17、18、19、20或更多个源自本文提供的序列之一的连续核苷酸的序列,并且它们抑制HTT基因表达的能力不超过10、15、20、25或30%抑制,如本文实施例中提供的,使用Cos7和10nM浓度的RNA药剂的体外测定和PCR测定从包含完整序列的dsRNA中提取出包含完整序列的dsRNA被认为在本公开的范围内。

[0206] 此外,本文所述的RNA识别HTT转录物中易受RISC介导的切割的位点。因此,本公开进一步描述了靶向该位点内的RNAi药剂。如在本文中所使用的,如果RNAi药剂促进转录物在特定位点内任何位置的切割,则称RNAi药剂靶向于RNA转录物的特定位点内。这种RNAi药剂通常包含至少约15个连续核苷酸,优选地至少19个核苷酸,其源自本文提供的序列之一并与取自HTT基因中所选序列的邻近区域的额外核苷酸序列偶联。

[0207] III.本公开的修饰的RNAi药剂

[0208] 在一个实施方式中,本公开的RNAi药剂的RNA例如dsRNA是未修饰的,并且不包含例如本领域已知的和本文所述的化学修饰或缀合。在优选的实施方式中,本公开的RNAi药剂的RNA例如dsRNA是化学修饰的以增强稳定性或其他有益特性。在本公开的某些实施方式中,本公开的RNAi药剂的基本上所有核苷酸都是修饰的。在本公开的其他实施方式中,本公开的RNAi药剂的所有核苷酸都是修饰的。其中“基本上所有的核苷酸都是修饰的”的本公开的RNAi药剂大部分但不是全部修饰并且可以不超过5、4、3、2个或未修饰的核苷酸。在本公开的其他实施方式中,本公开的RNAi药剂可以包含不超过5、4、3、2或1个修饰的核苷酸。

[0209] 本公开内容中的核酸可以通过本领域充分确立的方法合成或修饰,例如“核酸化学中的当前方案”中所述的那些,Beaucage,S.L.等(Edrs.),John Wiley&Sons,Inc.,New York,NY,USA,其通过引用并入本文。修饰包括例如末端修饰,例如5’端修饰(磷酸化、缀合、反向间键)或3’端修饰(缀合、DNA核苷酸、反向间键等);碱基修饰,例如用稳定碱基、去稳定碱基或与扩展的伴侣库配对的碱基、去除碱基(无碱基核苷酸)或共轭碱基进行替换;糖修

饰(例如在2'位或4'位)或糖的替换;或主链修饰,包括磷酸二酯键修饰或替换。可用于本文所述实施方式的RNAi药剂的具体实施例包括但不限于包含修饰的主链或非天然核苷间键的RNA。具有修饰的主链的RNA尤其包括那些在主链中没有磷原子的RNA。出于本说明书的目的,兵并且如本领域中有时提到的,在其核苷间主链中不具有磷原子的修饰的RNA也可以被认为是寡核苷。在一些实施方式中,修饰的RNAi药剂将在核苷间主链中具有磷原子。

[0210] 修饰的RNA主链包括例如硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、甲基和其他烷基膦酸酯,包括3'-亚烷基膦酸酯和手性膦酸酯、亚膦酸酯、氨基磷酸酯包括3'-氨基氨基磷酸酯和氨基烷基氨基磷酸酯、硫代氨基磷酸酯、硫代烷基膦酸酯、硫代烷基磷酸三酯和具有正常3'-5'键的硼酸磷酸酯、它们的2'-5'连接的类似物,以及其中相邻的核苷单元对以3'-5'连接到5'-3'或2'-5'到5'-2'。还包括各种盐、混合盐和游离酸形式。在本发明的一些实施方式中,本发明的dsRNA药剂是游离酸形式。在本发明的其他实施方式中,本发明的dsRNA药剂是盐形式。在一个实施方式中,本发明的dsRNA药剂是钠盐形式。在某些实施方式中,当本发明的dsRNA药剂是钠盐形式时,钠离子作为抗衡离子存在于药剂中,用于药剂中存在的基本上所有的磷酸二酯和/或硫代磷酸酯基团。其中基本上所有的磷酸二酯和/或硫代磷酸酯键都具有钠抗衡离子的药剂包含不超过5、4、3、2或1个没有钠抗衡离子的磷酸二酯和/或硫代磷酸酯键。在一些实施方式中,当本发明的dsRNA药剂是钠盐形式时,钠离子作为存在于药剂中的所有磷酸二酯和/或硫代磷酸酯基团的抗衡离子存在。

[0211] 教授上述含磷间键的示例性美国专利包括但不限于美国专利号3,687,808;4,469,863;4,476,301;5,023,243;5,177,195;5,188,897;5,264,423;5,276,0195,278,302;5,286,717;5,321,131;5,399,676;5,405,939;5,453,496;5,455,233;5,466,677;5,476,925;5,519,126;5,536,821;5,541,316;5,550,111;5,563,253;5,571,799;5,587,361;5,625,050;6,028,188;6,124,445;6,160,109;6,169,170;6,172,209;6,239,265;6,277,603;6,326,199;6,346,614;6,444,423;6,531,590;6,534,639;6,608,035;6,683,167;6,858,715;6,867,294;6,878,805;7,015,315;7,041,816;7,273,933;7,321,029;和美国专利RE39464,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。

[0212] 其中不包含磷原子的修饰的RNA主链具有由短链烷基或环烷基核苷间键、混合杂原子和烷基或环烷基核苷间键、或一个或多个短链杂原子或杂环核苷间键形成的主链。这些包括具有吗啉间键(部分由核苷的糖部分形成);硅氧烷主链;硫化物、亚砜和砜主链;甲乙酰和硫甲乙酰主链;亚甲基甲乙酰和硫甲乙酰主链;含烯烃主链;氨基磺酸脂主链;亚甲基亚氨基和亚甲基肼基主链;磺酸脂和磺酰胺主链;酰胺主链;和其他混合了N、O、S和CH_2组分的部分的那些。

[0213] 教授上述寡核苷酸制备的示例性美国专利包括但不限于专利号5,034,506;5,166,315;5,185,444;5,214,134;5,216,141;5,235,033;5,64,562;5,264,564;5,405,938;5,434,257;5,466,677;5,470,967;5,489,677;5,541,307;5,561,225;5,596,086;5,602,240;5,608,046;5,610,289;5,618,704;5,623,070;5,663,312;5,633,360;5,677,437和5,677,439,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。

[0214] 在其他实施方式中,考虑将合适的RNA模拟物用于RNAi药剂中,其中核苷酸单元的糖和核苷间键,即主链,都被新基团取代。保持碱基单元用于与合适的核酸靶化合物杂交。

一种这样的寡聚化合物,RNA模拟物已被证明具有优异杂交特性,被称为肽核酸(PNA)。在PNA化合物中,RNAi的糖主链被包含酰胺的主链取代,特别是氨乙基甘氨酸主链。核碱基被保留并直接或间接结合至主链酰胺部分的氮杂氮原子上。教授PNA化合物制备的示例性美国专利包括但不限于美国专利号5,539,082;5,714,331和5,719,262,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。适用于本公开的RNAi药剂的另外的PNA化合物描述于例如Nielsen等,Science,1991,254,1497-1500中。

[0215] 本公开中的一些实施方式包括上述美国专利号5,489,677的具有硫代磷酸酯主链的RNA和具有杂原子主链的寡核苷,特别是--CH_2--NH--CH_2-、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--(称为亚甲基(甲基亚氨基)或MMI主链)、--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--和--N(CH_3)--CH_2--CH_2-(其中天然磷酸二酯主链表示为--O--P--O--CH_2-),和上述美国专利5,602,240的酰胺主链。在一些实施方式中,本文所表征的RNA具有上述US5,034,506的吗啉主链结构。

[0216] 修饰的RNA也可以包含一个或多个取代的糖部分。本文所表征的RNAi药剂例如dsRNA可以在2'位置包含以下之一:OH;F;O-、S-或N-烷基;O-、S-或N-烯基;O-、S-或N-炔基;或O-烷基-O-烷基,其中烷基、烯基和炔基可以是取代的或未取代的C_1至C_{10}烷基或C_2至C_{10}烯基和炔基。示例性合适的修饰包括O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$、O($CH_2$).$_n$$OCH_3$、O($CH_2$)$_n$$NH_2$、O($CH_2$)$_n$$CH_3$、O($CH_2$)$_n$$ONH_2$和O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$,其中n和m为1至约10。在其他实施方式中,dsRNA在2'位置包含以下之一:C_1至C_{10}低级烷基、取代的低级烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH2、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA切割基团、报告基团、嵌入剂、用于改善RNAi药剂的药代动力学特性的基团、或用于改善RNAi剂的药效学特性的组,以及具有类似特性的其他取代基。在一些实施方式中,修饰包括2'甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$,也称为2'-O-(2-甲氧基乙基)或2'-MOE)(Martin等,Helv.Chim.Acta,1995,78:486-504),即烷氧基-烷氧基基团。另一个示例性修饰是2'-二甲氨基乙氧基,即O(CH_2)$_2$ON(CH_3)$_2$基团,也称为2'-DMAOE,如下文实施例中所述,和2'-二甲氨基乙氧基乙氧基(本领域也称为2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基或2'-DMAEOE),即2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_2)$_2$。进一步的示例性修饰包括:5'-Me-2'-F核苷酸、5'-Me-2'-OMe核苷酸、5'-Me-2'-脱氧核苷酸(R和S异构体均在这三个家族中);2'-烷氧基烷基;和2'-NMA(N-甲基乙酰胺)。

[0217] 其他修饰包括2'-甲氧基(2'-OCH3)、2'-氨基丙氧基(2'-OCH2CH2CH2NH2)、2'-O-十六烷基和2'-氟(2'-F)。也可以在RNAi药剂的RNA的其他位置进行类似的修饰,特别是3'末端核苷酸上糖的3'位置或2'-5'连接的dsRNA和5'末端核苷酸的5'位置。RNAi药剂也可以具有糖模拟物,例如环丁基部分来替代呋喃戊糖。教授这种修饰的糖结构制备的示例性美国专利包括但不限于美国专利号4,981,957;5,118,800;5,319,080;5,359,044;5,393,878;5,446,137;5,466,786;5,514,785;5,519,134;5,567,811;5,576,427;5,591,722;5,597,909;5,610,300;5,627,053;5,639,873;5,646,265;5,658,873;5,670,633和5,700,920,其中某些是即时申请共同拥有的。前述每一项的全部内容在此通过引用并入本文。

[0218] 本公开的RNAi药剂还可以包含核碱基(在本领域中通常简称"碱基")修饰或取代。如在本文中所使用的,"未修饰"或"天然"核碱基包括嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)。修饰的核碱基包括其他合成和天然核碱

基,例如5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-甲基以及腺嘌呤和鸟嘌呤的其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫胞嘧啶、5-卤尿嘧啶和胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶和胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基和其他8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代,特别是5-溴、5-三氟甲基和其他5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤和7-达氮杂腺嘌呤以及3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮杂腺嘌呤。其他核碱基包括美国专利号3,687,808中公开的那些,Modified Nucleosides in Biochemistry、Biotechnology and Medicine、Herdewijn,P.ed.Wiley-VCH,2008中公开的那些;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,第858-859页,Kroschwitz,J.L,ed.John Wiley&Sons,1990中公开的那些;Englisch等(1991)Angewandte Chemie,International Edition,30:613中公开的那些,和Sanghvi,Y S.,Chapter15,dsRNA Research and Applications,第289-302页,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,Ed.,CRC Press,1993.公开的那些。这些核碱基中的某些特别可用于增加本公开内容中特征的寡聚化合物的结合亲和力。这些包括5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶和N-2、N-6和O-6取代的嘌呤,其包括2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶和5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代已显示可将核酸双链体稳定性提高0.6-1.2℃(Sanghvi,Y.S.,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,Eds.,dsRNA Research and Applications,CRC Press,Boca Raton,1993,pp.276-278),并且是示例性碱基取代,甚至更特别是当与2'-O-甲氧基乙基糖修饰组合时。

[0219] 教授某些上述修饰的核碱基以及其他修饰的核碱基制备的示例性美国专利包括但不限于美国专利号3,687,808;4,845,205;5,130,30;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121,5,596,091;5,614,617;5,681,941;5,750,692;6,015,886;6,147,200;6,166,197;6,222,025;6,235,887;6,380,368;6,528,640;6,639,062;6,617,438;7,045,610;7,427,672和7,495,088,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。

[0220] 本公开的RNAi药剂也可以被修饰以包含一种或多种锁核酸(LNA)。锁核酸是具有修饰的核糖部分的核苷酸,其中核糖部分包含连接2'和4'碳的额外桥。这种结构有效地将核糖"锁"在3'-endo结构构象中。已显示向siRNA添加锁核酸可提高血清中siRNA的稳定性并降低脱靶效应(Elmen,J.等(2005)Nucleic Acids Research33(1);Mook,OR.等(2007)Mol Canc Ther 6(3):833-843;Grunweller,A.等(2003)Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193)。

[0221] 本公开的RNAi药剂也可以被修饰以包含一个或多个双环糖部分。"双环糖"是由两个原子桥连修饰的呋喃糖基环。"双环核苷酸"("BNA")是具有糖部分的核苷,其包含连接糖环的两个碳原子的桥,从而形成双环系统。在某些实施方式中,桥连接糖环的4'碳和2'碳。因此,在一些实施方式中,本公开的药剂可以包含一种或多种锁核酸(LNA)。锁核酸是具有修饰的核糖部分的核苷酸,其中核糖部分包含连接2'和4'碳的额外桥。换言之,LNA是包含包含4'-CH2-O-2'桥的双环糖部分的核苷酸。这种结构有效地将核糖"锁"在3'-endo结构构象中。已显示向siRNA添加锁核酸可提高血清中siRNA的稳定性并降低脱靶效应(Elmen,J.等(2005)Nucleic Acids Research 33(1);Mook,OR.等(2007)Mol Canc Ther 6(3):833-

843;Grunweller,A.等(2003)Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193)用于本公开的多核苷酸的双环核苷酸的例子包括但不限于在4'和2'核糖基环原子之间包含桥的核苷。在某些实施方式中,本公开的反义多核苷酸包含一种或多种包含4'至2'桥的双环核苷。这种4'至2'桥连双环核苷的例子包括但不限于4'-(CH_2)—O-2'(LNA);4'-(CH_2)—S-2';4'-(CH_2)$_2$—O-2'(ENA);4'-CH(CH_3)—O-2'(也称为"限制性乙基"或"cEt")和4'-CH(CH_2OCH_3)—O-2'(及其类似物;参见例如美国专利号7,399,845);4'-C(CH_3)(CH_3)—O-2'(及其类似物;参见例如美国专利号8,278,283);4'-CH_2—N(OCH_3)-2'(及其类似物;参见例如美国专利号8,278,425);4'-CH_2—O—N(CH_3)-2'(参见例如美国专利公开号2004/0171570);4'-CH_2—N(R)—O-2',其中R是H、C1-C12烷基或保护基团(参见例如美国专利号7,427,672);4′-CH2—C(H)(CH3)-2′(参见例如Chattopadhyaya等,J.Org.Chem.,2009,74,118-134);和4′-CH2—C(=CH2)-2′(及其类似物,参见例如美国专利号8,278,426)。前述每一项的全部内容在此通过引用并入本文。

[0222] 教导锁核酸核苷酸制备的其他示例性US专利和US专利公开包括但不限于以下:美国专利号6,268,490;6,525,191;6,670,461;6,770,748;6,794,499;6,998,484;7,053,207;7,034,133;7,084,125;7,399,845;7,427,672;7,569,686;7,741,457;8,022,193;8,030,467;8,278,425;8,278,426;8,278,283;US 2008/0039618和US 2009/0012281,其中每一个的全部内容通过引用并入本文。

[0223] 可以制备具有一种或多种立体化学糖构型的任何前述双环核苷,其包括例如α-L-呋喃核糖和β-D-呋喃核糖(参见WO 99/14226)。

[0224] 本公开的RNAi药剂可以被修饰以包含一种或多种受限的乙基核苷酸。如在本文中所使用的,"受限的乙基核苷酸"或"cEt"是包含包含4'-CH(CH_3)-O-2'桥的双环糖部分的锁核酸。在一个实施方式中,受限的乙基核苷酸是S构象在本文中称为"S-cEt"。

[0225] 本公开的RNAi药剂还可以包含一种或多种"构象受限的核苷酸"("CRN")。CRN是核苷酸类似物,其具有连接核糖的C2'和C4'碳或核糖的C3和C5'碳的接头。CRN将核糖环锁定为稳定构象并增加与mRNA的杂交亲和力。接头的长度足以将氧置于最佳位置以实现稳定性和亲和力,从而减少核糖环折叠。

[0226] 教导某些上述CRN制备的示例性出版物包括但不限于US 2013/0190383;和WO 2013/036868,其每一项的全部内容在此通过引用并入本文。

[0227] 在一些实施方式中,本公开的RNAi药剂包含一种或多种单体,其是UNA(非锁核酸)核苷酸。UNA是非锁核苷酸,其中糖的任何键已被去除,形成非锁"糖"残基。在一个例子中,UNA还包含C1'-C4'之间的键已被去除的单体(即C1'和C4'碳之间的共价碳-氧-碳键)。在另一例子中,糖的C2'-C3'键(即C2'和C3'碳之间的共价碳-碳键)已被去除(参见Nuc.Acids Symp.Series,52,133-134(2008)和Fluiter等,Mol.Biosyst.,2009,10,1039,通过引用并入本文)。

[0228] 教授UNA制备的示例性美国专利公开包括但不限于US8,314,227;和美国专利公开号2013/0096289;2013/0011922;和2011/0313020,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。

[0229] 对RNA分子末端的潜在稳定修饰可以包括N-(乙酰氨基己酰基)-4-羟基脯氨酸(Hyp-C6-NHAc)、N-(己酰基-4-羟基脯氨酸(Hyp-C6)、N-(乙酰基-4-羟基脯氨酸)(Hyp-

NHAc)、胸苷-2'-O-脱氧胸苷(乙醚)、N-(氨基己基)-4-羟脯氨酸(Hyp-C6-氨基)、2-二十二碳酰尿苷-3"-磷酸酯、倒碱基dT(idT)及其他。这种修饰的公开可以在WO 2011/005861中找到。

[0230] 本公开的RNAi药剂的其他修饰包括5'磷酸或5'磷酸模拟物,例如RNAi药剂反义链上的5'末端磷酸或磷酸模拟物。合适的磷酸模拟物公开于例如US2012/0157511中,其全部内容通过引用并入本文。

[0231] A.包含本公开的基序的修饰的RNAi药剂

[0232] 在本公开的某些方面,本公开的双链RNAi药剂包含具有化学修饰的药剂,例如在WO 2013/075035中公开的,其全部内容通过引用并入本文。如本文和WO 2013/075035中所示,通过将三个连续核苷酸上的三个相同修饰的一个或多个基序引入RNAi药剂的有义链或反义链,特别是在切割位点上或附近,可以获得更好的结果。在一些实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链可以另外地被完全修饰。这些基序的引入会中断有义或反义链的修饰模式(如果存在)。RNAi药剂可以任选地与亲脂性配体,例如C16配体缀合,例如在有义链上。RNAi药剂可以任选地用(S)-二醇核酸(GNA)修饰修饰,例如在反义链的一个或多个残基上。产生的RNAi药剂具有优异的基因沉默活性。

[0233] 因此,本公开提供了能够在体内抑制靶基因(例如HTT基因)表达的双链RNAi药剂。RNAi药剂包含有义链和反义链。RNAi药剂的每条链长度为15-30个核苷酸。例如,每条链长度为16-30个核苷酸、长度为17-30个核苷酸、长度为25-30个核苷酸、长度为27-30个核苷酸、长度为17-23个核苷、长度为17-21个核苷酸酸、长度为17-19个核苷酸、长度为19-25个核苷酸、长度为19-23个核苷酸、长度为19-21个核苷酸、长度为21-25个核苷酸、或长度为21-23个核苷酸.在某些实施方式中,每条链长度为19-23个核苷酸。

[0234] 有义链和反义链通常形成双链体双链RNA("dsRNA"),在本文中也称为"RNAi药剂"。RNAi药剂的双链体区长度为15-30个核苷酸对。例如,双链体区可以是长度为16-30个核苷酸对、长度为17-30个核苷酸对、长度为27-30个核苷酸对、长度为17-23个核苷酸对、长度为17-21个核苷酸对、长度为17-19个核苷酸对、长度为19-25个核苷酸对、长度为19-23个核苷酸对、长度为19-21个核苷酸对、长度为21-25个核苷酸对、或长度为21-23个核苷酸对。在另一个例子中,双链体区域选自长度为15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26和27个核苷酸。在优选的实施方式中,双链体区域的长度为19-21个核苷酸。

[0235] 在一个实施方式中,RNAi药剂可以在一条或两条链的3'端、5'端或两端包含一个或多个突出端区域或加帽基团。突出端长度为1-6个核苷酸,例如长度2-6个核苷酸,长度1-5个核苷酸、长度2-5个核苷酸、长度1-4个核苷酸、长度2-4个核苷酸、长度1-3个核苷酸、长度2-3个核苷酸或长度1-2个核苷酸。在优选的实施方式中,核苷酸突出端区域长度为2个核苷酸。突出端可能是一条链比另一条链长的结果,或两条相同长度的链交错的结果。突出端可以与靶mRNA形成错配,或者它可以与被靶向的基因序列互补,或者可以是另一个序列。第一和第二条链也可以例如通过额外的碱基连接以形成发夹,或通过其他无碱基接头连接。

[0236] 在一个实施方式中,RNAi药剂的突出端区域中的核苷酸可以各自独立地是修饰的或未修饰的核苷酸,其包括但不限于2'-糖修饰,例如2-F、2'-O-甲基、胸苷(T)及其任何组合。

[0237] 例如,TT可以是任一链上的任一末端的突出端序列。突出端可以与靶mRNA形成错

配,或者它可以与被靶向的基因序列互补,或者可以是另一个序列。

[0238] RNAi药剂的有义链、反义链或两条链上的5’或3’突出端可能被磷酸化。在一些实施方式中,突出端区域包含两个核苷酸,在这两个核苷酸之间具有硫代磷酸酯,其中两个核苷酸可以是相同或不同的。在一个实施方式中,突出端存在于有义链、反义链或两条链的3’端。在一个实施方式中,3’突出端存在于反义链上。在一个实施方式中,3’突出端存在于有义链上。

[0239] RNAi药剂可能只包含一个突出端,其可以增强RNAi的干扰活性而不影响其整体稳定性。例如,单链突出端可以位于有义链的3’末端,或者反义链的3’末端。RNAi也可以有一个平端,位于反义链的5’端(或有义链的3’端),反之亦然。通常,RNAi的反义链在3’端有核苷酸突出端,并且5’端是平端。尽管不希望受理论束缚,反义链的5’末端的不对称平端和反义链的3’末端突出端有利于引导链加载到RISC过程。

[0240] 在一个实施方式中,RNAi药剂是长度为19个核苷酸的双端平聚体,其中有义链在从5’端起的7、8、9位上的三个连续核苷酸上包含至少一个三个2’-F修饰的基序。反义链在从5’端起的11、12、13位的三个连续核苷酸上包含至少一个三个3’-O-甲基修饰的基序。

[0241] 在另一个实施方式中,RNAi药剂是长度为20个核苷酸的双端平聚体,其中有义链在从5’端起的8、9、10位上的三个连续核苷酸包含至少一个三个2’-F修饰的基序。反义链在从5’端起的11、12、13位的三个连续核苷酸上包含至少一个三个3’-O-甲基修饰的基序。

[0242] 在另一个实施方式中,RNAi药剂是长度为21个核苷酸的双端平聚体,其中有义链在从5′端起的9、10、11位上的三个连续核苷酸包含至少一个三个2’-F修饰的基序。反义链在从5’端起的11、12、13位的三个连续核苷酸上包含至少一个三个3’-O-甲基修饰的基序。

[0243] 在一个实施方式中,RNAi药剂包含21个核苷酸的有义链和23个核苷酸的反义链,其中有义链包含从5′端起的9、10、11位上的三个连续核苷酸包含至少一个三个2’-F修饰的基序;反义链包含从5’端起的11、12、13位上的三个连续核苷酸包含至少一个三个3’-O-甲基修饰的基序,其中RNAi药剂的一端是平端,而另一端包含2个核苷酸突出端。优选地,2个核苷酸突出端在反义链的3’端。当2个核苷酸突出端在反义链的3’端时,末端三个核苷酸之间可以由两个硫代磷酸酯核苷间键,其中三个核苷酸中的两个是突出端核苷酸,并且第三个核苷酸是与突出端核苷酸相邻的配对核苷酸。在一个实施方式中,RNAi药剂在有义链的5’端和反义链的5’端的末端三个核苷酸之间另外具有两个硫代磷酸酯核苷酸间键。在一个实施方式中,RNAi药剂的有义链和反义链上的每个核苷酸,包括作为基序一部分的核苷酸,都是修饰的核苷酸。在一个实施方式中,每个残基独立地被2’-甲基或3’-氟修饰,例如在交替基序中。任选地,RNAi药剂还包含配体(例如亲脂性配体,任选地C16配体)。

[0244] 在一个实施方式中,RNAi药剂包含有义链和反义链,其中有义链的长度为25-30个核苷酸残基,其中从5’末端核苷酸(位置1)开始,位置1至23包含至少8个核糖核苷酸;反义链长度为36-66个核苷酸残基,从3’末端核苷酸开始,在与有义链1-23位配对的位置包含至少8个核糖核苷酸以形成双链体;其中反义链的至少3’末端核苷酸与有义链不配对,并且多达6个连续的3’末端核苷酸与有义链不配对,从而形成1-6个核苷酸的3’单链突出端;其中反义链的5’末端包含10-30个不与有义链配对的连续核苷酸,从而形成10-30个核苷酸单链5’突出端;其中当有义链和反义链对齐以获得最大互补性时,至少有义链5’末端和3’末端核苷酸与反义链的核苷酸碱基配对,从而在有义链和反义链之间形成基本上双链的区域;

并且反义链与反义链的至少19个核糖核苷酸的靶RNA充分互补,以在将双链核酸引入哺乳动物细胞时降低靶基因表达;并且其中有义链在三个连续核苷酸上包含至少一个三个2'-F修饰的基序,其中至少一个基序出现在切割位点处或附近。反义链在切割位点上或附近的三个连续核苷酸上包含至少一个三个2'-O-甲基修饰的基序。

[0245] 在一个实施方式中,RNAi药剂包含有义链和反义链,其中RNAi药剂包含长度为至少25个且至多29个核苷酸的第一链和长度至多30个核苷酸的第二链以及从5′端起的11、12、13位三个连续核苷酸上的三个2'-O-甲基修饰的至少一个基序;其中第一链的3'端和第二链的5'端形成平端,第二链的3'端比第一链长1-4个核苷酸,其中至少25个核苷酸长度的双链体区域区域和第二链沿第二链长度的至少19个核苷酸与靶mRNA充分互补,以在将RNAi药剂引入哺乳动物细胞时降低靶基因表达,并且其中RNAi药剂的二聚体切割优先导致包含第二条链的3'末端的siRNA,从而降低哺乳动物中靶基因的表达。任选地,RNAi药剂还包含配体。

[0246] 在一个实施方式中,RNAi药剂的有义链在三个连续核苷酸上包含至少一个三个相同修饰的基序,其中一个基序出现在有义链的切割位点处。

[0247] 在一个实施方式中,RNAi药剂的反义链还可以在三个连续核苷酸上包含至少一个三个相同修饰的基序,其中一个基序出现在反义链的切割位点处或附近。

[0248] 对于具有17-23个核苷酸的双链体区域的RNAi药剂,反义链的切割位点通常在5'端的10、11、12位附近。因此,三个相同修饰的基序可以发生在反义链的9、10、11位;11、12、13位;12、13、14位;或13、14、15位,从反义链的5'端的第一个核苷酸开始计数,或从反义链的5'端的双链体区域内的第一对核苷酸开始计数。反义链的切割位点也可以根据RNAi 5′端的双链体区长度而变化。

[0249] RNAi药剂的有义链可以在链的切割位点处的三个连续核苷酸上包含至少一个三个相同修饰的基序;并且反义链可以在链的切割位点处或附近的三个连续核酸上具有三个相同修饰的至少一个基序。当有义链和反义链形成dsRNA双链体时,有义链和反义链可以如此排列,使得有义链上一个三个核苷酸的基序和反义链上一个三个核苷酸的基序具有至少一个核苷酸重叠,即有义链中基序的是哪个核苷酸中的至少一个与反义链中基序的三个核苷酸中的至少一个形成碱基对。或者,至少两个核苷酸重叠,或所有三个核苷酸都重叠。

[0250] 在一个实施方式中,RNAi药剂的有义链可以在三个连续的核苷酸上包含一个或以上三个相同修饰的基序。第一个基序可以出现在链的切割位点处或附近并且另一个基序可以是翼修饰。本文中的术语"翼修饰"指在链的另一部分出现的基序,其余在相同链的切割位点处或附近的基序分离。翼修饰与第一基序相邻或被至少一个或多个核苷酸分开。当基序彼此直接相邻时,基序的化学性质彼此不同,并且当基序被一个或多个核苷酸分隔时,化学形式可以相同或不同。存在两个或更多翼修饰。例如,当存在两个翼修饰时,每个翼修饰可以发生在相对于位于或靠近切割位点的第一基序的一端,或在前导基序的任一侧。

[0251] 与有义链一样,RNAi药剂的反义链可以在三个连续核苷酸上包含一个以上三个相同修饰的基序,其中是指一个基序出现在链的切割位点处或附近。该反义链还可以包含一个或多个与可能存在于有义链的翼修饰相似的排列方式的翼修饰。

[0252] 在一个实施方式中,RNAi药剂的有义链或反义链上的翼修饰通常不包括链的3'端、5'端或两端的第一个或两个末端核苷酸。

[0253] 在另一个实施方式中,RNAi药剂的有义链或反义链的翼修饰通常不包括链的3'端、5'端或两端的第一个或两个配对的核苷酸。

[0254] 当RNAi药剂的有义链和反义链各自包含至少一个翼修饰时,翼修饰可以落在双链体区域的同一端,并且具有1个、两个或三个核苷酸的重叠。

[0255] 当RNAi药剂的有义链和反义链各自包含至少两个翼修饰时,有义链和反义链可以如此排列,使得来自一条链的两个修饰落在双链体区域的一端,具有一个、两个或三个核苷酸的重叠;来自一条链的两个修饰落在双链体区域的另一端,具有一个、两个或三个核苷酸的重叠;一条链的两个修饰落在前导基序的每一侧,在双链体区域具有一个、两个或三个核苷酸的重叠。

[0256] 在一个实施方式中,RNAi药剂包含与靶表、双链体内或其组合的错配。错配可能发生在突出端区域或双链体区。碱基对可以根据它们促进解离或熔化的倾向进行排序(例如,根据特定配对的结合或解离自由能,最简单的方法是在单个配对的基础上检查配对,尽管也可以使用下一个相邻或类似的分析)。在促进解离方面:A:U优于G:C;G:U优于G:C;并且I:C优于G:C。错配,例如非标准或不同于标准的配对(如本文别处所述)优于标准(A:T、A:U、G:C)配对;并且包含通用碱基的配对优于标准配对。

[0257] 在一个实施方式中,RNAi药剂包含独立地选自以下组的反义链5'端的双链体区域内的前1、2、3、4或5个碱基对中的至少一个:A:U、G:U、I:C,和错配对,例如非标准或不同于标准的配对或包含通用碱基的配对,以促进反义链在双链体5'端的解离。

[0258] 在一个实施方式中,从反义链5'端开始的双链体区域内的1位核苷酸选自A、dA、dU、U和dT。或者,从反义链的5'端开始的双链体区域内的第1、2或3个碱基对中的至少一个是AU碱基对。例如,从反义链的5'端开始的双链体区域内的第一对碱基对是AU碱基对。

[0259] 在另一个实施方式中,有义链的3'端的核苷酸是脱氧胸腺嘧啶(dT)。在另一个实施方式中,反义链的3'端的核苷酸是脱氧胸腺嘧啶(dT)。在一个实施方式中,有一个短序列的脱氧胸腺嘧啶核苷酸,例如在有义链或反义链3'端的两个dT核苷酸。

[0260] 在一个实施方式中,有义链序列可以由式(I)表示:

[0261] $5'n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (I)

[0262] 其中:

[0263] i和j各自独立地为0或1;

[0264] p和q各自独立地为0-6;

[0265] 每个N_a独立地代表包含0-25个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列,每个序列包含至少两个不同修饰的核苷酸。

[0266] 每个N_b独立地代表包含0-10个修饰核苷酸的寡核苷酸序列;

[0267] 每个n_p和n_q独立地代表突出端核苷酸;

[0268] 其中Nb和Y不具有相同的修饰;并且

[0269] XXX、YYY和ZZZ各自独立地代表三个连续核苷酸上三个相同修饰的一个基序。优选地YYY是所有2'-F修饰的核苷酸。

[0270] 在一个实施方式中,N_a或N_b包含交替模式的修饰。

[0271] 在一个实施方式中,YYY基序出现在有义链的切割位点处或附近。例如,当RNAi药剂具有长度为17-23个核苷酸的双链体区域时,YYY基序可以发生在有义链的切割位点处或

其附近(例如可以发生在位置6、7、8、7、8、9、8、9、10、9、10、11、10、11、12或11、12、13),从5'端的第一个核苷酸开始计数;或可选地,从双链体区域内的第一个配对的核苷酸开始计数,从5'端开始。

[0272] 在一个实施方式中,i是1并且j是0,或者i是0并且j是1,或和j都是1。因此,有义链可以用以下公式表示:

[0273] $5'n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ib);

[0274] $5'n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ic);或

[0275] $5'n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Id)。

[0276] 当有义链由式(Ib)表示时,N_b表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0277] 每个N_a独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0278] 当有义链由式(Ic)表示时,N_b表示包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个N_a可以独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0279] 当有义链由式(Id)表示时,每个N_b独立地表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。优选地,N_b是0、1、2、3、4、5或6。每个N_a可以独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0280] X、Y和Z中的每一个可以彼此相同或不同。

[0281] 在其他的实施方式中,i是0并且j是0,并且有义链可以有下式表示:

[0282] $5'n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$ (Ia)。

[0283] 当有义链由式(Ia)表示时,每个N_a可以独立地表示包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0284] 在一个实施方式中,RNAi的反义链可以由式(II)表示:

[0285] $5'n_q'\text{-}N_a'\text{-}(Z'Z'Z')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(X'X'X')_l\text{-}N'_a\text{-}n_p'3'$ (II)

[0286] 其中:

[0287] k和l各自独立地为0或1;

[0288] p'和q'各自独立地为0-6;

[0289] 每个N_a'独立地表示包含0-25个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列,每个序列包含至少两个不同修饰的核苷酸;

[0290] 每个N_b'独立地表示包含0-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列;

[0291] 每个n_p'和n_q'独立地表示突出端核苷酸;

[0292] 其中N_b'和Y'不具有相同修饰;

[0293] 并且

[0294] X'X'X'、Y'Y'Y'和Z'Z'Z'各自独立地表示在三个连续核苷酸上的三个相同修饰的一个基序。

[0295] 在一个实施方式中,N_a'或N_b'包含交替模式的修饰。

[0296] Y'Y'Y'基序出现在反义链的切割位点处或附近。例如,当RNAi药剂具有长度为17-23个核苷酸的双链体区域时,Y'Y'Y'基序可以发生在反义链的位置9、10、11;10、11、12;11、12、13;12、13、14;或13、14、15,从5'端开始的第一个核苷酸开始计数;或可选地,从双链体

区域内的5'端第一个配对的核苷酸开始计数。优选地,Y'Y'Y'基序发生在位置11、12、13。

[0297] 在一个实施方式中,Y'Y'Y'基序都是2'-OMe修饰的核苷酸。

[0298] 在一个实施方式中,k是1并且l是0,或k是0并且l是1,或k和l都是1。

[0299] 因此,反义链可以用一下公式表示:

[0300] $5'n_{q'}-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_{p'}3'$ (IIb);

[0301] $5'n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_{b'}-X'X'X'-n_{p'}3'$ (IIc);或

[0302] $5'n_{q'}-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p'3'$ (IId)。

[0303] 当反义链由式(IIb)表示时,N_b'表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个N_a'独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0304] 当反义链由式(IIc)表示时,N_b'表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个N_a'独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0305] 当反义链由式(IId)表示时,每个N_b'独立地表示包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个N_a'独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。优选地,N_b是0、1、2、3、4、5或6。

[0306] 在其他实施方式中,k是0并且l是0,且反义链可由下式表示:

[0307] $5'n_{p'}-N_a'-Y'Y'Y'-N_{a'}-n_{q'}3'$ (Ia)。

[0308] 当反义链由式(IIa)表示时,每个N_a'独立地表示包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0309] X'、Y'和Z'中的每一个可以彼此相同或不同。

[0310] 有义链和反义链的每个核苷酸可以独立地用LNA、HNA、CeNa、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羟基,或2'-氟修饰。例如,有义链和反义链的每个核苷酸都独立地用2'-O-甲基或2'-氟修饰。特别是,每个X、Y、Z、X'、Y'和Z'可以代表2'-O-甲基修饰或2'-氟修饰。

[0311] 在一个实施方式中,当双链体区域为21nt时,RNAi药剂的有义链可以包含发生在有义链的9、10和11位的YYY基序,从5'端的第一个核苷酸开始计数,或任选地,从双链体区域内的第一个配对的核苷酸开始计数,从5'端开始;并且Y表示2'-F修饰。有义链可以另外包含XXX基序或ZZZ基序作为双链体区域另一端的翼修饰;XXX和ZZZ各自独立地代表2'-OMe修饰或'-F修饰。

[0312] 在一个实施方式中,反义链可以包含出现在链的位置11、12、13的Y'Y"Y'基序,从5'端的第一个核苷酸开始计数,或任选地,从双链体区域内的第一个配对的核苷酸开始计数,从5'端开始;并且Y表示2'-O-甲基修饰。反义链可以另外包含X'X'X'基序或Z'Z'Z'基序作为双链体区域另一端的翼修饰;并且X'X'X'和Z'Z'Z'各自独立地代表2'-OMe修饰或2'-F修饰。

[0313] 由上述式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中任一式表示的有义链与由式(IIa)、(IIb)、(IIb)、(IIc)和(IId)中任一式表示的反义链形成双链体。

[0314] 因此,用于本发明方法的RNAi药剂可包含有义链和反义链,每条链具有14至30个核苷酸,RNAi双链体由式(III)表示:

[0315] 有义:5'n_p-N_a-(X X X)$_i$-N_b-Y Y Y-N_b-(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

[0316] 反义:3'n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q'5' (III)

[0317] 其中:

[0318] i、j、k和l各自独立地为0或1。

[0319] p、p'、q和q'各自独立地为0-6。

[0320] 每个N_a和N_a'独立地代表包含0-25个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列,每个序列包含至少两个不同修饰的核苷酸;

[0321] 每个N_b和N_b'独立地代表包含0-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列;

[0322] 其中

[0323] 每个n_p'、n_p、n_q'和n_q,它们中的每一个可能存在或可能不存在,独立地代表突出端核苷酸;和

[0324] XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'和Z'Z'Z'各自独立地代表三个连续核苷酸上三个相同修饰的一个基序。

[0325] 在一个实施方式中,i是0和j是0;或i是1和j是0;或i是0和j是1;或i和j都是0;或i和j都是1。在另一个实施方式中,k是0和l是0;或k是1和l是0;k是0和l是1;或k和l都是0;或k和l都是1。

[0326] 形成RNAi双链体的有义链和反义链的示例性组合包括下式:

[0327] 5'n_p-N_a-Y Y Y-N_a-n_q 3'

[0328] 3'n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'n_q'5' (IIIa)

[0329] 5'n_p-N_a-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'

[0330] 3'n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'n_q'5' (IIIb)

[0331] 5'n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_a-n_q 3'

[0332] 3'n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q'5' (IIIc)

[0333] 5'n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'

[0334] 3'n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a-n_q'5' (IIId)

[0335] 当RNAi药剂由式(IIIa)表示时,每个Na独立地表示包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0336] 当RNAi药剂由式(IIIb)表示时,每个Nb独立地表示包含1-10、1-7、1-5或1-4个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个Na独立地表示包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0337] 当RNAi药剂由式(IIIc)表示时,每个N_b、N_b'独立地表示包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个N_a独立地表示包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0338] 当RNAi药剂由式(IIId)表示时,每个N_b、N_b'独立地表示包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0339] 每个N_a、N_a'独立地代表包含2-20、2-15或2-10个修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。N_a、N_a'、N_b和N_b'各自独立地包含交替模式的修饰。

[0340] 在一个实施方式中,当RNAi药剂由式(IIId)表示时,N_a修饰是2'-O-甲基或2'-氟修饰。在另一个实施方式中,当RNAi药剂由式(IIId)表示时,N_a修饰是2'-O-甲基或2'-氟修

饰和n_p'>0并且至少一个n_p'通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸。在又一个实施方式中，当RNAi药剂由式(IIId)表示时，N_a修饰是2'-O-甲基或2'-氟修饰，n_p'>0且至少一个n_p'通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸，以及有义通过二价或三价支链接头与一个或多个C16(或相关)部分缀合(如下所述)。在另一个实施方式中，当RNAi药剂由式(IIId)表示时，N_a修饰是2'-O-甲基或2'-氟修饰，n_p'>0且至少一个n_p'通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸，有义链包含至少一个硫代磷酸酯键，并且有义链与一个或多个亲脂性部分(例如C16(或相关)部分)缀合，任选地通过二价或三价接头连接。

[0341] 在一个实施方式中，当RNAi药剂由式(IIIa)表示时，N_a修饰是2'-O-甲基或2'-氟修饰，n_p'>0并且至少一个n_p'通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸，有义链包含至少一个硫代磷酸酯键，并且有义链通过二价或三价支链接头与一个或多个亲脂性部分(例如C16(或相关)部分)缀合。

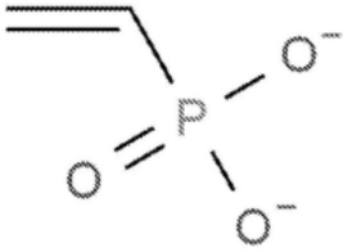
[0342] 在一个实施方式中，RNAi药剂是包含至少两个由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示的双链体的多聚体，其中双链体通过接头连接。接头可以是可切割的或不可切割的。任选地，多聚体还包含配体。每个多聚体可以靶向相同基因或两个不同的基因；或每个多聚体可以在两个不同靶点位靶向相同的基因。

[0343] 在一个实施方式中，RNAi药剂是包含三个、四个、五个、六个或更多个由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示双链体的多聚体，其中双链体通过接头连接。接头可以是可切割的或不可切割的。任选地，多聚体还包含配体。每个多聚体可以靶向相同基因或两个不同的基因；或每个多聚体可以在两个不同靶点位靶向相同的基因。

[0344] 在一个实施方式中，由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示的两个RNAi药剂在5'端和一个或两个3'端相互连接，并任选地与配体缀合。每种药剂可以靶向相同基因或两个不同的基因；或每种药剂可以在两个不同靶点位靶向相同的基因。

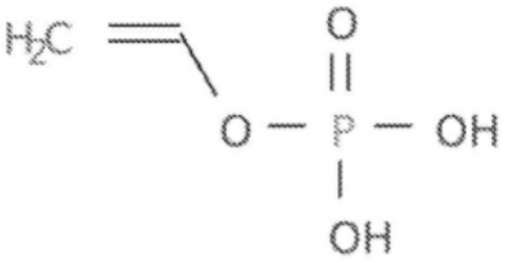
[0345] 各种出版物描述了可用于本公开方法的多聚体RNAi药剂。这样的出版物包括WO2007/091269、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887和WO2011/031520；和US7858769，每一个的全部内容通过引用并入本文。

[0346] 在某些实施方式中，本公开的组合物和方法包括如本文所述的RNAi药剂的膦酸乙烯酯(VP)修饰。在示例性实施方式中，本公开的膦酸乙烯酯具有以下结构：

[0347] 

[0348] 本公开的膦酸乙烯酯可以连接至本公开的dsRNA的反义链或有义链。在某些优选的实施方式中，本公开的膦酸乙烯酯连接至dsRNA的反义链，任选地在dsRNA反义链的5'端。

[0349] 本公开的组合物和方法也考虑了膦酸乙烯酯修饰。示例性膦酸乙烯酯结构是：

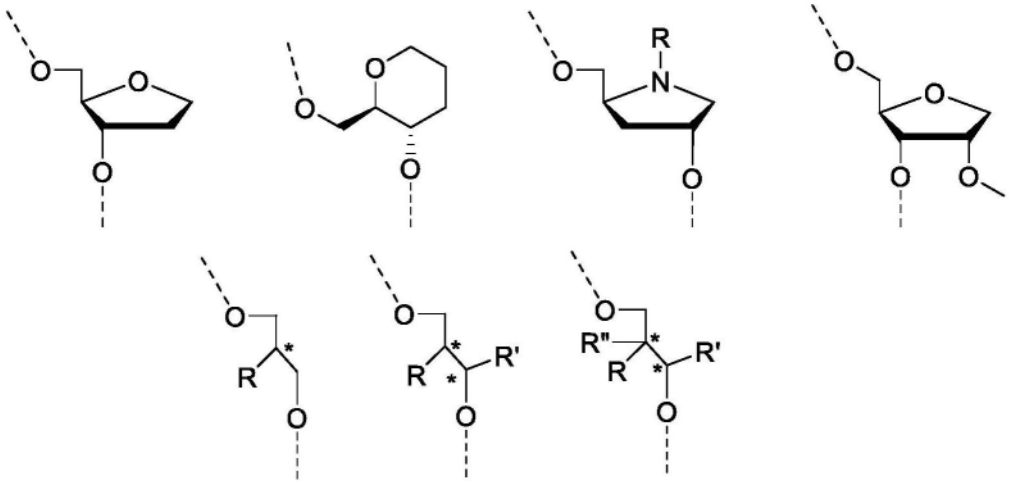
[0350] 

[0351] i.热不稳定的修饰

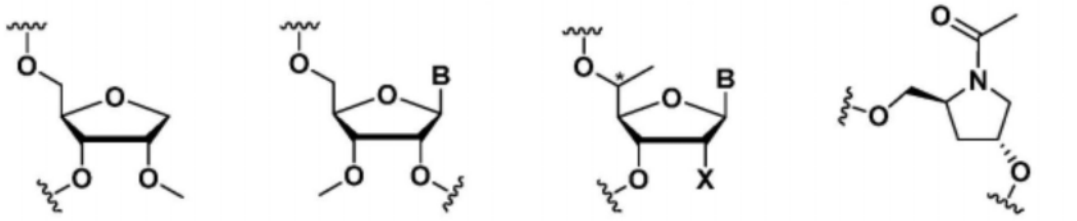
[0352] 在某些实施方式中,dsRNA分子可以通过在反义链的种子区(即反义链5'端的位置2-9)中掺入热不稳定的修饰以减少或抑制脱靶基因沉默来优化RNA干扰。已经发现,具有反义链的dsRNA在反义链从5'端开始计数的前9个核苷酸位置内包含至少一个双链体的热不稳定的修饰,具有降低的脱靶基因沉默活性。因此,在一些实施方式中,反义链在反义链的5'区域的前9个核苷酸位置内包含至少一个(例如一个、两个、三个、四个、五个或更多)热不稳定的修饰的双链体。在一些实施方式中,一个或多个热不稳定的修饰的双链体位于反义链5'端的位置2-9,或优选位置4-8.还在一些实施方式中,双连体的热不稳定的修饰位于翻译了5'端的位置6、7或8。在一些进一步的实施方式中,双链体的热不稳定的修饰位于反义链5'端的位置7。术语"热不稳定的修饰"包括会导致具有较低总熔解温度(Tm)的dsRNA的修饰(优选地,Tm比没有这种修饰的dsRNA的Tm低一、二、三或四度)。在一些实施方式中,双链体的热不稳定的修饰位于反义链5'端的2、3、4、5或9。

[0353] 热不稳定的修饰可以包括但不限于无碱基修饰;与相反链中的相反核苷酸的错配;和糖修饰,例如2'-脱氧修饰或无环核苷酸,例如非锁核酸(UNA)和二醇核酸(GNA)。

[0354] 示例性的无碱基修饰包括但不限于以下:

[0355] 

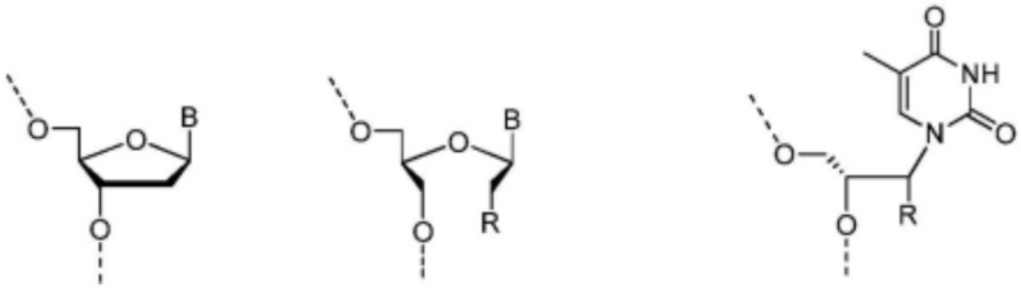
[0356] 其中R=H、Me、Et或OMe;R'=H、Me、Et或OMe;R"=H、Me、Et或OMe。

[0357] 

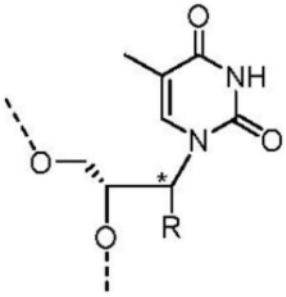
Mod2（2'-OMe 无碱基间隔）　Mod3（3'-OMe）　Mod4（5'-Me）X = OMe, F　Mod5（Hyp 间隔）

[0358] 其中B是修饰的或未修饰的核碱基。

[0359] 示例性的糖修饰包括但不限于以下：

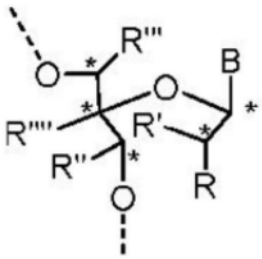
[0360] 

2'-脱氧　非锁核酸 R = H，OH，O-烷基　二醇核酸 R = H，OH，O-烷基



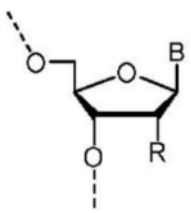
乙二醇核酸

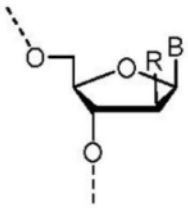
R = H，OH，O-烷基



非锁核酸

R = H，OH，CH_3，CH_2CH_3，O-烷基，NH_2，NHMe，NMe_2





R = H，甲基，乙基

[0361] R’ = H，OH，CH_3，CH_2CH_3，O-烷基，NH_2，NHMe，NMe_2

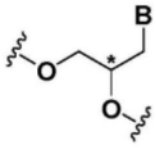
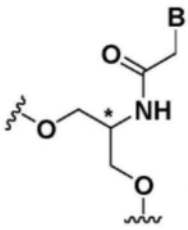
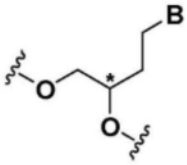
R’’ = H，OH，CH_3，CH_2CH_3，O-烷基，NH_2，NHMe，NMe_2

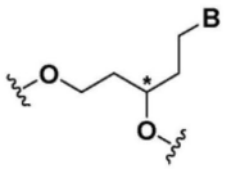
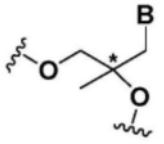
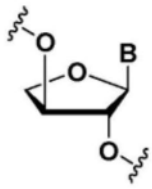
R’’’ = H，OH，CH_3，CH_2CH_3，O-烷基，NH_2，NHMe，NMe_2

R’’’’ = H，OH，CH_3，CH_2CH_3，O-烷基，NH_2，NHMe，NMe_2

[0362] 其中B是修饰的或未修饰的核碱基。

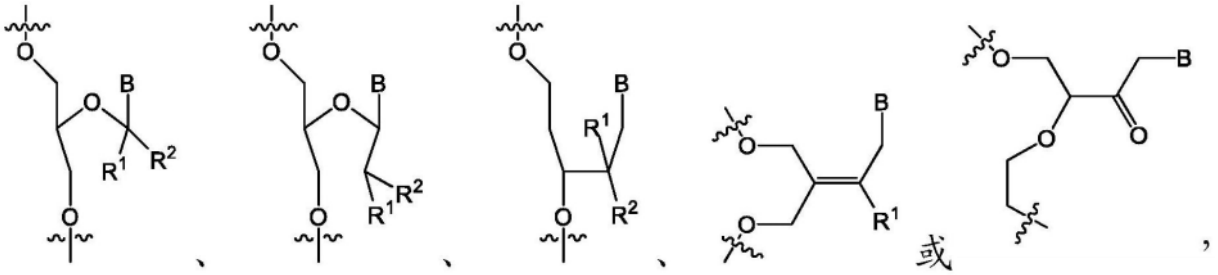
[0363] 在一些实施方式中,双链体的热不稳定的修饰选自：

[0364]  ，  ，  ，

[0365]  ，  ，和 

[0366] 其中B是修饰或未修饰的核碱基并且每个结构上的星号代表R、S或外消旋体。

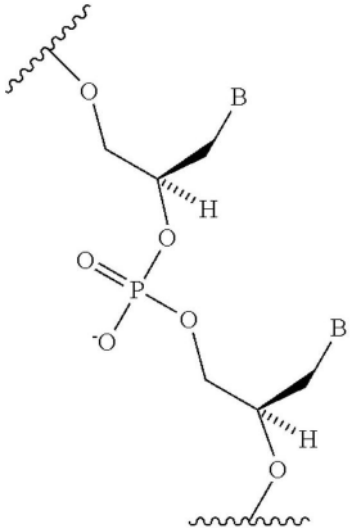
[0367] 术语“无环核苷酸”指具有无环核糖的任何核苷酸,例如其中核糖碳之间的任何键(例如C1’-C2’、C2’-C3’、C3’-C4’、C4’-O4’、或C1’-O4’)不存在或至少有一个核糖碳或氧(例如C1’、C2’、C3’、C4’或O4’)独立地或组合地不存在于核苷酸中。在一些实施方式中,无环核苷酸是



其中B是修饰或未修饰的核碱基,R^1和R^2独立地是H、卤素、OR_3或烷基;R_3是H、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或糖)。术语“UNA”指非锁核苷酸,其中糖的任何键已被去除,形成非锁“糖”残基。在一个例子中,UNA还报C1’-C4’之间的键被去除的单体(即C1’和C4’碳之间的共价碳-氧-碳键)。在另一个例子中,糖的C2’-C3’键(即C2’和C3’碳之间的共价碳-碳键)被去除(参见Mikhailov等Tetrahedron Letters,26(17):2059(1985);和Fluiter等,Mol.Biosyst.,10:1039(2009),其全部内容通过引用并入本文。无环衍生物在不影响Watson-Crick配对的情况下提供了更大的主链柔性。无环核苷酸可以通过2’-5’或3’-5’键连接。

[0368] 术语“GNA”指二醇核酸,其是一种类似于DNA或RNA的聚合物,但其“主链”的组成不同,它由通过磷酸二酯键连接的重复甘油单元组成:

[0369]

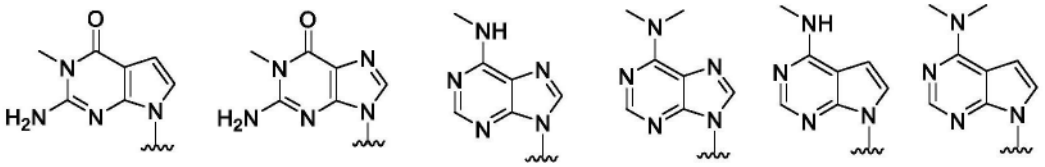


(R)-GNA

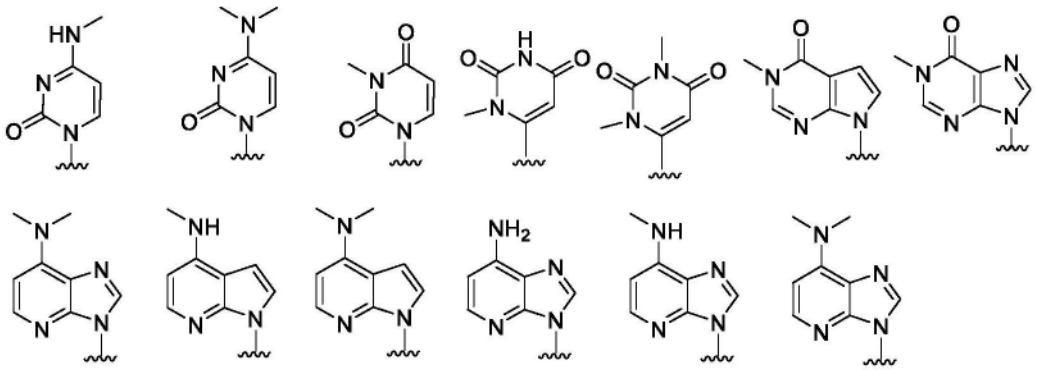
[0370] 双链体的热不稳定的修饰可以是热不稳定的核苷酸与dsRNA双链体中相反链中的相反核苷酸之间的错配(即非互补碱基对)。示例性错配碱基对包括G:G、G:A、G:U、G:T、A:A、A:C、C:C、C:U、C:T、U:U、T:T、U:T或其组合。本领域已知的其他错配碱基对也适用于本发明。错配可以发生在天然存在的核苷酸或修饰的核苷酸的核苷酸之间,即错配碱基对可以发生在来自各个核苷酸的核碱基之间,而与核苷酸的核糖上的修饰无关。在某些实施方式中,dsRNA分子在错配对中包含至少一个核碱基,即2’-脱氧核碱基;例如2’-脱氧核碱基位于有

义链中。

[0371] 在一些实施方式中,反义链的种子区中双链体的热不稳定的修饰包括与靶mRNA上的互补碱基的W-C H-键合受损的核苷酸,例如:



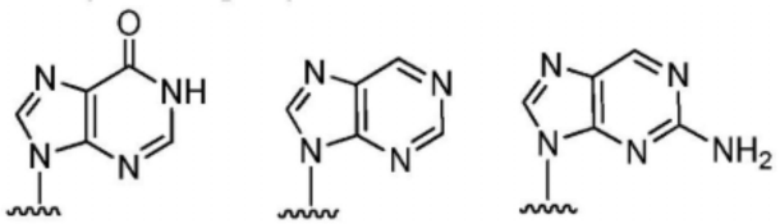
[0372]



[0373] 无碱基核苷酸、无环核苷酸修饰(包括UNA和GNA)和错配修饰的更多例子已在WO 2011/133876中详细描述,其通过引用整体并入本文。

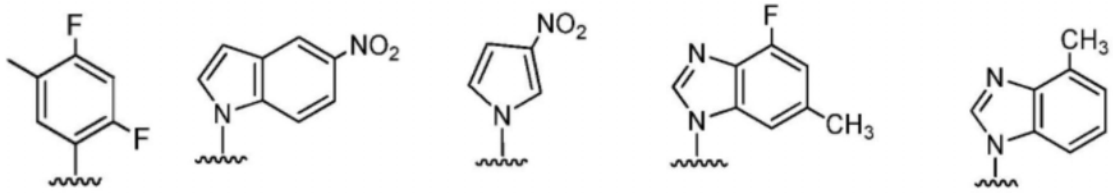
[0374] 热不稳定的修饰还可以包括通用碱基,其与相对碱基形成氢键的能力降低或消除,以及磷酸修饰。

[0375] 在一些实施方式中,双链体的热不稳定的修饰包括具有非标准碱基的核苷酸,例如但不限于具有受损或完全消除与相反连中碱基形成氢键能力的核碱基修饰。如WO 2010/0011895中所述,已经评估了这些核碱基修饰对dsRNA双链体的中心区域的去稳定化,其通过引用整体并入本文。示例性核碱基修饰是:



[0376]

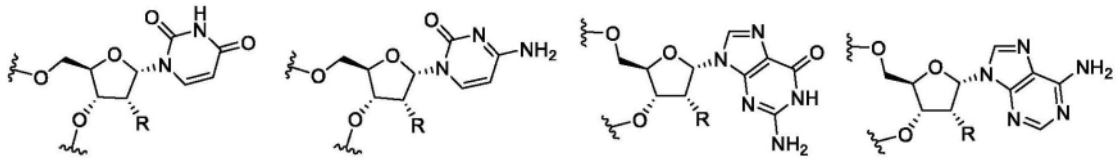
肌苷 水粉荤素 2-氨基嘌呤



[0377]

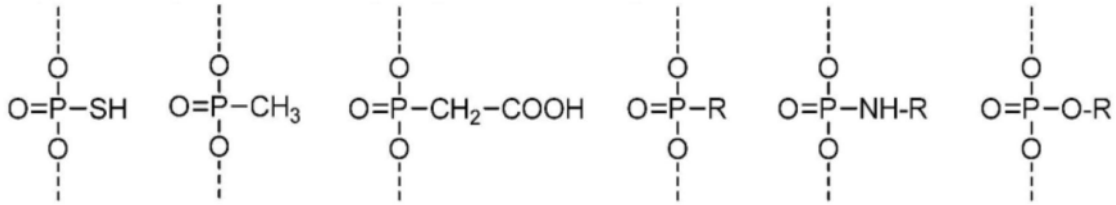
二氟甲苯 5-硝基吲哚 3-硝基吡咯 4-氟-6-甲基苯并咪唑 4-甲基苯并咪唑

[0378] 在一些实施方式中,翻译里的种子区中双链体的热不稳定的修饰包括与靶mRNA上碱基互补的一个或多个α-核苷酸,例如:

[0379] 

[0380] 其中R是H、OH、OCH_3、F、NH_2、NHMe、NMe_2或O-烷基。

[0381] 与天然磷酸二酯键相比,已知会降低dsRNA双链体的热稳定性的示例性磷酸修饰是:

[0382] 

[0383] R=烷基

[0384] R基团的烷基可以是C_1-C_6烷基。R基团的具体烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基和己基。

[0385] 如本领域技术人员将认识到的,鉴于核碱基的功能作用是定义本公开的RNAi药剂的特异性,虽然核碱基修饰可以如本文所述的各种方法进行,例如以将去稳定化修饰引入本公开的RNAi药剂,例如为了相对于脱靶效应增强给靶效应,对于非核碱基修饰,例如对多核糖核苷酸的糖基或磷酸主链的修饰,可用且通常存在于本公开的RNAi药剂上的修饰范围往往更大。此类修饰在本公开的其他部分中进行了更详细的描述,并且明确考虑了本公开的RNAi药剂,其具有天然核碱基或如上文或本文其他地方所述的修饰的核碱基。

[0386] 除了包含热不稳定的修饰的反义链,dsRNA还可以包含一个或多个稳定修饰。例如,dsRNA可以包含至少两个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)稳定修饰。没有限制,稳定修饰都可以存在于一条链中。在一些实施方式中,有义链和反义链都包含至少两个稳定修饰。稳定修饰可以发生在有义链或反义链的任何核苷酸上。例如,稳定修饰可以发生在有义链或反义链上的每个核苷酸上;每个稳定修饰可以以交替模式发生在有义链或反义链上;或有义链和反义链都包含交替模式的稳定修饰。有义链上的稳定修饰的交替模式可以与反义链上稳定修饰的交替模式相同或不同,并且有义链上的稳定修饰的交替模式可以相对于反义链上的稳定修饰的交替模式有偏移。

[0387] 在一些实施方式中,反义链包含至少两个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)稳定修饰。没有限制,反义链中的稳定修饰可以存在于任何位置。在一些实施方式中,反义包含从5′端开始的位置2、6、8、9、14和16处的稳定修饰。在一些其他实施方式中,反义包含从5’端开始的位置2、6、14和16处的稳定修饰。在又一些其他实施方式中,反义包含从5’端开始的位置2、14和16处的稳定修饰。

[0388] 在一些实施方式中,反义链包含至少一个与去稳定化修饰相邻的稳定修饰。例如,稳定修饰可以是去稳定化修饰的5’端或3’端的核苷酸,即从去稳定化修饰的位置开始-1或+1位的核苷酸。在一些实施方式中,反义链在去稳定化修饰的5’端和3’端中的每一处包含稳定修饰,即从去稳定化修饰的位置开始-1和+1。

[0389] 在一些实施方式中,反义链在去稳定化修饰的3’端包含至少两个稳定修饰,即在去稳定化修饰位置的+1和+2位。

[0390] 在一些实施方式中,有义链包含至少两个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)稳定修饰。没有限制,有义链中的稳定修饰可以存在于任何位置。在一些实施方式中,有义链包含从5’端开始的位置7、10和11处的稳定修饰。在一些其他实施方式中,有义链包含从5’端开始的位置7、9、10和11处的稳定修饰。在一些实施方式中,有义链包含与从反义链的5’端开始计数的反义链的第11、12和15位相反或互补的位置处的稳定修饰。在一些其他实施方式中,有义链包含与反义链上从反义链的5’端开始计数的第11、12、13和15位相反或互补的位置处的稳定修饰。在一些实施方式中,有义链包含一组两个、三个或四个稳定修饰。

[0391] 在一些实施方式中,有义链在与反义链中双链体的热不稳定的修饰相反或互补的位置不包含稳定修饰。

[0392] 示例性的热稳定修饰包括但不限于2’-氟修饰。其他热稳定修饰包括但不限于LNA。

[0393] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA包含至少四个(例如四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)2’-氟核苷酸。没有限制,2’-氟核苷酸都可以存在于一条链中。在一些实施方式中,有义链和反义链都包含至少两个2’-氟核苷酸。2’-氟修饰可以发生在有义链或反义链的任何核苷酸上。例如,2’-氟修饰可以发生在有义链或反义链上的每个核苷酸;每个2’-氟修饰可以以交替模式发生在有义链或反义链上;或有义链或反义链都包含交替模式的2’-氟修饰。有义链上的2’-氟修饰的交替模式可以与反义链上稳定修饰的交替模式相同或不同,并且有义链上的2’-氟修饰的交替模式可以相对于反义链上的2’-氟修饰的交替模式有偏移。

[0394] 在一些实施方式中,反义链包含至少两个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)2’-氟修饰。没有限制,反义链中的2’-氟修饰可以存在于任何位置。在一些实施方式中,反义包含从5’端开始的位置2、6、8、9、14和16处的2’-氟修饰。在一些实施方式中,反义包含从5’端开始的位置2、6、14和16处的2’-氟修饰。在又一些其他实施方式中,反义包含从5’端开始的位置2、14和16处的2’-氟修饰。

[0395] 在一些实施方式中,反义链包含至少一个与去稳定化修饰相邻的2’-氟修饰。例如,2’-氟修饰核苷酸可以是去稳定化修饰的5’端或3’端的核苷酸,即从去稳定化修饰的位置开始-1或+1位的核苷酸。在一些实施方式中,反义链在去稳定化修饰的5’端和3’端中的每一处包含2’-氟核苷酸,即从去稳定化修饰的位置开始-1和+1。

[0396] 在一些实施方式中,反义链在去稳定化修饰的3’端包含至少两个2’-氟核苷酸,即在去稳定化修饰的+1和+2位。

[0397] 在一些实施方式中,有义链包含至少两个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多)2’-氟核苷酸。没有限制,有义链中的2’-氟修饰可以存在于任何位置。在一些实施方式中,反义包含从5’端开始的位置7、10和11的2’-氟核苷酸。在其他实施方式中,有义链包含从5’端开始的位置7、9、10和11的2’-氟核苷酸。在一些实施方式中,有义链包含与从反义链的5’端开始计数的反义链的第11、12和15位相反或互补的位置处的2’-氟核苷酸。在一些其他实施方式中,有义链包含与从反义链的5’端开始计数的反义

链的第11、12、13和15位相反或互补的位置处的2'-氟核苷酸。在一些实施方式中,有义链包含一组两个、三个或四个2'-氟核苷酸。

[0398] 在一些实施方式中,有义链在与反义链中双链体的热不稳定的修饰相反或互补的位置不包含2'-氟核苷酸。

[0399] 在其他实施方式中,本公开的dsRNA分子包含21个核苷酸(nt)的有义链和23个核苷酸(nt)的反义链,其中反义链包含至少一个热不稳定的核苷酸,其中至少一个热不稳定的核苷酸出现在反义链的种子区(即反义链的5'端的2-9位),其中dsRNA的一端是平端的,而另一端包含2nt突出端,并且其中dsRNA任选地还具有以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种或所有七种):(i)反义包含2、3、4、5或6个2'-氟修饰;(ii)反义包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(iii)有义链与配体缀合;(iv)有义链包含2、3、4或5个2'-氟修饰;(v)有义链包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(vi)dsRNA包含至少四个2'-氟修饰;和(vii)dsRNA在反义链的5'端包含平端。优选地,2nt突出端在反义的3'端。

[0400] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子包含有义链和反义链,其中:有义链长度为25-30个核苷酸残基,其中从5'端核苷酸(位置1)开始,所述有义链的位置1至23包含至少8个核糖核苷酸;反义链的长度为36-66个核苷酸残基,并且从3'端核苷酸开始,在与有义链的位置1-23配对的位置上至少有8个核糖核苷酸形成双链体;其中反义链的至少3'端核苷酸与有义链不配对,并且多达6个连续的3'端核苷酸与有义链不配对,从而形成1-6个核苷酸的3'单链突出端;其中反义链的5'端包含10-30个不与有义链配对的连续核苷酸,从而形成10-30个核苷酸的单链5'突出端;其中当有义链和反义链对齐以获得最大互补性时,至少有义链5'端和3'端核苷酸与反义链的核苷酸碱基配对,从而在有义链和反义链之间形成基本上双链的区域;并且反义链与反义链的至少19个核糖核苷酸的靶RNA充分互补,以在将双链核酸引入哺乳动物细胞时降低靶基因表达;并且其中反义链包含至少一个热不稳定的核苷酸,其中至少一个热不稳定的核苷酸在反义链的种子区(即在反义链的5'端的位置2-9)。例如,热不稳定的核苷酸出现在与有义链5'端的位置14-17相反或互补的位置之间,并且其中dsRNA任选地还具有一下特征的至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个或全部七个):(i)反义包含2、3、4、5或6个2'-氟修饰;(ii)反义包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(iii)有义链与配体缀合;(iv)有义链包含2、3、4或5个2'-氟修饰;(v)有义链包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;和(vi)dsRNA包含至少四个2'-氟修饰;以及(vii)dsRNA包含长度为12-30个核苷酸对的双链体区域。

[0401] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA包含有义链和反义链,其中所述dsRNA分子包含长度为至少25个且至多29个核苷酸的有义链和长度为至多30个核苷酸的反义链,其中有义链包含在位置11处(从5'端)易受酶降解影响的修饰核苷酸,其中所述有义链的3'端和所述反义链的5'端形成平端,并且所述反义链在其3'端比有义链长1-4个核苷酸,其中长度为至少25个核苷酸的双链体区域,并且所述反义链与沿着所述反义链长度的至少19nt的靶mRNA充分互补,以在将所述dsRNA分子引入哺乳动物细胞时降低靶基因表达,并且其中所述dsRNA的二聚体切割优先产生包含所述反义链的所述3'端的siRNA,从而降低哺乳动物中靶基因的产生,其中反义链包含至少一个热不稳定的核苷酸,其中所述至少一个热不稳定的核苷酸在反义链的种子区(即在反义链的5'端的2-9位),并且其中所述dsRNA任选地还具有

以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种或全部七种):(i)反义包含2、3、4、5或6个2'-氟修饰;(ii)反义包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(iii)有义链与配体缀合;(iv)有义链包含2、3、4或5个2'-氟修饰;(v)有义链包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;和(vi)dsRNA包含至少四个2'-氟修饰;并且(vii)dsRNA具有长度为12-29个核苷酸对的双链体区域。

[0402] 在一些实施方式中,dsRNA分子的有义链和反义链上的每个核苷酸都可以被修饰。每个核苷酸可以用相同或不同的修饰进行修饰,该修饰可以包括非连接磷酸氧中的一种或两种或一种或多种链接磷酸氧的一种或多种改变;改变喝汤的成分,例如核糖上的2'羟基;用"去磷酸"接头大量替换磷酸部分;天然碱基的修饰或替换;以及核糖-磷酸主链的替换或修饰。

[0403] 由于核酸是亚基的聚合物,许多修饰发生在核酸内重复的位置,例如碱基或磷酸部分的修饰,或磷酸部分的非连接O。在一些情况下,修饰将发生在核酸中的所有位置,但在许多情况下不会。例如,修饰可能仅发生在3'或5'末端位置,可能仅发生在末端区域,例如一条链的末端核苷酸上的位置或最后2、3、4、5或10个核苷酸。修饰可能发生在双链区,单链区域或两者。修饰可能仅发生在RNA的双链区,也可能发生在RNA的单链区域。例如,在非连接O位置的硫代磷酸酯修饰可能仅发生在一个或两个末端,可能仅发生在末端区域,例如一条链的末端核苷酸位置或最后2、3、4、5或10个核苷酸,或可能发生在双链和单链区域,特别是在末端。5'端或末端可以被磷酸化。

[0404] 例如,可以提高稳定性,在突出端包括特定碱基,或在单链突出端,例如在5'或3'突出端或两者中包含修饰的核苷酸或核苷酸替代物。例如,可能需要在突出端包含嘌呤核苷酸。在一些实施方式中,3'或5'突出端中的所有或一些碱基可以被修饰,例如用本文所述的修饰。修饰可以包括例如在核糖的2'位使用本领域已知的修饰,例如使用脱氧核糖核苷酸、2'-脱氧-2'-氟(2'-F)或2'-O-甲基修饰而不是核碱基的核糖,以及磷酸基团的修饰,例如硫代磷酸酯修饰。突出端不需要与靶序列同源。

[0405] 在一些实施方式中,有义链和反义链的每个残基独立地被LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-脱氧或2'-氟。该链可以包含一种以上的修饰。在一些实施方式中,有义链和反义链的每个残基独立地被2'-O-甲基或2'-氟修饰。应当理解,这些修饰是对反义链中存在的双链体的至少一种热不稳定的修饰的补充。

[0406] 有义链和反义链上通常存在至少两种不同修饰。这两种修饰可以是2'-脱氧、2'-O-甲基或2'-氟修饰、无环核苷酸或其他。在一些实施方式中,有义链和反义链各自包含选自2'-O-甲基或2'-脱氧的两种不同修饰的核苷酸。在一些实施方式中,有义链和反义链各自独立地被2'-O-甲基核苷酸、2'-脱氧核苷酸、2'-脱氧-2'-氟核苷酸、2'-O-N-甲基乙酰胺基(2'-O-NMA)核苷酸、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷酸、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)核苷酸或2'-ara-F核苷酸。同样,应理解这些修饰是对反义链中存在的双链体的至少一种热不稳定的修饰的补充。

[0407] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA包含交替模式的修饰,特别是在B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'、B4'区域。如在本文中所使用的术语"交替基序"或"交替模式"指具有一个或多个修饰的基序,每个修饰发生在一条链的交替核苷酸上。交替核苷酸可以指每一个其他核苷酸一个或每三个核苷酸一个,或类似的模式。例如,如果A、B和C分别代表对核苷酸的一

个修饰,则交替基序可以是“ABABABABABAB…”、“AABBAABBAABB…”、“AABAABAABAAB…”、“AAABAAABAAAB…”、“AAABBBAAABBB…”或“ABCABCABCABC…”等。

[0408] 交替基序中包含的修饰类型可以是相同的或不同的。例如,如果A、B、C、D各自代表核苷酸上的一个修饰,则交替模式,即每隔一个核苷酸上的修饰可能是相同的,但每个有义链或反义链都可以从交替基序内的几种修饰可能性中选择,例如“ABABAB…”、“ACACAC…”、“BDBDBD…”、或“CDCDCD…”等。

[0409] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子包含相对于反义链上交替基序的修饰模式移位的有义链上交替基序的修饰模式。该移位可以使得有义链的修饰的核苷酸组对应于反义链的不同修饰的核苷酸组,反之亦然。例如,当有义链与dsRNA双链体中的反义链配对时,有义链中的交替基序可以从链的5’-3’开始以“ABABAB”开始并且反义链中的交替基序可以从双链体区域内的3’-5’开始的“BABABA”开始。作为另一个例子,有义链中的交替基序可以从链的5’-3’开始以“AABBAABB”开始并且反义链中的交替基序可以从双链体区域内的3’-5’开始以“BBAABBAA”开始,使得有义链和反义链之间的修饰模式发生了完全或部分移位。

[0410] 本公开的dsRNA还包含至少一个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键。硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰可以发生在有义链或反义链的任何核苷酸上或在链的任何位置上。例如,核苷酸间键修饰可以发生在有义链或反义链的每个核苷酸上;每个核苷酸间键修饰可以发生在有义链或反义链上以交替模式发生;或有义链或反义链包含交替模式的两个核苷酸间键修饰。有义链上的核苷酸间键修饰的交替模式可以与反义链相同或不同,并且有义链上的核苷酸间键修饰的交替模式相对于反义链上核苷酸间键修饰的交替模式可以有移位。

[0411] 在一些实施方式中,dsRNA分子在突出端区域上包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。例如,突出端区域包含具有硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个核苷酸。也可以进行核苷酸间键修饰以将突出端核苷酸与双链体区域内的末端配对核苷酸连接。例如,至少2、3、4或所有突出端核苷酸可以通过硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键连接,并且任选地,可以存在额外的硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键将突出端核苷酸与紧邻突出端核苷酸的配对核苷酸连接。例如,末端三个核苷酸之间可能存在至少两个硫代磷酸酯核苷酸间键,其中三个核苷酸中的两个是突出端核苷酸,并且第三个是紧邻突出端核苷酸的配对核苷酸。优选地,这些末端三个核苷酸可以在反义链的3’端。

[0412] 在一些实施方式中,dsRNA分子的有义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个磷酸核苷酸间键隔开的两个至十个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的1-10个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述有义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0413] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个磷酸核苷酸间键隔开的两个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述有义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0414] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个磷酸核苷酸间键隔开的三个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0415] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个磷酸核苷酸间键隔开的四个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0416] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个磷酸核苷酸间键隔开的五个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0417] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个磷酸核苷酸间键隔开的五个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0418] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5、6、7或8个磷酸核苷酸间键隔开的七个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0419] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3、4、5或6个磷酸核苷酸间键隔开的八个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。

[0420] 在一些实施方式中,dsRNA分子的反义链包含由1、2、3或4个磷酸核苷酸间键隔开的九个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键的两个嵌段,其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键之一位于寡核苷酸序列中的任何位置,并且所述反义链与包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯和磷酸酯核苷酸间键的任意组合的反义链或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯键的反义链配对。<

[0421] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA还包含在有义链或反义链的末端位置的1-10处的一个或多个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸可以通过有义链或反义链的一端或两端的硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键相连。

[0422] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子还包含在每条有义链或反义链的双链体的内部区域的1-10位内的一个或多个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸可以通过双链体区域从有义链的5′端开始计数的位置8-16处的硫代磷酸酯甲基膦酸酯核苷酸间键连接;dsRNA分子可以任选地在末端位置1-10处进一步包含一个或多个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。

[0423] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的一至五个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰和有义链从5’端开始计数的位置18-23内的一至五个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的1和2位以及18-23位的一至五个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。

[0424] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和在位置18-23内的一个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰以及位置18-23内的两个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键修饰。

[0425] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0426] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0427] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0428] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0429] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0430] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0431] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0432] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0433] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0434] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1-5内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置18-23内的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0435] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置20和21处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0436] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置20和21处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0437] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21和22处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0438] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21和22处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0439] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置22和23处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0440] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子进一步包含在有义链从5’端开始计数的位置1处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置21处的一个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰,以及在反义链从5’端开始计数的位置1和2处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰和位置23和23处的两个硫代磷酸酯核苷酸间键修饰。

[0441] 在一些实施方式中,本公开的化合物包含主链手性中心的模式。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少5个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少6个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性

中心的共同模式在Sp构型中包含至少7个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少8个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少9个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少10个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少11个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少12个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少13个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少14个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少15个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少16个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少17个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少18个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Sp构型中包含至少19个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过8个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过7个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过6个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过5个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过4个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过3个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过2个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式在Rp构型中包含不超过1个核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过8个非手性的核苷酸间键(作为非限制性实施例,磷酸二酯)。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过7个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过6个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过5个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过4个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过3个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过2个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含不超过1个非手性的核苷酸间键.在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少10个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过8个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少11个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过7个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少12个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过6个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少13个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过6个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少14个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过5个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,主链手性中心的共同模式包含至少15个Sp构型的核苷酸间键,以及不超过4个非手性的核苷酸间键。在一些实施方式中,Sp构型中的核苷酸间键任选地是连续的或不连续的。在一些实施方式中,Rp构型中的核苷酸间键任选地是连续的或不连续的。在一些实施方式中,非手性的核苷酸间键任选地是连续的或不连续的。

[0442] 在一些实施方式中,本公开的化合物包含嵌段是立体化学嵌段。在一些实施方式

中,嵌段是Rp嵌段,因为该嵌段的每个核苷酸间键是Rp。在一些实施方式中,5’嵌段是Rp嵌段。在一些实施方式中,3’嵌段是Rp嵌段。在一些实施方式中,嵌段是Sp嵌段,因为该嵌段的每个核苷酸间键是Sp。在一些实施方式中,5’嵌段是Sp嵌段。在一些实施方式中,3’嵌段是Sp嵌段。在一些实施方式中,提供的寡核苷酸包含Rp和Sp嵌段。在一些实施方式中,提供的寡核苷酸包含一个或多个Rp但不包含Sp嵌段。在一些实施方式中,提供的寡核苷酸包含一个或多个Sp但不包含Rp嵌段。在一些实施方式中,提供的寡核苷酸包含一个或多个PO嵌段,其中每个核苷酸间键为天然磷酸键。

[0443] 在一些实施方式中,本公开的化合物包含5’嵌段是Sp嵌段,其中每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,5’嵌段是Sp嵌段,其中每个核苷酸间键是修饰的核苷酸间键并且每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,5’嵌段是Sp嵌段,其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯间键并且每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,5’嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施方式中,5’嵌段包含5个或更多个核苷单元。在一些实施方式中,5’嵌段包含6个或更多个核苷单元。在一些实施方式中,5’嵌段包含7个或更多个核苷单元。在一些实施方式中,3’嵌段是Sp嵌段,其中每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,3’嵌段是Sp嵌段,其中每个核苷酸间键是修饰的核苷酸并且每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,3’嵌段是Sp嵌段,其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯间键并且每个糖部分包含2’-F修饰。在一些实施方式中,3’嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施方式中,3’嵌段包含5个或更多个核苷单元在一些实施方式中,3’嵌段包含6个或更多个核苷单元在一些实施方式中,3’嵌段包含7个或更多个核苷单元。

[0444] 在一些实施方式中,本公开的化合物在区域中包含一种类型的核苷酸或寡核苷酸后接特定类型的核苷酸间键,例如天然磷酸键、修饰的核苷酸间键、Rp手性核苷酸间键、Sp手性核苷酸间键等。在一些实施方式中,A之后是Sp。在一些实施方式中,A之后是Rp。在一些实施方式中,A之后是天然磷酸酯键(PO)。在一些实施方式中,U之后是Sp。在一些实施方式中,U之后是Rp。在一些实施方式中,U之后是天然磷酸酯键(PO)。在一些实施方式中,C之后是Sp。在一些实施方式中,C之后是Rp。在一些实施方式中,C之后是天然磷酸酯键(PO)。在一些实施方式中,G之后是Sp。在一些实施方式中,G之后是Rp。在一些实施方式中,G之后是天然磷酸酯键(PO)。在一些实施方式中,C和U之后是Sp。在一些实施方式中,C和U之后是Rp。在一些实施方式中,C和U之后是天然磷酸酯键(PO)。在一些实施方式中,A和G之后是Sp。在一些实施方式中,A和G之后是Rp。

[0445] 在一些实施方式中,反义链在核苷酸位置21和22之间以及核苷酸位置22和23之间包含硫代磷酸核苷酸间键,其中反义链包含位于反义链的种子区域(即反义链5’端的位置2-9)的双链体的至少一个热不稳定的修饰,并且其中dsRNA任选地还具有以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种或所有八种):(i)反义包含2、3、4、5或6个2’-氟修饰;(ii)反义包含3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(iii)有义链与配体缀合;(iv)有义链包含2、3、4或5个2’-氟修饰;(v)有义链包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键;(vi)dsRNA包含至少四个2’-氟修饰;(vii)dsRNA包含长度为12-40个核苷酸对的双链体区域;以及(viii)dsRNA在反义链的5’端有一个平端。

[0446] 在一些实施方式中,反义链包含核苷酸位置1和2之间、核苷酸位置2和3之间、核苷酸位置21和22之间、和核苷酸位置22和23之间的硫代磷酸酯核苷酸间键,其中反义链包含

位于反义链的种子区域(即反义链5’端的位置2-9)的双链体的至少一个热不稳定的修饰，并且其中dsRNA任选地还具有以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种或所有八种)：(i)反义包含2、3、4、5或6个2’-氟修饰；(ii)有义链与配体缀合；(iii)有义链包含2、3、4或5个2’-氟修饰；(iv)有义链包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键；(v)dsRNA包含至少四个2’-氟修饰；(vi)dsRNA包含长度为12-40个核苷酸对的双链体区域；(vii)dsRNA包含长度为12-40个核苷酸对的双链体区域；以及(viii)dsRNA在反义链的5’端有一个平端。

[0447] 在一些实施方式中，有义链在核苷酸位置1和2之间以及核苷酸2和3之间包含硫代磷酸核苷酸间键，其中反义链包含位于反义链的种子区域(即反义链5′端的位置2-9)的双链体的至少一个热不稳定的修饰，并且其中dsRNA任选地还具有以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种或所有八种)：(i)反义包含2、3、4、5或6个2’-氟修饰；(ii)反义包含1、2、3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键；(iii)有义链与配体缀合；(iv)有义链包含2、3、4或5个2’-氟修饰；(v)有义链包含3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键；(vi)dsRNA包含至少四个2’-氟修饰；(vii)dsRNA包含长度为12-40个核苷酸对的双链体区域；以及(viii)dsRNA在反义链的5’端有一个平端。

[0448] 在一些实施方式中，有义链包含核苷酸位置1和2之间和核苷酸位置2和3之间的硫代磷酸酯核苷酸间键，反义链包含核苷酸位置1和2之间、核苷酸位置2和3之间、核苷酸位置21和22之间、和核苷酸位置22和23之间的硫代磷酸酯核苷酸间键，其中反义链包含位于反义链的种子区域(即反义链5’端的位置2-9)的双链体的至少一个热不稳定的修饰，并且其中dsRNA任选地还具有以下特征中的至少一种(例如一种、两种、三种、四种、五种、六种或所有七种)：(i)反义包含2、3、4、5或6个2’-氟修饰；(ii)有义链与配体缀合；(iii)有义链包含2、3、4或5个2’-氟修饰；(iv)有义链包含3、4或5个硫代磷酸酯核苷酸间键；(v)dsRNA包含至少四个2’-氟修饰；(vi)dsRNA包含长度为12-40个核苷酸对的双链体区域；以及(vii)dsRNA在反义链的5’端有一个平端。

[0449] 在一些实施方式中，本公开的dsRNA分子包含与靶标、双链体内或其组合的错配。错配可以发生在突出端区域或双链体区。碱基对可以根据它们促进解离或熔化的倾向进行排序(例如，根据特定配对的结合或解离自由能，最简单的方法是在单个配对的基础上检查配对，尽管也可以使用下一个相邻或类似的分析)。在促进解离方面：A:U优于G:C；G:U优于G:C；并且I:C优于G:C。错配，例如非标准或不同于标准的配对(如本文别处所述)优于标准(A:T、A:U、G:C)配对；并且包含通用碱基的配对优于标准配对。

[0450] 在一些实施方式中，本公开的dsRNA分子包含独立地选自以下组的反义链5’端的双链体区域内的前1、2、3、4或5个碱基对中的至少一个：A:U、G:U、I:C，和错配对，例如非标准或不同于标准的配对或包含通用碱基的配对，以促进反义链在双链体5’端的解离。

[0451] 在一些实施方式中，从反义链5’端开始的双链体区域内的1位核苷酸选自A、dA、dU、U和dT。或者，从反义链的5’端开始的双链体区域内的第1、2或3个碱基对中的至少一个是AU碱基对。例如，从反义链的5’端开始的双链体区域内的第一对碱基对是AU碱基对。

[0452] 发现在单链或双链寡核苷酸的任意位置的的二核苷酸的磷酸二酯(PO)、硫代磷酸酯(PS)或二硫代磷酸酯(PS2)键的3’端引入4’-修饰或5’-修饰核苷酸，均可以对核苷酸间键产生空间效应，因此保护或稳定它免受核酸酶的影响。

[0453] 在一些实施方式中,将5'修饰的核苷引入到单链或双链siRNA的任意位置的二核苷酸的3'端。例如,一个5'-烷基化核苷可以被引入到单链或双链siRNA的任意位置的二核苷酸的3'端。核糖5'位置的烷基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的5'-烷基化核苷是5'-甲基核苷。5'-甲基可以是外消旋体或手性纯R或S异构体。

[0454] 在一些实施方式中,将4'修饰的核苷引入到单链或双链siRNA的任意位置的二核苷酸的3'端。例如,一个4'-烷基化核苷可以被引入到单链或双链siRNA的任意位置的二核苷酸的3'端。核糖4'位置的烷基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的4'-烷基化核苷是4'-甲基核苷。4'-甲基可以是外消旋体或手性纯R或S异构体。或者,一个4'-O-烷基化核苷可以引入到单链或双链siRNA的任意位置的二核苷酸的3'端。核糖的4'-O-甲基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的4'-O-烷基化核苷是4'-O-甲基核苷。4'-O-甲基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。

[0455] 在一些实施方式中,将5'-烷基化核苷引入到dsRNA的有义链或反义链的任意位置,并且这样的修饰保持或提高了dsRNA的效力。5'-烷基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的5'-烷基化核苷是5'-甲基核苷。5'-甲基可以是外消旋体或手性纯R或S异构体。

[0456] 在一些实施方式中,将4'-烷基化核苷引入到dsRNA的有义链或反义链的任意位置,并且这样的修饰保持或提高了dsRNA的效力。4'-烷基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的4'-烷基化核苷是4'-甲基核苷。4'-甲基可以是外消旋体或手性纯R或S异构体。

[0457] 在一些实施方式中,将4'-O-烷基化核苷引入到dsRNA的有义链或反义链的任意位置,并且这样的修饰保持或提高了dsRNA的效力。5'-烷基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。示例性的4'-O-烷基化核苷是4'-O-甲基核苷。4'-O-甲基可以是外消旋或手性纯R或S异构体。

[0458] 在一些实施方式中,本公开的dsRNA分子可以包含2'-5'间键(具有2'-H、2'-OH和2'-OMe并且具有P=O或P=S)。例如,2'-5'键修饰可用于促进核酸酶抗性或抑制有义链与反义链的结合,或可用于有义链5'端以避免有义链RISC激活。

[0459] 在另一个实施方式中,本公开的dsRNA分子可以包含L糖(例如具有2'-H、2'-OH和2'-OMe的L核糖、L-阿拉伯糖)。例如,这些L糖修饰可用于促进核酸酶抗性或抑制有义链与反义链的结合,或可用于有义链5'端以避免有义链RISC激活。

[0460] 各种出版物描述了都可以与本公开的dsRNA一起使用的多聚体siRNA。这样的出版物包括WO2007/091269、US 7858769、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887和WO2011/031520,其在此全部并入。

[0461] 如下文更详细描述的,包含一种或多种碳水化合物部分与RNAi药剂的缀合的RNAi药剂可以优化RNAi药剂的一种或多种性质。在许多情况下,碳水化合物部分将连接到RNAi药剂的修饰亚基上。例如,dsRNA药剂的一个或多个核糖核苷酸亚基的核糖可以被另一个部分替代,例如连接有碳水化合物配体的非碳水化合物(优选环状)载体。其中亚基的荷塘已被如此替换的核糖核苷酸亚基在本文中称为核糖置换修饰亚基(RRMS)。环状载体可以是碳环系统,即所有环原子是碳原子,或杂环系统,即一个或多个环原子可以是杂原子,例如氮、氧、硫。环状载体可以是单环系统、或可以包含两个或更多环,例如熔合环。该环状载体可以

是完全饱和的环系统,或者它可以包含一个或多个双键。

[0462] 配体可以通过载体与多核苷酸连接。载体包括(i)至少一个“主链连接点”,优选地两个“主链连接点”和(ii)至少一个“束缚连接点”。如在本文中所使用的“主链连接点”指官能团,例如羟基,或通常是可用于并适用于将载体掺入到主链中的键,例如核糖核酸的磷酸酯、或修饰的磷酸酯,例如含硫的主链。“束缚连接点”(TAP)在一些实施方式中指连接选定部分的环状载体的组成还原自,例如碳原子或杂原子(不同于提供主链连接点的原子)。该部分可以是例如碳水化合物,例如单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖和多糖。任选地,选定的部分通过插入系链连接至环状载体。因此,环状载体通常将包括官能团,例如氨基,或通常提供适合于结合或束缚的另一化学实体,例如配体至组成环的键。

[0463] RNAi药剂可以通过载体与配体缀合,其中载体可以是环状基团或非环状基团;优选地,环状基团选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹喔啉基、哒嗪酮基、四氢呋喃基和十氢萘基;优选地,无环基团选自丝氨醇主链或二乙醇胺主链。

[0464] 在某些具体实施方式中,用于本公开方法的RNAi药剂是选自表2、3、5、6、8、9、11、12、14、15、17、18、20、21、24、25、27-30、32好33任一个中所列药剂的组的药剂。这些药剂可以进一步包含配体。

[0465] IV.与配体缀合的iRNA

[0466] 本发明的iRNA的RNA的另一种修饰涉及将一个或多个配体、部分或缀合物与iRNA化学连接,这些配体、部分或缀合物增强iRNA的活性、细胞分布或细胞摄取,例如进入细胞。此类部分包括但不限于脂质部分,例如胆固醇部分(Letsinger等,Proc.Natl.Acid.Sci.USA,1989,86:6553-6556)、胆酸(Manoharan等,Biorg.Med.Chem.Let.,1994,4:1053-1060)、硫醚,例如绿柱石-S-三苯基硫醇(Manoharan等,Ann.N.Y.Acad.Sci.,1992,660:306-309;Manoharan等,Biorg.Med.Chem.Let.,1993,3:2765-2770)、硫代胆固醇(Oberhauser等,Nucl.Acids Res.,1992,20:533-538)、脂肪链,例如十二烷二醇或十一烷基残基(Saison-Behmoaras等,EMBO J,1991,10:1111-1118;Kabanov等,FEBS Lett.,1990,259:327-330;Svinarchuk等,Biochimie,1993,75:49-54)、磷脂,例如二十六烷基-外消旋甘油或1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-膦酸三乙基铵(Manoharan等,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654;Shea等,Nucl.Acids Res.,1990,18:3777-3783)、多胺或聚乙二醇链(Manoharan等,Nucleosides&Nucleotides,1995,14:969-973)、或金刚烷乙酸(Manoharan等,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654)、棕榈基部分(Mishra等,Biochim.Biophys.Acta,1995,1264:229-237)、或十八胺或己氨基-羰氧基胆固醇部分(Crooke等,J.Pharmacol.Exp.Ther.,1996,277:923-937)。

[0467] 在某些实施方式中,配体改变它所掺入的iRNA药剂的分布、靶向或寿命。在一些实施方式中,配体提供对选定靶标的增强的亲和力,例如分子、细胞或细胞类型、隔室、例如细胞或器官隔室、组织、器官或身体区域,例如与没有这种配体的物种相比。典型的配体不会参与双链核酸中的双链体配对。

[0468] 配体可以包括天然存在的物质,例如蛋白(例如人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋白);碳水化合物(例如葡聚糖、支链淀粉、甲壳质、壳聚糖、菊粉、环糊精或透明质酸);或脂质。配体也可以是重组或合成分子,例如合成聚合物,例如合成聚氨基酸。

聚氨基酸的例子包括聚赖氨酸(PLL)、聚L-天冬氨酸、聚L-谷氨酸、苯乙烯-马来酸酐共聚物、聚(L-丙交酯-共-乙醇酸)共聚物、二乙烯基醚-马来酸酐共聚物,N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物(HMPA),聚乙二醇(PEG),聚乙烯醇(PVA),聚氨酯,聚(2-乙基丙烯酸),N-异丙基丙烯酰胺聚合物、或聚(L-丙交酯-共-乙醇酸)共聚物、二乙烯基醚-马来酸酐共聚物,N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺共聚物(HMPA),聚乙二醇(PEG),聚乙烯醇(PVA),聚氨酯,聚(2-乙基丙烯酸),N-异丙基丙烯酰胺聚合物,或聚磷嗪。多胺的例子包括:聚乙烯亚胺、聚赖氨酸(PLL)、精胺、亚精胺、多胺、假肽-多胺、拟肽多胺、树枝状多胺、精氨酸、脒、鱼精蛋白、阳离子脂质、阳离子卟啉、多胺的季盐或α螺旋肽。

[0469] 配体还可以包括结合特定细胞类型例如肾细胞的靶向基团,例如细胞或组织靶向药剂,例如凝集素、糖蛋白、脂质或蛋白,例如抗体。靶向基团可以是促甲状腺素、促黑素、凝集素、糖蛋白、表面活性蛋白A、黏蛋白碳水化合物、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-半乳糖胺、N-乙酰基-葡糖胺多价甘露糖、多价岩藻糖、糖基化聚氨基酸、多价半乳糖、转铁蛋白、双膦酸脂、聚谷氨酸脂、聚天冬氨酸脂、脂质、胆固醇、类固醇、胆汁酸、叶酸、维生素B12、生物素或RGD肽或RGD肽模拟物。在某些实施方式中,配体是多价半乳糖,例如N-乙酰基-半乳糖胺。

[0470] 配体的其他离子包括染料、嵌入剂(例如吖啶)、交联剂(例如补骨脂素、丝裂霉素C)、卟啉(TPPC4、德克萨卟啉、Sapphyrin)、多环芳烃(例如吩嗪、二氢吩嗪)、人工核酸内切酶(例如EDTA)、亲脂性分子,例如胆固醇、单算、金刚烷乙酸、1-芘丁酸、二氢睾酮、1,3-双-O(十六烷基)甘油、香叶氧基十六烷基、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕榈酸、肉豆蔻酸、O3-(油酰基)胆酸、二甲氧基三苯甲基或吩恶嗪)和肽缀合物(例如触角肽、Tat肽)、烷化剂、磷酸酯、氨基、巯基、PEG(例如PEG-40K)、MPEG、[MPEG]2、聚氨基、烷基、取代的烷基、放射性标记的标记、酶、半抗原(例如生物素)、转运/吸收促进剂(例如,阿司匹林、维生素E、叶酸)、合成核糖核酸酶(例如,咪唑、双咪唑、组胺、咪唑簇、吖啶-咪唑偶联物、四氮杂大环的Eu3+配合物)、二硝基苯基、HRP或AP。

[0471] 配体可以是蛋白,例如糖蛋白、或肽,例如对共配体具有特定亲和力的分子,或抗体例如与特定细胞类型如癌细胞、内皮细胞或骨细胞结合的抗体。配体还可包括激素或激素受体。它们还可以包括非肽物质,例如脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-半乳糖胺、N-乙酰基-葡糖胺多价甘露糖或多价岩藻糖。配体可以是例如脂多糖、p38 MAP激酶的激活剂或NF-κB的激活剂。

[0472] 配体可以是一种物质,例如药物,其可以增加iRNA药剂进入细胞的摄取,例如通过破坏细胞的细胞骨架、例如通过破坏细胞的微管、微丝或中间丝。药物可以是例如分类单位、长春新碱、长春碱细胞松弛素、诺可达唑、安非他命、赤霉素A、鬼笔(毒)环肽、猪笼素A、吲达诺辛或肌黄蛋白。

[0473] 在一些实施方式中,如本文所述与iRNA连接的配体充当药物代谢动力学调节剂(pK调节剂)。PK调节剂包括亲脂性物质、胆汁酸、类固醇、磷脂类似物、多肽、蛋白结合剂、PEG、维生素等。示例性PK调节剂包括但不限于胆固醇、脂肪酸、胆酸、石胆酸、二烷基甘油酯、二酰基甘油酯、磷脂、鞘脂、萘普生、布洛芬、维生素E、生物素等。还已知包含多个硫代磷酸酯间键的寡核苷酸与学清蛋白结合,因此在主链中包含多个硫代磷酸酯间键的短寡核苷酸,例如约5个碱基、10个碱基、15个碱基或20个碱基的寡核苷酸也适用于本发明作为配体

(例如PK调节配体)。此外,结合血清部分(例如血清蛋白)的适配体也适用作本文所述实施方式中的PK调节剂。

[0474] 本发明的配体缀合iRNA可以通过使用具有悬垂反应性官能团的寡核苷酸来合成,例如源自连接分子在寡核苷酸上的连接(如下所述)。这种反应性寡核苷酸可以直接与市售配体、合成的带有多种保护基团的配体或具有与其连接的连接部分的配体反应。

[0475] 用于本发明缀合物的寡核苷酸可以通过众所周知的固相合成技术方便地且常规地制备。用于这种合成的设备由多家供应商出售,包括例如Applied Biosystems®(Foster City,Calif.)。可以附加地或替代地使用本领域已知的用于此类合成的任何其他方式。还已知使用类似的技术来制备其他寡核苷酸,例如硫代磷酸酯和烷基化衍生物。

[0476] 在本发明的配体缀合的寡核苷酸和带有序列特异性连接的配体分子的核苷中,寡核苷酸和寡核苷可以利用标准核苷酸或核苷前体,或已经带有连接部分的核苷酸或核苷缀合物前体、已经带有配体分子的配体-核苷酸或配体-缀合物前体、或带有非核苷配体的结构单元在合适的DNA合成仪上组装。

[0477] 当使用已经带有连接部分的核苷酸-缀合物前体时,同城完成序列特异性核苷的合成,然后配体分子与连接部分反应以形成配体缀合的寡核苷酸。在一些实施方式中,本发明的寡核苷酸或连接的核苷通过自动化合成仪使用衍生自配体-核苷缀合物的亚磷酰胺以及可商购且常规用于寡核苷酸合成的标准亚磷酰胺或非标准亚磷酰胺合成。

[0478] A.脂质缀合物

[0479] 在某些实施方式中,配体或缀合物是脂质或基于脂质的分子。这种脂质或基于脂质的分子通常可以结合血清蛋白,例如人血清白蛋白(HSA)。HSA结合配体允许将缀合物分布到靶组织,例如身体的非肾靶组织。例如,靶组织可以是肝脏,包括肝脏的实质细胞。可以结合HSA的其他分子也可用作配体。例如,可以使用萘普生或阿司匹林。脂质或基于脂质的配体可以(a)增加对缀合物降解的抗性,(b)增加靶向或转运至靶细胞或细胞膜中,或(c)可用于调节与学清蛋白的结合例如HSA。

[0480] 基于脂质的配体可用于调节例如控制(例如抑制)缀合物结合至靶组织。例如,与HSA更强结合的脂质或基于脂质的配体将不大可能靶向肾脏,并且因此不太可能从体内清除。与HSA结合较弱的脂质或基于脂质的配体可用于将缀合物靶向肾脏。

[0481] 在某些实施方式中,基于脂质的配体结合HSA。例如,配体可以以足够的亲和力结合HSA,使得增强缀合物在非肾组织中的分布。然而,亲和力通常不会强到无法逆转HSA配体结合。

[0482] 在某些实施方式中,基于脂质的配体弱结合或根本不结合HSA,使得增强缀合物在肾脏中的分布。靶向肾细胞的其他部分也可用于替代或补充基于脂质的配体。

[0483] 在另一方面,配体是被靶向细胞例如增殖细胞摄取的部分,例如维生素。这些特别适用于治疗以不希望细胞增殖为特征的疾病,例如恶性或非恶性类型的疾病例如癌细胞。示例性维生素包括维生素A、E和K。其他示例性维生素包括B族微生物,例如叶酸、B12、核黄素、生物素、吡哆醛或安溪报吸收的其他维生素或营养素。还包括HSA和低密度脂蛋白(LDL)。

[0484] B.细胞渗透剂

[0485] 在另一方面,配体是细胞渗透剂,例如螺旋细胞渗透剂。在某些实施方式中,药剂

是两亲性的。示例性药剂是肽,例如tat或antennopedia。如果药剂是肽,它可以被修饰,包括肽模拟物、转化体、非肽或假肽间键,以及D氨基酸的使用。螺旋药剂通常是α-螺旋剂并且可以具有亲脂性和疏脂性相。

[0486] 配体可以是肽或肽模拟物。肽模拟物(本文也称为寡肽模拟物)是能够折叠成类似于天然肽的确定的三维结构的分子。肽和肽模拟物与iRNA药剂的连接可以影响iRNA的药代动力学分布,例如通过增强细胞识别和吸收。肽或肽模拟物部分可以是约5-50个氨基酸长,例如约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50个氨基酸长。

[0487] 肽或肽模拟物可以是例如细胞渗透肽、阳离子肽、两亲肽、或疏水肽(例如主要由Tyr、Trp或Phe组成)。肽部分可以是树状肽、限制性肽或交联肽。在另一个备选方案中,台部分可以包括疏水膜转位序列(MTS)。示例性的包含MTS的疏水性肽是具有氨基酸序列AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO:11)的RFGF。包含疏水性MTS的RFGF类似物(例如氨基酸序列AALLPVLLAAP(SEQ ID NO:12))也可以是靶向部分。肽部分可以是"递送"肽,它可以携带包括肽、寡核苷酸和蛋白在内的大极性分子穿过细胞膜。例如,已发现来自HIV Tat蛋白(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO:13))和果蝇触角蛋白(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO:14))的序列能够用作递送肽。肽或肽模拟物可以由DNA的随机序列编码,例如从噬菌体展示文库或单株一化合物(OBOC)组合文库中鉴定的肽(Lam等,Nature,354:82-84,1991)。通常,通过掺入的单体单元与dsRNA药剂连接的肽或肽模拟物是细胞靶向肽,例如精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)-肽或RGD模拟物。肽部分的长度范围可以从约5个氨基酸到约40个氨基酸。肽部分可以具有结构修饰,例如以增加稳定性或直接构象特性。可以使用下面描述的任何结构修饰。

[0488] 用于本发明的组合物和方法的RGD肽可以是线性的或环状的,并且可以被修饰,例如糖基化或甲基化,以促进靶向特定组织。含RGD的肽和肽模拟物可以包括D-氨基酸以及合成的RGD模拟物。除了RGD,还可以使用其他靶向整合素配体的部分。该配体的优选缀合物靶向PECAM-1或VEGF。

[0489] RGD肽部分可用于靶向特定细胞类型,例如癌细胞,例如内皮肿瘤细胞或乳腺癌肿瘤细胞(Zitzmann等,Cancer Res.,62:5139-43,2002)。RGD肽可以促进dsRNA药剂靶向多种其他组织的肿瘤,包括肺、肾、脾或肝(Aoki等,Cancer Gene Therapy 8:783-787,2001)。通常,RGD肽将促进iRNA药剂靶向肾脏。RGD肽可以是线性的或环状的,并且可以被修饰,例如糖基化或甲基化,以促进靶向特定组织。例如,糖基化RGD肽可以将iRNA药剂递送至表达αVα3的肿瘤细胞(Haubner等,Jour.Nucl.Med.,42:326-336,2001)。

[0490] "细胞渗透肽"能够渗透细胞,例如微生物细胞,例如细菌或真菌细胞,或哺乳动物细胞,例如人细胞。微生物细胞渗透肽可以是例如α-螺旋线性肽(例如IL-37或Ceropin P1)、含二硫键的肽(例如α-防御素、β-防御素或细菌素)、或仅包含一个或两个主要氨基酸的肽(例如PR-39或吲哚西丁)。细胞渗透肽也可以包括核定位信号(NLS)。例如,细胞渗透肽可以是二分两亲肽,例如MPG,其衍生自HIV-1gp41的融合台结构域和SV40大T抗原的NLS(Simeoni等,Nucl.Acids Res.31:2717-2724,2003)。

[0491] C.碳水化合物缀合物

[0492] 在本发明的组合物和方法的一些实施方式中,iRNA还包含碳水化合物。碳水化合物缀合的iRNA有利于核酸的体内递送,以及适用于体内治疗用途的组合物,如本文所述。如

在本文中所使用的,"碳水化合物"指本身为碳水化合物的化合物,其由一个或多个具有至少6个碳原子(可以是直链、直链或环状)的单糖单元组成,每个碳原子上都有一个氧、氮或硫原子;或一种化合物,其碳水化合物部分由一个或多个单糖单元组成,每个单糖单元具有至少六个碳原子(可以是直链、支链或环状),每个碳原子上都有氧、氮或硫原子。代表性碳水化合物包括糖(包含约4、5、6、7、8或9个单糖单元的单糖、二糖、三糖或寡糖)和多糖,例如淀粉、糖原、纤维素和多糖胶。特定的单糖包括C5及以上(例如C5、C6、C7或C8)糖;二糖和三糖包括具有两个或三个单糖单元(例如C5、C6、C7或C8)。

[0493] 在某些实施方式中,碳水化合物缀合物包含单糖。

[0494] 在某些实施方式中,单糖是N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)。包含一种或多种N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)衍生物的GalNAc缀合物描述于例如US 8,106,022中,其全部内容通过引用并入本文。在一些实施方式中,GalNAc缀合物用作将iRNA靶向特定细胞的配体。在一些实施方式中,GalNAc缀合物将iRNA靶向干细胞,例如通过充当干细胞(例如干细胞)的去唾液酸糖蛋白受体的配体。

[0495] 在一些实施方式中,碳水化合物缀合物包含一种或多种GalNAc衍生物。GalNAc衍生物可以通过接头连接,例如二价或三价支链接头。在一些实施方式中,GalNAc缀合物与有义链的3′端缀合。在一些实施方式中,GalNAc缀合物通过接头(例如如本文所述的接头)与iRNA药剂(例如至有义链的3′端)缀合。在一些实施方式中,GalNAc缀合物与有义链的5′端缀合。在一些实施方式中,GalNAc缀合物通过接头(例如如本文所述的接头)与iRNA药剂(例如至有义链的5’端)缀合。

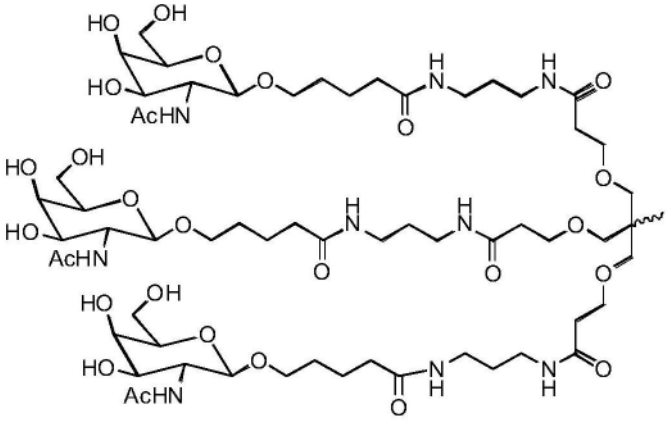
[0496] 在本发明的某些实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过单价接头与本发明的iRNA药剂连接。在一些实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过二价接头与本发明的iRNA药剂连接。在本发明的其他实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过三价接头与本发明的iRNA药剂连接。在本发明的其他实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过四价接头与本发明的iRNA药剂连接。

[0497] 在某些实施方式中,本发明的双链RNAi药剂包含连接至iRNA药剂的一种GalNAc或GalNAc衍生物。在某些实施方式中,本发明的双链RNAi药剂包含多个(例如2、3、4、5或6)个GalNAc或GalNAc衍生物,其各自通过多个单价接头独立地连接到双链RNAi药剂的多个核苷酸。

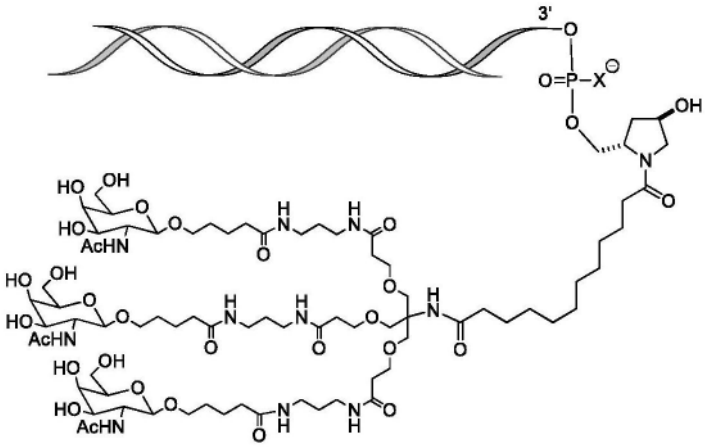
[0498] 在一些实施方式中,例如,当本发明的iRNA药剂的两条链是一个较大分子的一部分时,一条链的3’端和相应另一条链的5’端之间通过不间断的核苷酸链连接,形成发夹环,其包含多个未配对的核苷酸,发夹环内的每个未配对核苷酸可以独立地包含通过单价接头连接的GalNAc或GalNAc衍生物。发夹环也可以由双链的一条链中的延伸突出端形成。

[0499] 在一些实施方式中,例如,当本发明的iRNA药剂的两条链是一个较大分子的一部分时,一条链的3′端和相应另一条链的5’端之间通过不间断的核苷酸链连接,形成发夹环,其包含多个未配对的核苷酸,发夹环内的每个未配对核苷酸可以独立地包含通过单价接头连接的GalNAc或GalNAc衍生物。发夹环也可以由双链的一条链中的延伸突出端形成。

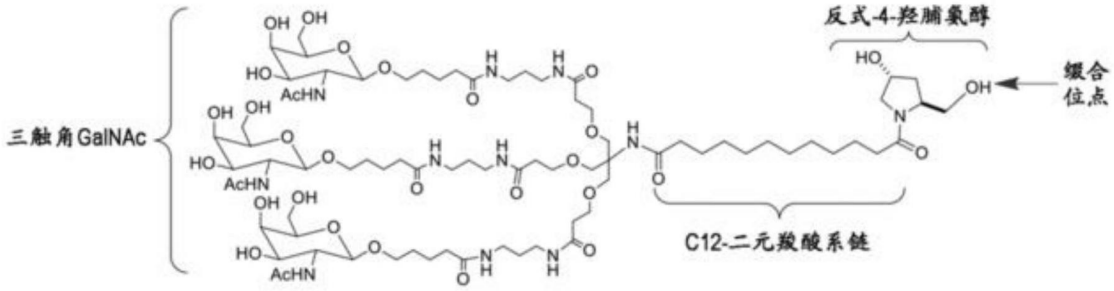
[0500] 在一些实施方式中,GalNAc缀合物是

[0501] 
式 II。

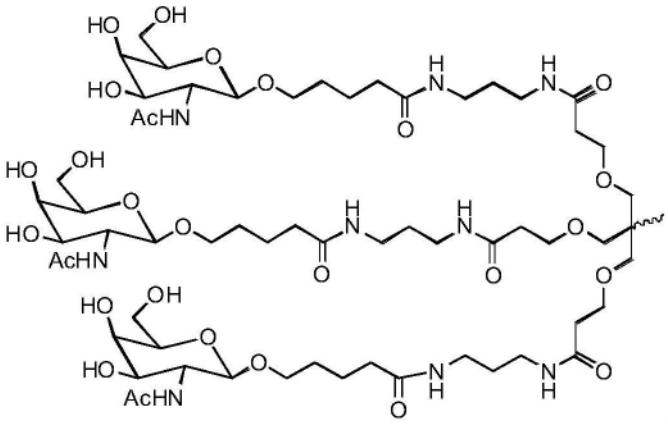
[0502] 在一些实施方式中,RNAi药剂通过如下示意图所示的接头连接至碳水化合物缀合物,其中X是O或S

[0503] 

[0504] 在一些实施方式中,RNAi药剂与L96缀合,如表1定义和如下所示:

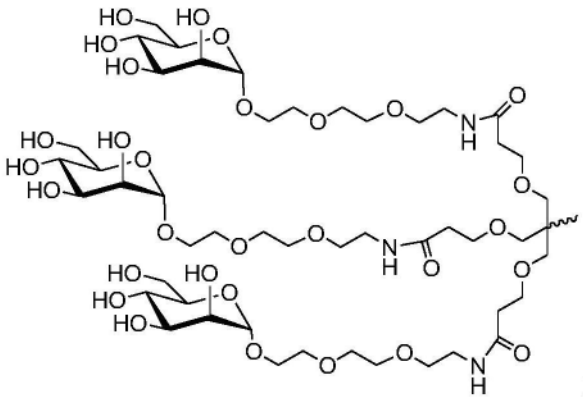
[0505] 

[0506] 在某些实施方式中,用于本发明的组合物和方法的碳水化合物缀合物选自:

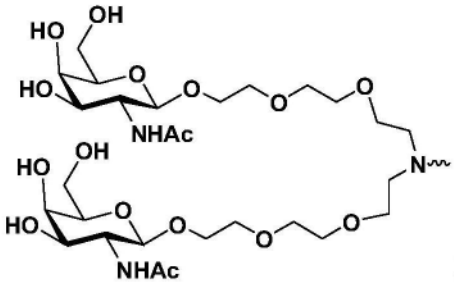


式 II、

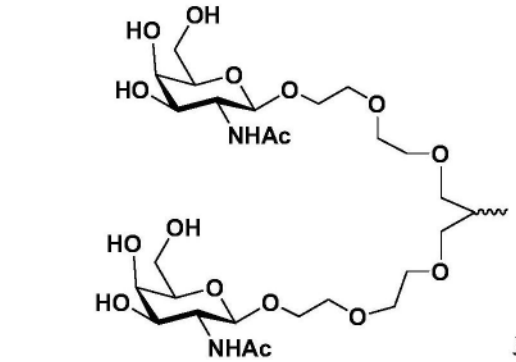
[0507]



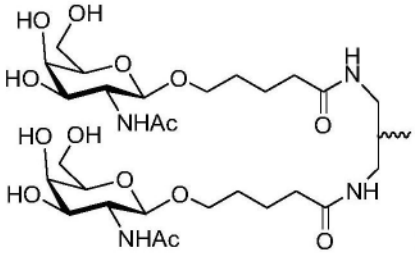
式 III、



式 IV、

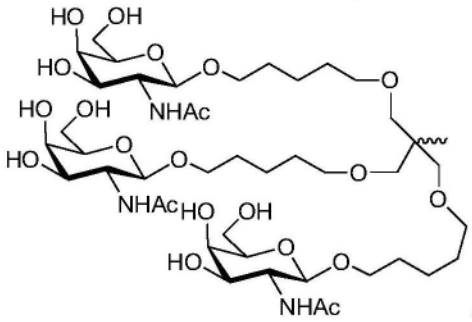


式 V、

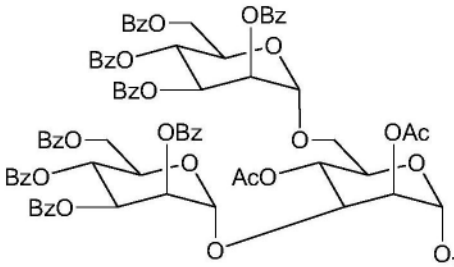


式 VI、

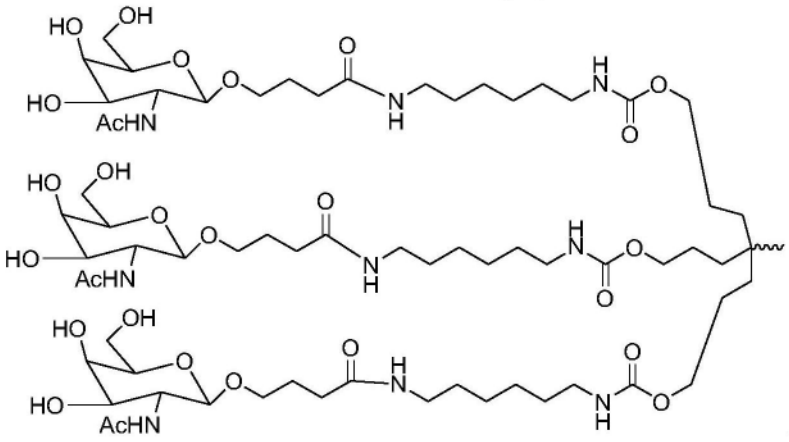
[0508]



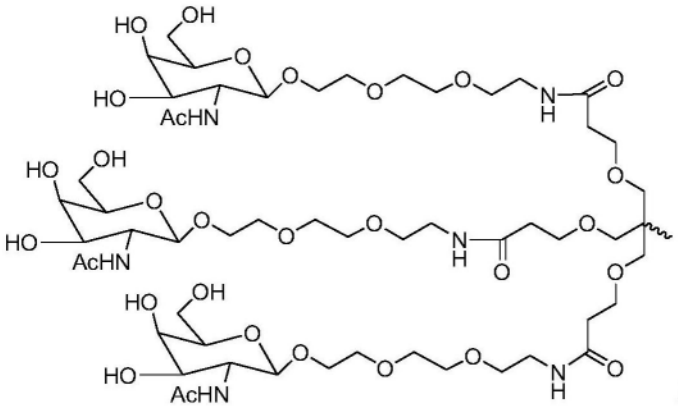
式 VII、



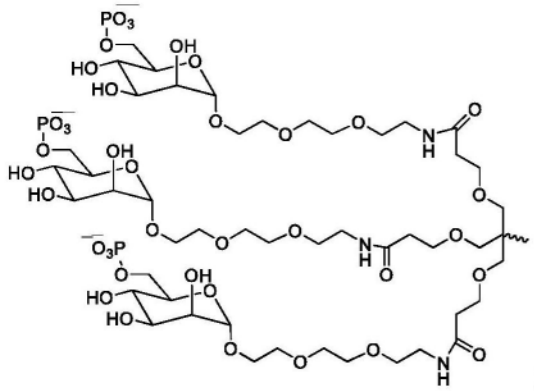
式 VIII、



式 IX、

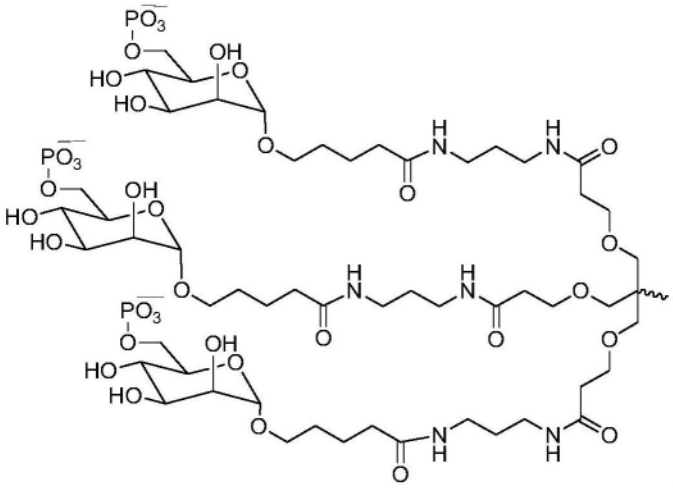


式 X、

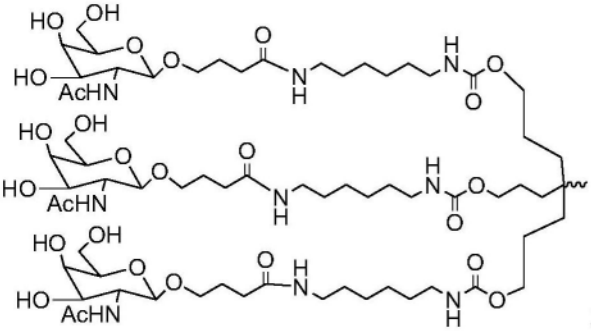


式 XI、

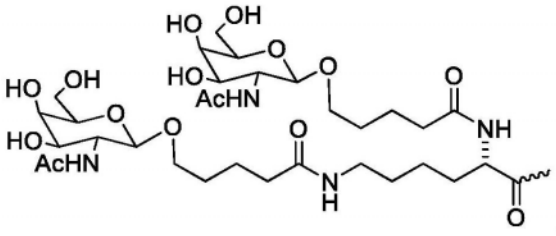
[0509]



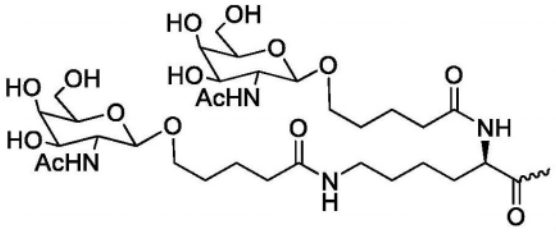
式 XII、



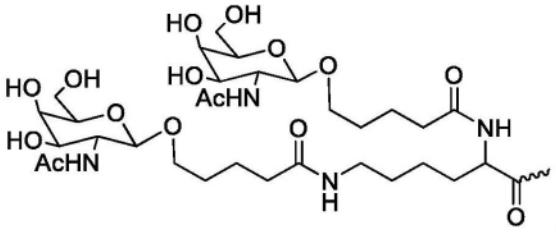
式 XIII、



式 XIV、

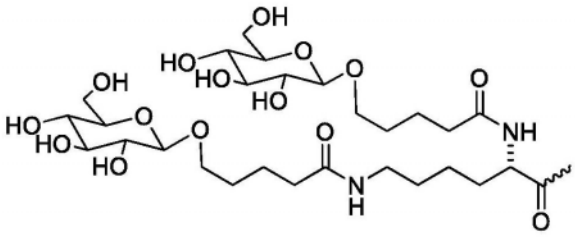


式 XV、

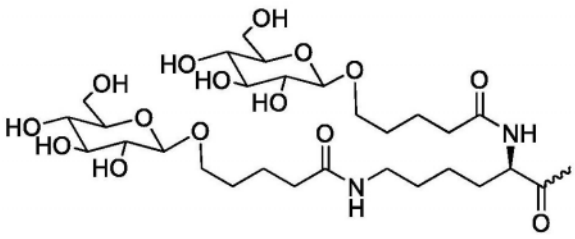


式 XVI、

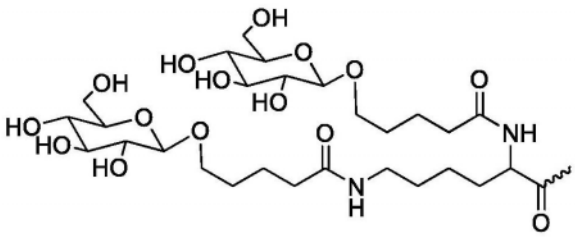
[0510]



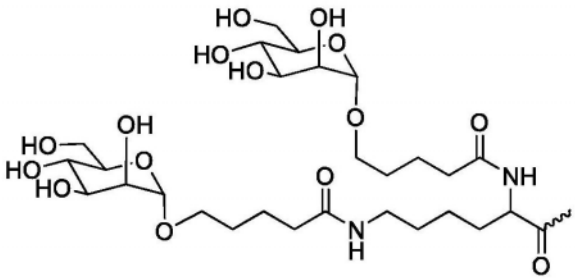
式 XVII、



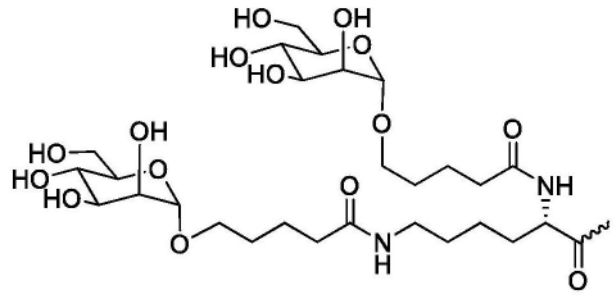
式 XVIII、



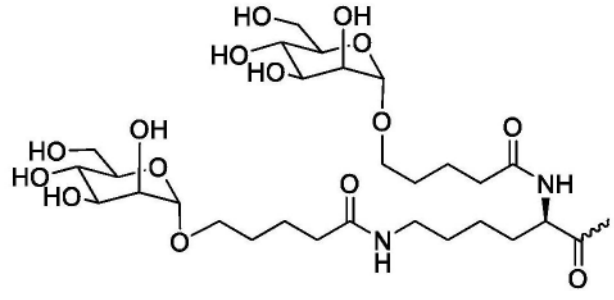
式 XIX、



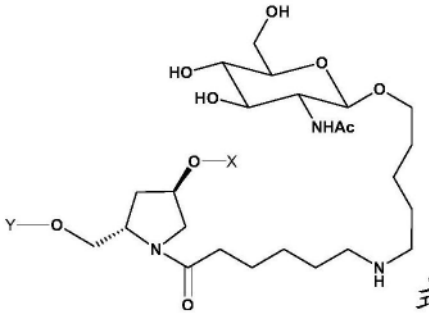
式 XX、



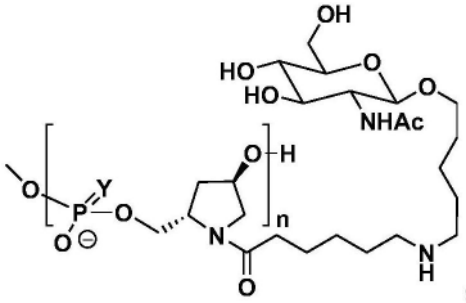
式 XXI、

[0511] 

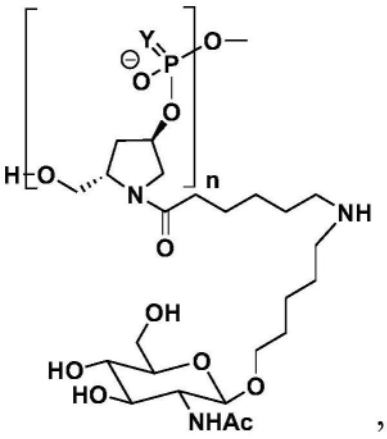
式 XXII、



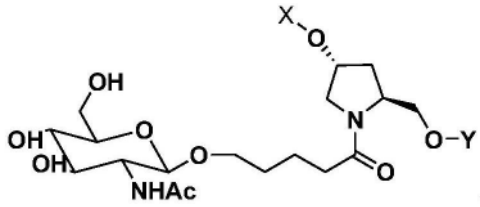
式 XXIII、

[0512] 

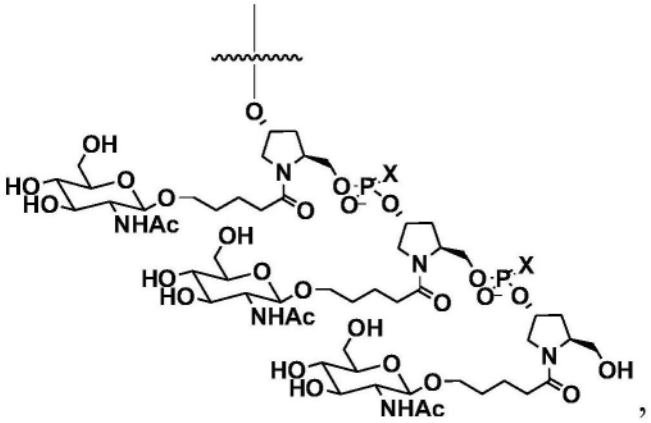
其中Y是O或S和n是3-6(式XXIV)；



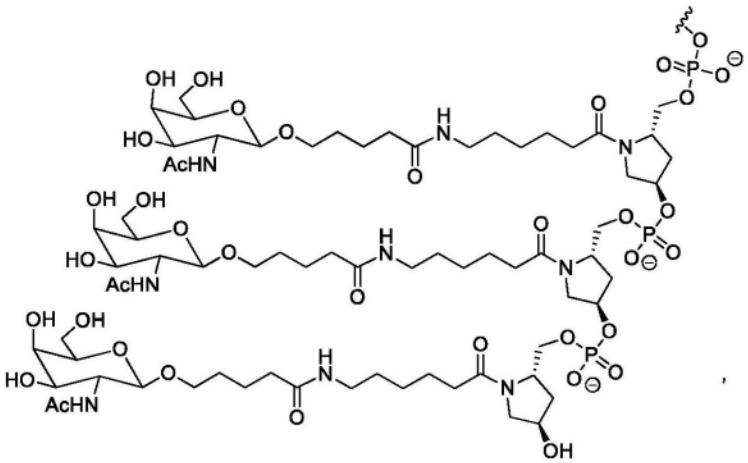
其中Y是O或S和n是3-6(式XXV)；



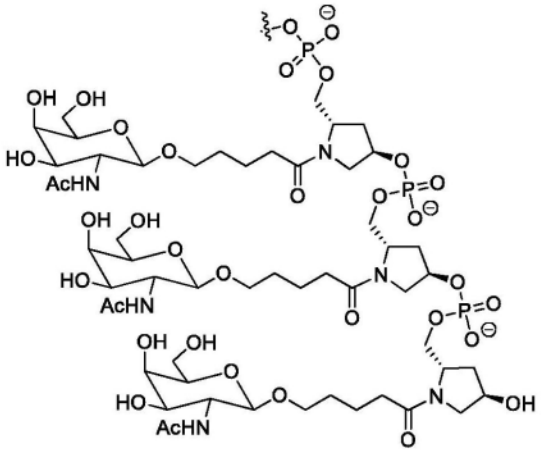
式 XXVI、

[0513] 

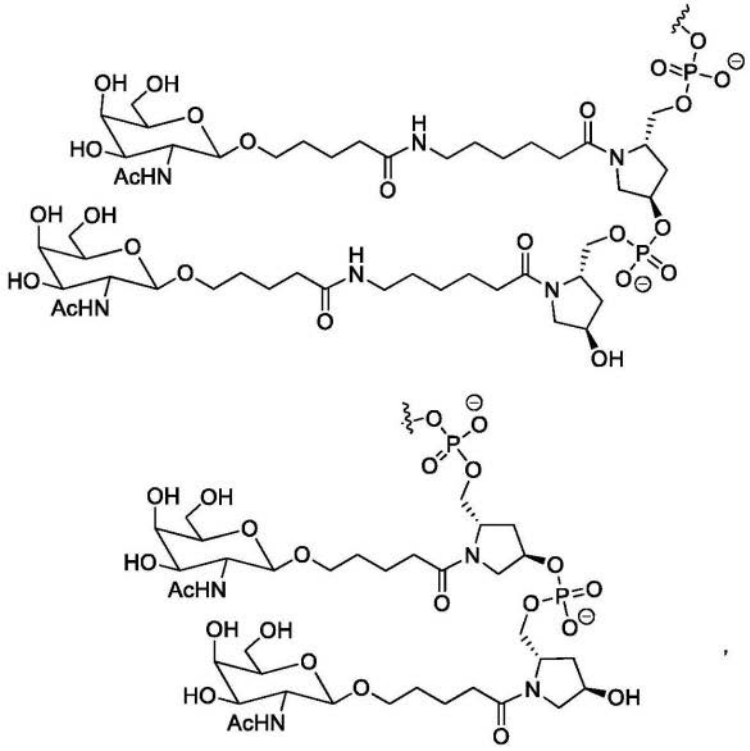
其中X是O或S(式XXVII)；



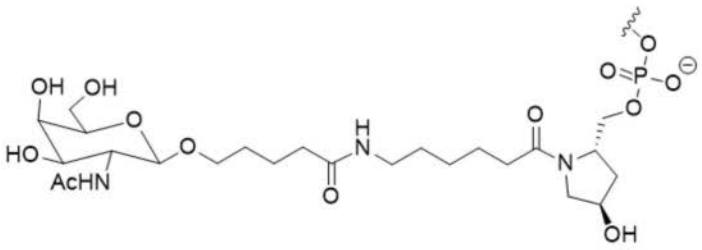
[0514]



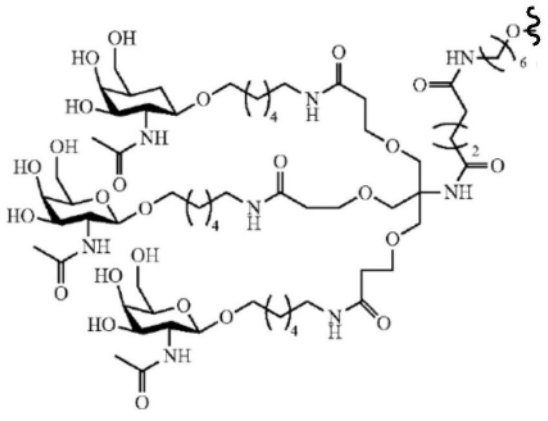
式 XXVII； 式 XXIX；

[0515] 

式 XXX; 式 XXXI;

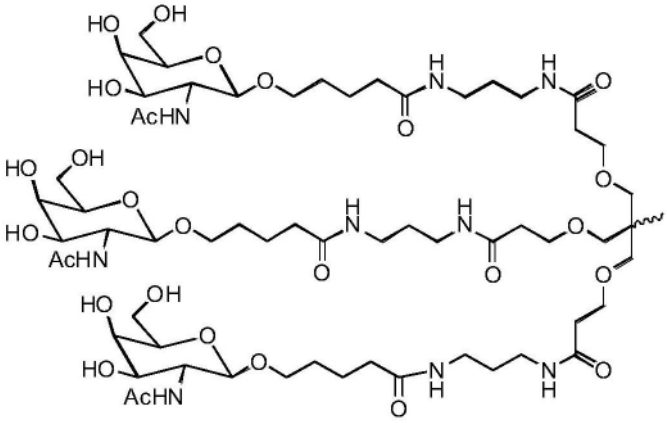


和式 XXXII; 式 XXXIII;

[0516] 

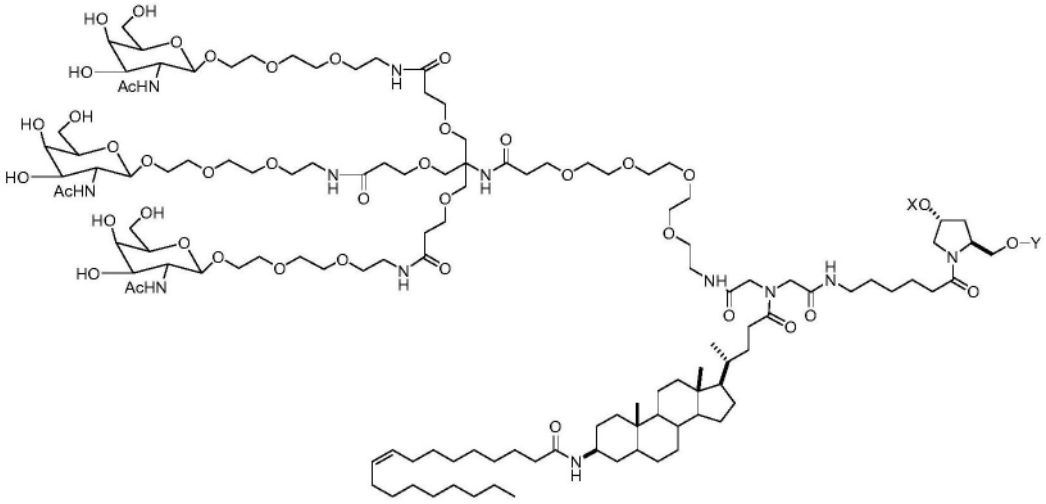
式 XXXIV

[0517] 在某些实施方式中,用于本发明的组合物和方法中的碳水化合物缀合物是单糖。在某些实施方式中,单糖是N-乙酰半乳糖胺,例如

[0518] 

式 II。

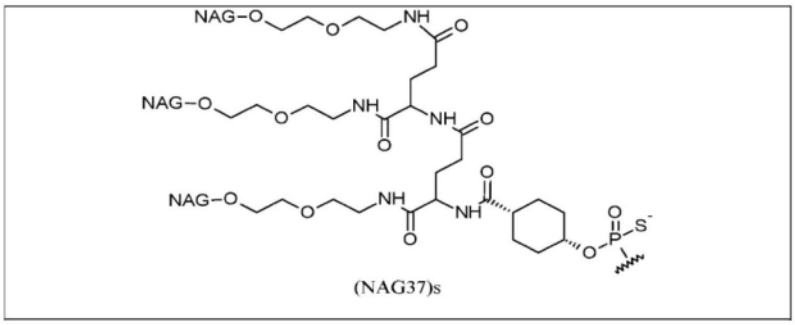
[0519] 用于本文所述实施方式中的另一种示例性碳水化合物缀合物包括但不限于

[0520] 

[0521] （式 XXXVI），

[0522] 当X或Y之一是寡核苷酸时,另一个是氢。

[0523] 在一些实施方式中,合适的配体是WO 2019/055633中公开的配体,其全部内容通过引用并入本文。在一个实施方式中,配体包含以下结构:

[0524] 

[0525] 在某些实施方式中,本公开的RNAi药剂可包含GalNAc配体,即使目前预计此类GalNAc配体对于本公开的优选鞘内/CNS递送途径的价值有限。

[0526] 在本发明的某些实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过单价接头与本发明的iRNA药剂连接。在一些实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过二价接头与本发明的iRNA

药剂连接。在本发明的其他实施方式中,GalNAc或GalNAc衍生物通过三价接头与本发明的iRNA药剂连接。

[0527] 在一个实施方式中,本发明的双链RNAi药剂包含一种或多种与iRNA药剂连接的GalNAc或GalNAc衍生物。GalNAc可以通过有义链或反义链上的接头连接至任何核苷酸。GalNAc可以连接至有义链的5'端、有义链的3'端、反义链的5'端或反义链的3'端。在一个实施方式中,GalNAc例如通过三价接头连接至有义链的3'端。

[0528] 在其他实施方式中,本发明的双链RNAi药剂包含多个(例如2、3、4、5或6)个GalNAc或GalNAc衍生物,其各自通过多个单价接头独立地连接到双链RNAi药剂的多个核苷酸。

[0529] 在一些实施方式中,例如,当本发明的iRNA药剂的两条链是一个较大分子的一部分时,一条链的3'端和相应另一条链的5'端之间通过不间断的核苷酸链连接,形成发夹环,其包含多个未配对的核苷酸,发夹环内的每个未配对核苷酸可以独立地包含通过单价接头连接的GalNAc或GalNAc衍生物。

[0530] 在一些实施方式中,碳水化合物缀合物还包含一种或多种如上所述的额外配体,例如但不限于PK调节剂或细胞渗透肽。

[0531] 适用于本发明的其他碳水化合物缀合物和接头包括描述于WO 2014/179620和WO 2014/179627中的那些,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0532] D.接头

[0533] 在一些实施方式中,本文所述的缀合物或配体可以与具有各种可切割或不可切割的接头的iRNA寡核苷酸连接。

[0534] 术语"接头"或"连接基团"是指连接化合物的两个部分的有机部分,例如共价连接化合物的两个部分。接头通常包含直接键或原子例如氧、硫,单元例如NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH或原子链,例如但不限于,取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烷基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基、烯基芳基炔基、炔基烷基、炔基烯基、炔基炔基、烷基杂芳烷基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳烷基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳烷基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环烷基、烷基杂环烷基、烷基海洛基炔基、烯基杂环烷基、烯基杂环烷基、烯基杂环炔基、炔基杂环烷基、炔基杂环烯基、炔基杂环炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基,齐总一种或多种亚甲基可以被O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环中断或封端;其中R8是氢、酰基、脂肪族或取代的脂肪族。在某些实施方式中,接头约1-24原子之间、2-24、3-24、4-24、5-24、6-24、6-18、7-18、8-18个原子,7-17、8-17、6-16、7-16或8-16个原子。

[0535] 可切割的连接基团是在细胞外足够稳定的连接基团,但其在进入靶细胞时被切割以释放接头保持在一起的两个部分。在优选的实施方式中,可切割的连接基团被切割至少约10次、20次、30次、40次、50次、60次、70次、80次、90次或更多,或至少约100次,在靶细胞中或在第一参考条件(例如可以选择模拟或代表细胞内条件)下比在受试者的血液中或第二参考条件(例如可以选择模拟或代表血液或血清中的条件)下更快。

[0536] 可切割的连接基团易受裂解剂的影响,例如pH、氧化还原电位或降解分子的存在。

通常,裂解剂在细胞内比在血清或血液中更普遍或以更高的水平或活性存在。这种降解剂的例子包括:针对特定底物选择的或不具有底物特异性的氧化还原剂,包括例如存在于细胞中的氧化或还原酶或还原剂例如硫醇,其可以通过还原降解氧化还原可裂解的连接基团;酯酶;可产生酸性环境的内体或药剂,例如导致pH为5或更低的那些;可以通过充当一般酸水解或降解酸可裂解连接基团的酶、肽酶(可以是底物特异性的)和磷酸酶。

[0537] 可切割的连接基团,例如二硫键可能对pH敏感。人血清的pH值为7.4,而细胞内的平均pH略低,范围约为7.1-7.3。内体具有更酸性pH,范围5.5-6.0,并且溶酶体具有甚至更酸pH约5.0。一些接头将具有可切割的连接基团,该连接基团在优选的pH下被切割,从而从细胞内的配体释放阳离子脂质,或释放到所需的细胞隔室中。

[0538] 接头可以包括可被特定酶切割的可切割的接头基团。掺入接头中的可切割的接头基团的类型可能取决于要靶向的细胞。例如,肝脏靶向配体可以通过包括酯基的接头连接至阳离子脂质。肝细胞富含酯酶,并且因此与不富含酯酶的细胞类型相比,干细胞中的接头将被更有效地切割。其他富含酯酶的细胞类型包括肺细胞、肾皮质细胞和睾丸细胞。

[0539] 当靶向富含肽酶的细胞类型(例如干细胞和化膜细胞)时,可以使用包含肽键的接头。

[0540] 通常,可通过测试降解剂(或条件)切割候选连接基团的能力来评估候选可切割接头基团的适用性。还需要测试候选可切割接头基团在血液中或与其他非靶组织接触时抵抗切割的能力。因此,可以确定第一或第二条件之间对切割的相对易感性,其中第一被选择以指示靶细胞中的切割,以及第二被选择以指示在其他组织或盛物流体中的切割,例如血液或血清。评估可以在无细胞系统、细胞中、细胞培养中、器官或组织培养中、或整个动物中进行。在无细胞或培养条件下进行初步评估并通过对整个动物的进一步评估来确认可能很有用。在优选的实施方式中,与血液或血清中相比(或在模拟细胞外条件的体外条件下),有用的候选化合物在细胞中(或在模拟细胞内条件的体外条件下)的裂解速度至少快约2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90或约100倍。

[0541] i.氧化还原可切割连接基团

[0542] 在某些实施方式中,可切割连接基团是在还原或氧化时切割的氧化还原可切割连接基团。可还原切割的连接基团的例子是二硫键连接基团(-S-S-)。为了确定候选可切割接头基团是否是合适的"可还原切割连接基团"或例如是否适合于特定iRNA部分和特定靶向剂一起使用,可以参考本文所述的方法。例如,可以通过与二硫苏糖醇(DTT)或其他还原剂一起孵育来评估候选物,使用本领域已知的药剂模拟在细胞例如靶细胞中观察到的切割速率。还可以在选择模拟血液或血清条件下来评估候选物。一种方法是,候选化合物在血液中最多切割约10%。在其他实施方式中,与血液或血清中相比(或在模拟细胞外条件的体外条件下),有用的候选化合物在细胞中(或在模拟细胞内条件的体外条件下)的降解至少快约2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90或约100倍。候选化合物的裂解速率可以在选择模拟细胞内介质的条件下使用标准酶动力学测定来确定,并用选择模拟细胞外介质的条件进行比较。

[0543] ii.基于磷酸酯的可切割连接基团

[0544] 在某些实施方式中,可切割接头包含基于磷酸酯的可切割接头基团。基于磷酸酯的可切割连接基团被降解或水解磷酸酯基团的药剂切割。切割细胞中磷酸酯基团的药剂的

例子是酶,例如细胞中的磷酸酶。基于磷酸酯的连接基团的例子是-O-P(O)(ORk)-O-、-OP(S)(ORk)-O-、-OP(S)(SRk)-O-、-SP(O)(ORk)-O-、-OP(O)(ORk)-S-、-SP(O)(ORk)-S-、-OP(S)(ORk)-S-、-SP(S)(ORk)-O-、-OP(O)(Rk)-O-、-OP(S)(Rk)-O-、-SP(O)(Rk)-O-、-SP(S)(Rk)-O-、-SP(O)(Rk)-S-、-OP(S)(Rk)-S-。优选的实施方式是-OP(O)(OH)-O-、-OP(S)(OH)-O-、-OP(S)(SH)-O-、-SP(O)(OH)-O-,-OP(O)(OH)-S-,-SP(O)(OH)-S-,-OP(S)(OH)-S-,-SP(S)(OH)-O-,-OP(O)(H)-O-、-OP(S)(H)-O-、-SP(O)(H)-O、-SP(S)(H)-O-、-SP(O)(H)-S-,-OP(S)(H)-S-。优选的实施方式是-O-P(O)(OH)-O-。这些候选物可以使用与上述方法类似的方法进行评估。

[0545] iii.酸可切割连接基团

[0546] 在某些实施方式中,可切割接头包含酸可切割连接基团。酸可切割连接基团是在酸性条件下切割的连接基团。在优选的实施方式中,酸可切割连接基团是在具有约6.5或更低(例如约6.0、5.75、5.5、5.25、5.0或更低)的pH的酸性环境中,或通过可以充当一般酸的酶等药剂被切割。在细胞中,特定的低pH细胞器,例如内体和溶酶体,可以为酸可切割的连接基团提供切割环境。酸可切割的连接基团的例子包括但不限于腙、酯和氨基酸酯。酸可切割基团可以具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。优选的实施方式是当与酯的氧(烷氧基)连接的碳是芳基、取代的烷基或叔烷基例如二甲基戊基或叔丁基时。这些候选物可以使用与上述方法类似的方法进行评估。

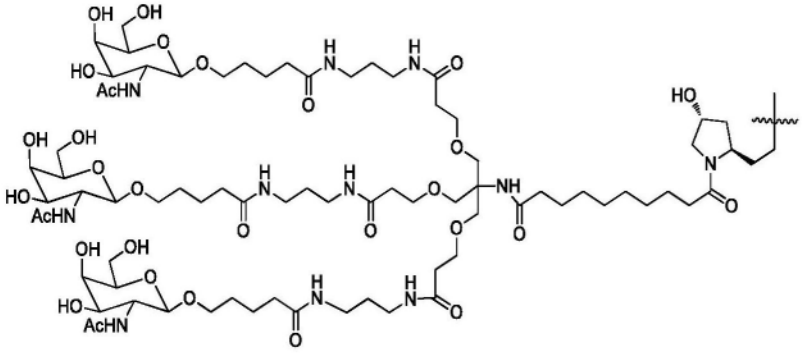
[0547] iv.基于酯的可切割连接基团

[0548] 在某些实施方式中,可切割接头包含基于酯的可切割连接基团。基于酯的可切割连接基团被细胞中的酶如酯酶和酰胺酶切割。基于酯的可切割连接基团的例子包括但不限于亚烷基、亚烯基和亚炔基的酯。酯可切割连接基团具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。这些候选物可以使用与上述方法类似的方法进行评估。

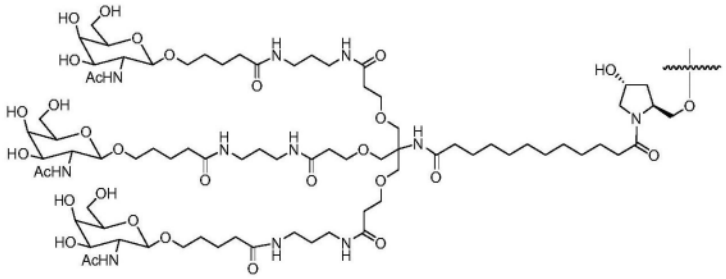
[0549] v.基于肽的可切割连接基团

[0550] 在另一个实施方式中,可切割接头包含基于肽的可切割连接基团。基于肽的可切割连接基团被细胞中的酶例如肽酶和蛋白酶切割。基于肽的可切割连接基团是在氨基酸之间形成的肽键以产生寡肽(例如二肽、三肽等)和多肽。基于肽的可切割基团不包括酰胺基团(-C(O)NH-)。酰胺基团可以在任何亚烷基、亚烯基或亚炔基之间形成。肽键是氨基酸之间形成的一种特殊类型的酰胺键,可产生肽和蛋白。基于肽的可切割基团通常限于在产生肽和蛋白的氨基酸之间形成的肽键(即酰胺键),并且不包括整个酰胺官能团。基于肽的可切割基团具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-,其中RA和RB是两个相邻氨基酸的R基团。这些候选物可以使用与上述方法类似的方法进行评估。

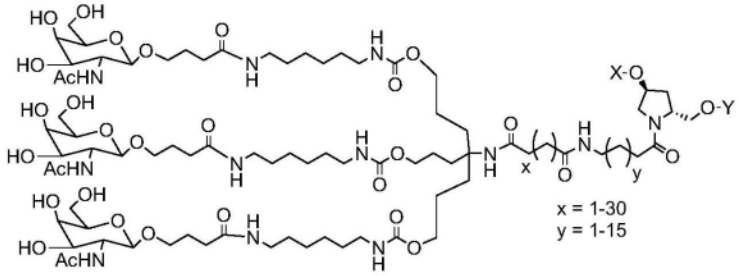
[0551] 在一些实施方式中,本发明的iRNA通过接头与碳水化合物缀合。具有本发明的组合物和方法的接头的iRNA碳水化合物缀合物的非限制性例子包括但不限于

[0552] 

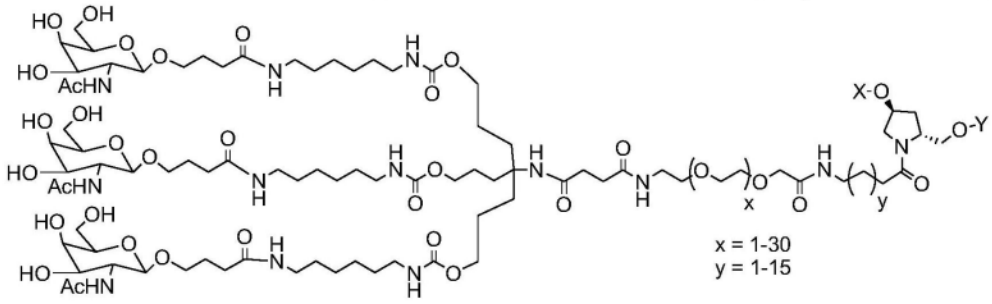
（式 XXXVII），



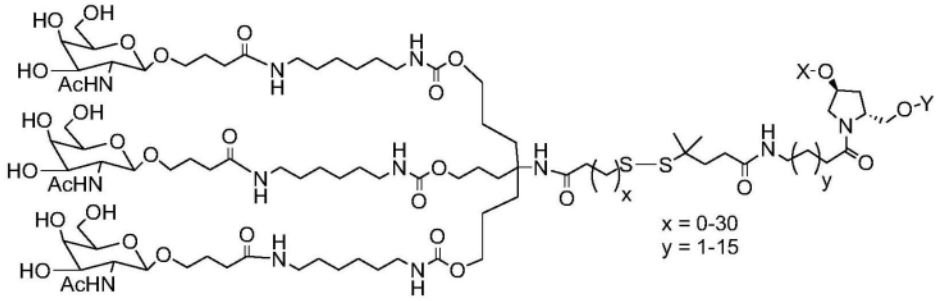
（式 XXXVIII），



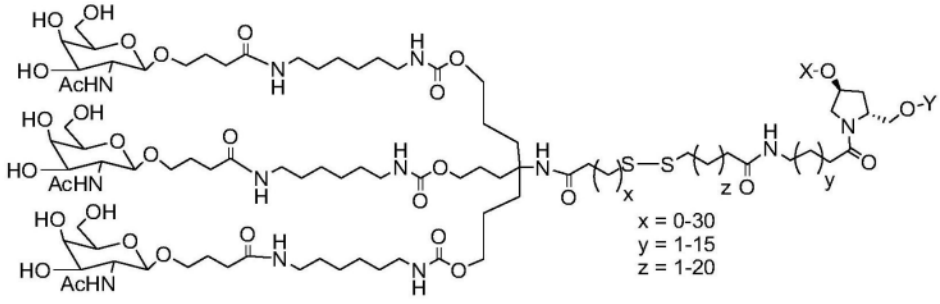
（式 XXXIX），



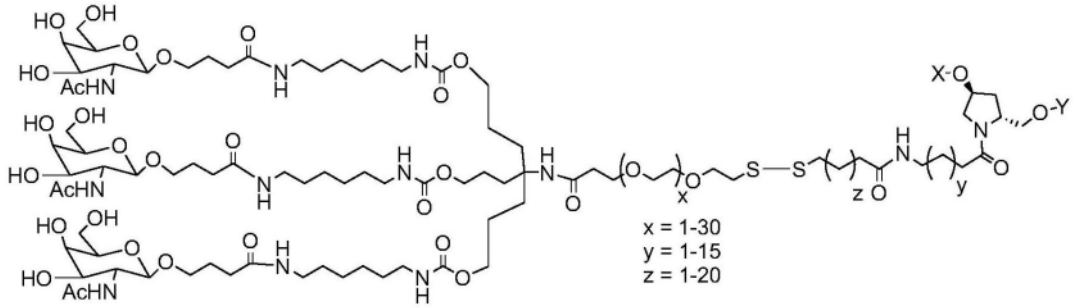
[0553] （式 XL），



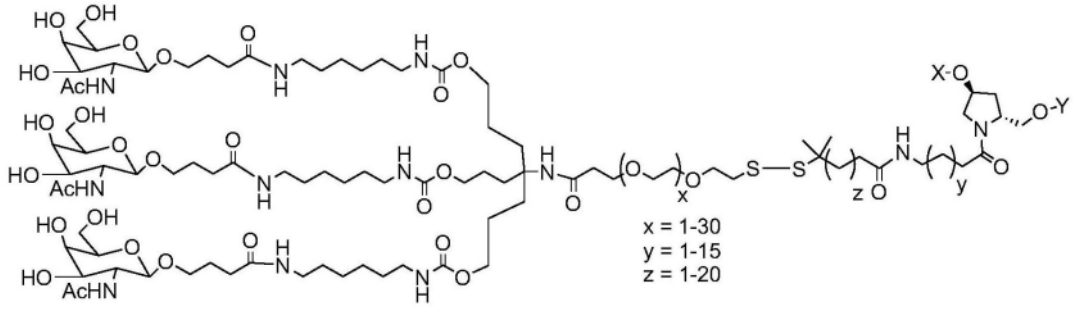
（式 XLI），



（式 XLII），



[0554] （式XLIII），和



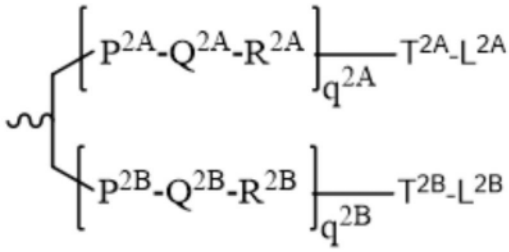
[0555] (式XLIV),当X或Y之一是寡核苷酸时,另一个是氢。

[0556] 在本发明的组合物和方法的某些实施方式中,配体是一种或多种“GalNAc”(N-乙酰半乳糖胺)衍生物,通过二价或三价支链接头连接。

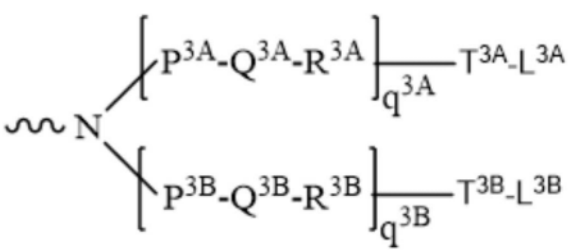
[0557] 在某些实施方式中,本发明的dsRNA与选自式(XLV)或式(XLVI)中任一结构所示的基团的二价或三价支链接头缀合。

式 XXXXV

[0558]



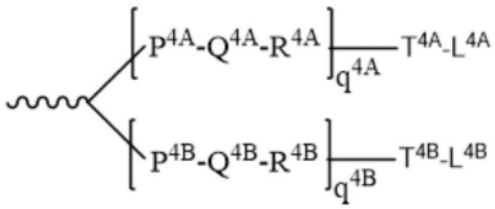
式 XLVI

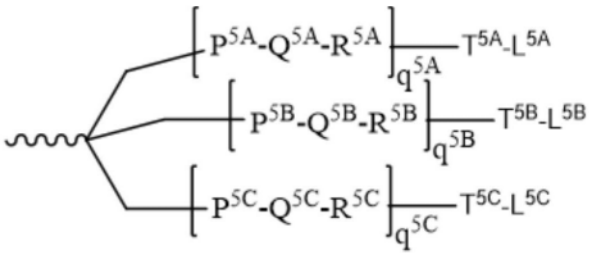


式（IV）

式（V）

[0559]





式（VI）

式（VII）

式 XLVII

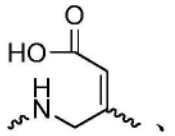
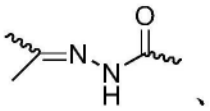
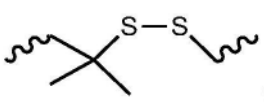
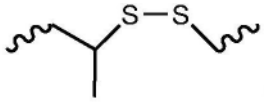
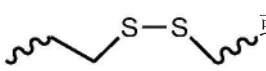
式 XLVIII;

[0560] 其中:

[0561] q2A、q2B、q3A、q3B、q4A、q4B、q5A、q5B和q5C每次出现独立地表示0-20并且其中重复单元可以相同或不同;

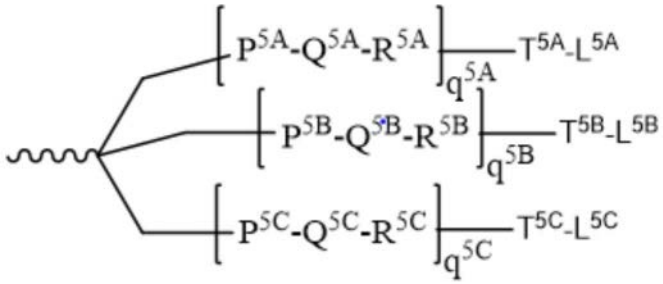
[0562] P^{2A}、P^{2B}、P^{3A}、P^{3B}、P^{4A}、P^{4B}、P^{5A}、P^{5B}、P^{5C}、T^{2A}、T^{2B}、T^{3A}、T^{3B}、T^{4A}、T^{4B}、T^{4A}、T^{5B}、T^{5C}每次出现都独立地存在,CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH_2、CH_2NH或CH_2O;

[0563] Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C}在每次出现时独立地不存在,亚烷基、取代亚烷基,其中一个或多个亚甲基可以被O、S、S(O)、SO_2、$N(R^N)$、C(R')=C(R")、C≡C或C(O);

[0564] R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}每次出现时各自独立地不存在,NH、O、S、CH_2、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R^a)C(O)、-C(O)-CH(R^a)-NH-、CO、CH=NO、  、  、  、  、  或杂环基;

[0565] L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}和L^{5C}代表配体;即,每次出现时各自独立地为单糖(例如GalNAc)、二糖、三糖、四糖、寡糖或多糖;并且R^a是H或氨基酸侧链。三价缀合的GalNAc衍生物特别适用于与RNAi药剂一起使用以抑制靶基因的表达,例如式(XLIX)的那些:

式 XLIX

[0566] 

式(VII)

[0567] 其中L^{5A}、L^{5B}和L^{5C}代表单糖,例如GalNAc衍生物。

[0568] 缀合GalNAc衍生物的合适的二价和三价支链接头基团的例子包括但不限于以上如式II、VII、XI、X和XIII所述的结构。

[0569] 教授RNA缀合物制备的示例性美国专利包括但不限于专利号4,828,979;4,948,882;5,218,105;5,525,465;5,541,313;5,545,730;5,552,538;5,578,717;5,580,731;5,591,584;5,109,124;5,118,802;5,138,045;5,414,077;5,486,603;5,512,439;5,578,718;5,608,046;4,587,044;4,605,735;4,667,025;4,762,779;4,789,737;4,824,941;4,835,263;4,876,335;4,904,582;4,958,013;5,082,830;5,112,963;5,214,136;5,082,830;5,112,963;5,214,136;5,245,022;5,254,469;5,258,506;5,262,536;5,272,250;5,292,873;5,317,098;5,371,241;5,391,723;5,416,203;5,451,463;5,510,475;5,512,667;5,514,785;5,565,552;5,567,810;5,574,142;5,585,481;5,587,371;5,595,726;5,597,696;5,599,923;5,599,928;5,688,941;6,294,664;6,320,017;6,576,752;6,783,931;6,900,297;7,037,646和8,106,022,其中每一个的全部内容在此通过引用并入本文。

[0570] 没有必要对给定化合物中的所有位置进行统一修饰,事实上可以将不止一种上述修饰掺入单个化合物中,甚至可以掺入iRNA内的单个核苷中。本发明还包括作为嵌合化合物的iRNA化合物。

[0571] 在本发明的上下文中,"嵌合"iRNA化合物或"嵌合体"是iRNA化合物,优选地dsRNA

药剂,其包含两个或多个化学式不同的区域,每个由至少一个单体单元组成,即在dsRNA化合物的情况下是核苷酸。这些iRNA通常包含至少一个区域,其中RNA被修饰以赋予iRNA增加的对核酸酶降解的抗性、增加的细胞摄取或增加的对靶核苷酸的结合亲和力。iRNA的另一个区域可以作为能够切割RNA:DNA或RNA:RNA杂合体的酶的底物。例如,RNase H是一种细胞内切核苷酸,其切割RNA:DNA双链体的RNA链。因此,RNase H的激活导致RNA靶标的切割,从而大大提高了iRNA抑制基因表达的效率。因此,与与相同靶区域杂交的硫代磷酸酯脱氧dsRNA相比,当使用嵌合dsRNA时,通常可以使用较短的iRNA获得可比较的结果。RNA靶标的切割可以通过凝胶电泳进行常规检测,如果需要,可以通过本领域已知的相关核酸杂交技术进行检测。

[0572] 在某些情况下,iRNA的RNA可以被非配体基团修饰。许多非配体分子已与iRNA缀合以增强iRNA的活性、细胞分布或细胞摄取,并且执行此类缀合的程序可以在科学文献中获得。这种非配体部分包括脂质部分,例如胆固醇(Kubo,T.等,Biochem.Biophys.Res.Comm.,2007,365(1):54-61;Letsinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1989,86:6553)、胆酸(Manoharan等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1994,4:1053)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan等,Ann.N.Y.Acad.Sci.,1992,660:306;Manoharan等,Bioorg.Med.Chem.Let.,1993,3:2765)、硫代胆固醇(Oberhauser等,Nucl.Acids Res.,1992,20:533)、脂肪链,例如十二烷二醇或十一烷基残基(aison-Behmoaras等,EMBO J.,1991,10:111;Kabanov等,FEBS Lett.,1990,259:327;Svinarchuk等,Biochimie,1993,75:49)、磷脂,例如二十六烷基-外消旋甘油或,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-膦酸三乙基铵(Manoharan等,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651;Shea等,Nucl.Acids Res.,1990,18:3777)、多胺或聚乙二醇链(Manoharan等,Nucleosides&Nucleotides,1995,14:969)或金刚烷乙酸(Manoharan等,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651)、棕榈基部分(Mishra等,Biochim.Biophys.Acta,1995,1264:229)、或十八胺或己氨基-羰基-氧基胆固醇部分(Crooke等,J.Pharmacol.Exp.Ther.,1996,277:923)。教授制备此类RNA缀合物的代表性美国专利已在上面列出。典型的缀合方案包括合成在序列的一个或多个位置带有氨基接头的RNA。然后使用合适的偶联剂或激活剂使氨基与被缀合的分子反应。缀合反应可以在RNA仍与固相支持物结合的情况下进行,也可以在RNA切割后在溶液相中进行。通过HPLC纯化RNA缀合物通常会得到纯的缀合物。

[0573] V.本公开的RNAi药剂的递送

[0574] 将本公开的RNAi药剂递送至细胞,例如受试者体内的细胞,例如人受试者(例如有需要的受试者,例如患有HTT相关疾病的受试者,例如亨廷顿氏病),可以通过多种不同的方式实现。例如,可以通过在体外或体内使细胞与本公开的RNAi药剂接触来进行递送。还可以通过向受试者施用包含RNAi药剂例如dsRNA的组合物来直接进行体内递送。或者,可以通过施用一种或多种编码和指导RNAi药剂表达的载体来间接进行体内递送。这些替代方案将在下面进一步讨论。

[0575] 一般而言,任何递送核酸分子的方法(体内或体外)均可适用于与本公开内容的RNAi药剂一起使用(参见例如Akhtar S.和Julian RL.,(1992)Trends Cell.Biol.2(5):139-144和WO94/02595,其全部内容通过引用并入本文)。对于体内递送,递送RNAi药剂要考虑的因素包括例如递送的药剂的生物稳定性、非特异性作用的防止以及递送的药剂在靶组

织中的积累。RNAi药剂的非特异性作用可以通过局部给药来最小化,例如通过直接注射或植入组织或局部给药制剂。对治疗部位的局部给药使药剂的局部浓度最大化,限制药剂暴露于否则会收到药剂伤害或可降解药剂的全身组织,并允许施用较低总剂量的RNAi药剂。几项研究已经表明当局部施用RNAi药剂时,基因产物的成功敲低。例如,在与年龄相关的黄斑变性实验模型中,通过玻璃体内注射在食蟹猴(Tolentino,MJ.等,(2004)Retina24:132-138)和小鼠(Reich,SJ.等.(2003)Mol.Vis.9:210-216)视网膜下注射眼内递送VEGF dsRNA均显示可防止心血管形成。此外,在小鼠体内直接向肿瘤内注射dsRNA可减少肿瘤体积(Pille,J.等(2005)Mol.Ther.11:267-274)并延长荷瘤小鼠的存活时间(Kim,WJ.等,(2006)Mol.Ther.14:343-350;Li,S.等,(2007)Mol.Ther.15:515-523)。RNA干扰还显示成功通过直接注射局部递送至CNS(Dorn,G.等,(2004)Nucleic Acids 32:e49;Tan,PH.等(2005)Gene Ther.12:59-66;Makimura,H.等(2002)BMC Neurosci.3:18;Shishkina,GT.,等(2004)Neuroscience 129:521-528;Thakker,ER.,等(2004)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.101:17270-17275;Akaneya,Y.,等(2005)J.Neurophysiol.93:594-602)和通过鼻内给药至肺(Howard,KA.等,(2006)Mol.Ther.14:476-484;Zhang,X.等,(2004)J.Biol.Chem.279:10677-10684;Bitko,V.等,(2005)Nat.Med.11:50-55)。为了系统地施用RNAi药剂以治疗疾病,可以修饰RNA或施用药物递送系统递送进行递送;这两种方法都可以防止体内核酸内切酶和核酸外切酶对dsRNA的快速降解。RNA或药物载体的修饰还可以允许将RNAi药剂靶向靶组织并避免不希望的脱靶效应(例如不希望受理论束缚,本文所述的GNA的使用已被鉴定为使dsRNA的种子区域不稳定,从而相对于脱靶效应,导致此类dsRNA对靶向有效性的偏好增强,因为这种种子区域的不稳定会显著削弱这种脱靶效应)。RNAi药剂可以通过与胆固醇等亲脂性基团的化学缀合进行修饰以增强细胞摄取并防止降解。例如,将与亲脂性胆固醇部分缀合的针对ApoB的RNAi药剂全身注射到小鼠内,导致肝脏和空肠中的apoB mRNA被敲低(Soutschek,J.等,(2004)Nature 432:173-178)。在前列腺癌小鼠模型中,RNAi药剂与适配体缀合已被证明可抑制肿瘤生长并介导肿瘤消退(McNamara,JO.等,(2006)Nat.Biotechnol.24:1005-1015)。在一个替代性实施方式中,可以使用药物递送系统例如纳米颗粒、树枝状聚合物、聚合物、脂质体或阳离子递送系统递送RNAi药剂。带正电荷的阳离子递送系统促进分子RNAi药剂(带负电荷)的结合,并且还增强带负电荷的细胞膜上的相互作用以允许细胞有效摄取RNAi药剂。阳离子脂质、树枝状聚合物或聚合物可以与RNAi药剂结合,或诱导形成包裹RNAi药剂的囊泡或胶束(参见例如Kim SH.等,(2008)Journal of Controlled Release 129(2):107-116)。et al.,(2008)Journal of Controlled Release 129(2):107-116)that encases an RNAi agent.当全身给药时,囊泡或胶束的形成进一步防止RNAi药剂的降解。制备和施用阳离子-RNAi药剂复合物的方法在本领域技术人员的能力范围内(参见例如Sorensen,DR.,等(2003)J.Mol.Biol 327:761-766;Verma,UN.等,(2003)Clin.Cancer Res.9:1291-1300;Arnold,AS等(2007)J.Hypertens.25:197-205,其通过引用全部并入本文)。可用于RNAi药剂的全身递送的药物递送系统的一些非限制性实施例包括DOTAP(Sorensen,DR.,等(2003),supra;Verma,UN.等,(2003),supra)、Oligofectamine,“固体核酸脂质颗粒”(Zimmermann,TS.等,(2006)Nature 441:111-114)、心磷脂(Chien,PY.等,(2005)Cancer Gene Ther.12:321-328;Pal,A.等,(2005)Int J.Oncol.26:1087-1091)、聚乙烯亚胺

(Bonnet ME.等,(2008)Pharm.Res.Aug 16Epub ahead of print;Aigner,A.(2006)J.Biomed.Biotechnol.71659)、Arg-Gly-Asp(RGD)肽(Liu,S.(2006)Mol.Pharm.3:472-487)、和聚酰胺胺(Tomalia,DA.等,(2007)Biochem.Soc.Trans.35:61-67;Yoo,H.等,(1999)Pharm.Res.16:1799-1804)。在一些实施方式中,RNAi药剂与环糊精形成复合物用于全身给药。RNAi药剂和环糊精的药物组合物及给药方法可以在美国专利号7,427,605中找到,其通过引用整体并入本文

[0576] 本公开的某些方面涉及降低细胞中HTT靶基因表达的方法,其包括使所述细胞与本公开的双链RNAi药剂接触。在一个实施方式中,细胞是肝外细胞,任选地CNS细胞。

[0577] 本公开的另一方面涉及降低受试者中HTT靶基因表达的方法,其包括向受试者施用本公开的双链RNAi药剂。

[0578] 本公开的另一方面涉及治疗患有CNS病症的受试者的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的双链HTT靶向RNAi药剂,从而治疗受试者。可以通过本公开的方法治疗的示例性CNS病症包括亨廷顿氏病。

[0579] 在一个实施方式中,双链RNAi药剂是鞘内施用的。通过双链RNAi药剂的鞘内施用,所述方法可以降低脑内(例如纹状体)或脊柱组织例如皮质、小脑、颈椎、腰椎和胸椎中HTT靶基因的表达。

[0580] 为了便于说明,本节中的制剂、组合物和方法主要针对修饰的siRNA化合物进行了讨论。然而,可以理解,这些制剂、组合物和方法可以用其他siRNA化合物,例如未修饰的siRNA化合物来实践,并且这种实践在本公开内容内。可以通过多种途径将包含RNAi药剂的组合物递送至受试者。示例性途径包括:鞘内、静脉内、局部、直肠、肛门、阴道、鼻、肺和眼。

[0581] 本公开的RNAi药剂可以掺入适合给药的药物组合物中。这种组合物通常包括一种或多种RNAi药剂和药学上可接受的载体。如在本文中所使用的语言“药学上可接受的载体”旨在包括与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。将此类介质和药剂用于药物活性物质在本领域是众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性化合物不相容,否则考虑其在组合物中的用途。补充的活性化合物也可以掺入组合物中。

[0582] 本公开的药物组合物可以多种方式施用,这取决于是否需要局部或全身治疗以及取决于待治疗的区域。施用可以是局部的(包括眼用的、阴道的、直肠的、鼻内的、透皮的)、口服或肠胃外的。肠胃外给药包括静脉滴注、皮下、腹膜内或肌肉内注射,或鞘内或心室内给药。

[0583] 可选择给药途径和部位以增强靶向性。例如,为了靶向肌肉细胞,肌肉注射到感兴趣的肌肉中将是一个合乎逻辑的选择。通过使用气溶胶形式的RNAi药剂可以靶向肺细胞。血管内皮细胞可以通过在球囊导管上涂上RNAi药剂并机械地引入RNA来靶向。

[0584] 用于局部给药的制剂可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体或粉末。常规的药物载体、液体、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必要的或合乎需要的。带涂层的避孕套、手套等也可能有用。

[0585] 用于口服给药的组合物包括粉末或颗粒、悬浮液或水溶液、糖浆、酏剂或非水介质、片剂、胶囊、锭剂或锭剂。在片剂的情况下,可以使用的载体包括乳糖、柠檬酸钠和磷酸酯。片剂中常用的崩解剂有淀粉等各种崩解剂,硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石粉等润滑

剂。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂是乳糖和高分子量聚乙二醇。当口服使用需要水悬浮液时,核酸组合物可以与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,可以添加某些甜味剂或调味剂。

[0586] 用于鞘内或心室内给药的组合物可以包括无菌水溶液,其也可以包含缓冲剂、稀释剂或其他合适的添加剂。

[0587] 用于肠胃外给药的制剂可以包括无菌水溶液,其也可以包含缓冲剂、稀释剂或其他合适的添加剂。心室内注射可以通过心室内的导管来易化,例如连接到储存器上。对于静脉内使用,可以控制溶质的总浓度以使制剂等渗。

[0588] 在一个实施方式中,siRNA化合物(例如双链siRNA化合物或ssiRNA化合物)组合物的施用是肠胃外的,例如静脉内(例如推注或作为可扩散输注)、皮内腹膜内、肌内、鞘内、心室内、颅内、皮下、经粘膜、口腔、舌下、内窥镜、直肠、口腔、阴道、局部、肺部、鼻内、尿道或眼部。施用可以由受试者或其他人(例如医疗保健提供者)提供给药。药物可以按计量剂量或在分配计量剂量呃分配器中提供。下文将更详细地讨论选定的递送模式。

[0589] A.鞘内给药

[0590] 在一个实施方式中,双链RNAi药剂通过鞘内注射(即注射到浸没大脑和脊髓组织的脊髓液中)递送。将RNAi药剂鞘内注射到脊髓液中可以作为快速推注或通过可植入皮下的微型泵进行,从而将siRNA规则和持续地递送到脊髓液中。脊髓液从产生它的脉络丛循环到脊髓和背根神经节周围,然后向上经过小脑和皮层到达蛛网膜颗粒,在那里液体可以离开中枢神经系统,即,根据注射的化合物的大小、稳定性和溶解度,鞘内递送的分子可以击中整个CNS的目标。

[0591] 在一些实施方式中,鞘内给药是通过泵进行的。泵可以是手术植入的渗透泵。在一个实施方式中,渗透泵被植入椎管的蛛网膜下隙以促进鞘内给药。

[0592] 在一些实施方式中,鞘内给药是通过用于药物的鞘内递送系统,该系统包括包含一定体积的药剂的储存器,以及被配置为递送包含在储存器中的药剂的一部分的泵。关于这种鞘内递送系统的更多细节可以在WO 2015/116658中找到,其通过引用整体并入。

[0593] 鞘内注射RNAi药剂的量可能因一个靶基因而异于另一个靶基因,并且必须应用的适当量可能必须针对每个目标基因单独确定。通常,该量的范围为10μg至2mg,优选50μg至1500μg,更优选100μg至1000μg。

[0594] B.载体编码的本公开的RNAi药剂

[0595] 靶向HTT基因的RNAi药剂可以从插入DNA或RNA载体的转录单位表达(参见例如Couture,A,d等,TIG.(1996),12:5-10;WO 00/22113、WO 00/22114和US 6,054,299)。取决于所使用的特定构建体和靶组织或细胞类型,表达优选地是持续的(数月或更长)。这些转基因可以作为线性构建体、环状质粒或病毒载体引入,其可以是整合或非整合载体。还可以构建转基因以使其作为染色体外质粒遗传(Gassmann,等,(1995)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 92:1292)。

[0596] RNAi药剂的单个连或多个链可以从表达载体上的启动子转录。在要表达两条单独的链以产生例如dsRNA的情况下,可以将两个单独表达载体共同引入(例如通过转染或感染)到靶细胞中。或者,dsRNA的每条单独链可以由位于同意表达质粒上的启动子转录。在一个实施方式中,dsRNA表达为通过接头多核苷酸序列连接的反向重复多核苷酸,使得dsRNA

具有茎和环结构。

[0597] RNAi药剂表达载体通常是DNA质粒或病毒载体。与真核细胞相容的表达载体,优选与脊椎动物细胞相容的那些,可用于产生重组构建体,用于表达如本文所述的RNAi药剂。RNAi药剂表达载体的递送可以是全身性的,例如通过静脉内或肌肉内施用,通过施用至从患者外植的靶细胞,然后再引入患者,或通过允许引入所需靶细胞的任何其他方式。

[0598] 可用于本文所述的方法和组合物的病毒载体系统包括但不限于(a)腺病毒载体;(b)逆转录病毒载体,其包括但不限于慢病毒载体、moloney小鼠白血病病毒等;(c)腺伴随病毒载体;(d)单纯疱疹病毒载体;(e)SV 40载体;(f)多瘤病毒载体;(g)乳头状瘤病毒载体;(h)小RNA病毒载体;(i)痘病毒载体,例如正痘病毒,例如牛痘病毒载体或禽痘病毒例如金丝雀痘或鸡痘;(j)辅助依赖性或无肠腺病毒。复制缺陷的病毒也可能是有利的。不同的载体将会或不会被掺入细胞基因组中。如果需要,构建体可包括用于转染的病毒序列。或者,可以将构建体掺入能够重复复制的载体中,例如EPV和EBV载体。用于RNAi药剂的重组表达的构建体通常需要调节元件,例如启动子、增强子等,以确保RNAi药剂在靶细胞中的表达。用于考虑载体和构建体的其他方面是本领域已知的。

[0599] VI.本发明的药物组合物

[0600] 本公开也包括药物组合物和制剂,其包含本公开的RNAi药剂。在一个实施方式中,本文提供了包含RNAi药剂的药物组合物,如本文所述,以及药学上可接受的载体。包含RNAi药剂的药物组合物可用于治疗与HTT的表达或活性相关的疾病或病症,例如亨廷顿氏病。

[0601] 在一些实施方式中,本发明的药物组合物是无菌的。在另一个实施方式中,本发明的药物组合物是热原或非热原的。

[0602] 这种药物组合物是基于递送方式配制。一个例子是通过肠胃外递送,例如静脉内(IV)、肌肉内(IM)或皮下(subQ)递送的全身递送制备的组合物。另一个例子是用于将其直接递送至CNS中的组合物,例如通过鞘内或玻璃体内注射途径,任选地输注到大脑(例如纹状体)中,例如通过连续泵输注。

[0603] 本公开的药物组合物可以以足以抑制HTT基因表达的剂量施用。通常,本公开的RNAi药剂的合适剂量将每天每千克体重约为0.001至约200.0毫克,通常在每天每千克体重约1至50mg的范围内。

[0604] 重复剂量方案可包括定期施用RNAi药剂的治疗量,例如每月一次至每六个月一次。在某些实施方式中,RNAi药剂每季度施用一次(即约每三个月一次)至约每年两次。

[0605] 在初治方案(例如负荷剂量)之后,可以在较少频繁的基础上施用治疗。

[0606] 在其他实施方式中,药物组合物的单剂量可以是持久的,使得随后的剂量以不超过1、2、3或4或更多个月间隔施用。在本公开的一些实施方式中,本公开药物组合物的施用是每月施用一次。在本公开的其他实施方式中,本公开的单剂量药物组合物是每季度一次或每年两次施用。

[0607] 技术人员将理解,某些原因可以影响有效治疗受试者所需的剂量和施加,包括但不限于疾病或病症的严重程度、先前治疗、受试者的一般健康或年龄以及存在的其他疾病。此外,具有治疗有效量的组合物的受试者的治疗可以包括单治疗或系列治疗。

[0608] 小鼠遗传学的进展为各种人类疾病的研究产生了许多小鼠模型,例如HD,其受益于HTT表达的减少。这些模型可用于RNAi药剂的体内测试,以及确定治疗有效量。合适的啮

齿动物模型是本领域已知的,并且包括例如Cepeda等(ASN Neuro(2010)2(2):e00033)和Pouladi等(Nat Reviews(2013)14:708)中描述的那些。

[0609] 本公开的药物组合物可以根据需要局部或全身治疗和在待处理的区域上以多种方式施用。施用可以是局部的(例如通过透皮贴剂)、肺部的,例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括雾化器;肿瘤内、鼻内、表皮和透皮、口服或胃肠外。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注;通过植入装置,例如通过植入装置;或颅内,例如颅内、器哦啊内或脑室内,施用。

[0610] RNAi药剂可以以靶向特定组织的方式递送,例如CNS(例如大脑的神经元、神经元或血管组织)。

[0611] 用于局部给药的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。可以是必要的或期望的常规药物载体、水性、粉末或油性基部、增稠剂等。带涂层的避孕套、手套等也可有用。合适的局部制剂包括本公开内容中的RNAi药剂的那些局部递送剂例如脂质、脂质体、脂肪酸、脂肪酸酯、类固醇、螯合剂和表面活性剂混合。合适的脂质和脂质体包括中性(例如二油酸磷脂酰DOPE乙醇胺、二嗪磺酰磷脂酰胆碱DMPC、二硬脂酰磷脂酰胆碱)、阴性(例如二甲基苯乙烯基磷脂酰甘油DMPG)和阳离子(二油基四甲基氨基丙基DOTAP和二己基磷脂酰乙醇胺DOTMA)。本公开中的RNAi药剂可以封装在脂质体内或可以形成与其复合物,特别是阳离子脂质体。或者,RNAi药剂可以复合给脂质,特别是阳离子脂质。合适的脂肪酸和酯包括但不限于花生酸、油酸、廿(碳)烷酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸酯、三磷酸、单油酸酯、二月桂酸甘油酯、1-单甲酸甘油酯、1-十二烷基氮环庚烷-2-酮、酰基鸟嘌呤、酰胆碱或C1-20烷基酯(例如肉豆蔻酸异丙酯IPM)、单甘油酯,氨基甘油酯或其药学上可接受的盐。在US 6,747,014中详细描述了局部制剂,其通过引用并入本文。

[0612] A.包含膜质分子组件的RNAi药剂制剂

[0613] 用于本公开的组合物和方法的RNAi药剂可以配制用于在膜质组件中递送,例如脂质体或胶束。如在本文中所使用的,术语“脂质体”指由至少一个双层,例如双层或多个双层布置在至少一个双层或多个双层中的两亲性脂质构成的泡囊。脂质体包括单层的和多层的泡囊,其具有由亲脂性材料和含水内部形成的膜。水性部分包含RNAi药剂组合物。亲脂性材料将水性内部与水性外部分离,其通常不包含RNAi药剂组合物,尽管在一些例子中,它可以。脂质体可用于转移或递送活性成分至作用部位。因为脂质体膜在结构上类似于生物膜,所以当脂质体施加到组织时,脂质体双层与细胞膜的双层融合。随着脂质体和细胞的合并进展,将包含RNAi药剂的内部含水量递送到细胞中,其中RNAi药剂可以特异性地结合靶RNA并且可以介导RNAi。在某些情况下,脂质体也特别地靶向例如以将RNAi药剂指向特定的细胞类型。

[0614] 包含RNAi药剂的脂质体可以通过各种方法制备。在一个例子中,将脂质体的脂质组分溶解在洗涤剂中,使得胶束形成有脂质组分。例如,脂质组分可以是两亲性阳离子脂质或脂质缀合物。洗涤剂可以具有高临界胶束浓度,并且可以是非离子的。示例性洗涤剂包括胆酸脂、CHAPS、辛烷基葡糖苷、脱氧胆酸脂和月桂酰肌氨酸。然后将RNAi药剂制剂添加到包含脂质体组分的胶束中。脂质上的阳离子基团与RNAi药剂相互作用并在RNAi药剂周围凝聚形成脂质体。凝聚后,例如通过透析出去洗涤剂,以产生RNAi药剂的脂质体制剂。

[0615] 如果需要,可以在缩合反应期间加入有助于缩合的载体化合物,例如通过受控添加。例如,载体化合物可以是除核酸之外的聚合物(例如精胺或亚精胺)。还可以调节pH以促进缩合。

[0616] 用于生产稳定的多核苷酸递送载体的方法,其包含多核苷酸/阳离子脂质复合物作为递送载体的结构成分,描述于例如WO 96/37194中,其全部内容通过引用并入本文。脂质体形成还可以包括描述于Felgner,P.L.等,(1987)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 8:7413-7417;美国专利号4,897,355;美国专利号5,171,678;Bangham等.,(1965)M.Mol.Biol.23:238;Olson等,(1979)Biochim.Biophys.Acta 557:9;Szoka等,(1978)Proc.Natl.Acad.Sci.75:4194;Mayhew等,(1984)Biochim.Biophys.Acta 775:169;Kim等,(1983)Biochim.Biophys.Acta 728:339;和Fukunaga等,(1984)Endocrinol.115:757的示例性方法的一个或多个方面。用于制备用作递送载体的适当大小的脂质聚集体的常用技术包括超声处理和冻融加挤出成型(参见例如Mayer等,(1986)Biochim.Biophys.Acta 858:161)。当需要始终小的(50至200nm)和相对均匀的聚集体时,可以使用微流化(Mayhew等,(1984)Biochim.Biophys.Acta 775:169)。这些方法很容易地适应将RNAi药剂制剂包装到脂质体中。

[0617] 脂质体分为两大类。阳离子脂质体是带正电荷的脂质体,其与带负电荷的核酸分子相互作用以形成稳定的复合物。带正电荷的核酸/脂质体复合物与带负电荷的细胞表面结合并被内化。由于内体中的酸性pH值,脂质体破裂,将其内容物释放到细胞质中(Wang等.(1987)Biochem.Biophys.Res.Commun.,147:980-985)。

[0618] 对pH敏感或带负电荷的脂质体包埋核酸而不是与其复合。由于核酸和脂质都带类似电荷,所以会发生排斥而不是复合物形成。然而,一些核酸被截留在这些脂质体的水性内部。pH敏感脂质体已用于将编码胸苷激酶基因的核酸递送至培养中的细胞单层。在靶细胞中检测到外源基因的表达(Zhou等(1992)Journal of Controlled Release,19:269-274)。

[0619] 一种主要类型的脂质体组合物包括除天然衍生的磷脂酰胆碱之外的磷脂。例如,中性脂质体组合物可以由二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)或二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)形成。阴离子脂质体组合物通常由二肉豆蔻酰磷脂酰甘油形成,而阴离子融合脂质体主要由二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)形成。另一种类型的脂质体组合物由磷脂酰胆碱(PC)例如大豆PC和蛋PC形成。另一种类型由磷脂或磷脂酰胆碱或胆固醇的混合物形成。

[0620] 在体外和体内将脂质体引入细胞的其他方法的例子包括美国专利号5,283,185;美国专利号5,171,678;WO 94/00569;WO 93/24640;WO 91/16024;Felgner,(1994)J.Biol.Chem.269:2550;Nabel,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.90:11307;Nabel,(1992)Human Gene Ther.3:649;Gershon,(1993)Biochem.32:7143;和Strauss,(1992)EMBO J.11:417。

[0621] 还检查了非离子脂质体系统已确定它们在将药物递送至皮肤的效用,特别是包含非离子表面活性剂和胆固醇的系统。使用包含Novasome™ I(二月桂酸甘油酯/胆固醇/聚氧乙烯-10-硬脂醚)和Novasome™ II(二硬脂酸甘油酯/胆固醇/聚氧乙烯-10-硬脂醚)的非离子脂质体制剂将环孢菌素A递送到小鼠皮肤的真皮中。结果表明这种非离子脂质体系统可有效促进环孢菌素A沉积到皮肤的不同层中(Hu等,(1994)S.T.P.Pharma.Sci.,4(6):466)。

[0622] 脂质体还包括“空间稳定的”脂质体,如在本文中所使用的,其包含一种或多种特

殊脂质的脂质体,当掺入至脂质体时,相对于缺乏此类特殊脂质的脂质体,其导致循环寿命延长。空间稳定的脂质体的例子是其中脂质体的形成囊泡的脂质部分的一部分(A)包含一种或多种糖脂,例如单唾液酰神经节苷脂G_{M1},或(B)用一种或多种亲水性聚合物如聚乙二醇(PEG)部分衍生。尽管不希望受任何特定理论的束缚,但本领域认为,至少对于包含神经节苷脂、鞘磷脂或PEG衍生脂质的空间稳定脂质体而言,这些空间稳定脂质体的循环半衰期延长源于网状内皮系统(RES)细胞的摄取减少(Allen等,(1987)FEBS Letters,223:42;Wu等,(1993)Cancer Research,53:3765)。

[0623] 包含一种或多种糖脂的各种脂质体是本领域已知的。Papahadjopoulos等(Ann.N.Y.Acad.Sci.,(1987),507:64)报道了单唾液酰神经节苷脂G_{M1}、硫酸半乳糖脑苷脂和磷脂酰肌醇提高脂质体血液半衰期的能力。Gabizon等(Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,(1988),85,:6949)阐述了这些发现。Allen等人的美国专利号4,837,028和WO 88/04924公开了包含(1)鞘磷脂和(2)神经节苷脂GM1或半乳糖脑苷脂硫酸酯的脂质体。美国专利号5,543,152(Webb等)公开了包含鞘磷脂的脂质体。包含1,2-sn-二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱的脂质体公开于WO 97/13499(Lim等)。

[0624] 在一个实施方式中,使用阳离子脂质体。阳离子脂质体具有能够与细胞膜融合的优点。非阳离子脂质体虽然不能有效地与质膜融合,但在体内被巨噬细胞吸收,可用于将RNAi药剂递送至巨噬细胞。

[0625] 脂质体的其他优点包括:从天然磷脂获得的脂质体具有生物相容性和可生物降解性;脂质体可以掺入多种水溶性和脂溶性药物;之自体可以保护封装在其内部隔室中的RNAi药剂免受代谢和降解(Rosoff,in"Pharmaceutical Dosage Forms,"Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,volume 1,p.245)。脂质体制剂制备中的重要考虑因素是脂质表面电荷、囊泡大小和脂质体的水体积。

[0626] 一种带正电荷的合成阳离子脂质,N-[1-(2,3-二乙氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)可用于形成与核酸自发相互作用形成脂质-核酸复合物的小脂质体,其能够与组织培养细胞的细胞膜的带电荷的脂质融合,导致RNAi药剂的递送(参见例如Felgner,P.L.等,(1987)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 8:7413-7417,和描述DOTMA及其与DNA的使用的美国专利号4,897,355)。

[0627] DOTMA类似物,1,2-双(油酰氧基)-3-(三甲基氨)丙烷(DOTAP)可与磷脂组合使用以形成DNA复合囊泡。Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories,Gaithersburg,Md.)是一种将高阴离子核酸递送到或组织培养细胞中的有效药剂,该细胞包含带正电荷的DOTMA脂质体,其与带负电荷的多核苷酸自发地相互作用以形成复合物。当使用足够多的带正电荷的脂质体时,所得复合物的净电荷也是正电荷。以这种方式制备的带正电荷的复合物会自发地附着在带负电荷的细胞表面,与质膜融合,并且有效地将功能性核酸递送至例如组织培养细胞。另一种市售阳离子脂质,1,2-双(油酰氧基)-3,3-(三甲基氨)丙烷("DOTAP")(Boehringer Mannheim,Indianapolis,Indiana)与DOTMA的不同之处在于油酰部分通过酯而不是醚键连接。

[0628] 其他已报道的阳离子脂质化合物包括已与多种部分缀合的化合物,包括例如已与两种类型的脂质之一缀合的羧基精胺,并包括化合物,例如5-羧基亚磺酰甘氨酸二辛油酰酰胺("DOGS")(Transfectamþ,Promega,Madison,Wisconsin)和二棕榈酰磷脂酰乙醇胺

5-羧基亚精酰胺(“DPPES”)(参加例如美国专利号5,171,678)。

[0629] 另一种阳离子脂质缀合物包括脂质与胆固醇(“DC-Chol”)的衍生物,其已与DOPE组合成脂质体(参见Gao,X.和Huang,L.,(1991)Biochim.Biophys.Res.Commun.179:280)。据报道,通过将多聚赖氨酸与DOPE缀合制成的脂多聚赖氨酸在血清存在下对转染有效(Zhou,X.等,(1991)Biochim.Biophys.Acta 1065:8)。对于某些细胞系,据说这些包含缀合阳离子脂质的脂质体表现出比包含DOTMA的组合物更低的毒性并提供更有效的转染。其他市售阳离子脂质产品包括DMRIE和DMRIE-HP(Vical,La Jolla,California)和Lipofectamine(DOSPA)(Life Technology,Inc.,Gaithersburg,Maryland)。适用于寡核苷酸递送的其他阳离子脂质描述于WO 98/39359和WO 96/37194中。

[0630] 脂质体制剂特别适用于局部给药,与其他制剂相比,脂质体具有几个优点。这些优点包括减少与所施用药物的高全身吸收相关的副作用、增加施用药物在所希望靶标处的积累,以及将RNAi药剂施用到皮肤中的能力。在一些实施方式中,脂质体用于将RNAi药剂递送至表皮细胞并且还用于增强RNAi药剂侵入真皮组织例如进入皮肤。例如,脂质体可以局部应用。已记载将配制为脂质体的药物局部递送至皮肤(参见例如Weiner等,(1992)Journal of Drug Targeting,vol.2,405-410和du Plessis等,(1992)Antiviral Research,18:259-265;Mannino,R.J.and Fould-Fogerite,S.,(1998)Biotechniques 6:682-690;Itani,T.等,(1987)Gene 56:267-276;Nicolau,C.等.(1987)Meth.Enzymol.149:157-176;Straubinger,R.M.和Papahadjopoulos,D.(1983)Meth.Enzymol.101:512-527;Wang,C.Y.和Huang,L.,(1987)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:7851-7855)。

[0631] 还检查了非离子脂质体系统已确定它们在将药物递送至皮肤的效用,特别是包含非离子表面活性剂和胆固醇的系统。使用包含Novasome I(二月桂酸甘油酯/胆固醇/聚氧乙烯-10-硬脂醚)和NovasomeTM II(二硬脂酸甘油酯/胆固醇/聚氧乙烯-10-硬脂醚)的非离子脂质体制剂将药物递送到小鼠皮肤的真皮中。这种具有RNAi药剂的制剂可用于治疗皮肤病。

[0632] 可以使包含RNAi药剂的脂质体高度变形。这种变形性可以使脂质体能够穿透小于脂质体平均半径的孔。例如,传递体是一种可变形的脂质体。传递体可以通过向标准脂质体组合物中添加表面边缘活化剂,通常是表面活性剂来制备。可以例如通过感染皮下递送包含RNAi药剂的传递体以便将RNAi药剂递送至皮肤中的角质形成细胞。为了穿过完整的哺乳动物皮肤,脂质囊泡必须在合适的透皮梯度的影响下通过一系列直径小于50nm的细孔。此外,由于脂质特性,这些传递体可以自我优化(适应例如皮肤中的毛孔的形状)、自我修复,并且可以经常到达其目标而不会碎裂,并且通常可以自我加载。

[0633] 适用于本公开的其他制剂描述于2008年1月2日提交的美国临时申请序列号61/018,616;2008年1月2日提交的61/018,611;2008年3月26日提交的61/039,748;2008年4月22日提交的61/047,087和2008年5月8日提交的61/051,528中。2007年10月3日提交的PCT申请号PCT/US2007/080331也描述了适用于本公开的制剂。

[0634] 传递体是另一种脂质体,是高度可变形的脂质聚集体,是药物递送载体的有吸引力的候选。传递体可以被描述为脂滴,其高度可变形,以至于它们很容易穿过比液滴小的孔。传递体适应使用它们的环境,例如它们是自我优化的(适应皮肤毛孔的形状)、自我修复、经常到达其目标而不会碎裂,并且通常自我加载。为了制造传递体,可以将表面边缘活

化剂,通常是表面活性剂添加到标准脂质体组合物中。传递体已被用于将血清白蛋白递送到皮肤。以证明传递体介导的血清白蛋白递送与皮下注射包含血清白蛋白的溶液一样有效。

[0635] 表面活性剂在诸如本文所述的那些制剂中得到广泛应用,特别是在乳液(包括微乳液)和脂质体中。对许多不同类型的表面活性剂(天然和合成的)的特性进行分类和排序的最常用方法是使用亲水/亲油平衡(HLB)。亲水基团(也称为“头部”)的性质为对制剂中使用的不同表面活性剂进行分类提供了最有用的方法(Rieger,in Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,1988,p.285)。

[0636] 如果表面活性剂分子未电离,则归类为非离子表面活性剂。非离子表面活性剂在药物和化妆品中得到广泛应用,并可在很宽的pH值范围内使用。通常,它们HLB值范围从2至约18,这取决于它们的结构。非离子表面活性剂包括非离子酯,例如乙二醇酯、丙二醇酯、甘油酯、聚甘油酯、脱水山梨糖醇酯、蔗糖酯和乙氧基化酯。非离子烷醇酰胺和醚,例如脂肪醇乙氧基化物、丙氧基化醇和乙氧基化/丙氧基化嵌段聚合物也包括在这一类中。聚氧乙烯表面活性剂是非离子表面活性剂类别中最受欢迎的成员。

[0637] 如果表面活性剂分子在溶解或分散在水中时带负电荷,则表面活性剂被归类为阴离子表面活性剂。阴离子表面活性剂包括羧酸脂例如皂、酰基乳酸脂、氨基酸的酰胺、硫酸酯如烷基硫酸脂和乙氧基化烷基硫酸脂、磺酸脂如烷基苯磺酸脂、酰基羟乙基磺酸脂、酰基牛磺酸脂和磺基琥珀酸脂,以及磷酸酯。阴离子表面活性剂类别中最重要的成员是烷基硫酸脂和皂类。

[0638] 如果表面活性剂分子在溶解或分散在水中时带正电荷,则表面活性剂被归类为阳离子表面活性剂。阳离子表面活性剂包括季铵盐和乙氧基化胺。季铵盐是此类中最常用的成员。

[0639] 如果表面活性剂分子具有携带正电荷或负电荷的能力,则表面活性剂被归类为两性的。两性表面活性剂包括丙烯酸衍生物、取代的烷基酰胺、N-烷基甜菜碱和磷脂。

[0640] 已审查表面活性剂在药品、制剂和乳液中的使用((Rieger,in Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,1988,p.285)。

[0641] 用于本公开的方法中的RNAi药剂也可以作为胶束制剂提供。“胶束”在本文中被定义为一种特殊类型的分子组装体,其中两亲分子排列成球形结构,使得分子的所有疏水部分都向内定向,而亲水部分与周围的水相接触。如果环境是疏水的,则存在相反的排列。

[0642] 适合通过透皮膜递送的混合胶束制剂可以通过混合siRNA组合物、碱金属C_8至C_{22}烷基硫酸脂和胶束形成化合物的水溶液来制备。示例性的胶束形成化合物包括卵磷脂、透明质酸、透明质酸的药学上可接受的盐、乙醇酸、乳酸、洋甘菊提取物、黄瓜提取物、油酸、亚油酸、亚麻酸、单油酸、单油酸酯、单月桂酸酯、琉璃苣油、月见草油、薄荷醇、三羟基氧代胆酰甘氨酸及其药学上可接受的盐、甘油、聚甘油、赖氨酸、聚赖氨酸、三油精、聚氧乙烯醚及其类似物、聚多卡醇烷基醚及其类似物、鹅去氧胆酸脂、脱氧胆酸脂及其混合物。胶束形成化合物可以在添加碱金属烷基硫酸脂的同时或之后添加。混合胶束将通过基本上任何种类的成分混合形成,但剧烈混合以提供更小尺寸的胶束。

[0643] 在一个方法中,制备包含siRNA组合物和至少碱金属烷基硫酸脂的第一胶束组合物。然后将第一胶束组合物与至少三种胶束形成化合物混合以形成混合胶束组合物。在另

一种方法中,通过混合siRNA组合物、碱金属烷基硫酸酯和至少一种胶束形成化合物,然后添加剩余的胶束形成化合物并剧烈混合来制备胶束组合物。

[0644] 可以向混合胶束组合物中添加苯酚或间甲酚,以稳定制剂并防止细菌生长。或者,苯酚或间甲酚可以与胶束形成成分一起添加。在形成混合胶束组合物之后,也可以加入等渗剂如甘油。

[0645] 为了以喷雾剂的形式递送胶束制剂,可以将制剂放入气溶胶散发器中并且在散发器中装入抛射剂。处于压力下的抛射剂在散发器中呈液体形式。调整成分的比例使得水相和抛射剂相合而为一,即存在一相。如果有两个相,则必须在分配一部分内容物之前摇动散发器,例如通过计量阀门。药剂的分散剂量从计量阀门以精细的喷雾推进。

[0646] 抛射剂可包括含氢氯氟烃、含氢氟烃、二甲醚和二乙醚。在某些实施方式中,可以使用HFA 134a(1,1,1,2四氟乙烷)。

[0647] 基本成分的具体浓度可以通过相对简单的实验来确定。为了通过口腔吸收,通常需要增加例如至少两倍或三倍的通过注射或通过胃肠道给药的剂量。

[0648] B.脂质颗粒

[0649] RNAi药剂例如本公开的dsRNA,可以完全包封在脂质制剂中,例如LNP,或其他核酸-脂质颗粒。

[0650] 如在本文中所使用的,术语“LNP”指稳定的核酸-脂质颗粒。LNP通常包含阳离子脂质、非阳离子脂质和防止颗粒聚集的脂质(例如PEG-脂质缀合物)。LNP对于全身应用非常有用,因为它们在静脉(i.v.)注射后表现出延长的循环寿命,并在远端部位(例如与给药部位物理分离的部位)积累。LNP包括“pSPLP”,其包括如WO 00/03683中所述呃包封的缩合剂-核酸复合物。本公开的颗粒通常具有约50nm至约150nm,更通常约60nm至约130nm、更通常约70nm至约110nm,最通常约70nm至约90nm的平均直径,并且基本上无毒。此外,当核酸存在于本公开的核酸-脂质颗粒中时,核酸在水溶液中对核酸酶的降解具有抗性。核酸-脂质颗粒及其制备方法公开于例如美国专利号5,976,567;5,981,501;6,534,484;6,586,410;6,815,432;美国专利公开号2010/0324120和WO 96/40964。

[0651] 在一个实施方式中,脂质与药物的比率(质量/质量比)(例如脂质与dsRNA比)将在约1:1至约50:1,约1:1至约25:1、约3:1至约15:1、约4:1至约10:1、约5:1至约9:1或约6:1至约9:1。上述范围的中间范围也被认为是本公开的一部分。

[0652] 本领域已经描述了用于递送RNAi药剂的某些特定LNP制剂,包括例如描述于例如WO 2008/042973中的“LNP01”制剂,其通过引用并入本文。

[0653] 下表中确定了另外的示例性脂质-dsRNA制剂。

[0654]

	可电离/阳离子脂质	阳离子脂质/非阳离子脂质/胆固醇/PEG-脂

[0655]

		质缀合物 脂质： siRNA 比率
SNALP-1	1,2-二硫烯氧基-N，N-二甲氨基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/胆固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂质： siRNA~ 7:1
2-XTC	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DPPC/胆固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂质:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂质:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 lipid:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂质:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂质:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-二硫酰基-4-二甲氨基乙基-[1,3]-二氧戊环（XTC）	XTC/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA 10:1
LNP10	3aR，5s，6aS）-N，N-二甲基-2,2-二（（9Z，12Z）-十八烷基-9,12-二烯基）四氢-3aH-环戊烷[d][1,3]二氧基-5-胺（ALN100）	ALN100/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA 10:1
LNP11	（6Z，9Z，28Z，31Z）-七烯-6,9,28,31-四烯-19-基 4-（二甲氨基）丁酸酯（MC3）	MC-3/DSPC/胆固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-（2-（4-（2-（（2-（2-	Tech G1/DSPC/胆固醇/PEG-DMG

[0656]

	羟基十二烷基）氨基）乙基）（2-羟基十二烷基）氨基）乙基）哌嗪-1-基）乙基氮杂炔基）地多糖-2-醇（Tech G1）	50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂质:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂质:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂质:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂质:siRNA: 10:1

[0657] DSPC:二硬脂酰卵磷脂

[0658] DPPC:二棕榈酰磷脂酰胆碱

[0659] PEG-DMG:PEG-二甲基甘油(C14-PEG或PEG-C14)(平均摩尔重量为2000的PEG)

[0660] PEG-DSG:PEG-二苯乙烯甘油(C18-PEG或PEG-C18)(平均摩尔重量为2000的PEG)

[0661] PEG-cDMA:PEG-氨甲酰-1,2-二嗪磺酰丙胺(平均摩尔重量为2000的PEG)

[0662] 包含SNALP(1,2-二硫烯氧基-N,N-二甲氨基丙烷(DLinDMA))的制剂描述于WO

2009/127060中,其通过引用并入本文。

[0663] 包含XTC的制剂描述于WO 2010/088537中,其全部内容通过引用并入本文。

[0664] 包含MC3的制剂描述于例如美国专利公开号2010/0324120中,其全部内容通过引用并入本文。

[0665] 包含ALNY-100的制剂描述于WO 2010/054406中,其全部内容通过引用并入本文。

[0666] 包含C12-200的制剂描述于WO 2010/129709中,其全部内容通过引用并入本文。

[0667] 用于口服给药的组合物和制剂包括粉末或颗粒、微粒、纳米颗粒、悬浮液或在水或非水介质中的溶液、胶囊、凝胶胶囊、香囊、片剂或小片剂。增稠剂、芳香剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或粘合剂可能是期望的。在一些实施方式中,口服制剂是其中与一种或多种渗透促进表面活性剂和螯合剂联合施用本公开内容中特征的dsRNA的那些。合适的表面活性剂包括脂肪酸或其酯或盐、胆汁酸或其盐。合适的胆汁酸/盐包括鹅脱氧胆酸(CDCA)和熊去氧鹅去氧胆酸(UDCA)、胆酸、脱氢胆酸、脱氧胆酸、葡萄糖胆酸、乙醇酸、甘氨去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸、牛磺-24,25-二氢钠-夫西地和糖二氢夫西酸钠。合适的脂肪酸包括花生四烯酸、十一酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、单油精、二月桂酸甘油酯、1-单癸酸甘油酯、1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮、酰基肉碱、酰基胆碱或甘油单酯、甘油二酯或其药学上可接受的盐(例如钠)。在一些实施方式中,施用渗透促进剂的组合,例如脂肪酸/盐与胆汁酸/盐的组合。一个示例性的组合是月桂酸、葵酸和UDCA的钠盐。其他渗透促进剂包括聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-十六烷基醚。本公开中的特征的dsRNA可以以包括喷雾干燥颗粒、或复合以形成微米或纳米颗粒的颗粒形式口服递送。dsRNA络合剂包括聚氨基酸;聚亚胺;聚丙烯酸酯;聚丙烯酸酯、聚氧乙烯、聚氰基丙烯酸烷基酯;阳离子化明胶、白蛋白、淀粉、丙烯酸酯、聚乙二醇(PEG)和淀粉;聚氰基丙烯酸烷基酯;DEAE衍生的聚亚胺、花粉、纤维素和淀粉。合适的络合剂包括壳聚糖、N-三甲基壳聚糖、多聚赖氨酸、多组氨酸、聚鸟氨酸、多精子、鱼精蛋白、聚乙烯吡啶、聚硫代二乙氨基甲基乙烯(TDAE)、聚氨基苯乙烯(例如p-氨基)、聚(甲基氰基丙烯酸酯)、聚氰基丙烯酸乙酯、聚氰基丙烯酸丁酯、聚(氰基丙烯酸异丁酯)、聚(异己基环己基丙烯酸酯)、DEAE-甲基丙烯酸脂、DEAE-丙烯酸己酯、DEAE-丙烯酰胺、DEAE-白蛋白和DEAE-右旋糖酐、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸己酯、聚(D,L-乳酸)、聚(DL-乳酸-乙醇酸)(PLGA)、藻酸脂和聚乙二醇(PEG)。dsRNA的口服制剂及其制备详细描述于美国专利6,887,906、U.S.2003/0027780和美国专利号6,747,014中,其每个通过引用并入本文。

[0668] 用于肠胃外、脑实质内(脑内)、鞘内、心室内或肝内给药的组合物和制剂可以包括无菌水溶液,其也可以包含缓冲剂、稀释剂和其他合适的添加剂,例如但不限于渗透促进剂、载体化合物和其他药学上可接受的载体或赋形剂。

[0669] 本公开的药物组合物包括但不限于溶液、乳液和包含脂质体的制剂。这些组合物可由多种组分产生,包括但不限于预制液体、自乳化固体和自乳化半固体。特别优选的是在治疗APP相关疾病或病症时靶向大脑的制剂。

[0670] 可由方便地以单位剂型存在的本公开的药物制剂可由根据制药工业中众所周知的常规技术来制备。这种技术包括使活性成分与药物载体后赋形剂结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如果有需要,使产品成型,来制备制剂。

[0671] 本公开的组合物可以配制成许多可能的剂型中的任一个,例如但不限于片剂、胶囊、凝胶胶囊、液体糖浆、软凝胶、栓剂和灌肠剂。本公开的组合物还可以配制成在水性、非水性或混合介质中的悬浮液。水性悬浮液可以进一步包含增强悬浮液年度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。悬浮液也可以包含稳定剂。

[0672] C.其他制剂

[0673] i.乳液

[0674] 本公开的组合物可以制备和配制为乳液。乳液通常是一种液体以直径超过0.1μm的液滴形式分散在另一种液体中的非均相系统(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms和Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,和Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199;Rosoff,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,Volume 1,p.245;Block in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger和Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 2,p.335;Higuchi等,in Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1985,p.301)。乳液通常是双相系统,其包含相互紧密混合和分散的两种不混溶的液相。通常,乳液可以是油包水(w/o)或水包油(o/w)类型。当水相被精细地分割成微小液滴并分散到大量油相中时,所得组合物被称为油包水(w/o)乳液。或者,当油相被精细地分割成微笑液滴并分散到大量水相中时,所得组合物被称为水包油(o/w)乳液。除了分散相和可以作为溶液存在于水相、油相中或本身作为单独相的活性药物之外,乳液还可以包含其他组分。根据需要,乳化剂、稳定剂、染料和抗氧化剂等药用赋形剂也可以存在于乳液中。药物乳液也可以是由多于两个相组成的多重乳液,例如在油包水包油(o/w/o)和水包油包水(w/o/w)乳液。这种复杂的制剂通常提供简单的二元乳液所没有的某些优点。其中o/w乳液的单个油滴包围小水滴的多重乳液构成w/o/w乳液。同样,封闭在水滴中的油滴系统稳定在油性连续相中,提供了o/w/o乳液。

[0675] 乳液的特点是热力学稳定性很小或没有。通常,乳液的分散相或不连续相很好地分散到外相或连续相中,并通过乳化剂或制剂的粘度保持这种形式。乳液的任一相可以是半固体或固体,如乳液型软膏基质和乳膏。稳定乳液的其他方法需要使用可掺入乳液任一相中的乳化剂。乳化剂大致可分为四类:合成表面活性剂、天然乳化剂、吸收基质和精细分散的固体(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms和Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,和Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199)。

[0676] 合成表面活性剂,也称为表面活性剂,在乳液的制剂中具有广泛的适用性,并在文献中进行了综述(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms和Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,和Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Rieger,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger和Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.285;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),Marcel Dekker,

Inc.,New York,N.Y.,1988,volume 1,p.199)。表面活性剂通常是两亲的并且包含亲水部分和疏水部分。表面活性剂的亲水和疏水比被称为亲水/亲油平衡(HLB),并且它是在制剂制备过程中对表面活性剂进行分类和选择的重要工具。表面活性剂可根据亲水基团的性质分为不同的类别:非离子、阴离子、阳离子和两性(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY Rieger,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume1,p.285)。

[0677] 用于乳液制剂的天然乳化剂包括羊毛脂、蜂蜡、磷脂、卵磷脂和阿拉伯胶。吸收基质具有亲水性,因为它们可以吸收水以形成w/o乳液,同时保持其半固体稠度,例如无水羊毛脂和亲水性凡士林。精细地分割的固体也被用作良好的乳化剂,尤其是与表面活性剂结合使用和用于粘性制剂中。这些包括极性无机固体,例如重金属氧化物、非膨胀粘土例如膨润土、凹凸棒土、锂蒙脱石、高岭土、蒙蒙脱石、胶体硅酸铝和胶体硅酸镁铝、颜料和非极性固体,例如碳或三硬脂酸甘油酯。

[0678] 乳液制剂中还包含大量非乳化材料,并且有助于乳液的性能。这些包括脂肪、油、蜡、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、润湿剂、亲水胶体、防腐和抗氧剂(Block,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.335;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199)。

[0679] 亲水胶体或亲水胶体包括天然存在的树胶和合成聚合物,例如多糖(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、角叉菜胶、瓜尔胶、刺梧桐胶和黄蓍胶)、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素和羧丙基纤维素)、和合成聚合物(例如羧聚物、纤维素醚和羧乙烯基聚合物)。它们在水中分散或溶胀形成胶体溶液,通过在分散相液滴周围形成强界面膜并增强外相的粘度来稳定乳液。

[0680] 由于乳液通常包含多种成分,例如碳水化合物、蛋白、甾醇和磷脂,它们可以很容易地支持微生物的生长,因此这些制剂通常会加入防腐剂。乳液制剂中常用的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、季铵盐、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯和硼酸。抗氧化剂通常也添加到乳液制剂中以预防制剂变质。使用的抗氧化剂可以是自由基清除剂例如生育酚、没食子酸烷基酯、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、或还原剂例如抗坏血酸和焦亚硫酸钠、和抗氧化剂增效剂例如柠檬酸、酒石酸和卵磷脂。

[0681] 文献综述了通过皮肤病学、口服和非肠道途径应用乳液制剂及其制造方法(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199)。由于易于配制以及从吸收和生物利用度的角度来看的功效,用于口服递送的乳液制剂已被非常广泛地使用(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New

York,NY;Rosoff,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker (Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.245;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199)。矿物油基质轻泻药、油溶性微生物和高脂肪营养制剂是通常作为o/w乳液口服给药的材料。

[0682] ii.微乳

[0683] 在本公开的一个实施方式中,RNAi药剂和核酸的组合物被配制成微乳。微乳可以定义为水、油和两亲物的体系,它是一种单一的光学各向同性且热力学稳定的液体溶液(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Rosoff,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker (Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.245)。通常,微乳是这样的体系,首先将油分散在表面活性剂水溶液中,然后加入足量的第四组分,通常是中等链长的醇以形成透明体系。因此,微乳也被描述为两种不混溶液体的热力学稳定、各向同性透明分散体,其由表面活性分子的界面膜稳定(Leung and Shah,in:Controlled Release of Drugs:Polymers and Aggregate Systems,Rosoff,M.,Ed.,1989,VCH Publishers,New York,第185-215页)。微乳通常通过包括油、水、表面活性剂、助表面活性剂和电解质类在内的三到五种组分的组合来制备。微乳是油包水(w/o)或水包油(o/w)型,取决于所用油和表面活性剂的性质,以及表面活性剂分子极性头和烃尾的结构和几何堆积(Schott,in Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1985,p.271)。

[0684] 利用相图的现象学方式已经被广泛研究,并且对本领域技术人员来说已经产生了关于如何配制微乳的全面知识(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Rosoff,in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y., volume 1,p.245;Block,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.335)。与传统的乳液相比,微乳通常具有将水不溶性药物溶解在自发形成的热力学稳定液滴中的优势。

[0685] 用于微乳制备的表面活性剂包括但不限于离子表面活性剂、非离子表面活性剂、Brij 96、聚氧乙烯油基醚、聚甘油脂肪酸酯、月桂酸四甘油酯(ML310)、单油酸四甘油酯(MO310)、单油酸六甘油酯(PO310)、五油酸六甘油酯(PO500)、单癸酸甘油酯(MCA750)、单油酸十甘油酯(MO750)、亚油酸十甘油酯(SO750)、癸酸十甘油酯(DAO750),单独使用或与助表面活性剂组合使用。助表面活性剂,通常是短链醇例如乙醇、1-丙醇和1-丁醇,通常渗透到表面活性剂膜中来增加界面流动性,从而由于表面活性剂分子之间产生空隙空间而产生无序膜。然而,可以在不适用助表面活性剂的情况下制备微乳,并且本领域已知无醇自乳化微乳体系。水相通常可以是但不限于水、药物的水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇和乙醇的衍生物。油相可包括但不限于材料例如Captex 300、Captex 355、Capmul MCM、脂肪酸酯、中链(C8-C12)单、二、和三甘油酯、聚氧乙基化甘油脂肪酸酯、脂肪醇、聚乙二醇化

甘油酯、饱和聚乙二醇化C8-C10甘油酯、植物油和硅油。

[0686] 从药物溶解和增强药物吸收的角度来看,微乳特别令人感兴趣。已提出基于脂质的微乳(o/w和w/o)来提高药物包括肽的口服生物利用度(参见例如美国专利号6,191,105;7,063,860;7,070,802;7,157,099;Constantinides等,Pharmaceutical Research,1994,11,1385-1390;Ritschel,Meth.Find.Exp.Clin.Pharmacol.,1993,13,205)。微乳具有以下优点:改善药物溶解性、保护药物免于酶水解、由于表面活性剂引起的膜流动性和渗透性改变而可能增强药物吸收、易于制备、与固体剂型相比易于口服给药、改善临床效力并降低毒性(参见例如美国专利号6,191,105;7,063,860;7,070,802;7,157,099;Constantinides等,Pharmaceutical Research,1994,11,1385;Ho等,J.Pharm.Sci.,1996,85,138-143)。当它们的组分在环境温度下混合在一起时,通常会自发形成微乳。这在配制耐热药物、肽或RNAi药剂时可能特别有利。在化妆品和药物应用时,微乳在活性组分的透皮递送方面也是有效的。预期本公开的微乳组合物和制剂将促进RNAi药剂和核酸从胃肠道的增加的全身吸收,以及改善RNAi药剂和核酸的局部细胞摄取。

[0687] 本公开的微乳还可以包含额外的组分和添加剂,例如脱水山梨醇单硬脂酸酯(Grill 3)、Labrasol和渗透促进剂以改善制剂的性质并增强本公开的RNAi药剂和核酸的吸收。用于本公开的微乳的渗透促进剂可以分类为属于五个大类之一——表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂和非螯合非表面活性剂(Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,p.92)。上面已经讨论了这些类别中的每一个。

[0688] iii.微粒

[0689] 本公开的RNAi药剂可以掺入颗粒,例如微粒中。微粒可以通过喷雾干燥产生,单页可以通过其他方式产生,包括冻干、蒸发、流化床干燥、真空干燥或这些技术的组合。

[0690] iv.渗透促进剂

[0691] 在一个实施方式中,本公开使用各种渗透促进剂来实现核酸,特别是RNAi药剂向动物皮肤的有效递送。大多数药物以离子化和非离子化形式存在于溶液中。然而,通常只有脂溶性或亲脂性药物容易透过细胞膜。已经发现如果要穿过的膜用渗透促进剂处理,即使是非亲脂性药物也可以穿过细胞膜。除了帮助非亲脂性药物扩散穿过细胞膜外,渗透促进剂还增强了亲脂性药物的渗透性。

[0692] 渗透促进剂可分为五类之一,即表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂和非螯合非表面活性剂(参见例如Malmsten,M.Surfactants and polymers in drug delivery,Informa Health Care,New York,NY,2002;Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,p.92)。下文更详细地描述了上述每一类渗透促进剂。

[0693] 表面活性剂(或“表面活性剂”)是化学实体,当溶解在水溶液中时,会降低溶液的表面张力或水溶液与另一种液体之间的界面张力,从而增强了通过粘膜对RNAi药剂的吸收。除了胆汁盐和脂肪酸之外,这些渗透促进剂包括例如十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯-9-月桂基醚和聚氧乙烯-20-十六烷基醚)(参见例如Malmsten,M.Surfactants and polymers in drug delivery,Informa Health Care,New York,NY,2002;Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,p.92);和全氟化学乳剂,例如FC-43(Takahashi等,J.Pharm.Pharmacol.,1988,40,252)。

[0694] 用作渗透促进剂的各种脂肪酸及其衍生物包括例如油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、

肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、单油精(1-单油酰基-外消旋甘油)、双月桂酸、辛酸、花生四烯酸、甘油1-单癸酸酯、1-十二烷基环庚烷-2-酮、酰基肉碱、酰基胆碱、其C1-20烷基酯(例如,甲基、异丙基和叔丁基)、及其单甘酯和双甘酯(即油酸、月桂酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸等)(参见例如Touitou,E.,等Enhancement in Drug Delivery,CRC Press,Danvers,MA,2006;Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,p.92;Muranishi,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990,7,1-33;El Hariri等,J.Pharm.Pharmacol.,1992,44,651-654)。

[0695] 胆汁的生理作用包括促进脂质和脂溶性维生素的分散和吸收(参见例如Malmsten,M.Surfactants and polymers in drug delivery,Informa Health Care,New York,NY,2002;Brunton,Chapter 38 in:Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,9th Ed.,Hardman et al.Eds.,McGraw-Hill,New York,1996,pp.934-935)。各种天然胆汁盐及其合成衍生物用作渗透促进剂。因此术语"胆汁盐"包括任何天然存在的胆汁成分以及任何它们的合成衍生物。合适的胆汁盐包括例如胆酸(或其药学上可接受的钠盐、胆酸钠)、脱氢胆酸(脱氢胆酸钠)、脱氧胆酸(脱氧胆酸钠)、葡萄糖胆酸(葡萄糖胆酸钠)、甘胆酸(甘胆酸钠)、甘脱氧胆酸(甘脱氧胆酸钠)、牛磺胆酸(牛磺胆酸钠)、牛磺脱氧胆酸(牛磺脱氧胆酸钠)、鹅去氧胆酸(鹅去氧胆酸钠)、熊去氧胆酸(UDCA)、牛磺酸-24,25-二氢熔融酸钠(STDHF)、乙醇二氢熔融酸钠和聚氧乙烯-9-月桂基醚(POE)(参见例如Malmsten,M.Surfactants and polymers in drug delivery,Informa Health Care,New York,NY,2002;Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,第92页;Swinyard,Chapter 39In:Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.,Gennaro,ed.,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1990,第782-783页;Muranishi,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990,7,1-33;Yamamoto等,J.Pharm.Exp.Ther.,1992,263,25;Yamashita等,J.Pharm.Sci.,1990,79,579-583)。

[0696] 与本公开组合使用的螯合剂可以定义为通过与其形成复合物从溶液中去除金属离子的化合物,从而增强了通过粘膜对RNAi药剂的吸收。关于它们在本公开中用作渗透促进剂,螯合剂具有还用做DNase抑制剂的额外优势,因为大多数表征的DNA核酸酶需要二价金属离子进行催化,因此被螯合剂抑制(Jarrett,J.Chromatogr.,1993,618,315-339)。合适的螯合剂包括但不限于乙二胺四乙酸二钠(EDTA)、柠檬酸、水杨酸(例如水杨酸钠、5-甲氧基水杨酸和高钒酸脂)、胶原的N-酰基衍生物、β-二酮的劳氏-9和N-氨基酰基衍生物(烯胺)(参见例如Katdare,A.等,Excipient development for pharmaceutical,biotechnology,and drug delivery,CRC Press,Danvers,MA,2006;Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,第92页;Muranishi,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990,7,1-33;Buur等,J.Control Rel.,1990,14,43-51)。

[0697] 如在本文中所使用的,非螯合非表面活性剂渗透增强化合物可定义为表现出作为螯合剂或作为表面活性剂的不显著活性但仍增强RNAi药剂通过消化道粘膜的吸收的化合物(参见例如Muranishi,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990,7,1-33)。这类渗透增强剂包括例如不饱和环状脲、1-烷基和1-烯基氮杂环烷酮衍生

物(Lee等,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1991,第92页);和非甾体抗炎药,例如双氯芬酸钠、消炎痛和保泰松(Yamashita等,J.Pharm.Pharmacol.,1987,39,621-626)。

[0698] 还可以将在细胞水平上增强RNAi药剂摄取的药剂添加到本公开的药物和其他组合物中。例如,还已知阳离子脂质,,例如脂质体(Junichi等美国专利号5,705,188)、阳离子甘油衍生物、和聚阳离子分子,例如多聚赖氨酸(WO 97/30731)可增强dsRNA的细胞摄取。

[0699] 其他药剂可用于增强所施用核酸的渗透,其包括二醇类例如乙二醇和丙二醇、吡啶类例如2-吡咯、氮酮、和萜烯,如柠檬烯和薄荷酮。

[0700] vi.赋形剂

[0701] 与载体化合物相比,“药物载体”或“赋形剂”是用于将一种或多种核酸递送至动物的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或其他药理学惰性载体。赋形剂可以是液体或固体,并且在与核酸和给定药学组合物的其他组分组合时,根据计划的给药方式进行选择,以提供所需的体积、稠度等。典型的药物载体包括但不限于粘合剂(例如预糊化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素等);填充剂(例如乳糖和其他糖、微晶纤维素、果胶、明胶、硫酸钙、乙基纤维素、聚丙烯酸酯或磷酸氢钙等);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸、硬脂酸金属盐、氢化植物油、玉米淀粉、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠等);崩解剂(例如淀粉、羟基乙酸淀粉钠等);和润滑剂(例如十二烷基硫酸钠等)。

[0702] 适用于非肠道给药且不会与核酸发生有害反应的药学上可接受的有机或无机赋形剂也可用于配制本公开的组合物。合适的药学上可接受的载体包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。

[0703] 用于局部施用核酸的制剂可以包括无菌或非无菌水溶液、在普通溶剂例如醇中的非水溶液、或核酸在液体或固体油基中的溶液。该溶液还可以包含缓冲剂、稀释剂和其他合适的添加剂。也可以使用适用于非肠道给药且不会与核酸发生有害反应的药学上可接受的有机或无机赋形剂。

[0704] 合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。

[0705] vii.其他组分

[0706] 本公开的组合物可以另外包含在药物组合物中常规发现的其他辅助组分,其在本领域确立的使用水平。因此,例如,组合物可以包含另外的、相容的药学活性材料,例如止痒药、收敛剂、局部麻醉剂或抗炎剂,或可包含用于物理配制本公开组合物的各种急性的额外材料,例如染料、芳香剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增稠剂和稳定剂。然而,这些材料在添加时不应过度干扰本公开组合物的组分的生物活性。制剂可以灭菌,如果需要,可以与辅助剂混合,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂或芳香物质等,它们不会与制剂的核酸发生有害的相互作用。

[0707] 水性悬浮液可包含增强悬浮液粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。悬浮液也可以包含稳定剂。

[0708] 在一些实施方式中,本公开中的药物组合物包含(a)一种或多种RNAi药剂和(b)一种或多种通过非RNAi机制起作用并且可用于治疗HTT相关病症的药剂。这类药剂的例子包

括但不限于单胺抑制剂、利血平、抗惊厥药、抗精神病药和抗抑郁药。

[0709] 这类化合物的毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定,例如用于确定LD_{50}(对50%的群体致死的剂量)和ED_{50}(对50%的群体治疗有效的剂量)。毒性和治疗效应之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示为LD_{50}/ED_{50}的比值。优选表现出高治疗指数的化合物。

[0710] 从细胞培养实验和动物研究中获得的数据可用于制定用于人类的一系列剂量。本公开内容中本文特征的组合物的剂量通常在循环浓度范围内,包括ED_{50},毒性很小或没有毒性。根据所用急性和所用给药途径,剂量可在此范围内变化。对于在本公开的特征的方法中使用的任何化合物,治疗有效剂量可以最初从细胞培养测定来估计。可以在动物模型中配制剂量以实现化合物的循环血浆浓度范围,或在适当时实现靶序列的多肽产物的循环血浆浓度范围(例如实现降低的多肽浓度)、包括在细胞培养中测定的IC_{50}(即达到最大症状抑制一半的测试化合物的浓度)。此类信息可用于更准确地确定人体的有用剂量。例如,可以通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。

[0711] 除了它们的施用,如上所述,本公开的RNAi药剂可以与其他已知的有效治疗由核苷酸重复表达介导的病理过程的药剂组合施用。在任何情况下,给药医师可以基于使用本领域已知的或本文描述的标准功效测量观察到的结果来调整RNAi药剂给药的量和时间。

[0712] VII.药剂盒

[0713] 在某些方面,本公开提供了包括合适容器的药剂盒,该容器包含siRNA化合物的药物制剂,例如双链siRNA化合物,或ssiRNA化合物(例如前体、例如更大的siRNA化合物,其可以被加工成ssiRNA化合物,或编码siRNA化合物的DNA,例如双链siRNA化合物、或ssiRNA化合物或其前体)。

[0714] 此类药剂盒包括一种或多种dsRNA药剂和使用说明,例如用于施用预防或治疗有效量dsRNA药剂的说明。dsRNA药剂可以在小瓶或预填充注射器中。药剂盒可以任选地进一步包括用于施用dsRNA药剂的工具(例如注射装置,例如预填充注射器)、或用于测量C3抑制的工具(例如用于测量HTT mRNA、HTT蛋白和/或HTT活性的抑制的工机具)。用于测量HTT抑制的此类工具可包括用于从受试者获得样品(例如CSF和/或血浆样品)的工具。本发明的药剂盒可任选地进一步包括用于确定治疗有效或预防有效量的工具。

[0715] 在某些实施方式中,药物制剂的各个组分可以在一个容器中提供,例如小瓶或预填充注射器。或者,可以期望在两个或更多个容器中分别提供药物制剂的组分,例如一个容器用于siRNA化合物制剂,且至少另一个用于载体化合物。药剂盒可以以多种不同的装置进行包装,例如一个或多个容器装在一个盒子中。可以组合不同的组分,例如根据药剂盒提供的说明。可以根据本文所述的方法组合组合,例如以制备和施用药物组合物。药剂盒还可以包括递送装置。

[0716] VII.抑制HTT表达的方法

[0717] 本公开还提供了抑制细胞中HTT基因表达的方法。所述方法包括使细胞与有效抑制细胞中HTT表达的量的RNAi药剂例如双链RNAi药剂接触,从而抑制细胞中HTT的表达。在本公开的某些实施方式中,HTT在CNS(例如脑)细胞中被优先抑制。

[0718] 细胞与RNAi药剂例如双链RNAi药剂接触可以在体外或体内进行。使体内细胞与RNAi药剂接触包括使受试者例如人受试者内的细胞或细胞群与RNAi药剂接触。接触细胞的

体外或体内方法的组合也是可能的。

[0719] 如上所述,接触细胞可以是直接的或间接的。此外,可以通过靶向配体实现接触细胞,其包本文所述或本领域已知的任何配体。在一些实施方式中,靶向配体是碳水化合物部分,例如GalNAc配体,或将RNAi药剂引导至感兴趣位点的任何其他配体。

[0720] 如在本文中所使用的,术语“抑制”与“减少”、“沉默”、“下调”、“抑制”和其他类似术语可互换使用,并且包括任何水平的抑制。在某些实施方式中,可以在细胞培养条件下评估例如对于本公开内容的RNAi药剂的抑制水平,例如,其中细胞培养物中的细胞通过Lipofectamine TM介导的转染以10nM或更低、1nM或更低的细胞附近浓度进行转染。可以通过比较细胞培养物中的预处理水平与细胞培养物中的后处理水平来确定给定RNAi药剂的敲低,任选地还与用乱序或其他形式的对照RNAi药剂平行处理的细胞进行比较。细胞培养物中的优选50%或更多的敲低可由此被鉴定为指示已经发生“抑制”或“减少”、“下调”或“抑制”等。明确地考虑,靶mRNA或编码的蛋白水平(以及因此由本公开的RNAi药剂引起的“抑制”程度等)的评估也可以在体内系统中评估本公开的RNAi药剂,在如本领域所述的适当控制的条件下。

[0721] 如在本文中所使用的短语“抑制HTT基因的表达”或“抑制HTT的表达”包括抑制任何HTT基因的表达(例如小鼠HTT基因、大鼠HTT基因、猴HTT基因、或人HTT基因)以及编码HTT蛋白的HTT基因的变体或突变体。因此,HTT基因可以是野生型HTT基因,突变型HTT基因、或转基因HTT基因在基因操作的细胞、细胞群或生物体的背景下。

[0722] “抑制HTT基因的表达”包括任何水平的HTT基因抑制,例如至少部分抑制HTT基因的表达,例如抑制至少20%。在某些实施方式中,抑制为至少30%、至少40%、优选至少50%、至少约60%、至少70%、至少约80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%;或低于化验方法的检测水平。

[0723] HTT基因的表达可以基于与HTT基因表达相关的任何变量水平来评估,例如HTT mRNA水平或HTT蛋白水平,或例如C9orf72扩增蛋白水平。

[0724] 可以通过与对照水平相比这些变量中的一种或多种的绝对或相对水平的降低来评估抑制。对照水平可以是本领域中使用的任何类型的水平,例如给药前基线水平,或从未经处理或用对照(例如例如仅缓冲液对照或非激活剂对照)处理的类似受试者、细胞或样品确定的水平。

[0725] 在本公开的方法的一些实施方式中,HTT基因的表达被抑制至少20%、30%、40%,优选至少50%、60%、70%、80%、85%、90%或95%,或低于方法的检测水平。在某些实施方式中,所述方法包括临床相关的HTT表达抑制,例如用降低HTT表达的药剂治疗受试者后的临床相关结果所证明的。

[0726] HTT基因表达的抑制可以通过由其中转录HTT基因并且已经或已经被处理(例如通过将一个或多个细胞与本公开的RNAi药剂接触,或通过将本公开的RNAi药剂施用于其中存在或曾经存在细胞的受试者)使得HTT基因表达被抑制的第一细胞或细胞群(例如此类细胞可能存在于来自受试者的样品中)例如表达的mRNA量的减少来证明,与第二细胞或细胞群相比,该第二细胞或细胞群与第一细胞或细胞群基本相同,但未经过或未经过如此处理(对照细胞未用RNAi药剂处理或未用靶向感兴趣基因的RNAi药剂处理)。抑制程度可以表示为:

[0727] $$\frac{(\text{mRNA in controlcells})-(\text{mRNA in treatedcells})}{(\text{mRNA in controlcells})}\bullet 100\%$$

[0728] 在其他实施方式中,HTT基因表达的抑制可以根据与HTT基因表达例如HTT蛋白表达功能相关的参数的降低来评估。HTT基因沉默可以在任何表达HTT的细胞中确定,无论是内源的还是来自表达构建体的异源的,并且通过本领域已知的任何测定。

[0729] HTT蛋白表达的抑制可以通过细胞或细胞群表达的HTT蛋白水平的降低(例如来自受试者的样品中表达的蛋白水平)来表现。如上所述,对于mRNA抑制的评估,处理的细胞或细胞群中蛋白表达水平的抑制可以类似地表示为对照细胞或细胞群中蛋白水平的百分比。

[0730] 可用于评估HTT基因表达的抑制的对照细胞或细胞群包括尚未与本公开的RNAi药剂接触的细胞或细胞群。例如,对照细胞或细胞群可以在用RNAi药剂治疗受试者之前来源于个体受试者(例如人或动物受试者)。

[0731] 可以使用本领域已知的用于评估mRNA表达的任何方法来确定由细胞或细胞群表达的HTT mRNA水平。在一个实施方式中,样品中HTT的表达水平通过检测转录的多核苷酸或其部分,例如HTT基因的mRNA来确定。可以使用RNA提取技术从细胞中提取RNA,其包括例如使用酸性苯酚/异硫氰酸胍提取(RNAzol B;Biogenesis)、RNeasy™ RNA制备药剂盒(Qiagen®)或PAXgene(PreAnalytix,Switzerland)。利用核糖核酸杂交的典型测定形式包括连续测定、RT-PCR、RNase保护测定、RNA印迹、原位杂交和微阵列分析。可以使用WO2012/177906中描述的方法检测循环HTT mRNA,其全部内容通过引用并入本文。

[0732] 在一些实施方式中,使用核酸探针确定HTT的表达水平。如在本文中所使用的术语"探针"是指能够选择性结合特定HTT核酸或蛋白或其片段的任何分子。探针可以由本领域技术人员合成,或衍生自适当的生物制剂。探针可以特异地设计用于标记。可用作探针的分子的例子包括但不限于RNA、DNA、蛋白、抗体或有机分子。

[0733] 分离的mRNA可用于杂交或扩增测定,包括但不限于Southern或Northern分析、聚合酶链式反应(PCR)分析和探针阵列。一种用于确定mRNA的方法包括将分离的mRNA与可以与HTT mRNA杂交的核酸分子(探针)接触。在一个实施方式中,将mRNA固定在固体表面并与探针接触,例如通过在琼脂糖凝胶上运行分离的mRNA并将mRNA从凝胶转移到膜上,例如醋酸纤维素膜。在另一个实施方式中,探针被固定在固体表面上并且mRNA与探针接触,例如在Affymetrix®基因芯片阵列中。熟练的技术人员可以容易地采用已知的mRNA检测方法来确定HTT mRNA的水平。

[0734] 用于确定样品中HTT表达的水平的另一种方法包括样品中例如mRNA的核酸扩增或逆转录酶(以制备cDNA)过程,例如通过RT-PCR(Mullis,1987,美国专利号4,683,202提出的实验实施方式)、连接酶链反应(Barany(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:189-193)、自持序列复制(Guatelli等(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA87:1874-1878)、转录扩增系统(Kwoh等(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:1173-1177)、Q-Beta复制品(Lizardi等(1988)Bio/Technology6:1197)、滚环复制(Lizardi等,美国专利号5,854,033)或任何其他核酸扩增方法,然后使用本领域技术人员熟知的技术检测扩增的分子。如果核酸分子以非常低的数量存在,这些检测方案对于检测核酸分子特别有用。在本公开的特定方面,HTT表达的水平通过定量荧光RT-PCR(即TaqMan™系统)、通过Dual-Glo®荧光素酶测定、或通过

其他领域公认的用于测量HTT表达或mRNA水平的方法来确定。

[0735] HTT mRNA的表达水平可以使用膜印迹(例如用于杂交分析,例如northern、southern、斑点等)或微孔、样品管、凝胶、珠子或纤维(或任何包含结合的核酸的固体支持物)来监测。参见美国专利号5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195和5,677,195,其通过引用并入本文。HTT表达水平的测定还可以包括在溶液中使用核酸探针。

[0736] 在一些实施方式中,使用分支DNA(bDNA)测定或实时PCR(qPCR)评估mRNA表达水平。该PCR方法的使用在本文呈现的实施例中进行了描述和举例说明。此类方法也可用于HTT核酸的检测。

[0737] 可以使用本领域已知的用于测量蛋白水平的任何方法来确定HTT蛋白表达水平。此类方法包括例如电泳、毛细管电泳、高效液相色谱(HPLC)、薄层色谱(TLC)、超扩散色谱法、液体或凝胶沉淀反应、吸收广谱、比色测定、分光光度测定、流式细胞术、免疫扩散(单次或双次)、免疫电泳、蛋白印迹、放射免疫分析(RIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、免疫荧光测定、电化学发光测定等。此类测定也可用于检测指示HTT蛋白存在或复制的蛋白。

[0738] 在一些实施方式中,本公开的方法在治疗HTT相关疾病的功效通过HTT mRNA水平的降低来评估(例如通过评估CSF样品和/或血浆样品的HTT水平,通过脑活检或其他)。

[0739] 在本公开方法的一些实施方式中,将RNAi药剂施用于受试者使得RNAi药剂递送至受试者内的特定位点。HTT表达的抑制可以使用来自受试者内特定位点例如CNS细胞的样品中HTT mRNA或HTT蛋白的水平或水平变化的测量来评估。在某些实施方式中,所述方法包括临床相关的HTT表达抑制,例如用降低HTT表达的药剂治疗受试者后的临床相关结果所证明的,例如尾状核萎缩的稳定或抑制(例如通过体积MRI(vMRI))、受试者脑脊液样品中神经丝轻链(Nfl)水平的稳定或降低、突变HTT mRNA或切割的突变HTT蛋白减少、例如全长突变HTT mRNA或蛋白和切割的突变HTT mRNA或蛋白的一种或两种、和统一亨廷顿病评分量表(UHDRS)评分稳定或改善。

[0740] 如在本文中所使用的,术语检测或确定分析物的水平应理解为表示执行步骤以确定材料例如蛋白、RNA是否存在。如在本文中所使用的,检测或确定的方法包括检测或确定低于所用方法的检测水平的分析物水平。

[0741] IX.治疗或预防HTT相关疾病的方法

[0742] 本公开还提供了使用本公开的RNAi药剂或本公开的包含RNAi药剂的组合物以减少或抑制细胞中HTT表达的方法。所述方法包括使细胞与本公开的dsRNA接触并将细胞维持足够时间以获得HTT基因的mRNA转录物的降解,从而抑制细胞中HTT基因的表达。可以通过本领域已知的任何方法评估基因表达的降低。例如,HTT表达的降低可以通过使用本领域普通技术人员常规的方法确定HTT的mRNA表达水平来确定,例如RNA印迹法、qRT-PCR;通过使用本领域普通技术人员常规的方法来确定HTT的蛋白水平,例如蛋白印迹法、免疫学技术。

[0743] 在本公开的方法中,可以在体外或体内接触细胞,即细胞可以在受试者体内。

[0744] 适合使用本公开方法进行治疗的细胞可以是表达HTT基因的任何细胞。适用于本公开方法的细胞可以是哺乳动物细胞,例如灵长类细胞(例如人细胞或非人灵长类细胞,例如猴细胞或黑猩猩细胞)、非灵长类细胞(例如大鼠细胞或小鼠细胞)。在一个实施方式中,细胞是人细胞,例如人CNS细胞。

[0745] HTT表达在细胞中被抑制至少约30、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、

98、99或约100％,即低于检测水平。在优选的实施方式中,HTT表达被抑制至少50％。

[0746] 本公开的体内方法可以包括向受试者施用包含RNAi药剂的组合物,其中RNAi药剂包含与待治疗哺乳动物的HTT基因的RNA转录物的至少一部分互补的核苷酸序列。当待治疗的生物体是哺乳动物例如人时,可以通过本领域已知的任何方法施用组合物,其包括但不限于口服、腹膜内或肠胃外途径,包括颅内(例如心室内、脑实质内和鞘内)、静脉内、肌内、玻璃体内、皮下、透皮、气道(气溶胶)、鼻腔、直肠和局部(包括口腔和舌下)给药。在某些实施方式中,组合物通过静脉输注或注射给药。在某些实施方式中,组合物通过皮下注射给药。在某些实施方式中,组合物通过鞘内注射给药。

[0747] 在一些实施方式中,给药是通过积存注射。积存注射可能会在较长时间内以一致的方式释放RNAi药剂。因此,积存注射可降低获得所需效果所需的给药频率,例如所需的HTT抑制或治疗或预防效果。积存注射也可以提供更一致的血清浓度。积存注射可包括皮下注射或肌内注射。在优选的实施方式中,积存注射是皮下注射。

[0748] 在一些实施方式中,给药通过泵。该泵可以是外部泵或手术植入的泵。在某些实施方式中,泵是皮下植入的渗透泵。在其他实施方式中,泵是输液泵。输液泵可用于颅内、静脉内、皮下、动脉或硬膜外输液。在优选的实施方式中,输液泵是皮下输液泵。在其他实施方式中,泵是外科植入的泵,其将递送RNAi药剂至CNS。

[0749] 可以基于是否需要局部或全身治疗以及基于待治疗的区域来选择给药方式。可选择给药途径和部位以增强靶向性。

[0750] 一方面,本公开还提供了抑制哺乳动物中HTT基因表达的方法。所述方法包括向不如动物施用包含靶向哺乳动物细胞中的HTT基因的dsRNA的组合物,并维持哺乳动物足够时间以获得HTT基因的mRNA转录物的降解,从而抑制细胞中HTT基因的表达。基因表达的降低可以通过本领域已知的任何方法和通过如本文所述的方法例如qRT-PCR来评估。蛋白产生的降低可以通过本领域已知的任何方法和通过如本文所述的方法例如ELISA来评估。在一个实施方式中,CNS活检样品或脑脊液(CSF)样品用作用于监测HTT基因或蛋白表达(或因此的替代物)减少的组织材料。

[0751] 本公开还提供了对其有需要的受试者的治疗方法。本公开的治疗方法包括以治疗有效量的靶向HTT基因的RNAi药剂或包含靶向HTT基因的RNAi药剂的药物组合物向受试者(例如将受益于HTT表达抑制的受试者)施用本公开的RNAi药剂。

[0752] 此外,本公开提供了在受试者中预防、治疗或抑制HTT相关疾病或病症(例如亨廷顿氏病)的进展的方法。所述方法包括向受试者施用治疗有效量的任何RNAi药剂,例如dsRNA,或本文提供的药物组合物,从而预防、治疗或抑制受试者中HTT相关疾病或病症的进展。

[0753] 本公开的RNAi药剂可以作为"游离RNAi药剂"施用。游离RNAi药剂在不存在药物组合物的情况下施用。裸RNAi药剂可以在合适的缓冲溶液中。缓冲溶液可包含乙酸酯、柠檬酸酯、醇溶蛋白、碳酸酯、或磷酸酯、或其任意组合。在一个实施方式中,缓冲溶液是磷酸脂缓冲盐水(PBS)。可以调节包含RNAi药剂的缓冲溶液的pH和渗透压,以使其适合施用于受试者。

[0754] 或者,本公开的RNAi药剂可以作为药物组合物施用,例如dsRNA脂质体制剂。

[0755] 将受益于HTT基因表达的减少或抑制的受试者是那些患有HTT相关疾病例如亨廷

顿氏病的受试者。

[0756] 本公开还提供了施用RNAi药剂或其药物组合物的方法,例如用于治疗将受益于HTT表达的减少或抑制的受试者,例如患有HTT相关病症的受试者,与其他药物或其他治疗方法合用,例如已知药物或已知治疗方法,例如目前用于治疗这些疾病的那些。例如,在某些实施方式中,靶向HTT的RNAi药剂与例如可用于治疗本文其他地方所述或本领域已知的HTT相关病症的药剂组合施用。例如,适用于治疗将受益于HTT表达减少的受试者(例如患有HTT相关病症的受试者)的其他药剂可以包括目前用于治疗HTT症状的药剂。RNAi药剂和另外的治疗药剂可以同时或以相同的组合施用,例如鞘内施用、或另外的治疗药剂可以作为单独组合物的一部分或在分开的时间或通过本领域已知或本文所述的另一种方法施用。

[0757] 示例性的另外的治疗剂包括例如单胺抑制剂,例如丁苯那嗪(Xenazine)、苯那嗪(Austedo)和利血平、抗惊厥药,例如丙戊酸(Depakote,Depakene,Depacon)和氯硝西泮(Klonopin),抗精神病药,例如利培酮(Risperdal)和氟哌啶醇(Haldol),以及抗抑郁药,例如帕罗西汀(Paxil)。

[0758] 在一个实施方式中,所述方法包括施用本文特征的组合物使得靶HTT基因的表达降低至少一个月。在优选的实施方式中,表达降低至少2个月、3个月或6个月。

[0759] 优选地,可用于本文特征的方法和组合物的RNAi药剂特异性地靶向靶HTT基因的RNA(初级的或加工的)。可以如本文所述制备和实施使用RNAi药剂抑制这些基因表达的组合物和方法。

[0760] 根据本公开的方法施用dsRNA可导致患有HTT相关病症的患者中此类疾病或病症的严重性、体征、症状或标志物降低。在此上下文中,"降低"是指该水平的统计学显著或临床显著降低。降低可以是例如至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或约100%。

[0761] 可以评估治疗或预防疾病的功效,例如通过测量疾病进展、疾病缓解、症状严重程度、疼痛减轻、生活质量、维持治疗效果所需的药物剂量、疾病标志物水平或适用于正在治疗或预防的给定疾病的任何其他可测量参数。通过测量这些参数中的任何一种或参数的任何组合来监测治疗或预防的功效完全在本领域技术人员的能力范围内。例如,可以评估治疗HTT相关病症的功效,例如通过定期监测受试者的情况。后期读数与初始读数的比较为医生提供治疗是否有效的指示。通过测量这些参数中的任何一种或参数的任何组合来监测治疗或预防的功效完全在本领域技术人员的能力范围内。关于靶向HTT的RNAi药剂或其药物组合物的施用,"有效对抗"HTT相关病症表明以临床上适当的方式给药对至少有统计学意义的部分患者产生有益效果,例如症状改善、治愈、疾病减少、寿命延长、生活质量改善或熟悉治疗HTT相关疾病和相关原因的医生普遍认为是积极的其他作用。

[0762] 当疾病状态的一个或多个参数在统计学上有显著改善,或者没有恶化或者出现原本预期的症状时,治疗或预防效果是明显的。例如,疾病的可测量参数中至少10%、优选至少20%、30%、40%、50%或更多的有利变化可以指示有效治疗。还可以使用本领域已知的给定疾病的实验动物模型来判断给定RNAi药剂药物或该药物制剂的功效。当使用实验动物模型时,当观察到标志物或症状在统计学上显著降低时,就证明了治疗的功效。

[0763] 或者,可以通过诊断领域的技术人员基于临床接受的疾病严重程度分级量表确定的疾病严重程度的降低来测量功效。导致例如使用适当量表测量的疾病严重程度减轻的任

何积极变化代表使用如本文所述的RNAi药剂或RNAi药剂制剂进行的充分治疗。

[0764] 可以向受试者施用治疗有效量的dsRNA,例如约0.01mg/kg至约200mg/kg。

[0765] RNAi药剂可以定期通过鞘内、玻璃体注射或在一段时间内通过静脉内输注给药。在某些实施方式中,在初治方案后,可以以较低频率施用治疗。RNAi药剂的施用可以降低例如在患者的细胞、组织、血液、CSF样品或其他隔室中的HTT水平至少20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或者约99%或更多。在优选的实施方式中,RNAi药剂的施用可以降低例如在患者的细胞、组织、血液、CSF样品或其他隔室中HTT水平至少50%。

[0766] 在给予全剂量的RNAi药剂之前,可以施用患者较小的剂量,例如5%输注反应,并监测不良反应,例如变态反应。在另一个例子中,可以监测患者的不需要的免疫刺激作用,例如增加的细胞因子(例如TNF-α或INF-α)水平增加。

[0767] 或者,可以皮下施用RNAi药剂,即通过皮下注射。一次或多次注射可用于向受试者递送所需的例如每月剂量的RNAi药剂。注射可以在一段时间内重复。可以定期重复给药。在某些实施方式中,在初治方案后,可以以较低频率施用治疗。重复剂量方案可包括定期施用治疗量的RNAi药剂,例如每月一次或延长至每一度一次、每年两次、每年一次。在某些实施方式中,约每月一次至约每季度一次(即约每三个月一次)施用RNAi药剂。

[0768] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料可用于本发明特征的RNAi药剂和方法的实践或测试,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用整体并入。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。此外,材料、方法和实施例仅是说明性的而不是限制性的。

[0769] 实施例

[0770] 实施例1.RNAi药剂设计、合成、选择和体外评估

[0771] 本实施例描述了HTT RNAi药剂的设计、合成、选择和体外评估的方法。

[0772] 药剂来源

[0773] 在本文未具体给出药剂来源的情况下,该药剂可以从分子生物学药剂的任何供应商处以用于分子生物学的质量/纯度标准获得。

[0774] 生物信息学

[0775] 靶向人亨廷顿转录物(HTT;人NCBI refseqID NM_002111.8;NCBI GeneID:3064)或小鼠HTT转录物(HTT;小鼠NCBI refseqID NM_010414.3;NCBI GeneID:15194)的siRNA是使用定制的R和Python脚本设计的。人NM_002111REFSEQ mRNA,版本8,长度为13,498个碱基。小鼠NM_010414REFSEQ mRNA,版本3,长度为13,237个碱基。

[0776] 此外,靶向人亨廷顿转录物外显子1(HTT;人NCBI refseqID NM_002111.8;NCBI GeneID:3064)的siRNA是使用定制的R和Python脚本设计的。

[0777] 未修饰的HTT有义链和反义链核苷酸序列的详细列表显示在表2、5、8、11、14、18、21、25、28、30和33中。修饰的HTT有义链和反义链核苷酸序列的详细列表显示在表3、6、9、12、15、17、20、24、27、29和32中。

[0778] 应当理解,在整个申请中,不带小数的双链体名称等同于仅引用双链体的批号的带小数的双链体名称。例如,AD-564727等同于AD-564727.1。

[0779] 细胞培养和转染

[0780] 通过将每孔4.9μL Opti-MEM和0.1μL RNAiMAX(Invitrogen,Carlsbad CA.cat#13778-150)添加到每孔5μL siRNA双链体中,每个siRNA双链体重复4次,将细胞转染到384孔板,并在室温下孵育15分钟。然后将包含约$5x10^3$个细胞的40μL MEDIA加入到siRNA混合物中。在RNA纯化之前将细胞培养24小时。实验在50nM、10nM、1nM和0.1nM下进行。用EMEM:F12培养基(Gibco目录号11765054)在人神经母细胞瘤BE(2)C细胞(ATCC CRL-2268)中进行转染实验。

[0781] 细胞培养和384-孔转染

[0782] 在转染前不到1小时新鲜分离的原代食蟹猴肝细胞(PCH)在原代干细胞培养基中生长。Hep3B细胞在适合的培养基中生长。通过将每孔14.8μl Opti-MEM和0.2μl Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen,CarlsbadCA.cat#13778-150)添加到每孔5μL siRNA双链体中。然后将混合物在室温下孵育15分钟。然后将80μl不含抗生素且包含约$2x10^4$个细胞的完全生长培养基添加到siRNA混合物中。在RNA纯化之前将细胞培养24小时。Hep3B中的单剂量实验在50nM、10nM、1nM和0.1nM最终双链体浓度下进行。PCH中的单剂量实验在50nM、10nM、1nM和0.1nM最终双链体浓度下进行。

[0783] 使用DYNABEADS mRNA分离药剂盒分离总RNA

[0784] 使用DYNABEAD(Invitrogen,cat#61012)在BioTek-EL406平台上使用自动化方案分离RNA。简而言之,将70μL裂解/结合缓冲液和10μL包含3μL磁珠的裂解缓冲液添加到带有细胞的板中。将板在电磁振动筛上在室温下孵育10分钟,然后捕获磁珠并去除上清液。然后用150μL洗涤缓冲液A洗涤珠结合的RNA2次,并用洗涤缓冲液B洗涤一次。然后用150μL洗脱缓冲液清洗珠子,重新捕获并去除上清液。

[0785] 使用ABI高容量cDNA逆转录药剂盒(Applied Biosystems,Foster City,CA,Cat#4368813)合成cDNA

[0786] 每次反应将10μL包含1μL 10X缓冲液、0.4μL 25X dNTP、1μL 10x随机引物、0.5μL逆转录酶、0.5μL RNase抑制剂和6.6μL H_2O的预混液添加到上面分离的RNA中。将板密封、混合并在电磁振动筛上在室温下孵育10分钟,然后在37℃下孵育2小时。

[0787] 实时PCR

[0788] 将2μL cDNA添加到包含0.5μL人或小鼠GAPDH TaqMan探针(ThermoFisher cat 4352934E或4351309)和0.5μL合适的HTT探针(市售,例如,来自Thermo Fisher)和5μL Lightcycler 480探针的主混合物中在384孔板(Roche cat#04887301001)中的每孔预混液(Roche Cat#04887301001)。实时PCR在LightCycler 480实时PCR系统(Roche)中进行。用N=4测试每个双链体,并将数据归一化为用非靶向对照siRNA转染的细胞。为了计算相对倍数变化,使用ΔΔCt方法分析实时数据,并将其归一化为用非靶向对照siRNA转染的细胞进行的测定。

[0789] 表2和表3中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表4。

[0790] 表5和表6中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表7。

[0791] 表8和表9中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表10。

[0792] 表11和表12中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表13。

[0793] 表14和表15中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表16。

[0794] 表17和表18中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表19。

[0795] 表20和表21中列出的dsRNA药剂在Hep3B细胞中的筛选结果见表22。

[0796] 表20和表21中列出的dsRNA药剂在原代食蟹猴肝细胞(PCH)中的筛选结果见表23。

[0797] 表24和表25中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表26。

[0798] 表27和表28中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表34。

[0799] 表29和表30中列出的dsRNA药剂在BE(2)C细胞中的筛选结果见表31。

[0800] 表1.用于核酸序列表示的核苷酸单体的缩写。应当理解,当这些单体存在于寡核苷酸时,它们通过5'-3'-磷酸二酯键相互连接。

[0801]

缩写	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸
Ab	β-L-腺苷-3'-磷酸
Abs	β-L-腺苷-3'-硫代磷酸
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸
As	腺苷-3'-硫代磷酸
C	胞苷-3'-磷酸
Cb	β-L-胞苷-3'-磷酸
Cbs	β-L-胞苷-3'-硫代磷酸
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸
G	鸟苷-3'-磷酸
Gb	β-L-鸟苷-3'-磷酸
Gbs	β-L-鸟苷-3'-硫代磷酸
Gf	2'-氟鸟苷-3'-磷酸
Gfs	2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸
Gs	鸟苷-3'-硫代磷酸
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
U	尿苷-3'-磷酸
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸
Ufs	2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸
Us	尿苷-3'-硫代磷酸
N	任何核苷酸，修饰或未修饰的
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸
as	2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸

[0802]

缩写	核苷酸
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸
cs	2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸
g	2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸
gs	2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
s	硫代磷酸键
L10	N-（胆甾基羧酰胺甲丙烯基）-4-羟脯氨酸（Hyp-C6-Chol）
L96	N-[tris（GalNAc 烷基）-氨基十二烷基]-4-羟脯氨酸 Hyp-（GalNAc 烷基）3
Y34	2-羟甲基四氢呋喃基-4-甲氧基-3-磷酸（碱性 2'-OMe 呋喃糖）
Y44	反向碱性 DNA（2-羟甲基四氢呋喃-5-磷酸）
(Agn)	腺苷二醇核酸（GNA）
	胞苷二醇核酸（GNA）
(Ggn)	鸟苷二醇核酸（GNA）
(Tgn)	胸苷二醇核酸（GNA）S-异构体
P	磷酸脂
VP	膦酸乙烯酯
dA	2'-脱氧腺苷-3'-磷酸
dAs	2'-脱氧腺苷-3'-硫代磷酸
dC	2'-脱氧胞苷-3'-磷酸
dCs	2'-脱氧胞苷-3'-硫代磷酸
dG	2'-脱氧鸟苷-3'-磷酸
dGs	2'-脱氧鸟苷-3'-硫代磷酸
dT	2'-脱氧胸苷-3'-磷酸
dTs	2'-脱氧胸苷-3'-硫代磷酸
dU	2'-脱氧尿苷
dUs	2'-脱氧尿苷-3'-硫代磷酸
(Ahd)	2'-O-十六烷基腺苷-3'-磷酸
(Ahds)	2'-O-十六烷基腺苷-3'-硫代磷酸
(Chd)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-磷酸
(Chds)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-硫代磷酸
(Ghd)	2'-O-十六烷基-鸟苷-3'-磷酸
(Ghds)	2'-O-十六烷基-鸟苷-3'-硫代磷酸
(Uhd)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-磷酸

[0803]

缩写	核苷酸
(Uhds)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-硫代磷酸
(C2p)	胞苷-2'-磷酸
(G2p)	鸟苷-2'-磷酸
(U2p)	尿苷-2'-磷酸
(A2p)	腺苷-2'-磷酸

[0804]

表 2. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义链和反义链序列

双链体名	有义序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-384118.1	GGACUAAAACUUUUUAUCAAA	15	NM_010414.3_12016-12036_s	12016-12036	UUUGAUAAAAAGUUUUAGUCCCU	216	NM_010414.3_12014-12036_as	12014-12036
AD-380543.1	CUCUGUUACCAGCUACUACAU	16	NM_010414.3_7846-7866_G21U_s	7846-7866	AUGUAGUAGCUGGUAACAGAGAA	217	NM_010414.3_7844-7866_C1A_as	7844-7866
AD-380533.1	CCUGUCCCUUCUCUGUUACCA	17	NM_010414.3_7836-7856_s	7836-7856	UGGUAACAGAGAAGGGACAGGAU	218	NM_010414.3_7834-7856_as	7834-7856
AD-384038.1	UUUGUGAGUCUAGCAUCUGAU	18	NM_010414.3_11916-11936_G21U_s	11916-11936	AUCAGATGCUAGACUCACAAAGC	219	NM_010414.3_11914-11936_C1A_as	11914-11936
AD-380805.1	GAUCAGUGAAGUGGUUCGAUU	19	NM_010414.3_8189-8209_C21U_s	8189-8209	AAUCGAACCACUUCACUGAUCAG	220	NM_010414.3_8187-8209_G1A_as	8187-8209
AD-380117.1	CCUCUGGUAUGGAAACUCGGU	20	NM_010414.3_7338-7358_G21U_s	7338-7358	ACCGAGTUUCCAUACCAGAGGAG	221	NM_010414.3_7336-7358_C1A_as	7336-7358
AD-381341.1	AGAGUCCUUGGUCAAGCUAAU	21	NM_010414.3_8789-8809_G21U_s	8789-8809	AUUAGCTUGACCAAGGACUCUGU	222	NM_010414.3_8787-8809_C1A_as	8787-8809
AD-3	UUCAACCUAAGCC	22	NM_010414.3_6525-6545	6525-6545	AGCCAAAAGGCUUA	223	NM_010414.3_6523-6545	6523-6545

[0805]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
79426.1	UUUUGGCU		25-6545_s		GGUUGAACU		545_as	
AD-80888.1	UGACAGAACUACG GAGAGUGU	23	NM_010414.3_8272-8292_C21U_s	8272-8292	ACACUCTCCGUAGU UCUGUCAGC	224	NM_010414.3_8270-8292_G1A_as	8270-8292
AD-84841.1	CUCCAUGUGUGCU UGUCACAU	24	NM_010414.3_12871-12891_C21U_s	12871-12891	AUGUGACAAGCACA CAUGGAGGG	225	NM_010414.3_12869-12891_G1A_as	12869-12891
AD-80853.1	CGAACGUACCCAG UUUGAAAU	25	NM_010414.3_8237-8257_s	8237-8257	AUUUCAAACUGGGU ACGUUCGGU	226	NM_010414.3_8235-8257_as	8235-8257
AD-79602.1	AUACCACAUCAUA CCAGUCUU	26	NM_010414.3_6739-6759_C21U_s	6739-6759	AAGACUGGUAUGAU GUGGUAUCA	227	NM_010414.3_6737-6759_G1A_as	6737-6759
AD-82484.1	CUGCAUGUGACAA AGUUUAUU	27	NM_010414.3_10129-10149_G21U_s	10129-10149	AAUAAACUUUGUCA CAUGCAGCA	228	NM_010414.3_10127-10149_C1A_as	10127-10149
AD-80741.1	UUCACUCCUGUUC GCAGUUUC	28	NM_010414.3_8104-8124_s	8104-8124	GAAACUGCGGAACAG GAGUGAAUA	229	NM_010414.3_8102-8124_as	8102-8124
AD-80534.1	CUGUCCCUUCUCU GUUACCAU	29	NM_010414.3_7837-7857_G21U_s	7837-7857	AUGGUAACAGAGAA GGGACAGGA	230	NM_010414.3_7835-7857_C1A_as	7835-7857

[0806]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-384053.1	UCUGAGAAUGGGACUCAAUUU	30	NM_010414.3_11931-11951_s	11931-11951	AAAUUGAGUCCCAUUCUCAGAUG	231	NM_010414.3_11929-11951_as	11929-11951
AD-380916.1	UCAGAAGAUGAGAUCCUCAUU	31	NM_010414.3_8298-8318_s	8298-8318	AAUGAGGAUCUCAUCUUCUGAAG	232	NM_010414.3_8296-8318_as	8296-8318
AD-380402.1	CCACUGAAGGCUCUCGAUACU	32	NM_010414.3_7704-7724_C21U_s	7704-7724	AGUAUCGAGAGCCUUCAGUGGCU	233	NM_010414.3_7702-7724_G1A_as	7702-7724
AD-381464.1	GAGUCUGUGAUUGUAGCUAUU	33	NM_010414.3_8946-8966_G21U_s	8946-8966	AAUAGCTACAAUCACAGACUCGC	234	NM_010414.3_8944-8966_C1A_as	8944-8966
AD-379729.1	UCAUGGCAUUUGAUCCAUGAU	34	NM_010414.3_6888-6908_G21U_s	6888-6908	AUCAUGGAUCAAAUGCCAUGACA	235	NM_010414.3_6886-6908_C1A_as	6886-6908
AD-381065.1	ACGGCAUCCUCUAUGUGUUGU	35	NM_010414.3_8452-8472_G21U_s	8452-8472	ACAACACAUAGAGGAUGCCGUGC	236	NM_010414.3_8450-8472_C1A_as	8450-8472
AD-379466.1	UGAGCGAGAUUGCUAAUGGCU	36	NM_010414.3_6565-6585_C21U_s	6565-6585	AGCCAUTAGCAAUCUCGCUCAUG	237	NM_010414.3_6563-6585_G1A_as	6563-6585
AD-380885.1	CGCUGACAGAACUACGGAGAU	37	NM_010414.3_8269-8289_G21U_s	8269-8289	AUCUCCGUAGUUCUGUCAGCGUC	238	NM_010414.3_8267-8289_C1A_as	8267-8289

[0807]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-379897.1	AAGCAGGUCACAUACUCCAAU	38	NM_010414.3_7097-7117_G21U_s	7097-7117	AUUGGAGUAUGUGACCUGCUUUC	239	NM_010414.3_7095-7117_C1A_as	7095-7117
AD-381124.1	CCAGUUGUUAGUGACUAUCUU	39	NM_010414.3_8511-8531_G21U_s	8511-8531	AAGAUAGUCACUAACAACUGGAA	240	NM_010414.3_8509-8531_C1A_as	8509-8531
AD-380807.1	UCAGUGAAGUGGUUCGAUCUU	40	NM_010414.3_8191-8211_C21U_s	8191-8211	AAGAUCGAACCACUUCACUGAUC	241	NM_010414.3_8189-8211_G1A_as	8189-8211
AD-380806.1	AUCAGUGAAGUGGUUCGAUCU	41	NM_010414.3_8190-8210_s	8190-8210	AGAUCGAACCACUUCACUGAUCA	242	NM_010414.3_8188-8210_as	8188-8210
AD-384843.1	CCAUGUGUGCUUGUCACACUU	42	NM_010414.3_12873-12893_C21U_s	12873-12893	AAGUGUGACAAGCACACAUGGAG	243	NM_010414.3_12871-12893_G1A_as	12871-12893
AD-381257.1	UUUCAGCAUCUGUGAUACAGA	43	NM_010414.3_8653-8673_s	8653-8673	UCUGUATCACAGAUGCUGAAAAU	244	NM_010414.3_8651-8673_as	8651-8673
AD-380408.1	AAGGCUCUCGAUACCAGAUUU	44	NM_010414.3_7710-7730_s	7710-7730	AAAUCUGGUAUCGAGAGCCUUCA	245	NM_010414.3_7708-7730_as	7708-7730
AD-3	UAGAUGACUUCUU	45	NM_010414.3_9052-9072	9052-9072	AAGGUGGAAAGAAG	246	NM_010414.3_9050-9072	9050-9072

[0808]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
81570.1	UCCACCUU		52-9072_C21U_s		UCAUCUAGG		072_G1A_as	
AD-380093.1	GUUAACAGCUAUACUCGUGUU	46	NM_010414.3_7314-7334_G21U_s	7314-7334	AACACGAGUAUAGCUGUUAACUA	247	NM_010414.3_7312-7334_C1A_as	7312-7334
AD-381148.1	UCCAACCUCAAAGGAAUAGCU	47	NM_010414.3_8535-8555_C21U_s	8535-8555	AGCUAUUCCUUUGAGGUUGGACA	248	NM_010414.3_8533-8555_G1A_as	8533-8555
AD-379475.1	UUGCUAAUGGCCAAAAGAGUU	48	NM_010414.3_6574-6594_C21U_s	6574-6594	AACUCUUUUGGCCAUUAGCAAUC	249	NM_010414.3_6572-6594_G1A_as	6572-6594
AD-381142.1	CUGCUGUCCAACCUCAAAGGA	49	NM_010414.3_8529-8549_s	8529-8549	UCCUUUGAGGUUGGACAGCAGAU	250	NM_010414.3_8527-8549_as	8527-8549
AD-380852.1	CCGAACGUACCCAGUUUGAAA	50	NM_010414.3_8236-8256_s	8236-8256	UUUCAAACUGGGUACGUUCGGUG	251	NM_010414.3_8234-8256_as	8234-8256
AD-379935.1	AAGUAGACUCAGAUAUACAAA	51	NM_010414.3_7135-7155_s	7135-7155	UUUGUATAUCUGAGUCUACUUCC	252	NM_010414.3_7133-7155_as	7133-7155
AD-381117.1	GCUCAUUCCAGUUGUUAGUGA	52	NM_010414.3_8504-8524_s	8504-8524	UCACUAACAACUGGAAUGAGCUG	253	NM_010414.3_8502-8524_as	8502-8524

[0809]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-380808.1	CAGUGAAGUGGUUCGAUCUCU	53	NM_010414.3_8192-8212_s	8192-8212	AGAGAUCGAACCACUUCACUGAU	254	NM_010414.3_8190-8212_as	8190-8212
AD-379471.1	GAGAUUGCUAAUGGCCAAAAU	54	NM_010414.3_6570-6590_G21U_s	6570-6590	AUUUUGGCCAUUAGCAAUCUCGC	255	NM_010414.3_6568-6590_C1A_as	6568-6590
AD-381342.1	GAGUCCUUGGUCAAGCUAAGU	55	NM_010414.3_8790-8810_s	8790-8810	ACUUAGCUUGACCAAGGACUCUG	256	NM_010414.3_8788-8810_as	8788-8810
AD-380411.1	GCUCUCGAUACCAGAUUUGGA	56	NM_010414.3_7713-7733_s	7713-7733	UCCAAATCUGGUAUCGAGAGCCU	257	NM_010414.3_7711-7733_as	7711-7733
AD-382487.1	CAUGUGACAAAGUUUAUGGAA	57	NM_010414.3_10132-10152_s	10132-10152	UUCCAUAAACUUUGUCACAUGCA	258	NM_010414.3_10130-10152_as	10130-10152
AD-380116.1	UCCUCUGGUAUGGAAACUCGU	58	NM_010414.3_7337-7357_G21U_s	7337-7357	ACGAGUUUCCAUACCAGAGGAGG	259	NM_010414.3_7335-7357_C1A_as	7335-7357
AD-381150.1	CAACCUCAAAGGAAUAGCCCA	59	NM_010414.3_8537-8557_s	8537-8557	UGGGCUAUUCCUUUGAGGUUGGA	260	NM_010414.3_8535-8557_as	8535-8557
AD-379476.1	UGCUAAUGGCCAAAAGAGUCU	60	NM_010414.3_6575-6595_C21U_s	6575-6595	AGACUCTUUUGGCCAUUAGCAAU	261	NM_010414.3_6573-6595_G1A_as	6573-6595

[0810]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-82444.1	CCUAUGCCCGUGUAAAGUGUU	61	NM_010414.3_10089-10109_G21U_s	10089-10109	AACACUUUACACGGGCAUAGGAA	262	NM_010414.3_10087-10109_C1A_as	10087-10109
AD-80883.1	GACGCUGACAGAACUACGGAU	62	NM_010414.3_8267-8287_G21U_s	8267-8287	AUCCGUAGUUCUGUCAGCGUCAG	263	NM_010414.3_8265-8287_C1A_as	8265-8287
AD-79941.1	ACUCAGAUAUACAAACCUCA	63	NM_010414.3_7141-7161_s	7141-7161	UGAGGUUUUGUAUAUCUGAGUCU	264	NM_010414.3_7139-7161_as	7139-7161
AD-81578.1	UUCUUUCCACCUCAAGAUGUU	64	NM_010414.3_9060-9080_C21U_s	9060-9080	AACAUCUUGAGGUGGAAAGAAGU	265	NM_010414.3_9058-9080_G1A_as	9058-9080
AD-81460.1	CAGCGAGUCUGUGAUUGUAGU	65	NM_010414.3_8942-8962_C21U_s	8942-8962	ACUACAAUCACACAGACUGCUGUC	266	NM_010414.3_8940-8962_G1A_as	8940-8962
AD-79939.1	AGACUCAGAUAUACAAAACCU	66	NM_010414.3_7139-7159_s	7139-7159	AGGUUUUGUAUAUCUGAGUCUAC	267	NM_010414.3_7137-7159_as	7137-7159
AD-84039.1	UUGUGAGUCUAGCAUCUGAGA	67	NM_010414.3_11917-11937_s	11917-11937	UCUCAGAUGCUAGACUCACAAAG	268	NM_010414.3_11915-11937_as	11915-11937
AD-3	UUGAUAUUCACUC	68	NM_010414.3_80	8098-8118	ACGAACAGGAGUGA	269	NM_010414.3_8096-8	8096-8118

[0811]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
80735.1	CUGUUCGU		98-8118_C21U_s		AUAUCAACC		118_G1A_as	
AD-82525.1	UAGCUACUCAGUCUAGUCGGU	69	NM_010414.3_10188-10208_G21U_s	10188-10208	ACCGACTAGACUGAGUAGCUACA	270	NM_010414.3_10186-10208_C1A_as	10186-10208
AD-80713.1	CCUGUGUCUCCAGUCAAUUCU	70	NM_010414.3_8058-8078_C21U_s	8058-8078	AGAAUUGACUGGAGACACAGGUG	271	NM_010414.3_8056-8078_G1A_as	8056-8078
AD-82149.1	AGGGAACAUGCACUAUGUUGU	71	NM_010414.3_9696-9716_G21U_s	9696-9716	ACAACATAGUGCAUGUUCCCUGC	272	NM_010414.3_9694-9716_C1A_as	9694-9716
AD-79855.1	AGCCAUUGCAGUACAACCUGU	72	NM_010414.3_7055-7075_G21U_s	7055-7075	ACAGGUTGUACUGCAAUGGCUUC	273	NM_010414.3_7053-7075_C1A_as	7053-7075
AD-83508.1	UGCAAGGUUCCCUACCAAACA	73	NM_010414.3_11251-11271_s	11251-11271	UGUUUGGUAGGGAACCUUGCAUC	274	NM_010414.3_11249-11271_as	11249-11271
AD-81273.1	ACAGAUGUGUGGAGUAAUGCU	74	NM_010414.3_8669-8689_s	8669-8689	AGCAUUACUCCCACACAUCUGUAU	275	NM_010414.3_8667-8689_as	8667-8689
AD-82483.1	GCUGCAUGUGACAAAGUUUAU	75	NM_010414.3_10128-10148_s	10128-10148	AUAAACTUUGUCACAUGCAGCAC	276	NM_010414.3_10126-10148_as	10126-10148

[0812]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-382481.1	GUGCUGCAUGUGACAAAGUUU	76	NM_010414.3_10126-10146_s	10126-10146	AAACUUUGUCACAUGCAGCACAG	277	NM_010414.3_10124-10146_as	10124-10146
AD-382485.1	UGCAUGUGACAAAGUUUAUGU	77	NM_010414.3_10130-10150_G21U_s	10130-10150	ACAUAAACUUUGUCACAUGCAGC	278	NM_010414.3_10128-10150_C1A_as	10128-10150
AD-380092.1	AGUUAACAGCUAUACUCGUGU	78	NM_010414.3_7313-7333_s	7313-7333	ACACGAGUAUAGCUGUUAACUAG	279	NM_010414.3_7311-7333_as	7311-7333
AD-379420.1	GCUCGGAGUUCAACCUAAGCU	79	NM_010414.3_6517-6537_C21U_s	6517-6537	AGCUUAGGUUGAACUCCGAGCUC	280	NM_010414.3_6515-6537_G1A_as	6515-6537
AD-380800.1	AUCCUGAUCAGUGAAGUGGUU	80	NM_010414.3_8184-8204_s	8184-8204	AACCACTUCACUGAUCAGGAUGA	281	NM_010414.3_8182-8204_as	8182-8204
AD-384030.1	CAGUCAGCUUUGUGAGUCUAU	81	NM_010414.3_11908-11928_G21U_s	11908-11928	AUAGACTCACAAAGCUGACUGUA	282	NM_010414.3_11906-11928_C1A_as	11906-11928
AD-380737.1	GAUAUUCACUCCUGUUCGCAU	82	NM_010414.3_8100-8120_G21U_s	8100-8120	AUGCGAACAGGAGUGAAUAUCAA	283	NM_010414.3_8098-8120_C1A_as	8098-8120
AD-382780.1	UUGAUGCACUCUCCUAGUCUU	83	NM_010414.3_10463-10483_C21U_	10463-10483	AAGACUAGGAGAGUGCAUCAACA	284	NM_010414.3_10461-10483_G1A_as	10461-10483

[0813]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1			s					
AD-379944.1	CAGAUAUACAAAACCUCAGUU	84	NM_010414.3_71 44-7164_C21U_s	7144-7164	AACUGAGGUUUUGUAUAUCUGAG	285	NM_010414.3_7142-7164_G1A_as	7142-7164
AD-379461.1	UGGCAUGAGCGAGAUUGCUAA	85	NM_010414.3_6560-6580_s	6560-6580	UUAGCAAUCUCGCUCAUGCCAAG	286	NM_010414.3_6558-6580_as	6558-6580
AD-381856.1	ACAGGUGGAUGUGAACCUUUU	86	NM_010414.3_9353-9373_s	9353-9373	AAAAGGUUCACAUCCACCUGUUC	287	NM_010414.3_9351-9373_as	9351-9373
AD-379418.1	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAU	87	NM_010414.3_6515-6535_G21U_s	6515-6535	AUUAGGUUGAACUCCGAGCUCAU	288	NM_010414.3_6513-6535_C1A_as	6513-6535
AD-382924.1	UGUCCCUUUGUAUCUUCUGCA	88	NM_010414.3_10607-10627_s	10607-10627	UGCAGAAGAUACAAAGGGACAGA	289	NM_010414.3_10605-10627_as	10605-10627
AD-383759.1	ACUCCUCAUGGUAGAUGUUCA	89	NM_010414.3_11578-11598_s	11578-11598	UGAACATCUACCAUGAGGAGUAA	290	NM_010414.3_11576-11598_as	11576-11598
AD-380409.1	AGGCUCUCGAUACCAGAUUUG	90	NM_010414.3_7711-7731_s	7711-7731	CAAAUCUGGUAUCGAGACCUUC	291	NM_010414.3_7709-7731_as	7709-7731
AD-3	CUCGGAGUUCAAC	91	NM_002111.8_6562-6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAA	292	NM_010414.3_6516-6562-6582	6562-6582

[0814]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
79380.1	CUAAGCCU		62-6582_s		CUCCGAGCU		538_as	
AD-81145.1	CUGUCCAACCUCAAAGGAAUA	92	NM_010414.3_8532-8552_s	8532-8552	UAUUCCTUUGAGGUUGGACAGCA	293	NM_010414.3_8530-8552_as	8530-8552
AD-84054.1	CUGAGAAUGGGACUCAAUUUU	93	NM_010414.3_11932-11952_s	11932-11952	AAAAUUGAGUCCCAUUCUCAGAU	294	NM_010414.3_11930-11952_as	11930-11952
AD-80796.1	CGUCAUCCUGAUCAGUGAAGU	94	NM_010414.3_8180-8200_s	8180-8200	ACUUCACUGAUCAGGAUGACGGG	295	NM_010414.3_8178-8200_as	8178-8200
AD-82960.1	CAAAGGUGUCUCUGAGCUAUU	95	NM_010414.3_10663-10683_G21U_s	10663-10683	AAUAGCTCAGAGACACCUUUGGG	296	NM_010414.3_10661-10683_C1A_as	10661-10683
AD-80555.1	CUACUACAGGUGCUCUUAUCA	96	NM_010414.3_7858-7878_s	7858-7878	UGAUAAGAGCACCUGUAGUAGCU	297	NM_010414.3_7856-7878_as	7856-7878
AD-79462.1	GGCAUGAGCGAGAUUGCUAAU	97	NM_010414.3_6561-6581_s	6561-6581	AUUAGCAAUCUCGCUCAUGCCAA	298	NM_010414.3_6559-6581_as	6559-6581
AD-82118.1	UGGCAGGAGUGCUUUGCAAUU	98	NM_010414.3_9665-9685_G21U_s	9665-9685	AAUUGCAAAGCACUCCUGCCAUU	299	NM_010414.3_9663-9685_C1A_as	9663-9685

[0815]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-80414.1	CUCGAUACCAGAUUUGGAAGA	99	NM_010414.3_7716-7736_s	7716-7736	UCUUCCAAAUCUGGUAUCGAGAG	300	NM_010414.3_7714-7736_as	7714-7736
AD-80091.1	UAGUUAACAGCUAUACUCGUU	100	NM_010414.3_7312-7332_G21U_s	7312-7332	AACGAGTAUAGCUGUUAACUAGG	301	NM_010414.3_7310-7332_C1A_as	7310-7332
AD-83761.1	UCCUCAUGGUAGAUGUUCAUA	101	NM_010414.3_11580-11600_s	11580-11600	UAUGAACAUCUACCAUGAGGAGU	302	NM_010414.3_11578-11600_as	11578-11600
AD-80740.1	AUUCACUCCUGUUCGCAGUUU	102	NM_010414.3_8103-8123_s	8103-8123	AAACUGCGAACAGGAGUGAAUAU	303	NM_010414.3_8101-8123_as	8101-8123
AD-79945.1	AGAUAUACAAAACCUCAGUCA	103	NM_010414.3_7145-7165_s	7145-7165	UGACUGAGGUUUUGUAUAUCUGA	304	NM_010414.3_7143-7165_as	7143-7165
AD-79425.1	GUUCAACCUAAGCCUUUUGGU	104	NM_010414.3_6524-6544_C21U_s	6524-6544	ACCAAAAGGCUUAGGUUGAACUC	305	NM_010414.3_6522-6544_G1A_as	6522-6544
AD-80886.1	GCUGACAGAACUACGGAGAGU	105	NM_010414.3_8270-8290_s	8270-8290	ACUCUCCGUAGUUCUGUCAGCGU	306	NM_010414.3_8268-8290_as	8268-8290
AD-84366.1	CUGCACAUGUACCCUUCAGGA	106	NM_010414.3_12307-12327_s	12307-12327	UCCUGAAGGGUACAUGUGCAGAC	307	NM_010414.3_12305-12327_as	12305-12327

[0816]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-80798.1	UCAUCCUGAUCAGUGAAGUGU	107	NM_010414.3_81-82-8202_G21U_s	8182-8202	ACACUUCACUGAUCAGGAUGACG	308	NM_010414.3_8180-8202_C1A_as	8180-8202
AD-79463.1	GCAUGAGCGAGAUUGCUAAUU	108	NM_010414.3_65-62-6582_G21U_s	6562-6582	AAUUAGCAAUCUCGCUCAUGCCA	309	NM_010414.3_6560-6582_C1A_as	6560-6582
AD-82148.1	CAGGGAACAUGCACUAUGUUU	109	NM_010414.3_96-95-9715_G21U_s	9695-9715	AAACAUAGUGCAUGUUCCCUGCA	310	NM_010414.3_9693-9715_C1A_as	9693-9715
AD-57754.1	UUGUUCUUUCUCGUAUUCAGU	110	NM_002111.8_52-23-5243_G21U_s	5223-5243	ACUGAATACGAGAAAGAACAAUA	311	NM_002111.8_5221-5243_C1A_as	5221-5243
AD-56938.1	UGCAGAUAAGAAUGCUAUUCA	111	NM_002111.8_43-87-4407_s	4387-4407	UGAAUAGCAUUCUUAUCUGCACG	312	NM_002111.8_4385-4407_as	4385-4407
AD-55054.1	CAAACUCUAUAAAGUUCCUCU	112	NM_002111.8_23-47-2367_s	2347-2367	AGAGGAACUUUAUAGAGUUUGCU	313	NM_002111.8_2345-2367_as	2345-2367
AD-57748.1	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	113	NM_002111.8_52-17-5237_s	5217-5237	UACGAGAAAGAACAAUAUCUUCA	314	NM_002111.8_5215-5237_as	5215-5237
AD-3	CUGAAACUUCUCA	114	NM_002111.8_30	3035-3055	AUCAUGCAUGAGAA	315	NM_002111.8_3033-3055_3	3033-3055

[0817]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
55704.1	UGCAUGAU		35-3055_G21U_s		GUUUCAGGU		055_C1A_as	
AD-356946.1	AGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	115	NM_002111.8_43 95-4415_s	4395-4415	UGUGAUUAUGAAUAGCAUUCUUA	316	NM_002111.8_4393-4415_as	4393-4415
AD-353499.1	UCAACAAAGUUAUCAAAGCUU	116	NM_002111.8_60 3-623_s	603-623	AAGCUUUGAUAACUUUGUUGAGG	317	NM_002111.8_601-623_as	601-623
AD-354076.1	GAACUGACGUUACAUCAUACA	117	NM_002111.8_12 26-1246_s	1226-1246	UGUAUGAUGUAACGUCAGUUCAU	318	NM_002111.8_1224-1246_as	1224-1246
AD-356630.1	CCUGAAAUCCUGCUUUAGUCU	118	NM_002111.8_40 39-4059_G21U_s	4039-4059	AGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	319	NM_002111.8_4037-4059_C1A_as	4037-4059
AD-353351.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	NM_002111.8_45 5-475_s	455-475	UUCACATAUUGUCAGACAAUGAU	320	NM_002111.8_453-475_as	453-475
AD-359803.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	NM_002111.8_75 28-7548_s	7528-7548	UCUUCAAACUGAGUACGACUGGU	321	NM_002111.8_7526-7548_as	7526-7548
AD-382526.1	AGCUACUCAGUCUAGUCGGGU	121	NM_010414.3_10189-10209_C21U_s	10189-10209	ACCCGACUAGACUGAGUAGCUAC	322	NM_010414.3_10187-10209_G1A_as	10187-10209

[0818]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-56975.1	UUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	122	NM_002111.8_4424-4444_s	4424-4444	UUUUAUAACAAGAGGUUCAAACA	323	NM_002111.8_4422-4444_as	4422-4444
AD-56974.1	GUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	123	NM_002111.8_4423-4443_s	4423-4443	UUUAUAACAAGAGGUUCAAACAA	324	NM_002111.8_4421-4443_as	4421-4443
AD-55117.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGU	124	NM_002111.8_2410-2430_G21U_s	2410-2430	ACAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAU	325	NM_002111.8_2408-2430_C1A_as	2408-2430
AD-57755.1	UGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	125	NM_002111.8_5224-5244_s	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAAU	326	NM_002111.8_5222-5244_as	5222-5244
AD-56382.1	GCAGCUUCUAGACAAUCUGAU	126	NM_002111.8_3773-3793_s	3773-3793	AUCAGAUUGUCUAGAAGCUGCAC	327	NM_002111.8_3771-3793_as	3771-3793
AD-56973.1	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	127	NM_002111.8_4422-4442_s	4422-4442	UUAUAACAAGAGGUUCAAACAAA	328	NM_002111.8_4420-4442_as	4420-4442
AD-58488.1	GAAAACCUUUCAACUCCAACU	128	NM_002111.8_6035-6055_C21U_s	6035-6055	AGUUGGAGUUGAAAGGUUUUCAC	329	NM_002111.8_6033-6055_G1A_as	6033-6055
AD-54078.1	ACUGACGUUACAUCAUACACA	129	NM_002111.8_1228-1248_s	1228-1248	UGUGUAUGAUGUAACGUCAGUUC	330	NM_002111.8_1226-1248_as	1226-1248

[0819]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-3								
56638	CCUGCUUUAGUCG		NM_002111.8_40		UUGGUUCUCGACUA		NM_002111.8_4045-4	
.1	AGAACCAA	130	47-4067_s	4047-4067	AAGCAGGAU	331	067_as	4045-4067
AD-3								
57096	UGGAUUCAGAUCA		NM_002111.8_45		UAAACACCUGAUCU		NM_002111.8_4543-4	
.1	GGUGUUUA	131	45-4565_s	4545-4565	GAAUCCAGA	332	565_as	4543-4565
AD-3								
61492	CUGCUGACUUGUU		NM_002111.8_95		AUUUCGTAAACAAG		NM_002111.8_9534-9	
.1	UACGAAAU	132	36-9556_s	9536-9556	UCAGCAGCC	333	556_as	9534-9556
AD-3								
82775	UGGUGUUGAUGCA		NM_010414.3_10		UAGGAGAGUGCAUC		NM_010414.3_10456-	
.1	CUCUCCUA	133	458-10478_s	10458-10478	AACACCAGG	334	10478_as	10456-10478
AD-3								
57239	CAGAUCAUUGGAA		NM_002111.8_46		UUUAGGAAUUCCAA		NM_002111.8_4686-4	
.1	UUCCUAAA	134	88-4708_s	4688-4708	UGAUCUGUU	335	708_as	4686-4708
AD-3								
57756	GUUCUUUCUCGUA		NM_002111.8_52		AUCCUGAAUACGAG		NM_002111.8_5223-5	
.1	UUCAGGAU	135	25-5245_G21U_s	5225-5245	AAAGAACAA	336	245_C1A_as	5223-5245
AD-3								
56384	AGCUUCUAGACAA		NM_002111.8_37		AUAUCAGAUUGUCU		NM_002111.8_3773-3	
.1	UCUGAUAU	136	75-3795_C21U_s	3775-3795	AGAAGCUGC	337	795_G1A_as	3773-3795
AD-3	AUUUUCAAGGUUU	137	NM_002111.8_53	5368-5388	UGUAAUAGAAACCU	338	NM_002111.8_5366-5	5366-5388

[0820]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
57879.1	CUAUUACA		68-5388_s		UGAAAAUGU		388_as	
AD-56386.1	CUUCUAGACAAUCUGAUACCU	138	NM_002111.8_3777-3797_s	3777-3797	AGGUAUCAGAUUGUCUAGAAGCU	339	NM_002111.8_3775-3797_as	3775-3797
AD-56995.1	AGCUUUAAAACAGUACACGAU	139	NM_002111.8_4444-4464_C21U_s	4444-4464	AUCGUGTACUGUUUUAAAGCUUU	340	NM_002111.8_4442-4464_G1A_as	4442-4464
AD-53516.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	140	NM_002111.8_620-640_s	620-640	AAGAUUAGAAUCCAUCAAAGCUU	341	NM_002111.8_618-640_as	618-640
AD-54079.1	CUGACGUUACAUCAUACACAU	141	NM_002111.8_1229-1249_G21U_s	1229-1249	AUGUGUAUGAUGUAACGUCAGUU	342	NM_002111.8_1227-1249_C1A_as	1227-1249
AD-56639.1	CUGCUUUAGUCGAGAACCAAU	142	NM_002111.8_4048-4068_s	4048-4068	AUUGGUTCUCGACUAAAGCAGGA	343	NM_002111.8_4046-4068_as	4046-4068
AD-57649.1	UGUUCGUCACUCCAAACACAA	143	NM_002111.8_5118-5138_s	5118-5138	UUGUGUTUGGAGUGACGAACAUA	344	NM_002111.8_5116-5138_as	5116-5138
AD-61496.1	UGACUUGUUUACGAAAUGUCU	144	NM_002111.8_9540-9560_C21U_s	9540-9560	AGACAUTUCGUAAACAAGUCAGC	345	NM_002111.8_9538-9560_G1A_as	9538-9560

[0821]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-382777.1	GUGUUGAUGCACUCUCCUAGU	145	NM_010414.3_10460-10480_s	10460-10480	ACUAGGAGAGUGCAUCAACACCA	346	NM_010414.3_10458-10480_as	10458-10480
AD-353525.1	GAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	146	NM_002111.8_629-649_s	629-649	UAACCUTGGAAGAUUAGAAUCCA	347	NM_002111.8_627-649_as	627-649
AD-358480.1	CUCGUUGUGAAAACCUUUCAA	147	NM_002111.8_6027-6047_s	6027-6047	UUGAAAGGUUUUCACAACGAGAC	348	NM_002111.8_6025-6047_as	6025-6047
AD-356388.1	UCUAGACAAUCUGAUACCUCA	148	NM_002111.8_3779-3799_s	3779-3799	UGAGGUAUCAGAUUGUCUAGAAG	349	NM_002111.8_3777-3799_as	3777-3799
AD-353500.1	CAACAAAGUUAUCAAAGCUUU	149	NM_002111.8_604-624_s	604-624	AAAGCUTUGAUAACUUUGUUGAG	350	NM_002111.8_602-624_as	602-624
AD-356407.1	CAGGUCCUGUUACAACAAGUA	150	NM_002111.8_3798-3818_s	3798-3818	UACUUGTUGUAACAGGACCUGAG	351	NM_002111.8_3796-3818_as	3796-3818
AD-357068.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUAU	151	NM_002111.8_4517-4537_s	4517-4537	AUAAUUAACCCGUAACUGAACCA	352	NM_002111.8_4515-4537_as	4515-4537
AD-359802	CCAGUCGUACUCAGUUUGAAU	152	NM_002111.8_7527-7547_s	7527-7547	AUUCAAACUGAGUACGACUGGUC	353	NM_002111.8_7525-7547_as	7525-7547

[0822]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-54638.1	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	153	NM_002111.8_1886-1906_s	1886-1906	ACCGUCUAACACAAUUUCAGAAC	354	NM_002111.8_1884-1906_as	1884-1906
AD-56663.1	GGCAACUGUUUGUGUUCAACA	154	NM_002111.8_4072-4092_s	4072-4092	UGUUGAACACAAACAGUUGCCAU	355	NM_002111.8_4070-4092_as	4070-4092
AD-57651.1	UUCGUCACUCCAAACACAAUU	155	NM_002111.8_5120-5140_G21U_s	5120-5140	AAUUGUGUUUGGAGUGACGAACA	356	NM_002111.8_5118-5140_C1A_as	5118-5140
AD-62085.1	CUGACAUUUCCGUUGUACAUU	156	NM_002111.8_10314-10334_G21U_s	10314-10334	AAUGUACAACGGAAAUGUCAGCG	357	NM_002111.8_10312-10334_C1A_as	10312-10334
AD-84329.1	CCACUGCCAAGUGCCCUUUAU	157	NM_010414.3_12270-12290_s	12270-12290	AUAAAGGGCACUUGGCAGUGGCU	358	NM_010414.3_12268-12290_as	12268-12290
AD-54067.1	CAGGUUUAUGAACUGACGUUA	158	NM_002111.8_1217-1237_s	1217-1237	UAACGUCAGUUCAUAAACCUGGA	359	NM_002111.8_1215-1237_as	1215-1237
AD-53526.1	AUUCUAAUCUUCCAAGGUUAU	159	NM_002111.8_630-650_C21U_s	630-650	AUAACCUUGGAAGAUUAGAAUCC	360	NM_002111.8_628-650_G1A_as	628-650
AD-3	CAAGUAAAUCCUC	160	NM_002111.8_3813-3833	3813-3833	ACAGUGAUGAGGAU	361	NM_002111.8_3811-3833	3811-3833

[0823]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
56422.1	AUCACUGU		13-3833_G21U_s		UUACUUGUU		833_C1A_as	
AD-53519.1	UUGAUGGAUUCUAAUCUUCCA	161	NM_002111.8_623-643_s	623-643	UGGAAGAUUAGAAUCCAUCAAAG	362	NM_002111.8_621-643_as	621-643
AD-56443.1	CUUCAUACCUCAAACUGCAUU	162	NM_002111.8_3852-3872_G21U_s	3852-3872	AAUGCAGUUUGAGGUAUGAAGGA	363	NM_002111.8_3850-3872_C1A_as	3850-3872
AD-57115.1	UAUUGGCUUUGUAUUGAAACA	163	NM_002111.8_4564-4584_s	4564-4584	UGUUUCAAUACAAAGCCAAUAAA	364	NM_002111.8_4562-4584_as	4562-4584
AD-61493.1	UGCUGACUUGUUUACGAAAUU	164	NM_002111.8_9537-9557_G21U_s	9537-9557	AAUUUCGUAAACAAGUCAGCAGC	365	NM_002111.8_9535-9557_C1A_as	9535-9557
AD-54639.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	NM_002111.8_1887-1907_s	1887-1907	UACCGUCUAACACAAUUUCAGAA	366	NM_002111.8_1885-1907_as	1885-1907
AD-56955.1	UUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	166	NM_002111.8_4404-4424_s	4404-4424	ACAAACGAAUGUGAUUAUGAAUA	367	NM_002111.8_4402-4424_as	4402-4424
AD-58471.1	CAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	167	NM_002111.8_6018-6038_s	6018-6038	UUUCACAACGAGACUGAAUUGCC	368	NM_002111.8_6016-6038_as	6016-6038

[0824]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-54066.1	CCAGGUUUAUGAACUGACGUU	168	NM_002111.8_12 16-1236_s	1216-1236	AACGUCAGUUCAUAAACCUGGAC	369	NM_002111.8_1214-1236_as	1214-1236
AD-84665.1	CCUCCAGGGAUUGGUAUGUGU	169	NM_010414.3_12695-12715_G21U_s	12695-12715	ACACAUACCAAUCCCUGGAGGAC	370	NM_010414.3_12693-12715_C1A_as	12693-12715
AD-55045.1	UUUCUUCAGCAAACUCUAUAA	170	NM_002111.8_2338-2358_s	2338-2358	UUAUAGAGUUUGCUGAAGAAAGA	371	NM_002111.8_2336-2358_as	2336-2358
AD-53715.1	UGUUCCCAAAAUUAUGGCUUU	171	NM_002111.8_844-864_C21U_s	844-864	AAAGCCAUAAUUUUGGGAACAGC	372	NM_002111.8_842-864_G1A_as	842-864
AD-56429.1	UUUCUAUCAUCUUCCUUCAUA	172	NM_002111.8_3838-3858_s	3838-3858	UAUGAAGGAAGAUGAUAGAAACU	373	NM_002111.8_3836-3858_as	3836-3858
AD-59761.1	CUUUAAGGAGUUCAUCUACCU	173	NM_002111.8_7486-7506_G21U_s	7486-7506	AGGUAGAUGAACUCCUUAAAGAC	374	NM_002111.8_7484-7506_C1A_as	7484-7506
AD-56669.1	UGUUUGUGUUCAACAAUUGUU	174	NM_002111.8_4078-4098_s	4078-4098	AACAAUUGUUGAACACAAACAGU	375	NM_002111.8_4076-4098_as	4076-4098
AD-57684.1	ACUGUUCAACUGUGGAUAUCU	175	NM_002111.8_5153-5173_G21U_s	5153-5173	AGAUAUCCACAGUUGAACAGUGC	376	NM_002111.8_5151-5173_C1A_as	5151-5173

[0825]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-61981.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCU	176	NM_002111.8_10173-10193_C21U_s	10173-10193	AGCAUAGAAAGAGUUACGUUAAA	377	NM_002111.8_10171-10193_G1A_as	10171-10193
AD-55423.1	UCUGAGGAACAGUUCCUAUUU	177	NM_002111.8_2716-2736_G21U_s	2716-2736	AAAUAGGAACUGUUCCUCAGAGU	378	NM_002111.8_2714-2736_C1A_as	2714-2736
AD-56956.1	UCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	178	NM_002111.8_4405-4425_s	4405-4425	AACAAACGAAUGUGAUUAUGAAU	379	NM_002111.8_4403-4425_as	4403-4425
AD-53522.1	AUGGAUUCUAAUCUUCCAAGU	179	NM_002111.8_626-646_G21U_s	626-646	ACUUGGAAGAUUAGAAUCCAUCA	380	NM_002111.8_624-646_C1A_as	624-646
AD-54075.1	UGAACUGACGUUACAUCAUAU	180	NM_002111.8_1225-1245_C21U_s	1225-1245	AUAUGATGUAACGUCAGUUCAUA	381	NM_002111.8_1223-1245_G1A_as	1223-1245
AD-55059.1	UCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	181	NM_002111.8_2352-2372_s	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAUAGAGU	382	NM_002111.8_2350-2372_as	2350-2372
AD-56951.1	GCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	182	NM_002111.8_4400-4420_s	4400-4420	ACGAAUGUGAUUAUGAAUAGCAU	383	NM_002111.8_4398-4420_as	4398-4420
AD-3	GCUACUAAAUGUG	183	NM_002111.8_10	1021-1041	ACUAAGAGCACAUU	384	NM_002111.8_1019-1	1019-1041

[0826]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
53871.1	CUCUUAGU		21-1041_G21U_s		UAGUAGCCA		041_C1A_as	
AD-356996.1	GCUUUAAAACAGUACACGACU	184	NM_002111.8_4445-4465_s	4445-4465	AGUCGUGUACUGUUUUAAAGCUU	385	NM_002111.8_4443-4465_as	4443-4465
AD-354068.1	AGGUUUAUGAACUGACGUUAU	185	NM_002111.8_1218-1238_C21U_s	1218-1238	AUAACGTCAGUUCAUAACCUGG	386	NM_002111.8_1216-1238_G1A_as	1216-1238
AD-356678.1	UCAACAAUUGUUGAAGACUCU	186	NM_002111.8_4087-4107_s	4087-4107	AGAGUCTUCAACAAUUGUUGAAC	387	NM_002111.8_4085-4107_as	4085-4107
AD-357963.1	GCAACAUACUUUCUAUUGCCA	187	NM_002111.8_5452-5472_s	5452-5472	UGGCAATAGAAAGUAUGUUGCUG	388	NM_002111.8_5450-5472_as	5450-5472
AD-362090.1	AUUUCCGUUGUACAUGUUCCU	188	NM_002111.8_10319-10339_s	10319-10339	AGGAACAUGUACAACGGAAAUGU	389	NM_002111.8_10317-10339_as	10317-10339
AD-355745.1	CUCCGUCAGCACAAUAACCAU	189	NM_002111.8_3076-3096_G21U_s	3076-3096	AUGGUUAUUGUGCUGACGGAGAA	390	NM_002111.8_3074-3096_C1A_as	3074-3096
AD-357066.1	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUU	190	NM_002111.8_4515-4535_s	4515-4535	AAUUAACCCGUAACUGAACCAGC	391	NM_002111.8_4513-4535_as	4513-4535

[0827]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-53527.1	UUCUAAUCUUCCAAGGUUACA	191	NM_002111.8_631-651_s	631-651	UGUAACCUUGGAAGAUUAGAAUC	392	NM_002111.8_629-651_as	629-651
AD-54236.1	GAGUAUUGUGGAACUUAGU	192	NM_002111.8_1405-1425_C21U_s	1405-1425	ACUAUAAGUUCCACAAUACUCCC	393	NM_002111.8_1403-1425_G1A_as	1403-1425
AD-57750.1	GAUAUUGUUCUUUCUCGUAUU	193	NM_002111.8_5219-5239_s	5219-5239	AAUACGAGAAAGAACAAUAUCUU	394	NM_002111.8_5217-5239_as	5217-5239
AD-56389.1	CUAGACAAUCUGAUACCUCAU	194	NM_002111.8_3780-3800_G2U_s	3780-3800	AUGAGGTAUCAGAUUGUCUAGAA	395	NM_002111.8_3778-3800_C1A_as	3778-3800
AD-54939.1	CGCCUUUUAUCUGCUUCGUUU	195	NM_002111.8_2207-2227_s	2207-2227	AAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGA	396	NM_002111.8_2205-2227_as	2205-2227
AD-57218.1	UAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	196	NM_002111.8_4667-4687_s	4667-4687	UUUUGAAUGAUAGCGUUCAUAAG	397	NM_002111.8_4665-4687_as	4665-4687
AD-54640.1	UGAAAUUGUGUUAGACGGUAU	197	NM_002111.8_1888-1908_C21U_s	1888-1908	AUACCGTCUAACACAAUUUCAGA	398	NM_002111.8_1886-1908_G1A_as	1886-1908
AD-58018.1	AUCUUCAAGUCUGGAAUGUUU	198	NM_002111.8_5507-5527_C21U_s	5507-5527	AAACAUTCCAGACTUUGAAGAUGU	399	NM_002111.8_5505-5527_G1A_as	5505-5527

[0828]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
.1								
AD-62093.1	UCCGUUGUACAUGUUCCUGUU	199	NM_002111.8_10322-10342_s	10322-10342	AACAGGAACAUGUACAACGGAAA	400	NM_002111.8_10320-10342_as	10320-10342
AD-56385.1	GCUUCUAGACAAUCUGAUACU	200	NM_002111.8_3776-3796_C21U_s	3776-3796	AGUAUCAGAUUGUCUAGAAGCUG	401	NM_002111.8_3774-3796_G1A_as	3774-3796
AD-57069.1	UUCAGUUACGGGUUAAUUACU	201	NM_002111.8_4518-4538_s	4518-4538	AGUAAUTAACCCGUAACUGAACC	402	NM_002111.8_4516-4538_as	4516-4538
AD-58764.1	CAUGCAAGACUCACUUAGUCU	202	NM_002111.8_6349-6369_C21U_s	6349-6369	AGACUAAGUGAGUCUUGCAUGGU	403	NM_002111.8_6347-6369_G1A_as	6347-6369
AD-54316.1	GAUGACUCUGAAUCGAGAUCU	203	NM_002111.8_1508-1528_G2IU_s	1508-1528	AGAUCUCGAUUCAGAGUCAUCCU	404	NM_002111.8_1506-1528_C1A_as	1506-1528
AD-55775.1	AGGCUAUAACCUACUACCAAU	204	NM_002111.8_3106-3126_G2IU_s	3106-3126	AUUGGUAGUAGGUUAUAGCCUCU	405	NM_002111.8_3104-3126_C1A_as	3104-3126
AD-54320.1	ACUCUGAAUCGAGAUCGGAUU	205	NM_002111.8_1512-1532_G2IU_s	1512-1532	AAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCA	406	NM_002111.8_1510-1532_C1A_as	1510-1532
AD-3	ACCUACUACCAAG	206	NM_002111.8_31	3114-3134	AUGUUATGCUUGGU	407	NM_002111.8_3112-3	3112-3134

[0829]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
55783.1	CAUAACAU		14-3134_G21U_s		AGUAGGUUA		134_C1A_as	
AD-54322.1	UCUGAAUCGAGAUCGGAUGUU	207	NM_002111.8_1514-1534_C21U_s	1514-1534	AACAUCCGAUCUCGAUUCAGAGU	408	NM_002111.8_1512-1534_G1A_as	1512-1534
AD-56408.1	AGGUCCUGUUACAACAAGUAA	208	NM_002111.8_3799-3819_s	3799-3819	UUACUUGUUGUAACAGGACCUGA	409	NM_002111.8_3797-3819_as	3797-3819
AD-54805.1	ACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	209	NM_002111.8_2073-2093_s	2073-2093	CAAAUUUAUCAACACUGCUGUCA	410	NM_002111.8_2071-2093_as	2071-2093
AD-56409.1	GGUCCUGUUACAACAAGUAAA	210	NM_002111.8_3800-3820_s	3800-3820	UUUACUUGUUGUAACAGGACCUG	411	NM_002111.8_3798-3820_as	3798-3820
AD-55118.1	UUGAACUACAUCGAUCAUGGA	211	NM_002111.8_2411-2431_s	2411-2431	UCCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGA	412	NM_002111.8_2409-2431_as	2409-2431
AD-58958.1	ACUCGGAGUUCAACCUAAGCU	212	NM_002111.8_6561-6581_C21U_s	6561-6581	AGCUUAGGUUGAACUCCGAGUUC	413	NM_002111.8_6559-6581_G1A_as	6559-6581
AD-55422.1	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUU	213	NM_002111.8_2715-2735_s	2715-2735	AAUAGGAACUGUUCCUCAGAGUC	414	NM_002111.8_2713-2735_as	2713-2735

[0830]

双链体名	有义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围	反义序列 5'至3'	SEQ ID NO:	来源和范围	范围
AD-58959.1	CUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	91	NM_002111.8_6562-6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAACUCCGAGUU	415	NM_002111.8_6560-6582_as	6560-6582
AD-55424.1	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGU	214	NM_002111.8_2717-2737_G21U_s	2717-2737	ACAAUAGGAACUGUUCCUCAGAG	416	NM_002111.8_2715-2737_C1A_as	2715-2737
AD-79420.2	GCUCGGAGUUCAACCUAAGCU	79	NM_010414.3_6517-6537_C21U_s	6517-6537	AGCUUAGGUUGAACUCCGAGCUC	280	NM_010414.3_6515-6537_G1A_as	6515-6537
AD-55524.1	AUCAUUAUACAGGGCUUUUAA	215	NM_002111.8_2835-2855_s	2835-2855	UUAAAAGCCCUGUAUAAUGAUGA	417	NM_002111.8_2833-2855_as	2833-2855
AD-79380.2	CUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	91	NM_002111.8_6562-6582_s	6562-6582	AGGCUUAGGUUGAACCUCCGAGCU	292	NM_010414.3_6516-6538_as	6562-6582

[0831]

表 3. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义链和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-384118.1	gsgsacuaAfaAfCfUfuuuuaucaaaL96	418	usUfsugau(Agn)aaaaguUfuUfagucccsu	619	AGGGACUAAAACUUUUUAUCAAA	821
AD-380543.1	csuscuguUfaCfCfAfgcuacuacauL96	419	asUfsguag(Tgn)agcuggUfaAfcagagsasa	620	UUCUCUGUUACCAGCUACUACAG	822
AD-380533.1	cscsuguccCfcUfUfCfucuguuaccaL96	420	usGfsguaa(Cgn)agagaaGfgGfacaggsasu	621	AUCCUGUCCCUUCUCUGUUACCA	823
AD-384038.1	ususugugAfgUfCfCfUfagcaucugauL96	421	asUfscaga(Tgn)gcuagaCfuCfacaaasgsc	622	GCUUUGUGAGUCUAGCAUCUGAG	824
AD-380805.1	gsasucagUfgAfaAfGfuggguccgauuL96	422	asAfsucga(Agn)ccacuuCfaCfugaucsasg	623	CUGAUCAGUGAAGUGGGUUCGAUC	825
AD-380117.1	cscsucugGfuAfUfGfgaaacucgguL96	423	asCfscgag(Tgn)uuccauAfcCfagaggsasg	624	CUCCUCUGGUAUGGAAACUCGGG	826
AD-381341.1	asgsagucCfuUfGfGfucaagcuaauL96	424	asUfsuagc(Tgn)ugaccaAfgGfacucusgsu	625	ACAGAGUCCUUGGUCAAGCUAAG	827
AD-379426.1	ususcaacCfuAfAfGfccuuuggcuL96	425	asGfsccaa(Agn)aggcuuAfgGfuugaascsu	626	AGUUCAACCUAAGCCUUUUGGCU	828
AD-380888.1	usgsacagAfaCfUfAfcggagaguguL96	426	asCfsacuc(Tgn)ccguagUfuCfugucasgsc	627	GCUGACAGAACUACGGAGAGUGC	829
AD-384841.1	csusccauGfuGfUfGfcuugucacauL96	427	asUfsguga(Cgn)aagcacAfcAfuggagsgsg	628	CCCUCCAUGUGUGCUUGUCACAC	830
AD-380853.1	csgsaacgUfaCfCfCfaguuugaaauL96	428	asUfsuuca(Agn)acugggUfaCfguucgsgsu	629	ACCGAACGUACCCAGUUUGAAAU	831
AD-379602.1	asusaccaCfaUfCfAfuaccagucuuL96	429	asAfsgacu(Ggn)guaugaUfgUfgguauscsa	630	UGAUACCACAUCAUACCAGUCUC	832
AD-382484.1	csusgcauGfuGfAfCfaaaguuuauuL96	430	asAfsuaaaa(Cgn)uuugucAfcAfugcagscsa	631	UGCUGCAUGUGACAAAGUUUAUG	833
AD-380741.1	ususcacuCfcUfGfUfucgcaguuucL96	431	gsAfsaacu(Ggn)cgaacaGfgAfgugaasusa	632	UAUUCACUCCUGUUCGCAGUUUC	834
AD-380534.1	csusguccCfuUfCfUfcuguuaccauL96	432	asUfsggua(Agn)cagagaAfgGfgacagsgsa	633	UCCUGUCCCUUCUCUGUUACCAG	835
AD-384053.1	uscsugagAfaUfGfGfgacucaauuuL96	433	asAfsauug(Agn)gucccaUfuCfucagasusg	634	CAUCUGAGAAUGGGACUCAAUUU	836
AD-380916.1	uscsagaaGfaUfGfAfgauccucauuL96	434	asAfsugag(Ggn)aaucucaUfcUfucugasasg	635	CUUCAGAAGAUGAGAUCCUCAUU	837
AD-380402.1	cscsacugAfaGfGfCfucucgauuacuL96	435	asGfsuauc(Ggn)agagccUfuCfaguggscsu	636	AGCCACUGAAGGCUCUCGAUACC	838
AD-381464.1	gsasgucuGfuGfAfUfuguagcuauuL96	436	asAfsuagc(Tgn)acaaucAfcAfgacucsgsc	637	GCGAGUCUGUGAUUGUAGCUAUG	839
AD-379729.1	uscsauggCfaUfUfUfgauccaugauL96	437	asUfscaug(Ggn)aucaaaUfgCfcaugascsa	638	UGUCAUGGCAUUUGAUCCAUGAG	840

[0832]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-381065.1	ascsggcaUfcCfUfCfuauguguuguL96	438	asCfsaaca(Cgn)auagagGfaUfgccgusgsc	639	GCACGGCAUCCUCUAUGUGUUGG	841
AD-379466.1	usgsaggcgAfgAfUfUfgcuaauggcuL96	439	asGfsccau(Tgn)agcaauCfuCfgcucasusg	640	CAUGAGCGAGAUUGCUAAUGGCC	842
AD-380885.1	csgscugaCfaGfAfAfAfcuacggagauL96	440	asUfscucc(Ggn)uagguucUfgUfcagcgsusc	641	GACGCUGACAGAACUACGGAGAG	843
AD-379897.1	asasgcagGfuCfAfCfauacuccaauL96	441	asUfsugga(Ggn)uauguguAfcCfugcuususc	642	GAAAGCAGGUCACAUACUCCAAG	844
AD-381124.1	cscsaguuGfuUfAfGfugacuaucuuL96	442	asAfsguua(Ggn)ucacuaAfcAfacuggsasa	643	UUCCAGUUGUUAGUGACUAUCUG	845
AD-380807.1	uscsagugAfaGfUfCfguucgaucuuL96	443	asAfsguuc(Ggn)aaccacUfuCfacugasusc	644	GAUCAGUGAAGUGGUUCGAUCUC	846
AD-380806.1	asuscaguGfaAfGfUfggguucgaucuL96	444	asGfsaucg(Agn)accacuUfcAfcugauscsa	645	UGAUCAGUGAAGUGGUUCGAUCU	847
AD-384843.1	cscsauguGfuGfCfUfugucacacuuL96	445	asAfsgugu(Ggn)acaagcAfcAfcauggsasg	646	CUCCAUGUGUGCUUGUCACACUC	848
AD-381257.1	usususcagCfaUfCfUfgugauacagaL96	446	usCfsugua(Tgn)cacagaUfgCfugaaasasu	647	AUUUUCAGCAUCUGUGAUACAGA	849
AD-380408.1	asasggcuCfuCfGfAfuaccagauuuL96	447	asAfsaucu(Ggn)guaucgAfgAfgccuuscsa	648	UGAAGGCUCUCGAUACCAGAUUU	850
AD-381570.1	usasgaugAfcUfUfCfuuuccaccuuL96	448	asAfsggug(Ggn)aaagaaGfuCfaucuasgsg	649	CCUAGAUGACUUCUUUCCACCUC	851
AD-380093.1	gsusuaacAfgCfUfAfuacucgugauL96	449	asAfscacg(Agn)guauagCfuGfuuaacsusa	650	UAGUUAACAGCUAUACUCGUGUG	852
AD-381148.1	uscscaacCfuCfAfAfaggaauagcuL96	450	asGfscuau(Tgn)ccuuugAfgGfuuggascsa	651	UGUCCAACCUCAAAGGAAUAGCC	853
AD-379475.1	ususgcuaAfuGfGfCfcaaaagaguuL96	451	asAfscucu(Tgn)uuggccAfuUfagcaasusc	652	GAUUGCUAAUGGCCAAAAGAGUC	854
AD-381142.1	csusgcugUfcCfAfAfAfccucaaaggaL96	452	usCfscuuu(Ggn)agguugGfaCfagcagsasu	653	AUCUGCUGUCCAACCUCAAAGGA	855
AD-380852.1	cscsgaacGfuAfCfCfcaguuugaaaL96	453	usUfsucaa(Agn)cuggguAfcGfuucggsusg	654	CACCGAACGUACCCAGUUUGAAA	856
AD-379935.1	asasguagAfcUfCfAfgauauacaaaL96	454	usUfsugua(Tgn)aucugaGfuCfuacuuscsc	655	GGAAGUAGACUCAGAUAUACAAA	857
AD-381117.1	gscsucauUfcCfAfGfuuguagugaL96	455	usCfsacua(Agn)caacugGfaAfugagcsusg	656	CAGCUCAUUCCAGUUGUUAGUGA	858
AD-380808.1	csasgugaAfgUfGfGfuucgaucucuL96	456	asGfsagau(Cgn)gaaccaCfuUfcacugsasu	657	AUCAGUGAAGUGGUUCGAUCUCU	859
AD-379471.1	gsasgauuGfcUfAfAfuggccaaaauL96	457	asUfsuuug(Ggn)ccauuaGfcAfauucgsgsc	658	GCGAGAUUGCUAAUGGCCAAAAG	860
AD-381342.1	gsasgucuUfuGfGfUfcaagcuaaguL96	458	asCfsuuag(Cgn)uugaccAfaGfgacucsusg	659	CAGAGUCCUUGGUCAAGCUAAGU	861
AD-380411.1	gscsucucGfaUfAfCfcaguuuggaL96	459	usCfscaaa(Tgn)cugguaUfcGfagagcscsu	660	AGGCUCUCGAUACCAGAUUUGGA	862

[0833]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-382487.1	csasugugAfcAfAfAfguuuauggaaL96	460	usUfsccau(Agn)aacuuuGfuCfacaugscsa	661	UGCAUGUGACAAAGUUUAUGGAA	863
AD-380116.1	uscscucuGfgUfAfUfggaaacucguL96	461	asCfsgagu(Tgn)uccauaaCfcAfgaggasgsg	662	CCUCCUCUGGUAUGGAAACUCGG	864
AD-381150.1	csasaccuCfaAfAfGfgauaugcccaL96	462	usGfsggcu(Agn)uuccuuUfgAfgguugsgsa	663	UCCAACCUCAAAGGAAUAGCCCA	865
AD-379476.1	usgscuaaUfgGfCfCfaaaagagucuL96	463	asGfsacuc(Tgn)uuuggcCfaUfuagcasasu	664	AUUGCUAAUGGCCAAAAGAGUCC	866
AD-382444.1	cscsuaugCfcCfGfUfguaaagugguuL96	464	asAfscacu(Tgn)uacacgGfgCfauaggsasa	665	UUCCUAUGCCCGUGUAAAGUGUG	867
AD-380883.1	gsasegcuGfaCfAfGfaacuacggauL96	465	asUfsccgu(Agn)guucugUfcAfgcgucsasg	666	CUGACGCUGACAGAACUACGGAG	868
AD-379941.1	ascsucagAfuAfUfUfAfcaaaaccucaL96	466	usGfsaggu(Tgn)uuguauAfuCfugaguscsu	667	AGACUCAGAUAUACAAAACCUCA	869
AD-381578.1	ususcuuuCfcAfCfCfucaagauguuL96	467	asAfscauc(Tgn)ugagguGfgAfaagaasgsu	668	ACUUCUUUCCACCUCAAGAUGUC	870
AD-381460.1	csasggaGfuCfUfGfugauuguagL96	468	asCfsuaca(Agn)ucacagAfcUfcgcugsusc	669	GACAGCGAGUCUGUGAUUGUAGC	871
AD-379939.1	asgsacucAfgAfUfUfAfuacaaaaccuL96	469	asGfsguuu(Tgn)guauauuCfuGfagucusasc	670	GUAGACUCAGAUAUACAAAACCU	872
AD-384039.1	ususgugaGfuCfUfAfgcaucugagL96	470	usCfsucag(Agn)ugcuagAfcUfcacaasasg	671	CUUUGUGAGUCUAGCAUCUGAGA	873
AD-380735.1	ususgauaUfuCfAfCfuccuguucguL96	471	asCfsgaac(Agn)ggagugAfaUfaucaascsc	672	GGUUGAUAUUCACUCCUGUUCGC	874
AD-382525.1	usasgcuaCfuCfAfGfucuagucgguL96	472	asCfscgac(Tgn)agacugAfgUfagcuascsa	673	UGUAGCUACUCAGUCUAGUCGGG	875
AD-380713.1	cscsuguUfcUfCfCfagucaauucuL96	473	asGfsaauu(Ggn)acuggaGfaCfacaggsusg	674	CACCUGUGUCUCCAGUCAAUUCC	876
AD-382149.1	asgsggaaCfaUfGfCfcfacuaugugguL96	474	asCfsaaca(Tgn)agugcaUfgUfucccusgsc	675	GCAGGGAACAUGCACUAUGUUGG	877
AD-379855.1	asgsccauUfgCfAfGfuacaaccugguL96	475	asCfsaggu(Tgn)guacugCfaAfuggcususc	676	GAAGCCAUUGCAGUACAACCUGG	878
AD-383508.1	usgscaagGfuUfCfCfcfucuaccaaacaL96	476	usGfsuuug(Ggn)uagggaAfcCfuugcasusc	677	GAUGCAAGGUUCCCUACCAAACA	879
AD-381273.1	ascsaguuGfuGfUfGfgaguaaugcuL96	477	asGfscauu(Agn)cuccacAfcAfucugusasu	678	AUACAGAUGUGUGGGAGUAAUGCU	880
AD-382483.1	gscsugcaUfgUfGfAfcaaaguuuauL96	478	asUfsaaac(Tgn)uugucaCfaUfgcagcsasc	679	GUGCUGCAUGUGACAAAGUUUAU	881
AD-382481.1	gsusgcugCfaUfGfUfgacaaaguuuL96	479	asAfsacuu(Tgn)gucacaUfgCfagcacsasg	680	CUGUGCUGCAUGUGACAAAGUUU	882
AD-382485.1	usgscaugUfgAfCfAfaaguuuauguL96	480	asCfsauaa(Agn)cuuuguCfaCfaugcasgsc	681	GCUGCAUGUGACAAAGUUUAUGG	883
AD-380092.1	asgsuuaaCfaGfCfUfauacucgugL96	481	asCfsacga(Ggn)uauaagcUfgUfuaacusasg	682	CUAGUUAACAGCUAUACUCGUGU	884

[0834]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-379420.1	gscsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	482	asGfscuua(Ggn)gnugaaCfuCfcgagcsusc	683	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAGCC	885
AD-380800.1	asusccugAfuCfAfGfugaaguggguuL96	483	asAfscccac(Tgn)ucacugAfuCfaggausgsa	684	UCAUCCUGAUCAGUGAAGUGGUU	886
AD-384030.1	csasgucaGfcUfUfUfgugagucuauL96	484	asUfsagac(Tgn)cacaaaGfcUfgacugsusa	685	UACAGUCAGCUUUGUGAGUCUAG	887
AD-380737.1	gsasuauuCfaCfUfCfcguucgcauL96	485	asUfsgcga(Agn)caggagUfgAfauaucsasa	686	UUGAUAUUCACUCCUGUUCGCAG	888
AD-382780.1	ususgaugCfaCfUfUfCfuccuagucuuL96	486	asAfsgacu(Agn)ggaggagUfgCfaucaascsa	687	UGUUGAUGCACUCUCCUAGUCUC	889
AD-379944.1	csasgauaUfaCfAfAfaaccucaguuL96	487	asAfscuga(Ggn)guuuugUfaUfaucugsasg	688	CUCAGAUAUACAAAACCUCAGUC	890
AD-379461.1	usgsgcauGfaGfCfCfGfagauugcuaaL96	488	usUfsagca(Agn)ucucgcUfcAfugccasasg	689	CUUGGCAUGAGCGAGAUUGCUAA	891
AD-381856.1	ascsagguGfgAfUfGfugaaccuuuuL96	489	asAfsaagg(Tgn)ucacauCfcAfccugususc	690	GAACAGGUGGAUGUGAACCUUUU	892
AD-379418.1	gsasgcucGfgAfGfUfUfucaaccuaauL96	490	asUfsuagg(Tgn)ugaacuCfcGfagcucsasu	691	AUGAGCUCGGAGUUCAACCUAAG	893
AD-382924.1	usgsucccUfuUfGfUfUfaucuucugcaL96	491	usGfscaga(Agn)gauacaAfaGfggacasgsa	692	UCUGUCCCUUUGUAUCUUCUGCA	894
AD-383759.1	ascsuccuCfaUfGfGfuagaguucaL96	492	usGfsaaca(Tgn)cuaccaUfgAfggagusasa	693	UUACUCCUCAUGGUAGAUGUUCA	895
AD-380409.1	asgsgcucUfcGfAfUfaccagauuugL96	493	csAfsaauc(Tgn)gguauccGfaGfagccususc	694	GAAGGCUCUCGAUACCAGAUUUG	896
AD-379380.1	csusceggaGfuUfCfAfaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu(Agn)ggunugaAfcUfcgagcsusu	695	CAAAUCUGGUAUCGAGAGCCUUC	897
AD-381145.1	csusguccAfaCfCfUfcaaaggaauaL96	495	usAfsuucc(Tgn)uugaggUfuGfgacagscsa	696	UGCUGUCCAACCUCAAAGGAAUA	898
AD-384054.1	csusgagaAfuGfGfGfacucaauuuuL96	496	asAfsaauu(Ggn)agucccAfuUfcucagsasu	697	AUCUGAGAAUGGGACUCAAUUUU	899
AD-380796.1	csgsucauCfcUfGfAfucagugaaguL96	497	asCfsuuca(Cgn)ugaucaGfgAfugacgsgsg	698	CCCGUCAUCCUGAUCAGUGAAGU	900
AD-382960.1	csasaaggUfgUfCfUfcugagcuauuL96	498	asAfsuagc(Tgn)cagagaCfaCfcuuugsgsg	699	CCCAAAGGUGUCUCUGAGCUAUG	901
AD-380555.1	csusacuaCfaGfGfUfgcucuuaucaL96	499	usGfsauaa(Ggn)agcaccUfgUfaguagscsu	700	AGCUACUACAGGUGCUCUUAUCA	902
AD-379462.1	gsgscaugAfgCfGfAfgauugcuaauL96	500	asUfsuagc(Agn)auucucgCfuCfaugccsasa	701	UUGGCAUGAGCGAGAUUGCUAAU	903
AD-382118.1	usgsgcagGfaGfUfGfcuuugcaauuL96	501	asAfsuugc(Agn)aagcacUfcCfugccasusu	702	AAUGGCAGGAGUGCUUUGCAAUG	904
AD-380414.1	csuscgauAfcCfAfGfauuuggaagaL96	502	usCfsuucc(Agn)aaucugGfuAfucgagsasg	703	CUCUCGAUACCAGAUUUGGAAGA	905
AD-380091.1	usasguuaAfcAfGfCfuauaucucguuL96	503	asAfscgag(Tgn)auuagcuGfuUfaacuasgsg	704	CCUAGUUAACAGCUAUACUCGUG	906

[0835]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-383761.1	uscscucaUfgGfUfAfgaugnucauaL96	504	usAfsugaa(Cgn)aucuacCfaUfgaggasgsu	705	ACUCCUCAUGGUAGAUGUUCAUA	907
AD-380740.1	asusucacUfcCfUfGfnucgcagunuL96	505	asAfsacug(Cgn)gaacagGfaGfugauasasu	706	AUAUUCACUCCUGUUCGCAGUUU	908
AD-379945.1	asgsauauAfcAfAfAfaccucagucaL96	506	usGfsacug(Agn)ggunuuGfuAfuaucusgsa	707	UCAGAUAUACAAAACCUCAGUCA	909
AD-379425.1	gsusucaaCfcUfAfAfgccuuuuggnuL96	507	asCfscaaa(Agn)ggcuuaGfgUfugaacsusc	708	GAGUUCAACCUAAGCCUUUUGGC	910
AD-380886.1	gscsugacAfgAfAfCfuacggagagaguL96	508	asCfsucuc(Cgn)guaguuCfuGfucagcsgsu	709	ACGCUGACAGAACUACGGAGAGU	911
AD-384366.1	csusgcacAfuGfUfAfcccuucaggaL96	509	usCfscuga(Agn)ggguacAfuGfugcagsasc	710	GUCUGCACAUGUACCCUUCAGGA	912
AD-380798.1	uscsauccUfgAfUfCfagugaaguguL96	510	asCfsacuu(Cgn)acugauCfaGfgaugascsg	711	CGUCAUCCUGAUCAGUGAAGUGG	913
AD-379463.1	gscsaugaGfcGfAfGfauugcuaauuL96	511	asAfsuuag(Cgn)aaucucGfcUfcaugcscsa	712	UGGCAUGAGCGAGAUUGCUAAUG	914
AD-382148.1	csasgggaAfcAfUfGfcacuaugnuuL96	512	asAfsacau(Agn)gugcauGfuUfcccugscsa	713	UGCAGGGAACAUGCACUAUGUUG	915
AD-357754.1	ususguucUfuUfCfUfcguauucaguL96	513	asCfsugaa(Tgn)acggagaAfaGfaacaasusa	714	UAUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-356938.1	usgscagaUfaaAfGfAfaugcuaaucaL96	514	usGfsaaua(Ggn)caauucuUfaUfcugcascsg	715	CGUGCAGAUAAGAAUGCUAUUCA	917
AD-355054.1	csasaacuCfuAfUfAfaaguuccucuL96	515	asGfsagga(Agn)cuuuauAfgAfguuugcscsu	716	AGCAAACUCUAUAAAGUUCCUCU	918
AD-357748.1	asasgauaUfuGfUfUfcuuucucguaL96	516	usAfscgag(Agn)aagaacAfaUfaucuuscsa	717	UGAAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	919
AD-355704.1	csusgaaaCfuUfCfUfcaugcaugauL96	517	asUfscaug(Cgn)augagaAfgUfuucagsgsu	718	ACCUGAAACUUCUCAUGCAUGAG	920
AD-356946.1	asgsaaugCfuAfUfUfcauaaucacaL96	518	usGfsugau(Tgn)augaauAfgCfauucususa	719	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	921
AD-353499.1	uscsaacaAfaGfUfUfaucaaagcuuL96	519	asAfsgcuu(Tgn)gauaacUfuUfgnugasgsg	720	CCUCAACAAAGUUAUCAAAGCUU	922
AD-354076.1	gsasacugAfcGfUfUfacaucauacaL96	520	usGfsuaug(Agn)uguaacGfuCfaguucsasu	721	AUGAACUGACGUUACAUCAUACA	923
AD-356630.1	cscsugaaAfuCfCfUfgcuuuagucuL96	521	asGfsacua(Agn)agcaggAfuUfucaggsusa	722	UACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCG	924
AD-353351.1	csasuuguCfuGfAfCfauauugugaaL96	522	usUfscaca(Tgn)auugucAfgAfcaaugsasu	723	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-359803.1	csasgucgUfaCfUfCfaguuugaagaL96	523	usCfsuuca(Agn)acugagUfaCfgacugsgsu	724	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-382526.1	asgscuacUfcAfGfUfcuagucggguL96	524	asCfsccga(Cgn)uagacuGfaGfuagcusasc	725	GUAGCUACUCAGUCUAGUCCGGGC	927
AD-356975.1	ususugaaCfcUfCfUfuguuauaaaaL96	525	usUfsuuau(Agn)acaagaGfgUfucaaascsa	726	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	928

[0836]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-356974.1	gsusuugaAfcCfUfCfuguauaaaaL96	526	usUfsuaua(Agn)caagagGfuUfcaaacsasa	727	UUGUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	929
AD-355117.1	csusugaaCfuAfCfAfucgaucauguL96	527	asCfsauga(Tgn)cgauguAfgUfucaagsasu	728	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-357755.1	usgsuucuUfuCfUfCfguauucaggaL96	528	usCfscuga(Agn)uacgagAfaAfgaacasasu	729	AUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	931
AD-356382.1	gscsagcuUfcUfAfUfcfacaaucugauL96	529	asUfscaga(Tgn)ugucuaGfaAfgcugcsasc	730	GUGCAGCUUCUAGACAAUCUGAU	932
AD-356973.1	usgsuuugAfaCfCfUfcuuguauaaaL96	530	usUfsauaa(Cgn)aagaggUfuCfaaacasasa	731	UUUGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	933
AD-358488.1	gsasaaacCfuUfUfCfaacuccaacuL96	531	asGfsuugg(Agn)guugaaAfgGfuuuucsasc	732	GUGAAAACCUUUCAACUCCAACC	934
AD-354078.1	ascsugacGfuUfAfAfCfaucauacacaL96	532	usGfsugua(Tgn)gauguaAfcGfucagususc	733	GAACUGACGUUACAUCAUACACA	935
AD-356638.1	cscsugcuUfuAfGfUfcgagaaccaaL96	533	usUfsgguu(Cgn)ucgacuAfaAfgcaggsasu	734	AUCCUGCUUUAGUCGAGAACCAA	936
AD-357096.1	usgsgauuCfaGfAfUfcagguguuuaL96	534	usAfsaaca(Cgn)cugaucUfgAfauccasgsa	735	UCUGGAUUCAGAUCAGGUGUUUA	937
AD-361492.1	csusgcugAfcUfUfGfuuuacgaaauL96	535	asUfsuucg(Tgn)aaacaaGfuCfagcagscsc	736	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938
AD-382775.1	usgsguguUfgAfUfGfcacucuccuaL96	536	usAfsggag(Agn)gugcauCfaAfcaccasgsg	737	CCUGGUGUUGAUGCACUCUCCUA	939
AD-357239.1	csasgaucAfuUfGfGfcfaauuccuaaaL96	537	usUfsuagg(Agn)auuccaAfuGfaucugsusu	738	AACAGAUCAUUGGAAUUCCUAAA	940
AD-357756.1	gsusucuuUfcUfCfGfuauucaggauL96	538	asUfsccug(Agn)auacgaGfaAfagaacsasa	739	UUGUUCUUUCUCGUAUUCAGGAG	941
AD-356384.1	asgscucuUfaGfAfCfaaucugauauL96	539	asUfsauca(Ggn)auugucUfaGfaagcusgsc	740	GCAGCUUCUAGACAAUCUGAUAC	942
AD-357879.1	asusuuucAfaGfGfUfUfucuauuacaL96	540	usGfsuaau(Agn)gaaacuUfuGfaaaausgsu	741	ACAUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	943
AD-356386.1	csusucuaGfaCfAfAfucugauaccuL96	541	asGfsguau(Cgn)agauugUfcUfagaagscsu	742	AGCUUCUAGACAAUCUGAUACCU	944
AD-356995.1	asgscuuuAfaAfaAfCfaguacacgauL96	542	asUfscgug(Tgn)acuguuUfuAfaagcususu	743	AAAGCUUUAAAACAGUACACGAC	945
AD-353516.1	gscsuuugAfuGfGfAfuucuaauccuuL96	543	asAfsgauu(Agn)gaauccAfuCfaaagcsusu	744	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-354079.1	csusgacgUfuAfCfAfucauacacauL96	544	asUfsgugu(Agn)ugauguAfaCfgucagsusu	745	AACUGACGUUACAUCAUACACAG	947
AD-356639.1	csusgcuuUfaGfUfCfgagaaccaauL96	545	asUfsuggu(Tgn)cucgacUfaAfagcagsgsa	746	UCCUGCUUUAGUCGAGAACCAAU	948
AD-357649.1	usgsuucgUfcAfCfUfccaaacacaaL96	546	usUfsgugu(Tgn)uggaguGfaCfgaacasusa	747	UAUGUUCGUCACUCCAAACACAA	949
AD-361496.1	usgsacuuGfuUfUfAfcgaaaugucuL96	547	asGfsacau(Tgn)ucguaaAfcAfagucasgsc	748	GCUGACUUGUUUACGAAAUGUCC	950

[0837]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-382777.1	gsusguugAfuGfCfAfcucuccuaguL96	548	asCfsuagg(Agn)gagugcAfuCfaacacscsa	749	UGGUGUUGAUGCACUCUCCUAGU	951
AD-353525.1	gsasuucuAfaUfCfUfuccaagguuaL96	549	usAfsaccu(Tgn)ggaagaUfuAfgaaucscsa	750	UGGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	952
AD-358480.1	csuscguuGfuGfAfAfaaccuuucaaL96	550	usUfsgaaa(Ggn)guuuucAfcAfacgagsasc	751	GUCUCGUUGUGAAAACCUUUCAA	953
AD-356388.1	uscsuagaCfaAfUfCfugauaccucaL96	551	usGfsaggu(Agn)ucagauUfgUfcuagasasg	752	CUUCUAGACAAUCUGAUACCUCA	954
AD-353500.1	csasacaaAfgUfUfAfucaaagcuuuL96	552	asAfsagcu(Tgn)ugauaaCfuUfuguugsasg	753	CUCAACAAAGUUAUCAAAGCUUU	955
AD-356407.1	csasggucCfuGfUfUfcacaacaaguaL96	553	usAfscuug(Tgn)uguaacAfgGfaccugsasg	754	CUCAGGUCCUGUUACAACAAGUA	956
AD-357068.1	gsusucagUfuAfCfCfgguuaauauuL96	554	asUfsaauu(Agn)acccguAfaCfugaacscsa	755	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAC	957
AD-359802.1	cscsagucGfuAfCfUfcaguuugaauL96	555	asUfsucaa(Agn)cugaguAfcGfacuggsusc	756	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-354638.1	uscsugaaAfuUfGfUfguuagacgguL96	556	asCfscguc(Tgn)aacacaAfuUfucagasasc	757	GUUCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-356663.1	gsgscaacUfgUfUfUfguguucaacaL96	557	usGfsuuga(Agn)cacaaaCfaGfuugccsasu	758	AUGGCAACUGUUUGUGUUCAACA	960
AD-357651.1	ususcgucAfcUfCfCfaaacacaauuL96	558	asAfsuugu(Ggn)uuuggaGfuGfacgaascsa	759	UGUUCGUCACUCCAAACACAAUG	961
AD-362085.1	csusgacaUfuUfCfCfguuguacauuL96	559	asAfsugua(Cgn)aacggaAfaUfgucagscsg	760	CGCUGACAUUUCCGUUGUACAUG	962
AD-384329.1	cscsacugCfcAfAfGfugcccuuuauL96	560	asUfsaaag(Ggn)gcacuuGfgCfaguggcsu	761	AGCCACUGCCAAGUGCCCUUUAU	963
AD-354067.1	csasgguUfuAfUfGfAfacugacguuaL96	561	usAfsacgu(Cgn)aguucaUfaAfaccugsgsa	762	UCCAGGUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-353526.1	asusucuaAfuCfUfUfcccaagguuauL96	562	asUfsaacc(Tgn)uggaagAfuUfagaauscsc	763	GGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUAC	965
AD-356422.1	csasaguaAfaUfCfCfucaucacuguL96	563	asCfsagug(Agn)ugaggaUfuUfacuugsusu	764	AACAAGUAAAUCCUCAUCACUGG	966
AD-353519.1	ususgaugGfaUfUfCfuaaucuuccaL96	564	usGfsgaag(Agn)uuagaaUfcCfaucaasasg	765	CUUUGAUGGAUUCUAAUCUUCCA	967
AD-356443.1	csusucauAfcCfUfCfaaacugcauuL96	565	asAfsugca(Ggn)uuugagGfuAfugaagsgsa	766	UCCUUCAUACCUCAAACUGCAUG	968
AD-357115.1	usasuggCfuUfUfGfuauugaaacaL96	566	usGfsuuuc(Agn)auacaaAfgCfcaauasasa	767	UUUAUUGGCUUUGUAUUGAAACA	969
AD-361493.1	usgscugaCfuUfGfUfuuacgaaauuL96	567	asAfsuuuc(Ggn)uaaacaAfgUfcagcasgsc	768	GCUGCUGACUUGUUUACGAAAUG	970
AD-354639.1	csusgaaaUfuGfUfGfuuagacgguaL96	568	usAfsccgu(Cgn)uaacacAfaUfuucagsasa	769	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	971
AD-356955.1	ususcauuaAfuCfAfCfauucguuugL96	569	asCfsaaac(Ggn)aaugugAfuUfaugaasusa	770	UAUUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	972

[0838]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-358471.1	csasauucAfgUfCfUfcguugugaaaL96	570	usUfsucac(Agn)acgagaCfuGfaauugcscsc	771	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	973
AD-354066.1	cscsaggUfuAfUfGfaacugacguuL96	571	asAfscguc(Agn)guucauAfaAfccuggsasc	772	GUCCAGGUUUAUGAACUGACGUU	974
AD-384665.1	cscsuccaGfgGfAfUfugguauugugL96	572	asCfsacau(Agn)ccaaucCfcUfggaggsasc	773	GUCCUCCAGGGAUUGGUAUGUGG	975
AD-355045.1	ususucuuCfaGfCfAfaacucuauaaL96	573	usUfsauag(Agn)guuugcUfgAfagaaasgsa	774	UCUUUCUUUCAGCAAACUCUAUAA	976
AD-353715.1	usgsuuccCfaAfAfAfuuauggcuuuL96	574	asAfsagcc(Agn)uaauuuUfgGfgaacasgsc	775	GCUGUUCCCAAAAUUAUGGCUUC	977
AD-356429.1	ususucuaUfcAfUfCfuuccuucauaL96	575	usAfsugaa(Ggn)gaagauGfaUfagaaascsu	776	AGUUUCUAUCAUCUUCCUUCAUA	978
AD-359761.1	csusuuaaGfgAfGfUfucaucuaccuL96	576	asGfsguag(Agn)ugaacuCfcUfuaaagsasc	777	GUCUUUAAGGAGUUCAUCUACCG	979
AD-356669.1	usgsuuugUfgUfUfCfaacauuguuL96	577	asAfscaau(Tgn)guugaaCfaCfaaacasgsu	778	ACUGUUUGUGUUCAACAAUUGUU	980
AD-357684.1	ascsuguuCfaAfCfUfguggauaucuL96	578	asGfsauau(Cgn)cacaguUfgAfacagusgsc	779	GCACUGUUCAACUGUGGAUAUCG	981
AD-361981.1	usasacguAfaCfUfCfuuucuaugcuL96	579	asGfscaua(Ggn)aaagagUfuAfcguuasasa	780	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-355423.1	uscsugagGfaAfCfAfguuccuauuuL96	580	asAfsauag(Ggn)aacuguUfcCfucagasgsu	781	ACUCUGAGGAACAGUUCCUAUUG	983
AD-356956.1	uscsauaaUfcAfCfAfuucguuugunL96	581	asAfscaaa(Cgn)gaauguGfaUfuuugasasu	782	AUUCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	984
AD-353522.1	asusggauUfcUfAfAfucuuccaaguL96	582	asCfsuugg(Agn)agauuaGfaAfuccauscsa	783	UGAUGGAUUCUAAUCUUCCAAGG	985
AD-354075.1	usgsaacuGfaCfGfUfuacaucauauL96	583	asUfsauga(Tgn)guaacgUfcAfguucasusa	784	UAUGAACUGACGUUACAUCAUAC	986
AD-355059.1	uscsuauaAfaGfUfUfcccuuugacaL96	584	usGfsucaa(Ggn)aggaacUfuUfauagasgsu	785	ACUCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	987
AD-356951.1	gscsuauuCfaUfAfAfucacauucguL96	585	asCfsgaau(Ggn)ugauuaUfgAfauagcsasu	786	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-353871.1	gscsuacuAfaAfUfGfugcuuuaguL96	586	asCfsuaag(Agn)gcacauUfuAfguagcscsa	787	UGGCUACUAAAUGUGCUCUUAGG	989
AD-356996.1	gscsuuuaAfaAfCfAfguacacgacuL96	587	asGfsucgu(Ggn)uacuguUfuUfaaagcsusu	788	AAGCUUUAAAACAGUACACGACU	990
AD-354068.1	asgsguuuAfuGfAfAfcugacguuauL96	588	asUfsaacg(Tgn)caguucAfuAfaaccusgsg	789	CCAGGUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-356678.1	uscsaacaAfuUfGfUfugaagacucuL96	589	asGfsaguc(Tgn)ucaacaAfuUfguugasasc	790	GUUCAACAAUUGUUGAAGACUCU	992
AD-357963.1	gscsaacaUfaCfUfUfucuauugccaL96	590	usGfsgcaa(Tgn)agaaagUfaUfguugcsusg	791	CAGCAACAUACUUUCUAUUGCCA	993
AD-362090.1	asusuuccGfuUfGfUfUfacauguuccuL96	591	asGfsgaac(Agn)uguacaAfcGfgaaausgsu	792	ACAUUUCCGUUGUACAUGUUCCU	994

[0839]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-355745.1	csuscguCfaGfCfAfcaauaaccauL96	592	asUfsgguu(Agn)uugugcUfgAfcggagsasa	793	UUCUCCGUCAGCACAAUAACCAG	995
AD-357066.1	usgsgucuAfgUfUfAfcggguuaaauL96	593	asAfsuuaa(Cgn)ccguaaCfuGfaaccasgsc	794	GCUGGUUCAGUUACGGGUUAAUU	996
AD-353527.1	ususcuaaUfcUfUfCfcaagguuacaL96	594	usGfsuaac(Cgn)uuggaaGfaUfuagaasusc	795	GAUUCUAAUCUUCCAAGGUUACA	997
AD-354236.1	gsasguauUfgUfGfGfaacuuauaguL96	595	asCfsuaua(Agn)guuccaCfaAfuacucscsc	796	GGGAGUAUUGUGGGAACUUAUAGC	998
AD-357750.1	gsasuauuGfuUfCfUfuucucguauuL96	596	asAfsuacg(Agn)gaaagaAfcAfauaucsusu	797	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUAUU	999
AD-356389.1	csusagacAfaUfCfUfgauaccucauL96	597	asUfsgagg(Tgn)aucagaUfuGfucuagsasa	798	UUCUAGACAAUCUGAUACCUCAG	1000
AD-354939.1	csgsccuuUfuAfUfCfugcuucguuuL96	598	asAfsacga(Agn)gcagauAfaAfaggcgsgsa	799	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUUU	1001
AD-357218.1	usasugaaCfgCfUfAfucauucaaaaL96	599	usUfsuuga(Agn)ugauagCfgUfucauasasg	800	CUUAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	1002
AD-354640.1	usgsaaauUfgUfGfUfuagacgguauL96	600	asUfsaccg(Tgn)cuaacaCfaAfuuucasgsa	801	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-358018.1	asuscuucAfaGfUfCfuggaauguuuL96	601	asAfsacau(Tgn)ccagacUfuGfaagausgsu	802	ACAUCUUCAAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-362093.1	uscscguuGfuAfCfAfuguuccuguuL96	602	asAfscagg(Agn)acauguAfcAfacggasasa	803	UUUCCGUUGUACAUGUUCCUGUU	1005
AD-356385.1	gscsuucuAfgAfCfAfaucugauacuL96	603	asGfsuauc(Agn)gauuguCfuAfgaagcsusg	804	CAGCUUCUAGACAAUCUGAUACC	1006
AD-357069.1	ususcaguUfaCfGfGfguuaauuacuL96	604	asGfsuaau(Tgn)aacccgUfaAfcugaascsc	805	GGUUCAGUUACGGGUUAAUUACU	1007
AD-358764.1	csasugcaAfgAfCfUfcacuuagucuL96	605	asGfsacua(Agn)gugaguCfuUfgcaugsgsu	806	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-354316.1	gsasugacUfcUfGfUfAfaucgagaucuL96	606	asGfsaucu(Cgn)gauucaGfaGfucaucscsu	807	AGGAUGACUCUCGAAUCGAGAUCG	1009
AD-355775.1	asgsgcuaUfaAfCfCfuacuaccaauL96	607	asUfsuggu(Agn)guagguUfaUfagccuscsu	808	AGAGGCUAUAACCUACUACCAAG	1010
AD-354320.1	ascsucugAfaUfCfGfgaucggauuL96	608	asAfsuccg(Agn)ucucgaUfuCfagaguscsa	809	UGACUCUGAAUCGAGAUCGGAUG	1011
AD-355783.1	ascscuacUfaCfCfAfagcauaacauL96	609	asUfsguua(Tgn)gcuuggUfaGfuaggususa	810	UAACCUACUACCAAGCAUAACAG	1012
AD-354322.1	uscsugaaUfcGfAfGfaucggauguuL96	610	asAfscauc(Cgn)gaucuCgfaUfucagasgsu	811	ACUCUGAAUCGAGAUCGGAUGUC	1013
AD-356408.1	asgsguccUfgUfUfAfcaacaaguaaL96	611	usUfsacuu(Ggn)huguaaCfaGfgaccusgsa	812	UCAGGUCCUGUUACAACAAGUAA	1014
AD-354805.1	ascsagcaGfuGfUfUfguaaaauugL96	612	csAfsaauu(Tgn)aucaacAfcUfgcugusccsa	813	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-356409.1	gsgsuccuGfuUfAfCfaacaaguaaaL96	613	usUfsuacu(Tgn)guuguaAfcAfggaccsusg	814	CAGGUCCUGUUACAACAAGUAAA	1016

[0840]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-355118.1	ususgaacUfaCfAfUfcgaucauggaL96	614	usCfscaug(Agn)ucgaugUfaGfuucaagsga	815	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017
AD-358958.1	ascsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	615	asGfscuua(Ggn)guugaaCfuCfcgagususc	816	GAACUCGGAGUUCAACCUAAGCC	1018
AD-355422.1	csuscugaGfgAfAfCfaguuccuauuL96	616	asAfsuagg(Agn)acuguuCfcUfcagagsusc	817	GACUCUGAGGAACAGUUCCUAUU	1019
AD-358959.1	csuscggaGfuUfCfAfaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu(Agn)gguugaAfcUfccgagsusu	818	AACUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	1020
AD-355424.1	csusgaggAfaCfaUfGfuuccuauuguL96	617	asCfsaaua(Ggn)gaacugUfuCfcucagsasg	819	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUUGG	1021
AD-379420.2	gscsucggAfgUfUfCfaaccuaagcuL96	482	asGfscuua(Ggn)guugaaCfuCfcgagcsusc	683	GAGCUCGGAGUUCAACCUAAGCC	885
AD-355524.1	asuscauuAfuAfCfAfgggcuuuuaaL96	618	usUfsaaaa(Ggn)cccuguAfuAfaugausgsa	820	UCAUCAUUAUACAGGGCUUUUAA	1022
AD-379380.2	csuscggaGfuUfCfAfaccuaagccuL96	494	asGfsgcuu(Agn)gguugaAfcUfccgagscsu	695	AGGCUUAGGUUGAACUCCGAGCU	292

表 5. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953583.1	GCUGCCGGGACGGGUCCAA	1023	1-19	UUGGACCCGUCCCGGCAGC	1194	1-19
AD-953591.1	GACGGUCCAAGAUGGACG	1024	9-27	CGUCCAUCUUGGACCCGUC	1195	9-27
AD-953599.1	CAAGAUGGACGGCCGCUCA	1025	17-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUG	1196	17-35
AD-953607.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGC	1026	25-43	GCAGAACCUGAGCGGCCGU	1197	25-43
AD-953615.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCU	1027	33-51	AGGUAAAAGCAGAACCUGA	1198	33-51
AD-953623.1	UGCUUUUACCUGCGGCCCA	1028	41-59	UGGGCCGCAGGUAAAAGCA	1199	41-59
AD-953630.1	ACCUGCGGCCCAGAGCCCC	1029	48-66	GGGGCUCUGGGCCGCAGGU	1200	48-66
AD-953638.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUG	1030	56-74	CAAUGAAUGGGGCUCUGGG	1201	56-74
AD-953646.1	CCCAUUCAUUGCCCCCGGUG	1031	64-82	CACCGGGGCAAUGAAUGGG	1202	64-82

[0841]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953654.1	UUGCCCCGGUGCUGAGCGG	1032	72-90	CCGCUCAGCACCGGGGCAA	1203	72-90
AD-953662.1	GUGCUGAGCGGCGCCGCGA	1033	80-98	UCGCGGCGCCGCUCAGCAC	1204	80-98
AD-953670.1	CGGCGCCGCGAGUCGGCCC	1034	88-106	GGGCCGACUCGCGGCGCCG	1205	88-106
AD-953584.1	CUGCCGGGACGGGUCCAAG	1035	2-20	CUUGGACCCGUCCCGGCAG	1206	2-20
AD-953592.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGG	1036	10-28	CCGUCCAUCUUGGACCCGU	1207	10-28
AD-953600.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAG	1037	18-36	CUGAGCGGCCGUCCAUCUU	1208	18-36
AD-953608.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCU	1038	26-44	AGCAGAACCUGAGCGGCCG	1209	26-44
AD-953616.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUG	1039	34-52	CAGGUAAAAGCAGAACCUG	1210	34-52
AD-953624.1	GCUUUUACCUGCGGCCCAG	1040	42-60	CUGGGCCGCAGGUAAAAGC	1211	42-60
AD-953631.1	CCUGCGGCCCAGAGCCCCA	1041	49-67	UGGGGCUCUGGGCCGCAGG	1212	49-67
AD-953639.1	CCAGAGCCCCCAUUCAUUGC	1042	57-75	GCAAUGAAUGGGGCUCUGG	1213	57-75
AD-953647.1	CCAUUCAUUGCCCCCGGUGC	1043	65-83	GCACCGGGGCAAUGAAUGG	1214	65-83
AD-953655.1	UGCCCCGGUGCUGAGCGGC	1044	73-91	GCCGCUCAGCACCGGGGCA	1215	73-91
AD-953663.1	UGCUGAGCGGCGCCGCGAG	1045	81-99	CUCGCGGCGCCGCUCAGCA	1216	81-99
AD-953671.1	GGCGCCGCGAGUCGGCCCG	1046	89-107	CGGGCCGACUCGCGGCGCC	1217	89-107
AD-953585.1	UGCCGGGACGGGUCCAAGA	1047	3-21	UCUUGGACCCGUCCCGGCA	1218	3-21
AD-953593.1	CGGGUCCAAGAUGGACGGC	1048	11-29	GCCGUCCAUCUUGGACCCG	1219	11-29
AD-953601.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGG	1049	19-37	CCUGAGCGGCCGUCCAUCU	1220	19-37
AD-953609.1	GGCCGCUCAGGUUCUGCUU	1050	27-45	AAGCAGAACCUGAGCGGCC	1221	27-45
AD-953617.1	AGGUUCUGCUUUUACCUGC	1051	35-53	GCAGGUAAAAGCAGAACCU	1222	35-53
AD-953625.1	CUUUUACCUGCGGCCCAGA	1052	43-61	UCUGGGCCGCAGGUAAAAG	1223	43-61
AD-953632.1	CUGCGGCCCAGAGCCCCAU	1053	50-68	AUGGGGCUCUGGGCCGCAG	1224	50-68
AD-953640.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCC	1054	58-76	GGCAAUGAAUGGGGCUCUG	1225	58-76

[0842]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953648.1	CAUUCAUUGCCCCGGUGCU	1055	66-84	AGCACCGGGGCAAUGAAUG	1226	66-84
AD-953656.1	GCCCCGGUGCUGAGCGGCG	1056	74-92	CGCCGCUCAGCACCGGGGC	1227	74-92
AD-953664.1	GCUGAGCGGCGCCGCGAGU	1057	82-100	ACUCGCGGCGCCGCUCAGC	1228	82-100
AD-953672.1	GCGCCGCGAGUCGGCCCGA	1058	90-108	UCGGGCCGACUCGCGGCGC	1229	90-108
AD-953586.1	GCCGGGACGGGUCCAAGAU	1059	4-22	AUCUUGGACCCGUCCCGGC	1230	4-22
AD-953594.1	GGGUCCAAGAUGGACGGCC	1060	12-30	GGCCGUCCAUCUUGGACCC	1231	12-30
AD-953602.1	GAUGGACGGCCGCUCAGGU	1061	20-38	ACCUGAGCGGCCGUCCAUC	1232	20-38
AD-953610.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUU	1062	28-46	AAAGCAGAACCUGAGCGGC	1233	28-46
AD-953618.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCG	1063	36-54	CGCAGGUAAAAGCAGAACC	1234	36-54
AD-953626.1	UUUUACCUGCGGCCCAGAG	1064	44-62	CUCUGGGCCCGCAGGUAAAA	1235	44-62
AD-953633.1	UGCGGCCCAGAGCCCCAUU	1065	51-69	AAUGGGGCUCUGGGCCGCA	1236	51-69
AD-953641.1	AGAGCCCCAUUCAUUGCCC	1066	59-77	GGGCAAUGAAUGGGGCUCU	1237	59-77
AD-953649.1	AUUCAUUGCCCCGGUGCUG	1067	67-85	CAGCACCGGGGCAAUGAAU	1238	67-85
AD-953657.1	CCCCGGUGCUGAGCGGCGC	1068	75-93	GCGCCGCUCAGCACCGGGG	1239	75-93
AD-953665.1	CUGAGCGGCGCCGCGAGUC	1069	83-101	GACUCGCGGCGCCGCUCAG	1240	83-101
AD-953673.1	CGCCGCGAGUCGGCCCGAG	1070	91-109	CUCGGGCCGACUCGCGGCG	1241	91-109
AD-953587.1	CCGGGACGGGUCCAAGAUG	1071	5-23	CAUCUUGGACCCGUCCCGG	1242	5-23
AD-953595.1	GGUCCAAGAUGGACGGCCG	1072	13-31	CGGCCGUCCAUCUUGGACC	1243	13-31
AD-953603.1	AUGGACGGCCGCUCAGGUU	1073	21-39	AACCUGAGCGGCCGUCCAU	1244	21-39
AD-953611.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUU	1074	29-47	AAAAGCAGAACCUGAGCGG	1245	29-47
AD-953619.1	GUUCUGCUUUUACCUGCGG	1075	37-55	CCGCAGGUAAAAGCAGAAC	1246	37-55
AD-953627.1	UUUACCUGCGGCCCAGAGC	1076	45-63	GCUCUGGGCCCGCAGGUAAA	1247	45-63
AD-953634.1	GCGGCCCAGAGCCCCAUUC	1077	52-70	GAAUGGGGCUCUGGGCCGC	1248	52-70

[0843]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953642.1	GAGCCCCAUUCAUUGCCCC	1078	60-78	GGGGCAAUGAAUGGGGCUC	1249	60-78
AD-953650.1	UUCAUUGCCCCGGUGCUGA	1079	68-86	UCAGCACCGGGGCAAUGAA	1250	68-86
AD-953658.1	CCCGGUGCUGAGCGGCGCC	1080	76-94	GGCGCCGCUCAGCACCGGG	1251	76-94
AD-953666.1	UGAGCGGCGCCGCGAGUCG	1081	84-102	CGACUCGCGGCGCCGCUCA	1252	84-102
AD-953674.1	GCCGCGAGUCGGCCCGAGG	1082	92-110	CCUCGGGCCGACUCGCGGC	1253	92-110
AD-953588.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGG	1083	6-24	CCAUCUUGGACCCGUCCCG	1254	6-24
AD-953596.1	GUCCAAGAUGGACGGCCGC	1084	14-32	GCGGCCGUCCAUCUUGGAC	1255	14-32
AD-953604.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUC	1085	22-40	GAACCUGAGCGGCCGUCCA	1256	22-40
AD-953612.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUA	1086	30-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCG	1257	30-48
AD-953620.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGC	1087	38-56	GCCGCAGGUAAAAGCAGAA	1258	38-56
AD-953628.1	UUACCUGCGGCCCAGAGCC	1088	46-64	GGCUCUGGGCCGCAGGUAA	1259	46-64
AD-953635.1	CGGCCCAGAGCCCCAUUCA	1089	53-71	UGAAUGGGGCUCUGGGCCG	1260	53-71
AD-953643.1	AGCCCCAUUCAUUGCCCCG	1090	61-79	CGGGGCAAUGAAUGGGGCU	1261	61-79
AD-953651.1	UCAUUGCCCCGGUGCUGAG	1091	69-87	CUCAGCACCGGGGCAAUGA	1262	69-87
AD-953659.1	CCGGUGCUGAGCGGCGCCG	1092	77-95	CGGCGCCGCUCAGCACCGG	1263	77-95
AD-953667.1	GAGCGGCGCCGCGAGUCGG	1093	85-103	CCGACUCGCGGCGCCGCUC	1264	85-103
AD-953675.1	CCGCGAGUCGGCCCGAGGC	1094	93-111	GCCUCGGGCCGACUCGCGG	1265	93-111
AD-953589.1	GGGACGGGUCCAAGAUGGA	1095	7-25	UCCAUCUUGGACCCGUCCC	1266	7-25
AD-953597.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCU	1096	15-33	AGCGGCCGUCCAUCUUGGA	1267	15-33
AD-953605.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCU	1097	23-41	AGAACCUGAGCGGCCGUCC	1268	23-41
AD-953613.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAC	1098	31-49	GUAAAAGCAGAACCUGAGC	1269	31-49
AD-953621.1	UCUGCUUUUACCUGCGGCC	1099	39-57	GGCCGCAGGUAAAAGCAGA	1270	39-57
AD-953629.1	UACCUGCGGCCCAGAGCCC	1100	47-65	GGGCUCUGGGCCGCAGGUA	1271	47-65

[0844]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953636.1	GGCCCAGAGCCCCAUUCAU	1101	54-72	AUGAAUGGGGCUCUGGGCC	1272	54-72
AD-953644.1	GCCCCAUUCAUUGCCCCGG	1102	62-80	CCGGGGCAAUGAAUGGGGC	1273	62-80
AD-953652.1	CAUUGCCCCCGGUGCUGAGC	1103	70-88	GCUCAGCACCGGGGCAAUG	1274	70-88
AD-953660.1	CGGUGCUGAGCGGCGCCGC	1104	78-96	GCGGCGCCGCUCAGCACCG	1275	78-96
AD-953676.1	CGCGAGUCGGCCCGAGGCC	1105	94-112	GGCCUCGGGCCGACUCGCG	1276	94-112
AD-953590.1	GGACGGGUCCCAAGAUGGAC	1106	8-26	GUCCAUCUUGGACCCGUCC	1277	8-26
AD-953598.1	CCAAGAUGGACGGCCGCUC	1107	16-34	GAGCGGCCGUCCAUCUUGG	1278	16-34
AD-953606.1	GACGGCCGCUCAGGUUCUG	1108	24-42	CAGAACCUGAGCGGCCGUC	1279	24-42
AD-953614.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACC	1109	32-50	GGUAAAAGCAGAACCUGAG	1280	32-50
AD-953622.1	CUGCUUUUACCUGCGGCCC	1110	40-58	GGGCCGCAGGUAAAAGCAG	1281	40-58
AD-953637.1	GCCCAGAGCCCCAUUCAUU	1111	55-73	AAUGAAUGGGGCUCUGGGC	1282	55-73
AD-953645.1	CCCCAUUCAUUGCCCCGGU	1112	63-81	ACCGGGGCAAUGAAUGGGG	1283	63-81
AD-953653.1	AUUGCCCCGGUGCUGAGCG	1113	71-89	CGCUCAGCACCGGGGCAAU	1284	71-89
AD-953661.1	GGUGCUGAGCGGCGCCGCG	1114	79-97	CGCGGCGCCGCUCAGCACC	1285	79-97
AD-953677.1	GCGAGUCGGCCCGAGGCCU	1115	95-113	AGGCCUCGGGCCGACUCGC	1286	95-113
AD-953685.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGAC	1116	103-121	GUCCCCGGAGGCCUCGGGC	1287	103-121
AD-953693.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGC	1117	111-129	GCACGGCAGUCCCCGGAGG	1288	111-129
AD-953701.1	GACUGCCGUGCCGGGCGGG	1118	119-137	CCCGCCCGGCACGGCAGUC	1289	119-137
AD-953709.1	UGCCGGGCGGGAGACCGCC	1119	127-145	GGCGGUCUCCCGCCCGGCA	1290	127-145
AD-953717.1	GGGAGACCGCCAUGGCGAC	1120	135-153	GUCGCCAUGGCGGUCUCCC	1291	135-153
AD-953724.1	CGCCAUGGCGACCCUGGAA	1121	142-160	UUCCAGGGUCGCCAUGGCG	1292	142-160
AD-953732.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAU	1122	150-168	AUCAGCUUUUCCAGGGUCG	1293	150-168
AD-953702.1	ACUGCCGUGCCGGGCGGGA	1123	120-138	UCCCGCCCGGCACGGCAGU	1294	120-138

[0845]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953710.1	GCCGGGCGGGAGACCGCCA	1124	128-146	UGGCGGUCUCCCGCCCGGC	1295	128-146
AD-953718.1	GGAGACCGCCAUGGCGACC	1125	136-154	GGUCGCCAUGGCGGUCUCC	1296	136-154
AD-953733.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUG	1126	151-169	CAUCAGCUUUUCCAGGGUC	1297	151-169
AD-953741.1	AAAAGCUGAUGAAGGCCUU	1127	159-177	AAGGCCUUCAUCAGCUUUU	1298	159-177
AD-953749.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCC	1128	167-185	GGGACUCGAAGGCCUUCAU	1299	167-185
AD-953757.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCC	1129	175-193	GGACUUGAGGGACUCGAAG	1300	175-193
AD-953679.1	GAGUCGGCCCGAGGCCUCC	1130	97-115	GGAGGCCUCGGGCCGACUC	1301	97-115
AD-953687.1	CCGAGGCCUCCGGGGACUG	1131	105-123	CAGUCCCCGGAGGCCUCGG	1302	105-123
AD-953695.1	UCCGGGGACUGCCGUGCCG	1132	113-131	CGGCACGGCAGUCCCCGGA	1303	113-131
AD-953703.1	CUGCCGUGCCGGGCGGGAG	1133	121-139	CUCCCGCCCGGCACGGCAG	1304	121-139
AD-953711.1	CCGGGCGGGAGACCGCCAU	1134	129-147	AUGGCGGUCUCCCGCCCGG	1305	129-147
AD-953719.1	GAGACCGCCAUGGCGACCC	1135	137-155	GGGUCGCCAUGGCGGUCUC	1306	137-155
AD-953726.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAA	1136	144-162	UUUUCCAGGGUCGCCAUGG	1307	144-162
AD-953734.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGA	1137	152-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGU	1308	152-170
AD-953742.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUC	1138	160-178	GAAGGCCUUCAUCAGCUUU	1309	160-178
AD-953750.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCU	1139	168-186	AGGGACUCGAAGGCCUUCA	1310	168-186
AD-953758.1	UUCGAGUCCCUCAAGUCCU	1140	176-194	AGGACUUGAGGGACUCGAA	1311	176-194
AD-953680.1	AGUCGGCCCGAGGCCUCCG	1141	98-116	CGGAGGCCUCGGGCCGACU	1312	98-116
AD-953688.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGC	1142	106-124	GCAGUCCCCGGAGGCCUCG	1313	106-124
AD-953696.1	CCGGGGACUGCCGUGCCGG	1143	114-132	CCGGCACGGCAGUCCCCGG	1314	114-132
AD-953704.1	UGCCGUGCCGGGCGGGAGA	1144	122-140	UCUCCCGCCCGGCACGGCA	1315	122-140
AD-953712.1	CGGGCGGGAGACCGCCAUG	1145	130-148	CAUGGCGGUCUCCCGCCCG	1316	130-148
AD-953720.1	AGACCGCCAUGGCGACCCU	1146	138-156	AGGGUCGCCAUGGCGGUCU	1317	138-156

[0846]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953727.1	CAUGGCGACCCUGGAAAAG	1147	145-163	CUUUUCCAGGGUCGCCAUG	1318	145-163
AD-953735.1	CCCUGGAAAAGCUGAUGAA	1148	153-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGG	1319	153-171
AD-953743.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCG	1149	161-179	CGAAGGCCUUCAUCAGCUU	1320	161-179
AD-953751.1	GAAGGCCUUCGAGUCCCUC	1150	169-187	GAGGGACUCGAAGGCCUUC	1321	169-187
AD-953759.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUU	1151	177-195	AAGGACUUGAGGGACUCGA	1322	177-195
AD-953681.1	GUCGGCCCGAGGCCUCCGG	1152	99-117	CCGGAGGCCUCGGGCCGAC	1323	99-117
AD-953689.1	GAGGCCUCCGGGGACUGCC	1153	107-125	GGCAGUCCCCGGAGGCCUC	1324	107-125
AD-953697.1	CGGGGACUGCCGUGCCGGG	1154	115-133	CCCGGCACGGCAGUCCCCG	1325	115-133
AD-953705.1	GCCGUGCCGGGCGGGAGAC	1155	123-141	GUCUCCCGCCCGGCACGGC	1326	123-141
AD-953713.1	GGGCGGGAGACCGCCAUGG	1156	131-149	CCAUGGCGGUCUCCCGCCC	1327	131-149
AD-953721.1	GACCGCCAUGGCGACCCUG	1157	139-157	CAGGGUCGCCAUGGCGGUC	1328	139-157
AD-953728.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGC	1158	146-164	GCUUUUCCAGGGUCGCCAU	1329	146-164
AD-953736.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAG	1159	154-172	CUUCAUCAGCUUUUCCAGG	1330	154-172
AD-953744.1	AGCUGAUGAAGGCCUUCGA	1160	162-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCU	1331	162-180
AD-953752.1	AAGGCCUUCGAGUCCCUCA	1161	170-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUU	1332	170-188
AD-953760.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUUC	1162	178-196	GAAGGACUUGAGGGACUCG	1333	178-196
AD-953682.1	UCGGCCCGAGGCCUCCGGG	1163	100-118	CCCGGAGGCCUCGGGCCGA	1334	100-118
AD-953690.1	AGGCCUCCGGGGACUGCCG	1164	108-126	CGGCAGUCCCCGGAGGCCU	1335	108-126
AD-953698.1	GGGGACUGCCGUGCCGGGC	1165	116-134	GCCCGGCACGGCAGUCCCC	1336	116-134
AD-953706.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACC	1166	124-142	GGUCUCCCGCCCGGCACGG	1337	124-142
AD-953714.1	GGCGGGAGACCGCCAUGGC	1167	132-150	GCCAUGGCGGUCUCCCGCC	1338	132-150
AD-953722.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGG	1168	140-158	CCAGGGUCGCCAUGGCGGU	1339	140-158
AD-953729.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCU	1169	147-165	AGCUUUUCCAGGGUCGCCA	1340	147-165

[0847]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953737.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGG	1170	155-173	CCUUCAUCAGCUUUUCCAG	1341	155-173
AD-953745.1	GCUGAUGAAGGCCUUCGAG	1171	163-181	CUCGAAGGCCUUCAUCAGC	1342	163-181
AD-953753.1	AGGCCUUCGAGUCCCUCAA	1172	171-189	UUGAGGGACUCGAAGGCCU	1343	171-189
AD-953761.1	GAGUCCCUCAAGUCCUUCC	1173	179-197	GGAAGGACUUGAGGGACUC	1344	179-197
AD-953683.1	CGGCCCGAGGCCUCCGGGG	1174	101-119	CCCCGGAGGCCUCGGGCCG	1345	101-119
AD-953691.1	GGCCUCCGGGGACUGCCGU	1175	109-127	ACGGCAGUCCCCGGAGGCC	1346	109-127
AD-953699.1	GGGACUGCCGUGCCGGGCG	1176	117-135	CGCCCGGCACGGCAGUCCC	1347	117-135
AD-953707.1	CGUGCCGGGCGGGAGACCG	1177	125-143	CGGUCUCCCGCCCGGCACG	1348	125-143
AD-953715.1	GCGGGAGACCGCCAUGGCG	1178	133-151	CGCCAUGGCGGUCUCCCGC	1349	133-151
AD-953723.1	CCGCCAUGGCGACCCUGGA	1179	141-159	UCCAGGGUCGCCAUGGCGG	1350	141-159
AD-953730.1	GGCGACCCUGGAAAAGCUG	1180	148-166	CAGCUUUUCCAGGGUCGCC	1351	148-166
AD-953738.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGC	1181	156-174	GCCUUCAUCAGCUUUUCCA	1352	156-174
AD-953746.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGU	1182	164-182	ACUCGAAGGCCUUCAUCAG	1353	164-182
AD-953754.1	GGCCUUCGAGUCCCUCAAG	1183	172-190	CUUGAGGGACUCGAAGGCC	1354	172-190
AD-953762.1	AGUCCCUCAAGUCCUUCCA	1184	180-198	UGGAAGGACUUGAGGGACU	1355	180-198
AD-953684.1	GGCCCGAGGCCUCCGGGGA	1185	102-120	UCCCCGGAGGCCUCGGGCC	1356	102-120
AD-953692.1	GCCUCCGGGGACUGCCGUG	1186	110-128	CACGGCAGUCCCCGGAGGC	1357	110-128
AD-953700.1	GGACUGCCGUGCCGGGCGG	1187	118-136	CCGCCCGGCACGGCAGUCC	1358	118-136
AD-953708.1	GUGCCGGGCGGGAGACCGC	1188	126-144	GCGGUCUCCCGCCCGGCAC	1359	126-144
AD-953716.1	CGGGAGACCGCCAUGGCGA	1189	134-152	UCGCCAUGGCGGUCUCCCG	1360	134-152
AD-953731.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGA	1190	149-167	UCAGCUUUUCCAGGGUCGC	1361	149-167
AD-953739.1	GGAAAAGCUGAUGAAGGCC	1191	157-175	GGCCUUCAUCAGCUUUUCC	1362	157-175
AD-953747.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUC	1192	165-183	GACUCGAAGGCCUUCAUCA	1363	165-183

[0848]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953755.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGU	1193	173-191	ACUUGAGGGACUCGAAGGC	1364	173-191

表 6. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰的有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953583.1	GCUGCCGGGACGGGUCCAAdTdT	1365	UUGGACCCGUCCCGGCAGCdTdT	1536	GCUGCCGGGACGGGUCCAA	1023
AD-953591.1	GACGGGUCCAAGAUGGACGdTdT	1366	CGUCCAUCUUGGACCCGUCdTdT	1537	GACGGGUCCAAGAUGGACG	1024
AD-953599.1	CAAGAUGGACGGCCGCUCAdTdT	1367	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGdTdT	1538	CAAGAUGGACGGCCGCUCA	1025
AD-953607.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCdTdT	1368	GCAGAACCUGAGCGGCCGUdTdT	1539	ACGGCCGCUCAGGUUCUGC	1026
AD-953615.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCUdTdT	1369	AGGUAAAAGCAGAACCUGAdTdT	1540	UCAGGUUCUGCUUUUACCU	1027
AD-953623.1	UGCUUUUACCUGCGGCCCAdTdT	1370	UGGGCCGCAGGUAAAAGCAdTdT	1541	UGCUUUUACCUGCGGCCCA	1028
AD-953630.1	ACCUGCGGCCCAGAGCCCCdTdT	1371	GGGGCUCUGGGCCGCAGGUdTdT	1542	ACCUGCGGCCCAGAGCCCC	1029
AD-953638.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGdTdT	1372	CAAUGAAUGGGGCUCUGGGdTdT	1543	CCCAGAGCCCCAUUCAUUG	1030
AD-953646.1	CCCAUUCAUUGCCCCGGUGdTdT	1373	CACCGGGGCAAUGAAUGGGdTdT	1544	CCCAUUCAUUGCCCCGGUG	1031
AD-953654.1	UUGCCCCGGUGCUGAGCGGdTdT	1374	CCGCUCAGCACCGGGGCAAdTdT	1545	UUGCCCCGGUGCUGAGCGG	1032
AD-953662.1	GUGCUGAGCGGCGCCGCGAdTdT	1375	UCGCGGCGCCGCUCAGCACdTdT	1546	GUGCUGAGCGGCGCCGCGA	1033
AD-953670.1	CGGCGCCGCGAGUCGGCCCdTdT	1376	GGGCCGACUCGCGGCGCCGdTdT	1547	CGGCGCCGCGAGUCGGCCC	1034
AD-953584.1	CUGCCGGGACGGGUCCAAGdTdT	1377	CUUGGACCCGUCCCGGCAGdTdT	1548	CUGCCGGGACGGGUCCAAG	1035
AD-953592.1	ACGGUCCAAGAUGGACGGdTdT	1378	CCGUCCAUCUUGGACCCGUdTdT	1549	ACGGUCCAAGAUGGACGG	1036
AD-953600.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGdTdT	1379	CUGAGCGGCCGUCCAUCUUdTdT	1550	AAGAUGGACGGCCGCUCAG	1037
AD-953608.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUdTdT	1380	AGCAGAACCUGAGCGGCCGdTdT	1551	CGGCCGCUCAGGUUCUGCU	1038

[0849]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953616.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUGdTdT	1381	CAGGUAAAAGCAGAACCUGdTdT	1552	CAGGUUCUGCUUUUACCUG	1039
AD-953624.1	GCUUUUACCUGCGGCCCAGdTdT	1382	CUGGGCCGCAGGUAAAAGCdTdT	1553	GCUUUUACCUGCGGCCCAG	1040
AD-953631.1	CCUGCGGCCCAGAGCCCCAdTdT	1383	UGGGGCUCUGGGCCGCAGGdTdT	1554	CCUGCGGCCCAGAGCCCCA	1041
AD-953639.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCdTdT	1384	GCAAUGAAUGGGGCUCUGGdTdT	1555	CCAGAGCCCCAUUCAUUGC	1042
AD-953647.1	CCAUUCAUUGCCCCCGGUGCdTdT	1385	GCACCGGGGCAAUGAAUGGdTdT	1556	CCAUUCAUUGCCCCGGUGC	1043
AD-953655.1	UGCCCCGGUGCUGAGCGGCdTdT	1386	GCCGCUCAGCACCGGGGCAdTdT	1557	UGCCCCGGUGCUGAGCGGC	1044
AD-953663.1	UGCUGAGCGGCGCCGCGAGdTdT	1387	CUCGCGGCGCCGCUCAGCAdTdT	1558	UGCUGAGCGGCGCCGCGAG	1045
AD-953671.1	GGCGCCGCGAGUCGGCCCGdTdT	1388	CGGGCCGACUCGCGGCGCCdTdT	1559	GGCGCCGCGAGUCGGCCCG	1046
AD-953585.1	UGCCGGGACGGGUCCAAGAdTdT	1389	UCUUGGACCCGUCCCGGCAdTdT	1560	UGCCGGGACGGGUCCAAGA	1047
AD-953593.1	CGGGUCCAAGAUGGACGGCdTdT	1390	GCCGUCCAUCUUGGACCCGdTdT	1561	CGGGUCCAAGAUGGACGGC	1048
AD-953601.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGGdTdT	1391	CCUGAGCGGGCCGUCCAUCUdTdT	1562	AGAUGGACGGCCGCUCAGG	1049
AD-953609.1	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUdTdT	1392	AAGCAGAACCUGAGCGGCCdTdT	1563	GGCCGCUCAGGUUCUGCUU	1050
AD-953617.1	AGGUUCUGCUUUUACCUGCdTdT	1393	GCAGGUAAAAGCAGAACCUdTdT	1564	AGGUUCUGCUUUUACCUGC	1051
AD-953625.1	CUUUUACCUGCGGCCCAGAdTdT	1394	UCUGGGCCGCAGGUAAAAGdTdT	1565	CUUUUACCUGCGGCCCAGA	1052
AD-953632.1	CUGCGGCCCAGAGCCCCAUdTdT	1395	AUGGGGCUCUGGGCCGCAGdTdT	1566	CUGCGGCCCAGAGCCCCAU	1053
AD-953640.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCdTdT	1396	GGCAAUGAAUGGGGCUCUGdTdT	1567	CAGAGCCCCAUUCAUUGCC	1054
AD-953648.1	CAUUCAUUGCCCCCGGUGCUdTdT	1397	AGCACCGGGGCAAUGAAUGdTdT	1568	CAUUCAUUGCCCCCGGUGCU	1055
AD-953656.1	GCCCCGGUGCUGAGCGGCGdTdT	1398	CGCCGCUCAGCACCGGGGCdTdT	1569	GCCCCGGUGCUGAGCGGCG	1056
AD-953664.1	GCUGAGCGGCGCCGCGAGUdTdT	1399	ACUCGCGGCGCCGCUCAGCdTdT	1570	GCUGAGCGGCGCCGCGAGU	1057
AD-953672.1	GCGCCGCGAGUCGGCCCGAdTdT	1400	UCGGGCCGACUCGCGGCGCdTdT	1571	GCGCCGCGAGUCGGCCCGA	1058
AD-953586.1	GCCGGGACGGGUCCAAGAUdTdT	1401	AUCUUGGACCCGUCCCGGCdTdT	1572	GCCGGGACGGGUCCAAGAU	1059
AD-953594.1	GGGUCCAAGAUGGACGGCCdTdT	1402	GGCCGUCCAUCUUGGACCCdTdT	1573	GGGUCCAAGAUGGACGGCC	1060

[0850]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953602.1	GAUGGACGGCCGCUCAGGUdTdT	1403	ACCUGAGCGGCCGUCCAUCdTdT	1574	GAUGGACGGCCGCUCAGGU	1061
AD-953610.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUdTdT	1404	AAAGCAGAACCUGAGCGGCdTdT	1575	GCCGCUCAGGUUCUGCUUU	1062
AD-953618.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCGdTdT	1405	CGCAGGUAAAAGCAGAACCdTdT	1576	GGUUCUGCUUUUACCUGCG	1063
AD-953626.1	UUUUACCUGCGGCCCAGAGdTdT	1406	CUCUGGGCCGCAGGUAAAAdTdT	1577	UUUUACCUGCGGCCCAGAG	1064
AD-953633.1	UGCGGCCCAGAGCCCCAUUdTdT	1407	AAUGGGGCUCUGGGCCGCAdTdT	1578	UGCGGCCCAGAGCCCCAUU	1065
AD-953641.1	AGAGCCCCAUUCAUUGCCCdTdT	1408	GGGCAAUGAAUGGGGCUCUdTdT	1579	AGAGCCCCAUUCAUUGCCC	1066
AD-953649.1	AUUCAUUGCCCCGGUGCUGdTdT	1409	CAGCACCGGGGCAAUGAAUdTdT	1580	AUUCAUUGCCCCGGUGCUG	1067
AD-953657.1	CCCCGGUGCUGAGCGGCGCdTdT	1410	GCGCCGCUCAGCACCGGGGdTdT	1581	CCCCGGUGCUGAGCGGCGC	1068
AD-953665.1	CUGAGCGGCGCCGCGAGUCdTdT	1411	GACUCGCGGCGCCGCUCAGdTdT	1582	CUGAGCGGCGCCGCGAGUC	1069
AD-953673.1	CGCCGCGAGUCGGCCCCGAGdTdT	1412	CUCGGGGCCGACUCGCGGCGdTdT	1583	CGCCGCGAGUCGGCCCGAG	1070
AD-953587.1	CCGGGACGGGUCCAAGAUGdTdT	1413	CAUCUUGGACCCGUCCCGGdTdT	1584	CCGGGACGGGUCCAAGAUG	1071
AD-953595.1	GGUCCAAGAUGGACGGCCGdTdT	1414	CGGCCGUCCAUCUUGGACCdTdT	1585	GGUCCAAGAUGGACGGCCG	1072
AD-953603.1	AUGGACGGCCGCUCAGGUUdTdT	1415	AACCUGAGCGGCCGUCCAUdTdT	1586	AUGGACGGCCGCUCAGGUU	1073
AD-953611.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUdTdT	1416	AAAAGCAGAACCUGAGCGGdTdT	1587	CCGCUCAGGUUCUGCUUUU	1074
AD-953619.1	GUUCUGCUUUUACCUGCGGdTdT	1417	CCGCAGGUAAAAGCAGAACdTdT	1588	GUUCUGCUUUUACCUGCGG	1075
AD-953627.1	UUUACCUGCGGCCCAGAGCdTdT	1418	GCUCUGGGCCGCAGGUAAAAdTdT	1589	UUUACCUGCGGCCCAGAGC	1076
AD-953634.1	GCGGCCCAGAGCCCCAUUCdTdT	1419	GAAUGGGGCUCUGGGCCGCdTdT	1590	GCGGCCCAGAGCCCCAUUC	1077
AD-953642.1	GAGCCCCAUUCAUUGCCCCdTdT	1420	GGGGCAAUGAAUGGGGCUCdTdT	1591	GAGCCCCAUUCAUUGCCCC	1078
AD-953650.1	UUCAUUGCCCCGGUGCUGAdTdT	1421	UCAGCACCGGGGCAAUGAAdTdT	1592	UUCAUUGCCCCGGUGCUGA	1079
AD-953658.1	CCCGGUGCUGAGCGGCGCCdTdT	1422	GGCGCCGCUCAGCACCGGGdTdT	1593	CCCGGUGCUGAGCGGCGCC	1080
AD-953666.1	UGAGCGGCGCCGCGAGUCGdTdT	1423	CGACUCGCGGCGCCGCUCAdTdT	1594	UGAGCGGCGCCGCGAGUCG	1081
AD-953674.1	GCCGCGAGUCGGCCCCGAGGdTdT	1424	CCUCGGGGCCGACUCGCGGCdTdT	1595	GCCGCGAGUCGGCCCGAGG	1082

[0851]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953588.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGdTdT	1425	CCAUCUUGGACCCGUCCCGdTdT	1596	CGGGACGGGUCCAAGAUGG	1083
AD-953596.1	GUCCAAGAUGGACGGCCCGCdTdT	1426	GCGGCCCGUCCAUCUUGGACdTdT	1597	GUCCAAGAUGGACGGCCGC	1084
AD-953604.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUCdTdT	1427	GAACCUGAGCGGCCGUCCAdTdT	1598	UGGACGGCCGCUCAGGUUC	1085
AD-953612.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUAdTdT	1428	UAAAAGCAGAACCUGAGCGdTdT	1599	CGCUCAGGUUCUGCUUUUA	1086
AD-953620.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGCdTdT	1429	GCCGCAGGUAAAAGCAGAAdTdT	1600	UUCUGCUUUUACCUGCGGC	1087
AD-953628.1	UUACCUGCGGCCCAGAGCCdTdT	1430	GGCUCUGGGCCGCAGGUAAdTdT	1601	UUACCUGCGGCCCAGAGCC	1088
AD-953635.1	CGGCCCAGAGCCCCAUUCAdTdT	1431	UGAAUGGGGCUCUGGGCCGdTdT	1602	CGGCCCAGAGCCCCAUUCA	1089
AD-953643.1	AGCCCCAUUCAUUGCCCCGdTdT	1432	CGGGGCAAUGAAUGGGGCUdTdT	1603	AGCCCCAUUCAUUGCCCCG	1090
AD-953651.1	UCAUUGCCCCGGUGCUGAGdTdT	1433	CUCAGCACCGGGGGCAAUGAdTdT	1604	UCAUUGCCCCGGUGCUGAG	1091
AD-953659.1	CCGGUGCUGAGCGGCGCCGdTdT	1434	CGGCGCCGCUCAGCACCGGdTdT	1605	CCGGUGCUGAGCGGCGCCG	1092
AD-953667.1	GAGCGGCGCCGCGAGUCGGdTdT	1435	CCGACUCGCGGCGCCGCUCdTdT	1606	GAGCGGCGCCGCGAGUCGG	1093
AD-953675.1	CCGCGAGUCGGCCCGAGGCdTdT	1436	GCCUCGGGCCGACUCGCGGdTdT	1607	CCGCGAGUCGGCCCGAGGC	1094
AD-953589.1	GGGACGGGUCCAAGAUGGAdTdT	1437	UCCAUCUUGGACCCGUCCCdTdT	1608	GGGACGGGUCCAAGAUGGA	1095
AD-953597.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUdTdT	1438	AGCGGCCGUCCAUCUUGGAdTdT	1609	UCCAAGAUGGACGGCCGCU	1096
AD-953605.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUdTdT	1439	AGAACCUGAGCGGCCGUCCdTdT	1610	GGACGGCCGCUCAGGUUCU	1097
AD-953613.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACdTdT	1440	GUAAAAGCAGAACCUGAGCdTdT	1611	GCUCAGGUUCUGCUUUUAC	1098
AD-953621.1	UCUGCUUUUACCUGCGGCCdTdT	1441	GGCCGCAGGUAAAAGCAGAdTdT	1612	UCUGCUUUUACCUGCGGCC	1099
AD-953629.1	UACCUGCGGCCCAGAGCCCdTdT	1442	GGGCUCUGGGCCGCAGGUAdTdT	1613	UACCUGCGGCCCAGAGCCC	1100
AD-953636.1	GGCCCAGAGCCCCAUUCAUdTdT	1443	AUGAAUGGGGCUCUGGGCCdTdT	1614	GGCCCAGAGCCCCAUUCAU	1101
AD-953644.1	GCCCCAUUCAUUGCCCCGGdTdT	1444	CCGGGGCAAUGAAUGGGGCdTdT	1615	GCCCCAUUCAUUGCCCCGG	1102
AD-953652.1	CAUUGCCCCGGUGCUGAGCdTdT	1445	GCUCAGCACCGGGGGCAAUGdTdT	1616	CAUUGCCCCGGUGCUGAGC	1103
AD-953660.1	CGGUGCUGAGCGGCGCCGCdTdT	1446	GCGGCGCCGCUCAGCACCGdTdT	1617	CGGUGCUGAGCGGCGCCGC	1104

[0852]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953676.1	CGCGAGUCGGGCCCGAGGCCdTdT	1447	GGCCUCGGGCCGACUCGCGdTdT	1618	CGCGAGUCGGCCCCGAGGCC	1105
AD-953590.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACdTdT	1448	GUCCAUCUUGGACCCGUCCdTdT	1619	GGACGGGUCCAAGAUGGAC	1106
AD-953598.1	CCAAGAUGGACGGCCGCUCdTdT	1449	GAGCGGCCGUCCAUCUUGGdTdT	1620	CCAAGAUGGACGGCCGCUC	1107
AD-953606.1	GACGGCCGCUCAGGUUCUGdTdT	1450	CAGAACCUGAGCGGCCGUCdTdT	1621	GACGGCCGCUCAGGUUCUG	1108
AD-953614.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACCdTdT	1451	GGUAAAAGCAGAACCUGAGdTdT	1622	CUCAGGUUCUGCUUUUACC	1109
AD-953622.1	CUGCUUUUACCUGCGGCCCdTdT	1452	GGGCCGCAGGUAAAAGCAGdTdT	1623	CUGCUUUUACCUGCGGCCC	1110
AD-953637.1	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUdTdT	1453	AAUGAAUGGGGCUCUGGGCdTdT	1624	GCCCAGAGCCCCAUUCAUU	1111
AD-953645.1	CCCCAUUCAUUGCCCCCGGUdTdT	1454	ACCGGGGCAAUGAAUGGGGdTdT	1625	CCCCAUUCAUUGCCCCCGGU	1112
AD-953653.1	AUUGCCCCCGGUGCUGAGCGdTdT	1455	CGCUCAGCACCGGGGCAAUdTdT	1626	AUUGCCCCCGGUGCUGAGCG	1113
AD-953661.1	GGUGCUGAGCGGCGCCGCGdTdT	1456	CGCGGCGCCGCUCAGCACCdTdT	1627	GGUGCUGAGCGGCGCCGCG	1114
AD-953677.1	GCGAGUCGGCCCGAGGCCUdTdT	1457	AGGCCUCGGGCCGACUCGCdTdT	1628	GCGAGUCGGCCCGAGGCCU	1115
AD-953685.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGACdTdT	1458	GUCCCCGGAGGCCUCGGGCdTdT	1629	GCCCGAGGCCUCCGGGGAC	1116
AD-953693.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGCdTdT	1459	GCACGGCAGUCCCCGGAGGdTdT	1630	CCUCCGGGGACUGCCGUGC	1117
AD-953701.1	GACUGCCGUGCCGGGCGGGdTdT	1460	CCCGCCCGGCACGGCAGUCdTdT	1631	GACUGCCGUGCCGGGCGGG	1118
AD-953709.1	UGCCGGGCGGGAGACCGCCdTdT	1461	GGCGGUCUCCCGCCCGGCAdTdT	1632	UGCCGGGCGGGAGACCGCC	1119
AD-953717.1	GGGAGACCGCCAUGGCGACdTdT	1462	GUCGCCAUGGCGGUCUCCCdTdT	1633	GGGAGACCGCCAUGGCGAC	1120
AD-953724.1	CGCCAUGGCGACCCUGGAAdTdT	1463	UUCCAGGGUCGCCAUGGCGdTdT	1634	CGCCAUGGCGACCCUGGAA	1121
AD-953732.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAUdTdT	1464	AUCAGCUUUUCCAGGGUCGdTdT	1635	CGACCCUGGAAAAGCUGAU	1122
AD-953702.1	ACUGCCGUGCCGGGCGGAdTdT	1465	UCCCGCCCGGCACGGCAGUdTdT	1636	ACUGCCGUGCCGGGCGGGA	1123
AD-953710.1	GCCGGGCGGGAGACCGCCAdTdT	1466	UGGCGGUCUCCCGCCCGGCdTdT	1637	GCCGGGCGGGAGACCGCCA	1124
AD-953718.1	GGAGACCGCCAUGGCGACCdTdT	1467	GGUCGCCAUGGCGGUCUCCdTdT	1638	GGAGACCGCCAUGGCGACC	1125
AD-953733.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUGdTdT	1468	CAUCAGCUUUUCCAGGGUCdTdT	1639	GACCCUGGAAAAGCUGAUG	1126

[0853]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953741.1	AAAAGCUGAUGAAGGCCUUUdTdT	1469	AAGGCCUUCAUCAGCUUUUUdTdT	1640	AAAAGCUGAUGAAGGCCUU	1127
AD-953749.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCCdTdT	1470	GGGACUCGAAGGCCUUCAUdTdT	1641	AUGAAGGCCUUCGAGUCCC	1128
AD-953757.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCdTdT	1471	GGACUUGAGGGACUCGAAGdTdT	1642	CUUCGAGUCCCUCAAGUCC	1129
AD-953679.1	GAGUCGGCCCGAGGCCUCCdTdT	1472	GGAGGCCUCGGGCCGACUCdTdT	1643	GAGUCGGCCCGAGGCCUCC	1130
AD-953687.1	CCGAGGCCUCCCGGGGACUGdTdT	1473	CAGUCCCCGGAGGCCUCGGdTdT	1644	CCGAGGCCUCCCGGGGACUG	1131
AD-953695.1	UCCGGGGACUGCCGUGCCGdTdT	1474	CGGCACGGCAGUCCCCGGAdTdT	1645	UCCGGGGACUGCCGUGCCG	1132
AD-953703.1	CUGCCGUGCCGGGCGGGAGdTdT	1475	CUCCCGCCCGGCACGGCAGdTdT	1646	CUGCCGUGCCGGGCGGGAG	1133
AD-953711.1	CCGGGCGGGAGACCGCCAUdTdT	1476	AUGGCGGUCUCCCGCCCGGdTdT	1647	CCGGGCGGGAGACCGCCAU	1134
AD-953719.1	GAGACCGCCAUGGCGACCCdTdT	1477	GGGUCGCCAUGGCGGUCUCdTdT	1648	GAGACCGCCAUGGCGACCC	1135
AD-953726.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAdTdT	1478	UUUUCCAGGGUCGCCAUGGdTdT	1649	CCAUGGCGACCCUGGAAAA	1136
AD-953734.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAdTdT	1479	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUdTdT	1650	ACCCUGGAAAAGCUGAUGA	1137
AD-953742.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCdTdT	1480	GAAGGCCUUCAUCAGCUUUdTdT	1651	AAAGCUGAUGAAGGCCUUC	1138
AD-953750.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUdTdT	1481	AGGGACUCGAAGGCCUUCAdTdT	1652	UGAAGGCCUUCGAGUCCCU	1139
AD-953758.1	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUdTdT	1482	AGGACUUGAGGGACUCGAAdTdT	1653	UUCGAGUCCCUCAAGUCCU	1140
AD-953680.1	AGUCGGCCCGAGGCCUCCGdTdT	1483	CGGAGGCCUCGGGCCGACUdTdT	1654	AGUCGGCCCGAGGCCUCCG	1141
AD-953688.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGCdTdT	1484	GCAGUCCCCGGAGGCCUCGdTdT	1655	CGAGGCCUCCGGGGACUGC	1142
AD-953696.1	CCGGGGACUGCCGUGCCGGdTdT	1485	CCGGCACGGCAGUCCCCGGdTdT	1656	CCGGGGACUGCCGUGCCGG	1143
AD-953704.1	UGCCGUGCCGGGCGGGAGAdTdT	1486	UCUCCCGCCCGGCACGGCAdTdT	1657	UGCCGUGCCGGGCGGGAGA	1144
AD-953712.1	CGGGCGGGAGACCGCCAUGdTdT	1487	CAUGGCGGUCUCCCGCCCGdTdT	1658	CGGGCGGGAGACCGCCAUG	1145
AD-953720.1	AGACCGCCAUGGCGACCCUdTdT	1488	AGGGUCGCCAUGGCGGUCUdTdT	1659	AGACCGCCAUGGCGACCCU	1146
AD-953727.1	CAUGGCGACCCUGGAAAAGdTdT	1489	CUUUUCCAGGGUCGCCAUGdTdT	1660	CAUGGCGACCCUGGAAAAG	1147
AD-953735.1	CCCUGGAAAAGCUGAUGAAdTdT	1490	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGdTdT	1661	CCCUGGAAAAGCUGAUGAA	1148

[0854]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953743.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGdTdT	1491	CGAAGGCCUUCAUCAGCUUdTdT	1662	AAGCUGAUGAAGGCCUUCG	1149
AD-953751.1	GAAGGCCUUCGAGUCCCUCdTdT	1492	GAGGGACUCGAAGGCCUUCdTdT	1663	GAAGGCCUUCGAGUCCCUC	1150
AD-953759.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUdTdT	1493	AAGGACUUGAGGGACUCGAdTdT	1664	UCGAGUCCCUCAAGUCCUU	1151
AD-953681.1	GUCGGCCCGAGGCCUCCGGdTdT	1494	CCGGAGGCCUCGGGCCGACdTdT	1665	GUCGGCCCGAGGCCUCCGG	1152
AD-953689.1	GAGGCCUCCGGGGACUGCCdTdT	1495	GGCAGUCCCCGGAGGCCUCdTdT	1666	GAGGCCUCCGGGGACUGCC	1153
AD-953697.1	CGGGGACUGCCGUGCCGGGdTdT	1496	CCCGGCACGGCAGUCCCCGdTdT	1667	CGGGGACUGCCGUGCCGGG	1154
AD-953705.1	GCCGUGCCGGGCGGGAGACdTdT	1497	GUCUCCCGCCCGGCACGGCdTdT	1668	GCCGUGCCGGGCGGGAGAC	1155
AD-953713.1	GGGCGGGAGACCGCCAUGGdTdT	1498	CCAUGGCGGUCUCCCGCCCdTdT	1669	GGGCGGGAGACCGCCAUGG	1156
AD-953721.1	GACCGCCAUGGCGACCCUGdTdT	1499	CAGGGUCGCCAUGGCGGUCdTdT	1670	GACCGCCAUGGCGACCCUG	1157
AD-953728.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGCdTdT	1500	GCUUUUCCAGGGUCGCCAUdTdT	1671	AUGGCGACCCUGGAAAAGC	1158
AD-953736.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGdTdT	1501	CUUCAUCAGCUUUUCCAGGdTdT	1672	CCUGGAAAAGCUGAUGAAG	1159
AD-953744.1	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAdTdT	1502	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUdTdT	1673	AGCUGAUGAAGGCCUUCGA	1160
AD-953752.1	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAdTdT	1503	UGAGGGACUCGAAGGCCUUdTdT	1674	AAGGCCUUCGAGUCCCUCA	1161
AD-953760.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUUCdTdT	1504	GAAGGACUUGAGGGACUCGdTdT	1675	CGAGUCCCUCAAGUCCUUC	1162
AD-953682.1	UCGGCCCGAGGCCUCCGGGdTdT	1505	CCCGGAGGCCUCGGGCCGAdTdT	1676	UCGGCCCGAGGCCUCCGGG	1163
AD-953690.1	AGGCCUCCGGGGACUGCCGdTdT	1506	CGGCAGUCCCCGGAGGCCUdTdT	1677	AGGCCUCCGGGGACUGCCG	1164
AD-953698.1	GGGACUGCCGUGCCGGGCdTdT	1507	GCCCGGCACGGCAGUCCCCdTdT	1678	GGGACUGCCGUGCCGGGC	1165
AD-953706.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACCdTdT	1508	GGUCUCCCGCCCGGCACGGdTdT	1679	CCGUGCCGGGCGGGAGACC	1166
AD-953714.1	GGCGGGAGACCGCCAUGGCdTdT	1509	GCCAUGGCGGUCUCCCGCCdTdT	1680	GGCGGGAGACCGCCAUGGC	1167
AD-953722.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGGdTdT	1510	CCAGGGUCGCCAUGGCGGUdTdT	1681	ACCGCCAUGGCGACCCUGG	1168
AD-953729.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCUdTdT	1511	AGCUUUUCCAGGGUCGCCAdTdT	1682	UGGCGACCCUGGAAAAGCU	1169
AD-953737.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGGdTdT	1512	CCUUCAUCAGCUUUUCCAGdTdT	1683	CUGGAAAAGCUGAUGAAGG	1170

[0855]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953745.1	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGdTdT	1513	CUCGAAGGCCUUCAUCAGCdTdT	1684	GCUGAUGAAGGCCUUCGAG	1171
AD-953753.1	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAdTdT	1514	UUGAGGGACUCGAAGGCCUdTdT	1685	AGGCCUUCGAGUCCCUCAA	1172
AD-953761.1	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCdTdT	1515	GGAAGGACUUGAGGGACUCdTdT	1686	GAGUCCCUCAAGUCCUUCC	1173
AD-953683.1	CGGCCCGAGGCCUCCGGGCdTdT	1516	CCCCGGAGGCCUCGGGCCGdTdT	1687	CGGCCCGAGGCCUCCGGGG	1174
AD-953691.1	GGCCUCCGGGGACUGCCGUdTdT	1517	ACGGCAGUCCCCGGAGGCCdTdT	1688	GGCCUCCGGGGACUGCCGU	1175
AD-953699.1	GGGACUGCCGUGCCGGCGdTdT	1518	CGCCCGGCACGGCAGUCCCdTdT	1689	GGGACUGCCGUGCCGGCG	1176
AD-953707.1	CGUGCCGGGCGGGAGACCGdTdT	1519	CGGUCUCCCGCCCGGCACGdTdT	1690	CGUGCCGGGCGGGAGACCG	1177
AD-953715.1	GCGGGAGACCGCCAUGGCGdTdT	1520	CGCCAUGGCGGUCUCCCGCdTdT	1691	GCGGGAGACCGCCAUGGCG	1178
AD-953723.1	CCGCCAUGGCGACCCUGGAdTdT	1521	UCCAGGGUCGCCAUGGCGGdTdT	1692	CCGCCAUGGCGACCCUGGA	1179
AD-953730.1	GGCGACCCUGGAAAAGCUGdTdT	1522	CAGCUUUUCCAGGGUCGCCdTdT	1693	GGCGACCCUGGAAAAGCUG	1180
AD-953738.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCdTdT	1523	GCCUUCAUCAGCUUUUCCAdTdT	1694	UGGAAAAGCUGAUGAAGGC	1181
AD-953746.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUdTdT	1524	ACUCGAAGGCCUUCAUCAGdTdT	1695	CUGAUGAAGGCCUUCGAGU	1182
AD-953754.1	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGdTdT	1525	CUUGAGGGACUCGAAGGCCdTdT	1696	GGCCUUCGAGUCCCUCAAG	1183
AD-953762.1	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAdTdT	1526	UGGAAGGACUUGAGGGACUdTdT	1697	AGUCCCUCAAGUCCUUCCA	1184
AD-953684.1	GGCCCGAGGCCUCCGGGGAdTdT	1527	UCCCCCGGAGGCCUCGGGCCdTdT	1698	GGCCCGAGGCCUCCGGGGA	1185
AD-953692.1	GCCUCCGGGGACUGCCGUGdTdT	1528	CACGGCAGUCCCCCGGAGGCdTdT	1699	GCCUCCGGGGACUGCCGUG	1186
AD-953700.1	GGACUGCCGUGCCGGCGGGdTdT	1529	CCGCCCCGGCACGGCAGUCCdTdT	1700	GGACUGCCGUGCCGGGCGG	1187
AD-953708.1	GUGCCGGGCGGGAGACCGCdTdT	1530	GCGGUCUCCCGCCCGGCACdTdT	1701	GUGCCGGGCGGGAGACCGC	1188
AD-953716.1	CGGGAGACCGCCAUGGCGAdTdT	1531	UCGCCAUGGCGGUCUCCCGdTdT	1702	CGGGAGACCGCCAUGGCGA	1189
AD-953731.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAdTdT	1532	UCAGCUUUUCCAGGGUCGCdTdT	1703	GCGACCCUGGAAAAGCUGA	1190
AD-953739.1	GGAAAAGCUGAUGAAGGCCdTdT	1533	GGCCUUCAUCAGCUUUUCCdTdT	1704	GGAAAAGCUGAUGAAGGCC	1191
AD-953747.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCdTdT	1534	GACUCGAAGGCCUUCAUCAdTdT	1705	UGAUGAAGGCCUUCGAGUC	1192

[0856]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953755.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUdTdT	1535	ACUUGAGGGACUCGAAGGCdTdT	1706	GCCUUCGAGUCCCUCAAGU	1193

表 8. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953857.1	UCAUAAUCACAUUCGUUUGUA	1707	4405-4425	UACAAACGAAUGUGAUUAUGAAU	1867	4403-4425
AD-953865.1	UUCAGUUACGGGUUAAUUACA	1708	4518-4538	UGUAAUUAACCCGUAACUGAACC	1868	4516-4538
AD-953873.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGUCGAGACAGUCG	1869	4964-4986
AD-953881.1	UUACGGAGUAUGUUCGUCACA	1710	5108-5128	UGUGACGAACAUACUCCGUAAAA	1870	5106-5128
AD-953889.1	GCAACAUACUUUCUAUUGCCA	187	5452-5472	UGGCAAUAGAAAGUAUGUUGCUG	1871	5450-5472
AD-953897.1	ACUCCGAGCACUUAACGUGGA	1711	5886-5906	UCCACGUUAAGUGCUCGGAGUCA	1872	5884-5906
AD-953904.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UUCACAACGAGACUGAAUUGCCU	1873	6015-6037
AD-953912.1	UGCCUUCAUGAUGAACUCGGA	1713	6547-6567	UCCGAGUUCAUCAUGAAGGCAUU	1874	6545-6567
AD-953920.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACACGUGUGUAGCUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-953928.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCAC	1876	8315-8337
AD-953936.1	CUGACUUGUUUACGAAAUGUA	1716	9539-9559	UACAUUUCGUAAACAAGUCAGCA	1877	9537-9559
AD-953858.1	AUCACAUUCGUUUGUUUGAAA	1717	4410-4430	UUUCAAACAAACGAAUGUGAUUA	1878	4408-4430
AD-953866.1	CAGUUACGGGUUAAUUACUGA	1718	4520-4540	UCAGUAAUUAACCCGUAACUGAA	1879	4518-4540
AD-953874.1	AAGCCCUUGGAGUGUUAAAUA	1719	5037-5057	UAUUUAACACUCCAAGGGCUUCA	1880	5035-5057
AD-953882.1	UCUGAUUUCCCAGUCAACUGA	1720	5197-5217	UCAGUUGACUGGGAAAUCAGAAC	1881	5195-5217

[0857]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953890.1	AUCUUCAAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUUCCAGACUUGAAGAUGU	1882	5505-5527
AD-953898.1	AUCCAGGCAAUUCAGUCUCGA	1722	6011-6031	UCGAGACUGAAUUGCCUGGAUGA	1883	6009-6031
AD-953905.1	AUGGUCGACAUCCUUGCUUGA	1723	6170-6190	UCAAGCAAGGAUGUCGACCAUGC	1884	6168-6190
AD-953913.1	CUUCAUGAUGAACUCGGAGUA	1724	6550-6570	UACUCCGAGUUCAUCAUGAAGGC	1885	6548-6570
AD-953921.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACUGAGUACGACUGGUCCA	1886	7523-7545
AD-953929.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338
AD-953937.1	UGACUUGUUUACGAAAUGUCA	1727	9540-9560	UGACAUUUCGUAAACAAGUCAGC	1888	9538-9560
AD-953859.1	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	127	4422-4442	UUAUAACAAGAGGUUCAAACAAA	328	4420-4442
AD-953867.1	UCAGAUCAGGUGUUUAUUGGA	1728	4550-4570	UCCAAUAAACACCUGAUCUGAAU	1889	4548-4570
AD-953875.1	GCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	1729	5039-5059	UGUAUUUAACACUCCAAGGGCUU	1890	5037-5059
AD-953883.1	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	113	5217-5237	UACGAGAAAGAACAAUAUCUUCA	314	5215-5237
AD-953891.1	UCAAGUCUGGAAUGUUCCGGA	1730	5511-5531	UCCGGAACAUUCCAGACUUGAAG	1891	5509-5531
AD-953899.1	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUA	1731	6012-6032	UACGAGACUGAAUUGCCUGGAUG	1892	6010-6032
AD-953906.1	GUCGACAUCCUUGCUUGUCGA	1732	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-953914.1	CUGCUAGCUCCAUGCUUAAGA	1733	6581-6601	UCUUAAGCAUGGAGCUAGCAGGC	1894	6579-6601
AD-953922.1	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	1734	7526-7546	UUCAAACUGAGUACGACUGGUCC	1895	7524-7546
AD-953930.1	GAAAGGAGAAAGUCAGUCCGA	1735	8937-8957	UCGGACUGACUUUCUCCUUUCCU	1896	8935-8957
AD-953938.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCA	1736	10173-10193	UGCAUAGAAAGAGUUACGUUAAA	1897	10171-10193
AD-953860.1	GUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	123	4423-4443	UUUAUAACAAGAGGUUCAAACAA	324	4421-4443
AD-953868.1	UUGGCUUUGUAUUGAAACAGA	1737	4566-4586	UCUGUUUCAAUACAAAGCCAAUA	1898	4564-4586
AD-953876.1	UAGACAUGCUUUUACGGAGUA	1738	5097-5117	UACUCCGUAAAAGCAUGUCUACC	1899	5095-5117
AD-953884.1	GAUAUUGUUCUUUCUCGUAUA	1739	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAAUAUCUU	1900	5217-5239

[0858]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953892.1	CAAGUCUGGAAUGUUCCGGAA	1740	5512-5532	UUCCGGAACAUUCCAGACUUGAA	1901	5510-5532
AD-953900.1	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUA	1741	6013-6033	UAACGAGACUGAAUUGCCUGGAU	1902	6011-6033
AD-953907.1	CAUGCAAGACUCACUUAGUCA	1742	6349-6369	UGACUAAGUGAGUCUUGCAUGGU	1903	6347-6369
AD-953915.1	UGCUAGCUCCAUGCUUAAGCA	1743	6582-6602	UGCUUAAGCAUGGAGCUAGCAGG	1904	6580-6602
AD-953923.1	CCAGUCGUACUCAGUUUGAAA	1744	7527-7547	UUUCAAACUGAGUACGACUGGUC	1905	7525-7547
AD-953931.1	AGAACUUCAGACCCUAAUCCA	1745	8960-8980	UGGAUUAGGGUCUGAAGUUCUAC	1906	8958-8980
AD-953939.1	UCUAUGCCCGUGUAAAGUAUA	1746	10186-10206	UAUACUUUACACGGGCAUAGAAA	1907	10184-10206
AD-953861.1	UUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	122	4424-4444	UUUUAUAACAAGAGGUUCAAACA	323	4422-4444
AD-953869.1	UUAUGAACGCUAUCAUUCAAA	1747	4666-4686	UUUGAAUGAUAGCGUUCAUAAGA	1908	4664-4686
AD-953877.1	ACAUGCUUUUACGGAGUAUGA	1748	5100-5120	UCAUACUCCGUAAAAGCAUGUCU	1909	5098-5120
AD-953885.1	UUGUUCUUUCUCGUAUUCAGA	1749	5223-5243	UCUGAAUACGAGAAAGAACAAUA	1910	5221-5243
AD-953893.1	AGCACAAAGUUACUUAGUCCA	1750	5744-5764	UGGACUAAGUAACUUUGUGCUGG	1911	5742-5764
AD-953901.1	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGA	1751	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUUGCCUGGA	1912	6012-6034
AD-953908.1	AUGCAAGACUCACUUAGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGUCUUGCAUGG	1913	6348-6370
AD-953916.1	ACUGGAGCAAGUUGAAUGAUA	1753	6753-6773	UAUCAUUCAACUUGCUCCAGUAG	1914	6751-6773
AD-953924.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAACUGAGUACGACUGGU	321	7526-7548
AD-953932.1	UCAUGAACAAAGUCAUCGGAA	1754	9129-9149	UUCCGAUGACUUUGUUCAUGAUG	1915	9127-9149
AD-953940.1	CUAUGCCCGUGUAAAGUAUGA	1755	10187-10207	UCAUACUUUACACGGGCAUAGAA	1916	10185-10207
AD-953862.1	AAGCUUUAAAACAGUACACGA	1756	4443-4463	UCGUGUACUGUUUUAAAGCUUUU	1917	4441-4463
AD-953870.1	AACGCUAUCAUUCAAAACAGA	1757	4671-4691	UCUGUUUUGAAUGAUAGCGUUCA	1918	4669-4691
AD-953878.1	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUA	1758	5105-5125	UACGAACAUACUCCGUAAAAGCA	1919	5103-5125
AD-953886.1	UGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAAU	326	5222-5244

[0859]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953894.1	AGAGGAGGAUUCUGACUUGGA	1759	5779-5799	UCCAAGUCAGAAUCCUCCUCUUC	1920	5777-5799
AD-953902.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACUGAAUUGCCUGG	1921	6013-6035
AD-953909.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACUCACUGUUUCCAGUGAC	1922	6415-6437
AD-953917.1	UGUCAACAGCUACACACGUGA	1762	7363-7383	UCACGUGUGUAGCUGUUGACAAG	1923	7361-7383
AD-953925.1	AAGCUGAGCAUUAUCAGAGGA	1763	7787-7807	UCCUCUGAUAAUGCUCAGCUUCC	1924	7785-7807
AD-953933.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAACAAGUCAGCAGCCGGU	1925	9531-9553
AD-953941.1	CCGCUGACAUUUCCGUUGUAA	1765	10311-10331	UUACAACGGAAAUGUCAGCGGGU	1926	10309-10331
AD-953863.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAACUGAACCAGCUGC	1927	4510-4532
AD-953871.1	GUGGAAGCGACUGUCUCGACA	1767	4957-4977	UGUCGAGACAGUCGCUUCCACUU	1928	4955-4977
AD-953879.1	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	1768	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-953887.1	AUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	137	5368-5388	UGUAAUAGAAACCUUGAAAAUGU	338	5366-5388
AD-953895.1	CAAUAGAGAAAUAGUACGAAA	1769	5818-5838	UUUCGUACUAUUUCUCUAUUGCA	1930	5816-5838
AD-953903.1	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	1770	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036
AD-953910.1	AGCUGGUGAAUCGGAUUCCUA	1771	6513-6533	UAGGAAUCCGAUUCACCAGCUCU	1932	6511-6533
AD-953918.1	GUCAACAGCUACACACGUGUA	1772	7364-7384	UACACGUGUGUAGCUGUUGACAA	1933	7362-7384
AD-953926.1	UUGAGCUGAUGUAUGUUGACGA	1773	8301-8321	UCGUCACAUACAUCAGCUCAAAC	1934	8299-8321
AD-953934.1	GGCUGCUGACUUGUUUACGAA	1774	9534-9554	UUCGUAAACAAGUCAGCAGCCGG	1935	9532-9554
AD-953864.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUAA	1775	4517-4537	UUAAUUAACCCGUAACUGAACCA	1936	4515-4537
AD-953872.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCUAUCUGUCGAGACAGUCGC	1937	4963-4985
AD-953880.1	UUUACGGAGUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UUGACGAACAUACUCCGUAAAAG	1938	5105-5127
AD-953888.1	AAGGUUUCUAUUACAACUGGA	1778	5374-5394	UCCAGUUGUAAUAGAAACCUUGA	1939	5372-5394
AD-953896.1	GACUCCGAGCACUUAACGUGA	1779	5885-5905	UCACGUUAAGUGCUCGGAGUCAU	1940	5883-5905

[0860]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953911.1	GCUGGUGAAUCGGAUUCCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUUCACCAGCUC	1941	6512-6534
AD-953919.1	UCAACAGCUACACACGUGUGA	1781	7365-7385	UCACACGUGUGUAGCUGUUGACA	1942	7363-7385
AD-953927.1	GAGCUGAUGUAUGUGACGCUA	1782	8303-8323	UAGCGUCACAUACAUCAGCUCAA	1943	8301-8323
AD-953935.1	CUGCUGACUUGUUUACGAAAA	1783	9536-9556	UUUUCGUAAACAAGUCAGCAGCC	1944	9534-9556
AD-953763.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGUCUUUCUUGGUAGCUGA	1945	428-450
AD-953771.1	AUUCUAAUCUUCCAAGGUUAA	1785	630-650	UUAACCUUGGAAGAUUAGAAUCC	1946	628-650
AD-953779.1	AGGUUUAUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UUAACGUCAGUUCAUAAACCUGG	1947	1216-1238
AD-953787.1	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUUCCACAAUACUCC	1948	1404-1426
AD-953795.1	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAA	1788	1511-1531	UUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCAU	1949	1509-1531
AD-953803.1	ACAGCAGUGUUGAUAAAUUUA	1789	2073-2093	UAAAUUUAUCAACACUGCUGUCA	1950	2071-2093
AD-953810.1	CGCCUUUUAUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGA	1951	2205-2227
AD-953818.1	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGA	1791	2717-2737	UCAAUAGGAACUGUUCCUCAGAG	1952	2715-2737
AD-953834.1	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGA	1792	3325-3345	UCAACGGUACAGCUCUUCCUAGA	1953	3323-3345
AD-953842.1	UUCUCUAAGUCCCAUCCGACA	1793	3679-3699	UGUCGGAUGGGACUUAGAGAAGG	1954	3677-3699
AD-953764.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUUUCUUGGUAGCU	1955	430-452
AD-953772.1	UUCCAAGGUUACAGCUCGAGA	1795	639-659	UCUCGAGCUGUAACCUUGGAAGA	1956	637-659
AD-953780.1	GGUUUAUGAACUGACGUUACA	1796	1219-1239	UGUAACGUCAGUUCAUAAACCUG	1957	1217-1239
AD-953788.1	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCUAUAAGUUCCACAAUACUC	1958	1405-1427
AD-953796.1	ACUCUGAAUCGAGAUCGGAUA	1798	1512-1532	UAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCA	1959	1510-1532
AD-953804.1	UGAUAAAUUUGUGUUGAGAGA	1799	2083-2103	UCUCUCAACACAAAUUUAUCAAC	1960	2081-2103
AD-953811.1	UCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	181	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAUAGAGU	382	2350-2372
AD-953819.1	UGAGGAACAGUUCCUAUUGGA	1800	2718-2738	UCCAAUAGGAACUGUUCCUCAGA	1961	2716-2738

[0861]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953827.1	UCUCCGUCAGCACAAUAACCA	1801	3075-3095	UGGUUAUUGUGCUGACGGAGAAA	1962	3073-3095
AD-953835.1	AGGAAGAGCUGUACCGUUGGA	1802	3326-3346	UCCAACGGUACAGCUCUUCCUAG	1963	3324-3346
AD-953843.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGUACAGAUGCUUGUUCUCCU	1964	3721-3743
AD-953851.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGUUCUUUGUGACACUCGU	1965	4367-4389
AD-953765.1	AAUCAUUGUCUGACAAUAUGA	1805	452-472	UCAUAUUGUCAGACAAUGAUUCA	1966	450-472
AD-953773.1	UCCAAGGUUACAGCUCGAGCA	1806	640-660	UGCUCGAGCUGUAACCUUGGAAG	1967	638-660
AD-953781.1	UUUAUGAACUGACGUUACAUA	1807	1221-1241	UAUGUAACGUCAGUUCAUAAACC	1968	1219-1241
AD-953789.1	UAUUGUGGAACUUAUAGCUGA	1808	1408-1428	UCAGCUAUAAGUUCCACAAUACU	1969	1406-1428
AD-953797.1	CUCUGAAUCGAGAUCGGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUC	1970	1511-1533
AD-953805.1	AGAUGAAGCUACUGAACCGGA	1810	2101-2121	UCCGGUUCAGUAGCUUCAUCUCU	1971	2099-2121
AD-953812.1	CAUCUUGAACUACAUCGAUCA	1811	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGUC	1972	2405-2427
AD-953828.1	UCCGUCAGCACAAUAACCAGA	1812	3077-3097	UCUGGUUAUUGUGCUGACGGAGA	1973	3075-3097
AD-953836.1	GGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	1813	3327-3347	UCCCAACGGUACAGCUCUUCCUA	1974	3325-3347
AD-953852.1	UGUCACAAAGAACCGUGCAGA	1814	4372-4392	UCUGCACGGUUCUUUGUGACACU	1975	4370-4392
AD-953766.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	455-475	UUCACAUAUUGUCAGACAAUGAU	1976	453-475
AD-953774.1	CUGUUCCCAAAAUUAUGGCUA	1815	843-863	UAGCCAUAAUUUUGGGAACAGCU	1977	841-863
AD-953782.1	CAGCACCAAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACAUUGUGGUCUUGGUGCUGUG	1978	1245-1267
AD-953790.1	AUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	1817	1409-1429	UCCAGCUAUAAGUUCCACAAUAC	1979	1407-1429
AD-953798.1	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGA	1818	1885-1905	UCGUCUAACACAAUUUCAGAACU	1980	1883-1905
AD-953806.1	CCUCUUGUCCAUUGUGUCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-953813.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAU	1982	2408-2430
AD-953821.1	AAGAACGAGUGCUCAAUAAUA	1821	2862-2882	UAUUAUUGAGCACUCGUUCUUGC	1983	2860-2882

[0862]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953829.1	AACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCUUGAAAGGUUAU	1984	3150-3172
AD-953837.1	GUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	1823	3376-3396	UCCAAUGGGAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-953845.1	CCUGAAAUCCUGCUUUAGUCA	1824	4039-4059	UGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	1986	4037-4059
AD-953853.1	UAAGAAUGCUAUUCAUAAAUCA	1825	4393-4413	UGAUUAUGAAUAGCAUUCUUAUC	1987	4391-4413
AD-953767.1	AAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	1826	597-617	UGAUAACUUUGUUGAGGCAUUCG	1988	595-617
AD-953775.1	AGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	1827	909-929	UCAGGUUCGCUAUGAAGGCCUUU	1989	907-929
AD-953783.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACAUUGUGGUCUUGGUGCUG	1990	1247-1269
AD-953791.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGAUUCAGAGUCAUCCUCCAAG	1991	1501-1523
AD-953799.1	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGA	1830	1886-1906	UCCGUCUAACACAAUUUCAGAAC	1992	1884-1906
AD-953807.1	CUCUUGUCCAUUGUGUCCGCA	1831	2190-2210	UGCGGACACAAUGGACAAGAGGU	1993	2188-2210
AD-953822.1	GAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	1832	2868-2888	UGACAACAUUAUUGAGCACUCGU	1994	2866-2888
AD-953830.1	AGUUUGCAUUUGGAGUUUAGA	1833	3262-3282	UCUAAACUCCAAAUGCAAACUGG	1995	3260-3282
AD-953838.1	AGCUUGGUUCCCAUUGGAUCA	1834	3379-3399	UGAUCCAAUGGGAACCAAGCUGA	1996	3377-3399
AD-953846.1	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGAUUUUCAGGU	1997	4038-4060
AD-953854.1	AGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	115	4395-4415	UGUGAUUAUGAAUAGCAUUCUUA	1998	4393-4415
AD-953768.1	UUAUCAAAGCUUUGAUGGAUA	1836	612-632	UAUCCAUCAAAGCUUUGAUAACU	1999	610-632
AD-953776.1	CUCUGCUGAUUCUUGGCGUGA	1837	1074-1094	UCACGCCAAGAAUCAGCAGAGUG	2000	1072-1094
AD-953784.1	CACCAAGACCACAAUGUUGUA	1838	1250-1270	UACAACAUUGUGGUCUUGGUGCU	2001	1248-1270
AD-953792.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCCA	2002	1503-1525
AD-953800.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAAUUUCAGAA	366	1885-1907
AD-953808.1	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGA	1840	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-953815.1	GAACUACAUCGAUCAUGGAGA	1841	2413-2433	UCUCCAUGAUCGAUGUAGUUCAA	2004	2411-2433

[0863]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953823.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUGGAGGCUG	2005	3059-3081
AD-953831.1	GUUUGCAUUUGGAGUUUAGGA	1843	3263-3283	UCCUAAACUCCAAAUGCAAACUG	2006	3261-3283
AD-953839.1	AGAUGCUUUGAUUUUGGCCGA	1844	3412-3432	UCGGCCAAAAUCAAAGCAUCUUG	2007	3410-3432
AD-953847.1	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	1845	4042-4062	UCUCGACUAAAGCAGGAUUUUCAG	2008	4040-4062
AD-953855.1	GCUAUUCAUAAUCACAUUCGA	1846	4400-4420	UCGAAUGUGAUUAUGAAUAGCAU	2009	4398-4420
AD-953769.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGAUUAGAAUCCAUCAAAGCUU	2010	618-640
AD-953777.1	GCAGCUUGUCCAGGUUUAUGA	1848	1207-1227	UCAUAAACCUGGACAAGCUGCUC	2011	1205-1227
AD-953785.1	ACCAAGACCACAAUGUUGUGA	1849	1251-1271	UCACAACAUUGUGGUCUUGGUGC	2012	1249-1271
AD-953793.1	AGGAUGACUCUGAAUCGAGAA	1850	1506-1526	UUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	2013	1504-1526
AD-953801.1	UGAAAUUGUGUUAGACGGUAA	1851	1888-1908	UUACCGUCUAACACAAUUUCAGA	2014	1886-1908
AD-953809.1	CCGCCUUUUAUCUGCUUCGUA	1852	2206-2226	UACGAAGCAGAUAAAAGGCGGAC	2015	2204-2226
AD-953816.1	CUUUGGCGGAUUGCAUUCCUA	1853	2559-2579	UAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGAA	2016	2557-2579
AD-953824.1	CCUCCAUCUCAUUUCUCCGUA	1854	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGAUGGAGGCU	2017	3060-3082
AD-953832.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGUACAGCUCUUCCUAGACUC	2018	3320-3342
AD-953840.1	GGCCGGAAACUUGCUUGCAGA	1856	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUUUCCGGCCAA	2019	3425-3447
AD-953848.1	UUUAGUCGAGAACCAAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUUGGUUCUCGACUAAAGC	2020	4050-4072
AD-953856.1	UUCAUAAUCACAUUCGUUUGA	1858	4404-4424	UCAAACGAAUGUGAUUAUGAAUA	2021	4402-4424
AD-953770.1	GAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	146	629-649	UAACCUUGGAAGAUUAGAAUCCA	2022	627-649
AD-953778.1	CAGGUUUAUGAACUGACGUUA	158	1217-1237	UAACGUCAGUUCAUAAACCUGGA	359	1215-1237
AD-953786.1	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGA	1859	1405-1425	UCUAUAAGUUCCACAAUACUCCC	2023	1403-1425
AD-953794.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGAUA	1860	1507-1527	UAUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUC	2024	1505-1527
AD-953802.1	GAAAUUGUGUUAGACGGUACA	1861	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAAUUUCAG	2025	1887-1909

[0864]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953817.1	UUUGGCGGAUUGCAUUCCUUA	1862	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580
AD-953825.1	CUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	1863	3063-3083	UGACGGAGAAAUGAGAUGGAGGC	2027	3061-3083
AD-953833.1	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUA	1864	3323-3343	UACGGUACAGCUCUUCCUAGACU	2028	3321-3343
AD-953841.1	CUUCUCUAAGUCCCCAUCCGAA	1865	3678-3698	UUCGGAUGGGACUUAGAGAAGGG	2029	3676-3698
AD-953849.1	UUAGUCGAGAACCAAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCAUUGGUUCUCGACUAAAG	2030	4051-4073

表 9. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰的有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953857.1	uscsauu(Ahd)UfcAfCfAfiucguuuguaL96	2031	VPusAfscaaAfcGfAfauguGfaUfuaugasasu	2205	AUUCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	984
AD-953865.1	ususcag(Uhd)UfaCfGfGfguuaauuacaL96	2032	VPusGfsuaaUfuAfAfcccgUfaAfcugaascsc	2206	GGUUCAGUUACGGGUUAAUUACU	1007
AD-953873.1	ascsugu(Chd)UfcGfAfCfagauagcugaL96	2033	VPusCfsagcUfaUfCfugucGfaGfacaguscsg	2207	CGACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	2379
AD-953881.1	ususaeg(Ghd)AfgUfAfUfguucgcacaL96	2034	VPusGfsugaCfgAfAfcauaCfuCfcguaasasa	2208	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCACU	2380
AD-953889.1	gscsaae(Ahd)UfaCfUfUfucuauugccaL96	2035	VPusGfsgcaAfuAfGfaaagUfaUfguugcsusg	2209	CAGCAACAUACUUUCUAUUGCCA	993
AD-953897.	ascsucc(Ghd)AfgCfAfCfuuaacguggaL96	2036	VPusCfscacGfuUfAfagugCfuCfggaguscsa	2210	UGACUCCGAGCACUUAACGUGGC	2381

[0865]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953904.1	gscsaau(Uhd)CfaGfUfCfucgugugaaL96	2037	VPusUfscacAfaCfCfgagacUfgAfauugcscsu	2211	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-953912.1	usgsccu(Uhd)CfaUfGfAfugaacucggaL96	2038	VPusCfscgaGfuUfCfaucaUfgAfaggcasusu	2212	AAUGCCUUCAUGAUGAACUCGGA	2383
AD-953920.1	csasaca(Ghd)CfuAfCfAfcacgugugcaL96	2039	VPusGfscacAfcGfUfguguAfgCfugnugsasc	2213	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384
AD-953928.1	gsasgge(Uhd)GfaCfAfGfaacugcgaaaL96	2040	VPusUfsucgCfaGfUfucugUfcAfgcgucsasc	2214	GUGACGCUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-953936.1	csusgac(Uhd)UfgUfUfUfacgaaauguaL96	2041	VPusAfscauUfuCfCfGfuaaaCfaAfgucagcsa	2215	UGCUGACUUGUUUACGAAAUGUC	2386
AD-953858.1	asuscac(Ahd)UfuCfGfUfuuguuugaaaL96	2042	VPusUfsucaAfaCfAfaacgAfaUfgugaususa	2216	UAAUCACAUUCGUUUGUUUGAAC	2387
AD-953866.1	csasguu(Ahd)CfgGfGfUfuaauuacugaL96	2043	VPusCfsaguAfaUfUfaaccCfgUfaacugsasa	2217	UUCAGUUACGGGUUAAUUACUGU	2388
AD-953874.1	asasgcc(Chd)UfuGfGfAfguguuaaauaL96	2044	VPusAfsuuuAfaCfAfcuccAfaGfggcuuscsa	2218	UGAAGCCCUUGGAGUGUUAAAUA	2389
AD-953882.1	uscsuga(Uhd)UfuCfCfCfagucaacugaL96	2045	VPusCfsaguUfgAfCfugggAfaAfucagasasc	2219	GUUCUGAUUUCCCAGUCAACUGA	2390
AD-953890.1	asuscuu(Chd)AfaGfUfCfuggaauguuaL96	2046	VPusAfsacaUfuCfCfagacUfuGfaagausgsu	2220	ACAUCUUCAAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-953898.	asuscca(Ghd)GfcAfAfUfucagucucgaL96	2047	VPusCfsgagAfcUfGfaauuGfcCfuggausgsa	2221	UCAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGU	2391

[0866]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953905.1	asusggu(Chd)GfaCfAfUfccnugcnugaL96	2048	VPusCfsaagCfaAfGfgaugUfcGfaccausgsc	2222	GCAUGGUCGACAUCCUUGCUUGU	2392
AD-953913.1	csusuca(Uhd)GfaUfGfAfacucggaguaL96	2049	VPusAfscucCfgAfGfuucaUfcAfugaagsgsc	2223	GCCUUCAUGAUGAACUCGGAGUU	2393
AD-953921.1	gsasccca(Ghd)UfcGfUfAfcucaguuugaL96	2050	VPusCfsaaaCfuGfUfAfguacGfaCfuggucscsa	2224	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-953929.1	ascsgcu(Ghd)AfcAfGfAfacugcgaagaL96	2051	VPusCfsuucGfcAfGfuucuGfuCfagcguscsa	2225	UGACGCUGACAGAACUGCGAAGG	2395
AD-953937.1	usgsacu(Uhd)GfuUfUfAfcgaaugucaL96	2052	VPusGfsacaUfuUfCfguaaAfcAfagucasgsc	2226	GCUGACUUGUUUACGAAAUGUCC	950
AD-953859.1	usgsuuu(Ghd)AfaCfCfUfcuuguuauaaL96	2053	VPusUfsauaAfcAfAfgaggUfuCfaaacasasa	2227	UUUGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	933
AD-953867.1	uscsaga(Uhd)CfaGfGfUfguuuauuggaL96	2054	VPusCfscaaUfaAfAfcaccUfgAfucugasasu	2228	AUUCAGAUCAGGUGUUUAUUGGC	2396
AD-953875.1	gscsccu(Uhd)GfgAfGfUfguuaaauacaL96	2055	VPusGfsuauUfuAfAfcacuCfcAfagggcsusu	2229	AAGCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	2397
AD-953883.1	asasgau(Ahd)UfuGfUfUfcuuucucguaL96	2056	VPusAfscgaGfaAfAfgaacAfaUfaucuuscsa	2230	UGAAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	919
AD-953891.1	uscsaag(Uhd)CfuGfGfAfauguuccggaL96	2057	VPusCfscggAfaCfAfuuccAfgAfcuugasasg	2231	CUUCAAGUCUGGAAUGUUCCGGA	2398
AD-953899.	uscscag(Ghd)CfaAfUfUfcagucucguaL96	2058	VPusAfscgaGfaCfUfgaauUfgCfcuggasusg	2232	CAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUU	2399

[0867]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953906.1	gsuscga(Chd)AfuCfCfUfugcuugucgaL96	2059	VPusCfsgacAfaGfCfaaggAfuGfucgacscsa	2233	UGGUCGACAUCCUUGCUUGUCGC	2400
AD-953914.1	csusgcu(Ahd)GfcUfCfCfaugcuuaagaL96	2060	VPusCfsuuaAfgCfAfuggaGfcUfagcagsgsc	2234	GCCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGC	2401
AD-953922.1	ascscag(Uhd)CfgUfAfCfucaguuugaaL96	2061	VPusUfscaaAfcUfUfGfaguaCfgAfcuggcuscsc	2235	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-953930.1	gsasaag(Ghd)AfgAfAfAfgucaguccgaL96	2062	VPusCfsggaCfuGfAfcuuuCfuCfcuuucscsu	2236	AGGAAAGGAGAAAGUCAGUCCGG	2403
AD-953938.1	usasacg(Uhd)AfaCfUfCfuuucuaugcaL96	2063	VPusGfscauAfgAfAfagagUfuAfcguuasasa	2237	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-953860.1	gsusuug(Ahd)AfcCfUfCfuuguauaaaaL96	2064	VPusUfsuauAfaCfAfagagGfuUfcaaacsasa	2238	UUGUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	929
AD-953868.1	ususggc(Uhd)UfuGfUfAfuugaaacagaL96	2065	VPusCfsuguUfuCfAfauacAfaAfgccaasusa	2239	UAUUGGCUUUGUAUUGAAACAGU	2404
AD-953876.1	usasgac(Ahd)UfgCfUfUfuuacggaguaL96	2066	VPusAfscucCfgUfAfaaagCfaUfgucuascsc	2240	GGUAGACAUGCUUUUACGGAGUA	2405
AD-953884.1	gsasuau(Uhd)GfuUfCfUfuucugauuaL96	2067	VPusAfsuacGfaGfAfaagaAfcAfauaucsusu	2241	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUAUU	999
AD-953892.1	csasagu(Chd)UfgGfAfAfuguuccggaaL96	2068	VPusUfsccgGfaAfCfauucCfaGfacuugsasa	2242	UUCAAGUCUGGAAUGUUCCGGAG	2406
AD-953900.1	cscsagg(Chd)AfaUfUfCfagucucguuaL96	2069	VPusAfsacgAfgAfCfugaaUfuGfccuggsasu	2243	AUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUG	2407

[0868]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953907.1	csasugc(Ahd)AfgAfCfUfcacuuagucaL96	2070	VPusGfsacuAfaGfUfgaguCfuUfgcaugsgsu	2244	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-953915.1	usgscua(Ghd)CfuCfCfAfugcuuaagcaL96	2071	VPusGfscuuAfaGfCfauggAfgCfuagcasgsg	2245	CCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGCC	2408
AD-953923.1	cscsagu(Chd)GfuAfCfUfcaguuugaaaL96	2072	VPusUfsucaAfaCfUfgaguAfcGfacuggsusc	2246	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-953931.1	asgsaac(Uhd)UfcAfGfAfcccuaauccaL96	2073	VPusGfsgauUfaGfGfgucuGfaAfgnucusasc	2247	GUAGAACUUCAGACCCUAAUCCU	2409
AD-953939.1	uscsuau(Ghd)CfcCfGfUfguaaaguauaL96	2074	VPusAfsuacUfuUfAfcacgGfgCfauagasasa	2248	UUUCUAUGCCCGUGUAAAGUAUG	2410
AD-953861.1	ususuga(Ahd)CfcUfCfUfuguauaaaaaL96	2075	VPusUfsuuaUfaAfCfaagaGfgUfucaaascsa	2249	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	928
AD-953869.1	ususaug(Ahd)AfcGfCfUfaucauucaaaL96	2076	VPusUfsugaAfuGfAfuagcGfuUfcauaasgsa	2250	UCUUAUGAACGCUAUCAUUCAAA	2411
AD-953877.1	ascsaug(Chd)UfuUfUfAfcggaguaugaL96	2077	VPusCfsauaCfuCfCfguaaAfaGfcauguscsu	2251	AGACAUGCUUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-953885.1	ususguu(Chd)UfuUfCfUfcguauucagaL96	2078	VPusCfsugaAfuAfCfgagaAfaGfaacaasusa	2252	UAUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-953893.1	asgscac(Ahd)AfaGfUfUfacuuaguccaL96	2079	VPusGfsgacUfaAfGfuaacUfuUfgugcusgsg	2253	CCAGCACAAAGUUACUUAGUCCC	2413
AD-953901.	csasggc(Ahd)AfuUfCfAfgucucguugaL96	2080	VPusCfsaacGfaGfAfcugaAfuUfgccugsgsa	2254	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGU	2414

[0869]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953908.1	asusgca(Ahd)GfaCfUfCfacuuaguccaL96	2081	VPusGfsgacUfaAfGfugagUfcUfugcausgsg	2255	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415
AD-953916.1	ascsugg(Ahd)GfcAfAfGfuugaauguaaL96	2082	VPusAfsucaUfuCfAfacuuGfcUfccagusasg	2256	CUACUGGAGCAAGUUGAAUGAUC	2416
AD-953924.1	csasguc(Ghd)UfaCfUfCfaguuugaagaL96	2083	VPusCfsuucAfaAfCfugagUfaCfgacugsgsu	2257	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-953932.1	uscsaug(Ahd)AfcAfAfAfgucaucggaaL96	2084	VPusUfsccgAfuGfAfcuuuGfuUfcaugasusg	2258	CAUCAUGAACAAAGUCAUCGGAG	2417
AD-953940.1	csusaug(Chd)CfcGfUfGfuaaaguauguaL96	2085	VPusCfsauaCfuUfUfacacGfgGfcauugsasa	2259	UUCUAUGCCCGUGUAAAGUAUGU	2418
AD-953862.1	asasgcu(Uhd)UfaAfAfAfcaguacacgaL96	2086	VPusCfsgugUfaCfUfguuuUfaAfagcuususu	2260	AAAAGCUUUAAAACAGUACACGA	2419
AD-953870.1	asascgc(Uhd)AfuCfAfUfucaaaacagaL96	2087	VPusCfsuguUfuUfGfaaugAfuAfgcguuscsa	2261	UGAACGCUAUCAUUCAAAACAGA	2420
AD-953878.1	csusuuu(Ahd)CfgGfAfGfuauguucguaL96	2088	VPusAfscgaAfcAfUfUfacucCfgUfaaagscsa	2262	UGCUUUUACGGAGUAUGUUCGUC	2421
AD-953886.1	usgsuuc(Uhd)UfuCfUfC fguauucaggaL96	2089	VPusCfscugAfaUfUfAfcgagAfaAfgaacasasu	2263	AUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	931
AD-953894.1	asgsagg(Ahd)GfgAfUfUfcugacuuggaL96	2090	VPusCfscaaGfuCfAfgaauCfcUfccucususc	2264	GAAGAGGAGGAUUCUGACUUGGC	2422
AD-953902.	asgsgca(Ahd)UfuCfAfGfuucguuguaL96	2091	VPusAfscaaCfgAfGfuacugAfaUfugccusgsg	2265	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423

[0870]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953909.1	csascug(Ghd)AfaAfC fAfgugaguccgaL96	2092	VPusCfsggaCfuCfAfcuguUfuCfcagugsasc	2266	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424
AD-953917.1	usgsuca(Ahd)CfaGfC fUfacacagugaL96	2093	VPusCfsacgUfgUfC fuagcUfgUfugacasasg	2267	CUUGUCAACAGCUACACACGUGU	2425
AD-953925.1	asasgcu(Ghd)AfgCfA fUfuaucagaggaL96	2094	VPusCfscucUfgAfU fuaugCfuCfagcuuscsc	2268	GGAAGCUGAGCAUUAUCAGAGGG	2426
AD-953933.1	csgsgcu(Ghd)CfuGfA fCfuugunuacgaL96	2095	VPusCfsguaAfaCfA fagucAfgCfagccgsgsu	2269	ACCGGCUGCUGACUUGUUUACGA	2427
AD-953941.1	cscsgcu(Ghd)AfcAfU fUfuccguuguaaaL96	2096	VPusUfsacaAfcGfC fuaauGfuCfagcggsgsu	2270	ACCCGCUGACAUUUCCGUUGUAC	2428
AD-953863.1	asgscug(Ghd)UfuCfA fGfuuacggguuaL96	2097	VPusAfsaccCfgUfU fAfacugAfaCfcagcusgsc	2271	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-953871.1	gsusgga(Ahd)GfcGfA fCfugucucgacaL96	2098	VPusGfsucgAfgAfC fAfagucGfcUfuccacsusu	2272	AAGUGGAAGCGACUGUCUCGACA	2430
AD-953879.1	ususuua(Chd)GfgAfG fUfauguucgucaL96	2099	VPusGfsacgAfaCfA fUfuacuCfcGfuaaaasgsc	2273	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-953887.1	asusuuu(Chd)AfaGfG fUfuucuauuacaL96	2100	VPusGfsuaaUfaGfA fAfaccUfuGfaaaausgsu	2274	ACAUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	943
AD-953895.1	csasaua(Ghd)AfgAfA fAfuaguacgaaaL96	2101	VPusUfsucgUfaCfU fUfauuuCfuCfuaauugscsa	2275	UGCAAUAGAGAAAUAGUACGAAG	2432
AD-953903.	gsgscaa(Uhd)UfcAfG fUfcucguugugaL96	2102	VPusCfsacaAfcGfA fgacuGfaAfuugccsusg	2276	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433

[0871]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953910.1	asgscug(Ghd)UfgAfaAfUfcggauuccuaL96	2103	VPusAfsggaAfuCfCfgauuCfaCfcagcuscsu	2277	AGAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUG	2434
AD-953918.1	gsuscaa(Chd)AfgCfUfAfcacacgugualL96	2104	VPusAfscacGfuGfUfguagCfuGfuugacsasa	2278	UUGUCAACAGCUACACACGUGUG	2435
AD-953926.1	ususgag(Chd)UfgAfUfGfuauugugacgaL96	2105	VPusCfsgucAfcAfUfacauCfaGfcucaasasc	2279	GUUUGAGCUGAUGUAUGUGACGC	2436
AD-953934.1	gggscug(Chd)UfgAfCfUfuguuuacgaaL96	2106	VPusUfscguAfaAfCfaaguCfaGfcagcsgsg	2280	CCGGCUGCUGACUUGUUUACGAA	2437
AD-953864.1	gsusuca(Ghd)UfuAfCfGfgguuaauuaaL96	2107	VPusUfsaauUfaAfCfcguAfaCfuguaacsca	2281	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAC	957
AD-953872.1	gsascug(Uhd)CfuCfGfAfcagauagcuaL96	2108	VPusAfsgcuAfuCfUfgucgAfgAfcagucgsgsc	2282	GCGACUGUCUCGACAGAUAGCUG	2438
AD-953880.1	ususuac(Ghd)GfaGfUfAfuguucgucaaL96	2109	VPusUfsgacGfaAfCfauacUfcCfguaaasasg	2283	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-953888.1	asasggu(Uhd)UfcUfAfUfuacaacuggaL96	2110	VPusCfscagUfuGfUfaauaGfaAfaccuusgsa	2284	UCAAGGUUUCUAUUACAACUGGU	2440
AD-953896.1	gsascuc(Chd)GfaGfCfAfcuuaacgugaL96	2111	VPusCfsacgUfuAfAfgugcUfcGfgagucsasu	2285	AUGACUCCGAGCACUUAACGUGG	2441
AD-953911.1	gscsugg(Uhd)GfaAfUfCfggauuccugaL96	2112	VPusCfsaggAfaUfCfcgauUfcAfccagcsusc	2286	GAGCUGGUGAAUCCGGAUUCCUGC	2442
AD-953919.1	uscsaac(Ahd)GfcUfAfCfacacgugugaL96	2113	VPusCfsacaCfgUfGfguaGfcUfguugascsa	2287	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443

[0872]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953927.1	gsasgcu(Ghd)AfuGfUfAfugugacgcuaL96	2114	VPusAfsgcgUfcAfCfauacAfuCfagcucsasa	2288	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGCUG	2444
AD-953935.1	csusgcu(Ghd)AfcUfUfGfuuuacgaaaaL96	2115	VPusUfsuucGfuAfAfacaaGfuCfagcagscsc	2289	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938
AD-953763.1	asgscuaa(Chd)CfaAfGfAfaagaccgugaL96	2116	VPusCfsacgGfuCfUfuucuUfgGfuagcusgsa	2290	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-953771.1	asusucu(Ahd)AfuCfUfUfUfccaagguuaaL96	2117	VPusUfsaacCfuUfGfgaagAfuUfagaauscsc	2291	GGAUUCUAAUCUUUCCAAGGUUAC	965
AD-953779.1	asgsguu(Uhd)AfuGfAfAfcugacguuaaL96	2118	VPusUfsaacGfuCfAfguucAfuAfaaccusgsg	2292	CCAGGUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-953787.1	asgsuau(Uhd)GfuGfGfAfacuuauagcaL96	2119	VPusGfscuaUfaAfGfuuccAfcAfauacusesc	2293	GGAGUAUUGUGGGAACUUAUAGCU	2446
AD-953795.1	gsascuc(Uhd)GfaAfUfCfgagaucggaaL96	2120	VPusUfsccgAfuCfUfcgauUfcAfgagucsasu	2294	AUGACUCUGAAUCGAGAUCGGAU	2447
AD-953803.1	ascsagc(Ahd)GfuGfUfUfgauaaauuuaL96	2121	VPusAfsaauUfuAfUfcaacAfcUfgcugusesa	2295	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-953810.1	csgsccu(Uhd)UfuAfUfCfugcuucguuaL96	2122	VPusAfsacgAfaGfCfagauAfaAfaggcgsgsa	2296	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUUU	1001
AD-953818.1	csusgag(Ghd)AfaCfAfGfuuccuaungaL96	2123	VPusCfsaauAfgGfAfacugUfuCfcucagsasg	2297	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUUGG	1021
AD-953834.	usasgga(Ahd)GfaGfCfUfguaccguugaL96	2124	VPusCfsaacGfgUfAfcagcUfcUfuccuasgsa	2298	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448

[0873]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953842.1	ususcuc(Uhd)AfaGfUfCfccauccgacaL96	2125	VPusGfsucgGfaUfGfggacUfuAfgagaasgsg	2299	CCUUCUCUAAGUCCCAUCCGACG	2449
AD-953764.1	csusacc(Ahd)AfgAfAfAfgaccgugugaL96	2126	VPusCfsacaCfgGfUfcuuuCfuUfgguagscsu	2300	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-953772.1	ususcca(Ahd)GfgUfUfAfcagcucggagaL96	2127	VPusCfsucgAfgCfUfguaaCfcUfuggaasgsa	2301	UCUUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-953780.1	gsgsuuu(Ahd)UfgAfAfCfugacguuacaL96	2128	VPusGfsuaaCfgUfCfaguuCfaUfaaaccsusg	2302	CAGGUUUAUGAACUGACGUUACA	2452
AD-953788.1	gsusauu(Ghd)UfgGfAfAfcuuauagcuaL96	2129	VPusAfsgcuAfuAfAfguucCfaCfaauacsusc	2303	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGCUG	2453
AD-953796.1	ascsucu(Ghd)AfaUfCfGfagaucggauaL96	2130	VPusAfsuccGfaUfCfucgaUfuCfagagucsa	2304	UGACUCUGAAUCGAGAUCGGAUG	1011
AD-953804.1	usgsaua(Ahd)AfuUfUfGfuguugagagaL96	2131	VPusCfsucuCfaAfCfacaaAfuUfuaucasasc	2305	GUUGAUAAAUUUGUGUUGAGAGA	2454
AD-953811.1	uscsuau(Ahd)AfaGfUfUfccucuugacaL96	2132	VPusGfsucaAfgAfGfgaacUfuUfauagasgsu	2306	ACUCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	987
AD-953819.1	usgsagg(Ahd)AfcAfGfUfuccuauuggaL96	2133	VPusCfscaaUfaGfCfgaacuGfuUfccucasgsa	2307	UCUGAGGAACAGUUCCUAUUGGC	2455
AD-953827.1	uscsucc(Ghd)UfcAfGfCfacauuaaccaL96	2134	VPusGfsguuAfuUfGfugcuGfaCfggagasasa	2308	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456
AD-953835.	asgsgaa(Ghd)AfgCfUfGfuaccguuggaL96	2135	VPusCfscaaCfgGfUfacagCfuCfuuccusasg	2309	CUAGGAAGAGCUGUACCGUUGGG	2457

[0874]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953843.1	gsasgaa(Chd)AfaGfCfAfucguaccgaL96	2136	VPusCfsgguAfcAfGfaugcUfuGfnucucscsu	2310	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-953851.1	gsasgug(Uhd)CfaCfAfAfagaaccgugaL96	2137	VPusCfsacgGfuUfCfuuugUfgAfcacucsgsu	2311	ACGAGUGUCACAAAGAACCGUGC	2459
AD-953765.1	asasuca(Uhd)UfgUfCfUfgacaauaugaL96	2138	VPusCfsauaUfuGfUfcagaCfaAfugaunscsa	2312	UGAAUCAUUGUCUGACAAUAUGU	2460
AD-953773.1	uscscaa(Ghd)GfuUfAfCfagcucgagcaL96	2139	VPusGfscucGfaGfCfuguaAfcCfuuggasasg	2313	CUUCCAAGGUUACAGCUCGAGCU	2461
AD-953781.1	ususuau(Ghd)AfaCfUfGfacguuacauaL96	2140	VPusAfsuguAfaCfGfucagUfuCfauaaascsc	2314	GGUUUAUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-953789.1	usasuug(Uhd)GfgAfAfCfuuauagcugaL96	2141	VPusCfsagcUfaUfAfaguuCfcAfcaauascsu	2315	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCUGG	2463
AD-953797.1	csuscug(Ahd)AfuCfGfAfgaucggaugaL96	2142	VPusCfsaucCfgAfUfcucgAfuUfcagagsusc	2316	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAUGU	2464
AD-953805.1	asgsaug(Ahd)AfgCfUfAfcugaaccggaL96	2143	VPusCfscggUfuCfAfguagCfuUfcaucuscsu	2317	AGAGAUGAAGCUACUGAACCGGG	2465
AD-953812.1	csasucu(Uhd)GfaAfCfUfacaucgaucaL96	2144	VPusGfsaucGfaUfCfguaguUfcAfagaugsusc	2318	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466
AD-953828.1	uscsgsu(Chd)AfgCfAfCfaauaaccagaL96	2145	VPusCfsuggUfuAfUfugugCfuGfacggasgsa	2319	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467
AD-953836.1	gsgsaag(Ahd)GfcUfGfUfaccguugggaL96	2146	VPusCfsccaAfcGfGfuacaGfcUfcuuccsusa	2320	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	2468

[0875]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953852.1	usgsuca(Chd)AfaAfGfAfaccgugcagaL96	2147	VPusCfsugcAfcGfGfuucuUfuGfugacascsu	2321	AGUGUCACAAAGAACCGUGCAGA	2469
AD-953766.1	csasuug(Uhd)CfuGfAfCfaauaugugaaL96	2148	VPusUfscacAfuAfUfugucAfgAfcaaugsasu	2322	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-953774.1	csusguu(Chd)CfcAfAfAfauauggcuaL96	2149	VPusAfsgccAfuAfAfuuuuGfgGfaacagscsu	2323	AGCUGUUCCCAAAAUUAUGGCUU	2470
AD-953782.1	csasgca(Chd)CfaAfGfAfccacaauguaL96	2150	VPusAfscauUfgUfGfgucuUfgGfugcugsusg	2324	CACAGCACCAAGACCACACAAUGUU	2471
AD-953790.1	asusugu(Ghd)GfaAfCfUfuauagcuggaL96	2151	VPusCfscagCfuAfUfaaguUfcCfacaausasc	2325	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	2472
AD-953798.1	ususcug(Ahd)AfaUfUfGfguuagacgaL96	2152	VPusCfsgucUfaAfCfacaaUfuUfcagaascsu	2326	AGUUCUGAAAUUGUGUUAGACGG	2473
AD-953806.1	cscsucu(Uhd)GfuCfCfAfuuguguccgaL96	2153	VPusCfsggaCfaCfAfauggAfcAfagaggsusg	2327	CACCUCUUGUCCAUUGUGUCCGC	2474
AD-953813.1	csusuga(Ahd)CfuAfCfAfucgaucaugaL96	2154	VPusCfsaugAfuCfGfauguAfgUfucaagsasu	2328	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-953821.1	asasgaa(Chd)GfaGfUfGfcucaauaauaL96	2155	VPusAfsuuaUfuGfAfgcacUfcGfuucuusgsc	2329	GCAAGAACGAGUGCUCAAUAAUG	2475
AD-953829.1	asasccu(Uhd)UfcAfAfAfGfaguuauugcaL96	2156	VPusGfscaaUfaAfCfucuuGfaAfaggususu	2330	AUAACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	2476
AD-953837.	gsuscag(Chd)UfuGfGfUfucccauuggaL96	2157	VPusCfscaaUfgGfGfaaccAfaGfcugacsgsa	2331	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477

[0876]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953845.1	cscsuga(Ahd)AfuCfCfUfgcuuuagucaL96	2158	VPusGfsacuAfaAfUfcaggAfuUfucaggsusa	2332	UACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCG	924
AD-953853.1	usasaga(Ahd)UfgCfUfAfuucauaaucaL96	2159	VPusGfsauuAfuGfAfauagCfaUfucuuasusc	2333	GAUAAGAAUGCUAUUCAUAAUCA	2478
AD-953767.1	asasuge(Chd)UfcAfAfAfCfaaaguuaucaL96	2160	VPusGfsauaAfcUfUfuguuGfaGfgcauuscsg	2334	CGAAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	2479
AD-953775.1	asgsgce(Uhd)UfcAfUfAfgcgaaccugaL96	2161	VPusCfsaggUfuCfGfcuauuGfaAfggccususu	2335	AAAGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	2480
AD-953783.1	gscsacc(Ahd)AfgAfCfCfacaauguugaL96	2162	VPusCfsaacAfuUfGfugguCfuUfggugcsusg	2336	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-953791.1	usgsgag(Ghd)AfuGfAfCfucugaaucgaL96	2163	VPusCfsgauUfcAfGfagucAfuCfcuccasasg	2337	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-953799.1	uscsuga(Ahd)AfuUfGfUfguuagacggaL96	2164	VPusCfscguCfuAfAfcacaAfuUfucagasasc	2338	GUUCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-953807.1	csuscuu(Ghd)UfcCfAfUfuguguccgcaL96	2165	VPusGfscggAfcAfCfaaugGfaCfaagagsgsu	2339	ACCUCUUGUCCAUUGUGUCCGCC	2483
AD-953822.1	gsasgug(Chd)UfcAfAfUfaaugugucaL96	2166	VPusGfsacaAfcAfUfuauuGfaGfcacucsgsu	2340	ACGAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	2484
AD-953830.1	asgsuuu(Ghd)CfaUfUfUfggaguuaagaL96	2167	VPusCfsuaaAfcUfCfcaaaUfgCfaaacusgsg	2341	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	2485
AD-953838.	asgscuu(Ghd)GfuUfCfCfcauuggaucaL96	2168	VPusGfsaucCfaAfUfgggaAfcCfaagcusgsa	2342	UCAGCUUGGUUCCCAUUGGAUCU	2486

[0877]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953846.1	csusgaa(Ahd)UfcCfUfGfcuuuagucgaL96	2169	VPusCfsgacUfaAfAfgcagGfaUfuucagsgsu	2343	ACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	2487
AD-953854.1	asgsaau(Ghd)CfuAfUfUfcauaaucacaL96	2170	VPusGfsugaUfuAfUfgaauAfgCfauucususa	2344	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	921
AD-953768.1	ususauc(Ahd)AfaGfCfUfuugauggauaL96	2171	VPusAfsuccAfuCfAfaagcUfuUfgauaascsu	2345	AGUUAUCAAAGCUUUGAUGGAUU	2488
AD-953776.1	csuscug(Chd)UfgAfUfUfcuuggcgugaL96	2172	VPusCfsacgCfcAfAfgaauCfaGfcagagsusg	2346	CACUCUGCUGAUUCUUGGCGUGC	2489
AD-953784.1	csascca(Ahd)GfaCfCfAfcaaugugguaL96	2173	VPusAfscaaCfaUfUfguggUfcUfuggugscsu	2347	AGCACCAAGACCACAAUGUUGUG	2490
AD-953792.1	gsasgga(Uhd)GfaCfUfCfugaaucggagaL96	2174	VPusCfsucgAfuUfCfagagUfcAfuccucscsa	2348	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	2491
AD-953800.1	csusgaa(Ahd)UfuGfUfGfuuagacgguaL96	2175	VPusAfsccgUfcUfAfacacAfaUfuucagsasa	2349	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	971
AD-953808.1	uscscgc(Chd)UfuUfUfAfucugcuucgaL96	2176	VPusCfsgaaGfcAfGfauaaAfaGfgcggascsa	2350	UGUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGU	2492
AD-953815.1	gsasacu(Ahd)CfaUfC fGfaucauggagaL96	2177	VPusCfsuccAfuGfAfucgaUfgUfagnucsasa	2351	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-953823.1	gscscuc(Chd)AfuCfUfCfauunucucgaL96	2178	VPusCfsggaGfaAfAfugagAfuGfgaggcsusg	2352	CAGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGU	2494
AD-953831.	gsusuug(Chd)AfuUfUfGfgaguuaggaL96	2179	VPusCfscuaAfaCfUfccaaAfuGfcaaacsusg	2353	CAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGGU	2495

[0878]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953839.1	asgsaug(Chd)UfuUfGfAfuuuggccgaL96	2180	VPusCfsggcCfaAfAfaucaAfaGfcaucusug	2354	CAAGAUGCUUUGAUUUUGGCCGG	2496
AD-953847.1	gsasaau(Chd)CfuGfCfUfuuagucgagaL96	2181	VPusCfsucgAfcUfAfaagcAfgGfauuucsasg	2355	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	2497
AD-953855.1	gscsuau(Uhd)CfaUfAfAfucacauucgaL96	2182	VPusCfsgaaUfgUfGfauuaUfgAfauagcsasu	2356	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-953769.1	gscsuuu(Ghd)AfuGfGfAfuucuaaucuaL96	2183	VPusAfsgauUfaGfAfauccAfuCfaaagcsusu	2357	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-953777.1	gscsage(Uhd)UfgUfCfCfagguuuaugaL96	2184	VPusCfsauaAfaCfCfuggaCfaAfgcugcsusc	2358	GAGCAGCUUGUCCAGGUUUAUGA	2498
AD-953785.1	ascscaa(Ghd)AfcCfAfCfaaugugugaL96	2185	VPusCfsacaAfcAfUfugugGfuCfuuggugsgsc	2359	GCACCAAGACCACAAUGUUGUGA	2499
AD-953793.1	asgsgau(Ghd)AfcUfCfUfgaaucgagaaL96	2186	VPusUfscucGfaUfUfcagaGfuCfauccuscsc	2360	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-953801.1	usgsaaa(Uhd)UfgUfGfUfuagacgguaaL96	2187	VPusUfsaccGfuCfUfaacaCfaAfuuucasgsa	2361	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-953809.1	cscsgcc(Uhd)UfuUfAfUfcugcuucguaL96	2188	VPusAfscgaAfgCfAfgauaAfaAfggcggsasc	2362	GUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUU	2501
AD-953816.1	csusuug(Ghd)CfgGfAfUfugcauuccuaL96	2189	VPusAfsggaAfuGfCfaauccCfgCfcaaagsasa	2363	UUCUUUGGCGGAUUGCAUUCCUU	2502
AD-953824.	cscsucc(Ahd)UfcUfCfAfuuucuccguaL96	2190	VPusAfscggAfgAfAfaugaGfaUfggaggscsu	2364	AGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUC	2503

[0879]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953832.1	gsuscua(Ghd)GfaAfGfAfgcuguaccgaL96	2191	VPusCfsgguAfcAfGfcucuUfcCfuagacsusc	2365	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-953840.1	gsgsccg(Ghd)AfaAfCfUfugcuugcagaL96	2192	VPusCfsugcAfaGfCfaaguUfuCfcggccsasa	2366	UUGGCCGGAAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-953848.1	ususuag(Uhd)CfgAfGfAfaccaaugauaL96	2193	VPusAfsucaUfuGfGfuucuCfgAfcuaaasgsc	2367	GCUUUAGUCGAGAACCAAUGAUG	2506
AD-953856.1	ususcau(Ahd)AfuCfAfCfauucguuugaL96	2194	VPusCfsaaaCfgAfAfugugAfuUfaugaasusa	2368	UAUUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	972
AD-953770.1	gsasuuc(Uhd)AfaUfCfUfuccaaggauuaL96	2195	VPusAfsaccUfuGfGfaagaUfuAfgaaucscsa	2369	UGGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	952
AD-953778.1	csasggu(Uhd)UfaUfGfAfacugacguuaL96	2196	VPusAfsacgUfcAfGfuucaUfaAfaccugsgsa	2370	UCCAGGUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-953786.1	gsasgua(Uhd)UfgUfGfGfaacuuauagaL96	2197	VPusCfsuauAfaGfUfuccaCfaAfuacucscsc	2371	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-953794.1	gsgsaug(Ahd)CfuCfUfGfaaucgagauaL96	2198	VPusAfsucuCfgAfUfucagAfgUfcauccsusc	2372	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAUC	2507
AD-953802.1	gsasaau(Uhd)GfuGfUfUfagacgguacaL96	2199	VPusGfsuacCfgUfCfuaacAfcAfauuucsasg	2373	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUACC	2508
AD-953817.1	ususugg(Chd)GfgAfUfUfgcauuccuuaL96	2200	VPusAfsaggAfaUfUfGfcaauCfcGfccaaasgsa	2374	UCUUUGGCGGAUUGCAUUCCUUU	2509
AD-953825.	csuscca(Uhd)CfuCfAfUfuucuccgucaL96	2201	VPusGfsacgGfaGfAfaaugAfgAfuggagsgsc	2375	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	2510

[0880]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-953833.1	uscsuag(Ghd)AfaGfAfGfcuguaccguaL96	2202	VPusAfscggUfaCfAfgcucUfuCfcuagascsu	2376	AGUCUAGGAAGAGCUGUACCGUU	2511
AD-953841.1	csusucu(Chd)UfaAfGfUfcccauccgaaL96	2203	VPusUfscggAfuGfGfgacuUfaGfagaagsgsg	2377	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-953849.1	ususagu(Chd)GfaGfAfAfccaaugaugaL96	2204	VPusCfsaucAfuUfGfguucUfcGfacuaasasg	2378	CUUUAGUCGAGAACCAAUGAUGG	2513

表 11. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953943.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGTCUUUCUUGGUAGCUGA	2574	428-450
AD-953944.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUUUCUUGGUAGCU	1955	430-452
AD-953945.1	UACCAAGAAAGACCGUGUGAA	2514	433-453	UUCACACGGUCUUUCUUGGUAGC	2575	431-453
AD-953946.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	455-475	UUCACATAUUGUCAGACAAUGAU	320	453-475
AD-953947.1	AAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	1826	597-617	UGAUAACUUUGUUGAGGCAUUCG	1988	595-617
AD-953948.1	UCAACAAAGUUAUCAAAGCUA	2515	603-623	UAGCUUTGAUAACUUUGUUGAGG	2576	601-623
AD-953949.1	CAACAAAGUUAUCAAAGCUUA	2516	604-624	UAAGCUTUGAUAACUUUGUUGAG	2577	602-624
AD-953950.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGAUUAGAAUCCAUCAAAGCUU	2010	618-640

[0881]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953951.1	UUGAUGGAUUCUAAUCUUCCA	161	623-643	UGGAAGAUUAGAAUCCAUCAAAG	362	621-643
AD-953952.1	AUGGAUUCUAAUCUUCCAAGA	2517	626-646	UCUUGGAAGAUUAGAAUCCAUCA	2578	624-646
AD-953953.1	GAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	146	629-649	UAACCUTGGAAGAUUAGAAUCCA	347	627-649
AD-953954.1	AUUCUAAUCUUCCAAGGUUAA	1785	630-650	UUAACCTUGGAAGAUUAGAAUCC	2579	628-650
AD-953955.1	UUCUAAUCUUCCAAGGUUACA	191	631-651	UGUAACCUUGGAAGAUUAGAAUC	392	629-651
AD-953956.1	UUCCAAGGUUACAGCUCGAGA	1795	639-659	UCUCGAGCUGUAACCUUGGAAGA	1956	637-659
AD-953957.1	UGUUCCCAAAAUUAUGGCUUA	2518	844-864	UAAGCCAUAAUUUUGGGAACAGC	2580	842-864
AD-953958.1	AGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	1827	909-929	UCAGGUTCGCUAUGAAGGCCUUU	2581	907-929
AD-953959.1	CCAGGUUUAUGAACUGACGUA	2519	1216-1236	UACGUCAGUUCAUAAACCUGGAC	2582	1214-1236
AD-953960.1	CAGGUUUAUGAACUGACGUUA	158	1217-1237	UAACGUCAGUUCAUAAACCUGGA	359	1215-1237
AD-953961.1	AGGUUUAUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UUAACGTCAGUUCAUAAACCUGG	2583	1216-1238
AD-953962.1	GUUUAUGAACUGACGUUACAA	2520	1220-1240	UUGUAACGUCAGUUCAUAAACCU	2584	1218-1240
AD-953963.1	UUUAUGAACUGACGUUACAUA	1807	1221-1241	UAUGUAACGUCAGUUCAUAAACC	1968	1219-1241
AD-953964.1	ACUGACGUUACAUCACACA	129	1228-1248	UGUGUATGAUGUAACGUCAGUUC	330	1226-1248
AD-953965.1	CAGCACCAAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACAUUGUGGUCUUGGUGCUGUG	1978	1245-1267
AD-953966.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACATUGUGGUCUUGGUGCUG	2585	1247-1269
AD-953967.1	GCAGCAGCUCUUCAGAACGCA	2521	1291-1311	UGCGUUCUGAAGAGGCUGCUGCAA	2586	1289-1311
AD-953968.1	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGA	1859	1405-1425	UCUAUAAGUUCCACAAUACUCCC	2023	1403-1425
AD-953969.1	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUUCCACAAUACUCC	1948	1404-1426
AD-953970.1	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCUATAAGUUCCACAAUACUC	2587	1405-1427
AD-953971.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGAUUCAGAGUCAUCCUCCAAG	1991	1501-1523

[0882]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953972.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGATUCAGAGUCAUCCUCCA	2588	1503-1525
AD-953973.1	AGGAUGACUCUGAAUCGAGAA	1850	1506-1526	UUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	2013	1504-1526
AD-953974.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGAUA	1860	1507-1527	UAUCUCGAUUCAGAGUCAUCCUC	2024	1505-1527
AD-953975.1	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAA	1788	1511-1531	UUCCGATCUCGAUUCAGAGUCAU	2589	1509-1531
AD-953976.1	ACUCUGAAUCGAGAUCGGAUA	1798	1512-1532	UAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUCA	1959	1510-1532
AD-953977.1	CUCUGAAUCGAGAUCGGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUC	1970	1511-1533
AD-953978.1	UCUGAAUCGAGAUCGGAUGUA	2522	1514-1534	UACAUCCGAUCUCGAUUCAGAGU	2590	1512-1534
AD-953979.1	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGA	1818	1885-1905	UCGUCUAACACAAUUUCAGAACU	1980	1883-1905
AD-953980.1	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGA	1830	1886-1906	UCCGUCTAACACAAUUUCAGAAC	2591	1884-1906
AD-953981.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAAUUUCAGAA	366	1885-1907
AD-953982.1	UGAAAUUGUGUUAGACGGUAA	1851	1888-1908	UUACCGTCUAACACAAUUUCAGA	2592	1886-1908
AD-953983.1	GAAAUUGUGUUAGACGGUACA	1861	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAAUUUCAG	2025	1887-1909
AD-953984.1	CGGUACCGACAACCAGUAUUA	2523	1903-1923	UAAUACTGGUUGUCGGUACCGUC	2593	1901-1923
AD-953985.1	ACAGCAGUGUUGAUAAAUUUA	1789	2073-2093	UAAAUUTAUCAACACUGCUGUCA	2594	2071-2093
AD-953986.1	CCUCUUGUCCAUUGUGUCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-953987.1	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGA	1840	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-953988.1	CCGCCUUUUAUCUGCUUCGUA	1852	2206-2226	UACGAAGCAGAUAAAAAGGCGGAC	2015	2204-2226
AD-953989.1	CGCCUUUUAUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAAGGCGGA	1951	2205-2227
AD-953990.1	CAAACUCUAUAAAGUUCCUCA	2524	2347-2367	UGAGGAACUUUAUAGAGUUUGCU	2595	2345-2367
AD-953991.1	UCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	181	2352-2372	UGUCAAGAGGAACUUUAUAGAGU	382	2350-2372
AD-953992.1	CAUCUUGAACUACAUCGAUCA	1811	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGUC	1972	2405-2427

[0883]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-953993.1	AUCUUGAACUACAUCGAUCAA	2525	2408-2428	UUGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGU	2596	2406-2428
AD-953994.1	UCUUGAACUACAUCGAUCAUA	2526	2409-2429	UAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAUG	2597	2407-2429
AD-953995.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGATCGAUGUAGUUCAAGAU	2598	2408-2430
AD-953996.1	UUGAACUACAUCGAUCAUGGA	211	2411-2431	UCCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGA	412	2409-2431
AD-953997.1	GAACUACAUCGAUCAUGGAGA	1841	2413-2433	UCUCCATGAUCGAUGUAGUUCAA	2599	2411-2433
AD-953998.1	UUUGGCGGAUUGCAUUCCUUA	1862	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580
AD-953999.1	UUGGCGGAUUGCAUUCCUUUA	2527	2561-2581	UAAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAG	2600	2559-2581
AD-954000.1	GCUACAGUGAGUUAGGACUGA	2528	2673-2693	UCAGUCCUAACUCACUGUAGCUG	2601	2671-2693
AD-954001.1	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUA	2529	2715-2735	UAUAGGAACUGUUCCUCAGAGUC	2602	2713-2735
AD-954002.1	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGA	1791	2717-2737	UCAAUAGGAACUGUUCCUCAGAG	1952	2715-2737
AD-954003.1	UGAGGAACAGUUCCUAUUGGA	1800	2718-2738	UCCAAUAGGAACUGUUCCUCAGA	1961	2716-2738
AD-954004.1	GAGGAACAGUUCCUAUUGGCA	2530	2719-2739	UGCCAATAGGAACUGUUCCUCAG	2603	2717-2739
AD-954005.1	GAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	1832	2868-2888	UGACAACAUUAUUGAGCACUCGU	1994	2866-2888
AD-954006.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUGGAGGCUG	2005	3059-3081
AD-954007.1	CCUCCAUCUCAUUUCUCCGUA	1854	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGAUGGAGGCU	2017	3060-3082
AD-954008.1	CUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	1863	3063-3083	UGACGGAGAAAUGAGAUGGAGGC	2027	3061-3083
AD-954009.1	UCUCCGUCAGCACAAUAACCA	1801	3075-3095	UGGUUATUGUGCUGACGGAGAAA	2604	3073-3095
AD-954010.1	CUCCGUCAGCACAAUAACCAA	2531	3076-3096	UUGGUUAUUGUGCUGACGGAGAA	2605	3074-3096
AD-954011.1	UCCGUCAGCACAAUAACCAGA	1812	3077-3097	UCUGGUTAUUGUGCUGACGGAGA	2606	3075-3097
AD-954012.1	AGAGGCUAUAACCUACUACCA	2532	3104-3124	UGGUAGTAGGUUAUAGCCUCUAU	2607	3102-3124
AD-954013.1	ACCUACUACCAAGCAUAACAA	2533	3114-3134	UUGUUATGCUUGGUAGUAGGUUA	2608	3112-3134

[0884]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954014.1	AACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCUUGAAAGGUUAU	1984	3150-3172
AD-954015.1	AGUUUGCAUUUGGAGUUUAGA	1833	3262-3282	UCUAAACUCCAAAUGCAAACUGG	1995	3260-3282
AD-954016.1	CAGAUGAGUCUAGGAAGAGCA	2534	3315-3335	UGCUCUTCCUAGACUCAUCUGAG	2609	3313-3335
AD-954017.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGUACAGCUCUUCCUAGACUC	2018	3320-3342
AD-954018.1	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGA	1792	3325-3345	UCAACGGUACAGCUCUUCCUAGA	1953	3323-3345
AD-954019.1	GUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	1823	3376-3396	UCCAAUGGGAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-954020.1	GGCCGGAAACUUGCUUGCAGA	1856	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUUUCCGGCCAA	2019	3425-3447
AD-954021.1	CUUCUCUAAGUCCCAUCCGAA	1865	3678-3698	UUCGGATGGGACUUAGAGAAGGG	2610	3676-3698
AD-954022.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGUACAGAUGCUUGUUCUCCU	1964	3721-3743
AD-954023.1	AACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2535	3726-3746	UCAACGGUACAGAUGCUUGUUCU	2611	3724-3746
AD-954024.1	AGCAUCUGUACCGUUGAGUCA	2536	3730-3750	UGACUCAACGGUACAGAUGCUUG	2612	3728-3750
AD-954025.1	GCAGCUUCUAGACAAUCUGAA	2537	3773-3793	UUCAGATUGUCUAGAAGCUGCAC	2613	3771-3793
AD-954026.1	UCUAGACAAUCUGAUACCUCA	148	3779-3799	UGAGGUAUCAGAUUGUCUAGAAG	349	3777-3799
AD-954027.1	UCAGGUCCUGUUACAACAAGA	2538	3797-3817	UCUUGUTGUAACAGGACCUGAGG	2614	3795-3817
AD-954028.1	GGUCCUGUUACAACAAGUAAA	210	3800-3820	UUUACUTGUUGUAACAGGACCUG	411	3798-3820
AD-954029.1	CAAGUAAAUCCUCAUCACUGA	2539	3813-3833	UCAGUGAUGAGGAUUUACUUGUU	2615	3811-3833
AD-954030.1	UUUCUAUCAUCUUCCUUCAUA	172	3838-3858	UAUGAAGGAAGAUGAUAGAAACU	373	3836-3858
AD-954031.1	UUCAUACCUCAAACUGCAUGA	2540	3853-3873	UCAUGCAGUUUGAGGUAUGAAGG	2616	3851-3873
AD-954032.1	ACCUCAAACUGCAUGAUGUCA	2541	3858-3878	UGACAUCAUGCAGUUUGAGGUAU	2617	3856-3878
AD-954033.1	CAGGACAUUGGGAAGUGUGUA	2542	4001-4021	UACACACUUCCCAAUGUCCUGCA	2618	3999-4021
AD-954034.1	CCUGAAAUCCUGCUUUAGUCA	1824	4039-4059	UGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	1986	4037-4059

[0885]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954035.1	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGAUUUCAGGU	1997	4038-4060
AD-954036.1	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	1845	4042-4062	UCUCGACUAAAGCAGGAUUUCAG	2008	4040-4062
AD-954037.1	AAUCCUGCUUUAGUCGAGAAA	2543	4044-4064	UUUCUCGACUAAAGCAGGAUUUC	2619	4042-4064
AD-954038.1	UUUAGUCGAGAACCAAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUTGGUUCUCGACUAAAGC	2620	4050-4072
AD-954039.1	UUAGUCGAGAACCAAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCATUGGUUCUCGACUAAAG	2621	4051-4073
AD-954040.1	GAUGGCAACUGUUUGUGUUCA	2544	4069-4089	UGAACACAAACAGUUGCCAUCAU	2622	4067-4089
AD-954041.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGTUCUUUGUGACACUCGU	2623	4367-4389
AD-954042.1	AGUGUCACAAAGAACCGUGCA	2545	4370-4390	UGCACGGUUCUUUGUGACACUCG	2624	4368-4390
AD-954043.1	UGCAGAUAAGAAUGCUAUUCA	111	4387-4407	UGAAUAGCAUUCUUAUCUGCACG	312	4385-4407
AD-954044.1	AGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	115	4395-4415	UGUGAUTAUGAAUAGCAUUCUUA	316	4393-4415
AD-954045.1	GCUAUUCAUAAUCACAUUCGA	1846	4400-4420	UCGAAUGUGAUUAUGAAUAGCAU	2009	4398-4420
AD-954046.1	AUCACAUUCGUUUGUUUGAAA	1717	4410-4430	UUUCAAACAAACGAAUGUGAUUA	1878	4408-4430
AD-954047.1	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	127	4422-4442	UUAUAACAAGAGGUUCAAACAAA	328	4420-4442
AD-954048.1	GUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	123	4423-4443	UUUAUAACAAGAGGUUCAAACAA	324	4421-4443
AD-954049.1	UUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	122	4424-4444	UUUUAUAACAAGAGGUUCAAACA	323	4422-4444
AD-954050.1	GCUUUAAAACAGUACACGACA	2546	4445-4465	UGUCGUGUACUGUUUUAAAGCUU	2625	4443-4465
AD-954051.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAACUGAACCAGCUGC	1927	4510-4532
AD-954052.1	GCUGGUUCAGUUACGGGUUAA	2547	4513-4533	UUAACCCGUAACUGAACCAGCUG	2626	4511-4533
AD-954053.1	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUA	2548	4515-4535	UAUUAACCCGUAACUGAACCAGC	2627	4513-4535
AD-954054.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUAA	1775	4517-4537	UUAAUUAACCCGUAACUGAACCA	1936	4515-4537
AD-954055.1	CAGUUACGGGUUAAUUACUGA	1718	4520-4540	UCAGUAAUUAACCCGUAACUGAA	1879	4518-4540

[0886]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954056.1	UUACGGGUUAAUUACUGUCUA	2549	4523-4543	UAGACAGUAAUUAACCCGUAACU	2628	4521-4543
AD-954057.1	UGGAUUCAGAUCAGGUGUUUA	131	4545-4565	UAAACACCUGAUCUGAAUCCAGA	332	4543-4565
AD-954058.1	UAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	196	4667-4687	UUUUGAAUGAUAGCGUUCAUAAG	397	4665-4687
AD-954059.1	GCGACUGUCUCGACAGAUAGA	2550	4963-4983	UCUAUCTGUCGAGACAGUCGCUU	2629	4961-4983
AD-954060.1	CGACUGUCUCGACAGAUAGCA	2551	4964-4984	UGCUAUCUGUCGAGACAGUCGCU	2630	4962-4984
AD-954061.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCUATCUGUCGAGACAGUCGC	2631	4963-4985
AD-954062.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGUCGAGACAGUCG	1869	4964-4986
AD-954063.1	CCCAAUGUUAGCCAAACAGCA	2552	4996-5016	UGCUGUTUGGCUAACAUUGGGAG	2632	4994-5016
AD-954065.1	CACAUUGACUCUCAUGAAGCA	2553	5021-5041	UGCUUCAUGAGAGUCAAUGUGCA	2633	5019-5041
AD-954066.1	GCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	1729	5039-5059	UGUAUUTAACACUCCAAGGGCUU	2634	5037-5059
AD-954067.1	ACAUGCUUUUACGGAGUAUGA	1748	5100-5120	UCAUACTCCGUAAAAGCAUGUCU	2635	5098-5120
AD-954068.1	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	1768	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-954069.1	UUUACGGAGUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UUGACGAACAUACUCCGUAAAAG	1938	5105-5127
AD-954070.1	GAGCACUGUUCAACUGUGGAA	2554	5149-5169	UUCCACAGUUGAACAGUGCUCAC	2636	5147-5169
AD-954071.1	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	113	5217-5237	UACGAGAAAGAACAAUAUCUUCA	314	5215-5237
AD-954072.1	GAUAUUGUUCUUUCUCGUAUA	1739	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAAUAUCUU	1900	5217-5239
AD-954073.1	UUGUUCUUUCUCGUAUUCAGA	1749	5223-5243	UCUGAATACGAGAAAGAACAAUA	2637	5221-5243
AD-954074.1	UGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAAU	326	5222-5244
AD-954075.1	AUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	137	5368-5388	UGUAAUAGAAACCUUGAAAAUGU	338	5366-5388
AD-954076.1	GUGAGCAGCAACAUACUUUCA	2555	5445-5465	UGAAAGTAUGUUGCUGCUCACUC	2638	5443-5465
AD-954077.1	GCAACAUACUUUCUAUUGCCA	187	5452-5472	UGGCAATAGAAAGUAUGUUGCUG	388	5450-5472

[0887]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954078.1	AUCUUCAAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUTCCAGACUUGAAGAUGU	2639	5505-5527
AD-954079.1	CUGCUUGUCAACCACACCGAA	2556	5672-5692	UUCGGUGUGGUUGACAAGCAGCA	2640	5670-5692
AD-954080.1	UCCGAGCACUUAACGUGGCUA	2557	5888-5908	UAGCCACGUUAAGUGCUCGGAGU	2641	5886-5908
AD-954081.1	CCUCCAGUACAGGACUUCAUA	2558	5951-5971	UAUGAAGUCCUGUACUGGAGGCU	2642	5949-5971
AD-954082.1	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGA	1751	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUUGCCUGGA	1912	6012-6034
AD-954083.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACUGAAUUGCCUGG	1921	6013-6035
AD-954084.1	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	1770	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036
AD-954085.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UUCACAACGAGACUGAAUUGCCU	1873	6015-6037
AD-954086.1	CAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	167	6018-6038	UUUCACAACGAGACUGAAUUGCC	368	6016-6038
AD-954087.1	AUGGUCGACAUCCUUGCUUGA	1723	6170-6190	UCAAGCAAGGAUGUCGACCAUGC	1884	6168-6190
AD-954088.1	GGUCGACAUCCUUGCUUGUCA	2559	6172-6192	UGACAAGCAAGGAUGUCGACCAU	2643	6170-6192
AD-954089.1	GUCGACAUCCUUGCUUGUCGA	1732	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-954090.1	CUGGACAGGUUUCGUCUCUCA	2560	6326-6346	UGAGAGACGAAACCUGUCCAGCA	2644	6324-6346
AD-954091.1	CAUGCAAGACUCACUUAGUCA	1742	6349-6369	UGACUAAGUGAGUCUUGCAUGGU	1903	6347-6369
AD-954092.1	AUGCAAGACUCACUUAGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGUCUUGCAUGG	1913	6348-6370
AD-954093.1	UGUCACUGGAAACAGUGAGUA	2561	6414-6434	UACUCACUGUUUCCAGUGACACG	2645	6412-6434
AD-954094.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACTCACUGUUUCCAGUGAC	2646	6415-6437
AD-954095.1	GCUGGUGAAUCGGAUUCCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUUCACCAGCUC	1941	6512-6534
AD-954096.1	AACUCGGAGUUCAACCUAAGA	2562	6560-6580	UCUUAGGUUGAACUCCGAGUUCA	2647	6558-6580
AD-954097.1	ACUCGGAGUUCAACCUAAGCA	2563	6561-6581	UGCUUAGGUUGAACUCCGAGUUC	2648	6559-6581
AD-954098.1	CUCGGAGUUCAACCUAAGCCA	2564	6562-6582	UGGCUUAGGUUGAACUCCGAGUU	2649	6560-6582

[0888]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954099.1	CUGGAGCAAGUUGAAUGAUCA	2565	6754-6774	UGAUCATUCAACUUGCUCCAGUA	2650	6752-6774
AD-954100.1	AGAGCAGCUUCUUAGUCCAGA	2566	7120-7140	UCUGGACUAAGAAGCUGCUCUCC	2651	7118-7140
AD-954101.1	CUUGUCAACAGCUACACACGA	2567	7361-7381	UCGUGUGUAGCUGUUGACAAGGG	2652	7359-7381
AD-954102.1	UCAACAGCUACACACGUGUGA	1781	7365-7385	UCACACGUGUGUAGCUGUUGACA	1942	7363-7385
AD-954103.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACACGUGUGUAGCUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-954104.1	CUUUAAGGAGUUCAUCUACCA	2568	7486-7506	UGGUAGAUGAACUCCUUAAAGAC	2653	7484-7506
AD-954105.1	GGACCAGUCGUACUCAGUUUA	2569	7524-7544	UAAACUGAGUACGACUGGUCCAG	2654	7522-7544
AD-954106.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACTGAGUACGACUGGUCCA	2655	7523-7545
AD-954107.1	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	1734	7526-7546	UUCAAACUGAGUACGACUGGUCC	1895	7524-7546
AD-954108.1	CCAGUCGUACUCAGUUUGAAA	1744	7527-7547	UUUCAAACUGAGUACGACUGGUC	1905	7525-7547
AD-954109.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAACUGAGUACGACUGGU	321	7526-7548
AD-954110.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCAC	1876	8315-8337
AD-954111.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338
AD-954112.1	UCAUUGAGAACUAUCCUCUGA	2570	8667-8687	UCAGAGGAUAGUUCUCAAUGAGG	2656	8665-8687
AD-954113.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAACAAGUCAGCAGCCGGU	1925	9531-9553
AD-954114.1	GGCUGCUGACUUGUUUACGAA	1774	9534-9554	UUCGUAAACAAGUCAGCAGCCGG	1935	9532-9554
AD-954115.1	CUGCUGACUUGUUUACGAAAA	1783	9536-9556	UUUUCGTAAACAAGUCAGCAGCC	2657	9534-9556
AD-954116.1	UGCUGACUUGUUUACGAAAUA	2571	9537-9557	UAUUUCGUAAACAAGUCAGCAGC	2658	9535-9557
AD-954117.1	CUGACUUGUUUACGAAAUGUA	1716	9539-9559	UACAUUTCGUAAACAAGUCAGCA	2659	9537-9559
AD-954118.1	UGACUUGUUUACGAAAUGUCA	1727	9540-9560	UGACAUTUCGUAAACAAGUCAGC	2660	9538-9560
AD-954119.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCA	1736	10173-10193	UGCAUAGAAAGAGUUACGUUAAA	1897	10171-10193

[0889]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954120.1	CCGCUGACAUUUCCGUUGUAA	1765	10311-10331	UUACAACGGAAAUGUCAGCGGGU	1926	10309-10331
AD-954121.1	CUGACAUUUCCGUUGUACAUA	2572	10314-10334	UAUGUACAACGGAAAUGUCAGCG	2661	10312-10334
AD-954122.1	UCCGUUGUACAUGUUCCUGUA	2573	10322-10342	UACAGGAACAUGUACAACGGAAA	2662	10320-10342

表 12. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953943.1	asgscua(Chd)CfaAfGfAfaagaccgugaL96	2116	VPusCfsacgg(Tgn)cuucuUfgGfuagcusgsa	2734	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-953944.1	csusacc(Ahd)AfgAfAfAfgaccgugugaL96	2126	VPusCfsacac(Ggn)gucuuuCfuUfgguagscsu	2735	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-953945.1	usascca(Ahd)GfaAfAfGfaccgugugaaL96	2663	VPusUfscaca(Cgn)ggucuuUfcUfugguasgsc	2736	GCUACCAAGAAAGACCGUGUGAA	2913
AD-953946.1	csasuug(Uhd)CfuGfAfCfaauaugugaaL96	2148	VPusUfscaca(Tgn)auuguccAfgAfcaaugsasu	2737	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-953947.1	asasugc(Chd)UfcAfAfCfaaaguuaucaL96	2160	VPusGfsauaa(Cgn)uuuguuGfaGfgcauuscsg	2738	CGAAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	2479
AD-953948.1	uscsaac(Ahd)AfaGfUfUfaucaaagcuaL96	2664	VPusAfsgcuu(Tgn)gauaacUfuUfgungasgsg	2739	CCUCAACAAAGUUAUCAAAGCUU	922

[0890]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953949.1	csasaca(Ahd)AfgUfUfAfucaaagcuuaL96	2665	VPusAfsagcu(Tgn)ugauaaCfuUfugugsasg	2740	CUCAACAAAGUUAUCAAAGCUUU	955
AD-953950.1	gscsuuuu(Ghd)AfuGfGfAfuucuaaaucuaL96	2183	VPusAfsgauu(Agn)gaauccAfuCfaaagcsusu	2741	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-953951.1	ususgau(Ghd)GfaUfUfCfuaaucuuccaL96	2666	VPusGfsgaag(Agn)uuagaaUfcCfaucaasasg	2742	CUUUGAUGGAUUCUAAUCUUCCA	967
AD-953952.1	asusgga(Uhd)UfcUfAfAfucuuccaagaL96	2667	VPusCfsuugg(Agn)agauuaGfaAfuccauscsa	2743	UGAUGGAUUCUAAUCUUCCAAGG	985
AD-953953.1	gsasuuuc(Uhd)AfaUfCfUfuccaagguuaL96	2195	VPusAfsaccu(Tgn)ggaagaUfuAfgaaucscsa	2744	UGGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	952
AD-953954.1	asususcu(Ahd)AfuCfUfUfccaagguuaaL96	2117	VPusUfsaacc(Tgn)uggaagAfuUfagaauscsc	2745	GGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUAC	965
AD-953955.1	ususcua(Ahd)UfcUfUfCfcaagguuacaL96	2668	VPusGfsuaac(Cgn)uuggaaGfaUfuagaasusc	2746	GAUUCUAAUCUUCCAAGGUUACA	997
AD-953956.1	ususcca(Ahd)GfgUfUfAfcagcucgagaL96	2127	VPusCfsucga(Ggn)cuguaaCfcUfuggaasgsa	2747	UCUUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-953957.1	usgsuuuc(Chd)CfaAfAfAfuuauggcuuaL96	2669	VPusAfsagcc(Agn)uaauuuUfgGfgaacasgsc	2748	GCUGUUCCCAAAAUUAUGGCUUC	977
AD-953958.1	asgsgcc(Uhd)UfcAfUfAfgcgaaccugaL96	2161	VPusCfsaggu(Tgn)cgcuauGfaAfggccususu	2749	AAAGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	2480
AD-953959.1	cscsagg(Uhd)UfuAfUfGfaacugacguaL96	2670	VPusAfscguc(Agn)guucauAfaAfccuggsasc	2750	GUCCAGGUUUAUGAACUGACGUU	974

[0891]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953960.1	csasggu(Uhd)UfaUfGfAfacugacguuaL96	2196	VPusAfsacgu(Cgn)agucaUfaAfaccugsgsa	2751	UCCAGGUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-953961.1	asgsguu(Uhd)AfuGfAfAfcugacguuaaL96	2118	VPusUfsaacg(Tgn)cagucuAfuAfaaccusgsg	2752	CCAGGUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-953962.1	gsusuua(Uhd)GfaAfCfUfgacguuacaaL96	2671	VPusUfsguaa(Cgn)gucaguUfcAfuaaacscsu	2753	AGGUUUAUGAACUGACGUUACAU	2914
AD-953963.1	ususuau(Ghd)AfaCfUfGfacguuacauaL96	2140	VPusAfsugua(Agn)cgucagUfuCfauaaascsc	2754	GGUUUAUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-953964.1	ascsuga(Chd)GfuUfAfCfaucauacacaL96	2672	VPusGfsugua(Tgn)gauguaAfcGfucagususc	2755	GAACUGACGUUACAUCAUACACA	935
AD-953965.1	csasgca(Chd)CfaAfGfAfccacauguaL96	2150	VPusAfscauu(Ggn)uggucuUfgGfugcugsusg	2756	CACAGCACCAAGACCACAAUGUU	2471
AD-953966.1	gscsacc(Ahd)AfgAfCfCfacaaugugaL96	2162	VPusCfsaaca(Tgn)ugugguCfuUfggugcsusg	2757	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-953967.1	gscsagc(Ahd)GfcUfCfUfucagaacgcaL96	2673	VPusGfscguu(Cgn)ugaagaGfcUfgcugcsasa	2758	UUGCAGCAGCUCUUCAGAACGCC	2915
AD-953968.1	gsasgua(Uhd)UfgUfGfGfaacuuauagaL96	2197	VPusCfsuaua(Agn)guuccaCfaAfuacucscsc	2759	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-953969.1	asgsuau(Uhd)GfuGfGfGfAfacuuauagcaL96	2119	VPusGfscuau(Agn)aguuccAfcAfauacuscsc	2760	GGAGUAUUGUGGAACUUAUAGCU	2446
AD-953970.1	gsusauu(Ghd)UfgGfAfAfcuuauagcuaL96	2129	VPusAfsgcua(Tgn)aaguucCfaCfauuacsusc	2761	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGCUG	2453

[0892]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953971.1	usgsgag(Ghd)AfuGfAfCfucugaaucgaL96	2163	VPusCfsgauu(Cgn)agagucAfuCfcuccasasg	2762	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-953972.1	gsasgga(Uhd)GfaCfUfCfugaaucggagaL96	2174	VPusCfsucga(Tgn)ucagagUfcAfuccucscsa	2763	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	2491
AD-953973.1	asgsgau(Ghd)AfcUfCfUfgaaucgagaaL96	2186	VPusUfscucg(Agn)uucagaGfuCfauccuscsc	2764	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-953974.1	gsgsaug(Ahd)CfuCfUfGfaaucgagauaL96	2198	VPusAfsucuc(Ggn)auucagAfgUfcauccsusc	2765	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAUC	2507
AD-953975.1	gsascuc(Uhd)GfaAfUfCfgagaucggaaL96	2120	VPusUfsccga(Tgn)cucgauUfcAfgagucsasu	2766	AUGACUCUGAAUCGAGAUCGGAU	2447
AD-953976.1	ascsucu(Ghd)AfaUfCfGfagaucggauaL96	2130	VPusAfsuccg(Agn)ucucgaUfuCfgagucsca	2767	UGACUCUGAAUCGAGAUCGGAUG	1011
AD-953977.1	csuscug(Ahd)AfuCfGfAfgaucggaugaL96	2142	VPusCfsaucc(Ggn)aucucgAfuUfcagagsusc	2768	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAUGU	2464
AD-953978.1	uscsuga(Ahd)UfcGfAfGfaucggauguaL96	2674	VPusAfscauc(Cgn)gaucucGfaUfucagasgsu	2769	ACUCUGAAUCGAGAUCGGAUGUC	1013
AD-953979.1	ususcug(Ahd)AfaUfUfGfguuagacgaL96	2152	VPusCfsgucu(Agn)acacaaUfuUfcagaascsu	2770	AGUUCUGAAAUUGUGUUAGACGG	2473
AD-953980.1	uscsuga(Ahd)AfuUfGfUfguuagacggaL96	2164	VPusCfscguc(Tgn)aacacaAfuUfucagasasc	2771	GUUCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-953981.1	csusgaa(Ahd)UfuGfUfGfuuagacgguaL96	2175	VPusAfsccgu(Cgn)uaacacAfaUfuucagsasa	2772	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	971

[0893]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953982.1	usgsaaa(Uhd)UfgUfGfUfuagacgguaaL96	2187	VPusUfsaccg(Tgn)cuaacaCfaAfuucasgsa	2773	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003
AD-953983.1	gsasaau(Uhd)GfuGfUfUfagacgguacaL96	2199	VPusGfsuacc(Ggn)ucuaacAfc:Afauuucsasg	2774	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUACC	2508
AD-953984.1	csgsgua(Chd)CfgAfC:fAfaccaguauuaL96	2675	VPusAfsauac(Tgn)gguuguCfgGfuaccgsusc	2775	GACGGUACCGACAACCAGUAUUU	2916
AD-953985.1	ascsagc(Ahd)GfuGfUfUfgauaaauuuaL96	2121	VPusAfsaauu(Tgn)aucaacAfcUfgcugucsa	2776	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-953986.1	cscsucu(Uhd)GfuCfC:fAfuuguguccgaL96	2153	VPusCfsggac(Agn)caauggAfc:Afagaggsusg	2777	CACCUCUUGUCCAUUGUGUCCGC	2474
AD-953987.1	uscscgc(Chd)UfuUfUfAfucugcuucgaL96	2176	VPusCfsgaag(Cgn)agauaaAfaGfgcggascsa	2778	UGUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGU	2492
AD-953988.1	cscsgcc(Uhd)UfuUfAfUfcugcuucguaL96	2188	VPusAfscgaa(Ggn)cagauaAfaAfggcggsasc	2779	GUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUU	2501
AD-953989.1	csgsccu(Uhd)UfuAfUfCfugcuucguuaL96	2122	VPusAfsacga(Agn)gcagauAfaAfaggcgsgsa	2780	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUUU	1001
AD-953990.1	csasaac(Uhd)CfuAfUfAfaaguuccucaL96	2676	VPusGfsagga(Agn)cuuuauAfgAfguuugscsu	2781	AGCAAACUCUAUAAAGUUCCUCU	918
AD-953991.1	uscsuau(Ahd)AfaGfUfUfccucuugacaL96	2132	VPusGfsucaa(Ggn)aggaacUfuUfauagasgsu	2782	ACUCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	987
AD-953992.1	csasucu(Uhd)GfaAfC:fUfacaucgaucaL96	2144	VPusGfsaucg(Agn)uguagnUfc:Afagaugsusc	2783	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466

[0894]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-953993.1	asuscuu(Ghd)AfaCfUfAfcaucgaucaaL96	2677	VPusUfsgauc(Ggn)auguagUfuCfaagausgsu	2784	ACAUCUUGAACUACAUCGAUCAU	2917
AD-953994.1	uscsuug(Ahd)AfcUfAfCfaucgaucauaL96	2678	VPusAfsugau(Cgn)gauguaGfuUfcaagasusg	2785	CAUCUUGAACUACAUCGAUCAUG	2918
AD-953995.1	csusuga(Ahd)CfuAfCfAfucgaucaugaL96	2154	VPusCfsauga(Tgn)cgauguAfgUfucaagsasu	2786	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-953996.1	ususgaa(Chd)UfaCfAfUfcgaucauggaL96	2679	VPusCfscaug(Agn)ucgaugUfaGfuucaasgsa	2787	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017
AD-953997.1	gsasacu(Ahd)CfaUfCfGfaucauggagaL96	2177	VPusCfsucca(Tgn)gaucgaUfgUfaguucsasa	2788	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-953998.1	ususugg(Chd)GfgAfUfUfgcauuccuuaL96	2200	VPusAfsagga(Agn)ugcaauCfcGfccaaagsga	2789	UCUUUGGCGGAUUGCAUUCCUUU	2509
AD-953999.1	ususggc(Ghd)GfaUfUfGfcauuccuuuaL96	2680	VPusAfsaagg(Agn)augcaaUfcCfgccaasasg	2790	CUUUGGCGGAUUGCAUUCCUUUG	2919
AD-954000.1	gscsuac(Ahd)GfuGfAfGfuuaggacugaL96	2681	VPusCfsaguc(Cgn)uaacucAfcUfguagcsusg	2791	CAGCUACAGUGAGUUAGGACUGC	2920
AD-954001.1	csuscug(Ahd)GfgAfAfCfaguuccuauaL96	2682	VPusAfsuagg(Agn)acuguuCfcUfcagagsusc	2792	GACUCUGAGGAACAGUUCCUAUU	1019
AD-954002.1	csusgag(Ghd)AfaCfAfGfuuccuauugaL96	2123	VPusCfsaaua(Ggn)gaacugUfuCfcucagsasg	2793	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUUGG	1021
AD-954003.1	usgsagg(Ahd)AfcAfGfUfuccuauuggaL96	2133	VPusCfscaau(Agn)ggaacuGfuUfccucasgsa	2794	UCUGAGGAACAGUUCCUAUUGGC	2455

[0895]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954004.1	gsasgga(Ahd)CfaGfUfUfccuauuggcaL96	2683	VPusGfsccaa(Tgn)aggaacUfgUfuccucsasg	2795	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGGCU	2921
AD-954005.1	gsasgug(Chd)UfcAfAfUfaauguugucaL96	2166	VPusGfsacaa(Cgn)auuauauuGfaGfcacucsgsu	2796	ACGAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	2484
AD-954006.1	gscscuc(Chd)AfuCfUfCfauuucuccgaL96	2178	VPusCfsggag(Agn)aaugagAfuGfgaggcsusg	2797	CAGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGU	2494
AD-954007.1	cscsucc(Ahd)UfcUfCfAfuuucuccguaL96	2190	VPusAfscgga(Ggn)aaaugaGfaUfggaggcscsu	2798	AGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUC	2503
AD-954008.1	csuscca(Uhd)CfuCfAfUfuucuccgucaL96	2201	VPusGfsacgg(Agn)gaaaugAfgAfuggaggsgsc	2799	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	2510
AD-954009.1	uscsucc(Ghd)UfcAfGfCfacaauaaccaL96	2134	VPusGfsguua(Tgn)uguugcuGfaCfggagasasa	2800	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456
AD-954010.1	csusccg(Uhd)CfaGfCfAfcaauaaccaaL96	2684	VPusUfsgguu(Agn)uugugcUfgAfcggagsasa	2801	UUCUCCGUCAGCACAAUAACCAG	995
AD-954011.1	uscscgu(Chd)AfgCfAfCfaauaaccagaL96	2145	VPusCfsuggu(Tgn)auugugCfuGfacggasgsa	2802	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467
AD-954012.1	asgsagg(Chd)UfaUfAfAfcuacuaccaL96	2685	VPusGfsguag(Tgn)agguuaUfaGfccucusasu	2803	AUAGAGGCUAUAACCUACUACCA	2922
AD-954013.1	ascscua(Chd)UfaCfCfAfagcauaacaaL96	2686	VPusUfsguua(Tgn)gcuuggUfaGfuaggususa	2804	UAACCUACUACCAAGCAUAACAG	1012
AD-954014.1	asasccu(Uhd)UfcAfAfGfaguauuugcaL96	2156	VPusGfscaau(Agn)acucuuGfaAfagguusasu	2805	AUAACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	2476

[0896]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954015.1	asgsuuu(Ghd)CfaUfUfUfggagnuuagaL96	2167	VPusCfsuaaa(Cgn)uccaaaaUfgCfaaacusgsg	2806	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	2485
AD-954016.1	csasgau(Ghd)AfgUfCfUfaggaagagcaL96	2687	VPusGfscucu(Tgn)ccuagaCfuCfaucugsasg	2807	CUCAGAUGAGUCUAGGAAGAGCU	2923
AD-954017.1	gsuscua(Ghd)GfaAfGfAfgcuguaccgaL96	2191	VPusCfsggua(Cgn)agcucuUfcCfuagacsusc	2808	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-954018.1	usasgga(Ahd)GfaGfCfUfguaccguugaL96	2124	VPusCfsaacg(Ggn)uacagcUfcUfuccuasgsa	2809	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448
AD-954019.1	gsuscag(Chd)UfuGfGfUfucccauuggaL96	2157	VPusCfscaau(Ggn)ggaaccAfaGfcugacsgsa	2810	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477
AD-954020.1	gsgsccg(Ghd)AfaAfCfUfugcuugcagaL96	2192	VPusCfsugca(Agn)gcaaguUfuCfcggccsasa	2811	UUGGCCGGAAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-954021.1	csusucu(Chd)UfaAfGfUfccauccgaaL96	2203	VPusUfscgga(Tgn)gggacuUfaGfagaagsgsg	2812	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-954022.1	gsasgaa(Chd)AfaGfCfAfiucguaccgaL96	2136	VPusCfsggua(Cgn)agaugcUfiuGfiuucucscsu	2813	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-954023.1	asascaa(Ghd)CfaUfCfUfguaccguugaL96	2688	VPusCfsaacg(Ggn)uacagaUfgCfiuguuscsu	2814	AGAACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2924
AD-954024.1	asgscau(Chd)UfgUfAfCfcfguugagucaL96	2689	VPusGfsacuc(Agn)acgguaCfaGfaugcususg	2815	CAAGCAUCUGUACCGUUGAGUCC	2925
AD-954025.1	gscsagc(Uhd)UfcUfAfGfacaaucugaaL96	2690	VPusUfscaga(Tgn)ugucuaGfaAfgcugcsasc	2816	GUGCAGCUUCUAGACAAUCUGAU	932

[0897]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954026.1	uscsuag(Ahd)CfaAfUfCfugauaccucaL96	2691	VPusGfsaggu(Agm)ucagauUfgUfcuagasag	2817	CUUCUAGACAAUCUGAUACCUCA	954
AD-954027.1	uscsagg(Uhd)CfcUfGfUfuacaacaagaL96	2692	VPusCfsuugu(Tgm)guaacaGfgAfccugasgsg	2818	CCUCAGGUCCUGUUACAACAAGU	2926
AD-954028.1	gsgsucc(Uhd)GfuUfAfCfaacaaguaaaL96	2693	VPusUfsuacu(Tgm)gunguaAfcAfggaccsusg	2819	CAGGUCCUGUUACAACAAGUAAA	1016
AD-954029.1	csasagu(Ahd)AfaUfCfCfucaucacugaL96	2694	VPusCfsagug(Agm)ugaggaUfuUfacuugsusu	2820	AACAAGUAAAUCCUCAUCACUGG	966
AD-954030.1	ususucu(Ahd)UfcAfUfCfuuccuucauaL96	2695	VPusAfsugaa(Ggm)gaagauGfaUfagaaascsu	2821	AGUUUCUAUCAUCUUCCUUCAUA	978
AD-954031.1	ususcau(Ahd)CfcUfCfAfaacugcaugaL96	2696	VPusCfsauge(Agm)guuugaGfgUfaugaasgsg	2822	CCUUCAUACCUCAAACUGCAUGA	2927
AD-954032.1	ascscuc(Ahd)AfaCfUfGfcaugaugucaL96	2697	VPusGfsacau(Cgm)augcagUfuUfgaggusasu	2823	AUACCUCAAACUGCAUGAUGUCC	2928
AD-954033.1	csasgga(Chd)AfuUfGfGfgaaguguguaL96	2698	VPusAfscaca(Cgm)uucccaAfuGfuccugscsa	2824	UGCAGGACAUUGGGAAGUGUGUU	2929
AD-954034.1	cscsuga(Ahd)AfuCfCfUfgcuuuagucaL96	2158	VPusGfsacua(Agm)agcaggAfuUfucaggsusa	2825	UACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCG	924
AD-954035.1	csusgaa(Ahd)UfcCfUfGfcuuuagucgaL96	2169	VPusCfsgacu(Agm)aagcagGfaUfuucagsgsu	2826	ACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	2487
AD-954036.1	gsasaau(Chd)CfuGfCfUfuuagucggagaL96	2181	VPusCfsucga(Cgm)uaaagcAfgGfauuucsasg	2827	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	2497

[0898]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954037.1	asasucc(Uhd)GfcUfUfUfagucgagaaaL96	2699	VPusUfsucuc(Ggn)acuaaaGfcAfggauususc	2828	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGAAC	2930
AD-954038.1	usususag(Uhd)CfgAfGfAfaccaaugauaL96	2193	VPusAfsucau(Tgn)ggguucuCfgAfcuaaasgsc	2829	GCUUUAGUCGAGAACCAAUGAUG	2506
AD-954039.1	ususagu(Chd)GfaGfAfAfccaaugaugaL96	2204	VPusCfsauca(Tgn)uggguucUfcGfacuaasasg	2830	CUUUAGUCGAGAACCAAUGAUGG	2513
AD-954040.1	gsasugg(Chd)AfaCfUfGfuuugguucaL96	2700	VPusGfsaaca(Cgn)aaacagUfuGfccaucsasu	2831	AUGAUGGCAACUGUUUGUGUUCA	2931
AD-954041.1	gsasgug(Uhd)CfaCfAfAfagaaccgugaL96	2137	VPusCfsacgg(Tgn)ucuuugUfgAfcacucsgsu	2832	ACGAGUGUCACAAAGAACCGUGC	2459
AD-954042.1	asgsugu(Chd)AfcAfAfAfgaaccgugcaL96	2701	VPusGfscacg(Ggn)uucuuuGfuGfcacucscsg	2833	CGAGUGUCACAAAGAACCGUGCA	2932
AD-954043.1	usgscag(Ahd)UfaAfGfAfaugcuauucaL96	2702	VPusGfsaaua(Ggn)cauucuUfaUfcugcascsg	2834	CGUGCAGAUAAGAAUGCUAUUCA	917
AD-954044.1	asgsaau(Ghd)CfuAfUfUfcauaaucacaL96	2170	VPusGfsugau(Tgn)augaauAfgCfauucususa	2835	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	921
AD-954045.1	gscsuau(Uhd)CfaUfAfAfucacauucgaL96	2182	VPusCfsgaau(Ggn)ugauuaUfgAfauagcsasu	2836	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-954046.1	asuscac(Ahd)UfuCfGfUfuuguuugaaaL96	2042	VPusUfsucaa(Agn)caaacgAfaUfgugaususa	2837	UAAUCACAUUCGUUUGUUUGAAC	2387
AD-954047.1	usgsuuu(Ghd)AfaCfCfUfcuuguuauaaL96	2053	VPusUfsauaa(Cgn)aagaggUfuCfaaacasasa	2838	UUUGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	933

[0899]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954048.1	gsusuug(Ahd)AfcCfUfCfuuguauaaaaL96	2064	VPusUfsuaua(Agn)caagagGfuUfcaaacsasa	2839	UUGUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	929
AD-954049.1	ususuga(Ahd)CfcUfCfUfuguauaaaaL96	2075	VPusUfsuuau(Agn)acaagaGfgUfucaaascsa	2840	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	928
AD-954050.1	gscsuuu(Ahd)AfaAfCfAfguacacgacaL96	2703	VPusGfsucgu(Ggn)uacuguUfuUfaaagcsusu	2841	AAGCUUUAAAACAGUACACGACU	990
AD-954051.1	asgscug(Ghd)UfuCfAfGfuuacgggguuaL96	2097	VPusAfsaccc(Ggn)uaacugAfaCfcagcusgsc	2842	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-954052.1	gscsugg(Uhd)UfcAfGfUfuacgggguuaaL96	2704	VPusUfsaacc(Cgn)guaacuGfaAfccagcsusg	2843	CAGCUGGUUCAGUUACGGGUUAA	2933
AD-954053.1	usgsguu(Chd)AfgUfUfAfcgggguuaaaaL96	2705	VPusAfsuuaa(Cgn)ccguaaCfuGfaaccasgsc	2844	GCUGGUUCAGUUACGGGUUAAUU	996
AD-954054.1	gsusuca(Ghd)UfuAfCfGfgguuaauuaaL96	2107	VPusUfsaauu(Agn)acccguAfaCfugaacscsa	2845	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAC	957
AD-954055.1	csasguu(Ahd)CfgGfGfUfuaauuacugaL96	2043	VPusCfsagua(Agn)uuaaccCfgUfaacugsasa	2846	UUCAGUUACGGGUUAAUUACUGU	2388
AD-954056.1	ususacg(Ghd)GfuUfAfAfuuacugucuaL96	2706	VPusAfsgaca(Ggn)uaauuuAfcCfcguaascsu	2847	AGUUACGGGUUAAUUACUGUCUU	2934
AD-954057.1	usgsgau(Uhd)CfaGfAfUfcaggguguuuaL96	2707	VPusAfsaaca(Cgn)cugaucUfgAfauccasgsa	2848	UCUGGAUUCAGAUCAGGUGUUUA	937
AD-954058.1	usasuga(Ahd)CfgCfUfAfucauucaaaaL96	2708	VPusUfsuuga(Agn)ugauagCfgUfucauaasag	2849	CUUAUGAACGCUAUCAUUCAAAA	1002

[0900]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954059.1	gscsgac(Uhd)GfuCfUfCfgacagauagaL96	2709	VPusCfsuauc(Tgn)gucgagAfcAfgucgcsusu	2850	AAGCGACUGUCUCGACAGAUAGC	2935
AD-954060.1	csgsacu(Ghd)UfcUfCfGfacagauagcaL96	2710	VPusGfscuau(Cgn)ugucgaGfaCfagucgscsu	2851	AGCGACUGUCUCGACAGAUAGCU	2936
AD-954061.1	gsascug(Uhd)CfuCfGfAfcagauagcuaL96	2108	VPusAfsgcua(Tgn)cugucgAfgAfcagucsgsc	2852	GCGACUGUCUCGACAGAUAGCUG	2438
AD-954062.1	ascsugu(Chd)UfcGfAfCfagauagcugaL96	2033	VPusCfsagcu(Agn)ucugucGfaGfacaguscsg	2853	CGACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	2379
AD-954063.1	cscscaa(Uhd)GfuUfAfGfccaaacagcaL96	2711	VPusGfscugu(Tgn)uggcuaAfcAfuugggsasg	2854	CUCCCAAUGUUAGCCAAACAGCA	2937
AD-954065.1	csascau(Uhd)GfaCfUfCfucaugaagcaL96	2712	VPusGfscuuc(Agn)ugagagUfcAfaugugscsa	2855	UGCACAUUGACUCUCAUGAAGCC	2938
AD-954066.1	gscsccu(Uhd)GfgAfGfUfguuaaauacaL96	2055	VPusGfsuauu(Tgn)aacacuCfcAfagggcsusu	2856	AAGCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	2397
AD-954067.1	ascsaug(Chd)UfuUfUfAfcggaguaugaL96	2077	VPusCfsauac(Tgn)ccguaaAfaGfcauguscsu	2857	AGACAUGCUUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-954068.1	usususua(Chd)GfgAfGfUfauguucgucaL96	2099	VPusGfsacga(Agn)cauacuCfcGfuaaaasgsc	2858	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-954069.1	ususuac(Ghd)GfaGfUfAfuguucgucaaL96	2109	VPusUfsgacg(Agn)acauacUfcCfguaaasasg	2859	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-954070.1	gsasgca(Chd)UfgUfUfCfaacuguggaaL96	2713	VPusUfsccac(Agn)guugaaCfaGfugcucsasc	2860	GUGAGCACUGUUCAACUGUGGAU	2939

[0901]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954071.1	asasgau(Ahd)UfuGfUfUfcuuucucgnaL96	2056	VPusAfscgag(Agn)aagaacAfaUfaucuuscsa	2861	UGAAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	919
AD-954072.1	gsasuau(Uhd)GfuUfCfUfuucucgnauaL96	2067	VPusAfsuacg(Agn)gaaagaAfcAfauaucsusu	2862	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUAUU	999
AD-954073.1	ususgnu(Chd)UfuUfCfUfcgnauucagaL96	2078	VPusCfsugaa(Tgn)acgagaAfaGfaacaasusa	2863	UAUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-954074.1	usgsuuc(Uhd)UfuCfUfCfgnauucaggaL96	2089	VPusCfscuga(Agn)uacgagAfaAfgaacasasu	2864	AUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	931
AD-954075.1	asususuu(Chd)AfaGfGfUfuucuauuacaL96	2100	VPusGfsuaau(Agn)gaaaccUfuGfaaaausgsu	2865	ACAUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	943
AD-954076.1	gsusgag(Chd)AfgCfAfAfcauacuuucaL96	2714	VPusGfsaaag(Tgn)auguugCfuGfcucacsusc	2866	GAGUGAGCAGCAACAUACUUUCU	2940
AD-954077.1	gscsaac(Ahd)UfaCfUfUfucuauugccaL96	2035	VPusGfsgcaa(Tgn)agaaagUfaUfguugcsusg	2867	CAGCAACAUACUUUCUAUUGCCA	993
AD-954078.1	asuscuu(Chd)AfaGfUfCfuggaauguuaL96	2046	VPusAfsacau(Tgn)ccagacUfuGfaagausgsu	2868	ACAUCUUCAAGUCUGGAAUGUUC	1004
AD-954079.1	csusgcu(Uhd)GfuCfAfAfcaccaccgaaL96	2715	VPusUfscggu(Ggn)ugguugAfcAfagcagscsa	2869	UGCUGCUUGUCAACCACACCGAC	2941
AD-954080.1	uscscga(Ghd)CfaCfUfUfuaacguggcuaL96	2716	VPusAfsgcca(Cgn)guuaagUfgCfucggasgsu	2870	ACUCCGAGCACUUAACGUGGCUC	2942
AD-954081.1	cscsucc(Ahd)GfuAfCfAfggacuucauaL96	2717	VPusAfsugaa(Ggn)uccuguAfcUfggaggscsu	2871	AGCCUCCAGUACAGGACUUCAUC	2943

[0902]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954082.1	csasggc(Ahd)AfuUfCfAfgucucguugaL96	2080	VPusCfsaacg(Agn)gacugaAfuUfgccugsgsa	2872	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGU	2414
AD-954083.1	asgsgca(Ahd)UfuCfAfGfucucguuguaL96	2091	VPusAfscaac(Ggn)agacugAfaUfugccusgsg	2873	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423
AD-954084.1	gsgscaa(Uhd)UfcAfGfUfcucguugugaL96	2102	VPusCfsacaa(Cgn)gagacuGfaAfuugccsusg	2874	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433
AD-954085.1	gscsaau(Uhd)CfaGfUfCfucguugugaaL96	2037	VPusUfscaca(Agn)cgagacUfgAfauugcscsu	2875	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-954086.1	csasauu(Chd)AfgUfCfUfcguugugaaaL96	2718	VPusUfsucac(Agn)acgagaCfuGfaauugcscsc	2876	GGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAAA	973
AD-954087.1	asusggu(Chd)GfaCfAfUfccuugcuugaL96	2048	VPusCfsaagc(Agn)aggaugUfcGfaccausgsc	2877	GCAUGGUCGACAUCCUUGCUUGU	2392
AD-954088.1	gsgsucg(Ahd)CfaUfCfCfuugcuugucaL96	2719	VPusGfsacaa(Ggn)caaggaUfgUfcgaccsasu	2878	AUGGUCGACAUCCUUGCUUGUCG	2944
AD-954089.1	gsuscga(Chd)AfuCfCfUfugcuugucgaL96	2059	VPusCfsgaca(Agn)gcaaggAfuGfucgacscsa	2879	UGGUCGACAUCCUUGCUUGUCGC	2400
AD-954090.1	csusgga(Chd)AfgGfUfUfucgucucucaL96	2720	VPusGfsagag(Agn)cgaaacCfuGfuccagscsa	2880	UGCUGGACAGGUUUCGUCUCUCC	2945
AD-954091.1	csasugc(Ahd)AfgAfCfUfcacuuagucaL96	2070	VPusGfsacua(Agn)gugaguCfuUfgcaugsgsu	2881	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-954092.1	asusgca(Ahd)GfaCfUfCfacuuaguccaL96	2081	VPusGfsgacu(Agn)agugagUfcUfugcausgsg	2882	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415

[0903]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954093.1	usgsuca(Chd)UfgGfAfAfacagugaguaL96	2721	VPusAfscuca(Cgn)uguuucCfaGfugacascsg	2883	CGUGUCACUGGAAACAGUGAGUC	2946
AD-954094.1	csascug(Ghd)AfaAfCfAfgugaguccgaL96	2092	VPusCfsggac(Tgn)cacuguUfuCfcagugsasc	2884	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424
AD-954095.1	gscsugg(Uhd)GfaAfUfCfggauuccugaL96	2112	VPusCfsagga(Agn)uccgauUfcAfccagcsusc	2885	GAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUGC	2442
AD-954096.1	asascuc(Ghd)GfaGfUfUfcaaccuaagaL96	2722	VPusCfsuuag(Ggn)uugaacUfcCfgaguuscsa	2886	UGAACUCGGAGUUCAACCUAAGC	2947
AD-954097.1	ascsucg(Ghd)AfgUfUfCfaaccuaagcaL96	2723	VPusGfscuua(Ggn)guugaaCfuCfcgagususc	2887	GAACUCGGAGUUCAACCUAAGCC	1018
AD-954098.1	csuscgg(Ahd)GfuUfCfAfaccuaagccaL96	2724	VPusGfsgcuu(Agn)gguugaAfcUfccgagsusu	2888	AACUCGGAGUUCAACCUAAGCCU	1020
AD-954099.1	csusgga(Ghd)CfaAfGfUfugaaugaucaL96	2725	VPusGfsauca(Tgn)ucaacuUfgCfuccagsusa	2889	UACUGGAGCAAGUUGAAUGAUCU	2948
AD-954100.1	asgsagc(Ahd)GfcUfUfCfuuaguccagaL96	2726	VPusCfsugga(Cgn)uaagaaGfcUfgcucuscsc	2890	GGAGAGCAGCUUCUUAGUCCAGA	2949
AD-954101.1	csusugu(Chd)AfaCfAfGfcuacacacgaL96	2727	VPusCfsgugu(Ggn)uagcugUfuGfacaagsgsg	2891	CCCUUGUCAACAGCUACACACGU	2950
AD-954102.1	uscsaac(Ahd)GfcUfAfCfacacgugugaL96	2113	VPusCfsacac(Ggn)uguguaGfcUfguugascsa	2892	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443
AD-954103.1	csasaca(Ghd)CfuAfCfAfcacgugugcaL96	2039	VPusGfscaca(Cgn)guguguAfgCfuguugsasc	2893	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384

[0904]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954104.1	csusuua(Ahd)GfgAfGfUfucaucuaccaL96	2728	VPusGfsguag(Agn)ugaacuCfcUfuaaagsasc	2894	GUCUUUAAGGAGUUCAUCUACCG	979
AD-954105.1	gsgsacc(Ahd)GfuCfGfUfacucaguuuaL96	2729	VPusAfsaacu(Ggn)aguacgAfcUfgguccsasg	2895	CUGGACCAGUCGUACUCAGUUUG	2951
AD-954106.1	gsascca(Ghd)UfcGfUfAfcucaguuugaL96	2050	VPusCfsaaac(Tgn)gaguacGfaCfuggucscsa	2896	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-954107.1	ascscag(Uhd)CfgUfAfCfucaguuugaaL96	2061	VPusUfscaaa(Cgn)ugaguaCfgAfcugguscsc	2897	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-954108.1	cscsagu(Chd)GfuAfCfUfcaguuugaaaL96	2072	VPusUfsucaa(Agn)cugaguAfcGfacuggsusc	2898	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-954109.1	csasguc(Ghd)UfaCfUfCfaguuugaagaL96	2083	VPusCfsuuca(Agn)acugagUfaCfgacugsgsu	2899	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-954110.1	gsascgc(Uhd)GfaCfAfGfaacugcgaaaL96	2040	VPusUfsucgc(Agn)guucugUfcAfgcgucsasc	2900	GUGACGCUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-954111.1	ascsgcu(Ghd)AfcAfGfAfacugcgaagaL96	2051	VPusCfsuucg(Cgn)aguucuGfuCfagcguscsa	2901	UGACGCUGACAGAACUGCGAAGG	2395
AD-954112.1	uscsauu(Ghd)AfgAfAfCfuauccucugaL96	2730	VPusCfsagag(Ggn)auaguuCfuCfaaugasgsg	2902	CCUCAUUGAGAACUAUCCUCUGG	2952
AD-954113.1	csgsgcu(Ghd)CfuGfAfCfuuguuuacgaL96	2095	VPusCfsguaa(Agn)caagucAfgCfagccgsgsu	2903	ACCGGCUGCUGACUUGUUUACGA	2427
AD-954114.1	gsgscug(Chd)UfgAfCfUfuguuuacgaaL96	2106	VPusUfscgua(Agn)acaaguCfaGfcagccsgsg	2904	CCGGCUGCUGACUUGUUUACGAA	2437

[0905]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-954115.1	csusgcu(Ghd)AfcUfUfGfuuuacgaaaaL96	2115	VPusUfsuucg(Tgn)aaacaaGfuCfagcagscsc	2905	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938
AD-954116.1	usgscug(Ahd)CfuUfGfUfuuacgaaauaL96	2731	VPusAfsuuuc(Ggn)uaaacaAfgUfcagcasgsc	2906	GCUGCUGACUUGUUUACGAAAUG	970
AD-954117.1	csusgac(Uhd)UfgUfUfUfacgaaauguaL96	2041	VPusAfscauu(Tgn)cguaaaCfaAfgucagscsa	2907	UGCUGACUUGUUUACGAAAUGUC	2386
AD-954118.1	usgsacu(Uhd)GfuUfUfAfcgaaaugucaL96	2052	VPusGfsacau(Tgn)ucguaaAfcAfagucasgsc	2908	GCUGACUUGUUUACGAAAUGUCC	950
AD-954119.1	usasacg(Uhd)AfaCfUfCfuuucuaugcaL96	2063	VPusGfscaua(Ggn)aaagagUfuAfcguuasasa	2909	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-954120.1	cscsgcu(Ghd)AfcAfUfUfuccguuguaaL96	2096	VPusUfsacaa(Cgn)ggaaauGfuCfagcggsgsu	2910	ACCCGCUGACAUUUUCCGUUGUAC	2428
AD-954121.1	csusgac(Ahd)UfuUfCfCfguuguacauaL96	2732	VPusAfsugua(Cgn)aacggaAfaUfgucagscsg	2911	CGCUGACAUUUUCCGUUGUACAUG	962
AD-954122.1	uscscgu(Uhd)GfuAfCfAfuguuccuguaL96	2733	VPusAfscagg(Agn)acauguAfcAfacggasasa	2912	UUUCCGUUGUACAUGUUCCUGUU	1005

表 14. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954123.1	AGCUACCAAGAAAGACCGUGA	1784	430-450	UCACGGTCUUUCUTGGUAGCUGA	3046	428-450

[0906]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954131.1	AUUCUAAUCUTCCAAGGUUAA	2953	630-650	UTAACCTUGGAAGAUTAGAAUCC	3047	628-650
AD-954139.1	AGGUUUAUGAACUGACGUUAA	1786	1218-1238	UTAACGTCAGUTCAUAAACCUGG	3048	1216-1238
AD-954147.1	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCA	1787	1406-1426	UGCUAUAAGUUCCACAAUACUCC	1948	1404-1426
AD-954155.1	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAA	1788	1511-1531	UTCCGATCUCGAUTCAGAGUCAU	3049	1509-1531
AD-954163.1	ACAGCAGUGUTGAUAAAUUUA	2954	2073-2093	UAAATUTAUCAACACTGCUGUCA	3050	2071-2093
AD-954170.1	CGCCUUUUAUCUGCUUCGUUA	1790	2207-2227	UAACGAAGCAGAUAAAAGGCGGA	1951	2205-2227
AD-954178.1	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGA	1791	2717-2737	UCAATAGGAACTGTUCCUCAGAG	3051	2715-2737
AD-954186.1	UUCUCCGUCAGCACAAUAACA	2955	3074-3094	UGUUAUTGUGCTGACGGAGAAAU	3052	3072-3094
AD-954194.1	UAGGAAGAGCTGUACCGUUGA	2956	3325-3345	UCAACGGUACAGCTCTUCCUAGA	3053	3323-3345
AD-954202.1	UUCUCUAAGUCCCAUCCGACA	1793	3679-3699	UGUCGGAUGGGACTUAGAGAAGG	3054	3677-3699
AD-954210.1	UUGUGUUCAACAAUUGUUGAA	2957	4081-4101	UTCAACAAUUGTUGAACACAAAC	3055	4079-4101
AD-954124.1	CUACCAAGAAAGACCGUGUGA	1794	432-452	UCACACGGUCUTUCUTGGUAGCU	3056	430-452
AD-954132.1	UUCCAAGGTUACAGCUCGAGA	2958	639-659	UCUCGAGCUGUAACCTUGGAAGA	3057	637-659
AD-954140.1	GGUUUAUGAACUGACGUUACA	1796	1219-1239	UGUAACGUCAGTUCATAAACCUG	3058	1217-1239
AD-954148.1	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUA	1797	1407-1427	UAGCTATAAGUTCCACAAUACUC	3059	1405-1427
AD-954156.1	ACUCUGAATCGAGAUCGGAUA	2959	1512-1532	UAUCCGAUCUCGATUCAGAGUCA	3060	1510-1532
AD-954164.1	UGAUAAAUTUGUGUUGAGAGA	2960	2083-2103	UCUCTCAACACAAAUTUAUCAAC	3061	2081-2103
AD-954171.1	UCUAUAAAGUTCCUCUUGACA	2961	2352-2372	UGUCAAGAGGAACTUTAUAGAGU	3062	2350-2372
AD-954179.1	UGAGGAACAGTUCCUAUUGGA	2962	2718-2738	UCCAAUAGGAACUGUTCCUCAGA	3063	2716-2738
AD-954187.1	UCUCCGUCAGCACAAUAACCA	1801	3075-3095	UGGUTATUGUGCUGACGGAGAAA	3064	3073-3095
AD-954195.1	AGGAAGAGCUGUACCGUUGGA	1802	3326-3346	UCCAACGGUACAGCUCUUCCUAG	1963	3324-3346
AD-954203.1	GAGAACAAGCAUCUGUACCGA	1803	3723-3743	UCGGTACAGAUGCTUGUUCUCCU	3065	3721-3743
AD-954211.1	GAGUGUCACAAAGAACCGUGA	1804	4369-4389	UCACGGTUCUUTGTGACACUCGU	3066	4367-4389

[0907]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954125.1	AAUCAUUGUCUGACAAUAUGA	2963	452-472	UCAUAUUGUCAGACAAUGAUUCA	3067	450-472
AD-954133.1	UCCAAGGUUACAGCUCGAGCA	2964	640-660	UGCUCGAGCUGUAACCUUGGAAG	3068	638-660
AD-954141.1	UUUAUGAACUGACGUUACACUA	1807	1221-1241	UAUGUAACGUCAGUUCAUAAACC	3069	1219-1241
AD-954149.1	UAUUGUGGAACUUAUAGCUGA	1808	1408-1428	UCAGCUAUAAGUUCCACAAUACU	3070	1406-1428
AD-954157.1	CUCUGAAUCGAGAUCGGAUGA	1809	1513-1533	UCAUCCGAUCUCGAUUCAGAGUC	3071	1511-1533
AD-954165.1	AGAUGAAGCUACUGAACCGGA	1810	2101-2121	UCCGGUUCAGUAGCUUCAUCUCU	3072	2099-2121
AD-954172.1	CAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2965	2407-2427	UGAUCGAUGUAGUUCAAGAUGUC	3073	2405-2427
AD-954180.1	GAGGAACAGUUCCUAUUGGCA	2966	2719-2739	UGCCAATAGGAACUGUUCCUCAG	3074	2717-2739
AD-954188.1	UCCGUCAGCACAAUAACCAGA	1812	3077-3097	UCUGGUUAUUGUGCUGACGGAGA	3075	3075-3097
AD-954196.1	GGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	2967	3327-3347	UCCCAACGGUACAGCUCUUCCUA	3076	3325-3347
AD-954204.1	AACAAGCAUCUCUGUACCGUUGA	2968	3726-3746	UCAACGGUACAGAUGCUUGUUCU	3077	3724-3746
AD-954212.1	UGUCACAAAGAACCGUGCAGA	1814	4372-4392	UCUGCACGGUUCUUUGUGACACU	3078	4370-4392
AD-954126.1	CAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	119	455-475	UUCACAUAUUGUCAGACAAUGAU	3079	453-475
AD-954134.1	CUGUUCCCAAAAUUAUGGCUA	1815	843-863	UAGCCAUAAUUUUGGGAACAGCU	3080	841-863
AD-954142.1	CAGCACCAAGACCACAAUGUA	1816	1247-1267	UACAUUGUGGUCUUUGGUGCUGUG	3081	1245-1267
AD-954150.1	AUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	2969	1409-1429	UCCAGCUAUAAGUUCCACAAUAC	3082	1407-1429
AD-954158.1	UUCUGAAAUUGUGUUUAGACGA	2970	1885-1905	UCGUCUAACACAAUUUCAGAACU	3083	1883-1905
AD-954166.1	CCUCUUGUCCAUUGUGUCCCGA	1819	2189-2209	UCGGACACAAUGGACAAGAGGUG	1981	2187-2209
AD-954173.1	CUUGAACUACAUCGAUCAUGA	1820	2410-2430	UCAUGAUCGAUGUAGUUCAAGAU	3084	2408-2430
AD-954181.1	AAGAACGAGUGCUCAAUAAUA	1821	2862-2882	UAUUAUUGAGCACUCGUUCUUGC	3085	2860-2882
AD-954189.1	AACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	1822	3152-3172	UGCAAUAACUCUUGAAAGGUUAU	3086	3150-3172
AD-954197.1	GUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2971	3376-3396	UCCAAUGGGAACCAAGCUGACGA	1985	3374-3396
AD-954205.1	CCUGAAAUCCUGCUUUAGUCA	2972	4039-4059	UGACUAAAGCAGGAUUUCAGGUA	3087	4037-4059

[0908]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954213.1	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCA	1825	4393-4413	UGAUTATGAAUAGCATUCUUAUC	3088	4391-4413
AD-954127.1	AAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	1826	597-617	UGAUAACUUUGTUGAGGCAUUCG	3089	595-617
AD-954135.1	AGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	1827	909-929	UCAGGUTCGCUAUGAAGGCCUUU	2581	907-929
AD-954143.1	GCACCAAGACCACAAUGUUGA	1828	1249-1269	UCAACATUGUGGUCUTGGUGCUG	3090	1247-1269
AD-954151.1	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	1829	1503-1523	UCGATUCAGAGTCAUCCUCCAAG	3091	1501-1523
AD-954159.1	UCUGAAAUTGTGUUAGACGGA	2973	1886-1906	UCCGTCTAACACAAUTUCAGAAC	3092	1884-1906
AD-954167.1	CUCUUGUCCATUGUGUCCGCA	2974	2190-2210	UGCGGACACAATGGACAAGAGGU	3093	2188-2210
AD-954174.1	UUGAACUACATCGAUCAUGGA	2975	2411-2431	UCCATGAUCGATGTAGUUCAAGA	3094	2409-2431
AD-954182.1	GAGUGCUCAATAAUGUUGUCA	2976	2868-2888	UGACAACAUUATUGAGCACUCGU	3095	2866-2888
AD-954190.1	AGUUUGCATUTGGAGUUUAGA	2977	3262-3282	UCUAAACUCCAAATGCAAACUGG	3096	3260-3282
AD-954198.1	AGCUUGGUTCCCAUUGGAUCA	2978	3379-3399	UGAUCCAAUGGGAACCAAGCUGA	1996	3377-3399
AD-954206.1	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	1835	4040-4060	UCGACUAAAGCAGGATUUCAGGU	3097	4038-4060
AD-954214.1	AGAAUGCUAUTCAUAAUCACA	2979	4395-4415	UGUGAUTAUGAAUAGCAUUCUUA	316	4393-4415
AD-954128.1	UUAUCAAAGCTUUGAUGGAUA	2980	612-632	UAUCCATCAAAGCTUTGAUAACU	3098	610-632
AD-954136.1	CUCUGCUGAUTCUUGGCGUGA	2981	1074-1094	UCACGCCAAGAAUCAGCAGAGUG	2000	1072-1094
AD-954144.1	CACCAAGACCACAAUGUUGUA	1838	1250-1270	UACAACAUUGUGGTCTUGGUGCU	3099	1248-1270
AD-954152.1	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	1839	1505-1525	UCUCGATUCAGAGTCAUCCUCCA	3100	1503-1525
AD-954160.1	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	165	1887-1907	UACCGUCUAACACAATUUCAGAA	3101	1885-1907
AD-954168.1	UCCGCCUUTUAUCUGCUUCGA	2982	2205-2225	UCGAAGCAGAUAAAAGGCGGACA	2003	2203-2225
AD-954175.1	GAACUACATCGAUCAUGGAGA	2983	2413-2433	UCUCCATGAUCGATGTAGUUCAA	3102	2411-2433
AD-954183.1	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGA	1842	3061-3081	UCGGAGAAAUGAGAUGGAGGCUG	2005	3059-3081
AD-954191.1	GUUUGCAUTUGGAGUUUAGGA	2984	3263-3283	UCCUAAACUCCAAAUGCAAACUG	2006	3261-3283
AD-954199.1	AGAUGCUUTGAUUUUGGCCGA	2985	3412-3432	UCGGCCAAAAUCAAAGCAUCUUG	2007	3410-3432

[0909]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954207.1	GAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	2986	4042-4062	UCUCGACUAAAGCAGGAUUUCAG	2008	4040-4062
AD-954215.1	GCUAUUCATAAUCACAUUCGA	2987	4400-4420	UCGAAUGUGAUUATATGAAUAGCAU	3103	4398-4420
AD-954129.1	GCUUUGAUGGAUUCUAAUCUA	1847	620-640	UAGATUAGAAUCCAUCAAAGCUU	3104	618-640
AD-954137.1	GCAGCUUGUCCAGGUUUAUGA	2988	1207-1227	UCAUAAACCUGGACAAGCUGCUC	2011	1205-1227
AD-954145.1	ACCAAGACCACAAUGUUGUGA	1849	1251-1271	UCACAACAUUGUGGUCUUGGUGC	3105	1249-1271
AD-954153.1	AGGAUGACTCTGAAUCGAGAA	2989	1506-1526	UTCUCGAUUCAGAGUCAUCCUCC	3106	1504-1526
AD-954161.1	UGAAAUUGTGTUAGACGGUAA	2990	1888-1908	UTACCGTCUAACACAAUUUCAGA	3107	1886-1908
AD-954169.1	CCGCCUUUTATCUGCUUCGUA	2991	2206-2226	UACGAAGCAGATAAAAGGCGGAC	3108	2204-2226
AD-954176.1	CUUUGGCGGATUGCAUUCCUA	2992	2559-2579	UAGGAATGCAATCCGCCAAAGAA	3109	2557-2579
AD-954184.1	CCUCCAUCTCAUUUCUCCGUA	2993	3062-3082	UACGGAGAAAUGAGATGGAGGCU	3110	3060-3082
AD-954192.1	GUCUAGGAAGAGCUGUACCGA	1855	3322-3342	UCGGTACAGCUCUTCCUAGACUC	3111	3320-3342
AD-954200.1	GGCCGGAAACTUGCUUGCAGA	2994	3427-3447	UCUGCAAGCAAGUTUCCGGCCAA	3112	3425-3447
AD-954208.1	UUUAGUCCGAGAACCAAUGAUA	1857	4052-4072	UAUCAUTGGUUCUCGACUAAAGC	2620	4050-4072
AD-954216.1	UUCAUAAUCACAUUCGUUUGA	1858	4404-4424	UCAAACGAAUGTGAUTAUGAAUA	3113	4402-4424
AD-954130.1	GAUUCUAATCTUCCAAGGUUA	2995	629-649	UAACCUTGGAAGATUAGAAUCCA	3114	627-649
AD-954138.1	CAGGUUUATGAACUGACGUUA	2996	1217-1237	UAACGUCAGUUCATAAACCUGGA	3115	1215-1237
AD-954146.1	GAGUAUUGTGGAACUUAUAGA	2997	1405-1425	UCUATAAGUUCCACAAUACUCCC	3116	1403-1425
AD-954154.1	GGAUGACUCUGAAUCGAGAUA	1860	1507-1527	UAUCTCGAUUCAGAGTCAUCCUC	3117	1505-1527
AD-954162.1	GAAAUUGUGUTAGACGGUACA	2998	1889-1909	UGUACCGUCUAACACAAUUUCAG	2025	1887-1909
AD-954177.1	UUUGGCGGAUTGCAUUCCUUA	2999	2560-2580	UAAGGAAUGCAAUCCGCCAAAGA	2026	2558-2580
AD-954185.1	CUCCAUCUCATUUCUCCGUCA	3000	3063-3083	UGACGGAGAAATGAGAUGGAGGC	3118	3061-3083
AD-954193.1	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUA	1864	3323-3343	UACGGUACAGCTCTUCCUAGACU	3119	3321-3343
AD-954201.1	CUUCUCUAAGTCCCAUCCGAA	3001	3678-3698	UTCGGATGGGACUTAGAGAAGGG	3120	3676-3698

[0910]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954209.1	UUAGUCGAGAACCAAUGAUGA	1866	4053-4073	UCAUCATUGGUTCTCGACUAAAG	3121	4051-4073
AD-954217.1	UCAUAAUCACAUUCGUUUGUA	1707	4405-4425	UACAAACGAAUGUGATUAUGAAU	3122	4403-4425
AD-954225.1	UUCAGUUACGGGUUAAUUACA	1708	4518-4538	UGUAAUTAACCCGTAACUGAACC	3123	4516-4538
AD-954233.1	ACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	1709	4966-4986	UCAGCUAUCUGTCGAGACAGUCG	3124	4964-4986
AD-954241.1	UUACGGAGTATGUUCGUCACA	3002	5108-5128	UGUGACGAACATACUCCGUAAAA	3125	5106-5128
AD-954249.1	GCAACAUACUTUCUAUUGCCA	3003	5452-5472	UGGCAATAGAAAGTATGUUGCUG	3126	5450-5472
AD-954257.1	ACUCCGAGCACUUAACGUGGA	1711	5886-5906	UCCACGTUAAGTGCUCGGAGUCA	3127	5884-5906
AD-954264.1	GCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	1712	6017-6037	UTCACAACGAGACTGAAUUGCCU	3128	6015-6037
AD-954272.1	UGCCUUCATGAUGAACUCGGA	3004	6547-6567	UCCGAGTUCAUCATGAAGGCAUU	3129	6545-6567
AD-954280.1	CAACAGCUACACACGUGUGCA	1714	7366-7386	UGCACACGUGUGUAGCUGUGUUGAC	1875	7364-7386
AD-954288.1	GACGCUGACAGAACUGCGAAA	1715	8317-8337	UTUCGCAGUUCTGTCAGCGUCAC	3130	8315-8337
AD-954296.1	CUGACUUGTUTACGAAAUGUA	3005	9539-9559	UACATUTCGUAAACAAGUCAGCA	3131	9537-9559
AD-954218.1	AUCACAUUCGTUUGUUUGAAA	3006	4410-4430	UTUCAAACAAACGAATGUGAUUA	3132	4408-4430
AD-954226.1	CAGUUACGGGTUAAUUACUGA	3007	4520-4540	UCAGTAAUUAACCCGTAACUGAA	3133	4518-4540
AD-954234.1	AAGCCCUUGGAGUGUUAAAUA	1719	5037-5057	UAUUTAACACUCCAAGGGCUUCA	3134	5035-5057
AD-954242.1	UCUGAUUUCCCAGUCAACUGA	1720	5197-5217	UCAGTUGACUGGGAAAUCAGAAC	3135	5195-5217
AD-954250.1	AUCUUCAAGUCUGGAAUGUUA	1721	5507-5527	UAACAUTCCAGACTUGAAGAUGU	3136	5505-5527
AD-954258.1	AUCCAGGCAATUCAGUCUCGA	3008	6011-6031	UCGAGACUGAATUGCCUGGAUGA	3137	6009-6031
AD-954265.1	AUGGUCGACATCCUUGCUUGA	3009	6170-6190	UCAAGCAAGGATGTCGACCAUGC	3138	6168-6190
AD-954273.1	CUUCAUGATGAACUCGGAGUA	3010	6550-6570	UACUCCGAGUUCATCAUGAAGGC	3139	6548-6570
AD-954281.1	GACCAGUCGUACUCAGUUUGA	1725	7525-7545	UCAAACTGAGUACGACUGGUCCA	2655	7523-7545
AD-954289.1	ACGCUGACAGAACUGCGAAGA	1726	8318-8338	UCUUCGCAGUUCUGUCAGCGUCA	1887	8316-8338
AD-954297.1	UGACUUGUTUACGAAAUGUCA	3011	9540-9560	UGACAUTUCGUAAACAAGUCAGC	2660	9538-9560

[0911]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954219.1	UGUUUGAACCTCUUGUUAUAA	3012	4422-4442	UTAUAACAAGAGGTUCAAACAAA	3140	4420-4442
AD-954227.1	UCAGAUCAGGTGUUUAUUGGA	3013	4550-4570	UCCAAUAAACACCTGAUCUGAAU	3141	4548-4570
AD-954235.1	GCCCUUGGAGTGUUAAAUACA	3014	5039-5059	UGUATUTAACACUCCAAGGGCUU	3142	5037-5059
AD-954243.1	AAGAUAUUGUTCUUUCUCGUA	3015	5217-5237	UACGAGAAAGAACAATAUCUUCA	3143	5215-5237
AD-954251.1	UCAAGUCUGGAAUGUUCCGGA	1730	5511-5531	UCCGGAACAUUCCAGACUUGAAG	1891	5509-5531
AD-954259.1	UCCAGGCAAUTCAGUCUCGUA	3016	6012-6032	UACGAGACUGAAUTGCCUGGAUG	3144	6010-6032
AD-954266.1	GUCGACAUCCTUGCUUGUCGA	3017	6173-6193	UCGACAAGCAAGGAUGUCGACCA	1893	6171-6193
AD-954274.1	CUGCUAGCTCCAUGCUUAAGA	3018	6581-6601	UCUUAAGCAUGGAGCTAGCAGGC	3145	6579-6601
AD-954282.1	ACCAGUCGTACUCAGUUUGAA	3019	7526-7546	UTCAAACUGAGTACGACUGGUCC	3146	7524-7546
AD-954290.1	GAAAGGAGAAAGUCAGUCCGA	1735	8937-8957	UCGGACTGACUTUCUCCUUUCCU	3147	8935-8957
AD-954298.1	UAACGUAACUCUUUCUAUGCA	1736	10173-10193	UGCATAGAAAGAGTUACGUUAAA	3148	10171-10193
AD-954220.1	GUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	123	4423-4443	UTUATAACAAGAGGUTCAAACAA	3149	4421-4443
AD-954228.1	UUGGCUUUGUAUUGAAACAGA	1737	4566-4586	UCUGTUTCAAUACAAAGCCAAUA	3150	4564-4586
AD-954236.1	UAGACAUGCUTUUACGGAGUA	3020	5097-5117	UACUCCGUAAAAGCATGUCUACC	3151	5095-5117
AD-954244.1	GAUAUUGUTCTUUCUCGUAUA	3021	5219-5239	UAUACGAGAAAGAACAAUAUCUU	1900	5217-5239
AD-954252.1	CAAGUCUGGAAUGUUCCGGAA	1740	5512-5532	UTCCGGAACAUTCCAGACUUGAA	3152	5510-5532
AD-954260.1	CCAGGCAATUCAGUCUCGUUA	3022	6013-6033	UAACGAGACUGAATUGCCUGGAU	3153	6011-6033
AD-954267.1	CAUGCAAGACTCACUUAGUCA	3023	6349-6369	UGACTAAGUGAGUCUTGCAUGGU	3154	6347-6369
AD-954275.1	UGCUAGCUCCAUGCUUAAGCA	1743	6582-6602	UGCUTAAGCAUGGAGCUAGCAGG	3155	6580-6602
AD-954283.1	CCAGUCGUACTCAGUUUGAAA	3024	7527-7547	UTUCAAACUGAGUACGACUGGUC	3156	7525-7547
AD-954291.1	AGAACUUCAGACCCUAAUCCA	1745	8960-8980	UGGATUAGGGUCUGAAGUUCUAC	3157	8958-8980
AD-954299.1	UCUAUGCCCGTGUAAAGUAUA	3025	10186-10206	UAUACUTUACACGGGCAUAGAAA	3158	10184-10206
AD-954221.1	UUUGAACCTCTUGUUAUAAAA	3026	4424-4444	UTUUAUAACAAGAGGTUCAAACA	3159	4422-4444

[0912]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954229.1	UUAUGAACGCTAUCAUUCAAA	3027	4666-4686	UTUGAATGAUAGCGUTCAUAAGA	3160	4664-4686
AD-954237.1	ACAUGCUUUTUACGGAGUAUGA	3028	5100-5120	UCAUACTCCGUAAAAGCAUGUCU	2635	5098-5120
AD-954245.1	UUGUUCUUUTCTCGUAUUCAGA	3029	5223-5243	UCUGAATACGAGAAAGAACAAUA	2637	5221-5243
AD-954253.1	AGCACAAAGUTACUUAGUCCA	3030	5744-5764	UGGACUAAGUAACTUTGUGCUGG	3161	5742-5764
AD-954261.1	CAGGCAAUTCAGUCUCGUUGA	3031	6014-6034	UCAACGAGACUGAAUTGCCUGGA	3162	6012-6034
AD-954268.1	AUGCAAGACUCACUUAGUCCA	1752	6350-6370	UGGACUAAGUGAGTCTUGCAUGG	3163	6348-6370
AD-954276.1	ACUGGAGCAAGUUGAAUGAUA	1753	6753-6773	UAUCAUTCAACTUGCTCCAGUAG	3164	6751-6773
AD-954284.1	CAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	120	7528-7548	UCUUCAAACUGAGTACGACUGGU	3165	7526-7548
AD-954292.1	UCAUGAACAAAGUCAUCGGAA	1754	9129-9149	UTCCGATGACUTUGUTCAUGAUG	3166	9127-9149
AD-954300.1	CUAUGCCCGUGUAAAGUAUGA	1755	10187-10207	UCAUACTUUACACGGGCAUAGAA	3167	10185-10207
AD-954222.1	AAGCUUUAAAAACAGUACACGA	1756	4443-4463	UCGUGUACUGUTUTAAAGCUUUU	3168	4441-4463
AD-954230.1	AACGCUAUCATUCAAAAACAGA	3032	4671-4691	UCUGTUTUGAATGAUAGCGUUCA	3169	4669-4691
AD-954238.1	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUA	1758	5105-5125	UACGAACAUACTCCGTAAAAGCA	3170	5103-5125
AD-954246.1	UGUUCUUUCUCGUAUUCAGGA	125	5224-5244	UCCUGAAUACGAGAAAGAACAAU	326	5222-5244
AD-954254.1	AGAGGAGGAUTCUGACUUGGA	3033	5779-5799	UCCAAGTCAGAAUCCTCCUCUUC	3171	5777-5799
AD-954262.1	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUA	1760	6015-6035	UACAACGAGACTGAATUGCCUGG	3172	6013-6035
AD-954269.1	CACUGGAAACAGUGAGUCCGA	1761	6417-6437	UCGGACTCACUGUTUCCAGUGAC	3173	6415-6437
AD-954277.1	UGUCAACAGCTACACACGUGA	3034	7363-7383	UCACGUGUGUAGCTGTUGACAAG	3174	7361-7383
AD-954285.1	AAGCUGAGCATUAUCAGAGGA	3035	7787-7807	UCCUCUGAUAATGCUCAGCUUCC	3175	7785-7807
AD-954293.1	CGGCUGCUGACUUGUUUACGA	1764	9533-9553	UCGUAAACAAGTCAGCAGCCGGU	3176	9531-9553
AD-954301.1	CCGCUGACAUTUCCGUUGUAA	3036	10311-10331	UTACAACGGAAAUGUCAGCGGGU	3177	10309-10331
AD-954223.1	AGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	1766	4512-4532	UAACCCGUAACTGAACCAGCUGC	3178	4510-4532
AD-954231.1	GUGGAAGCGACUGUCUCGACA	1767	4957-4977	UGUCGAGACAGTCGCTUCCACUU	3179	4955-4977

[0913]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-954239.1	UUUUACGGAGTAUGUUCGUCA	3037	5106-5126	UGACGAACAUACUCCGUAAAAGC	1929	5104-5126
AD-954247.1	AUUUUCAAGGTUUCUAUUACA	3038	5368-5388	UGUAAUAGAAACCTUGAAAAUGU	3180	5366-5388
AD-954255.1	CAAUAGAGAAAUAGUACGAAA	1769	5818-5838	UTUCGUACUAUTUCUCUAUUGCA	3181	5816-5838
AD-954263.1	GGCAAUUCAGTCUCGUUGUGA	3039	6016-6036	UCACAACGAGACUGAAUUGCCUG	1931	6014-6036
AD-954270.1	AGCUGGUGAATCGGAUUCCUA	3040	6513-6533	UAGGAATCCGATUCACCAGCUCU	3182	6511-6533
AD-954278.1	GUCAACAGCUACACACGUGUA	1772	7364-7384	UACACGTGUGUAGCUGUUGACAA	3183	7362-7384
AD-954286.1	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGA	1773	8301-8321	UCGUCACAUACAUCAGCUCAAAC	1934	8299-8321
AD-954294.1	GGCUGCUGACTUGUUUACGAA	3041	9534-9554	UTCGTAAACAAGUCAGCAGCCGG	3184	9532-9554
AD-954302.1	GACUGUCATGTGGCUUGGUUA	3042	11080-11100	UAACCAAGCCACATGACAGUCGC	3185	11078-11100
AD-954224.1	GUUCAGUUACGGGUUAAUUAA	1775	4517-4537	UTAATUAACCCGUAACUGAACCA	3186	4515-4537
AD-954232.1	GACUGUCUCGACAGAUAGCUA	1776	4965-4985	UAGCTATCUGUCGAGACAGUCGC	3187	4963-4985
AD-954240.1	UUUACGGAGAUAUGUUCGUCAA	1777	5107-5127	UTGACGAACAUACTCCGUAAAAG	3188	5105-5127
AD-954248.1	AAGGUUUCTATUACAACUGGA	3043	5374-5394	UCCAGUTGUAATAGAAACCUUGA	3189	5372-5394
AD-954256.1	GACUCCGAGCACUUAACGUGA	1779	5885-5905	UCACGUTAAGUGCTCGGAGUCAU	3190	5883-5905
AD-954271.1	GCUGGUGAAUCGGAUUCCUGA	1780	6514-6534	UCAGGAAUCCGAUTCACCAGCUC	3191	6512-6534
AD-954279.1	UCAACAGCTACACACGUGUGA	3044	7365-7385	UCACACGUGUGTAGCTGUUGACA	3192	7363-7385
AD-954287.1	GAGCUGAUGUAUGUGACGCUA	1782	8303-8323	UAGCGUCACAUACAUCAGCUCAA	1943	8301-8323
AD-954295.1	CUGCUGACTUGUUUACGAAAA	3045	9536-9556	UTUUCGTAAACAAGUCAGCAGCC	3193	9534-9556

[0914]

表 15. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-95412.1	asgscua(Chd)cadAgdAaagaccgugaL96	3194	VPusdCsacdGgdTcuuudCudTgdGuagcusg sa	3374	UCAGCUACCAAGAAAGACCGUGU	2445
AD-95413.1	asusucu(Ahd)audCudTccaagguuaaL96	3195	VPusdTsaadCcdTuggadAgdAudTagaauscs c	3375	GGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUAC	965
AD-95413.1	asgsguu(Uhd)audGadAcugacguuaaL96	3196	VPusdTsaadCgdTcagudTcdAudAaaccusgs g	3376	CCAGGUUUAUGAACUGACGUUAC	991
AD-95414.1	asgsuau(Uhd)gudGgdAacuuauagcaL96	3197	VPusdGscudAudAagudCcdAcdAauacusc sc	3377	GGAGUAUUGUGGAACUUAUAGCU	2446
AD-95415.1	gsascuc(Uhd)gadAudCgagaucggaaL96	3198	VPusdTsccdGadTcucgdAudTcdAgagucsas u	3378	AUGACUCUGAAUCGAGAUCGGAU	2447
AD-95416.1	ascsagc(Ahd)gudGudTgauaaauuuaL96	3199	VPusdAsaadTudTaucadAcdAcdTgcuguscs a	3379	UGACAGCAGUGUUGAUAAAUUUG	1015
AD-95417.1	csgsccu(Uhd)uudAudCugcuucguuaL96	3200	VPusdAsacdGadAgcagdAudAadAaggcgsg sa	3380	UCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUUU	1001
AD-95417.1	csusgag(Ghd)aadCadGuuccuauugaL96	3201	VPusdCsaadTadGgaacdTgdTudCcucagsas g	3381	CUCUGAGGAACAGUUCCUAUUGG	1021
AD-95418.1	ususcuc(Chd)gudCadGcacauuaacaL96	3202	VPusdGsuudAudTgugcdTgdAcdGgagaasa su	3382	AUUUCUCCGUCAGCACAAUAACC	3554
AD-95419.1	usasgga(Ahd)gadGcdTguaccgugaL96	3203	VPusdCsaadCgdGuacadGcdTcdTuccuasgs a	3383	UCUAGGAAGAGCUGUACCGUUGG	2448
AD-95420	ususcuc(Uhd)aadGudCccauccgacaL96	3204	VPusdGsucdGgdAuggggdAcdTudAgagaas	3384	CCUUCUCUAAGUCCCAUCCGACG	2449

[0915]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
2.1			gsg			
AD-95421 0.1	usgsgug(Uhd)ucdAadCaauugugugaaL96	3205	VPusdTscadAcdAaaugdTudGadAcacaasas c	3385	GUUUGUGUUCAACAAUUGUUGAA	3555
AD-95412 4.1	csusacc(Ahd)agdAadAgaccgugugaL96	3206	VPusdCsacdAcdGgucudTudCudTgguagsc su	3386	AGCUACCAAGAAAGACCGUGUGA	2450
AD-95413 2.1	ususcca(Ahd)ggdTudAcagcucgagaL96	3207	VPusdCsucdGadGcugudAadCcdTuggaasg sa	3387	UCUUCCAAGGUUACAGCUCGAGC	2451
AD-95414 0.1	gsgsuuu(Ahd)ugdAadCugacguuacaL96	3208	VPusdGsuadAcdGucagdTudCadTaaaccsus g	3388	CAGGUUUAUGAACUGACGUUACA	2452
AD-95414 8.1	gsusauu(Ghd)ugdGadAcuuauagcuaL96	3209	VPusdAsgcdTadTaagudTcdCadCauuacsus c	3389	GAGUAUUGUGGAACUUAUAGCUG	2453
AD-95415 6.1	ascsucu(Ghd)aadTcdGagaucggauaL96	3210	VPusdAsucdCgdAucucdGadTudCagagusc sa	3390	UGACUCUGAAUCGAGAUCGGAUG	1011
AD-95416 4.1	usgsaua(Ahd)audTudGuguugagagL96	3211	VPusdCsucdTcdAacacdAadAudTuaucasas c	3391	GUUGAUAAAUUUGUGUUGAGAG A	2454
AD-95417 1.1	uscsuau(Ahd)aadGudTccucuugacaL96	3212	VPusdGsucdAadGaggadAcdTudTauagasg su	3392	ACUCUAUAAAGUUCCUCUUGACA	987
AD-95417 9.1	usgsagg(Ahd)acdAgdTuccuauuggaL96	3213	VPusdCscadAudAggaadCudGudTccucasg sa	3393	UCUGAGGAACAGUUCCUAUUGGC	2455
AD-95418 7.1	uscsucc(Ghd)ucdAgdCacauuaaccaL96	3214	VPusdGsgudTadTugugdCudGadCggagasa sa	3394	UUUCUCCGUCAGCACAAUAACCA	2456
AD-95419	asgsgaa(Ghd)agdCudGuaccguuggaL96	3215	VPusdCscadAcdGguacdAgdCudCuuccusa	3395	CUAGGAAGAGCUGUACCGUUGGG	2457

[0916]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
5.1			sg			
AD-95420 3.1	gsasgaa(Chd)aadGcdAucuguaccgaL96	3216	VPusdCsggdTadCagaudGcdTudGuucucsc su	3396	AGGAGAACAAGCAUCUGUACCGU	2458
AD-95421 1.1	gsasgug(Uhd)cadCadAagaaccgugaL96	3217	VPusdCsacdGgdTucuudTgdTgdAcacucsg su	3397	ACGAGUGUCACAAAGAACCGUGC	2459
AD-95412 5.1	asasuca(Uhd)ugdTcdTgacaauaugaL96	3218	VPusdCsaudAudTgucadGadCadAugauusc sa	3398	UGAAUCAUUGUCUGACAAUAUGU	2460
AD-95413 3.1	uscscaa(Ghd)gudTadCagcucgagcaL96	3219	VPusdGscudCgdAgcugdTadAcdCuuggasa sg	3399	CUUCCAAGGUUACAGCUCGAGCU	2461
AD-95414 1.1	ususuau(Ghd)aadCudGacguuacauaL96	3220	VPusdAsugdTadAcgucdAgdTudCauaaasc sc	3400	GGUUUAUGAACUGACGUUACAUC	2462
AD-95414 9.1	usasuug(Uhd)ggdAadCuuauagcugaL96	3221	VPusdCsagdCudAuaagdTudCcdAcauuasc su	3401	AGUAUUGUGGAACUUAUAGCUGG	2463
AD-95415 7.1	csuscug(Ahd)audCgdAgaucggaugaL96	3222	VPusdCsaudCcdGaucudCgdAudTcagagsu sc	3402	GACUCUGAAUCGAGAUCGGAUGU	2464
AD-95416 5.1	asgsaug(Ahd)agdCudAcugaaccggaL96	3223	VPusdCscgdGudTcagudAgdCudTcaucusc su	3403	AGAGAUGAAGCUACUGAACCGGG	2465
AD-95417 2.1	csasucu(Uhd)gadAcdTacaucgaucaL96	3224	VPusdGsaudCgdAuguadGudTcdAagaugs usc	3404	GACAUCUUGAACUACAUCGAUCA	2466
AD-95418 0.1	gsasgga(Ahd)cadGudTccuauuggcaL96	3225	VPusdGsccdAadTaggadAcdTgdTuccucsas g	3405	CUGAGGAACAGUUCCUAUUGGCU	2921
AD-95418	uscscgu(Chd)agdCadCaauaaccagaL96	3226	VPusdCsugdGudTauugdTgdCudGacggasg	3406	UCUCCGUCAGCACAAUAACCAGA	2467

[0917]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
8.1			sa			
AD-95419.1	gsgsaag(Ahd)gcdTgdTaccguuggggaL96	3227	VPusdCscdAadCgguadCadGcdTcuuccsusa	3407	UAGGAAGAGCUGUACCGUUGGGA	2468
AD-95420.1	asascaa(Ghd)cadTcdTguaccguugaL96	3228	VPusdCsaadCgdGuacadGadTgdCuuguuscsu	3408	AGAACAAGCAUCUGUACCGUUGA	2924
AD-95421.1	usgsuca(Chd)aadAgdAaccgugcagaL96	3229	VPusdCsugdCadCgguudCudTudGugacascsu	3409	AGUGUCACAAAGAACCGUGCAGA	2469
AD-95412.1	csasuug(Uhd)cudGadCaauaugugaaL96	3230	VPusdTscadCadTauugdTcdAgdAcaaugsasu	3410	AUCAUUGUCUGACAAUAUGUGAA	925
AD-95413.1	csusggu(Chd)ccdAadAauuauggcuaL96	3231	VPusdAsgcdCadTaauudTudGgdGaacagscsu	3411	AGCUGUUCCCAAAAUUAUGGCUU	2470
AD-95414.1	csasgca(Chd)cadAgdAccacaauguaL96	3232	VPusdAscadTudGuggudCudTgdGugcugsusg	3412	CACAGCACCAAGACCACACAAUGUU	2471
AD-95415.1	asusugu(Ghd)gadAcdTuauagcuggaL96	3233	VPusdCscadGcdTauaadGudTcdCacaausasc	3413	GUAUUGUGGAACUUAUAGCUGGA	2472
AD-95415.1	ususcug(Ahd)aadTudGuguuagacgaL96	3234	VPusdCsgudCudAacacdAadTudTcagaascsu	3414	AGUUCUGAAAUUGUGUUAGACGG	2473
AD-95416.1	cscsucu(Uhd)gudCcdAuugguccgaL96	3235	VPusdCsggdAcdAcaaudGgdAcdAagaggsusg	3415	CACCUCUUGUCCAUUGUGUCCGC	2474
AD-95417.1	csusuga(Ahd)cudAcdAucgaucaugaL96	3236	VPusdCsaudGadTcgaudGudAgdTucaagsasu	3416	AUCUUGAACUACAUCGAUCAUGG	930
AD-95418	asasgaa(Chd)gadGudGcucaauaauaL96	3237	VPusdAsuudAudTgagcdAcdTcdGuucusgsg	3417	GCAAGAACGAGUGCUCAAUAAUG	2475

[0918]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1.1			sc			
AD-95418 9.1	asasccu(Uhd)ucdAadGagauauugcaL96	3238	VPusdGscadAudAacucdTudGadAaggunusa su	3418	AUAACCUUUCAAGAGUUAUUGCA	2476
AD-95419 7.1	gsuscag(Chd)uudGgdTucccauuggaL96	3239	VPusdCscadAudGggaadCcdAadGcugacsg sa	3419	UCGUCAGCUUGGUUCCCAUUGGA	2477
AD-95420 5.1	cscsuga(Ahd)audCcdTgcuuuagucaL96	3240	VPusdGsacdTadAagcadGgdAudTucaggsu sa	3420	UACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCG	924
AD-95421 3.1	usasaga(Ahd)ugdCudAuucauaaaucaL96	3241	VPusdGsaudTadTgaaudAgdCadTucuuasu sc	3421	GAUAAGAAUGCUAUUCAUAAUCA	2478
AD-95412 7.1	asasuge(Chd)ucdAadCaaaguuaucaL96	3242	VPusdGsaudAadCuuugdTudGadGgcauusc sg	3422	CGAAUGCCUCAACAAAGUUAUCA	2479
AD-95413 5.1	asgsgce(Uhd)ucdAudAgcgaaccugaL96	3243	VPusdCsagdGudTcgcudAudGadAggccusu su	3423	AAAGGCCUUCAUAGCGAACCUGA	2480
AD-95414 3.1	gscsacc(Ahd)agdAcdCacaauguugaL96	3244	VPusdCsaadCadTugugdGudCudTggugcsu sg	3424	CAGCACCAAGACCACAAUGUUGU	2481
AD-95415 1.1	usgsgag(Ghd)audGadCucugaaucgaL96	3245	VPusdCsgadTudCagagdTcdAudCcuccasas g	3425	CUUGGAGGAUGACUCUGAAUCGA	2482
AD-95415 9.1	uscsuga(Ahd)audTgdTguuagacggaL96	3246	VPusdCscgdTcdTaacadCadAudTucagasas c	3426	GUUCUGAAAUUGUGUUAGACGGU	959
AD-95416 7.1	csuscuu(Ghd)ucdCadTugugucccgcaL96	3247	VPusdGscgdGadCacaadTgdGadCaagagsg su	3427	ACCUCUUGUCCAUUGUGUCCGCC	2483
AD-95417	ususgaa(Chd)uadCadTcgaucauggaL96	3248	VPusdCscadTgdAucgadTgdTadGuucaasgs	3428	UCUUGAACUACAUCGAUCAUGGA	1017

[0919]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
4.1			a			
AD-95418			VPusdGsacdAadCauuadTudGadGcacucsg			2484
2.1	gsasgug(Chd)ucdAadTaaugugucaL96	3249	su	3429	ACGAGUGCUCAAUAAUGUUGUCA	
AD-95419			VPusdCsuadAadCuccadAadTgdCaaacusg			2485
0.1	asgsuuu(Ghd)cadTudTggaguuuagaL96	3250	sg	3430	CCAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGG	
AD-95419			VPusdGsaudCcdAauggdGadAcdCaagcusg			2486
8.1	asgscuu(Ghd)gudTcdCauuggaucaL96	3251	sa	3431	UCAGCUUGGUUCCCAUUGGAUCU	
AD-95420			VPusdCsgadCudAaagcdAgdGadTuucagsg			2487
6.1	csusgaa(Ahd)ucdCudGcuuuagucgaL96	3252	su	3432	ACCUGAAAUCCUGCUUUAGUCGA	
AD-95421			VPusdGsugdAudTaugadAudAgdCauucus			921
4.1	asgsaau(Ghd)cudAudTcauaaucacaL96	3253	usa	3433	UAAGAAUGCUAUUCAUAAUCACA	
AD-95412			VPusdAsucdCadTcaaadGcdTudTgauaascs			2488
8.1	ususauc(Ahd)aadGcdTuugauggauaL96	3254	u	3434	AGUUAUCAAAGCUUUGAUGGAUU	
AD-95413			VPusdCsacdGcdCaagadAudCadGcagagsu			2489
6.1	csuscug(Chd)ugdAudTcuuggcgugaL96	3255	sg	3435	CACUCUGCUGAUUCUUGGCGUGC	
AD-95414			VPusdAscadAcdAauugudGgdTcdTuggugsc			2490
4.1	csascca(Ahd)gadCcdAcaauguuguaL96	3256	su	3436	AGCACCAAGACCACAAUGUUGUG	
AD-95415			VPusdCsucdGadTucagdAgdTcdAuccucsc			2491
2.1	gsasgga(Uhd)gadCudCugaaucgagaL96	3257	sa	3437	UGGAGGAUGACUCUGAAUCGAGA	
AD-95416			VPusdAsccdGudCuaacdAcdAadTuucagsa			971
0.1	csusgaa(Ahd)uudGudGuuagacgguaL96	3258	sa	3438	UUCUGAAAUUGUGUUAGACGGUA	
AD-95416	uscscgc(Chd)uudTudAucugcuucgaL96	3259	VPusdCsgadAgdCagaudAadAadGgcggasc	3439	UGUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGU	2492

[0920]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
8.1			sa			
AD-95417.1	gsasacu(Ahd)cadTcdGaucauggagaL96	3260	VPusdCsucdCadTgaucdGadTgdTagnucsas a	3440	UUGAACUACAUCGAUCAUGGAGA	2493
AD-95418.1	gscscuc(Chd)audCudCauuucuccgaL96	3261	VPusdCsggdAgdAaaugdAgdAudGgaggcs usg	3441	CAGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGU	2494
AD-95419.1	gsusuug(Chd)audTudGgagnuuaggaL96	3262	VPusdCscudAadAcuccdAadAudGcaaacsu sg	3442	CAGUUUGCAUUUGGAGUUUAGGU	2495
AD-95419.1	asgsaug(Chd)uudTgdAuuuuggccgaL96	3263	VPusdCsggdCcdAaaaudCadAadGcaucusu sg	3443	CAAGAUGCUUUGAUUUUGGCCGG	2496
AD-95420.1	gsasaau(Chd)cudGcdTuuagucggagaL96	3264	VPusdCsucdGadCuaaadGcdAgdGauuucsa sg	3444	CUGAAAUCCUGCUUUAGUCGAGA	2497
AD-95421.1	gscsuau(Uhd)cadTadAucacauucgaL96	3265	VPusdCsgadAudGugaudTadTgdAauagcsa su	3445	AUGCUAUUCAUAAUCACAUUCGU	988
AD-95412.1	gscsuuu(Ghd)audGgdAuucuaaucuaL96	3266	VPusdAsgadTudAgaaudCcdAudCaaagcsu su	3446	AAGCUUUGAUGGAUUCUAAUCUU	946
AD-95413.1	gscsagc(Uhd)ugdTcdCaggunuaugaL96	3267	VPusdCsaudAadAccugdGadCadAgcugcsu sc	3447	GAGCAGCUUGUCCAGGUUUAUGA	2498
AD-95414.1	ascscaa(Ghd)acdCadCaaugugugaL96	3268	VPusdCsacdAadCauugdTgdGudCuuggusg sc	3448	GCACCAAGACCACAAUGUUGUGA	2499
AD-95415.1	asgsgau(Ghd)acdTcdTgaaucgagaaL96	3269	VPusdTscudCgdAuucadGadGudCauccusc sc	3449	GGAGGAUGACUCUGAAUCGAGAU	2500
AD-95416	usgsaaa(Uhd)ugdTgdTuagacgguaaaL96	3270	VPusdTsacdCgdTcuaadCadCadAuuucasgs	3450	UCUGAAAUUGUGUUAGACGGUAC	1003

[0921]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1.1			a			
AD-95416.1	cscsgcc(Uhd)uudTadTcugcuucguaL96	3271	VPusdAscgdAadGcagadTadAadAggcggsasc	3451	GUCCGCCUUUUAUCUGCUUCGUU	2501
AD-95417.1	csusuug(Ghd)cgdGadTugcauuccuaL96	3272	VPusdAsggdAadTgcaadTcdCgdCcaaagsasa	3452	UUCUUUGGCGGAUUGCAUUCCUU	2502
AD-95418.1	cscsucc(Ahd)ucdTcdAuuucuccguaL96	3273	VPusdAscgdGadGaaaudGadGadTggaggscsu	3453	AGCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUC	2503
AD-95419.1	gsuscua(Ghd)gadAgdAgcuguaccgaL96	3274	VPusdCsggdTadCagcudCudTcdCuagacsusc	3454	GAGUCUAGGAAGAGCUGUACCGU	2504
AD-95420.1	gsgsccg(Ghd)aadAcdTugcuugcagaL96	3275	VPusdCsugdCadAgcaadGudTudCcggccsasa	3455	UUGGCCGGAAACUUGCUUGCAGC	2505
AD-95420.1	ususuag(Uhd)cgdAgdAaccaaugauaL96	3276	VPusdAsucdAudTgguudCudCgdAcuaaasgsc	3456	GCUUUAGUCGAGAACCAAUGAUG	2506
AD-95421.1	ususcau(Ahd)audCadCauucguuugaL96	3277	VPusdCsaadAcdGaaugdTgdAudTaugaasusa	3457	UAUUCAUAAUCACAUUCGUUUGU	972
AD-95413.1	gsasuuc(Uhd)aadTcdTuccaagguuaL96	3278	VPusdAsacdCudTggaadGadTudAgaaucscsa	3458	UGGAUUCUAAUCUUCCAAGGUUA	952
AD-95413.1	csasggu(Uhd)uadTgdAacugacguuaL96	3279	VPusdAsacdGudCaguudCadTadAaccugsgsa	3459	UCCAGGUUUAUGAACUGACGUUA	964
AD-95414.1	gsasgua(Uhd)ugdTgdGaacuauaagaL96	3280	VPusdCsuadTadAguucdCadCadAuacucscsc	3460	GGGAGUAUUGUGGAACUUAUAGC	998
AD-95415	gsgsaug(Ahd)cudCudGaaucgagauaL96	3281	VPusdAsucdTcdGauucdAgdAgdTcaucgsusa	3461	GAGGAUGACUCUGAAUCGAGAUC	2507

[0922]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
4.1			sc			
AD-95416			VPusdGsuadCcdGucuadAcdAcdAauuucsa			
2.1	gsasaau(Uhd)gudGudTagacgguacaL96	3282	sg	3462	CUGAAAUUGUGUUAGACGGUACC	2508
AD-95417			VPusdAsagdGadAugcadAudCcdGccaaasg			
7.1	usususgg(Chd)ggdAudTgcauucuuaL96	3283	sa	3463	UCUUUGGCGGAUUGCAUUCCUUU	2509
AD-95418			VPusdGsacdGgdAgaaadTgdAgdAuggagsg			
5.1	csuscca(Uhd)cudCadTuucuccgucaL96	3284	sc	3464	GCCUCCAUCUCAUUUCUCCGUCA	2510
AD-95419			VPusdAscgdGudAcagcdTcdTudCcuagasc			
3.1	uscsuag(Ghd)aadGadGcuguaccguaL96	3285	su	3465	AGUCUAGGAAGAGCUGUACCGUU	2511
AD-95420			VPusdTscgdGadTgggadCudTadGagaagsg			
1.1	csusucu(Chd)uadAgdTccauccgaaL96	3286	sg	3466	CCCUUCUCUAAGUCCCAUCCGAC	2512
AD-95420			VPusdCsaudCadTuggudTcdTcdGacuaasas			
9.1	ususagu(Chd)gadGadAccaaugaugaL96	3287	g	3467	CUUUAGUCGAGAACCAAUGAUGG	2513
AD-95421			VPusdAscadAadCgaaudGudGadTuaugasa			
7.1	uscsaua(Ahd)ucdAcdAuucguuuguaL96	3288	su	3468	AUUCAUAAUCACAUUCGUUUGUU	984
AD-95422			VPusdGsuadAudTaaccdCgdTadAcugaascs			
5.1	ususcag(Uhd)uadCgdGguuaauuacaL96	3289	c	3469	GGUUUCAGUUACGGGUUAAUUACU	1007
AD-95423			VPusdCsagdCudAucugdTcdGadGacagusc			
3.1	ascsugu(Chd)ucdGadCagauagcugaL96	3290	sg	3470	CGACUGUCUCGACAGAUAGCUGA	2379
AD-95424			VPusdGsugdAcdGaacadTadCudCguaasa			
1.1	ususacg(Ghd)agdTadTguucgucacaL96	3291	sa	3471	UUUUACGGAGUAUGUUCGUCACU	2380
AD-95424	gscsaac(Ahd)uadCudTucuauugccaL96	3292	VPusdGsgcdAadTagaadAgdTadTguugcsu	3472	CAGCAACAUACUUUCUAUUGCCA	993

[0923]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
9.1			sg			
AD-95425			VPusdCscadCgdTuaagdTgdCudCggagusc			
7.1	ascsucc(Ghd)agdCadCuuaacgugguL96	3293	sa	3473	UGACUCCGAGCACUUAACGUGGC	2381
AD-95426			VPusdTscadCadAcgagdAcdTgdAauugcsc			
4.1	gscsaau(Uhd)cadGudCucguugugaaL96	3294	su	3474	AGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGAA	2382
AD-95427			VPusdCscgdAgdTucaudCadTgdAaggcasu			
2.1	usgsccu(Uhd)cadTgdAugaacucggaL96	3295	su	3475	AAUGCCUUCAUGAUGAACUCGGA	2383
AD-95428			VPusdGscadCadCgugudGudAgdCuguugs			
0.1	csasaca(Ghd)cudAcdAcacgugugcaL96	3296	asc	3476	GUCAACAGCUACACACGUGUGCC	2384
AD-95428			VPusdTsucdGcdAgnucdTgdTcdAgcgucsa			
8.1	gsascge(Uhd)gadCadGaacugcgaaaL96	3297	sc	3477	GUGACGCUGACAGAACUGCGAAG	2385
AD-95429			VPusdAscadTudTcguadAadCadAgucagsc			
6.1	csusgac(Uhd)ugdTudTacgaaauguaL96	3298	sa	3478	UGCUGACUUGUUUACGAAAUGUC	2386
AD-95421			VPusdTsucdAadAcaaadCgdAadTgugausu			
8.1	asuscac(Ahd)uudCgdTuuguuugaaaL96	3299	sa	3479	UAAUCACAUUCGUUUGUUUGAAC	2387
AD-95422			VPusdCsagdTadAuuaadCcdCgdTaacugsas			
6.1	csasguu(Ahd)cgdGgdTuaauuacugaL96	3300	a	3480	UUCAGUUACGGGUUAAUUACUGU	2388
AD-95423			VPusdAsuudTadAcacudCcdAadGggcuusc			
4.1	asasgcc(Chd)uudGgdAguguuaaauaL96	3301	sa	3481	UGAAGCCCUUGGAGUGUUAAAUA	2389
AD-95424			VPusdCsagdTudGacugdGgdAadAucagasa			
2.1	uscsuga(Uhd)uudCcdCagucaacugaL96	3302	sc	3482	GUUCUGAUUUCCCAGUCAACUGA	2390
AD-95425	asuscuu(Chd)aadGudCuggaaugguaL96	3303	VPusdAsacdAudTccagdAcdTudGaagausg	3483	ACAUCUUCAAGUCUGGAAUGUUC	1004

[0924]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
0.1			su			
AD-95425 8.1	asuscca(Ghd)gcdAadTucagucucgaL96	3304	VPusdCsgadGadCugaadTudGcdCuggausg sa	3484	UCAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGU	2391
AD-95426 5.1	asusggu(Chd)gadCadTccuugcuugaL96	3305	VPusdCsaadGcdAaggadTgdTcdGaccausgs c	3485	GCAUGGUCGACAUCCUUGCUUGU	2392
AD-95427 3.1	csusuca(Uhd)gadTgdAacucggaguaL96	3306	VPusdAscudCcdGaguudCadTcdAugaagsg sc	3486	GCCUUCAUGAUGAACUCGGAGUU	2393
AD-95428 1.1	gsascca(Ghd)ucdGudAcucaguuugaL96	3307	VPusdCsaadAcdTgagudAcdGadCuggucsc sa	3487	UGGACCAGUCGUACUCAGUUUGA	2394
AD-95428 9.1	ascsgcu(Ghd)acdAgdAacugcgaagaL96	3308	VPusdCsuudCgdCaguudCudGudCagcgus csa	3488	UGACGCUGACAGAACUGCGAAGG	2395
AD-95429 7.1	usgsacu(Uhd)gudTudAcgaaaugucaL96	3309	VPusdGsacdAudTucgudAadAcdAagucasg sc	3489	GCUGACUUGUUUACGAAAUGUCC	950
AD-95421 9.1	usgsuuu(Ghd)aadCcdTcuuguauaaaL96	3310	VPusdTsaudAadCaagadGgdTudCaaacasas a	3490	UUUGUUUGAACCUCUUGUUAUAA	933
AD-95422 7.1	uscsaga(Uhd)cadGgdTguuauuggaL96	3311	VPusdCscadAudAaacadCcdTgdAucugasa su	3491	AUUCAGAUCAGGUGUUUAUUGGC	2396
AD-95423 5.1	gscsccu(Uhd)ggdAgdTguuaaauacaL96	3312	VPusdGsuadTudTaacadCudCcdAagggcsu su	3492	AAGCCCUUGGAGUGUUAAAUACA	2397
AD-95424 3.1	asasgau(Ahd)uudGudTcuuucucguaL96	3313	VPusdAscgdAgdAaagadAcdAadTaucuusc sa	3493	UGAAGAUAUUGUUCUUUCUCGUA	919
AD-95425	uscsaag(Uhd)cudGgdAauguuccggaL96	3314	VPusdCscgdGadAcauudCcdAgdAcuugasa	3494	CUUCAAGUCUGGAAUGUUCCGGA	2398

[0925]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1.1			sg			
AD-95425.1	uscscag(Ghd)cadAudTcagucucguaL96	3315	VPusdAscgdAgdAcugadAudTgdCcuggasu sg	3495	CAUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUU	2399
AD-95426.1	gsuscga(Chd)audCcdTugcuugucgaL96	3316	VPusdCsgadCadAgcaadGgdAudGucgacsc sa	3496	UGGUCGACAUCCUUGCUUGUCGC	2400
AD-95427.1	csusgcu(Ahd)gcdTcdCaugcuuaagaL96	3317	VPusdCsuudAadGcaugdGadGcdTagcagsg sc	3497	GCCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGC	2401
AD-95428.1	ascscag(Uhd)cgdTadCucaguuugaaL96	3318	VPusdTscadAadCugagdTadCgdAcuggusc sc	3498	GGACCAGUCGUACUCAGUUUGAA	2402
AD-95429.1	gsasaag(Ghd)agdAadAgucaguccgaL96	3319	VPusdCsggdAcdTgacudTudCudCcuuucsc su	3499	AGGAAAGGAGAAAGUCAGUCCGG	2403
AD-95429.1	usasacg(Uhd)aadCudCuuucuaugcaL96	3320	VPusdGscadTadGaaagdAgdTudAcguuasa sa	3500	UUUAACGUAACUCUUUCUAUGCC	982
AD-95422.1	gsusuug(Ahd)acdCudCuuguauaaaaL96	3321	VPusdTsuadTadAcaagdAgdGudTcaaacsas a	3501	UUGUUUGAACCUCUUGUUAUAAA	929
AD-95422.1	ususggc(Uhd)uudGudAuugaaacagaL96	3322	VPusdCsugdTudTcaaudAcdAadAgccaasu sa	3502	UAUUGGCUUUGUAUUGAAACAGU	2404
AD-95423.1	usasgac(Ahd)ugdCudTuuacggaguaL96	3323	VPusdAscudCcdGuaaadAgdCadTgucuasc sc	3503	GGUAGACAUGCUUUUACGGAGUA	2405
AD-95424.1	gsasuau(Uhd)gudTcdTuucucguauaL96	3324	VPusdAsuadCgdAgaaadGadAcdAauaucsu su	3504	AAGAUAUUGUUCUUUCUCGUAUU	999
AD-95425.1	csasagu(Chd)ugdGadAuguuccggaaL96	3325	VPusdTsccdGgdAacaudTcdCadGacuugsas sc	3505	UUCAAGUCUGGAAUGUUCCGGAG	2406

[0926]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
2.1			a			
AD-95426 0.1	cscsagg(Chd)aadTudCagucucguuaL96	3326	VPusdAsacdGadGacugdAadTudGccuggsa su	3506	AUCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUG	2407
AD-95426 7.1	csasuge(Ahd)agdAcdTcacuuagucaL96	3327	VPusdGsacdTadAgugadGudCudTgcaugsg su	3507	ACCAUGCAAGACUCACUUAGUCC	1008
AD-95427 5.1	usgscua(Ghd)cudCcdAugcuuaagcaL96	3328	VPusdGscudTadAgcaudGgdAgdCuagcasg sg	3508	CCUGCUAGCUCCAUGCUUAAGCC	2408
AD-95428 3.1	cscsagu(Chd)gudAcdTcaguuugaaaL96	3329	VPusdTsucdAadAcugadGudAcdGacuggsu sc	3509	GACCAGUCGUACUCAGUUUGAAG	958
AD-95429 1.1	asgsaac(Uhd)ucdAgdAccuaauccaL96	3330	VPusdGsgadTudAgggudCudGadAguucus asc	3510	GUAGAACUUCAGACCCUAAUCCU	2409
AD-95429 9.1	uscsuau(Ghd)ccdCgdTguaaaguauaL96	3331	VPusdAsuadCudTuacadCgdGgdCauagasa sa	3511	UUUCUAUGCCCGUGUAAAGUAUG	2410
AD-95422 1.1	ususuga(Ahd)ccdTcdTuguuauaaaaL96	3332	VPusdTsuudAudAacaadGadGgdTucaaasc sa	3512	UGUUUGAACCUCUUGUUAUAAAA	928
AD-95422 9.1	ususaug(Ahd)acdGcdTaucauucaaaL96	3333	VPusdTsugdAadTgauadGcdGudTcauaasg sa	3513	UCUUAUGAACGCUAUCAUUCAAA	2411
AD-95423 7.1	ascsaug(Chd)uudTudAcggaguaugaL96	3334	VPusdCsaudAcdTccgudAadAadGcaugusc su	3514	AGACAUGCUUUUACGGAGUAUGU	2412
AD-95424 5.1	ususggu(Chd)uudTcdTcguauucagaL96	3335	VPusdCsugdAadTacgadGadAadGaacaasu sa	3515	UAUUGUUCUUUCUCGUAUUCAGG	916
AD-95425	asgscac(Ahd)aadGudTacuuaguccaL96	3336	VPusdGsgadCudAaguadAcdTudTgugcusg	3516	CCAGCACAAAGUUACUUAGUCCC	2413

[0927]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
3.1			sg			
AD-95426 1.1	csasggc(Ahd)audTcdAgucucguugaL96	3337	VPusdCsaadCgdAgacudGadAudTgccugsg sa	3517	UCCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGU	2414
AD-95426 8.1	asusgca(Ahd)gadCudCacuuaguccaL96	3338	VPusdGsgadCudAagugdAgdTcdTugcausg sg	3518	CCAUGCAAGACUCACUUAGUCCC	2415
AD-95427 6.1	ascsugg(Ahd)gcdAadGuugaaugauaL96	3339	VPusdAsucdAudTcaacdTudGcdTccagusas g	3519	CUACUGGAGCAAGUUGAAUGAUC	2416
AD-95428 4.1	csasguc(Ghd)uadCudCagnuugaagaL96	3340	VPusdCsnudCadAacugdAgdTadCgacugsg su	3520	ACCAGUCGUACUCAGUUUGAAGA	926
AD-95429 2.1	uscsaug(Ahd)acdAadAgucaucggaaL96	3341	VPusdTsccdGadTgacudTudGudTcaugasus g	3521	CAUCAUGAACAAAGUCAUCGGAG	2417
AD-95430 0.1	csusaug(Chd)ccdGudGuaaaguauggaL96	3342	VPusdCsaudAcdTuuacdAcdGgdGcauagsa sa	3522	UUCUAUGGCCCGUGUAAAGUAUGU	2418
AD-95422 2.1	asasgcu(Uhd)uadAadAcaguacacgaL96	3343	VPusdCsgudGudAcugudTudTadAagcuusu su	3523	AAAAGCUUUAAAACAGUACACGA	2419
AD-95423 0.1	asascgc(Uhd)audCadTucaaaacagaL96	3344	VPusdCsugdTudTugaadTgdAudAgcguusc sa	3524	UGAACGCUAUCAUUCAAAACAGA	2420
AD-95423 8.1	csusuuu(Ahd)cgdGadGuauguucguaL96	3345	VPusdAscgdAadCauacdTcdCgdTaaaagscs a	3525	UGCUUUUACGGAGUAUGUUCGUC	2421
AD-95424 6.1	usgsuuc(Uhd)uudCudCguauucaggaL96	3346	VPusdCscudGadAuacgdAgdAadAgaacasa su	3526	AUUGUUCUUUCUCCGUAUUCAGGA	931
AD-95425	asgsagg(Ahd)ggdAudTcugacuuggaL96	3347	VPusdCscadAgdTcagadAudCcdTccucusu	3527	GAAGAGGAGGAUUCUGACUUGGC	2422

[0928]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
4.1			sc			
AD-95426 2.1	asgsgca(Ahd)uudCadGucucguuguaL96	3348	VPusdAscadAcdGagacdTgdAadTugccusg sg	3528	CCAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUG	2423
AD-95426 9.1	csascug(Ghd)aadAcdAgugaguccgaL96	3349	VPusdCsggdAcdTcacudGudTudCcagugsa sc	3529	GUCACUGGAAACAGUGAGUCCGG	2424
AD-95427 7.1	usgsuca(Ahd)cadGcdTacacacgugaL96	3350	VPusdCsacdGudGuguadGcdTgdTugacasa sg	3530	CUUGUCAACAGCUACACACGUGU	2425
AD-95428 5.1	asasgcu(Ghd)agdCadTuaucagaggaL96	3351	VPusdCscudCudGauaadTgdCudCagcuusc sc	3531	GGAAGCUGAGCAUUAUCAGAGGG	2426
AD-95429 3.1	csgsggcu(Ghd)cudGadCuuguuuacgaL96	3352	VPusdCsgudAadAcaagdTcdAgdCagccgsg su	3532	ACCGGCUGCUGACUUGUUUACGA	2427
AD-95430 1.1	cscsgcu(Ghd)acdAudTuccguuguaaL96	3353	VPusdTsacdAadCggaadAudGudCagcggsg su	3533	ACCCGCUGACAUUUCCGUUGUAC	2428
AD-95422 3.1	asgscug(Ghd)uudCadGuuacggguuaL96	3354	VPusdAsacdCcdGuaacdTgdAadCcagcusg sc	3534	GCAGCUGGUUCAGUUACGGGUUA	2429
AD-95423 1.1	gsusgga(Ahd)gcdGadCugucucgacaL96	3355	VPusdGsucdGadGacagdTcdGcdTuccacsus u	3535	AAGUGGAAGCGACUGUCUCGACA	2430
AD-95423 9.1	usususua(Chd)ggdAgdTauguucgucaL96	3356	VPusdGsacdGadAcauadCudCcdGuaaaasg sc	3536	GCUUUUACGGAGUAUGUUCGUCA	2431
AD-95424 7.1	asususuu(Chd)aadGgdTuucuauuacaL96	3357	VPusdGsuadAudAgaaadCcdTudGaaaausg su	3537	ACAUUUUCAAGGUUUCUAUUACA	943
AD-95425	csasaua(Ghd)agdAadAuaguacgaaaL96	3358	VPusdTsucdGudAcuaudTudCudCuauugsc	3538	UGCAAUAGAGAAAUAGUACGAAG	2432

[0929]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
5.1			sa			
AD-95426.1	gsgscaa(Uhd)ucdAgdTcucgugugugaL96	3359	VPusdCsacdAadCgagadCudGadAuugccsusg	3539	CAGGCAAUUCAGUCUCGUUGUGA	2433
AD-95427.1	asgscug(Ghd)ugdAadTcggauuccuaL96	3360	VPusdAsggdAadTccgadTudCadCcagcuscsu	3540	AGAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUG	2434
AD-95427.1	gsuscaa(Chd)agdCudAcacacguguaL96	3361	VPusdAscadCgdTgugudAgdCudGuugacsasa	3541	UUGUCAACAGCUACACACGUGUG	2435
AD-95428.1	ususgag(Chd)ugdAudGuaugugacgaL96	3362	VPusdCsgudCadCauacdAudCadGcucaasasc	3542	GUUUGAGCUGAUGUAUGUGACGC	2436
AD-95429.1	gsgscug(Chd)ugdAcdTuguuuacgaaL96	3363	VPusdTscgdTadAacaadGudCadGcagccsgsg	3543	CCGGCUGCUGACUUGUUUACGAA	2437
AD-95430.1	gsascug(Uhd)cadTgdTggcuugguuaL96	3364	VPusdAsacdCadAgccadCadTgdAcagucsgsc	3544	GCGACUGUCAUGUGGCUUGGUUU	3556
AD-95422.1	gsusuca(Ghd)uudAcdGgguuaauuaaL96	3365	VPusdTsaadTudAacccdGudAadCugaacscsa	3545	UGGUUCAGUUACGGGUUAAUUAC	957
AD-95423.1	gsascug(Uhd)cudCgdAcagauagcuaL96	3366	VPusdAsgcdTadTcugudCgdAgdAcagucsgsc	3546	GCGACUGUCUCGACAGAUAGCUG	2438
AD-95424.1	ususuac(Ghd)gadGudAuguucgucaaL96	3367	VPusdTsgadCgdAacaudAcdTcdCguaaasasg	3547	CUUUUACGGAGUAUGUUCGUCAC	2439
AD-95424.1	asasggu(Uhd)ucdTadTuacaacuggaL96	3368	VPusdCscadGudTguaadTadGadAaccuusgsa	3548	UCAAGGUUUCUAUUACAACUGGU	2440
AD-95425.1	gsascuc(Chd)gadGcdAcuuaacgugaL96	3369	VPusdCsacdGudTaagudGcdTcdGgagucsa	3549	AUGACUCCGAGCACUUAACGUGG	2441

[0930]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
6.1			su			
AD-95427 1.1	gscsugg(Uhd)gadAudCggauuccugaL96	3370	VPusdCsagdGadAuccgdAudTcdAccagcsu sc	3550	GAGCUGGUGAAUCGGAUUCCUGC	2442
AD-95427 9.1	uscsaac(Ahd)gcdTadCacacgugugaL96	3371	VPusdCsacdAcdGugugdTadGcdTguugasc sa	3551	UGUCAACAGCUACACACGUGUGC	2443
AD-95428 7.1	gsasgcu(Ghd)audGudAugugacgcuaL96	3372	VPusdAsgcdGudCacaudAcdAudCagcucsa sa	3552	UUGAGCUGAUGUAUGUGACGCUG	2444
AD-95429 5.1	csusgcu(Ghd)acdTudGuuuacgaaaaL96	3373	VPusdTsuudCgdTaaacdAadGudCagcagscs c	3553	GGCUGCUGACUUGUUUACGAAAU	938

表 17. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1019439. 1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuusasa	3557	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcggscsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019442. 1	csuscag(Ghd)UfuCfUfGfcuuuuaccsusa	3558	VPusAfsgguAfaAfAfgcagAfaCfcugagscsg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1019438. 1	gscscgc(Uhd)CfaGfGfUfucugcuuususa	3559	VPusAfsaaaGfcAfGfaaccUfgAfgcggcscsg	3646	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733
AD-1019408.	asasagc(Uhd)GfaUfGfAfaggccuucgaL96	3560	VPusCfsgaag(G2p)ccuucaUfcAfgcuuususc	3647	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734

[0931]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019426.1	uscsccu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaaL96	3561	VPusUfsgcug(G2p)aaggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735
AD-1019440.1	csgscuc(Ahd)GfgUfUfCfugcuuuuascsa	3562	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfgagcgsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1019410.1	csusgau(Ghd)AfaGfGfCfcuucgagucaL96	3563	VPusGfsacuc(G2p)aaggccUfuCfaucagscsu	3650	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1019405.1	ascsccu(Ghd)GfaAfAfAfgcugaugaaaL96	3564	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfaggguscsg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1019422.1	csgsagu(Chd)CfcUfCfAfaguccuuccaL96	3565	VPusGfsgaag(G2p)acuugaGfgGfacucgsasa	3652	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUCCA	3739
AD-1019407.1	usgsgaa(Ahd)AfgCfUfGfaugaaggccaL96	3566	VPusGfsgccu(Tgn)caucagCfuUfuuccasgsg	3653	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-1019418.1	cscsuuc(Ghd)AfgUfUfCfcucaaguccaL96	3567	VPusGfsgacu(Tgn)gagggaCfuCfgaaggscsc	3654	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCU	3741
AD-1019436.1	ascsggc(Chd)GfcUfUfCfAfgguucugcsusa	3568	VPusAfsgcaGfaAfCfcugaGfcGfgccguscsc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1019406.1	csusgga(Ahd)AfaGfCfUfgaugaaggcaL96	3569	VPusGfsccuu(C2p)aucagcUfuUfuccagsgsg	3656	CCCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCC	3743
AD-1019417.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	3570	VPusGfsacuu(G2p)agggacUfcGfaaggcscsu	3657	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1019372.	gscscgc(Uhd)CfaGfGfUfucugcuuuuaL96	3571	VPusAfsaaag(C2p)agaaccUfgAfgcggcscsg	3658	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733

[0932]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019375.1	gscsuca(Ghd)GfuUfCfUfgcuuuuaccaL96	3572	VPusGfsguaa(Agm)agcagaAfcCfugagcsgsg	3659	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1019444.1	csasggu(Uhd)CfuGfCfUfuuuaccugscsa	3573	VPusGfscagGfuAfAfaagcAfgAfaccugsasg	3660	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	3746
AD-1019448.1	cscsaga(Ghd)CfcCfCfCfAfuucauugcscsa	3574	VPusGfsgcaAfuGfAfauggGfgCfucuggsgsc	3661	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1019365.1	uscscaa(Ghd)AfuGfGfAfcggccgcucaL96	3575	VPusGfsagcg(G2p)ccguccAfuCfuuggascsc	3662	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3748
AD-1019374.1	csgscuc(Ahd)GfgUfUfCfugcuuuuacaL96	3576	VPusGfsuaaa(Agm)gcagaaCfcUfgagcggsgsc	3663	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1019402.1	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaagcugauaL96	3577	VPusAfsucag(C2p)uuuuccAfgGfgucgcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1019441.1	gscsuca(Ghd)GfuUfCfUfgcuuuuacscsa	3578	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1019399.1	cscsaug(Ghd)CfgAfCfCfcuggaaaagaL96	3579	VPusCfsuuuuu(C2p)cagggucCfgCfcauggscsg	3666	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1019378.1	csasggu(Uhd)CfuGfCfUfuuuaccugcaL96	3580	VPusGfscagg(Tgn)aaaagcAfgAfaccugsasg	3667	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	3746
AD-1019419.1	csusucg(Ahd)GfuCfCfCfucaaguccuaL96	3581	VPusAfsggac(Tgn)ugagggAfcUfcgaagsgsc	3668	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-1019423.1	gsasguc(Chd)CfuCfAfAfguccuuccaaL96	3582	VPusUfsggaa(G2p)gacuugAfgGfgacucsgsa	3669	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCCAG	3752

[0933]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019437.1	csgsgccc(Ghd)CfuCfAfGfguucugcususa	3583	VPusAfsagcAfgAfAfccugAfgCfggccgsusc	3670	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	3753
AD-1019376.1	csuscagg(Ghd)UfuCfUfGfcuuuuaccuaL96	3584	VPusAfsggua(Agn)aagcagAfaCfcugaggscsg	3671	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1019373.1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	3585	VPusUfsaaaa(G2p)cagaacCfuGfagcggscsc	3672	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019435.1	gsgsacg(Ghd)CfcGfCfUfcagguucusgsa	3586	VPusCfsagaAfcCfUfgagcGfgCfcguccsasu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1019411.1	usgsaug(Ahd)AfgGfCfCfuucggguccaL96	3587	VPusGfsgacu(C2p)gaaggcCfuUfcaucasgsc	3674	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-1019434.1	usgsgac(Ghd)GfcCfGfCfucagguucsusa	3588	VPusAfsgaaCfcUfUfGfagcgGfcCfguccasusc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1019377.1	uscsagg(Uhd)UfcUfUfGfCfuuuuaccugaL96	3589	VPusCfsaggu(Agn)aaagcaGfaAfccugasgsc	3676	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCUGC	3757
AD-1019412.1	gsasuga(Ahd)GfgCfCfUfucgagucccaL96	3590	VPusGfsggac(Tgn)cgaaggCfcUfucaucsasg	3677	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCU	3758
AD-1019403.1	csgsacc(Chd)UfgGfAfAfaagcugaugaL96	3591	VPusCfsauca(G2p)cuuuucCfaGfggucgscsc	3678	GGCGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3759
AD-1019368.1	usgsgac(Ghd)GfcCfGfCfucagguucuaL96	3592	VPusAfsgaac(C2p)ugagcgGfcCfguccasusc	3679	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756
AD-1019404.	gsasccc(Uhd)GfgAfAfAfagcugaugaaL96	3593	VPusUfscauc(Agn)gcuuuuCfcAfgggucsgsc	3680	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760

[0934]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019415.1	asasggc(Chd)UfuCfGfAfguccucaaaL96	3594	VPusUfsugag(G2p)gacucgAfaGfgccuuscsa	3681	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCAAG	3761
AD-1019421.1	uscsgag(Uhd)CfcCfUfCfaaguccuucaL96	3595	VPusGfsaagg(Agn)cuugagGfgAfcucgasasg	3682	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUCC	3762
AD-1019400.1	asusggc(Ghd)AfcCfCfUfggaaaagcuaL96	3596	VPusAfsgcuu(Tgn)uccaggGfuCfgccausgsg	3683	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGCUG	3763
AD-1019450.1	cscsaauu(Chd)AfuUfGfCfcccggugcsusa	3597	VPusAfsgcaCfcGfGfggcaAfuGfaauggsgsg	3684	CCCCAUUCAUUGCCCCGGUGCUG	3764
AD-1019420.1	ususcga(Ghd)UfcCfCfUfcaaguccuuaL96	3598	VPusAfsagga(C2p)uugaggGfaCfucgaasgsg	3685	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-1019429.1	gsascgg(Ghd)UfcCfAfAfgauggacgsgsa	3599	VPusCfscguCfcAfUfcuugGfaCfccgucscsc	3686	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	3766
AD-1019431.1	uscscaa(Ghd)AfuGfGfAfcggccgcuscsa	3600	VPusGfsagcGfgCfCfguccAfuCfuuggascsc	3687	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3748
AD-1019428.1	gsgsacg(Ghd)GfuCfCfAfagauggacsgsa	3601	VPusCfsgucCfaUfCfuuggAfcCfcgucccscsg	3688	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	3767
AD-1019364.1	ascsggg(Uhd)CfcAfAfGfauggacggcaL96	3602	VPusGfsccgu(C2p)caucuuGfgAfcccgususc	3689	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	3768
AD-1019413.1	asusgaa(Ghd)GfcCfUfUfcgaguccccuaL96	3603	VPusAfsggga(C2p)ucgaagGfcCfuucausesa	3690	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCCUC	3769
AD-1019394.	cscsucc(Ghd)GfgGfAfCfugccgugccaL96	3604	VPusGfsgcac(G2p)gcagucCfcCfggagggcsc	3691	GGCCUCCCGGGGACUGCCGUGCCG	3770

[0935]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019398.1	gscscau(Ghd)GfcGfAfCfccuggaaaaaL96	3605	VPusUfsuuuuc(C2p)agggucGfcCfauggcsgsg	3692	CCGCCAUGGCGACCCUGGAAAAG	3771
AD-1019366.1	asasgau(Ghd)GfaCfGfGfcgcucaggaL96	3606	VPusCfscuga(G2p)cggccgUfcCfaucuusgsg	3693	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	3772
AD-1019432.1	asasgau(Ghd)GfaCfGfGfcgcucagsgsa	3607	VPusCfscugAfgCfGfgccgUfcCfaucuusgsg	3694	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	3772
AD-1019380.1	ususcug(Chd)UfuUfUfAfccugcggccaL96	3608	VPusGfsgccg(C2p)agguaaAfaGfcagaascsc	3695	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGCCC	3773
AD-1019382.1	cscsaga(Ghd)CfcCfCfAfuucauugccaL96	3609	VPusGfsgcaa(Tgn)gaauggGfgCfucuggsgsc	3696	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1019433.1	asgsaug(Ghd)AfcGfGfCfcgcucaggsusa	3610	VPusAfsccuGfaGfCfggccGfuCfcaucususg	3697	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	3774
AD-1019424.1	asgsucc(Chd)UfcAfAfAfGfucccuuccagaL96	3611	VPusCfsugga(Agn)ggacuuGfaGfggacuscsg	3698	CGAGUCCCUCAAGUCCUUCCAGC	3775
AD-1019445.1	gsgsuuc(Uhd)GfcUfUfUfUfuaccugcgsgsa	3612	VPusCfscgcAfgGfUfUfaaaaGfcAfgaaccsusg	3699	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	3776
AD-1019369.1	gsgsacg(Ghd)CfcGfCfUfUfcagguucugaL96	3613	VPusCfsagaa(C2p)cugagcGfgCfcguccsasu	3700	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1019416.1	gsgsccu(Uhd)CfgAfGfUfUfcccuaaguaL96	3614	VPusAfscuug(Agn)gggacuCfgAfaggccsusu	3701	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUC	3777
AD-1019414.	usgsaag(Ghd)CfcUfUfCfgaguccucaL96	3615	VPusGfsaggg(Agn)cucgaaGfgCfcuucasusc	3702	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3778

[0936]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019447.1	cscscag(Ahd)GfcCfCfCfaauucauugscsa	3616	VPusGfscaaUfgAfAfuggggGfcUfcuggggscsc	3703	GGCCCAGAGCCCCCAUUCAUUGCC	3779
AD-1019430.1	ascsggg(Uhd)CfcAfAfAfGfaauggacggcsa	3617	VPusGfsccgUfcCfAfucuuGfgAfccgcuscsc	3704	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	3768
AD-1019395.1	csusccg(Ghd)GfgAfCfUfgccgugccgaL96	3618	VPusCfsggca(C2p)ggcaguCfcCfcggagsgsc	3705	GCCUCCGGGGACUGCCGUGCCGG	3780
AD-1019396.1	cscsgug(Chd)CfgGfGfCfgggagaccgaL96	3619	VPusCfsgguc(Tgn)cccgccCfgGfcacggscsa	3706	UGCCGUGCCCGGGCGGGAGACCGC	3781
AD-1019425.1	gsuscce(Uhd)CfaAfGfUfccuuccagcaL96	3620	VPusGfscugg(Agn)aggacuUfgAfgggacsusc	3707	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3782
AD-1019363.1	gsascgg(Ghd)UfcCfAfAfgauggacggaL96	3621	VPusCfscguc(C2p)aucuugGfaCfccgucscsc	3708	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	3766
AD-1019367.1	asgsaug(Ghd)AfcGfGfCfcgcucagguaL96	3622	VPusAfsccug(Agn)gcggccGfuCfcaucususg	3709	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	3774
AD-1019362.1	gsgsacg(Ghd)GfuCfCfAfagauggacgaL96	3623	VPusCfsgucc(Agn)ucuuggAfcCfcgucccscsg	3710	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	3767
AD-1019379.1	gsgsuuc(Uhd)GfcUfUfUfuaccugcggaL96	3624	VPusCfscgca(G2p)guaaaaGfcAfgaaccsusg	3711	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	3776
AD-1019397.1	ascscgc(Chd)AfuGfGfCfgacccuggaaL96	3625	VPusUfsccag(G2p)gucgccAfuGfgcgguscsu	3712	AGACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3783
AD-1019392.1	csgsagg(Chd)CfuCfCfGfgggacugccaL96	3626	VPusGfsgcag(Tgn)cccccggAfgGfccucgsgsg	3713	CCCGAGGGCCUCCCGGGGACUGCCG	3784

[0937]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019409.1	asasgcu(Ghd)AfuGfAfAfggccuucgaaL96	3627	VPusUfscgaa(G2p)gccuucAfuCfagcuususu	3714	AAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGAG	3785
AD-1019361.1	csgsgga(Chd)GfgGfUfCfcaagauggaaL96	3628	VPusUfsccau(C2p)uuggaeCfcGfuccegsgsc	3715	GCCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	3786
AD-1019449.1	csasgag(Chd)CfcCfAfUfucauugccscsa	3629	VPusGfsggcAfaUfGfaaugGfgGfcucugsgsg	3716	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCCC	3787
AD-1019385.1	usgscug(Ahd)GfcGfGfCfgccgcgaguaL96	3630	VPusAfscucg(C2p)ggcgccGfcUfcagcascsc	3717	GGUGCUGAGCGGCGCCGCGAGUC	3788
AD-1019427.1	csgsgga(Chd)GfgGfUfCfcaagauggsasa	3631	VPusUfsccaUfcUfUfggacCfcGfucccgsgsc	3718	GCCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	3786
AD-1019390.1	cscscga(Ghd)GfcCfUfCfcgggggacugaL96	3632	VPusCfsaguc(C2p)ccggagGfcCfucgggcsc	3719	GGCCCGAGGCCUCCCGGGGACUGC	3789
AD-1019383.1	csasgag(Chd)CfcCfAfUfucauugcccaL96	3633	VPusGfsggca(Agn)ugaaugGfgGfcucugsgsg	3720	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCCC	3787
AD-1019401.1	usgsgcg(Ahd)CfcCfUfGfgaaaagcugaL96	3634	VPusCfsagcu(Tgn)uuccagGfgUfcgccasusg	3721	CAUGGCGACCCCUGGAAAAGCUGA	3790
AD-1019393.1	gsasggc(Chd)UfcCfGfGfggacugccgaL96	3635	VPusCfsggca(G2p)ucccegGfaGfgccucsgsg	3722	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCCGU	3791
AD-1019370.1	ascsggc(Chd)GfcUfCfAfggunucugcuaL96	3636	VPusAfsgcag(Agn)accugaGfcGfgccguscsc	3723	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1019391.	cscsgag(Ghd)CfcUfCfCfggggacugcaL96	3637	VPusGfscagu(C2p)cccggaGfgCfcucgggsgsc	3724	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUGCC	3792

[0938]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1019446.1	ususcug(Chd)UfuUfUfAfccugcggcscsa	3638	VPusGfsgccGfcAfGfguaaAfaGfcagaascsc	3725	GGUUCUGCUUUUACCUGCGCCC	3773
AD-1019371.1	csgsgcc(Ghd)CfuCfaAfGfguucugcuuaL96	3639	VPusAfsagca(G2p)aaccugAfgCfggccgsusc	3726	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	3753
AD-1019386.1	gscsuga(Ghd)CfgGfCfGfccgcgagucaL96	3640	VPusGfsacuc(G2p)cggcgcCfgCfucagcsasc	3727	GUGCUGAGCGGCGCCGCGAGUCG	3793
AD-1019389.1	gscsccg(Ahd)GfgCfCfUfccggggacuaL96	3641	VPusAfsgucc(C2p)cggaggCfcUfcgggcscsg	3728	CGGCCCGAGGCCUCCGGGGACUG	3794
AD-1019387.1	gsasguc(Ghd)GfcCfCfGfaggccucgaL96	3642	VPusCfsggag(G2p)ccucggGfcCfgacucsgsc	3729	GCGAGUCGGCCCGAGGCCUCCGG	3795
AD-1019381.1	cscscag(Ahd)GfcCfCfCfauucauugcaL96	3643	VPusGfscaau(G2p)aaugggGfcUfcugggscsc	3730	GGCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCC	3779

表 18. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019439.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019442.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52

[0939]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019438.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019408.1	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1019426.1	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1019440.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019410.1	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1019405.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1019422.1	CGAGUCCCUCAAGUCCUUCCA	3804	178-198	UGGAAGGACUUGAGGGACUCGAA	3869	176-198
AD-1019407.1	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGGCCUTCAUCAGCUUUUCCAGG	3870	154-176
AD-1019418.1	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUTGAGGGACUCGAAGGCC	3871	172-194
AD-1019436.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019406.1	CUGGAAAAGCUGAUGAAGGCA	3808	155-175	UGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGGG	3873	153-175
AD-1019417.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1019372.1	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019375.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019444.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGUAAAAGCAGAACCUGAG	3876	32-54
AD-1019448.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGC	3877	55-77
AD-1019365.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35
AD-1019374.1	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019402.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1019441.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019399.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164

[0940]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019378.1	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGTAAAAGCAGAACCUGAG	3881	32-54
AD-1019419.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACTUGAGGGACUCGAAGGC	3882	173-195
AD-1019423.1	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1019437.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019376.1	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1019373.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019435.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1019411.1	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1019434.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019377.1	UCAGGUUCUGCUUUUACCUGA	3822	33-53	UCAGGUAAAAGCAGAACCUGAGC	3888	31-53
AD-1019412.1	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCA	3823	166-186	UGGGACTCGAAGGCCUUCAUCAG	3889	164-186
AD-1019403.1	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3824	150-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCC	3890	148-170
AD-1019368.1	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019404.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1019415.1	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAA	3826	170-190	UUUGAGGGACUCGAAGGCCUUCA	3892	168-190
AD-1019421.1	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCA	3827	177-197	UGAAGGACUUGAGGGACUCGAAG	3893	175-197
AD-1019400.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	3894	144-166
AD-1019450.1	CCAUUCAUUGCCCCGGUGCUA	3829	65-85	UAGCACCGGGGCAAUGAAUGGGG	3895	63-85
AD-1019420.1	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1019429.1	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29
AD-1019431.1	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35

[0941]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019428.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-29	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCCG	3898	6-29
AD-1019364.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	10-30
AD-1019413.1	AUGAAGGCCUUCGAGUCCCUA	3834	167-187	UAGGGACUCGAAGGCCUUCAUCA	3900	165-187
AD-1019394.1	CCUCCGGGGACUGCCGUGCCA	3835	111-131	UGGCACGGCAGUCCCCGGAGGCC	3901	109-131
AD-1019398.1	GCCAUGGCGACCCUGGAAAAA	3836	143-163	UUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCGG	3902	141-163
AD-1019366.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019432.1	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019380.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGCCA	3838	38-58	UGGCCGCAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019382.1	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAATGAAUGGGGCUCUGGGC	3905	55-77
AD-1019433.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019424.1	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGA	3840	180-200	UCUGGAAGGACUUGAGGGACUCG	3907	178-200
AD-1019445.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019369.1	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1019416.1	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCUU	3909	170-192
AD-1019414.1	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3843	168-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUUCAUC	3910	166-188
AD-1019447.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGCC	3911	54-76
AD-1019430.1	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	10-30
AD-1019395.1	CUCCGGGGACUGCCGUGCCGA	3845	112-132	UCGGCACGGCAGUCCCCGGAGGC	3912	110-132
AD-1019396.1	CCGUGCCGGGCGGGAGACCGA	3846	124-144	UCGGUCTCCCGCCCGGCACGGCA	3913	122-144
AD-1019425.1	GUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201
AD-1019363.1	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29

[0942]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019367.1	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019362.1	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-28	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCCG	3898	6-28
AD-1019379.1	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019397.1	ACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3848	140-160	UUCCAGGGUCGCCAUGGCGGUCU	3915	138-160
AD-1019392.1	CGAGGCCUCCGGGGACUGCCA	3849	106-126	UGGCAGTCCCCGGAGGCCUCGGG	3916	104-126
AD-1019409.1	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGAA	3850	161-181	UUCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUU	3917	159-181
AD-1019361.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UUCCAUCUUGGACCCGUCCCGGC	3918	4-26
AD-1019449.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGG	3919	56-78
AD-1019385.1	UGCUGAGCGGCGCCGCGAGUA	3853	81-101	UACUCGCGGCGCCGCUCAGCACC	3920	79-101
AD-1019427.1	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UUCCAUCUUGGACCCGUCCCGGC	3918	4-26
AD-1019390.1	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGA	3854	104-124	UCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCC	3921	102-124
AD-1019383.1	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGG	3919	56-78
AD-1019401.1	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3855	147-167	UCAGCUTUUCCAGGGUCGCCAUG	3922	145-167
AD-1019393.1	GAGGCCUCCGGGGACUGCCGA	3856	107-127	UCGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGG	3923	105-127
AD-1019370.1	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019391.1	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCA	3857	105-125	UGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGC	3924	103-125
AD-1019446.1	UUCUGCUUUUACCUGCGGCCA	3838	38-58	UGGCCGCAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019371.1	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019386.1	GCUGAGCGGCGCCGCGAGUCA	3858	82-102	UGACUCGCGGCGCCGCUCAGCAC	3925	80-102
AD-1019389.1	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUA	3859	103-123	UAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCCG	3926	101-123
AD-1019387.1	GAGUCGGCCCGAGGCCUCCGA	3860	97-117	UCGGAGGCCUCGGGCCGACUCGC	3927	95-117

[0943]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019381.1	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGCC	3911	54-76

表 20. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-101942						378
7	csgsgga(Chd)GfgGfUfCfcaagauggsasa	3631	VPusUfsccaUfcUfUfggacCfcGfucccgsgsc	3718	GCCGGGACGGGUCCAAGAUGGAC	6
AD-101942						376
8	gsgsacg(Ghd)GfuCfCfAfagauggacsgsa	3601	VPusCfsgucCfaUfCfuuggAfcCfcgucccsg	3688	CGGGACGGGUCCAAGAUGGACGG	7
AD-101942						376
9	gsascgg(Ghd)UfcCfAfAfgauggacgsgsa	3599	VPusCfscguCfcAfUfcuugGfaCfccgucscsc	3686	GGGACGGGUCCAAGAUGGACGGC	6
AD-101943						376
0	ascsggg(Uhd)CfcAfAfGfauggacggscsa	3617	VPusGfsccgUfcCfAfucuuGfgAfcccguscsc	3704	GGACGGGUCCAAGAUGGACGGCC	8
AD-101943						374
1	uscscaa(Ghd)AfuGfGfAfcggcgcuscsa	3600	VPusGfsagcGfgCfCfguccAfuCfuuggascsc	3687	GGUCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	8
AD-101943						377
2	asasgau(Ghd)GfaCfGfGfcgcucagsgsa	3607	VPusCfscugAfgCfGfgccgUfcCfaucuusgsg	3694	CCAAGAUGGACGGCCGCUCAGGU	2
AD-101943						377
3	asgsaug(Ghd)AfcGfGfCfcgcucaggsusa	3610	VPusAfsccuGfaGfCfggccGfuCfcaucususg	3697	CAAGAUGGACGGCCGCUCAGGUU	4

[0944]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1019434	usgsgac(Ghd)GfcCfGfCfucagguucsusa	3588	VPusAfsgaaCfcUfGfagcgGfcCfguccasusc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	375 6
AD-1019435	ggsgsacg(Ghd)CfcGfCUfcagguucusgsa	3586	VPusCfsagaAfcCfUfgagcGfgCfcguccsasu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	375 4
AD-1019436	ascsggc(Chd)GfcUfCfAfgguucugcsusa	3568	VPusAfsgcaCfaAfCfcugaGfcGfgccgusesc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	374 2
AD-1019437	csgsgcc(Ghd)CfuCfAfGfguucugcususa	3583	VPusAfsagcAfgAfAfccugAfgCfggccgsusc	3670	GACGGCCGCUCAGGUUCUGCUUU	375 3
AD-1019438	gscscgc(Uhd)CfaGfGfUfucugcuuususa	3559	VPusAfsaaaGfcAfGfaaccUfgAfgcggcscsg	3646	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	373 3
AD-1019439	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuusasa	3557	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcggscsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	373 1
AD-1019440	csgscuc(Ahd)GfgUfUfCfugcuuuuascsa	3562	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfgagcgsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	373 6
AD-1019441	gscsuca(Ghd)GfuUfCfUfgcuuuuacscsa	3578	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	374 5
AD-1019442	csuscag(Ghd)UfuCfUfGfcuuuuaccsusa	3558	VPusAfsgguAfaAfAfgcagAfaCfcugagscsg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	373 2
AD-1019443	csasggu(Uhd)CfuGfCfUfuuuaccugscsa	3573	VPusGfscagGfuAfAfaagcAfgAfaccugsasg	3660	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUGCG	374 6
AD-1019444	ggsgsuuc(Uhd)GfcUfUfUfuaccugcggsgsa	3612	VPusCfscgcAfgGfUfUfaaaaGfcAfgaaccsusg	3699	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCGGC	377 6

[0945]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1019446	ususcug(Chd)UfuUfUfAfccugcggcscsa	3638	VPusGfsgccGfcAfGfguaaAfaGfcagaascsc	3725	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGCCC	377 3
AD-1019447	cscscag(Ahd)GfcCfCfCfauucauugcsca	3616	VPusGfscaaUfgAfAfuggGfcUfcuggcscsc	3703	GGCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCC	377 9
AD-1019448	cscsaga(Ghd)CfcCfCfAfuucauugcscsa	3574	VPusGfsgcaAfuGfAfauggGfgCfucuggcsgsc	3661	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCC	374 7
AD-1019449	csasgag(Chd)CfcCfAfUfucauugccscsa	3629	VPusGfsggcAfaUfGfaaugGfgGfcucuggsgsg	3716	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCCC	378 7
AD-1019450	cscsauu(Chd)AfuUfGfCfccggugcsusa	3597	VPusAfsgcaCfcGfGfggcaAfuGfaauggsgsg	3684	CCCCAUUCAUUGCCCCGGUGCUG	376 4

表 21. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019427	CGGGACGGGUCCAAGAUGGAA	3851	6-26	UUCCAUCUUGGACCCGUCCCGGC	3918	4-26
AD-1019428	GGACGGGUCCAAGAUGGACGA	3832	8-28	UCGUCCAUCUUGGACCCGUCCCG	3898	6-28
AD-1019429	GACGGGUCCAAGAUGGACGGA	3831	9-29	UCCGUCCAUCUUGGACCCGUCCC	3897	7-29
AD-1019430	ACGGGUCCAAGAUGGACGGCA	3833	10-30	UGCCGUCCAUCUUGGACCCGUCC	3899	8-30
AD-1019431	UCCAAGAUGGACGGCCGCUCA	3813	15-35	UGAGCGGCCGUCCAUCUUGGACC	3878	13-35

[0946]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019432	AAGAUGGACGGCCGCUCAGGA	3837	18-38	UCCUGAGCGGCCGUCCAUCUUGG	3903	16-38
AD-1019433	AGAUGGACGGCCGCUCAGGUA	3839	19-39	UACCUGAGCGGCCGUCCAUCUUG	3906	17-39
AD-1019434	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1019435	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1019436	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1019437	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUA	3818	26-46	UAAGCAGAACCUGAGCGGCCGUC	3884	24-46
AD-1019438	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48
AD-1019439	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019440	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1019441	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1019442	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1019444	CAGGUUCUGCUUUUACCUGCA	3811	34-54	UGCAGGUAAAAGCAGAACCUGAG	3876	32-54
AD-1019445	GGUUCUGCUUUUACCUGCGGA	3841	36-56	UCCGCAGGUAAAAGCAGAACCUG	3908	34-56
AD-1019446	UUCUGCUUUUACCUGCGGCCA	3838	38-58	UGGCCGCAGGUAAAAGCAGAACC	3904	36-58
AD-1019447	CCCAGAGCCCCAUUCAUUGCA	3844	56-76	UGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGCC	3911	54-76
AD-1019448	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGC	3877	55-77
AD-1019449	CAGAGCCCCAUUCAUUGCCCA	3852	58-78	UGGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGG	3919	56-78
AD-1019450	CCAUUCAUUGCCCCGGUGCUA	3829	65-85	UAGCACCGGGGCAAUGAAUGGGG	3895	63-85

[0947]

表 24. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1019451	usgscug(Ahd)GfcGfGfCfgccgcgagsusa	3928	VPusAfscucGfcGfGfcgccGfcUfcagcascsc	3968	GGUGCUGAGCGGCCGCCGCGAGUC	3788
AD-1019452	gscsuga(Ghd)CfgGfCfGfccgcgaguscsa	3929	VPusGfsacuCfgCfGfgcgcCfgCfucagcsasc	3969	GUGCUGAGCGGCGCCGCGAGUCG	3793
AD-1019453	gsasguc(Ghd)GfcCfCfGfaggccuccsgsa	3930	VPusCfsggaGfgCfCfucggGfcCfgacucsgsc	3970	GCGAGUCGGGCCCGAGGCCUCCGG	3795
AD-1019454	asgsucg(Ghd)CfcCfGfAfggccuccgsgsa	3931	VPusCfscggAfgGfCfcucgGfgCfcgacuscsg	3971	CGAGUCGGCCCGAGGCCUCCGGG	4008
AD-1019455	gscsccg(Ahd)GfgCfCfUfccggggacsusa	3932	VPusAfsgucCfcCfGfgaggCfcUfcgggcscsg	3972	CGGCCCGAGGCCUCCGGGGACUG	3794
AD-1019456	cscscga(Ghd)GfcCfUfCfcggggacusgsa	3933	VPusCfsaguCfcCfCfggagGfcCfucgggscsc	3973	GGCCCGAGGCCUCCGGGGACUGC	3789
AD-1019457	cscsgag(Ghd)CfcUfUfCfCfgggacugscsa	3934	VPusGfscagUfcCfCfcggaGfgCfcucgggsgsc	3974	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUGCC	3792
AD-1019458	csgsagg(Chd)CfuCfCfCfgggacugcscsa	3935	VPusGfsgcaGfuCfCfccggAfgGfccucgsgsg	3975	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGCCG	3784
AD-1019459	gsasggc(Chd)UfcCfGfGfggacugccsgsa	3936	VPusCfsggcAfgUfUfCfcccgGfaGfgccucsgsg	3976	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCCGU	3791
AD-1019460	cscsucc(Ghd)GfgGfAfCfugccgugcscsa	3937	VPusGfsgcaCfgGfCfagucCfcCfggaggscsc	3977	GGCCUCCGGGGACUGCCGUGCCG	3770
AD-101946	csusccg(Ghd)GfgAfCfUfgccgugccsgsa	3938	VPusCfsggcAfcGfGfcaguCfcCfcggagsgsc	3978	GCCUCCGGGGACUGCCGUGCCGG	3780

[0948]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-101946 2	cscsgug(Chd)CfgGfGfCfgggagaccsgsa	3939	VPusCfsgguCfuCfCfcgccCfgGfcacgggcsa	3979	UGCCGUGCCCGGGCGGAGACCGC	3781
AD-101946 3	ascscgc(Chd)AfuGfGfCfgaccuggsasa	3940	VPusUfsccaGfgGfUfcgccAfuGfgcgguscsu	3980	AGACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3783
AD-101946 4	gscscau(Ghd)GfcGfAfCfccuggaaasasa	3941	VPusUfsuuuCfcAfGfggucGfcCfauggcsgsg	3981	CCGCCAUGGCGACCCUGGAAAAG	3771
AD-101946 5	cscsaug(Ghd)CfgAfCfCfcuggaaaasgsa	3942	VPusCfsuuuUfcCfAfggguCfgCfcauggcsgg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-101946 6	asusggc(Ghd)AfcCfCfUfggaaaagcsusa	3943	VPusAfsgcuUfuUfCfcaggGfuCfgccausgsg	3983	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGCUG	3763
AD-101946 7	usgsgcg(Ahd)CfcCfUfGfgaaaagcusgsa	3944	VPusCfsagcUfuUfUfccagGfgUfcgccasusg	3984	CAUGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3790
AD-101946 8	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugasusa	3945	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfgucgcscsa	3985	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-101946 9	csgsacc(Chd)UfgGfAfAfaagcugausgsa	3946	VPusCfsaucAfgCfUfuuucCfaGfggucgscsc	3986	GGCGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3759
AD-101947 0	gsasccc(Uhd)GfgAfAfAfagcugaugsasa	3947	VPusUfscauCfaGfCfuuuuCfcAfgggucsgsc	3987	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760
AD-101947 1	ascsccu(Ghd)GfaAfAfAfgcugaugasasa	3948	VPusUfsucaUfcAfGfcuuuUfcCfagggucsgg	3988	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-101947	csusgga(Ahd)AfaGfCfUfgaugaaggscsa	3949	VPusGfscccuUfcAfUfcagcUfuUfucccagsgsg	3989	CCCUGGAAAAGCUGAUGAAGGGCC	3743

[0949]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
2						
AD-101947						
3	usgsgaa(Ahd)AfgCfUfGfaugaaggcscsa	3950	VPusGfsgccUfuCfAfucagCfuUfuuccasgsg	3990	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-101947						
4	asasagc(Uhd)GfaUfGfAfaggccuucgsga	3951	VPusCfsgaaGfgCfCfuucaUfcAfgcuuususc	3991	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734
AD-101947						
5	asasgcu(Ghd)AfuGfAfAfggccuucgsasa	3952	VPusUfscgaAfgGfCfcuucAfuCfagcuususu	3992	AAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGAG	3785
AD-101947						
6	csusgau(Ghd)AfaGfGfCfcuucgaguscsa	3953	VPusGfsacuCfgAfAfggccUfuCfaucagscsu	3993	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-101947						
7	usgsaug(Ahd)AfgGfCfCfuucgagucscsa	3954	VPusGfsgacUfcGfAfaggcCfuUfcaucasgsc	3994	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-101947						
8	gsasuga(Ahd)GfgCfCfUfucgaguccscsa	3955	VPusGfsggaCfuCfGfaaggCfcUfucaucsasg	3995	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCU	3758
AD-101947						
9	asusgaa(Ghd)GfcCfUfUfcgagucccsusa	3956	VPusAfsgggAfcUfCfgaagGfcCfuucauscsa	3996	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCCUC	3769
AD-101948						
0	usgsaag(Ghd)CfcUfUfCfgagucccuscsa	3957	VPusGfsaggGfaCfUfcgaaGfgCfcuucasusc	3997	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3778
AD-101948						
1	asasggc(Chd)UfuCfGfAfgucccucasasa	3958	VPusUfsugaGfgGfAfcucgAfaGfgccuuscsa	3998	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCAAG	3761
AD-101948						
2	gsgsccu(Uhd)CfgAfGfUfccucaagsusa	3959	VPusAfscuuGfaGfGfgacuCfgAfaggccsusu	3999	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUC	3777
AD-101948	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccucaaguscsa	3960	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcscsu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744

[0950]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
3						
AD-101948 4	cscsuuc(Ghd)AfgUfCfCfcucaagucscsa	3961	VPusGfsgacUfuGfAfgggaCfuCfgaaggscsc	4001	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCU	3741
AD-101948 5	csusucg(Ahd)GfuCfCfCfucaaguccsusa	3962	VPusAfsggaCfuUfGfagggAfcUfcgaagsgsc	4002	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-101948 6	ususcga(Ghd)UfcCfCfUfcaaguccususa	3963	VPusAfsaggAfcUfUfgaggGfaCfucgaasgsg	4003	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-101948 7	uscsgag(Uhd)CfcCfUfCfaaguccuuscsa	3964	VPusGfsaagGfaCfUfugagGfgAfcucgasasg	4004	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUCC	3762
AD-101948 8	csgsagu(Chd)CfcUfCfAfaguccuucscsa	3965	VPusGfsgaaGfgAfCfuugaGfgGfacucgsasa	4005	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUCCA	3739
AD-101948 9	gsasguc(Chd)CfuCfAfAfguccuucsasa	3966	VPusUfsggaAfgGfAfcuugAfgGfgacucsgsa	4006	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCCAG	3752
AD-101949 1	gsuscccc(Uhd)CfaAfGfUfccuuccagscsa	3967	VPusGfscugGfaAfGfgacuUfgAfgggacsusc	4007	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3782

表 25. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围

[0951]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019451	UGCUGAGCGGCGCCGCGAGUA	3853	81-101	UACUCGCGGCGCCGCUCAGCACC	3920	79-101
AD-1019452	GCUGAGCGGCGCCGCGAGUCA	3858	82-102	UGACUCGCGGCGCCGCUCAGCAC	3925	80-102
AD-1019453	GAGUCGGCCCGAGGCCUCCGA	3860	97-117	UCGGAGGCCUCGGGCCGACUCGC	3927	95-117
AD-1019454	AGUCGGCCCGAGGCCUCCGGA	4009	98-118	UCCGGAGGCCUCGGGCCGACUCG	4010	96-118
AD-1019455	GCCCGAGGCCUCCGGGGACUA	3859	103-123	UAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCCG	3926	101-123
AD-1019456	CCCGAGGCCUCCGGGGACUGA	3854	104-124	UCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGCC	3921	102-124
AD-1019457	CCGAGGCCUCCGGGGACUGCA	3857	105-125	UGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGGC	3924	103-125
AD-1019458	CGAGGCCUCCGGGGACUGCCA	3849	106-126	UGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGGG	4011	104-126
AD-1019459	GAGGCCUCCGGGGACUGCCGA	3856	107-127	UCGGCAGUCCCCGGAGGCCUCGG	3923	105-127
AD-1019460	CCUCCGGGGACUGCCGUGCCA	3835	111-131	UGGCACGGCAGUCCCCGGAGGCC	3901	109-131
AD-1019461	CUCCGGGGACUGCCGUGCCGA	3845	112-132	UCGGCACGGCAGUCCCCGGAGGC	3912	110-132
AD-1019462	CCGUGCCGGGCGGGAGACCGA	3846	124-144	UCGGUCUCCCGCCCGGCACGGCA	4012	122-144
AD-1019463	ACCGCCAUGGCGACCCUGGAA	3848	140-160	UUCCAGGGUCGCCAUGGCGGUCU	3915	138-160
AD-1019464	GCCAUGGCGACCCUGGAAAAA	3836	143-163	UUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCGG	3902	141-163
AD-1019465	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1019466	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	4013	144-166
AD-1019467	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGA	3855	147-167	UCAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUG	4014	145-167
AD-1019468	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1019469	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGA	3824	150-170	UCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCC	3890	148-170
AD-1019470	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1019471	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172

[0952]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1019472	CUGGAAAAGCUGAUGAAGGCA	3808	155-175	UGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGGG	3873	153-175
AD-1019473	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGG	4015	154-176
AD-1019474	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1019475	AAGCUGAUGAAGGCCUUCGAA	3850	161-181	UUCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUU	3917	159-181
AD-1019476	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1019477	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1019478	GAUGAAGGCCUUCGAGUCCCA	3823	166-186	UGGGACUCGAAGGCCUUCAUCAG	4016	164-186
AD-1019479	AUGAAGGCCUUCGAGUCCCUA	3834	167-187	UAGGGACUCGAAGGCCUUCAUCA	3900	165-187
AD-1019480	UGAAGGCCUUCGAGUCCCUCA	3843	168-188	UGAGGGACUCGAAGGCCUUCAUC	3910	166-188
AD-1019481	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAA	3826	170-190	UUUGAGGGACUCGAAGGCCUUCA	3892	168-190
AD-1019482	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCUU	3909	170-192
AD-1019483	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1019484	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUUGAGGGACUCGAAGGCC	4017	172-194
AD-1019485	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAAGGC	4018	173-195
AD-1019486	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1019487	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCA	3827	177-197	UGAAGGACUUGAGGGACUCGAAG	3893	175-197
AD-1019488	CGAGUCCCUCAAGUCCUUCCA	3804	178-198	UGGAAGGACUUGAGGGACUCGAA	3869	176-198
AD-1019489	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1019491	GUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201

[0953]

表 27. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1289928.1	ascscc(Uhd)ggaAfaAfaAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagggususc	4070	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289833.1	cscsaucg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4020	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfgauggscsg	4071	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289929.1	cscsuggaAfaAfaAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4021	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfaggsgsu	4072	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289927.1	cscs(Uhd)ggaAfaAfaAfguugaugaaaL96	4022	VPusUfsucdAudCaacuuuUfcCfaggsgsu	4073	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289826.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTudCcaggguCfgCfcauggscsg	4074	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289831.1	asusgg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4024	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcausgsg	4075	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289925.1	ascscc(Uhd)ggaAfaAfaAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfaggguscsg	4076	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289824.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuuuUfcCfAfggguCfgCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289832.1	asusgg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4024	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcaususc	4077	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135
AD-1289825.1	cscsauggcgAfCfCfcugg(Ahd)aaagaL96	4025	VPusCfsuuuUfcCfAfggguCfgCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289852.1	cscsgcucAfgGfUfUfcugcu(Uhd)uuaaL96	4026	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4078	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731

[0954]

AD-1289867.1	csusu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	4027	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaagsgsc	4079	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	4136
AD-1289924.1	ascsccuggaAfAfAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4028	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfagggusesg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289853.1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugauuuuaaL96	4029	VPusUfsaadAadTcagaacCfudGagcggscsc	4080	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289860.1	cscsggu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	4030	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGaccggscsc	4081	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289931.1	cscs(Ahd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4031	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfuggsgsu	4082	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289926.1	cscs(Uhd)ggaAfAfAfgcuuaugaaaL96	4032	VPusUfsucdAudAagcuuuUfcCfaggsgsu	4083	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289851.1	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	3585	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggscsc	4078	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289930.1	cscsuggaAfAfAfgcuga(Uhd)gaaaL96	4021	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfaggsusc	4084	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1289859.1	cscsgca(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	4033	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGugcggscsc	4085	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289932.1	csgs(Uhd)ggaAfAfAfgcugaugaaaL96	4034	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfacgsgsu	4086	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134
AD-1019405.3	ascsccu(Ghd)GfaAfAfAfgcugaugaaaL96	3564	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfagggusesg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738
AD-1289861.1	cscsccu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	4035	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGaggggscsc	4087	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1107447.	cscsaug(Ghd)CfgAfCfCfcuggaaaagaL96	3579	VPusCfsuuuUfcCfAfgggaCfgCfcauggscsg	3982	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750

[0955]

5							
AD-1289948.1	uscsccu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4036	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGagggasusc	4088	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735	
AD-1289864.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	3570	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaaggcscsu	4089	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	
AD-1289913.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGgucgcscsg	4090	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289923.1	ascscc(Uhd)ggaAfaAfAfgcugaugaaaL96	4019	VPusUfsucau(C2p)agcuuuUfcCfagggucscsg	3651	CGACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	3738	
AD-1289921.1	gscsguc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4038	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGgacgcscsg	4091	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289865.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccuuaagucaL96	4039	VPusdGsacdTudAagggacUfcGfaaggcscsu	4092	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	
AD-1107442.5	cscsgcu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	3585	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcggcsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731	
AD-1289830.1	cscsaugg(Uhd)gAfCfCfcfuggaaaagaL96	4040	VPusCfsuudTudCcaggguCfaCfcauggsusc	4093	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135	
AD-1289866.1	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	3570	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaaggcsusc	4094	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	
AD-1289947.1	uscscccu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4036	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGagggascsu	4095	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735	
AD-1289933.1	gscs(Uhd)ggaAfaAfAfgcugaugaaaL96	4041	VPusUfsucdAu(C2p)agcuuuUfcCfagcsgsu	4096	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAG	4134	
AD-1289950.1	uscscca(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4042	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGugggascsu	4097	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735	

[0956]

AD-1289868.1	csusu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	4027	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaagscsu	4098	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	4136
AD-1289946.1	uscsgcu(Chd)AfaGfUfCfcuucagcaaL96	4043	VPusUfsgcdTgdAaaggacUfuGfagcgascsu	4099	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735
AD-1289960.1	gscsguc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4038	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgacgcsusc	4100	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289956.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAgdCuuuudCcAfgdGgucgcscsg	4101	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289827.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcfuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcauggscsg	4102	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289829.1	cscsaugg(Chd)gAfUfCfcfuggaaaagaL96	4044	VPusCfsuudTudCcaggauCfgCfcauggsusc	4103	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289850.1	cscsgcu(Chd)aggUfUfcugcuuuuaaL96	4045	VPusUfsaaaAfgCfAfgaacCfuGfagcgggscsc	3644	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1289945.1	uscsccu(Chd)AfaGfUfCfcuuucagcaaL96	4046	VPusUfsgcdTgdAaaggacUfuGfagggascsu	4104	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735
AD-1289835.1	cscsuugg(Chd)gAfCfCfcfuggaaaagaL96	4047	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcaaggscsg	4105	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289828.1	cscsaugg(Chd)gAfCfCfcfuggaaaagaL96	4023	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcauggsusc	4106	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289949.1	cscsu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4048	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGaggscsg	4107	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	4137
AD-1289871.1	gscsguu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	4049	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfaacgcscsu	4108	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744
AD-1289914.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcscsg	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749

[0957]

1							
AD-1289911.1	gscsgaccCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4050	VPusAfsucag(C2p)uuuuccAfgGfgucgcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289857.1	gscsu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	4051	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcsusg	4110	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	4138
AD-1289944.1	uscsccucAfaGfUfCfcuucc(Ahd)gcaaL96	4052	VPusUfsgcug(G2p)aaggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735
AD-1289957.1	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcscsg	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289955.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfgucgcscsg	4111	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289834.1	cscsaagg(Chd)gAfCfCfcuggaaaagaL96	4053	VPusCfsuudTu(C2p)caggguCfgCfcuuggscsg	4112	CGCCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	3750
AD-1289855.1	cscsgcu(Chd)agdGuUfcugcuuuuaaL96	4054	VPusUfsaadAadGcagadAcCfudGagcggscsc	4113	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731
AD-1019402.3	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucag(C2p)uuuuccAfgGfgucgcscsa	3664	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1289954.1	gsascCfuGfGfAfaaugc(Uhd)gauaL96	4055	VPusAfsucdAgdCauuudCcAfgdGgucsusc	4114	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139
AD-1289920.1	gscsgag(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4056	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGcucgcscsg	4115	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749
AD-1019426.3	uscsccu(Chd)AfaGfUfCfcuuccagcaaL96	3561	VPusUfsgcug(G2p)aaggacUfuGfagggascsu	3648	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735
AD-1289862.1	cscsgcu(Chd)agGfUfUfcugcuuuuaaL96	4057	VPusdTsaadAadGcagadAcCfudGagcggscsc	4116	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731

[0958]

AD-1289854.1	cscsgcu(Chd)aggUfUfcugcuuuuaaL96	4045	VPusUfsaadAadGcagaacCfudGagcggcsc	4078	GGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	3731	
AD-1289914.2	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcscsg	4109	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289915.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusg	4117	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1107449.5	gscsgac(Chd)CfuGfGfAfaaagcugauaL96	3577	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfgucgcscsa	3985	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289870.1	gscscau(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	4058	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfauggcscsu	4118	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	
AD-1289953.1	gscsgacCfuGfGfAfaaagc(Uhd)gauaL96	4050	VPusAfsucaGfcUfUfuuccAfgGfgucgcscsg	4111	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1107451.5	gscscuu(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	3570	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcscsu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	
AD-1289961.1	gscscac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4059	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGguggcsusc	4119	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGC	4135	
AD-1289951.1	uscscgu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4060	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGacggascsu	4120	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735	
AD-1289915.2	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucgcsusg	4117	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289912.1	gscsgac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4037	VPusAfsucag(C2p)uuuuccAfgGfgucgcscsg	4121	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289958.1	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucsusg	4122	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139	
AD-1289869.	gscscua(Chd)GfaGfUfCfccucaagucaL96	4062	VPusdGsacdTu(G2p)agggacUfcGfuaggcscsu	4123	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	

[0959]

1							
AD-1289916.2	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucsgsc	4124	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139	
AD-1289858.1	gscsu(Chd)AfgGfUfUfcugcuuuuaaL96	4051	VPusUfsaadAa(G2p)cagaacCfudGagcsusg	4125	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAC	4138	
AD-1289789.1	csasgcu(Uhd)CfcUfCfAfgccgccgccaL96	4063	VPusGfsgcgGfcGfGfcugaGfgAfagcugsasg	4126	CUCAGCUUCCUCAGCCGCCGCCG	4140	
AD-1255821.1	uscsagc(Uhd)UfcCfUfCfagccgccgcaL96	4064	VPusGfscggCfgGfCfugagGfaAfgcugasgsg	4127	CCUCAGCUUCCUCAGCCGCCGCC	4141	
AD-1289959.1	gscsgag(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4056	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGcucgcsusc	4128	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289790.1	asgscuu(Chd)CfuCfAfGfccgccgccgaL96	4065	VPusCfsggcGfgCfGfgcugAfgGfaagcusgsa	4129	UCAGCUUCCUCAGCCGCCGCCGC	4142	
AD-1289952.1	uscsgcu(Chd)AfagUfCfcuuccagcaaL96	4066	VPusUfsgcdTg(G2p)aaggacUfudGagcgascsu	4130	AGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCAG	3735	
AD-1289791.1	gscsuuc(Chd)UfcAfGfCfcgccgccgcaL96	4067	VPusGfscggCfgGfCfggcuGfaGfgaagcsusg	4131	CAGCUUCCUCAGCCGCCGCCGCA	4143	
AD-1289922.1	gscscac(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4059	VPusAfsucdAg(C2p)uuuuccAfgdGguggcscsg	4132	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289919.1	gscsgaccCfuGfGfAfaaugc(Uhd)gauaL96	4068	VPusAfsucdAgdCauuudCcAfgdGgucscsu	4133	UGGCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	3749	
AD-1289916.1	gsasc(Chd)CfudGgAfaaagcugauaL96	4061	VPusAfsucdAg(C2p)uuuudCcAfgdGgucsgsc	4124	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUG	4139	
AD-1289863.1	gscscuu(Chd)gagUfCfccucaagucaL96	4069	VPusGfsacuUfgAfGfggacUfcGfaaggcscsu	4000	AGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCC	3744	

[0960]

表 28. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1289928.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUUC	4182	150-172
AD-1289833.1	CCAUCGCGACCCUGGAAAAGA	4144	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCGAUGGCG	4183	142-164
AD-1289929.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4145	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGU	4184	152-172
AD-1289927.1	CCUGGAAAAGUUGAUGAAA	4146	154-172	UUUCAUCAACUUUUCCAGGGU	4185	152-172
AD-1289826.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	4186	142-164
AD-1289831.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGA	4147	146-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	4187	144-164
AD-1289925.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289824.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289832.1	AUGGCGACCCUGGAAAAGA	4147	146-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUUC	4188	144-164
AD-1289825.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289852.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289867.1	CUUCGAGUCCCCUCAAGUCA	4148	175-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGC	4189	173-193
AD-1289924.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289853.1	CCGCUCAGGUUCUGAUUUUAA	4149	29-49	UUAAAATCAGAACCUGAGCGGCC	4190	27-49
AD-1289860.1	CCGGUCAGGUUCUGCUUUUAA	4150	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGACCGGCC	4191	27-49
AD-1289931.1	CCAGGAAAAGCUGAUGAAA	4151	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCUGGGU	4192	152-172
AD-1289926.1	CCUGGAAAAGCUUAUGAAA	4152	154-172	UUUCAUAAGCUUUUCCAGGGU	4193	152-172
AD-1289851.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289930.1	CCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4145	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGUC	4194	152-172

[0961]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1289859.1	CCGCACAGGUUCUGCUUUUAA	4153	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGUGCGGCC	4195	27-49
AD-1289932.1	CGUGGAAAAGCUGAUGAAA	4154	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCACGGU	4196	152-172
AD-1019405.3	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289861.1	CCCCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4155	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGGGGCC	4197	27-49
AD-1107447.5	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUUUCCAGGGUCGCCAUGGCG	3880	142-164
AD-1289948.1	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGGAUC	4198	180-202
AD-1289864.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGCCU	4199	171-193
AD-1289913.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289923.1	ACCCUGGAAAAGCUGAUGAAA	3803	152-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCG	3868	150-172
AD-1289921.1	GCGUCCCUGGAAAAGCUGAUA	4156	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGACGCCG	4201	147-169
AD-1289865.1	GCCUUCGAGUCCCUUAAGUCA	4157	173-193	UGACTUAAGGGACUCGAAGGCCU	4202	171-193
AD-1107442.5	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289830.1	CCAUGGUGACCCUGGAAAAGA	4158	144-164	UCUUTUCCAGGGUCACCAUGGUC	4203	142-164
AD-1289866.1	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGGCUC	4204	171-193
AD-1289947.1	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGGACU	4205	180-202
AD-1289933.1	GCUGGAAAAGCUGAUGAAA	4159	154-172	UUUCAUCAGCUUUUCCAGCGU	4206	152-172
AD-1289950.1	UCCCACAAGUCCUUCCAGCAA	4160	182-202	UUGCTGGAAGGACUUGUGGGACU	4207	180-202
AD-1289868.1	CUUCGAGUCCCUCAAGUCA	4148	175-193	UGACTUGAGGGACUCGAAGCU	4208	173-193
AD-1289946.1	UCGCUCAAGUCCUUUCAGCAA	4161	182-202	UUGCTGAAAGGACUUGAGCGACU	4209	180-202
AD-1289960.1	GCGUCCCUGGAAAAGCUGAUA	4156	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGACGCUC	4210	147-169
AD-1289956.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169

[0962]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1289827.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGGCG	4186	142-164
AD-1289829.1	CCAUGGCGAUCCUGGAAAAGA	4162	144-164	UCUUTUCCAGGAUCGCCAUGGUC	4211	142-164
AD-1289850.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289945.1	UCCCUCAAGUCCUUUCAGCAA	4163	182-202	UUGCTGAAAGGACUUGAGGGACU	4212	180-202
AD-1289835.1	CCUUGGCGACCCUGGAAAAGA	4164	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAAGGCG	4213	142-164
AD-1289828.1	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGA	3815	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCAUGGUC	4214	142-164
AD-1289949.1	CCUCAAGUCCUUCCAGCAA	4165	184-202	UUGCTGGAAGGACUUGAGGCG	4215	182-202
AD-1289871.1	GCGUUCGAGUCCCUCAAGUCA	4166	173-193	UGACTUGAGGGACUCGAACGCCU	4216	171-193
AD-1289914.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289911.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289857.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4167	31-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCUG	4217	29-49
AD-1289944.1	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1289957.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289955.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289834.1	CCAAGGCGACCCUGGAAAAGA	4168	144-164	UCUUTUCCAGGGUCGCCUUGGCG	4218	142-164
AD-1289855.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1019402.3	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289954.1	GACCCUGGAAAUGCUGAUA	4169	151-169	UAUCAGCAUUUCCAGGGUCUC	4219	149-169
AD-1289920.1	GCGAGCCUGGAAAAGCUGAUA	4170	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGCUCGCCG	4220	147-169
AD-1019426.3	UCCCUCAAGUCCUUCCAGCAA	3800	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGGGACU	3865	180-202
AD-1289862.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UTAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	4221	27-49

[0963]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1289854.1	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUAA	3796	29-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCGGCC	3861	27-49
AD-1289914.2	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289915.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCUG	4222	147-169
AD-1107449.5	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCA	3879	147-169
AD-1289870.1	GCCAUCGAGUCCCUCAAGUCA	4171	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAUGGCCU	4223	171-193
AD-1289953.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1107451.5	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193
AD-1289961.1	GCCACCCUGGAAAAGCUGAUA	4172	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUGGCUC	4224	147-169
AD-1289951.1	UCCGUCAAGUCCUUCCAGCAA	4173	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGACGGACU	4225	180-202
AD-1289915.2	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCUG	4222	147-169
AD-1289912.1	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUA	3814	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGCCG	4200	147-169
AD-1289958.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCUG	4226	149-169
AD-1289869.1	GCCUACGAGUCCCUCAAGUCA	4175	173-193	UGACUUGAGGGACUCGUAGGCCU	4227	171-193
AD-1289916.2	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	4228	149-169
AD-1289858.1	GCUCAGGUUCUGCUUUUAA	4167	31-49	UUAAAAGCAGAACCUGAGCUG	4217	29-49
AD-1289789.1	CAGCUUCCUCAGCCGCCGCCA	4176	299-319	UGGCGGCGGCUGAGGAAGCUGAG	4229	297-319
AD-1255821.1	UCAGCUUCCUCAGCCGCCGCA	4177	298-318	UGCGGCGGCUGAGGAAGCUGAGG	4230	296-318
AD-1289959.1	GCGAGCCUGGAAAAGCUGAUA	4170	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGCUCGCUC	4231	147-149
AD-1289790.1	AGCUUCCUCAGCCGCCGCCGA	4178	300-320	UCGGCGGCGGCUGAGGAAGCUGA	4232	298-320
AD-1289952.1	UCGCUCAAGUCCUUCCAGCAA	4179	182-202	UUGCUGGAAGGACUUGAGCGACU	4233	180-202
AD-1289791.1	GCUUCCUCAGCCGCCGCCGCA	4180	301-321	UGCGGCGGCGGCUGAGGAAGCUG	4234	299-321

[0964]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1289922.1	GCCACCCUGGAAAAGCUGAUA	4172	149-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUGGGCCG	4235	147-169
AD-1289919.1	GCGACCCUGGAAAUGCUGAUA	4181	149-169	UAUCAGCAUUUCCAGGGUCCU	4236	147-169
AD-1289916.1	GACCCUGGAAAAGCUGAUA	4174	151-169	UAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	4228	149-169
AD-1289863.1	GCCUUCGAGUCCCCUCAAGUCA	3809	173-193	UGACUUGAGGGACUCGAAGGCCU	3874	171-193

表 29 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1255829.1	ascsagc(Chd)GfcUfGfCfugccucagcaL96	4237	VPusGfscugAfgGfCfagcaGfcGfgcugusgsc	4282	GCACAGCCGCUGCUGCCUCAGCC	4327
AD-1289804.1	cscsggcc(Ghd)CfaGfGfCfacagccgcuaL96	4238	VPusAfsgcgGfcUfGfugccUfgCfggcggscsg	4283	CGCCGCCGCAGGCACAGCCGCUG	4328
AD-1255847.1	usgsagg(Ahd)GfcCfGfCfugcaccgacaL96	4239	VPusGfsucgGfuGfCfagcgGfcUfccucasgsc	4284	GCUGAGGAGCCGCUGCACCGACC	4329
AD-1255846.1	csusgag(Ghd)AfgCfCfGfcugcaccgaaL96	4240	VPusUfscggUfgCfAfgcggCfuCfcucagscsc	4285	GGCUGAGGAGCCGCUGCACCGAC	4330
AD-1255842.1	gsusggc(Uhd)GfaGfGfAfgccgcugcaaL96	4241	VPusUfsgcaGfcGfGfcuccUfcAfgccacsasg	4286	CUGUGGCUGAGGAGCCGCUGCAC	4331
AD-1255826.1	gsgscac(Ahd)GfcCfGfCfugcugccucaL96	4242	VPusGfsaggCfaGfCfagcgGfcUfgugccsusg	4287	CAGGCACAGCCGCUGCUGCCUCA	4332

[0965]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1255828.1	csascag(Chd)CfgCfUfGfcugccucagaL96	4243	VPusCfsugaGfgCfAfgcagCfgGfcugugcsc	4288	GGCACAGCCGCUGCUGCCUCAGC	4333
AD-1255844.1	gsgscug(Ahd)GfgAfGfCfcgcugcaccaL96	4244	VPusGfsgugCfaGfCfggcuCfcUfcagccsasc	4289	GUGGCUGAGGAGCCGCUGCACCG	4334
AD-1289792.1	csusucc(Uhd)CfaGfCfCfgccgcgcaaL96	4245	VPusUfsgcgGfcGfGfcggcUfgAfggaagscsu	4290	AGCUUCCUCAGCCGCCGCCGCAG	4335
AD-1255825.1	asgsgca(Chd)AfgCfCfGfcugccgccuaL96	4246	VPusAfsggcAfgCfAfgcggCfuGfugccusgsc	4291	GCAGGCACAGCCGCUGCUGCCUC	4336
AD-1255822.1	cscsgca(Ghd)GfcAfCfAfgccgcugcuaL96	4247	VPusAfsgcaGfcGfGfcuguGfcCfugcgggscsg	4292	CGCCGCAGGCACAGCCGCUGCUG	4337
AD-1255839.1	gscsugu(Ghd)GfcUfGfAfggagccgcuaL96	4248	VPusAfsgcgGfcUfCfcucaGfcCfacagcscsg	4293	CGGCUGUGGCUGAGGAGCCGCUG	4338
AD-1255827.1	gscsaca(Ghd)CfcGfCfUfgcugccucaaL96	4249	VPusUfsggaGfcAfGfcagcGfgCfugugcscsu	4294	AGGCACAGCCGCUGCUGCCUCAG	4339
AD-1255824.1	gscsagg(Chd)AfcAfGfCfcgcugcugcaL96	4250	VPusGfscagCfaGfCfggcuGfuGfccugcsgsg	4295	CCGCAGGCACAGCCGCUGCUGCC	4340
AD-1255845.1	gscsuga(Ghd)GfaGfCfCfgcugcaccgaL96	4251	VPusCfsgguGfcAfGfcggcUfcCfucagcscsa	4296	UGGCUGAGGAGCCGCUGCACCGA	4341
AD-1255830.1	cscsgcu(Ghd)CfuGfCfCfucagccgcaaL96	4252	VPusUfsgcgGfcUfGfaggcAfgCfagcggscsu	4297	AGCCGCUGCUGCCUCAGCCGCAG	4342
AD-1289806.1	gscscgc(Ahd)GfgCfAfCfagccgcugcaL96	4253	VPusGfscagCfgGfCfugugCfcUfgcggcsgsg	4298	CCGCCGCAGGCACAGCCGCUGCU	4343
AD-1255836.	cscsggc(Uhd)GfuGfGfCfugaggagccaL96	4254	VPusGfsgcuCfcUfCfagccAfcAfgccggsgsc	4299	GCCCGGCUGUGGCUGAGGAGCCG	4344

[0966]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1289807.1	csasggc(Ahd)CfaGfCfCfgcugcugccaL96	4255	VPusGfsgcaGfcAfGfcggcUfgUfgccugscsg	4300	CGCAGGCACAGCCGCUGCUGCCU	4345
AD-1289805.1	csgsccg(Chd)AfgGfCfAfcagccgcugaL96	4256	VPusCfsagcGfgCfUfgugcCfuGfcggcgsgsc	4301	GCCGCCGCAGGCACAGCCGCUGC	4346
AD-1255840.1	csusgug(Ghd)CfuGfAfGfgagccgcugaL96	4257	VPusCfsagcGfgCfUfccucAfgCfcacagcsc	4302	GGCUGUGGCUGAGGAGCCGCUGC	4347
AD-1289808.1	csasgcc(Ghd)CfuGfCfUfgccucagccaL96	4258	VPusGfsgcuGfaGfGfcagcAfgCfggcugsusg	4303	CACAGCCGCUGCUGCCUCAGCCG	4348
AD-1289800.1	gscscgc(Chd)GfcCfGfCfaggcacagcaL96	4259	VPusGfscugUfgCfCfugcgGfcGfgcggcsusg	4304	CAGCCGCCGCCGCAGGCACAGCC	4349
AD-1255838.1	gsgscug(Uhd)GfgCfUfGfaggagccgcaL96	4260	VPusGfscggCfuCfCfucagCfcAfcagccgsgg	4305	CCGGCUGUGGCUGAGGAGCCGCU	4350
AD-1255843.1	usgsgcu(Ghd)AfgGfAfGfccgcugcacaL96	4261	VPusGfsugcAfgCfGfgcucCfuCfagccascsa	4306	UGUGGCUGAGGAGCCGCUGCACC	4351
AD-1255837.1	csgsgcu(Ghd)UfgGfCfUfgaggagccgaL96	4262	VPusCfsggcUfcCfUfcagcCfaCfagccgsgsg	4307	CCCGGCUGUGGCUGAGGAGCCGC	4352
AD-1255833.1	gsgsccc(Ghd)GfcUfGfUfggcugaggaaL96	4263	VPusUfscccuCfaGfCfcacaGfcCfgggccsgsg	4308	CCGGCCCGGCUGUGGCUGAGGAG	4353
AD-1289797.1	uscsagc(Chd)GfcCfGfCfcgcaggcacaL96	4264	VPusGfsugcCfuGfCfggcgGfcGfgcugasgsg	4309	CCUCAGCCGCCGCCGCAGGCACA	4354
AD-1255823.1	csgscag(Ghd)CfaCfAfGfccgcugcugaL96	4265	VPusCfsagcAfgCfGfgcugUfgCfcugcgsgsc	4310	GCCGCAGGCACAGCCGCUGCUGC	4355

[0967]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1289810.1	gscscgc(Uhd)GfcUfGfCfcucagccgcaL96	4266	VPusGfscggCfuGfAfggcaGfcAfgcggcsusg	4311	CAGCCGCUGCUGCCUCAGCCGCA	4356
AD-1289811.1	cscsggc(Chd)CfgGfCfUfguggcugagaL96	4267	VPusCfsucaGfcCfAfcagcCfgGfgccggsgsu	4312	ACCCGGCCCGGCUGUGGCUGAGG	4357
AD-1289812.1	csgsgcc(Chd)GfgCfUfGfuggcugaggaL96	4268	VPusCfscucAfgCfCfacagCfcGfggccgsgsg	4313	CCCGGCCCGGCUGUGGCUGAGGA	4358
AD-1255841.1	usgsugg(Chd)UfgAfGfGfgagccgcugcaL96	4269	VPusGfscagCfgGfCfuccuCfaGfccacasgsc	4314	GCUGUGGCUGAGGAGCCGCUGCA	4359
AD-1289799.1	asgsccg(Chd)CfgCfCfGfcaggcacagaL96	4270	VPusCfsuguGfcCfUfgcggCfgGfcggcusgsa	4315	UCAGCCGCCGCCGCAGGCACAGC	4360
AD-1255834.1	gscsccg(Ghd)CfuGfUfGfgcugaggaggaL96	4271	VPusCfsuccUfcAfGfccacAfgCfcgggcsesg	4316	CGGCCCGGCUGUGGCUGAGGAGC	4361
AD-1289809.1	asgsccg(Chd)UfgCfUfGfccucagccgaL96	4272	VPusCfsggcUfgAfGfgcagCfaGfcggcusgsu	4317	ACAGCCGCUGCUGCCUCAGCCGC	4362
AD-1289801.1	cscsgcc(Ghd)CfcGfCfAfggcacagccaL96	4273	VPusGfsgcuGfuGfCfcugcGfgCfggcggscsu	4318	AGCCGCCGCCGCAGGCACAGCCG	4363
AD-1289793.1	ususccu(Chd)AfgCfCfGfccgccgcagaL96	4274	VPusCfsugcGfgCfGfgcggCfuGfaggaasgsc	4319	GCUUCCUCAGCCGCCGCCGCAGG	4364
AD-1289798.1	csasgcc(Ghd)CfcGfCfCfgcaggcacaaL96	4275	VPusUfsgugCfcUfGfcggcGfgCfggcugsasg	4320	CUCAGCCGCCGCCGCAGGCACAG	4365
AD-1289796.1	csuscag(Chd)CfgCfCfGfccgcaggcaaL96	4276	VPusUfsgccUfgCfGfgcggCfgGfcugaggsga	4321	UCCUCAGCCGCCGCCGCAGGCAC	4366
AD-1289803.	gscscgc(Chd)GfcAfGfGfcacagccgcaL96	4277	VPusGfscggCfuGfUfgccuGfcGfgcggcsgsg	4322	CCGCCGCCGCAGGCACAGCCGCU	4367

[0968]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
1						
AD-1255835.1	cscscgg(Chd)UfgUfGfGfcugaggaggcaL96	4278	VPusGfscucCfuCfAfgccaCfaGfcgggscsc	4323	GGCCCGGCUGUGGCUGAGGAGCC	4368
AD-1289802.1	csgsccg(Chd)CfgCfAfGfgcacagccgaL96	4279	VPusCfsggcUfgUfGfccugCfgGfcggcgsgsc	4324	GCCGCCGCCGCAGGCACAGCCGC	4369
AD-1289794.1	uscscuc(Ahd)GfcCfGfCfcgccgcaggaL96	4280	VPusCfscugCfgGfCfggcgGfcUfgaggasasg	4325	CUUCCUCAGCCGCCGCCGCAGGC	4370
AD-1289795.1	cscsuca(Ghd)CfcGfCfCfgccgcaggcaL96	4281	VPusGfsccuGfcGfGfcggcGfgCfugaggsasa	4326	UUCCUCAGCCGCCGCCGCAGGCA	4371

表 30. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1255829.1	ACAGCCGCUGCUGCCUCAGCA	4372	325-345	UGCUGAGGCAGCAGCGGCUGUGC	4417	323-345
AD-1289804.1	CCGCCGCAGGCACAGCCGCUA	4373	314-334	UAGCGGCUGUGCCUGCGGCGGCGG	4418	312-334
AD-1255847.1	UGAGGAGCCGCUGCACCGACA	4374	394-414	UGUCGGUGCAGCGGCUCCUCAGC	4419	392-414
AD-1255846.1	CUGAGGAGCCGCUGCACCGAA	4375	393-413	UUCGGUGCAGCGGCUCCUCAGCC	4420	391-413
AD-1255842.1	GUGGCUGAGGAGCCGCUGCAA	4376	389-409	UUGCAGCGGCUCCUCAGCCACAG	4421	387-409
AD-1255826.1	GGCACAGCCGCUGCUGCCUCA	4377	322-342	UGAGGCAGCAGCGGCUGUGCCUG	4422	320-342
AD-1255828.1	CACAGCCGCUGCUGCCUCAGA	4378	324-344	UCUGAGGCAGCAGCGGCUGUGCC	4423	322-344

[0969]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1255844.1	GGCUGAGGAGCCGCUGCACCA	4379	391-411	UGGUGCAGCGGCUCCUCAGCCAC	4424	389-411
AD-1289792.1	CUUCCUCAGCCGCCGCCGCAA	4380	302-322	UUGCGGCGGCGGCUGAGGAAGCU	4425	300-322
AD-1255825.1	AGGCACAGCCGCUGCUGCCUA	4381	321-341	UAGGCAGCAGCGGCUGUGCCUGC	4426	319-341
AD-1255822.1	CCGCAGGCACAGCCGCUGCUA	4382	317-337	UAGCAGCGGCUGUGCCUGCGGCG	4427	315-337
AD-1255839.1	GCUGUGGCUGAGGAGCCGCUA	4383	386-406	UAGCGGCUCCUCAGCCACAGCCG	4428	384-406
AD-1255827.1	GCACAGCCGCUGCUGCCUCAA	4384	323-343	UUGAGGGCAGCAGCGGCUGUGCCU	4429	321-343
AD-1255824.1	GCAGGCACAGCCGCUGCUGCA	4385	319-339	UGCAGCAGCGGCUGUGCCUGCGG	4430	317-339
AD-1255845.1	GCUGAGGAGCCGCUGCACCGA	4386	392-412	UCGGUGCAGCGGCUCCUCAGCCA	4431	390-412
AD-1255830.1	CCGCUGCUGCCUCAGCCGCAA	4387	329-349	UUGCGGCUGAGGCAGCAGCGGCU	4432	327-349
AD-1289806.1	GCCGCAGGCACAGCCGCUGCA	4388	316-336	UGCAGCGGCUGUGCCUGCGGCGG	4433	314-336
AD-1255836.1	CCGGCUGUGGCUGAGGAGCCA	4389	383-403	UGGCUCCUCAGCCACAGCCGGGC	4434	381-403
AD-1289807.1	CAGGCACAGCCGCUGCUGCCA	4390	320-340	UGGCAGCAGCGGCUGUGCCUGCG	4435	318-340
AD-1289805.1	CGCCGCAGGCACAGCCGCUGA	4391	315-335	UCAGCGGCUGUGCCUGCGGCGGC	4436	313-335
AD-1255840.1	CUGUGGCUGAGGAGCCGCUGA	4392	387-407	UCAGCGGCUCCUCAGCCACAGCC	4437	385-407
AD-1289808.1	CAGCCGCUGCUGCCUCAGCCA	4393	326-346	UGGCUGAGGCAGCAGCGGCUGUG	4438	324-346
AD-1289800.1	GCCGCCGCCGCAGGCACAGCA	4394	310-330	UGCUGUGCCUGCGGCGGCGGCUG	4439	308-330
AD-1255838.1	GGCUGUGGCUGAGGAGCCGCA	4395	385-405	UGCGGCUCCUCAGCCACAGCCGG	4440	383-405
AD-1255843.1	UGGCUGAGGAGCCGCUGCACA	4396	390-410	UGUGCAGCGGCUCCUCAGCCACA	4441	388-410
AD-1255837.1	CGGCUGUGGCUGAGGAGCCGA	4397	384-404	UCGGCUCCUCAGCCACAGCCGGG	4442	382-404
AD-1255833.1	GGCCCGGCUGUGGCUGAGGAA	4398	380-400	UUCCUCAGCCACAGCCGGGCCGG	4443	378-400
AD-1289797.1	UCAGCCGCCGCCGCAGGCACA	4399	307-327	UGUGCCUGCGGCGGGCGGCUGAGG	4444	305-327

[0970]

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1255823.1	CGCAGGCACAGCCGCUGCUGA	4400	318-338	UCAGCAGCGGCUGUGCCUGCGGC	4445	316-338
AD-1289810.1	GCCGCUGCUGCCUCAGCCGCA	4401	328-348	UGCGGCUGAGGCAGCAGCGGCUG	4446	326-348
AD-1289811.1	CCGGCCCGGCUGUGGCUGAGA	4402	378-398	UCUCAGCCACAGCCGGGCCGGGU	4447	376-398
AD-1289812.1	CGGCCCGGCUGUGGCUGAGGA	4403	379-399	UCCUCAGCCACAGCCGGGCCGGG	4448	377-399
AD-1255841.1	UGUGGCUGAGGAGCCGCUGCA	4404	388-408	UGCAGCGGCUCCUCAGCCACAGC	4449	386-408
AD-1289799.1	AGCCGCCGCCGCAGGCACAGA	4405	309-329	UCUGUGCCUGCGGCGGCGGCUGA	4450	307-329
AD-1255834.1	GCCCGGCUGUGGCUGAGGAGA	4406	381-401	UCUCCUCAGCCACAGCCGGGCCG	4451	379-401
AD-1289809.1	AGCCGCUGCUGCCUCAGCCGA	4407	327-347	UCGGCUGAGGCAGCAGCGGCUGU	4452	325-347
AD-1289801.1	CCGCCGCCGCAGGCACAGCCA	4408	311-331	UGGCUGUGCCUGCGGCGGCGGCU	4453	309-331
AD-1289793.1	UUCCUCAGCCGCCGCCGCAGA	4409	303-323	UCUGCGGCGGCGGCUGAGGAAGC	4454	301-323
AD-1289798.1	CAGCCGCCGCCGCAGGCACAA	4410	308-328	UUGUGCCUGCGGCGGCGGCUGAG	4455	306-328
AD-1289796.1	CUCAGCCGCCGCCGCAGGCAA	4411	306-326	UUGCCUGCGGCGGCGGCUGAGGA	4456	304-326
AD-1289803.1	GCCGCCGCAGGCACAGCCGCA	4412	313-333	UGCGGCUGUGCCUGCGGCGGCGG	4457	311-333
AD-1255835.1	CCCGGCUGUGGCUGAGGAGCA	4413	382-402	UGCUCCUCAGCCACAGCCGGGCC	4458	380-402
AD-1289802.1	CGCCGCCGCAGGCACAGCCGA	4414	312-332	UCGGCUGUGCCUGCGGCGGCGGC	4459	310-332
AD-1289794.1	UCCUCAGCCGCCGCCGCAGGA	4415	304-324	UCCUGCGGCGGCGGCUGAGGAAG	4460	302-324
AD-1289795.1	CCUCAGCCGCCGCCGCAGGCA	4416	305-325	UGCCUGCGGCGGCGGCUGAGGAA	4461	303-325

[0971]

表 32. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的修饰有义和反义链序列

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-1107441	ascsggc(Chd)GfcUfCfAfggnucugcuaL96	3636	VPusAfsgcaGfaAfCfcugaGfcGfgccguscsc	3655	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGCUU	3742
AD-1107446	cscsaga(Ghd)CfcCfCfAfuucauugcccaL96	3609	VPusGfsgcaAfuGfAfauggGfgCfucuggsgsc	3661	GCCCAGAGCCCCAUUCAUUGCCC	3747
AD-1107445	csuscag(Ghd)UfuCfUfGfcuuuuaccuaL96	3584	VPusAfsgguAfaAfAfgcagAfaCfcugagscsg	3645	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-1107440	gsgsacg(Ghd)CfcGfCfUfcaggnucugaL96	3613	VPusCfsagaAfcCfUfgagcGfgCfcguccsasu	3673	AUGGACGGCCGCUCAGGUUCUGC	3754
AD-1107444	gscsuca(Ghd)GfuUfCfUfgcuuuuaccaL96	3572	VPusGfsguaAfaAfGfcagaAfcCfugagcsgsg	3665	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-1107443	csgscue(Ahd)GfgUfUfCfugcuuuuacaL96	3576	VPusGfsuaaAfaGfCfagaaCfcUfgagcgsgsc	3649	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUACC	3736
AD-1107450	csusgau(Ghd)AfaGfGfUfCfcucgagucaL96	3563	VPusGfsacuCfgAfAfggccUfuCfaucagscsu	3993	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-1107452	cscsuuc(Ghd)AfgUfCfCfcucaaguccaL96	3567	VPusGfsgacUfuGfAfgggaCfuCfgaaggscsc	4001	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCU	3741
AD-1107454	gsuscce(Uhd)CfaAfGfUfCfccuuccagcaL96	3620	VPusGfscugGfaAfGfgacuUfgAfgggacsusc	4007	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3782
AD-1107453	ususcga(Ghd)UfcCfCfUfcaaguccuuaL96	3598	VPusAfsaggAfcUfUfgaggGfaCfucgaasgsg	4003	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUUC	3765
AD-1107439	usgsgac(Ghd)GfcCfGfUfCfucagguucuaL96	3592	VPusAfsgaaCfcUfGfagcgGfcCfguccasusc	3675	GAUGGACGGCCGCUCAGGUUCUG	3756

[0972]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
AD-110744 8	asusggc(Ghd)AfcCfCfUfggaaaagcuaL96	3596	VPusAfsgcuUfuUfCfcaggGfuCfgccausgsg	3983	CCAUGGCGACCCUGGAAAAGCUG	3763
AD-128984 0	csusga(Uhd)gAfaGfGfCfcuucgagucaL96	4462	VPusdGsacdTc(G2p)aaggccUfuCfaucagscsu	4470	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-128984 8	csusga(Ahd)gAfaGfGfCfcuucgagucaL96	4463	VPusdGsacdTc(G2p)aaggccUfuCfuucagscsu	4471	AGCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCC	3737
AD-121023 2	gsasccc(Uhd)GfgAfAfAfagcugaugaaL96	3593	VPusUfscauCfaGfCfuuuuCfcAfgggucsgsc	3987	GCGACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3760
AD-121023 7	usgsgaa(Ahd)AfgCfUfGfaugaaggccaL96	3566	VPusGfsgccUfuCfAfucagCfuUfuuccasgsg	3990	CCUGGAAAAGCUGAUGAAGGCCU	3740
AD-121024 1	asasagc(Uhd)GfaUfGfAfaggccuucgaL96	3560	VPusCfsgaaGfgCfCfuucaUfcAfgcuuususc	3991	GAAAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3734
AD-121024 2	usgsaug(Ahd)AfgGfCfCfuucgaguccaL96	3587	VPusGfsgacUfcGfAfaggcCfuUfcaucasgsc	3994	GCUGAUGAAGGCCUUCGAGUCCC	3755
AD-121024 4	gsgsccu(Uhd)CfgAfGfUfcccucaaguaL96	3614	VPusAfscuuGfaGfGfgacuCfgAfaggccsusu	3999	AAGGCCUUCGAGUCCCUCAAGUC	3777
AD-121024 5	csusucg(Ahd)GfuCfCfCfucaaguccuaL96	3581	VPusAfsggaCfuUfGfagggAfcUfcgaagsgsc	4002	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-121024 7	gsasguc(Chd)CfuCfAfAfguccuuccaaL96	3582	VPusUfsggaAfgGfAfcuugAfgGfgacucsgsa	4006	UCGAGUCCCUCAAGUCCUUCCAG	3752
AD-128981 6	gscsucagguUfCfUfgcuu(Uhd)uaccaL96	4464	VPusdGsgudAa(Agn)agcagaAfcCfugagcsgsg	4472	CCGCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	3745
AD-128981	uscsagguUfCfUfgcuu(Uhd)uaccaL96	4465	VPusdGsgudAa(A2p)agcagaAfcCfugasgsc	4473	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCU	4479

[0973]

双链体 ID	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶序列 5'-3'	SEQ ID NO:
9						
AD-128988 6	csuscaggUfuCfUfGfcuuu(Uhd)accuaL96	4466	VPusAfsggdTa(Agn)aagcagAfaCfcugagscsg	4474	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACCUG	3732
AD-128990 6	uscsg(Ahd)guCfCfCfucaaguccuaL96	4467	VPusAfsggdAc(Tgn)ugagggAfcUfcgasgsg	4475	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	4480
AD-128990 7	uscsg(Ahd)guCfCfCfucaaguccuaL96	4467	VPusAfsggdAc(U2p)ugagggAfcUfcgasusc	4476	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	4480
AD-128990 9	csusugg(Ahd)guCfCfCfucaaguccuaL96	4468	VPusAfsggdAc(U2p)ugagggAfcUfccaagsgsc	4477	GCCUUCGAGUCCCUCAAGUCCUU	3751
AD-128996 4	gscscgc(Uhd)CfadGgUfucugcuuuuaL96	4469	VPusAfsaadAg(C2p)agaadCcUfgAfgcggcscsg	4478	CGGCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3733

表 33. 亨廷顿（HTT）dsRNA 药剂的未修饰有义和反义链序列

双链体名	有义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围	反义序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_002111.8 中范围
AD-1107441	ACGGCCGCUCAGGUUCUGCUA	3807	25-45	UAGCAGAACCUGAGCGGCCGUCC	3872	23-45
AD-1107446	CCAGAGCCCCAUUCAUUGCCA	3812	57-77	UGGCAAUGAAUGGGGCUCUGGGC	3877	55-77
AD-1107445	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGUAAAAGCAGAACCUGAGCG	3862	30-52
AD-1107440	GGACGGCCGCUCAGGUUCUGA	3819	23-43	UCAGAACCUGAGCGGCCGUCCAU	3885	21-43
AD-1107444	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51

[0974]

AD-1107443	CGCUCAGGUUCUGCUUUUACA	3801	30-50	UGUAAAAGCAGAACCUGAGCGGC	3866	28-50
AD-1107450	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACUCGAAGGCCUUCAUCAGCU	3867	162-184
AD-1107452	CCUUCGAGUCCCUCAAGUCCA	3806	174-194	UGGACUUGAGGGACUCGAAGGCC	4017	172-194
AD-1107454	GUCCCUCAAGUCCUUCCAGCA	3847	181-201	UGCUGGAAGGACUUGAGGGACUC	3914	179-201
AD-1107453	UUCGAGUCCCUCAAGUCCUUA	3830	176-196	UAAGGACUUGAGGGACUCGAAGG	3896	174-196
AD-1107439	UGGACGGCCGCUCAGGUUCUA	3821	22-42	UAGAACCUGAGCGGCCGUCCAUC	3887	20-42
AD-1107448	AUGGCGACCCUGGAAAAGCUA	3828	146-166	UAGCUUUUCCAGGGUCGCCAUGG	4013	144-166
AD-1289840	CUGAUGAAGGCCUUCGAGUCA	3802	164-184	UGACTCGAAGGCCUUCAUCAGCU	4485	162-184
AD-1289848	CUGAAGAAGGCCUUCGAGUCA	4481	164-184	UGACTCGAAGGCCUUCUUCAGCU	4486	162-184
AD-1210232	GACCCUGGAAAAGCUGAUGAA	3825	151-171	UUCAUCAGCUUUUCCAGGGUCGC	3891	149-171
AD-1210237	UGGAAAAGCUGAUGAAGGCCA	3805	156-176	UGGCCUUCAUCAGCUUUUCCAGG	4015	154-176
AD-1210241	AAAGCUGAUGAAGGCCUUCGA	3799	160-180	UCGAAGGCCUUCAUCAGCUUUUC	3864	158-180
AD-1210242	UGAUGAAGGCCUUCGAGUCCA	3820	165-185	UGGACUCGAAGGCCUUCAUCAGC	3886	163-185
AD-1210244	GGCCUUCGAGUCCCUCAAGUA	3842	172-192	UACUUGAGGGACUCGAAGGCCUU	3909	170-192
AD-1210245	CUUCGAGUCCCUCAAGUCCUA	3816	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAAGGC	4018	173-195
AD-1210247	GAGUCCCUCAAGUCCUUCCAA	3817	179-199	UUGGAAGGACUUGAGGGACUCGA	3883	177-199
AD-1289816	GCUCAGGUUCUGCUUUUACCA	3810	31-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGCGG	3875	29-51
AD-1289819	UCAGGUUCUGCUUUUACCA	4482	33-51	UGGUAAAAGCAGAACCUGAGC	4487	31-51
AD-1289886	CUCAGGUUCUGCUUUUACCUA	3797	32-52	UAGGTAAAAGCAGAACCUGAGCG	4488	30-52
AD-1289906	UCGAGUCCCUCAAGUCCUA	4483	177-195	UAGGACTUGAGGGACUCGAGG	4489	175-195
AD-1289907	UCGAGUCCCUCAAGUCCUA	4483	177-195	UAGGACUUGAGGGACUCGAUC	4490	175-195
AD-1289909	CUUGGAGUCCCUCAAGUCCUA	4484	175-195	UAGGACUUGAGGGACUCCCAAGGC	4491	173-195
AD-1289964	GCCGCUCAGGUUCUGCUUUUA	3798	28-48	UAAAAGCAGAACCUGAGCGGCCG	3863	26-48

[0975] 表4.BE(2)C细胞中HTT单剂量筛选

[0976]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-384118.1	51.69	25.40	46.89	7.33
AD-380543.1	95.92	27.12	71.60	24.68
AD-380533.1	105.39	28.38	91.67	26.80
AD-384038.1	154.15	20.25	125.43	25.19
AD-380805.1	101.15	19.55	114.28	15.36
AD-380117.1	130.05	21.16	122.25	14.15
AD-381341.1	138.31	25.62	146.74	39.17
AD-379426.1	145.46	25.51	151.86	38.36
AD-380888.1	130.28	16.92	134.28	21.73
AD-384841.1	125.51	34.07	115.98	15.20
AD-380853.1	107.44	23.39	98.68	4.67
AD-379602.1	84.02	18.25	172.53	35.05
AD-382484.1	75.19	25.05	57.22	13.43
AD-380741.1	118.53	24.70	73.00	3.77
AD-380534.1	143.75	30.13	103.24	23.54
AD-384053.1	87.87	16.27	130.20	13.77
AD-380916.1	95.50	29.09	144.05	13.23
AD-380402.1	139.27	15.07	126.43	16.30
AD-381464.1	135.36	39.85	134.37	31.20
AD-379729.1	84.36	24.54	137.33	26.49
AD-381065.1	141.96	30.56	136.29	12.84
AD-379466.1	115.44	40.22	120.93	21.48
AD-380885.1	95.86	10.93	139.28	22.72
AD-379897.1	95.59	22.26	172.12	33.52
AD-381124.1	59.94	26.80	51.93	10.57
AD-380807.1	99.61	30.47	77.87	21.23
AD-380806.1	132.18	39.93	102.86	19.45
AD-384843.1	117.21	24.86	123.71	11.78
AD-381257.1	99.30	30.21	124.74	10.99
AD-380408.1	157.70	44.86	129.06	19.38
AD-381570.1	193.38	37.37	125.32	13.13
AD-380093.1	192.68	42.81	135.16	26.86

[0977]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-381148.1	187.13	28.75	137.42	11.82
AD-379475.1	149.83	36.22	124.88	9.89
AD-381142.1	131.62	40.12	121.85	12.50
AD-380852.1	76.23	5.88	198.90	40.31
AD-379935.1	64.90	29.25	53.70	13.77
AD-381117.1	95.64	33.48	68.03	15.97
AD-380808.1	124.46	39.75	95.85	8.44
AD-379471.1	93.97	29.87	104.28	18.99
AD-381342.1	107.50	20.99	126.66	32.01
AD-380411.1	148.77	15.63	134.25	21.15
AD-382487.1	155.26	47.54	136.80	13.12
AD-380116.1	156.98	36.49	156.00	25.80
AD-381150.1	149.99	39.15	135.76	22.27
AD-379476.1	132.34	43.09	131.15	14.36
AD-382444.1	122.07	26.37	118.65	22.02
AD-380883.1	52.18	15.97	257.45	13.08
AD-379941.1	59.35	31.34	58.84	13.25
AD-381578.1	75.64	37.02	60.08	4.32
AD-381460.1	101.15	24.87	96.09	11.60
AD-379939.1	156.24	25.09	99.44	17.05
AD-384039.1	127.13	42.92	108.45	32.25
AD-380735.1	137.74	42.47	128.37	15.25
AD-382525.1	154.67	44.65	124.68	26.66
AD-380713.1	163.12	43.55	130.38	21.77
AD-382149.1	135.62	22.90	139.99	28.87
AD-379855.1	145.22	39.96	122.14	13.22
AD-383508.1	135.52	24.12	118.15	5.12
AD-381273.1	74.96	3.61	192.17	24.11
AD-382483.1	51.15	24.35	67.84	17.97
AD-382481.1	82.28	22.45	74.06	8.54
AD-382485.1	100.70	33.99	90.08	11.68
AD-380092.1	101.09	37.56	93.42	10.74
AD-379420.1	102.06	37.49	99.35	10.17
AD-380800.1	84.91	25.98	116.09	25.96

[0978]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-384030.1	143.57	39.66	115.50	24.98
AD-380737.1	149.04	34.89	137.50	24.60
AD-382780.1	155.32	21.47	145.73	18.80
AD-379944.1	146.65	40.50	148.17	14.59
AD-379461.1	134.09	14.71	129.84	8.09
AD-381856.1	51.32	13.29	125.92	43.49
AD-379418.1	23.32	9.32	37.51	6.01
AD-382924.1	76.58	31.10	51.58	11.97
AD-383759.1	88.53	29.71	73.95	12.45
AD-380409.1	121.08	24.07	83.54	6.71
AD-379380.1	33.65	6.37	100.25	16.79
AD-381145.1	113.55	24.69	100.19	22.11
AD-384054.1	113.24	20.54	116.75	20.01
AD-380796.1	145.88	42.84	140.74	14.73
AD-382960.1	145.68	37.86	138.28	27.41
AD-380555.1	106.36	26.58	139.27	18.75
AD-379462.1	158.82	47.01	119.08	13.60
AD-382118.1	88.57	19.33	110.03	27.29
AD-380414.1	37.65	8.76	33.69	1.29
AD-380091.1	52.46	27.92	47.36	13.94
AD-383761.1	51.55	19.45	61.12	13.37
AD-380740.1	32.40	12.55	65.91	18.47
AD-379945.1	47.84	25.04	94.57	15.24
AD-379425.1	52.33	16.94	89.98	12.20
AD-380886.1	111.81	24.52	137.52	37.78
AD-384366.1	103.34	14.61	105.10	18.86
AD-380798.1	109.34	31.61	103.41	21.42
AD-379463.1	112.46	30.89	92.69	9.78
AD-382148.1	40.89	7.63	59.31	20.48
AD-357754.1	25.92	3.91	59.47	11.65
AD-356938.1	19.38	3.74	66.11	22.41
AD-355054.1	73.88	18.14	121.65	15.38
AD-357748.1	58.16	15.88	122.16	5.44
AD-355704.1	37.44	4.59	165.32	50.68

[0979]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-356946.1	48.39	8.85	162.43	42.24
AD-353499.1	32.30	7.21	139.76	50.75
AD-354076.1	88.26	13.12	133.42	42.69
AD-356630.1	37.53	3.16	92.04	25.79
AD-353351.1	41.71	6.98	96.78	14.30
AD-359803.1	54.29	19.36	177.30	41.38
AD-382526.1	38.58	7.17	54.67	10.40
AD-356975.1	33.90	7.35	80.03	9.50
AD-356974.1	32.22	5.95	120.19	17.90
AD-355117.1	37.63	2.69	117.21	11.97
AD-357755.1	104.49	8.71	136.50	16.63
AD-356382.1	94.77	7.03	150.60	13.96
AD-356973.1	85.49	7.63	148.93	18.16
AD-358488.1	46.44	2.36	139.29	25.52
AD-354078.1	46.34	5.84	129.77	43.58
AD-356638.1	77.64	14.67	138.53	22.89
AD-357096.1	48.16	2.44	135.84	19.68
AD-361492.1	56.56	15.98	124.38	30.67
AD-382775.1	42.95	11.66	76.60	16.23
AD-357239.1	24.39	3.37	60.14	11.30
AD-357756.1	78.94	10.48	109.26	30.70
AD-356384.1	36.95	9.36	105.38	12.36
AD-357879.1	42.50	4.51	117.99	20.11
AD-356386.1	68.71	7.28	147.92	36.10
AD-356995.1	60.22	5.01	168.66	25.76
AD-353516.1	33.15	9.36	133.30	18.51
AD-354079.1	49.35	5.31	130.79	14.08
AD-356639.1	36.33	3.49	117.25	22.43
AD-357649.1	85.70	2.07	91.78	58.01
AD-361496.1	41.93	12.04	140.37	30.87
AD-382777.1	56.23	13.88	58.04	19.93
AD-353525.1	21.75	2.08	58.46	7.82
AD-358480.1	26.74	5.28	64.94	13.24
AD-356388.1	45.10	10.22	109.51	34.60

[0980]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-353500.1	40.43	3.34	102.99	14.32
AD-356407.1	61.59	6.59	157.31	42.34
AD-357068.1	45.70	7.82	160.84	46.87
AD-359802.1	33.72	4.31	149.89	20.91
AD-354638.1	65.21	2.80	170.34	27.30
AD-356663.1	58.99	6.53	128.37	38.64
AD-357651.1	88.23	17.45	107.54	38.79
AD-362085.1	86.17	27.21	170.36	24.85
AD-384329.1	61.30	6.83	52.87	3.24
AD-354067.1	23.37	4.21	62.78	10.75
AD-353526.1	50.82	2.45	106.49	16.48
AD-356422.1	51.12	12.80	99.93	3.64
AD-353519.1	43.78	4.69	109.71	25.51
AD-356443.1	80.02	8.39	151.50	30.84
AD-357115.1	64.98	6.65	178.41	43.34
AD-361493.1	29.23	6.24	136.35	20.49
AD-354639.1	48.20	4.60	155.53	33.91
AD-356955.1	62.09	6.19	164.98	46.88
AD-358471.1	31.12	3.36	108.67	37.20
AD-354066.1	77.57	12.13	205.05	15.39
AD-384665.1	62.62	11.80	51.01	1.70
AD-355045.1	13.21	1.82	32.78	5.49
AD-353715.1	19.44	1.85	51.85	13.55
AD-356429.1	35.74	7.82	76.89	14.02
AD-359761.1	53.86	7.22	92.90	36.39
AD-356669.1	67.14	12.99	122.69	54.26
AD-357684.1	38.66	2.19	171.32	21.29
AD-361981.1	89.01	10.03	136.10	45.50
AD-355423.1	50.85	3.22	126.34	24.37
AD-356956.1	45.99	3.04	152.10	57.21
AD-353522.1	60.07	5.92	119.82	39.14
AD-354075.1	30.04	2.60	154.25	28.87
AD-355059.1	32.62	6.80	43.67	9.90
AD-356951.1	19.64	3.03	41.52	5.36

[0981]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-353871.1	57.71	3.61	59.99	14.88
AD-356996.1	36.58	9.28	77.80	17.06
AD-354068.1	27.76	6.17	47.95	10.59
AD-356678.1	32.90	4.26	87.03	18.12
AD-357963.1	45.86	6.23	132.93	44.34
AD-362090.1	94.25	8.99	125.66	40.95
AD-355745.1	41.18	3.07	103.13	19.96
AD-357066.1	90.93	13.20	112.28	36.69
AD-353527.1	57.92	8.02	112.27	9.38
AD-354236.1	56.76	5.34	193.83	27.51
AD-357750.1	7.74	2.65	18.65	3.02
AD-356389.1	13.11	2.30	35.47	3.73
AD-354939.1	18.83	5.26	49.46	4.06
AD-357218.1	16.19	4.22	32.72	6.57
AD-354640.1	18.37	2.59	41.06	5.66
AD-358018.1	25.29	8.01	63.68	15.77
AD-362093.1	95.57	21.34	100.80	19.61
AD-356385.1	28.71	2.03	63.42	13.57
AD-357069.1	31.85	2.96	90.71	14.52
AD-358764.1	17.72	5.20	54.27	8.41
AD-354316.1	83.70	20.63	199.24	10.55
AD-355775.1	61.70	17.03	158.42	20.42
AD-354320.1	61.59	15.49	160.96	7.90
AD-355783.1	55.33	15.69	133.29	18.94
AD-354322.1	191.64	54.47	179.71	36.74
AD-356408.1	159.84	36.30	213.32	24.70
AD-354805.1	172.07	29.14	199.39	27.62
AD-356409.1	83.23	12.52	173.24	19.82
AD-355118.1	102.46	24.74	170.98	23.64
AD-358958.1	187.06	30.88	199.91	32.39
AD-355422.1	72.78	24.21	226.00	37.15
AD-358959.1	100.77	30.11	199.23	10.37
AD-355424.1	54.88	14.67	156.21	37.30
AD-379420.2	162.26	36.61	179.07	34.36

[0982]

	10 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-355524.1	85.94	17.37	175.30	31.43
AD-379380.2	90.64	12.90	153.32	39.65

[0983]

表 7. BE(2)C 细胞中 HTT 单剂量筛选

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953583.1	65.73	3.69	68.52	3.59	81.29	4.52	81.77	7.38
AD-953591.1	58.10	7.40	62.11	6.03	78.16	9.19	87.18	7.93
AD-953599.1	57.26	5.59	58.05	5.65	67.00	6.55	75.18	7.92
AD-953607.1	76.53	11.31	78.85	9.00	89.54	4.07	93.39	7.95
AD-953615.1	76.53	6.30	80.78	4.38	92.95	6.29	106.03	9.52
AD-953623.1	66.90	7.69	67.88	6.90	82.93	8.14	92.69	11.53
AD-953630.1	94.68	3.29	101.89	11.32	104.63	8.08	105.94	3.82
AD-953638.1	42.99	6.32	41.59	3.46	64.62	4.89	73.39	3.32
AD-953646.1	70.95	4.23	66.70	4.72	97.86	8.88	95.46	13.41
AD-953654.1	100.02	6.41	98.76	5.28	101.05	3.32	94.44	9.22
AD-953662.1	58.24	3.55	59.42	4.65	70.38	3.35	81.97	6.26
AD-953670.1	94.50	6.27	104.75	19.49	101.22	16.84	98.02	9.61
AD-953584.1	75.92	8.67	64.59	3.37	83.74	4.97	83.52	8.34
AD-953592.1	74.32	6.15	83.15	3.03	91.25	3.66	87.69	2.83
AD-953600.1	66.63	5.56	72.19	4.32	82.18	7.79	88.40	8.30
AD-953608.1	39.95	1.44	37.97	2.56	50.35	1.45	59.10	4.86
AD-953616.1	55.54	6.07	58.76	3.89	66.92	2.95	82.14	3.85
AD-953624.1	59.50	6.03	65.30	8.40	84.89	4.79	99.56	8.34

[0984]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953631.1	58.38	5.72	65.35	6.45	51.38	25.23	91.21	10.80
AD-953639.1	61.64	3.35	66.52	8.42	79.18	19.97	93.20	7.44
AD-953647.1	85.61	6.31	88.65	3.05	106.42	7.45	99.83	6.89
AD-953655.1	104.92	13.38	100.12	4.72	115.45	11.59	102.49	2.83
AD-953663.1	82.13	6.07	81.32	3.82	91.83	1.33	92.32	8.82
AD-953671.1	100.07	15.43	99.10	7.82	107.01	9.34	105.01	12.00
AD-953585.1	68.95	9.55	61.23	3.65	74.87	7.80	81.74	7.20
AD-953593.1	85.35	3.46	97.48	1.55	100.73	13.93	93.10	10.76
AD-953601.1	77.13	7.42	84.97	5.15	89.10	4.71	91.41	9.31
AD-953609.1	46.34	3.08	47.10	5.91	51.32	1.83	64.58	5.59
AD-953617.1	77.35	6.64	86.08	6.66	94.95	9.83	93.88	7.96
AD-953625.1	74.64	7.17	81.66	5.25	78.02	9.39	95.15	7.25
AD-953632.1	77.51	7.12	89.57	9.14	90.60	3.10	98.16	23.71
AD-953640.1	83.31	3.82	89.18	7.83	102.72	9.30	96.01	7.82
AD-953648.1	57.67	1.63	65.09	6.24	76.89	8.29	87.91	7.83
AD-953656.1	99.23	7.82	93.97	6.04	105.33	7.69	114.77	15.98
AD-953664.1	98.54	7.70	99.52	1.09	104.78	10.71	92.95	5.76
AD-953672.1	100.25	12.34	88.22	6.82	96.10	5.13	113.16	16.49
AD-953586.1	55.47	7.17	51.83	2.45	70.27	6.04	85.64	11.03
AD-953594.1	85.85	15.81	87.47	4.38	98.58	6.57	101.50	8.72

[0985]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953602.1	41.93	3.04	47.45	5.33	58.52	8.83	74.66	7.74
AD-953610.1	38.40	3.08	43.49	5.30	53.06	6.83	69.18	8.59
AD-953618.1	53.81	1.55	55.94	4.80	76.25	4.38	84.62	4.50
AD-953626.1	132.27	15.59	123.27	12.89	120.22	12.84	107.76	14.81
AD-953633.1	98.35	3.09	111.46	12.11	109.58	14.76	107.71	14.87
AD-953641.1	75.61	6.32	86.93	8.49	86.57	8.36	89.55	3.27
AD-953649.1	92.18	8.31	97.93	5.62	97.81	4.37	94.25	5.70
AD-953657.1	69.99	10.60	85.39	4.71	101.53	6.78	112.01	13.76
AD-953665.1	97.57	5.24	87.23	8.45	107.27	13.55	95.34	7.96
AD-953673.1	92.01	9.92	94.45	18.78	111.78	7.01	100.86	12.99
AD-953587.1	68.70	6.66	61.13	3.55	74.72	0.99	75.52	5.19
AD-953595.1	55.25	2.40	59.95	10.47	73.01	14.85	83.12	6.44
AD-953603.1	41.36	4.30	45.84	6.02	50.82	4.36	72.34	5.27
AD-953611.1	30.59	6.97	42.23	5.89	49.55	3.33	58.05	4.27
AD-953619.1	85.04	6.60	84.15	2.66	92.49	6.64	105.62	13.92
AD-953627.1	122.45	6.77	121.67	8.15	115.37	10.37	101.98	3.81
AD-953634.1	94.74	5.02	98.17	2.46	94.99	4.68	103.34	14.41
AD-953642.1	97.38	4.57	101.48	3.54	102.35	5.46	108.12	7.59
AD-953650.1	87.24	8.42	92.14	4.81	86.84	5.30	109.74	5.84
AD-953658.1	84.73	6.08	89.05	8.27	97.51	11.09	98.79	13.15

[0986]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953666.1	85.26	5.11	89.22	12.04	102.53	5.36	100.98	5.34
AD-953674.1	77.69	11.54	89.93	11.06	111.28	16.28	121.78	24.22
AD-953588.1	61.12	3.42	52.22	3.21	74.78	6.36	81.13	3.04
AD-953596.1	62.94	11.35	68.95	5.19	67.32	6.16	99.40	12.55
AD-953604.1	55.03	9.69	61.31	6.72	73.83	5.30	98.96	6.64
AD-953612.1	43.94	3.27	48.39	4.57	52.67	1.79	58.41	6.63
AD-953620.1	91.36	14.02	94.64	8.89	105.50	7.50	99.73	10.63
AD-953628.1	109.80	6.56	130.58	21.51	110.07	9.27	102.73	8.48
AD-953635.1	65.33	12.81	71.01	5.41	78.77	14.06	102.21	16.98
AD-953643.1	113.32	10.85	114.70	7.78	113.65	1.32	119.32	13.91
AD-953651.1	92.51	8.51	102.42	11.22	96.93	2.88	101.02	13.41
AD-953659.1	110.37	6.31	110.02	7.07	114.25	8.01	102.65	2.34
AD-953667.1	80.72	6.03	82.89	4.05	98.54	5.69	102.25	17.23
AD-953675.1	92.90	16.65	83.78	11.99	105.12	8.40	117.15	13.27
AD-953589.1	36.03	3.99	37.09	3.93	47.90	8.18	65.62	8.58
AD-953597.1	84.76	6.85	83.08	5.17	70.66	15.70	90.06	9.84
AD-953605.1	31.15	1.73	36.82	5.10	41.77	3.33	62.59	7.87
AD-953613.1	40.91	2.79	50.41	8.12	57.95	6.23	82.40	11.89
AD-953621.1	95.71	7.99	107.50	8.86	105.83	6.97	103.24	10.64
AD-953629.1	94.99	2.17	99.81	5.71	104.87	13.34	106.22	15.58

[0987]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953636.1	34.50	2.03	44.33	6.24	53.82	3.03	69.97	4.61
AD-953644.1	75.18	2.13	84.50	4.58	93.01	4.04	102.93	8.86
AD-953652.1	102.12	6.62	108.95	3.92	102.50	14.43	102.09	6.83
AD-953660.1	100.98	4.32	105.70	9.85	103.96	9.02	105.07	15.10
AD-953676.1	97.29	12.62	90.38	6.80	104.26	13.38	113.36	14.80
AD-953590.1	40.56	6.67	37.30	8.25	60.77	5.55	64.45	11.54
AD-953598.1	47.12	5.20	48.93	3.87	66.94	9.54	75.49	4.38
AD-953606.1	38.33	3.00	43.30	2.46	53.37	4.82	71.51	5.85
AD-953614.1	45.05	3.95	52.34	5.39	65.63	4.84	86.96	7.13
AD-953622.1	84.86	8.26	87.00	6.92	93.95	6.81	91.20	5.59
AD-953637.1	32.84	1.10	42.70	7.04	56.90	8.71	95.38	19.98
AD-953645.1	47.64	4.52	53.70	5.27	69.42	3.59	92.71	7.28
AD-953653.1	105.41	8.04	111.93	16.66	102.13	12.99	106.61	10.07
AD-953661.1	49.36	2.09	53.43	5.21	67.92	12.66	101.20	13.79
AD-953677.1	45.65	3.56	42.77	4.59	57.33	10.35	77.95	5.43
AD-953685.1	48.42	10.41	46.82	4.11	63.78	7.35	86.60	11.82
AD-953693.1	93.50	6.26	89.55	14.61	95.96	25.61	98.07	8.42
AD-953701.1	100.99	25.01	90.05	6.66	106.35	9.81	99.41	4.05
AD-953709.1	111.06	20.00	99.36	11.71	107.61	8.85	111.13	31.48
AD-953717.1	87.09	9.97	72.85	12.95	90.34	12.98	102.74	8.46

[0988]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953724.1	61.62	2.67	59.42	7.22	72.38	6.31	97.59	8.53
AD-953732.1	36.91	3.27	36.45	2.72	49.11	4.45	75.61	9.88
AD-953740.1	57.47	6.77	55.67	9.18	78.54	4.76	94.03	7.16
AD-953748.1	41.94	4.36	34.60	5.45	53.28	4.89	75.42	7.20
AD-953756.1	26.38	1.58	25.66	2.26	31.90	4.42	52.80	4.10
AD-953678.1	39.42	4.37	42.44	2.89	54.37	4.54	70.49	8.50
AD-953686.1	47.73	4.51	49.18	7.58	63.76	10.38	78.32	18.31
AD-953694.1	78.72	6.97	85.82	12.25	97.80	10.27	111.29	11.78
AD-953702.1	101.14	10.57	101.53	10.33	117.42	7.40	105.83	11.09
AD-953710.1	107.38	6.85	107.87	8.46	112.98	6.08	115.03	19.01
AD-953718.1	105.19	12.03	102.57	14.87	108.64	7.61	104.65	7.29
AD-953733.1	54.90	6.22	63.24	10.51	70.74	5.85	103.23	2.58
AD-953741.1	53.57	4.65	56.02	4.29	81.67	10.58	101.25	13.78
AD-953749.1	82.34	4.62	81.11	7.23	94.63	7.27	100.71	11.80
AD-953757.1	31.43	1.99	38.04	2.38	42.02	8.56	63.01	7.88
AD-953679.1	68.32	7.90	73.96	3.66	75.85	6.87	82.08	5.08
AD-953687.1	54.92	7.52	54.63	7.06	65.52	8.91	83.85	14.01
AD-953695.1	101.51	14.48	95.01	6.55	104.09	7.93	105.23	12.85
AD-953703.1	85.19	6.51	80.28	4.95	92.69	3.83	103.61	10.67
AD-953711.1	112.96	8.24	109.11	7.12	120.35	12.16	106.85	15.15

[0989]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953719.1	114.81	12.49	119.99	7.03	113.69	8.85	119.23	9.37
AD-953726.1	35.11	2.22	31.46	15.34	57.67	6.30	69.34	8.95
AD-953734.1	65.77	6.38	69.99	3.84	81.13	3.99	106.57	11.42
AD-953742.1	58.72	7.50	61.53	6.18	80.00	3.55	119.74	27.68
AD-953750.1	49.32	3.17	51.48	4.12	68.72	6.03	100.69	9.29
AD-953758.1	44.88	3.61	44.90	4.85	63.24	5.71	84.39	11.25
AD-953680.1	74.90	10.00	75.77	8.06	83.61	5.45	86.00	5.23
AD-953688.1	81.42	6.03	82.20	12.97	92.96	14.02	95.86	15.69
AD-953696.1	72.19	7.93	67.92	6.92	94.23	6.09	104.55	13.60
AD-953704.1	61.45	5.62	57.14	12.13	83.24	6.56	95.70	13.67
AD-953712.1	91.32	22.75	93.92	23.35	103.07	5.72	115.58	24.96
AD-953720.1	49.31	2.84	54.74	6.31	73.48	3.04	104.52	14.03
AD-953727.1	45.24	3.13	49.26	0.69	71.27	8.02	99.78	13.10
AD-953735.1	31.95	3.33	40.15	0.28	57.09	5.22	67.75	11.15
AD-953743.1	78.37	2.03	85.25	4.14	108.96	9.61	117.13	18.52
AD-953751.1	69.59	6.18	79.91	15.30	91.65	8.73	111.31	15.81
AD-953759.1	32.77	2.20	36.29	3.15	46.58	3.68	63.10	0.91
AD-953681.1	63.72	8.96	62.53	10.90	69.20	7.75	73.85	14.26
AD-953689.1	84.37	9.37	89.59	8.90	87.64	6.11	94.10	8.40
AD-953697.1	68.67	6.28	70.47	3.84	93.16	11.56	87.50	27.30

[0990]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953705.1	76.26	9.26	82.71	9.78	101.83	5.76	113.88	25.71
AD-953713.1	72.81	6.33	122.98	18.47	121.70	6.11	126.85	17.30
AD-953721.1	60.09	9.07	61.94	6.28	83.99	7.06	113.53	27.30
AD-953728.1	95.99	7.09	108.81	4.05	105.69	2.61	114.43	15.15
AD-953736.1	43.65	2.02	52.40	3.01	64.42	5.17	107.14	11.36
AD-953744.1	34.38	1.85	38.20	1.43	52.26	2.92	87.44	11.10
AD-953752.1	39.11	3.78	42.14	3.86	55.97	4.34	65.34	13.30
AD-953760.1	39.56	5.60	48.26	1.06	57.17	2.95	69.88	14.70
AD-953682.1	72.92	6.13	77.05	5.65	64.24	10.41	68.65	12.16
AD-953690.1	56.69	5.84	63.32	3.95	69.67	3.82	87.15	7.13
AD-953698.1	84.41	5.61	93.42	7.30	100.01	7.77	108.17	23.60
AD-953706.1	79.57	29.33	101.33	7.52	109.13	5.67	95.20	13.29
AD-953714.1	111.33	25.98	125.62	15.31	121.04	5.09	121.24	16.17
AD-953722.1	93.22	15.35	99.91	7.15	108.30	8.00	119.11	13.70
AD-953729.1	42.66	6.10	48.25	6.35	69.79	3.86	81.80	40.67
AD-953737.1	86.74	4.91	92.04	8.22	106.08	8.22	112.46	14.11
AD-953745.1	45.37	6.06	51.60	3.18	72.29	6.94	101.78	13.92
AD-953753.1	43.19	1.55	48.00	4.80	52.93	1.12	68.38	8.85
AD-953761.1	39.17	3.62	48.79	4.14	67.01	4.98	107.76	31.81
AD-953683.1	54.19	11.40	55.49	9.00	47.23	9.63	50.48	20.26

[0991]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953691.1	51.35	3.73	52.28	5.39	56.24	0.80	75.71	12.94
AD-953699.1	64.00	6.71	70.30	2.19	77.97	8.78	76.70	4.51
AD-953707.1	82.64	4.93	99.12	4.80	93.51	14.02	103.34	13.49
AD-953715.1	67.17	5.00	74.93	8.83	89.71	4.29	107.26	12.67
AD-953723.1	53.25	5.37	57.01	4.45	60.65	5.16	72.75	16.34
AD-953730.1	41.03	3.52	48.59	3.57	57.66	2.68	85.34	8.56
AD-953738.1	88.72	13.13	100.11	3.39	112.47	11.06	111.34	12.58
AD-953746.1	40.09	4.99	42.65	2.74	56.37	4.56	80.77	15.66
AD-953754.1	56.31	8.93	60.39	6.69	74.84	4.85	88.46	30.20
AD-953762.1	32.45	1.33	39.24	2.29	45.27	4.18	63.80	2.81
AD-953684.1	33.34	3.17	33.75	3.02	36.55	4.48	65.44	4.73
AD-953692.1	36.65	6.50	37.31	4.94	43.81	6.87	49.97	13.15
AD-953700.1	58.41	8.15	79.31	15.47	81.12	8.60	75.62	22.12
AD-953708.1	88.19	10.97	104.34	10.02	89.15	12.84	95.41	18.93
AD-953716.1	65.20	4.34	69.54	15.10	84.30	10.53	98.17	23.29
AD-953731.1	41.68	2.39	46.72	5.76	55.67	1.61	78.17	10.58
AD-953739.1	67.29	5.08	75.80	4.41	84.19	5.33	85.46	21.86
AD-953747.1	39.12	1.33	48.43	3.51	71.76	8.07	84.11	5.65
AD-953755.1	34.37	1.72	43.66	1.92	40.70	4.34	56.45	12.42

[0992]

表 10. BE(2)C 细胞中 HTT 单剂量筛选

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953857.1	16.05	2.43	18.37	6.33	37.83	3.99	61.37	32.24
AD-953865.1	21.46	1.84	21.52	2.08	41.90	6.47	66.45	9.60
AD-953873.1	47.68	1.44	41.42	6.98	66.65	7.70	107.00	4.95
AD-953881.1	57.77	5.42	61.52	12.28	71.46	8.69	93.49	10.37
AD-953889.1	21.18	1.43	21.45	3.67	36.96	5.59	49.35	5.80
AD-953897.1	26.52	2.95	25.80	4.38	44.35	0.36	62.96	9.00
AD-953904.1	15.29	2.08	14.33	1.46	27.94	3.94	38.13	10.23
AD-953912.1	20.77	1.06	17.31	1.44	32.90	3.56	42.66	3.78
AD-953920.1	29.21	5.44	23.86	2.65	41.37	5.53	60.07	6.41
AD-953928.1	26.06	5.15	23.19	2.25	45.61	1.04	59.95	10.49
AD-953936.1	20.24	1.03	18.53	1.67	38.84	3.09	49.16	2.52
AD-953858.1	15.45	1.79	15.12	3.49	29.10	5.63	44.55	6.67
AD-953866.1	22.40	0.79	19.07	1.56	33.29	1.60	61.67	5.23
AD-953874.1	22.91	3.18	21.92	2.47	32.57	1.93	55.52	7.14
AD-953882.1	23.56	2.92	25.69	4.05	42.19	5.80	73.33	9.11
AD-953890.1	22.71	1.67	24.89	2.42	37.31	6.20	49.23	5.16
AD-953898.1	24.80	0.30	22.21	2.80	35.18	2.80	43.93	4.68
AD-953905.1	26.85	2.44	24.82	2.69	42.91	5.14	72.01	10.43

[0993]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953913.1	25.90	1.86	25.28	1.84	43.55	7.23	69.03	11.98
AD-953921.1	22.21	1.76	19.64	1.53	34.67	3.91	54.24	8.28
AD-953929.1	36.47	5.87	36.02	2.85	61.06	2.86	83.91	22.13
AD-953937.1	16.73	0.96	19.44	3.72	31.00	4.55	34.78	4.00
AD-953859.1	16.27	1.03	16.96	0.82	30.38	3.42	53.51	10.75
AD-953867.1	22.01	3.84	21.97	2.10	35.05	3.59	57.11	1.53
AD-953875.1	24.36	1.23	26.15	2.97	38.19	2.22	74.02	8.43
AD-953883.1	24.73	1.85	21.07	1.38	30.54	4.74	46.61	7.10
AD-953891.1	24.26	0.86	24.22	4.04	38.49	5.50	47.81	7.76
AD-953899.1	24.59	2.33	20.26	2.51	31.05	4.32	41.14	13.31
AD-953906.1	22.78	1.44	20.10	7.25	46.92	2.16	75.40	9.82
AD-953914.1	28.46	1.16	29.74	4.80	64.66	8.34	96.65	11.03
AD-953922.1	19.19	1.32	19.92	3.18	29.66	1.82	34.86	3.55
AD-953930.1	21.85	5.90	21.01	0.82	43.94	3.67	62.33	7.01
AD-953938.1	63.20	5.78	66.64	7.02	79.51	8.87	80.39	3.46
AD-953860.1	19.05	4.26	18.65	0.79	33.32	5.75	48.63	5.08
AD-953868.1	19.63	3.05	18.41	0.48	32.04	2.63	45.92	4.72
AD-953876.1	33.16	2.94	31.85	1.36	66.49	7.48	102.46	4.40
AD-953884.1	14.13	2.63	16.42	2.11	29.70	2.63	38.29	1.64
AD-953892.1	27.64	2.38	25.56	1.96	47.71	9.73	73.34	17.01

[0994]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953900.1	17.05	0.96	18.87	1.40	32.04	4.65	42.31	8.16
AD-953907.1	26.95	3.88	22.93	2.59	39.97	8.06	71.61	4.01
AD-953915.1	30.95	4.60	28.16	5.40	46.16	10.23	71.46	7.54
AD-953923.1	21.89	2.66	17.20	1.12	27.43	1.64	40.87	3.85
AD-953931.1	27.06	2.01	27.01	2.05	42.09	4.90	63.01	3.94
AD-953939.1	77.68	4.69	76.66	10.80	88.25	6.19	94.95	4.51
AD-953861.1	20.65	1.55	18.60	2.50	29.63	3.05	40.90	5.14
AD-953869.1	21.08	2.86	21.03	2.28	33.09	2.30	55.70	4.88
AD-953877.1	31.47	1.50	32.22	0.31	60.90	5.92	88.72	15.86
AD-953885.1	22.81	2.02	22.11	1.91	33.11	1.36	54.46	6.06
AD-953893.1	25.43	3.20	26.90	1.72	35.40	3.43	58.81	5.74
AD-953901.1	23.55	2.39	22.74	2.14	30.83	2.19	46.56	6.45
AD-953908.1	28.14	3.66	24.79	4.32	49.98	6.67	74.89	11.28
AD-953916.1	20.50	1.45	20.84	3.59	32.80	3.07	55.53	5.20
AD-953924.1	20.30	2.89	19.94	2.37	31.99	1.48	53.87	2.32
AD-953932.1	22.26	4.04	22.14	1.06	37.97	1.68	64.51	5.33
AD-953940.1	78.14	8.15	84.67	10.84	91.71	2.98	95.60	7.68
AD-953862.1	22.74	1.44	21.07	0.21	32.76	4.07	51.54	3.32
AD-953870.1	20.18	2.42	19.12	1.30	30.42	3.19	40.34	7.91
AD-953878.1	33.07	2.38	31.34	3.70	53.01	3.47	88.88	9.26

[0995]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953886.1	17.86	1.46	19.86	1.08	31.56	1.68	55.48	5.88
AD-953894.1	27.61	2.51	28.83	1.74	56.14	0.45	82.15	15.86
AD-953902.1	18.50	2.11	19.26	1.83	28.69	1.66	37.61	5.71
AD-953909.1	26.17	1.74	28.69	2.80	48.35	4.44	68.14	4.57
AD-953917.1	26.83	2.16	27.61	2.62	36.73	1.02	70.07	10.65
AD-953925.1	46.16	7.34	44.27	1.82	71.56	4.90	107.36	4.41
AD-953933.1	18.24	2.49	20.81	2.28	31.13	1.91	52.83	9.20
AD-953941.1	59.99	7.78	52.78	7.30	82.81	6.48	110.20	9.13
AD-953863.1	32.05	2.19	28.11	1.01	34.98	0.73	50.43	7.83
AD-953871.1	28.02	2.21	28.90	2.25	34.68	3.48	46.87	5.69
AD-953879.1	23.07	2.42	25.80	2.96	36.76	3.23	59.20	7.03
AD-953887.1	18.24	1.05	20.75	1.99	28.07	2.87	41.77	7.81
AD-953895.1	20.39	2.35	22.41	3.55	26.86	3.42	43.97	4.42
AD-953903.1	15.66	2.01	19.65	2.14	29.56	1.93	39.81	7.11
AD-953910.1	23.32	4.24	23.75	2.89	37.97	3.81	62.99	3.58
AD-953918.1	31.96	4.06	32.74	2.53	45.30	1.60	79.21	8.97
AD-953926.1	21.45	0.48	24.19	2.05	40.34	5.85	72.83	12.05
AD-953934.1	23.64	1.04	25.29	0.71	38.99	2.17	67.06	7.90
AD-953864.1	26.24	3.28	22.71	2.58	38.72	3.45	52.72	12.31
AD-953872.1	25.36	5.20	25.00	2.09	37.92	4.88	45.09	6.85

[0996]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953880.1	21.96	1.35	23.44	2.50	37.41	4.29	49.37	9.72
AD-953888.1	26.33	2.91	24.11	1.45	40.29	3.43	55.22	10.38
AD-953896.1	21.04	0.64	22.26	2.38	36.44	4.77	56.58	9.76
AD-953911.1	22.96	1.06	24.03	2.14	37.86	2.21	66.71	11.29
AD-953919.1	62.76	5.76	56.02	5.60	76.99	2.81	99.08	13.73
AD-953927.1	25.86	2.58	23.39	2.44	31.73	2.85	46.22	9.20
AD-953935.1	16.38	1.42	17.59	1.08	29.00	3.19	53.23	4.33
AD-953763.1	33.44	10.21	31.06	6.57	43.69	4.70	48.31	5.99
AD-953771.1	42.75	6.50	41.28	9.16	75.61	9.00	92.60	10.47
AD-953779.1	27.92	5.35	31.67	9.74	37.29	4.50	57.23	5.65
AD-953787.1	32.95	4.58	35.35	8.17	41.84	4.58	59.06	4.46
AD-953795.1	34.28	2.28	41.91	3.73	53.55	5.26	85.25	1.65
AD-953803.1	61.61	10.04	46.74	4.05	83.38	4.24	110.46	5.45
AD-953810.1	32.03	4.20	30.31	3.53	46.84	8.35	52.79	9.88
AD-953818.1	35.62	7.77	39.33	3.83	64.80	4.51	83.71	8.90
AD-953834.1	38.17	10.19	39.24	9.05	69.47	5.13	84.84	12.05
AD-953842.1	48.14	5.74	42.18	11.18	64.07	8.26	83.21	9.99
AD-953764.1	35.95	3.92	32.36	4.78	52.82	1.31	84.76	7.49
AD-953772.1	34.22	7.68	38.93	10.45	43.52	4.44	68.49	4.03
AD-953780.1	30.99	9.57	31.93	10.20	39.08	2.92	60.57	5.48

[0997]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953788.1	38.27	4.23	37.18	5.59	47.91	5.42	76.84	1.80
AD-953796.1	42.51	6.58	44.21	4.90	67.01	5.42	102.06	6.64
AD-953804.1	37.65	5.98	34.34	7.25	41.18	3.27	67.16	2.81
AD-953811.1	35.49	4.59	33.88	3.83	69.90	4.22	92.57	4.77
AD-953819.1	72.71	8.61	64.21	4.15	84.79	6.50	115.08	3.54
AD-953827.1	54.49	6.72	47.64	2.73	68.71	6.19	102.52	4.97
AD-953835.1	50.86	9.70	45.75	3.45	70.68	2.02	109.76	6.91
AD-953843.1	40.24	13.59	34.25	4.72	42.61	4.27	72.86	11.78
AD-953851.1	28.35	1.65	29.66	1.70	38.15	2.59	52.40	6.40
AD-953765.1	28.75	5.69	26.86	10.34	41.08	2.80	59.02	5.49
AD-953773.1	47.21	11.49	44.85	8.81	49.28	4.61	75.12	5.20
AD-953781.1	36.10	8.50	36.11	10.46	52.43	3.14	88.89	6.54
AD-953789.1	33.84	5.38	30.41	2.64	41.12	5.33	61.12	4.22
AD-953797.1	50.45	9.38	48.61	3.65	74.12	3.88	107.92	12.56
AD-953805.1	38.52	4.74	35.18	3.86	48.85	6.72	74.95	4.48
AD-953812.1	50.94	4.43	47.30	4.06	44.30	3.90	65.73	4.56
AD-953828.1	41.55	3.96	36.91	1.60	48.35	3.41	84.09	2.25
AD-953836.1	77.62	9.75	74.18	18.66	102.18	6.41	126.56	2.57
AD-953852.1	36.55	1.38	38.33	2.34	49.12	9.28	76.84	7.57
AD-953766.1	26.95	4.97	26.63	9.68	34.64	4.42	55.02	6.92

[0998]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953774.1	31.82	8.79	29.89	6.65	47.56	6.79	76.30	11.63
AD-953782.1	33.99	4.66	33.27	1.66	58.33	2.52	88.13	2.99
AD-953790.1	35.99	9.97	36.56	5.57	52.53	6.12	76.07	5.88
AD-953798.1	31.59	5.99	30.43	2.92	48.48	9.26	58.30	7.98
AD-953806.1	29.95	2.89	29.95	3.45	47.19	0.64	72.89	3.91
AD-953813.1	35.04	6.15	31.69	2.55	37.67	2.51	55.37	5.38
AD-953821.1	30.63	2.16	27.43	2.03	35.15	2.54	51.11	4.67
AD-953829.1	68.42	15.84	60.97	8.15	84.94	2.74	110.99	4.30
AD-953837.1	36.88	3.79	32.34	0.88	41.99	3.69	79.41	5.74
AD-953845.1	49.96	25.03	37.73	5.40	51.07	4.49	71.53	4.38
AD-953853.1	17.30	1.56	22.03	4.16	37.46	4.85	62.29	9.25
AD-953767.1	24.93	5.50	28.42	10.66	40.33	3.22	69.76	2.61
AD-953775.1	45.40	10.62	36.34	9.82	73.68	7.21	102.63	7.31
AD-953783.1	29.99	12.53	29.51	4.63	49.16	6.13	80.74	6.86
AD-953791.1	30.97	8.17	29.31	7.02	46.06	7.18	74.93	6.54
AD-953799.1	32.72	4.42	31.33	1.95	54.01	3.60	86.02	6.50
AD-953807.1	37.52	7.06	37.17	3.09	55.11	2.71	82.01	4.66
AD-953822.1	33.78	5.99	30.78	3.36	46.16	8.11	69.15	2.45
AD-953830.1	34.73	3.76	31.58	2.53	41.37	0.94	66.10	6.80
AD-953838.1	33.55	9.39	34.52	2.10	49.15	2.33	86.79	3.75

[0999]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953846.1	33.45	7.53	33.66	5.78	50.46	4.49	78.12	13.11
AD-953854.1	23.08	2.75	19.69	3.46	27.90	1.19	48.41	6.99
AD-953768.1	26.98	4.47	27.38	10.87	33.82	3.92	45.54	4.57
AD-953776.1	39.69	16.74	31.10	7.28	54.45	2.97	90.09	8.42
AD-953784.1	29.34	10.82	24.02	5.30	40.23	2.64	61.39	5.18
AD-953792.1	31.76	9.30	29.07	4.26	37.11	3.03	56.21	8.23
AD-953800.1	29.00	3.03	28.36	1.20	35.08	3.37	55.13	4.63
AD-953808.1	31.85	5.96	28.41	1.27	40.18	3.14	60.87	3.28
AD-953815.1	35.68	6.34	33.39	1.73	56.62	1.49	89.20	2.68
AD-953823.1	47.61	8.60	43.41	7.31	76.73	6.34	105.86	12.49
AD-953831.1	33.88	4.75	29.70	2.85	51.07	2.83	87.65	1.33
AD-953839.1	36.98	6.09	30.68	4.56	43.56	4.04	73.41	4.37
AD-953847.1	36.41	2.21	28.52	3.20	37.39	4.16	50.12	2.49
AD-953855.1	17.03	0.92	20.33	2.28	31.95	1.93	50.61	5.00
AD-953769.1	20.41	6.91	19.71	9.17	31.58	2.32	36.59	3.40
AD-953777.1	27.72	11.77	25.22	7.75	41.72	3.97	70.38	3.27
AD-953785.1	30.05	8.76	25.46	3.08	47.74	2.90	81.22	2.03
AD-953793.1	32.70	14.69	26.09	4.10	45.08	5.84	70.67	4.24
AD-953801.1	38.99	5.29	35.13	6.56	41.40	2.07	60.29	1.63
AD-953809.1	28.15	2.21	26.23	3.63	40.42	2.30	54.00	6.94

[1000]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953816.1	28.53	4.61	25.41	3.81	36.82	2.32	54.76	2.99
AD-953824.1	30.25	1.84	30.25	1.56	58.47	3.40	80.60	4.45
AD-953832.1	43.14	6.36	40.76	5.26	72.55	2.64	92.56	7.75
AD-953840.1	30.53	5.72	28.62	1.53	40.53	1.46	67.24	4.83
AD-953848.1	24.84	5.73	25.53	2.19	28.59	3.67	43.01	1.45
AD-953856.1	24.53	4.30	32.92	13.93	40.47	4.05	64.17	6.57
AD-953770.1	24.22	4.79	24.71	11.20	33.60	2.40	49.01	2.65
AD-953778.1	25.28	9.47	20.21	6.37	33.84	2.50	48.13	5.65
AD-953786.1	26.47	9.22	22.25	7.17	40.55	4.25	62.15	3.45
AD-953794.1	36.49	20.58	28.21	9.14	45.54	5.69	67.37	2.13
AD-953802.1	35.57	5.56	25.34	4.52	42.55	3.28	64.50	4.55
AD-953817.1	32.24	3.60	26.88	7.17	39.15	4.10	62.75	8.52
AD-953825.1	38.84	3.96	35.19	5.34	42.76	5.17	52.16	11.63
AD-953833.1	25.14	4.13	26.42	6.33	38.39	5.09	50.29	8.28
AD-953841.1	29.86	1.31	31.23	3.65	53.57	9.16	66.57	2.48
AD-953849.1	22.59	4.11	22.30	7.94	27.51	5.06	37.40	3.16

表 13. BE(2)C 细胞中 HTT 单剂量筛选

	50 nM 剂量	10 nM 剂量	1 nM 剂量	0.1 nM 剂量

[1001]

双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953943.1	25.28	8.03	29.30	6.44	32.57	12.47	46.70	13.54
AD-953944.1	41.24	7.70	40.89	7.91	59.91	20.20	85.25	18.83
AD-953945.1	33.55	5.45	42.11	3.45	70.29	23.77	73.31	19.65
AD-953946.1	52.10	8.38	60.45	8.41	81.46	14.40	91.79	18.06
AD-953947.1	71.37	9.54	78.72	8.60	106.79	23.62	87.11	18.93
AD-953948.1	28.84	2.55	32.11	3.84	51.95	11.17	66.84	15.72
AD-953949.1	27.80	2.41	28.29	0.53	48.44	9.11	57.01	13.39
AD-953950.1	19.18	1.56	22.28	2.23	41.90	4.85	50.60	10.20
AD-953951.1	35.52	3.47	40.06	2.38	59.55	8.65	63.30	13.81
AD-953952.1	40.78	3.62	47.38	6.25	73.82	14.74	83.70	15.18
AD-953953.1	35.33	4.75	40.88	5.35	54.48	11.58	76.41	16.22
AD-953954.1	80.48	13.33	94.11	5.00	114.77	17.14	112.09	13.16
AD-953955.1	61.44	7.57	67.95	5.96	100.83	16.48	112.12	11.33
AD-953956.1	52.28	1.18	53.04	4.66	84.55	6.04	103.05	13.02
AD-953957.1	27.47	4.33	32.42	1.80	60.62	14.19	82.35	11.15
AD-953958.1	42.36	8.94	52.33	5.08	101.09	14.02	74.85	14.06
AD-953959.1	75.40	11.80	89.04	9.94	94.52	26.23	91.62	23.89
AD-953960.1	49.59	6.40	47.82	6.33	75.30	5.89	101.99	14.34
AD-953961.1	43.00	5.18	47.78	8.88	70.77	3.43	80.17	9.16
AD-953962.1	41.41	6.11	46.17	2.48	70.52	9.03	87.06	47.29

[1002]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953963.1	61.88	13.44	69.79	8.45	126.67	29.69	119.20	18.58
AD-953964.1	49.04	4.98	43.29	2.06	73.17	16.11	95.22	10.94
AD-953965.1	79.15	12.41	79.79	6.49	112.95	26.48	106.87	9.13
AD-953966.1	39.29	4.71	46.51	3.06	93.79	10.89	78.31	9.71
AD-953967.1	102.74	15.60	102.27	8.94	113.11	28.49	123.76	9.66
AD-953968.1	56.27	5.92	58.12	6.20	88.92	11.11	104.25	16.19
AD-953969.1	49.05	7.61	48.14	4.34	78.67	13.96	100.12	9.43
AD-953970.1	73.15	6.87	77.89	3.81	114.55	15.98	122.14	27.56
AD-953971.1	92.44	12.13	108.14	6.62	141.31	17.87	125.68	17.13
AD-953972.1	43.95	9.17	46.62	3.59	75.63	8.78	79.19	9.91
AD-953973.1	58.39	7.73	62.98	3.93	110.01	14.70	117.11	19.26
AD-953974.1	47.46	5.57	52.59	3.19	110.79	8.08	89.64	14.12
AD-953975.1	53.14	11.39	51.38	5.50	87.70	16.68	99.11	21.62
AD-953976.1	49.95	4.47	52.61	3.52	83.42	12.10	98.52	19.53
AD-953977.1	87.78	13.24	89.20	5.02	135.24	13.49	127.28	19.87
AD-953978.1	126.71	11.93	145.34	6.50	166.62	14.28	114.56	18.35
AD-953979.1	48.28	4.97	51.36	1.50	68.12	7.23	102.36	19.14
AD-953980.1	57.96	6.20	74.25	4.62	110.83	20.10	131.34	20.04
AD-953981.1	49.45	8.32	53.06	3.50	78.64	6.37	101.33	17.60
AD-953982.1	33.37	2.16	42.62	3.56	64.77	7.97	73.11	11.94

[1003]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-953983.1	39.40	10.93	35.92	2.28	57.13	6.68	78.16	14.03
AD-953984.1	57.27	7.41	54.74	3.56	77.90	18.18	99.74	14.21
AD-953985.1	130.23	15.12	137.00	5.31	137.26	18.25	128.33	32.12
AD-953986.1	50.95	10.45	54.33	4.64	105.85	9.70	103.85	21.90
AD-953987.1	69.56	6.28	77.39	4.68	81.55	10.03	126.82	37.96
AD-953988.1	66.19	16.21	91.07	11.88	112.42	22.54	142.20	17.51
AD-953989.1	65.71	14.37	80.99	7.71	122.89	11.49	136.06	13.06
AD-953990.1	83.61	12.96	64.84	5.57	88.44	12.20	104.08	14.59
AD-953991.1	94.27	13.29	80.81	9.00	101.66	8.48	113.51	9.05
AD-953992.1	44.46	5.75	39.33	3.94	58.24	10.81	87.29	5.55
AD-953993.1	114.46	11.88	119.55	18.54	138.88	4.29	139.56	15.56
AD-953994.1	109.68	16.66	113.20	13.74	85.48	22.04	132.49	25.95
AD-953995.1	44.47	8.00	43.63	3.03	60.41	1.70	85.58	8.98
AD-953996.1	55.33	4.94	65.39	5.34	90.87	10.20	128.94	17.18
AD-953997.1	54.33	4.23	54.39	5.44	91.96	7.82	107.48	13.93
AD-953998.1	89.94	12.50	77.20	9.55	83.97	14.41	99.62	24.71
AD-953999.1	85.41	13.43	77.50	8.43	77.70	8.48	110.99	13.64
AD-954000.1	120.60	19.15	112.70	6.22	85.64	27.09	120.51	15.78
AD-954001.1	94.88	10.89	96.63	6.17	118.17	11.83	127.17	24.97
AD-954002.1	51.53	4.49	49.17	3.34	66.31	8.86	112.46	28.45

[1004]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954003.1	123.28	14.54	118.10	13.16	157.56	23.31	135.59	15.72
AD-954004.1	75.28	8.21	98.59	21.80	125.64	7.09	140.25	21.72
AD-954005.1	102.97	31.98	113.10	12.44	159.34	23.27	129.47	16.72
AD-954006.1	97.35	19.09	94.31	15.52	71.85	14.67	92.08	15.42
AD-954007.1	49.86	4.43	47.55	2.82	70.97	11.19	94.69	14.77
AD-954008.1	51.41	7.18	41.24	1.97	57.95	4.19	89.30	14.74
AD-954009.1	89.01	12.41	84.78	3.63	107.09	5.23	97.41	9.85
AD-954010.1	49.84	6.28	41.44	1.50	54.91	3.86	103.82	11.64
AD-954011.1	105.29	12.79	90.10	11.94	153.30	16.20	120.57	21.63
AD-954012.1	90.03	8.01	87.39	8.23	140.07	15.18	132.56	20.06
AD-954013.1	34.92	5.03	36.29	5.46	62.17	6.83	77.52	8.18
AD-954014.1	81.22	23.88	86.33	11.49	67.65	13.37	90.11	8.95
AD-954015.1	70.36	13.12	60.63	5.52	66.58	5.12	90.80	13.51
AD-954016.1	44.53	7.30	38.81	1.70	56.12	6.21	98.73	12.81
AD-954017.1	97.19	12.84	81.90	6.70	106.75	9.38	88.14	13.94
AD-954018.1	72.64	8.33	65.38	3.02	84.16	6.84	72.28	35.23
AD-954019.1	67.29	8.93	61.61	1.61	97.42	23.69	110.48	16.04
AD-954020.1	63.68	8.73	63.56	6.39	110.81	15.91	125.91	24.47
AD-954021.1	100.05	21.36	92.98	5.12	127.14	10.83	116.82	15.90
AD-954022.1	28.29	9.46	29.23	2.71	34.21	9.00	68.48	7.86

[1005]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954023.1	30.29	6.42	35.88	4.22	40.46	3.69	68.43	11.76
AD-954024.1	50.98	9.28	46.06	4.64	52.39	4.98	87.55	10.91
AD-954025.1	75.43	8.49	64.94	11.65	64.26	3.84	100.45	17.56
AD-954026.1	46.65	11.78	44.30	2.74	43.02	4.24	74.87	12.89
AD-954027.1	57.79	8.79	54.28	8.40	67.25	12.15	100.97	18.05
AD-954028.1	45.79	6.10	44.14	3.91	55.59	5.40	97.37	12.76
AD-954029.1	40.81	3.90	58.93	15.43	73.62	7.62	94.19	5.76
AD-954030.1	43.55	12.13	52.94	11.13	73.85	21.70	99.17	16.74
AD-954031.1	49.31	6.60	52.96	11.91	83.10	14.06	102.31	16.01
AD-954032.1	127.12	23.82	128.56	12.32	133.30	14.88	128.31	14.51
AD-954033.1	73.92	10.70	80.98	18.52	113.54	30.70	130.72	14.26
AD-954034.1	49.31	6.67	52.15	10.90	84.31	20.73	110.44	23.97
AD-954035.1	114.40	15.11	119.60	14.69	134.36	19.21	129.08	17.91
AD-954036.1	43.48	8.39	47.72	10.68	67.08	8.75	106.73	21.10
AD-954037.1	39.27	4.77	44.74	6.11	72.17	11.91	69.59	13.73
AD-954038.1	30.64	4.65	28.78	2.96	43.66	8.99	56.53	12.31
AD-954039.1	36.40	11.20	30.20	5.20	39.81	8.41	53.83	9.89
AD-954040.1	50.62	10.89	40.11	7.49	55.41	10.77	81.88	12.15
AD-954041.1	35.66	3.12	24.01	4.69	32.00	3.54	44.11	6.53
AD-954042.1	41.12	8.18	24.88	4.04	44.89	6.14	61.21	11.11

[1006]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954043.1	24.89	5.72	15.90	2.81	22.25	4.24	32.58	5.77
AD-954044.1	65.02	12.76	24.80	3.20	36.34	3.58	43.61	4.19
AD-954045.1	29.56	5.27	33.04	8.55	45.38	9.97	61.31	9.41
AD-954046.1	50.62	13.97	43.21	5.02	53.53	2.70	82.32	9.29
AD-954047.1	112.14	11.02	85.80	11.37	84.42	14.84	92.74	14.20
AD-954048.1	45.07	4.29	39.26	5.31	61.14	4.62	76.48	11.06
AD-954049.1	74.41	7.46	54.16	4.25	73.62	7.71	86.63	15.31
AD-954050.1	43.19	7.71	34.41	3.69	54.34	6.87	64.75	6.48
AD-954051.1	40.81	4.58	27.32	4.69	35.97	4.35	48.62	5.79
AD-954052.1	57.53	7.53	34.95	2.91	45.72	15.91	55.47	8.35
AD-954053.1	91.59	24.57	86.71	28.24	112.72	17.38	95.41	11.00
AD-954054.1	97.79	27.39	72.68	9.74	92.74	9.94	97.46	7.00
AD-954055.1	97.83	2.74	87.42	9.52	101.94	20.54	98.18	20.94
AD-954056.1	37.01	8.47	36.02	5.25	59.20	5.18	67.31	5.75
AD-954057.1	72.64	27.91	60.87	7.90	92.38	4.23	97.42	11.31
AD-954058.1	40.42	5.48	31.51	4.21	50.10	5.34	64.00	5.40
AD-954059.1	110.34	24.77	79.75	10.33	90.93	11.33	93.25	8.24
AD-954060.1	105.41	10.82	68.12	9.92	67.92	19.45	77.29	9.57
AD-954061.1	48.19	12.83	45.41	7.18	82.81	16.32	89.79	11.76
AD-954062.1	112.79	28.14	117.81	19.59	130.07	14.97	114.35	9.21

[1007]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954063.1	69.36	6.09	65.94	8.67	103.63	13.94	103.38	7.59
AD-954065.1	55.37	13.42	43.03	5.34	73.02	12.77	86.97	3.99
AD-954066.1	49.73	13.11	39.91	5.94	75.64	13.85	91.95	7.81
AD-954067.1	87.82	13.15	64.69	7.46	98.59	18.86	93.71	14.09
AD-954068.1	40.19	6.13	33.47	4.27	53.53	6.72	63.74	6.42
AD-954069.1	48.15	13.31	52.79	11.46	73.81	8.41	91.06	10.26
AD-954070.1	65.48	11.48	75.23	15.82	115.87	3.64	102.39	5.57
AD-954071.1	123.38	32.06	81.03	11.89	110.37	8.08	103.39	10.42
AD-954072.1	35.49	5.00	36.19	5.15	61.74	7.13	61.94	5.11
AD-954073.1	85.49	23.02	67.03	5.33	111.70	10.83	105.50	19.88
AD-954074.1	124.78	23.26	90.09	14.54	129.47	9.93	111.03	8.56
AD-954075.1	52.62	12.43	39.80	11.15	71.55	4.83	81.99	12.05
AD-954076.1	73.79	11.02	45.41	7.32	74.27	6.14	89.39	6.76
AD-954077.1	36.90	4.73	49.38	9.45	61.64	8.52	80.49	15.53
AD-954078.1	42.82	8.28	56.34	12.92	81.78	2.08	82.10	6.11
AD-954079.1	146.69	40.61	152.79	32.89	150.99	10.06	109.19	12.69
AD-954080.1	80.97	14.87	77.63	13.06	116.41	7.28	93.41	25.93
AD-954081.1	132.71	24.87	111.25	18.32	144.22	6.86	106.52	13.53
AD-954082.1	53.58	11.30	49.94	8.38	90.95	15.32	102.40	14.73
AD-954083.1	52.38	9.89	49.44	7.90	84.24	2.72	84.39	13.42

[1008]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954084.1	61.73	14.66	79.26	14.19	93.30	14.70	93.82	9.65
AD-954085.1	36.35	5.49	44.12	5.16	54.76	3.22	55.64	7.08
AD-954086.1	45.60	11.57	50.65	6.54	64.43	12.90	68.12	7.00
AD-954087.1	137.98	20.04	124.29	18.80	118.93	16.69	92.84	19.91
AD-954088.1	41.87	8.36	52.21	6.46	78.64	3.87	62.24	2.62
AD-954089.1	70.86	15.32	62.56	15.26	107.73	3.13	100.55	22.65
AD-954090.1	70.40	19.51	61.35	6.11	87.91	8.25	105.18	2.75
AD-954091.1	37.74	5.94	45.78	7.62	63.97	11.22	98.88	15.71
AD-954092.1	49.19	12.83	59.59	17.25	71.13	7.86	80.52	7.44
AD-954093.1	79.76	26.13	125.17	23.01	113.91	8.99	101.46	8.08
AD-954094.1	61.37	8.05	78.73	5.77	91.71	19.60	84.72	14.75
AD-954095.1	90.36	16.00	96.13	13.68	101.60	4.03	76.09	16.53
AD-954096.1	69.55	22.01	80.82	24.89	83.29	14.39	77.15	10.78
AD-954097.1	50.60	5.74	60.89	7.04	81.66	15.06	93.85	17.16
AD-954098.1	50.89	7.69	54.42	6.61	79.36	4.81	91.22	8.67
AD-954099.1	44.06	10.32	40.54	3.88	51.58	11.04	66.69	8.02
AD-954100.1	68.73	15.47	80.94	24.34	85.21	11.36	82.63	10.62
AD-954101.1	96.29	18.69	82.73	18.38	102.29	7.72	77.19	23.29
AD-954102.1	97.04	16.96	107.63	40.67	106.07	24.77	94.95	9.34
AD-954103.1	53.12	19.06	61.48	8.80	96.56	9.11	81.60	4.45

[1009]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-954104.1	39.24	14.17	43.90	6.64	63.80	21.66	74.13	17.46
AD-954105.1	92.22	40.50	92.14	6.14	121.87	12.99	117.35	4.61
AD-954106.1	94.69	22.86	81.66	34.22	109.92	14.27	120.28	6.00
AD-954107.1	52.54	5.70	54.68	6.50	58.71	8.77	86.39	7.37
AD-954108.1	32.60	9.35	36.30	8.08	52.25	9.42	65.38	12.97
AD-954109.1	49.22	14.42	49.54	15.31	65.91	5.75	80.95	9.56
AD-954110.1	68.41	9.31	76.51	10.13	76.09	19.11	99.23	8.36
AD-954111.1	92.65	22.73	101.91	26.67	98.02	8.77	94.90	10.57
AD-954112.1	64.00	17.39	59.14	9.11	83.34	9.57	83.36	12.35
AD-954113.1	58.25	12.41	57.75	13.56	81.37	7.99	93.07	7.70
AD-954114.1	71.05	16.06	77.64	9.56	87.97	8.84	109.33	15.36
AD-954115.1	60.65	15.19	56.61	8.62	76.60	6.08	101.81	10.73
AD-954116.1	26.64	11.15	26.49	3.81	36.33	5.62	45.17	7.32
AD-954117.1	52.54	12.72	40.89	8.82	55.89	4.54	67.65	7.51
AD-954118.1	40.93	7.86	43.47	15.03	62.96	4.72	53.36	8.79
AD-954119.1	89.09	13.93	93.53	23.25	85.36	8.16	79.38	9.09
AD-954120.1	108.81	24.28	103.12	24.39	96.43	3.32	95.36	8.32
AD-954121.1	109.72	19.61	106.73	17.99	113.83	23.58	105.34	7.28
AD-954122.1	124.06	25.59	104.70	14.12	98.12	9.91	91.42	2.87

[1010]

表 16. BE(2)C 细胞中 HTT 单剂量筛选

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954123.1	52.02	12.80	46.66	11.06	51.72	10.80	70.22	6.18
AD-954131.1	37.98	5.90	34.57	5.77	56.27	5.95	74.72	6.16
AD-954139.1	31.28	1.26	30.33	5.65	43.37	8.28	61.47	3.88
AD-954147.1	33.48	1.73	36.49	5.47	49.67	12.95	74.93	16.31
AD-954155.1	55.01	1.15	66.47	0.62	91.29	8.22	78.41	9.98
AD-954163.1	62.90	5.16	50.49	7.01	66.53	6.52	90.24	7.19
AD-954170.1	29.27	2.86	34.63	5.08	46.01	6.99	66.85	2.30
AD-954178.1	43.47	4.36	41.39	2.26	79.85	16.32	87.04	14.48
AD-954186.1	54.17	5.38	61.30	6.21	83.63	16.19	89.18	4.75
AD-954194.1	47.87	5.42	39.24	2.46	50.47	7.85	77.94	7.02
AD-954202.1	70.30	6.02	59.62	8.57	62.98	11.40	81.62	14.21
AD-954210.1	32.28	5.26	36.94	6.00	64.76	9.98	93.72	4.84
AD-954124.1	46.70	4.05	41.03	1.99	66.79	12.84	57.90	2.15
AD-954132.1	81.87	6.77	63.41	9.43	84.80	13.63	84.67	7.53
AD-954140.1	30.47	2.31	30.26	3.39	48.06	11.20	55.00	9.66
AD-954148.1	34.16	3.45	39.06	6.94	54.16	2.59	75.41	4.55
AD-954156.1	42.59	5.18	43.79	9.06	70.61	10.32	74.37	10.49
AD-954164.1	29.49	1.14	34.96	6.24	50.44	2.05	64.40	5.75

[1011]

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954171.1	39.79	1.38	42.98	6.89	61.44	18.83	78.26	2.31
AD-954179.1	78.67	4.09	90.13	10.14	116.94	15.14	96.51	6.99
AD-954187.1	92.74	4.59	100.39	6.46	109.57	10.84	95.69	9.79
AD-954195.1	62.30	7.07	68.94	6.67	87.94	2.35	93.65	11.99
AD-954203.1	40.27	2.78	39.36	4.99	59.62	12.43	69.24	3.49
AD-954211.1	27.50	2.70	35.44	1.43	57.60	7.45	84.16	6.91
AD-954125.1	44.62	3.51	37.71	2.42	53.96	5.73	72.84	9.76
AD-954133.1	44.69	1.50	45.67	5.60	72.15	4.87	91.31	13.88
AD-954141.1	30.90	4.83	39.50	3.44	58.12	15.89	80.61	3.02
AD-954149.1	26.66	1.89	37.09	5.81	47.06	6.03	54.88	8.32
AD-954157.1	76.68	6.90	86.87	14.20	123.87	14.44	96.35	2.83
AD-954165.1	46.70	2.49	57.71	7.06	94.90	6.91	81.55	14.03
AD-954172.1	36.92	2.44	41.21	4.86	53.31	11.00	75.26	6.57
AD-954180.1	58.96	1.62	61.78	3.73	83.87	13.62	95.17	6.80
AD-954188.1	73.92	6.24	65.52	8.60	75.12	7.69	77.77	4.08
AD-954196.1	99.61	6.03	106.63	13.54	117.44	16.32	93.30	8.20
AD-954204.1	26.94	2.60	27.10	1.95	33.35	1.88	44.67	2.25
AD-954212.1	42.77	2.77	53.14	1.61	76.16	7.15	101.27	15.46
AD-954126.1	31.15	4.59	28.37	7.55	41.47	8.71	64.69	6.72
AD-954134.1	34.95	4.43	37.04	3.07	64.75	10.62	81.41	5.61

[1012]

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954142.1	85.11	5.64	76.57	8.62	103.15	15.39	104.54	3.92
AD-954150.1	34.95	5.56	43.60	5.54	61.62	3.99	76.87	4.98
AD-954158.1	36.70	7.95	44.96	9.26	62.06	18.09	98.72	23.25
AD-954166.1	51.85	3.54	71.74	8.49	99.76	6.78	101.54	8.54
AD-954173.1	30.73	2.97	37.17	3.06	41.53	3.10	61.63	2.52
AD-954181.1	65.36	3.45	70.56	8.63	72.93	2.04	96.04	3.73
AD-954189.1	38.01	3.43	47.12	5.07	62.93	1.22	76.77	7.56
AD-954197.1	52.15	4.15	61.12	5.20	82.73	7.76	95.55	7.69
AD-954205.1	31.38	2.29	33.79	2.85	52.38	10.33	81.33	3.38
AD-954213.1	24.59	2.15	30.30	2.83	40.86	3.44	66.86	6.00
AD-954127.1	51.38	5.89	39.04	7.84	55.31	11.49	64.90	4.83
AD-954135.1	95.14	9.88	102.58	8.08	104.48	5.54	94.95	12.83
AD-954143.1	41.30	4.61	43.90	3.89	71.08	2.83	93.56	2.98
AD-954151.1	49.96	2.57	58.67	3.77	87.43	9.85	94.12	8.27
AD-954159.1	37.64	2.71	42.68	7.34	86.42	13.02	92.18	15.52
AD-954167.1	64.60	10.08	62.25	24.93	104.37	19.93	79.75	5.74
AD-954174.1	26.34	2.62	33.31	8.11	53.96	9.59	67.80	7.33
AD-954182.1	39.88	1.79	44.29	2.43	74.11	10.67	87.71	8.66
AD-954190.1	31.54	2.31	34.55	2.79	52.19	6.47	71.74	4.87
AD-954198.1	80.34	4.43	87.33	9.35	101.06	10.72	99.18	6.53

[1013]

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954206.1	33.58	1.34	33.90	3.58	50.24	4.96	82.01	8.04
AD-954214.1	23.40	2.25	31.57	2.68	38.95	2.46	63.16	9.52
AD-954128.1	27.26	1.75	25.22	3.34	29.83	4.96	47.17	0.54
AD-954136.1	87.99	6.49	91.17	9.71	83.92	2.27	82.07	8.82
AD-954144.1	29.88	2.85	33.73	4.85	43.14	7.17	69.14	6.09
AD-954152.1	35.17	2.44	36.61	4.59	53.44	4.84	77.50	3.94
AD-954160.1	33.26	1.92	28.97	5.90	50.16	5.97	74.36	8.41
AD-954168.1	42.69	3.89	49.18	4.95	68.36	12.19	71.75	5.10
AD-954175.1	43.24	1.41	51.66	2.51	84.47	5.48	97.60	14.78
AD-954183.1	75.62	6.73	84.16	18.23	99.04	8.72	98.12	5.76
AD-954191.1	38.92	1.79	46.32	7.58	71.86	10.90	103.08	3.01
AD-954199.1	42.26	2.80	45.98	3.56	73.52	6.66	81.46	8.27
AD-954207.1	28.21	1.56	30.80	3.11	45.83	7.89	73.61	10.14
AD-954215.1	21.72	1.42	27.71	2.94	43.81	4.05	75.95	9.32
AD-954129.1	24.27	1.44	21.17	3.24	19.07	6.69	60.49	6.62
AD-954137.1	43.53	3.12	48.64	7.04	59.95	19.21	88.81	6.41
AD-954145.1	32.85	2.77	33.76	10.34	56.45	10.32	88.01	10.24
AD-954153.1	48.99	6.02	49.20	3.77	78.83	10.81	64.73	7.14
AD-954161.1	32.14	3.02	34.48	2.60	46.36	4.16	54.76	8.47
AD-954169.1	34.74	2.18	35.81	3.43	61.71	5.68	75.21	5.66

[1014]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954176.1	38.53	2.13	44.69	5.07	61.75	4.66	77.80	6.95
AD-954184.1	55.56	3.60	56.59	1.49	93.42	1.56	99.69	6.36
AD-954192.1	100.12	11.38	98.85	0.79	101.06	14.32	110.37	16.13
AD-954200.1	35.93	1.36	34.58	2.13	56.52	5.39	76.79	2.50
AD-954208.1	32.18	2.82	31.64	2.62	41.68	1.38	60.48	6.31
AD-954216.1	23.72	2.06	30.51	2.01	49.35	4.19	81.27	3.16
AD-954130.1	19.85	7.94	23.85	3.60	24.29	7.01	61.79	3.84
AD-954138.1	34.61	3.77	29.28	2.86	37.50	6.25	73.17	3.15
AD-954146.1	30.29	4.48	28.72	4.62	46.06	8.29	71.77	2.25
AD-954154.1	47.57	5.76	45.17	4.28	72.44	11.48	95.85	11.77
AD-954162.1	33.21	2.19	32.86	2.61	40.48	1.74	71.90	2.58
AD-954177.1	44.09	4.74	41.57	7.32	64.87	6.95	84.18	6.50
AD-954185.1	40.16	6.27	39.88	6.12	70.92	9.62	91.41	5.71
AD-954193.1	40.67	3.75	47.36	1.96	83.44	7.54	90.57	7.54
AD-954201.1	88.90	6.15	86.29	11.24	93.95	13.19	75.31	5.30
AD-954209.1	26.15	1.78	26.42	3.92	37.25	8.70	57.03	2.95
AD-954217.1	22.08	3.65	26.35	0.46	40.24	8.85	69.89	18.22
AD-954225.1	32.81	0.74	45.33	7.32	67.38	4.84	104.66	12.11
AD-954233.1	85.46	11.15	91.24	8.51	88.64	9.42	114.91	10.27
AD-954241.1	106.86	9.14	133.05	11.27	124.00	18.20	134.56	31.54

[1015]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954249.1	33.83	3.03	45.04	2.16	54.32	8.90	81.13	9.45
AD-954257.1	49.77	2.63	61.84	7.61	88.87	28.12	120.76	4.78
AD-954264.1	30.81	1.88	45.45	4.97	58.79	10.96	101.10	11.20
AD-954272.1	32.73	1.95	45.08	6.85	62.03	12.19	93.98	8.23
AD-954280.1	106.62	3.67	133.82	8.30	110.97	16.89	132.84	13.83
AD-954288.1	73.24	7.83	76.91	15.22	90.96	13.48	129.55	12.49
AD-954296.1	30.93	3.59	35.55	5.19	51.27	11.72	78.93	5.41
AD-954218.1	26.56	3.53	28.97	3.37	38.53	8.13	64.10	5.89
AD-954226.1	50.34	3.59	44.04	3.70	51.26	4.10	91.30	6.11
AD-954234.1	90.21	10.40	88.98	6.99	76.60	10.14	100.15	8.01
AD-954242.1	82.30	7.82	103.00	6.33	101.96	16.94	130.97	9.81
AD-954250.1	44.08	4.85	54.36	3.62	66.86	18.27	105.59	6.63
AD-954258.1	64.12	7.04	69.51	4.38	71.00	14.41	107.71	8.55
AD-954265.1	44.56	2.69	69.05	0.84	77.32	15.12	119.63	11.20
AD-954273.1	39.40	2.40	59.31	2.24	71.10	15.25	115.15	7.40
AD-954281.1	43.61	1.85	62.18	5.17	77.33	10.83	119.66	11.64
AD-954289.1	120.87	10.51	152.02	7.08	119.60	23.43	135.41	10.87
AD-954297.1	30.95	3.35	35.55	3.32	49.47	8.36	85.22	10.09
AD-954219.1	47.42	7.81	43.53	4.97	46.70	4.05	84.71	15.02
AD-954227.1	31.72	1.76	36.01	1.47	50.93	2.68	97.43	10.60

[1016]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954235.1	61.17	5.15	68.18	6.27	77.19	8.53	108.81	3.40
AD-954243.1	30.31	5.06	40.81	5.97	36.38	3.93	56.86	6.40
AD-954251.1	50.50	4.90	60.15	2.62	65.56	11.90	110.36	11.58
AD-954259.1	29.29	1.64	42.87	2.90	48.94	2.60	86.86	2.56
AD-954266.1	58.75	2.34	79.79	6.51	85.54	17.99	119.76	12.98
AD-954274.1	103.48	10.00	136.04	14.71	107.73	18.89	119.37	6.52
AD-954282.1	63.93	4.55	72.13	2.20	82.83	16.10	115.03	9.20
AD-954290.1	73.27	4.25	76.95	3.77	73.76	8.96	116.13	15.67
AD-954298.1	95.40	16.15	116.77	3.72	95.35	16.29	116.44	4.43
AD-954220.1	30.05	3.04	32.41	2.71	47.25	3.70	92.34	7.65
AD-954228.1	28.75	1.80	39.35	4.39	48.16	4.85	95.79	8.46
AD-954236.1	51.97	2.64	61.61	12.31	74.92	7.84	112.83	3.27
AD-954244.1	25.23	3.09	32.22	0.67	36.54	4.41	59.50	5.69
AD-954252.1	41.80	4.89	52.60	11.56	58.19	12.54	104.28	27.43
AD-954260.1	32.19	0.53	47.42	3.44	50.72	6.34	93.22	6.32
AD-954267.1	74.62	8.93	77.43	1.94	65.23	6.95	105.17	5.36
AD-954275.1	54.18	2.72	65.06	5.80	66.73	11.88	102.06	3.54
AD-954283.1	38.12	2.23	49.23	2.88	49.95	10.25	94.58	3.70
AD-954291.1	101.23	7.90	123.82	1.81	92.72	16.12	123.82	14.21
AD-954299.1	100.34	14.27	115.52	7.80	94.48	11.11	117.27	9.31

[1017]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954221.1	29.81	2.74	28.20	3.92	35.63	5.34	61.00	7.73
AD-954229.1	61.95	4.21	61.45	3.69	57.20	5.13	97.46	5.45
AD-954237.1	51.14	5.39	66.14	6.61	68.62	6.00	105.63	7.44
AD-954245.1	54.15	6.59	59.92	7.17	73.80	4.02	108.37	7.01
AD-954253.1	39.91	4.15	45.61	5.11	46.87	2.60	80.73	7.62
AD-954261.1	37.65	3.22	46.65	2.61	47.75	2.08	79.75	7.69
AD-954268.1	73.28	4.56	76.13	6.04	69.79	10.57	103.51	12.89
AD-954276.1	34.99	2.68	42.88	4.07	47.04	6.06	72.15	5.12
AD-954284.1	23.70	2.57	35.98	4.80	41.75	2.69	58.05	6.27
AD-954292.1	36.70	2.32	49.24	3.20	70.75	7.06	109.52	10.64
AD-954300.1	95.58	13.44	116.85	15.24	98.47	15.60	109.57	8.11
AD-954222.1	34.43	4.82	31.52	4.46	46.36	3.69	83.27	9.62
AD-954230.1	24.15	0.70	28.87	2.68	35.78	9.17	61.15	3.50
AD-954238.1	52.45	3.33	52.94	7.85	52.93	8.19	96.17	6.44
AD-954246.1	37.41	4.41	48.17	3.67	61.41	5.39	113.20	7.83
AD-954254.1	54.05	4.03	59.72	10.49	58.06	5.78	93.76	3.73
AD-954262.1	45.38	4.69	46.22	3.64	50.32	4.42	76.36	8.74
AD-954269.1	47.10	2.89	66.30	3.54	81.45	12.33	114.12	6.38
AD-954277.1	48.62	4.99	66.89	3.79	79.00	10.51	104.56	14.40
AD-954285.1	66.27	6.04	98.18	9.60	90.64	17.39	111.14	9.29

[1018]

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954293.1	40.39	6.73	53.53	1.35	66.11	4.95	87.61	6.50
AD-954301.1	104.24	15.65	129.65	11.46	95.00	13.31	115.12	10.56
AD-954223.1	48.53	3.41	47.89	9.69	63.25	5.62	97.14	11.15
AD-954231.1	60.66	5.40	71.72	4.73	77.55	2.90	103.25	6.93
AD-954239.1	34.51	1.10	39.17	2.39	52.21	8.96	91.15	6.20
AD-954247.1	22.02	2.03	28.16	1.36	36.99	6.62	59.18	8.13
AD-954255.1	25.12	2.48	30.60	1.38	42.70	4.95	57.04	5.98
AD-954263.1	41.04	6.36	50.36	4.59	61.31	3.42	100.72	5.62
AD-954270.1	79.14	6.00	74.55	10.12	80.65	13.01	100.52	4.78
AD-954278.1	55.56	5.50	57.02	2.83	62.72	9.15	93.46	7.86
AD-954286.1	73.12	6.19	92.01	5.10	87.34	10.06	105.80	7.29
AD-954294.1	72.37	6.17	78.67	6.17	78.62	18.09	97.60	4.71
AD-954302.1	96.95	14.38	109.14	8.35	98.40	19.02	109.36	7.78
AD-954224.1	46.96	10.54	45.56	7.22	64.07	6.38	88.53	29.17
AD-954232.1	58.45	18.51	60.74	11.61	72.28	3.88	103.49	3.84
AD-954240.1	33.07	1.88	37.40	6.08	57.76	20.62	94.18	5.99
AD-954248.1	30.79	4.54	32.41	4.32	47.75	9.88	84.11	7.18
AD-954256.1	46.98	6.73	51.72	6.39	82.38	5.87	107.79	6.63
AD-954271.1	57.61	6.76	69.95	3.43	83.90	4.71	115.57	17.75
AD-954279.1	107.65	17.29	104.96	9.00	86.16	9.88	112.41	7.65

[1019]

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%
AD-954287.1	68.75	4.71	66.42	11.11	77.12	10.56	106.01	2.85
AD-954295.1	39.45	1.79	40.12	3.52	61.80	8.89	102.42	7.93

表 19. BE(2)C 细胞中 HTT 单剂量筛选

双链体	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019439.1	26.33	2.98	33.43	1.95	44.24	3.94	69.16	16.03
AD-1019442.1	26.68	3.71	38.86	6.48	42.42	6.68	55.50	5.70
AD-1019438.1	26.88	5.41	33.28	10.09	38.25	3.40	64.16	11.54
AD-1019408.1	27.81	2.88	38.50	5.30	63.17	11.67	89.78	38.20
AD-1019426.1	28.13	3.88	39.70	14.47	53.66	23.30	64.65	30.16
AD-1019440.1	30.30	4.22	33.05	6.61	37.88	7.04	60.38	10.12
AD-1019410.1	31.80	4.96	32.53	10.80	50.70	8.85	89.25	55.87
AD-1019405.1	32.12	5.75	40.14	8.14	54.55	11.42	82.13	14.98
AD-1019422.1	32.13	2.02	42.46	5.75	51.78	2.68	67.56	3.76
AD-1019407.1	33.66	6.11	58.75	11.88	80.18	12.89	125.80	26.45

[1020]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019418.1	36.00	10.12	51.87	18.91	97.46	22.32	72.77	13.55
AD-1019436.1	36.32	3.03	43.89	2.64	60.54	5.29	72.72	8.47
AD-1019406.1	36.67	7.79	40.03	5.18	54.98	16.17	72.36	12.32
AD-1019417.1	37.43	9.80	34.14	9.23	47.79	12.90	60.93	25.48
AD-1019372.1	37.50	8.16	34.12	3.72	60.81	10.31	103.20	13.72
AD-1019375.1	37.69	9.79	34.46	6.10	49.56	5.83	66.26	5.42
AD-1019444.1	38.95	4.50	43.40	1.91	37.44	18.40	52.46	14.08
AD-1019448.1	39.20	2.03	42.53	9.51	54.64	8.72	66.41	8.54
AD-1019365.1	40.07	3.04	45.42	6.80	59.29	8.64	68.99	4.11
AD-1019374.1	40.28	3.07	33.44	4.95	52.85	8.36	66.91	6.58
AD-1019402.1	41.01	6.72	58.59	9.68	75.67	6.36	80.45	48.52
AD-1019441.1	43.13	4.88	42.11	20.87	49.84	11.29	83.77	30.02
AD-1019399.1	44.66	6.75	51.34	3.94	83.68	16.14	85.67	7.63
AD-1019378.1	45.39	6.11	41.34	1.35	64.43	5.63	87.98	16.23
AD-1019419.1	45.70	15.44	47.87	15.97	64.58	24.64	61.93	9.06
AD-1019423.1	46.12	3.60	50.83	12.67	59.80	7.57	78.49	12.61
AD-1019437.1	46.79	2.68	67.22	9.08	64.41	5.28	91.99	18.73
AD-1019376.1	47.24	5.85	45.27	11.35	48.36	7.08	66.50	11.13
AD-1019373.1	48.15	6.89	41.62	12.43	58.13	8.10	68.76	4.30
AD-1019435.1	52.61	4.27	52.59	14.30	71.50	18.95	83.12	30.00

[1021]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019411.1	52.82	14.69	58.28	29.31	89.10	24.14	92.75	40.76
AD-1019434.1	53.94	4.86	57.33	16.85	69.25	9.85	73.47	12.55
AD-1019377.1	57.15	11.34	52.68	7.70	77.91	11.93	81.77	11.31
AD-1019412.1	62.07	14.20	88.99	17.66	102.97	21.58	84.96	13.92
AD-1019403.1	64.17	7.55	65.79	13.52	91.61	8.33	78.69	11.47
AD-1019368.1	64.78	8.20	58.57	2.18	65.86	2.46	64.57	20.59
AD-1019404.1	64.98	13.39	89.42	25.45	92.10	13.45	84.96	32.65
AD-1019415.1	67.27	9.53	78.07	17.87	82.38	19.31	77.82	2.74
AD-1019421.1	69.68	26.22	66.48	16.26	88.04	26.99	80.85	17.61
AD-1019400.1	69.82	32.75	98.86	18.21	87.73	31.20	90.88	24.31
AD-1019450.1	70.95	8.42	66.87	9.62	60.36	4.15	74.24	7.35
AD-1019420.1	71.07	8.19	72.14	21.72	75.76	10.39	75.64	7.13
AD-1019429.1	77.16	3.18	90.72	8.30	85.69	8.68	76.60	9.44
AD-1019431.1	77.28	13.02	84.76	20.09	100.34	25.59	105.70	37.13
AD-1019428.1	77.77	17.48	97.53	47.95	103.57	36.26	80.54	9.56
AD-1019364.1	80.17	3.62	81.84	3.20	83.89	5.46	81.75	8.87
AD-1019413.1	80.67	7.77	80.97	20.54	88.80	7.99	119.10	30.63
AD-1019394.1	82.14	16.56	92.68	2.28	90.83	19.90	111.52	47.91
AD-1019398.1	82.85	6.81	97.08	13.06	91.52	2.80	71.62	2.97
AD-1019366.1	82.97	11.84	66.97	7.23	68.08	7.16	80.92	4.98

[1022]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019432.1	83.34	10.98	64.39	6.32	64.34	3.93	69.63	8.62
AD-1019380.1	85.03	3.70	63.09	1.84	81.38	13.03	62.93	3.56
AD-1019382.1	85.70	14.67	75.64	7.28	78.99	5.79	87.44	19.58
AD-1019433.1	85.75	8.79	74.83	26.05	75.50	7.52	77.17	6.31
AD-1019424.1	86.03	27.07	111.91	28.13	114.99	40.63	94.47	25.23
AD-1019445.1	87.45	4.61	62.08	7.20	67.40	9.96	83.68	8.22
AD-1019369.1	88.75	2.36	81.44	4.07	80.67	3.48	84.85	6.30
AD-1019416.1	88.97	26.98	108.80	23.13	98.81	15.56	103.92	50.76
AD-1019414.1	89.03	31.13	88.38	23.35	102.76	22.08	76.13	4.19
AD-1019447.1	89.66	8.74	92.05	6.89	89.43	5.66	101.69	11.25
AD-1019430.1	90.85	13.22	90.65	18.57	80.62	5.48	80.44	3.57
AD-1019395.1	91.51	12.21	111.33	32.95	113.73	28.10	127.67	17.84
AD-1019396.1	94.92	23.01	131.79	38.35	115.27	26.56	88.98	30.90
AD-1019425.1	95.56	39.01	125.04	41.22	107.52	38.03	73.18	10.07
AD-1019363.1	95.63	3.09	98.66	7.36	84.59	9.55	83.52	8.42
AD-1019367.1	96.44	1.76	78.39	11.85	79.42	8.52	74.82	4.01
AD-1019362.1	96.52	7.99	88.17	3.46	87.20	3.05	94.83	3.84
AD-1019379.1	96.93	11.61	73.07	12.46	98.79	10.34	104.71	43.49
AD-1019397.1	97.03	16.47	99.20	7.94	103.74	15.25	99.16	16.51
AD-1019392.1	97.50	22.45	111.56	11.32	138.55	20.34	162.41	22.14

[1023]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019409.1	98.27	12.80	99.07	45.47	110.14	36.07	134.23	68.21
AD-1019361.1	101.31	14.87	88.47	3.31	83.03	9.78	86.55	9.54
AD-1019449.1	101.70	20.46	78.57	11.74	78.12	4.92	77.69	6.15
AD-1019385.1	101.87	13.51	98.46	12.91	131.69	33.41	115.89	43.86
AD-1019427.1	102.55	21.14	161.66	45.26	103.28	32.72	106.18	5.53
AD-1019390.1	105.47	9.42	92.76	10.07	90.93	13.19	86.69	17.46
AD-1019383.1	105.74	7.88	73.94	4.49	76.20	3.46	73.73	1.51
AD-1019401.1	105.91	15.85	122.03	11.39	137.21	26.94	109.80	41.71
AD-1019393.1	106.21	29.14	105.07	19.55	126.94	46.57	101.66	32.44
AD-1019370.1	106.28	18.22	82.52	11.42	84.49	11.58	76.24	3.39
AD-1019391.1	107.20	42.41	92.50	15.30	110.58	15.64	94.73	13.97
AD-1019446.1	107.77	12.57	91.32	14.53	78.41	9.44	83.59	12.05
AD-1019371.1	109.09	39.35	77.55	9.57	88.12	10.89	94.98	22.84
AD-1019386.1	109.52	12.16	106.26	21.94	124.32	16.83	147.23	17.76
AD-1019389.1	120.92	6.39	89.68	12.49	94.77	10.01	90.44	19.57
AD-1019387.1	135.14	7.97	102.51	12.39	108.16	17.75	95.03	42.80
AD-1019381.1	142.40	16.59	86.79	21.01	106.55	17.10	86.46	17.57

[1024] 表22.Hep3B细胞中HTT单剂量筛选

[1025]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余 %	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1019427	138.10	1.80	106.69	9.66	110.69	6.95	82.33	1.04
AD-1019428	122.96	8.54	123.38	18.73	143.60	19.65	85.92	4.79
AD-1019429	159.97	25.69	127.20	20.43	169.69	7.54	102.37	11.52
AD-1019430	183.50	24.67	141.83	30.68	165.83	16.88	90.68	5.39
AD-1019431	122.49	13.91	99.24	19.93	134.14	12.03	82.93	2.70
AD-1019432	94.78	5.80	81.95	16.55	106.91	10.11	78.58	2.06
AD-1019433	85.34	8.81	70.69	7.49	99.44	9.50	78.06	6.13
AD-1019434	66.47	0.79	49.38	3.88	76.15	9.24	77.24	2.61
AD-1019435	106.08	23.50	77.75	10.92	88.27	2.79	104.29	24.58
AD-1019436	112.04	11.84	119.35	16.71	115.61	11.36	110.74	26.21
AD-1019437	139.88	16.93	130.38	10.92	134.78	14.02	117.90	19.13
AD-1019438	68.19	8.66	71.56	12.22	74.56	10.01	80.95	23.59
AD-1019439	62.16	6.48	50.77	5.23	81.31	7.53	84.51	12.58
AD-1019440	56.89	5.93	46.04	4.27	70.32	11.39	79.98	8.10
AD-1019441	70.06	5.54	42.12	4.50	89.04	2.93	82.56	7.31
AD-1019442	48.73	5.66	34.56	5.17	60.32	6.46	77.28	3.85
AD-1019444	103.32	16.53	71.56	8.89	90.43	14.68	110.64	14.14
AD-1019445	201.07	51.82	144.95	19.20	144.50	22.60	100.27	11.62
AD-1019446	191.30	81.87	137.09	38.39	191.26	8.82	158.08	19.82
AD-1019447	184.26	22.26	167.74	43.07	148.71	32.03	113.94	14.67
AD-1019448	99.85	6.52	75.18	11.48	128.40	10.49	121.88	27.56
AD-1019449	156.40	22.70	114.59	8.29	132.89	16.45	100.24	17.33
AD-1019450	161.29	65.73	92.49	15.35	119.28	11.41	93.35	4.75

[1026] 表23.PCH细胞中HTT单剂量筛选

[1027]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	双链体	平均 HTT mRNA 剩余	SD	平均 HTT mRNA 剩余

						%		%
AD-1019427	101.37	9.26	156.06	40.24	138.20	35.12	140.07	40.07
AD-1019428	92.49	6.19	135.48	22.38	118.19	5.27	119.47	16.68
AD-1019429	98.97	6.65	131.39	12.98	130.93	6.30	128.81	26.81
AD-1019430	100.45	5.26	129.08	14.59	125.01	11.13	126.55	16.02
AD-1019431	98.21	8.32	145.07	10.68	127.63	7.57	141.36	10.73
AD-1019432	106.29	3.11	168.38	37.13	136.01	22.40	131.93	16.42
AD-1019433	102.70	8.23	161.01	12.53	139.06	5.13	145.64	6.63
AD-1019434	129.67	17.06	154.19	12.23	158.96	23.34	188.71	33.63
AD-1019435	104.54	9.16	131.00	4.95	106.67	10.72	107.91	15.44
AD-1019436	93.90	5.21	119.23	11.41	118.13	13.87	97.48	5.83
AD-1019437	100.62	5.20	119.08	14.80	134.47	18.41	109.63	9.43
AD-1019438	84.11	2.20	117.95	22.08	117.34	12.05	103.38	9.16
AD-1019439	98.67	3.66	135.71	12.20	124.13	7.31	135.45	7.08
AD-1019440	83.61	4.58	99.43	3.05	116.11	3.48	127.08	7.79
AD-1019441	82.45	4.43	137.14	12.07	119.26	6.58	130.27	3.07
AD-1019442	120.65	12.47	153.01	14.74	135.81	15.03	176.38	33.63
AD-1019444	97.66	4.03	120.60	17.75	103.85	6.35	103.97	10.02
AD-1019445	94.35	7.61	120.88	24.22	102.70	4.30	94.75	4.03
AD-1019446	92.74	4.59	107.26	12.05	114.16	5.03	95.74	4.00
AD-1019447	88.37	11.45	108.43	8.25	111.92	15.15	93.29	14.63
AD-1019448	45.33	4.67	62.29	8.67	101.08	7.47	94.82	8.72
AD-1019449	98.22	15.96	112.71	12.36	131.04	8.72	105.94	11.80
AD-1019450	85.07	15.81	97.62	10.72	107.02	2.92	127.99	8.39

[1028]

[1029] 表26.BE(2)C细胞中HTT单剂量筛选

[1030]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余 %	SD
AD-1019451	93.29	16.82	79.48	6.60	117.48	21.67	86.30	7.18
AD-1019452	99.01	13.04	95.58	11.01	108.44	12.82	96.63	5.59
AD-1019453	87.05	7.20	113.35	13.73	94.72	2.78	98.74	13.68
AD-1019454	119.73	25.89	106.85	10.68	98.62	4.77	103.14	10.90

[1031]

AD-1019455	82.82	7.22	103.85	19.64	118.66	29.10	97.17	11.43
AD-1019456	130.50	23.39	97.94	18.86	98.21	6.84	105.81	7.47
AD-1019457	113.79	27.33	98.22	13.18	94.59	15.31	104.74	12.62
AD-1019458	105.55	18.22	81.42	3.46	95.90	9.68	97.59	10.26
AD-1019459	86.39	6.10	82.18	7.18	86.45	7.09	86.03	7.52
AD-1019460	86.54	26.91	73.97	4.97	89.26	22.30	87.31	2.77
AD-1019461	101.49	23.41	102.71	17.25	128.66	12.07	95.42	4.26
AD-1019462	91.96	6.71	107.73	16.29	112.32	21.80	88.42	4.11
AD-1019463	90.33	25.45	88.82	11.53	97.45	10.80	105.73	11.70
AD-1019464	96.47	8.69	105.84	6.30	107.74	8.91	92.45	2.58
AD-1019465	39.56	9.26	44.15	1.46	54.35	15.13	81.22	10.35
AD-1019466	73.77	16.43	58.74	8.97	71.43	15.68	82.76	3.09
AD-1019467	86.04	21.44	63.29	4.25	73.17	11.29	89.01	3.28
AD-1019468	37.14	2.38	40.49	8.69	46.65	3.92	76.47	6.65
AD-1019469	55.50	7.49	58.16	7.02	71.59	3.80	92.31	9.48
AD-1019470	30.87	5.33	42.49	5.00	49.71	8.12	84.22	9.04
AD-1019471	39.47	5.81	38.61	4.32	49.39	4.07	76.09	6.89
AD-1019472	36.94	6.56	38.58	5.74	59.19	9.03	92.89	15.63
AD-1019473	44.28	4.57	41.08	5.92	58.70	14.41	96.29	18.47
AD-1019474	23.10	2.15	26.69	3.41	47.74	11.81	58.58	8.93
AD-1019475	79.15	38.02	75.33	20.13	78.21	15.30	96.03	6.92
AD-1019476	29.76	0.61	34.60	6.18	36.90	9.22	61.84	4.44
AD-1019477	32.07	3.21	37.52	1.42	50.16	16.87	88.20	6.09
AD-1019478	35.78	6.14	46.00	8.07	56.02	5.51	93.58	9.49
AD-1019479	82.43	14.10	79.61	12.60	79.91	1.40	90.84	6.32
AD-1019480	73.10	10.82	64.04	5.81	76.54	2.46	88.44	4.59
AD-1019481	61.17	5.75	50.82	2.01	61.45	4.92	83.66	18.29
AD-1019482	37.37	4.04	46.32	5.39	65.74	8.11	86.94	5.01
AD-1019483	38.58	7.74	36.51	3.09	52.26	5.18	77.39	6.67
AD-1019484	24.49	2.05	30.55	2.75	35.81	8.29	66.74	4.82
AD-1019485	28.44	1.78	32.61	4.65	37.42	6.84	60.91	7.85
AD-1019486	46.24	9.01	45.45	5.18	53.16	7.81	76.82	2.97
AD-1019487	39.72	7.09	41.07	5.67	53.60	9.86	79.86	4.54
AD-1019488	49.71	3.57	45.89	6.61	52.78	5.90	82.82	17.59
AD-1019489	39.41	10.74	30.19	5.45	46.89	3.86	66.60	15.82
AD-1019491	37.54	2.60	38.78	4.86	61.14	10.96	84.32	10.33

[1032] 表31.BE(2)C细胞中HTT单剂量筛选

[1033]

	50 nM 剂量		10 nM 剂量		1 nM 剂量		0.1 nM 剂量	
双链体	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD	平均 HTT mRNA 剩余%	SD
AD-1255829.1	42.96	5.68	43.85	2.29	66.98	1.37	87.40	4.66
AD-1289804.1	51.24	11.22	49.88	3.32	74.10	3.11	112.44	7.55
AD-1255847.1	56.33	5.48	53.42	4.55	73.16	9.69	86.04	11.02
AD-1255846.1	60.91	8.58	54.43	5.62	76.71	5.58	88.90	9.21
AD-1255842.1	71.67	8.66	57.02	6.91	82.51	3.37	88.66	8.57
AD-1255826.1	63.03	13.87	61.10	6.07	81.42	7.45	106.67	5.54
AD-1255828.1	58.25	8.33	61.99	2.58	62.19	9.96	95.71	14.52
AD-1255844.1	77.81	19.83	62.45	3.32	93.71	5.93	94.62	11.51
AD-1289792.1	63.07	19.66	62.71	7.40	70.83	2.95	97.30	8.23
AD-1255825.1	61.98	11.14	62.99	5.30	82.22	8.57	113.33	9.73
AD-1255822.1	54.95	8.25	63.21	7.99	73.10	6.20	94.27	7.33
AD-1255839.1	79.41	19.00	63.82	10.25	78.93	6.77	92.85	7.99
AD-1255827.1	66.37	7.51	66.77	10.38	76.46	6.28	93.56	8.78
AD-1255824.1	70.91	12.73	67.84	12.01	79.52	3.88	104.18	6.96
AD-1255845.1	71.58	5.96	68.53	5.24	99.80	7.33	102.28	15.66
AD-1255830.1	55.81	5.08	72.00	4.27	85.56	3.31	107.28	6.84
AD-1289806.1	73.43	5.18	76.80	10.37	92.52	7.68	102.29	4.29
AD-1255836.1	124.80	23.77	81.79	12.98	107.34	3.39	93.98	7.73
AD-1289807.1	77.24	10.72	87.68	14.15	82.46	0.99	99.67	4.22
AD-1289805.1	88.02	4.90	90.31	4.52	97.27	3.91	121.40	4.20
AD-1255840.1	105.83	14.38	90.46	4.13	80.88	15.34	82.60	12.65
AD-1289808.1	122.86	14.70	92.14	2.12	102.50	3.56	96.30	8.50
AD-1289800.1	76.52	4.81	93.52	5.12	90.00	4.51	95.56	2.21
AD-1255838.1	89.17	8.94	93.90	18.11	108.49	11.18	94.09	9.61
AD-1255843.1	107.35	9.98	93.92	6.81	109.57	7.77	93.99	4.85
AD-1255837.1	117.27	34.77	93.96	7.45	98.71	18.19	100.51	7.76
AD-1255833.1	99.27	6.98	94.69	17.28	101.75	10.49	88.41	2.89
AD-1289797.1	80.55	6.78	98.81	6.21	74.29	18.16	104.59	7.71
AD-1255823.1	105.66	24.48	98.93	13.66	86.06	9.79	100.05	8.60
AD-1289810.1	92.87	20.76	100.62	6.60	97.46	4.56	122.30	16.77
AD-1289811.1	93.41	6.43	102.94	1.79	96.52	6.13	98.20	6.21

AD-1289812.1	90.48	4.72	104.24	15.15	83.21	3.00	96.73	22.75
AD-1255841.1	101.07	13.00	104.75	7.36	100.13	18.24	96.25	9.73
AD-1289799.1	91.60	17.43	104.76	10.87	85.06	17.47	85.10	10.35
AD-1255834.1	125.74	10.44	106.54	6.84	94.34	21.58	97.11	4.22
AD-1289809.1	124.27	17.95	108.22	12.24	99.43	0.97	103.04	5.39
AD-1289801.1	98.11	7.63	109.29	5.74	98.62	7.63	111.41	15.08
AD-1289793.1	98.72	9.25	110.46	9.91	116.62	26.19	103.92	5.03
AD-1289798.1	94.79	16.26	110.50	7.33	88.92	11.12	104.76	15.05
AD-1289796.1	81.94	6.56	110.65	15.00	87.24	7.53	121.12	19.77
AD-1289803.1	109.67	9.57	115.61	26.44	88.09	26.87	110.34	2.77
AD-1255835.1	97.25	6.52	116.18	25.86	102.10	12.39	101.26	5.04
AD-1289802.1	99.88	5.45	122.93	13.24	98.52	8.59	115.30	12.06
AD-1289794.1	86.59	6.59	130.53	22.85	95.85	8.83	118.93	12.22
AD-1289795.1	92.81	12.98	132.84	25.18	101.37	16.37	108.22	9.88

[1034]

[1035] 表34.BE(2)C细胞中HTT单剂量筛选

	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
双链体	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
AD-1289928.1	26.86	1.60	19.55	4.52	22.39	2.15	24.14	1.37
AD-1289833.1	23.91	3.07	17.68	4.58	23.55	2.74	27.27	2.74
AD-1289929.1	23.77	2.47	15.37	2.70	24.10	4.62	24.65	2.18
AD-1289927.1	27.09	5.65	18.06	2.62	24.84	1.66	28.64	2.32
AD-1289826.1	25.34	2.46	16.35	1.53	25.52	5.56	25.98	2.57
AD-1289831.1	30.21	1.67	36.35	7.86	26.09	3.74	30.90	2.30
AD-1289925.1	25.68	4.12	20.60	4.16	27.36	3.07	39.34	7.40
AD-1289824.1	32.57	4.27	38.34	6.20	29.00	2.92	34.38	5.30
AD-1289832.1	32.44	3.57	35.65	5.85	29.89	2.64	37.93	10.68
AD-1289825.1	39.83	17.90	26.65	9.54	30.69	2.01	34.00	4.25
AD-1289852.1	29.07	4.82	35.54	5.97	30.92	7.56	49.11	2.59
AD-1289867.1	28.36	2.80	31.88	7.37	31.98	12.26	56.00	5.83
AD-1289924.1	26.70	1.03	24.41	1.78	32.66	3.15	39.48	5.92
AD-1289853.1	34.66	4.96	28.99	3.10	35.62	5.35	47.55	8.03
AD-1289860.1	30.85	1.81	33.63	6.59	36.85	9.35	47.87	13.74
AD-1289931.1	27.24	1.71	29.84	4.12	36.93	5.95	52.53	23.19
AD-1289926.1	20.74	1.73	21.36	3.76	37.21	10.19	33.30	5.90
AD-1289851.1	29.04	4.65	46.37	10.68	37.41	7.70	59.15	8.97
AD-1289930.1	28.14	3.09	27.85	5.73	37.82	7.73	51.47	21.21

[1036]

[1037]

	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
双链体	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
AD-1289859.1	32.10	2.80	36.95	3.88	39.64	2.26	51.16	3.87
AD-1289932.1	38.64	15.28	32.51	2.70	40.87	5.61	57.50	9.85
AD-1019405.3	32.37	3.41	27.02	4.04	40.92	2.74	27.48	2.39
AD-1289861.1	28.13	4.06	21.27	3.46	41.31	5.09	49.50	12.59
AD-1107447.5	37.70	10.79	43.44	9.88	41.46	7.19	49.31	3.36
AD-1289948.1	30.97	2.76	40.28	4.17	41.80	7.23	66.69	15.51
AD-1289864.1	29.78	3.77	39.21	7.89	42.69	5.07	89.93	14.78
AD-1289913.1	31.72	5.80	34.84	8.88	42.95	10.68	73.21	7.08
AD-1289923.1	59.24	10.74	39.10	6.46	45.24	7.48	32.36	10.02
AD-1289921.1	53.68	1.92	58.15	6.99	45.73	4.52	65.30	17.40
AD-1289865.1	31.87	5.72	40.91	4.15	45.75	10.10	79.13	17.89
AD-1107442.5	32.33	6.49	43.54	11.06	46.70	8.32	64.81	14.58
AD-1289830.1	42.03	13.79	33.46	8.03	46.86	4.86	59.66	10.81
AD-1289866.1	36.51	6.26	41.19	8.95	46.89	11.53	71.88	7.53
AD-1289947.1	38.31	1.99	49.21	5.64	48.00	8.18	83.10	17.67
AD-1289933.1	32.81	4.00	35.67	2.53	48.04	7.15	69.06	9.73
AD-1289950.1	27.26	3.33	34.49	6.62	48.53	8.09	69.57	3.80
AD-1289868.1	30.84	5.79	42.94	4.23	52.80	8.22	61.31	3.51
AD-1289946.1	46.68	5.83	46.28	8.49	54.50	7.35	68.13	7.41
AD-1289960.1	35.30	1.65	35.68	3.55	54.94	9.28	65.79	5.26
AD-1289956.1	27.84	2.18	36.44	6.74	55.13	12.30	71.89	7.68
AD-1289827.1	28.82	5.84	29.88	4.99	55.28	10.84	52.68	11.79
AD-1289829.1	40.71	2.43	53.32	13.95	56.16	7.42	85.09	20.29
AD-1289850.1	68.59	4.01	72.52	15.97	58.55	10.21	83.76	7.50
AD-1289945.1	59.40	11.93	40.74	8.64	59.54	12.43	76.72	22.59
AD-1289835.1	37.25	4.53	52.77	8.52	60.32	12.83	112.64	25.83
AD-1289828.1	39.08	9.24	50.27	6.14	60.38	8.94	85.28	13.09
AD-1289949.1	48.48	15.67	46.75	6.41	60.71	7.90	74.31	4.00
AD-1289871.1	31.65	7.54	50.42	4.81	60.78	10.75	76.82	20.33
AD-1289914.1	31.82	1.51	36.43	2.73	60.93	9.49	76.70	18.34
AD-1289911.1	36.55	3.76	52.21	4.79	61.12	6.82	96.29	13.51
AD-1289857.1	37.65	1.30	54.22	7.43	62.08	12.37	112.67	7.11
AD-1289944.1	41.93	6.76	38.97	6.75	62.30	6.63	103.47	5.76
AD-1289957.1	28.01	4.91	33.18	4.70	63.87	9.58	81.23	11.07
AD-1289955.1	35.33	2.36	39.61	7.12	64.57	6.39	83.55	12.05
AD-1289834.1	38.03	15.96	41.29	5.72	66.11	14.38	70.25	14.42

	50 nM		10 nM		1 nM		0.1 nM	
双链体	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
AD-1289855.1	47.03	10.61	45.38	6.17	66.56	9.83	113.47	25.72
AD-1019402.3	51.50	11.45	78.69	14.18	67.31	12.68	108.20	11.66
AD-1289954.1	53.07	5.81	56.54	15.91	69.08	10.97	81.29	11.70
AD-1289920.1	59.99	6.29	76.06	5.44	72.04	7.85	83.88	18.77
AD-1019426.3	35.72	4.46	39.52	5.34	72.10	11.86	105.24	4.97
AD-1289862.1	35.67	5.88	38.24	6.53	72.61	22.46	94.79	2.43
AD-1289854.1	49.03	11.42	48.86	5.36	73.01	13.83	88.95	28.52
AD-1289914.2	30.03	5.23	33.37	2.93	73.79	12.67	88.84	7.72
AD-1289915.1	51.74	11.74	41.21	11.76	74.00	18.84	103.91	17.51
AD-1107449.5	41.89	7.53	42.32	2.51	74.27	4.96	117.23	13.14
AD-1289870.1	48.95	10.27	49.15	12.60	74.52	14.88	105.14	20.17
AD-1289953.1	35.31	3.01	45.74	4.87	74.71	7.89	107.34	16.59
AD-1107451.5	48.67	4.47	55.46	6.57	76.65	14.88	114.80	16.96
AD-1289961.1	52.85	13.96	49.17	9.57	77.13	6.98	84.90	17.73
AD-1289951.1	31.47	8.60	45.99	5.14	77.78	9.98	102.83	16.18
AD-1289915.2	37.75	9.20	40.82	2.69	79.15	10.39	99.07	23.10
AD-1289912.1	82.10	12.60	95.77	23.45	79.51	11.95	88.10	11.79
AD-1289958.1	49.85	10.86	43.74	4.02	79.96	21.58	106.79	13.72
AD-1289869.1	41.54	14.67	48.99	10.01	81.83	10.93	95.34	11.88
AD-1289916.2	38.11	12.11	30.92	6.77	83.06	27.70	89.95	11.93
AD-1289858.1	77.51	8.31	98.31	11.66	83.94	4.52	88.77	13.74
AD-1289789.1	57.63	5.94	59.15	10.78	86.59	17.72	91.84	14.11
AD-1255821.1	69.16	8.85	82.13	11.58	89.11	12.53	97.77	12.97
AD-1289959.1	42.26	5.22	40.42	4.96	90.44	16.55	71.09	18.49
AD-1289790.1	73.58	9.37	78.35	21.25	90.71	28.57	82.85	26.71
AD-1289952.1	52.77	12.63	56.28	12.30	94.30	5.79	131.73	12.58
AD-1289791.1	74.62	17.99	119.43	34.26	99.39	20.30	98.65	23.07
AD-1289922.1	83.30	14.91	69.35	9.41	100.96	15.26	98.87	18.45
AD-1289919.1	84.61	7.92	93.30	16.27	100.99	12.77	98.84	16.16
AD-1289916.1	51.67	8.05	54.39	2.65	102.21	17.34	146.47	25.74
AD-1289863.1	96.63	15.42	129.19	8.00	146.62	21.26	154.53	20.81

[1038]

[1039] 实施例2.使用靶向HTT外显子1-AAV的RNAi药剂进行HTT体内筛选AAV

[1040] 在体内评估了从上述体外研究中鉴定的靶向HTT外显子1的感兴趣的双链体。

[1041] 特别是,在给药前第-14天野生型小鼠(C57BL/6)通过眶周施用$2x10^{10}$个腺相关病毒8(AAV8)载体的病毒颗粒进行转导,该载体编码一部分野生型人HTT。下表中提供了示例

性AAV载体。

[1042]

构建体	区域	起始	结束	插入(bp)	长度(bp)
AAV1	5'UTR+ORF	1	2655	200	2855
AAV2	ORF	2656	5310	200	2855
AAV3	ORF	5311	7965	200	2855
AAV4	ORF+3'UTR	7966	10820	-	2855
AAV5	3'UTR	10821	13475	200	2855

[1043] 在该实验中,小鼠被施用编码部分野生型HTT(AAV1)的AAV8。

[1044] 在第0天,每组三只小鼠皮下给药单次3mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第14天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取组织mRNA并通过RT-QPCR方法分析。人HTT mRNA水平与持家基因GAPDH进行比较。然后将这些值归一化为AAV对照组的平均值。数据表示为基线值的百分比,并表示为平均值±标准差。图1和图2所示的结果表明所测试的示例性双链体药剂有效地降低了体内人HTT信使RNA的水平。

[1045] 实施例3.使用靶向HTT外显子1的RNAi药剂进行HTT体内筛选

[1046] 靶向人HTT外显子1的感兴趣的双链体在亨廷顿氏病(HD)的艺术认可的小鼠模型中进行评估,即HD的YAC 128小鼠模型。YAC 128小鼠的酵母人工染色体(YAC)包含整个人HD基因,其基因组中包含128个CAG重复序列。YAC 128小鼠出现运动异常和年龄依赖性脑萎缩,其包括与纹状体神经元丢失相关的皮质和纹状体萎缩。YAC 128小鼠表现出最初的过度活跃,随后出现运动障碍、最后出现运动机能减退(参见例如Slow,等(2003)Human Molecular Genetics 12(13):1555;Van Raamsdonk,等(2005),2 Human Molecular Genetics 14(24):3823;和Carroll,等(2011)Neurobiology of Disease 43:257-265)。

[1047] 在第0天,YAC 128小鼠(7-13周龄,27.7±3.4克,n=36)皮下施用单次10mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1048] 这些药剂对全长野生型人HTT mRNA的效果显示在图3A中。这些数据表明所测试的示例性双链体药剂有效地降低了体内人HTT信使RNA的水平。

[1049] 使用蛋白印迹分析确定人突变HTT蛋白水平。

[1050] 简而言之,将肝脏与蛋白酶抑制剂一起在RIPA缓冲液中匀浆。使用Pierce BCA药剂盒按照制造商的说明对总蛋白进行定量。通过在4x LDS缓冲液中煮沸使80μg总细胞裂解物变性,并在3-8%tris醋酸梯度凝胶中进行SDS-PAGE,然后转移到PVDF膜上。印迹在室温下用Odyssey封闭缓冲液封闭1小时,并在4℃下与特异性抗体杂交过夜。使用了以下抗体:HTT(Millipore,Catalog#MAB2166)、钙联蛋白(Millipore-Sigma,catalog#C4731)、荧光偶联二抗(Licor,Goat anti-rabbit,Catalog#926-32211)和驴抗鼠(Catalog#926-680721:5000)。使用Biorad Chemidoc MP成像系统进行蛋白条带的检测。每个HTT条带的密度被归一化为Calnexin加载对照,并且归一化的强度用于量化siRNA处理的样品中相对于载体(1X PBS)处理的对照的HTT敲低。

[1051] 这些药剂对突变人HTT蛋白水平的效果显示在图3B-3C中。这些数据表明所测试的示例性双链体药剂有效地降低了体内人HTT信使RNA(图3A)以及突变人HTT蛋白水平。

[1052] 在另一组实验中,YAC 128小鼠(7-13周龄,27.7±3.4克,n=36)在第0天皮下施用

单次10mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。如上所述分析全长突变HTT mRNA水平和全长突变HTT蛋白水平。结果显示于图4A-4B并表明所测试的示例性双链体药剂有效地降低了体内突变人HTT蛋白的水平。

[1053] 还评估了靶向人HTT外显子1的其他感兴趣的双链体在不同年龄和体重的小鼠体内抑制人全长野生型HTT表达的能力。具体而言,在第0天,对小鼠(10-16周龄,28.2±3.7克,n=84)皮下施用单次10mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1054] 如本文所述测量全长野生型人HTT mRNA水平,结果显示于图5,并且表明所测试的示例性双链体药剂有效地降低了体内全长野生型人HTT mRNA水平。

[1055] 实施例4.结构活性关系分析

[1056] 选择靶向人HTT外显子1的感兴趣的双链体进行进一步的结构活性关系(SAR)分析并评估其在体内抑制突变HTT表达的能力。

[1057] 具体而言,在第0天,YAC 128小鼠(6-9周龄,每组n=4)皮下施用单次10mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1058] 图6显示了这些药剂对全长突变人HTT mRNA水平和全长突变人蛋白水平的效果。数据表明这些药剂在体内抑制人HTT mRNR的外显子1和全长突变人HTT mRNA和全长人蛋白的表达。

[1059] 还在YAC 128小鼠(6周龄,每组n=4)中评估了其他感兴趣的双链体。在第0天,小鼠皮下给药单次10mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7天处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1060] 图7显示了这些药剂对全长突变人HTT mRNA水平的效果。

[1061] 实施例5.人HD患者成纤维细胞的体外筛选。

[1062] 还在人成纤维细胞中评估了感兴趣的双链体对全长野生型人HTT和全长突变HTT表达的效果。成纤维细胞获得自Coriell、成年健康对照患者(“对照”,GM02153)、患有成人疾病的HD患者(“成人”、GM04478)和患有青少年疾病的HD患者(“青少年“、GM09197)。用靶向HTT基因外显子1或全长HTT基因的10nM或50nM的双链体转染成纤维细胞。

[1063] 结果显示于图8A-8B、图9A-9B、图10A-10D和图11A-11D,并表明靶向HTT基因外显子1或全长HTT基因的药剂在体外抑制患者样本中全场突变人HTT mRNA的表达。

[1064] 实施例6.使用靶向全长人HTT的RNAi药剂进行HTT体外筛选

[1065] 如本文所述,使用YAC 128小鼠模型和AVV方法在体内评估了从上述体外研究中鉴定的靶向全长人HTT的感兴趣的双链体。

[1066] 在给药前第-14天野生型小鼠(C57BL/6,7-13周龄,27.7±3.4克,n=36)通过眶后给药$2x10^{10}$个腺相关病毒8(AAV8)载体的病毒颗粒进行转导,该编码上述实施例2中所述的部分人HTT,包括AAV1、AAV2、AAV3或AAV4。

[1067] 在第0天,对转导的小鼠和YAC 128小鼠皮下给药单次3mg/kg或10mg/kg剂量感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第7或第14天,处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1068] 如图12所示,使用两种实验模型,这些药剂在体内抑制全长人HTT或全长突变人HTT mRNA的表达。

[1069] 还评估了靶向全长人HTT的感兴趣的另外的双链体在体内抑制野生型人HTT的能力。

[1070] 在给药前第14天野生型小鼠(57BL/6,7-13周龄,27.7±3.4克,n=36)通过静脉内施用$2x10^{10}$个AAV1、AAV2、AAV3或AAV4的病毒颗粒进行转导(见实施例2中的表)。

[1071] 在第0天,向转导的小鼠皮下施用单次3mg/kg剂量的感兴趣的药剂或PBS对照。在给药后第14天,处死动物,收集肝脏样品并在液氮中速冻。提取肝脏mRNA并通过RT-QPCR方法分析。

[1072] 如图13A-13D所示,这些药剂在体内抑制全长野生型人HTT mRNA的表达,并且确定许多靶向全长人HTT转录物的双链体具有大于90%的功效。

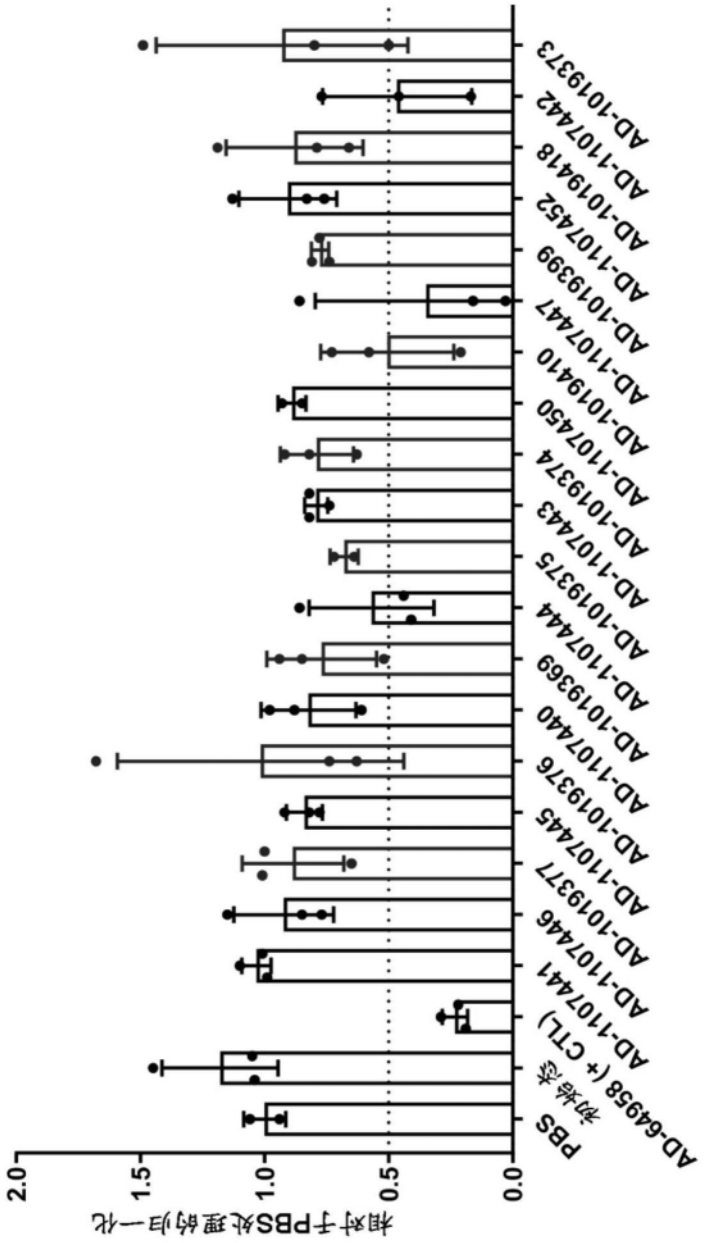

相对于PBS处理的归一化
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
抑制态
AD-649558 (+ CTL)
AD-1107441
AD-1019373
AD-1107446
AD-1019377
AD-1107445
AD-1019376
AD-1107440
AD-1019369
AD-1107444
AD-1019375
AD-1107443
AD-1019374
AD-1107450
AD-1019410
AD-1107447
AD-1019399
AD-1107452
AD-1019418
AD-1107442
AD-1019373

图1

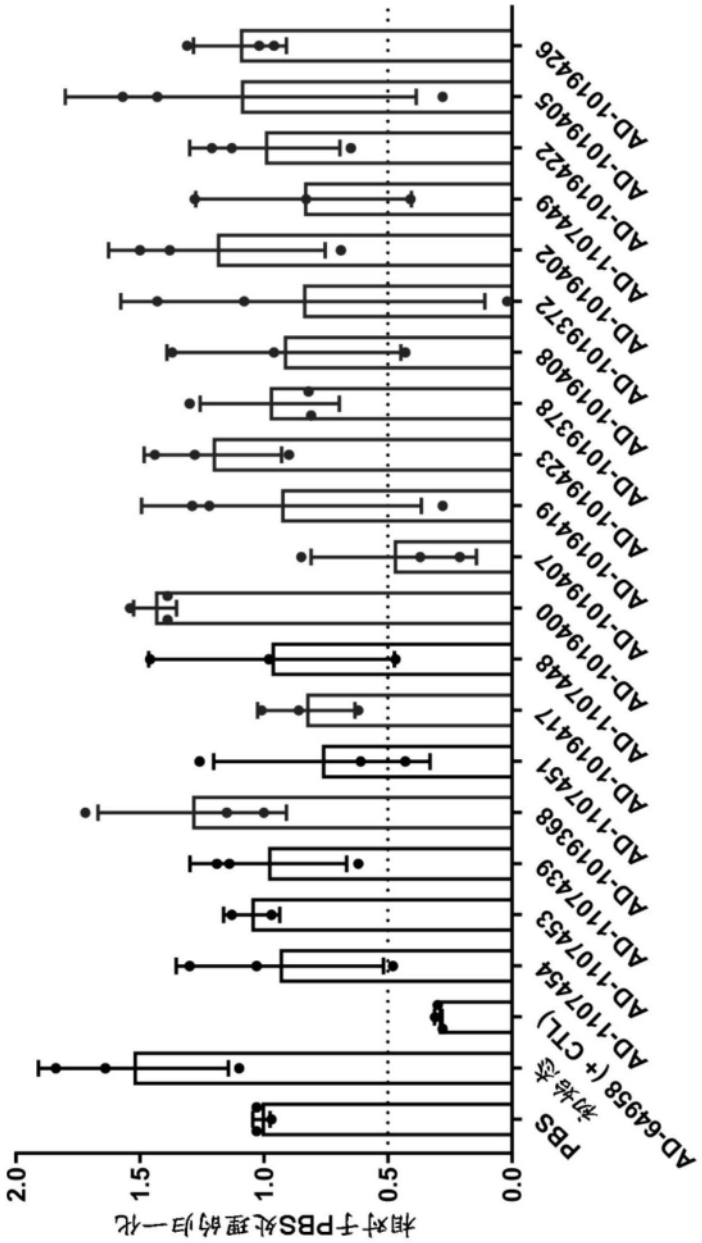

PBS
初始态
AD-649558 (+ CTL)
AD-1107454
AD-1107453
AD-1107439
AD-1019368
AD-1107451
AD-1019417
AD-1107448
AD-1019400
AD-1019407
AD-1019419
AD-1019423
AD-1019378
AD-1019408
AD-1019372
AD-1019402
AD-1107449
AD-1019422
AD-1019405
AD-1019426
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
相对于PBS处理的归一化

图2

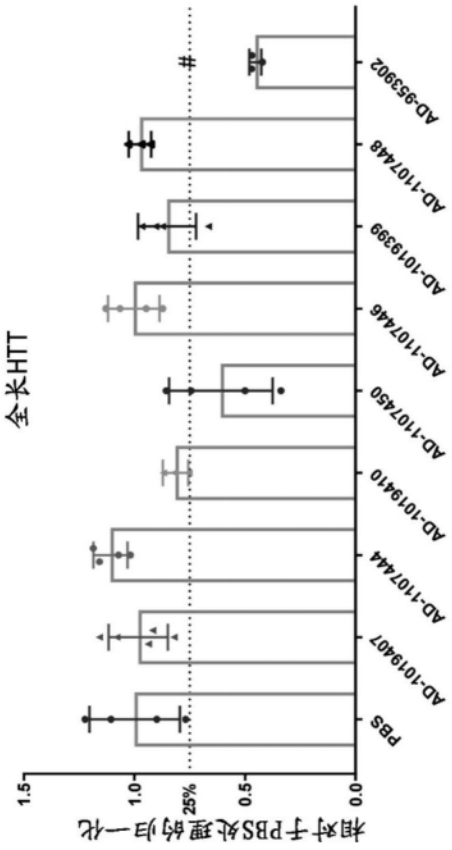

全长HTT
相对于PBS处理的归一化
1.5
1.0
0.5
0.0
25%
#
PBS
AD-1019407
AD-1107444
AD-1019410
AD-1107450
AD-1107446
AD-1019399
AD-1107448
AD-853902

图3A

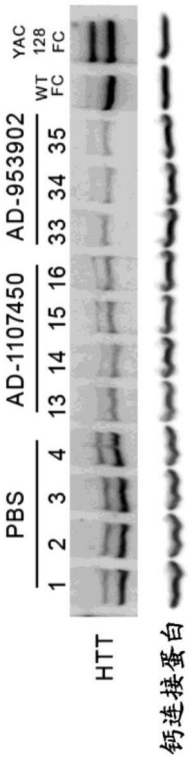

PBS
AD-1107450
AD-953902
WT FC
YAC 128 FC
1 2 3 4 13 14 15 16 33 34 35
HTT
钙连接蛋白

图3B

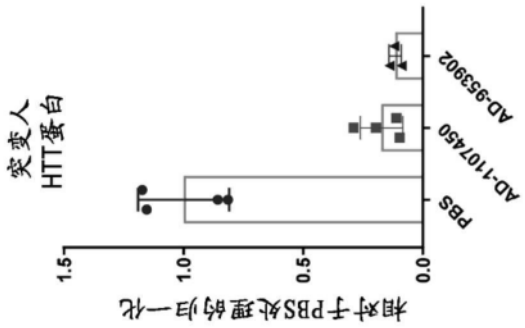

突变人 HTT蛋白
相对于PBS处理的归一化
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
AD-1107450
AD-953902

图3C

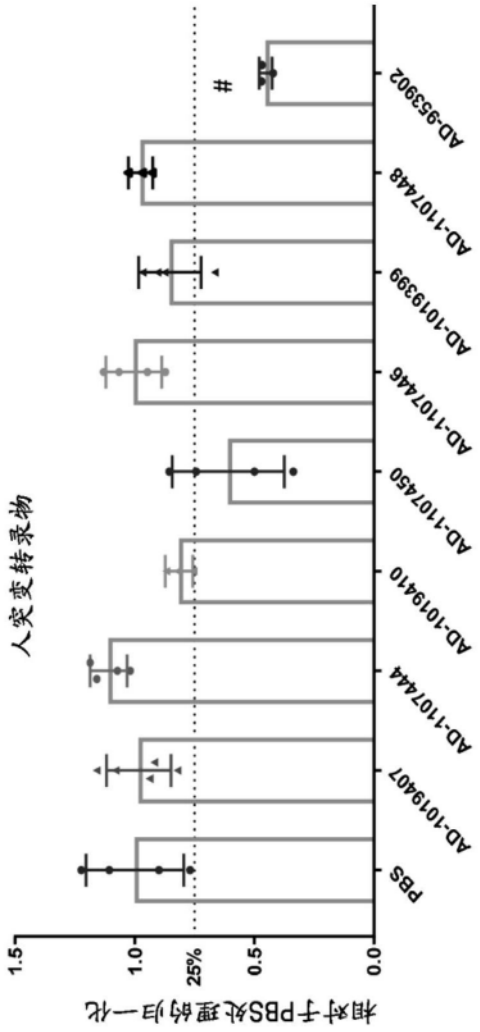

相对于PBS处理的归一化
人突变转录物
1.5
1.0
25%
0.5
0.0
PBS
AD-1019407
AD-1107444
AD-1019410
AD-1107450
AD-1107446
AD-1019399
AD-1107448
AD-953902
#

图4A

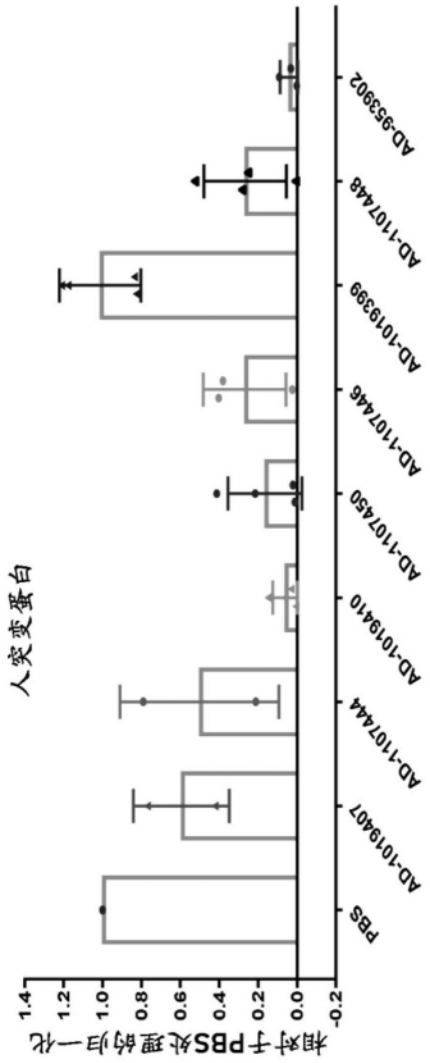

人突变蛋白
相对于PBS处理的归一化
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
PBS
AD-1019407
AD-1107444
AD-1019410
AD-1107450
AD-1107446
AD-1019399
AD-1107448
AD-953902

图4B

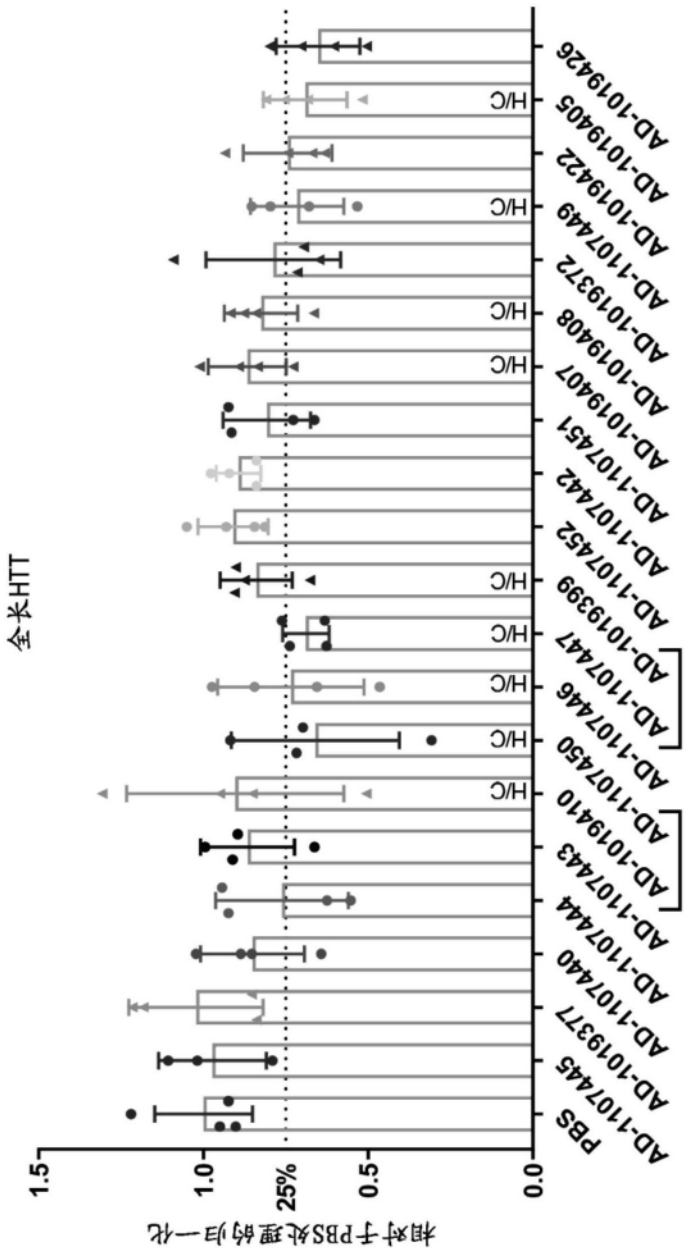

全长HTT
相对于PBS处理的归一化
1.5
1.0
25%
0.5
0.0
PBS
AD-1107445
AD-1019377
AD-1107440
AD-1107444
AD-1107443
AD-1019410
AD-1107450
AD-1107446
AD-1107447
AD-1019399
AD-1107452
AD-1107442
AD-1107451
AD-1019407
AD-1019408
AD-1019372
AD-1107449
AD-1019422
AD-1019405
AD-1019426
H/C

图5

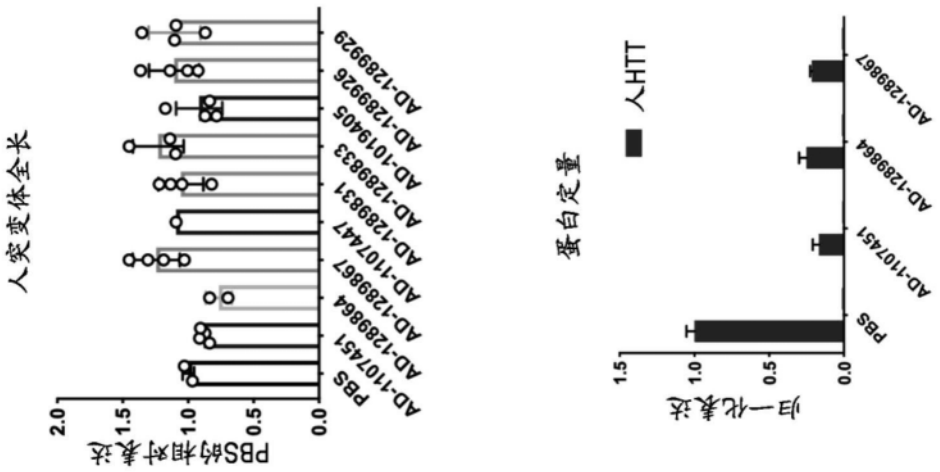

人突变体全长
PBS的相对表达
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
AD-1107451
AD-1289864
AD-1289867
AD-1107447
AD-1289831
AD-1289833
AD-1019405
AD-1289926
AD-1289929
蛋白定量
人HTT
归一化表达
1.5
1.0
0.5
0.0
PBS
AD-1107451
AD-1289864
AD-1289867

图6

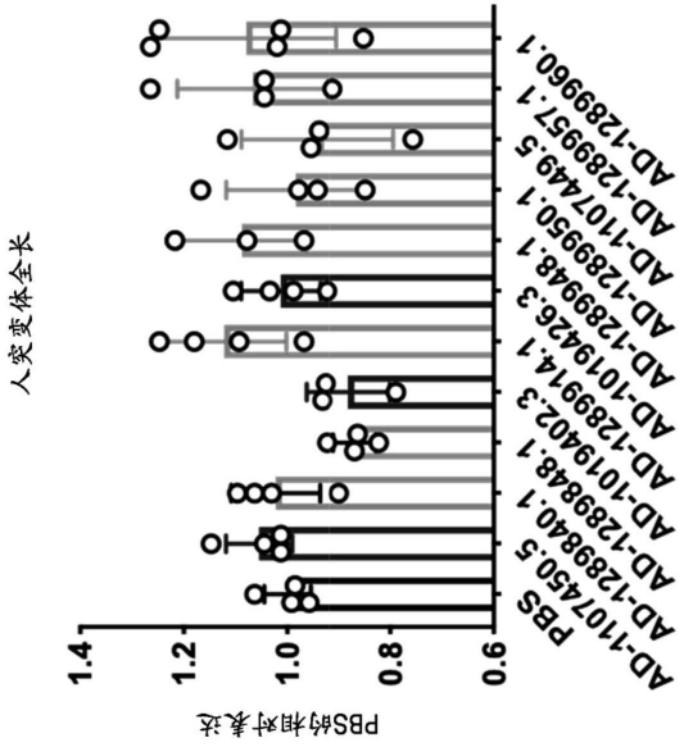

人突变体全长
PBS的相对表达
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
PBS
AD-1107450.5
AD-1289840.1
AD-1289848.1
AD-1019402.3
AD-1289914.1
AD-1019426.3
AD-1289948.1
AD-1289950.1
AD-1107449.5
AD-1289957.1
AD-1289960.1

图7

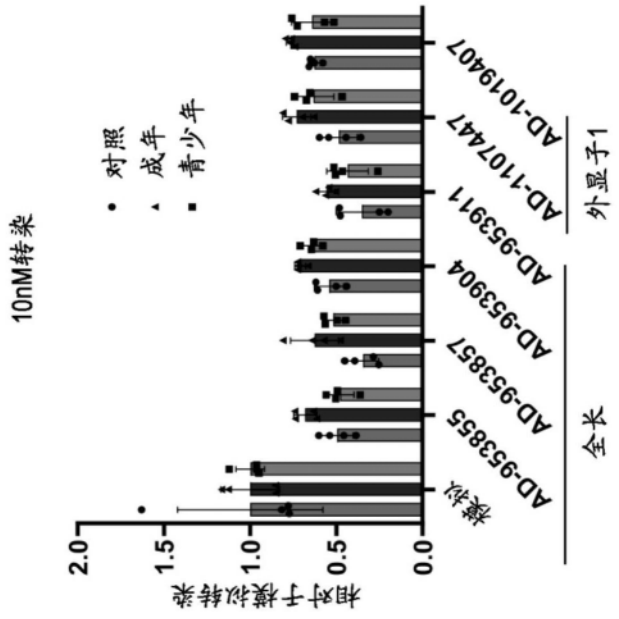

10nM转染
对照
成年
青少年
相对于模拟转染
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-953855
AD-953857
AD-953904
AD-953911
AD-1107447
AD-1019407
全长
外显子1

图8A

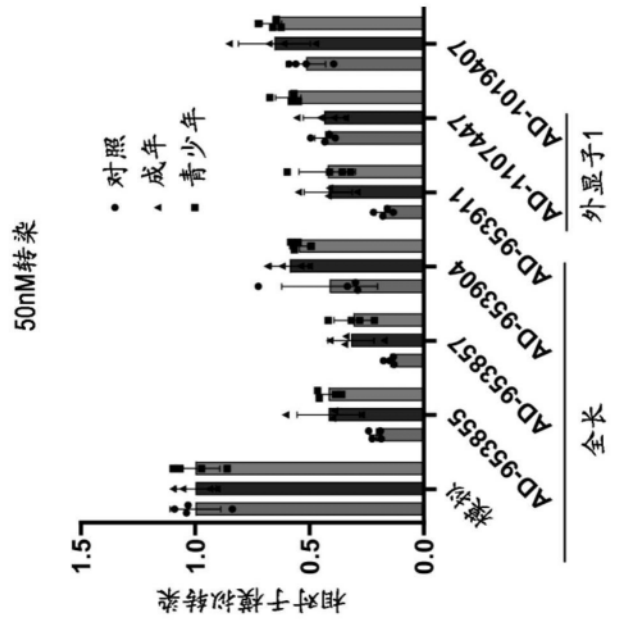

50nM转染
对照
成年
青少年
相对于模拟转染
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-953855
AD-953857
AD-953904
AD-953911
AD-1107447
AD-1019407
全长
外显子1

图8B

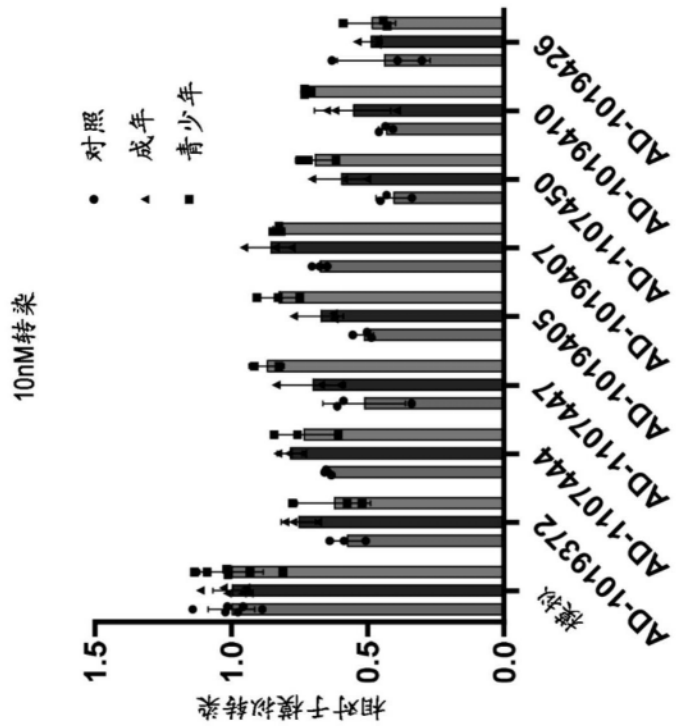

10nM转染
对照
成年
青少年
相对于模拟转染
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-1019372
AD-1107444
AD-1107447
AD-1019405
AD-1019407
AD-1107450
AD-1019410
AD-1019426

图9A

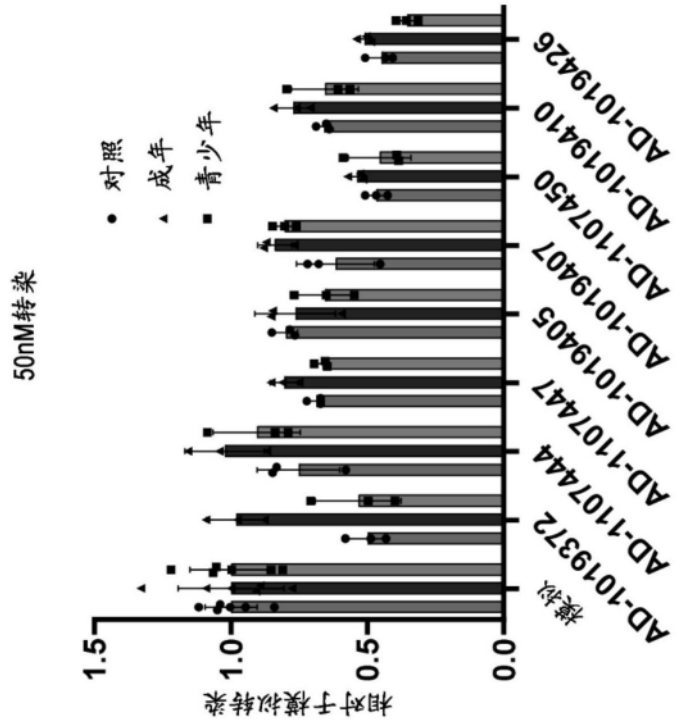

50nM转染
对照
成年
青少年
相对于模拟转染
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-1019372
AD-1107444
AD-1107447
AD-1019405
AD-1019407
AD-1107450
AD-1019410
AD-1019426

图9B

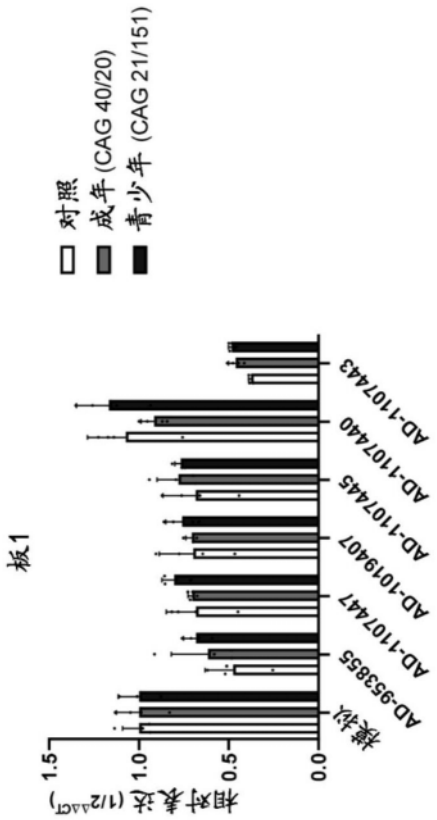

对照
成年 (CAG 40/20)
青少年 (CAG 21/151)
板1
相对表达 (1/2^ΔΔCT)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-953855
AD-1107447
AD-1019407
AD-1107445
AD-1107440
AD-1107443

图10A

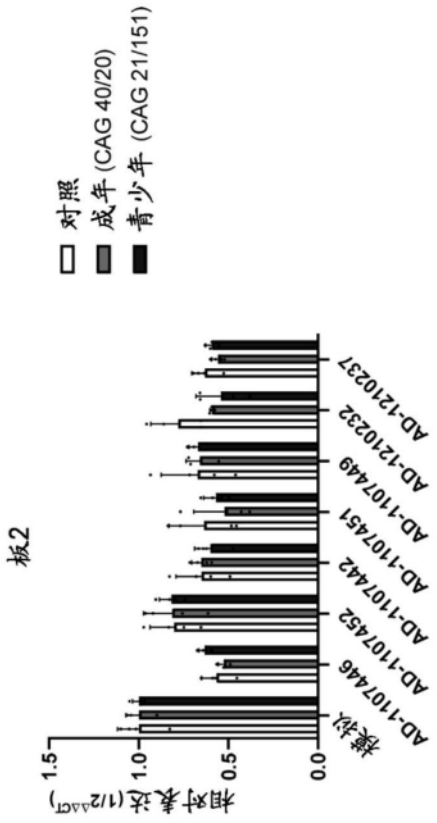

对照
成年 (CAG 40/20)
青少年 (CAG 21/151)
板2
相对表达 (1/2^ΔΔCT)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-1107446
AD-1107452
AD-1107442
AD-1107451
AD-1107449
AD-12102232
AD-12102237

图10B

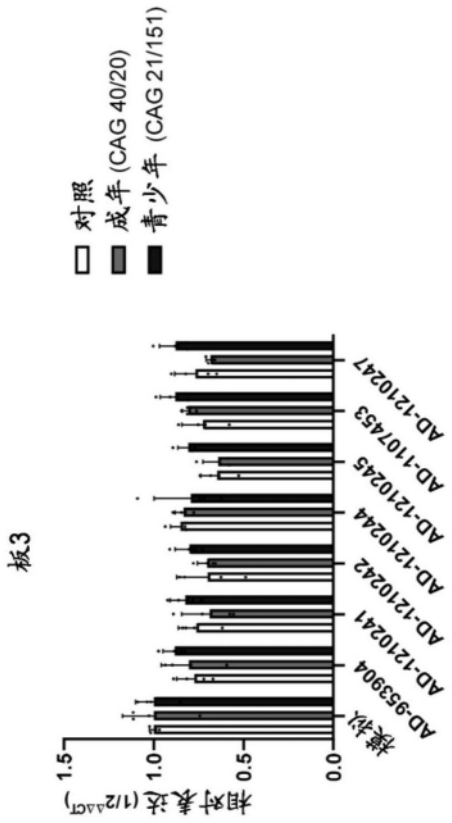

板3
对照
成年 (CAG 40/20)
青少年 (CAG 21/151)
相对表达 ($1/2^{\Delta\Delta CT}$)
1.5
1.0
0.5
0.0
媒介
AD-539904
AD-1210241
AD-1210242
AD-1210244
AD-1210245
AD-1107453
AD-1210247

图10C

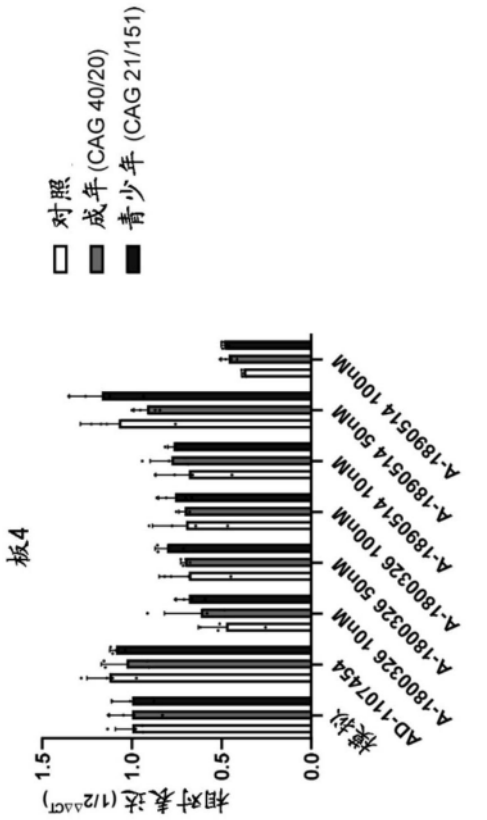

对照
成年 (CAG 40/20)
青少年 (CAG 21/151)
板4
相对表达 (1/2^ΔΔCt)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-1107454
A-1800326 10nM
A-1800326 50nM
A-1800326 100nM
A-1890514 10nM
A-1890514 50nM
A-1890514 100nM

图10D

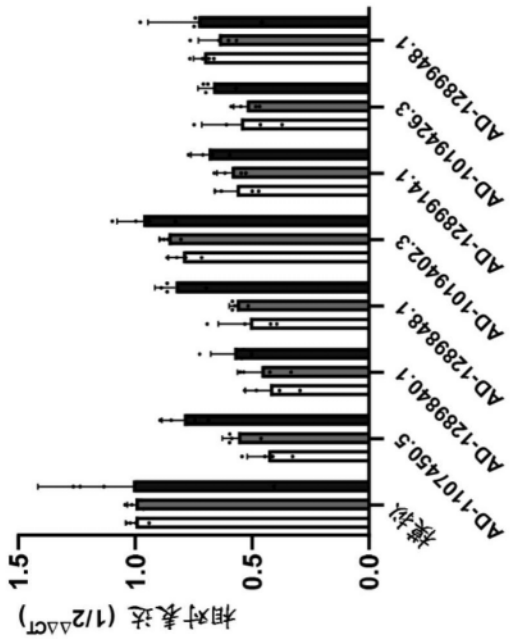

相对表达 (1/2^ΔΔCt)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-1107450.5
AD-1289840.1
AD-1289848.1
AD-1019402.3
AD-1289914.1
AD-1019426.3
AD-1289948.1

图11A

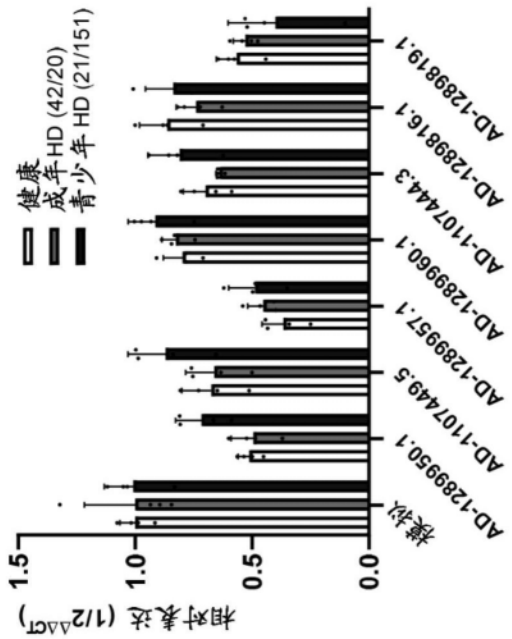

健康
成年HD (42/20)
青少年HD (21/151)
相对表达 (1/2^ΔΔCT)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-12899501
AD-11074495
AD-12899571
AD-12899601
AD-11074443
AD-12898161
AD-12898191

图11B

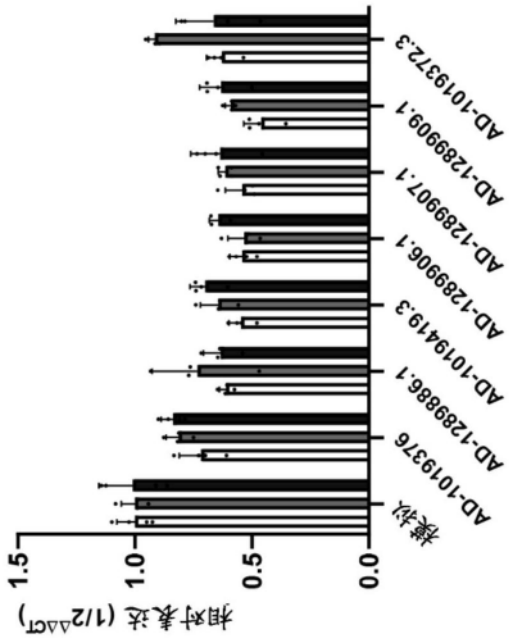

相对表达 (1/2^ΔΔCT)
1.5
1.0
0.5
0.0
模拟
AD-10193761
AD-12898861
AD-10194191
AD-12899061
AD-12899071
AD-12899091
AD-10193721

图11C

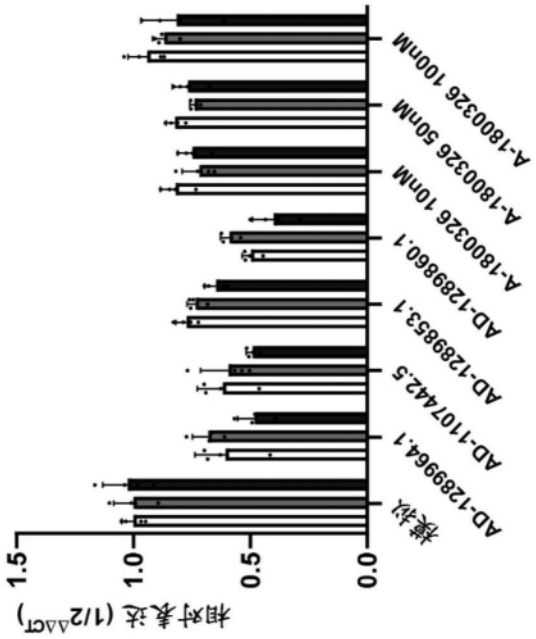

A-1800326 100nM
A-1800326 50nM
A-1800326 10nM
A-1800326.1
AD-1289860.1
AD-1289853.1
AD-1289842.5
AD-1107442.1
AD-1289964.1
模拟
0.0
0.5
1.0
1.5
相对表达 (1/2ΔΔCT)

图11D

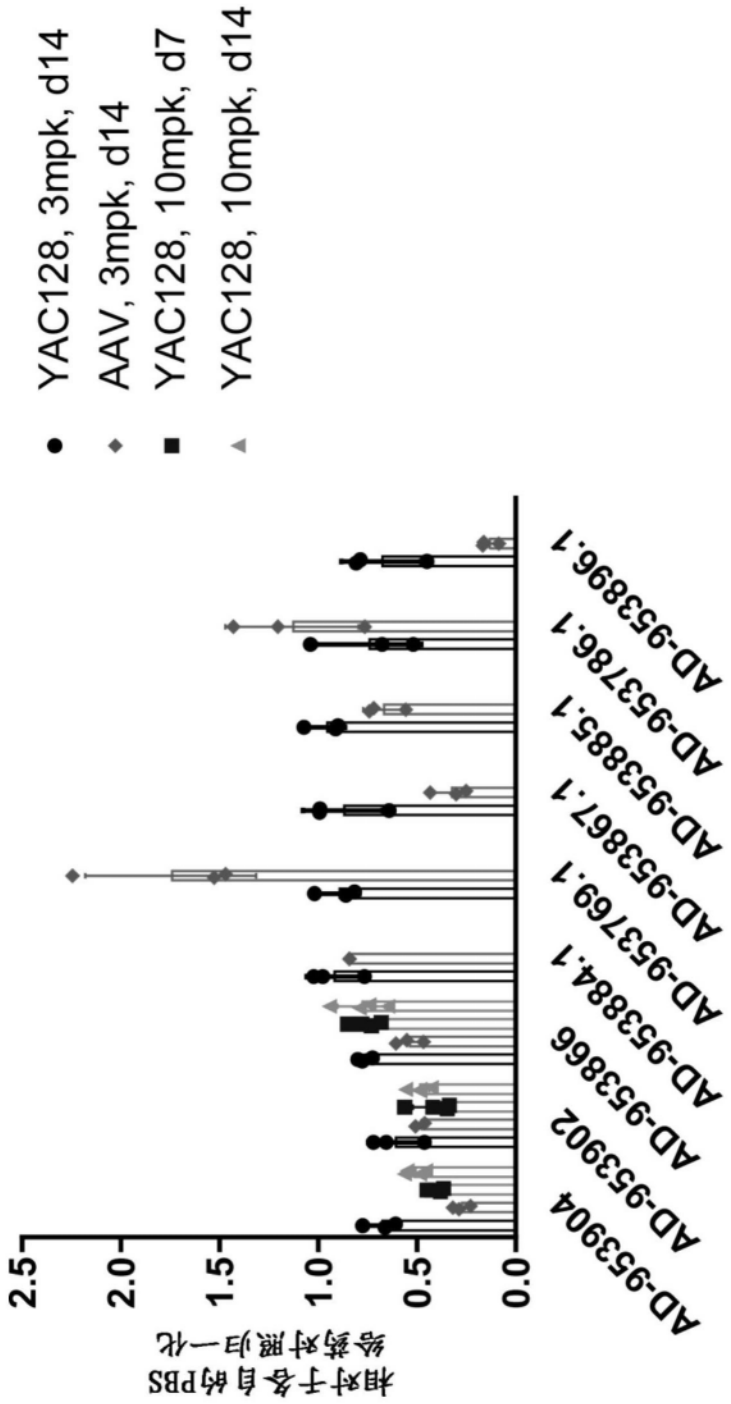

YAC128, 3mpk, d14
AAV, 3mpk, d14
YAC128, 10mpk, d7
YAC128, 10mpk, d14
相对于各自的PBS给药对照归一化
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
AD-953904
AD-953902
AD-953866
AD-953884.1
AD-953769.1
AD-953867.1
AD-953885.1
AD-953786.1
AD-953896.1

图12

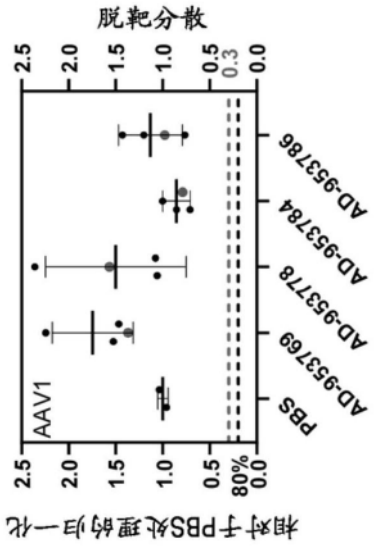

脱靶分散
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.3
0.0
AAV1
80%
PBS
AD-953769
AD-953778
AD-953784
AD-953786
相对于PBS处理的归一化

图13A

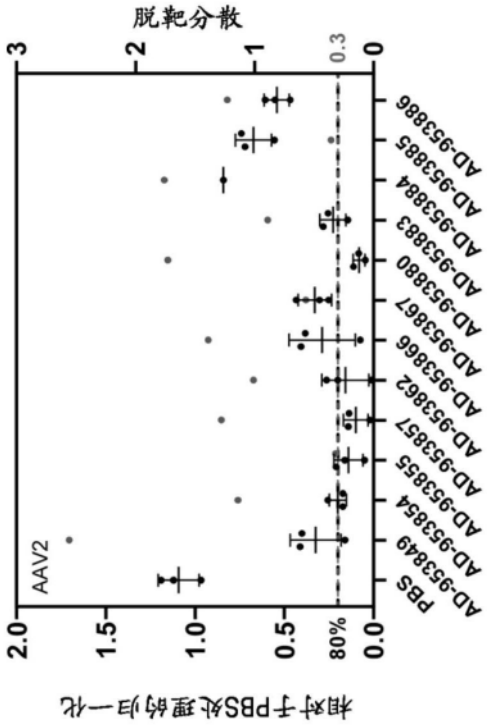

脱靶分散
3
2
1
0.3
0
AAV2
80%
PBS
AD-953849
AD-953854
AD-953855
AD-953857
AD-953862
AD-953866
AD-953867
AD-953880
AD-953883
AD-953884
AD-953885
AD-953886
相对于PBS处理的归一化

图13B

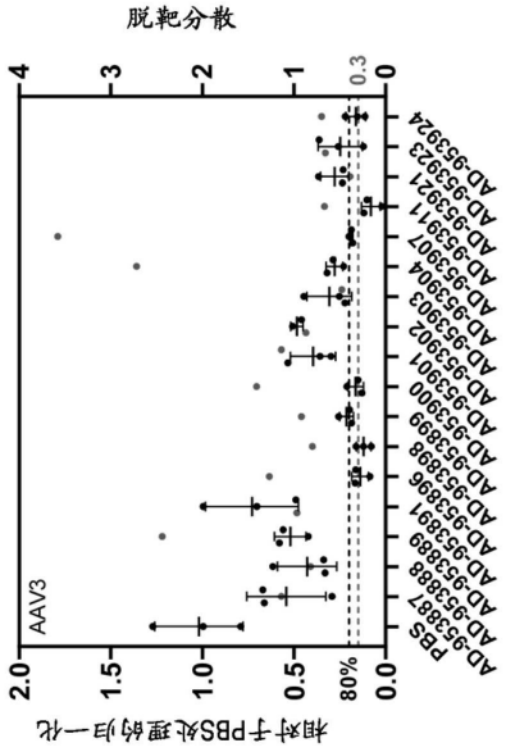

脱靶分散
AAV3
相对于PBS处理的归一化
PBS
AD-953887
AD-953888
AD-953889
AD-953897
AD-953896
AD-953898
AD-953899
AD-953900
AD-953901
AD-953902
AD-953903
AD-953904
AD-953907
AD-953911
AD-953921
AD-953923
AD-953924
80%
0.3

图13C

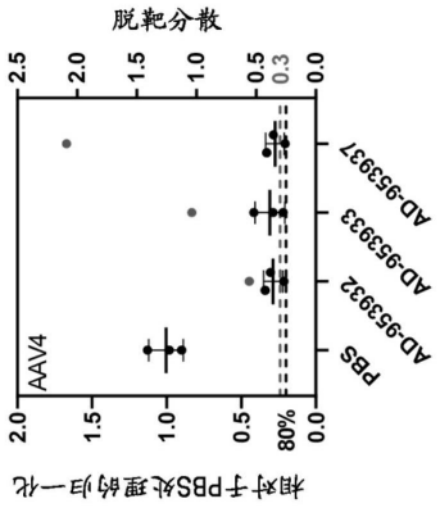

脱靶分散
AAV4
相对于PBS处理的归一化
PBS
AD-953932
AD-953933
AD-953937
80%
0.3

图13D