



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116209762 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(21) 申请号 202180067009.2

萨姆·李尔

(22) 申请日 2021.07.30

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

(30) 优先权数据

专利代理师 张福誉 刘振佳

63/059,084 2020.07.30 US

63/127,839 2020.12.18 US

(51) Int.Cl.

C12N 15/113 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/044074 2021.07.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/026928 EN 2022.02.03

(71) 申请人 阿达尔克斯制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 李振 朱瑞 让·达席尔瓦科雷亚

金伯利·富尔茨 肖恩·斯蒂德

权利要求书12页 说明书243页

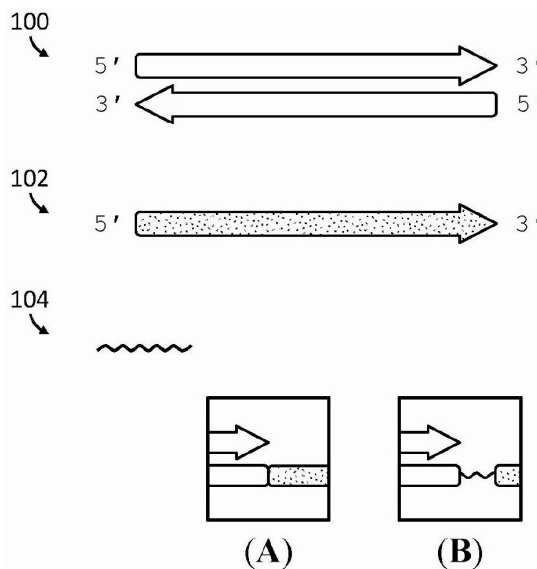
序列表36页 附图50页

(54) 发明名称

ADAR依赖性编辑组合物及其使用方法

(57) 摘要

本文中公开了用于募集和使用ADAR的组合物和方法。在一些方面中，公开了用于将ADAR活性靶向所期望的区域、序列或核苷酸的组合物和方法。在一些方面中，公开了用于提高定向ADAR编辑之效率的组合物和方法。



1. 作用于核糖核酸 (RNA) 的腺苷脱氨酶 (ADAR) 募集分子, 其包含双链RNA双链体, 其中所述双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链, 所述两条RNA链不通过发夹彼此连接, 其中:

(a) 每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补;

(b) 所述双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰; 并且

(c) 所述双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配, 其中所述错配不位于所述双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。

2. 权利要求1所述的ADAR募集分子, 其还包含单链指导核酸。

3. 权利要求1或权利要求2所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

4. 权利要求1至3中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个核苷修饰包含2' -氨基、2' -脱氧-2' -氟-β-d-阿拉伯糖核酸、2' -O-甲基、2' -O-甲氧基乙基(2' O-MOE)或2' -氟修饰。

5. 权利要求1至4中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

6. 权利要求1至5中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。

7. 权利要求1至6中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。

8. 权利要求1至7中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

9. 权利要求1至8中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。

10. 权利要求1至9中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。

11. 权利要求1至10中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷包含核苷修饰。

12. 权利要求1至11中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷包含核苷修饰。

13. 权利要求1至12中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷包含核苷修饰。

14. 权利要求1至13中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。

15. 权利要求1至14中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。

16. 权利要求1至15中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。

17. 权利要求1至16中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述双链RNA双链体中超过

25%的核苷间键联包含修饰。

18. 权利要求1至17中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷间键联包含修饰。

19. 权利要求1至18中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷间键联包含修饰。

20. 权利要求1至19中任一项所述的ADAR募集分子,其还包含与所述双链RNA双链体的RNA链中至少一者的3'端或5'端连接的核苷酸,从而产生3'端或5'端突出端。

21. 权利要求1至20中任一项所述的ADAR募集分子,其还包含另外的部分。

22. 权利要求1至21中任一项所述的ADAR募集分子,其还包含接头。

23. 权利要求2至22中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸为指导核糖核酸(gRNA)。

24. 权利要求2至23中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。

25. 权利要求2至23中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

26. 权利要求2至25中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

27. 权利要求2至26中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。

28. 权利要求2至27中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。

29. 权利要求2至28中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷包含核苷修饰。

30. 权利要求2至29中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷包含核苷修饰。

31. 权利要求2至30中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷包含核苷修饰。

32. 权利要求2至31中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

33. 权利要求2至32中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。

34. 权利要求2至33中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。

35. 权利要求2至34中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

36. 权利要求2至35中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

37. 权利要求2至36中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

38. 权利要求2至37中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含与靶序列杂交的足够互补性。

39. 权利要求2至38中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含三个连续的未经修饰核苷酸。

40. 权利要求39所述的ADAR募集分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸中的至少一者与和所述靶序列中靶腺苷相邻的核苷酸配对。

41. 权利要求40所述的ADAR募集分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸与所述靶腺苷相对。

42. 权利要求2至41中任一项所述的ADAR募集分子,其中与靶腺苷相对的核苷酸包含:

(a) 胞嘧啶(C);

(b) 不与腺苷(A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或

(c) 与鸟嘌呤(G)或肌苷(I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

43. 权利要求1至42中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少10个核苷酸。

44. 权利要求1至43中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。

45. 权利要求1至44中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约80个核苷酸。

46. 权利要求1至45中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约60个核苷酸。

47. 权利要求1至46中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约40个核苷酸。

48. 权利要求1至47中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约30个核苷酸。

49. 权利要求1至48中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约10个至约27个核苷酸。

50. 权利要求1至49中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约15个至约26个核苷酸。

51. 权利要求2至50中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。

52. 权利要求2至51中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。

53. 权利要求2至52中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约80个核苷酸。

54. 权利要求2至53中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约60个核苷酸。

55. 权利要求2至54中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约40个核苷酸。

56. 权利要求2至55中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约

5个至约30个核苷酸。

57. 权利要求2至56中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约10个至约27个核苷酸。

58. 权利要求2至57中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约15个至约26个核苷酸。

59. 权利要求2至58中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少25%的与靶序列的互补性。

60. 权利要求2至59中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少50%的与靶序列的互补性。

61. 权利要求2至60中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少75%的与靶序列的互补性。

62. 权利要求2至61中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少90%的与靶序列的互补性。

63. 权利要求2至62中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含至少95%的与靶序列的互补性。

64. RNA靶向分子,其包含:

(a) 双链RNA双链体,其中所述双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链,所述两条RNA链不通过发夹彼此连接,其中每条RNA链的5'核苷酸与另一条RNA链的3'核苷酸互补,其中所述双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中所述错配不位于所述双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处;以及

(b) 单链指导核酸。

65. 权利要求64所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

66. 权利要求64或权利要求65所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

67. 权利要求64至66中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述至少一个核苷修饰包含2'-氨基乙基、2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖核酸、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2' O-MOE)或2'-氟修饰。

68. 权利要求64至67中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

69. 权利要求64至68中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。

70. 权利要求64至69中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。

71. 权利要求64至70中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

72. 权利要求64至71中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。

73. 权利要求64至72中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于

两个核苷修饰。

74. 权利要求64至73中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷包含核苷修饰。

75. 权利要求64至74中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷包含核苷修饰。

76. 权利要求64至75中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷包含核苷修饰。

77. 权利要求64至76中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。

78. 权利要求64至77中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。

79. 权利要求64至78中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。

80. 权利要求64至79中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷间键联包含修饰。

81. 权利要求64至80中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷间键联包含修饰。

82. 权利要求64至81中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷间键联包含修饰。

83. 权利要求64至82中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含与所述双链RNA双链体的RNA链中至少一者的3'端或5'端连接的核苷酸,从而产生3'端和/或5'端突出端。

84. 权利要求64至83中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含另外的部分。

85. 权利要求64至84中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含接头。

86. 权利要求64至85中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸为指导核糖核酸(gRNA)。

87. 权利要求64至86中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。

88. 权利要求64至87中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

89. 权利要求64至88中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

90. 权利要求64至89中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。

91. 权利要求64至90中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。

92. 权利要求64至91中任一项所述的RNA靶向分子,所述单链指导核酸中超过25%的核苷包含核苷修饰。

93. 权利要求64至92中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷包含核苷修饰。

94. 权利要求64至93中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷包含核苷修饰。

95. 权利要求64至94中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

96. 权利要求64至95中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。

97. 权利要求64至96中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。

98. 权利要求64至97中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

99. 权利要求64至98中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

100. 权利要求64至99中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

101. 权利要求64至100中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含与靶序列杂交的足够互补性。

102. 权利要求64至101中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含三个连续的未经修饰核苷酸。

103. 权利要求102所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的三个连续的未经修饰核苷酸中的至少一者与和所述靶序列中靶腺苷相邻的核苷酸互补。

104. 权利要求102或权利要求103所述的RNA靶向分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸与所述靶腺苷相对。

105. 权利要求64至104中任一项所述的RNA靶向分子,其中与靶腺苷相对的核苷酸包含:

(a) 胞嘧啶(C);

(b) 不与腺苷(A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或

(c) 与鸟嘌呤(G)或肌苷(I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

106. 权利要求64至105中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少5个核苷酸。

107. 权利要求64至106中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。

108. 权利要求64至107中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约80个核苷酸。

109. 权利要求64至108中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约60个核苷酸。

110. 权利要求64至109中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约40个核苷酸。

111. 权利要求64至110中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约30个核苷酸。

112. 权利要求64至111中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约10个至约27个核苷酸。

113. 权利要求64至112中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约15个至约26个核苷酸。

114. 权利要求64至113中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。

115. 权利要求64至114中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。

116. 权利要求64至115中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约80个核苷酸。

117. 权利要求64至116中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约60个核苷酸。

118. 权利要求64至117中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约40个核苷酸。

119. 权利要求64至118中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约30个核苷酸。

120. 权利要求64至119中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约10个至约27个核苷酸。

121. 权利要求64至120中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约15个至约26个核苷酸。

122. 权利要求64至121中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少25%的与靶序列的互补性。

123. 权利要求64至122中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少50%的与靶序列的互补性。

124. 权利要求64至123中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少75%的与靶序列的互补性。

125. 权利要求64至124中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少90%的与靶序列的互补性。

126. 权利要求64至125中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少95%的与靶序列的互补性。

127. 在对象中使靶核酸脱氨基的方法,其包括施用有效量的权利要求2至63中任一项所述的ADAR募集分子和/或权利要求64至126中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述ADAR募集分子和/或所述RNA靶向分子包含单链指导核酸,所述单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与所述靶序列杂交的序列。

128. 权利要求127所述的方法,其中所述靶序列包含靶腺苷。

129. 治疗对象的方法,其包括施用权利要求2至63中任一项所述的ADAR募集分子和/或权利要求64至126中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述ADAR募集分子和/或所述RNA靶向分子包含单链指导核酸,所述单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与所述靶序列杂交的序列。

130. 权利要求129所述的方法,其中所述靶序列包含靶腺苷。

131. 权利要求130所述的方法,其中所述靶腺苷与疾病或病症相关,其中所述靶腺苷的脱氨基治疗所述疾病或病症。

132. 权利要求131所述的方法,其中所述疾病或病症选自:囊性纤维化、Hurler综合征、 α -1-抗胰蛋白酶(A1AT)缺乏症、帕金森病、阿尔茨海默病、白化病、肌萎缩侧索硬化、哮喘、 β 型地中海贫血(β -地中海贫血)、Cadasil综合征、夏科-马里-图思病、慢性阻塞性肺病(COPD)、远端型脊髓性肌萎缩(DSMA)、迪谢内/贝克肌营养不良、营养不良型大疱性表皮松解、大疱性表皮松解、法布里病、因子V莱登相关病症、家族性腺瘤性息肉病、半乳糖血症、戈谢病、葡糖-6-磷酸脱氢酶、血友病、遗传性血色病、亨特综合征、亨廷顿病、炎性肠病(IBD)、遗传性多凝集反应综合征、莱伯氏先天性黑蒙症、莱施-奈恩综合征、林奇综合征、马方综合征、黏多糖贮积症、肌营养不良、I型和II型强直性肌营养不良、神经纤维瘤病、A型、B型和C型尼曼-皮克病、NY-eso1相关癌症、波伊茨-耶格综合征、苯丙酮尿症、庞贝氏病、原发性纤毛病、凝血酶原突变相关病症例如凝血酶原G20210A突变、肺动脉高压、视网膜色素变性、桑德霍夫病、重症联合免疫缺陷综合征(SCID)、镰状细胞贫血、脊髓性肌萎缩、斯特格氏病、泰-萨克斯病、厄舍综合征、X连锁免疫缺陷、斯德奇-韦伯综合征和癌症。

133. RNA靶向分子,其包含:

- (a) 含有两条RNA链的双链RNA双链体;
- (b) 单链指导核酸;以及
- (c) 接头;

其中所述双链RNA双链体经由所述接头与所述单链指导核酸连接。

134. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的两条链中一者的5'末端核苷酸连接。

135. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的两条链中一者的3'末端核苷酸连接。

136. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与位于所述RNA双链体的两条链中一者的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

137. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的5'核苷酸连接。

138. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的3'核苷酸连接。

139. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

140. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条链的5'末端核苷酸的糖或者3'末端核苷酸的3'羟基或糖连接。

141. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的5'末端核苷酸的糖或者3'末端核苷酸的3'羟基或糖连接。

142. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键连接。

143. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键连接

接。

144. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷糖连接。

145. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷糖连接。

146. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与所述RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。

147. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与所述RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。

148. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与所述RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。

149. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与所述RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。

150. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与位于所述RNA双链体的一条RNA链的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

151. 权利要求150所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键联或核苷糖连接。

152. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与位于所述RNA双链体的一条RNA链的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

153. 权利要求152所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键联或核苷糖连接。

154. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述RNA双链体的一条RNA链的3'端与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

155. 权利要求154所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键联或核苷糖连接。

156. 权利要求133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述RNA双链体的一条RNA链的5'端与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

157. 权利要求156所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键联或核苷糖连接。

158. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头为无分支接头。

159. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头为分支接头。

160. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头为非共价接头,其包含与所述双链RNA双链体的一条链共价连接的第一结合配偶体和与所述单链指导核酸共价连接的第二结合配偶体,其中所述第一结合配偶体和所述第二结合配偶体形成使所述双链RNA双链体与所述单链指导核酸连接的非共价复合物。

161. 权利要求160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为受体,并且所述第二结合配偶体为对所述受体具有特异性的配体。

162. 权利要求160所述的RNA靶向分子,其中所述第二结合配偶体为受体,并且所述第

一结合配偶体为对所述受体具有特异性的配体。

163. 权利要求160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为生物素,并且所述第二结合配偶体为链霉亲和素。

164. 权利要求160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为链霉亲和素,并且所述第二结合配偶体为生物素。

165. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头为共价接头。

166. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头的长度大于或等于4个原子。

167. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头的长度小于或等于180个原子。

168. 权利要求165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含烷基、烯基、炔基、经取代烷基、经取代烯基、经取代炔基、重复的乙二醇基团、醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺酰胺键联、点击反应的产物、来自叠氮化物-炔环加成的三唑、氨基甲酸酯、可切割接头、氧化还原可切割接头、还原可切割接头、二硫化物基团、酸可切割接头、脲基、酯基、缩醛基、缩酮基、酯酶可切割接头、酯基、磷酸酶可切割接头、磷酸基、肽酶可切割接头、肽键、生物可切割接头、DNA、RNA、二硫化物、酰胺、官能化的单糖、或半乳糖胺的寡糖。

169. 权利要求165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含来源于点击化学反应的部分。

170. 权利要求169所述的RNA靶向分子,其中所述来源于点击化学反应的部分为三唑、二唑、二噁、硫化物键、马来酰亚胺环、琥珀酰亚胺环、酯或酰胺。

171. 权利要求165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含一个或更多个氨基酸。

172. 权利要求165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含有机分子、基团、聚合物或化学结构域。

173. 权利要求172所述的RNA靶向分子,其中所述化学结构域包含酰胺、脲、氨基甲酸酯、碳酸酯、酯、缩醛、缩酮、亚磷酰胺、脲、亚胺、脲、二硫化物、甲硅烷基、肼、脲、硫醇、咪唑、碳-碳键、碳-杂原子键或偶氮结构域。

174. 权利要求165所述的RNA靶向分子,其中所述接头为聚合物。

175. 权利要求174所述的RNA靶向分子,其中所述聚合物接头包含聚乙烯、聚乙二醇、聚酰胺、聚酯或聚醚。

176. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含式(I)至式(VII)中任一者。

177. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:

(a) 含有与链编号:24或27具有至少70%同一性的序列的RNA链;和

(b) 含有与链编号:25或28具有至少70%同一性的序列的RNA链;

并且其中所述单链指导核酸包含与链编号:23或26具有至少70%同一性的序列。

178. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双

链体包含：

(a) 含有根据链编号:24或27的序列的RNA链;和

(b) 含有根据链编号:25或28的序列的RNA链;

并且其中,至少一个单链指导核酸包含根据链编号:23或26的序列。

179. 权利要求133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:

(a) 含有与链编号:353或355具有至少70%同一性的序列的RNA链;和

(b) 含有与链编号:815或818具有至少70%同一性的序列的RNA链。

180. 权利要求133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:

(a) 含有根据链编号:353或355的序列的RNA链;和

(b) 含有根据链编号:815或818的序列的RNA链。

181. 权利要求133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:

(a) 含有与链编号:641或643具有至少70%同一性的序列的RNA链;和

(b) 含有与链编号:841或869具有至少70%同一性的序列的RNA链。

182. 权利要求133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:

(a) 含有根据链编号:641或643的序列的RNA链;和

(b) 含有根据链编号:841或869的序列的RNA链。

183. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含两个或更多个双链RNA双链体。

184. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含两个或更多个单链指导核酸。

185. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含2个至10个双链RNA双链体。

186. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含2个至10个单链指导核酸。

187. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含2个至5个双链RNA双链体。

188. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其包含2至5个单链指导核酸。

189. 权利要求133至188中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的一条链不与所述RNA双链体的另一条链共价连接。

190. 权利要求133至189中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体不包含将所述RNA双链体的一条链与所述RNA双链体的另一条链连接的发夹。

191. 权利要求133至190中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含具有相等数目的核苷酸的两条RNA链。

192. 权利要求133至191中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含具有不同数目的核苷酸的两条RNA链。

193. 权利要求133至192中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述接头不包含核苷酸或核苷。

194. 权利要求133至193中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述接头为非核酸接头。

195. RNA靶向分子,其包含:

- (a) 含有两条RNA链的第一双链RNA双链体;
- (b) 含有两条RNA链的第二双链RNA双链体;
- (b) 单链指导核酸;以及
- (c) 接头;

其中所述第一双链RNA双链体经由所述接头与所述第二双链RNA双链体连接。

196. RNA靶向分子,其包含:

- (a) 含有两条RNA链的双链RNA双链体;
- (b) 第一单链指导核酸;
- (c) 第二单链指导核酸;以及
- (c) 接头;

其中所述第一单链指导核酸经由所述接头与所述第二单链指导核酸连接。

197. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含至少一个错配。

198. 权利要求133或任何其他先前权利要求所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸相对于靶序列包含至少两个错配。

ADAR依赖性编辑组合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119 (e) 要求于2020年12月18日提交的美国临时专利申请No.63/127,839和于2020年7月30日提交的美国临时专利申请No.63/059,084的优先权,其各自均在此通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 许多疾病、障碍和病症与一个或更多个遗传突变有关。正在开发通过利用天然存在的酶和过程来补充、替换和/或修饰突变体胞内DNA和/或RNA分子的基于替代或校正遗传突变的治疗。

[0004] 核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)编辑是一种自然过程,真核细胞通过该自然过程通常以位点特异性和精确的方式改变其RNA分子序列。该分子过程允许细胞在经RNA聚合酶转录之后对RNA分子(例如mRNA、tRNA、rRNA、miRNA等)内的特定核苷酸序列产生离散变化(例如插入、缺失、替换等)。已知RNA编辑发生在所有活生物体中,并且被认为是RNA的高度保守特性。

[0005] RNA编辑具有数个优点,包括与具有永久和长期作用的DNA编辑相比,具有调节所编辑RNA的比例和/或编辑时间的能力。

[0006] 发明概述

[0007] 本公开内容特别涉及用于编辑核酸和RNA分子的方法和组合物。方法和组合物可用于改变一个或更多个位置处的一个或更多个RNA分子的序列,并校正不想要的突变或引入可具有有益治疗或其他作用的变化。

[0008] 在一些方面中,组合物包含有效用于募集胞内RNA编辑酶(例如,作用于RNA的内源性腺苷脱氨酶(ADAR)酶)的一个或更多个特征。在一些方面中,组合物包含有效用于提高RNA编辑酶的局部浓度(例如,与不存在组合物的位置相比,接近组合物的浓度)的一个或更多个特征。在一些实施方案中,组合物包含促进胞内RNA编辑酶的结合的一个或更多个特征。在一些方面中,组合物包含有效用于将RNA编辑酶引导至特定靶核酸序列的一个或更多个特征。在一些方面中,组合物包含有效用于将RNA编辑酶引导至特定靶核苷酸的一个或更多个特征。在一些方面中,组合物包含有效用于提高RNA编辑酶对靶核酸序列和/或靶核苷酸的局部浓度(例如,与不存在组合物的位置相比,接近靶核酸序列和/或靶核苷酸的浓度)的一个或更多个特征。

[0009] 在一些方面中,组合物是募集分子,其募集(例如,吸引)编辑酶以用于编辑核酸。在一些方面中,组合物是靶向分子,其靶向核酸序列以用于通过编辑酶进行编辑。在一些实施方案中,核酸是核糖核酸(RNA)。在一些实施方案中,核酸是双链核酸(例如,包含两条链)。在一些实施方案中,核酸是双链RNA。

[0010] 在一些方面中,本公开内容涉及包含双链RNA双链体的作用于核糖核酸(RNA)的腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)募集分子,其中双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链,这两条RNA链不通过发夹彼此连接,其中:(a) 每条RNA链的

5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补;并且(b)双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

[0011] 在一些方面中,本公开内容涉及包含双链RNA双链体的作用于核糖核酸(RNA)的腺苷脱氨酶(ADAR)募集分子,其中双链RNA双链体包含核苷酸数目不同的两条RNA链,这两条RNA链不通过发夹彼此连接,其中:(a)每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补;并且(b)双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

[0012] 例如,在一些方面中,本公开内容提供了包含双链RNA双链体的ADAR募集分子,其中双链RNA双链体包含杂交以形成双链体的两条RNA链,其中:(a)两条RNA链不通过发夹彼此连接;(b)形成双链体的两条RNA链中的每一条都具有与另一条RNA链的3' 端核苷酸互补的5' 端核苷酸;(c)双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中错配不发生在5' 与3' 端核苷酸之间;并且(d)形成双链体的两条RNA链中的至少一条包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,形成双链体的两条RNA链具有相等数目的核苷酸。在一些实施方案中,形成双链体的两条RNA链具有不同数目的核苷酸。

[0013] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中错配不位于双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。

[0014] 在一些实施方案中,ADAR募集分子还包含单链指导核酸。

[0015] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

[0016] 在一些实施方案中,至少一个核苷修饰包含2' -O-甲基、2' -O-甲氧基乙基(2' -O-methoxyethyl,2' -O-MOE)或2' -氟修饰。

[0017] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

[0018] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0019] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%的核苷包含核苷修饰。

[0020] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%的核苷间键联包含修饰。

[0021] 在一些实施方案中,ADAR募集分子还包含与双链RNA双链体的至少一条RNA链的3' 端或5' 端连接的核苷酸,从而产生3' 和/或5' 端突出端。

[0022] 在一些实施方案中,ADAR募集分子还包含另外的部分。

[0023] 在一些实施方案中,ADAR募集分子还包含接头。

[0024] 在一些实施方案中,单链指导核酸是指导核糖核酸(guide Ribonucleic Acid,

gRNA)。

[0025] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸的多于25%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于75%的核苷包含核苷修饰。

[0026] 在一些实施方案中,单链核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链核酸包含至少两个骨架修饰。在一些实施方案中,单链核酸包含至少三个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0027] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含足够的互补性以与靶序列杂交。

[0028] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含三个连续的未经修饰的核苷酸。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰的核苷酸中的至少一个与靶序列中与靶腺苷相邻的核苷酸配对。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰的核苷酸中的中间核苷酸与靶腺苷相对。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰的核苷酸中的中间核苷酸包含胞嘧啶(cytosine, C)。在一些实施方案中,与靶腺苷相对的核苷酸包含:(a)胞嘧啶(C);(b)不与腺苷(adenosine, A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或(c)与鸟嘌呤(guanine, G)或肌苷(inosine, I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

[0029] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约10个核苷酸。

[0030] 在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约10个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约15至约25个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约15至约20个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约17至约19个核苷酸。

[0031] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少50%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少70%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸

包含与靶序列至少80%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少90%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少95%的互补性。

[0032] 在一些方面中,本公开内容涉及RNA靶向分子,其包含:(a)双链RNA双链体,其中双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链,这两条RNA链不通过发夹彼此连接,其中每条RNA链的5'核苷酸与另一条RNA链的3'核苷酸互补,双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中错配不位于双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处;和(b)单链指导核酸。

[0033] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,其中至少一个核苷修饰包含2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)或2'-氟修饰。在一些实施方案中,其中至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

[0034] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0035] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%的核苷包含核苷修饰。

[0036] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%的核苷间键联包含修饰。

[0037] 在一些实施方案中,RNA靶向分子还包含与双链RNA双链体的至少一条RNA链的3'端或5'端连接的核苷酸,产生3'和/或5'端突出端。

[0038] 在一些实施方案中,RNA靶向分子还包含另外的部分。

[0039] 在一些实施方案中,RNA靶向分子还包含接头。

[0040] 在一些实施方案中,单链指导核酸是指导核糖核酸(gRNA)。

[0041] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸的多于25%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于75%的核苷包含核苷修饰。

[0042] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中多于75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0043] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含足够的互补性以与靶序列杂交。

[0044] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含三个连续的未经修饰的核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的三个连续的未经修饰的核苷酸中的至少一个与靶序列中与靶腺苷相邻的核苷酸互补。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰的核苷酸中的中间核苷酸与靶腺苷相对。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰的核苷酸中的中间核苷酸包含胞嘧啶(C)。在一些实施方案中,与靶腺苷相对的核苷酸包含:(a)胞嘧啶(C);(b)不与腺苷(A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或(c)与鸟嘌呤(G)或肌苷(I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

[0045] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5至约10个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约15至约25个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约16至约23个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约18至约22个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约20至约22个核苷酸。

[0046] 在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸的长度为约5至约10个核苷酸。

[0047] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少50%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少70%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少80%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少90%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少95%的互补性。

[0048] 在一些方面中,本公开内容涉及在对象中使靶核酸脱氨基的方法,其包括施用有效量的本公开内容的任何ADAR募集分子和/或本公开内容的任何RNA靶向分子,其中ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含单链指导核酸,该单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与靶序列杂交的序列。

[0049] 在一些实施方案中,靶序列包含靶腺苷。

[0050] 在一些方面中,本公开内容涉及治疗对象的方法,其包括施用本公开内容的任何ADAR募集分子和/或本公开内容的任何RNA靶向分子,其中ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含单链指导核酸,该单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与靶序列杂交的序列。

[0051] 在一些实施方案中,靶序列包含靶腺苷。

[0052] 在一些实施方案中,靶腺苷与疾病或病症有关,其中靶腺苷的脱氨基治疗疾病或病症。

[0053] 在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质变得无活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质与野生型蛋白质相比具有改变的活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质与野生型蛋白质相比具有改变的活性,并且该活性对对象有害。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质与野生型蛋白质相比具有改变的活性并失去其野生型活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致原本无活性的蛋白质(例如,蛋白质的野生型状态是无活性的)变得有活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质与野生型相比具有降低的活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中点突变是编码与所述病症相关的蛋白质的核酸的一部分,并且点突变导致蛋白质与野生型相比具有提高的活性。在一些实施方案中,疾病或病症与点突变有关,其中将靶腺苷编辑为肌苷改变了由含有靶腺苷的核酸编码的蛋白质的功能,从而改善了所述疾病或病症。

[0054] 在一些实施方案中,所述疾病或病症选自:囊性纤维化、赫尔勒综合征(Hurler Syndrome)、 α -1-抗胰蛋白酶(α -1-antitrypsin, A1AT)缺乏症、帕金森病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、白化病、肌萎缩侧索硬化、哮喘、 β 型地中海贫血(β -地中海贫血)、Cadasil综合征、夏科-马里-图思病(Charcot-Marie-Tooth disease)、慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)、远端型脊髓性肌萎缩(Distal Spinal Muscular Atrophy, DSMA)、迪谢内肌营养不良/贝克肌营养不良(Duchenne/Becker muscular dystrophy)、营养不良性大疱性表皮松解症(Dystrophic Epidermolysis bullosa)、大疱性表皮松解症(Epidermolysis bullosa)、法布里病(Fabry disease)、因子V莱登相关病症(Factor V Leiden associated disorder)、家族性腺瘤性息肉病、半乳糖血症、戈谢病(Gaucher's Disease)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、血友病、遗传性血色素沉着症、亨特综合征(Hunter Syndrome)、亨廷顿病(Huntington's disease)、炎症肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)、遗传性多凝集反应综合征、莱伯氏先天性黑蒙症(Leber congenital amaurosis)、莱施-奈恩综合征(Lesch-Nyhan syndrome)、林奇综合征(Lynch syndrome)、马方综合征(Marfan syndrome)、黏多糖贮积症、肌营养不良、I型和II型强直性肌营养不良、神经纤维瘤病、A型、B型和C型尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、NY-eso1相关癌症、波伊茨-耶格综合征(Peutz-Jeghers Syndrome)、苯丙酮尿症、蓬佩病(Pompe's disease)、原发性纤毛病、凝血酶原突变相关病症(例如凝血酶原G20210A突变)、肺动脉高压、视网膜色素变性、桑德霍夫病(Sandhoff Disease)、重症联合免疫缺陷综合征(Severe Combined Immune Deficiency Syndrome, SCID)、镰状细胞贫血、脊髓性肌萎缩、斯特格氏病(Stargardt's Disease)、泰-萨克斯病(Tay-Sachs Disease)、

厄舍综合征 (Usher syndrome)、X连锁免疫缺陷病、斯德奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber Syndrome) 和癌症。

[0055] 在一些方面中,本公开内容涉及RNA靶向分子,其包含:(a)包含两条RNA链的双链RNA双链体;(b)单链指导核酸;和(c)接头;其中双链RNA双链体通过接头与单链指导核酸连接。

[0056] 在一些实施方案中,接头与RNA双链体的两条链之一的5'端核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与RNA双链体的两条链之一的3'端核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与位于RNA双链体的两条链之一的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的5'核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的3'核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与位于指导核酸的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与RNA双链体一条链的5'端核苷酸的糖或3'羟基或3'端核苷酸的糖连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的5'端核苷酸的糖或3'羟基或3'端核苷酸的糖连接。在一些实施方案中,接头与RNA双链体的一条RNA链的核苷间键连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的核苷间键连接。在一些实施方案中,接头与RNA双链体的一条RNA链的核苷糖连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的核苷糖连接。

[0057] 在一些实施方案中,接头将指导核酸的3'端与RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。在一些实施方案中,接头将指导核酸的5'端与RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。在一些实施方案中,接头将指导核酸的3'端与RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。在一些实施方案中,接头将指导核酸的5'端与RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。在一些实施方案中,接头将指导核酸的3'端与位于RNA双链体的一条RNA链的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0058] 在一些实施方案中,接头与RNA双链体的一条RNA链的核苷间键或核苷糖连接。

[0059] 在一些实施方案中,接头将指导核酸的5'端与位于RNA双链体的一条RNA链的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0060] 在一些实施方案中,接头与RNA双链体的一条RNA链的核苷间键或核苷糖连接。在一些实施方案中,接头将RNA双链体的一条RNA链的3'端与位于指导核酸的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的核苷间键或核苷糖连接。

[0061] 在一些实施方案中,接头将RNA双链体的一条RNA链的5'端与位于指导核酸的5'端核苷酸和3'端核苷酸之间的核苷酸连接。在一些实施方案中,接头与指导核酸的核苷间键或核苷糖连接。

[0062] 在一些实施方案中,接头是无分支接头。在一些实施方案中,接头是分支接头。

[0063] 在一些实施方案中,接头是非共价接头,其包含与双链RNA双链体的一条链共价连接的第一结合配偶体和与单链指导核酸共价连接的第二结合配偶体。在一些实施方案中,第一结合配偶体是受体,并且第二结合配偶体是对该受体具有特异性的配体。在一些实施方案中,第二结合配偶体是受体,并且第一结合配偶体是对该受体具有特异性的配体。在一些实施方案中,第一结合配偶体是生物素,并且第二结合配偶体是链霉亲和素。在一些实施方案中,第一结合配偶体是链霉亲和素,并且第二结合配偶体是生物素。

[0064] 在一些实施方案中,接头是共价接头。

[0065] 在一些实施方案中,至少一个接头的长度大于或等于4个原子。在一些实施方案中,至少一个接头的长度小于或等于180个原子。

[0066] 在一些实施方案中,接头包含烷基、烯基、炔基、经取代的烷基、经取代的烯基、经取代的炔基、重复的乙二醇基团、醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺酰胺键联、点击反应的产物、来自叠氮化物-炔环加成的三唑、氨基甲酸酯、可切割接头例如氧化还原可切割接头(例如,还原可切割接头)、二硫化物基团、酸可切割接头、脲基、酯基、缩醛基、或缩酮基、酯酶可切割接头、酯基、磷酸酶可切割接头、磷酸基或肽酶可切割接头、肽键、生物可切割接头、DNA、RNA、二硫化物、酰胺、官能化的单糖、或半乳糖胺的寡糖。

[0067] 在一些实施方案中,接头包含来源于点击化学反应的部分。在一些实施方案中,接头是三唑、二唑、二噁、硫化物键、马来酰亚胺环、琥珀酰亚胺环、酯或酰胺。在一些实施方案中,接头包含一个或更多个氨基酸。

[0068] 在一些实施方案中,接头包含有机分子、基团、聚合物或化学结构域。在一些实施方案中,化学结构域包含酰胺、脲、氨基甲酸酯、碳酸酯、酯、缩醛、缩酮、亚磷酰胺、脲、亚胺、脲、二硫化物、甲硅烷基、胍、脲、硫醇、咪唑、碳-碳键、碳-杂原子键或偶氮结构域。

[0069] 在一些实施方案中,接头是聚合物。在一些实施方案中,聚合物接头包含聚乙烯、聚乙二醇、聚酰胺、聚酯或聚醚。

[0070] 在一些实施方案中,接头包含式(I)至式(VII)中的任一者。

[0071] 在一些实施方案中,接头不包含核苷酸或核苷。在一些实施方案中,接头是非核酸接头。

[0072] 在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含与链编号:24或27具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)包含与链编号:25或28具有至少70%同一性的序列的RNA链;并且其中单链指导核酸包含与链编号:23或26具有至少70%同一性的序列。

[0073] 在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含根据链编号:24或27的序列的RNA链;和(b)包含根据链编号:25或28的序列的RNA链;并且其中,至少一个单链指导核酸包含根据链编号:23或26的序列。

[0074] 在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含与链编号:353或355具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)包含与链编号:815或818具有至少70%同一性的序列的RNA链。在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含根据链编号:353或355的序列的RNA链;和(b)包含根据链编号:815或818的序列的RNA链。

[0075] 在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含与链编号:641或643具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)包含与链编号:841或869具有至少70%同一性的序列的RNA链。在一些方面中,本公开内容涉及双链RNA双链体,其包含:(a)包含根据链编号:641或643的序列的RNA链;和(b)包含根据链编号:841或869的序列的RNA链。

[0076] 在一些实施方案中,RNA靶向分子包含两个或更多个双链RNA双链体。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含两个或更多个单链指导核酸。

[0077] 在一些实施方案中,RNA靶向分子包含2至10个双链RNA双链体。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含2至10个单链指导核酸。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含2至5个

双链RNA双链体。在一些实施方案中，RNA靶向分子包含2至5个单链指导核酸。

[0078] 在一些实施方案中，双链RNA双链体的一条链不与RNA双链体的另一条链共价连接。在一些实施方案中，双链RNA双链体不包含连接RNA双链体的一条链与RNA双链体的另一条链的发夹。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含具有相等数目的核苷酸的两条RNA链。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含具有不同数目的核苷酸的两条RNA链。

[0079] 在一些方面中，本公开内容涉及RNA靶向分子，其包含：(a) 包含两条RNA链的第一双链RNA双链体；(b) 包含两条RNA链的第二双链RNA双链体；(b) 单链指导核酸；和(c) 接头；其中第一双链RNA双链体通过接头与第二双链RNA双链体连接。

[0080] 在一些方面中，本公开内容涉及RNA靶向分子，其包含：(a) 包含两条RNA链的双链RNA双链体；(b) 第一单链指导核酸；(c) 第二单链指导核酸；和(c) 接头；其中第一单链指导核酸通过接头与第二单链指导核酸连接。

[0081] 在一些实施方案中，RNA靶向分子包含含有至少一个错配的双链RNA双链体。在一些实施方案中，RNA靶向分子包含含有至少两个错配的单链指导核酸。

[0082] 本文将更详细地描述这些以及另一些方面和实施方案。仅出于举例说明目的提供本公开内容的一些示例性实施方案的描述并且不意味着限制。另外的组合物和方法也包括在本公开内容内。

[0083] 以上概述旨在以非限制性方式举例说明本文所公开的技术的一些实施方案、优点、特征和用途。根据发明详述、附图、实施例和权利要求书本文所公开的技术的另一些实施方案、优点、特征和用途将变得明显。

[0084] 附图简述

[0085] 本公开内容的其他方面在结合附图审阅下文所述的对其多个方面和实施方案的发明详述时将容易理解。

[0086] 图1A至1B示出了RNA募集分子和/或RNA靶向分子的一些非限制性组分和实例。图1A示出了双链RNA双链体100，其中描绘了在末端核苷酸对齐的情况下(例如，非突出端，没有5' 和/或3' 突出端)彼此反并行运行的两条RNA链。箭头描绘了相反方向的两条RNA链，其中箭头的“尖端”(例如，箭头的方向)指示RNA链的3' 端并且相对端(例如，尾部，与携带箭头的末端相对的端)指示RNA链的5' 端。还示出了单链指导核酸102。箭头描绘了相反方向的核酸，其中箭头的“尖端”(例如，箭头的方向)指示核酸的3' 端并且相反端(例如，尾部，与携带箭头的末端相对的端)指示核酸的5' 端。还示出了如本公开内容中进一步描述的接头104的示意图。除非上下文另有要求，否则图1A中描绘的一般结构(例如，开放形状(open shape)：双链RNA双链体；带点形状(stippled shape)：单链指导核酸；以及波浪线：接头)应继续并应用于全部这些图。图1B示出了其中一条链可比另一条链更长的本公开内容的双链RNA双链体的一些非限制性实例。如所示的，末端核苷酸是对齐的(例如，末端是平的，没有突出端)，但多出的长度包含双链双链体的一条或两条链内的发夹(例如，茎环结构体)。顶部结构示出了其中顶部链更长并且包含不具有110或具有112发夹的凸起(bulge)，但底部链不包含凸起的实例。底部结构示出了其中每条链均包含发夹的实例。如所示出的，发夹可具有相同的114长度或不同的116长度，顶部链和底部链还可具有相等的114长度或不同的116长度，但末端核苷酸仍然对齐(例如，末端是平的，没有突出端)。

[0087] 图2A至2G示出了如本文所述的数个实施方案的一些非限制性实例。在图2A中，示

出了在双链RNA双链体的5'端(200)和3'端(202)与单链指导核酸连接的双链RNA双链体。描绘了使用位于双链RNA双链体与单链指导核酸之间的接头的另一些实施方案(204和206)。此外,描绘了与双链RNA双链体的末端连接的另外的部分280(例如,递送部分、标签或标记),其在RNA双链体与单链指导核酸的连接远端。示出了另外的部分(例如,递送部分、标签或标记)与双链RNA双链体的与单链指导核酸连接的不同RNA链连接(208),和与双链RNA双链体的与单链指导核酸连接的不同RNA链连接(210)。图2B示出了如本文所述的数个实施方案的一些非限制性实例。示出了与连接至双链RNA双链体的接头连接的单链指导核酸。如所示的,该构型可以是接头与单链指导核酸的5'端(212和218)或3'端(214和216)连接,并且类似地,接头可与双链RNA双链体的任一RNA链的5'端(216和218)或3'端(212和214)连接。示出了与连接至单链指导核酸的接头连接的双链RNA双链体,该构型可以是接头与单链指导核酸的5'或3'端连接,并且类似地,接头可与双链RNA双链体的任一RNA链的5'或3'端连接。图2C示出了与连接至单链指导核酸的接头连接的双链RNA双链体的不同示例性构型。如所示的,该构型可以是接头与单链指导核酸的5'或3'端连接,并且类似地,接头可与双链RNA双链体的任一RNA链的5'或3'端连接。在结构220、222、224和226中,接头和单链指导核酸以括号示出,以举例说明可存在与双链RNA双链体连接的多个模块的接头-单链指导核酸复合体(例如,多于一个接头,多于一个单链指导核酸)(由下标“n”表示,其中n大于或等于1)。在结构228、230、232和234中,接头和双链RNA双链体以括号示出,以举例说明可存在与单链指导核酸连接的多个模块的接头-双链RNA双链体复合体(例如,多于一个接头,多于一个双链RNA双链体)(由下标“n”表示,其中n大于或等于1)。如果存在接头-单链指导核酸复合体或接头-双链RNA双链复合体的多个模块,则它们可以是顺序的(例如,接头-单链指导核酸-接头-单链指导核酸...n),或者它们可以以多种构型分支(例如,分支接头,在具有多个单链指导核酸的情况下,或与单个单链指导核酸连接的接头);不要求它们各自与先前组分(例如,接头或单链指导核酸)的末端连接,并且它们显示出通过单链指导核酸和双链RNA双链体中每一个的末端核苷酸连接。连接可通过任何部分(例如,通过核碱基、五碳糖和/或磷酸酯,或如本文进一步描述的)进行。图2D至2F示出了以多种构型与连接至双链RNA双链体的接头连接的单链指导核酸。接头和双链RNA双链体,或接头和单链指导核酸以括号示出,以举例说明可存在接头-双链RNA双链体或接头-单链指导核酸复合体的多个模块,并且这些多个模块如图2C所描述((例如,多于一个接头、多于一个双链RNA双链体、多于一个单链指导核酸)与单链指导核酸或双链RNA双链体连接(由下标“n”表示,其中n大于或等于1))。如果存在接头-双链RNA双链体或接头-单链指导核酸复合体的多个模块,则它们可以是顺序的(例如,接头-双链RNA双链体-接头-双链RNA双链体...n),或者它们可以以多种构型分支(例如,分支接头,在具有多个双链RNA双链体的情况下,或与单个双链RNA双链体连接的接头),例如,不要求它们各自与先前组分(例如,接头或双链RNA双链体)的末端连接,并且它们显示出通过单链指导核酸与双链RNA双链体中一个或每一个的末端核苷酸之间的点连接。连接可通过任何部分(例如,通过核碱基、五碳糖和/或磷酸酯,或如本文进一步描述的)进行。图2D示出了这样的示例性构型,其中接头在双链RNA双链体所含的任何链的末端核苷酸之间的位置处(例如,不在5'或3'端),将单链指导核酸的末端连接至双链RNA双链体。图2E示出了这样的示例性构型,其中接头在单链指导核酸的末端核苷酸之间的位置处(例如,不在5'或3'端),将双链RNA双链体的末端连接至单链指导核酸。图2F示出了与

连接至单链指导核酸的接头连接的双链RNA双链体的一些非限制性实例,其中接头与单链指导核酸和双链RNA双链体所含的任何链的末端核苷酸之间(例如,不在5'或3'端)的每个组分连接。图2G示出了其中双链RNA双链体与多个单链指导核酸连接的示例性构型。

[0088] 图3A至3B示出了相对于RL0079(阴性对照)和RH0001(阳性对照;RH0001链)通过RD0016和RD0034对甘油醛3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的3'非翻译区(untranslated region,UTR)中的靶腺苷脱氨基进行的编辑。星号标记在靶腺苷处检出的编辑的峰值。图3A示出了在HeLa细胞中在RL0079、RH0001和RD0016中在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图3B示出了在RL0079、RH0001和RD0034中在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。

[0089] 图4A至4E示出了在HeLa细胞中不存在(图4A至4E各自的顶部图)和存在(图4A至4E各自的底部图)干扰素 α (interferon alpha,IFN α ;1200U)的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3'非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图4A示出了在HeLa细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RL0079在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图4B示出了在HeLa细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RH0001在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图4C示出了在HeLa细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0016在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图4D示出了在HeLa细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0034在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图4E示出了在HeLa细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0037在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT(SEQ NO ID:169)和GCCATGTGGACCCCTT(SEQ NO ID:170)。

[0090] 图5A至5E示出了在U-20S细胞中不存在(图5A至5E各自的顶部图)和存在(图5A至5E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ;1200U)的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3'非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图5A示出了在U-20S细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RL0079在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图5B示出了在U-20S细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RH0001在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图5C示出了在U-20S细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0016在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图5D示出了在U-20S细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0034在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。图5E示出了在U-20S细胞中在不具有IFN α (顶部)和具有1200U IFN α (底部)的情况下,通过RD0037在GAPDH的3'UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT(SEQ NO ID:169)和GCCATGTGGACCCCTT(SEQ NO ID:170)。

[0091] 图6A至6E示出了在NCI-H1395细胞中不存在(图6A至6E各自的顶部图)和存在(图6A至6E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ;1200U)的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3'非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图6A示出了在NCI-H1395细胞中在不

具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RL0079在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图6B示出了在NCI-H1395细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RH0001在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图6C示出了在NCI-H1395细胞中在具有1200U IFN α 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图6D示出了在NCI-H1395细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图6E示出了在NCI-H1395细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0037在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0092] 图7A至7E示出了在NCI-H1993细胞中不存在(图7A至7E各自的顶部图)和存在(图7A至7E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ;1200U) 的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图7A示出了在NCI-H1993细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RL0079在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图7B示出了在NCI-H1993细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RH0001在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图7C示出了在NCI-H1993细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图7D示出了在NCI-H1993细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图7E示出了在NCI-H1993细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0037在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0093] 图8A至8E示出了在Hep G2细胞中不存在(图8A至8E各自的顶部图)和存在(图8A至8E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ;1200U) 的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图8A示出了在Hep G2细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RL0079在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图8B示出了在Hep G2细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RH0001在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图8C示出了在Hep G2细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图8D示出了在Hep G2细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图8E示出了在Hep G2细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0037在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0094] 图9A至9E示出了在SK-BR-3细胞中不存在(图9A至9E各自的顶部图)和存在(图9A至9E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ;1200U) 的情况下,通过RL0079(阴性对照)、RH0001(阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图9A示出了在SK-BR-3细胞中在不具有

IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RL0079在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图9B示出了在SK-BR-3细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RH0001在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图9C示出了在SK-BR-3细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图9D示出了在SK-BR-3细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图9E示出了在SK-BR-3细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0037在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0095] 图10A至10E示出了在MCF-7细胞中不存在(图10A至10E各自的顶部图)和存在(图10A至10E各自的底部图)干扰素 α (IFN α ; 1200U) 的情况下,通过RL0079 (阴性对照)、RH0001 (阳性对照;RH0001链)、RD0016、RD0034和RD0037对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑。图10A示出了在MCF-7细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RL0079在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图10B示出了在MCF-7细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RH0001在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图10C示出了在MCF-7细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图10D示出了在MCF-7细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图10E示出了在MCF-7细胞中在不具有IFN α (顶部) 和具有1200U IFN α (底部) 的情况下,通过RD0037在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTAGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0096] 图11A至11C示出了通过RD0016和RD0034对甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷(以框示出)脱氨基进行的编辑,每幅图表示一式两份进行的测试(顶部图和底部图)。图11A示出了在NCI-H1623细胞中在不具有IFN α 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图11B示出了在NCI-H1623细胞中在具有240U IFN α 的情况下,通过RD0016在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。图11C示出了在NCI-H1623细胞中在不具有IFN α 的情况下,通过RD0034在GAPDH的3' UTR中进行的编辑。编辑通过基于测序数据计算出的靶碱基的变化示出。示出的序列:GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:169) 和GCCATGTGGACCCCTT (SEQ NO ID:170)。

[0097] 图12A至12G示出了接头及其构型的一些非限制性实例。图12A至12G对应于如本文详述的式(I)至式(VII)。

[0098] 图13A至13C示出了通过使SK-BR3细胞的3' 非翻译区(UTR)中的靶腺苷脱氨基进行的编辑。图13A示出了针对两种编辑构建体的浓度的百分比编辑(%编辑;y轴),所述两种编辑构建体:RD0209和RP0001-PEG2-RLE001 (具有PEG接头的RNA靶向分子;RLE001-链编号:23;RP0001-包含链编号:24至25)。图13B示出了编辑组合物RD0209(顶行)和RP0001-PEG2-RLE001(底行)在多种浓度下在核苷酸中的编辑图。图13C示出了RL0079在100纳摩尔(nanomolar, nM)浓度下的编辑图。

[0099] 图14A至14G示出了通过在SK-BR-3人乳腺癌细胞中使GAPDH的3' UTR中的靶腺苷脱

氨基进行的编辑。百分比编辑在x轴上示出且编辑构建体在y轴上示出。

[0100] 图15示出了通过在小鼠原代肝细胞中使小鼠GAPDH的3' UTR中的靶腺苷脱氨基进行的编辑。每幅图上都示出了编辑化合物和相应的编辑效率。示出的序列：GGAGGGGCCTAGGGAGCCT (SEQ NO ID:171)。

[0101] 图16A至16B示出了通过在原代猴肝成纤维细胞中使猴GAPDH的3' UTR中的靶腺苷脱氨基进行的编辑。对于图16A的每幅图均示出了编辑化合物和相应的浓度以及编辑效率。图16B中的条形图通过在y轴上示出GAPDH的靶腺苷的编辑效率来总结结果，同时化合物及其浓度在x轴上示出。

[0102] 图17A至17F示出了通过在转基因小鼠肝细胞中使包含突变的人基因的3' UTR中的靶腺苷脱氨基进行的编辑，所述突变产生蛋白质突变变体。示出了每幅图的编辑化合物和相应的编辑效率。除非另有说明，否则所使用化合物的浓度为100nM。

[0103] 发明详述

[0104] 本公开内容至少部分涉及可用于编辑核酸(优选核糖核酸(RNA))的方法和组合物。通过利用这些组合物并实践这些方法，核酸序列中包含的数据可发生变化(例如，改变、修饰、校正)。例如，在不受限制的情况下，点突变可改变为野生型核苷酸。此外，由核酸编码的蛋白质可通过核苷酸(例如核苷酸、核苷、核碱基)修饰来修饰，这可影响随后的翻译。因此，本公开内容的组合物和方法至少部分可用于治疗和/或诊断作用。

[0105] 例如，在不受限制的情况下，在一些方面中，组合物包含有效用于募集胞内RNA编辑(例如，修饰)酶的一个或多个特征，及其使用方法。在一些方面中，组合物包含有效用于提高RNA编辑酶的局部浓度(例如，与不存在组合物的位置相比，接近组合物的浓度)的一个或多个特征，及其实施方法。这些募集分子(例如组合物)可用于修饰给定的核苷酸和/或核酸序列(例如，在不受限制的情况下，通过使靶核苷酸脱氨基)。在一些方面中，组合物包含有效用于将RNA编辑酶引导至特定靶核酸序列的一个或多个特征，及其使用方法。在一些方面中，组合物包含有效用于将RNA编辑酶引导至特定靶核苷酸的一个或多个特征，及其实施方法。在一些方面中，组合物包含有效用于提高RNA编辑酶相对于靶核酸序列和/或靶核苷酸的局部浓度(例如，与不存在组合物的位置相比，接近靶核酸序列和/或靶核苷酸的浓度)的一个或多个特征，及其使用方法。

[0106] 已在整个动物界和植物界中的真核生物物种以及病毒、古细菌和原核生物中观察到RNA编辑酶，并且其可存在于细胞的胞质溶胶和细胞核以及植物的线粒体和质体中。存在RNA编辑的多个实例，但包括经由酶通过脱氨基进行的核苷编辑。这些酶(例如腺苷脱氨酶、胞苷脱氨酶)作用于核苷并导致腺苷(A)至肌苷(I)以及胞苷(cytidine, C)至尿苷(uridine, U)的转化。这些转化可在生物体内产生深远的影响。例如，A至I的转化可导致翻译变化，因为在翻译期间I将被解读为鸟苷(guanosine, G)，就RNA的信息含量而言，有效地使A至I的转化成为A至G的转化。因此，mRNA或mRNA前体中的A至I的转化具有改变RNA分子的蛋白质编码能力或信息的可能性。腺苷脱氨酶(例如，作用于RNA的腺苷脱氨酶(ADAR))是包含识别结构域和催化结构域的多结构域蛋白质。识别结构域识别特定的双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)序列和/或构型，而催化结构域在与靶RNA上的识别位点相对较近的位置处将A脱氨基(例如，转化)成I。

[0107] 作用于RNA的腺苷脱氨酶(ADAR)是负责与双链RNA(dsRNA)结合并通过脱氨基将腺

昔(A)转录后转化为肌昔(I)的一组酶。在人中,已知存在多种ADAR酶,例如hADAR1、hADAR2和hADAR3,并且这些酶的脱氨基活性一直是许多生物学研究领域的焦点。例如,操纵这些酶以对靶核酸(例如RNA)并且甚至更具体地靶核苷酸进行定向脱氨基已被研究了许多年。

[0108] ADAR通过使用活化的水分子进行亲核攻击(例如,水解脱氨基)来催化从A至I的反应。由于肌昔在结构上类似于鸟嘌呤(G),因此转化后经脱氨基的核苷酸(例如,I)将与胞嘧啶(C)配对。另外,肌昔通常在翻译期间被解读为鸟昔,这一特征可产生密码子变化,随后可影响蛋白质翻译,以及本文其他地方所述的其他机制。

[0109] 编辑(例如,脱氨基)也可发生在靶RNA的非编码序列(例如非翻译区(UTR)、内含子)中。例如,5' UTR中的编辑或转化可导致在天然(例如,原始的,野生型(wild type,wt))起始位点的上游产生非天然翻译起始位点,从而产生在氨基端(即,N端)具有另外的残基的蛋白质。3' UTR中的编辑事件可影响3' UTR结合或加工(例如,基于miRNA的调节、多腺苷酸化),或者对内含子的编辑可影响剪接,从而通过外显子跳读改变最终蛋白质。

[0110] 如上文所述,ADAR酶以一般性方式指导编辑(例如,通过脱氨基),这意味着它们不在特定且精细控制的位置进行编辑,而是受多种因素(其影响被编辑的核苷酸)的影响。例如,这样的因素可涉及,包括但不限于靶序列、第二RNA链(例如,gRNA)的序列、靶核苷酸的位置、第二RNA链(例如,gRNA)的互补程度、RNA中修饰的程度和类型(例如,gRNA修饰(例如,核苷修饰、键联或骨架修饰))和核酸(例如,靶核酸、gRNA)的长度。

[0111] 因此,本文公开了ADAR募集分子和靶向分子,其可指导有效使用ADAR以编辑靶序列和核苷酸(例如,所述ADAR募集分子和靶向分子包含与单链指导核酸(例如,编辑结构域、靶向结构域)连接的双链RNA双链体(例如,募集结构域))。

[0112] ADAR募集分子和靶向分子

[0113] 本公开内容至少部分涉及用于编辑核酸的组合物。在一些方面中,组合物用于将编辑酶吸引至分子。这样做时,募集分子可提高靶标附近(例如靶标地点、靶标位置、邻近靶标)的编辑酶的浓度,从而提高酶编辑靶标(例如核酸、核苷酸)的可能性。在一些方面中,组合物是靶向分子或包含靶向分子,所述靶向分子靶向核酸序列以通过编辑酶进行编辑。在一些方面中,靶向分子产生针对编辑酶的结合点并通过单链指导核酸将编辑酶引导至靶序列,从而提高编辑酶将存在于靶编辑位点附近的可能性。在一些实施方案中,靶向分子包含核酸。例如,在一些实施方案中,核酸(例如,靶向分子的核酸)是核糖核酸(RNA)。在一些实施方案中,核酸是双链体核酸(例如,包含两条链)。在一些实施方案中,核酸是双链体RNA。

[0114] 在一些方面中,本公开内容涉及包含双链RNA双链体的作用于核糖核酸(RNA)的腺苷脱氨酶(ADAR)募集分子,其中双链RNA双链体包含两条RNA链(在本文中也称为“两条RNA链”和/或通常称为双链RNA双链体的“RNA链”)。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含两条RNA链,其中一条RNA链的末端核苷酸与双链RNA双链体所含的另一条RNA链的末端核苷酸对齐。在一些实施方案中,两条RNA链具有相等数目的核苷酸。在一些实施方案中,两条RNA链不具有相等数目的核苷酸。

[0115] 图1A示出了具有顶部链(其以5'至3'的方向示出)和底部链(其以与顶部链反并行的方向示出)的双链RNA双链体100的示例性结构。如本文所述,在一些实施方案中,顶部链的末端核苷酸与底部链的末端核苷酸对齐。例如,在顶部链的5'末端核苷酸与底部链的3'末端核苷酸对齐的情况下,双链体100的左端可被描述为是平末端和/或不包含突出端。在

一些实施方案中,顶部链的两个末端核苷酸与底部链的末端核苷酸对齐。从上一个实例继续,在顶部链在其3'端核苷酸处进一步与底部链的5'端核苷酸对齐的情况下,双链体100的两个末端可被描述为是平末端和/或不包含突出端。

[0116] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的末端可在本文中表征为平末端或包含突出端。应理解的是,这样的表征可用于特别描述双链体的链之间的关系。因此,这样的表征可不考虑可与双链体连接的任何另外的组分(例如,单链指导核酸、接头)。例如,再次参照图1A,在一些方面中,本公开内容提供了RNA靶向分子,其包含任选地通过接头104与单链指导核酸102连接的双链RNA双链体100。

[0117] 如图(A)中所示,在一些实施方案中,双链体100的一条链与单链指导子102直接连接(例如,通过核苷间键联)。虽然可以说图(A)中所示的RNA靶向分子包含由单链指导部分(带点形状)提供的突出端,但双链体部分(开放形状)可包含或不包含与双链体部分的顶部链和底部链相关的突出端。类似地,图(B)描绘了这样的实例,其中双链体100的一条链通过接头104与单链指导子102连接,并且RNA靶向分子的双链体部分可包含或不包含与双链体部分的顶部链和底部链相关的突出端。

[0118] 因此,再次参照图1A的图(A)中所示的RNA靶向分子,应理解的是,在一些实施方案中,双链体部分的顶部链的3'端核苷酸与双链体部分的底部链的5'端核苷酸对齐。因此,本公开内容可以是指双链RNA双链体的末端核苷酸,其中末端核苷酸是相对于分子的双链体部分定义的。由于分子可包含另外的核酸组分(例如,一个或多个另外的核苷酸、接头和/或单链指导核酸),因此应理解,双链体部分的末端核苷酸不一定是其所在链上的末端核苷酸。

[0119] 在其中两条RNA链不具有相等数目的核苷酸并且包含双链RNA双链体的每条RNA链的末端核苷酸对齐(例如,不挂在相对链的末端核苷酸之后)的情况下,由于包含双链RNA双链体的每条RNA链的末端核苷酸对齐(例如,不挂在相对链的末端核苷酸之后),因此双链体将包含凸起。本文中可使用的术语“凸起”是指核酸的一条链将不与其配偶体(例如,互补)核酸链平行的特性,使得它形成不用于享有100%互补性和/或包含相同数目的核苷酸的链的形状。凸起可简单地解释为双链体的非连接区段(例如,核苷酸),其在空间上比具有碱基配对的那些区段(例如,核苷酸)更远离其相对链。凸起也可解释为核酸的浮动单链片段,其中它可形成另外的形状(例如发夹)。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链包含凸起。在一些实施方案中,凸起不在RNA链的5'或3'端。

[0120] 图1B示出了具有至少一个凸起的双链RNA双链体的一些实例。在一些实施方案中,凸起是位于双链体一条链内的核苷酸的未配对区段,如双链体110所示。在一些实施方案中,其中未配对区段包括能够在链内自杂交的非连续部分,凸起是发夹(例如,如双链体112、114和116所示)。在一些实施方案中,双链RNA双链体在一条RNA链中包含发夹,如双链体112所示。在一些实施方案中,RNA链包含多于一个凸起。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含两条RNA链,其中双链RNA双链体的每条RNA链均包含至少一个凸起。在一些实施方案中,双链体的每条链均包含由核苷酸数目相同的区段形成的凸起,如双链体114所示。在一些实施方案中,双链体的每条链均包含由核苷酸数目不同的区段形成的凸起,如双链体116所示。

[0121] 在一些实施方案中,ADAR募集分子包含:(a)双链RNA双链体;和(b)双链RNA双链体

的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。在一些实施方案中, ADAR募集分子包含: (a) 双链RNA双链体, 其中双链RNA双链体包含两条RNA链, 这两条RNA链不通过发夹彼此连接, 其中: (a) 每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补; 和 (b) 双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

[0122] 在一些方面中, 本公开内容涉及包含双链RNA双链体的作用于核糖核酸(RNA)的腺苷脱氨酶(ADAR)募集分子, 其中双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链, 这两条RNA链不通过发夹彼此连接, 其中: (a) 每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补; 和 (b) 双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

[0123] 在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配, 其中错配不位于双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含1至5个错配。在一些实施方案中, 至少一个(例如, 1、2或3个)错配是摆动碱基对。然而, 在一些实施方案中, 错配的碱基对中没有一个是摆动碱基对。

[0124] 在一些方面中, 本公开内容涉及RNA靶向分子, 其包含: (a) 双链RNA双链体, 其中双链RNA双链体包含核苷酸数目相等的两条RNA链, 这两条RNA链不通过发夹彼此连接, 其中每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补; 和 (b) 单链指导核酸。在一些实施方案中, 双链RNA双链体的一条链与单链指导核酸直接连接(例如, 以比RNA双链体的互补RNA链更长的长RNA链的形式)。然而, 在一些实施方案中, 双链RNA双链体通过接头(例如, 共价接头, 例如聚合物或其他合成接头)与单链指导核酸连接。

[0125] 在一些实施方案中, RNA靶向分子的双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配, 其中错配不位于双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。在一些实施方案中, RNA靶向分子的双链RNA双链体包含1至5个错配。在一些实施方案中, 至少一个(例如, 1、2或3个)错配是摆动碱基对。然而, 在一些实施方案中, 错配的碱基对中没有一个是摆动碱基对。

[0126] 图2A描绘了RNA靶向分子的部分的不同布置的一些非限制性实例, 所述RNA靶向分子的部分包括双链RNA双链体(开放形状)和单链指导核酸(带点形状), 以及任选的组分, 包括接头(波浪形状)和另外的部分(包括标签或标记以及递送部分)。

[0127] 在一些实施方案中, RNA靶向分子包含双链体部分和单链指导部分, 其中双链体部分的一条链通过核苷间键联与单链指导部分连接。例如, RNA靶向分子200示出了其中单链指导部分的3' 端核苷酸通过核苷间键联与双链体部分的一条链的5' 端核苷酸连接的实例。RNA靶向分子202示出了其中单链指导部分的5' 端核苷酸通过核苷间键联与双链体部分的一条链的3' 端核苷酸连接的实例。如由RNA靶向分子200和202一般性示出的, RNA靶向分子的一条链可包含含有单链指导部分和双链体部分的一条链的连续核苷酸区段(stretch)。

[0128] 在一些实施方案中, RNA靶向分子包含双链体部分和单链指导部分, 其中双链体部分的一条链通过接头与单链指导部分连接。再次参照图2A, RNA靶向分子204示出了其中单链指导部分的3' 端核苷酸通过接头与双链体部分的一条链的5' 端核苷酸连接的实例。RNA靶向分子206示出了其中单链指导部分的3' 端核苷酸通过接头与双链体部分的一条链的3' 端核苷酸连接的实例。在一些实施方案中, RNA靶向分子包含另外的部分280, 如本文其他地方所述。例如, RNA靶向分子208和210示出了其中另外的部分分别存在于RNA靶向分子204和206上的实例。

[0129] 图2B描绘了包含接头的RNA靶向分子的另一一些实例。RNA靶向分子212示出了其中单链指导部分的5'端核苷酸与双链体部分的一条链的3'端核苷酸连接的实例。RNA靶向分子214示出了其中单链指导部分的3'端核苷酸与双链体部分的一条链的3'端核苷酸连接的实例。RNA靶向分子216示出了其中单链指导部分的3'端核苷酸与双链体部分的一条链的5'端核苷酸连接的实例。RNA靶向分子218示出了其中单链指导部分的5'端核苷酸与双链体部分的一条链的5'端核苷酸连接的实例。

[0130] 如本申请中更详细地描述的,也可使用不同组分的另一一些构型(例如,具有不同相对位置的双链RNA双链体、单链指导核酸和一种或更多种任选组分)。

[0131] 在一些方面中,本公开内容涉及RNA靶向分子,其包含:(a)至少一个双链RNA双链体;和(b)至少一个单链指导核酸。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含多于一个双链RNA双链体(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个)。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含至少两个双链RNA双链体。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含至少三个双链RNA双链体。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含多于一个单链指导核酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个)。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含至少两个单链指导核酸。在一些实施方案中,RNA靶向分子包含至少三个单链指导核酸。

[0132] 图2C示出了双链RNA双链体通过接头与单链指导核酸连接的不同示例性构型。在一些实施方案中,双链RNA双链体与一个或更多个单链指导核酸连接,如RNA靶向分子220、222、224和226所示。在一些实施方案中,单链指导核酸与一个或更多个双链RNA双链体连接,如RNA靶向分子228、230、232和234所示。图2C中示出的示例性构型描绘了以括号形式的单链指导部分或双链体部分,以举例说明可存在与另一部分连接的任一部分的多个模块(由下标“n”表示,其中n大于或等于1)。不同的连接构型如针对图2A和2B中描绘的相应结构所描述。

[0133] 图2A至2C中示出的RNA靶向分子构型提供了其中接头与分子的单链指导部分和双链体部分中的每个的末端核苷酸连接的实例。然而,在一些实施方案中,单链指导部分的末端核苷酸与双链体部分的一条链的内部(例如,非末端)核苷酸连接,如图2D中示出的示例性构型所示。在一些实施方案中,双链体部分的一条链的末端核苷酸与单链指导部分的内部核苷酸连接,如图2E中示出的示例性构型所示。在一些实施方案中,接头与RNA靶向分子的单链指导部分和双链体部分中的每个的内部核苷酸连接,如图2F中示出的示例性构型所示。另外的示例性构型在图2G中示出。

[0134] 在一些实施方案中,RNA靶向分子的双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中错配不位于双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。

[0135] 本文中可使用的术语“核苷”是指通常已知为不具有磷酸基团的核苷酸的葡基胺(例如,N-糖苷)。核苷由核碱基(例如,含氮碱基(例如,核碱基))和戊糖(例如,核糖)组成。戊糖可以是核糖或脱氧核糖。核苷是作为RNA和DNA的组成组分的核苷酸的生物化学前体。如本文可使用的术语“核苷酸”是指核碱基和戊糖(即,核苷)以及一个或更多个磷酸基团。在核苷中,异头碳通过糖苷键与嘌呤的N9或嘧啶的N1连接。核苷和核碱基的实例包括但不

限于胞苷(C)、尿苷(U)、腺苷(A)、鸟苷(G)、胸苷(thymidine,T)和肌苷(I),然而也应理解,该术语描述由修饰产生的核苷(如本文定义的这样的术语),因为它们包含核碱基和戊糖。例如,核苷包括天然核苷(例如脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷)、核苷类似物(例如,2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C5溴尿苷、C5氟尿苷、C5碘尿苷、C5丙炔基尿苷、C5丙炔基胞苷、C5甲基胞苷、7脱氮腺苷、7脱氮鸟苷、8氧代腺苷、8氧代鸟苷、0(6)甲基鸟嘌呤、4-乙酰基胞苷、5-(羧基羟甲基)尿苷、二氢尿苷、甲基假尿苷、1-甲基腺苷、1-甲基鸟苷、N6-甲基腺苷和2-硫代胞苷)、经化学修饰的碱基、经生物修饰的碱基(例如,甲基化碱基)、夹层碱基(intercalated base)、经修饰糖(例如,2'-氟核糖、核糖、2'-脱氧核糖、2'-O-甲基胞苷、阿拉伯糖和己糖)或经修饰的磷酸基团(例如,硫代磷酸酯和5' N亚磷酰胺键联)、黄嘌呤、次黄嘌呤、水粉蕈素(nubularine)、异鸟苷(isoguanisine)、杀结核菌素(tubercidine)、2-氨基嘌呤、2,6-二氨基嘌呤、3-脱氮腺苷、7-脱氮腺苷、7-甲基腺苷、8-叠氮腺苷、8-甲基腺苷、5-羟甲基胞嘧啶、5-甲基胞苷、吡咯并胞苷、7-氨基甲基-7-脱氮鸟苷、7-脱氮鸟苷、7-甲基鸟苷、8-氮杂-7-脱氮鸟苷、噻吩并鸟苷、肌苷、4-硫代-尿苷、5-甲氧基尿苷、二氢尿苷和假尿苷。本文中可互换使用的术语“核酸”、“核苷酸序列”、“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核苷酸聚合物”是指这样的串:至少两种碱基-糖-磷酸组合(例如,核苷酸、核苷和磷酸基团),并且尤其包括单链和双链DNA、作为单链和双链区域的混合物的DNA、单链和双链RNA、以及作为单链和双链区域的混合物的RNA、包含DNA和RNA(其可以是单链或者更通常地是双链或者是单链和双链区域的混合物)的杂合分子。另外,如本文所用的术语(例如,核酸等)可以是指包含RNA或DNA或者RNA和DNA二者的三链区域。这样的区域中的链可来自相同的分子或来自不同的分子。该区域可包含所有的一个或更多个所述分子,但更通常地仅涉及一些所述分子的区域。具有三螺旋区域的一个分子通常称为寡核苷酸。

[0136] 术语(例如,核酸等)还涵盖这样的经化学、经酶促或经代谢修饰形式的核酸,以及病毒和细胞(包括简单和复杂细胞)特有的DNA和RNA的化学形式。例如,如本文所使用的术语(例如,核酸等)可包括如本文所述的包含一个或更多个经修饰碱基的DNA或RNA。核酸可包含天然和合成或经修饰核苷酸、核苷和/或核碱基。因此,包含稀有碱基(例如肌苷)或经修饰碱基(例如三酰化碱基)的DNA或RNA(仅举两个实例)是如同本文所使用的术语的核酸。该术语(例如,核酸等)还包括肽核酸(peptide nucleic acid,PNA)、硫代磷酸酯和天然核酸的磷酸主链的其他变体。天然核酸具有磷酸主链,人工核酸可包含其他类型的主链但包含相同的碱基。因此,具有出于稳定性或其他原因而修饰的主链的DNA或RNA是如本文该术语所指示的核酸。

[0137] 可在本文中互换使用的术语“骨架修饰”、“核苷间键联修饰”、“对主链键联的修饰”以及这些短语的变化形式(如上下文可能需要)是指对磷酸-糖主链的磷酸酯或核酸的键联(例如,连接核苷的磷酸酯)的修饰(例如,化学的、结构的,如下进一步描述的)。换句话说,当在本文中提及骨架修饰时,应理解核酸的磷酸酯已从其天然或野生型状态被修饰(例如,改变)。例如,对磷酸基团的硫代磷酸酯修饰在本文中可更一般地是指骨架修饰或对核苷间键联的修饰。

[0138] 在一些实施方案中,本文所述的双链RNA双链体包含一个或更多个修饰。例如,在一些实施方案中,双链RNA双链体的一条或两条RNA链包含一个或更多个修饰。在一些实施

方案中,本文所述的单链指导核酸包含一个或更多个修饰。本文中可使用的术语“修饰”是指在以下上或以下进行的修饰:核苷酸、核苷、核碱基、寡核苷酸、磷酸主链或其组成部分或键联(即含氮碱基(例如,核碱基)、糖或磷酸基团)。另外,应注意的是,经修饰的核酸还可用于构建本公开内容的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子,并且不一定需要作为所述分子产生的一部分被修饰。例如,在不受限制的情况下,本文所述的包含修饰的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子可以是对核苷酸(或任何其组成部分或等同物)修饰的结果,或者可由于使用以其经修饰状态产生的核苷酸(或任何其组成部分或等同物)产生。可出于多种原因引入修饰,通常是为了提高稳定性、降低脱靶效应、提高杂交(例如,结合)特性或降低毒性。

[0139] 在一些实施方案中,本文所述的双链RNA双链体的一条或两条RNA链包含至少一个核苷修饰。在一些实施方案中,本文所述的单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。例如,在一些实施方案中,双链RNA双链体和/或单链指导核酸包含至少一个核碱基修饰。嘌呤和/或嘧啶核碱基可例如通过杂环环的氨基化或脱氨基被修饰。此外,也可引入经修饰的糖例如对糖(例如,核糖)的2'-O取代(例如,修饰)包括但不限于2'-O-甲氧基乙基糖,2'-氟糖修饰(2'-氟),2'-O-甲基糖(2'-O-甲基),2'-O-乙基糖,2'-Cl,2'-SH及其取代(例如,2'-SCH₃)双环糖部分,或者对例如具有低级烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或其取代(例如,-CH₃,-CF₃)的2'-O部分的取代,2'-氨基或其取代,2',3'-seco核苷酸模拟物,2'-F-阿拉伯糖核苷酸,反向核苷酸,反向2'-O-甲基核苷酸,聚乙二醇(polyethyleneglycol,PEG),烷基氨基核苷酸,二烷基氨基核苷酸,杂环基核苷酸,芳基氨基核苷酸,二芳基氨基核苷酸,杂芳基氨基核苷酸,二杂芳基氨基核苷酸,乙二胺核苷酸,聚氨基核苷酸,氨基烷氧基核苷酸,2'-O-脱氧核苷酸,氰基核苷酸,巯基核苷酸,烷基-硫代-烷基核苷酸,硫代烷氧基核苷酸,烯基,炔基,环烷基,芳基,甲氧基乙基(2'-O-MOE),2'-O-烯丙基,2'-C-烯丙基,2'-氟,-H(如在DNA中),或者其他取代基。还考虑了核糖模拟物,例如但不限于吗啉代、乙二醇核酸(Glycol nucleic acid,GNA)、UNA、环己烯基核酸(cyclohexenyl nucleic acid,CeNA)。

[0140] 另一些实例包括2'-4'糖桥联变体,例如锁核酸(locked-nucleic acid,LNA)和2'-O,4'-C-乙烯桥联核酸(ENA)。锁核酸是其中核糖通过连接2'氧和4'碳的桥(通常被视为2'氧和4'碳之间的亚甲基桥)被修饰的经修饰的RNA核苷酸。该桥可操作地将核糖“锁”在3'-endo构型中。锁核糖构型可增强碱基堆积和主链预组织,这可影响(例如,提高)其杂交特性(例如,热稳定性和杂交特异性)。根据典型的沃森-克里克(Watson-Crick)碱基配对原则(即互补性),可将锁核酸插入到RNA和DNA寡核苷酸二者中以与DNA或RNA杂交。

[0141] 另一些化学组成和修饰在寡核苷酸领域是已知的,可根据本公开内容容易地使用,并且涵盖在核酸修饰的定义内,例如,术语修饰还应包括导致形成除天然核苷以外的任何核苷的任何改变、变化或操作。

[0142] 在一些实施方案中,本文所述的双链RNA双链体的一条或两条RNA链包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,本文所述的单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。例如,在一些实施方案中,双链RNA双链体和/或单链指导核酸包含至少一个经修饰核苷间键联。核苷酸之间的键联可通过磷酸二酯键的硫醇化进行修饰,所述磷酸二酯键可用于产生硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯以及胆固醇。对键联的另一些修饰包括酰胺化和肽接头。另一些实例包括磷酸二酯、磷酸三酯、(二)硫代磷酸酯、甲基磷酸酯、磷-酰胺接头、磷酸酯、3'-亚甲基磷酸酯、5'-亚甲基磷酸酯、硼烷磷酸酯、5'-单磷酸酯((HO)₂(O)P-O-5');5'-二磷酸酯

($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$); $5'$ -三磷酸酯($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$); $5'$ -鸟苷帽(7-甲基化或非甲基化)($7\text{m}-\text{G}-\text{O}-5'$ - $(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$); $5'$ -腺苷帽(Appp)和任何经修饰或未经修饰的核苷酸帽结构($\text{N}-\text{O}-5'$ $(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$); $5'$ -单硫代磷酸酯(硫代磷酸酯; $(\text{HO})_2(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$); $5'$ -单二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯; $(\text{HO})(\text{HS})(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$); $5'$ -硫代磷酸酯($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{S}-5'$); 以下的任何另外的组合:氧/硫取代的单磷酸酯、二磷酸酯和三磷酸酯(例如 $5'$ - α -硫代三磷酸酯、 $5'$ - γ -硫代三磷酸酯等), $5'$ -氨基磷酸酯($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-5'$, $(\text{HO})(\text{NH}_2)(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$), $5'$ -烷基磷酸酯(例如 $\text{RP}(\text{OH})(\text{O})-\text{O}-5'$ -, $(\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-5'-\text{CH}_2$ -, $\text{R}=\text{烷基}$ 、甲基、乙基、异丙基、丙基等), $5'$ -烷基醚磷酸酯(例如 $\text{RP}(\text{OH})(\text{O})-\text{O}-5'$ -, $\text{R}=\text{烷基醚}$ 、甲氧基甲基(MeOCH_2 -)、乙氧基甲基等)等。此外,异构体的手性(例如, Rp 和 Sp)可被修饰。

[0143] 双链RNA双链体

[0144] 在一些方面中,本公开内容涉及ADAR募集分子和/或RNA靶向分子的组分。在一些实施方案中,本公开内容的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含杂交在一起以形成双链体的两个核酸(例如,两条RNA链、两条DNA链,DNA和/或RNA的组合等),其中两条RNA链由相等数目的核苷酸组成。双链RNA双链体可具有任何长度以实现本公开内容的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子的目的。在一些实施方案中,双链RNA双链体的长度为至少2个碱基对,换句话说,由于双链RNA双链体的每条RNA链的长度相等(例如,由相等数目的核苷酸组成),因此双链RNA双链体的每条RNA链包含至少2个核苷酸。在这个意义上,双链RNA双链体的长度可以是指其所包含的RNA链的长度。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链长度为至少5个核苷酸(例如,5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个核苷酸)。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约100个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约90个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约70个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链长度为约5至约50个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约15至约27个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链的长度为约16至约26个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约15至约25个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约16至约23个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约18至约22个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约20至约22个核苷酸。

[0145] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷酸修饰。可对核苷酸的任何部分进行修饰。例如,在不受限制的情况下,核苷酸修饰可在磷酸基团、

戊糖基团(例如,核糖)或核碱基中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在磷酸基团中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在戊糖基团中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在核碱基中。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰。可对核苷的任何部分进行修饰。例如,在不受限制的情况下,核苷修饰可在戊糖基团(例如,核糖)或核碱基中。在一些实施方案中,核苷修饰在戊糖基团中。在一些实施方案中,核苷修饰在核碱基中。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-O-甲基修饰。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-氟修饰。在一些实施方案中,双链双链体包含至少一个核碱基修饰。核苷修饰可发生在整个双链RNA双链体的点处。核苷修饰可发生在双链RNA双链体的任一链上。在一些实施方案中,核苷修饰发生在双链RNA双链体的仅一条链上。在一些实施方案中,核苷修饰发生在双链RNA双链体的两条链中。在一些实施方案中,核苷修饰位于朝向双链RNA双链体的给定链的末端(例如,朝向5'或3'端,或者在多个修饰的情况下朝向二者)。在一些实施方案中,核苷修饰位于朝向双链RNA双链体的给定链的中间。正如本领域普通技术人员将理解的,如本文所讨论的,当提及核苷修饰时,这样的术语将涵盖对核苷或其组分的单独地和共同地修饰。换句话说,核酸中的核碱基和/或5碳糖(在作为核苷/核苷酸的一部分的情况下)的修饰本身也将是核苷修饰。

[0146] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%但小于或等于100%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%但小于或等于100%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中至少75%(例如,75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中至少95%但小于或等于100%的核苷包含核苷修饰。

[0147] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰包括硫代磷酸酯修饰(例如,用硫代磷酸酯键取代磷酸二酯键)。骨架修饰可发生在整个双链RNA双链体的任何点处。骨架修饰可发生在双链RNA双链体的任一链上。在一些实施方案中,骨架修饰发生在双链RNA双链体的仅一条链上。在一些实施方案中,骨架修饰发生在双链RNA双链体的两条链中。在一些实施方案中,骨架修饰位于朝向双链RNA双链体的给定链的末端(例如朝向5'或3'端,或者在多个修饰的情况下朝向二者)。在一些实施方案中,骨架修饰位于朝向双链RNA双链体的给定链的中间。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0148] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于25%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于50%的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中,双链RNA双链体中多于75%的核苷间

键联包含修饰。在一些实施方案中，双链RNA双链体中至少75%（例如，75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多）的核苷间键联包含修饰。在一些实施方案中，双链RNA双链体的至少95%的核苷间键联包含修饰。

[0149] 在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和多于一个骨架修饰。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰和多于一个骨架修饰。

[0150] 在一些实施方案中，双链RNA双链体还包含双链体的至少一个错配碱基对（例如，根据常规沃森-克里克碱基配对原则不进行碱基配对的核苷酸）。当发现一对核酸链的一条链中的每个碱基与其互补碱基对相对时，这样的链被认为与另一条链的序列完全互补。当发现这样的链的碱基在除了其配对的互补碱基之外的任何其他碱基的对面的位置中时，该碱基被认为是“错配的”（也称为不匹配），并且该链被认为部分互补。因此，链可以是不同程度的部分互补，直到没有碱基对齐，在该点处它们是非互补的。另一些非标准核苷酸（例如，5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶）在本领域是已知的，并且它们的特性和互补性对于本领域技术人员而言将是显而易见的。用于确定互补百分比的方法和计算在本领域是已知的。

[0151] 在一些实施方案中，双链RNA双链体包含多于一个错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含少于30个错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含多于一个错配，但少于30个错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少一个但少于11个错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少一个但少于6个错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少一个但少于4个错配。在一些实施方案中，其中双链RNA双链体包含多于一个错配，错配在核酸中是连续的（例如，相邻的）。在一些实施方案中，其中双链RNA双链体包含多于一个错配，错配在核酸中是不连续的（例如，不相邻的）。在一些实施方案中，其中双链RNA双链体包含多于两个错配，存在至少一组彼此相邻的两个或更多个错配。在一些实施方案中，其中双链RNA双链体包含多于两个错配，不存在两个或更多个彼此相邻的错配。在一些实施方案中，双链RNA双链体不包含错配。

[0152] 在一些实施方案中，一个或更多个错配是摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含摆动碱基对。可在本文的碱基配对的情况下使用的术语“摆动”是指本领域中通常已知的术语，是指特定核苷酸（例如，摆动碱基对）的碱基配对，其是非规范的，因为它们不是沃森-克里克碱基对（例如，是错配碱基对的形式或子集）。具体而言，术语摆动被用作描述以下的碱基配对的术语：次黄嘌呤（肌苷（I））和尿嘧啶（U）（I/U）；鸟嘌呤（G）和U（G/U）；I和腺嘌呤（A）（I/A）；以及I和胞嘧啶（C）（I/C）。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少1个（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个）摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少3个摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少4个摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少5个摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少10个摆动碱基对。在一些实施方案中，双链RNA双链体包含至少20个摆动碱基对。

[0153] 在一些实施方案中，双链RNA双链体包含少于20个摆动碱基对。在一些实施方案

中,双链RNA双链体包含少于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含少于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含少于4个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含少于3个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含少于2个摆动碱基对。

[0154] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于20个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于7个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于4个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于3个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于20个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于7个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于4个摆动碱基对。

[0155] 在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的8个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的7个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的6个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的5个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的4个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的3个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的2个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0156] 在一些实施方案中,双链RNA双链体不包含摆动碱基对。

[0157] 在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的8个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的7个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的6个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的5个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的4个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的3个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的2个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配的碱基对在双链RNA双链体的至少一条RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0158] 如在本公开内容的组合物(例如,核酸编辑分子、ADAR募集分子、RNA靶向分子等)中使用的接头可在有助于使用该组合物的任何点处与这样的组合物的组分(例如,核酸、双链RNA双链体、单链指导核酸等)连接。本领域技术人员将容易理解这样的放置和连接的方法。

法。例如,在不受限制的情况下,接头可与核碱基、糖、磷酸酯(其中任一种均可以是经修饰或未经修饰的)连接(例如,联结、放置,连结、与其缔合)。此外,在不受限制的情况下,放置可在核酸的5'端、核酸的3'端或二者之间的某处。另外,在不受限制的情况下,接头可通过整合进行连接或使用其他组分以促进连接,例如,通过并入含亚酰胺的胺、硫醇、炔、叠氮化物(用于在溶液中在裂解之后的缀合)或含亚酰胺的活性酯(例如NHS酯)在3'或5'羟基处连接,此外,也可在内部并入氨基、炔和硫醇基团,例如,与核碱基的环外氨基或2'位的糖羟基连接。

[0159] 在一些实施方案中,ADAR募集分子还包含与双链RNA双链体的至少一条RNA链的3'端或5'端连接的核苷酸,产生3'和/或5'端突出端。任何数目的另外的核苷酸可与双链RNA双链体(或其链)连接。例如,在一些实施方案中,至少一个核苷酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个核苷酸)与双链RNA双链体的一条链的5'末端连接。在一些实施方案中,至少一个核苷酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个核苷酸)与双链RNA双链体的一条链的3'端连接。在一些实施方案中,至少一个核苷酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个核苷酸)与双链RNA双链体的两条链的5'端连接。在一些实施方案中,至少一个核苷酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个核苷酸)与双链RNA双链体的两条链的3'端连接。在一些实施方案中,至少一个核苷酸不包含在单链指导核酸中。在一些实施方案中,至少一个核苷酸不包含在接头中。在一些实施方案中,至少一个核苷酸不包含在单链指导核酸或接头中。

[0160] 在一些实施方案中,核苷酸在同一端与双链RNA双链体的两条链连接(例如,该核苷酸与一条链的3'端连接,并且核苷酸与另一条链的5'端连接)。在一些实施方案中,当核苷酸在同一端与双链RNA双链体的两条链连接时,与每条链连接的核苷酸的数目可以是相同的或可以是不同的。在一些实施方案中,当核苷酸在同一端与双链RNA双链体的两条链连接时,与每条链连接的核苷酸的数目是相同的。在一些实施方案中,当核苷酸在同一端与双链RNA双链体的两条链连接时,与每条链的连接核苷酸的数目是不同的。这种情况(其中核苷酸在同一端与双链RNA双链体的两条链连接)可发生在双链RNA双链体的一端或两端。在一些实施方案中,与3'和/或5'端连接的核苷酸是经修饰的(例如,包含如本文所述的修饰(例如,糖、磷酸酯修饰))。在一些实施方案中,与3'和/或5'端连接的一个或更多个核苷酸与另外的部分(例如递送部分)连接。

[0161] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中没有一个是摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中至少1

个(例如,1、2、3、4、5或更多个)包含摆动碱基对。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中所有均包含摆动碱基对。

[0162] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配在双链RNA双链体的末端核苷酸碱基对的7个或更少(例如,7、6、5、4、3、2或1个)核苷酸内。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中没有一个或有一些可以是摆动碱基对,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)摆动碱基对在双链RNA双链体的末端核苷酸碱基对的7个或更少(例如,7、6、5、4、3、2或1个)核苷酸内。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中没有一个是摆动碱基对,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配在双链RNA双链体的末端核苷酸碱基对的7个或更少(例如,7、6、5、4、3、2或1个)核苷酸内。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)包含摆动碱基对,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)摆动碱基对在双链RNA双链体的末端核苷酸碱基对的7个或更少(例如,7、6、5、4、3、2或1)核苷酸内。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含一个或更多个(例如,1、2、3、4、5或更多个)错配,其中所有均包含摆动碱基对,其中至少1个(例如,1、2、3、4、5或更多个)摆动碱基对在双链RNA双链体的末端核苷酸碱基对的7个或更少(例如,7、6、5、4、3、2或1个)核苷酸内。

[0163] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含具有选自表A的序列的两条RNA链。表A提供了本文其他地方表8中提供的ADAR募集分子序列的双链RNA双链体或募集结构域部分的实例。表A中每个双链体的两条RNA链显示为彼此反平行定向,强调了示出的碱基对错配。

[0164] 表A: 双链RNA双链体的实例

[0165]

RNA双链体链序列	SEQ ID NO .	示例性化合物
5-GGUGUCGAG <u>A</u> AGAGGAGAACA-3 3-CCACAGCUC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU-5	53 116	RD0226
5-GGUGUCGAG <u>A</u> AGAGGAGAACA <u>U</u> AU-3 3-CCACAGCUC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU <u>U</u> GUA-5	3 4	RD0001, RD0016, RD0178, RD0441
5-GGUGUCGAG <u>A</u> AGAGGAGAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCACAGCUC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU <u>U</u> GUACG-5	50 119	RD0179
5-GGUGUCGAG <u>A</u> AGAGGAGAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCACAGCUC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU <u>U</u> AUACG-5	50 117	RD0225
5-GGUGUCGAG <u>A</u> AGAGGAGAACG-3 3-CCACAGCUC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGC-5	55 120	RD0227
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAGAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGU <u>U</u> AUACG-5	5 6	RD0034, RD033, RD0164, RD0169, RD0465, RD0473
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAGAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGU <u>U</u> GUACG-5	5 121	RD0160
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAGAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGU <u>U</u> AU <u>G</u> CG-5	5 122	RD0480
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAGAACA <u>U</u> GC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGU <u>U</u> GCG-5	39 123	RD0163
5-GGGUGG <u>A</u> AUAGUUAACA <u>U</u> AU-3 3-CCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UAUUGU <u>U</u> AUA-5	22 124	RD0042, RD0057
5-GGGUGG <u>A</u> AUAGUUAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UAUUGU <u>U</u> AUACG-5	18 125	RD0027
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AUAGUUAACA <u>U</u> AU-3 3-CCACCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UAUUGU <u>U</u> GUA-5	28 126	RD0060
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AUAGUUAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCACCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UAUUGU <u>U</u> GUACG-5	34 127	RD0072
5-GGGUGG <u>A</u> AUAGUACAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UGUUGU <u>U</u> AUACG-5	20 128	RD0039
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AUAGUACAACA <u>U</u> AUGC-3 3-CCACCCACCC <u>C</u> UAUG <u>A</u> UGUUGU <u>U</u> GUACG-5	36 129	RD0074

[0166]

5-GGGUGG <u>A</u> ACAG <u>G</u> UACAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UGU <u>G</u> AUGUUGUUAUACG-5	7 130	RD0036
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACG-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGC-5	67 131	RD0233
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACGC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGCG-5	81 132	RD0240
5-GGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACG-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGC-5	57 133	RD0228
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACG-3 3-CCACCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGC-5	86 134	RD0453
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACG-3 3-CCACCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGC-5	86 134	RD0464
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> UAGACCG-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUGGC-5	69 135	RD0234
5-GGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> UAGACCG-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUGGC-5	59 136	RD0229
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> UAGACCA-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUGGU-5	65 137	RD0232
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> UAGACCAC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUGGUG-5	79 138	RD0239
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACA-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU-5	63 139	RD0231
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAAC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUG-5	71 140	RD0235
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAGC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUCG-5	73 141	RD0236
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAACGC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUGCG-5	75 142	RD0237
5-GUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAAUGC-3 3-CACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUAACG-5	77 143	RD0238
5-GUGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAGUG-3 3-CCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUCAC-5	111 144	RD0484
5-GUGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAGUG-3 3-CCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUC <u>G</u> C-5	111 145	RD0485
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACA-3 3-CCACCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU-5	84 115	RD0452, RD0463
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCACCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU <u>U</u> UACG-5	94 146	RD0459
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCACCACCC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUAUACG-5	94 147	RD0461

[0167]

5-GGGUGG <u>A</u> AGAGGAGAAACAAUA-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUAU-5	107 148	RD0482
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGGAGAAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUAUACG-5	103 149	RD0479
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGGAGAAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUUAU <u>G</u> CG-5	103 150	RD0481
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGGAGAAACAGCG-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGUCGC-5	109 145	RD0483
5-GGGUGU <u>A</u> AGAGUAGAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACA <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGUUAUACG-5	41 151	RD0172
5-GGGUGU <u>A</u> AGAGUAGAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACA <u>C</u> UCU <u>G</u> AUCUUGU <u>U</u> UACG-5	41 152	RD0173
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUACAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUGUUGUUAUACG-5	44 153	RD0174
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUACAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUGUUGU <u>U</u> UACG-5	44 154	RD0175
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAUAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUAUUGU <u>U</u> UACG-5	47 155	RD0176
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGUAUAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUAUUGUUAUACG-5	47 156	RD0177
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAGUAUAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCACCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> AUAUUGU <u>U</u> GCG-5	30 157	RD0064
5-GGUG <u>A</u> AGAGGAGAAACAAU <u>A</u> -3 3-CCAC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU <u>U</u> GUA-5	14 158	RD0020
5-GGUG <u>A</u> AUAGUAUAACAAU <u>A</u> -3 3-CCAC <u>C</u> UAU <u>G</u> AUAUUGU <u>U</u> GUA-5	16 159	RD0025
5-GGGUGG <u>A</u> AGAGGAGACCA-3 3-CCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUGGU-5	61 160	RD0230
5-GGUGGGUGG <u>A</u> ACAGGACAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCACCCACC <u>C</u> UGU <u>G</u> CUGUUGUUAUACG-5	88 161	RD0455, RD0466
5-GGUGGGUGG <u>A</u> ACAGGAGAACA-3 3-CCACCCACC <u>C</u> UGU <u>G</u> CUCUUGU-5	90 162	RD0456, RD0467
5-GGUGGGUGG <u>A</u> ACAGGAGAACG-3 3-CCACCCACC <u>C</u> UGU <u>G</u> CUCUUGC-5	92 163	RD0457, RD0468
5-GGGUGG <u>A</u> AUAGUAUAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UAU <u>G</u> AUAUUGUUAACG-5	24 164	RD0046
5-GGGUGG <u>A</u> AUAGUACAACAAU <u>A</u> UGC-3 3-CCCACC <u>C</u> UAU <u>G</u> AUGUUGUUAACG-5	26 165	RD0049
5-GGUGGGUGG <u>A</u> AGAGGAGAAC-3 3-CCACCCACC <u>C</u> UCU <u>G</u> CUCUUGU-5	166 115	RD1017

[0168]	5-GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA-3 3-CCACCCACCCUCUCUCUCUUGUU-5	84 118	RD1018
	5-GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA-3 3-CCACCCACCCUCUCUCUCUUG-5	84 167	RD1019

[0169] 如表A中的实例所示,在一些实施方案中,双链RNA双链体包含至少两个错配。在一些实施方案中,至少两个错配包括由1至5个(例如,1、2、3、4或5个)互补碱基对隔开的两个错配。在一些实施方案中,两个错配被三个互补碱基对隔开。在一些实施方案中,两个错配包括AC和GG中的一者或二者。在一些实施方案中,两个错配包括AC和GG二者,其中AC和GG被1至5个(例如,1、2、3、4或5个)互补碱基对隔开。在一些实施方案中,两个错配包括AC和GG二者,其中AC和GG被三个互补碱基对隔开。在一些实施方案中,两个错配中的每一个与双链体区域的一个末端被至少三个(例如,3、4、5、3至10、5至15、10至20或更多个)核苷酸隔开。在一些实施方案中,至少两个错配包括所述的两个错配,并且还包含UG的第三错配。在一些实施方案中,第三错配在双链体区域的一个末端的五个(例如,1、2、3、4或5个)核苷酸内。

[0170] 在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:3至4、6至7、15至16、18至19和24至25中的任一者具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含含有链编号:3至4、6至7、15至16、18至19和24至25中的任一者的序列。术语“百分比同一性”、“序列同一性”、“%同一性”、“%序列同一性”和“%同一”当其在本文中可互换使用时是指两个序列(例如,核酸或氨基酸)之间相似性的定量测量。人与其他物种之间的基因组DNA序列、内含子和外显子序列以及氨基酸序列的百分比同一性因物种类型而异,其中在每个类别的所有物种中,黑猩猩与人具有最高百分比同一性。

[0171] 例如,两个核酸序列的百分比同一性的计算可出于最佳比较目的通过比对两个序列来进行(例如,出于最佳比对可在第一和第二核酸序列中的一者或二者中引入空位并且出于比较目的可忽略不相同的序列)。在某些实施方案中,出于比较目的而比对的序列的长度是参考序列长度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或100%。然后比较相应核苷酸位置处的核苷酸。当第一序列中的一个位置被与第二序列中的相应位置相同的核苷酸占据时,则分子在该位置处是相同的。考虑到空位的数目和每个空位的长度(为了两个序列的最佳比对而需要引入),两个序列之间的百分比同一性是由该序列共有的相同位置的数目的函数。

[0172] 序列的比较和两个序列之间的百分比同一性的确定可使用数学算法完成。例如,两个核苷酸序列之间的百分比同一性可使用例如以下中描述的那些方法来确定: Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; 和 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York,

1991;其各自均通过引用并入本文。例如,两个核苷酸序列之间的百分比同一性可使用Meyers和Miller(CABIOS,1989,4:11-17)的算法来确定,该算法使用PAM120加权残基表、空位长度罚分为12和空位罚分为4并入到ALIGN程序(2.0版)中。或者,两个核苷酸序列之间的百分比同一性可使用GCG软件包中的GAP程序使用NWSgapdna.CMP矩阵来确定。通常用于确定序列之间的百分比同一性的方法包括但不限于Carillo,H.,and Lipman,D.,SIAM J Applied Math.,48:1073(1988)(通过引用并入本文)中公开的那些。用于确定同一性的技术已编入可公开获得的计算机程序中。用于确定两个序列之间的同源性的示例性计算机软件包括但不限于GCG程序包,Devereux,J.,et al.,Nucleic Acids Research,12(1),387(1984),BLASTP,BLASTN,and FASTA Atschul,S.F.et al.,J.Molec.Biol.,215,403(1990)。

[0173] 当陈述百分比同一性或其范围(例如,至少、大于等)时,除非另有说明,否则应包含端点,并且该范围(例如,至少70%同一性)应包含所引用范围内的所有范围(例如,至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少95.5%、至少96%、至少96.5%、至少97%、至少97.5%、至少98%、至少98.5%、至少99%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%、至少99.9%同一性)及其所有增量(例如,十分之一的百分比(例如,0.1%),百分之一的百分比(例如,0.01%)等)。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:3具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:3的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:4具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:4的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:6具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:6的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:7具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:7的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:15具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:15的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至

少一条链包含与链编号:16具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:16的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:18具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:18的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:19具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:19的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:24具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:24的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:25具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:25的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:27具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:27的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体的至少一条链包含与链编号:28具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,双链RNA双链体中的至少一条链包含链编号:28的序列。

[0174] 在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:3具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,和与链编号:4具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:3序列的RNA链和含有链编号:4序列的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:6具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

更多同一性)的RNA链,和与链编号:7具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:6序列的RNA链和含有链编号:7序列的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:15具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,和与链编号:16具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:15序列的RNA链和含有链编号:16序列的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:18具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,和与链编号:19具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:18序列的RNA链和含有链编号:19序列的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:24具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,和与链编号:25具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:24序列的RNA链和含有链编号:25序列的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含与链编号:27具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,和与链编号:28具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链。在一些实施方案中,双链RNA双链体包含含有链编号:27序列的RNA链和含有链编号:28序列的RNA链。

[0175] 在一些实施方案中,双链RNA双链体不包含发夹。当本文中提及不存在(例如,不包含)发夹时,所讨论的分子或为本说明书主题分子不包含“茎环”构型,使得单个核酸自身往回折叠并使其远端的一部分进行碱基配对,使得存在核酸的单链核苷酸(例如,核酸的单链核苷酸的段、区段或一部分)的环,其未配对并因此形成“环”或“发夹”。在一些实施方案中,双链RNA双链体的RNA链是不同的,因为它们彼此完全分离。在一些实施方案中,将双链RNA双链体的RNA链保持在一起的唯一键是配对核苷酸的氢键。

[0176] 在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子还包含至少一个另外的部分。另外的部分可以与双链RNA双链体的RNA链中的至少一条的5'或3'末端连接,和/或与单链指导核酸的5'或3'末端连接。另外,ADAR募集分子或RNA靶向分子可在单链指导核酸或双链RNA双链体的RNA链中的一条或更多条链内包含另外的部分。此外,ADAR募集分子或RNA靶向分子可包含多于一个另外的部分。另外的部分可以与双链RNA双链体或单链指导核酸的相同或不同末端连接。另外的部分还可通过如上文中所述的另外的核苷酸或通过接头以任何构型与双链RNA双链体或单链指导核酸连接。在一些实施方案中,另外的部分可以是蛋白质或其片段。在一些实施方案中,另外的部分可以是核酸或其片段(例如,核苷酸)。在一些实施方案中,另外的部分是治疗剂。在一些实施方案中,另外的部分是诊断剂。

[0177] 在一些实施方案中,另外的部分可以是递送部分。如本文中可使用的“递送部分”是指影响(例如,促进、靶向、提高其或其所连接的组合物(例如,分子)被发现的可能性)递送部分的位置、迁移、定位或方向的部分。例如,在一些实施方案中,递送部分提高了其或其所连接的分子将定位于所期望靶标的可能性。在一些实施方案中,递送部分有助于将分子靶向一种或更多种目的细胞或组织类型(例如,用于治疗靶组织)。在一些实施方案中,递送部分有助于分子进入一种或更多种细胞或组织(例如,通过促进细胞膜和/或核膜渗透)。在一些实施方案中,递送部分可以是已知与特定细胞和/或受体缔合的蛋白质,因此影响其所连接(例如缔合)的组合物(例如分子)的靶向能力。多种类型的递送部分是本领域已知的,例如但不限于蛋白质、寡核苷酸和脂质。在一些实施方案中,递送部分靶向特定细胞类型。在一些实施方案中,递送部分靶向特定受体。在一些实施方案中,递送部分靶向特定生物组分或细胞组分(例如,结构、分子、组织)。

[0178] 因此,在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含递送部分。例如,在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含脂质(例如,包含脂质例如胆固醇或脂肪酸的递送部分)。在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含肽、蛋白质、抗体或抗体片段(例如,胰高血糖素样肽1、抗CD71抗体或其片段、抗CD22抗体或其片段)。在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含适配体。在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含糖。例如,在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)。在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含三价GalNAc。在一些实施方案中,ADAR募集分子或RNA靶向分子包含叶酸。合适的递送部分的另一些实例以及基于所期望靶标设计和获得递送部分的方法是本领域已知的。

[0179] 在一些实施方案中,另外的部分可以是标志物或标签。本文中使用的“标志物”或“标签”是指分子(例如,核酸、蛋白质等),其可用于在体外和/或体内鉴定该分子。标志物或标签可以是任何组合物或分子(例如,核酸、氨基酸、肽)。标志物的一些实例包括核酸、蛋白质(例如,糖基化蛋白质、喔星(oxine))、荧光蛋白(例如,绿色和/或红色荧光蛋白)、具有功能结构(例如,四半胱氨酸环、表位)的蛋白质,其中的任何一种都可以是天然的或合成的(例如,合成的核酸、氨基酸、肽等),该标志物可以在体内、体外、离体在视觉上或通过利用标签的特性(例如,荧光、磁性、放射性、尺寸、亲和力、酶活性等)来检测。例如,在一些实施方案中,标志物是荧光蛋白,包括但不限于绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)。本文中使用的术语“绿色荧光蛋白”(GFP)是指最初从暴露于蓝光时发绿色荧光的维多利亚多管发光水母(jellyfish *Aequorea victoria*)中分离的蛋白质、或这样的蛋白质

的衍生物(例如,该蛋白质的增强或波长偏移形式)。在一些实施方案中,另外的部分是GFP。

[0180] 接头

[0181] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子还包含接头。本文中使用的术语“接头”是指连接两个分子或部分的化学部分,例如双链RNA双链体和单链指导核酸。通常,接头位于两个基团、分子或其他部分之间或者侧翼是两个基团、分子或其他部分,并通过共价键与每个基团、分子或其他部分连接,从而连接两者。在一些实施方案中,接头包含氨基酸或多个氨基酸(例如,肽或蛋白质)。在一些实施方案中,接头包含核苷酸(例如,DNA或RNA)或多个核苷酸(例如,核酸(例如,寡核苷酸))。在一些实施方案中,接头是有机分子、官能团、基团、聚合物或其他化学部分。在一些实施方案中,接头是可切割接头,例如,接头包含在暴露于例如UV光或水解酶(例如蛋白酶或酯酶)之后可被切割的键。在一些实施方案中,接头是具有以下的氨基酸或核苷酸的任何段:至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少40个、至少50个或更多个氨基酸或核苷酸(例如,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,或更多个)。在另一些实施方案中,接头是化学键(例如,共价键、酰胺键、二硫键、酯键、碳-碳键、碳杂原子键)。接头的长度可以是用于实现连接如本文中所述部分的目标的任何合适的长度,用于确定长度的这样的评估和用于进行这样的评估的知识是本领域已知的,并且容易被技术人员理解。例如,但不限于:接头的长度可以大于或等于1个原子(例如,长度为1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,200,199,198,197,196,195,194,193,192,191,190,189,188,187,186,185,184,183,182,181,180,179,178,177,176,175,174,173,172,171,170,169,168,167,166,165,164,163,162,161,160,159,158,157,156,155,154,153,152,151,150,149,148,147,146,145,144,143,142,141,140,139,138,137,136,135,134,133,132,131,130,129,128,127,126,125,124,123,122,121,120,119,118,117,116,115,114,113,112,111,110,109,108,107,106,105,104,103,102,101,100,99,98,97,96,95,94,93,92,91,90,89,88,87,86,85,84,83,82,81,80,79,78,77,76,75,74,73,72,71,70,69,68,67,66,65,64,63,62,61,60,59,58,57,56,55,54,53,52,51,50,49,48,47,46,45,44,43,42,41,40,39,38,37,36,35,34,33,32,31,30,29,28,27,26,25,24,23,22,21,20,19,18,17,16,15,14,13,12,11,10,9,8,7,6,5,4,3,2,1)。

[0182] 在一些实施方案中,接头的长度小于或等于200个原子(例如,长度为1至200、10至150、25至125、1至100、25至75、20至60、1至50、20至40、10至30、5至25、1至20、10至15、1至10、5至50、1至10、100至200、150至200、100至150、或50至150个原子)。

[0183] 在一些实施方案中,接头的长度可以是至少4个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少5个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少6个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少7个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少8个原

子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少9个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少10个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少15个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少20个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少30个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少40个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少50个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少75个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少100个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少150个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少100个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以是至少180个原子。

[0184] 在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于180个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于150个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于100个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于75个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于50个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于40个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于30个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于20个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于15个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于10个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于9个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于8个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于7个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于6个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于5个原子。在一些实施方案中,接头的长度可以小于或等于4个原子。

[0185] 在一些实施方案中,接头可以是约4个原子的长度至约200个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约5个原子的长度至约180个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约6个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约7个原子的长度至约140个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约8个原子的长度至约130个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约9个原子的长度至约120个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约10个原子的长度至约110个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约15个原子的长度至约100个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约20个原子的长度至约100个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约30个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约40个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约50个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约75个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约100个原子的长度至约150个原子的长度。在一些实施方案中,接头可以是约150个原子的长度至约200个原子的长度。

[0186] 如上所述,在一些实施方案中,本公开内容的接头通常是指连接两个分子的化学部分。在接头的背景中,在一些实施方案中,长度为x个原子是指隔开两个分子的连续原子的最少数目,其中连续原子的最少数目可以通过计算接头中如沿着从一个分子至另一个分子的最短路径追踪的原子的数目来确定。举例来说,氨基酸接头可以具有通式:Y-NH-CR-CO-Z,其中Y和Z是由氨基酸接头连接的两个分子,并且R是氨基酸侧链。根据本公开内容,氨基酸接头可被描述为长度为3个原子,因为从Y至Z的最短路径可通过氨基酸接头的原子N、C和C来追踪。

[0187] 当本文中提及“原子”的长度时,应当理解,接头的实际长度(例如,以埃(Angstrom)计)可取决于多种因素。例如,实际接头长度可取决于环境因素和接头的特性,包括接头中存在的特定原子、取代基和化学键类型,因为每种类型的化学元素具有不同的尺寸(例如原子半径)。因此,应当理解,被描述为长度为具有x个原子的接头提供了可用的结构描述符,其代表近似尺寸(例如,根据接头中的所述原子可略有不同)。因此,虽然术语原子作为本领域的术语可以暗示原子半径的差异(其通常被理解为反映不同元素的原子的不同长度,并且涵盖相同的长度),但是这样的变化与本文中所提及的长度为x个原子的测量无关。因此,仅用于说明而非限制,尽管氮的1个原子长度(例如原子半径)将不同于镁的1个原子长度,但在接头的背景中,任一原子都可以代表长度为1个原子。

[0188] 在没有限制的情况下,接头可包含烷基、烯基、炔基、经取代的烷基、经取代的烯基、经取代的炔基、重复的乙二醇基团、醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺酰胺键联、点击反应的产物(例如,来自叠氮化物-炔环加成的三唑)和/或氨基甲酸酯。另外,接头可以是可切割接头,例如氧化还原可切割接头(例如还原可切割接头;例如,二硫化物基团)、酸可切割接头(例如,脞基、酯基、缩醛基、缩酮基)、酯酶可切割接头(例如,酯基)、磷酸酶可切割接头(例如,磷酸基)、或肽酶可切割接头(例如,肽键)、生物可切割接头,例如包括DNA、RNA、二硫化物、酰胺、官能化的单糖或半乳糖胺的寡糖。

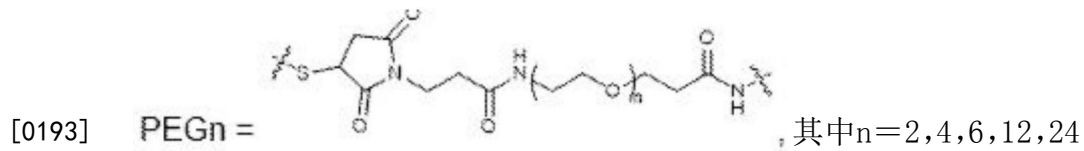
[0189] 在一些实施方案中,接头可包含乙酰胺基键联,例如,溴代乙酰胺基硫醇反应性化学物质而非马来酰亚胺(例如但不限于,溴代乙酰胺基-PEG2-NHS酯)。在一些实施方案中,接头可利用其他化学特性,例如,如技术人员将容易理解的如应用于连接部分的其他化学特性(例如,生物缀合),包括但不限于:Diels-Alder;反向电子需求Diels-Alder(Reverse electron-demand Diels-Alder);铜催化的(CuAAC)Huisgen叠氮化物-炔炔1,3-偶极环加成反应;无铜应变炔炔-叠氮化物(Copper-free strained alkyne-azide,SPAAC);施陶丁格连接(Staudinger ligation);活性酯,其包括NHS、OPfp、OTfp酯;天然化学连接和化学酶连接。

[0190] 在一些实施方案中,接头可包含缀合或结合系统。缀合或结合系统包含结合配偶体(例如,核酸、蛋白质、化学物质、维生素等),该结合配偶体彼此具有亲和力,使得当彼此暴露时,它们将容易地彼此结合(例如,共价地,非共价地)。例如但不限于,生物素结合系统(例如,生物素-亲和素、生物素-链霉亲和素、生物素-中性亲和素)。缀合或结合系统例如这些是技术人员容易已知的并且被设想为由本公开内容所涵盖。在一些实施方案中,结合系统包含共价结合的结合配偶体。在一些实施方案中,结合系统包含非共价结合的结合配偶体。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中至少一种结合配偶体包含生物素。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中至少一种结合配偶体包含亲和素。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中至少一种结合配偶体包含链霉亲和素。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中至少一种结合配偶体包含中性亲和素。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中结合配偶体包含亲和素、链霉亲和素或中性亲和素中的一种和生物素。在一些实施方案中,结合系统包含结合配偶体,其中结合配偶体包含生物素和链霉亲和素。

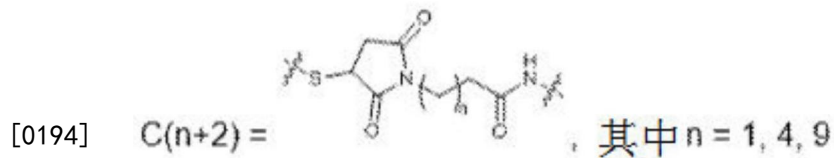
[0191] 在一些实施方案中,结合配偶体可以是抗体-阳离子聚合物(鱼精蛋白)缀合物与(阴离子)siRNA之间的非共价复合物(例如但不限于如本领域中所示的,参见Bäumer et

al., Clin. Cancer Res., 2015, 21, 1383)。在一些实施方案中,非共价结合(例如,结合配偶体的非共价结合)还可包括通过氢结合的结合,例如沃森和克里克配对(Watson and Crick pairing),例如与短低聚物、RNA、DNA、PNA双链体的沃森和克里克配对。

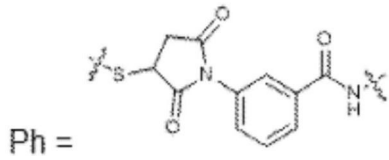
[0192] 在一些实施方案中,接头的组成组分被修饰,例如但不限于,在接头包含核苷酸的情况下,其核苷和/或骨架可被修饰(例如,包含如本文中所述的修饰(例如,糖、磷酸酯修饰))。在一些实施方案中,接头连接在双链RNA双链体的至少一条RNA链的5'末端。在一些实施方案中,接头连接在双链RNA双链体的至少一条RNA链的3'末端。在一些实施方案中,接头连接在双链RNA双链体的至少一条RNA链的5'末端和双链RNA双链体的至少一条RNA链的3'末端。在一些实施方案中,接头连接在双链RNA双链体的RNA链的两个5'末端。在一些实施方案中,接头连接在双链RNA双链体的RNA链的两个3'末端。在一些实施方案中,接头通过双链RNA双链体的RNA链的至少一个(例如,1、2、3、4个)末端连接。在一些实施方案中,接头将双链RNA双链体与单链指导核酸连接。在一些实施方案中,接头可选自以下中的任一种:聚乙二醇(PEG)、碳(C)(例如, $C_{(n+2)}$)、磷酸酯(Ph)、 $Ph-C_4$ 、环己烷(Cy)、 $Cy-C_6$ 和/或 C_3C_6 。例如但不限于,下式是上述接头的示例:



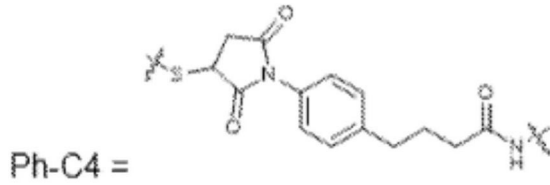
式(I);



式(II);

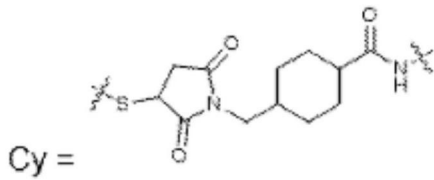


式(III);

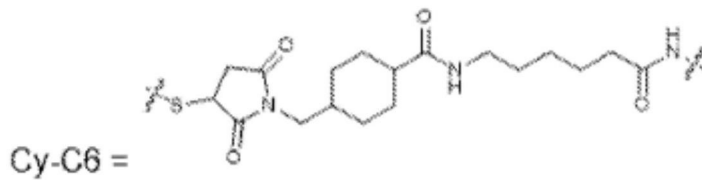


[0195]

式(IV);

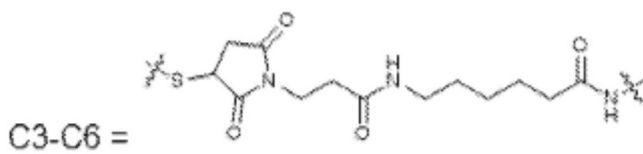


式(V);



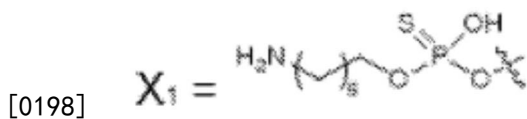
式(VI); 和

[0196]



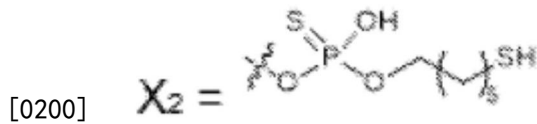
式(VII)。

[0197] 在一些实施方案中,双链RNA双链体或单链指导核酸的RNA链也可包含至少一个末端部分。在一些实施方案中,末端部分包含式(X₁):



式(X₁)。

[0199] 在一些实施方案中,末端部分包含式(X₂):



式(X_2)。

[0201] 在一些实施方案中,末端部分可反应以与如本文中所述的接头键合。本文中使用的术语“反应”是指技术人员理解的涵盖化学操作(例如,反应、衍生、共价键合)以改变(例如,修饰、改变)组成(例如,末端部分)以允许另外的键联(例如,例如但不限于,与接头键联)的本领域术语。例如但不限于, X_1 和/或 X_2 可以反应以释放末端氨基氢(H;在 X_1 的情况下)或末端硫醇基H(在 X_2 的情况下),以允许通过氮(N;在 X_1 的情况下)或硫(S;在 X_2 的情况下)键联。在一些实施方案中,末端部分反应并结合(例如,连接、键合)如本文中所述的任何接头(例如,例如但不限于,如由如表8、式(I)至(VII)中例示的序列所述的任何组合物中的接头,如本公开内容中其他地方所述)。如技术人员将立即理解的,本文中使用的式 X_1 和/或 X_2 当用于描述连接至少两个分子的组分时,可用于指末端部分(例如,未反应并含有氢,如上所述)和/或可用于描述其经反应的衍生物。

[0202] 接头可以是分支或无分支的接头。例如但不限于,接头可以是形式[X-PEGy-(Z)3]的三齿分支接头,其中X是马来酰亚胺或受保护的胺,并且Z是3x活性酯,例如Pfp或Tfp酯。

[0203] 分支接头可以是适合于在本公开内容的组合物中应用的任何尺寸或数目的分支。例如,分支接头可具有至少2个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)分支。在一些实施方案中,分支接头具有少于或等于10个(例如,10、9、8、7、6、5、4、3、2、1个)分支。在一些实施方案中,分支接头具有2至15个分支。在一些实施方案中,分支接头具有2至10个分支。在一些实施方案中,分支接头具有2至5个分支。在一些实施方案中,接头可以是PEG或如本文中所述的其他化学物质。

[0204] 单链指导核酸

[0205] 在一些方面中,本公开内容涉及ADAR募集分子和/或RNA靶向分子的组分。在一些实施方案中,本公开内容的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含单链指导核酸。如本文中可以使用术语“单链指导核酸”和“指导链”是指由核苷酸构成的核酸。单链指导核酸可包含RNA和/或DNA核苷酸。例如但不限于,参见

[0206] PCT/EP2015/080347 (W02016/097212); PCT/EP2017/065467 (W02017/220751); PCT/EP2017/071912 (W02018/041973); PCT/EP2018/051202 (W02018/134301); PCT/EP2019/053291 (W02019/158475); PCT/EP2019/062163 (W02019/219581); PCT/DE2016/000309 (W02017/050306); PCT/EP2018/067718 (W0 2020/001793); 和15/744,771 (US 2018/0208924),

[0207] 其部分地描述了可包含如本文中预期的单链指导核酸的核酸。在一些实施方案中,单链指导核酸包含DNA。在一些实施方案中,单链指导核酸包含RNA。

[0208] 单链指导核酸可包含对核苷和/或骨架的修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷酸修饰。修饰可以是核苷酸的任何部分。例如但不限于,核苷酸修饰可以在磷酸基、戊糖基团(例如核糖)或核碱基中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在磷酸基中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在戊糖基团中。在一些实施方案中,核苷酸修饰在核碱基基团中。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。修饰可以是核苷的任何部

分。例如但不限于,核苷修饰可以在戊糖基团(例如核糖)或核碱基中。在一些实施方案中,核苷修饰在戊糖基团中。在一些实施方案中,核苷修饰在核碱基基团中。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-O-甲基修饰。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-氟代修饰。在一些实施方案中,至少一个核苷修饰是2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核碱基修饰。核苷修饰可在整个单链指导核酸的点处发生。在一些实施方案中,核苷修饰定位于朝向给定单链指导核酸的末端(例如,朝向5'或3'末端,或者在多个修饰的情况下朝向两者)。在一些实施方案中,将核苷修饰定位于朝向给定单链指导核酸的中间。如本领域普通技术人员将理解的,如本文中所讨论的,当提及核苷修饰时,这样的术语将涵盖对核苷或其组分单独和共同的修饰。换言之,核酸中的核碱基和/或5碳糖(在为核苷/核苷酸的一部分的背景中)的修饰固有地也将是核苷修饰。

[0209] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中超过25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中超过50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中超过75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。骨架修饰可以在整个单链指导核酸的任何点处发生。在一些实施方案中,将骨架修饰定位于朝向单链指导核酸的给定链的末端(例如,朝向5'或3'末端,或者在多个修饰的情况下朝向两者)。在一些实施方案中,将核苷修饰定位于朝向单链指导核酸的给定链的中间。在一些实施方案中,单链指导核酸的至少一个骨架修饰位于单链指导核酸末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。在一些实施方案中,单链指导核酸的至少一个骨架修饰位于单链指导核酸末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。在一些实施方案中,单链指导核酸的至少一个骨架修饰位于单链指导核酸末端核苷酸的1个核苷酸之内。在一些实施方案中,骨架修饰是硫代磷酸酯修饰。

[0210] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸的超过25%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中超过50%的核苷包含核苷修饰。在一些实施方案中,单链指导核酸中超过75%的核苷包含核苷修饰。

[0211] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含足以与靶序列杂交的互补性。如本文中可互换使用的术语“互补的”和“互补性”是指核酸(例如RNA、DNA、寡核苷酸)链中的核苷酸(例如A、C、G、T、U)与相反方向(例如,链平行地但在相反方向上运行(即,5'至3'与3'至5'对齐,并且3'至5'与5'至3'对齐))的核酸链中的另一特定核苷酸配对的特性(即,沃森-克里克碱基配对原则)。关于脱氧核糖核酸(DNA),互补的碱基配对是腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)(例如A与T、T与A)以及鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)(例如G与C、C与G),并且关于核糖核酸(RNA),互补的碱基配对是A和尿嘧啶(U)(例如A与U、U与A)以及G和C(例如G与C、C与G)。其发生是因为每个碱基对与其互补碱基(例如,A-T/U、T/U-A、C-G、G-C)形成等量氢键的能力,例如与A-T/U键总是共用两个氢键相比,鸟嘌呤与胞嘧啶之间的键共用三个氢键。

[0212] 如本文中上文所讨论的,当发现核酸链对的链中的每个碱基与其互补碱基对相对时,这样的链被认为与另一条链的序列完全互补。当这样的链的碱基存在于与除其配对的

互补碱基之外的任何其他碱基相对的位置时,该碱基被认为是“错配”(也称为错配),并且该链被认为是部分互补的。因此,链可以是不同程度的部分互补,直至没有碱基对齐,在该点处它们是非互补的。其他非标准核苷酸(例如,5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶)是本领域已知的,并且它们的特性和互补性对技术人员将是显而易见的。用于确定互补性百分比的方法和计算在本领域是已知的。

[0213] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列的足够互补性(例如,足以促进对靶序列的编辑)。在一些实施方案中,单链指导核酸包含一个或多个修饰,其可以帮助稳定单链指导核酸与靶序列之间的相互作用。在一些实施方案中,单链指导核酸包含嵌入靶序列(例如,DNA或RNA双链体的靶序列)的修饰以稳定杂交(例如,不是100%互补的分子)。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少25%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少50%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少70%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少80%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少90%的互补性。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列至少95%的互补性。

[0214] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与靶序列互补的序列,其中除了与待编辑的靶核苷酸相对的核苷酸之外,所有核苷酸都是互补的。在一些实施方案中,单链指导核酸除了与靶核苷酸和靶核苷酸对相对的核苷酸之外,还包含另外的错配。本文中使用的如可互换使用的术语“待编辑的核苷酸”或“靶核苷酸”是指旨在或期望被编辑(例如,脱氨基)的与磷酸酯连接的核苷(例如,包括核碱基和戊糖)。在一些实施方案中,靶核苷酸包括腺苷(A)。本文中可使用的术语“与靶核苷酸相对”是指这样的核苷酸:其包含在与包含含有靶核苷酸的序列的核酸杂交的序列上,其与靶核苷酸在同一配对中取向或定位(即使根据传统的沃森-克里克碱基配对原则其可以不是碱基对)。换言之,核苷酸位于与靶序列杂交的核酸中的推论位置,并且如果该核苷酸具有与靶核苷酸配对的碱基,则其与靶核苷酸配对。举例来说但决不限于,在序列5'-ATATATAGCCA-3'(链编号:11)(SEQ ID NO:9)和5'-TGGCCATATAT-3'(链编号:12)(SEQ ID NO:10)中,链编号:12中的第五个核苷酸(即,突出显示、斜体并带有下划线的C)是与链编号:11第七位中的靶核苷酸(即,突出显示、斜体并带有下划线的A)相对的核苷酸,即使根据传统的沃森-克里克碱基配对原则它们不是碱基对并产生“错配”。

[0215] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个未经修饰核苷酸(例如,核碱基、戊糖、磷酸组合)。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少一个未经修饰核苷酸,其中未经修饰核苷酸与待编辑的核苷酸相对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含多于一个未经修饰核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸包含多于一个与靶核苷酸相对的核苷酸相邻的未经修饰核苷酸。在一些实施方案中,单链指导核酸包含三个连续的未经修饰核苷酸。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰核苷酸对中的至少一个具有与靶序列中的靶腺苷相邻的核苷酸。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸与靶腺苷相对。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸包含鸟嘌呤(G)。在一些实施方案中,三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸包含胞嘧啶(C)。在一些实施方案中,与靶核苷酸相对的核苷酸包含修饰。在一些实施方案中,与靶核苷酸相反的核苷酸相邻的核苷酸包含修饰。在一些实施方案中,与靶核苷酸相对的核苷酸包含不与腺苷(A)碱基

配对的任何天然的、合成的或经修饰的核苷酸。在一些实施方案中，与靶核苷酸相对的核苷酸包含与鸟嘌呤 (G) 碱基配对的任何天然的、合成的或经修饰的核苷酸。在一些实施方案中，与靶核苷酸相对的核苷酸包含与肌苷 (I) 碱基配对的任何天然的、合成的或经修饰的核苷酸。

[0216] 在一些实施方案中，单链指导核酸包含相对于靶序列的两个或更多个错配，其中该单链指导核酸上的两个或更多个错配中仅一个包含未经修饰核苷酸。在一些实施方案中，两个或更多个错配的未经修饰核苷酸与待编辑的核苷酸相对。

[0217] 在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约80个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约60个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约40个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约30个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约20个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约5至约10个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约15至约27个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约16至约26个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约10至约30个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约15至约25个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约15至约20个核苷酸。在一些实施方案中，单链指导核酸的长度为约17至约19个核苷酸。

[0218] 在一些实施方案中，单链指导核酸包含摆动碱基对。如本文中使用的，当单链指导核酸被描述为包含摆动碱基对和/或错配时，这样的描述应被理解为指这样的单链指导核酸在与具有靶核苷酸序列的靶核酸结合时的特性。例如但不限于，单链指导核酸可以被设计（例如，由技术人员改造）为包含与靶序列（例如，单链指导核酸旨在与其结合（例如，退火、杂交）的核酸的核苷酸序列）小于100%（例如，不完全、不完美）的互补性。通过如此设计单链指导核酸，单链指导核酸可被改造以在退火或杂交时在单链指导核酸与具有靶核苷酸序列的核酸（例如靶核酸、寡核苷酸）之间产生（例如形成）摆动碱基对和/或错配。因此，当本公开内容将单链指导核酸描述为包含错配和/或摆动碱基对时，理解这些是限定单链指导核酸与靶核酸之间关系的相对特性。

[0219] 在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少1个（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个）错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少2个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少3个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少4个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少5个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少10个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少20个错配。

[0220] 在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于20个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于10个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于5个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于4个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于3个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含少于2个错配。

[0221] 在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少1个错配，但少于或等于20个错配。在一些实施方案中，单链指导核酸包含至少1个错配，但少于或等于10个错配。在一些实施方

案中,单链指导核酸包含至少1个错配,但少于或等于7个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个错配,但少于或等于5个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个错配,但少于或等于4个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个错配,但少于或等于3个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个错配,但少于或等于20个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个错配,但少于或等于10个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个错配,但少于或等于7个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个错配,但少于或等于5个错配。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个错配,但少于或等于4个错配。

[0222] 在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的8个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的7个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的6个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的5个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的4个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的3个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的2个核苷酸之内。在一些实施方案中,错配在单链指导核酸的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0223] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少3个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少4个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少5个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少10个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少20个摆动碱基对。

[0224] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于20个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于4个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于3个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含少于2个摆动碱基对。

[0225] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于20个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于7个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于4个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少1个摆动碱基对,但少于或等于3个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于20个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于10个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于7个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于5个摆动碱基对。在一些实施方案中,单链指导核酸包含至少2个摆动碱基对,但少于或等于4个摆动碱基对。

[0226] 在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的8个核苷酸之内。

在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的7个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的6个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的5个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的4个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的3个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的2个核苷酸之内。在一些实施方案中,摆动碱基对在单链指导核酸的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0227] 在一些实施方案中,单链指导核酸还包含至少一个另外的部分。另外的部分可以与单链指导核酸的5' 或3' 末端连接。另外的部分可以在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与单链指导核酸连接。此外,单链指导核酸可包含多于一个另外的部分。另外的部分还可以通过如上文中所述的另外的核苷酸或通过接头以任何构型与单链指导核酸连接。

[0228] 在一些实施方案中,单链指导核酸还包含接头。在一些实施方案中,接头连接在单链指导核酸的5' 末端处。在一些实施方案中,接头连接在单链指导核酸的3' 末端处。在一些实施方案中,接头连接在单链指导核酸的5' 末端和3' 末端。在一些实施方案中,接头可以在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与单链指导核酸连接。在一些实施方案中,接头将双链RNA双链体与单链指导核酸连接。

[0229] 在一些实施方案中,单链指导核酸通过其5' 末端与双链RNA双链体连接(例如,单链指导核酸的3' 末端保持游离,位于双链RNA双链体的远端,位于双链RNA双链体的远端但与另外的部分和/或接头连接)。在一些实施方案中,单链指导核酸通过其3' 末端与双链RNA双链体连接(例如,单链指导核酸的5' 末端保持游离,位于双链RNA双链体的远端,位于双链RNA双链体的远端但与另外的部分和/或接头连接)。在一些实施方案中,单链指导核酸在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与双链RNA双链体连接(例如,单链指导核酸的5' 和3' 末端二者均保持游离)。

[0230] 在一些实施方案中,单链指导核酸与多于一个的双链RNA双链体(例如2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,或更多个)连接。在一些实施方案中,多于一个双链RNA双链体在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与单链指导核酸连接(例如,单链指导核酸的5' 和3' 末端二者均保持没有双链RNA双链体(例如,可与另外的部分或组分连接))。在一些实施方案中,多于一个双链RNA双链体与单链指导核酸连接,使得至少一个双链RNA双链体连接在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,并且至少一个双链RNA双链体在单链指导核酸的5' 或3' 末端处与单链指导核酸连接,其中单链指导核酸的5' 或3' 末端中的至少一个保持没有双链RNA双链体(例如,可与另外的部分或组分连接)。在一些实施方案中,多于一个双链RNA双链体与单链指导核酸连接,使得至少一个双链RNA双链体连接在单链指导核酸的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,并且至少一个双链RNA双链体在单链指导核酸的5' 和3' 末端的每一者处与单链指导核酸连接,使得单链指导核酸的5' 和3' 末端都不游离。在一些实施方案中,多于一个双链RNA双链体与单链指导核酸连接,使得至少一个双链RNA双链体在单链指导核酸的5' 和3' 末端的每一者处与单链指导核酸连接,而没有任何双链RNA双链体在单链指导核酸的

5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与单链指导核酸连接。

[0231] 在一些实施方案中,双链RNA双链体与多于一个单链指导核酸

[0232] (例如2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,或更多个)连接。在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸在双链RNA双链体的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处与双链RNA双链体连接(例如,双链RNA双链体的每条RNA链的5' 和3' 末端二者都保持不与单链指导核酸连接)。

[0233] 在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸与双链RNA双链体连接,使得至少一个单链指导核酸连接在双链RNA双链体的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,并且至少一个单链指导核酸在双链RNA双链体的至少一条RNA链的5' 或3' 末端处与双链RNA双链体连接,其中双链RNA双链体的至少一条RNA链的5' 或3' 末端中的至少一者保持不与单链指导核酸连接。

[0234] 在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸与双链RNA双链体连接,使得至少两个单链指导核酸连接在双链RNA双链体的5' 与3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,一个在双链RNA双链体的每条RNA链上,并且至少一个单链指导核酸在双链RNA双链体的至少一条RNA链的5' 或3' 末端处与双链RNA双链体连接,其中双链RNA双链体的至少一条RNA链的5' 或3' 末端中的至少一者保持不与单链指导核酸连接。

[0235] 在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸与双链RNA双链体连接,使得至少一个单链指导核酸连接在双链RNA双链体的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,并且至少一个单链指导核酸在双链RNA双链体的每条RNA链的5' 和3' 末端中的每一者处与双链RNA双链体连接。

[0236] 在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸与双链RNA双链体连接,使得至少两个单链指导核酸连接在双链RNA双链体的5' 和3' 末端之间的点(例如,核苷酸)处,一个与双链RNA双链体的每条RNA链连接,并且至少一个单链指导核酸在双链RNA双链体的每条RNA链的5' 和3' 末端中的每一者处与双链RNA双链体连接。

[0237] 在一些实施方案中,多于一个单链指导核酸与双链RNA双链体连接,使得至少一个单链指导核酸在双链RNA双链体的5' 和3' 末端中的每一者处与双链RNA双链体连接,而没有任何单链指导核酸在RNA链的5' 和3' 末端之间与双链RNA双链体连接。

[0238] 在一些实施方案中,在本文中公开的任何构型中,其中一个或更多个双链RNA双链体与一个或更多个双链RNA双链体(例如,另外的/其他双链RNA双链体)连接,在本公开内容的范围内,这样的构型也体现了这样的双链RNA双链体与这样的其他双链RNA双链体通过如本文中所述的接头连接(例如,经由如本文中所述的接头连接、通过如本文中所述的接头连接等)。还设想通过使用如本文中所述的接头和部分将核酸(例如,DNA、RNA、经修饰DNA、经修饰RNA、双链RNA中的每条RNA链、单链指导核酸等)的5' 末端与5' 末端连接和/或3' 末端与3' 末端连接的构型是可能的,这样的构型由本公开内容体现。

[0239] 在一些实施方案中,在本文中公开的任何构型中,其中一个或更多个单链指导核酸与一个或更多个单链指导核酸(例如,另外的/其他单链指导核酸)连接,在本公开内容的范围内,这样的构型也体现了这样的单链指导核酸与这样的其他单链指导核酸通过如本文中所述的接头连接(例如,经由如本文中所述的接头连接、通过如本文中所述的接头连接

等)。还设想通过使用如本文中所述的接头和部分将核酸(例如,DNA、RNA、经修饰DNA、经修饰RNA、双链RNA中的每条RNA链、单链指导核酸等)的5'末端与5'末端连接和/或3'末端与3'末端连接的构型是可能的,这样的构型由本公开内容体现。

[0240] 在一些实施方案中,在本文中公开的任何构型中,其中一个或更多个双链RNA双链体与一个或更多个单链指导核酸连接,在本公开内容的范围内,这样的构型也体现了这样的双链RNA双链体与这样的单链指导核酸通过如本文中所述的接头连接(例如,经由如本文中所述的接头连接、通过如本文中所述的接头连接等)。还设想通过使用如本文中所述的接头和部分将核酸(例如,DNA、RNA、经修饰DNA、经修饰RNA、双链RNA双链体的每条RNA链、单链指导核酸等)的5'末端与5'末端连接和/或3'末端与3'末端连接的构型是可能的,这样的构型由本公开内容体现。

[0241] 在一些实施方案中,当有多于一个双链RNA双链体与至少一个单链指导核酸连接时,双链RNA双链体可全部是一致的(例如,在每个双链RNA双链体的两条RNA链中具有相同的序列)。在一些实施方案中,当有多于一个双链RNA双链体与至少一个单链指导核酸连接时,双链RNA双链体可以是不一致的,因为至少一个双链RNA双链体的至少一条RNA链与其他链不同(例如,在序列、修饰和/或另外的部分方面不同)。在一些实施方案中,当有多于一个双链RNA双链体与至少一个单链指导核酸连接时,双链RNA双链体可以是不同的,因为每个双链RNA双链体的至少一条RNA链与其他双链RNA双链体的RNA链不同。

[0242] 在一些实施方案中,当有多于一个单链指导核酸与至少一个双链RNA双链体连接时,单链指导核酸可全部是一致的(例如,全部共用相同的序列)。例如,在一些实施方案中,单链指导核酸具有有相同修饰(例如,核苷修饰、核苷间键联修饰)的相同序列。在一些实施方案中,单链指导核酸具有相同序列,但并非所有核酸都具有相同修饰(例如,核苷修饰、核苷间键联修饰)。在一些实施方案中,当有多于一个单链指导核酸与至少一个双链RNA双链体连接时,单链指导核酸可全部是不一致的(例如,至少一个单链指导核酸具有与其他单链指导核酸不同的序列)。在一些实施方案中,当有多于一个单链指导核酸与至少一个双链RNA双链体连接时,单链指导核酸可不同(例如,所有的单链指导核酸具有不同的序列)。

[0243] 如由本领域技术人员可以理解的,这样的类似程度和不同程度可以是不同的程度和不同的类似度,并且以上一些实施方案举例说明了这样的范围内的数个实例。设想了所有这样的组合和排列,并且在本公开内容的范围内进行了解释。

[0244] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含核糖核酸(gRNA)。

[0245] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:5、8、17、23和/或26具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:5、8、17、23和/或26的序列。

[0246] 在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:5具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:5的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:8具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、

74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:8的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:17具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:17的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:23具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:23的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含与链编号:26具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,单链指导核酸包含链编号:26的序列。

[0247] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:3具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:4具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:5具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:3序列的RNA链和含有链编号:4序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:5的序列。

[0248] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:6具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:7具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:8具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:6序列的RNA链和含有链编号:7序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编

号:8的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:15具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:16具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:17具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:15序列的RNA链和含有链编号:16序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:17的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:18具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:19具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:17具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:18序列的RNA链和含有链编号:19序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:17的序列。

[0249] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:24具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:25具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:23具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:24序列的RNA链和含有链编号:25序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:23的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含与链编号:27具有至少70%同一性(例如,

70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:28具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,所述单链指导核酸包含与链编号:26具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:27序列的RNA链和含有链编号:28序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:26的序列。

[0250] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体,所述双链RNA双链体包含与链编号:3具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:13具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,其中链编号:13包含双链RNA双链体的第二RNA链,以及单链指导核酸。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:3序列的RNA链和含有链编号:7序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:13的序列,其中链编号:13包含双链RNA双链体的第二RNA链和单链指导核酸。

[0251] 在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体,所述双链RNA双链体包含与链编号:6具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链以及与链编号:13具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的RNA链,其中链编号:14包含双链RNA双链体的第二RNA链,以及单链指导核酸。在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子包含双链RNA双链体和单链指导核酸,所述双链RNA双链体包含含有链编号:6序列的RNA链和含有链编号:7序列的RNA链,所述单链指导核酸包含链编号:13的序列,其中链编号:14包含双链RNA双链体的第二RNA链和单链指导核酸。任何如本文中所公开的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子可采用使用本文中所公开的序列,使得双链RNA双链体的链编号:3至4、6至7、24至25的经修饰序列可以用如由链编号:15至16、18至19、27至28所示的其未经修饰的对应物以任何排列或组合来排列(例如,替换),以及链编号:5和8的经修饰单链指导核酸序列可以用如由链编号:17所示的其未经修饰的对应物以任何排列或组合来排列(例如,替换),以及链编号:23的经修饰单链指导核酸序列可以用如由链编号:26所示的其未经修饰的对应物以任何排列或组合来排列(例如,替换)。此外,经组合的链编号:13至14的经修饰

双链RNA双链体序列和单链指导核酸序列可以用链编号:21至22的其未经修饰的对应物来排列或替换。如本文中所公开的示例性序列(表8)中可示出的, RNA靶向分子可包含与链编号:29至963中任一者具有至少70%同一性(例如,70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中, RNA靶向分子包含链编号:29至963中任一者的序列。

[0252] 在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含与链编号:29至752中任一者的任何奇数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:29、31、33、35等)具有至少70%同一性(例如, 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含链编号:29至752中任一者的任何奇数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:29、31、33、35等)的序列。在一些实施方案中, 双链RNA双链体的第二链包含与链编号:29至752中任一者的任何奇数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:29、31、33、35等)互补的部分, 该部分来自链编号:29至752中任一者的任何偶数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:30、32、34、36等)。

[0253] 在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含与如表8中所公开的被描述为“募集结构域”的序列中的任一者(例如, 链编号:754, 755, 757, 758, 760, 761, 763, 764, 766, 767, 769, 770, 772, 773, 775, 776, 778, 779, 781, 782, 784, 785, 787, 788, 790, 791, 793, 794, 796, 797, 799, 800, 802, 803, 805, 806, 808, 809, 811, 812, 814, 815, 817, 或818中的任一者)具有至少70%同一性(例如, 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中, 双链RNA双链体包含如表8中所公开的被描述为“募集结构域”的序列中的任一者(例如, 链编号:754, 755, 757, 758, 760, 761, 763, 764, 766, 767, 769, 770, 772, 773, 775, 776, 778, 779, 781, 782, 784, 785, 787, 788, 790, 791, 793, 794, 796, 797, 799, 800, 802, 803, 805, 806, 808, 809, 811, 812, 814, 815, 817, 或818中的任一者)的序列。

[0254] 在一些实施方案中, 单链指导核酸包含链编号:29至752中任一者的任何偶数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:30、32、34、36等)的一部分, 其不与链编号:29至752中任一者的任何奇数链编号(例如, 序列标识符)(例如, 链编号:29、31、33、35等)互补。在一些实施方案中, 单链指导核酸包含与如表8中所公开的被描述为“编辑结构域”的序列中的任一者(例如, 链编号:753, 756, 759, 762, 765, 768, 771, 774, 777, 780, 783, 786, 789, 792, 795, 798, 801, 804, 807, 810, 813, 或816中的任一者)具有至少70%同一性(例如, 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的序列。在一些实施方案中, 单链指导核酸包含如表8中所公开的被描述为“编辑结构域”的序列中的任一者(例如, 链编号:753, 756, 759, 762, 765, 768, 771, 774, 777, 780, 783, 786, 789, 792, 795, 798, 801, 804, 807, 810, 813, 或816中的任一者)的序列。在一些实施方案中, RNA靶向分子包含如表8中所公开的任何化合物。在一些实施方案中, RNA靶向分子包含表8中的任何化合物包括接头。

[0255] 使用方法

[0256] 在一些方面中,本公开内容涉及使用本公开内容的分子和/或组合物的方法。如本文中所述的,在一些实施方案中,如用于描述本公开内容的主题的术语“分子”在一些情况下是指单独地和共同地、单数和复数的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子,及其组合物(包括但不限于,例如,核酸链(例如,寡核苷酸)、双链体,及其分子)。因此,例如,当提及本公开内容的分子和/或组合物时,其被解释为在每个和所有实施方案中包括本公开内容的ADAR募集分子和/或RNA靶向分子的所有这样的组合和排列。然而,术语分子在本文中可用作指代其他类型分子的通用术语,并且其用途可根据特定上下文而变化。

[0257] 在一些实施方案中,施用本公开内容的分子和/或组合物以实现靶腺苷的脱氨基。在一些实施方案中,靶腺苷是由RNA构成的核酸上的腺苷。在一些实施方案中,RNA选自信使RNA(messenger RNA,mRNA)、转移RNA(transfer RNA,tRNA)、核糖体RNA(ribosomal RNA,rRNA)或微小RNA(micro RNA,miRNA)。在一些实施方案中,RNA是mRNA。

[0258] 在一些实施方案中,靶腺苷是突变(例如,插入、缺失、替换、转化)或遗传缺陷的结果。在一些实施方案中,靶腺苷不是突变(例如,插入、缺失、替换、转化)或遗传缺陷的结果。在一些实施方案中,靶腺苷位于核酸的蛋白质编码区。在一些实施方案中,靶腺苷位于核酸的非蛋白质编码区(例如,内含子、UTR、miRNA、假基因)。

[0259] 在一些实施方案中,本公开内容的分子和/或组合物用于例如通过脱氨基来校正G向A突变的结果,其将A改变为在翻译期间模拟G的肌苷。在一些实施方案中,脱氨基引起翻译自RNA的蛋白质中的变化。在一些实施方案中,脱氨基未引起翻译自RNA的蛋白质中的变化。在一些实施方案中,脱氨基产生或改变(例如,缺失、改变)翻译起始位点。在一些实施方案中,脱氨基产生或改变(例如,缺失、改变)翻译终止(例如,终止(termination))位点。例如,在一些实施方案中,脱氨基引入了低使用或高使用的终止密码子来改变蛋白质的表达水平。在一些实施方案中,脱氨基导致延伸的经翻译蛋白质(例如,野生型蛋白质上不存在的另外氨基酸残基可出现在N端、C端或内部)。在一些实施方案中,脱氨基导致截短的经翻译蛋白质(例如,比野生型蛋白质更少的氨基酸残基可出现在N端、C端或内部)。在一些实施方案中,脱氨基导致野生型蛋白质的非翻译。

[0260] 在一些实施方案中,将本公开内容的分子和/或组合物施用于对象。本文中使用的术语“对象”是指需要使用本文中的主题(例如,所公开的分子和/或组合物)进行治疗或诊断的任何生物体。例如但不限于,对象可包括哺乳动物和非哺乳动物。本文中使用的“哺乳动物”是指构成哺乳动物纲的任何动物(例如,人、小鼠、大鼠、猫、狗、绵羊、兔、马、牛、山羊、猪、豚鼠、仓鼠、鸡、火鸡或非人灵长类(例如,狨猴、猕猴))。在一些实施方案中,哺乳动物是人。在一些实施方案中,施用是为了治疗对象。如本文中可互换使用的术语“治疗”及其变化形式是指部分或完全地减轻特定适应证、疾病、障碍、病症和/或它们的症状的一种或更多种症状或特征,改善其,缓解其,延迟其发作,抑制其进展,降低其严重程度和/或降低其发病率。在一些实施方案中,治疗是指临床干预。在一些实施方案中,治疗可以在一种或更多种症状已经发生和/或疾病已经被诊断之后施用。在另一些实施方案中,治疗可以在不存在症状的情况下施用(例如,以预防或延迟症状的发作或者抑制疾病的发作或进展)。例如,治疗可在症状发作之前施用于易感个体(例如对象)(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。在一些实施方案中,治疗作为预防使用和/或施用。在症状消退之后也可以继续

治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0261] 在一些实施方案中,向对象施用分子和/或组合物以治疗疾病或病症。疾病或病症可以是以下任何疾病或病症:其可受益于使用本文中所述的分子和/或组合物进行的治疗,或者其可受益于靶腺苷的选择性或定向脱氨基或者大量靶腺苷的定向脱氨基(例如,靶腺苷的多个拷贝的定向脱氨基,或者同一核酸上不同位置处的多个腺苷的定向脱氨基,或者不同或多个核酸上(相同位置或不同位置处)的多个腺苷的定向脱氨基)。在一些实施方案中,疾病或病症是与以下相关、由以下引起或受以下影响的疾病或病症:RNA中至少一种腺苷的表达(例如转录)或不表达(例如缺乏转录)。在一些实施方案中,腺苷存在于RNA内的靶位置。例如,疾病或病症可与核苷酸的点突变(例如,插入、缺失、替换、转化)有关。在一些实施方案中,疾病或病症选自:囊性纤维化,Hurler综合征, α -1-抗胰蛋白酶(A1AT)缺乏症,帕金森病,阿尔茨海默病,白化病,肌萎缩侧索硬化,哮喘, β 型地中海贫血(β -地中海贫血),Cadasil综合征,夏科-马里-图思病,慢性阻塞性肺病(COPD),远端型脊髓性肌萎缩(DSMA),迪谢内/贝克肌营养不良,营养不良型大疱性表皮松解,大疱性表皮松解,法布里病,因子V莱登相关病症,家族性腺瘤性息肉病,半乳糖血症,戈谢病,葡糖-6-磷酸脱氢酶,血友病,遗传性血色病,亨特综合征,亨廷顿病,炎性肠病(IBD),遗传性多凝集反应综合征,莱伯氏先天性黑蒙症,莱施-奈恩综合征,林奇综合征,马方综合征,黏多糖贮积症,肌营养不良,I型和II型强直性肌营养不良,神经纤维瘤病,A型、B型和C型尼曼-皮克病,NY-eso1相关癌症,波伊茨-耶格综合征,苯丙酮尿症,庞贝氏病,原发性纤毛病,凝血酶原突变相关病症例如凝血酶原G20210A突变,肺动脉高压,视网膜色素变性,桑德霍夫病,重症联合免疫缺陷综合征(SCID),镰状细胞贫血,脊髓性肌萎缩,斯特格式病,泰-萨克斯病,厄舍综合征,X连锁免疫缺陷,斯德奇-韦伯综合征和癌症。

[0262] 在一些实施方案中,向对象施用有效量的分子和/或组合物以治疗疾病或病症。如本文中可互换使用的术语“有效量”、“治疗有效量”和“药物有效量”是指足以引发所期望生物响应的生物活性剂(例如,本公开内容的分子和/或组合物)的量。例如,在一些实施方案中,ADAR募集分子和/或RNA靶向分子的有效量可以指足以靶向核酸和靶腺苷以实现其脱氨基的量。如本领域技术人员将理解的,如本文中所述的分子和/或组合物的有效量可变化,这取决于多种因素,如例如,取决于所期望的生物响应(例如,取决于所期望的治疗作用、待脱氨基的靶标的数目、靶向的复杂性等)、取决于靶向的细胞或组织、以及取决于所使用的药剂。

[0263] 在一些实施方案中,本公开内容的分子和/或组合物可用于靶向由与特定疾病或病症相关的基因表达的转录物(例如,mRNA)。在本上下文中,应当理解,由基因表达的转录物可以指由该基因编码、由该基因表达或来源于该基因表达产物的转录物。例如,在一些实施方案中,转录物具有对应于表达其的基因的不间断序列的序列。在一些实施方案中,基因的表达产物经受另外的加工步骤(例如,转录后修饰)以产生转录物。

[0264] 在一些实施方案中,本公开内容的分子和/或组合物可用于靶向由选自表B的基因表达的转录物(例如,mRNA)。表B提供了一些示例性疾病(A列)和与其相关的基因(B列)的列表。对于表B中列出的每个基因,提供了在人基因组中的相应序列和位置(C列、D列),以及由该基因表达的示例性转录物(E列)。

[0265] 参考表B,在一些实施方案中,本公开内容提供了通过以下治疗选自A列的至少一

种疾病的方法:靶向由B列中相应的疾病相关基因表达的转录物(例如,以提高蛋白质的表达水平(例如,通过将密码子改变为在宿主中使用频率较高但编码相同氨基酸的不同密码子)、以降低蛋白质的表达水平(例如,通过将密码子改变为在宿主中使用频率较低但编码相同氨基酸的不同密码子)、以改变蛋白质中的一个或多个氨基酸、和/或以视情况编辑编码序列)。在一些实施方案中,转录物是E列中的相应转录物。在一些实施方案中,转录物不同于E列中的相应转录物。在一些实施方案中,本公开内容的分子和/或组合物靶向选自E列的转录物,或由B列中相应的疾病相关基因表达的不同转录物。

[0266] 表B:靶标的一些非限制性实例

[0267]

A. 疾病	B. 基因名称	C. NCBI 基因 ID	D. 参考登录号 基因组	E. 参考登录号 mRNA
囊性纤维化	CFTR	1080	NC_000007.14 117480025..117668665	NM_000492.4
Hurler综合征 (黏多糖贮积症)	IDUA	3425	NC_000004.12 986997..1004564	NM_000203.5
α -1-抗胰蛋白酶 (A1AT) 缺乏症	SERPINA1	5265	NC_000014.9 94376747..94390654 comp	NM_000295.5
帕金森病	GBA	2629	NC_000001.11 155234452..155244627 comp	NM_000157.4
	LRRK2	120892	NC_000012.12 40224890..40 369285	NM_198578.4
	PRKN	5071	NC_000006.12 161347417..162727802 Comp	NM_004562.3
	SNCA	6622	NC_000004.12 89724099..89838324 comp	NM_000345.4

[0268]

阿尔茨海默病	MAPT	4137	NC_000017.11 45894538..46028334	NM_0011230 66.4
	APOE	348	NC_000019.10 44905796..44909393	NM_000041.4
	APP	351	NC_000021.9 25880550..26171128 comp	NM_000484.4
	PSEN1	5663	NC_000014.9 73136436..73223691	NM_000021.4
	PSEN2	5664	NC_000001.11 226870594..226903829	NM_000447.3
白化病	TYR	7299	NC_000011.10 89177565..89295759	NM_000372.5
	OCA2	4948	NC_000015.10 27719008..28099342 comp	NM_000275.3
	TYRP1	7306	NC_000009.12 12693375..12710285	NM_000550.3
	SLC45A2	51151	NC_000005.10 33944623..33984693 comp	NM_0010125 09.4
	GPR143	4935	NC_000023.11 9725346..9786260, comp	NM_000273.3
	LYST	1130	NC_000001.11 235661031..235883713 comp	NM_000081.4
肌萎缩侧索硬化	SOD1	6647	NC_000021.9 31659693..31668931	NM_000454.5
	FUS	2521	NC_000016.10 31180110..31194871	NM_0011706 34.1
	NEK1	4750	NC_000004.12 169392809..169612629 comp	NM_0011993 97.3
	C9ORF72	203228	NC_000009.12 27546546..27573866 comp	NM_0012560 54.3
	TDP43	23435	NC_000001.11 11012654..11030528	NM_007375.4
	UBQLN2	29978	NC_000023.11 56563627..56567868	NM_013444.4
	KIF5A	3798	NC_000012.12 57550039..57586633	NM_0013547 05.2
哮喘	ORMDL3	94103	NC_000017.11 39921041..39927601 comp	NM_0013208 01.2
	HLA-dQ	3117	NC_000006.12 32637406..32654846	NM_002122.5
	SMAD3	4088	NC_000015.10 67065602..67195195	NM_0011451 02.2

[0269]

	ADAM33	80332	NC_000020.11 3667973..3682108 comp	NM_0012824 47.3
β型地中海贫血 (β-地中海贫血)	HBB	3043	NC_000011.10 5225464..5227071 comp	NM_000518.5
Cadasil综合征	Notch3	4854	NC_000019.10 15159038..15200995 comp	NM_000435.3
夏科-马里-图思病	PMP22	5376	NC_000017.11 15229779..15265326 comp	NM_000304.4
	MPZ	4359	NC_000001.11 161303594..161309969 comp	NM_000530.8
慢性阻塞性肺病 (COPD)	TNF	7124	NC_000006.12 31575565..31578336	NM_000594.4
	TGFB1	7040	NC_000019.10 41330323..41353922 comp	NM_000660.7
	GSTP1	2950	NC_000011.10 67583812..67586653	NM_000852.4
	GSTM1	2944	NC_000001.11 109687817..109693745	NM_000561.4
	SOD3	6649	NC_000004.12 24795478..24800845	NM_003102.4
	ASAH1	427	NC_000008.11 18055992..18084961 comp	NM_0011275 05.3
	IGHMBP2	3508	NC_000011.10 68903855..68940601	NM_002180.3
	PLEKHG5	57449	NC_000001.11 6466092..6520092 comp	NM_0010426 63.3
迪谢内/贝克肌营养不良	DMD	1756	NC_000023.11 31119219..33339460 comp	NM_000109.4
营养不良型大疱性表皮松解	COL7A1	1294	NC_000003.12 48564073..48595329 comp	NM_000094.4
单纯型大疱性表皮松解	KRT5	3852	NC_000012.12 52514575..52520394 comp	NM_000424.4
	KRT14	3861	NC_000017.11 41582279..41586895 comp	NM_000526.5
法布里病	GLA	2717	NC_000023.11 101397803..101407925 comp	NM_000169.3
因子V莱登相关病症	F5	2153	NC_000001.11 169511951..169586630 comp	NM_000130.5
家族性腺瘤性息肉病 (FAP)	APC	324	NC_000005.10 112707498..112846239	NM_000038.6

[0270]

半乳糖血症	GALT	2592	NC_000009.12 34646675..34651035	NM_000155.4
	GALK1	2584	NC_000017.11 75751469..75765192 comp	NM_000154.2
	GALE	2582	NC_000001.11 23795599..23800754 comp	NM_000403.4
戈谢病	GBA	2629	NC_000001.11 155234452..155244627 comp	NM_000157.4
葡糖-6-磷酸脱氢酶 缺乏症	G6PD	2539	NC_000023.11 154531390..154547569 comp	NM_000402.4
血友病	F8	2157	NC_000023.11 154835792..155022723 comp	NM_000132.4
	F9	2158	NC_000023.11 139530720..139563459	NM_000133.4
遗传性血色病	HFE	3077	NC_000006.12 26087347..26098343	NM_000410.4
亨特综合征	IDS	3423	NC_000023.11 149476988..149505306 comp	NM_000202.8
亨廷顿病	HTT	3064	NC_000004.12 3074681..3243960	NM_0013884 92.1
炎症肠病 (IBD)	NOD2	64127	NC_000016.10 50693587..50733077	NM_0012935 57.2
	SMAD7	4092	NC_000018.10 48919853..48950965 comp	NM_0011908 21.2
	ATG16L	55054	NC_000002.12 233251647..233295674	NM_0011902 66.2
	IL23	51561	NC_000012.12 56334159..56340410	NM_016584.3
	PTPN2	5771	NC_000018.10 12785478..12884351 comp	NM_0012070 13.2
遗传性多凝集反应综 合征	A4GALT	53947	NC_000022.11 42692115..42721301 comp	NM_0013180 38.3
莱伯氏先天性黑蒙症	CEP290	80184	NC_000012.12 88049013..88142216 comp	NM_025114.4
	CRB1	23418	NC_000001.11 197201504..197478455	NM_0011936 40.2
	GUCY2D	3000	NC_000017.11 8002615..8020342	NM_000180.4

[0271]

	RPE65	6121	NC_000001.11 68428822..68450322 comp	NM_000329.3
莱施-奈恩综合征	HPRT1	3251	NC_000023.11 134460165..134500668	NM_000194.3
林奇综合征	MLH1	4292	NC_000003.12 36993487..37050846	NM_000249.4
	MSH2	4436	NC_000002.12 47403067..47634501	NM_000251.3
	MSH6	2956	NC_000002.12 47783145..47806954	NM_000179.3
	PMS2	5395	NC_000007.14 5970925..6009106 comp	NM_000535.7
	EPCAM	4072	NC_000002.12 47369311..47387020	NM_002354.3
马方综合征	FBN1	2200	NC_000015.10 48408313..48645709 comp	NM_000138.5
肌营养不良	LMNA	4000	NC_000001.11 156082573..156140081	NM_0012573 74.3
	DUX4	1002886 87	NC_000004.12 190173774..190185911	NM_0012937 98.3
	DYSF	8291	NC_000002.12 71453154..71686763	NM_0011304 55.2
	FKTN	2218	NC_000009.12 105558117..105655950	NM_0010798 02.2
强直性肌营养不良I型	DMPK	1760	NC_000019.10 45769709..45782490 comp	NM_0010815 60.3
强直性肌营养不良II型	CNBP	7555	NC_000003.12 129167827..129183896 comp	NM_0011271 92.2
神经纤维瘤病	NF1	4763	NC_000017.11 31094927..31377677	NM_000267.3
	NF2	4771	NC_000022.11 29603556..29698600	NM_000268.4
	SMARCB1	6598	NC_000022.11 23786966..23838009	NM_0010074 68.3
	LZTR1	8216	NC_000022.11 20982297..20999032	NM_006767.4
A型、B型和C型 尼曼-皮克病	SMPD1	6609	NC_000011.10 6390474..6394998	NM_000543.5
	NPC1	4864	NC_000018.10 23506184..23586506, comp	NM_000271.5
	NPC2	10577	NC_000014.9 74479935..74493512, comp	NM_0013636 88.1

[0272]

NY-eso1相关癌症	CTAG1B	1485	NC_000023.11 154617609..154619282 comp	NM_001327.3
波伊茨-耶格综合征	STK11	6794	NC_000019.10 1205778..1228431	NM_000455.5
苯丙酮尿症	PAH	5053	NC_000012.12 102836889..102958441 comp	NM_000277.3
庞贝氏病	GAA	2548	NC_000017.11 80101535..80119881	NM_000152.5
原发性纤毛病	DNAI1	27019	NC_000009.12 34458805..34520984	NM_0012814 28.2
	DNAH5	1767	NC_000005.10 13690328..14011829, comp	NM_001369.3
凝血酶原突变相关病症	F2	2147	NC_000011.10 46719213..46739506	NM_000506.5
肺动脉高压	BMPR2	659	NC_000002.12 202376310..202567751	NM_001204.7
	ACVRL1	94	NC_000012.12 51906913..51923361	NM_000020.3
	CAV1	857	NC_000007.14 116525009..116561185	NM_0011728 95.1
	ENG	2022	NC_000009.12 127815012..127854773 comp	NM_000118.3
	SMAD9	4093	NC_000013.11 36844831..36920721 comp	NM_0011272 17.3
视网膜色素变性	RHO	6010	NC_000003.12 129528639..129535344	NM_000539.3
桑德霍夫病	HEXB	3074	NC_000005.10 74640023..74721288	NM_000521.4
X-连锁或重症联合免疫缺陷综合征 (SCID)	IL2RG	3561	NC_000023.11 71107404..71111577 comp	NM_000206.3
镰状细胞贫血	HBB	3043	NC_000011.10 5225464..5227071 comp	NM_000518.5
脊髓性肌萎缩	SMN1	6606	NC_000005.10 70924941..70953015	NM_000344.4
斯特格式病	ABCA4	24	NC_000001.11 93992834..94121148 comp	NM_000350.3
泰-萨克斯病	HEXA	3073	NC_000015.10 72340924..72376014 comp	NM_000520.6

[0273]	厄舍综合征	USH2A	7399	NC_000001.11 215622891..216423448 comp	NM_007123.6
		CLRN1	7401	NC_000003.12 150926163..150972999 comp	NM_0011957 94.1
	斯德奇-韦伯综合征	GNAQ	2776	NC_000009.12 77716097..78031811 comp	NM_002072.5

[0274] 施用、组合物和药盒

[0275] 施用

[0276] 为了施用任何本文中的分子和/或组合物(例如,核酸、双链体)或为了实践任何本文中公开的方法,可通过合适的途径(如本文中所讨论的)将有效量的如本文中所述的分子和/或组合物施用于对象(例如,人)。在一些实施方案中,对象可以是有此需要、怀疑将需要如本文中所述分子和/或组合物或者处于需要如本文中所述分子和/或组合物的风险中的。在一些实施方案中,可以施用分子和/或组合物以治疗与RNA编辑相关、与靶腺苷的表达相关或与靶腺苷的非表达相关的疾病或病症。

[0277] 本公开内容的分子和/或组合物的施用可以通过任何可接受的手段来进行,并且分子和/或组合物中的任一者可以通过本领域已知的任何施用途径来施用。例如,在一些实施方案中,分子和/或组合物可以通过常规途径来施用,例如经口、肠胃外、通过吸入喷雾、表面、经直肠、经鼻、口含(buccally)、经阴道或通过植入的储库来施用。本文中使用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内(intralesional)和颅内注射或输注技术。另外,其可以通过可注射的贮库(depot)施用途径例如使用1个月、3个月或6个月贮库可注射或生物可降解的材料和方法施用于对象。在一些实施方案中,施用途径是肠内或胃肠道(例如,经口),并且制剂被配制用于肠内或胃肠道施用(例如,经口)。在一些实施方案中,施用途径是肠胃外,并且制剂被配制用于肠胃外施用。在一些实施方案中,施用途径是通过注射,并且制剂被配制用于注射。在一些实施方案中,施用途径是舌下,并且制剂被配制用于舌下施用。在一些实施方案中,施用途径是口含,并且制剂被配制用于口含施用。在一些实施方案中,施用途径是经鼻,并且制剂被配制用于经鼻施用。在一些实施方案中,施用途径是经皮,并且制剂被配制用于经皮施用。在一些实施方案中,施用途径是皮下,并且制剂被配制用于皮下施用。在一些实施方案中,施用途径是血管周,并且制剂被配制用于血管周施用。在一些实施方案中,施用途径是表面,并且制剂被配制用于表面施用。在一些实施方案中,施用途径是经直肠(例如直肠内),并且组合物被配制用于经直肠施用。在一些实施方案中,施用途径是静脉内(例如,通过静脉或动脉穿刺),并且制剂被配制用于静脉内(例如,通过静脉或动脉穿刺)施用。

[0278] 组合物

[0279] 在一些实施方案中,本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)还可包含可药用组合物。在一些实施方案中,本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)可被配制用于作为可药用组合物施用于对象,如本文中所使用的,所述可药用组合物包含本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、

ADAR募集分子、靶向分子等)以及另外的可药用载体、稀释剂或赋形剂。“可药用”载体、稀释剂或赋形剂包括无菌且无热原的“可药用”载体、稀释剂或赋形剂。合适的药物载体、稀释剂和赋形剂是本领域公知的。载体在与抑制剂相容且对其接受者(例如对象)无害的含义上必须是“可接受的”。

[0280] 适合于肠胃外施用的制剂包括可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等张的溶质的水性和非水性无菌注射溶液剂;以及可包含助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌混悬剂。可对水溶液进行适当的缓冲(优选缓冲至pH为约3至约9)。无菌条件下合适的肠胃外制剂的制备可通过本领域技术人员公知的标准制药技术容易地完成。

[0281] 可注射组合物可包含多种载体,例如植物油、二甲基乳酰胺、二甲基甲酰胺、乳酸乙酯、碳酸乙酯、豆蔻酸异丙酯、乙醇以及多元醇(甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)。对于静脉内注射,水溶性抗体可通过滴注方法施用,通过该方法输注包含药剂和生理学上可接受的赋形剂的药物制剂。生理学上可接受的赋形剂可包括,例如5%右旋糖、0.9%盐水、林格液(Ringer's solution)或其他合适的赋形剂。可将肌肉制剂,例如药剂的合适可溶性盐形式的无菌制剂溶解在药用赋形剂例如注射用水、0.9%盐水或5%葡萄糖溶液中并施用。

[0282] 任何本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)均可以通过本领域已知的任何施用途径以包含活性成分的药物制剂(例如,包含组合物)的形式,任选地以无毒的有机或无机酸或碱、加成盐的形式以可药用剂型施用,所述施用途径例如肠胃外施用、经口施用、口含施用、舌下施用(例如,片剂、胶囊剂、胚珠剂、酞剂、溶液剂或混悬剂,其可以含有矫味剂或着色剂,用于立即释放、延迟释放或控制释放应用)、表面施用或吸入。合适的片剂可包含:赋形剂,例如微晶纤维素、乳糖(lactose)、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙和甘氨酸;崩解剂,例如淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)、羟乙基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠和某些配合物硅酸盐;以及制粒黏合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。类似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊中的填充剂。在这方面,优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。对于水性混悬剂和/或酞剂,本公开内容的化合物(例如miR-224抑制剂)可以与多种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料、乳化剂和/或混悬剂以及稀释剂(例如水、乙醇、丙二醇和甘油)及其组合进行组合。另外,可包括润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯和滑石。

[0283] 制剂可存在于单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿或小瓶)中,并且可在仅需在使用之前立即添加无菌液体载体的冷冻干燥(冻干)条件下储存。

[0284] 药盒

[0285] 在一个方面中,本公开内容涉及用于将一种或更多种本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)施用于对象以用于治疗与靶腺苷突变或表达相关的病症的药盒。一些代表性药盒包含含有有效量的一种或更多种本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)的一个或更多个剂量单位,其用于以给定的频率和/或给定的方式(例如,施用途径)施用于对象。

[0286] 在一些实施方案中,药盒提供了包含任何本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)的细胞。

[0287] 用于进行任何在此公开的方法和施用药剂的说明也可包含在本文中所述的药盒

中。

[0288] 药盒可被组织以指示包含本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)的单一制剂、或者各自包含本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)的制剂的组合。组合物可以被细分以包含适当量的本文中公开的分子和/或组合物(例如,核酸、ADAR募集分子、靶向分子等)。单位剂量可以是包装的组合物,例如包装(即包含在包中)的散剂、小瓶、安瓿、预填充注射器、片剂、囊片剂、胶囊剂或含有液体的袋剂。

[0289] 本文中所述的药剂可以是单剂量或者用于连续或周期性不连续施用。对于连续施用,药盒可在每个剂量单位中包含本文中所述的药剂。当期望随时间改变本文中所述药剂的浓度、包含本文中所述药剂的组合物(组分)、或本文中所述药剂或组合物中其他药剂的相对比例时,药盒可包含一系列剂量单位。

[0290] 药盒可包含具有被配制用于所期望递送途径的本文中所述药剂的包装或容器。药盒还可包含剂量说明、关于本文中所述药剂的插页、用于监测药剂循环水平的说明,或其组合。还可包含用于使用药剂的材料,并且该材料包括但不限于试剂、孔板、容器、标志物或标签等。这样的药盒可以以适合于治疗所期望适应证(例如,病症)的方式包装。

[0291] 考虑到所期望的适应证和递送途径,包含在这样的药盒中的其他合适的组分对于本领域技术人员将是显而易见的。药盒还可包含或包装有用于帮助向对象注射/施用药剂的仪器。这样的仪器包括但不限于吸入器、注射器、移液管、镊子、测量匙、滴眼管或任何这样的经医学批准的递送手段。另一些仪器可包括允许在体外读取或监测反应的装置。

[0292] 药剂可以以干燥、冻干或液体形式提供。当试剂或组分作为干燥形式提供时,通常通过添加溶剂来重构。溶剂可以以另外的包装手段提供,并且可以由本领域技术人员选择。

[0293] 许多用于分配药剂的包装或药盒是本领域技术人员已知的。在某些实施方案中,包装是经标记的泡罩包装、刻度盘式分配器包装(dial dispenser package)或瓶。

实施例

[0294] 实施例1:募集分子可影响ADAR编辑效率

[0295] 测试了以下寡核苷酸实验设计:

[0296] • 组合物RL0079,其包含寡核苷酸RL0079(链编号:1)-未显示任何编辑的阴性对照;

[0297] • 组合物RH0001,其包含寡核苷酸RH0001(链编号:2)-阳性对照;

[0298] • 组合物RD0016,其为包含寡核苷酸RS0003(链编号:3)和寡核苷酸RL0016d(链编号:4)以及指导寡核苷酸RL0016g(链编号:5)的双链体;

[0299] • 组合物RD0034,其为包含寡核苷酸RS0008(链编号:6)和寡核苷酸RL0034d(链编号:7)以及指导寡核苷酸RL0034g(链编号:8)的双链体;以及

[0300] • 组合物RD0037,其为包含寡核苷酸RS0009(链编号:6)和寡核苷酸RL0037(链编号:20)的双链体。

[0301] HeLa细胞中的编辑程序

[0302] 将HeLa、Hep-G2和MCF-7细胞在补充有10%胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的Eagle最小必需培养基(Eagle's Minimal Essential

Medium, EMEM) 中在37℃下在5% CO₂气氛中进行培养。将U-2OS和SK-BR-3细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的McCoy's 5A培养基中在37℃下在5% CO₂气氛中进行培养。将NCI-H1395、NCI-H1623和NCI-H1993细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的RPMI-1640培养基中在37℃下在5% CO₂气氛中进行培养。所有细胞系均获自ATCC。用于细胞培养的所有试剂均获自ThermoFisher Scientific™。

[0303] 在转染之前一天,将细胞在500μL不含抗生素的生长培养基(EMEM+10% FBS)中以1×10⁵个HeLa细胞/孔接种在24孔板中。第二天,用与3μL Lipofectamine RNAiMAX复合的100nM 3' UTR GAPDH RNA寡核苷酸转染细胞。在24小时(hour, h)之后,收获细胞,并使用RNeasy Micro Kit(QIAGEN)提取RNA。使用SuperScript IV(Invitrogen)进行逆转录,随后使用铂II Taq聚合酶(ThermoFisher)进行PCR。将所得DNA在QIAquick PCR纯化柱(QIAGEN)上进行纯化,并通过Sanger测序(Genewiz)进行分析。

[0304] 结果

[0305] 多种寡核苷酸序列的结果在图3A至图11C中示出。在HeLa细胞中, RD0034显示出37%的编辑,并且对INFα没有响应(图3B和图4D),而RD0016显示出对INFα的良好响应(图3A和图4C)。在NCI-H1993细胞系中, RD0016在不使用INFα的情况下显示出50%至60%的编辑效率(图7C)。在NCI-H1395细胞系中, RD0016在有INFα的情况下显示出约80%的编辑(图6C)。在NCI-H1623细胞系中, RD0016在没有INFα的情况下显示出约72%至73%的编辑(图11A)。在NCI-H1623细胞系中, RD0016在有INFα的情况下显示出约81%至82%的编辑(图11B)。在NCI-H1623细胞系中, RD0034在没有INFα的情况下显示出约47%至50%的编辑(图11C)。

[0306] 实施例2:募集分子和靶向分子中的接头可影响ADAR编辑效率

[0307] HeLa细胞中的编辑程序

[0308] 将SK-BR-3细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的McCoy's 5A培养基中在37℃下在5% CO₂气氛中进行培养。细胞系获自ATCC。用于细胞培养的所有试剂均获自ThermoFisher Scientific™。

[0309] 在转染之前一天,将细胞在500μL不含抗生素的生长培养基(EMEM+10% FBS)中以1×10⁵个HeLa细胞/孔接种在24孔板中。第二天,用5个不同浓度(100nM、10nM、3.3nM、1.1nM和0.37nM)的与3μL Lipofectamine RNAiMAX复合的3' UTR GAPDH RNA寡核苷酸转染细胞。在24小时(h)之后,收获细胞,并使用RNeasy Micro Kit(QIAGEN)提取RNA。使用SuperScript IV(Invitrogen)进行逆转录,随后使用铂II Taq聚合酶(ThermoFisher)进行PCR。将所得DNA在QIAquick PCR纯化柱(QIAGEN)上进行纯化,并通过Sanger测序(Genewiz)进行分析。

[0310] 结果

[0311] 使用多种接头的多种寡核苷酸序列的结果在图13A至13C和图14A至14G中示出,其一些非限制性实例在图12A至12G中示出。下表1列出了对于100nM寡核苷酸转染浓度,如图14A至14F中所示的寡核苷酸序列的多种组合物的GAPDH编辑效率。

[0312] 表1:寡核苷酸组合物的GAPDH编辑效率(100nM)

[0313]

RD#	平均编辑效率 (%)	标准差						
RD0001	6	3.06	RD0026	1	1.73	RD0054	19	4.07
RD0002	26	1.86	RD0027	21	7.27	RD0055	30	4.77
RD0003	14	5.00	RD0028	30	6.48	RD0056	13	2.54
RD0004	8	3.75	RD0029	11	0.40	RD0057	13	3.73
RD0005	14	5.46	RD0030	18	3.77	RD0058	18	4.66
RD0006	10	0.71	RD0031	23	5.32	RD0059	9	2.22
RD0007	33	6.89	RD0032	13	3.25	RD0060	19	10.71
RD0008	13	7.31	RD0033	16	4.75	RD0061	34	5.03
RD0009	5	0.58	RD0034	22	6.36	RD0062	15	5.05
RD0010	8	1.53	RD0035	16	7.48	RD0063	17	4.12
RD0011	24	4.24	RD0036	8	1.09	RD0064	16	3.93
RD0012	20	0.71	RD0037	30	8.41	RD0065	37	3.63
RD0013	50	8.75	RD0038	14	3.64	RD0066	19	3.61
RD0014	11	4.24	RD0039	9	2.30	RD0067	10	0.35
RD0015	29	2.12	RD0040	27	8.49	RD0068	18	7.54
RD0016	42	10.51	RD0041	7	1.72	RD0069	37	10.10
RD0017	9	6.24	RD0042	8	2.96	RD0070	19	4.77
RD0018	49	9.08	RD0043	10	2.79	RD0071	16	4.22
RD0019	30	9.90	RD0044	5	2.49	RD0072	14	3.83
RD0020	5	1.68	RD0045	9	3.12	RD0073	40	6.10
RD0021	7	3.09	RD0046	15	2.48	RD0074	41	7.44
RD0022	6	1.43	RD0047	6	2.79	RD0075	23	6.91
RD0023	5	3.38	RD0048	13	5.75	RD0160	21	2.10
RD0024	4	5.06	RD0049	16	5.89	RD0161	18	9.42
RD0025	4	6.27	RD0050	16	6.76	RD0162	13	8.69
			RD0051	29	8.94	RD0163	24	3.80
			RD0052	7	3.44	RD0164	24	5.71
			RD0053	16	5.67	RD0165	30	3.52

[0314]

RD0166	33	6.18	RD0216	28	8.97	RD0348	28	4.40
RD0167	38	2.85	RD0217	45	14.78	RD0349	37	7.49
RD0168	62	4.28	RD0218	50	2.84	RD0441	54	2.38
RD0169	1	1.41	RD0220	57	1.48	RD0442	61	0.67
RD0170	37	3.45	RD0221	19	19.29	RD0452	70	8.65
RD0171	20	9.19	RD0222	17	4.66	RD0453	64	13.38
RD0172	13	2.83	RD0223	7	0.28	RD0454	48	5.56
RD0173	16	9.64	RD0224	55	1.70	RD0455	68	0.58
RD0174	25	2.88	RD0225	57	1.79	RD0456	52	2.46
RD0175	26	8.83	RD0226	60	0.16	RD0457	69	10.08
RD0176	23	5.58	RD0227	53	12.99	RD0458	64	3.11
RD0177	18	0.83	RD0228	22	10.59	RD0459	52	3.89
RD0178	62	2.53	RD0229	17	0.75	RD0461	57	1.65
RD0179	51	7.78	RD0230	23	11.08	RD0463	64	N/A
RD0180	51	4.95	RD0231	5	N/A	RD0464	60	N/A
RD0196	56	5.21	RD0232	6	0.92	RD0465	39	N/A
RD0197	52	2.88	RD0233	5	0.51	RD0466	58	7.74
RD0198	70	1.90	RD0234	7	0.81	RD0467	57	7.70
RD0199	33	4.24	RD0235	6	0.71	RD0468	59	12.40
RD0200	30	5.66	RD0236	10	5.55	RD0473	45	11.77
RD0201	19	4.95	RD0237	20	15.57	RD0474	40	4.61
RD0202	47	4.91	RD0238	13	3.98	RD0475	35	1.49
RD0203	40	13.74	RD0239	11	1.37	RD0476	42	10.87
RD0204	49	1.54	RD0240	8	0.10	RD0477	34	N/A
RD0205	32	9.19	RD0241	51	3.76	RD0478	28	1.06
RD0206	61	2.91	RD0242	20	5.57	RD0479	46	8.29
RD0207	58	4.00	RD0243	8	2.37	RD0480	61	15.28
RD0209	47	8.27	RD0244	31	7.44	RD0481	48	11.94
RD0210	52	2.73	RD0245	39	9.90	RD0482	46	13.98
RD0211	38	18.27	RD0246	60	4.17	RD0483	67	11.88
RD0212	13	7.01	RD0344	21	3.49	RD0484	76	N/A
RD0213	33	5.19	RD0345	31	8.92	RD0485	65	13.52
RD0214	35	1.51	RD0346	43	4.95			
RD0215	33	4.83	RD0347	29	5.43			

[0315] 下表2示出了在10nM寡核苷酸转染浓度下,包含经缀合寡核苷酸的多种组合物的GAPDH编辑效率。

[0316] 表2:寡核苷酸组合物的GAPDH编辑效率(10nM)

RD#	平均编辑效率 (%)	标准差
RD0542	73	7.92
RD0543	83	2.83
RD0544	70	9.90
RD0545	71	10.60

[0317]

RD0546	75	7.00
RD0560	61	6.54
RD0561	42	0.50
RD0562	73	5.25
RD0566	59	7.07
RD0567	71	1.91
RD0574	53	7.77

[0318] 实施例3:在鼠原代肝细胞中对小鼠甘油醛3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) mRNA进行的A向I RNA编辑

[0319] 将小鼠肝细胞用与0.5 μ L Lipofectamine RNAiMAX (Invitrogen) 复合的100 μ M寡核苷酸转染24小时。用RNAqueous试剂盒根据制造商的方案 (Invitrogen) 从肝细胞中提取总RNA。使用SuperScript一步RT-PCR试剂盒 (Invitrogen) 和人GAPDH的特异性引物来合成互补DNA并扩增DNA。将所得DNA使用MinElute 96UF板 (Qiagen) 进行纯化,并通过Sanger测序 (Genewiz) 进行分析。通过以下量化腺苷向肌苷的编辑产率:测量各个位点处的鸟苷峰和腺苷峰的高度,并将鸟苷峰高度除以鸟苷峰和腺苷峰高度之和。

[0320] 结果

[0321] 来自测序的结果在图15中示出,并在下表3A中进行了汇总。

[0322] 表3A:鼠原代肝细胞中的GAPDH编辑效率

化合物 ID	编辑效率	靶基因	物种
RL0079	0%	阴性对照	阴性对照
RD0790	60%	GAPDH	小鼠
RD1013	33%	GAPDH	小鼠
RD1042	64%	GAPDH	小鼠

[0325] 下表3B详述了所使用的不同化合物的序列和结构。

[0326] 表3B:化合物信息

缀合物 ID	长链上的编辑结构域, 序列信息 5'至 3'	在编辑结构域与募集结构域之间的接头	序列 (<链编号: ##>)	描述
RD0790	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (SEQ ID NO: 114)	PEG2	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (< 链 Ref.: 819>) (SEQ ID NO: 114)	具有接头= PEG2 的组合 物 RD0790 的长链 (序列信息 5'至 3') 上的编辑结构域
[0327] RD1013	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (SEQ ID NO: 114)	PEG2	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (< 链 Ref.: 820>) (SEQ ID NO: 114)	具有接头= PEG2 的组合 物 RD1013 的长链 (序列信息 5'至 3') 上的编辑结构域
RD1042	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (SEQ ID NO: 114)	PEG6	(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC.mC*mC*mU*mC*mC (< 链 Ref.: 821>) (SEQ ID NO: 114)	具有接头= PEG6 的组合 物 RD1042 的长链 (序列信息 5'至 3') 上的编辑结构域

[0328] 实施例4:在原代猴肝成纤维细胞中对猴甘油醛3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) mRNA进行的A向I RNA编辑

[0329] 将MK-6019细胞 (食蟹猴原代肝成纤维细胞) 在获自Cell Biologics (目录号M2267) 的完全成纤维细胞生长培养基中在37°C下在5% CO₂气氛下进行培养。该细胞获自Cell Biologics。在转染之前一天,将细胞在100μL不含抗生素的生长培养基中以2×10⁵个细胞/孔接种在96孔板中。第二天,用与0.6μL Lipofectamine RNAiMAX复合的10nM GAPDH RNA寡核苷酸转染细胞。在24小时 (h) 之后,收获细胞,并使用RNAqueous-96试剂盒 (ThermoFisher目录号AM1920) 提取RNA。使用SuperScript IV (Invitrogen) 进行逆转录,随后使用铂II Taq聚合酶 (ThermoFisher) 进行PCR。将所得DNA在MinElute 96UF PCR纯化试剂盒 (QIAGEN目录号28051) 上进行纯化,并通过Sanger测序 (Genewiz) 进行分析。

[0330] 结果

[0331] 来自测序的结果在图16A中示出。化合物的GAPDH编辑效率在图16B中示出,并在下表4A中进行了汇总。

[0332] 表4A:MK-6019细胞中的GAPDH编辑效率

[0333]

化合物 ID	在 100 nM 下的编辑效率	在 10 nM 下的编辑效率	靶基因	物种
RL0079	0%		阴性对照	阴性对照
RD0559	24%	43%	GAPDH	食蟹猴
RD0560	26%	44%	GAPDH	食蟹猴
RD0561	18%	30%	GAPDH	食蟹猴
RD0764	13%	21%	GAPDH	食蟹猴
RD0775	11%	14%	GAPDH	食蟹猴
RD0779	12%	13%	GAPDH	食蟹猴
RD0780	14%	20%	GAPDH	食蟹猴

[0334] 下表4B详述了所使用的不同化合物的序列和结构。

[0335] 表4B: 化合物信息

[0336]

缀合物ID	长链上的编辑结构域, 序列信息5' 至 3'	编辑结构域和募集结构域之间的接头	与长链 (5' 至 3')上的募集结构域互补的短链	长链上的募集结构域, 序列信息 5' 至3'
RD0559	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0560	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0561	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0764	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 53)	mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 116)
RD0775	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mG*mC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 117)
RD0779	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD0780	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG	mU*mU*fG*mU*mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC
[0337]	mA*mC (SEQ ID NO: 113)		*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 118)

[0338] 实施例5:在转基因小鼠肝细胞中对编码人蛋白质突变变体的靶mRNA分子进行的向I RNA编辑

[0339] 原代小鼠肝细胞分离

[0340] 表达人蛋白质突变变体 (例如, 与野生型蛋白质相比包含一个氨基酸点突变的蛋白质) 的转基因小鼠获自圣路易斯大学 (Saint Louis University) 维持的群体。进行两步胶原酶灌注以从小鼠肝中分离原代肝细胞。简言之, 将针插入到门静脉中, 并随后通过使用蠕动泵以6mL/分钟注射25mL预灌注溶液 (HBSS)。然后, 通过使用蠕动泵以3mL/分钟用含有胶原酶的灌注溶液来灌注肝。在胶原酶灌注之后, 用剪刀将消化的组织进一步切碎, 并将细胞悬液在50 × g下离心3分钟。将沉淀悬浮在M199培养基中, 并将细胞平板接种在经胶原包被的96孔板中 (200μL培养基中约2 × 10⁴个细胞)。

[0341] 靶RNA编辑

[0342] 将小鼠肝细胞用与0.5 μ L Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen)复合的100 μ M寡核苷酸转染24小时。用RNAqueous试剂盒根据制造商的方案(Invitrogen)从肝细胞中提取总RNA。使用SuperScript一步RT-PCR试剂盒(Invitrogen)和人蛋白质的特异性引物来合成互补DNA并扩增DNA。将所得DNA使用MinElute 96UF板(Qiagen)进行纯化,并通过Sanger测序(Genewiz)进行分析。通过以下量化腺苷向肌苷的编辑产率:测量各个位点处的鸟苷峰和腺苷峰的高度,并将鸟苷峰高度除以鸟苷峰和腺苷峰高度之和。

[0343] 结果

[0344] 来自测序的结果在图17A至17F中示出,并在下表5中进行了汇总。

[0345] 表5:化合物信息和靶RNA编辑效率

缀合物 ID	编辑结构域和募集结构域之间的接头	与长链 (5' 至 3') 上的募集结构域互补的短链	长链上的募集结构域, 序列信息 5' 至 3'	100 nM 下的编辑效率
寡核苷酸 O	PEG2	mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (SEQ ID NO: 5)	mG*fc*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fc.mU.mC.mC.fc.mA*fc*mC*fc*(X2) (SEQ ID NO: 6)	2%
寡核苷酸 D	PEG2	mG*fG*mU*fG*mU.fc.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fc.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fc*mA*fc*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)	nd
寡核苷酸 H	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fc.fG.fU.mC.fU.fc.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 168)	18%
寡核苷酸 M	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fc.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 168)	23%
寡核苷酸 Q	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*mA*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fc.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fc*mA*fc*mC*(X2) (SEQ ID NO: 168)	nd
寡核苷酸 P	PEG2	mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*fG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fc.fG.fU.mC.fU.fc.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)	17%
寡核苷酸 E	PEG2	mG*fG*mU*fG*mU.fc.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fc.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	H1.mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fc.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fc*mA*fc*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)	11%
寡核苷酸 I	PEG2	mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.	H1.mG*fc*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fc.m	22%

[0346]

[0347]		mC.fA.mA.fU*mA*f U*mG*mC (SEQ ID NO: 5)	U.mC.mC.fC.mA*fC* mC*fC*(X2) (SEQ ID NO: 6)	
--------	--	-----------------------------------------------	---------------------------------------------------	--

[0348] 实施例6:在人成纤维细胞中对RNA编辑构建体的评价

[0349] 将H-6019细胞(人原代肝成纤维细胞)在获自Cell Biologics(目录号M2267)的完全成纤维细胞生长培养基中在37℃下在5% CO₂气氛下进行培养。该细胞获自Cell Biologics。在转染之前一天,将细胞在100μL不含抗生素的生长培养基中以2×10⁵个细胞/孔接种在96孔板中。第二天,用与0.6μL Lipofectamine RNAiMAX复合的10nM GAPDH RNA寡核苷酸转染细胞。在24小时(h)之后,收获细胞,并使用RNAqueous-96试剂盒(ThermoFisher目录号AM1920)提取RNA。使用SuperScript IV(Invitrogen)进行逆转录,随后使用铂II Taq聚合酶(ThermoFisher)进行PCR。将所得DNA在MinElute 96 UF PCR纯化试剂盒(QIAGEN目录号28051)上进行纯化,并通过Sanger测序(Genewiz)进行分析。

[0350] 结果

[0351] 化合物的GAPDH编辑效率和化合物信息分别汇总在下表6A和6B中。

[0352] 表6A:H-6019细胞中的GAPDH编辑效率

化合物ID	编辑效率 10nM_1	编辑效率 10nM_2	靶基因
RD0542	59%	57%	GAPDH
RD0560	50%	49%	GAPDH
RD0562	59%	60%	GAPDH
RD0750	23%	23%	GAPDH
RD0752	29%	25%	GAPDH
RD0754	16%	17%	GAPDH
RD0755	57%	58%	GAPDH
RD0756	22%	25%	GAPDH
RD0764	14%	14%	GAPDH
RD0765	5%	4%	GAPDH
RD0766	12%	11%	GAPDH
RD0767	8%	9%	GAPDH
RD0774	19%	14%	GAPDH
RD0775	19%	15%	GAPDH
RD0779	15%	15%	GAPDH
RD0780	15%	16%	GAPDH
RD0995	28%	24%	GAPDH
RD0996	22%	20%	GAPDH
RD0997	21%	21%	GAPDH

[0353]

RD0999	22%	19%	GAPDH
RD1014	*0%	*0%	GAPDH
RD1015	*0%	3%	GAPDH

[0354] *编辑效率低于可检测限

[0355] 表6B:化合物信息

[0356]

缀合物ID	长链上的编辑结构域，序列信息5'至3'	编辑结构域和募集结构域之间的接头	与长链5'至3'上的募集结构域互补的短链	长链上的募集结构域，序列信息5'至3'
RD0542	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0560	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0562	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0750	mA*mG*mG*mG*mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG.mC*mA*mA*mC*(X1) (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0752	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 53)	mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 116)
RD0754	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	C11	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0755	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA	Ph	mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG	mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU

[0357]

	*mA*mC (SEQ ID NO: 1)		.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0756	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	Cy	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0764	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fc*mA (SEQ ID NO: 53)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 116)
RD0765	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fc*mA (SEQ ID NO: 53)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 116)
RD0766	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fc*mA (SEQ ID NO: 53)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 116)
RD0767	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*fg*mU*fg*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC*mA*fC*mC.(X2) (SEQ ID NO: 4)
RD0774	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mG*mC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 117)
RD0775	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (SEQ ID NO: 3)	mG*mC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 117)
RD0779	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fc*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD0780	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA	PEG2	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.f	mU*mU*fg*mU*mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.f

[0358]

	A*mA*mC (SEQ ID NO: 113)		G*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	C.mC*fA*mC*mC*(X 2) (SEQ ID NO: 118)
RD0995	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	Ph	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD0996	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	C3-(X1)	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD0997	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	C3	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD0999	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fg*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fg*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (SEQ ID NO: 115)
RD1014	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*fg*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (SEQ ID NO: 5)	mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA*fC*mC*fC*(X2) (SEQ ID NO: 6)
RD1015	(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*fg*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (SEQ ID NO: 5)	mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA*fC*mC*fC*(X2) (SEQ ID NO: 6)

[0359] 实施例7:对募集结构域中具有突出端的RNA编辑构建体的评价

[0360] 将SK-BR-3细胞在获自Cell Biologics (目录号M2267)的完全成纤维细胞生长培养基中在37°C下在5% CO₂气氛下进行培养。细胞系获自ATCC (ATCC目录号HTB-30)。在转染之前一天,将细胞在100μL不含抗生素的生长培养基中以2×10⁵个细胞/孔接种在96孔板中。第二天,用与0.6μL Lipofectamine RNAiMAX复合的10nM GAPDH RNA寡核苷酸转染细胞。在24小时(h)之后,收获细胞,并使用RNAqueous-96试剂盒(ThermoFisher目录号AM1920)提取RNA。使用SuperScript IV(Invitrogen)进行逆转录,随后用铂II Taq聚合酶(ThermoFisher)进行PCR。将所得DNA在MinElute 96 UF PCR纯化试剂盒(QIAGEN目录号28051)上进行纯化,并通过Sanger测序(Genewiz)进行分析。

[0361] 结果

[0362] 下表7A和7B分别列出了寡核苷酸序列的多种组合物的GAPDH编辑效率和化合物信息。

[0363] 表7A:寡核苷酸组合物的GAPDH编辑效率

[0364]

化合物ID	编辑效率10nM	靶基因
RD0781	29%	GAPDH

RD0999	40%	GAPDH
RD1017	37%	GAPDH
RD1018	41%	GAPDH
RD1019	46%	GAPDH
RD1021	29%	GAPDH
RD1022	34%	GAPDH

[0365] 表7B:化合物信息

化合物ID	长链上的编辑结构域, 序列信息 5' 至3'	编辑结构域和募集结构域之间的接头	与长链5' 至3' 上的募集结构域互补的短链	长链上的募集结构域, 序列信息 5' 至3'
RD0781	(X1) *mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG2	mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.mA.fG.mA.fA.mC*fA*mG*fU*mG (SEQ ID NO: 111)	mC*mA*fC*mU*fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA*fC*mC*fC* (X2) (SEQ ID NO: 144)
RD0999	(X1) *mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC* (X2) (SEQ ID NO: 115)
RD1017	(X1) *mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA*fG*fA*fA*mC (SEQ ID NO: 166)	mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC* (X2) (SEQ ID NO: 115)
RD1018	(X1) *mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mU*mU*fG*mU*mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC* (X2) (SEQ ID NO: 118)

[0366]

[0367]

RD1019	(X1) *mA*mG*mG.mG .mG.mU.rC*rC*rA. mC.mA.mU.mG.mG*m C*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*mG*mU*fG*m G.mG.fU.fG.fG .fA.fA.fG.fA. fG.fG.fA.fG*f A*fA*fC*mA (SEQ ID NO: 84)	mC*mU*mU*mC*mU .fC.fG.fU.mC.f U.mC.fC.mC.mA. fC.fC.mC*fA*mC *mC*(X2) (SEQ ID NO: 167)
RD1021	(X1) *mA*mG*mG.mG .mG.mU.rC*rC*rA. mC.mA.mU.mG.mG*m A*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 113)	PEG6	mG*fU*mG*fU*m G.fG.fA.fA.mG .fA.fG.fG.mA. fG.mA.fA.mC*f A*mG*fU*mG (SEQ ID NO: 111)	mC*mA*fC*mU*fG .mU.fU.mC.fU.m C.fG.mU.fC.mU. mC.mC.fC.mA*fC *mC*fC*(X2) (SEQ ID NO: 144)
RD1022	(X1) *mA*mG*mG.mG .mG.mU.rC*rC*rA. mC.mA.mU.mG.mG*m C*mA*mA*mC (SEQ ID NO: 1)	PEG2	mG*fU*mG*fU*m G.fG.fA.fA.mG .fA.fG.fG.mA. fG.mA.fA.mC*f A*mG*fU*mG (SEQ ID NO: 111)	mC*mA*fC*mU*fG .mU.fU.mC.fU.m C.fG.mU.fC.mU. mC.mC.fC.mA*fC *mC*fC*(X2) (SEQ ID NO: 144)

[0368] 实施例8:在野生型小鼠中对RNA编辑构建体的评价

[0369] 在适应4天之后,动物将被按BW随机分为7组 (n=3)。将每天进行笼侧观察。将通过 i.v. 进行20mg/kg RD2242的推注注射。按BW确定的总体积应在10秒的时间内注射。将三只小鼠用异氟烷麻醉,并在给药之后8、24、48、72和120小时进行安乐死。稍后将收集肝并将其置于RNA中。将肝样品匀浆,并使用RNAqueous-96试剂盒 (ThermoFisher目录号AM1920) 提取RNA。使用SuperScript IV (Invitrogen) 进行逆转录,随后用铂II Taq聚合酶 (ThermoFisher) 进行PCR。将所得DNA在MinElute 96 UF PCR纯化试剂盒 (QIAGEN目录号28051) 上进行纯化,并通过Sanger测序 (Genewiz) 进行分析。

[0370] 实施例9:食蟹猴中猴mRNA的体内编辑

[0371] 将四只非原初食蟹猴用1至20mg/kg (例如,约5mg/kg) 的两种编辑RNA寡核苷酸进行给药。来自所有动物的血液将在给药之前6天预采血、在给药当天和在寡核苷酸施用之后每周采集。将制备血清并通过质谱分析点突变的引入。

[0372] 还将在给药之前6天、给药之后3天和15天在所有动物中进行肝活检 (约1至5mg)。收获的肝组织样品将被匀浆,并提取RNA以检查RNA编辑。

[0373] 示例性序列

[0374] 该表展示出了如由本说明书公开的一些示例性序列,但不是限制性的。如技术人员将容易理解的,本文中公开的序列可以引用(recite) 末端部分 (例如, X₁、X₂), 然而,应当理解,这样的部分可以被去除。因此,如本文中鉴定的序列可被解释为任选地包含末端部分 (例如, X₁、X₂), 其存在于或不存在于寡核苷酸序列的末端。类似地,技术人员将容易理解,本文中公开的序列可引用特定的接头 (例如, PEG2), 然而,应当理解,可以使用本文中公开的任何合适的接头。因此,如本文中鉴定的序列可被解释为任选地包含特定的接头 (或如本文中公开的另外的接头)。

[0375] 表8:示例性序列

[0376]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
<pre>[mA][2f1G][mG][2f1G][mG][2f1U]CCA[2f1C][mA][2f1U][mG][2f1G][mC][2f1A]*[mA]*[2f1C]</pre> (<链编号: 1>)	1	组合物 RL0079 – 阴性对照 (无 ADAR 募集的单一寡核苷酸阴性对照) (NT) 的 RL0079 寡核苷酸
<pre>GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAUGCUAAAUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC[mA][mG][mG][mG][mG][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]*[mC]*[mA]*[mA]*[mC]</pre> (<链编号: 2>)	2	组合物 RH0001 – 阳性对照 (单一寡核苷酸发夹) (NT) 的 RH0001 寡核苷酸
<pre>[mG]*[mG]*[mU]G[mU][mC]GAGAAGAGGAGAACC[mA]A[mU]*A*[mU]</pre> (<链编号: 3>)	3	组合物 RD0016 – RNA 双链体 (NT) 的 RS0003 双链体寡核苷酸

[0377]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
[mA]*[2f1U]*G[2f1U][mU]G[mU][mU][mC][mU][2f1C]G[2f1U][mC][2f1U]C[2f1C][mU][mC]GA[mC]A[mC][mC] (<链编号: 4>)	4	组合物 RD0016 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0016 双链体寡核苷酸
[mA][mG][mG][mG][mG][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]*[mC]*[mA]*[mA]*[mC] (<链编号: 5>)	1	组合物 RD0016 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0016 指导寡核苷酸
G*G*GUGGAAGAGUAGAACAUAU*G*C (<链编号: 6>)	5	组合物 RD0034 – RNA 双链体 (NT) 的 RS0008 双链体寡核苷酸
G*C*AUAUUGUUCUAGUCUCCCACCC (<链编号: 7>)	6	组合物 RD0034 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0034 双链体寡核苷酸
[mA][mG][mG][mG][mG][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]*[mC]*[mA]*[mA]*[mC] (<链编号: 8>)	1	组合物 RD0034 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0034 指导寡核苷酸
G*G*GUGGAACAGUACAACAUAU*G*C (<链编号: 9>)	7	组合物 RD0037 – RNA 双链体 (NT) 的 RS0009 寡核苷酸

[0378]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GUGGAAUAGUAUAACAAUAUgcuaaAUGUUGUUAUAG UGUCCAC (<链编号: 10>)	8	GluR2 位点(天然发夹)(NT)
ATATATAGCCA (<链编号: 11>)	9	限定的示例性序列
TGGCCATATAT (<链编号: 12>)	10	限定的示例性序列
[mA]*[2f1U]*G[2f1U][mU]G[mU][mU][mC][mU][2f1C]G[2f1U][mC][2f1U]C[2f1C][mU] [mC]GA[mC]A[mC][mC][mA][mG][mG][mG][m G][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]*[mC]*[m A]*[mA]*[mC] (<链编号: 13>)	11	连接的 RL0016 寡核苷酸(连 接的指导子和双链体)
G*C*AUAUUGUUCUAGUCUCCACCC[mA][mG][mG][mG][mG][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]* [mC]*[mA]*[mA]*[mC] (<链编号: 14>)	12	连接的 RL0034 寡核苷酸(连 接的指导子和双链体)
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 15>)	3	组合物 RD0016 – RNA 双链 体(NT)的 RS0003 双链体寡 核苷酸

[0379]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC (<链编号: 16>)	4	组合物 RD0016 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0016 双链体寡核苷酸
AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 17>)	1	组合物 RD0016 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0016 指导子和 RL0034g 寡核苷酸
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 18>)	5	组合物 RD0034 – RNA 双链体 (NT) 的 RS0008 双链体寡核苷酸
GCAUAUUGUUCUAGUCUCCCACCC (<链编号: 19>)	6	组合物 RD0034 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0034 双链体寡核苷酸
G*C*AUAUUGUUGUAGUGUCCCACCC[mA][mG][mG][mG][mG][mU]CCA[mC][mA][mU][mG][mG]*[mC]*[mA]*[mA]*[mC] (<链编号: 20>)	13	组合物 RD0037 – RNA 双链体 (NT) 的 RL0037 寡核苷酸
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 21>)	11	连接的 RL0016 寡核苷酸 (连接的指导子和双链体)

[0380]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUAUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 22>)	12	连接的 RL0034 寡核苷酸 (连接的指导子和双链体)
(X ₁)*(mA)*(mG)*(mG)(mG)(mG)(mU)(rC)(rC)(rA)(mC)(mA)(mU)(mG)(mG)*(mC)*(mA)*(mA)*(mC) (<链编号: 23>)	1	组合物的 RLE0001 指导寡核苷酸 X ₁ = 式(X ₁)
(mA)*(fU)*(rG)(fU)(mU)(rG)(mU)(mU)(mC)(mU)(fC)(rG)(fU)(mC)(fU)(rC)(fC)(mU)(mC)(rG)(rA)(mC)(rA)*(mC)*(mC)*(X ₂) (<链编号: 24>)	4	组合物 RP0001 - RNA 双链体 (NT) 的 RLR0001 双链体寡核苷酸 X ₂ = 式(X ₂)
(mG)*(mG)*(mU)*(fG)*(mU)(mC)(fG)(fA)(fG)(fA)(fA)(fG)(fA)(fG)(fG)(fA)(fG)(fA)(fA)(fC)(mA)*(fA)*(mU)*(fA)*(mU) (<链编号: 25>)	3	组合物 RP0001 - RNA 双链体 (NT) 的 RS0074 双链体寡核苷酸
X ₁ AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 26>)	1	组合物的 RLE0001 指导寡核苷酸 X ₁ = 式(X ₁)

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCX ₂ (<链编号: 27>)	4	组合物 RP0001 – RNA 双链体 (NT) 的 RLR0001 双链体寡核苷酸 X ₂ = 式(X ₂)
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 28>)	3	组合物 RP0001 – RNA 双链体 (NT) 的 RS0074 双链体寡核苷酸
[0381] rG.rG.rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 29>)	3	化合物 RD0001 (NT) 的 RS0001 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 30>)	11	化合物 RD0001 (NT) 的 RL0001 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 31>)	3	化合物 RD0001 (NT) 的 RS0001-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 32>)	11	化合物 RD0001 (NT) 的 RL0001-UM 链

[0382]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rG.rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 33>)	3	化合物 RD0002 (NT) 的 RS0001 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 34>)	11	化合物 RD0002 (NT) 的 RL0002 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 35>)	3	化合物 RD0002 (NT) 的 RS0001-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 36>)	11	化合物 RD0002 (NT) 的 RL0002-UM 链
rG.rG.rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 37>)	3	化合物 RD0003 (NT) 的 RS0001 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 38>)	11	化合物 RD0003 (NT) 的 RL0003 链

[0383]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 39>)	3	化合物 RD0003 (NT) 的 RS0001-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 40>)	11	化合物 RD0003 (NT) 的 RL0003-UM 链
rG.rG.rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 41>)	3	化合物 RD0004 (NT) 的 RS0001 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC .fA.fG.fG.fG.fG.fU.rC.rC.rA.fC.fA.fU. fG.fG.fC.fA*fA*fc (<链编号: 42>)	11	化合物 RD0004 (NT) 的 RL0004 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 43>)	3	化合物 RD0004 (NT) 的 RS0001-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 44>)	11	化合物 RD0004 (NT) 的 RL0004-UM 链
rG.rG.rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 45>)	3	化合物 RD0005 (NT) 的 RS0001 链

[0384]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC.mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 46>)	11	化合物 RD0005 (NT) 的 RL0005 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 47>)	3	化合物 RD0005 (NT) 的 RS0001-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 48>)	11	化合物 RD0005 (NT) 的 RL0005-UM 链
rG*rG*rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 49>)	3	化合物 RD0006 (NT) 的 RS0002 链
rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 50>)	11	化合物 RD0006 (NT) 的 RL0006 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 51>)	3	化合物 RD0006 (NT) 的 RS0002-UM 链

[0385]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 52>)	11	化合物 RD0006 (NT) 的 RL0006-UM 链
rG*rG*rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 53>)	3	化合物 RD0007 (NT) 的 RS0002 链
rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 54>)	11	化合物 RD0007 (NT) 的 RL0007 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 55>)	3	化合物 RD0007 (NT) 的 RS0002-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 56>)	11	化合物 RD0007 (NT) 的 RL0007-UM 链
rG*rG*rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 57>)	3	化合物 RD0008 (NT) 的 RS0002 链

[0386]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 58>)	11	化合物 RD0008 (NT) 的 RL0008 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 59>)	3	化合物 RD0008 (NT) 的 RS0002-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 60>)	11	化合物 RD0008 (NT) 的 RL0008-UM 链
rG*rG*rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 61>)	3	化合物 RD0009 (NT) 的 RS0002 链
rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC .fA.fG.fG.fG.fG.fU.rC.rC.rA.fC.fA.fU. fG.fG.fC.fA*fA*fC (<链编号: 62>)	11	化合物 RD0009 (NT) 的 RL0009 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 63>)	3	化合物 RD0009 (NT) 的 RS0002-UM 链

[0387]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 64>)	11	化合物 RD0009 (NT) 的 RL0009-UM 链
rG*rG*rU.rG.rU.rC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 65>)	3	化合物 RD0010 (NT) 的 RS0002 链
rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rU.rC.rG.rA.rC.rA.rC.rC .mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU. mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 66>)	11	化合物 RD0010 (NT) 的 RL0010 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 67>)	3	化合物 RD0010 (NT) 的 RS0002-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 68>)	11	化合物 RD0010 (NT) 的 RL0010-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 69>)	3	化合物 RD0011 (NT) 的 RS0003 链

[0388]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*mU*rG.mU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 70>)	11	化合物 RD0011 (NT) 的 RL0011 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 71>)	3	化合物 RD0011 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 72>)	11	化合物 RD0011 (NT) 的 RL0011-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 73>)	3	化合物 RD0012 (NT) 的 RS0003 链
mA*mU*rG.mU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 74>)	11	化合物 RD0012 (NT) 的 RL0012 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 75>)	3	化合物 RD0012 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 76>)	11	化合物 RD0012 (NT) 的 RL0012-UM 链

[0389]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 77>)	3	化合物 RD0013 (NT) 的 RS0003 链
mA*mU*rG.mU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .fA.fG.fG.fG.fG.fU.rC.rC.rA.fC.fA.fU. fG.fG.fC.fA*fA*FC (<链编号: 78>)	11	化合物 RD0013 (NT) 的 RL0013 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 79>)	3	化合物 RD0013 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 80>)	11	化合物 RD0013 (NT) 的 RL0013-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 81>)	3	化合物 RD0014 (NT) 的 RS0003 链
mA*mU*rG.mU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU. mG.fG.mC.fA*mA*FC (<链编号: 82>)	11	化合物 RD0014 (NT) 的 RL0014 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 83>)	3	化合物 RD0014 (NT) 的 RS0003-UM 链

[0390]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 84>)	11	化合物 RD0014 (NT) 的 RL0014-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 85>)	3	化合物 RD0015 (NT) 的 RS0003 链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 86>)	11	化合物 RD0015 (NT) 的 RL0015 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 87>)	3	化合物 RD0015 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 88>)	11	化合物 RD0015 (NT) 的 RL0015-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 89>)	3	化合物 RD0016 (NT) 的 RS0003 链

[0391]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 90>)	11	化合物 RD0016 (NT) 的 RL0016 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 91>)	3	化合物 RD0016 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 92>)	11	化合物 RD0016 (NT) 的 RL0016-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 93>)	3	化合物 RD0017 (NT) 的 RS0003 链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 94>)	11	化合物 RD0017 (NT) 的 RL0017 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 95>)	3	化合物 RD0017 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 96>)	11	化合物 RD0017 (NT) 的 RL0017-UM 链

[0392]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 97>)	3	化合物 RD0018 (NT) 的 RS0003 链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC.fA.fG.fG.fG.fG.fU.rC.rC.rA.fC.fA.fU.fG.fG.fC.fA*fA*fC (<链编号: 98>)	11	化合物 RD0018 (NT) 的 RL0018 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 99>)	3	化合物 RD0018 (NT) 的 RS0003-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 100>)	11	化合物 RD0018 (NT) 的 RL0018-UM 链
mG*mG*mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 101>)	3	化合物 RD0019 (NT) 的 RS0003 链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC.mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 102>)	11	化合物 RD0019 (NT) 的 RL0019 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 103>)	3	化合物 RD0019 (NT) 的 RS0003-UM 链

[0393]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 104>)	11	化合物 RD0019 (NT) 的 RL0019-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 105>)	14	化合物 RD0020 (NT) 的 RS0004 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG .rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA. rC (<链编号: 106>)	15	化合物 RD0020 (NT) 的 RL0020 链
GGUGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 107>)	14	化合物 RD0020 (NT) 的 RS0004-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 108>)	15	化合物 RD0020 (NT) 的 RL0020-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 109>)	14	化合物 RD0021 (NT) 的 RS0004 链

[0394]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rA.rC.rC.mA.mG.mG.mG.mG .mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA* mC (<链编号: 110>)	15	化合物 RD0021 (NT) 的 RL0021 链
GGUGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 111>)	14	化合物 RD0021 (NT) 的 RS0004-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 112>)	15	化合物 RD0021 (NT) 的 RL0021-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 113>)	14	化合物 RD0022 (NT) 的 RS0004 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG .rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA*rA* rC (<链编号: 114>)	15	化合物 RD0022 (NT) 的 RL0022 链
GGUGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 115>)	14	化合物 RD0022 (NT) 的 RS0004-UM 链

[0395]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 116>)	15	化合物 RD0022 (NT) 的 RL0022-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 117>)	14	化合物 RD0023 (NT) 的 RS0004 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rA.rC.rC.fA.fG.fG.fG.fG .fU.rC.rC.rA.fC.fA.fU.fG.fG.fC.fA*fA* fC (<链编号: 118>)	15	化合物 RD0023 (NT) 的 RL0023 链
GGUGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 119>)	14	化合物 RD0023 (NT) 的 RS0004-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 120>)	15	化合物 RD0023 (NT) 的 RL0023-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 121>)	14	化合物 RD0024 (NT) 的 RS0004 链

[0396]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.rC.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rA.rC.rC.mA.fG.mG.fG.mG .fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC.fA*mA* fC (<链编号: 122>)	15	化合物 RD0024 (NT) 的 RL0024 链
GGUGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 123>)	14	化合物 RD0024 (NT) 的 RS0004-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 124>)	15	化合物 RD0024 (NT) 的 RL0024-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 125>)	16	化合物 RD0025 (NT) 的 RS0005 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rA.rC.rC.mA.mG.mG.mG.mG .mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA* mC (<链编号: 126>)	17	化合物 RD0025 (NT) 的 RL0025 链
GGUGAAUAGUAUAACAUAU (<链编号: 127>)	16	化合物 RD0025 (NT) 的 RS0005-UM 链

[0397]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUAUAGUAUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 128>)	17	化合物 RD0025 (NT) 的 RL0025-UM 链
rG.rG.rU.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.r A.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 129>)	16	化合物 RD0026 (NT) 的 RS0005 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG .rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA*rA* rC (<链编号: 130>)	17	化合物 RD0026 (NT) 的 RL0026 链
GGUGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 131>)	16	化合物 RD0026 (NT) 的 RS0005-UM 链
AUGUUGUUAUAGUAUCCACCAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 132>)	17	化合物 RD0026 (NT) 的 RL0026-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU.rG.rC (<链编号: 133>)	18	化合物 RD0027 (NT) 的 RS0006 链

[0398]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rC.rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG. rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 134>)	19	化合物 RD0027 (NT) 的 RL0027 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 135>)	18	化合物 RD0027 (NT) 的 RS0006-UM 链
GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 136>)	19	化合物 RD0027 (NT) 的 RL0027-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU.rG.rC (<链编号: 137>)	18	化合物 RD0028 (NT) 的 RS0006 链
rG.rC.rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 138>)	19	化合物 RD0028 (NT) 的 RL0028 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 139>)	18	化合物 RD0028 (NT) 的 RS0006-UM 链

[0399]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 140>)	19	化合物 RD0028 (NT) 的 RL0028-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU.rG.rC (<链编号: 141>)	18	化合物 RD0029 (NT) 的 RS0006 链
rG.rC.rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG. fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 142>)	19	化合物 RD0029 (NT) 的 RL0029 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 143>)	18	化合物 RD0029 (NT) 的 RS0006-UM 链
GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 144>)	19	化合物 RD0029 (NT) 的 RL0029-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 145>)	18	化合物 RD0030 (NT) 的 RS0007 链

[0400]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
<p>rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA*rA*rC</p> <p>(<链编号: 146>)</p>	19	化合物 RD0030 (NT) 的 RL0030 链
<p>GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC</p> <p>(<链编号: 147>)</p>	18	化合物 RD0030 (NT) 的 RS0007-UM 链
<p>GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC</p> <p>(<链编号: 148>)</p>	19	化合物 RD0030 (NT) 的 RL0030-UM 链
<p>rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC</p> <p>(<链编号: 149>)</p>	18	化合物 RD0031 (NT) 的 RS0007 链
<p>rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC</p> <p>(<链编号: 150>)</p>	19	化合物 RD0031 (NT) 的 RL0031 链
<p>GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC</p> <p>(<链编号: 151>)</p>	18	化合物 RD0031 (NT) 的 RS0007-UM 链
<p>GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC</p> <p>(<链编号: 152>)</p>	19	化合物 RD0031 (NT) 的 RL0031-UM 链

[0401]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 153>)	18	化合物 RD0032 (NT) 的 RS0007 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG. fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 154>)	19	化合物 RD0032 (NT) 的 RL0032 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 155>)	18	化合物 RD0032 (NT) 的 RS0007-UM 链
GCAUAAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 156>)	19	化合物 RD0032 (NT) 的 RL0032-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 157>)	5	化合物 RD0033 (NT) 的 RS0008 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG. rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 158>)	12	化合物 RD0033 (NT) 的 RL0033 链

[0402]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 159>)	5	化合物 RD0033 (NT) 的 RS0008-UM 链
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 160>)	12	化合物 RD0033 (NT) 的 RL0033-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 161>)	5	化合物 RD0034 (NT) 的 RS0008 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 162>)	12	化合物 RD0034 (NT) 的 RL0034 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 163>)	5	化合物 RD0034 (NT) 的 RS0008-UM 链
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 164>)	12	化合物 RD0034 (NT) 的 RL0034-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 165>)	5	化合物 RD0035 (NT) 的 RS0008 链

[0403]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG. fG.mC.fA*mA*fc (<链编号: 166>)	12	化合物 RD0035 (NT) 的 RL0035 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 167>)	5	化合物 RD0035 (NT) 的 RS0008-UM 链
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 168>)	12	化合物 RD0035 (NT) 的 RL0035-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 169>)	7	化合物 RD0036 (NT) 的 RS0009 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG. rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 170>)	13	化合物 RD0036 (NT) 的 RL0036 链
GGGUGGAACAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 171>)	7	化合物 RD0036 (NT) 的 RS0009-UM 链
GCAUAAUUGUUGUAGUGUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 172>)	13	化合物 RD0036 (NT) 的 RL0036-UM 链

[0404]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 173>)	7	化合物 RD0037 (NT) 的 RS0009 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 174>)	13	化合物 RD0037 (NT) 的 RL0037 链
GGGUGGAACAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 175>)	7	化合物 RD0037 (NT) 的 RS0009-UM 链
GCAUAAUUGUUGUAGUGUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 176>)	13	化合物 RD0037 (NT) 的 RL0037-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 177>)	7	化合物 RD0038 (NT) 的 RS0009 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG. fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 178>)	13	化合物 RD0038 (NT) 的 RL0038 链
GGGUGGAACAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 179>)	7	化合物 RD0038 (NT) 的 RS0009-UM 链

[0405]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUAAUUGUUGUAGUGUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 180>)	13	化合物 RD0038 (NT) 的 RL0038-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 181>)	20	化合物 RD0039 (NT) 的 RS0010 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG. rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 182>)	21	化合物 RD0039 (NT) 的 RL0039 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 183>)	20	化合物 RD0039 (NT) 的 RS0010-UM 链
GCAUAAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 184>)	21	化合物 RD0039 (NT) 的 RL0039-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 185>)	20	化合物 RD0040 (NT) 的 RS0010 链

[0406]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 186>)	21	化合物 RD0040 (NT) 的 RL0040 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 187>)	20	化合物 RD0040 (NT) 的 RS0010-UM 链
GCAUAAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 188>)	21	化合物 RD0040 (NT) 的 RL0040-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 189>)	20	化合物 RD0041 (NT) 的 RS0010 链
rG*rC*rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG. fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 190>)	21	化合物 RD0041 (NT) 的 RL0041 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 191>)	20	化合物 RD0041 (NT) 的 RS0010-UM 链
GCAUAAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 192>)	21	化合物 RD0041 (NT) 的 RL0041-UM 链

[0407]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 193>)	22	化合物 RD0042 (NT) 的 RS0011 链
rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA*rA*rC (<链编号: 194>)	23	化合物 RD0042 (NT) 的 RL0042 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAU (<链编号: 195>)	22	化合物 RD0042 (NT) 的 RS0011-UM 链
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 196>)	23	化合物 RD0042 (NT) 的 RL0042-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 197>)	22	化合物 RD0043 (NT) 的 RS0011 链
rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 198>)	23	化合物 RD0043 (NT) 的 RL0043 链

[0408]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 199>)	22	化合物 RD0043 (NT) 的 RS0011-UM 链
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 200>)	23	化合物 RD0043 (NT) 的 RL0043-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU (<链编号: 201>)	22	化合物 RD0044 (NT) 的 RS0011 链
rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.fG.mG .fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC. fA*mA*fC (<链编号: 202>)	23	化合物 RD0044 (NT) 的 RL0044 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 203>)	22	化合物 RD0044 (NT) 的 RS0011-UM 链
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 204>)	23	化合物 RD0044 (NT) 的 RL0044-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 205>)	24	化合物 RD0045 (NT) 的 RS0012 链

[0409]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA*rA*rC (<链编号: 206>)	25	化合物 RD0045 (NT) 的 RL0045 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUGC (<链编号: 207>)	24	化合物 RD0045 (NT) 的 RS0012-UM 链
GCAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 208>)	25	化合物 RD0045 (NT) 的 RL0045-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 209>)	24	化合物 RD0046 (NT) 的 RS0012 链
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 210>)	25	化合物 RD0046 (NT) 的 RL0046 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUGC (<链编号: 211>)	24	化合物 RD0046 (NT) 的 RS0012-UM 链

[0410]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 212>)	25	化合物 RD0046 (NT) 的 RL0046-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 213>)	24	化合物 RD0047 (NT) 的 RS0012 链
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.fG.mG .fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC. fA*mA*fC (<链编号: 214>)	25	化合物 RD0047 (NT) 的 RL0047 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUGC (<链编号: 215>)	24	化合物 RD0047 (NT) 的 RS0012-UM 链
GCAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 216>)	25	化合物 RD0047 (NT) 的 RL0047-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 217>)	24	化合物 RD0048 (NT) 的 RS0012 链

[0411]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA.rA.rC (<链编号: 218>)	25	化合物 RD0048 (NT) 的 RL0048 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUGC (<链编号: 219>)	24	化合物 RD0048 (NT) 的 RS0012-UM 链
GCAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 220>)	25	化合物 RD0048 (NT) 的 RL0048-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 221>)	26	化合物 RD0049 (NT) 的 RS0013 链
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA.rA.rC (<链编号: 222>)	27	化合物 RD0049 (NT) 的 RL0049 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 223>)	26	化合物 RD0049 (NT) 的 RS0013-UM 链

[0412]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 224>)	27	化合物 RD0049 (NT) 的 RL0049-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 225>)	26	化合物 RD0050 (NT) 的 RS0013 链
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA*rA*rC (<链编号: 226>)	27	化合物 RD0050 (NT) 的 RL0050 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 227>)	26	化合物 RD0050 (NT) 的 RS0013-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 228>)	27	化合物 RD0050 (NT) 的 RL0050-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 229>)	26	化合物 RD0051 (NT) 的 RS0013 链

[0413]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 230>)	27	化合物 RD0051 (NT) 的 RL0051 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 231>)	26	化合物 RD0051 (NT) 的 RS0013-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 232>)	27	化合物 RD0051 (NT) 的 RL0051-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rG*rC (<链编号: 233>)	26	化合物 RD0052 (NT) 的 RS0013 链
rG*rC*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.fG.mG .fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC. fA*mA*fC (<链编号: 234>)	27	化合物 RD0052 (NT) 的 RL0052 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 235>)	26	化合物 RD0052 (NT) 的 RS0013-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 236>)	27	化合物 RD0052 (NT) 的 RL0052-UM 链

[0414]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 237>)	26	化合物 RD0053 (NT) 的 RS0014 链
rG.rC.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA.rA.rC (<链编号: 238>)	27	化合物 RD0053 (NT) 的 RL0053 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 239>)	26	化合物 RD0053 (NT) 的 RS0014-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 240>)	27	化合物 RD0053 (NT) 的 RL0053-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 241>)	26	化合物 RD0054 (NT) 的 RS0014 链
rG.rC.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA*rA*rC (<链编号: 242>)	27	化合物 RD0054 (NT) 的 RL0054 链

[0415]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 243>)	26	化合物 RD0054 (NT) 的 RS0014-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 244>)	27	化合物 RD0054 (NT) 的 RL0054-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 245>)	26	化合物 RD0055 (NT) 的 RS0014 链
rG.rC.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 246>)	27	化合物 RD0055 (NT) 的 RL0055 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 247>)	26	化合物 RD0055 (NT) 的 RS0014-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 248>)	27	化合物 RD0055 (NT) 的 RL0055-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 249>)	26	化合物 RD0056 (NT) 的 RS0014 链

[0416]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rC.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.fG.mG .fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC. fA*mA*fC (<链编号: 250>)	27	化合物 RD0056 (NT) 的 RL0056 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 251>)	26	化合物 RD0056 (NT) 的 RS0014-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCACCCAGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 252>)	27	化合物 RD0056 (NT) 的 RL0056-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 253>)	22	化合物 RD0057 (NT) 的 RS0015 链
rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rG.rG .rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC. rA*rA*rC (<链编号: 254>)	23	化合物 RD0057 (NT) 的 RL0057 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 255>)	22	化合物 RD0057 (NT) 的 RS0015-UM 链

[0417]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 256>)	23	化合物 RD0057 (NT) 的 RL0057-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 257>)	22	化合物 RD0058 (NT) 的 RS0015 链
rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 258>)	23	化合物 RD0058 (NT) 的 RL0058 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 259>)	22	化合物 RD0058 (NT) 的 RS0015-UM 链
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 260>)	23	化合物 RD0058 (NT) 的 RL0058-UM 链
rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 261>)	22	化合物 RD0059 (NT) 的 RS0015 链
rA.rU.rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.fG.mG .fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC. fA*mA*fC (<链编号: 262>)	23	化合物 RD0059 (NT) 的 RL0059 链

[0418]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 263>)	22	化合物 RD0059 (NT) 的 RS0015-UM 链
AUAUUGUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 264>)	23	化合物 RD0059 (NT) 的 RL0059-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 265>)	28	化合物 RD0060 (NT) 的 RS0016 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 266>)	29	化合物 RD0060 (NT) 的 RL0060 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 267>)	28	化合物 RD0060 (NT) 的 RS0016-UM 链
AUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 268>)	29	化合物 RD0060 (NT) 的 RL0060-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 269>)	28	化合物 RD0061 (NT) 的 RS0016 链

[0419]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 270>)	29	化合物 RD0061 (NT) 的 RL0061 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAU (<链编号: 271>)	28	化合物 RD0061 (NT) 的 RS0016-UM 链
AUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 272>)	29	化合物 RD0061 (NT) 的 RL0061-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 273>)	28	化合物 RD0062 (NT) 的 RS0016 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU. mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 274>)	29	化合物 RD0062 (NT) 的 RL0062 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAU (<链编号: 275>)	28	化合物 RD0062 (NT) 的 RS0016-UM 链
AUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 276>)	29	化合物 RD0062 (NT) 的 RL0062-UM 链

[0420]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU (<链编号: 277>)	28	化合物 RD0063 (NT) 的 RS0016 链
rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 278>)	29	化合物 RD0063 (NT) 的 RL0063 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 279>)	28	化合物 RD0063 (NT) 的 RS0016-UM 链
AUGUUGUUAUAGUAUCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 280>)	29	化合物 RD0063 (NT) 的 RL0063-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 281>)	30	化合物 RD0064 (NT) 的 RS0017 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 282>)	31	化合物 RD0064 (NT) 的 RL0064 链
GGUGGGUGGAAGAGUAUAACAAUGC (<链编号: 283>)	30	化合物 RD0064 (NT) 的 RS0017-UM 链

[0421]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCGUUGUUAUAGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 284>)	31	化合物 RD0064 (NT) 的 RL0064-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 285>)	30	化合物 RD0065 (NT) 的 RS0017 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 286>)	31	化合物 RD0065 (NT) 的 RL0065 链
GGUGGGUGGAAGAGUAUAACAAUGC (<链编号: 287>)	30	化合物 RD0065 (NT) 的 RS0017-UM 链
GCGUUGUUAUAGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 288>)	31	化合物 RD0065 (NT) 的 RL0065-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 289>)	30	化合物 RD0066 (NT) 的 RS0017 链

[0422]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 290>)	31	化合物 RD0066 (NT) 的 RL0066 链
GGUGGGUGGAAGAGUAUAACAAUGC (<链编号: 291>)	30	化合物 RD0066 (NT) 的 RS0017-UM 链
GCGUUGUUAUAGUCUCCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 292>)	31	化合物 RD0066 (NT) 的 RL0066-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 293>)	30	化合物 RD0067 (NT) 的 RS0017 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU. mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 294>)	31	化合物 RD0067 (NT) 的 RL0067 链
GGUGGGUGGAAGAGUAUAACAAUGC (<链编号: 295>)	30	化合物 RD0067 (NT) 的 RS0017-UM 链
GCGUUGUUAUAGUCUCCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 296>)	31	化合物 RD0067 (NT) 的 RL0067-UM 链

[0423]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 297>)	32	化合物 RD0068 (NT) 的 RS0018 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 298>)	33	化合物 RD0068 (NT) 的 RL0068 链
GGUGGGUGGAACAGUAUAACAAUGC (<链编号: 299>)	32	化合物 RD0068 (NT) 的 RS0018-UM 链
GCGUUGUUAUAGUGUCCACCCACCCAGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 300>)	33	化合物 RD0068 (NT) 的 RL0068-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 301>)	32	化合物 RD0069 (NT) 的 RS0018 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 302>)	33	化合物 RD0069 (NT) 的 RL0069 链

[0424]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGGGUGGAACAGUAUAACAAUGC (<链编号: 303>)	32	化合物 RD0069 (NT) 的 RS0018-UM 链
GCGUUGUUAUAGUGUCCCCACCCACCCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 304>)	33	化合物 RD0069 (NT) 的 RL0069-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 305>)	32	化合物 RD0070 (NT) 的 RS0018 链
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.r U.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC .rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU. rG.rG.rC.rA*rA*rC (<链编号: 306>)	33	化合物 RD0070 (NT) 的 RL0070 链
GGUGGGUGGAACAGUAUAACAAUGC (<链编号: 307>)	32	化合物 RD0070 (NT) 的 RS0018-UM 链
GCGUUGUUAUAGUGUCCCCACCCACCCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 308>)	33	化合物 RD0070 (NT) 的 RL0070-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rC.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rG.rC (<链编号: 309>)	32	化合物 RD0071 (NT) 的 RS0018 链

[0425]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG.rC.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.rU.rG.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC.mA.fG.mG.fG.mG.fU.rC.rC.rA.fC.mA.fU.mG.fG.mC.fA*mA*fC (<链编号: 310>)	33	化合物 RD0071 (NT) 的 RL0071 链
GGUGGGUGGAACAGUAUAACAAUGC (<链编号: 311>)	32	化合物 RD0071 (NT) 的 RS0018-UM 链
GCGUUGUUAUAGUGUCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 312>)	33	化合物 RD0071 (NT) 的 RL0071-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU.rG.rC (<链编号: 313>)	34	化合物 RD0072 (NT) 的 RS0019 链
rG.rC.rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.rA.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC.rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 314>)	35	化合物 RD0072 (NT) 的 RL0072 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 315>)	34	化合物 RD0072 (NT) 的 RS0019-UM 链

[0426]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 316>)	35	化合物 RD0072 (NT) 的 RL0072-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU .rG.rC (<链编号: 317>)	34	化合物 RD0073 (NT) 的 RS0019 链
rG.rC.rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rC.rC.mA.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 318>)	35	化合物 RD0073 (NT) 的 RL0073 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 319>)	34	化合物 RD0073 (NT) 的 RS0019-UM 链
GCAUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 320>)	35	化合物 RD0073 (NT) 的 RL0073-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU .rG.rC (<链编号: 321>)	36	化合物 RD0074 (NT) 的 RS0020 链

[0427]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
rG.rC.rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rC.rC.mA.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 322>)	37	化合物 RD0074 (NT) 的 RL0074 链
GGUGGGUGGAAUAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 323>)	36	化合物 RD0074 (NT) 的 RS0020-UM 链
GCAUGUUGUUGUAGUAUCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 324>)	37	化合物 RD0074 (NT) 的 RL0074-UM 链
rG.rG.rU.rG.rG.rG.rU.rG.rG.rA.rA.rU.r A.rG.rU.rA.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU .rG.rC (<链编号: 325>)	36	化合物 RD0075 (NT) 的 RS0020 链
rG.rC.rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rA.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.rA .rC.rC.rA.rG.rG.rG.rG.rU.rC.rC.rA.rC. rA.rU.rG.rG.rC.rA.rA.rC (<链编号: 326>)	37	化合物 RD0075 (NT) 的 RL0075 链
GGUGGGUGGAAUAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 327>)	36	化合物 RD0075 (NT) 的 RS0020-UM 链

[0428]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUGUUGUUGUAGUAUCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 328>)	37	化合物 RD0075 (NT) 的 RL0075-UM 链
rG*rG*rG.rU.rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA.rU*rG*rC (<链编号: 329>)	5	化合物 RD0160 (NT) 的 RS0008 链
rG*rC*rA.rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 330>)	38	化合物 RD0160 (NT) 的 RL0091 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 331>)	5	化合物 RD0160 (NT) 的 RS0008-UM 链
GCAUGUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 332>)	38	化合物 RD0160 (NT) 的 RL0091-UM 链
rG*rG*rG*rU.rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU.rA*rU*rG*rC (<链编号: 333>)	5	化合物 RD0161 (NT) 的 RS0021 链

[0429]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA*rU.rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 334>)	38	化合物 RD0161 (NT) 的 RL0092 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAUAUGC (<链编号: 335>)	5	化合物 RD0161 (NT) 的 RS0021-UM 链
GCAUGUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 336>)	38	化合物 RD0161 (NT) 的 RL0092-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 337>)	5	化合物 RD0162 (NT) 的 RS0022 链
rG*rC*rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 338>)	38	化合物 RD0162 (NT) 的 RL0093 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAUAUGC (<链编号: 339>)	5	化合物 RD0162 (NT) 的 RS0022-UM 链

[0430]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUGUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 340>)	38	化合物 RD0162 (NT) 的 RL0093-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA*rA*rU*rG*rC (<链编号: 341>)	39	化合物 RD0163 (NT) 的 RS0023 链
rG*rC*rG*rU*rU.rG.rU.rU.rC.rU.rA.rG.r U.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 342>)	40	化合物 RD0163 (NT) 的 RL0094 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUGC (<链编号: 343>)	39	化合物 RD0163 (NT) 的 RS0023-UM 链
GCGUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 344>)	40	化合物 RD0163 (NT) 的 RL0094-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.mA.mA.mG.mA.mG.mU.m A.mG.mA.mA.mC.mA.mA.mU*mA*mU*mG*mC (<链编号: 345>)	5	化合物 RD0164 (NT) 的 RS0024 链

[0431]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mC*mA*mU*mA.mU.mU.mG.mU.mU.mC.mU.m A.mG.mU.mC.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 346>)	12	化合物 RD0164 (NT) 的 RL0095 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 347>)	5	化合物 RD0164 (NT) 的 RS0024-UM 链
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 348>)	12	化合物 RD0164 (NT) 的 RL0095-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.fA.mA.mG.mA.fG.mU.m A.mG.mA.mA.mC.mA.mA.mU*mA*mU*mG*mC (<链编号: 349>)	5	化合物 RD0165 (NT) 的 RS0025 链
mG*mC*mA*mU*mA.mU.mU.mG.mU.mU.mC.mU.m A.fG.mU.mC.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 350>)	12	化合物 RD0165 (NT) 的 RL0096 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 351>)	5	化合物 RD0165 (NT) 的 RS0025-UM 链

[0432]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 352>)	12	化合物 RD0165 (NT) 的 RL0096-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 353>)	5	化合物 RD0166 (NT) 的 RS0026 链
mG*mC*mA*mU*mA.mU.mU.mG.mU.mU.mC.mU.m A.fG.mU.mC.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 354>)	12	化合物 RD0166 (NT) 的 RL0096 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAUAUGC (<链编号: 355>)	5	化合物 RD0166 (NT) 的 RS0026-UM 链
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 356>)	12	化合物 RD0166 (NT) 的 RL0096-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.fA.mA.mG.mA.fG.mU.m A.mG.mA.mA.mC.mA.mA.mU*mA*mU*mG*mC (<链编号: 357>)	5	化合物 RD0167 (NT) 的 RS0025 链

[0433]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m A.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 358>)	12	化合物 RD0167 (NT) 的 RL0097 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 359>)	5	化合物 RD0167 (NT) 的 RS0025-UM 链
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 360>)	12	化合物 RD0167 (NT) 的 RL0097-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 361>)	5	化合物 RD0168 (NT) 的 RS0026 链
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m A.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 362>)	12	化合物 RD0168 (NT) 的 RL0097 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 363>)	5	化合物 RD0168 (NT) 的 RS0026-UM 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 364>)	12	化合物 RD0168 (NT) 的 RL0097-UM 链
mG*mG*fG*mU*fG.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mU.f A.mG.fA.mA.fC.mA.fA.mU*fA*mU*fG*mC (<链编号: 365>)	5	化合物 RD0169 (NT) 的 RS0027 链
mG*mC*mA*mU*mA.mU.mU.mG.mU.mU.mC.mU.m A.fG.mU.mC.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC (<链编号: 366>)	6	化合物 RD0169 (NT) 的 RL0098 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAUAUGC (<链编号: 367>)	5	化合物 RD0169 (NT) 的 RS0027-UM 链
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCACCC (<链编号: 368>)	6	化合物 RD0169 (NT) 的 RL0098-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.fA.mA.mG.mA.fG.mU.m A.mG.mA.mA.mC.mA.mA.mU*mA*mU*mG*mC (<链编号: 369>)	5	化合物 RD0170 (NT) 的 RS0025 链
mG*mC*fA*mU*fA.mU.fU.mG.fU.mU.fC.mU.f A.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.fA.mC.fC.mC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 370>)	12	化合物 RD0170 (NT) 的 RL0099 链

[0434]

[0435]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 371>)	5	化合物 RD0170 (NT) 的 RS0025-UM 链
GCAUAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 372>)	12	化合物 RD0170 (NT) 的 RL0099-UM 链
mG*mG*fG*mU*fG.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mU.f A.mG.fA.mA.fC.mA.fA.mU*fA*mU*fG*mC (<链编号: 373>)	5	化合物 RD0171 (NT) 的 RS0027 链
mG*mC*fA*mU*fA.mU.fU.mG.fU.mU.fC.mU.f A.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.fA.mC.fC.mC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 374>)	12	化合物 RD0171 (NT) 的 RL0099 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 375>)	5	化合物 RD0171 (NT) 的 RS0027-UM 链
GCAUAUUGUUCUAGUCUCCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 376>)	12	化合物 RD0171 (NT) 的 RL0099-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rU.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 377>)	41	化合物 RD0172 (NT) 的 RS0028 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rA.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 378>)	42	化合物 RD0172 (NT) 的 RL0100 链
GGGUGUAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 379>)	41	化合物 RD0172 (NT) 的 RS0028-UM 链
GCAUUAUGUUCUAGUCUCACACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 380>)	42	化合物 RD0172 (NT) 的 RL0100-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rU.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 381>)	41	化合物 RD0173 (NT) 的 RS0028 链
rG*rC*rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rC.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rA.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 382>)	43	化合物 RD0173 (NT) 的 RL0101 链
GGGUGUAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 383>)	41	化合物 RD0173 (NT) 的 RS0028-UM 链
GCAUGUUGUUCUAGUCUCACACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 384>)	43	化合物 RD0173 (NT) 的 RL0101-UM 链

[0436]

[0437]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 385>)	44	化合物 RD0174 (NT) 的 RS0029 链
rG*rC*rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 386>)	45	化合物 RD0174 (NT) 的 RL0102 链
GGGUGGAAGAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 387>)	44	化合物 RD0174 (NT) 的 RS0029-UM 链
GCAUAAUUGUAGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 388>)	45	化合物 RD0174 (NT) 的 RL0102-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rC.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 389>)	44	化合物 RD0175 (NT) 的 RS0029 链
rG*rC*rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rG.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 390>)	46	化合物 RD0175 (NT) 的 RL0103 链

[0438]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAGAGUACAACAAUAUGC (<链编号: 391>)	44	化合物 RD0175 (NT) 的 RS0029-UM 链
GCAUGUUGUUGUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 392>)	46	化合物 RD0175 (NT) 的 RL0103-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 393>)	47	化合物 RD0176 (NT) 的 RS0030 链
rG*rC*rA*rU*rG.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 394>)	48	化合物 RD0176 (NT) 的 RL0104 链
GGGUGGAAGAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 395>)	47	化合物 RD0176 (NT) 的 RS0030-UM 链
GCAUGUUGUUAUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 396>)	48	化合物 RD0176 (NT) 的 RL0104-UM 链
rG*rG*rG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rU.rA.rA.rC.rA.rA.rU*rA*rU*rG*rC (<链编号: 397>)	47	化合物 RD0177 (NT) 的 RS0030 链

[0439]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
rG*rC*rA*rU*rA.rU.rU.rG.rU.rU.rA.rU.r A.rG.rU.rC.rU.rC.rC.rC.rA.rC.rC.rC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 398>)	49	化合物 RD0177 (NT) 的 RL0105 链
GGGUGGAAGAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 399>)	47	化合物 RD0177 (NT) 的 RS0030-UM 链
GCAUAAUUGUUAUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 400>)	49	化合物 RD0177 (NT) 的 RL0105-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA*rA*mU*rA*mU (<链编号: 401>)	3	化合物 RD0178 (NT) 的 RS0031 链
mA*fU*rG*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 402>)	11	化合物 RD0178 (NT) 的 RL0106 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 403>)	3	化合物 RD0178 (NT) 的 RS0031-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 404>)	11	化合物 RD0178 (NT) 的 RL0106-UM 链

[0440]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU *rG*rC (<链编号: 405>)	50	化合物 RD0179 (NT) 的 RS0032 链
rG*rC*mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.f C.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 406>)	51	化合物 RD0179 (NT) 的 RL0107 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 407>)	50	化合物 RD0179 (NT) 的 RS0032-UM 链
GCAUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 408>)	51	化合物 RD0179 (NT) 的 RL0107-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU *rG*rC (<链编号: 409>)	50	化合物 RD0180 (NT) 的 RS0032 链
rG*rC*mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.f C.rG.fU.mC.fU.mC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 410>)	51	化合物 RD0180 (NT) 的 RL0108 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 411>)	50	化合物 RD0180 (NT) 的 RS0032-UM 链

[0441]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 412>)	51	化合物 RD0180 (NT) 的 RL0108-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA*rA*mU*rA*mU (<链编号: 413>)	3	化合物 RD0196 (NT) 的 RS0031 链
mA*fU*rG*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 414>)	11	化合物 RD0196 (NT) 的 RL0124 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 415>)	3	化合物 RD0196 (NT) 的 RS0031-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 416>)	11	化合物 RD0196 (NT) 的 RL0124-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.mA.rA.rG.r A.mG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA*rA*mU*rA*mU (<链编号: 417>)	3	化合物 RD0197 (NT) 的 RS0033 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*rG*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.mG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 418>)	11	化合物 RD0197 (NT) 的 RL0125 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 419>)	3	化合物 RD0197 (NT) 的 RS0033-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 420>)	11	化合物 RD0197 (NT) 的 RL0125-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.fA.rA.rG.r A.fG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA*rA*mU*rA*mU (<链编号: 421>)	3	化合物 RD0198 (NT) 的 RS0034 链
mA*fU*rG*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 422>)	11	化合物 RD0198 (NT) 的 RL0126 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 423>)	3	化合物 RD0198 (NT) 的 RS0034-UM 链

[0442]

[0443]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 424>)	11	化合物 RD0198 (NT) 的 RL0126-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.fA.mA.mG.mA.fG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 425>)	3	化合物 RD0199 (NT) 的 RS0035 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 426>)	11	化合物 RD0199 (NT) 的 RL0127 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 427>)	3	化合物 RD0199 (NT) 的 RS0035-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 428>)	11	化合物 RD0199 (NT) 的 RL0127-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.fA.mA.mG.mA.fG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 429>)	3	化合物 RD0200 (NT) 的 RS0035 链

[0444]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.fG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 430>)	11	化合物 RD0200 (NT) 的 RL0128 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 431>)	3	化合物 RD0200 (NT) 的 RS0035-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 432>)	11	化合物 RD0200 (NT) 的 RL0128-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.mA.mA.mG.m A.mG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 433>)	3	化合物 RD0201 (NT) 的 RS0036 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.mG.m U.mC.mU.mC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 434>)	11	化合物 RD0201 (NT) 的 RL0129 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 435>)	3	化合物 RD0201 (NT) 的 RS0036-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 436>)	11	化合物 RD0201 (NT) 的 RL0129-UM 链

[0445]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 437>)	3	化合物 RD0202 (NT) 的 RS0037 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.fG.mU.mC.mU.mC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 438>)	11	化合物 RD0202 (NT) 的 RL0128 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 439>)	3	化合物 RD0202 (NT) 的 RS0037-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 440>)	11	化合物 RD0202 (NT) 的 RL0128-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 441>)	3	化合物 RD0203 (NT) 的 RS0038 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.fG.mU.mC.mU.mC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 442>)	11	化合物 RD0203 (NT) 的 RL0128 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 443>)	3	化合物 RD0203 (NT) 的 RS0038-UM 链

[0446]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 444>)	11	化合物 RD0203 (NT) 的 RL0128-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.fA.mA.mG.m A.fG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 445>)	3	化合物 RD0204 (NT) 的 RS0035 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 446>)	11	化合物 RD0204 (NT) 的 RL0130 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 447>)	3	化合物 RD0204 (NT) 的 RS0035-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 448>)	11	化合物 RD0204 (NT) 的 RL0130-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.fA.mA.mG.m A.fG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 449>)	3	化合物 RD0205 (NT) 的 RS0035 链

[0447]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 450>)	11	化合物 RD0205 (NT) 的 RL0131 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 451>)	3	化合物 RD0205 (NT) 的 RS0035-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 452>)	11	化合物 RD0205 (NT) 的 RL0131-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.m A.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 453>)	3	化合物 RD0206 (NT) 的 RS0037 链
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 454>)	11	化合物 RD0206 (NT) 的 RL0131 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 455>)	3	化合物 RD0206 (NT) 的 RS0037-UM 链

[0448]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 456>)	11	化合物 RD0206 (NT) 的 RL0131-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.fA.fA.mG.f A.fG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 457>)	3	化合物 RD0207 (NT) 的 RS0038 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 458>)	11	化合物 RD0207 (NT) 的 RL0130 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 459>)	3	化合物 RD0207 (NT) 的 RS0038-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 460>)	11	化合物 RD0207 (NT) 的 RL0130-UM 链
mG*mG*mU.fG.mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU (<链编号: 461>)	3	化合物 RD0209 (NT) 的 RS0039 链

[0449]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*fG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 462>)	11	化合物 RD0209 (NT) 的 RL0133 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 463>)	3	化合物 RD0209 (NT) 的 RS0039-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 464>)	11	化合物 RD0209 (NT) 的 RL0133-UM 链
mG*mG*mU.fG.mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU (<链编号: 465>)	3	化合物 RD0210 (NT) 的 RS0039 链
mA*fU*fG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 466>)	11	化合物 RD0210 (NT) 的 RL0134 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 467>)	3	化合物 RD0210 (NT) 的 RS0039-UM 链

[0450]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 468>)	11	化合物 RD0210 (NT) 的 RL0134-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 469>)	3	化合物 RD0211 (NT) 的 RS0040 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 470>)	11	化合物 RD0211 (NT) 的 RL0135 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 471>)	3	化合物 RD0211 (NT) 的 RS0040-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 472>)	11	化合物 RD0211 (NT) 的 RL0135-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 473>)	3	化合物 RD0212 (NT) 的 RS0040 链

[0451]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.rC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 474>)	11	化合物 RD0212 (NT) 的 RL0136 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 475>)	3	化合物 RD0212 (NT) 的 RS0040-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 476>)	11	化合物 RD0212 (NT) 的 RL0136-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.rA.mA.fG.m A.rG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 477>)	3	化合物 RD0213 (NT) 的 RS0041 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.rC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 478>)	11	化合物 RD0213 (NT) 的 RL0136 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 479>)	3	化合物 RD0213 (NT) 的 RS0041-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 480>)	11	化合物 RD0213 (NT) 的 RL0136-UM 链

[0452]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.rA.fA.mG.f A.rG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 481>)	3	化合物 RD0214 (NT) 的 RS0042 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.rC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 482>)	11	化合物 RD0214 (NT) 的 RL0136 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 483>)	3	化合物 RD0214 (NT) 的 RS0042-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 484>)	11	化合物 RD0214 (NT) 的 RL0136-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 485>)	3	化合物 RD0215 (NT) 的 RS0040 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.rG.m U.fC.mU.rC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 486>)	11	化合物 RD0215 (NT) 的 RL0137 链

[0453]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 487>)	3	化合物 RD0215 (NT) 的 RS0040-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 488>)	11	化合物 RD0215 (NT) 的 RL0137-UM 链
mG*mG*mU*mG*mU.mC.mG.mA.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 489>)	3	化合物 RD0216 (NT) 的 RS0040 链
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 490>)	11	化合物 RD0216 (NT) 的 RL0138 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 491>)	3	化合物 RD0216 (NT) 的 RS0040-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 492>)	11	化合物 RD0216 (NT) 的 RL0138-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.rA.mA.fG.m A.rG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 493>)	3	化合物 RD0217 (NT) 的 RS0041 链

[0454]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 494>)	11	化合物 RD0217 (NT) 的 RL0138 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 495>)	3	化合物 RD0217 (NT) 的 RS0041-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 496>)	11	化合物 RD0217 (NT) 的 RL0138-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.rA.fA.mG.fA.rG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 497>)	3	化合物 RD0218 (NT) 的 RS0042 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.rG.mU.fC.mU.rC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 498>)	11	化合物 RD0218 (NT) 的 RL0137 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 499>)	3	化合物 RD0218 (NT) 的 RS0042-UM 链

[0455]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 500>)	11	化合物 RD0218 (NT) 的 RL0137-UM 链
mG*mG*mU.fG.mU.mC.fG.fA.fG.rA.fA.fG.f A.rG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU (<链编号: 501>)	3	化合物 RD0220 (NT) 的 RS0043 链
mA*fU*fG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 502>)	11	化合物 RD0220 (NT) 的 RL0140 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 503>)	3	化合物 RD0220 (NT) 的 RS0043-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 504>)	11	化合物 RD0220 (NT) 的 RL0140-UM 链
mG.mG.mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 505>)	3	化合物 RD0221 (NT) 的 RS0044 链

[0456]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.fC.fC.fA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 506>)	11	化合物 RD0221 (NT) 的 RL0141 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 507>)	3	化合物 RD0221 (NT) 的 RS0044-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 508>)	11	化合物 RD0221 (NT) 的 RL0141-UM 链
mG.mG.mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 509>)	3	化合物 RD0222 (NT) 的 RS0044 链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.fC.rC.fA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 510>)	11	化合物 RD0222 (NT) 的 RL0142 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 511>)	3	化合物 RD0222 (NT) 的 RS0044-UM 链

[0457]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 512>)	11	化合物 RD0222 (NT) 的 RL0142-UM 链
mG.mG.mU.rG.mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU (<链编号: 513>)	3	化合物 RD0223 (NT) 的 RS0044 链
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.fC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 514>)	11	化合物 RD0223 (NT) 的 RL0143 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 515>)	3	化合物 RD0223 (NT) 的 RS0044-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 516>)	11	化合物 RD0223 (NT) 的 RL0143-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU *mG*mC (<链编号: 517>)	50	化合物 RD0224 (NT) 的 RS0045 链

[0458]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mC*mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.f C.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 518>)	51	化合物 RD0224 (NT) 的 RL0144 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 519>)	50	化合物 RD0224 (NT) 的 RS0045-UM 链
GCAUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 520>)	51	化合物 RD0224 (NT) 的 RL0144-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG.rA.rA.rC.mA.rA.mU*rA*mU *mG*mC (<链编号: 521>)	50	化合物 RD0225 (NT) 的 RS0045 链
mG*mC*mA*fU*rA.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.f C.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 522>)	52	化合物 RD0225 (NT) 的 RL0145 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 523>)	50	化合物 RD0225 (NT) 的 RS0045-UM 链

[0459]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUAUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 524>)	52	化合物 RD0225 (NT) 的 RL0145-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG*rA*rA*rC*mA (<链编号: 525>)	53	化合物 RD0226 (NT) 的 RS0046 链
mU*rG*mU*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 526>)	54	化合物 RD0226 (NT) 的 RL0146 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACA (<链编号: 527>)	53	化合物 RD0226 (NT) 的 RS0046-UM 链
UGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 528>)	54	化合物 RD0226 (NT) 的 RL0146-UM 链
mG*mG*mU*rG*mU.mC.rG.rA.rG.rA.rA.rG.r A.rG.rG.rA.rG*rA*rA*rC*mG (<链编号: 529>)	55	化合物 RD0227 (NT) 的 RS0047 链

[0460]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mC*rG*mU*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 530>)	56	化合物 RD0227 (NT) 的 RL0147 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACG (<链编号: 531>)	55	化合物 RD0227 (NT) 的 RS0047-UM 链
CGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 532>)	56	化合物 RD0227 (NT) 的 RL0147-UM 链
rG*mG*mG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG*rA*rA*rC*mG (<链编号: 533>)	57	化合物 RD0228 (NT) 的 RS0048 链
mC*rG*mU*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mC.mA.rC.rC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 534>)	58	化合物 RD0228 (NT) 的 RL0148 链
GGGUGGAAGAGGAGAACG (<链编号: 535>)	57	化合物 RD0228 (NT) 的 RS0048-UM 链
CGUUCUCGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 536>)	58	化合物 RD0228 (NT) 的 RL0148-UM 链

[0461]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
rG*mG*mG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.r A.rG*rA*rC*rC*mG (<链编号: 537>)	59	化合物 RD0229 (NT) 的 RS0049 链
mC*rG*mG*mU*mC.mU.fA.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.rC.mC.mA.mG.mG.mG.mU.rC .rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 538>)	60	化合物 RD0229 (NT) 的 RL0149 链
GGGUGGAAGAGUAGACCG (<链编号: 539>)	59	化合物 RD0229 (NT) 的 RS0049-UM 链
CGGUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 540>)	60	化合物 RD0229 (NT) 的 RL0149-UM 链
rG*mG*mG*rU*rG.rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.r A.rG*rA*rC*rC*mA (<链编号: 541>)	61	化合物 RD0230 (NT) 的 RS0050 链
mU*rG*mG*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.rC.mC.mA.mG.mG.mG.mU.rC .rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 542>)	62	化合物 RD0230 (NT) 的 RL0150 链
GGGUGGAAGAGGAGACCA (<链编号: 543>)	61	化合物 RD0230 (NT) 的 RS0050-UM 链

[0462]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
UGGUCUCGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 544>)	62	化合物 RD0230 (NT) 的 RL0150-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG*r A*rA*rC*mA (<链编号: 545>)	63	化合物 RD0231 (NT) 的 RS0051 链
mU*rG*mU*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA .mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 546>)	64	化合物 RD0231 (NT) 的 RL0151 链
GUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 547>)	63	化合物 RD0231 (NT) 的 RS0051-UM 链
UGUUCUCGUCUCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 548>)	64	化合物 RD0231 (NT) 的 RL0151-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.rA.rG*r A*rC*rC*mA (<链编号: 549>)	65	化合物 RD0232 (NT) 的 RS0052 链
mU*rG*mG*mU*mC.mU.fA.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA .mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 550>)	66	化合物 RD0232 (NT) 的 RL0152 链

[0463]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GUGGAAGAGUAGACCA (<链编号: 551>)	65	化合物 RD0232 (NT) 的 RS0052-UM 链
UGGUCUAGUCUCCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 552>)	66	化合物 RD0232 (NT) 的 RL0152-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG*r A*rA*rC*mG (<链编号: 553>)	67	化合物 RD0233 (NT) 的 RS0053 链
mC*rG*mU*mU*mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA .mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 554>)	68	化合物 RD0233 (NT) 的 RL0153 链
GUGGAAGAGGAGAACG (<链编号: 555>)	67	化合物 RD0233 (NT) 的 RS0053-UM 链
CGUUCUCGUCUCCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 556>)	68	化合物 RD0233 (NT) 的 RL0153-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.rA.rG*r A*rC*rC*mG (<链编号: 557>)	69	化合物 RD0234 (NT) 的 RS0054 链

[0464]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mC*rG*mG*mU*mC.mU.fA.rG.fU.mC.fU.rC.f C.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA .mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 558>)	70	化合物 RD0234 (NT) 的 RL0154 链
GUGGAAGAGUAGACCG (<链编号: 559>)	69	化合物 RD0234 (NT) 的 RS0054-UM 链
CGGUCUAGUCUCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 560>)	70	化合物 RD0234 (NT) 的 RL0154-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA*rC*mA*rA*mC (<链编号: 561>)	71	化合物 RD0235 (NT) 的 RS0055 链
rG*fU*mU*rG*mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.f U.rC.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC .rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 562>)	72	化合物 RD0235 (NT) 的 RL0155 链
GUGGAAGAGGAGAACAAC (<链编号: 563>)	71	化合物 RD0235 (NT) 的 RS0055-UM 链
GUUGUUCUCGUCUCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 564>)	72	化合物 RD0235 (NT) 的 RL0155-UM 链

[0465]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA*rC*mA*rG*mC (<链编号: 565>)	73	化合物 RD0236 (NT) 的 RS0056 链
rG*fC*mU*rG*mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.f U.rC.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mU.rC .rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 566>)	74	化合物 RD0236 (NT) 的 RL0156 链
GUGGAAGAGGAGAACAGC (<链编号: 567>)	73	化合物 RD0236 (NT) 的 RS0056-UM 链
GCUGUUCUCGUCUCCACAGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 568>)	74	化合物 RD0236 (NT) 的 RL0156-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.mA*rA*mC*mG*mC (<链编号: 569>)	75	化合物 RD0237 (NT) 的 RS0057 链
mG*fC*rG*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG .mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA* mC (<链编号: 570>)	76	化合物 RD0237 (NT) 的 RL0157 链
GUGGAAGAGGAGAACAACGC (<链编号: 571>)	75	化合物 RD0237 (NT) 的 RS0057-UM 链

[0466]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCGUUGUUCUCGUCUCCCCACAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 572>)	76	化合物 RD0237 (NT) 的 RL0157-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A.rA.rC.mA*rA*mU*mG*mC (<链编号: 573>)	77	化合物 RD0238 (NT) 的 RS0058 链
mG*fC*rA*fU*mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG .mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA* mC (<链编号: 574>)	78	化合物 RD0238 (NT) 的 RL0158 链
GUGGAAGAGGAGAACAAUGC (<链编号: 575>)	77	化合物 RD0238 (NT) 的 RS0058-UM 链
GCAUUGUUCUCGUCUCCCCACAGGGGUCCACAUGGCAA C (<链编号: 576>)	78	化合物 RD0238 (NT) 的 RL0158-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rU.rA.rG.r A*rC*rC*mA*mC (<链编号: 577>)	79	化合物 RD0239 (NT) 的 RS0059 链

[0467]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mU*rG*mG*mU.mC.mU.fA.rG.fU.mC.fU.r C.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC .rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 578>)	80	化合物 RD0239 (NT) 的 RL0159 链
GUGGAAGAGUAGACCAC (<链编号: 579>)	79	化合物 RD0239 (NT) 的 RS0059-UM 链
GUGGUCUAGUCUCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 580>)	80	化合物 RD0239 (NT) 的 RL0159-UM 链
mG*rU*rG*rG.rA.rA.rG.rA.rG.rG.rA.rG.r A*rA*rC*mG*mC (<链编号: 581>)	81	化合物 RD0240 (NT) 的 RS0060 链
mG*mC*rG*mU*mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.r C.fC.mC.mA.rC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC .rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 582>)	82	化合物 RD0240 (NT) 的 RL0160 链
GUGGAAGAGGAGAACGC (<链编号: 583>)	81	化合物 RD0240 (NT) 的 RS0060-UM 链
GCGUUCUCGUCUCCACAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 584>)	82	化合物 RD0240 (NT) 的 RL0160-UM 链

[0468]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.m A.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 585>)	3	化合物 RD0241 (NT) 的 RS0037 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 586>)	11	化合物 RD0241 (NT) 的 RL0130 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 587>)	3	化合物 RD0241 (NT) 的 RS0037-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 588>)	11	化合物 RD0241 (NT) 的 RL0130-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.fA.fA.mG.f A.fG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 589>)	3	化合物 RD0242 (NT) 的 RS0038 链
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 590>)	11	化合物 RD0242 (NT) 的 RL0131 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 591>)	3	化合物 RD0242 (NT) 的 RS0038-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 592>)	11	化合物 RD0242 (NT) 的 RL0131-UM 链
mG*mG*mU.mG.mU.mC.mG.mA.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mG.mA.mG.mA.mA.mC.mA.mA.mU*mA*mU (<链编号: 593>)	3	化合物 RD0243 (NT) 的 RS0061 链
mA*mU*mG.mU.mU.mG.mU.mU.mC.mU.mC.rG.m U.mC.mU.rC.mC.mU.mC.mG.mA.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG.mC.mA.mA.mC (<链编号: 594>)	11	化合物 RD0243 (NT) 的 RL0161 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 595>)	3	化合物 RD0243 (NT) 的 RS0061-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 596>)	11	化合物 RD0243 (NT) 的 RL0161-UM 链
mG*FG*mU*FG*mU.fC.mG.fA.mG.rA.mA.fG.m A.rG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 597>)	3	化合物 RD0244 (NT) 的 RS0041 链

[0469]

[0470]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.rG.m U.fC.mU.rC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 598>)	11	化合物 RD0244 (NT) 的 RL0137 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 599>)	3	化合物 RD0244 (NT) 的 RS0041-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 600>)	11	化合物 RD0244 (NT) 的 RL0137-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.rA.fA.mG.f A.rG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 601>)	3	化合物 RD0245 (NT) 的 RS0042 链
mA*mU*fG*mU*fU.mG.fU.mU.fC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.fC.mG.fA.mC.fA.mC.fC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 602>)	11	化合物 RD0245 (NT) 的 RL0138 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 603>)	3	化合物 RD0245 (NT) 的 RS0042-UM 链

[0471]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 604>)	11	化合物 RD0245 (NT) 的 RL0138-UM 链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.rA.fA.fG.f A.rG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*FA*mU (<链编号: 605>)	3	化合物 RD0246 (NT) 的 RS0062 链
mA*FU*FG*FU*mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 606>)	11	化合物 RD0246 (NT) 的 RL0162 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU AU (<链编号: 607>)	3	化合物 RD0246 (NT) 的 RS0062-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 608>)	11	化合物 RD0246 (NT) 的 RL0162-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.rA.mA.mU.mA.rG.mU.m A.mC.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mG*mC (<链编号: 609>)	26	化合物 RD0344 (NT) 的 RS0063 链

[0472]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mC*mA*mU*mU.mG.mU.mU.mG.mU.mA.rG.m U.mA.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 610>)	27	化合物 RD0344 (NT) 的 RL0167 链
GGGUGGAAUAGUACAACAAUGC (<链编号: 611>)	26	化合物 RD0344 (NT) 的 RS0063-UM 链
GCAUUGUUGUAGUAUCCCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 612>)	27	化合物 RD0344 (NT) 的 RL0167-UM 链
mG*mG*mG*mU*mG.mG.rA.mA.mU.mA.rG.mU.m A.mU.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 613>)	22	化合物 RD0345 (NT) 的 RS0064 链
mA*mU*mA*mU*mU.mG.mU.mU.mA.mU.mA.rG.m U.mA.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA.mG.mG .mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC* mA*mA*mC (<链编号: 614>)	23	化合物 RD0345 (NT) 的 RL0168 链
GGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 615>)	22	化合物 RD0345 (NT) 的 RS0064-UM 链

[0473]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUAUUGUUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACAUGGC AAC (<链编号: 616>)	23	化合物 RD0345 (NT) 的 RL0168-UM 链
mG*mG*mU*mG*mG.mG.mU.mG.mG.rA.mA.mU.m A.rG.mU.mA.mU.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mA*mU (<链编号: 617>)	28	化合物 RD0346 (NT) 的 RS0065 链
mA*mU*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mA.mU.mA.rG.m U.mA.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 618>)	29	化合物 RD0346 (NT) 的 RL0169 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUUAU (<链编号: 619>)	28	化合物 RD0346 (NT) 的 RS0065-UM 链
AUGUUGUUUAUAGUAUCCACCCAGGGGUCCACA GGCAAC (<链编号: 620>)	29	化合物 RD0346 (NT) 的 RL0169-UM 链
mG*mG*mU*mG*mG.mG.mU.mG.mG.rA.mA.mG.m A.rG.mU.mA.mU.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mG*mC (<链编号: 621>)	30	化合物 RD0347 (NT) 的 RS0066 链

[0474]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mC*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mA.mU.mA.rG.m U.mC.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 622>)	31	化合物 RD0347 (NT) 的 RL0170 链
GGUGGGUGGAAGAGUAUAACAAUGC (<链编号: 623>)	30	化合物 RD0347 (NT) 的 RS0066-UM 链
GCGUUGUUAUAGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 624>)	31	化合物 RD0347 (NT) 的 RL0170-UM 链
mG*mG*mU*mG*mG.mG.mU.mG.mG.rA.mA.mC.m A.rG.mU.mA.mU.mA.mA.mC.mA*mA*mU*mG*mC (<链编号: 625>)	32	化合物 RD0348 (NT) 的 RS0067 链
mG*mC*mG*mU*mU.mG.mU.mU.mA.mU.mA.rG.m U.mG.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 626>)	33	化合物 RD0348 (NT) 的 RL0171 链
GGUGGGUGGAACAGUAUAACAAUGC (<链编号: 627>)	32	化合物 RD0348 (NT) 的 RS0067-UM 链

[0475]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
GCGUUGUUAUAGUGUCCACCCACCAGGGGUCCACAU GGCAAC (<链编号: 628>)	33	化合物 RD0348 (NT) 的 RL0171-UM 链
mG*mG*mU*mG*mG.mG.mU.mG.mG.rA.mA.mU.m A.rG.mU.mA.mU.mA.mA.mC.mA.mA.mU.mA*mU *mG*mC (<链编号: 629>)	34	化合物 RD0349 (NT) 的 RS0068 链
mG*mC*mA*mU*mG.mU.mU.mG.mU.mU.mA.mU.m A.rG.mU.mA.mU.mC.mC.mC.mA.mC.mC.mC.mA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 630>)	35	化合物 RD0349 (NT) 的 RL0172 链
GGUGGGUGGAAUAGUAUAACAAUAUGC (<链编号: 631>)	34	化合物 RD0349 (NT) 的 RS0068-UM 链
GCAUGUUGUUAUAGUAUCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 632>)	35	化合物 RD0349 (NT) 的 RL0172-UM 链
mG*mG*fU*mG*fU.mC.fG.mA.fG.fA.fA.mG.f A.fG.fG.mA.fG.mA.fA.mC.fA*mA*fU*mA*mU (<链编号: 633>)	3	化合物 RD0441 (NT) 的 RS0038 链

[0476]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 634>)	83	化合物 RD0441 (NT) 的 RL0204 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 635>)	3	化合物 RD0441 (NT) 的 RS0038-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGUCCACAU GGAAAC (<链编号: 636>)	83	化合物 RD0441 (NT) 的 RL0204-UM 链
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.rA.fA.fG.f A.rG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU (<链编号: 637>)	3	化合物 RD0442 (NT) 的 RS0062 链
mA*fU*fG*fU*mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 638>)	83	化合物 RD0442 (NT) 的 RL0205 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 639>)	3	化合物 RD0442 (NT) 的 RS0062-UM 链

[0477]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGAAAC (<链编号: 640>)	83	化合物 RD0442 (NT) 的 RL0205-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 641>)	84	化合物 RD0452 (NT) 的 RS0078 链
mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 642>)	85	化合物 RD0452 (NT) 的 RL0211 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 643>)	84	化合物 RD0452 (NT) 的 RS0078-UM 链
UGUUCUCGUCUCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 644>)	85	化合物 RD0452 (NT) 的 RL0211-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mG (<链编号: 645>)	86	化合物 RD0453 (NT) 的 RS0079 链

[0478]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mC*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 646>)	87	化合物 RD0453 (NT) 的 RL0212 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACG (<链编号: 647>)	86	化合物 RD0453 (NT) 的 RS0079-UM 链
CGUUCUCGUCUCCCCACCCACCCAGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 648>)	87	化合物 RD0453 (NT) 的 RL0212-UM 链
mG*mG*mG*fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fU.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU*fG*mC (<链编号: 649>)	5	化合物 RD0454 (NT) 的 RS0080 链
mG*fC*mA.fU.fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fA.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 650>)	12	化合物 RD0454 (NT) 的 RL0213 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 651>)	5	化合物 RD0454 (NT) 的 RS0080-UM 链

[0479]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 652>)	12	化合物 RD0454 (NT) 的 RL0213-UM 链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fC.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU *FG*mC (<链编号: 653>)	88	化合物 RD0455 (NT) 的 RS0081 链
mG*fC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mG.mU.f C.fG.fU.mG.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 654>)	89	化合物 RD0455 (NT) 的 RL0214 链
GGUGGGUGGAACAGGACAACAAUAUGC (<链编号: 655>)	88	化合物 RD0455 (NT) 的 RS0081-UM 链
GCAUUAUUGUUGUCGUGUCCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGCAAC (<链编号: 656>)	89	化合物 RD0455 (NT) 的 RL0214-UM 链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 657>)	90	化合物 RD0456 (NT) 的 RS0082 链

[0480]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mG.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 658>)	91	化合物 RD0456 (NT) 的 RL0215 链
GGUGGGUGGAACAGGAGAACA (<链编号: 659>)	90	化合物 RD0456 (NT) 的 RS0082-UM 链
UGUUCUCGUGUCCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 660>)	91	化合物 RD0456 (NT) 的 RL0215-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mG (<链编号: 661>)	92	化合物 RD0457 (NT) 的 RS0083 链
mC*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mG.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 662>)	93	化合物 RD0457 (NT) 的 RL0216 链
GGUGGGUGGAACAGGAGAACG (<链编号: 663>)	92	化合物 RD0457 (NT) 的 RS0083-UM 链

[0481]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
CGUUCUCGUGUCCACCCACCCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 664>)	93	化合物 RD0457 (NT) 的 RL0216-UM 链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 665>)	3	化合物 RD0458 (NT) 的 RS0074 链
mA*fU*fG*fU*mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.f U.mC.fU.mC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA.mC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 666>)	83	化合物 RD0458 (NT) 的 RL0217 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 667>)	3	化合物 RD0458 (NT) 的 RS0074-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGAAAC (<链编号: 668>)	83	化合物 RD0458 (NT) 的 RL0217-UM 链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU *FG*mC (<链编号: 669>)	94	化合物 RD0459 (NT) 的 RS0076 链

[0482]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fC*mA*fU*fG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.f C.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 670>)	95	化合物 RD0459 (NT) 的 RL0218 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 671>)	94	化合物 RD0459 (NT) 的 RS0076-UM 链
GCAUGUUGUUCUCGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGAAAC (<链编号: 672>)	95	化合物 RD0459 (NT) 的 RL0218-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU *fG*mC (<链编号: 673>)	94	化合物 RD0461 (NT) 的 RS0076 链
mG*fC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.f C.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 674>)	96	化合物 RD0461 (NT) 的 RL0220 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 675>)	94	化合物 RD0461 (NT) 的 RS0076-UM 链

[0483]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUUAUUGUUCGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGAAAC (<链编号: 676>)	96	化合物 RD0461 (NT) 的 RL0220-UM 链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 677>)	84	化合物 RD0463 (NT) 的 RS0078 链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA* mA*mC (<链编号: 678>)	97	化合物 RD0463 (NT) 的 RL0222 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 679>)	84	化合物 RD0463 (NT) 的 RS0078-UM 链
UGUUCUCGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGAA AC (<链编号: 680>)	97	化合物 RD0463 (NT) 的 RL0222-UM 链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG*FA*FA*FC*mG (<链编号: 681>)	86	化合物 RD0464 (NT) 的 RS0079 链

[0484]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mC*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 682>)	98	化合物 RD0464 (NT) 的 RL0223 链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACG (<链编号: 683>)	86	化合物 RD0464 (NT) 的 RS0079-UM 链
CGUUCUCGUCUCCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 684>)	98	化合物 RD0464 (NT) 的 RL0223-UM 链
mG*mG*mG*fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fU.fA.fG.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU*fG*mC (<链编号: 685>)	5	化合物 RD0465 (NT) 的 RS0080 链
mG*fC*mA.fU.fA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fA.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 686>)	99	化合物 RD0465 (NT) 的 RL0224 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 687>)	5	化合物 RD0465 (NT) 的 RS0080-UM 链

[0485]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
GCAUAAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GAAAC (<链编号: 688>)	99	化合物 RD0465 (NT) 的 RL0224-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fC.fA.fA.fC.mA.fA.mU*fA*mU *fG*mC (<链编号: 689>)	88	化合物 RD0466 (NT) 的 RS0081 链
mG*fC*mA*fU*fA.fU.mU.fG.mU.mU.mG.mU.f C.fG.fU.mG.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC.mC.fA .mC.mC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC. mA.mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 690>)	100	化合物 RD0466 (NT) 的 RL0225 链
GGUGGGUGGAACAGGACAACAAUAUGC (<链编号: 691>)	88	化合物 RD0466 (NT) 的 RS0081-UM 链
GCAUAAUUGUUGUCGUGUCCCACCCACCAGGGGUCCAC AUGGAAAC (<链编号: 692>)	100	化合物 RD0466 (NT) 的 RL0225-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 693>)	90	化合物 RD0467 (NT) 的 RS0082 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mG.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA* mA*mC (<链编号: 694>)	101	化合物 RD0467 (NT) 的 RL0226 链
GGUGGGUGGAACAGGAGAACA (<链编号: 695>)	90	化合物 RD0467 (NT) 的 RS0082-UM 链
UGUUCUCGUGUCCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGAA AC (<链编号: 696>)	101	化合物 RD0467 (NT) 的 RL0226-UM 链
mG*mG*mU*fG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fC.f A.fG.fG.fA.fG*fA*fA*fC*mG (<链编号: 697>)	92	化合物 RD0468 (NT) 的 RS0083 链
mC*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mG.fU.mC.f C.mC.mA.fC.fC.mC.fA.mC.mC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mA*mA* mA*mC (<链编号: 698>)	102	化合物 RD0468 (NT) 的 RL0227 链
GGUGGGUGGAACAGGAGAACG (<链编号: 699>)	92	化合物 RD0468 (NT) 的 RS0083-UM 链
CGUUCUCGUGUCCCACCCACCAGGGGUCCACAUGGAA AC (<链编号: 700>)	102	化合物 RD0468 (NT) 的 RL0227-UM 链

[0486]

[0487]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 701>)	5	化合物 RD0473 (NT) 的 RS0026 链
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m A.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 702>)	99	化合物 RD0473 (NT) 的 RL0228 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 703>)	5	化合物 RD0473 (NT) 的 RS0026-UM 链
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGUCCACAUG GAAAC (<链编号: 704>)	99	化合物 RD0473 (NT) 的 RL0228-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.m A.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 705>)	3	化合物 RD0474 (NT) 的 RS0037 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 706>)	83	化合物 RD0474 (NT) 的 RL0204 链

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 707>)	3	化合物 RD0474 (NT) 的 RS0037-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGAAAC (<链编号: 708>)	83	化合物 RD0474 (NT) 的 RL0204-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.rA.mA.fG.m A.rG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 709>)	3	化合物 RD0475 (NT) 的 RS0041 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.rG.m U.fC.mU.rC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 710>)	83	化合物 RD0475 (NT) 的 RL0229 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 711>)	3	化合物 RD0475 (NT) 的 RS0041-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUCCACAU GGAAAC (<链编号: 712>)	83	化合物 RD0475 (NT) 的 RL0229-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 713>)	5	化合物 RD0476 (NT) 的 RS0026 链

[0488]

[0489]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m A.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 714>)	99	化合物 RD0476 (NT) 的 RL0230 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 715>)	5	化合物 RD0476 (NT) 的 RS0026-UM 链
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCACCCAGGGUCCACAUG GAAAC (<链编号: 716>)	99	化合物 RD0476 (NT) 的 RL0230-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 717>)	5	化合物 RD0477 (NT) 的 RS0026 链
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m A.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 718>)	99	化合物 RD0477 (NT) 的 RL0231 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 719>)	5	化合物 RD0477 (NT) 的 RS0026-UM 链

[0490]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GCAUUAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUdCdCdAC AUGGAAAC (<链编号: 720>)	99	化合物 RD0477 (NT) 的 RL0231-UM 链
mG*fG*mU*fG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.m A.fG.mG.fA.mG.fA.mA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 721>)	3	化合物 RD0478 (NT) 的 RS0037 链
mA*fU*mG*fU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.m U.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC.mA.fC.mC .mA.mG.mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU. mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 722>)	83	化合物 RD0478 (NT) 的 RL0232 链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 723>)	3	化合物 RD0478 (NT) 的 RS0037-UM 链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACCAGGGGUdCdCdA CAUGGAAAC (<链编号: 724>)	83	化合物 RD0478 (NT) 的 RL0232-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 725>)	103	化合物 RD0479 (NT) 的 RS0084 链

[0491]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 726>)	104	化合物 RD0479 (NT) 的 RL0233 链
GGGUGGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 727>)	103	化合物 RD0479 (NT) 的 RS0084-UM 链
GCAUAAUUGUUCUCGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 728>)	104	化合物 RD0479 (NT) 的 RL0233-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 729>)	5	化合物 RD0480 (NT) 的 RS0026 链
mG*fC*mG*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 730>)	105	化合物 RD0480 (NT) 的 RL0234 链
GGGUGGAAGAGUAGAACAAUAUGC (<链编号: 731>)	5	化合物 RD0480 (NT) 的 RS0026-UM 链
GCGUAAUUGUUCUAGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 732>)	105	化合物 RD0480 (NT) 的 RL0234-UM 链

[0492]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 733>)	103	化合物 RD0481 (NT) 的 RS0084 链
mG*fC*mG*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.m C.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA .mG.mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 734>)	106	化合物 RD0481 (NT) 的 RL0235 链
GGGUGGAAGAGGAGAACAAUAUGC (<链编号: 735>)	103	化合物 RD0481 (NT) 的 RS0084-UM 链
GCGUAUUGUUCUCGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUG GCAAC (<链编号: 736>)	106	化合物 RD0481 (NT) 的 RL0235-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC*fA*mA*fU*mA (<链编号: 737>)	107	化合物 RD0482 (NT) 的 RS0085 链
mU*mA*fU*mU*fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.f C.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 738>)	108	化合物 RD0482 (NT) 的 RL0236 链

[0493]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGGUGGAAGAGGAGAACAAUA (<链编号: 739>)	107	化合物 RD0482 (NT) 的 RS0085-UM 链
UAUUGUUCUCGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 740>)	108	化合物 RD0482 (NT) 的 RL0236-UM 链
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC*fA*mG*fc*mG (<链编号: 741>)	109	化合物 RD0483 (NT) 的 RS0086 链
mC*mG*fc*mU*fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.f C.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 742>)	110	化合物 RD0483 (NT) 的 RL0237 链
GGGUGGAAGAGGAGAACAGCG (<链编号: 743>)	109	化合物 RD0483 (NT) 的 RS0086-UM 链
CGCUGUUCUCGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 744>)	110	化合物 RD0483 (NT) 的 RL0237-UM 链

[0494]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC*fA*mG*fU*mG (<链编号: 745>)	111	化合物 RD0484 (NT) 的 RS0087 链
mC*mA*fC*mU*fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.f C.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 746>)	112	化合物 RD0484 (NT) 的 RL0238 链
GUGUGGAAGAGGAGAACAGUG (<链编号: 747>)	111	化合物 RD0484 (NT) 的 RS0087-UM 链
CACUGUUCUCGUCUCCACCCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 748>)	112	化合物 RD0484 (NT) 的 RL0238-UM 链
mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.m A.fG.mA.fA.mC*fA*mG*fU*mG (<链编号: 749>)	111	化合物 RD0485 (NT) 的 RS0087 链
mC*mG*fC*mU*fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.f C.mU.mC.mC.fC.mA.fC.mC.fC.mA.mG.mG.mG .mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA* mA*mC (<链编号: 750>)	110	化合物 RD0485 (NT) 的 RL0237 链
GUGUGGAAGAGGAGAACAGUG (<链编号: 751>)	111	化合物 RD0485 (NT) 的 RS0087-UM 链

[0495]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
CGCUGUUCUCGUCUCCCACCCAGGGGUCCACAUGGCA AC (<链编号: 752>)	110	化合物 RD0485 (NT) 的 RL0237-UM 链
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 753>)	1	具有接头=PEG2 的组合物 RD0542 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 754>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0542 的长链 5'-3'上的募 集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC *(X2) (<链编号: 755>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0542 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 756>)	1	具有接头=PEG2 的组合物 RD0542 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 757>)	3	与接头=PEG2 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 758>)	4	接头=PEG2 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域

[0496]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 759>)	1	具有接头=PEG6 的组合物 RD0543 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 760>)	3	与具有接头=PEG6 的组合物 RD0543 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC *(X2) (<链编号: 761>)	4	具有接头=PEG6 的组合物 RD0543 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 762>)	1	具有接头=PEG6 的组合物 RD0543 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 763>)	3	与接头=PEG6 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 764>)	4	接头=PEG6 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 765>)	1	具有接头=PEG12 的组合物 RD0544 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域

[0497]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 766>)	3	与具有接头=PEG12 的组合物 RD0544 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*MC*MC*(X2) (<链编号: 767>)	4	具有接头=PEG12 的组合物 RD0544 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 768>)	1	具有接头=PEG12 的组合物 RD0544 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 769>)	3	与接头=PEG12 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 770>)	4	接头=PEG12 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*MC*mA*mA*MC (<链编号: 771>)	1	具有接头=PEG24 的组合物 RD0545 的长链序列信息 5'-3' 链上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 772>)	3	与具有接头=PEG24 的组合物 RD0545 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链

[0498]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 773>)	4	具有接头=PEG24 的组合物 RD0545 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 774>)	1	具有接头=PEG24 的组合物 RD0545 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 775>)	3	与接头=PEG24 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 776>)	4	接头=PEG24 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 777>)	1	具有接头=C3 的组合物 RD0546 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 778>)	3	与具有接头=C3 的组合物 RD0546 的长链 5'-3'上的募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 779>)	4	具有接头=C3 的组合物 RD0546 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域

[0499]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 780>)	1	具有接头=C3 的组合物 RD0546 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 781>)	3	与接头=C3 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 782>)	4	接头=C3 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA .mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 783>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 784>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链 5'-3'上的募 集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC (X2) (<链编号: 785>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 786>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域

[0500]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 787>)	3	与接头=PEG2 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC (X2) (<链编号: 788>)	4	接头=PEG2 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA .mU.mG.mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 789>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 790>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链 5'-3'上的募 集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC *(X2) (<链编号: 791>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUdCdC dACAUGGAAAC (<链编号: 792>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 793>)	3	与接头=PEG2 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链

[0501]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 794>)	4	接头=PEG2 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 795>)	1	具有接头=PEG2 的组合物 RD0562 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 796>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0562 的长链 5'-3'上的募 集结构域互补的短链
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC (X2) (<链编号: 797>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0562 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 798>)	1	具有接头=PEG2 的组合物 RD0562 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 799>)	3	与接头=PEG2 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 800>)	4	接头=PEG2 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域

[0502]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 801>)	1	具有接头=Cy-C6 的组合物 RD0566 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.f A.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 802>)	3	与具有接头=Cy-C6 的组合物 RD0566 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.f U.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC (X2) (<链编号: 803>)	4	具有接头=Cy-C6 的组合物 RD0566 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 804>)	1	具有接头=Cy-C6 的组合物 RD0566 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 805>)	3	与接头=Cy-C6 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 806>)	4	接头=Cy-C6 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA .mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 807>)	1	具有接头=C3-C6 的组合物 RD0567 的长链序列信息 5'-3'链上的编辑结构域

[0503]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 808>)	3	与具有接头=C3-C6的组合物RD0567的长链5'-3'上的募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 809>)	4	具有接头=C3-C6的组合物RD0567的长链序列信息5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 810>)	1	具有接头=C3-C6的组合物RD0567的长链序列信息5'-3'-UM上的编辑结构域
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAUAU (<链编号: 811>)	3	与接头=C3-C6的长链5'-3'-UM上的募集结构域互补的短链
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 812>)	4	接头=C3-C6的长链序列信息5'-3'-UM上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG*mC*mA*mA*mC (<链编号: 813>)	1	具有接头=PEG2的组合物RD0574的长链序列信息5'-3'链上的编辑结构域
mG*fG*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*mA*fU*mG*mC (<链编号: 814>)	5	与具有接头=PEG2的组合物RD0574的长链5'-3'上的募集结构域互补的短链

[0504]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*fC*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.mA*fC*mC*fC*(X2) (<链编号: 815>)	6	具有接头=PEG2 的组合物 RD0574 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)AGGGGUCCACAUGGCAAC (<链编号: 816>)	1	具有接头=PEG2 的组合物 RD0574 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的编辑结构域
GGGUGGAAGAGUAGAACAUAUGC (<链编号: 817>)	5	与接头=PEG2 的长链 5'-3'-UM 上的募集结构域互 补的短链
GCAU <u>AUUGUUCUAGUCUCCACCC</u> (X2) (<链编号: 818>)	6	接头=PEG2 的长链序列信息 5'-3'-UM 上的募集结构域
(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC. mC*mC*mU*mC*mC (<链编号: 819>)	114	具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC. mC*mC*mU*mC*mC (<链编号: 820>)	114	具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mG*mG*mC.mU.mC.mC.rC*rC*rA.mG.mG.mC.mC. mC*mC*mU*mC*mC (<链编号: 821>)	114	具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域

[0505]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 822>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 823>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 824>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 825>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 826>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 827>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG. mG*mA*mA*mA*mC (<链编号: 828>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域

[0506]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG*fA*fA*FC*mA (<链编号: 829>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 830>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG*fA*fA*FC*mA (<链编号: 831>)	84	与具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 832>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 833>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 834>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG*fA*fA*FC*mA (<链编号: 835>)	53	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链

[0507]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 836>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 837>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG .fA.fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 838>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA .fC.fC.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 839>)	115	具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU .rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 840>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA .fC.fC.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 841>)	115	具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU .rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 842>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域

[0508]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU .rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 843>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
mA*FU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU .rC.fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 844>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC .fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 845>)	116	具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
mG*mC*mA*FU*FA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU .mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 846>)	117	具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA .fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 847>)	115	具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
mU*mU*FG*mU*mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC .mA.fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 848>)	118	具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域

[0509]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)GGCUCCCCAGGCCCCUCC (<链编号: 849>)	114	具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)GGCUCCCCAGGCCCCUCC (<链编号: 850>)	114	具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)GGCUCCCCAGGCCCCUCC (<链编号: 851>)	114	具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 852>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 853>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列

[0510]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)AGGGGudCdCACAUGGAAAC (<链编号: 854>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 855>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 856>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 857>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列
(X1)AGGGGUCCACAUGGAAAC (<链编号: 858>)	113	具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域 — UM 序列

[0511]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 859>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 860>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 861>)	84	与具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 862>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAUUAU (<链编号: 863>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列

[0512]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 864>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACA (<链编号: 865>)	53	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGUCGAGAAGAGGAGAACAAU (<链编号: 866>)	3	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 867>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 868>)	84	与具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链 5'-3' 上的募 集结构域互补的短链 — UM 序列

[0513]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
UGUUCUCGUCUCCCACCCACC(X2) (<链编号: 869>)	115	具有接头=PEG2 的组合物 RD0790 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 870>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD1013 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
UGUUCUCGUCUCCCACCCACC(X2) (<链编号: 871>)	115	具有接头=PEG6 的组合物 RD1042 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 872>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0559 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC(X2) (<链编号: 873>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0560 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列

[0514]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
AUGUUGUUCUCGUCUCCUCGACACC (X2) (<链编号: 874>)	4	具有接头=PEG2 的组合物 RD0561 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
UGUUCUCGUCUCCUCGACACC (X2) (<链编号: 875>)	116	具有接头=PEG2 的组合物 RD0764 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
GCAU <u>A</u> UGUUCUCGUCUCCUCGACACC (X2) (<链编号: 876>)	117	具有接头=PEG2 的组合物 RD0775 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
UGUUCUCGUCUCC <u>C</u> ACCCACC (X2) (<链编号: 877>)	115	具有接头=PEG2 的组合物 RD0779 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
UUGUUCUCGUCUCC <u>C</u> ACCCACC (X2) (<链编号: 878>)	118	具有接头=PEG2 的组合物 RD0780 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域 — UM 序列
GGUGGGUGG <u>A</u> AGAG <u>G</u> GAGAAC (<链编号: 879>)	166	RD1017 双链体的短链

[0515]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
UGUUCUCGUCUCCCACCCACC (<链编号: 880>)	115	RD1017 双链体的长链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 881>)	84	RD1018 双链体的短链
UUGUUCUCGUCUCCCACCCACC (<链编号: 882>)	118	RD1018 双链体的长链
GGUGGGUGGAAGAGGAGAACA (<链编号: 883>)	84	RD1019 双链体的长链
GUUCUCGUCUCCCACCCACC (<链编号: 884>)	167	RD1019 双链体的短链
mG*FG*mG*FU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA .mC.fA.mA.fU*mA*FU*mG*mC (<链编号: 885>)	5	与具有接头=PEG2 的寡核苷酸 O 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mG*FC*mA*FU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC .mU.mC.mC.fC.mA*FC*mC*FC*(X2) (<链编号: 886>)	6	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 O 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mG*FG*mU*FG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA .mG.fA.mA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 887>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷酸 D 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链

[0516]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mA*FU*mG*FU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC*mA*FC*MC*(X2) (<链编号: 888>)	4	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 D 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 889>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷酸 H 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mA*FU*FA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*MC*MC*(X2) (<链编号: 890>)	168	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 H 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 891>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷酸 M 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mA*FU*FA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*MC*MC*(X2) (<链编号: 892>)	168	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 M 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA.fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 893>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷酸 Q 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链

[0517]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mA*FU*mA*FU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC .mC.fU.mC.fG.mA.fC*mA*FC*mC*(X2) (<链编号: 894>)	168	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 Q 的长链序列信息 5'-3' 上的 募集结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 895>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷 酸 P 的长链 5'-3' 上的募集结 构域互补的短链
mA*FU*FG.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC .fC.mU.mC.fG.fA.mC.fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 896>)	4	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 P 的长链序列信息 5'-3' 上的 募集结构域
mG*FG*mU*FG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA .mG.fA.mA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 897>)	3	与具有接头=PEG2 的寡核苷 酸 E 的长链 5'-3' 上的募集结 构域互补的短链
H1.mA*FU*mG*FU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU .mC.mC.fU.mC.fG.mA.fC*mA*FC*mC*(X2) (<链编号: 898>)	4	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 E 的长链序列信息 5'-3' 上的 募集结构域
mG*FG*mG*FU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA .mC.fA.mA.fU*MA*FU*mG*mC (<链编号: 899>)	5	与具有接头=PEG2 的寡核苷 酸 I 的长链 5'-3' 上的募集结 构域互补的短链

[0518]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
H1.mG*fc*mA*fU*mA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU .fC.mU.mC.mC.fc.mA*fc*mC*fc*(X2) (<链编号: 900>)	6	具有接头=PEG2 的寡核苷酸 I 的长链序列信息 5'-3' 上的 募集结构域
mA*mG*mG*mG*mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG.mC*mA *mA*mC*(X1) (<链编号: 901>)	1	RD0750 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 902>)	3	与 RD0750 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC .fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 903>)	4	RD0750 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 904>)	1	RD0752 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*fc*mA (<链编号: 905>)	53	与 RD0752 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG .fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 906>)	116	RD0752 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域

[0519]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 907>)	1	RD0754 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 908>)	3	与 RD0754 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC .fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 909>)	4	RD0754 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 910>)	1	RD0755 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 911>)	3	与 RD0755 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC .fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 912>)	4	RD0755 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC.rC.rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 913>)	1	RD0756 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域

[0520]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*fA*mU*fA*mU (<链编号: 914>)	3	与 RD0756 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mA*fU*rG.fU.mU.rG.mU.mU.mC.mU.fC.rG.fU.mC.fU.rC .fC.mU.mC.rG.rA.mC.rA*mC*mC*(X2) (<链编号: 915>)	4	RD0756 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 916>)	1	RD0765 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 917>)	53	与 RD0765 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mU*fG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG .fA.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 918>)	116	RD0765 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.dC*dC*dA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 919>)	1	RD0766 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*fG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 920>)	53	与 RD0766 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链

[0521]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.fC.fC.mU.mC.fG .fA.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 921>)	116	RD0766 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 922>)	1	RD0767 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*FG*mU*FG*mU.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mA.fG.mG.fA .mG.fA.mA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 923>)	3	与 RD0767 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mA*FU*mG*FU*mU.fG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC .mC.fU.mC.fG.mA.FC*MA*FC*mC.(X2) (<链编号: 924>)	4	RD0767 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 925>)	1	RD0774 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mU.mC.fG.fA.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG.fA.fA.fC.mA*FA*mU*FA*mU (<链编号: 926>)	3	与 RD0774 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链

[0522]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*mC*mA*FU*FA.fU.mU.fG.mU.mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC .fU.fC.fC.mU.mC.fG.fA.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 927>)	117	RD0774 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 928>)	1	RD0995 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 929>)	84	与 RD0995 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC .fC.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 930>)	115	RD0995 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 931>)	1	RD0996 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 932>)	84	与 RD0996 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC .fC.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 933>)	115	RD0996 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域

[0523]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 934>)	1	RD0997 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*FC*mA (<链编号: 935>)	84	与 RD0997 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC .fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 936>)	115	RD0997 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 937>)	1	RD0999 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*FC*mA (<链编号: 938>)	84	与 RD0999 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC .fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 939>)	115	RD0999 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mA*mA*mA*mC (<链编号: 940>)	113	RD1014 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域

[0524]

序列 ^e (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 ^f
mG*FG*mG*FU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*MA*FU*mG*mC (<链编号: 941>)	5	与 RD1014 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mG*FC*MA*FU*MA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.MA*FC*MC*FC*(X2) (<链编号: 942>)	6	RD1014 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*MA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*MC*MA*MA*MC (<链编号: 943>)	1	RD1015 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*FG*mG*FU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fU.mA.fG.mA.fA.mC.fA.mA.fU*MA*FU*mG*mC (<链编号: 944>)	5	与 RD1015 的长链 5'-3' 上的募集结构域互补的短链
mG*FC*MA*FU*MA.fU.mU.fG.mU.fU.mC.fU.mA.fG.mU.fC.mU.mC.mC.fC.MA*FC*MC*FC*(X2) (<链编号: 945>)	6	RD1015 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*MA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG*MA*MA*MA*MC (<链编号: 946>)	113	RD0781 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域

[0525]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.mA.fG.mA.fA .mC*fA*mG*fU*mG (<链编号: 947>)	111	与 RD0781 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mC*mA*FC*mU*FG.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fC.mU.mC.mC .fC.mA*FC*mC*FC*(X2) (<链编号: 948>)	144	RD0781 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 949>)	1	RD1017 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA *FG*FA*FA*mC (<链编号: 950>)	166	与 RD1017 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mU*FG*mU*mU*mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC .fC.mC*FA*mC*mC*(X2) (<链编号: 951>)	115	RD1017 的长链序列信息 5'-3' 上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 952>)	1	RD1018 的长链序列信息 5'-3' 上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*FA*FA*FC*mA (<链编号: 953>)	84	与 RD1018 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链

[0526]

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mU*mU*FG*mU*mU.mC.mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA .fC.fC.mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 954>)	118	RD1018 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 955>)	1	RD1019 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*mG*mU*FG*mG.mG.fU.fG.fG.fA.fA.fG.fA.fG.fG.fA .fG*fA*fA*fC*mA (<链编号: 956>)	84	与 RD1019 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链
mG*mU*mU*mC*mU.fC.fG.fU.mC.fU.mC.fC.mC.mA.fC.fC .mC*fA*mC*mC*(X2) (<链编号: 957>)	167	RD1019 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mA*mA*mA*mC (<链编号: 958>)	113	RD1021 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.mA.fG.mA.fA .mC*fA*mG*fU*mG (<链编号: 959>)	111	与 RD1021 的长链 5'-3'上的 募集结构域互补的短链

序列 ^ε (<链编号: ##>)	SEQ ID NO:	描述 [†]
mC*mA*fc*mU*fg.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fc.mU.mC.mC .fc.mA*fc*mC*fc*(X2) (<链编号: 960>)	144	RD1021 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域
(X1)*mA*mG*mG.mG.mG.mU.rC*rC*rA.mC.mA.mU.mG.mG* mC*mA*mA*mC (<链编号: 961>)	1	RD1022 的长链序列信息 5'-3'上的编辑结构域
mG*fU*mG*fU*mG.fG.fA.fA.mG.fA.fG.fG.mA.fG.mA.fA .mC*fA*mG*fU*mG (<链编号: 962>)	111	与 RD1022 的长链 5'-3' 上的 募集结构域互补的短链
mC*mA*fc*mU*fg.mU.fU.mC.fU.mC.fG.mU.fc.mU.mC.mC .fc.mA*fc*mC*fc*(X2) (<链编号: 963>)	144	RD1022 的长链序列信息 5'-3'上的募集结构域

[0528] ^ε-除非另有说明,否则核酸序列以5'至3'描述。

[0529] -RL0079、RH0001、RD0016、RD0034和RD0037的注释:大写字母表示未经修饰RNA;*代表硫代磷酸酯键联;2'-O-甲基RNA,示出为:[mA]、[mG]、[mC]、[mU];2'-氟RNA,示出为[2f1A]、[2f1U]、[2f1G]、[2f1C]。

[0530] -对于链编号:29至752—未经修饰RNA:rA、rU、rC、rG;“.”代表磷酸酯键联;“*”代表硫代磷酸酯键联;2'-O-甲基RNA:mA、mG、mC和mU;2'-氟RNA:fA、fU、fG和fC;DNA,dA、dC、dG和dU。

[0531] -对于链编号:753至818;长链(例如,与双链RNA双链体的链连接(例如,键合、接合等)的编辑结构域)由3个(其中存在接头,不存在则为2个)共价连接的组分构成,如从5'端到3'端-[募集结构域]-[接头]-[编辑结构域],并且短链与募集结构域互补并形成双链体;未经修饰RNA:rA、rU、rC和rG;“.”代表磷酸酯键联;“*”代表硫代磷酸酯键联;2'-O-甲基RNA:mA、mG、mC和mU。

[0532] †-“NT”表示核酸序列。

[0533] -“-UM”表示未经修饰核酸。

[0534] -募集结构域是指双链RNA双链体的核酸,编辑结构域是指单链指导核酸。

[0535] 另一些实施方案

[0536] 实施方案1.作用于核糖核酸(RNA)的腺苷脱氨酶(ADAR)募集分子,其包含双链RNA

双链体,其中所述双链RNA双链体包含两条核苷酸数目相等的RNA链,其中:(a)每条RNA链的5'核苷酸与另一条RNA链的3'核苷酸互补;(b)所述双链RNA双链体的至少一条RNA链包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰;并且(c)所述双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配,其中所述错配不位于所述双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处。

[0537] 实施方案2.实施方案1所述的ADAR募集分子,其还包含单链指导核酸。

[0538] 实施方案3.实施方案1或实施方案2中任一项所述的ADAR募集分子,其中双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

[0539] 实施方案4.实施方案1或实施方案2至3中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰,所述至少一个核苷修饰包含2'-氨基、2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖核酸、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2' O-MOE)或2'-氟修饰。

[0540] 实施方案5.实施方案1或实施方案2至4中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

[0541] 实施方案6.实施方案1或实施方案2至5中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。

[0542] 实施方案7.实施方案1或实施方案2至6中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。

[0543] 实施方案8.实施方案1或实施方案2至7中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0544] 实施方案9.实施方案1或实施方案2至8中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。

[0545] 实施方案10.实施方案1或实施方案2至9中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。

[0546] 实施方案11.实施方案1或实施方案2至10中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷包含核苷修饰。

[0547] 实施方案12.实施方案1或实施方案2至11中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷包含核苷修饰。

[0548] 实施方案13.实施方案1或实施方案2至12中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷包含核苷修饰。

[0549] 实施方案14.实施方案1或实施方案2至13中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。

[0550] 实施方案15.实施方案1或实施方案2至14中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。

[0551] 实施方案16.实施方案1或实施方案2至15中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。

[0552] 实施方案17.实施方案1或实施方案2至16中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷间键联包含修饰。

[0553] 实施方案18.实施方案1或实施方案2至17中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷间键联包含修饰。

[0554] 实施方案19.实施方案1或实施方案2至18中任一项所述的ADAR募集分子,其中所

述双链RNA双链体中超过75%的核苷间键联包含修饰。

[0555] 实施方案20. 实施方案1或实施方案2至19中任一项所述的ADAR募集分子, 其还包含与所述双链RNA双链体的RNA链的至少一者的3'端或5'端连接的核苷酸, 从而产生3'端和/或5'端突出端。

[0556] 实施方案21. 实施方案1或实施方案2至20中任一项所述的ADAR募集分子, 其还包含另外的部分。

[0557] 实施方案22. 实施方案1或实施方案2至21中任一项所述的ADAR募集分子, 其还包含接头。

[0558] 实施方案23. 实施方案2或实施方案3至22中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸为指导核糖核酸(gRNA)。

[0559] 实施方案24. 实施方案2或实施方案3至23中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。

[0560] 实施方案25. 实施方案2或实施方案3至23中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

[0561] 实施方案26. 实施方案2或实施方案3至25中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

[0562] 实施方案27. 实施方案2或实施方案3至26中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。

[0563] 实施方案28. 实施方案2或实施方案3至27中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。

[0564] 实施方案29. 实施方案2或实施方案3至28中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷包含核苷修饰。

[0565] 实施方案30. 实施方案2或实施方案3至29中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷包含核苷修饰。

[0566] 实施方案31. 实施方案2或实施方案3至30中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷包含核苷修饰。

[0567] 实施方案32. 实施方案2或实施方案3至31中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

[0568] 实施方案33. 实施方案2或实施方案3至32中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。

[0569] 实施方案34. 实施方案2或实施方案3至33中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。

[0570] 实施方案35. 实施方案2或实施方案3至34中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0571] 实施方案36. 实施方案2或实施方案3至35中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0572] 实施方案37. 实施方案2或实施方案3至36中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0573] 实施方案38. 实施方案2或实施方案3至37中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所

述单链指导核酸包含与靶序列杂交的足够互补性。

[0574] 实施方案39.实施方案2或实施方案3至38中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸包含三个连续的未经修饰核苷酸。

[0575] 实施方案40.实施方案2或实施方案3至39中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸中的至少一者与和所述靶序列中靶腺苷相邻的核苷酸配对。

[0576] 实施方案41.实施方案39或实施方案40中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸与所述靶腺苷相对。

[0577] 实施方案42.实施方案2或实施方案3至41中任一项所述的ADAR募集分子,其中与靶腺苷相对的核苷酸包含:(a)胞嘧啶(C);(b)不与腺苷(A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或(c)与鸟嘌呤(G)或肌苷(I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

[0578] 实施方案43.实施方案1或实施方案2至42中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少5个核苷酸。

[0579] 实施方案44.实施方案1或实施方案2至43中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。

[0580] 实施方案45.实施方案1或实施方案2至44中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约80个核苷酸。

[0581] 实施方案46.实施方案1或实施方案2至45中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约60个核苷酸。

[0582] 实施方案47.实施方案1或实施方案2至46中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约40个核苷酸。

[0583] 实施方案48.实施方案1或实施方案2至47中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约30个核苷酸。

[0584] 实施方案49.实施方案1或实施方案2至48中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约20个核苷酸。

[0585] 实施方案50.实施方案1或实施方案2至49中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约10个核苷酸。

[0586] 实施方案51.实施方案2或实施方案3至50中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。

[0587] 实施方案52.实施方案2或实施方案3至51中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。

[0588] 实施方案53.实施方案2或实施方案3至52中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约80个核苷酸。

[0589] 实施方案54.实施方案2或实施方案3至53中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约60个核苷酸。

[0590] 实施方案55.实施方案2或实施方案3至54中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约40个核苷酸。

[0591] 实施方案56.实施方案2或实施方案3至55中任一项所述的ADAR募集分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约30个核苷酸。

[0592] 实施方案57.实施方案2或实施方案3至56中任一项所述的ADAR募集分子,其中所

述单链指导核酸的长度为约5个至约20个核苷酸。

[0593] 实施方案58. 实施方案2或实施方案3至57中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约10个核苷酸。

[0594] 实施方案59. 实施方案2或实施方案3至58中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少50%的与靶序列的互补性。

[0595] 实施方案60. 实施方案2或实施方案3至59中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少70%的与靶序列的互补性。

[0596] 实施方案61. 实施方案2或实施方案3至60中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少80%的与靶序列的互补性。

[0597] 实施方案62. 实施方案2或实施方案3至61中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少90%的与靶序列的互补性。

[0598] 实施方案63. 实施方案2或实施方案3至62中任一项所述的ADAR募集分子, 其中所述单链指导核酸包含至少95%的与靶序列的互补性。

[0599] 实施方案64. RNA靶向分子, 其包含: (a) 双链RNA双链体, 其中所述双链RNA双链体包含两条核苷酸数目相等的RNA链, 其中每条RNA链的5' 核苷酸与另一条RNA链的3' 核苷酸互补, 其中所述双链RNA双链体包含至少一个碱基对错配, 其中所述错配不位于所述双链RNA双链体的任一末端核苷酸碱基对处; 和 (b) 单链指导核酸。

[0600] 实施方案65. 实施方案64所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和/或至少一个骨架修饰。

[0601] 实施方案66. 实施方案64或实施方案65中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

[0602] 实施方案67. 实施方案64或实施方案65至66中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述至少一个核苷修饰包含2' -氨基乙基、2' -脱氧-2' -氟-β-d-阿拉伯糖核酸、2' -O-甲基、2' -O-甲氧基乙基(2' O-MOE) 或2' -氟修饰。

[0603] 实施方案68. 实施方案64或实施方案65至67中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述至少一个骨架修饰包含硫代磷酸酯修饰。

[0604] 实施方案69. 实施方案64或实施方案65至68中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至5个核苷酸之内。

[0605] 实施方案70. 实施方案64或实施方案65至69中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1至3个核苷酸之内。

[0606] 实施方案71. 实施方案64或实施方案65至70中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体的至少一个骨架修饰位于其所处RNA链的末端核苷酸的1个核苷酸之内。

[0607] 实施方案72. 实施方案64或实施方案65至71中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于一个核苷修饰。

[0608] 实施方案73. 实施方案64或实施方案65至72中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所述双链RNA双链体包含多于两个核苷修饰。

[0609] 实施方案74. 实施方案64或实施方案65至73中任一项所述的RNA靶向分子, 其中所

述双链RNA双链体中超过25%的核苷包含核苷修饰。

[0610] 实施方案75.实施方案64或实施方案65至74中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷包含核苷修饰。

[0611] 实施方案76.实施方案64或实施方案65至75中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷包含核苷修饰。

[0612] 实施方案77.实施方案64或实施方案65至76中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于一个骨架修饰。

[0613] 实施方案78.实施方案64或实施方案65至77中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于两个骨架修饰。

[0614] 实施方案79.实施方案64或实施方案65至78中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含多于三个骨架修饰。

[0615] 实施方案80.实施方案64或实施方案65至79中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过25%的核苷间键联包含修饰。

[0616] 实施方案81.实施方案64或实施方案65至80中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过50%的核苷间键联包含修饰。

[0617] 实施方案82.实施方案64实施方案65至81中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体中超过75%的核苷间键联包含修饰。

[0618] 实施方案83.实施方案64实施方案65至82中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含与所述双链RNA双链体的RNA链的至少一者的3'端或5'端连接的核苷酸,从而产生3'端和/或5'端突出端。

[0619] 实施方案84.实施方案64或实施方案65至83中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含另外的部分。

[0620] 实施方案85.实施方案64或实施方案65至84中任一项所述的RNA靶向分子,其还包含接头。

[0621] 实施方案86.实施方案64或实施方案65至85中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸为指导核糖核酸(gRNA)。

[0622] 实施方案87.实施方案64或实施方案65至86中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰。

[0623] 实施方案88.实施方案64或实施方案65至87中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

[0624] 实施方案89.实施方案64或实施方案65至88中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个核苷修饰和至少一个骨架修饰。

[0625] 实施方案90.实施方案64或实施方案65至89中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个核苷修饰。

[0626] 实施方案91.实施方案64或实施方案65至90中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个核苷修饰。

[0627] 实施方案92.实施方案64或实施方案65至91中任一项所述的RNA靶向分子,所述单链指导核酸中超过25%的核苷包含核苷修饰。

[0628] 实施方案93.实施方案64或实施方案65至92中任一项所述的RNA靶向分子,其中所

述单链指导核酸中超过50%的核苷包含核苷修饰。

[0629] 实施方案94.实施方案64或实施方案65至93中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷包含核苷修饰。

[0630] 实施方案95.实施方案64或实施方案65至94中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少一个骨架修饰。

[0631] 实施方案96.实施方案64或实施方案65至95中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少两个骨架修饰。

[0632] 实施方案97.实施方案64或实施方案65至96中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少三个骨架修饰。

[0633] 实施方案98.实施方案64或实施方案65至97中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过25%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0634] 实施方案99.实施方案64或实施方案65至98中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过50%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0635] 实施方案100.实施方案64或实施方案65至99中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸中超过75%的核苷间键联包含磷酸酯修饰。

[0636] 实施方案101.实施方案64或实施方案65至100中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含与靶序列杂交的足够互补性。

[0637] 实施方案102.实施方案64或实施方案65至101中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含三个连续的未经修饰核苷酸。

[0638] 实施方案103.实施方案102所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的三个连续的未经修饰核苷酸中的至少一者与和所述靶序列中靶腺苷相邻的核苷酸互补。

[0639] 实施方案104.实施方案102或实施方案103中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述三个连续的未经修饰核苷酸的中间核苷酸与所述靶腺苷相对。

[0640] 实施方案105.实施方案64或实施方案65至104中任一项所述的RNA靶向分子,其中与靶腺苷相对的核苷酸包含:(a)胞嘧啶(C);(b)不与腺苷(A)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸;和/或(c)与鸟嘌呤(G)或肌苷(I)发生碱基配对的天然或经修饰核苷酸。

[0641] 实施方案106.实施方案64或实施方案65至105中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为至少5个核苷酸。

[0642] 实施方案107.实施方案64或实施方案65至106中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度小于或等于100个核苷酸。

[0643] 实施方案108.实施方案64或实施方案65至107中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约80个核苷酸。

[0644] 实施方案109.实施方案64或实施方案65至108中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约60个核苷酸。

[0645] 实施方案110.实施方案64或实施方案65至109中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约40个核苷酸。

[0646] 实施方案111.实施方案64或实施方案65至110中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约30个核苷酸。

[0647] 实施方案112.实施方案64或实施方案65至111中任一项所述的RNA靶向分子,其中

所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约20个核苷酸。

[0648] 实施方案113.实施方案64或实施方案65至112中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的每条RNA链的长度为约5个至约10个核苷酸。

[0649] 实施方案114.实施方案64或实施方案65至113中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为至少5个核苷酸。

[0650] 实施方案115.实施方案64或实施方案65至114中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度小于或等于100个核苷酸。

[0651] 实施方案116.实施方案64或实施方案65至115中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约80个核苷酸。

[0652] 实施方案117.实施方案64或实施方案65至116中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约60个核苷酸。

[0653] 实施方案118.实施方案64或实施方案65至117中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约40个核苷酸。

[0654] 实施方案119.实施方案64或实施方案65至118中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约30个核苷酸。

[0655] 实施方案120.实施方案64或实施方案65至119中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约20个核苷酸。

[0656] 实施方案121.实施方案64或实施方案65至120中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸的长度为约5个至约10个核苷酸。

[0657] 实施方案122.实施方案64或实施方案65至121中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少50%的与靶序列的互补性。

[0658] 实施方案123.实施方案64或实施方案65至122中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少70%的与靶序列的互补性。

[0659] 实施方案124.实施方案64或实施方案65至123中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少80%的与靶序列的互补性。

[0660] 实施方案125.实施方案64或实施方案65至124中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少90%的与靶序列的互补性。

[0661] 实施方案126.实施方案64或实施方案65至125中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸包含至少95%的与靶序列的互补性。

[0662] 实施方案127.在对象中使靶核酸脱氨基的方法,其包括施用有效量的实施方案2至63中任一项所述的ADAR募集分子和/或实施方案64至126中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述ADAR募集分子和/或所述RNA靶向分子包含单链指导核酸,所述单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与所述靶序列杂交的序列。

[0663] 实施方案128.实施方案127所述的方法,其中所述靶序列包含靶腺苷。

[0664] 实施方案129.治疗对象的方法,其包括施用实施方案2至63中任一项所述的ADAR募集分子和/或实施方案64至126中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述ADAR募集分子和/或所述RNA靶向分子包含单链指导核酸,所述单链指导核酸包含与靶序列足够互补以与所述靶序列杂交的序列。

[0665] 实施方案130.实施方案129所述的方法,其中所述靶序列包含靶腺苷。

[0666] 实施方案131.实施方案130所述的方法,其中所述靶腺苷与疾病或病症相关,其中所述靶腺苷的脱氨基治疗所述疾病或病症。

[0667] 实施方案132.实施方案131所述的方法,其中所述疾病或病症选自:囊性纤维化、Hurler综合征、帕金森病、阿尔茨海默病、白化病、肌萎缩侧索硬化、哮喘、 β -地中海贫血(β -地中海贫血)、Cadasil综合征、夏科-马里-图思病、慢性阻塞性肺病(COPD)、远端型脊髓性肌萎缩(DSMA)、迪谢内/贝克肌营养不良、营养不良型大疱性表皮松解、大疱性表皮松解、法布里病、因子V莱登相关病症、家族性腺瘤性息肉病、半乳糖血症、戈谢病、葡糖-6-磷酸脱氢酶、血友病、遗传性血色病、亨特综合征、亨廷顿病、炎性肠病(IBD)、遗传性多凝集反应综合征、莱伯氏先天性黑蒙症、莱施-奈恩综合征、林奇综合征、马方综合征、黏多糖贮积症、肌营养不良、I型和II型强直性肌营养不良、神经纤维瘤病、A型、B型和C型尼曼-皮克病、NY-eso1相关癌症、波伊茨-耶格综合征、苯丙酮尿症、庞贝氏病、原发性纤毛病、凝血酶原突变相关病症例如凝血酶原G20210A突变、肺动脉高压、视网膜色素变性、桑德霍夫病、重症联合免疫缺陷综合征(SCID)、镰状细胞贫血、脊髓性肌萎缩、斯特格氏病、泰-萨克斯病、厄舍综合征、X连锁免疫缺陷、斯德奇-韦伯综合征和癌症。

[0668] 实施方案133.RNA靶向分子,其包含:(a)含有两条RNA链的双链RNA双链体;(b)单链指导核酸;和(c)接头;其中所述双链RNA双链体经由所述接头与所述单链指导核酸连接。

[0669] 实施方案134.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的两条链中一者的5'末端核苷酸连接。

[0670] 实施方案135.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的两条链中一者的3'末端核苷酸连接。

[0671] 实施方案136.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与位于所述RNA双链体的两条链中一者的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0672] 实施方案137.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的5'核苷酸连接。

[0673] 实施方案138.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的3'核苷酸连接。

[0674] 实施方案139.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0675] 实施方案140.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条链的5'末端核苷酸的糖或者3'末端核苷酸的3'羟基或糖连接。

[0676] 实施方案141.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的5'末端核苷酸的糖或者3'末端核苷酸的3'羟基或糖连接。

[0677] 实施方案142.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键连接。

[0678] 实施方案143.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键连接。

[0679] 实施方案144.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷糖连接。

[0680] 实施方案145.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的

核苷糖连接。

[0681] 实施方案146.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与所述RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。

[0682] 实施方案147.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与所述RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。

[0683] 实施方案148.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与所述RNA双链体的一条RNA链的3'端连接。

[0684] 实施方案149.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与所述RNA双链体的一条RNA链的5'端连接。

[0685] 实施方案150.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的3'端与位于所述RNA双链体的一条RNA链的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0686] 实施方案151.实施方案150所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键联或核苷糖连接。

[0687] 实施方案152.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述指导核酸的5'端与位于所述RNA双链体的一条RNA链的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0688] 实施方案153.实施方案152所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述RNA双链体的一条RNA链的核苷间键联或核苷糖连接。

[0689] 实施方案154.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述RNA双链体的一条RNA链的3'端与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0690] 实施方案155.实施方案154所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键联或核苷糖连接。

[0691] 实施方案156.实施方案133所述的RNA靶向分子,其中所述接头将所述RNA双链体的一条RNA链的5'端与位于所述指导核酸的5'末端核苷酸与3'末端核苷酸之间的核苷酸连接。

[0692] 实施方案157.实施方案156所述的RNA靶向分子,其中所述接头与所述指导核酸的核苷间键联或核苷糖连接。

[0693] 实施方案158.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头为无分支接头。

[0694] 实施方案159.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头为分支接头。

[0695] 实施方案160.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头为非共价接头,其包含与所述双链RNA双链体的一条链共价连接的第一结合配偶体和与所述单链指导核酸共价连接的第二结合配偶体,其中所述第一结合配偶体和所述第二结合配偶体形成将所述双链RNA双链体与所述单链指导核酸连接的非共价复合物。

[0696] 实施方案161.实施方案160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为受体,所述第二结合配偶体为对所述受体具有特异性的配体。

[0697] 实施方案162.实施方案160所述的RNA靶向分子,其中所述第二结合配偶体为受体,并且所述第一结合配偶体为对所述受体具有特异性的配体。

[0698] 实施方案163.实施方案160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为生物素,并且所述第二结合配偶体为链霉亲和素。

[0699] 实施方案164.实施方案160所述的RNA靶向分子,其中所述第一结合配偶体为链霉亲和素,并且所述第二结合配偶体为生物素。

[0700] 实施方案165.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头为共价接头。

[0701] 实施方案166.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头的长度大于或等于4个原子。

[0702] 实施方案167.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头的长度小于或等于180个原子。

[0703] 实施方案168.实施方案165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含烷基、烯基、炔基、经取代烷基、经取代烯基、经取代炔基、重复的乙二醇基团、醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、酰胺、马来酰亚胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺酰胺键联、点击反应的产物、来自叠氮化物-炔环加成的三唑、氨基甲酸酯、可切割接头,例如氧化还原可切割接头,例如还原可切割接头、二硫化物基团、酸可切割接头、脲基、酯基、缩醛基、或缩酮基、酯酶可切割接头、酯基、磷酸酶可切割接头、磷酸基、或肽酶可切割接头、肽键、生物可切割接头、DNA、RNA、二硫化物、酰胺、官能化的单糖、或半乳糖胺的寡糖。

[0704] 实施方案169.实施方案165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含来源于点击化学反应的部分。

[0705] 实施方案170.实施方案169所述的RNA靶向分子,其中所述来源于点击化学反应的部分为三唑、二唑、二噁、硫化物键、马来酰亚胺环、琥珀酰亚胺环、酯或酰胺。

[0706] 实施方案171.实施方案165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含一个或更多个氨基酸。

[0707] 实施方案172.实施方案165所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含有机分子、基团、聚合物或化学结构域。

[0708] 实施方案173.实施方案172所述的RNA靶向分子,其中所述化学结构域包含酰胺、脲、氨基甲酸酯、碳酸酯、酯、缩醛、缩酮、亚磷酰胺、脲、亚胺、胍、二硫化物、甲硅烷基、胍、脲、硫醇、咪唑、碳-碳键、碳-杂原子键或偶氮结构域。

[0709] 实施方案174.实施方案165所述的RNA靶向分子,其中所述接头为聚合物。

[0710] 实施方案175.实施方案174所述的RNA靶向分子,其中所述聚合物接头包含聚乙烯、聚乙二醇、聚酰胺、聚酯或聚醚。

[0711] 实施方案176.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述接头包含式(I)至式(VII)中的任一者。

[0712] 实施方案177.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有与链编号:24或27具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)含有与链编号:25或28具有至少70%同一性的序列的RNA链;并且其中所述单链指导核酸包含与链编号:23或26具有至少70%同一性的序列。

[0713] 实施方案178.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有根据链编号:24或27的序列的RNA链;和(b)含有根据链编号:25或28的序列的RNA链;并且其中,至少一个单链指导核酸包含根据链编号:23或26的序列。

[0714] 实施方案179.实施方案133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有与链编号:353或355具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)含有与链编号:815或818具有至少70%同一性的序列的RNA链。

[0715] 实施方案180.实施方案133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有根据链编号:353或355的序列的RNA链;和(b)含有根据链编号:815或818的序列的RNA链。

[0716] 实施方案181.实施方案133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有与链编号:641或643具有至少70%同一性的序列的RNA链;和(b)含有与链编号:841或869具有至少70%同一性的序列的RNA链。

[0717] 实施方案182.实施方案133至176中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含:(a)含有根据链编号:641或643的序列的RNA链;和(b)含有根据链编号:841或869的序列的RNA链。

[0718] 实施方案183.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含两个或更多个双链RNA双链体。

[0719] 实施方案184.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含两个或更多个单链指导核酸。

[0720] 实施方案185.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含2个至10个双链RNA双链体。

[0721] 实施方案186.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含2个至10个单链指导核酸。

[0722] 实施方案187.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含2个至5个双链RNA双链体。

[0723] 实施方案188.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其包含2至5个单链指导核酸。

[0724] 实施方案189.实施方案133至188中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体的一条链不与所述RNA双链体的另一条链共价连接。

[0725] 实施方案190.实施方案133至189中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体不包含将所述RNA双链体的一条链与所述RNA双链体的另一条链连接的发夹。

[0726] 实施方案191.实施方案133至190中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含具有相等数目的核苷酸的两条RNA链。

[0727] 实施方案192.实施方案133至191中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含具有不同数目的核苷酸的两条RNA链。

[0728] 实施方案193.实施方案133至192中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述接头不包含核苷酸或核苷。

[0729] 实施方案194.实施方案133至193中任一项所述的RNA靶向分子,其中所述接头为

非核酸接头。

[0730] 实施方案195.RNA靶向分子,其包含:(a)含有两条RNA链的第一双链RNA双链体;(b)含有两条RNA链的第二双链RNA双链体;(b)单链指导核酸;和(c)接头;其中所述第一双链RNA双链体经由所述接头与所述第二双链RNA双链体连接。

[0731] 实施方案196.RNA靶向分子,其包含:(a)含有两条RNA链的双链RNA双链体;(b)第一单链指导核酸;(c)第二单链指导核酸;和(c)接头;其中所述第一单链指导核酸经由所述接头与所述第二单链指导核酸连接。

[0732] 实施方案197.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述双链RNA双链体包含至少一个错配。

[0733] 实施方案198.实施方案133或任何其他先前实施方案所述的RNA靶向分子,其中所述单链指导核酸相对于靶序列包含至少两个错配。

[0734] 除本文明确描述的实施方案外,应理解的是,本公开内容中公开的所有特征可以以任何组合(例如,排列、组合)进行组合。本公开内容中公开的每个元素可以由用于相同、等同或类似目的的替代特征来代替。因此,除非另有明确说明,否则所公开的每个特征仅仅是等同或类似特征的通用系列的一个实例。

[0735] 根据上述说明,本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征且不背离本发明的精神和范围,并且可对本发明进行多种改变和修改,以使其适应多种用途和情形。因此,其他实施方案也在权利要求书的范围内。

[0736] 一般性技术

[0737] 除非另有指明,否则本公开内容的主题的实践将采用在本技术领域内的分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术。这样的技术在文献中进行了充分的说明,例如但不限于Molecular Cloning:ALaboratory Manual, second edition(Sambrook,et al.,1989)Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait,ed.,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:ALaboratory Notebook(J.E.Cellis,ed.,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney,ed.,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather and P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths,and D.G.Newell,eds.,1993-8)J.Wiley and Sons;Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.);Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir and C.C.Blackwell,eds.);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller and M.P.Calos,eds.,1987);Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel,etal.,eds.,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis,et al.,eds.,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan et al.,eds.,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway and P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:a practical approach(D.Catty.,ed.,IRL Press,1988-1989);Monoclonal antibodies:a practical approach(P.Shepherd and C.Dean,eds.,Oxford University Press,2000);Using antibodies:a laboratory manual(E.Harlow and D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The

Antibodies(M.Zanetti and J.D.Capra,eds.,Harwood Academic Publishers,1995)。

[0738] 等同方案和范围

[0739] 应理解,本公开内容不限于本文明确描述的任何或所有特定实施方案,因此当然可以变化。还应理解的是,本文中使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并不旨在是限制性的。

[0740] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的不同含义。尽管与本文中描述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料也可以用于本公开内容的实践或测试中,但是现在描述优选的方法和材料。对于技术人员来说是显而易见的,并且应从本文中使用的术语中理解,在本文中定义了词语或术语的地方,它们的适用性不应限于紧接在定义之前或之后的实施方案,并且应该在整個本公开内容中上下文允许的地方使用。

[0741] 引用本说明书中引用的所有出版物和专利,以公开和描述与引用的出版物相关的方法和/或材料。所有这样的出版物和专利通过引用并入本文,如同每个单独的出版物或专利被具体和单独地指示通过引用并入。这样的通过引用并入明显限于所引用的出版物和专利中描述的方法和/或材料,并且不扩展到所引用的出版物和专利中的任何词典定义(即,在本公开内容中也没有明确重复的所引用的出版物和专利中的任何词典定义不应被视为如此,并且不应被理解为定义了所附权利要求书中出现的任何术语)。如果在任何并入的参考文献与本公开内容之间存在冲突,则以本公开内容为准。另外,落入现有技术范围内的本公开内容的任何特定实施方案可以明确地从任意一项或更多项权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,因此即使本文未明确提出排除,也可以将它们排除。本公开内容的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论与现有技术是否存在是否有关。

[0742] 对任何出版物的引用均是为了其在申请日之前的公开内容,并且不应被解释为承认本公开内容无权由于在先公开内容而早于这样的出版物。此外,提供的公布日期可能与实际公布日期有所不同,所述实际公布日期可能需要独立确认。

[0743] 对本领域技术人员而言,在阅读本公开内容之后将明显的是,在不脱离本公开内容的范围或精神的情况下,本文中所描述和说明的单独实施方案中的每一者都具有可以容易地与其他数个实施方案中的任一者的特征分离或组合的离散的组件和特征。任何记载的方法均可以按照所记载事件的顺序或者以在逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0744] 在权利要求书中,未用数量词修饰的名词可以意指一个/种或多于一个/种,除非指出相反或者从上下文中另外明显。本文中无论何处使用的性(gender)代词(例如,阳性、阴性、中性、其他等),所述代词应被解释为中性的(例如,被解释为平等地是指所有性),而无论隐含的性如何,除非上下文另有明确指出或要求。除非上下文另有明确指出或要求,否则本文中无论何处使用的以单数使用的词包括复数,并且以复数使用的词包括单数。除非指出相反或者在其他情况下从上下文中明显,否则如果对于给定的产品或过程,存在、使用或以其他方式相关的一个、多于一个或所有的组成员,则在组的一个或更多个成员之间包含“或”的权利要求或描述被认为符合要求。本公开内容包括其中恰好一个组成员存在于给定产品或方法中、在给定产品或方法中使用或者以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。本公开内容包括其中多于一个或全部组成员存在于给定产品或方法中、在给定产品

或方法中使用或者以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。

[0745] 此外,本公开内容涵盖其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、元素、条款和描述性术语引入到另一个权利要求中的所有变形、组合和排列。例如,可以对从属于另一权利要求的任何权利要求进行修改,以包含在从属于相同基础权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在元素以列表形式提出时(例如以马库什组格式),则还公开了元素的每个子组,并且可以从组中删除任何要素。应当理解,通常来说,在将本公开内容或本公开内容的方面称为包含特定要素和/或特征的情况下,则本公开内容的某些实施方案或本公开内容的方面由或基本上由这样的要素和/或特征组成。为了简单起见,这些实施方案未在本文言语中明确阐述。还应注意,术语“包含”和“含有”旨在是开放式的,并允许包含另外的要素或步骤。除非另有说明,否则在给出范围的情况下,端点包括在这样的范围内。此外,除非另外指出或者从上下文中或根据本领域普通技术人员的理解另外明显的,表示为范围的值在本公开内容的不同实施方案中可以假定为所述范围内的任何特定值或子范围,直到该范围的下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定。

[0746] 本领域技术人员将认识到或者仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的许多等同方案。本文所述的本发明实施方案的范围不旨在限于上述描述,而是在所附权利要求书中给出。本领域普通技术人员将理解,可以在不脱离如所附权利要求书限定的本公开内容的精神或范围的情况下对本说明书进行多种改变和修改。

序列表

<110>	ADARx Pharmaceuticals, Inc.	
<120>	ADAR依赖性编辑组合物及其使用方法	
<130>	A1278.70000W000	
<140>	尚未分配	
<141>	与此同时	
<150>	US 63/059,084	
<151>	2020-07-30	
<150>	US 63/127,839	
<151>	2020-12-18	
<160>	171	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	1	
	agggguccac auggcaac	18
<210>	2	
<211>	73	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	2	
	ggugucgaga agaggagaac aauaugcuaa auguuguucu cgucuccucg acaccagggg	60
	uccacauggc aac	73
<210>	3	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	3	
	ggugucgaga agaggagaac aauau	25
<210>	4	

<211> 25	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 4	
auguuguucu cgucuccucg acacc	25
<210> 5	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 5	
ggguggaaga guagaacaau augc	24
<210> 6	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 6	
gcatauuguu cuagucucc accc	24
<210> 7	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 7	
ggguggaaca guacaacaau augc	24
<210> 8	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 8	
guggaauagu auaacaauau gcuaaauguu guuauagugu cccac	45

<210> 9	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 9	
atatatagcc a	11
<210> 10	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 10	
tggccatata t	11
<210> 11	
<211> 43	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 11	
auguuguucu cgucuccucg acaccagggg uccacauggc aac	43
<210> 12	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 12	
gcatauuguu cuagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 13	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 13	

gc <u>au</u> au <u>uu</u> guu gu <u>ag</u> u <u>gu</u> ccc acc <u>ca</u> gg <u>gg</u> u cc <u>ac</u> au <u>gg</u> ca ac	42
<210> 14	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 14	
gg <u>u</u> ga <u>ag</u> agg aga <u>ac</u> aa <u>uu</u> au	20
<210> 15	
<211> 38	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 15	
au <u>gu</u> u <u>gu</u> u <u>cu</u> cg <u>uc</u> u <u>cc</u> acc ag <u>gg</u> g <u>u</u> ccac au <u>gg</u> caac	38
<210> 16	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 16	
gg <u>u</u> ga <u>au</u> agu a <u>ua</u> ac <u>aa</u> u <u>u</u> au	20
<210> 17	
<211> 38	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 17	
au <u>gu</u> u <u>gu</u> u <u>au</u> ag <u>ua</u> u <u>cc</u> acc ag <u>gg</u> g <u>u</u> ccac au <u>gg</u> caac	38
<210> 18	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	

<400> 18	
ggguggaaua guauaacaau augc	24
<210> 19	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 19	
gcgauuuguu auaguaucce acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 20	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 20	
ggguggaaua guacaacaau augc	24
<210> 21	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 21	
gcgauuuguu guaguaucce acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 22	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 22	
ggguggaaua guauaacaau au	22
<210> 23	
<211> 40	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 合成的	
<400> 23	
auauuguuuau aguaucacac ccaggggucc acauggcaac	40
<210> 24	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 24	
ggguggaaua guauaacaau gc	22
<210> 25	
<211> 40	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 25	
gc auuguuuau aguaucacac ccaggggucc acauggcaac	40
<210> 26	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 26	
ggguggaaua guacaacaau gc	22
<210> 27	
<211> 40	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 27	
gc auuguugu aguaucacac ccaggggucc acauggcaac	40
<210> 28	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>		
<223>	合成的	
<400>	28	
ggugggugga	auaguauaac	aauau
		25
<210>	29	
<211>	43	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	29	
auguuguuuau	aguaucacac	ccaccagggg uccacauggc aac
		43
<210>	30	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	30	
ggugggugga	agaguauaac	aaugc
		25
<210>	31	
<211>	43	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	31	
gcuuguuuau	agucucacac	ccaccagggg uccacauggc aac
		43
<210>	32	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	32	
ggugggugga	acaguauaac	aaugc
		25
<210>	33	
<211>	43	
<212>	RNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 33	
gcguuguuau aguguccac ccaccagggg uccacauggc aac	43
<210> 34	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 34	
ggugggugga auaguauaac auaugc	27
<210> 35	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 35	
gcauguuguu auaguaucac acccaccagg gguccacaug gcaac	45
<210> 36	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 36	
ggugggugga auaguacaac auaugc	27
<210> 37	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 37	
gcauguuguu guaguaucac acccaccagg gguccacaug gcaac	45
<210> 38	
<211> 42	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 38	
gcauguuguu cuagucucc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 39	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 39	
ggguggaaga guagaacaau gc	22
<210> 40	
<211> 40	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 40	
gcguuguucu agucuccac ccaggggucc acauggcaac	40
<210> 41	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 41	
ggguguaaga guagaacaau augc	24
<210> 42	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 42	
gcatauuguu cuagucucac acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 43	

<211>	42	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	43	
	gcauguuguu cuagucucac acccaggggu ccacauggca ac	42
<210>	44	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	44	
	ggguggaaga guacaacaau augc	24
<210>	45	
<211>	42	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	45	
	gcatauuguu guagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210>	46	
<211>	42	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	46	
	gcauguuguu guagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210>	47	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	47	
	ggguggaaga guauaacaau augc	24

<210> 48	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 48	
gcauguuguu auagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 49	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 49	
gcatauuguu auagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 50	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 50	
ggugucgaga agaggagaac auaugc	27
<210> 51	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 51	
gcauguuguu cucgucuccu cgacaccagg gguccacaug gcaac	45
<210> 52	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 52	

gc <u>auau</u> guu cu <u>cguc</u> uccu cgacaccagg gg <u>uccaca</u> ug gcaac	45
<210> 53	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 53	
gg <u>uguc</u> gaga agaggagaac a	21
<210> 54	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 54	
ugu <u>ucuc</u> guc uccucgacac caggg <u>gucca</u> cauggcaac	39
<210> 55	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 55	
gg <u>uguc</u> gaga agaggagaac g	21
<210> 56	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 56	
cgu <u>ucuc</u> guc uccucgacac caggg <u>gucca</u> cauggcaac	39
<210> 57	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	

<400> 57	
ggguggaaga ggagaacg	18
<210> 58	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 58	
cguucucguc ucccacccag ggguccacau ggcaac	36
<210> 59	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 59	
ggguggaaga guagaccg	18
<210> 60	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 60	
cggucuaguc ucccacccag ggguccacau ggcaac	36
<210> 61	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 61	
ggguggaaga ggagacca	18
<210> 62	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 合成的	
<400> 62	
uggucucguc ucccacccag ggguccacau ggcaac	36
<210> 63	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 63	
guggaagagg agaaca	16
<210> 64	
<211> 34	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 64	
uguucucguc ucccacaggg guccacaugg caac	34
<210> 65	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 65	
guggaagagu agacca	16
<210> 66	
<211> 34	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 66	
uggucuaguc ucccacaggg guccacaugg caac	34
<210> 67	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>		
<223>	合成的	
<400>	67	
	guggaagagg agaacg	16
<210>	68	
<211>	34	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	68	
	cguucucguc ucccacaggg guccacaugg caac	34
<210>	69	
<211>	16	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	69	
	guggaagagu agaccg	16
<210>	70	
<211>	34	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	70	
	cggucuaguc ucccacaggg guccacaugg caac	34
<210>	71	
<211>	18	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	71	
	guggaagagg agaacaac	18
<210>	72	
<211>	36	
<212>	RNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 72	
guuguucucg ucucccacag ggguccacau ggcaac	36
<210> 73	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 73	
guggaagagg agaacagc	18
<210> 74	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 74	
gcuguucucg ucucccacag ggguccacau ggcaac	36
<210> 75	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 75	
guggaagagg agaacaacgc	20
<210> 76	
<211> 38	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 76	
gcguuguucu cgucucccac agggguccac auggcaac	38
<210> 77	
<211> 20	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 77	
guggaagagg agaacaaugc	20
<210> 78	
<211> 38	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 78	
gcuuuuuuu cgucucccac agggguccac auggcaac	38
<210> 79	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 79	
guggaagagu agaccac	17
<210> 80	
<211> 35	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 80	
guggucuagu cuccacaggg guccacaug gcaac	35
<210> 81	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 81	
guggaagagg agaacgc	17
<210> 82	

<211>	35	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	82	
	gcguucucgu cuccacagg guccacaug gcaac	35
<210>	83	
<211>	43	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	83	
	auguuguucu cgucuccucg acaccagggg uccacaugga aac	43
<210>	84	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	84	
	ggugggugga agaggagaac a	21
<210>	85	
<211>	39	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	85	
	uguucucguc ucccacccac caggggucca cauggcaac	39
<210>	86	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	86	
	ggugggugga agaggagaac g	21

<210>	87	
<211>	39	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	87	
	cguucucguc ucccacccac caggggucca cauggcaac	39
<210>	88	
<211>	27	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	88	
	ggugggugga acaggacaac aaauaugc	27
<210>	89	
<211>	45	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	89	
	gcauauuguu gucgugucc acccaccagg gguccacaug gcaac	45
<210>	90	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	90	
	ggugggugga acaggagaac a	21
<210>	91	
<211>	39	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	91	

uguucucgug ucccacccac caggggucca cauggcaac	39
<210> 92	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 92	
ggugggugga acaggagaac g	21
<210> 93	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 93	
cguucucgug ucccacccac caggggucca cauggcaac	39
<210> 94	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 94	
ggugggugga agaggagaac auaugc	27
<210> 95	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 95	
gcauguuguu cucgucuccc acccaccagg gguccacaug gaaac	45
<210> 96	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	

<400> 96	
gc <u>au</u> auuuuu <u>cucguc</u> uccc acccaccagg gguccacaug gaaac	45
<210> 97	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 97	
uguuc <u>ucguc</u> ucccacccac caggggucca cauggaaac	39
<210> 98	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 98	
cguuc <u>ucguc</u> ucccacccac caggggucca cauggaaac	39
<210> 99	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 99	
gc <u>au</u> auuuuu cuag <u>uc</u> uccc acccaggggu ccacauggaa ac	42
<210> 100	
<211> 45	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 100	
gc <u>au</u> auuuuu guc <u>guc</u> uccc acccaccagg gguccacaug gaaac	45
<210> 101	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 合成的	
<400> 101	
uguucucgug ucccacccac caggggucca cauggaaac	39
<210> 102	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 102	
cguucucgug ucccacccac caggggucca cauggaaac	39
<210> 103	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 103	
ggguggaaga ggagaacaau augc	24
<210> 104	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 104	
gcauauuguu cucgucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 105	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 105	
gcguauuguu cuagucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210> 106	
<211> 42	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>		
<223>	合成的	
<400>	106	
	gcguauuguu cucgucuccc acccaggggu ccacauggca ac	42
<210>	107	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	107	
	ggguggaaga ggagaacaau a	21
<210>	108	
<211>	39	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	108	
	uauuguucuc gucucccacc caggggucca cauggcaac	39
<210>	109	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	109	
	ggguggaaga ggagaacagc g	21
<210>	110	
<211>	39	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	110	
	cgcuguucuc gucucccacc caggggucca cauggcaac	39
<210>	111	
<211>	21	
<212>	RNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 111	
guguggaaga ggagaacagu g	21
<210> 112	
<211> 39	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 112	
cacuguuucuc gucucccacc caggggucca cauggcaac	39
<210> 113	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 113	
agggguccac auggaaac	18
<210> 114	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 114	
ggcucuccag gccccucc	18
<210> 115	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 115	
uguucucguc ucccaccac c	21
<210> 116	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 116	
uguucucguc uccucgacac c	21
<210> 117	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 117	
gcgauuuguu cucgucuccu cgacacc	27
<210> 118	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 118	
uuguucucgu cuccacacca cc	22
<210> 119	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 119	
gcauguuguu cucgucuccu cgacacc	27
<210> 120	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 120	
cguucucguc uccucgacac c	21
<210> 121	

<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 121	
gcauguuguu cuagucuccc accc	24
<210> 122	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 122	
gcguauuguu cuagucuccc accc	24
<210> 123	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 123	
gcguuguucu agucucccac cc	22
<210> 124	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 124	
auauuguuau aguaucuccac cc	22
<210> 125	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 125	
gcgauuuguu auaguaucucc accc	24

<210>	126	
<211>	25	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	126	
	auguuguuuau aguaucacac ccacc	25
<210>	127	
<211>	27	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	127	
	gcauguuguu auaguaucac acccacc	27
<210>	128	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	128	
	gcuaauuguu guaguaucac accc	24
<210>	129	
<211>	27	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	129	
	gcauguuguu guaguaucac acccacc	27
<210>	130	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	130	

gc <u>auau</u> guu guag <u>u</u> ccc accc	24
<210> 131	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 131	
c <u>g</u> uuc <u>u</u> guc ucccac	16
<210> 132	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 132	
gc <u>g</u> uuc <u>u</u> guc cucccac	17
<210> 133	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 133	
c <u>g</u> uuc <u>u</u> guc uccc <u>ac</u> cc	18
<210> 134	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 134	
c <u>g</u> uuc <u>u</u> guc uccc <u>ac</u> ccac c	21
<210> 135	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	

<400> 135	
cggucuaguc ucccac	16
<210> 136	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 136	
cggucuaguc ucccaccc	18
<210> 137	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 137	
uggucuaguc ucccac	16
<210> 138	
<211> 17	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 138	
guggucuagu cucccac	17
<210> 139	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 139	
uguucucguc ucccac	16
<210> 140	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 合成的	
<400> 140	
guuguucucg ucucccac	18
<210> 141	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 141	
gcuguucucg ucucccac	18
<210> 142	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 142	
gcuuguucu cgucucccac	20
<210> 143	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 143	
gcauguucu cgucucccac	20
<210> 144	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 144	
cacuguucuc gucucccacc c	21
<210> 145	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

<220>		
<223>	合成的	
<400>	145	
	cgcuuuucuc gucucccacc c	21
<210>	146	
<211>	27	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	146	
	gcauguuguu cucgucuccc acccacc	27
<210>	147	
<211>	27	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	147	
	gcauauuguu cucgucuccc acccacc	27
<210>	148	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	148	
	uauuguucuc gucucccacc c	21
<210>	149	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	149	
	gcauauuguu cucgucuccc accc	24
<210>	150	
<211>	24	
<212>	RNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 150	
gcguauuguu cucgucuccc accc	24
<210> 151	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 151	
gcgauauuguu cuagucucac accc	24
<210> 152	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 152	
gcauguuguu cuagucucac accc	24
<210> 153	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 153	
gcgauauuguu guagucuccc accc	24
<210> 154	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 154	
gcauguuguu guagucuccc accc	24
<210> 155	
<211> 24	

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 155	
gcauguuguu auagucuccc accc	24
<210> 156	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 156	
gcgauuuguu auagucuccc accc	24
<210> 157	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 157	
gcguuguuau agucucccac ccacc	25
<210> 158	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 158	
auguuguucu cgucuccacc	20
<210> 159	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 159	
auguuguuau aguauccacc	20
<210> 160	

<211> 18	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 160	
uggucucguc ucccaccc	18
<210> 161	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 161	
gcuaauuguu gucguguccc acccacc	27
<210> 162	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 162	
uguucucgug ucccaccac c	21
<210> 163	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 163	
cguucucgug ucccaccac c	21
<210> 164	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 164	
gcuauguuau aguauccac cc	22

<210> 165	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 165	
gc <u>au</u> gu <u>u</u> gu <u>ag</u> u <u>au</u> ccc <u>ac</u> <u>cc</u>	22
<210> 166	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 166	
gg <u>u</u> ggg <u>u</u> gg <u>a</u> <u>ag</u> agg <u>a</u> g <u>a</u> ac	20
<210> 167	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 167	
gu <u>u</u> c <u>u</u> cg <u>u</u> cu <u>ccc</u> acc <u>cc</u> acc	20
<210> 168	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 168	
au <u>au</u> gu <u>u</u> cu <u>cg</u> u <u>cu</u> cc <u>u</u> cg <u>ac</u> acc	25
<210> 169	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 169	

gccatgtaga cccctt	16
<210> 170	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 170	
gccatgtgga cccctt	16
<210> 171	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的	
<400> 171	
ggaggggcct agggagcct	19

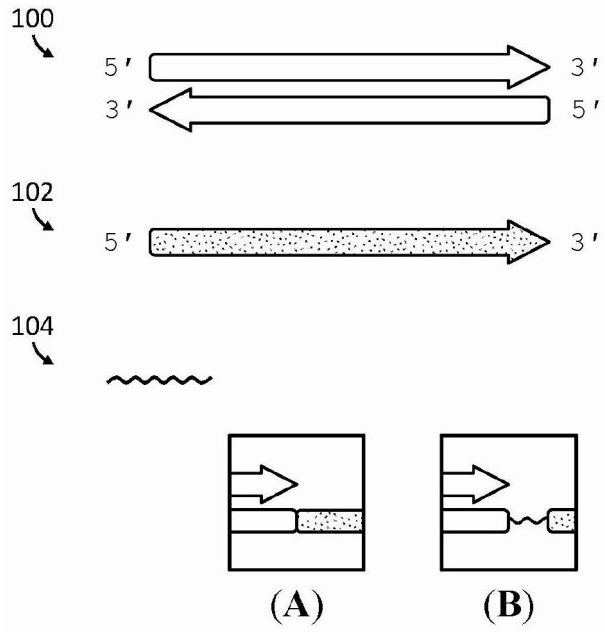


图1A

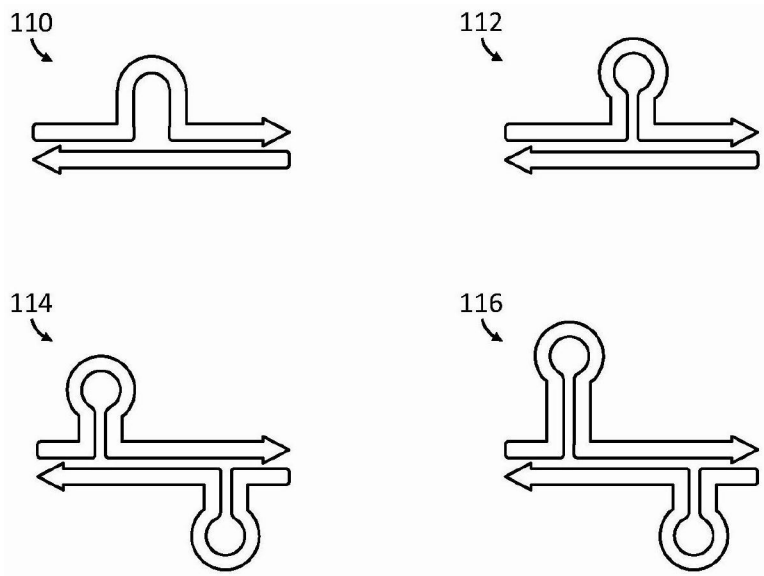


图1B

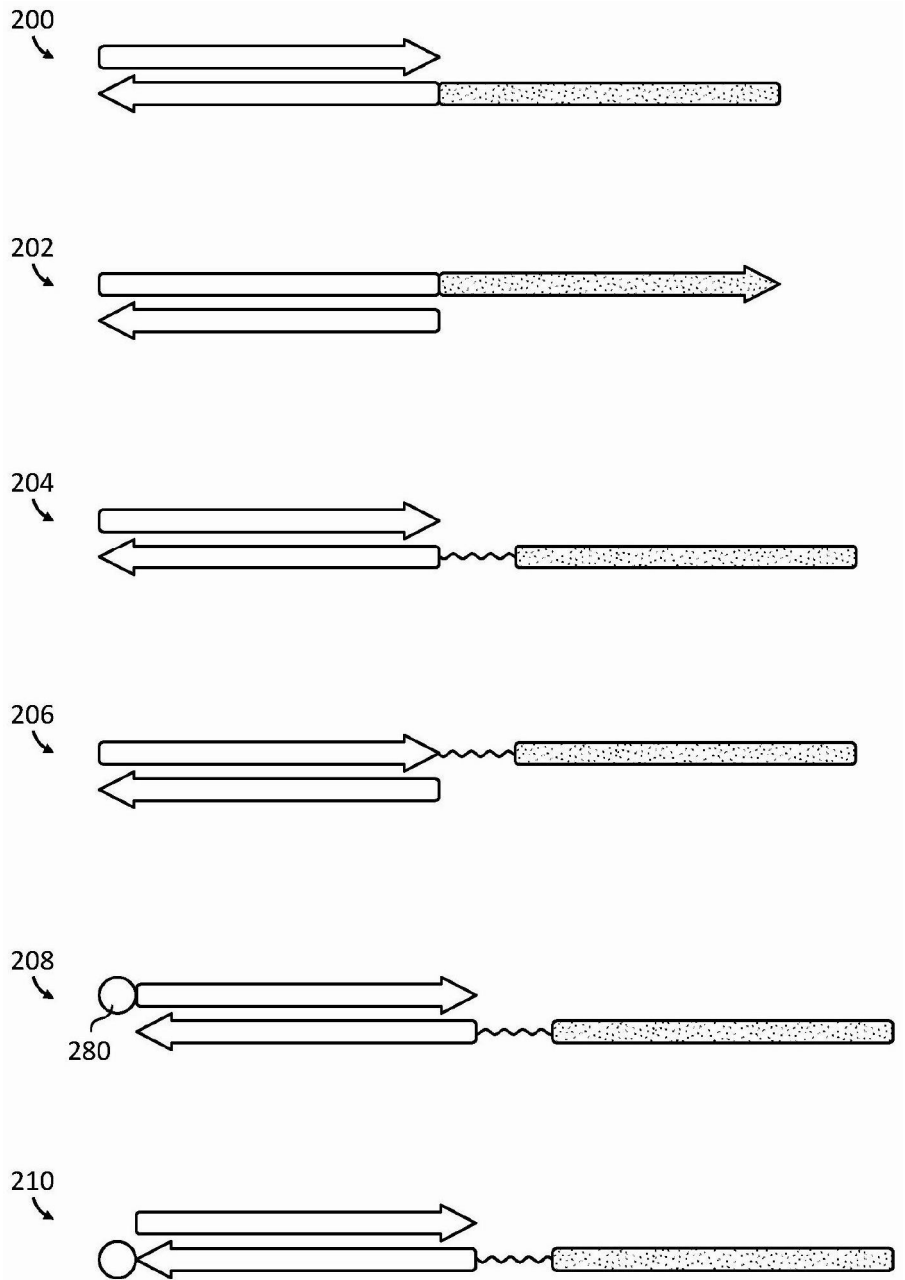


图2A

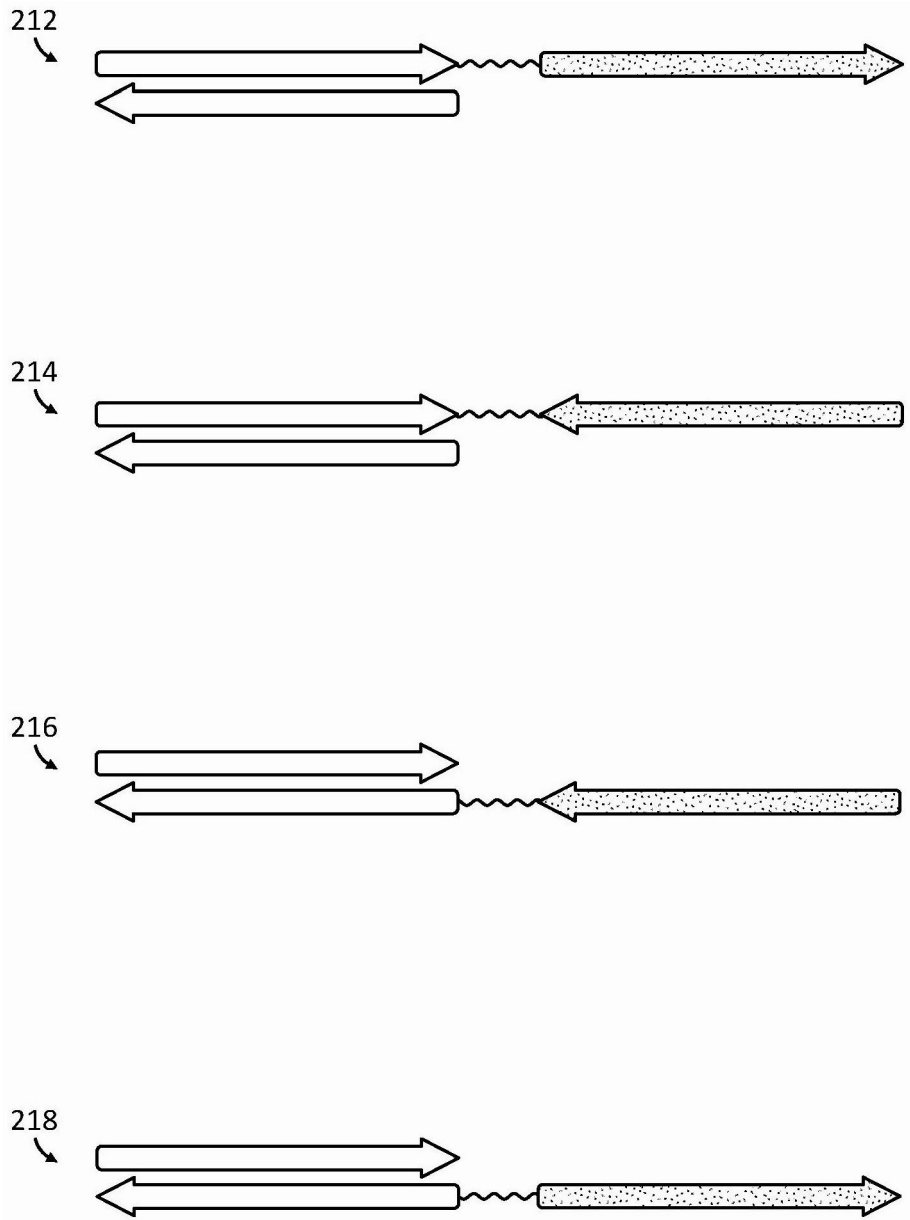


图2B

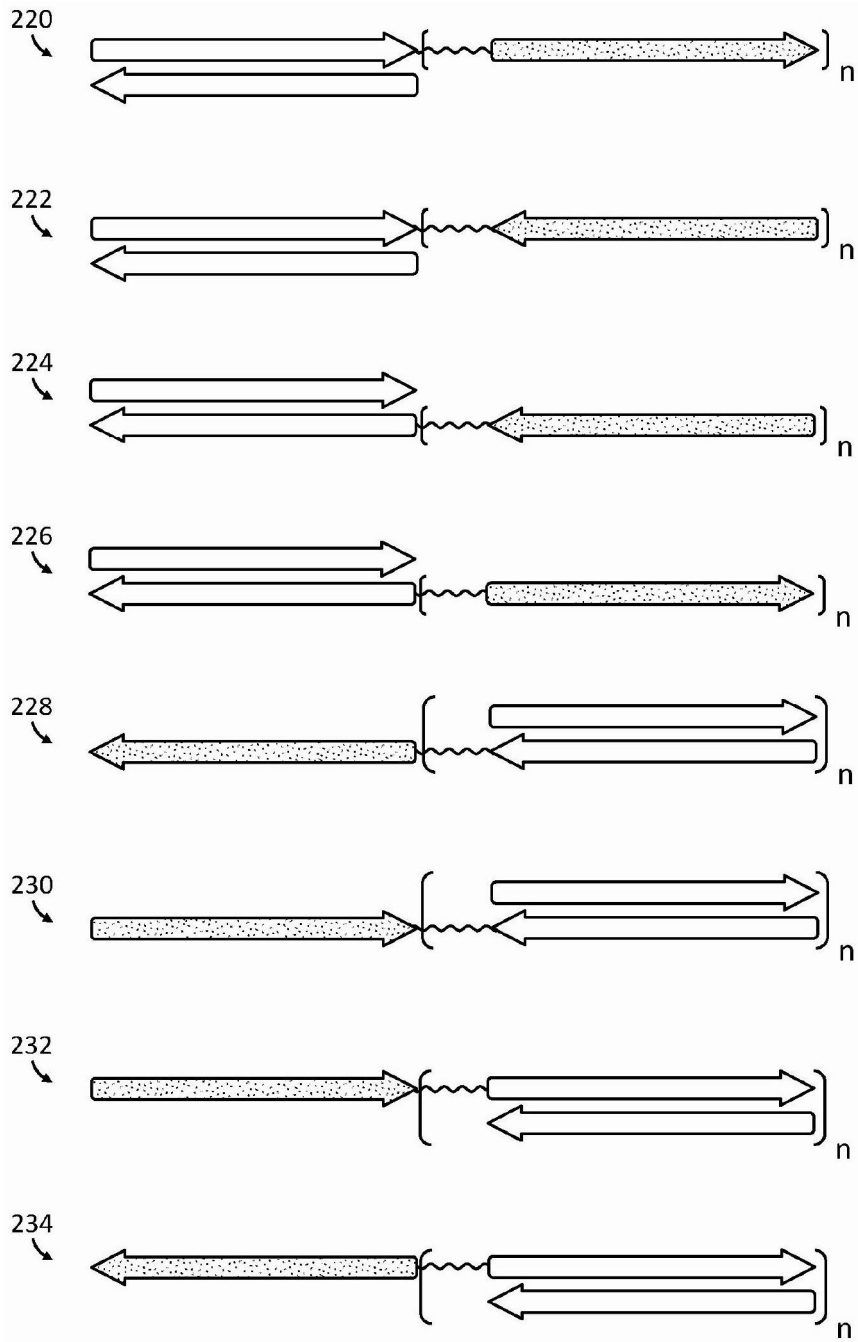


图2C

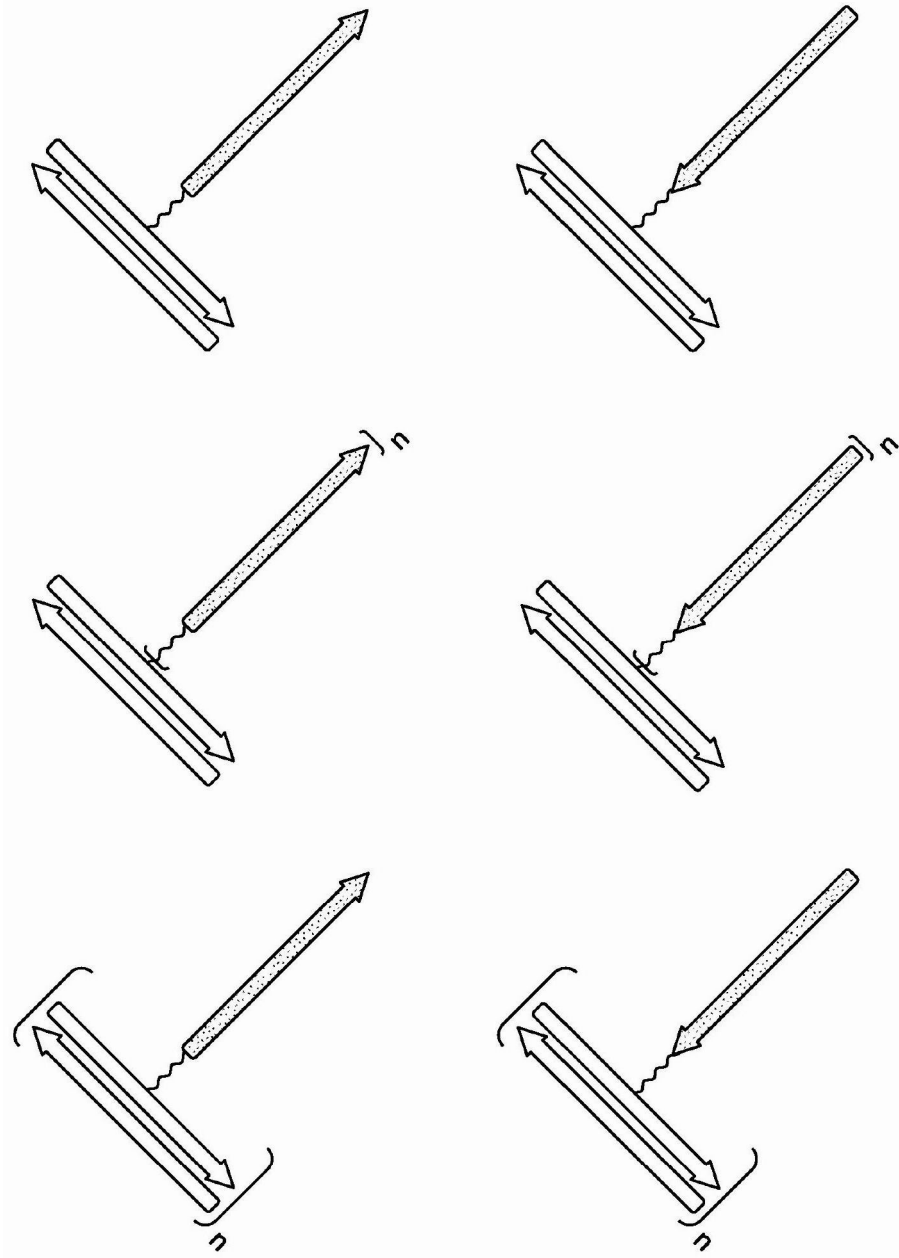


图2D

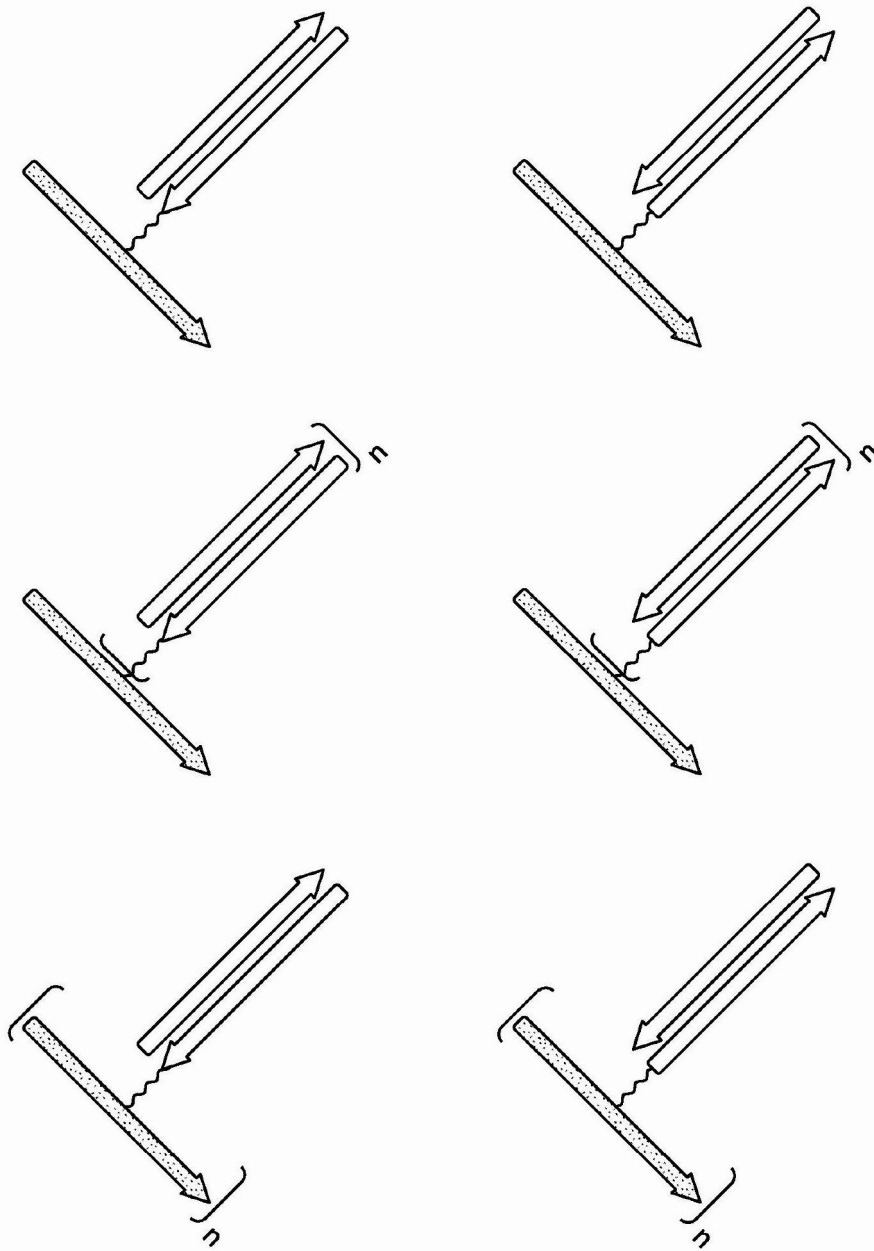


图2E

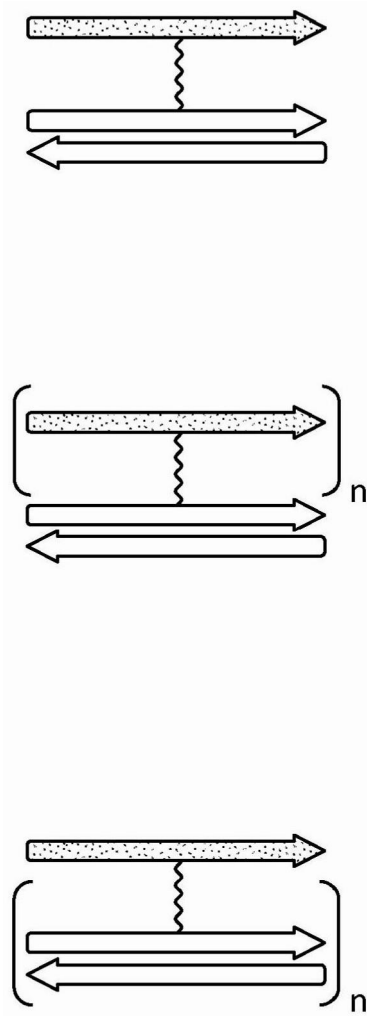


图2F

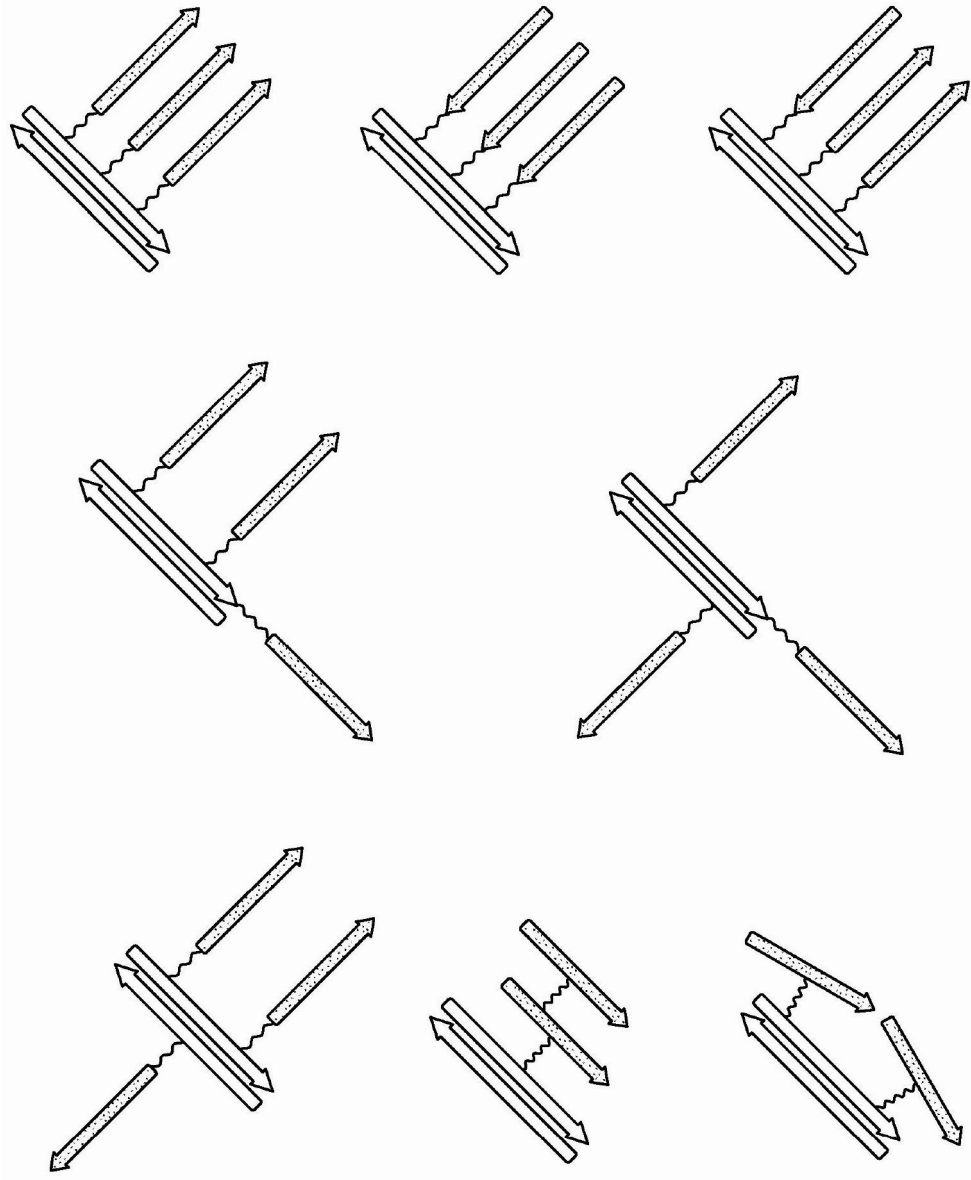


图2G

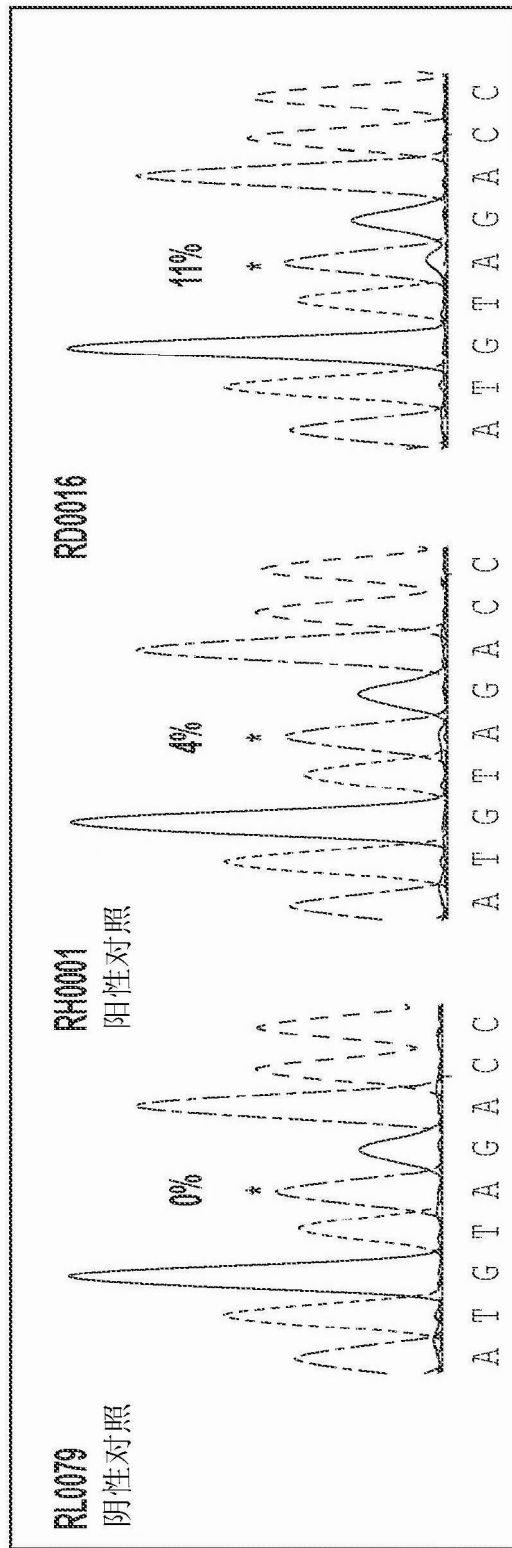


图3A

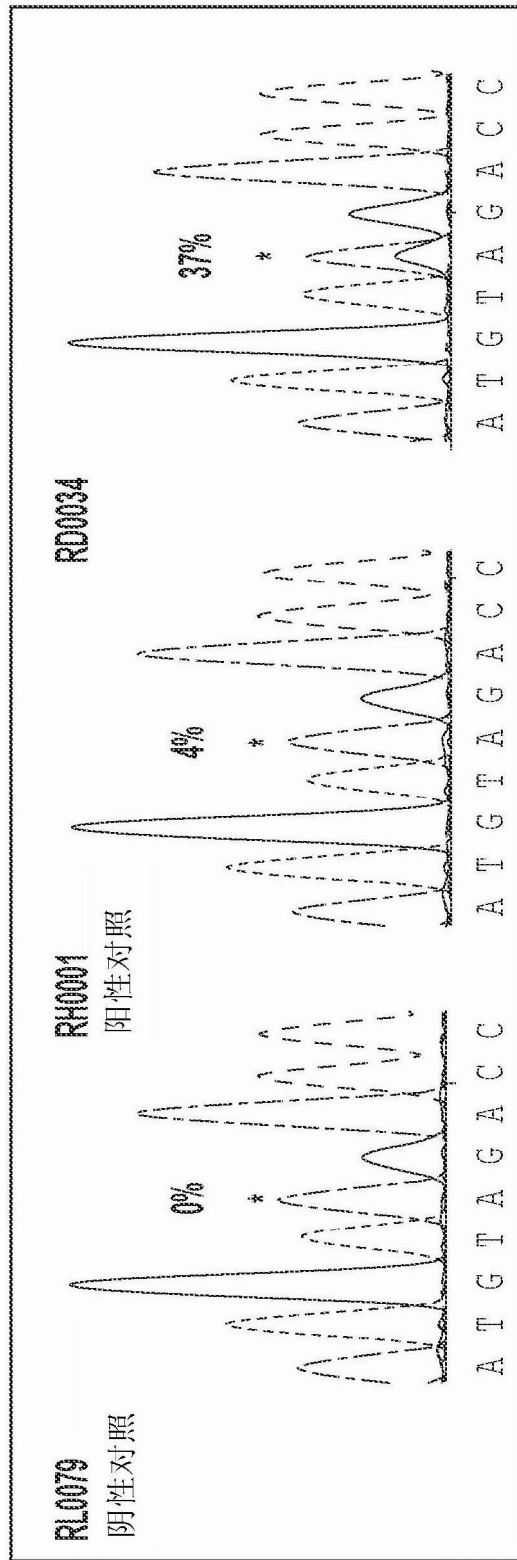


图3B

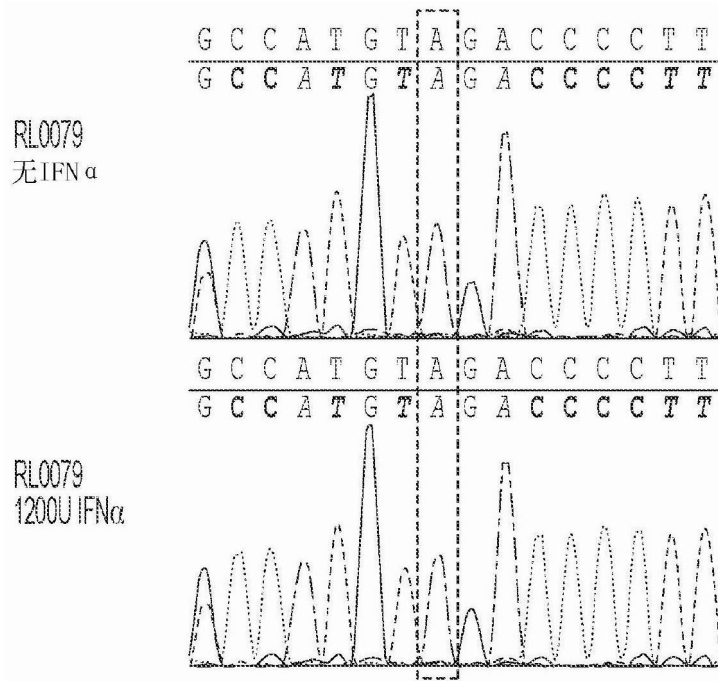


图4A

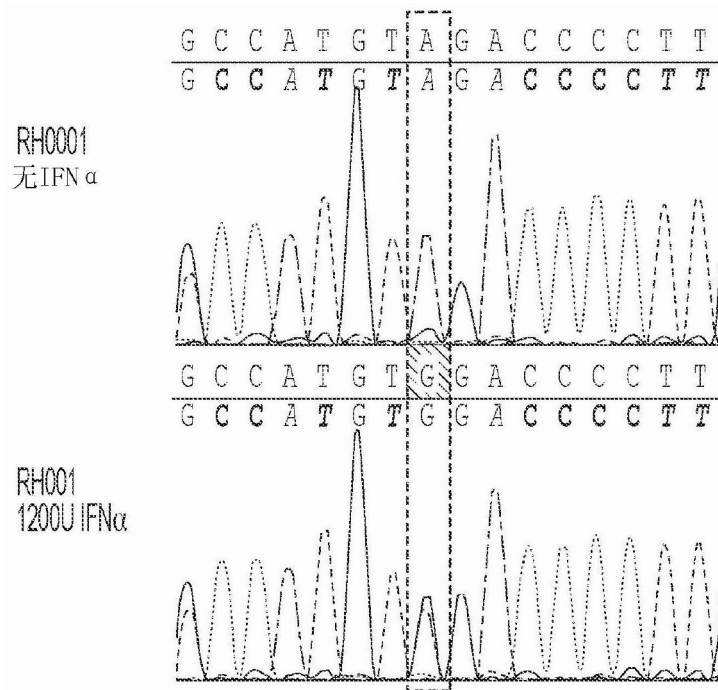


图4B

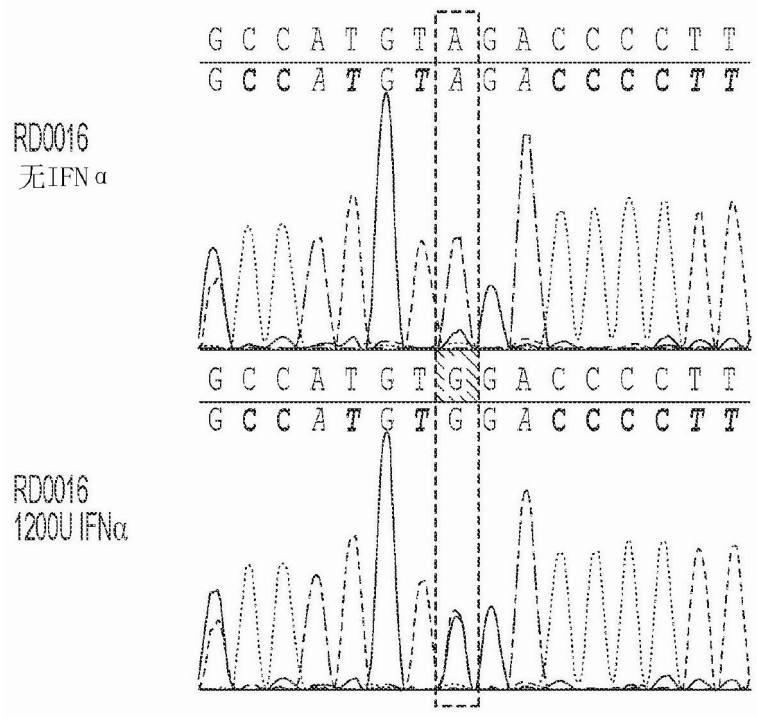


图4C

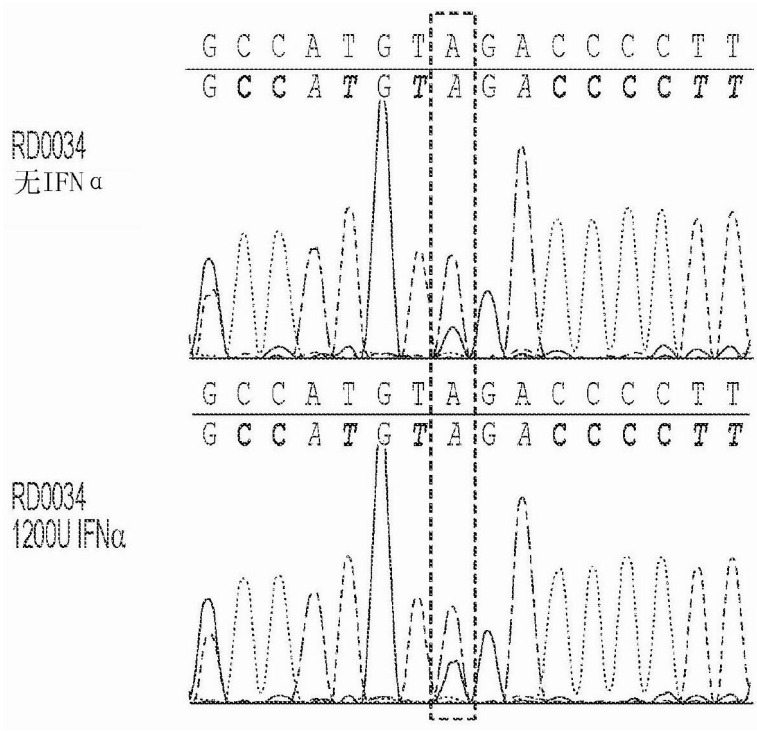


图4D

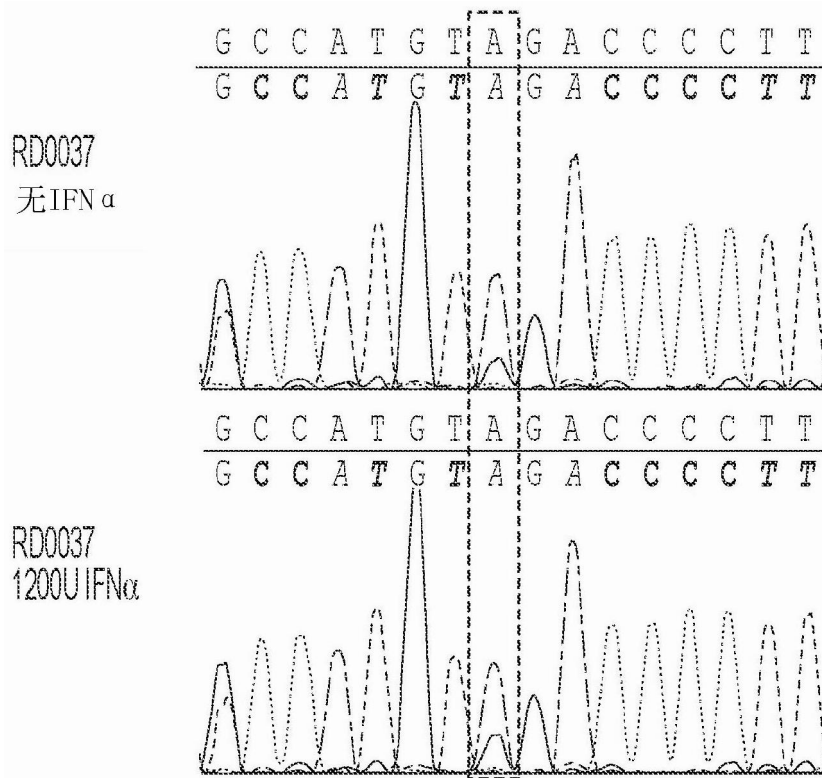


图4E

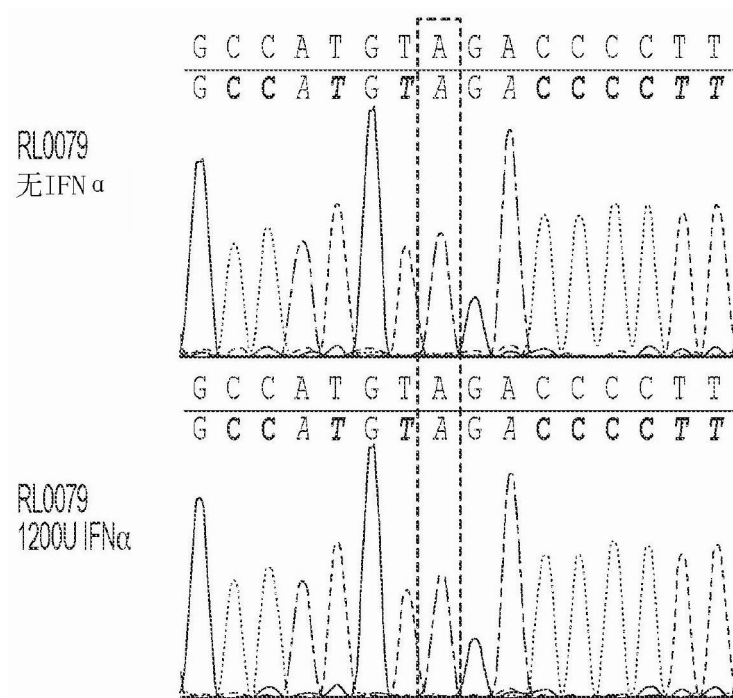


图5A

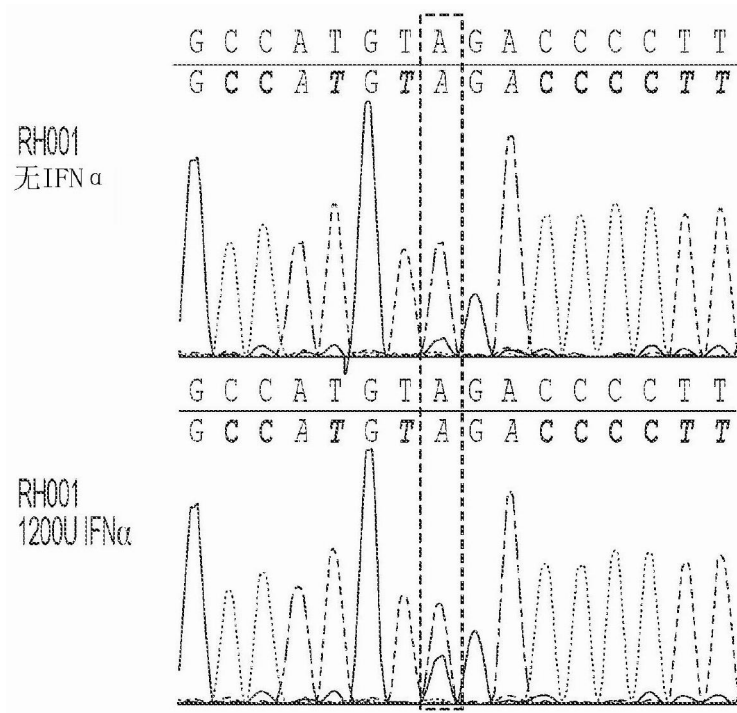


图5B

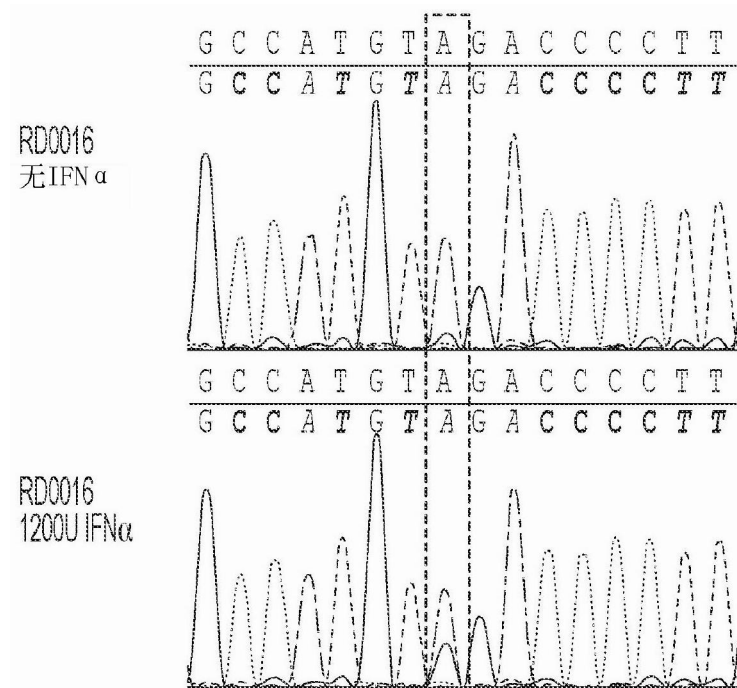


图5C

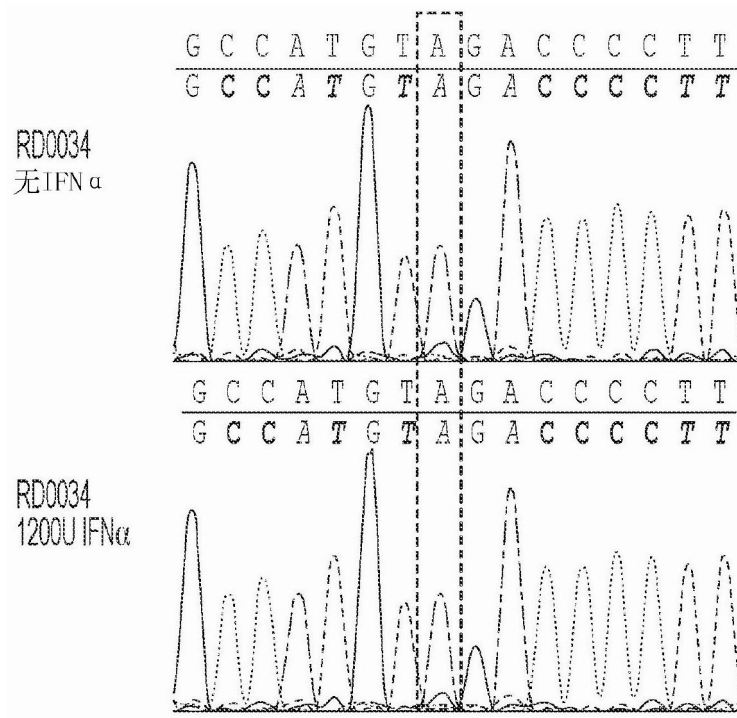


图5D

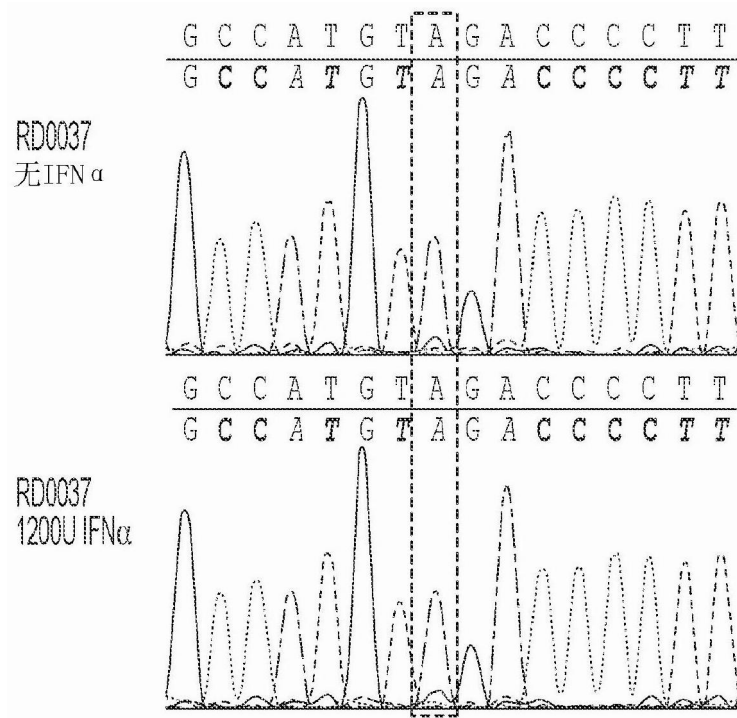


图5E

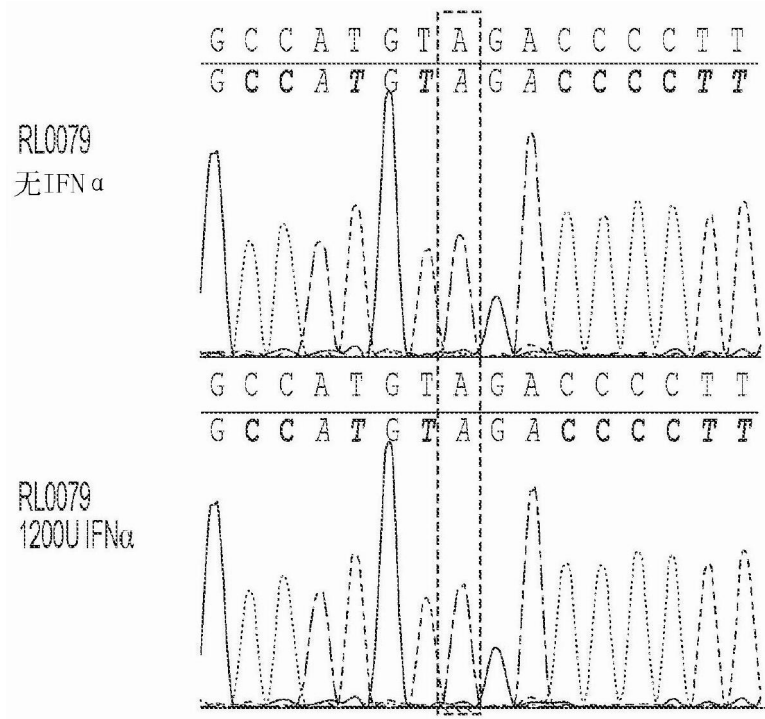


图6A

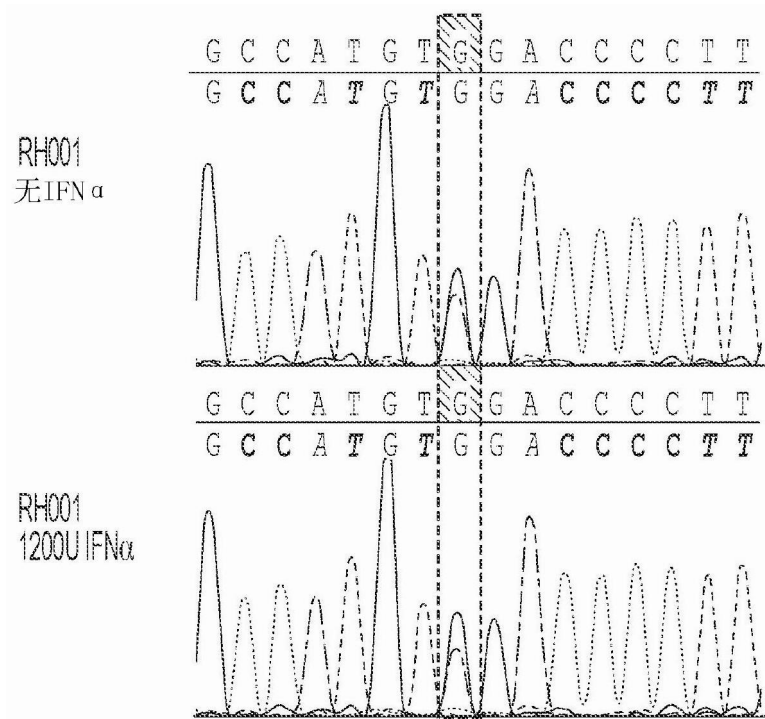


图6B

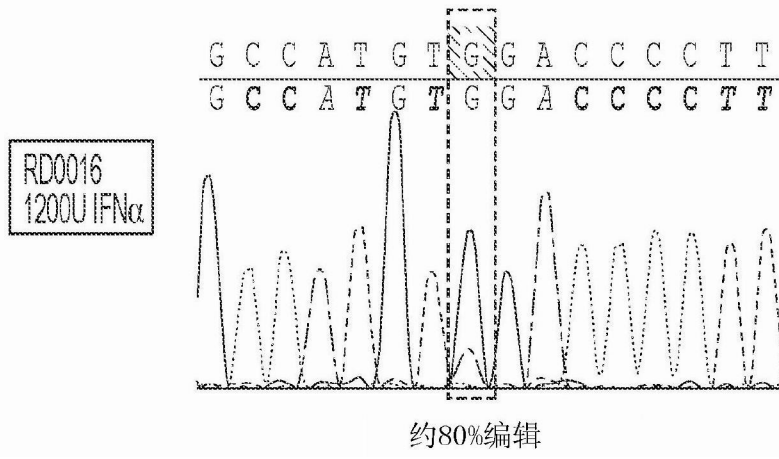


图6C

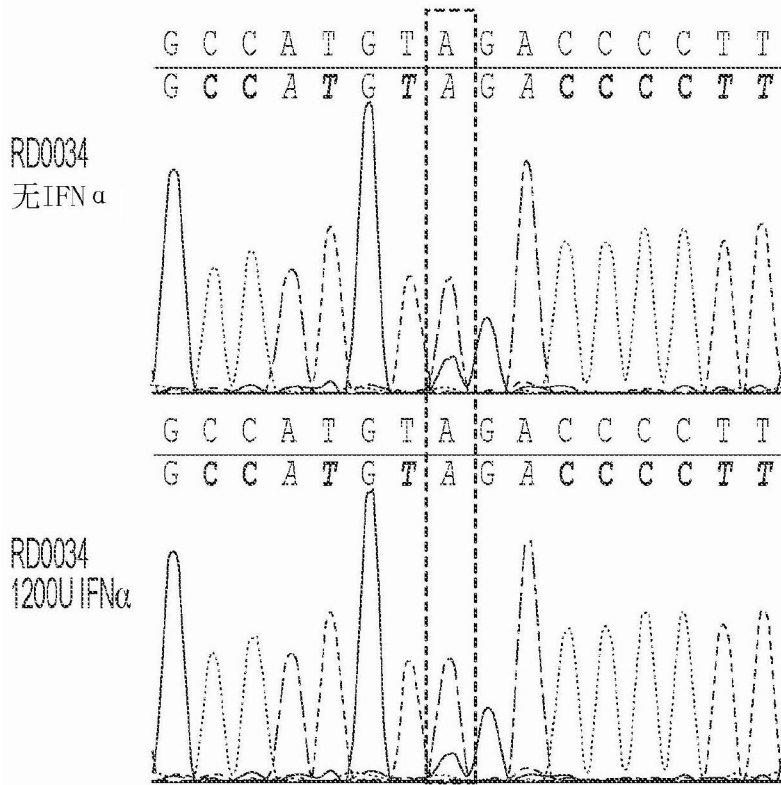


图6D

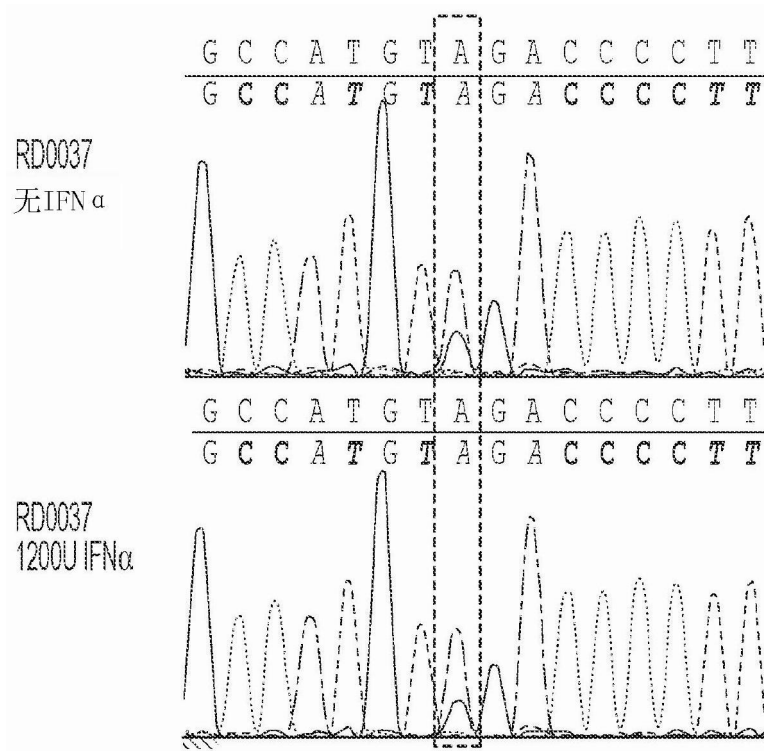


图6E

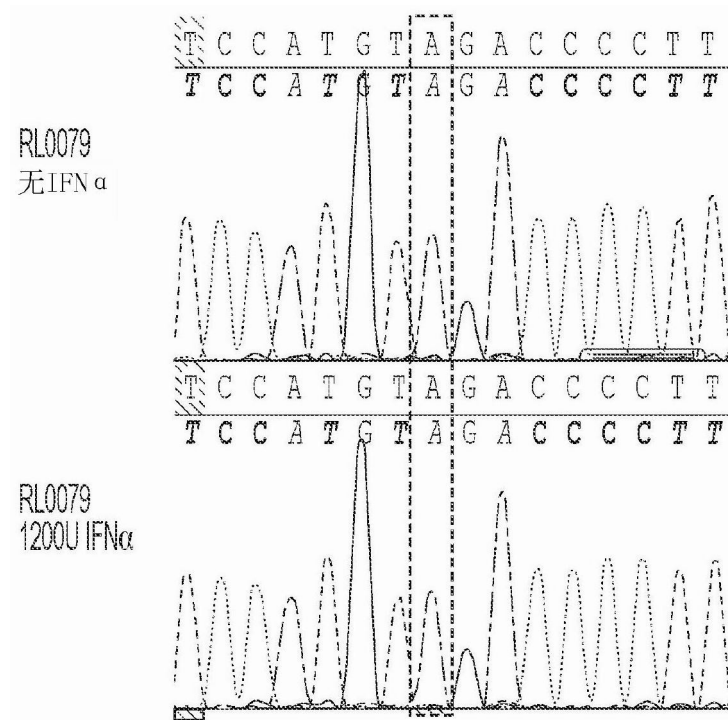


图7A

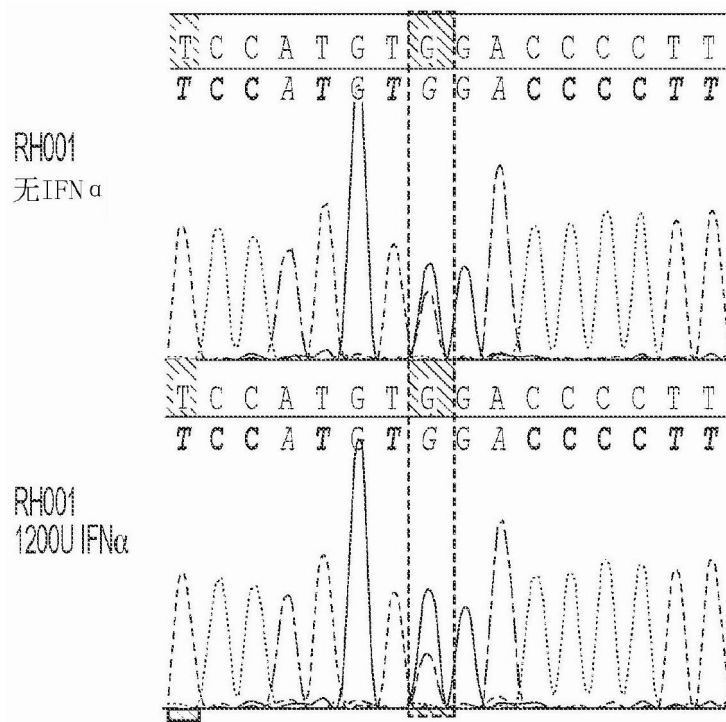


图7B

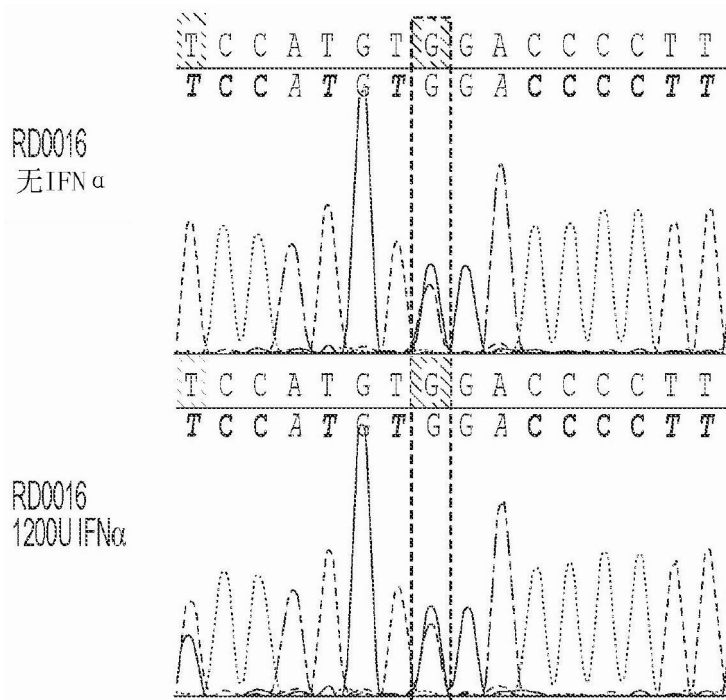


图7C

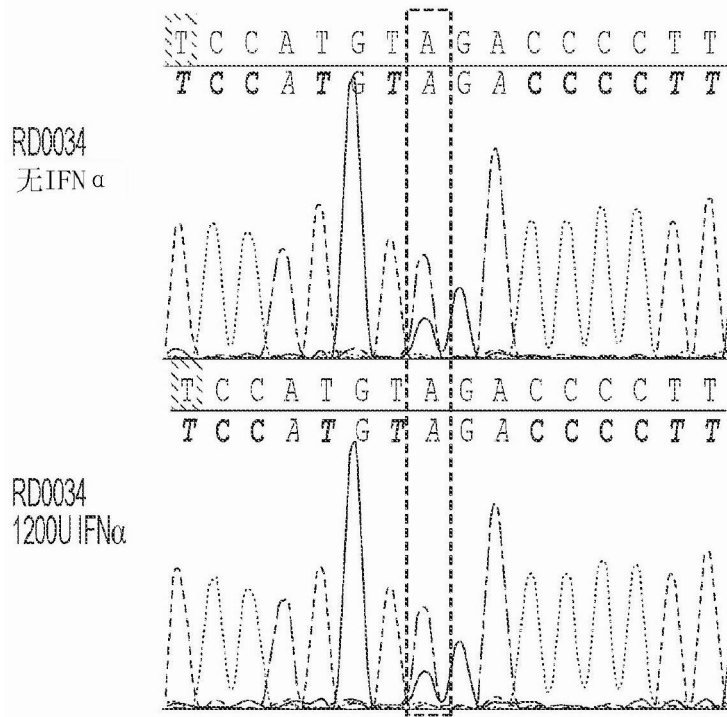


图7D

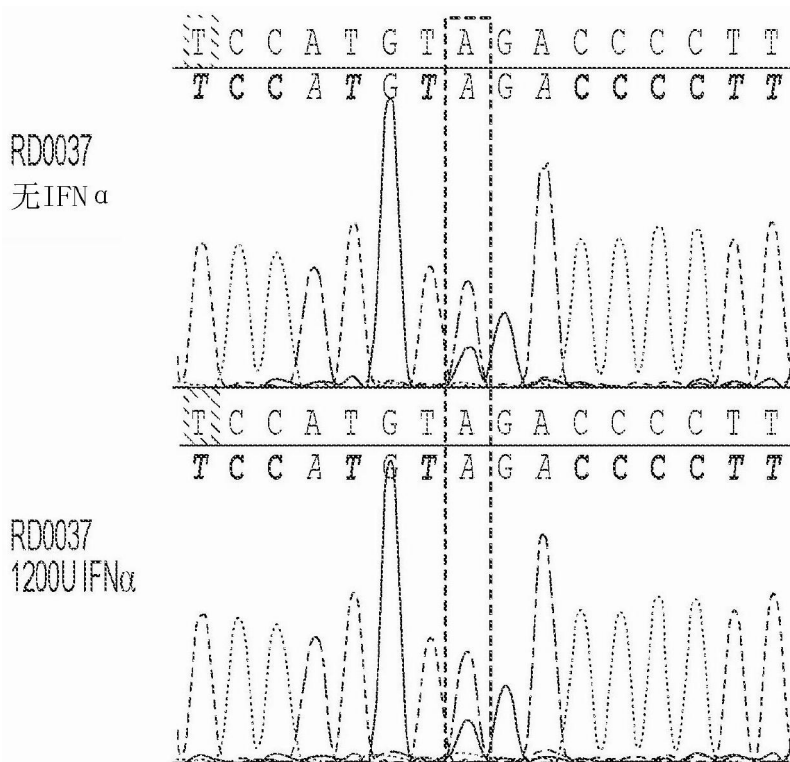


图7E

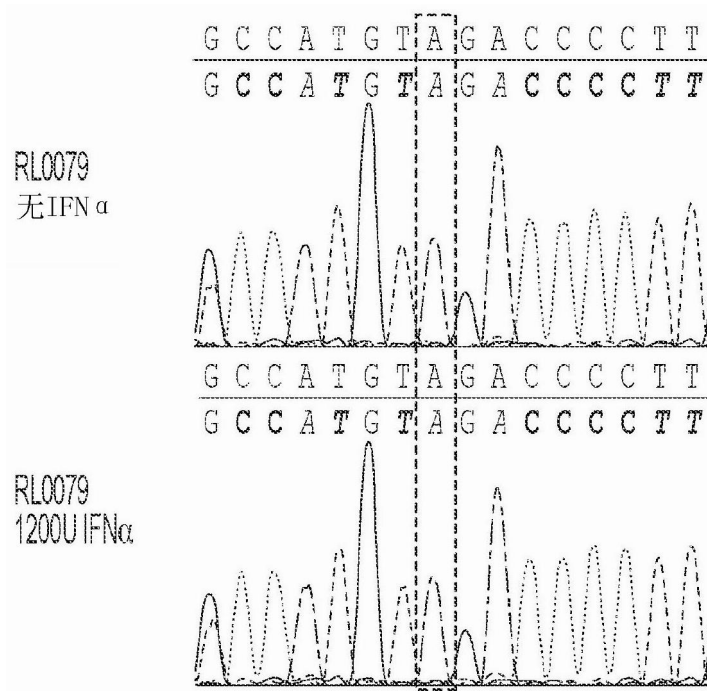


图8A

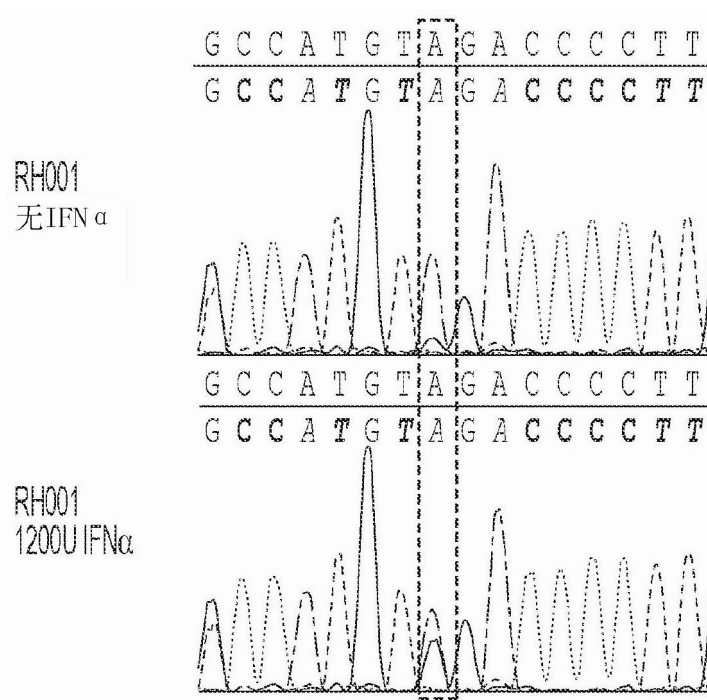


图8B

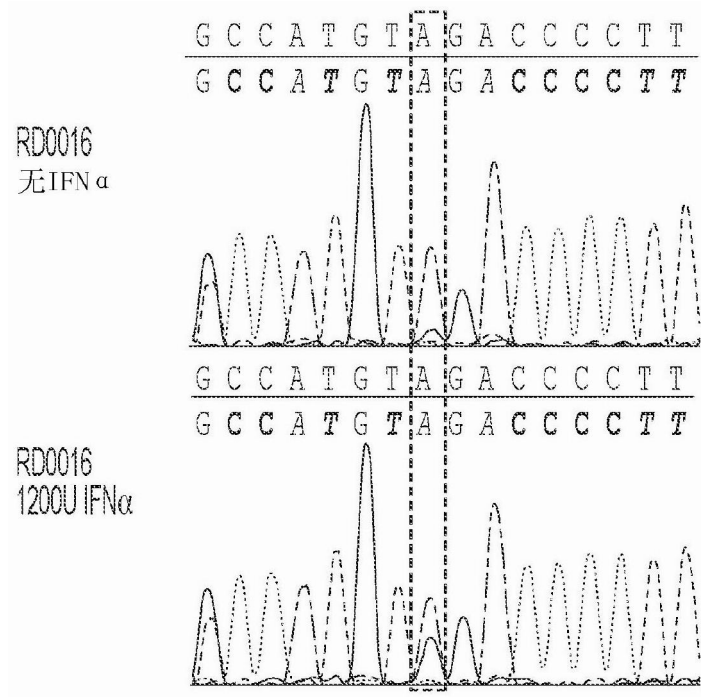


图8C

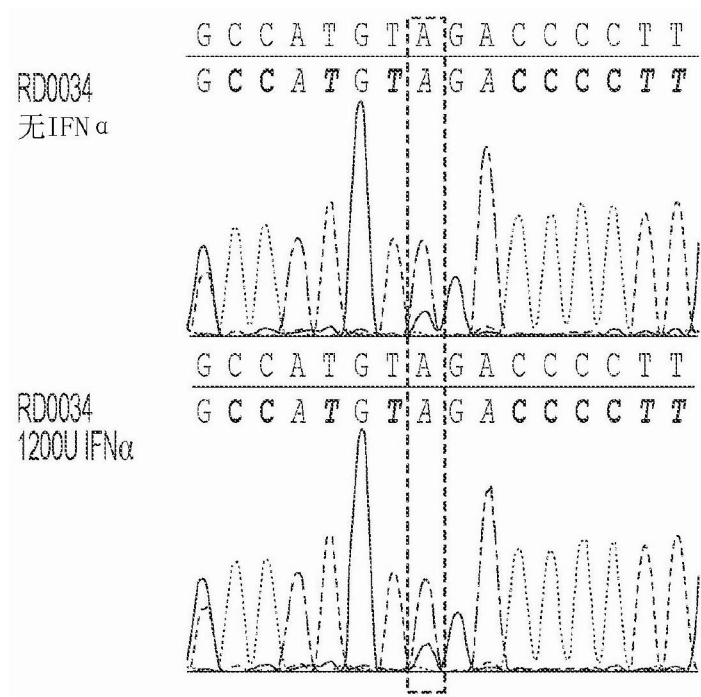


图8D

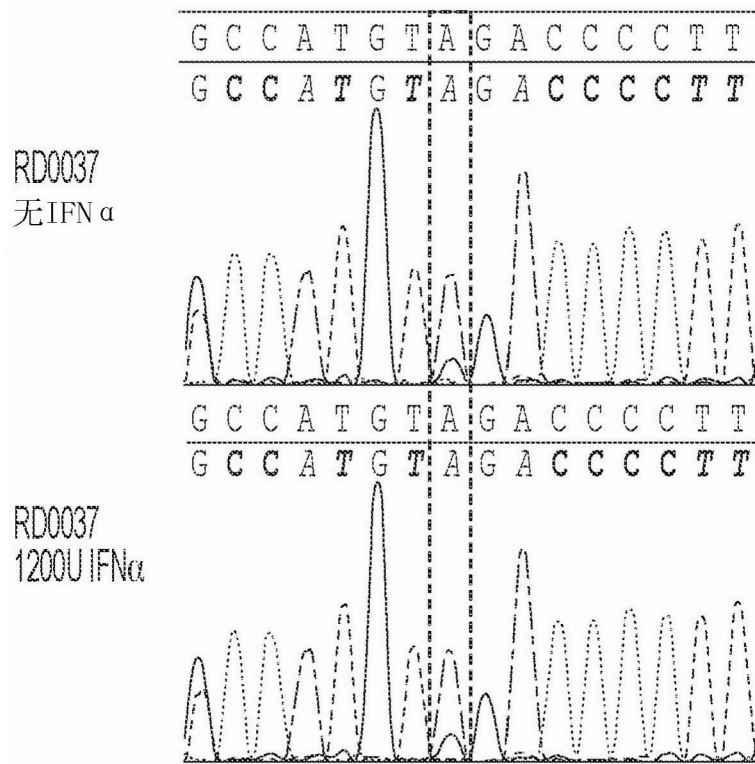


图8E

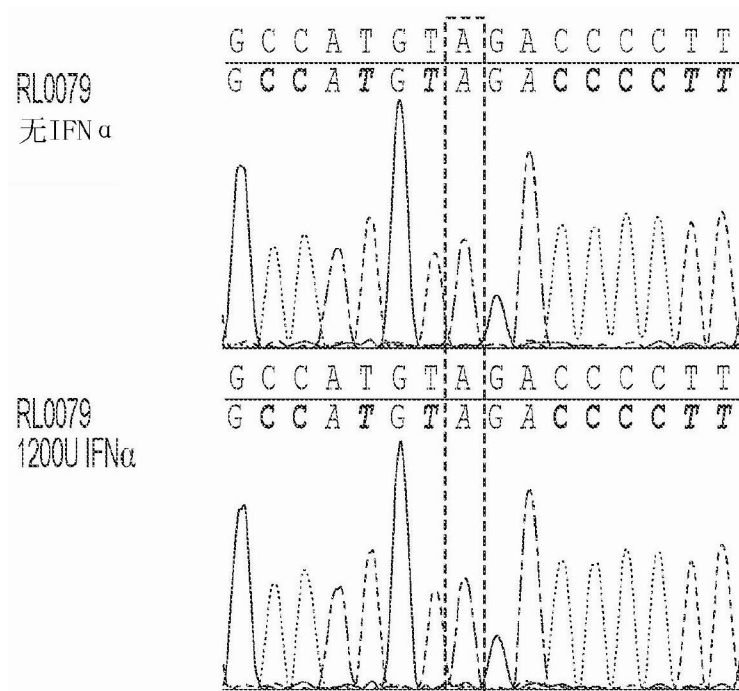


图9A

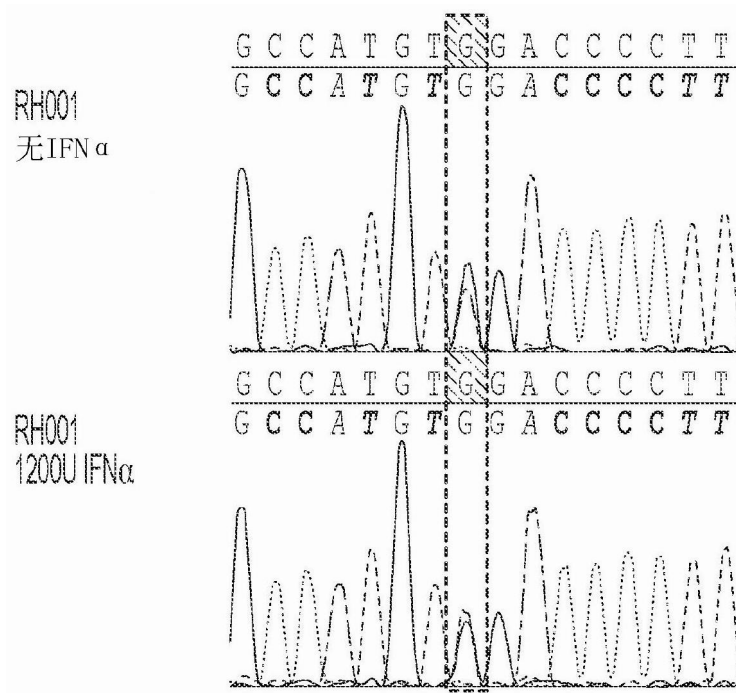


图9B

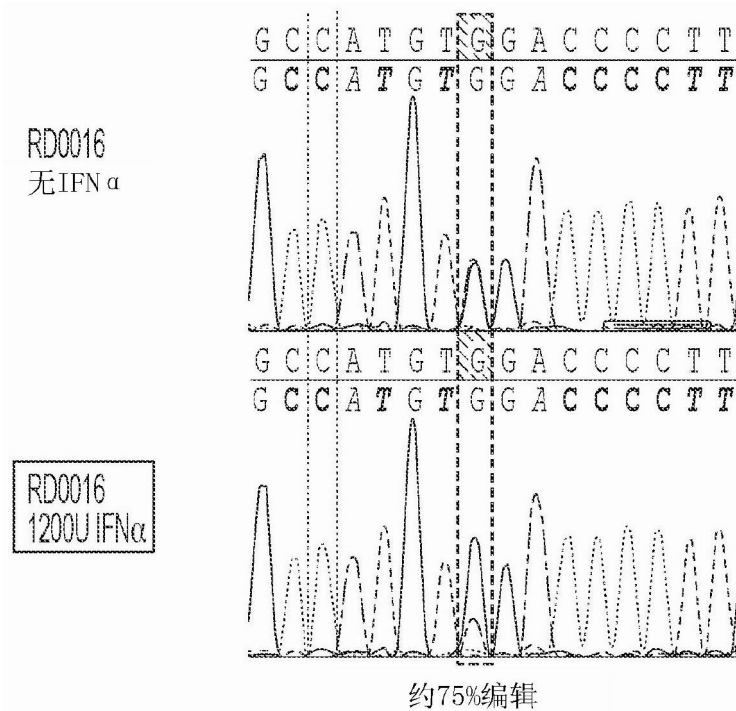


图9C

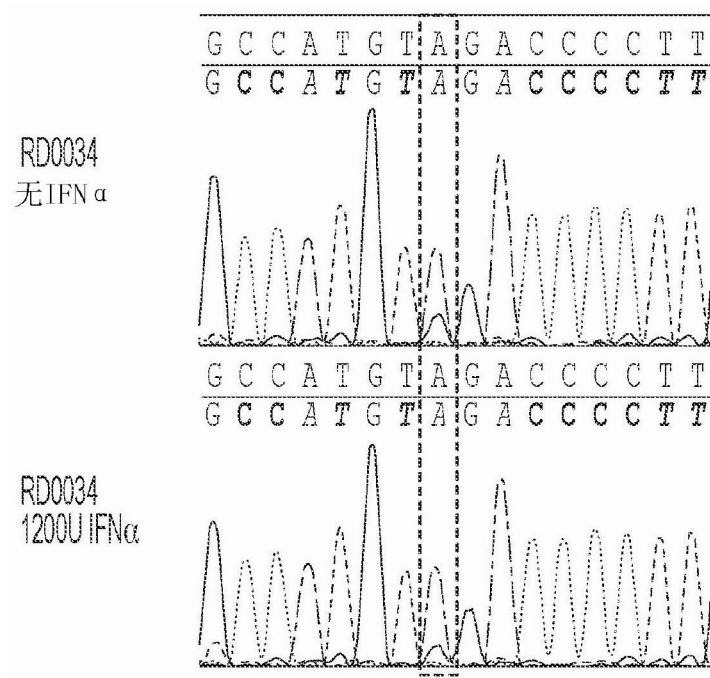


图9D

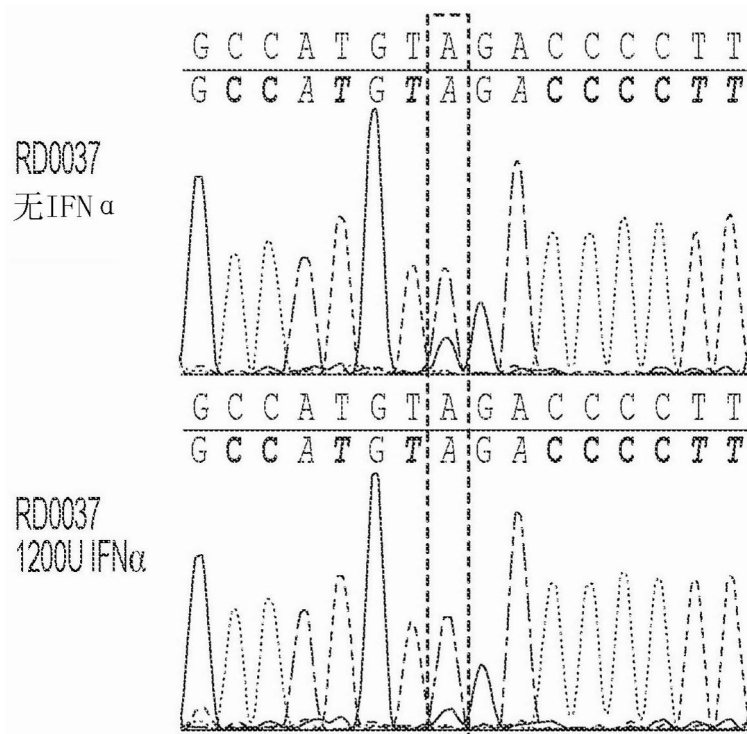


图9E

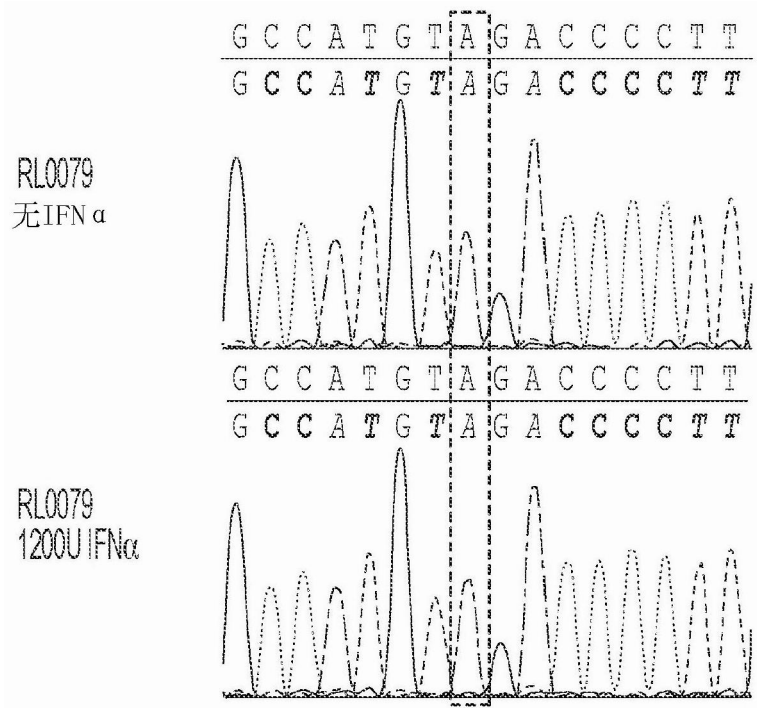


图10A

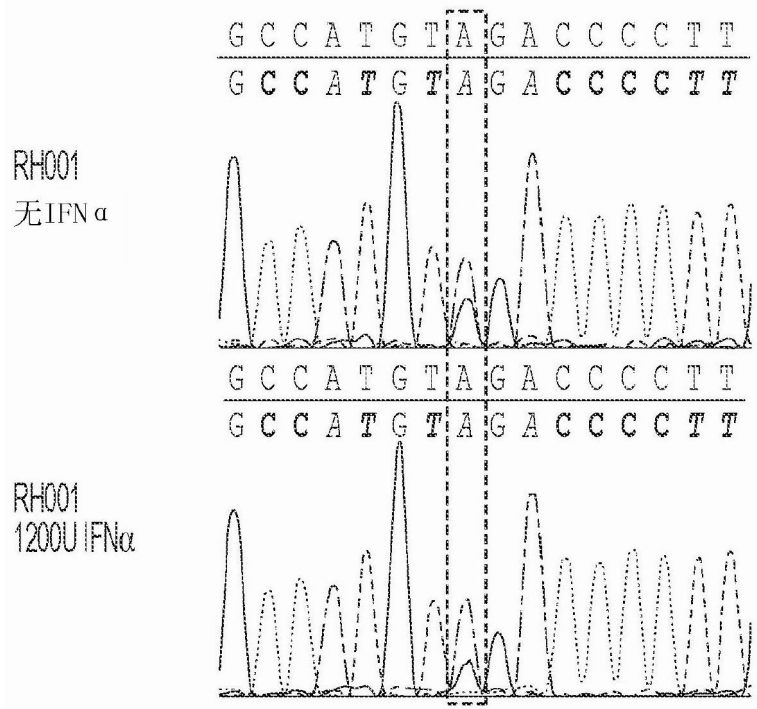


图10B

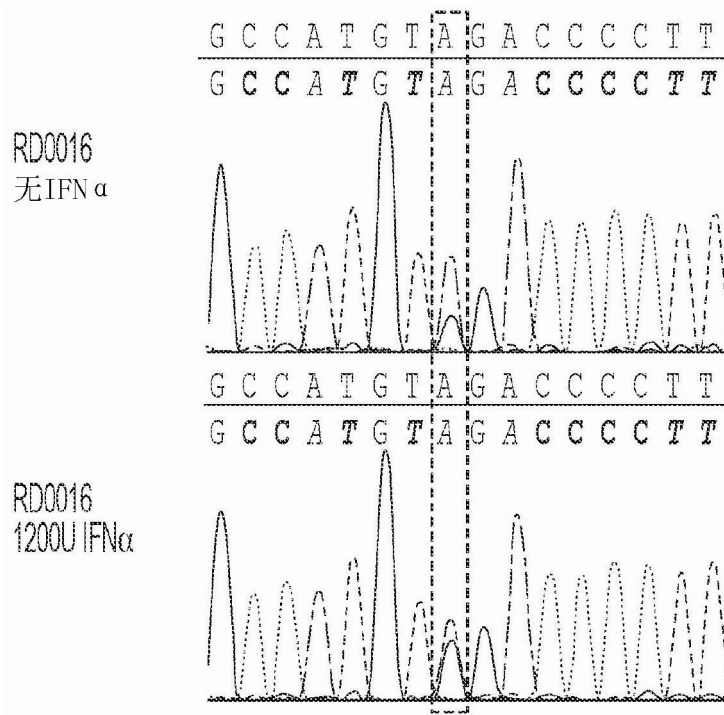


图10C

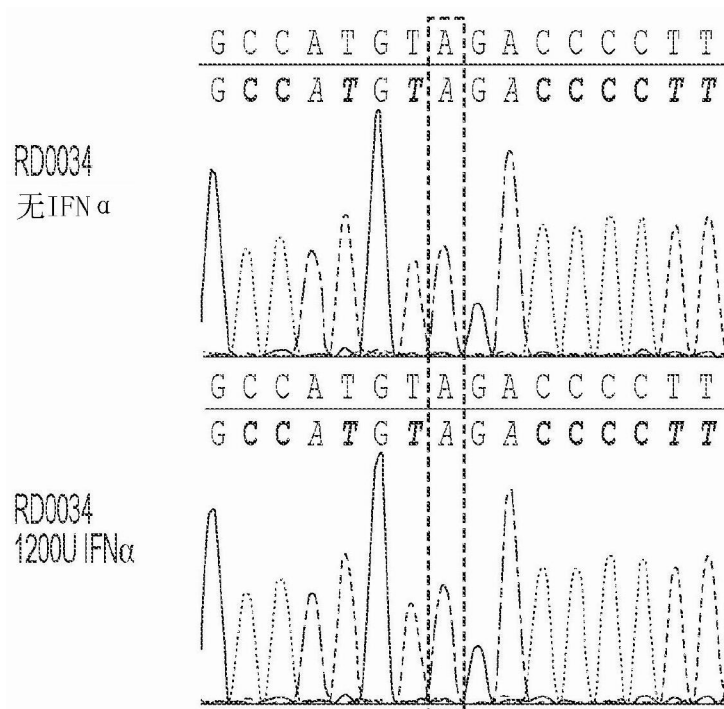


图10D

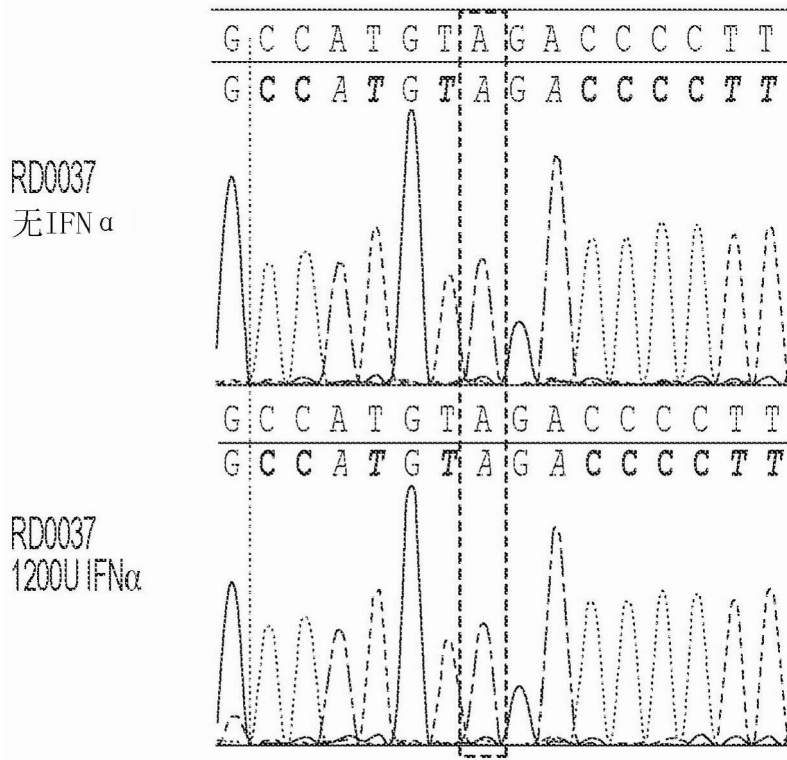


图10E

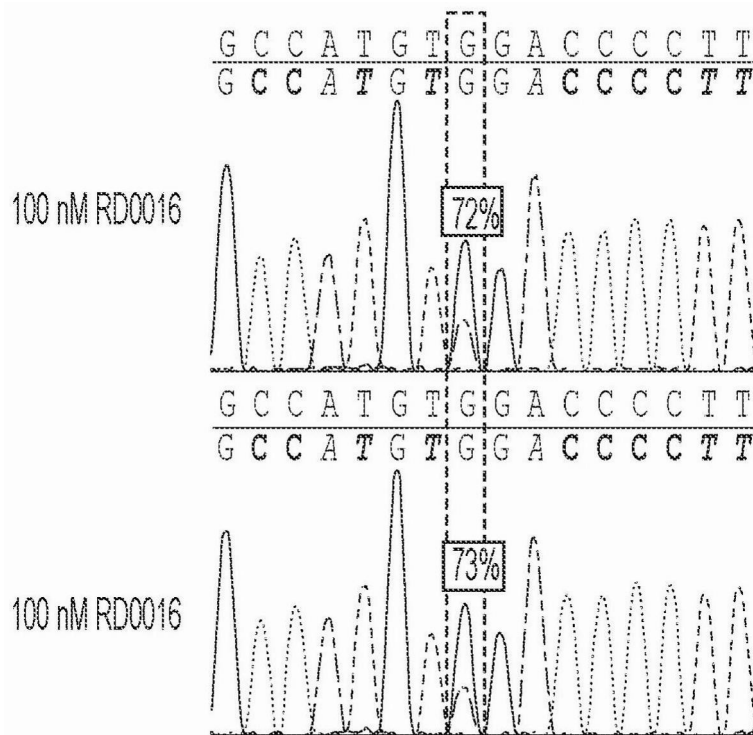


图11A

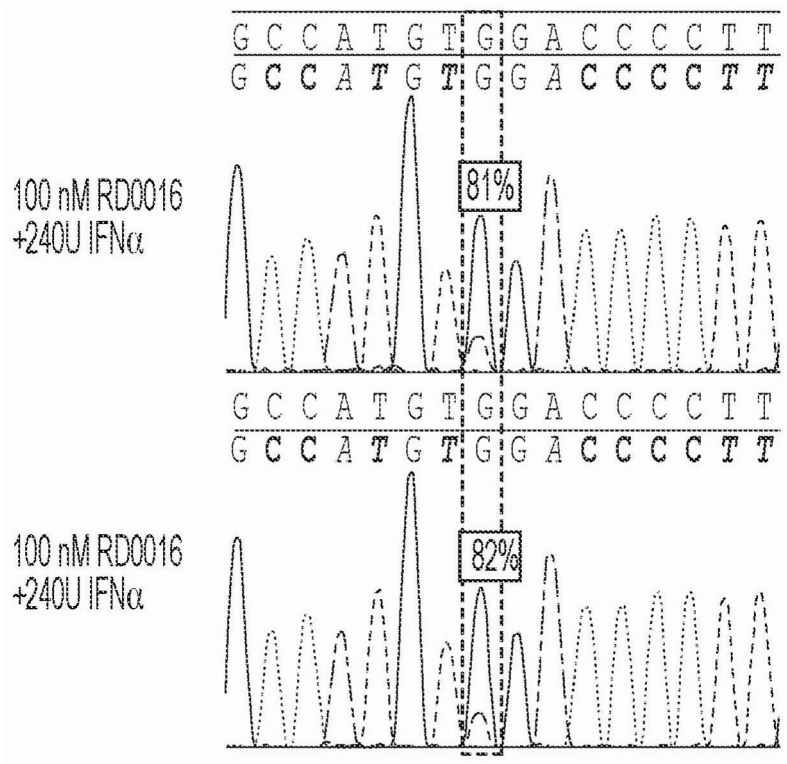


图11B

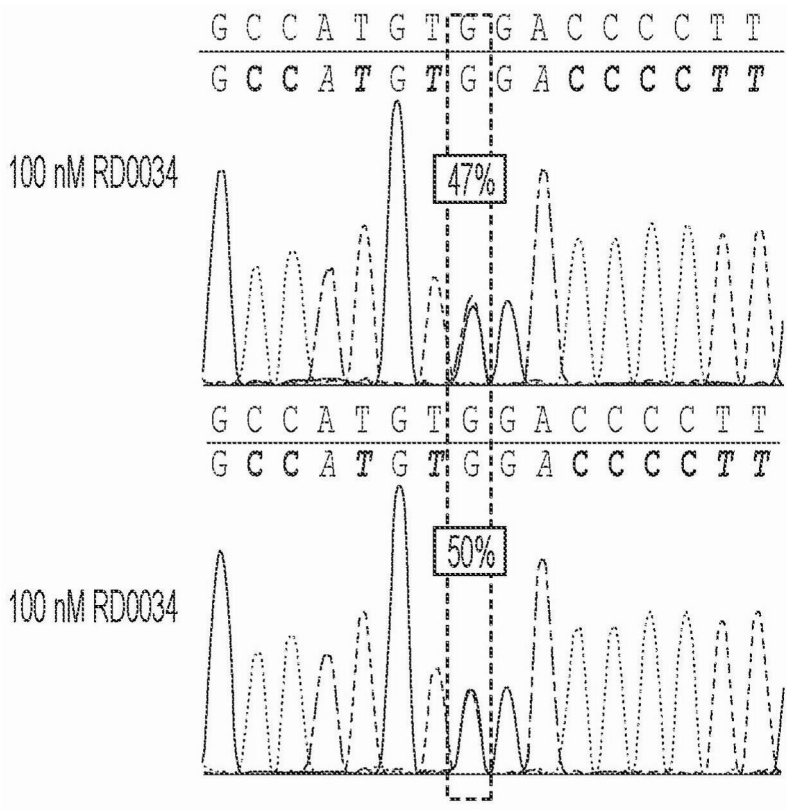


图11C

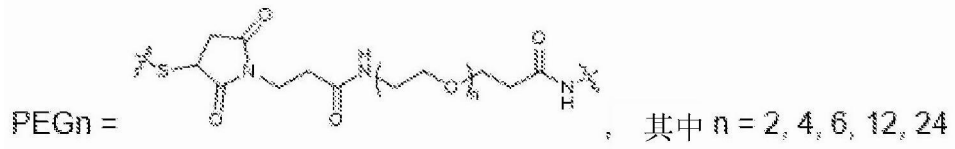


图12A

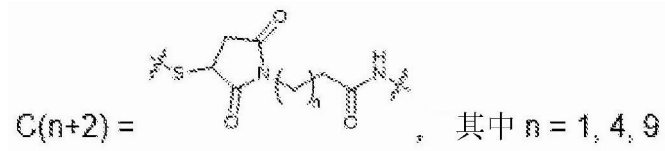


图12B

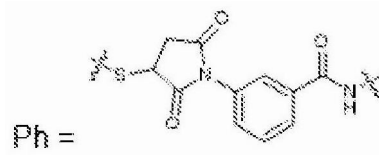


图12C

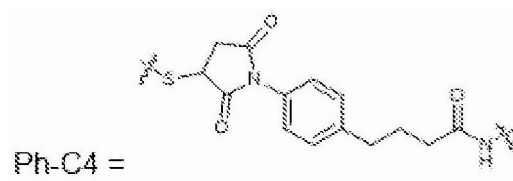


图12D

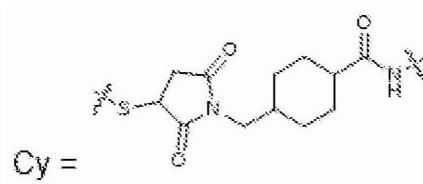


图12E

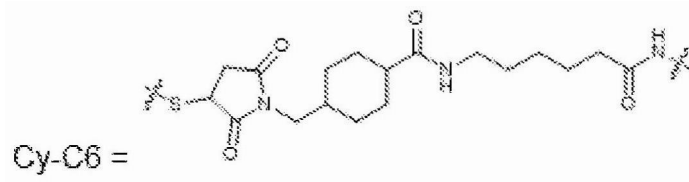


图12F

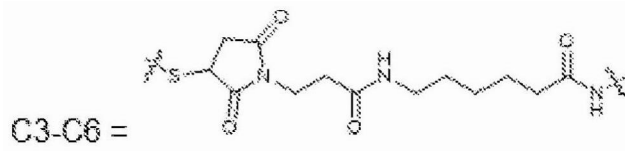


图12G

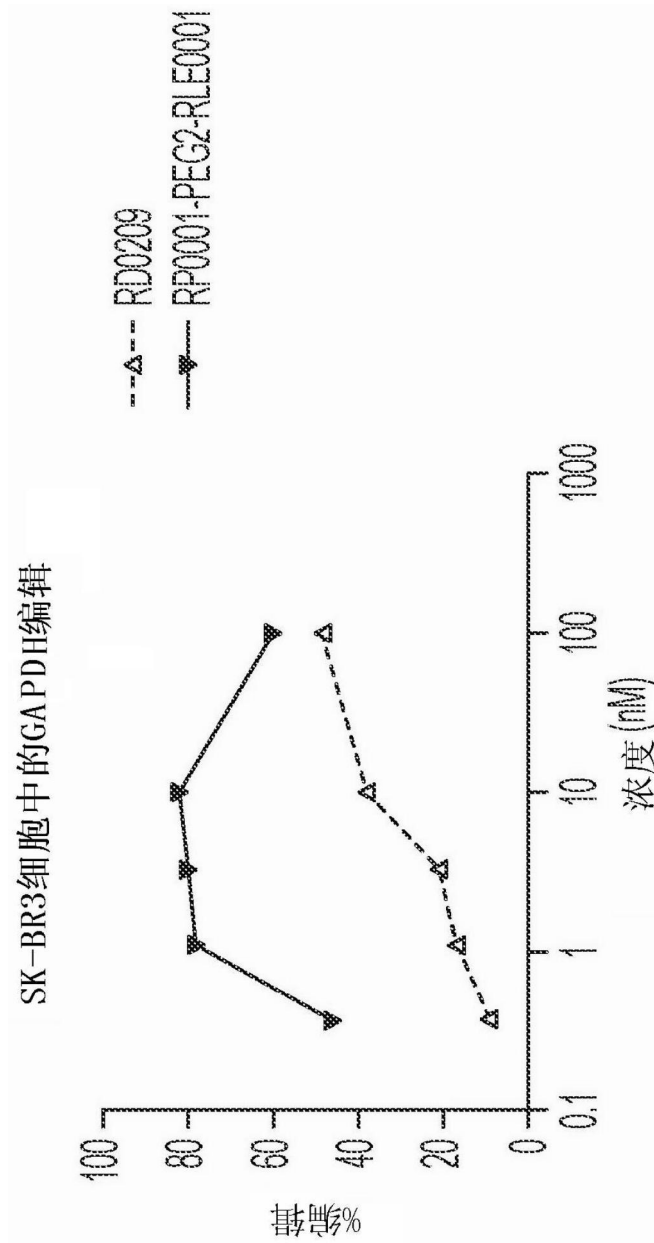
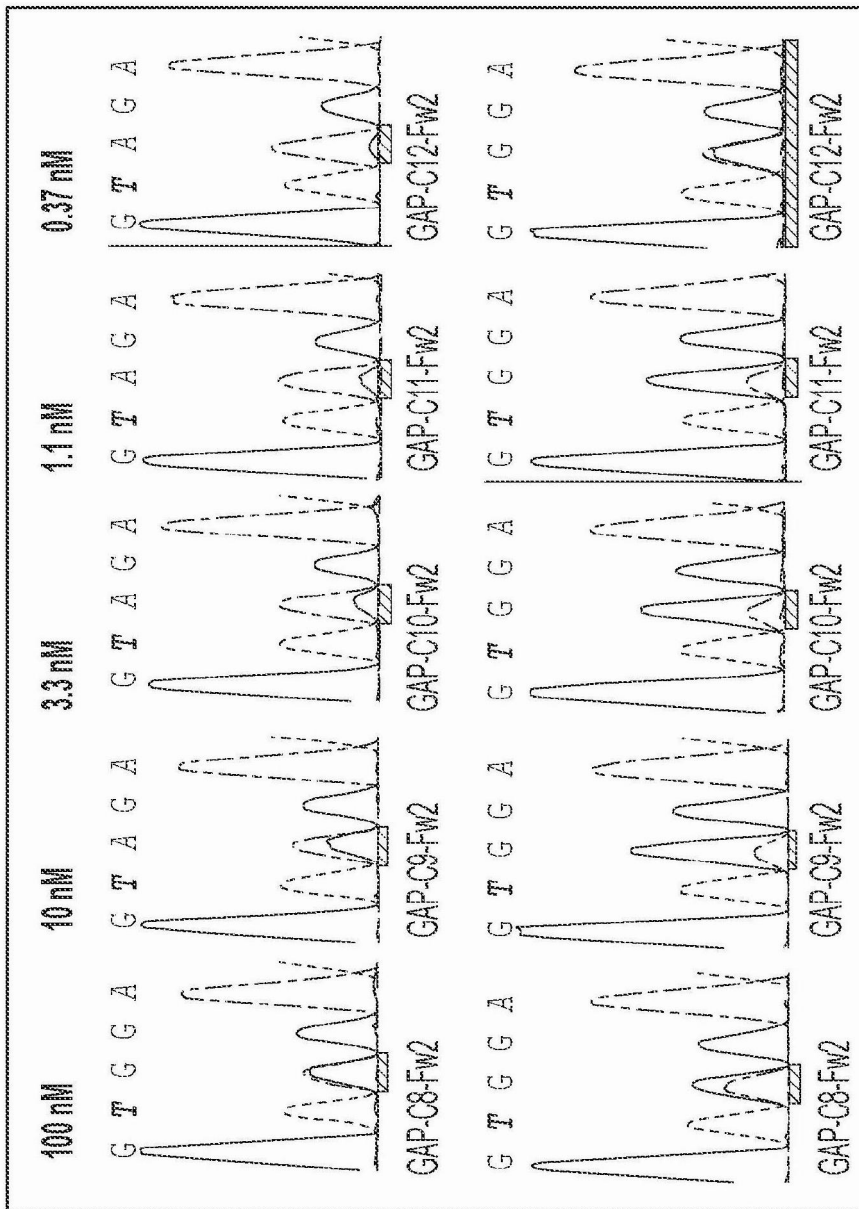


图13A



RD0209

RP001-PEG2-
RLE001

图13B

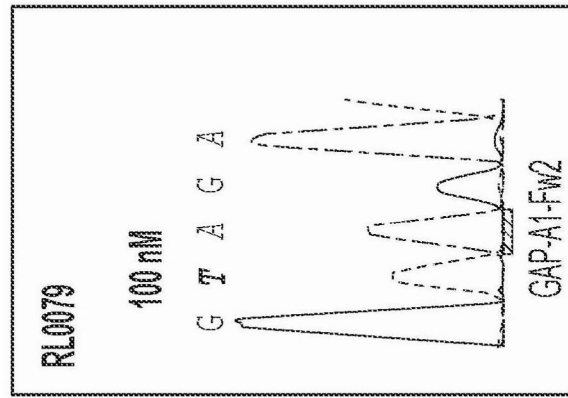


图13C

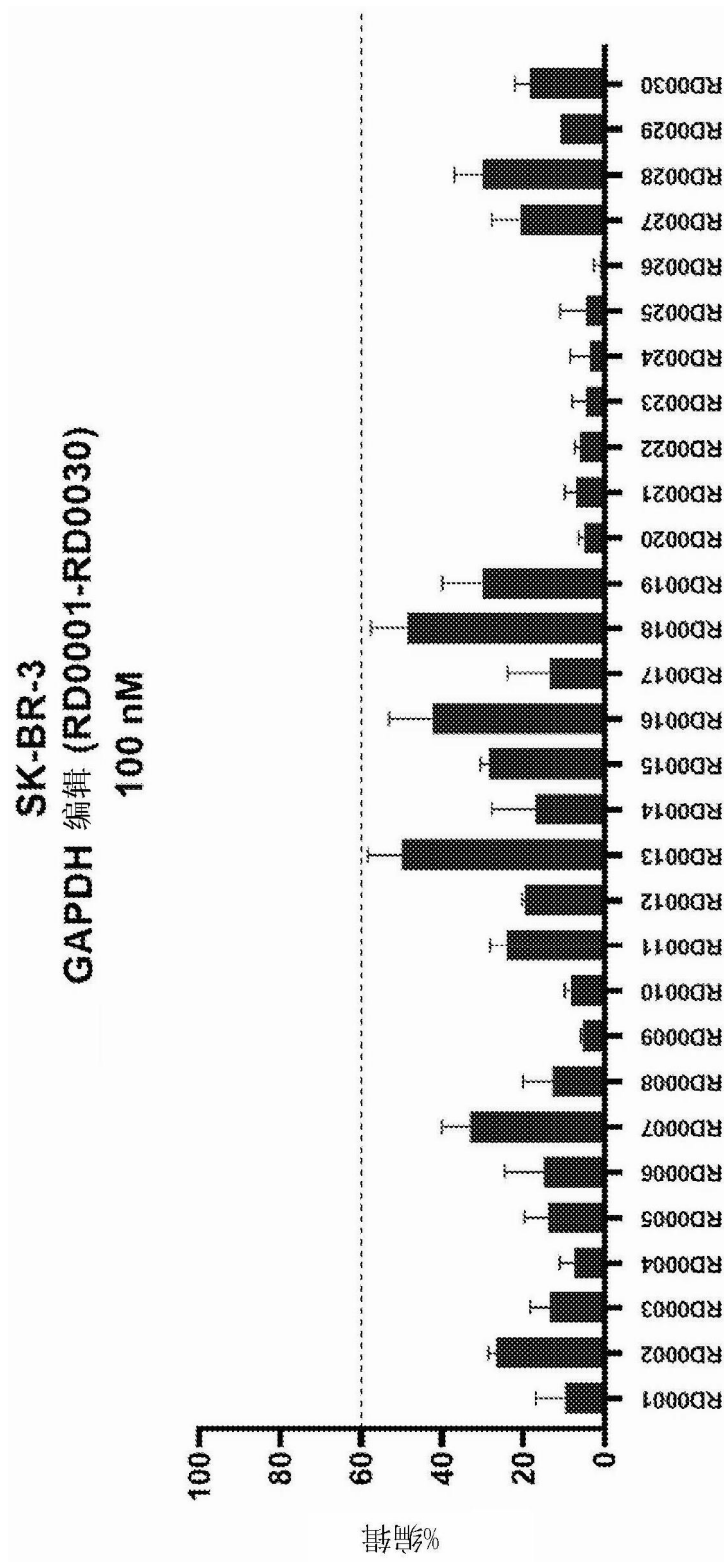


图14A

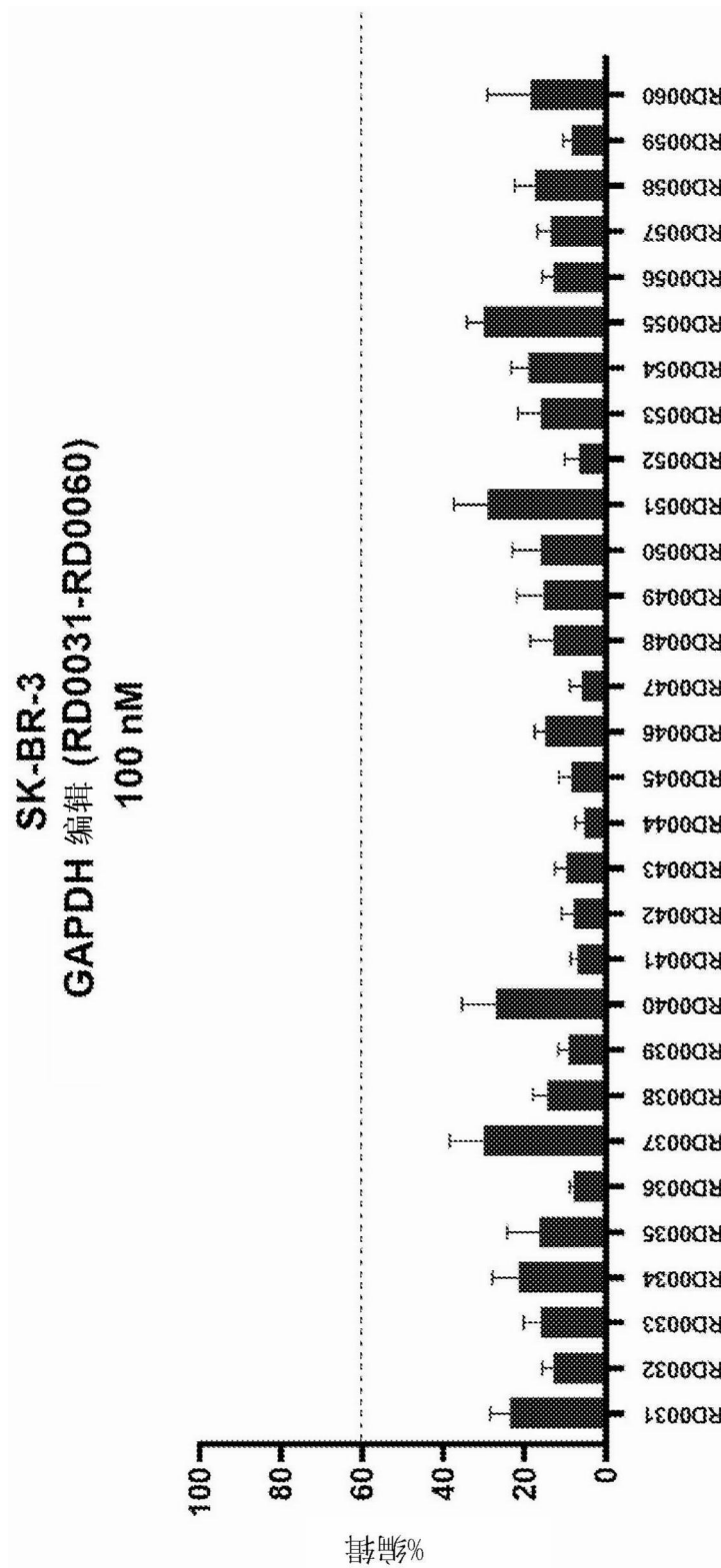


图14B

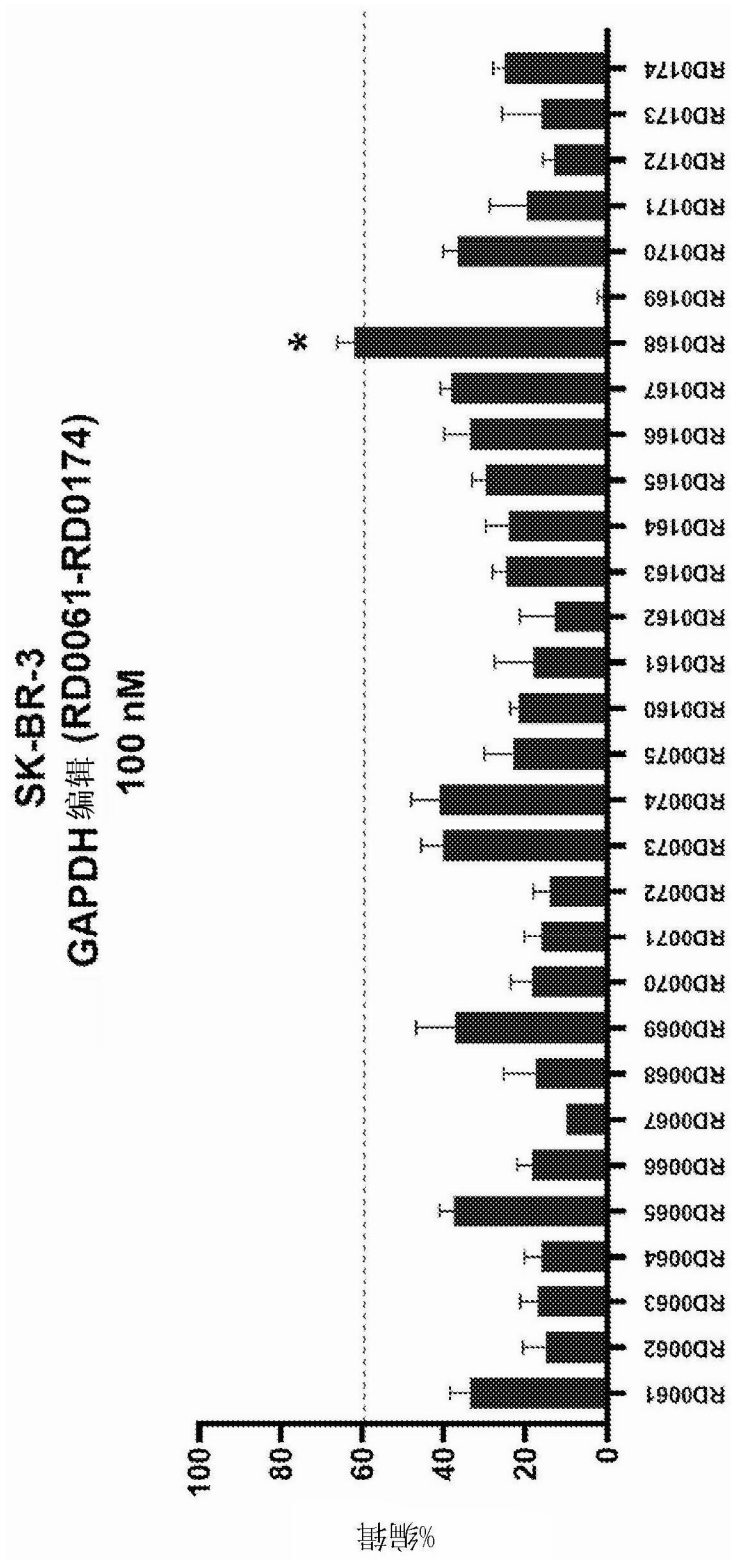


图14C

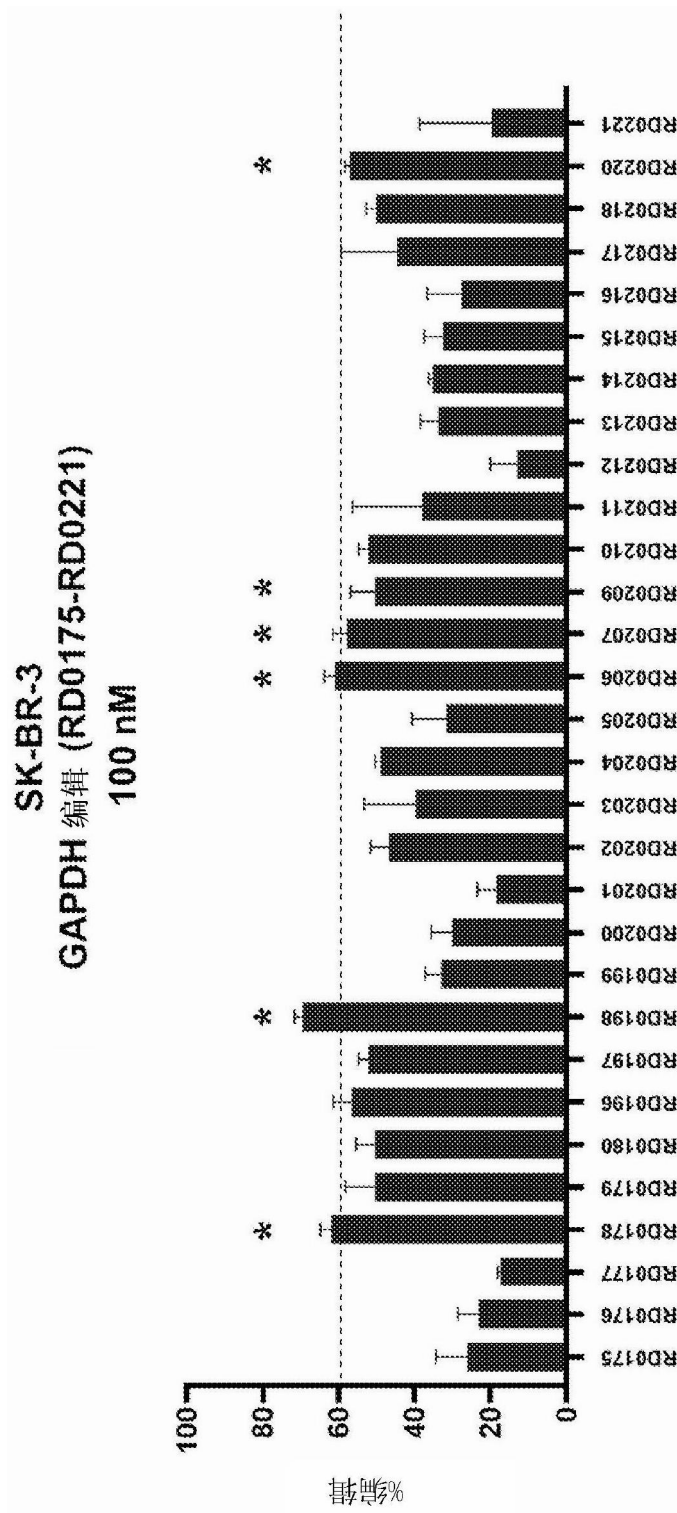


图14D

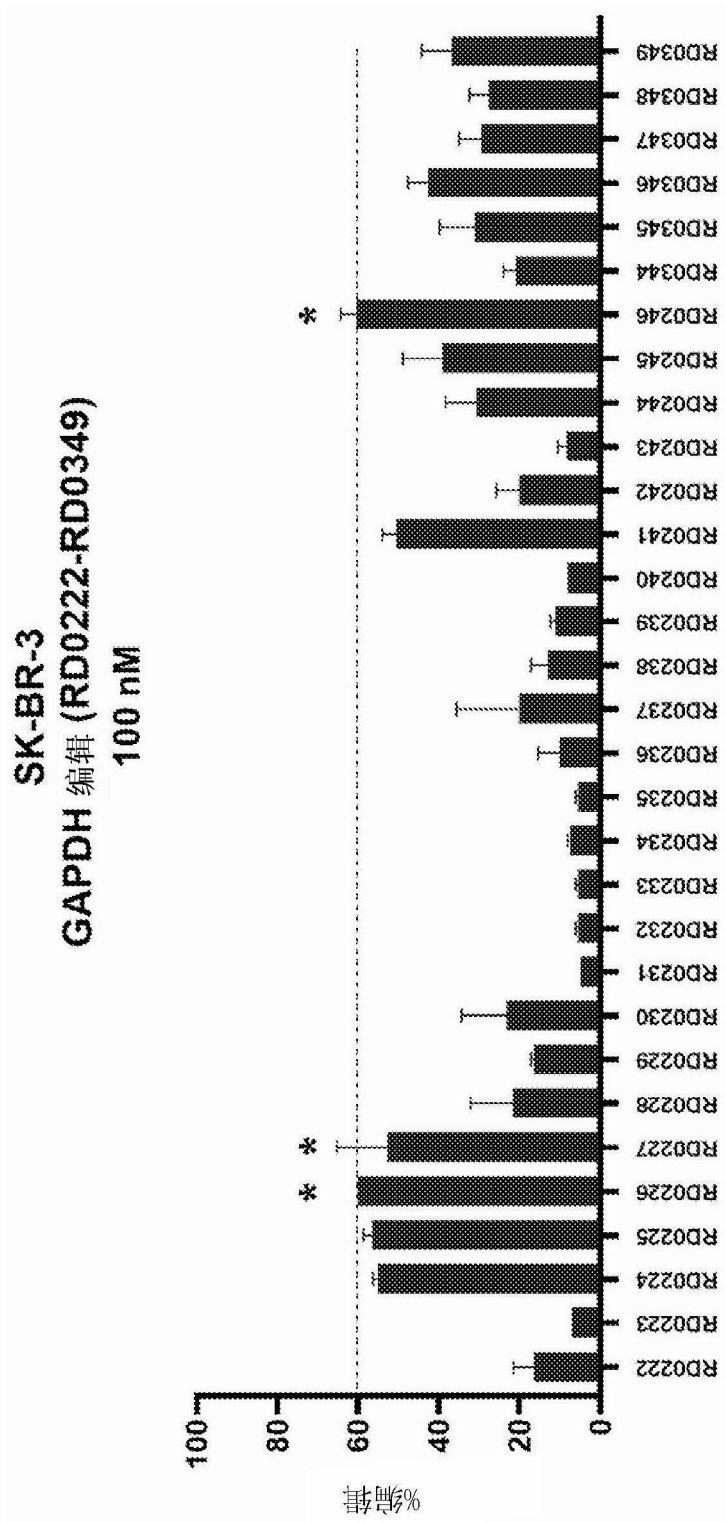


图14E

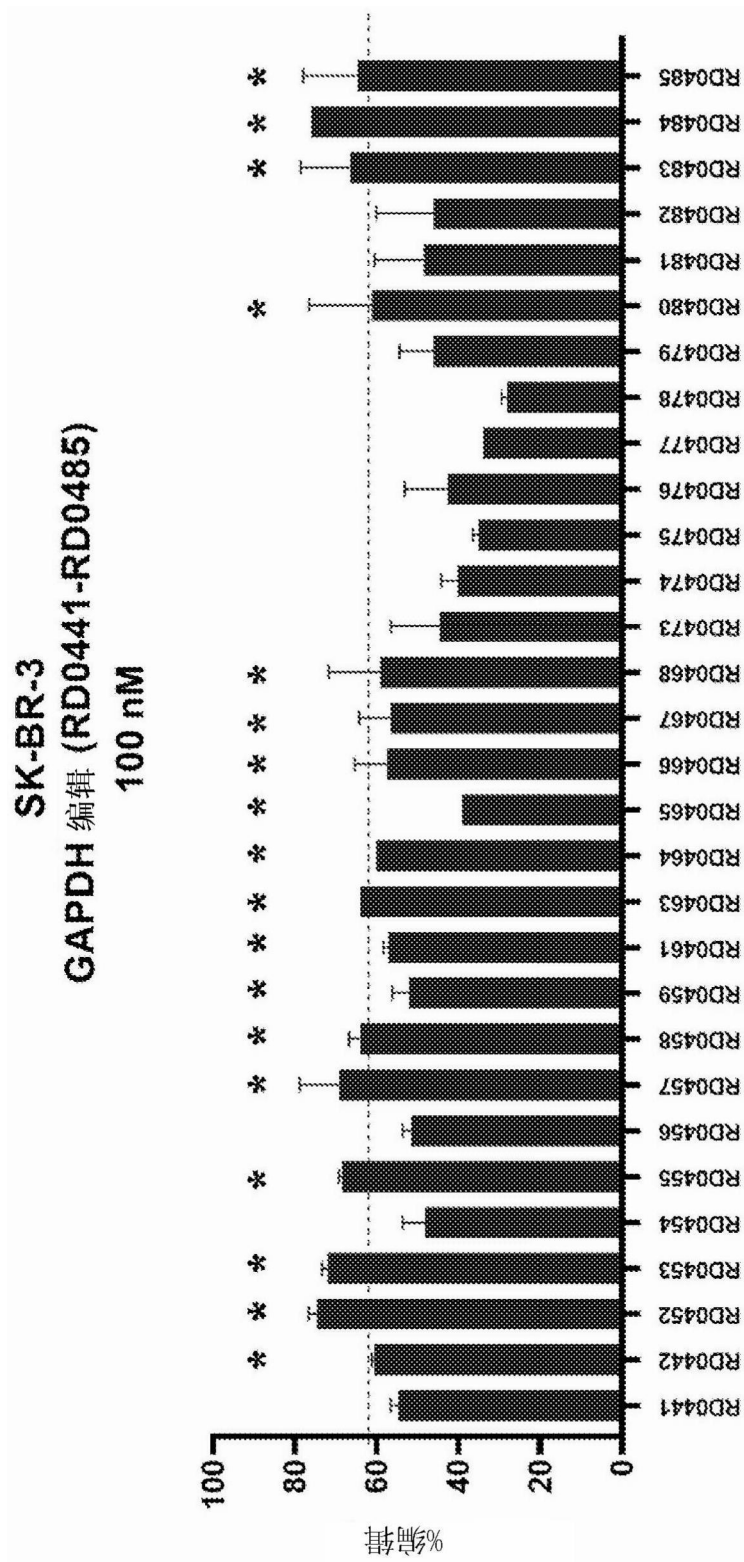


图14F

在具有缀合物的情况下的SK-BR-3 GAPDH编辑 (10 nM)

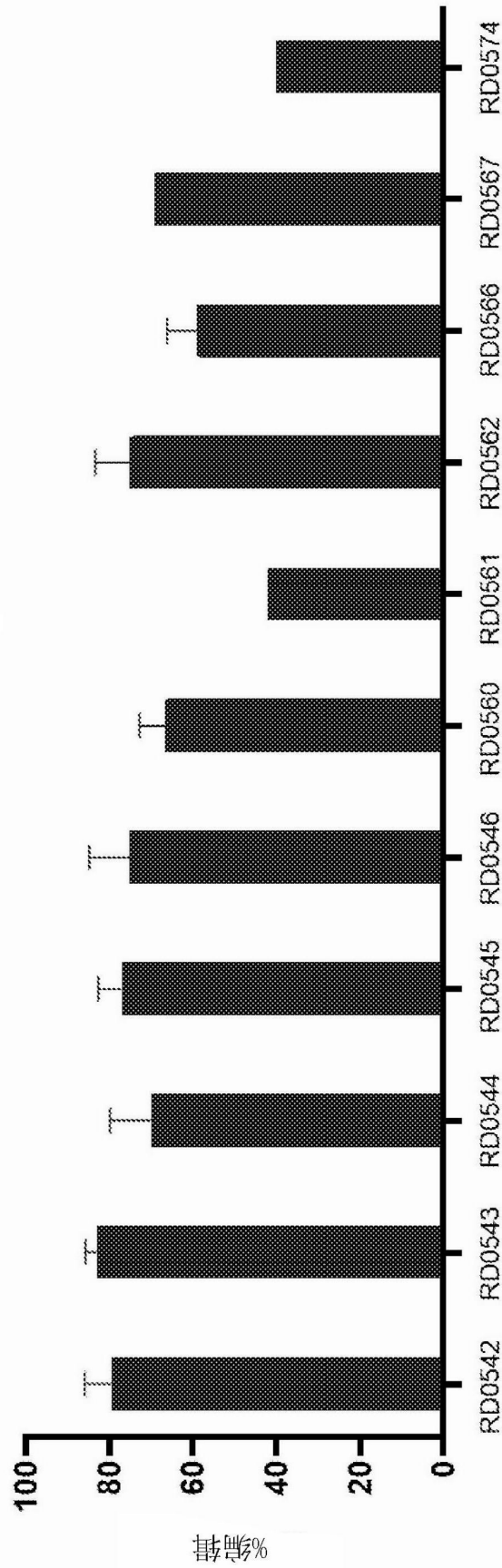


图14G

平板接种之后24小时的转染的细胞
转染之后24小时的编辑

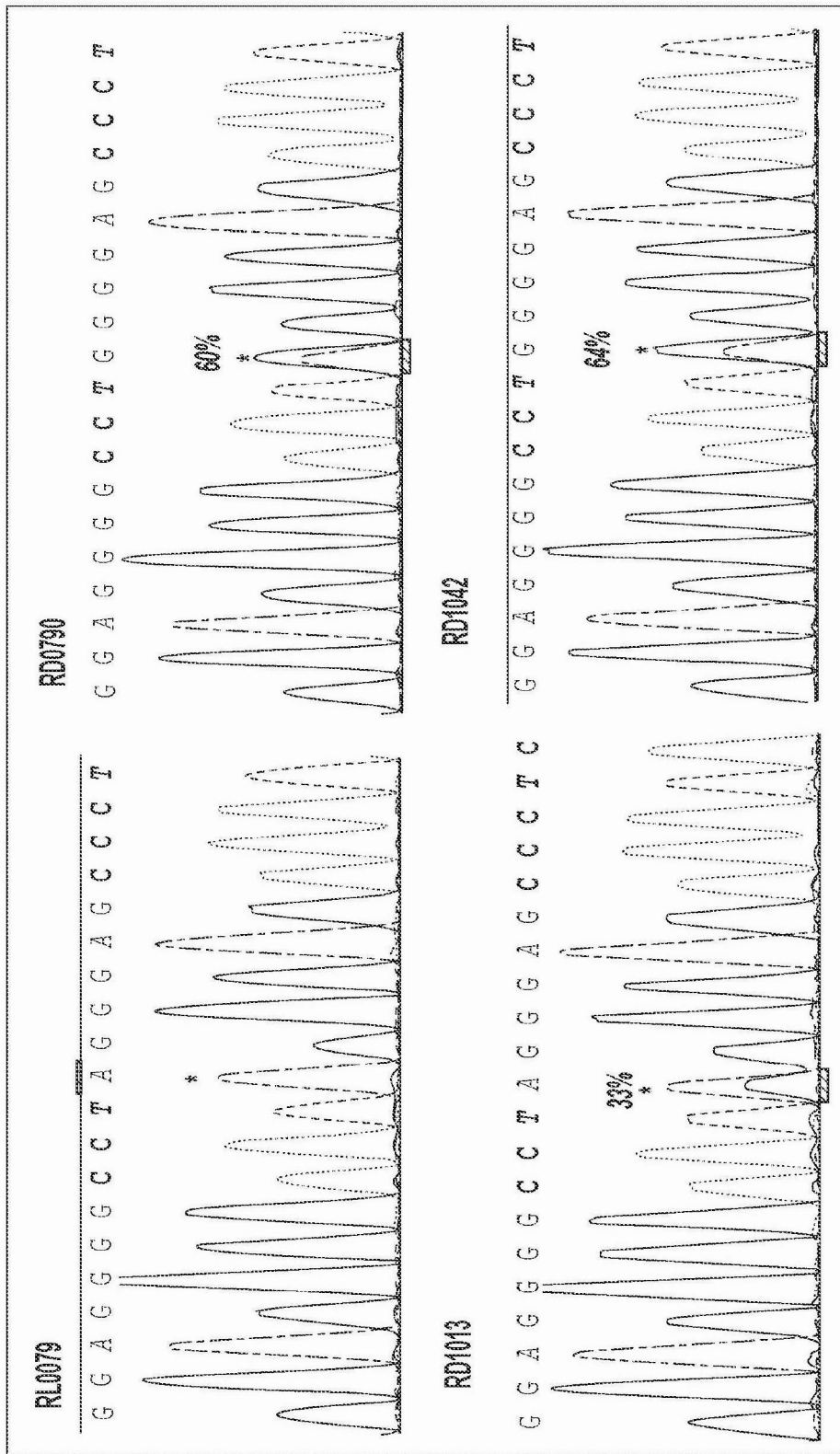


图15

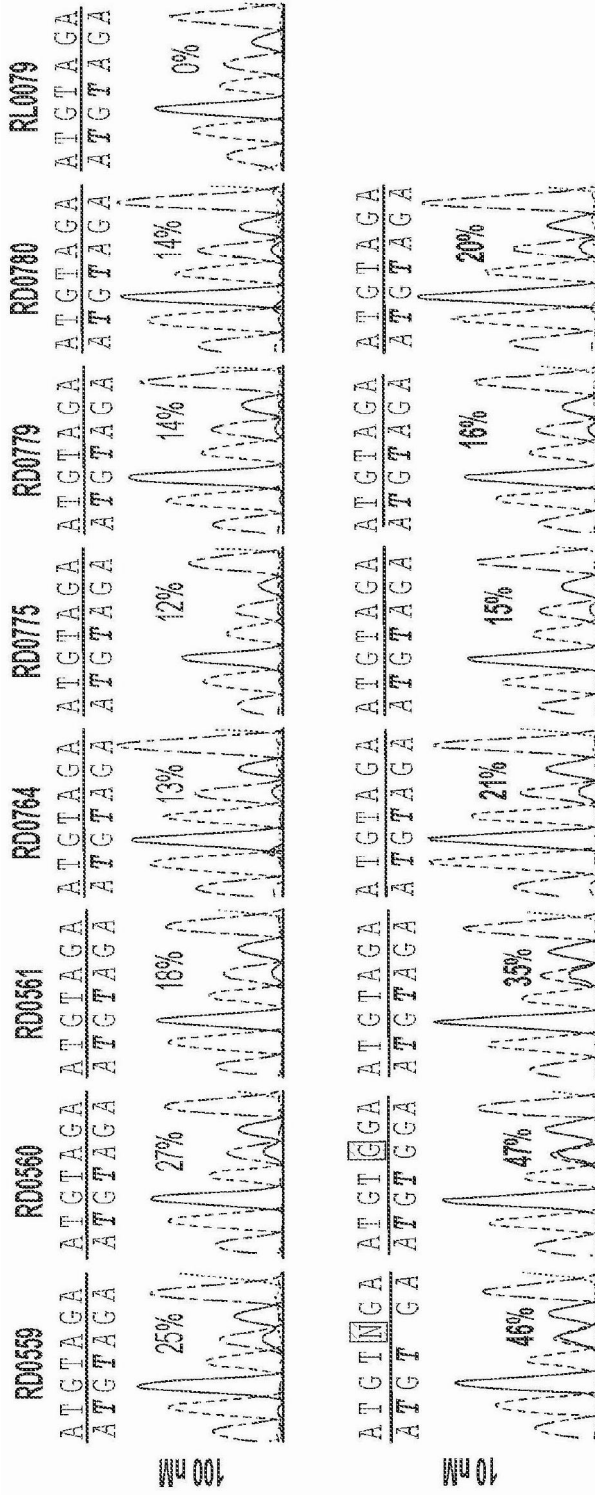


图16A

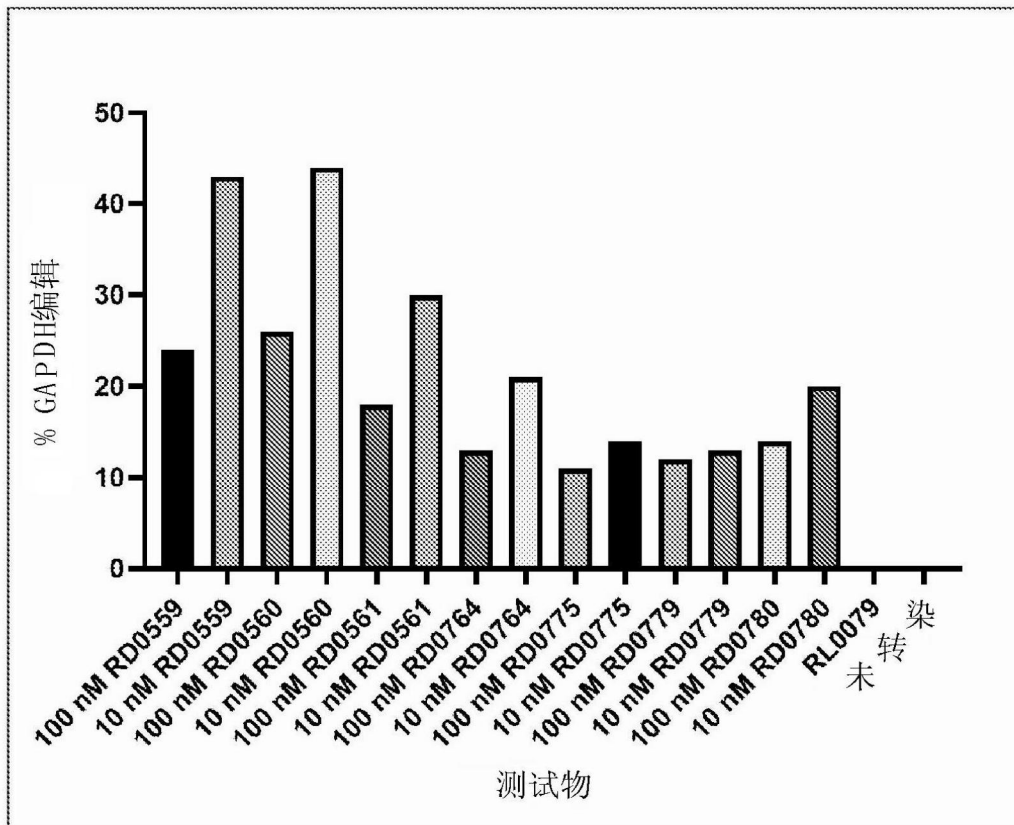


图16B

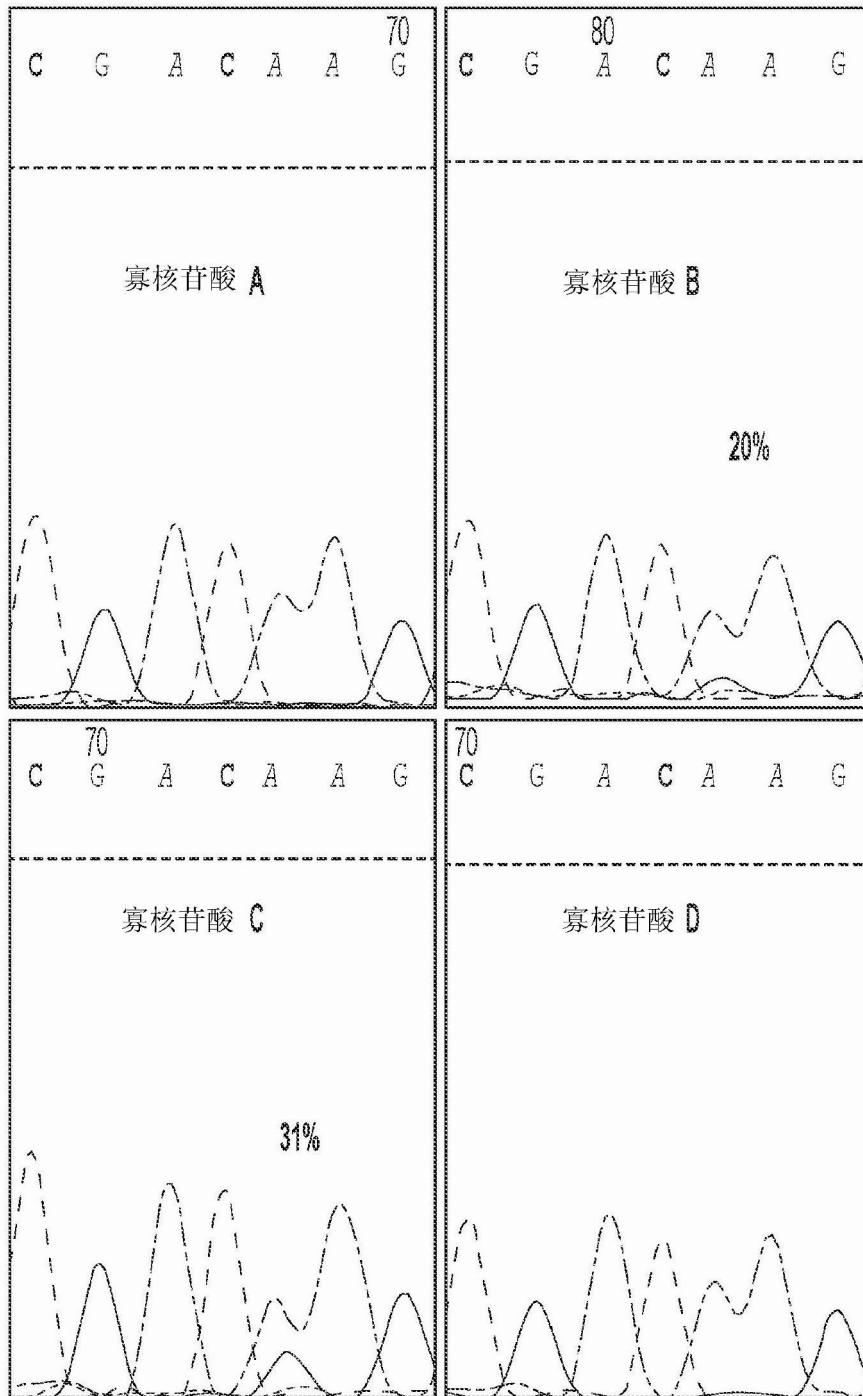


图17A

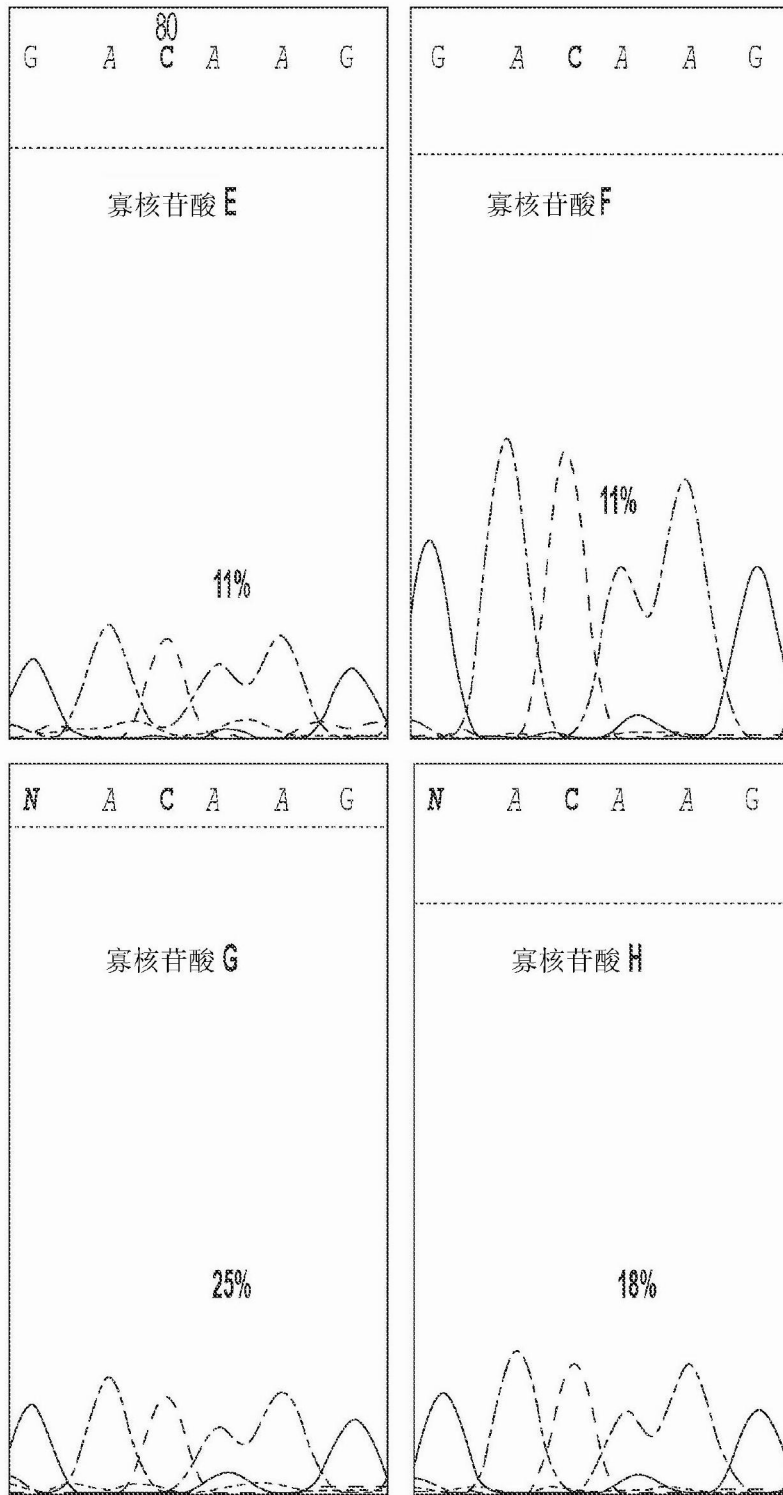


图17B

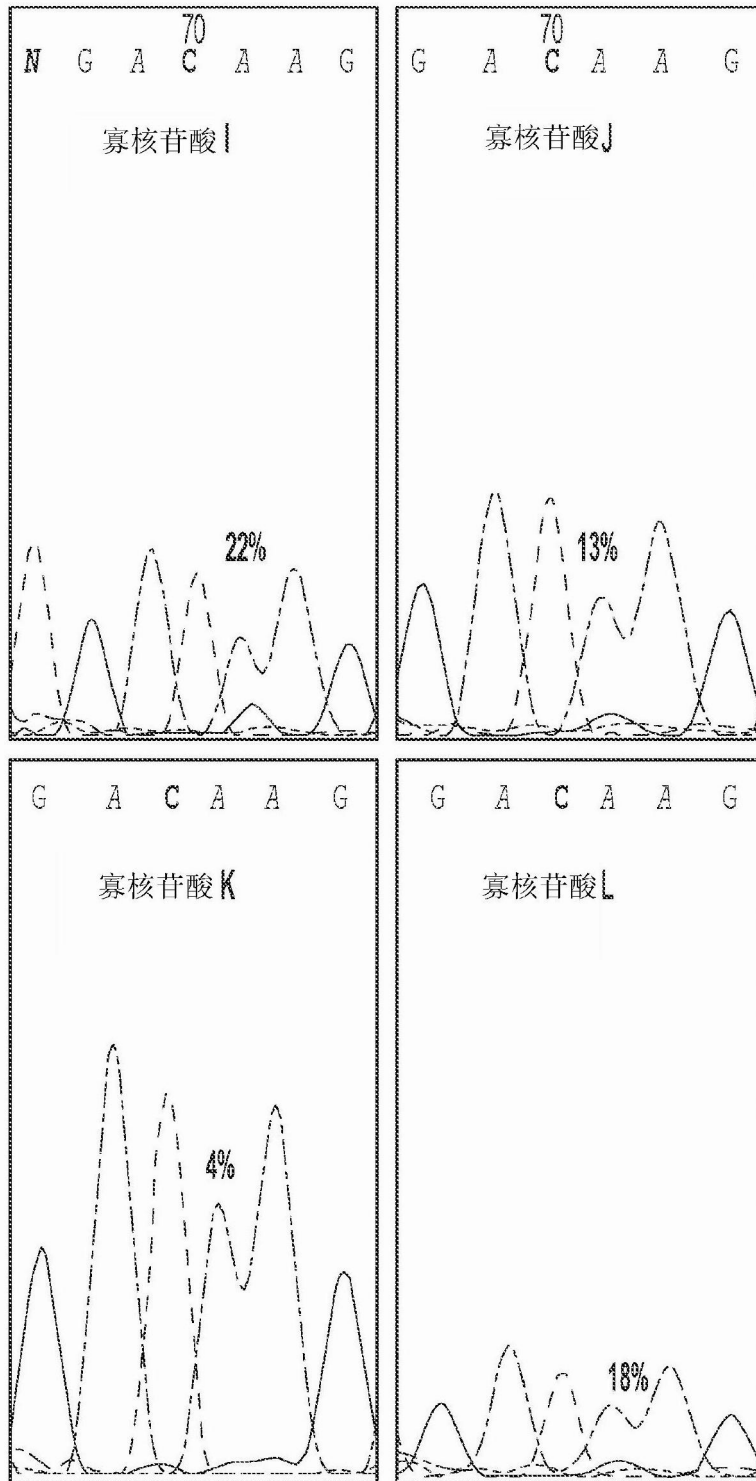


图17C

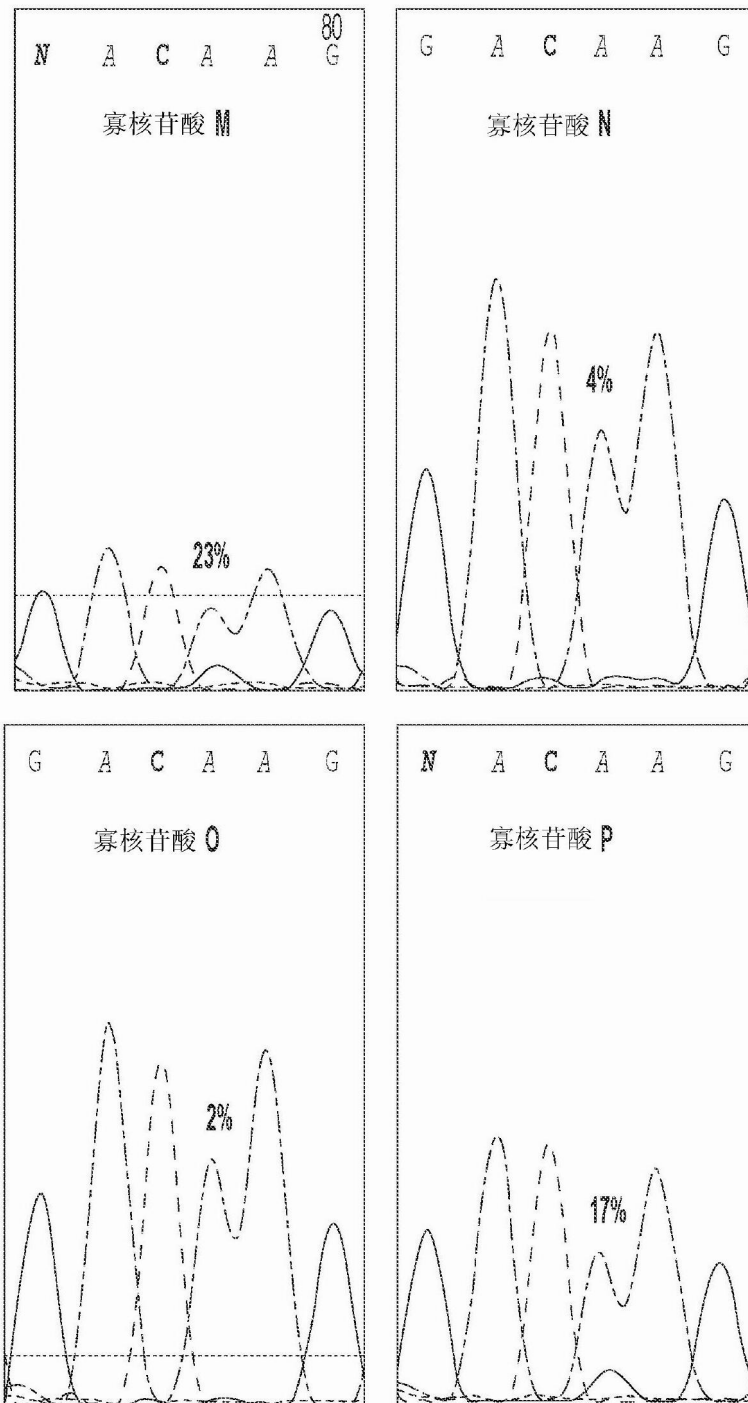


图17D

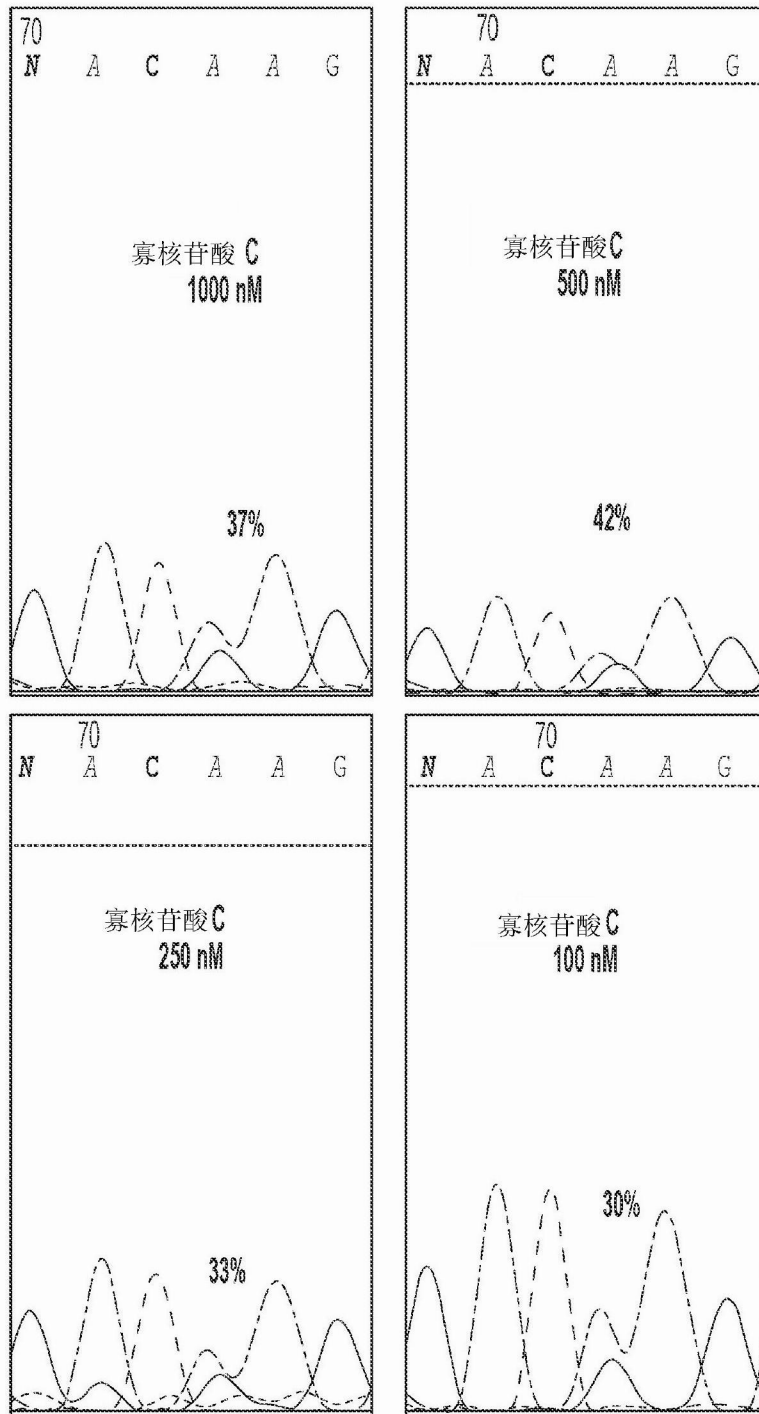


图17E

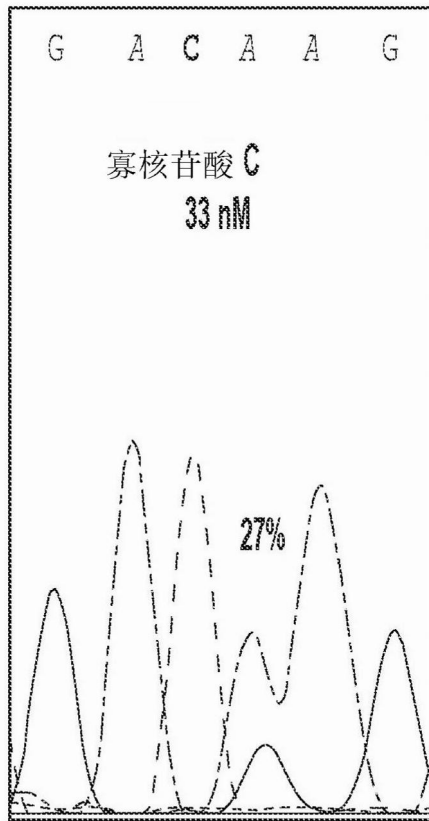


图17F