



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113164507 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 23

(21) 申请号 201980063688.9

(22) 申请日 2019.09.27

(30) 优先权数据

62/738,222 2018.09.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/058221 2019.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/065602 EN 2020.04.02

(71) 申请人 圣诺制药公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 D. 萨马尔斯基

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

G12N 15/113 (2006.01)

G12N 15/63 (2006.01)

权利要求书9页 说明书14页

序列表176页 附图22页

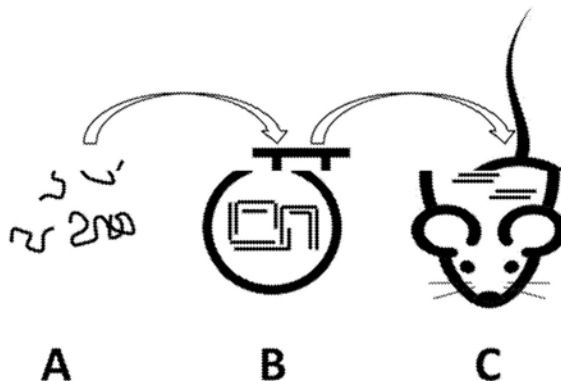
(54) 发明名称

由多个寡核苷酸构成的通过与靶标的互补相互作用调控基因表达的多靶向核酸构建体

(57) 摘要

本发明提供一种多靶向核酸构建体,其包含至少:(a)第一核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第一部分至少部分地互补;(b)第二核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第二部分至少部分地互补,所述靶基因可以与(a)中定义的所述靶基因相同或不同;(c)第三核酸部分,其与(a)的所述第一核酸部分至少部分地互补,从而与所述第一核酸部分形成第一核酸双链体区域;(d)第四核酸部分,其与(b)的所述第二核酸部分至少部分地互补,从而与所述第二核酸部分形成第二核酸双链体区域。所述构建体被设计成使得在体内施用后,所述构建体分解以得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子,这些分子分别靶向从(a)和(b)的所述靶基因转录的RNA。通常,所述第一核酸靶向分子能够调节(a)的所述靶基因的表达,并且包含或衍生自(a)的至少所述第一核酸部分。通常,所述第二核酸靶向分子

能够调节(b)的所述靶基因的表达,并且包含或衍生自(b)的所述第二核酸部分。



1. 一种核酸构建体, 包含至少:

(a) 第一核酸部分, 其与从靶基因转录的RNA的至少第一部分至少部分地互补;

(b) 第二核酸部分, 其与从靶基因转录的RNA的至少第二部分至少部分地互补, 所述靶基因可以与(a)中定义的所述靶基因相同或不同;

(c) 第三核酸部分, 其与(a)的所述第一核酸部分至少部分地互补, 从而与所述第一核酸部分形成第一核酸双链体区域;

(d) 第四核酸部分, 其与(b)的所述第二核酸部分至少部分地互补, 从而与所述第二核酸部分形成第二核酸双链体区域;

其中所述构建体被设计成使得在体内施用后, 所述构建体分解以得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子, 这些分子分别靶向从(a)和(b)的所述靶基因转录的所述RNA部分。

由此(i)所述第一核酸靶向分子能够调节(a)的所述靶基因的表达, 并且包含或衍生自(a)的至少所述第一核酸部分, 并且(ii)所述第二核酸靶向分子能够调节(b)的所述靶基因的表达, 并且包含或衍生自(b)的所述第二核酸部分。

2. 根据权利要求1所述的构建体, 其中所述构建体被设计成分解, 使得所述第一和第二离散型核酸靶向分子分别由独立的、RNAi诱导的沉默复合物加工。

3. 根据权利要求1所述的构建体, 其进一步包含不稳定官能团, 使得在体内施用后, 所述构建体被切割, 从而得到所述至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

4. 根据权利要求3所述的构建体, 其中所述不稳定官能团包含一个或多个未经修饰的核苷酸。

5. 根据权利要求4所述的构建体, 其中所述不稳定官能团的所述一个或多个未经修饰的核苷酸表示所述构建体内的一个或多个切割位置, 由此在体内施用后, 所述构建体在所述一个或多个切割位置处被切割, 从而得到所述至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

6. 根据权利要求5所述的构建体, 其中所述切割位置分别位于所述构建体内, 使得在切割后, 所述第一离散型核酸靶向分子包含或衍生自所述第一核酸双链体区域, 并且所述第二离散型核酸靶向分子包含或衍生自所述第二核酸双链体区域。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的构建体, 其中(a)的所述第一核酸部分直接或间接地连接至(d)的所述第四核酸部分作为一级结构。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的构建体, 其是双重靶向构建体, 并且其中(b)的所述第二核酸部分直接或间接地连接至(c)的所述第三核酸部分作为一级结构。

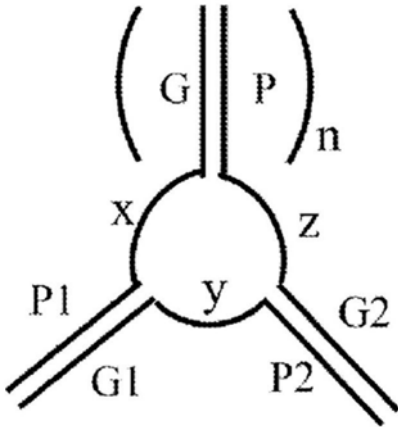
9. 根据权利要求1至7中任一项所述的构建体, 其进一步包含1至8个额外的核酸部分, 所述核酸部分分别与从一个或多个靶基因转录的RNA的额外的1至8个部分至少部分地互补, 所述靶基因可以彼此相同或不同、和/或与(a)和/或(b)中定义的所述靶基因相同或不同, 并且其中1至8个额外的核酸部分中的每一个分别与分别与之至少部分地互补的各别的过客核酸部分形成额外的双链体区域。

10. 根据权利要求9所述的构建体, 其中(b)的所述第二核酸部分和所述1至8个额外的核酸部分直接或间接地连接至所选的过客核酸部分作为各自的一级结构。

11. 根据权利要求7、8或10中任一项所述的构建体, 其中所述直接或间接连接各自表示(i)核苷间缺口, (ii)核苷间键合, 或(iii)1至10个核苷酸的核酸接头部分, 其中在(i)的情况下, 在(a)的所述第一核酸部分与(b)的所述第二核酸部分、或(c)的所述第三核酸部分与

(d) 的所述第四核酸部分之间存在一些互补性。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的构建体,由以下示意性结构表示:



其中

G1表示(a)的所述第一核酸部分;

G2表示(b)的所述第二核酸部分;

P1表示(c)的所述第三核酸部分;

P2表示(d)的所述第四核酸部分;

G表示分别与从一个或多个靶基因转录的RNA的额外的1至8个部分至少部分地互补的所述1至8个额外的核酸部分;

P表示分别与所述1至8个额外的核酸部分至少部分地互补并与其形成所述双链体区域的所述过客核酸部分;

G1、G2、P1、P2中的每一个各自可以分别包括相同或不同数目的核苷酸;

n是选自0至8之间的整数;

其中存在一个或多个相邻和/或不相邻的切割位置,其至少允许从P2分解至少G1、和/或从P1分解至少G2,并且当n为1至8时,还存在一个或多个相邻和/或不相邻的切割位置,其允许从相邻的P分解至少G2、和/或从相邻的G分解至少P1;

x、y、z中的每一个各自表示(i)核苷间缺口,(ii)核苷间键合,或(iii)1至10个核苷酸的核酸接头部分;

其中当n为0,且x、y、z分别表示G1与P2、以及P1与G2之间的核苷间缺口时,则在G1与G2、或P1与P2之间存在一些互补性。

13. 根据权利要求11或12所述的构建体,其中所述核酸接头部分是单链的。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的构建体,其进一步包含一个或多个配体,所述一个或多个配体通常偶联至(c)的所述第三核酸部分、和/或(d)的所述第四核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分。

15. 根据权利要求14所述的构建体,其中(a)的所述第一核酸部分、和/或(b)的所述第二核酸部分、和/或(c)的所述第三核酸部分、和/或(d)的所述第四核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分分别具有5'至3'方向性,从而定义其5'和3'区域,并且其中所述一个或多个配体偶联在(i)(c)的所述第三核酸部分、和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分中任一个的所述3'区域处。

16. 根据权利要求14所述的构建体,其中(c)的所述第三核酸部分、和/或(d)的所述第四核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分分别具有5'至3'方向性,从而定义其5'区域和3'区域,并且其中所述一个或多个配体偶联在其5'和3'区域中间的一个或多个区域处。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的构建体,其中所述一个或多个配体是结合细胞膜或细胞表面上特定靶标的任何细胞定向部分,如脂质、碳水化合物、适配体、维生素和/或肽。

18. 根据权利要求17所述的构建体,其中所述一个或多个配体包含一个或多个碳水化合物。

19. 根据权利要求18所述的构建体,其中所述一个或多个碳水化合物可以是单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖或多糖。

20. 根据权利要求19所述的构建体,其中所述一个或多个碳水化合物包含一个或多个半乳糖部分、一个或多个乳糖部分、一个或多个N-乙酰基-半乳糖胺部分、和/或一个或多个甘露糖部分。

21. 根据权利要求20所述的构建体,其中所述一个或多个碳水化合物包含一个或多个N-乙酰基-半乳糖胺部分。

22. 根据权利要求21所述的构建体,其包含两个或三个N-乙酰基-半乳糖胺部分。

23. 根据权利要求14至22中任一项所述的构建体,其中所述一个或多个配体以线性构型或支化构型附接。

24. 根据权利要求23所述的构建体,其中所述一个或多个配体被附接为双触角构型或三触角构型、或基于不同位置处的单一配体的构型。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的构建体,其中(a)的所述第一核酸部分、和/或(b)的所述第二核酸部分、和/或(c)的所述第三核酸部分、和/或(d)的所述第四核酸部分的长度分别为7至20个核苷酸、优选10至18个核苷酸、更优选约15个核苷酸。

26. 根据权利要求11至13中任一项所述的构建体,其中所述核酸接头部分的长度为1至8个核苷酸、优选2至6个核苷酸、更优选约4个核苷酸。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的构建体,其进一步包含一个或多个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

28. 根据权利要求27所述的构建体,其包含1至15个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

29. 根据权利要求27或28所述的构建体,其包含(a)的所述第一核酸部分、和/或(b)的所述第二核酸部分、和/或(c)的所述第三核酸部分、和/或(d)的所述第四核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分、和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的5'和/或3'区域中的一个或多个处的一个或多个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

30. 根据权利要求27至29中任一项所述的构建体,其包含如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分的至少两个相邻核苷酸之间的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

31. 根据权利要求30所述的构建体,其包含存在于所述核酸接头部分中的每个相邻核

苷酸之间的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

32. 根据权利要求27至31中任一项所述的构建体,其包含连接以下的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键:

(a) 的所述第一核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分;和/或

(b) 的所述第二核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分;和/或

(c) 的所述第三核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分;和/或

(d) 的所述第四核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分至如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分。

33. 根据权利要求1至32中任一项所述的构建体,其中对以下中的至少一个的至少一个核苷酸进行修饰:

(a) 的所述第一核酸部分;和/或

(b) 的所述第二核酸部分;和/或

(c) 的所述第三核酸部分;和/或

(d) 的所述第四核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分;和/或

如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分。

34. 根据权利要求33所述的构建体,其中对从以下中的一个的5'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰、和/或其中对从以下中的一个的5'区域开始的偶数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰,其中通常对偶数编号核苷酸的修饰是不同于对奇数编号核苷酸的修饰的第二修饰:

(a) 的所述第一核酸部分;和/或

(b) 的所述第二核酸部分;和/或

(c) 的所述第三核酸部分;和/或

(d) 的所述第四核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分。

35. 根据权利要求33或34所述的构建体,其中从(c)的所述第三核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个通过不同于对从(a)的所述第一核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰来修饰;和/或

其中从(d)的所述第四核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个通过不同于对从(b)的所述第二核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰来修饰;和/或

其中从如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个通过不同于对从如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰来修饰;和/或

其中如权利要求11至13中所定义的核酸接头部分的核苷酸中的一个或多个通过 (i) 不同于对 (a) 的所述第一核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰;和/或(ii)不同于对(b)的所述第二核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰;和/或不同于对从如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰的修饰来修饰。

36. 根据权利要求33至35中任一项所述的构建体,其中从i(c)的所述第三核酸部分、和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的3'区域开始的偶数编号核苷酸中的一个或多个通过不同于对从这些相应部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰来修饰。

37. 根据权利要求33至36中任一项所述的构建体,其中(i)(a)的所述第一核酸部分、和/或(ii)(b)的所述第二核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的经修饰的偶数编号核苷酸中的至少一个或多个与这些相应部分的至少一个或多个经不同修饰的奇数编号核苷酸相邻。

38. 根据权利要求33至37中任一项所述的构建体,其中(i)(c)的所述第三核酸部分、和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的经修饰的偶数编号核苷酸中的至少一个或多个与这些相应部分的至少一个或多个经不同修饰的奇数编号核苷酸相邻。

39. 根据权利要求33至38中任一项所述的构建体,其中(i)(a)的所述第一核酸部分、和/或(ii)(b)的所述第二核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的多个相邻核苷酸通过共同修饰来修饰。

40. 根据权利要求33至39中任一项所述的构建体,其中(i)(c)的所述第三核酸部分、和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的多个相邻核苷酸通过共同修饰来修饰。

41. 根据权利要求39或40所述的构建体,其中所述多个相邻的经共同修饰的核苷酸为2至4个相邻的核苷酸、优选3或4个相邻的核苷酸。

42. 根据权利要求41所述的构建体,其中所述多个相邻的经共同修饰的核苷酸位于(i)(c)的所述第三核酸部分、和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分、和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的5'区域中。

43. 根据权利要求33或42所述的构建体,其中多个相邻的经共同修饰的核苷酸位于如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分中。

44. 根据权利要求33至43中任一项所述的构建体,其中(a)的第一核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于所述第一双链体区域的(c)的所述第三核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰;和/或(b)的第二核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于所述第二双链体区域的(d)的所述第四核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰;和/或如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于相应双链体区域的对应过客核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰。

45. 根据权利要求33至44中任一项所述的构建体,其中(a)的所述第一核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于(c)的所述第三核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸;和/或(b)的所述第二核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于(d)的所述第四核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸;和/或如权利要求9、

10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸。

46. 根据权利要求33至45中任一项所述的构建体,其中所述修饰和/多个修饰各自独立地为糖、主链或碱基修饰,并且合适地选自自由以下各项组成的组:3'-末端脱氧-胸腺嘧啶、2'-O-甲基、2'-脱氧修饰、2'-氨基修饰、2'-烷基修饰、吗啉代修饰、氨基磷酸酯修饰、硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯基团修饰、5'磷酸酯或5'磷酸酯模拟物修饰、以及胆甾烯基衍生物或十二烷酸二癸酰胺基团修饰。

47. 根据权利要求33至46中任一项所述的构建体,其中所述修饰是锁核苷酸、脱碱基核苷酸或包含非天然碱基的核苷酸中的任一种。

48. 根据权利要求33至47中任一项所述的构建体,其中至少一个修饰是核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

49. 根据权利要求33至48中任一项所述的构建体,其中至少一个修饰是核糖部分中的2'-F修饰。

50. 根据权利要求33至49中任一项所述的构建体,其中(i) (a)的所述第一核酸部分;和/或(ii) (b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域的所述第一核苷酸下游的位置2和14中任一处的核苷酸:不含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

51. 根据权利要求33至50中任一项所述的构建体,其中(i) (c)的所述第三核酸部分;和/或(ii) (d)的所述第四核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的核苷酸:在位置上分别对应于(i) (a)的所述第一核酸部分;和/或(ii) (b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域的所述第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一核苷酸;不含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

52. 根据权利要求50或51所述的构建体,其中(i) (a)的所述第一核酸部分;和/或(ii) (b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的第一下游的位置2和14中任一处的核苷酸:含有核糖部分中的2'-F修饰。

53. 根据权利要求50至52中任一项所述的构建体,其中(i) (c)的所述第三核酸部分;和/或(ii) (d)的第四核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的核苷酸:在位置上分别对应于(i) (a)的所述第一核酸部分;和/或(ii) (b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域的所述第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一所述核苷酸;含有核糖部分中的2'-F修饰。

54. 根据权利要求1至53中任一项所述的构建体,其包含一个或多个未经修饰的核苷酸。

55. 根据权利要求54所述的构建体,其中所述一个或多个未经修饰的核苷酸能够替代如权利要求33至54中任一项所定义的任何经修饰的核苷酸。

56. 根据权利要求54或55所述的构建体,其中所述一个或多个、优选一个未经修饰的核苷酸表示如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分的任一核苷酸,优选与(i) (c)的

所述第三核酸部分;和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分相邻的如权利要求11至13中所定义的所述核酸接头部分的核苷酸。

57. 根据权利要求51至56中任一项所述的偶联物,其中除了所述未经修饰的核苷酸;和/或

(i)(a)的所述第一核酸部分;和/或(ii)(b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域的所述第一核苷酸下游的位置2和14中任一处的核苷酸;和/或

(i)(c)的所述第三核酸部分;和/或(ii)(d)的所述第四核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分的核苷酸;其在位置上分别对应于(i)(a)的所述第一核酸部分;和/或(ii)(b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域的所述第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一所述核苷酸;

所有核苷酸都含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

58. 根据权利要求1至57中任一项所述的构建体,其包含至少一个乙烯基磷酸酯修饰,如(i)(a)的所述第一核酸部分;和/或(ii)(b)的所述第二核酸部分;和/或(iii)如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分的所述5'区域中的至少一个乙烯基磷酸酯修饰。

59. 根据权利要求1至58中任一项所述的构建体,其中

(a)的所述第一核酸部分;和/或

(b)的所述第二核酸部分;和/或

(c)的所述第三核酸部分;和/或

(d)的所述第四核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分;

的一个或多个核苷酸是反向核苷酸且经由所述核苷酸的3'碳和相邻核苷酸的3'碳附接至所述相邻核苷酸、和/或是反向核苷酸且经由所述核苷酸的5'碳和相邻核苷酸的5'碳附接至所述相邻核苷酸。

60. 根据权利要求59所述的构建体,其中所述反向核苷酸通过磷酸二酯键经由磷酸酯基团附接至相邻核苷酸;或经由硫代磷酸酯基团附接至所述相邻核苷酸;或经由二硫代磷酸酯基团附接至所述相邻核苷酸。

61. 根据权利要求1至60中任一项所述的构建体,其是平端的。

62. 根据权利要求1至63中任一项所述的偶联物,其中

(a)的所述第一核酸部分;和/或

(b)的所述第二核酸部分;和/或

(c)的所述第三核酸部分;和/或

(d)的所述第四核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述1至8个额外的核酸部分;和/或

如权利要求9、10或12中所定义的所述过客核酸部分;

具有突出端。

63. 根据权利要求1至62中任一项所述的构建体,其中靶RNA选自以下中的至少一种:mRNA、lncRNA、和/或其它RNA分子。

64. 一种组合物,其包含根据权利要求1至63中任一项所述的构建体以及生理上能接受的赋形剂。

65. 根据权利要求1至63中任一项所述的构建体,用于治疗疾病或病症。

66. 一种根据权利要求1至63中任一项所述的构建体在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

67. 一种治疗疾病或病症的方法,其包含向需要治疗的个体施用根据权利要求1至63中任一项所述的构建体。

68. 根据权利要求67所述的方法,其中将所述构建体经皮下或静脉内施用于所述个体。

69. 根据权利要求67或68所述的方法,其中在体内施用后,所述构建体分解以得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子,所述至少第一和第二离散型核酸靶向分子分别靶向从一个或多个靶基因转录的RNA的第一和第二部分,所述靶基因可以相同或不同,其中所述第一核酸靶向分子调节RNA的所述第一部分的表达,并且所述第二核酸靶向分子调节RNA的所述第二部分的表达。

70. 一种根据权利要求1至63中任一项所述的构建体作为化妆品的用途。

71. 一种根据权利要求1至63中任一项所述的构建体在研究中作为基因功能分析工具的用途。

72. 一种制备根据权利要求1至63中任一项所述的构建体的工艺。

73. 根据权利要求72所述的工艺,其包含:

(i) 合成以下中的每一个:

(a) 第一核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第一部分至少部分地互补;

(b) 第二核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第二部分至少部分地互补,所述靶基因可以与(a)中定义的所述靶基因相同或不同;

(c) 第三核酸部分,其与(a)的所述第一核酸部分至少部分地互补;

(d) 第四核酸部分,其与(b)的所述第二核酸部分至少部分地互补;

(ii) 使(a)和(b)的至少所述第一和第二核酸部分在体外接触,从而形成包含(a)和(b)的所述第一和第二核酸部分的第一核酸双链体区域;

(iii) 使(c)和(d)的至少所述第三和第四核酸部分在体外接触,从而形成包含(c)和(d)的所述第三和第四核酸部分的第二核酸双链体区域;

(iv) 在体外形成包含至少所述第一和第二核酸双链体区域的核酸构建体。

74. 根据权利要求73所述的工艺,其进一步包含从所述构建体生成至少第一和第二核酸靶向分子,其中所述第一核酸靶向分子能够调节(a)的所述靶基因的表达,并且包含或衍生自(a)的至少所述第一核酸部分,并且其中所述第二核酸靶向分子能够调节(b)的所述靶基因的表达,并且包含或衍生自(b)的所述第二核酸部分。

75. 根据权利要求74所述的工艺,其中在体内施用后,生成所述至少第一和第二核酸靶向分子。

76. 根据权利要求75所述的工艺,其中在体内施用后,存在于所述构建体中的不稳定官

能团被切割,从而生成所述至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

77.根据权利要求76所述的工艺,其中所述不稳定官能团包含一个或多个未经修饰的核苷酸。

78.根据权利要求77所述的工艺,其中所述不稳定官能团的所述一个或多个未经修饰的核苷酸表示所述构建体内的一个或多个切割位置,由此在体内施用后,所述构建体在所述一个或多个切割位置处被切割,从而得到所述至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

79.根据权利要求78所述的工艺,其中所述切割位置分别位于所述构建体内,使得在切割后,所述第一离散型核酸靶向分子包含或衍生自所述第一核酸双链体区域,并且所述第二离散型核酸靶向分子包含或衍生自所述第二核酸双链体区域。

由多个寡核苷酸构成的通过与靶标的互补相互作用调控基因表达的多靶向核酸构建体

[0001] 本发明属于纳米技术和/或调节的技术领域,该调节为真核生物中基因表达的下调或上调。真核生物中基因表达的此种调节使用通常以纳米结构组装的根据本发明的互补寡核苷酸。更具体地,本发明属于真核生物中基因表达的调节的技术领域,该调节使用以纳米结构组装的互补寡核苷酸,以研究基因功能、治疗疾病和/或用于其它应用,包括但不限于化妆品和/或农业。

[0002] 本发明利用寡核苷酸的结构灵活性以形成纳米结构,并且利用反义寡核苷酸(ASO)和RNA干扰(RNAi)分子(在此组合为互补寡核苷酸(在本文件中用作“CON(对照)”)的能力以调节基因表达。因此,本发明整合了属于两个技术领域(纳米技术和CON技术)的组分和知识。

[0003] 根据美国政府赞助的“国家纳米技术计划(National Nanotechnology Initiative)”的当前定义,“纳米技术是指在纳米尺度上对尺寸大约在1至100nm之间的物质的理解和控制,其中独特的现象可以实现新颖的应用”[<http://nano.gov>]。纳米技术涉及多种学科的研究,包括有机化学、材料学、半导体物理学、分子生物学、工程学和其它学科,其愿景是创建可用于电子、IT、医药、能源和日常生活等众多应用的新型纳米材料和分子装置。

[0004] CON技术融合了人工创建的基于寡核苷酸的分子的能力,该分子通过互补相互作用与生物寡核苷酸靶标相互作用并改变其特性。在其最广泛使用的应用中,CON分子被设计成细胞内结合并灭活蛋白质编码(即,mRNA)或非编码(例如,miRNA、lncRNA)分子,通常导致对应基因的沉默。解读沉默结果可以允许理解基因的功能,因此其用于功能基因组学。在动物(包括人类)中用CON分子下调恶性型基因或上调缺陷型基因也可以允许开发新的治疗性药物。CON分子也有希望应用于其它领域,包括化妆品、生物生产、农业生物和日常生活。

[0005] 作为研究工具,CON分子已得到广泛多样的应用,并且除用作小分子和生物制剂之外,还具备成为第三种主要治疗模式的强大潜力。实际上,世界各地数以千计的研究与开发实验室常规使用基于RNAi的试剂来研究真核生物中的基因功能,并且正在寻找它们作为基因表达调节候选药物用于临床试验的方式。基于ASO的技术(尤其是作为治疗剂)已经探索了较长时间,并且第一种潜在商业上可行的药物(米泊美生,伊希斯制药公司(Mipomersen, Isis Pharmaceuticals))最近已经在美国获批上市。第一种RNAi药物Patisiran已于2018年获FDA批准。

[0006] 尽管这些成功显著并且令人印象深刻,但CON技术仍有很大的改进空间。实际上,常规RNAi试剂可能会显示出以下缺陷中的一种或多种:1)繁琐的合成工艺和相对高的制造成本(在RNAi的情况下,例如,需要制备和退火两种寡核苷酸,而只有一种用作活性剂);2)对各种内切和外切核酸酶的高敏感性,并且因此在任何生物流体中的低稳定性;3)次优的命中率和功效(即使使用当前改进的算法,也不能保证单个分子将产生有效的靶标敲除);4)非特异性活性和副作用(在RNAi的情况下,源于过客链、miRNA相关联的活性,并且在RNAi和ASO二者的情况下,起源于特定的化学过程和序列);5)在细胞培养中、特别是在体内递送

困难。

[0007] 本发明提供了新颖的组合物和方法,其包括特别设计的、由多个寡核苷酸构成的自组装纳米结构,并且能够通过互补相互作用调节基因表达。本发明提出了解决并克服与互补寡核苷酸技术(例如,反义和RNAi技术)相关联的缺点,如高生产成本、次优的功效和特异性、分子在生物流体中和细胞内的低稳定性、以及在细胞培养中和在体内递送的困难。

[0008] 因此,根据本发明,提供了一种核酸构建体,其包含至少:

[0009] (a) 第一核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第一部分至少部分地互补;

[0010] (b) 第二核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第二部分至少部分地互补,所述靶基因可以与(a)中定义的靶基因相同或不同;

[0011] (c) 第三核酸部分,其与(a)的第一核酸部分至少部分地互补,从而与该第一核酸部分形成第一核酸双链体区域;

[0012] (d) 第四核酸部分,其与(b)的第二核酸部分至少部分地互补,从而与该第二核酸部分形成第二核酸双链体区域;

[0013] 其中构建体被设计成使得在体内施用后,构建体分解以得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子,这些分子分别靶向从(a)和(b)的靶基因转录的RNA部分。

[0014] 由此(i)第一核酸靶向分子能够调节(a)的靶基因的表达,并且包含或衍生自(a)的至少第一核酸部分,并且(ii)第二核酸靶向分子能够调节(b)的靶基因的表达,并且包含或衍生自(b)的第二核酸部分。

[0015] 在第一实施例中,根据本发明的构建体被设计成分解,使得第一和第二离散型核酸靶向分子分别由独立的、RNAi诱导的沉默复合物加工。

[0016] 在第二实施例中,根据本发明的构建体进一步包含不稳定的官能团,使得在体内施用后,该构建体被切割,从而得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子。通常,不稳定的官能团包含一个或多个未经修饰的核苷酸,其可以表示构建体内的一个或多个切割位置,由此,在体内施用后,构建体在一个或多个切割位置处被切割,从而得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

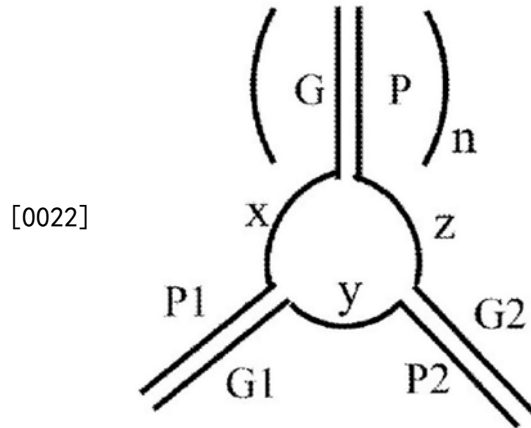
[0017] 根据上述第二实施例,切割位置可以分别位于构建体内,使得切割后,第一离散型核酸靶向分子包含或衍生自第一核酸双链体区域,并且第二离散型核酸靶向分子包含或衍生自第二核酸双链体区域。

[0018] 根据本发明的构建体的一级结构合适的是,(a)的第一核酸部分直接或间接地连接至(d)的第四核酸部分作为一级结构。当根据本发明的此种构建体是双重靶向构建体时,通常(b)的第二核酸部分直接或间接地连接至(c)的第三核酸部分作为一级结构。

[0019] 根据本发明的构建体可以是双重靶向的。可替代地,构建体可以靶向从一个或多个靶基因转录的RNA的多于两个的部分,并且在此类情况下,构建体可以进一步包含1至8个额外的核酸部分,其分别与从一个或多个靶基因转录的RNA的额外的1至8个部分至少部分地互补,所述靶基因可以彼此相同或不同、和/或与上文(a)和/或(b)中定义的靶基因相同或不同,并且其中1至8个额外的核酸部分中的每一个分别与分别与之至少部分地互补的各自的过客核酸部分形成额外的双链体区域。在此类构建体中,(b)的第二核酸部分和1至8个额外的核酸部分直接或间接地连接至所选的过客核酸部分作为各自的一级结构。

[0020] 如上文所述,在根据本发明的构建体的各个位置之间可能存在直接或间接的连接。此种直接或间接的连接各自表示(i)核苷间缺口,(ii)核苷间键合,或(iii)1至10个核苷酸的核酸接头部分,其中在(i)的情况下,在(a)的第一核酸部分与(b)的第二核酸部分、或(c)的第三核酸部分与(d)的第四核酸部分之间存在一些互补性。

[0021] 根据本发明的构建体可由以下示意性结构表示:



[0023] 其中

[0024] G1表示(a)的第一核酸部分;

[0025] G2表示(b)的第二核酸部分;

[0026] P1表示(c)的第三核酸部分;

[0027] P2表示(d)的第四核酸部分;

[0028] G表示分别与从一个或多个靶基因转录的RNA的额外的1至8个部分至少部分地互补的1至8个额外的核酸部分;

[0029] P表示分别与1至8个额外的核酸部分至少部分地互补并与其形成双链体区域的过客核酸部分;

[0030] G1、G2、P1、P2中的每一个各自可以分别包括相同或不同数目的核苷酸;

[0031] n是选自0至8之间的整数;

[0032] 其中存在一个或多个相邻和/或不相邻的切割位置,其至少允许从P2分解至少G1、和/或从P1分解至少G2,并且当n为1至8时,还存在一个或多个相邻和/或不相邻的切割位置,其允许从相邻的P分解至少G2、和/或从相邻的G分解至少P1;

[0033] x、y、z中的每一个各自表示(i)核苷间缺口,(ii)核苷间键合,或(iii)1至10个核苷酸的核酸接头部分;

[0034] 其中当n为0,且x、y、z分别表示G1与P2、以及P1与G2之间的核苷间缺口时,则在G1与G2、或P1与P2之间存在一些互补性。

[0035] 可存在于如上文所述的根据本发明的构建体中的核酸接头部分通常是单链的。

[0036] 根据本发明的构建体优选地进一步包含一个或多个配体,其通常偶联至(c)的第三核酸部分、和/或(d)的第四核酸部分、和/或如上文所述的过客核酸部分。

[0037] (a)的第一核酸部分、和/或(b)的第二核酸部分、和/或(c)的第三核酸部分、和/或(d)的第四核酸部分、和/或1至8个额外的核酸部分和/或过客核酸部分分别具有5'至3'方向性,从而限定其5'和3'区域,并且其中一个或多个配体偶联在(i)(c)的第三核酸部分、和/或(ii)(d)的第四核酸部分、和/或(iii)过客核酸部分中任一个的3'区域处、或5'和3'

区域中间的一个或多个区域处。

[0038] 一个或多个配体是结合细胞膜或细胞表面上特定靶标的任何细胞定向部分,如脂质、碳水化合物、适配体、维生素、和/或肽,优选一个或多个碳水化合物,所述一个或多个碳水化合物可以合适地是单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖或多糖。还更优选地,一个或多个碳水化合物包含一个或多个半乳糖部分、一个或多个乳糖部分、一个或多个N-乙酰基-半乳糖胺部分、和/或一个或多个甘露糖部分。

[0039] 特别优选的是,其中一个或多个碳水化合物包含一个或多个N-乙酰基-半乳糖胺部分、尤其是两个或三个N-乙酰基-半乳糖胺部分,其可以以线性构型或支化构型附接。支化构型可能是理想的,其中一个或多个配体被附接为双触角构型或三触角构型。可替代地,配体构型可以基于不同位置处的单一配体。

[0040] 根据本发明的构建体可以具有对应于待靶向的RNA序列的选定长度的部分。例如,(a)的第一核酸部分、和/或(b)的第二核酸部分、和/或(c)的第三核酸部分、和/或(d)的第四核酸部分的长度可以分别为7至20个核苷酸、优选10至18个核苷酸、更优选约15个核苷酸。通常,当存在核酸接头部分时,其长度可以为1至8个核苷酸、优选2至6个核苷酸、更优选约4个核苷酸。

[0041] 本发明的构建体可以优选地进一步包含一个或多个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键,如1至15个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。此一个或多个硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键通常存在于(a)的第一核酸部分、和/或(b)的第二核酸部分、和/或(c)的第三核酸部分、和/或(d)的第四核酸部分、和/或1至8个额外的核酸部分、和/或过客核酸部分的5'和/或3'区域中的一个或多个处。

[0042] 根据本发明的构建体还可以包含核酸接头部分的至少两个相邻核苷酸之间的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键,并且更优选地可以包含存在于核酸接头部分中的每个相邻核苷酸之间的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键。

[0043] 根据本发明的构建体可以合适地包含连接以下的硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯核苷酸间键:

[0044] (a)的第一核酸部分至核酸接头部分;和/或

[0045] (b)的第二核酸部分至核酸接头部分和/或

[0046] (c)的第三核酸部分至核酸接头部分;和/或

[0047] (d)的第四核酸部分至核酸接头部分;和/或

[0048] 1至8个额外的核酸部分至核酸接头部分;和/或

[0049] 过客核酸部分至核酸接头部分。

[0050] 通常,对根据本发明的构建体进行修饰。例如,对以下中的至少一个的至少一个核苷酸进行修饰:

[0051] (a)的第一核酸部分;和/或

[0052] (b)的第二核酸部分;和/或

[0053] (c)的第三核酸部分;和/或

[0054] (d)的第四核酸部分;和/或

[0055] 1至8个额外的核酸部分;和/或

[0056] 过客核酸部分;和/或

[0057] 核酸接头部分。

[0058] 通常,该修饰可以是,对从以下中的一个的5'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰、和/或其中对从以下中的一个的5'区域开始的偶数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰,其中通常对偶数编号核苷酸的修饰是第二修饰,其不同于对奇数编号核苷酸的修饰:

[0059] (a) 的第一核酸部分;和/或

[0060] (b) 的第二核酸部分;和/或

[0061] (c) 的第三核酸部分;和/或

[0062] (d) 的第四核酸部分;和/或

[0063] 1至8个额外的核酸部分;和/或

[0064] 过客核酸部分。

[0065] 更进一步地,该修饰可以是,由不同于对从(a)的第一核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰对从(c)的第三核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰;和/或

[0066] 其中从(d)的所述第四核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个通过不同于对从(b)的所述第二核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰来修饰;和/或

[0067] 其中由不同于对从1至8个额外的核酸部分的5'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰对从过客核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰;和/或

[0068] 其中由(i)不同于对(a)的第一核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰;和/或(ii)不同于对(b)的第二核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰;和/或不同于对1至8个额外的核酸部分的3'区域的相邻核苷酸的修饰的修饰对核酸接头部分的核苷酸中的一个或多个进行修饰。

[0069] 更进一步地,该修饰可以是,由不同于对从(i)(c)的第三核酸部分、和/或(ii)(d)的第四核酸部分、和/或(iii)过客核酸部分的3'区域开始的奇数编号核苷酸的修饰的修饰对从这些相应部分的3'区域开始的偶数编号核苷酸中的一个或多个进行修饰;

[0070] 更进一步地,该修饰可以是,(i)(a)的第一核酸部分、和/或(ii)(b)的第二核酸部分、和/或(iii)1至8个额外的核酸部分的经修饰的偶数编号核苷酸中的至少一个或多个与这些相应部分的至少一个或多个经不同修饰的奇数编号核苷酸相邻。

[0071] 更进一步地,该修饰可以是,(i)(c)的第三核酸部分、和/或(ii)(d)的第四核酸部分、和/或(iii)过客核酸部分的经修饰的偶数编号核苷酸中的至少一个或多个与这些相应部分的至少一个或多个经不同修饰的奇数编号核苷酸相邻。

[0072] 更进一步地,该修饰可以是,通过共同修饰对(i)(a)的第一核酸部分、和/或(ii)(b)的第二核酸部分、和/或(iii)1至8个额外的核酸部分的多个相邻核苷酸进行修饰。

[0073] 更进一步地,该修饰可以是,通过共同修饰对(i)(c)的第三核酸部分、和/或(ii)(d)的第四核酸部分、和/或(iii)过客核酸部分的多个相邻核苷酸进行修饰,该多个相邻核苷酸可以是2至4个相邻核苷酸,优选3或4个相邻核苷酸。通常,多个相邻的经共同修饰的核苷酸位于(i)(c)的第三核酸部分、和/或(ii)(d)的第四核酸部分、和/或(iii)过客核酸部

分的5'区域中,和/或可以位于核酸接头部分中。

[0074] 更进一步地,该修饰可以是,(a)的第一核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于第一双链体区域的(c)的第三核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰;和/或(b)的第二核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于第二双链体区域的(d)的第四核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰;和/或1至8个额外的核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个不具有存在于相应双链体区域的对应过客核酸部分的对应核苷酸中的共同修饰。

[0075] 更进一步地,该修饰可以是,(a)的第一核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于(c)的第三核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸;和/或(b)的第二核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于(d)的第四核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸;和/或1至8个额外的核酸部分的经修饰的核苷酸中的一个或多个相对于过客核酸部分的经共同修饰的核苷酸移位至少一个核苷酸。

[0076] 通常,该修饰和/或多个修饰各自独立地为糖、主链或碱基修饰,并且合适地选自下组,该组由以下各项组成:3'-末端脱氧-胸腺嘧啶、2'-O-甲基、2'-脱氧修饰、2'-氨基修饰、2'-烷基修饰、吗啉代修饰、氨基磷酸酯修饰、硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯基团修饰、5'磷酸酯或5'磷酸酯模拟物修饰、以及胆甾烯基衍生物或十二烷酸二癸酰胺基团修饰。该修饰可以是锁核苷酸、脱碱基核苷酸、或包含非天然碱基的核苷酸中的任一种。

[0077] 优选地,至少一种修饰是核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

[0078] 优选地,至少一种修饰是核糖部分中的2'-F修饰。

[0079] 更进一步地,该修饰可以是,(i) (a)的第一核酸部分;和/或(ii) (b)的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域的第一核苷酸下游的位置2和14中任一处的核苷酸;不含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

[0080] 更进一步地,该修饰可以是,(i) (c)的第三核酸部分;和/或(ii) (d)的第四核酸部分;和/或(iii) 过客核酸部分的核苷酸;其在位置上分别对应于(i) (a)的第一核酸部分;和/或(ii) (b)的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域的第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一核苷酸;不含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

[0081] 更进一步地,该修饰可以是,(i) (a)的第一核酸部分;和/或(ii) (b)的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的第一下游的位置2和14中任一处的核苷酸;含有核糖部分中的2'-F修饰。

[0082] 更进一步地,该修饰可以是,(i) (c)的第三核酸部分;和/或(ii) (d)的第四核酸部分;和/或(iii) 过客核酸部分的核苷酸;其在位置上分别对应于(i) (a)的第一核酸部分;和/或(ii) (b)的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域的第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一核苷酸;含有核糖部分中的2'-F修饰。

[0083] 根据本发明的构建体优选地包含一个或多个未经修饰的核苷酸。这些一种或多种未经修饰的核苷酸可以替代如上文所述的任何经修饰的核苷酸。优选地,一个或多个、优选一个未经修饰的核苷酸表示如上文所述的核酸接头部分的任一核苷酸,优选与(i) (c)的第三核酸部分;和/或(ii) (d)的第四核酸部分;和/或(iii) 过客核酸部分相邻的核酸接头部分的核苷酸。

[0084] 甲基修饰可以是基因调节分子中优选的化学修饰,因为它表示天然存在的核苷酸

修饰。因此,优选地,根据本发明的偶联物是,除了

[0085] 未经修饰的核苷酸;和/或

[0086] (i) (a) 的第一核酸部分;和/或(ii) (b) 的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域的第一核苷酸下游的位置2和14中任一处的核苷酸;和/或

[0087] (i) (c) 的第三核酸部分;和/或(ii) (d) 的第四核酸部分;和/或(iii) 过客核酸部分的核苷酸;其在位置上分别对应于(i) (a) 的第一核酸部分;和/或(ii) (b) 的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域的第一核苷酸下游的位置11至13中任一处的任一核苷酸;

[0088] 所有核苷酸都含有核糖部分中的2'-O-甲基修饰。

[0089] 根据本发明的构建体还可以包含至少一个乙烯基磷酸酯修饰,如(i) (a) 的第一核酸部分;和/或(ii) (b) 的第二核酸部分;和/或(iii) 1至8个额外的核酸部分的5'区域中的至少一个乙烯基磷酸酯修饰。

[0090] 更进一步地,在根据本发明的构建体中,

[0091] (a) 的第一核酸部分;和/或

[0092] (b) 的第二核酸部分;和/或

[0093] (c) 的第三核酸部分;和/或

[0094] (d) 的第四核酸部分;和/或

[0095] 1至8个额外的核酸部分;和/或

[0096] 过客核酸部分;

[0097] 的一个或多个核苷酸是反向核苷酸且经由核苷酸的3'碳和相邻核苷酸的3'碳附接至相邻核苷酸、和/或是反向核苷酸且经由核苷酸的5'碳和相邻核苷酸的5'碳附接至相邻核苷酸。

[0098] 通常,此种反向核苷酸通过磷酸二酯键经由磷酸酯基团附接至相邻核苷酸;或经由硫代磷酸酯基团附接至相邻核苷酸;或经由二硫代磷酸酯基团附接至相邻核苷酸;

[0099] 根据本发明的构建体可以是平端的。可替代地,在根据本发明的偶联物中:

[0100] (a) 的第一核酸部分;和/或

[0101] (b) 的第二核酸部分;和/或

[0102] (c) 的第三核酸部分;和/或

[0103] (d) 的第四核酸部分;和/或

[0104] 1至8个额外的核酸部分;和/或

[0105] 过客核酸部分;

[0106] 具有突出端。

[0107] 根据本发明的构建体通常针对选自以下中的至少一种的靶RNA:mRNA、lncRNA、和/或其它RNA分子。

[0108] 本发明还提供了一种组合物,其包含如上文所述的构建体和生理上可接受的赋形剂。

[0109] 本发明还提供了一种用于治疗疾病或病症的如上文所述的构建体。

[0110] 本发明还提供了如上文所述的构建体在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

[0111] 本发明还提供了一种治疗疾病或病症的方法,其包含将如上文所述的构建体施用于需要治疗的个体。优选地,在此种方法中,将构建体经皮下或静脉内施用于个体。此外,在此种方法中,在体内施用后,构建体分解以得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子,其分别靶向从一个或多个靶基因转录的RNA的第一和第二部分,该靶基因可以相同或不同,其中第一核酸靶向分子调节RNA的第一部分的表达,并且第二核酸靶向分子调节RNA的第二部分的表达。

[0112] 本发明还提供了如上文所述的构建体作为化妆品的用途。

[0113] 本发明还提供了如上文所述的构建体在研究中作为基因功能分析工具的用途。

[0114] 本发明还提供了一种制备如上文所述的构建体的工艺。此种工艺通常包含:

[0115] (i) 合成以下中的每一个:

[0116] (a) 第一核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第一部分至少部分地互补;

[0117] (b) 第二核酸部分,其与从靶基因转录的RNA的至少第二部分至少部分地互补,所述靶基因可以与(a)中定义的靶基因相同或不同;

[0118] (c) 第三核酸部分,其与(a)的第一核酸部分至少部分地互补;

[0119] (d) 第四核酸部分,其与(b)的第二核酸部分至少部分地互补;

[0120] (ii) 使(a)和(b)的至少第一和第二核酸部分在体外接触,从而形成包含(a)和(b)的第一和第二核酸部分的第一核酸双链体区域;

[0121] (iii) 使(c)和(d)的至少第三和第四核酸部分在体外接触,从而形成包含(c)和(d)的第三和第四核酸部分的第二核酸双链体区域;

[0122] (iv) 在体外形成包含至少第一和第二核酸双链体区域的核酸构建体。

[0123] 优选地,根据本发明的工艺进一步包含从构建体生成至少第一和第二核酸靶向分子,其中第一核酸靶向分子能够调节(a)的靶基因的表达,并且包含或衍生自(a)的至少第一核酸部分,并且其中第二核酸靶向分子能够调节(b)的靶基因的表达,并且包含或衍生自(b)的第二核酸部分。通常,在体内施用后,生成至少第一和第二核酸靶向分子。

[0124] 优选地,在根据本发明的工艺中,在体内施用后,存在于构建体中的不稳定官能团被切割,从而生成至少第一和第二离散型核酸靶向分子。不稳定官能团可以包含一个或多个未经修饰的核苷酸,由此不稳定官能团的一个或多个未经修饰的核苷酸合适地表示构建体内的一个或多个切割位置,由此在体内施用后,构建体在一个或多个切割位置处被切割,从而得到至少第一和第二离散型核酸靶向分子。

[0125] 合适地,在根据本发明的工艺中,切割位置分别位于构建体内,使得在切割后,第一离散型核酸靶向分子包含或衍生自第一核酸双链体区域,并且第二离散型核酸靶向分子包含或衍生自第二核酸双链体区域。

[0126] 图1是根据本发明的多寡核苷酸纳米结构单元组装(来自单个合成的单独寡核苷酸组分)的基本概念、其应用和作用方式的示意性描绘。(A) 首先,按照设计序列和化学过程单独地合成单个寡核苷酸。(B) 然后,根据预先设计的方案,在有利于纳米结构形成的条件下,在体外(在管中)混合寡核苷酸。(C) 然后,将形成的纳米结构引入至细胞或整个生物体内,其中,在暴露于生物环境(例如,生物流体和/或细胞内的核酸酶)时,它们分解以产生能够调节靶基因的表达(上调或下调)的生物活性分子,如siRNA或/和反义寡核苷酸。

[0127] 图2提供了根据本发明的、由2至4个寡核苷酸构成的相对简单的寡核苷酸纳米结

构的实例。区段(1)与靶序列1互补。区段(2)与区段(1)至少部分地互补。区段(3)与靶序列2互补,并且区段(4)与区段(3)至少部分地互补。星号(5)表示段(1)与(4)和/或(2)与(3)之间的“很有可能的”连接。如果对区段(1)、(2)、(3)和(4)进行化学修饰(例如,通过2'F、2'Ome、LNA修饰以增加对核酸酶的抗性),则星号(5)可以简单地表示未经修饰的RNA或DNA核苷酸。否则,该星号可以是一些其它接头。组分(6)表示任选的递送部分(例如,GalNAc、胆固醇等)。图2的上部分所描绘的纳米结构是在体外(在管中)合成和组装的。在引入至生物环境(暴露于细胞外和/或细胞内生物流体)后,“很有可能的”接头/核苷酸被切割,并且纳米结构分解成功能性基因表达调节剂(例如,siRNA)。在该特定情况下,生成两个单独的不同siRNA(图2的下部分)。

[0128] 图3提供了根据本发明的多单元寡核苷酸纳米结构的另一实例。除了区段(1)与(4)以及(2)与(3)没有物理地(共价地)彼此结合之外,图3与图2中描绘的结构有些类似。因此,该纳米结构由四个不同的寡核苷酸组分构成。在区段(1)与(3)之间也存在部分互补,在该情况下,也用星号(5)突出显示。如果在对区段(1)、(2)、(3)和(4)进行化学修饰(例如,通过2'F、2'Ome、LNA修饰以增加对核酸酶的稳定性)时,则星号(5)表示具有“很有可能的”位置的区段(例如,未经修饰的RNA或DNA核苷酸)。在该特定情况下,靶向/递送部分(6)(例如,GalNAc、胆固醇等)衔接(任选地)至区段(2)和(4)的不同部分。图3的上部分所描绘的纳米结构是在体外(在管中)合成和组装的。在引入至生物环境(暴露于细胞外和/或细胞内生物流体)后,“很有可能的”核苷酸被切割,并且纳米结构分解成功能性基因表达调节剂(例如,siRNA)。在该特定情况下,生成两个单独的不同siRNA(图3的下部分)。此种siRNA中的过客链将比常规siRNA中的过客链(18至21个核苷酸)稍短(可以短至8个核苷酸)。

[0129] 图4提供了根据本发明的多单元寡核苷酸纳米结构的另一实例。除了接合两倍之多的组分之外,它在概念上与图2中描绘的纳米结构类似。在该特定情况下,在暴露于生物环境时,纳米结构将分解成四个不同的siRNA。

[0130] 图5A是根据本发明的更复杂和更高级的多单元寡核苷酸纳米结构的实例的示意性描绘。如在先前的实例中,纳米结构旨在由多个寡核苷酸组分在体外(在管中)组装,并且在暴露于生物环境(例如,引入至动物、细胞内并且暴露于细胞外或/和细胞内生物流体)时得到多个活性分子(在该情况下是siRNA)。该结构由多个单独的寡核苷酸组成,寡核苷酸的总数目从两个至更多个变化。为了便于使本发明直观化,在本特定方案中,该结构由四个寡核苷酸(1)、(2)、(3)和(4)构成。寡核苷酸中的每一个均含有三个区段:就寡核苷酸(2)而言,“靶向末端区段”或TTS,如(5)所例示;“靶向内部区段”或TIS,如(6)所例示;以及“衔接子末端区段”或ATS,如(7)所例示。邻近寡核苷酸通过一个寡核苷酸的TTS与另一邻近寡核苷酸的ATS之间的互补相互作用彼此连接。在该方案中,最后寡核苷酸(4)的ATS与第一寡核苷酸(1)的TTS形成互补相互作用,这由线和箭头(8)示意性地描绘,以形成闭合结构,其中寡核苷酸中的每一个均基本上相当于构造组分。每一个寡核苷酸的TTS以5'-端开始,并且每一个寡核苷酸的ATS以3'-端结束。每个寡核苷酸的长度可以从20至50个核苷酸变化,TTS的长度从5至24个核苷酸变化,TIS的长度从1至20个核苷酸变化,并且ATS的长度从5至24个核苷酸变化。单个和每个寡核苷酸的TTS和TIS一起包含与靶向序列(例如mRNA、lncRNA等)至少部分地互补的连续序列(用极粗线突出显示)。在某些情况下,与靶标互补的序列可以延伸至部分或整个ATS区段中。用星号(9)描绘的“很有可能的”连接结合在构造块中的每一

个的TIS和ATS的连接处。如果,在对寡核苷酸进行化学修饰以增加对核酸酶的稳定性(例如,使用2'F、2'Ome、LNA等)时,则“很有可能的”连接可以简单地是未修饰的核苷酸(RNA或/和DNA)。构建体可以靶向同一靶向转录物(例如,mRNA、lncRNA等)内的不同靶标、或不同转录物(例如,mRNA、lncRNA等)中的不同靶向序列。在该特定情况下,任选的靶向/递送部分(10)(例如,GalNAc、胆固醇等)附接至构造寡核苷酸块中的每一个。

[0131] 图5B描绘了图5A所描绘的纳米构建体暴露于生物环境(例如,引入至动物、细胞内并且暴露于细胞外或/和细胞内生物流体)的结果。“很有可能的”连接(图5A中的星号(9))将受到核酸酶攻击,在该特定情况下,导致纳米结构分解为四个单独且不同的siRNA。最终的siRNA可能含有比常规siRNA(18至21个核苷酸)更短的过客链(短至8个核苷酸)。

[0132] 本文所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,并不旨在限制本发明。如本文所用,“和/或”包括相关联项目中的一个或多个的任何和所有组合。如本文所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”旨在包括复数形式以及单数形式。将进一步理解的是,当在本说明书中使用术语“包含(comprises和/或comprising)”指定所述特征、步骤、操作、元件和/组分的存在,但是并不排除一个或多个其它特征、步骤、操作、元件、组分和/或其组的存在和添加。

[0133] 除非另有定义,否则本文所用的所有术语(包括技术和科学术语)具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。将进一步理解的是,如在常用词典中定义的那些术语应被解释为具有与其在相关领域和本公开的背景下的含义一致的含义,并且将不以理想化或过于正式的含义来解释,除非本文明确如此定义。

[0134] 在描述本发明时,将理解的是,公开了许多特征、步骤、操作、元件和/或组分。这些中的每一个都具有单独的益处,并且每个也可以与其它公开的特征、步骤、操作、元件和/或组分中的一个或多个、或在某些情况下与所有结合使用。因此,为了清楚起见,本说明将避免以不必要的方式重复各个特征、步骤、操作、元件和/或组分的每种可能的组合。然而,本说明书应被理解为,此类组合完全在本发明的范围内。

[0135] 以上讨论的具体的附图、以及以下的具体实施例和相关联的表格和附图是出于解释的目的,阐述了许多具体细节以便提供对本发明的透彻理解。然而,对于本领域技术人员来说显而易见的是,本发明可以在没有这些具体细节的情况下实施,因此如本文中所阐述的权利要求不限于此类具体细节。因此,本公开应当被认为是本发明的范例,并且不旨在将本发明限制于由实例和附图说明的具体实施例。

[0136] 根据本发明的构建体的示范性特征如下:

[0137] 1) 含有多个(2个和更多个)寡核苷酸,其主要通过互补(Watson-Crick)相互作用结合在一起成为纳米结构;

[0138] 2) 任选地,可以添补其它(例如)共价结合,以构造纳米结构和/或添加各种配体(例如,递送/靶向部分);

[0139] 3) 本发明的寡核苷酸构建体主要包含化学修饰的核苷酸(例如,2'F、2'OMe、LNO、PNA、MOE、BNA、PMO、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等),大多是(但不仅仅是)增加对核酸酶的抗性;

[0140] 4) 纳米结构可能(但不一定)含有“很有可能的”组分(例如,化学接头、未经修饰的核苷酸等),其将允许纳米结构在暴露于某些生物环境(例如,暴露于细胞外和/或细胞内流

体)时分解;特定实例可以是(但不限于):a)在具有未修饰的核苷酸的位点,寡核苷酸主链被核酸酶切割;b)由于pH的变化(例如,在核内体中)导致化学键切割;

[0141] 5) 纳米结构预期在暴露于某些生物环境时会分解,以释放活性组分(例如,siRNA、反义寡核苷酸、小分子、肽等)来调节(上调或下调)细胞/生物体中的靶基因表达;

[0142] 6) 纳米结构可能(但不一定)含有递送/靶向部分(例如,Ga1NAc和/或其它碳水化合物、胆固醇、肽、小分子、其它物质),其通过接头(或通过其它手段)衔接至颗粒;

[0143] 7) 纳米结构可用于调节基因表达以研究基因功能、治疗各种疾病,或用于其它应用,包括但不限于化妆品和/或农业。

[0144] 因此,本发明包括纳米结构,其包含通过互补相互作用自组装的多个寡核苷酸,该多个寡核苷酸包含具有与一个或多个基因互补的序列的寡核苷酸。在本发明的一个特定实施例中,纳米结构能够在生物环境中(例如,在生物体内和/或在细胞内)分解成更简单的结构(例如,单个寡核苷酸或双链体)。本发明还包括包含此类纳米结构的组合物和使用该纳米结构的方法,该纳米结构用于调节基因表达以研究基因功能、治疗各种疾病,或用于其它应用,包括但不限于化妆品和/或农业。

[0145] 通过以下非限制性实例展示本发明的方面。

[0146] 实例

[0147] 表3和4以及图8列出了序列和由其形成的构建体,如以下实施例中所用。

[0148] 实例1:Hep3B细胞中的单一剂量转染

[0149] 将Hep3B细胞以每个孔15,000个细胞的密度在96孔板中孵育。本研究测试的化合物的最终浓度为50nM。使用Lipofectamine2000以每孔0.5 μ L进行反向转染。除了该测试化合物之外,还使用两个对照((XD-10064) TTR定向的siRNA和(XD-00033)aha-1定向的siRNA)。孵育持续时间为24小时。随后,分离mRNA并且使用bDNA测定(Quantigene1.0/2.0)对其进行定量。

[0150] 从该实验获得的结果的总结呈现在表1和图6中。

[0151] 表1:实例1的结果的总结

化合物编号	TMPRSS6	
	平均值	(SD)
常规#8	0.50	0.04
常规#9	0.28	0.01
常规#12	0.39	0.09
常规#15	0.33	0.01
常规#14	0.40	0.04
[0152] 二组合(Duo) 9+12 st+GN	0.31	0.02
二组合 9+12 unst-GN	0.20	0.01
三组合(Trio) 9+12+15 st+GN	0.44	0.02
二组合 9+12+15 unst-GN	0.24	0.01
五组合(Quinto) 8+9+12+15+14 st+GN	0.52	0.04
五组合 8+9+12+15+14 unst-GN	0.99	0.09
阴性对照 1	0.92	0.03
阴性对照 2	0.92	0.03

[0153] “unst”一对核酸酶不稳定的

[0154] “ST”一对核酸酶稳定的

[0155] “-gn”—不含GalNAc部分

[0156] “+gn”—具有GalNAc部分

[0157] 实例2:GalNAc偶联的化合物在原代肝细胞中的单一剂量直接孵育

[0158] 将原代小鼠肝细胞(批号MC830;ThermoFisherScientific)在96孔板中以每孔45,000个细胞的密度进行孵育。将本研究测试的化合物以500nM的最终浓度添加。除了该测试化合物之外,还使用两个对照:(XD-12171) TTR定向的siRNA和(XD-00033)aha-1定向的siRNA(没有Galnac用作阴性对照)。使用直接孵育转染(无转染脂质)方法。孵育持续时间为72小时。随后,分离mRNA并且使用bDNA测定(Quantigen1.0/2.0)对其进行定量。

[0159] 从该实验获得的结果的总结呈现在表2和图7中。

[0160] 表2:实例2的结果的总结

化合物编号	TMPRSS6	
	平均值	标准偏差
常规#8	0.28	0.05
常规#9	0.25	0.06
常规#12	0.39	0.08
常规#15	0.42	0.05
常规#14	0.32	0.04
[0161] 二组合 9+12 st+GN	0.30	0.03
二组合 9+12 unst-GN	0.79	0.23
三组合 9+12+15 st+GN	0.20	0.05
二组合 9+12+15 unst-GN	1.03	0.13
五组合 8+9+12+15+14 st+GN	0.21	0.01
五组合 8+9+12+15+14 unst-GN	0.83	0.20
阴性对照 1	0.78	0.15
阴性对照 2	0.97	0.18

[0162] “unst”—对核酸酶不稳定的

[0163] “ST”—对核酸酶稳定的

[0164] “-gn”—不含GalNAc部分

[0165] “+gn”—具有GalNAc部分

[0166] 实例3:剂量反应曲线

[0167] 针对TMPRSS6的根据本发明的构建体(具有和不具有切割位点)的剂量反应曲线示出在图9至25中。IC50/KD结果总结在表5中。

[0168] 进一步获得结果,以指导GalNAc偶联的化合物以60,000个细胞/孔在原代小鼠肝细胞中直接孵育。采用的浓度为500、166.67、55.56、18.52和6.17nM,直接孵育72小时。

[0169] 实例4:用肝溶酶体提取物处理的三组合分解成单个组分

[0170] 将基于序列号11加上序列号15加上序列号16的根据本发明的三重靶向偶联物(如表4中所列出的构建体XD-16860)在肝溶酶体提取物(Xenotech)中进行孵育,以示出预期在肝细胞中摄取构建体后发生的导致单一双链体的切割。

[0171] 孵育条件如下:

[0172] A) 裂解物1:3稀释,孵育时间30分钟、1小时、3小时

[0173] B) 未稀释的裂解物,孵育时间30分钟、1小时、3小时

[0174] 电泳条件如下:

- [0175] 非变性20%丙烯酰胺凝胶,1xTBE缓冲液,Ge1Red染色。
- [0176] 结果示出在图26中。
- [0177] 表3:使用的单链寡核苷酸

序列号 (S)	序列
1	puUfgUfaCfcCfuAfgGfaAfaUfaCfc
2	GfgUfaUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAf(NHC6)(GalNAc3)
3	paAfcCfaGfaAfgAfaGfcAfgGfuGfa
4	UfcAfcCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
5	pgCfaUfcUfuCfuGfgGfcUfuUfgGfc
6	GfcCfaAfaGfCfCfcAfgAfaGfaUfgCf(NHC6)(GalNAc3)
7	puGfuAfcCfcUfaGfgAfaAfuAfcCfa
8	UfgGfuAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAf(NHC6)(GalNAc3)
9	pcAfcAfgAfuGfuGfuCfGfcCfcCfg
10	CfgGfgGfuCfGfaAfcAfcAfuCfuGfuGf(NHC6)(GalNAc3)
11	paAfcCfaGfaAfgAfaGfcAfgsGfsusGfsAAfaGfCfCfcAfgAfaGfaUfgCf(NHC6)(GalNAc3)
12	pgCfaUfcUfuCfuGfgGfcUfusUfsGfsCCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
13	pAACCAGAAGAAGCAGGUGAAAGCCCCAGAAGAUGC
14	pGCAUCUUCUGGGCUUUGGCCUGCUUCUUCUGGUU
[0178] 15	pgCfaUfcUfuCfuGfgGfcUfusUfsGfsCAfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAf(NHC6)(GalNAc3)
16	puGfuAfcCfcUfaGfgAfaAfusAfsCfsCfACfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
17	pGCAUCUUCUGGGCUUUGGCAUUUCCUAGGGUACA
18	pUGUACCCUAGGAAAUACCACUGCUUCUUCUGGUU
19	puGfuAfcCfcUfaGfgAfaAfusAfsCfsCfAGfuGfGfaAfcAfcAfuCfuGfuGf(NHC6)(GalNAc3)
20	pcAfcAfgAfuGfuGfuCfGfcAfcCfsCfsGUfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAf(NHC6)(GalNAc3)
21	puUfgUfaCfcCfuAfgGfaAfasUfsCfsCCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
22	pUGUACCCUAGGAAAUACCAGUCGACACAUCUGUG
23	pCACAGAUGUGUCGACCCCGUUUCCUAGGGUACAA
24	pUUGUACCCUAGGAAAUACCUGCUUCUUCUGGUU
25	paAfcCfaGfaAfgAfaGfcAfgsGfsusGfsaAfaGfCfCfcAfgAfaGfaUfgCf(NHC6)(GalNAc3)
26	pgCfaUfcUfuCfuGfgGfcUfusUfsGfsCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
27	pgCfaUfcUfuCfuGfgGfcUfusUfsGfsCfuUfUfCfcUfaGfgGfuAfcAf(NHC6)(GalNAc3)
28	puGfuAfcCfcUfaGfgAfaAfusAfsCfsCfsCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)
29	puGfuAfcCfcUfaGfgAfaAfusAfsCfsCfsGfuGfGfaAfcAfcAfuCfuGfuGf(NHC6)(GalNAc3)
30	pcAfcAfgAfuGfuGfuCfGfcAfcCfsCfsGfuUfCfCfuAfgGfgUfaCfaAf(NHC6)(GalNAc3)
31	puUfgUfaCfcCfuAfgGfaAfasUfsCfsCfCfuGfCfUfuCfuUfcUfgGfuUf(NHC6)(GalNAc3)

- [0179] 表3密钥
- [0180] P=磷酸酯
- [0181] u、a、c、g=2'-甲基修饰的
- [0182] UF、Af、Cf、Gf=2'-氟修饰的
- [0183] U、A、C、G=未经修饰的
- [0184] S=硫代磷酸酯
- [0185] (NHC6)=接头
- [0186] (GalNAc3)=三价N-乙酰半乳糖胺
- [0187] 表4:基于本研究中使用的单链寡核苷酸的构建体密钥

[0188]	XD-16853	常规#8	序列号 1 加上序列号 2
	XD-16854	常规#9	序列号 3 加上序列号 4
	XD-16855	常规#12	序列号 5 加上序列号 6
	XD-16856	常规#15	序列号 7 加上序列号 8
	XD-16857	常规#14	序列号 9 加上序列号 10
	XD-16858	二组合/9+12/st+GN	序列号 11 加上序列号 12
		二组合/9+12/un-GN	序列号 13 加上序列号 14
	XD-16860	三组合/9+12+15/st+GN	序列号 11 加上序列号 15 加上序列号 16
		三组合/9+12+15/un-GN	序列号 13 加上序列号 17 加上序列号 18
	XD-16862	五组合/8+9+12+15+14/st+GN	序列号 21 加上序列号 11 加上序列号 15 加上序列号 19 加上序列号 20
		五组合/8+9+12+15+14/unst-GN	序列号 13 加上序列号 17 加上序列号 27 加上序列号 22 加上序列号 23 加上序列号 24
	XD-17364		序列号 25 加上序列号 26
	XD-17365		序列号 25 加上序列号 27 加上序列号 28
	XD-17366		序列号 25 加上序列号 27 加上序列号 29 加上序列号 30 加上序列号 31

[0189] 表5: IC₅₀/KD结果

[0190] siRNA编号	IC ₅₀ (nM)	最大值KD (%)
XD-16853	24.92	71%
XD-16854	8.25	68%
XD-16855	55.43	62%
XD-16856	n.a.	42%
XD-16857	511.81	51%
XD-16858	34.03	64%
XD-16860	44.97	68%
XD-16862	8.19	74%
XD-17364	61.19	62%
XD-17365	91.67	58%
XD-17366	59.58	60%

序列表

<110> D.萨马尔斯基 (Samarsky, Dmitry)

<120> 由多个寡核苷酸构成的通过与靶标的互补相互作用调控基因表达的多靶向核
酸构建体

<130> P287490W0

<150> US 62/738,222

<151> 2018-09-28

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 单链寡核苷酸 (Single-stranded oligonucleotide)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)

<223> phospho, 2'-甲基

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> 2'氟代

<220>

<221> 修饰的碱基

<222> (3) .. (3)

<223> gm

<220>

<221> misc_feature

<222> (4) .. (4)

<223> 2'氟代

<220>

<221> misc_feature

<222> (5) .. (5)

<223> 2'甲基

<220>

<221> misc_feature

<222> (6) .. (6)

<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2'氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2'甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2'氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (15)
<223> 2'甲基
<220>
<221> misc_feature

<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (17) .. (17)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<400> 1
uuguaccua ggaaauacc 19
<210> 2
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (2) .. (2)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 甲基
<220>

<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (6) .. (6)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (10) .. (10)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (12) .. (12)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (14) .. (14)
<223> gm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 氟代, NHC6 linker, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 2
- gguauuuccu agguuacaa 19
- <210> 3
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (3) .. (3)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2'氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2'氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2'氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2'甲基
- <400> 3
- aaccagaaga agcagguga 19
- <210> 4
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸 (Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 2'氟代

<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (2) .. (2)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (4) .. (4)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (6) .. (6)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2'氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2'氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2'氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (10) .. (10)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)

- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (12) .. (12)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (13) .. (13)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (14) .. (14)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (16) .. (16)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (18) .. (18)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 4
- ucaccugcuu cuucugguu 19
- <210> 5
- <211> 19
- <212> RNA

- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> phospho, 2'甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (3) .. (3)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (5) .. (5)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um

<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)

<223> cm
<400> 5
gcaucuucug ggcuuuggc 19
<210> 6
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (2) .. (2)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature

<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (10) .. (10)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (12) .. (12)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (15)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (17) .. (17)
<223> 2' 氟代
<220>

<221> 修饰的碱基
 <222> (18) .. (18)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19) .. (19)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 6
 gccaaagccc agaagaugc 19
 <210> 7
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2'甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3) .. (3)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (5) .. (5)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6) .. (6)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature

<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<400> 7
uguaccuag gaaauacca 19
<210> 8
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (2) .. (2)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (4) .. (4)
<223> um
<220>

<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (6) .. (6)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (10) .. (10)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (14) .. (14)
<223> gm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (16) .. (16)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (18) .. (18)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 8
- ugguauuucc uagguaca 19
- <210> 9
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (3) .. (3)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (19) .. (19)
- <223> gm
- <400> 9
- cacagaugug ucgaccccg 19
- <210> 10
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸 (Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 2' 氟代

<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (2) .. (2)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (4) .. (4)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (6) .. (6)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (10) .. (10)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)

- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (12) .. (12)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (13) .. (13)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (14) .. (14)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (16) .. (16)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (18) .. (18)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 10
- cggggucgac acaucugug 19
- <210> 11
- <211> 34
- <212> RNA

- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (5) .. (5)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (7) .. (7)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> gm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (11) .. (11)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> phosphorothioate linker
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature

- <222> (29) .. (29)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30) .. (30)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31) .. (31)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 11
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augc 34
 <210> 12
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 2' 氟代

<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature

<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> gm
<220>

<221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 12
 gcaucuucug ggcuuuggcc ugcucuucu gguu 34
 <210> 13
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 13
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augc 34
 <210> 14
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 14
 gcaucuucug ggcuuuggcc ugcucuucu gguu 34
 <210> 15

- <211> 34
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (3) .. (3)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (5) .. (5)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> gm
<220>

<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (29) .. (29)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (31) .. (31)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 15
- gcaucuucug ggcuuuggca uuuccuaggg uaca 34
- <210> 16
- <211> 34
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature

<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>

- <221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um

<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)

<223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 16
 uguacccuag gaaauaccac ugcucuucu gguu 34
 <210> 17
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 17
 gcaucuucug ggcuuuggca uuuccuaggg uaca 34
 <210> 18
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 18

uguacccuag gaaauaccac ugcuuuuuuu gguu 34
<210> 19
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (9) .. (9)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (11) .. (11)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (13) .. (13)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)

<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature

- <222> (28) .. (28)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (29) .. (29)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30) .. (30)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (31) .. (31)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 19
 uguacccuag gaaauaccag ucgacacauc ugug 34
 <210> 20
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (5) .. (5)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (11) .. (11)

- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> misc_feature
 <222> (31) .. (31)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33) .. (33)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 20
 cacagaugug ucgaccccggu uuccuaggggu acaa 34
 <210> 21
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2'甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3) .. (3)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature

<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (15)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (17) .. (17)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>

<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> um

<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<400> 21
uuguacccua gaaauaccc ugcucuucu gguu 34
<210> 22
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯(phosphate)
<400> 22
uguacccuag gaaauaccag ugcacacauc ugug 34
<210> 23
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯(phosphate)
<400> 23
cacagaugug ugcaccccg uuccuaggg ucaa 34
<210> 24
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯 (phosphate)
<400> 24
uuguaccua ggaaauaccc ugcuucuucu gguu 34
<210> 25
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸 (Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯 (phosphate), 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (11) .. (11)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代

<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)

- <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (27) .. (27)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (28) .. (28)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29) .. (29)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30) .. (30)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (31) .. (31)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 25
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augc 34
 <210> 26
 <211> 34
 <212> RNA

- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (3) .. (3)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (5) .. (5)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (11) .. (11)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature

- <222> (28) .. (28)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (29) .. (29)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30) .. (30)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (31) .. (31)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 26
 gcaucuucug ggcuuuggcc ugcucuucu gguu 34
 <210> 27
 <211> 34
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基

<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (3) .. (3)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)

<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature

<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> gm
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (31) .. (31)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 27
- gcaucuucug ggcuuuggca uuuccuaggg uaca 34
- <210> 28
- <211> 34
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2'甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)

<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature

- <222> (13) .. (13)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (21) .. (21)
- <223> um
- <220>

<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> gm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 28
- uguaccuag gaaauaccac ugcucuucu gguu 34
- <210> 29
- <211> 34
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (5) .. (5)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (21) .. (21)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (22) .. (22)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (23) .. (23)
- <223> 2' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (24) .. (24)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (25) .. (25)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (29) .. (29)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (31) .. (31)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)

<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<400> 29
uguacccuag gaaauaccag ucgacacauc ugug 34
<210> 30
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (5) .. (5)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (11) .. (11)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)

<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)

- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (29) .. (29)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (31) .. (31)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (33) .. (33)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 30

cacagaugug ucgacccccgu uuccuagggg acaa 34
<210> 31
<211> 34
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 单链寡核苷酸(Single-stranded oligonucleotide)
<220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (1)
<223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (11) .. (11)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (13) .. (13)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)

<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

- <222> (27) .. (27)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<400> 31
uuguaccua gaaauaccc ugcuuuuuuu gguu 34
<210> 32
<211> 38
<212> RNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 构建体 - conventional #8 (XD-16853)

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯 (phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (5) .. (5)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (7) .. (7)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (15)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (17) .. (17)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature

<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> um
<220>

- <221> misc_feature
 <222> (30) .. (30)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (31) .. (31)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (33) .. (33)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34) .. (34)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35) .. (35)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (36) .. (36)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (37) .. (37)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38) .. (38)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 32
 uuguaccua ggaauaccg guauuuccua gguuacaa 38
 <210> 33

- <211> 38
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 构建体 conventional #9 (XD-16854)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (5) .. (5)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (6) .. (6)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (7) .. (7)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>

<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (23) .. (23)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代

<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (35) .. (35)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (37) .. (37)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (38) .. (38)

<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)

<400> 33

aaccagaaga agcaggugau caccugcuuc uucugguu 38

<210> 34

<211> 38

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 构建体 conventional #12 (XD-16855)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (1)

<223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)

<223> 2' 氟代

<220>

<221> misc_feature

<222> (3) .. (3)

<223> 2' 甲基

<220>

<221> misc_feature

<222> (4) .. (4)

<223> 2' 氟代

<220>

<221> 修饰的碱基

<222> (5) .. (5)

<223> cm

<220>

<221> misc_feature

<222> (6) .. (6)

<223> 2' 氟代

<220>

<221> 修饰的碱基

<222> (7) .. (7)

<223> um

<220>

<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> gm

<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (25) .. (25)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (33) .. (33)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (35) .. (35)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

- <222> (37) .. (37)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (38) .. (38)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 34
 gcaucuucug ggcuuuggcg ccaaagccca gaagaugc 38
 <210> 35
 <211> 38
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 conventioal #15 (XD-16856)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2'甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3) .. (3)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (5) .. (5)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6) .. (6)
 <223> 2' 氟代

<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (9) .. (9)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (23) .. (23)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature

<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (31) .. (31)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (35) .. (35)
<223> um
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (36) .. (36)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (37) .. (37)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (38) .. (38)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 35
- uguacccuag gaaauaccuau gguauuuuccu aggguaca 38
- <210> 36
- <211> 38
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 构建体 conventional #14 (XD-16857)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2'甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (4) .. (4)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (5) .. (5)

<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

<222> (15) .. (15)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (19) .. (19)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (21) .. (21)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (23) .. (23)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>

<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (27) .. (27)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (29) .. (29)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (31) .. (31)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (35) .. (35)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (36) .. (36)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (37) .. (37)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (38) .. (38)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 36
- cacagaugug ucgacccgc ggggucgaca caucugug 38
- <210> 37
- <211> 68
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 构建体 Duo / 9 + 12 / st + GN (XD-16858)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2) .. (2)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (3) .. (3)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature

<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (21) .. (21)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (22) .. (22)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (23) .. (23)
- <223> 2' 氟代

<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (29) .. (29)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (31) .. (31)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)

<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (35) .. (35)
<223> phospho, gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (37) .. (37)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (38) .. (38)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (39) .. (39)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (40) .. (40)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (41) .. (41)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (42) .. (42)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (43) .. (43)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (44) .. (44)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (45) .. (45)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (46) .. (46)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (47) .. (47)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (48) .. (48)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (49) .. (53)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (51) .. (51)
- <223> gm

<220>
<221> misc_feature
<222> (52) .. (52)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (54) .. (54)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (55) .. (55)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (56) .. (56)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (57) .. (57)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (58) .. (58)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (61) .. (61)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)

- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (63) .. (63)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (64) .. (64)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (65) .. (65)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (66) .. (66)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (67) .. (67)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (68) .. (68)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <400> 37
- aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggccugcuuc 60
- uucugguu 68
- <210> 38
- <211> 68
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 构建体 Duo / 9 + 12 / unst - GN
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1) .. (1)
- <223> 磷酸酯(phosphate)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(35)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 38
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggccugcuuc 60
 uucugguu 68
 <210> 39
 <211> 102
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 Trio / 9 + 12 + 15 / st + GN (XD-16860)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3)..(3)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature

- <222> (7) .. (7)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8) .. (8)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (9) .. (9)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (10) .. (10)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (11) .. (11)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>

<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (29) .. (29)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (31) .. (31)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (35) .. (35)
- <223> phospho, gm
- <220>
- <221> misc_feature

<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (37) .. (37)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (38) .. (38)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (39) .. (39)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (40) .. (40)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (41) .. (41)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (42) .. (42)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (43) .. (43)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (44) .. (44)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (45) .. (45)
<223> gm
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (46) .. (46)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (47) .. (47)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (48) .. (48)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (49) .. (53)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (51) .. (51)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (52) .. (52)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (54) .. (54)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (55) .. (55)
- <223> um

<220>
<221> misc_feature
<222> (56) .. (56)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (57) .. (57)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (58) .. (58)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (61) .. (61)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (63) .. (63)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (64) .. (64)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (65) .. (65)

- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (66) .. (66)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (67) .. (67)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (68) .. (68)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (69) .. (69)
- <223> phospho, um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (70) .. (70)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (71) .. (71)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (72) .. (72)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (73) .. (73)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (74) .. (74)
- <223> 2' 氟代
- <220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (75) .. (75)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (76) .. (76)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (77) .. (77)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (78) .. (78)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (79) .. (79)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (80) .. (80)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (81) .. (81)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (82) .. (82)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (83) .. (83)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (87)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)

<220>
<221> misc_feature
<222> (84) .. (84)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (85) .. (85)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (86) .. (86)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (88) .. (88)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (89) .. (89)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (90) .. (90)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (91) .. (91)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (92) .. (92)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (93) .. (93)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (94) .. (94)

- <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (95) .. (95)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (96) .. (96)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (97) .. (97)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (98) .. (98)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (99) .. (99)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (100) .. (100)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (101) .. (101)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102) .. (102)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 39
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggcauuuccu 60
 aggguacaug uacccuagga aauaccacug cuucuucugg uu 102
 <210> 40
 <211> 102

<212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 Trio / 9 + 12 + 15 / unst - GN
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯 (phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35) .. (35)
 <223> 磷酸酯 (phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (69) .. (69)
 <223> 磷酸酯 (phosphate)
 <400> 40
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggcauuuccu 60
 aggguacaug uaccuagga aauaccacug cuucuucugg uu 102
 <210> 41
 <211> 170
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 Quinto / 8 + 9 + 12 + 15 + 14 / st + GN (XD-15862)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯 (phosphate), 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3) .. (3)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (7) .. (7)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (11) .. (11)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (13) .. (13)
<223> 2' 甲基
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (15)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (17) .. (17)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (21) .. (21)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (22) .. (22)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (23) .. (23)
- <223> 2' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (24) .. (24)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (25) .. (25)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (29) .. (29)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (31) .. (31)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)

<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<220>
<221> misc_feature
<222> (35) .. (35)
<223> phospho, 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (37) .. (37)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (38) .. (38)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (39) .. (39)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (40) .. (40)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (41) .. (41)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (42) .. (42)
<223> 2' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (43) .. (43)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (44) .. (44)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (45) .. (45)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (46) .. (46)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (47) .. (47)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (48) .. (48)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (49) .. (53)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (50) .. (50)
- <223> um

<220>
<221> misc_feature
<222> (52) .. (52)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (54) .. (54)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (55) .. (55)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (56) .. (56)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (57) .. (57)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (58) .. (58)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (61) .. (61)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)

- <223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (63) .. (63)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (64) .. (64)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (65) .. (65)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (66) .. (66)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (67) .. (67)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (68) .. (68)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (69) .. (69)
<223> phospho, gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (70) .. (70)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (71) .. (71)
<223> 2' 甲基
<220>

<221> misc_feature
<222> (72) .. (72)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (73) .. (73)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (74) .. (74)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (75) .. (75)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (76) .. (76)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (77) .. (77)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (78) .. (78)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (79) .. (79)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (80) .. (80)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (81) .. (81)
<223> cm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (82) .. (82)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (87)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (83) .. (83)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (84) .. (84)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (85) .. (85)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (86) .. (86)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (88) .. (88)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (89) .. (89)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (90) .. (90)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (91) .. (91)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (92) .. (92)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (93) .. (93)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (94) .. (94)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (95) .. (95)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (96) .. (96)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (97) .. (97)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (98) .. (98)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (99) .. (99)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (100) .. (100)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

- <222> (101) .. (101)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (102) .. (102)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (103) .. (103)
- <223> phospho, um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (104) .. (104)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (105) .. (105)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (106) .. (106)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (107) .. (107)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (108) .. (108)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (109) .. (109)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (110) .. (110)
- <223> 2' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (111) .. (111)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (112) .. (112)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (113) .. (113)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (114) .. (114)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (115) .. (115)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (116) .. (116)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (117) .. (121)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (117) .. (117)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (118) .. (118)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (119) .. (119)

<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (120) .. (120)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (122) .. (122)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (123) .. (123)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (124) .. (124)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (125) .. (125)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (126) .. (126)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (127) .. (127)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (128) .. (128)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (129) .. (129)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature

- <222> (130) .. (130)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (131) .. (131)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (132) .. (132)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (133) .. (133)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (134) .. (134)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (135) .. (135)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (136) .. (136)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (137) .. (137)
- <223> phospho, cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (138) .. (138)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (139) .. (139)
- <223> cm

<220>
<221> misc_feature
<222> (140) .. (140)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (141) .. (141)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (142) .. (142)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (143) .. (143)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (144) .. (144)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (145) .. (145)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (146) .. (146)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (147) .. (147)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (148) .. (148)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (149) .. (149)

<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (150) .. (150)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (151) .. (155)
<223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (151) .. (151)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (152) .. (152)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (153) .. (153)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (154) .. (154)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (156) .. (156)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (157) .. (157)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (158) .. (158)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature

<222> (159) .. (159)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (160) .. (160)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (161) .. (161)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (162) .. (162)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (163) .. (163)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (164) .. (164)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (165) .. (165)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (166) .. (166)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (167) .. (167)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (168) .. (168)
<223> 2' 氟代
<220>

<221> misc_feature
 <222> (169) .. (169)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (170) .. (170)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 41
 uuguacccua ggaaauaccc ugcuuucuucu gguuaaccag aagaagcagg ugaaagccca 60
 gaagaugcgc aucuucuggg cuuuggcauu uccuagggua cauguacccu aggaaauacc 120
 agucgacaca ucugugcaca gaugugucga ccccguuucc uaggguaaca 170
 <210> 42
 <211> 204
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 Quinto / 8 + 9 + 12 + 15 + 14 / unst - GN
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35) .. (35)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (69) .. (69)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (70) .. (70)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (71) .. (71)
 <223> 2' 甲基
 <220>

<221> misc_feature
<222> (72) .. (72)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (73) .. (73)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (74) .. (74)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (75) .. (75)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (76) .. (76)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (77) .. (77)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (78) .. (78)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (79) .. (79)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (80) .. (80)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (81) .. (81)
<223> cm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (82) .. (82)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (83)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (87)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (84) .. (84)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (85) .. (85)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (86) .. (86)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (87) .. (87)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (88) .. (88)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (89) .. (89)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (90) .. (90)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (91) .. (91)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (92) .. (92)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (93) .. (93)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (94) .. (94)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (95) .. (95)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (96) .. (96)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (97) .. (97)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (98) .. (98)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (99) .. (99)
<223> um
<220>
<221> misc_feature

- <222> (100) .. (100)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (101) .. (101)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102) .. (102)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (103) .. (103)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (137) .. (137)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (171) .. (171)
 <223> 磷酸酯(phosphate)
 <400> 42
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggcauuuccu 60
 aggguacagc aucuucuggg cuuuggcauu uccuagggua cauguacccu aggaaauacc 120
 agucgacaca ucugugcaca gaugugucga ccccguuucc uagguuacaa uuguacccua 180
 ggaaauaccc ugcuuucu gguu 204
 <210> 43
 <211> 68
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 XD-17364
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
 <220>

<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (3) .. (3)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (5) .. (5)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12) .. (12)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (13) .. (13)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14) .. (14)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (15) .. (19)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (15) .. (15)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (16) .. (16)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (17) .. (17)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (18) .. (18)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (19) .. (19)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20) .. (20)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (26) .. (26)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (27) .. (27)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (28) .. (28)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (29) .. (29)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature

- <222> (30) .. (30)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (31) .. (31)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (32) .. (32)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (33) .. (33)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (34) .. (34)
<223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<220>
<221> misc_feature
<222> (35) .. (35)
<223> phospho, 2'甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (36) .. (36)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (37) .. (37)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (38) .. (38)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (39) .. (39)
<223> cm

<220>
<221> misc_feature
<222> (40) .. (40)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (41) .. (41)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (42) .. (42)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (43) .. (43)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (44) .. (44)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (45) .. (45)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (46) .. (46)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (47) .. (47)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (48) .. (48)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (49) .. (53)

- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (51) .. (51)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (52) .. (52)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (53) .. (53)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (54) .. (54)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (55) .. (55)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (56) .. (56)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (57) .. (57)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature

<222> (58) .. (58)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (61) .. (61)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (63) .. (63)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (64) .. (64)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (65) .. (65)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (66) .. (66)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (67) .. (67)
<223> um
<220>

<221> misc_feature
 <222> (68)..(68)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 43
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggccugcuuc 60
 uucugguu 68
 <210> 44
 <211> 102
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 XD-17365
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> phospho, 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3)..(3)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> 2' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature

- <222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (19)
<223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> gm
<220>

<221> misc_feature
<222> (16) .. (16)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (29) .. (29)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (31) .. (31)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基

- <222> (35) .. (35)
- <223> 磷酸酯 (phosphate), gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (36) .. (36)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (37) .. (37)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (38) .. (38)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (39) .. (39)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (40) .. (40)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (41) .. (41)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (42) .. (42)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (43) .. (43)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (44) .. (44)
- <223> 2' 氟代
- <220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (45) .. (45)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (46) .. (46)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (47) .. (47)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (48) .. (48)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (49) .. (53)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (51) .. (51)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (52) .. (52)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (53) .. (53)
- <223> cm

<220>
<221> misc_feature
<222> (54) .. (54)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (55) .. (55)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (56) .. (56)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (57) .. (57)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (58) .. (58)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (61) .. (61)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (63) .. (63)

- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (64) .. (64)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (65) .. (65)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (66) .. (66)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (67) .. (67)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (68) .. (68)
- <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (69) .. (69)
- <223> phospho, um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (70) .. (70)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (71) .. (71)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (72) .. (72)
- <223> 2' 氟代
- <220>

<221> 修饰的碱基
<222> (73) .. (73)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (74) .. (74)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (75) .. (75)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (76) .. (76)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (77) .. (77)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (78) .. (78)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (79) .. (79)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (80) .. (80)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (81) .. (81)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (82) .. (82)
<223> 2' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (87)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (83) .. (83)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (84) .. (84)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (85) .. (85)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (86) .. (86)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (87) .. (87)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (88) .. (88)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (89) .. (89)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (90) .. (90)
- <223> 2' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (91) .. (91)

<223> 2' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (92) .. (92)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (93) .. (93)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (94) .. (94)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (95) .. (95)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (96) .. (96)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (97) .. (97)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (98) .. (98)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (99) .. (99)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (100) .. (100)
<223> 2' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

<222> (101) .. (101)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102) .. (102)
 <223> 2' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 44
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggcauuuccu 60
 aggguacaug uacccuagga aauaccacug cuucuucugg uu 102
 <210> 45
 <211> 170
 <212> RNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 构建体 XD-17366
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (1)
 <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> 3' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (3) .. (3)
 <223> cm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)
 <223> 3' 氟代
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5) .. (5)
 <223> 2' 甲基
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6) .. (6)

<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (7) .. (7)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (8) .. (8)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (9) .. (9)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (10) .. (10)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) .. (11)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (12) .. (12)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (13) .. (13)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (15) .. (15)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature

<222> (16) .. (16)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (17) .. (17)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (18) .. (18)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (19) .. (19)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (20) .. (20)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (21) .. (21)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (23) .. (23)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (24) .. (24)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (25) .. (25)
<223> cm
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (26) .. (26)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (27) .. (27)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (28) .. (28)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (29) .. (29)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (30) .. (30)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (31) .. (31)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32) .. (32)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (33) .. (33)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (34) .. (34)
- <223> 3' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (35) .. (35)

- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (36) .. (36)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (37) .. (37)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (38) .. (38)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (39) .. (39)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (40) .. (40)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (41) .. (41)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (42) .. (42)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (43) .. (43)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (44) .. (44)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

- <222> (45) .. (45)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (46) .. (46)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (47) .. (47)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (48) .. (48)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (49) .. (53)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (49) .. (49)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (50) .. (50)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (51) .. (51)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (52) .. (52)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (53) .. (53)
- <223> cm
- <220>

<221> misc_feature
<222> (54) .. (54)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (55) .. (55)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (56) .. (56)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (57) .. (57)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (58) .. (58)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (59) .. (59)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (60) .. (60)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (61) .. (61)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (62) .. (62)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (63) .. (63)
<223> gm

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (64) .. (64)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (65) .. (65)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (66) .. (66)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (67) .. (67)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (68) .. (68)
- <223> 3' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (69) .. (69)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (70) .. (70)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (71) .. (71)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (72) .. (72)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基

<222> (73) .. (73)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (74) .. (74)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (75) .. (75)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (76) .. (76)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (77) .. (77)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (78) .. (78)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (79) .. (79)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (80) .. (80)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (81) .. (81)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (82) .. (82)
<223> 3' 氟代
<220>

- <221> misc_feature
- <222> (83) .. (87)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (83) .. (83)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (84) .. (84)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (85) .. (85)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (86) .. (86)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (87) .. (87)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (88) .. (88)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (89) .. (89)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (90) .. (90)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (91) .. (91)
- <223> 3' 氟代

<220>
<221> misc_feature
<222> (92) .. (92)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (93) .. (93)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (94) .. (94)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (95) .. (95)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (96) .. (96)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (97) .. (97)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (98) .. (98)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (99) .. (99)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (100) .. (100)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (101) .. (101)

<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (102)..(102)
<223> 3' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
<220>
<221> misc_feature
<222> (103)..(103)
<223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (104)..(104)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (105)..(105)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (107)..(107)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (108)..(108)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (109)..(109)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (110)..(110)
<223> 3' 氟代
<220>

- <221> 修饰的碱基
- <222> (111) .. (111)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (112) .. (112)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (113) .. (113)
- <223> um
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (114) .. (114)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (115) .. (115)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (116) .. (116)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (117) .. (121)
- <223> 硫代磷酸酯连接 (phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (117) .. (117)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (118) .. (118)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (119) .. (119)
- <223> cm

<220>
<221> misc_feature
<222> (120) .. (120)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (121) .. (121)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (122) .. (122)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (123) .. (123)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (124) .. (124)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (125) .. (125)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (126) .. (126)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (127) .. (127)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (128) .. (128)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (129) .. (129)

- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (130) .. (130)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (131) .. (131)
- <223> gm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (132) .. (132)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (133) .. (133)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (134) .. (134)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (135) .. (135)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (136) .. (136)
- <223> 3' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (137) .. (137)
- <223> 磷酸酯(phosphate), 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (138) .. (138)
- <223> 3' 氟代
- <220>

<221> 修饰的碱基
<222> (139) .. (139)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (140) .. (140)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (141) .. (141)
<223> 2' 甲基
<220>
<221> misc_feature
<222> (142) .. (142)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (143) .. (143)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (144) .. (144)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (145) .. (145)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (146) .. (146)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (147) .. (147)
<223> gm
<220>
<221> misc_feature
<222> (148) .. (148)
<223> 3' 氟代

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (149) .. (149)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (150) .. (150)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (151) .. (151)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (151) .. (155)
- <223> 硫代磷酸酯连接(phosphorothioate linkage)
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (152) .. (152)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (153) .. (153)
- <223> 2' 甲基
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (154) .. (154)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (155) .. (155)
- <223> cm
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (156) .. (156)
- <223> 3' 氟代
- <220>
- <221> 修饰的碱基
- <222> (157) .. (157)

<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (158) .. (158)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (159) .. (159)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> misc_feature
<222> (160) .. (160)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (161) .. (161)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (162) .. (162)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (163) .. (163)
<223> um
<220>
<221> misc_feature
<222> (164) .. (164)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基
<222> (165) .. (165)
<223> cm
<220>
<221> misc_feature
<222> (166) .. (166)
<223> 3' 氟代
<220>
<221> 修饰的碱基

<222> (167) .. (167)
 <223> gm
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (168) .. (168)
 <223> 3' 氟代
 <220>
 <221> 修饰的碱基
 <222> (169) .. (169)
 <223> um
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (170) .. (170)
 <223> 3' 氟代, NHC6-接头, 三价的N-乙酰基-半乳糖胺(trivalent N-acetylgalactosamine)
 <400> 45
 aaccagaaga agcaggugaa agcccagaag augcgcaucu ucugggcuuu ggcauuuccu 60
 aggguacaug uaccuagga aauaccaguc gacacaucug ugcacagaug ugucgacccc 120
 guuuccuagg guacaauugu acccuaggaa auaccugcu ucuucugguu 170

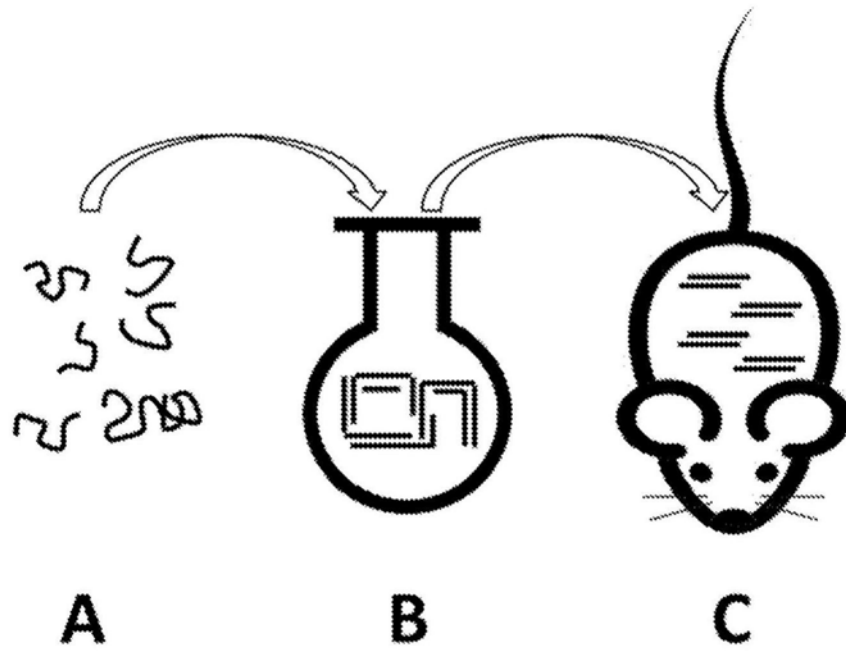


图1

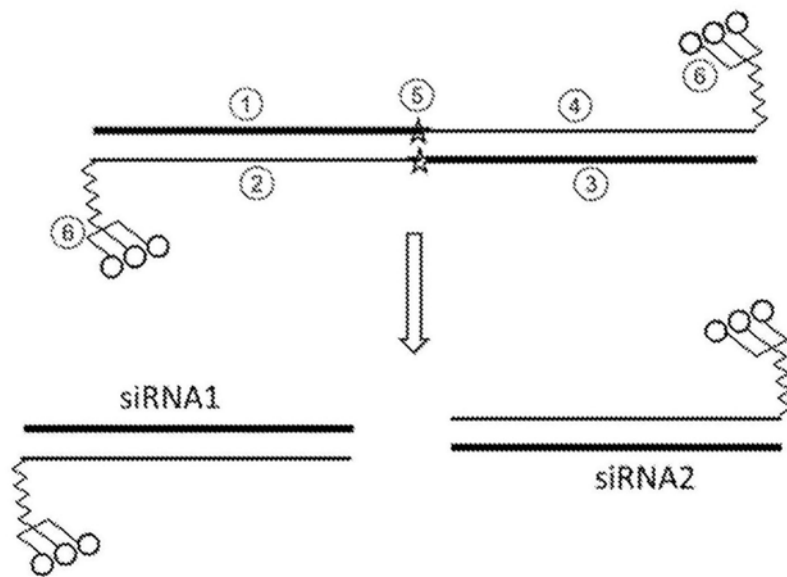


图2

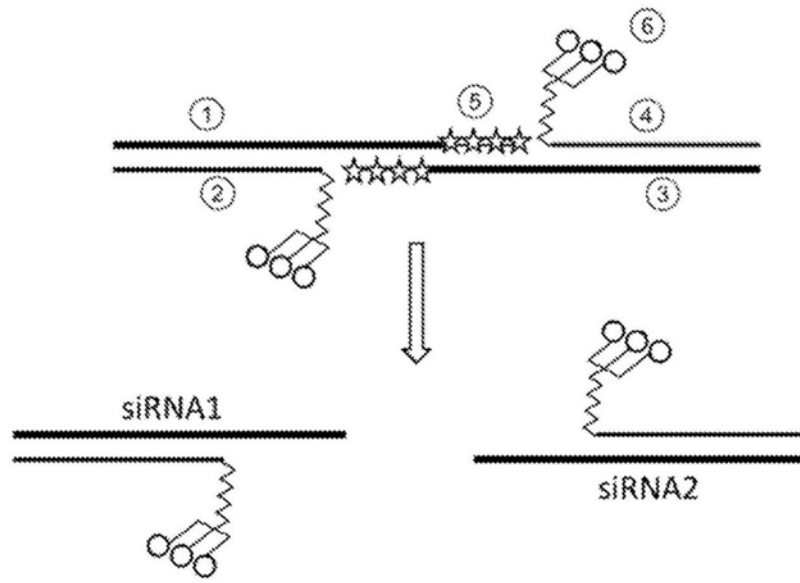


图3

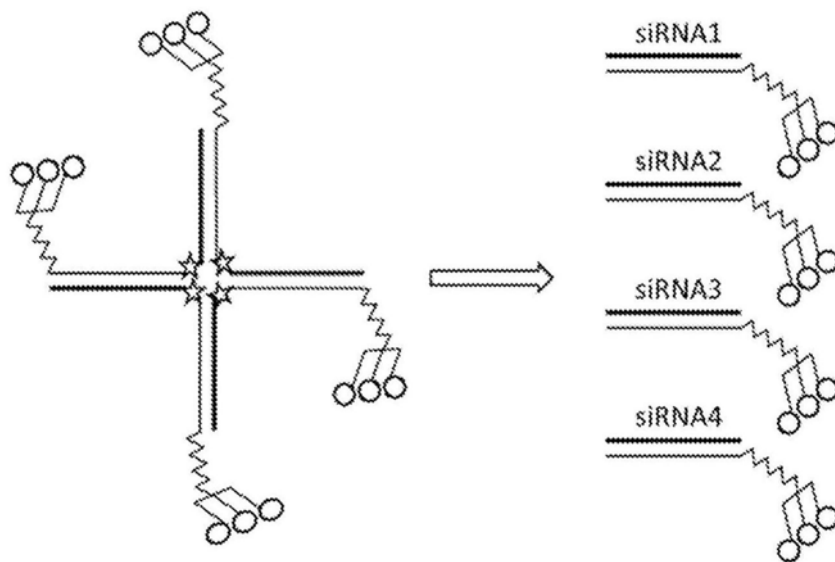


图4

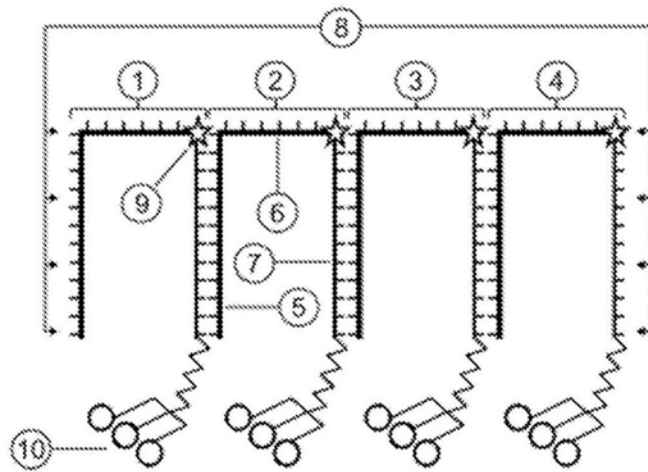


图5A

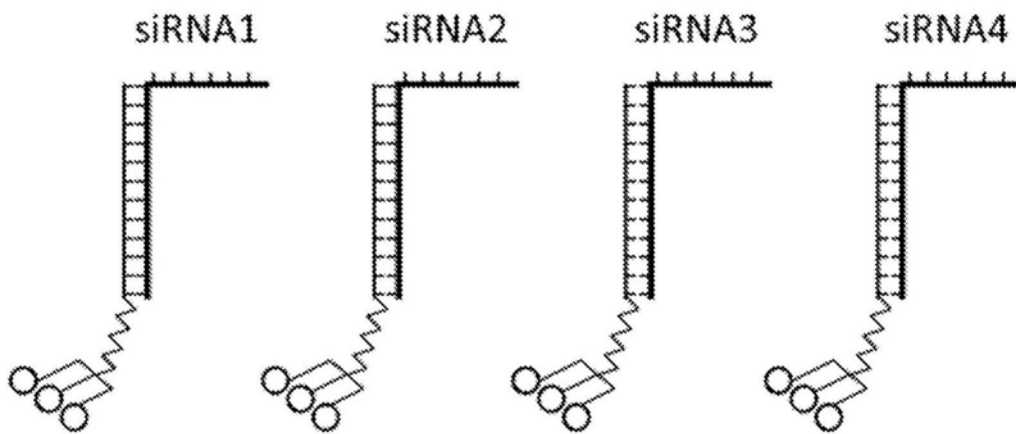


图5B

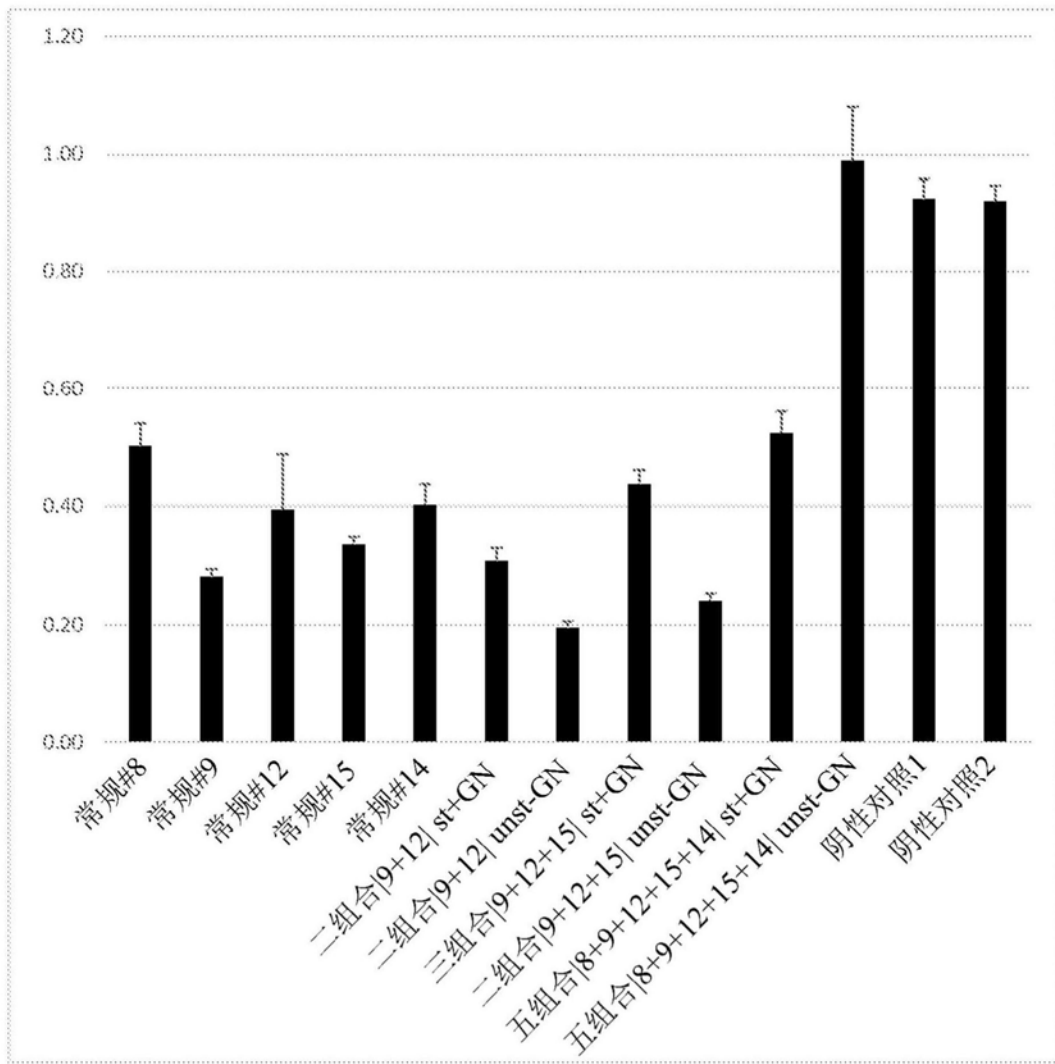


图6

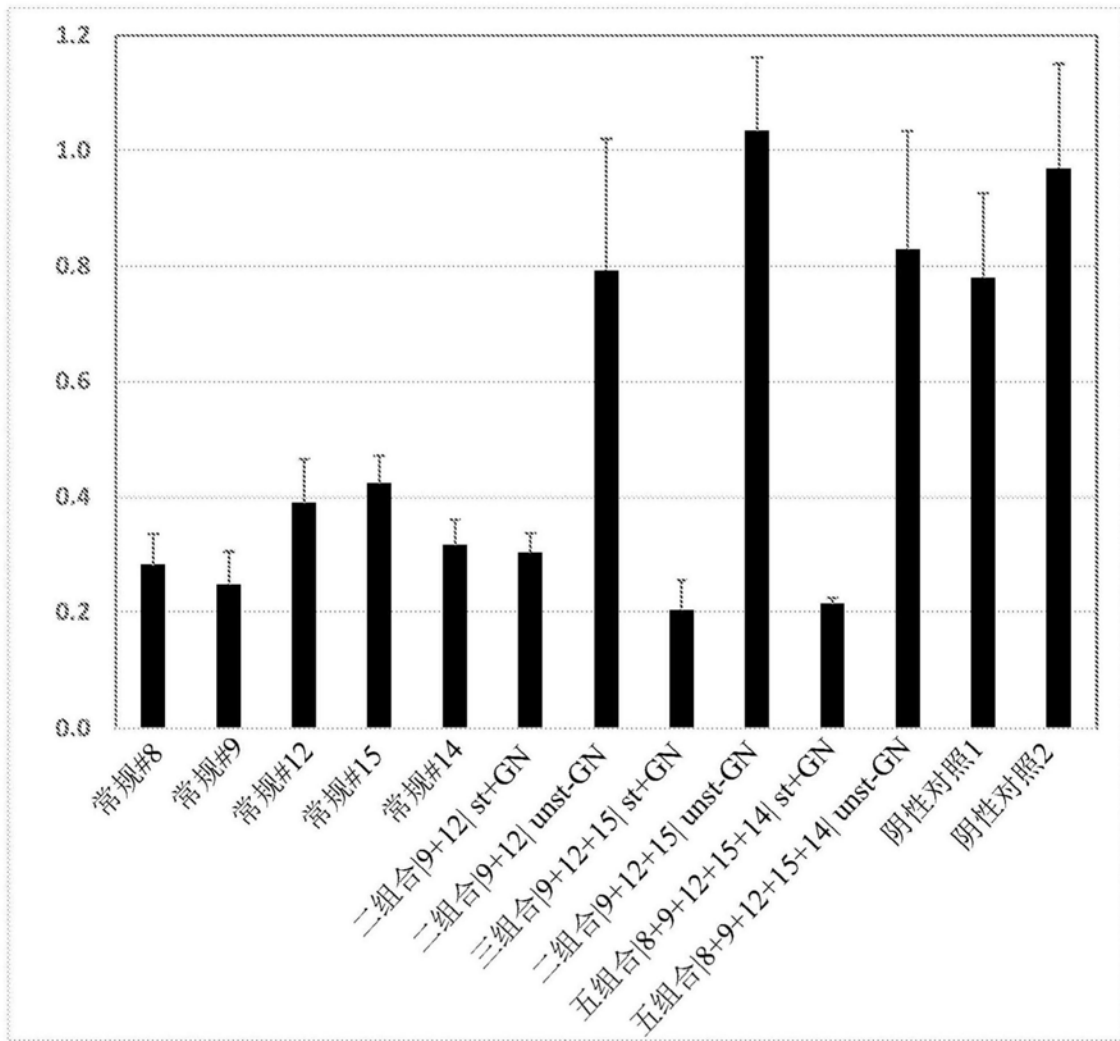


图7

常规构建体

#8
 5' U U G U A C C C U A G G A A U A C C 3'
 + + + + + + + + + + + + + + + +
 GN a a c a u g g a u c c u u a u g g 5'

#9
 5' A A C C A G A A G C A G G U G A 3'
 + + + + + + + + + + + + + + + +
 GN u u g g u c c u u c c g u c c a c c u 5'

#12
 5' G C A U C U U C U G G G C U U U G G C 3'
 + + + + + + + + + + + + + + + +
 GN c g u a g a a g a c c c c g a a a c c c g 5'

#15
 5' U G U A C C C U A G G A A U A C C A 3'
 + + + + + + + + + + + + + + + +
 GN a c a u g g a u c c u u a u g g u 5'

#14
 5' C A C A G A U G U G U C G A C C C C G 3'
 + + + + + + + + + + + + + + + +
 GN g u g u c u a c c a c a g c u g g g g c c 5'

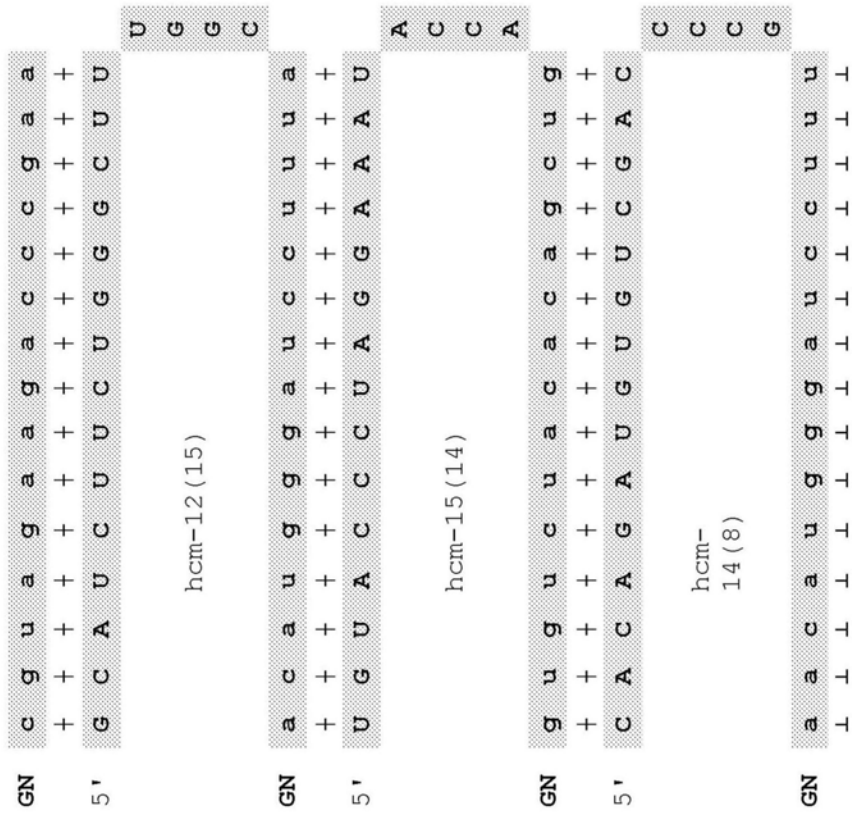


图8

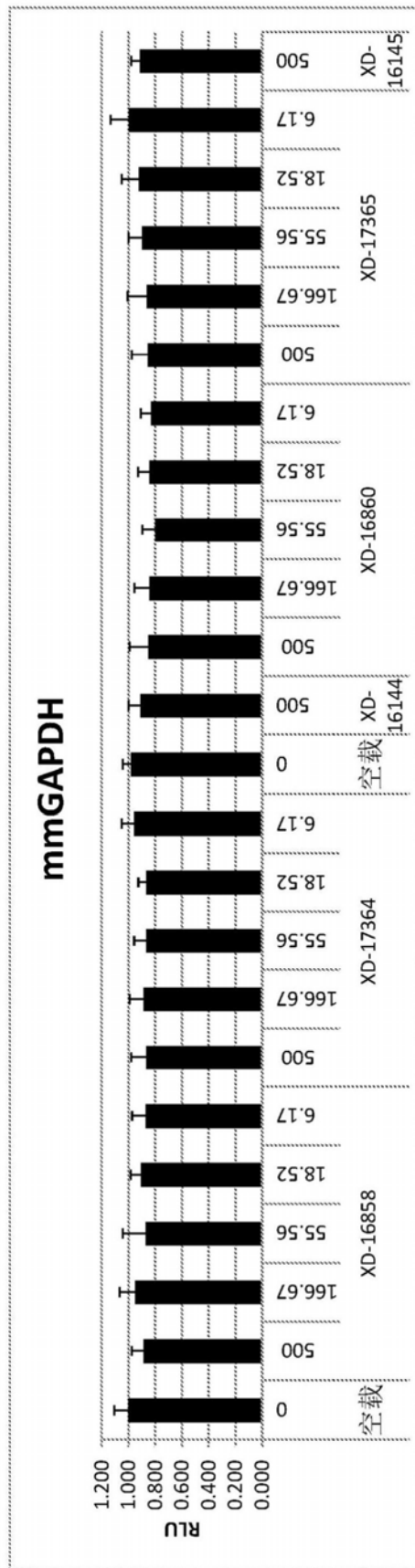


图9

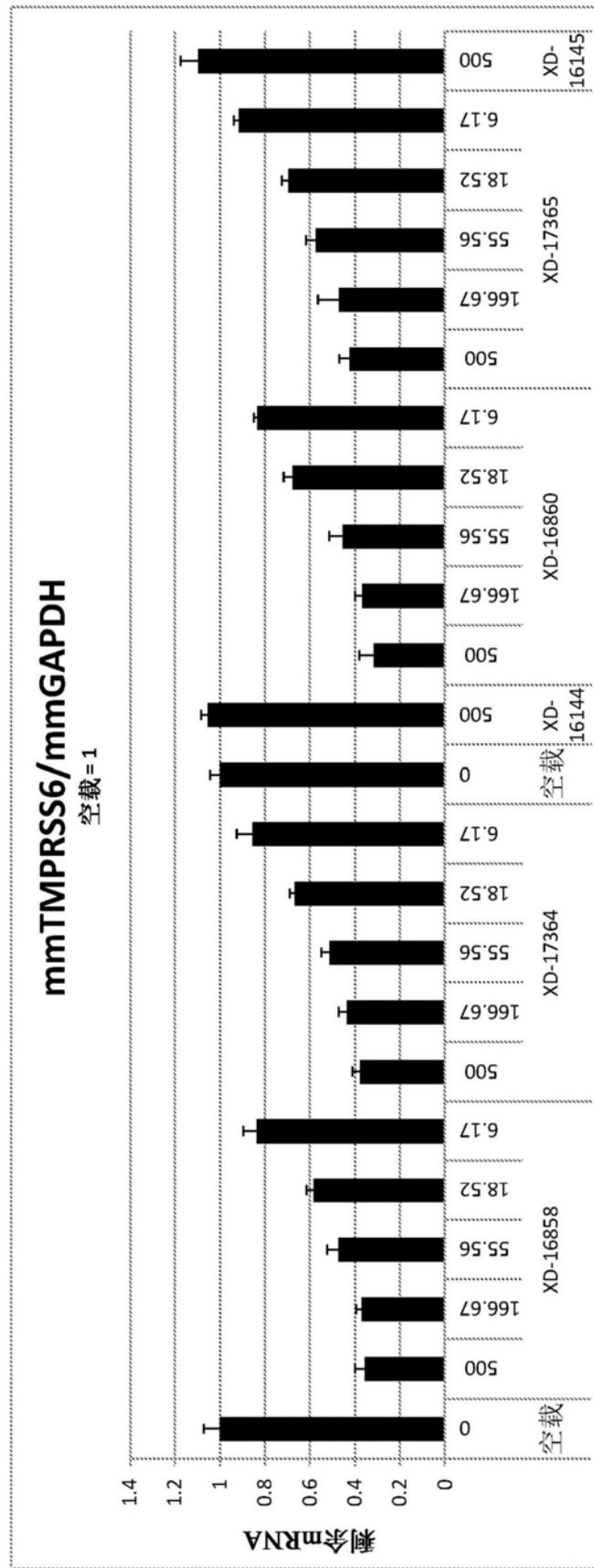


图10

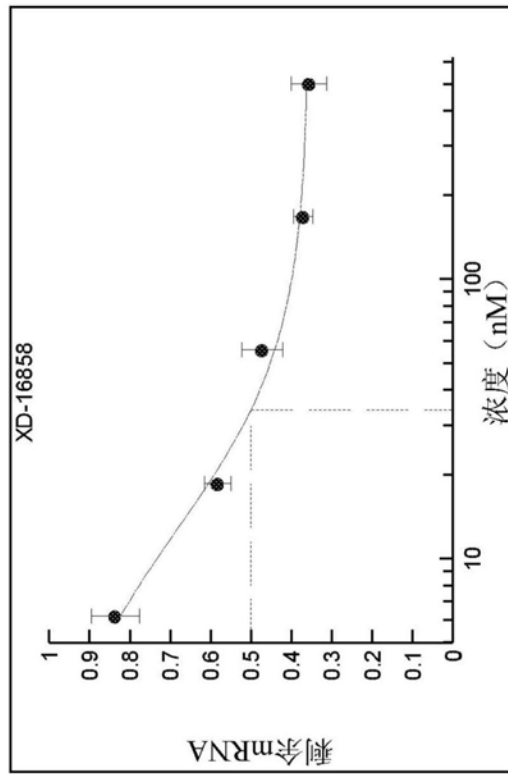


图11

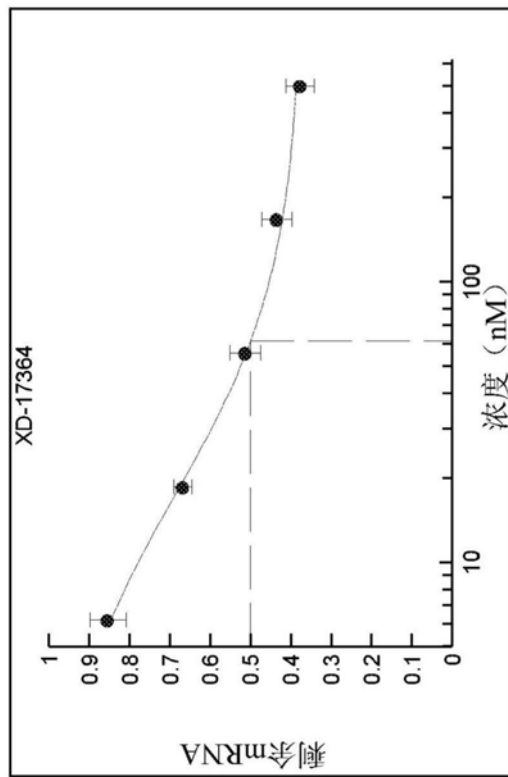


图12

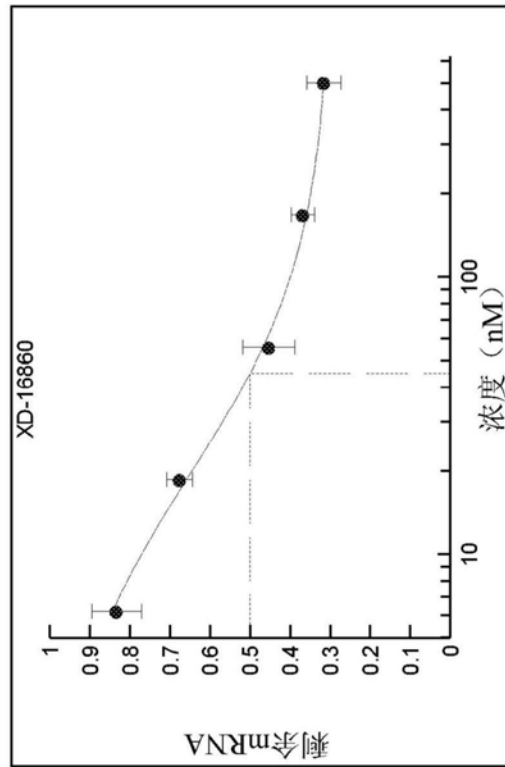


图13

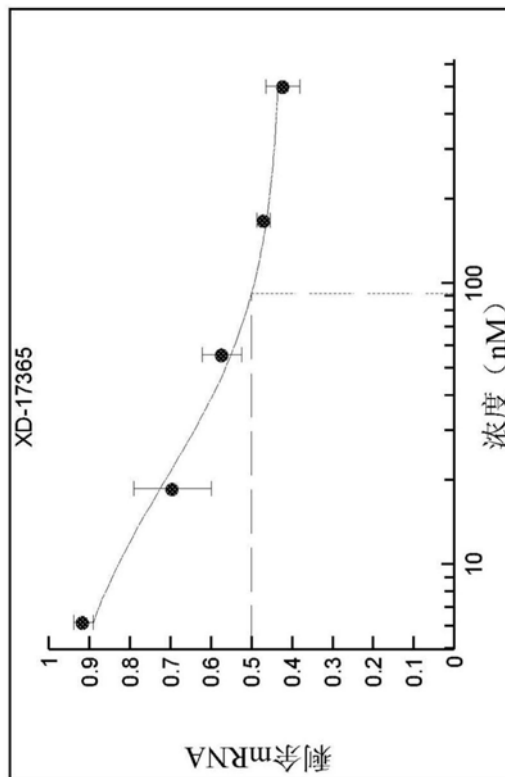


图14

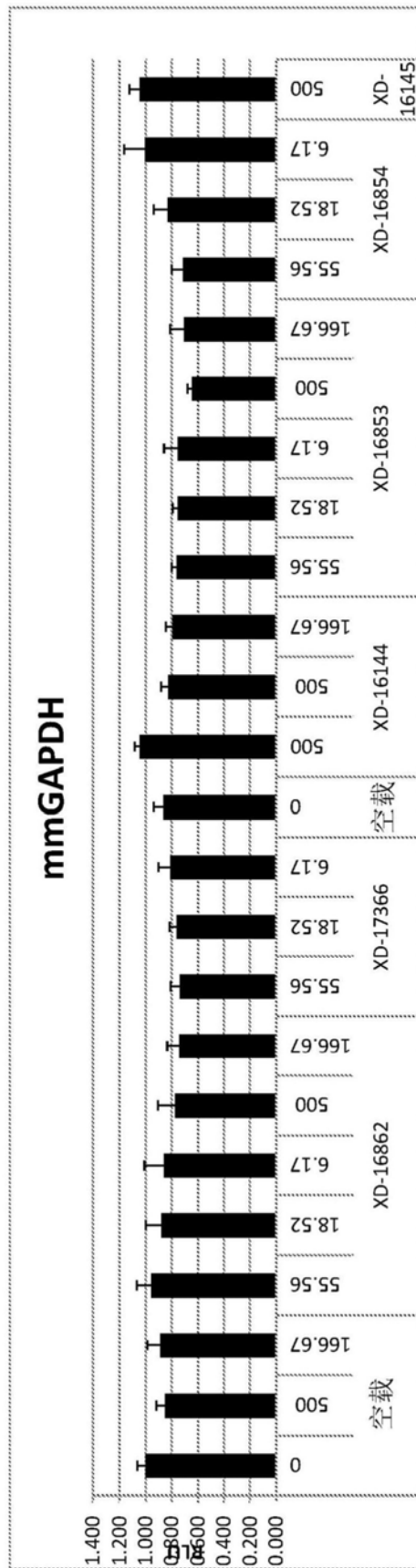


图15

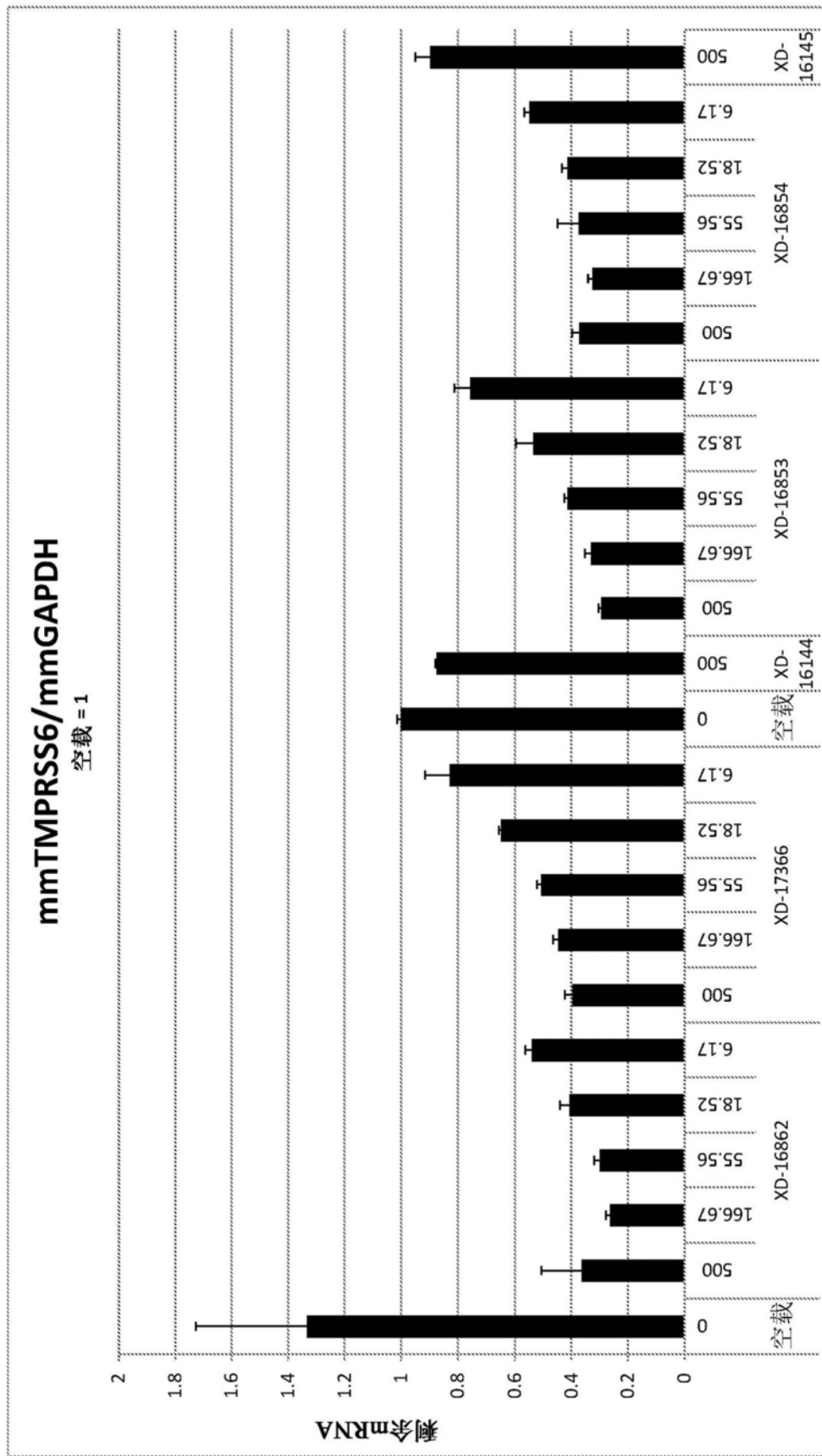


图16

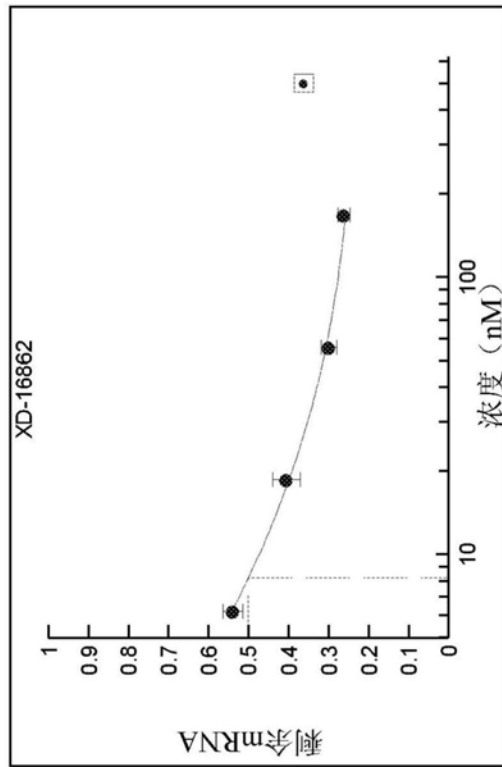


图17

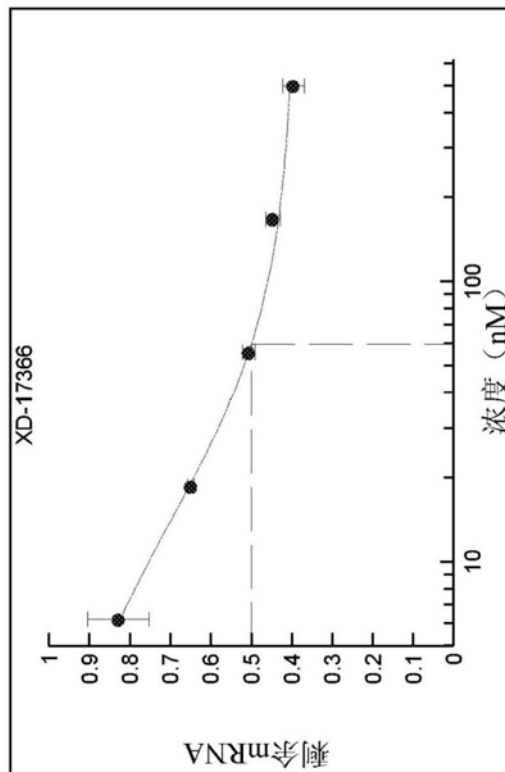


图18

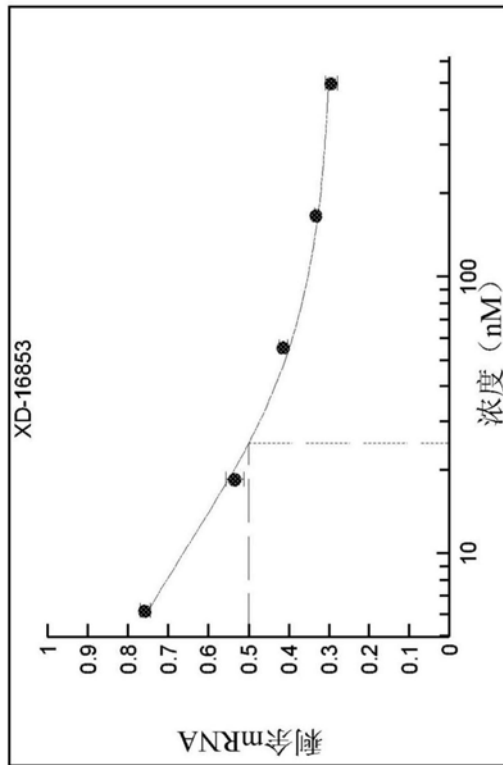


图19

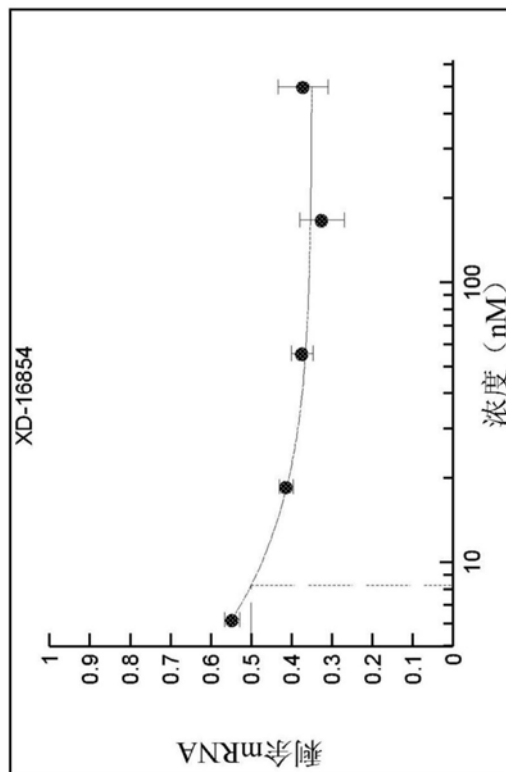


图20

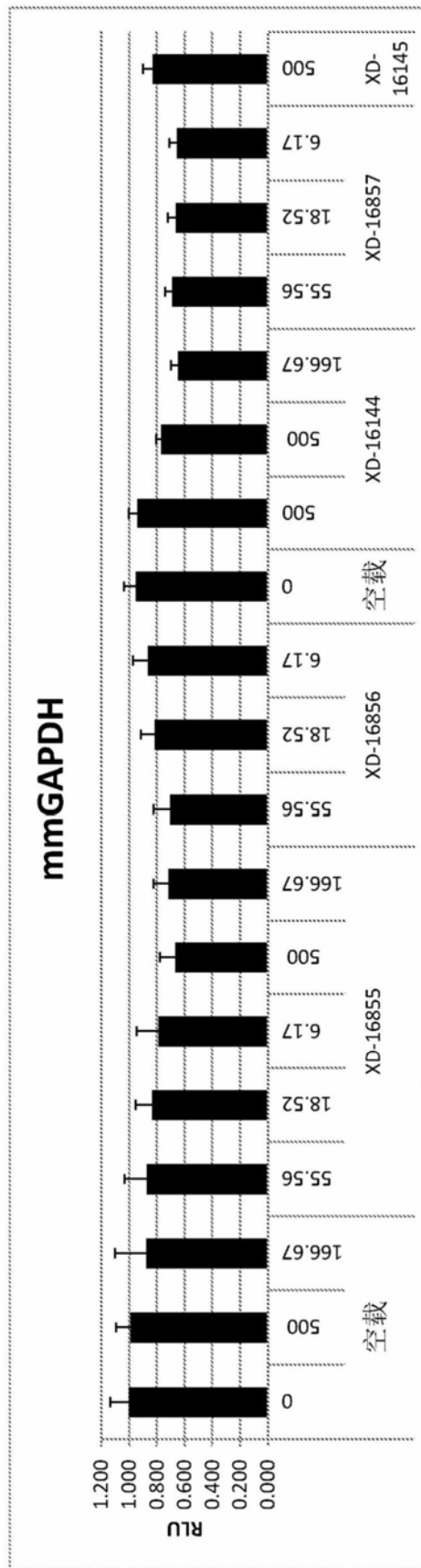


图21

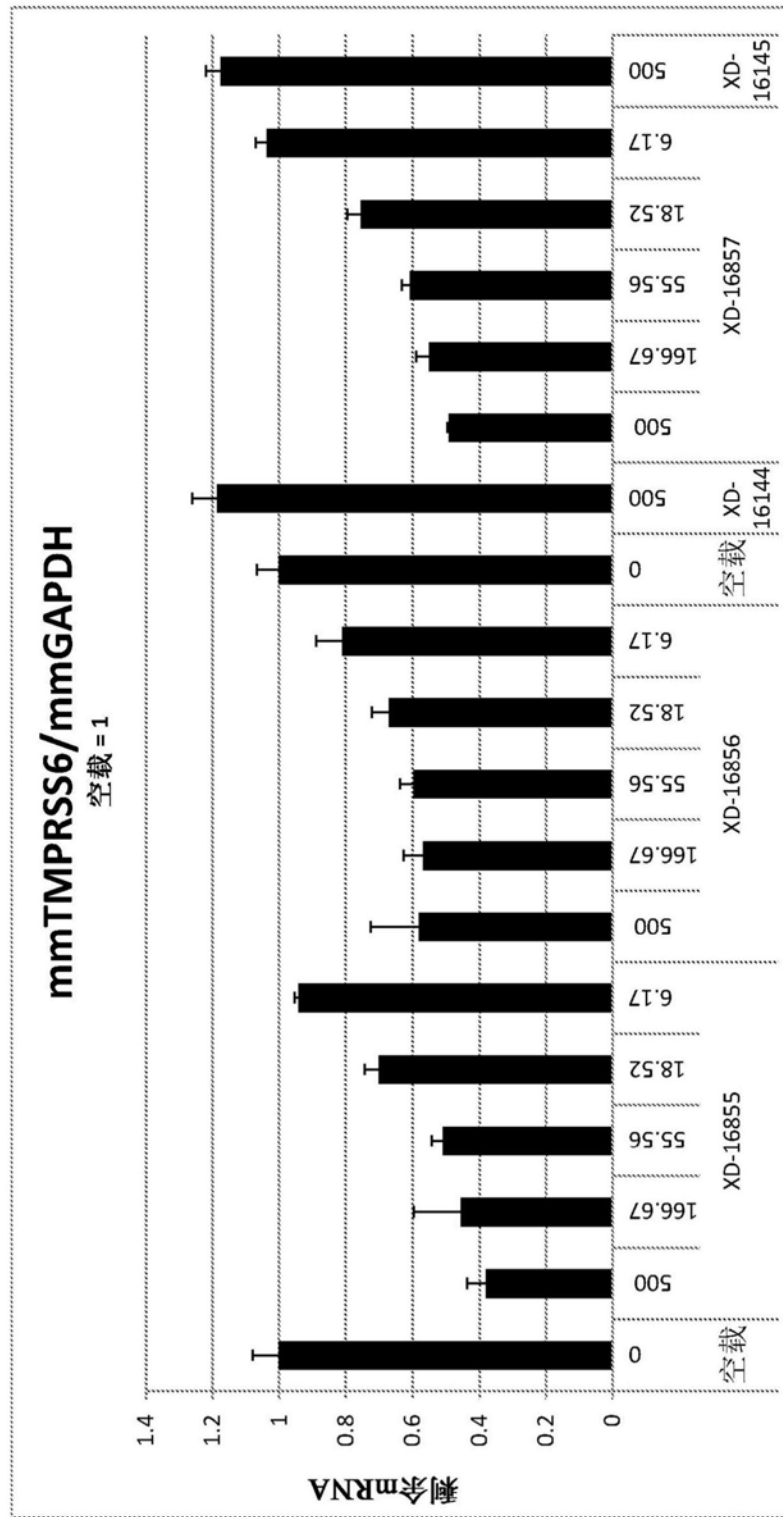


图22

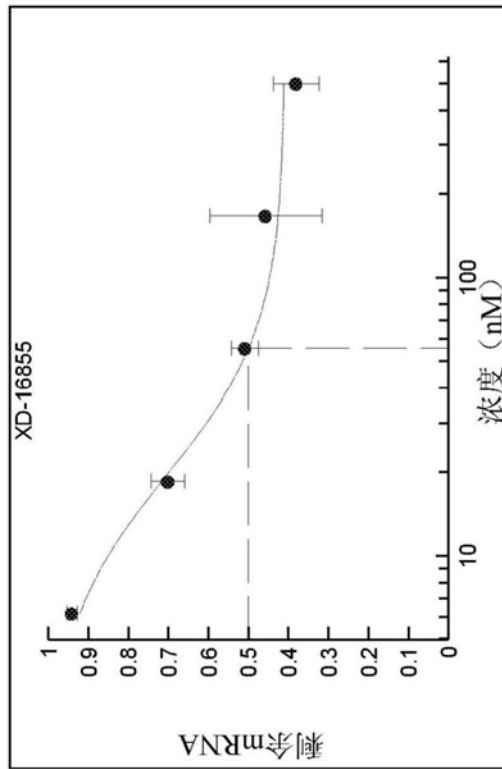


图23

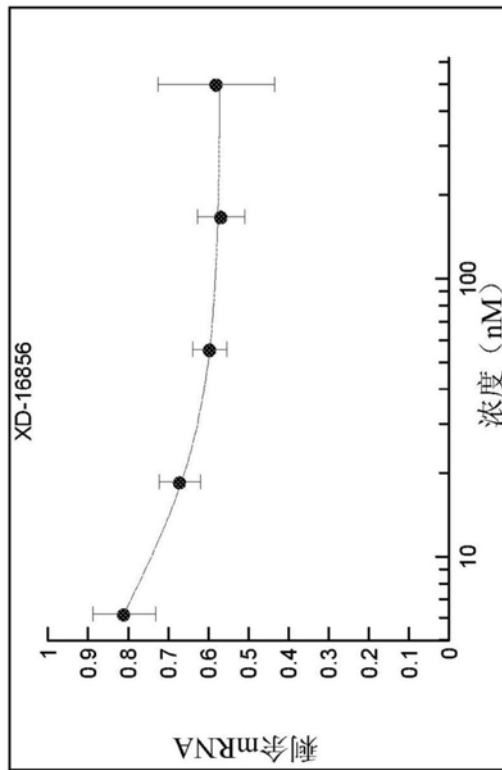


图24

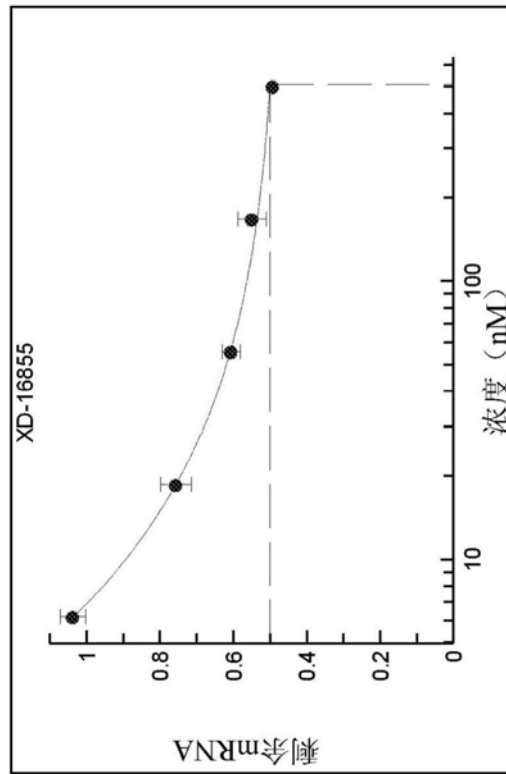


图25

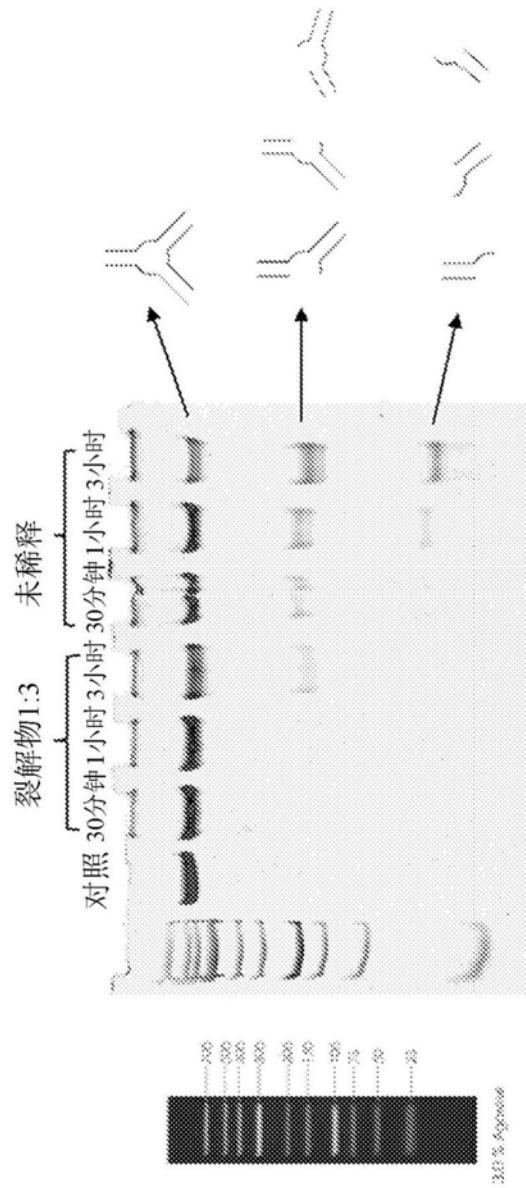


图26