



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105131067 B

(45)授权公告日 2019.02.19

(21)申请号 201510524281.5

(22)申请日 2011.03.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105131067 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/317,252 2010.03.24 US

61/317,633 2010.03.25 US

(62)分案原申请数据

201180025724.6 2011.03.24

(73)专利权人 雷克西制药公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 阿纳斯塔西娅·赫沃罗瓦

威廉·萨洛蒙 琼安·卡门斯

德米特里·萨马尔斯基

托得·M·伍尔夫

帕米拉·A·帕夫克

林恩·利伯蒂娜

詹姆斯·卡尔迪亚

卡伦·G·布洛克

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 沈敬亭 李海霞

(51)Int.Cl.

C07H 21/02(2006.01)

A61K 31/713(2006.01)

审查员 臧乐芸

权利要求书1页 说明书212页
序列表(电子公布) 附图64页

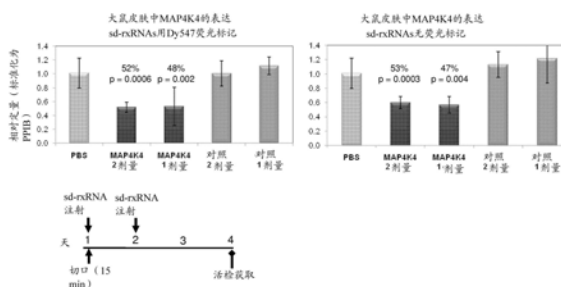
(54)发明名称

皮肤与纤维化症候中的RNA干扰

(57)摘要

本发明涉及皮肤与纤维化症候中的RNA干扰,特别涉及具有改进的组织与细胞吸收特征的RNAi构建体以及在皮肤应用以及纤维化应用方面使用这些复合物的方法。本发明提供一种包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA),其中该反义链是与从表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补,并且其中该dsRNA是一种sd-rxRNA。

皮下注射sd-rxRNA之后的体内沉默(大鼠)



1. 一种包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA), 其中该正义链包含选自SEQ ID NO: 4309、4311、4313、4315、4317、4319、502、3793、3637, 和3639组成的组的序列的至少12个连续核苷酸, 并且其中该反义链包含选自SEQ ID NO: 4310、4312、4314、4316、4318、501、1059、3794、3638, 和3640的序列的至少12个连续核苷酸, 其中该dsRNA是一种sd-rxRNA, 且其中该sd-rxRNA包括一种分离的包含引导链和过客链的双链核酸分子, 其中该分子的双链区域长度是8-15个核苷酸, 其中该引导链包含一种长度是4-12个核苷酸的单链区域, 其中该引导链的单链区域包含3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个硫代磷酸酯修饰, 并且其中该双链核酸分子的核苷酸的至少40%是经过修饰的。

2. 如权利要求1所述的dsRNA, 其中该dsRNA是经疏水修饰。

3. 如权利要求2所述的dsRNA, 其中该dsRNA是连接至一种疏水辄合物。

4. 一种包含如权利要求1-3中任何一项所述的dsRNA的组合物。

5. 如权利要求4所述的组合物, 其中该组合物包含针对为多于一种的蛋白进行编码的多种基因的dsRNA。

6. 如权利要求4或5所述的组合物, 其中该组合物是配制用于递送至皮肤。

7. 如权利要求6所述的组合物, 其中该组合物是以一种中性配制品形式。

8. 如权利要求7所述的组合物, 其中该组合物是配制用于局部递送。

9. 如权利要求7所述的组合物, 其中该组合物是配制用于皮内注射。

10. 如权利要求1-3中任一项所述的dsRNA或如权利要求4-9中任一项所述的组合物在制备用于递送至对其有需要的受试者的皮肤的药物中的应用。

11. 治疗有效量的包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA) 在制备用于给予对其有需要的受试者的药物中的应用, 其中该正义链包含选自SEQ ID NO: 4309、4311、4313、4315、4317、4319、502、3793、3637, 和3639组成的组的序列的至少12个连续核苷酸, 并且其中该反义链包含选自SEQ ID NO: 4310、4312、4314、4316、4318、501、1059、3794、3638, 和3640的序列的至少12个连续核苷酸, 且其中该sd-rxRNA包括一种分离的包含引导链和过客链的双链核酸分子, 其中该分子的双链区域长度是8-15个核苷酸, 其中该引导链包含一种长度是4-12个核苷酸的单链区域, 其中该引导链的单链区域包含3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个硫代磷酸酯修饰, 并且其中该双链核酸分子的核苷酸的至少40%是经过修饰的。

12. 如权利要求11所述的应用, 其中该药物是用于治疗受损皮肤的药物。

13. 如权利要求11所述的应用, 其中该药物是用于治疗或预防纤维化失调的药物。

14. 如权利要求11所述的应用, 其中该dsRNA是经由皮内注射而给予。

15. 如权利要求11所述的应用, 其中该dsRNA是局部给予至皮肤。

16. 如权利要求11所述的应用, 其中同时地或相继地给予两种或更多种核酸分子。

17. 如权利要求16所述的应用, 其中这些dsRNA中的一种或多种是经疏水修饰。

18. 如权利要求17所述的应用, 其中这些dsRNA中的一种或多种是连接至一种疏水辄合物。

19. 如权利要求13所述的应用, 其中该纤维化失调是选自下组, 该组由以下项组成: 弥漫间质性肺纤维化、肝硬化、硬皮病与肾小球肾炎、肝纤维化、皮肤纤维化、肌肉纤维化、辐射纤维化、肾纤维化、增殖性玻璃体视网膜病变、再狭窄与子宫纤维化以及导致小梁切除术失败的瘢痕。

皮肤与纤维化症候中的RNA干扰

[0001] 本申请是申请日为2011年3月24日的题为“皮肤与纤维化症候中的RNA干扰”的中国专利申请No.201180025724.6的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2010年3月24日提交的题目为“皮肤症候中的RNA干扰”(RNA INTERFERENCE IN SKIN INDICATIONS)的美国临时申请号61/317,252以及于2010年3月25日提交的题目为“皮肤症候中的RNA干扰”(RNA INTERFERENCE IN SKIN INDICATIONS)的美国临时申请号61/317,633的权益,其全部内容以其全文通过引用结合在此。

发明领域

[0004] 本发明涉及RNA干扰(RNAi)领域。本发明更具体地涉及具有改进的体内递送特性的核酸分子以及它们对于皮肤与纤维化症候的用途。

[0005] 发明背景

[0006] 互补寡核苷酸序列是前景光明的治疗剂以及在阐明基因功能方面的有用研究工具。然而,现有技术中寡核苷酸分子罹患一些问题,这些问题可以阻碍它们的临床开发,并且频繁地使得在体内使用此类组合物难以达到预期的有效的基因表达(包括蛋白合成)抑制。

[0007] 一个主要问题是这类化合物至细胞与组织的递送。常规的双链RNAi化合物(19-29个碱基长)形成一种高度带负电的大约1.5nm乘10-15nm大小的刚性螺旋。这种杆条式分子不能通过细胞膜并且结果是在体外以及体内具有极其有限的效能。结果,所有常规的RNAi化合物都要求某种类型的递送载体以促进其组织分布与细胞吸收。这被认为是RNAi技术的一个主要限制。

[0008] 已经存在许多尝试来对寡核苷酸应用化学修饰以改进其细胞吸收特性。此种修饰之一是将一种胆固醇分子附接至该寡核苷酸上。这种方法首先由Letsinger等人在1989年报道。之后,ISIS制药公司(ISIS Pharmaceuticals, Inc.) (卡尔斯巴德,加利福尼亚(Carlsbad, CA))报道了在将该胆固醇分子附接至该寡核苷酸方面的更先进的技术(Manoharan, 1992)。

[0009] 随着九十年代后期siRNAs的发现,在这些分子上进行了类似类型的修饰以增强其递送特征曲线(profile)。在文献中出现了共轭至轻度修饰(Soutschek, 2004)以及重度修饰(Wolfrum, 2007)的siRNAs上的胆固醇分子。Yamada等人, 2008还报道了进一步改进胆固醇介导的siRNAs吸收的高级连接物化学物质的用途。尽管所有这类努力,在生物流体的存在下这些类型的化合物的吸收似乎受到抑制,导致体内基因沉默的效能高度受限,由此限制了这些化合物在临床环境中的应用。

[0010] 发明概述

[0011] 在此描述了sd-rxRNA分子至皮肤的有效体内递送以及此类分子用于基因沉默的用途。这一类别的RNAi比前述RNAi分子具有优异的体外以及体内效能。与本发明相关的分

子作为跟受损皮肤以及纤维化有关的失调或疾患的疗法具有广泛潜力。

[0012] 本发明的多个方面涉及包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA),其中该反义链是与从表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补,并且其中该dsRNA是一种sd-rxRNA。

[0013] 本发明的另外的方面涉及包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA),其中该正义链和/或该反义链包含从表1-27内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸,并且其中该dsRNA是一种sd-rxRNA。

[0014] 本发明的另外的方面涉及包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA),其中该反义链是与从表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补,并且其中该dsRNA是一种rxRNAori。

[0015] 本发明的另外的方面涉及包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA),其中该正义链和/或该反义链包含从表1-27内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸,并且其中该dsRNA是一种rxRNAori。

[0016] 在一些实施方案中,该dsRNA是针对CTGF。在一些实施方案中,该dsRNA的反义链是与从表11、12以及15内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补。在一些实施方案中,该正义链和/或该反义链包含从表10、11、12、15、20以及24内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸。

[0017] 在一些实施方案中,该正义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:2463、3429、2443、3445、2459、3493、2465以及3469。在一些实施方案中,该反义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:2464、3430、4203、3446、2460、3494、2466以及3470。

[0018] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2463并且该反义链包含SEQ ID NO:2464。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3429并且该反义链包含SEQ ID NO:3430。

[0019] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2443并且该反义链包含SEQ ID NO:4203。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3445并且该反义链包含SEQ ID NO:3446。

[0020] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2459并且该反义链包含SEQ ID NO:2460。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3493并且该反义链包含SEQ ID NO:3494。

[0021] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2465并且该反义链包含SEQ ID NO:2466。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3469并且该反义链包含SEQ ID NO:3470。

[0022] 在一些实施方案中,该正义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848以及1849。在某些实施方案中,该正义链包含一种选自下组的序列,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848以及1849。

[0023] 在一些实施方案中,该dsRNA是经疏水修饰。在某些实施方案中,该dsRNA是连接至一种疏水轭合物。

[0024] 本发明的多个方面涉及包含在此描述的dsRNA分子的组合物。在一些实施方案中,

该组合物包含针对为多于一种的蛋白进行编码的多种基因的dsRNA。

[0025] 在一些实施方案中,该组合物是配制用于递送至皮肤。在某些实施方案中,该组合物是以一种中性配制品形式。在一些实施方案中,该组合物是配制用于局部递送或用于皮内注射。

[0026] 本发明的多个方面涉及包括以下的方法:将在此描述的任何dsRNA或包含在此描述的任何dsRNA的组合物递送至对其有需要的受试者的皮肤。

[0027] 本发明的多个方面涉及包括以下的方法:将一种治疗有效量的包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA)给予对其有需要的受试者,其中该反义链是与从表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补,并且其中该dsRNA是一种sd-rxRNA。

[0028] 本发明的另外的方面涉及包括以下的方法:将一种治疗有效量的包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA)给予对其有需要的受试者,其中该正义链和/或该反义链包含从表1-27内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸,并且其中该dsRNA是一种sd-rxRNA。

[0029] 本发明的另外的方面涉及包括以下的方法:将一种治疗有效量的包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA)给予对其有需要的受试者,其中该反义链是与从表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补,并且其中该dsRNA是一种rxRNAori。

[0030] 本发明的另外的方面涉及包括以下的方法:将一种治疗有效量的包含正义链以及反义链的双链核糖核酸(dsRNA)给予对其有需要的受试者,其中该正义链和/或该反义链包含从表1-27内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸,并且其中该dsRNA是一种rxRNAori。

[0031] 在一些实施方案中,该方法是一种用于治疗受损皮肤方法。在一些实施方案中,该方法是一种用于治疗或预防纤维化失调的方法。

[0032] 在一些实施方案中,该dsRNA是经由皮内注射而给予。在一些实施方案中,该dsRNA是局部给予至皮肤。在一些实施方案中,同时地或相继地给予两种或更多种核酸分子。

[0033] 在一些实施方案中,这些dsRNA中的一种或多种是经疏水修饰。在某些实施方案中,这些dsRNA中的一种或多种是连接至一种疏水轭合物。

[0034] 在一些实施方案中,该dsRNA是针对CTGF。在某些实施方案中,该dsRNA的反义链是与从表11、12以及15内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸互补。在一些实施方案中,该正义链和/或该反义链包含从表10、11、12、15、20以及24内的序列中选择的一种序列的至少12个连续核苷酸。

[0035] 在一些实施方案中,该正义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:2463、3429、2443、3445、2459、3493、2465以及3469。在某些实施方案中,该反义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:2464、3430、4203、3446、2460、3494、2466以及3470。

[0036] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2463并且该反义链包含SEQ ID NO:2464。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3429并且该反义链包含SEQ ID NO:3430。

[0037] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2443并且该反义链包含SEQ ID NO:4203。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3445并且该反义链包含SEQ ID NO:3446。

[0038] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2459并且该反义链包含SEQ ID NO:2460。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3493并且该反义链包含SEQ ID NO:3494。

[0039] 在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2465并且该反义链包含SEQ ID NO:2466。在某些实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:3469并且该反义链包含SEQ ID NO:3470。

[0040] 在一些实施方案中,该正义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848以及1849。在一些实施方案中,该正义链包含一种选自下组的序列,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848以及1849。

[0041] 本发明的多个方面涉及治疗或预防纤维化失调。在一些实施方案中,该纤维化失调是选自下组,该组由以下项组成:弥漫间质性肺纤维化、肝硬化、硬皮病与肾小球肾炎、肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肌肉纤维化、辐射纤维化、肾纤维化、增殖性玻璃体视网膜病变、再狭窄与子宫纤维化以及由于瘢痕的小梁切除术失败。

[0042] 在一些实施方案中,该dsRNA是经由皮内注射而给予,而在其他实施方案中,皮下地或皮表地给予一种或多种dsRNA。

[0043] 可以在医疗程序之前、之中和/或之后给予一种或多种dsRNA。在一些实施方案中,在该医疗程序之前8天之内或之后8天之内进行给予。在一些实施方案中,该医疗程序是手术。在某些实施方案中,该手术是选择性的。在一些实施方案中,该手术包括上皮移植或皮肤移植。在一些实施方案中,将一种或多种双链核酸分子给予至移植供体位点和/或移植受体位点。

[0044] 本发明的多个方面涉及用于在损伤之前、之中和/或之后给予一种或多种dsRNA的方法。在一些实施方案中,该受试者具有一种创伤,比如一种慢性创伤。在某些实施方案中,该创伤是选择性手术的结果。该创伤可以是外部的或内部的。在一些实施方案中,该dsRNA是在烧伤之后给予。

[0045] 在此描述的方法包括用于促进创伤愈合的方法以及用于预防瘢痕的方法。

[0046] 在一些实施方案中,给予受试者的一种或多种dsRNA是针对选自下组的基因,该组由以下项组成:TGFB1、TGFB2、hTGFB1、hTGFB2、PTGS2、SPP1、hSPP1、CTGF或hCTGF。在一些实施方案中,在该受试者的皮肤上给予这一种或多种dsRNA。在某些实施方案中,这一种或多种dsRNA分子是以乳膏或软膏的形式。在一些实施方案中,给予两种或更多种或者三种或更多种核酸分子。可以同时地或相继地给予两种或更多种核酸分子。

[0047] 本发明的多个方面涉及经优化的核酸。在一些实施方案中,一种或多种双链核酸分子是经疏水修饰。在某些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子是连接至一种疏水轭合物或多种疏水轭合物。在一些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子是连接至一种亲脂性基团。在某些实施方案中,该亲脂性基团是连接至该一种或多种双链核酸分子的过客链。在一些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子是连接至胆固醇、一种长链烷基胆固醇类似物、维生素A或维生素E。在一些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子是附接至氯甲

酸酯。

[0048] 本发明的多个方面涉及通过修饰而经优化的核酸。在一些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子包括至少一个2' O甲基或2' 氟修饰和/或至少一个5甲基C或U修饰。在一些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子具有一种16-28个核苷酸长度的引导链。在某些实施方案中,该一种或多种双链核酸分子的核苷酸的至少40%是经修饰的。在此描述的双链核酸分子还可以附接至一种连接物。在一些实施方案中,该连接物是可质子化的。

[0049] 本发明的多个方面涉及包含至少两个单链区域的双链核酸分子。在一些实施方案中,这些单链区域包含硫代磷酸酯修饰。在某些实施方案中,这些单链区域是位于该引导链的3' 末端以及该过客链的5' 末端。

[0050] 本发明的多个方面涉及用于将一种核酸递送至受试者的方法,这些方法包括在医疗程序之前的8天之内将一种或多种治疗受损皮肤有效量的sd-rxRNA给予受试者。

[0051] 对于本发明的限制各自可以涵盖本发明的不同的实施方案。因此,预期到涉及任何一个要素或要素组合的对于本发明的限制各自可以包括在本发明的各方面中。本发明在其应用方面不限于以下描述中所提出的或图中所展示的构造详情和组成部分的安排。本发明可以具有其他实施方案并且能以不同的方法被实行或执行。

[0052] 附图简要说明

[0053] 附图并不是按比例绘制。在这些附图中,在不同图中示出的各个相同或接近相同的组成部分用一种相似数字符号表示。为了简明的目的,不是每一组成部分都在每一附图中做了标记。附图中:

[0054] 图1展示了靶标基因的非限制性实例的表达谱(profile),这些基因包括MAP4K4、SPP1、CTGF、PTGS2以及TGFB1。按照预期,靶标基因表达在早期升高并且到第10天回归正常。

[0055] 图2展示的图表描述了在皮内注射之后使组织可视化的实验方法。

[0056] 图3展示了在皮内注射靶向MAP4K4的sd-rxRNA之后MAP4K4的沉默。

[0057] 图4展示了在皮内注射靶向MAP4K4、PPIB以及CTGF的sd-rxRNA分子之后每一基因的沉默。

[0058] 图5展示了在皮内注射靶向MAP4K4的sd-rxRNA之后MAP4K4的沉默。展示了相对于对照而标准化的MAP4K4表达。

[0059] 图6展示了在皮内注射靶向PPIB的sd-rxRNA之后PPIB的沉默。展示了相对于对照而标准化的PPIB表达。

[0060] 图7展示了在皮内注射靶向PPIB的sd-rxRNA之后PPIB沉默的持续时间。

[0061] 图8展示了在皮内注射靶向MAP4K4的sd-rxRNA之后MAP4K4沉默的持续时间。

[0062] 图9展示了利用两种不同剂量方案而达到的等同性沉默。

[0063] 图10展示了对于基因沉默有效的、靶向CTGF的sd-rxRNA分子的实例。

[0064] 图11展示了对于基因沉默有效的、靶向CTGF的sd-rxRNA分子的实例。

[0065] 图12展示了靶向CTGF的sd-rxRNA分子的剂量响应。

[0066] 图13展示了原始sd-rxRNA筛选的样本。

[0067] 图14展示了来自该原始sd-rxRNA筛选的符合(hit)数据。

[0068] 图15展示了在给予靶向PTGS2的sd-rxRNA之后PTGS2的基因表达。

[0069] 图16展示了在给予靶向hTGFB1的sd-rxRNA之后hTGFB1的基因表达。

- [0070] 图17展示了在给予靶向hTGFB1的sd-rxRNA之后hTGFB1的基因表达。
- [0071] 图18展示了TGFB1 sd-rxRNA筛选的结果。
- [0072] 图19展示了在给予靶向TGFB2的sd-rxRNA之后TGFB2的基因表达。
- [0073] 图20展示了在给予靶向TGFB2的sd-rxRNA之后TGFB2的基因表达。
- [0074] 图21展示了在给予靶向TGFB2的sd-rxRNA之后TGFB2的基因表达。
- [0075] 图22展示了在给予靶向TGFB2的sd-rxRNA之后TGFB2的基因表达。
- [0076] 图23展示了在给予靶向TGFB2的sd-rxRNA之后TGFB2的基因表达。
- [0077] 图24展示了TGFB2sd-rxRNA筛选的结果。
- [0078] 图25展示了有效力的hSPP1 sd-rxRNA的鉴别。
- [0079] 图26展示了有效力的hSPP1 sd-rxRNA的鉴别。
- [0080] 图27展示了有效力的hSPP1 sd-rxRNA的鉴别。
- [0081] 图28展示了SPP1 sd-rxRNA复合物选择。
- [0082] 图29展示了连接物化学物质的变体不影响体外sd-rxRNA的沉默活性。利用被动吸收测试在多种sd-rxRNA上(靶向Map4k4或PPIB)对两种不同的连接物化学物质(羟脯氨酸连接物以及ribo连接物)进行了评估以确定有利于自身递送的连接物。不存在递送载体(被动转染)情况下,用1uM、0.1uM或0.01uM的sd-rxRNA转染海拉细胞持续48hrs。任一连接物的使用导致sd-rxRNA的有效递送。
- [0083] 图30描述了纤维化途径中作为中心因子的CTGF。
- [0084] 图31描述了创伤愈合各阶段。
- [0085] 图32描述了sd-rxRNA前导的化学优化。
- [0086] 图33展示了经化学优化的CTGF L1sd-rxRNA是活性的。
- [0087] 图34展示了经化学优化的CTGF L1sd-rxRNA的体外效能。
- [0088] 图35展示了经化学优化的CTGF L1sd-rxRNA的体外稳定性。
- [0089] 图36展示了经化学优化的CTGF L2sd-rxRNA是活性的。
- [0090] 图37展示了经化学优化的CTGF L2sd-rxRNA的体外效能。
- [0091] 图38展示了经化学优化的CTGF L2sd-rxRNA的体外稳定性。
- [0092] 图39提供了在体内具有活性的复合物的总结。
- [0093] 图40展示了用CTGF L1B靶标序列进行处理导致mRNA沉默。
- [0094] 图41展示了用CTGF L2靶标序列进行处理导致mRNA沉默。
- [0095] 图42展示了RXi-109的两种皮内注射之后的CTGF沉默。
- [0096] 图43展示了在SD大鼠中皮内注射该sd-rxRNA之后皮肤中CTGF沉默的持续时间。获取八毫米的皮肤活检,并且将mRNA水平通过QPCR进行量化并且标准化为一种管家基因。显示的是与非靶标对照(NTC)相比的沉默百分数(%);每一时间点处的PBS是一个实验组;*p \leq 0.04;**p \leq 0.002。
- [0097] 图44展示了经化学优化的CTGF L3sd-rxRNA是活性的。
- [0098] 图45展示了CTGF L4sd-rxRNA的绝对发光。
- [0099] 图46展示了经化学优化的CTGF L4sd-rxRNA是活性的。
- [0100] 图47展示了在SD大鼠中皮内注射CTGF sd-rxRNA之后皮肤中CTGF、 α -SM肌动蛋白、胶原1A2以及胶原3A1的mRNA表达水平的变化。通过qPCR对mRNA水平进行量化。

[0101] 图48展示了用靶向CTGF的sd-rxRNA进行处理,在创伤愈合方面没有明显延迟。用靶向CTGF以及靶向COX2的sd-rxRNA组合进行处理,观察到一些变化。

[0102] 图49展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中降低了创伤宽度。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。 $*p<0.05$ 相对于PBS一种NTC。

[0103] 图50展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中降低了创伤面积。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。 $*p<0.05$ 相对于PBS一种NTC。

[0104] 图51展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中提高了创伤重新形成上皮的百分数。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。 $*p<0.05$ 相对于PBS一种NTC。

[0105] 图52展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中提高了平均的肉芽组织成熟度评分。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量(5=成熟,1=未成熟)。每一组代表5只大鼠。

[0106] 图53展示了第9天创伤中的CD68标记(0=无标记,3=实质性标记)。每一组代表5只大鼠。

[0107] 图54展示了各CTGF前导在体外具有不同的毒性水平。

[0108] 图55展示了RXI 109剂量按比例增加之后细胞活力的百分比(%) (寡核苷酸配制在PBS中)。

[0109] 图56是阶段1以及2临床试验设计的示意图。

[0110] 图57是阶段1以及2临床试验设计的示意图。

[0111] 图58展示了在肝中相对于PBS对照的PPIB表达的减少百分数(%)。通过单一的尾部静脉注射将配制了类脂的rxRNA(10mg/kg)全身性地递送至Balb/c小鼠($n=5$)。在注射之后24小时处获取肝组织并且通过qPCR对表达进行分析(标准化为 β -肌动蛋白)。Map4K4rxRNAori也显示出显著的沉默(约83%, $p<0.001$),尽管Map4K4sd-rxRNA没有显著地减少靶标基因表达(约17%, $p=0.019$)。TD.035.2278,公开类脂递送试剂,98N12-5(1),来自Akinc公司,2009。

[0112] 图59展示了经化学优化的PTGS2 L1 sd-rxRNA是活性的。

[0113] 图60展示了经化学优化的PTGS2 L2sd-rxRNA是活性的。

[0114] 图61展示了经化学优化的hTGFB1 L1 sd-rxRNA是活性的。

[0115] 图62展示了经化学优化的hTGFB1 L1 sd-rxRNA是活性的。

[0116] 图63展示了经化学优化的hTGFB2 L1 sd-rxRNA是活性的。

[0117] 图64展示了经化学优化的hTGFB2 sd-rxRNA是活性的。

[0118] 详细说明

[0119] 本发明的多个方面涉及残余基因沉默的方法与组合物。本发明至少部分地基于以下出人意料的发现:将sd-rxRNA分子给予至皮肤,比如通过皮内注射或皮下注射,在皮肤中

产生基因表达的有效沉默。在此还通过基于细胞的筛选对高效力的靶向多种基因的sd-rxRNA分子进行了鉴别,这些基因包括SPP1、CTGF、PTGS2、TGFB1以及TGFB2。sd-rxRNA代表了一种新类别的治疗性RNAi分子,它们在治疗受损皮肤中具有显著潜力。

[0120] sd-rxRNA分子

[0121] 本发明的多个方面涉及sd-rxRNA分子。如在此使用的,“sd-rxRNA”或“sd-rxRNA分子”指一种自我递送RNA分子,比如描述于2009年9月22日提交的题为“小化的自我递送RNAI复合物”(“REDUCED SIZE SELF-DELIVERING RNAI COMPOUNDS.”)的PCT公开号W02010/033247(申请号PCT/US2009/005247)以及2009年9月22日提交的题为“皮肤症候中的RNA干扰”(“RNA INTERFERENCE IN SKIN INDICATIONS.”)的PCT申请PCT/US2009/005246中的那些,并将其通过引用结合。简言之,sd-rxRNA(也指作为一种sd-rxRNA^{nano})是一种分离的不对称双链核酸分子,该分子包含一种长度最小是16个核苷酸的引导链以及一种长度是8-18个核苷酸的过客链,其中该双链核酸分子具有一种双链区域以及一种单链区域,该单链区域在长度上具有4-12个核苷酸并且具有三处核苷酸骨架修饰。在优选的实施方案中,该双链核酸分子具有一个平末端或者包括一种一或二核苷酸的突出端。sd-rxRNA分子可以通过化学修饰以及在一些情况下通过疏水轭合物的附接而进行优化。

[0122] 在一些实施方案中,sd-rxRNA包括一种分离的包含引导链与过客链双链核酸分子,其中该分子的双链区域长度是8-15个核苷酸,其中该引导链包含一种长度是4-12个核苷酸的单链区域,其中该引导链的单链区域包含3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个硫代磷酸酯修饰,并且其中该双链核酸的核苷酸的至少40%是经过修饰。

[0123] 本发明的这些多核苷酸在此指本发明的分离的双链或双链体核酸、寡核苷酸或多核苷酸、纳米分子、纳米RNA、sd-rxRNA^{nano}、sd-rxRNA或RNA分子。

[0124] sd-rxRNA比常规siRNA更为有效地被细胞吸收。这些分子在目标基因表达的沉默方面非常高效并且提供超越以上所述的RNAi分子的显著优势,包括血清存在时的高活性、有效的自我递送、与广泛的连接物的兼容性以及与毒性有关的化学修饰的减少或完全不存在。

[0125] 与单链多核苷酸相反,双链体多核苷酸通常难以递送至细胞,因为它们具有刚性结构以及使得膜转移变得困难的大量负电荷。然而,sd-rxRNA(尽管部分是双链)却在体内被识别为单链并且按照这样能够被有效地递送穿过细胞膜。如此,本发明的多核苷酸在许多自我递送的情况下是胜任的。因此,能以类似于常规RNAi试剂的方法来对本发明的多核苷酸进行配制或者可以单独(或与非递送类型的载体)将它们递送至细胞或受试者并且允许其自我递送。在本发明的一个实施方案中,提供了自我递送的不对称双链RNA分子,其中该分子的一部分类似于常规RNA双链体并且该分子的一种第二部分是单链。

[0126] 在一些方面本发明的寡核苷酸具有一种不对称结构组合(该组合包括一种双链区域以及一种5个核苷酸或更长的单链区域、特定的化学修饰模式)并且共轭至亲脂性或疏水性分子上。这一类别的RNAi类似复合物在体外与体内具有优异的效能。认为该刚性双链体的减小连同对单链区域施加的硫代磷酸酯修饰促成了所观察到的优异效能。

[0127] 本发明至少部分地基于以下出人意料的发现:可以通过包括皮内注射以及皮下给予在内的多种方法将sd-rxRNA分子有效地在体内递送至皮肤。而且,sd-rxRNA分子在其靶向的皮肤区域中介导基因沉默方面是有效的。

[0128] 本发明的多个方面涉及基于细胞的筛选以鉴别有效力的sd-rxRNA分子。在此描述的是对靶向多种基因的一个子集的有效力sd-rxRNA分子的鉴别,这些基因包括SPP1、CTFG、PTGS2、TGFB1以及TGFB2。在一些实施方案中,选择靶标一种基因并且应用一种算法来鉴别该基因之中的最佳靶标序列(实例2)。例如,对于一个基因可以选择许多序列。在一些情况下,经鉴别的序列作为RNAi复合物产生用于第一轮测试。例如,基于最佳预测序列的RNAi复合物最初可以作为rxRNAori (“ori”) 序列产生用于第一轮筛选。在鉴别有效力的RNAi复合物之后,这些可以作为sd-rxRNA分子产生。

[0129] 根据本发明配制的dsRNA还包括rxRNAori。rxRNAori指一种类别的RNA分子,这些分子描述于2009年2月11日提交的题为“经修饰的RNAI多核苷酸及其用途”(“MODIFIED RNAI POLYNUCLEOTIDES AND USES THEREOF.”)的PCT公开号W02009/102427(申请号PCT/US2009/000852),并将其通过引用结合在此。

[0130] 在一些实施方案中,rxRNAori分子包含一种长度是12-35个核苷酸的双链RNA(dsRNA)构建体,用于抑制一种靶标基因的表达,该构建体包含:一种具有5'-末端以及3'-末端的正义链,其中该正义链经过用2'-修饰的核糖进行高度修饰,并且其中在该正义链的中心部分的3-6个核苷酸不经过用2'-修饰的核糖进行修饰,以及一种具有5'-末端以及3'-末端的反义链,该反义链杂交至该正义链以及该靶标基因的mRNA,其中该dsRNA以一种序列依赖的方式抑制该靶标基因的表达。

[0131] rxRNAori可以包含在此描述的任何修饰。在一些实施方案中,该rxRNAori的核苷酸的至少30%是经过修饰。例如,该rxRNAori中至少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%或99%的核苷酸是经过修饰。在一些实施方案中,该sd-rxRNA中100%的核苷酸经过修饰。在一些实施方案中,只有该rxRNAori的过客链包含修饰。

[0132] 在一些实施方案中,本发明的RNAi复合物包含一种不对称复合物,该不对称复合物包含一种双链体区域(8-15个碱基长的链有效进入RISC所要求的)以及长度是4-12个核苷酸的单链区域;具有13或14核苷酸双链体。在一些实施方案中6或7个核苷酸长的单链区域是优选的。该新颖RNAi复合物的单链区域还包含2-12个硫代磷酸酯核苷酸间连接(指硫代磷酸酯修饰)。在一些实施方案中,6-8个硫代磷酸酯核苷酸间连接是优选的。另外,本发明的RNAi复合物还包含一种独特的化学修饰模式,该模式提供稳定性并且与进入RISC相容。这些要素的组合产生意料之外的特性,这些特性对于在体外与体内递送RNAi试剂是非常有用的。

[0133] 该化学修饰模式(它提供稳定性并且与进入RISC相容)包括对正义(或过客)链以及反义(或引导)链的修饰。例如,该过客链可以用任何保证稳定性并且不干扰活性的化学实体来进行修饰。此类修饰包括2' ribo修饰(0-甲基、2' F、2脱氧以及其他)以及比如硫代磷酸酯修饰的骨架修饰。该过客链的一种优选的化学修饰模式包括该过客链内的C与U核苷酸的0甲基修饰或者可替代地该过客链可以是完全0甲基修饰的。

[0134] 例如,该引导链可以用任何保证稳定性而不干扰进入RISC的化学修饰来进行修

饰。该引导链的一种优选的化学修饰模式包括对大部分C与U核苷酸进行2' F修饰以及对5'末端进行磷酸化。该引导链的另一种优选的化学修饰模式包括11-18位的C/U以及1位的2' O甲基修饰以及5'末端化学磷酸化。该引导链的再另一种优选的化学修饰模式包括11-18位的C/U以及1位的2' O甲基修饰以及5'末端化学磷酸化以及2-10位的C/U的2' F修饰。在一些实施方案中,该过客链和/或该引导链包含至少一个5-甲基C或U修饰。

[0135] 在一些实施方案中,该sd-rxRNA的核苷酸的至少30%是经过修饰。例如,该sd-rxRNA中至少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%或99%的核苷酸是经过修饰。在一些实施方案中,该sd-rxRNA中100%的核苷酸经过修饰。

[0136] 本发明的寡核苷酸的以上描述的化学修饰模式具有良好容忍性并且事实上地改进了不对称RNAi复合物的效能。

[0137] 在此还实验性的证明,当在一种多核苷酸中一起使用对RNAi的修饰的组合时,结果达到了在被动吸收该RNAi方面的最佳效能。所描述的任何组成部分(引导链稳定、硫代磷酸酯伸展(phosphorothioate stretch)、正义链稳定以及疏水轭合物)的去除或在一些情况下的增加导致次优效能并且在一些情况下完全失去效能。各要素的组合导致一种复合物的开发,该复合物在被动递送至细胞(比如海拉细胞)之后具有完全活性。

[0138] 以下实例中显示的数据证明了在体外的多种细胞中以及在体内局部性和全身给予时本发明的寡核苷酸的高效能。

[0139] 在一些情况下可以通过利用新颖类型的化学物质改进复合物的疏水性来进一步改进该sd-rxRNA。例如,一种化学性质与疏水性碱基修饰的用途有关。可以对处于任何位置的任何碱基进行修饰,只要修饰使得该碱基的分配系数(partition coefficient)增加。修饰化学物质的优选位置是嘧啶的4位于5位。这些位置的主要优势是(a)易于合成以及(b)无碱基配对干扰以及A型螺旋形成,这些对于RISC复合体装载以及目标识别是必要的。使用一种在其中存在多个脱氧尿嘧啶核苷而不干扰整个复合物效能的sd-rxRNA复合物。此外,可以通过优化该疏水轭合物的结构而获得组织分布以及细胞吸收方面的重大改进。在一些优选的实施方案中,甾醇的结构经过修改以改变(增加/降低)C17附着链。这一类型的修饰使得细胞吸收显著增加以及体内组织吸收特性改进。

[0140] 本发明的多个方面涉及双链核糖核酸分子(dsRNA),比如sd-rxRNA以及rxRNAori。与本发明相关的dsRNA可以包含一种正义链以及一种反义链,其中该反义链与选自表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23中各序列的一种序列的至少12个连续核苷酸互补。例如,该反义链可以与至少12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个连续核苷酸互补,或者可以与选自表2、5、6、9、11、12、13、14、15、16、17以及23中各序列的一种序列的25个核苷酸互补。

[0141] 与本发明相关的dsRNA可以包含一种正义链以及一种反义链,其中该正义链和/或该反义链包含选自表1-27中各序列的一种序列的至少12个连续核苷酸。例如,该正义链和/或该反义链可以包含至少12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个连续核苷酸,或

者可以包含选自表1-27中各序列的一种序列的25个核苷酸。

[0142] 本发明的多个方面涉及针对CTGF的dsRNA。例如,针对CTGF的dsRNA的反义链可以与选自表11、12以及15中各序列的一种序列的至少12个连续核苷酸进行互补。针对CTGF的dsRNA的正义链和/或反义链可以包含选自表10、11、12、15、20以及24中各序列的一种序列的至少12个连续核苷酸。

[0143] 在一些实施方案中,该正义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:2463、3429、2443、3445、2459、3493、2465以及3469。在某些实施方案中,该正义链包含一种选自下组的序列或由一种选自下组的序列组成,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:2463、3429、2443、3445、2459、3493、2465以及3469。

[0144] 在一些实施方案中,该反义链包含选自下组的一种序列的至少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:2464、3430、4203、3446、2460、3494、2466以及3470。在某些实施方案中,该反义链包含一种选自下组的序列或由一种选自下组的序列组成,该组由以下项组成:2464、3430、4203、3446、2460、3494、2466以及3470。

[0145] 在一个优选的实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2463 (GCACCUUUCUAGA) 并且该反义链包含SEQ ID NO:2464 (UCUAGAAAGGUGCAAACAU)。根据在此描述的修饰能以多种方式对SEQ ID NO:2463以及SEQ ID NO:2464的序列进行修饰。SEQ ID NO:2463的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3429 (G.mC.A.mC.mU.mU.mU.mC.mU.A*mG*mA.TEG-Ch1)。SEQ ID NO:2464的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3430 (P.mU.fC.fU.A.G.mA.A.mA.G.G.fU.G.mC*A*A*A*mC*A*U)。由SEQ ID NO:3429以及SEQ ID NO:3430组成的sd-rxRNA还称作为RXi-109。

[0146] 在另一个优选实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2443 (UUGCACCUUUCUAA) 并且该反义链包含SEQ ID NO:4203 (UUAGAAAGGUGCAAACAAGG)。根据在此描述的修饰能以多种方式对SEQ ID NO:2443以及SEQ ID NO:4203的序列进行修饰。SEQ ID NO:2443的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3445 (mU.mU.G.mC.A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU*mA*mA.TEG-Ch1)。SEQ ID NO:4203的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3446 (P.mU.fU.A.G.A.mA.A.G.G.fU.G.fC.mA.mA*mA*fC*mA*mA*mG*G.)。

[0147] 在另一个优选实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2459 (GUGACCAAAAGUA) 并且该反义链包含SEQ ID NO:2460 (UACUUUUGGUCACACUCUC)。根据在此描述的修饰能以多种方式对SEQ ID NO:2459以及SEQ ID NO:2460的序列进行修饰。SEQ ID NO:2459的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3493 (G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.G*mU*mA.TEG-Ch1)。SEQ ID NO:2460的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3494 (P.mU.A.fC.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.mC.A.mC*A*mC*mU*mC*mU*C.)。

[0148] 在另一个优选实施方案中,该正义链包含SEQ ID NO:2465 (CCUUUCUAGUUGA) 并且该反义链包含SEQ ID NO:2466 (UCAACUAGAAAGGUGCAAA)。根据在此描述的修饰能以多种方式对SEQ ID NO:2465以及SEQ ID NO:2466的序列进行修饰。SEQ ID NO:2465的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3469 (mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU.A.G.mU.mU*mG*mA.TEG-Ch1)。SEQ ID NO:2466的一个优选修饰模式表述为SEQ ID NO:3470 (P.mU.fC.A.A.fC.fU.A.G.A.mA.A.G.G*fU*mG*fC*mA*mA*A.)。

[0149] 在一个优选实施方案中,针对CTGF的rxRNAori可以包含选自下组的一种序列的至

少12个连续核苷酸,该组由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848以及1849。在一些实施方案中,该rxRNAori的正义链包含以下项或由以下项组成:SEQ ID NOs:1835、1847、1848或1849。

[0150] 本发明的多个方面涉及包含dsRNA(比如sd-rxRNA以及rxRNAori)的组合物。在一些实施方案中,组合物包含两种或更多种针对不同基因的dsRNA。

[0151] 本发明在其应用方面不限于以下描述中所提出的或图中所展示的组成部分的构造详情以及安排。本发明可以具有其他实施方案并且能以不同的方法被实行或执行。同样,在此所使用的措辞和术语是出于描述的目的而不应该被看作是限制性的。在此使用的“包括”(“including”)、“包含”(“comprising”)或“具有”(“having”)、“含有”(“containing”)、“参与”(“involving”)及其在此的变体意在囊括下文所列的术语及其等同语以及另外的术语。

[0152] 因此,本发明的多个方面涉及分离的双链核酸分子,这些分子包含一种引导(反义)链以及一种过客(正义)链。如在此使用的,术语“双链”(“double-stranded”)指一种或多种核酸分子,在其中这些核单体(nucleomonomers)的至少一部分是互补的并且是氢键以形成一种双链区域。在一些实施方案中,该引导链的长度范围是16-29个核苷酸长。在某些实施方案中,该引导链是16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29个核苷酸长。该引导链具有与一种靶标基因的互补性。该引导链与该靶标基因之间的互补性可以在该引导链的任何部分存在。在此使用的互补性可以是完全互补性或次完全互补性,只要该引导链足以与其介导RNAi的靶标互补。在一些实施方案中,互补性指在该引导链以及该靶标之间低于25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%或1%的错配。完全互补指100%的互补性。因此本发明具有以下优势:能够容忍由于遗传突变、株系多态性或进化趋异而引起的预期变体。例如,已经发现相对于靶标序列的具有插入、缺失以及单点突变的siRNA序列对于抑制是有效的。而且,不是所有的siRNA位置都对目标识别具有等同的贡献。在该siRNA中心的错配是最关键的并且实质上地取消靶标RNA酶切。该中心上游的错配或参照该反义链的酶切位点的上游的错配是容忍的但是显著降低了靶标RNA酶切。该中心下游的错配或参照该反义链的酶切位点的下游(优选是位于该反义链的近3'末端,例如距该反义链的3'末端1、2、3、4、5或6个核苷酸)的错配是容忍的并且仅是轻微降低了靶标RNA酶切。

[0153] 虽然不意在受任何具体理论的束缚,但在一些实施方案中,该引导链是至少16个核苷酸长并且锚定RISC中的Argonaute蛋白。在一些实施方案中,当该引导链装载进入RISC,它具有一个指定的种子区域(seed region)并且靶标mRNA酶切发生在该反义链的10-11位置的对面。在一些实施方案中,该引导链的5'末端是磷酸化的或者能够被磷酸化。在此描述的核酸分子可以指最小的引发RNA。

[0154] 在一些实施方案中,该过客链的长度范围是8-15个核苷酸长。在某些实施方案中,该过客链是8、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸长。该过客链具有与该引导链的互补性。该过客链与该引导链之间的互补性可以在该过客链或该引导链的任何部分存在。在一些实施方案中,在分子的双链区域之内该引导链与该过客链之间具有100%的互补性。

[0155] 本发明的多个方面涉及具有最小双链区域的双链核酸分子。在一些实施方案中,该分子的双链区域的长度范围是8-15个核苷酸。在某些实施方案中,该分子的双链区域的长度是8、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸。在某些实施方案中,该双链区域是13或14个核

核苷酸长。该引导链与该过客链之间可以是100%的互补性,或者该引导链与该过客链之间可以存在一个或多个错配。在一些实施方案中,在该双链分子的一个末端,该分子可以是平末端的或者具有一种一核苷酸的突出端。在一些实施方案中,该分子的单链区域是4-12个核苷酸之间长度。例如,该单链区域可以是4、5、6、7、8、9、10、11或12个核苷酸长。然而,在某些实施方案中,该单链区域还可以是短于4个核苷酸或长于12个核苷酸。在某些实施方案中,该单链区域是6个核苷酸长。

[0156] 与本发明有关的RNAi构建体可以具有小于-13kcal/mol的热力学稳定性(ΔG)。在一些实施方案中,该热力学稳定性(ΔG)小于-20kcal/mol。在一些实施方案中,当(ΔG)低于-21kcal/mol时,存在效能损失。在一些实施方案中,高于-13kcal/mol的(ΔG)值与本发明的各方面相容。无意于受任何理论束缚,在一些实施方案中,具有相对较高的(ΔG)值的分子可以在相对较高的浓度下变得具有活性,而具有相对较低的(ΔG)值的分子可以在相对较低的浓度下变得具有活性。在一些实施方案中,该(ΔG)值可以高于-9kcal/mol。由与本发明相关的RNAi构建体(包含最小双链区域)介导的基因沉默是非预期的,因为已经证明设计上几乎一致但具有更低热力学稳定性的分子是无活性的(Rana等人2004)。

[0157] 无意于受任何理论束缚,在此描述的结果显示,RISC的蛋白质组分或RISC的辅助因子可以结构性的识别dsRNA或dsDNA的8-10bp的一段序列(stretch)。另外,要求自由能来触发一种复合物,该复合物可以被这些蛋白质组分感受到和/或该复合物足够稳定以与此类组分相互作用从而它可以被装载进入Argonaute蛋白。如果存在最佳热力学并且存在优选是至少8个核苷酸的双链部分,则该双链体将被识别并且被装载进入该RNAi机器。

[0158] 在一些实施方案中,热力学稳定性通过使用LNA碱基得以提高。在一些实施方案中,引入了另外的化学修饰。化学修饰的一些非限制性实例包括:5'磷酸酯、2'-O-甲基、2'-O-乙基、2'-氟、胸腺嘧啶核糖核苷、C-5丙炔基-dC(pdC)与C-5丙炔基-dU(pdU);C-5丙炔基-C(pC)与C-5丙炔基-U(pU);5-甲基C、5-甲基U、5-甲基dC、5-甲基dU甲氧基、(2,6-二氨基嘌呤)、5'-二甲氧三苯甲基-N4-乙基-2'-脱氧胞苷乙基MGB(小沟结合物)。应当理解的是,在同一分子中可以结合多于一种的化学修饰。

[0159] 与本发明相关的分子是经过优化以增加效能和/或降低毒性。例如,引导链和/或过客链的核苷酸长度、和/或引导链和/或过客链的硫代磷酸酯修饰的数目在一些方面可以影响该RNA分子的效能,而用2'-O-甲基(2' OMe)修饰代替2'-氟(2' F)修饰在一些方面可以影响该分子的毒性。具体地,一种分子中2' F含量的降低预期会降低该分子的毒性。实例部分展示了其中2' F已经被清除了的分子,它们由于在毒性方面预期的降低而具有一种超越以上描述的RNAi复合物的优势。此外,一种RNA分子中的硫代磷酸酯修饰的数目可以影响该分子的细胞吸收,例如该分子被动吸收进入细胞的效率。在此描述的分子的优选实施方案不具有2' F修饰并且仍然在细胞吸收与组织穿透方面具有同等效率的特征。此类分子代表了超越现有技术(比如Accell和Wolfrum描述的分子,它们经过大量利用2' F而进行了重度修饰)的一个显著改进。

[0160] 在一些实施方案中,引导链的长度大约是18-19个核苷酸并且具有大约2-14处磷酸酯化修饰。例如,引导链可以包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或14个以上的经磷酸酯化修饰的核苷酸。该引导链可以包含一种或多种增强稳定性的修饰而不干扰进入RISC。这些经过磷酸酯化修饰的核苷酸(比如经硫代磷酸酯修饰的核苷酸)可以是在3'末

端、5' 末端或遍布该引导链。在一些实施方案中,该引导链的3' 终端的10核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经硫代磷酸酯修饰的核苷酸。该引导链还可以包含2' F和/或2' OMe修饰,这些修饰的位置可以遍布该分子。在一些实施方案中,该引导链的位置一(该引导链的最为5' 位置的核苷酸)上的核苷酸是经过2' OMe和/或磷酸化修饰的。该引导链中的C与U核苷酸可以是经过2' F修饰的。例如,长度是19nt的引导链的位置2-10(或具有不同长度的引导链的相应位置)中的C与U核苷酸可以是经过2' F修饰的。该引导链中的C与U核苷酸还可以是经过2' OMe修饰的。例如,长度是19nt的引导链的位置11-18(或具有不同长度的引导链的相应位置)中的C与U核苷酸可以是经过2' OMe修饰的。在一些实施方案中,该引导链的最为3' 末端的核苷酸是不经修饰的。在某些实施方案中,该引导链之中的大部分C与U是经过2' F修饰的并且该引导链的5' 末端是经过磷酸化的。在其他实施方案中,位置11-18中的C或U以及位置1是经过2' OMe修饰的并且该引导链的5' 末端是经过磷酸化的。在其他实施方案中,位置11-18中的C或U以及位置1是经过2' OMe修饰的,该引导链的5' 末端是经过磷酸化的,并且位置2-10中的C或U是经过2' F修饰的。

[0161] 在一些方面,最佳的过客链是大约11-14个核苷酸长。该过客链可以包含多种增加稳定性的修饰。该过客链中的一个或多个核苷酸可以是经过2' OMe修饰的。在一些实施方案中,该过客链中的C和/或U核苷酸的一个或多个是经过2' OMe修饰的,或者该过客链中的所有C和/或U核苷酸是经过2' OMe修饰的。在某些实施方案中,该过客链中的所有核苷酸是经过2' OMe修饰的。该过客链中的一个或多个核苷酸还可以是经过磷酸酯化修饰的,比如硫代磷酸酯修饰。该引导链还可以包含2' ribo、2' F以及2' 脱氧修饰或以上任何组合。如在实例中所证明的,引导链与过客链中的化学修饰模式具有良好的容忍性并且化学修饰的组合在此显示可以导致增加RNA分子的效能以及其自我递送。

[0162] 本发明的多个方面涉及RNAi构建体,与先前已经用于RNAi的分子相比较,这些构建体具有相对于双链区域而言广泛的单链区域。这些分子的单链区域可以经过修饰以促进细胞吸收或基因沉默。在一些实施方案中,该单链区域的硫代磷酸酯修饰影响细胞吸收和/或基因沉默。该引导链的经硫代磷酸酯修饰的区域可以包括该分子的单链区域以及双链区域之中的核苷酸。在一些实施方案中,该单链区域包含2-12处硫代磷酸酯修饰。例如,该单链区域可以包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12处硫代磷酸酯修饰。在一些情况下,该单链区域包含6-8处硫代磷酸酯修饰。

[0163] 与本发明相关的分子还针对细胞吸收而进行了优化。在于此描述的RNA分子中,这些引导链和/或过客链可以附接至一种轭合物上。在某些实施方案中,该轭合物是疏水的。该疏水性轭合物可以是一种具有高于10的分配系数的小分子。该轭合物可以是一种甾醇类分子,比如胆固醇,或一种具有附接至C17的加长聚碳酸酯链的分子,并且轭合物的存在可以影响在利用或不利用液体转染试剂下RNA分子被吸收进入细胞的能力。该轭合物可以通过一种疏水连接物而附接至该过客链或引导链上。在一些实施方案中,疏水连接物是5-12C长,和/或基于羟基吡咯烷。在一些实施方案中,疏水性轭合物附接至该过客链上并且该过客链和/或引导链的CU残基是经过修饰。在一些实施方案中,该过客链和/或该引导链的CU残基的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%是经过修饰。在一些方面,与本发明有关的分子是自我递送的(sd)。如在此使用的,“自我递送”指一种分子在不需要另外的递送载体(比如一种转染试剂)下递送至细胞的能力。

[0164] 本发明的多个方面涉及对各分子进行选择用于在RNAi中使用。可以选择具有8-15个核苷酸的双链的分子用于在RNAi中使用。在一些实施方案中,可以基于其热力学稳定性(ΔG)而对分子进行选择。在一些实施方案中,选择具有小于-13kcal/mol的(ΔG)的分子。例如,该(ΔG)值可以是-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-21、-22或小于-22kcal/mol。在其他实施方案中,该(ΔG)值可以高于-13kcal/mol。例如,该(ΔG)值可以是-12、-11、-10、-9、-8、-7或大于-7kcal/mol。应该理解,可以使用本领域内任何已知的方法计算 ΔG 。在一些实施方案中,使用Mfold(通过Mfold网站(<http://mfold.bioinfo.rpi.edu/cgi-bin/rna-form1.cgi>)可得)来计算 ΔG 。计算 ΔG 的方法描述于以下文献中Zuker, M. (2003)《核酸研究》(Nucleic Acids Res.), 31 (13): 3406-15; Mathews, D.H., Sabina, J., Zuker, M. 以及 Turner, D.H. (1999)《分子生物学杂志》(J. Mol. Biol.) 288: 911-940; Mathews, D.H., Disney, M.D., Childs, J.L., Schroeder, S.J., Zuker, M., 以及 Turner, D.H. (2004)《美国科学院院刊》(Proc. Natl. Acad. Sci.) 101: 7287-7292; Duan, S., Mathews, D.H., 以及 Turner, D.H. (2006)《生物化学》(Biochemistry) 45: 9819-9832; Wuchty, S., Fontana, W., Hofacker, I.L., 以及 Schuster, P. (1999)《生物高聚物》(Biopolymers) 49: 145-165, 并且通过引用将其结合于此。

[0165] 在某些实施方案中,该多核苷酸包含5'-和/或3'-末端突出端。该多核苷酸的一个末端上的核苷酸突出端的数目和/或序列与该多核苷酸的另一末端可以是相同的或不同的。在某些实施方案中,突出端核苷酸中的一个或多个可以包含一种或多种化学修饰,比如硫代磷酸酯或2'-OMe修饰。

[0166] 在某些实施方案中,该多核苷酸是不经修饰。在其他实施方案中,至少一个核苷酸是修饰的。在另外的实施方案中,该修饰包括从该引导序列的5'-末端的第2核苷酸上的2'-H或2'-修饰的核糖。“第2核苷酸”定义为从该多核苷酸的5'-末端的第2个核苷酸。

[0167] 如在此使用的,“2'-修饰的核糖”包括那些不具有2'-OH基团的核糖。“2'-修饰的核糖”不包括2'-脱氧核糖(存在于未修饰的标准DNA核苷酸中)。例如,该2'-修饰的核糖可以是'-O-烷基核苷酸、2'-脱氧-2'-氟核苷酸、2'-脱氧核苷酸,或其组合。

[0168] 在某些实施方案中,该2'-修饰的核苷酸是嘧啶核苷酸(例如,C/U)。2'-O-烷基核苷酸的实例包括2'-O-甲基核苷酸或'-O-烯丙基核苷酸。

[0169] 在某些实施方案中,当与不具有特异的5'-末端修饰的类似构建体相比时,本发明的具有以上提及的5'-末端修饰的sd-rxRNA多核苷酸显示出显著的(例如,至少大约25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更高)更少的“脱靶”(off-target)基因沉默,由此大大改进了该RNAi试剂或疗法整体特异性。

[0170] 如在此使用的,“脱靶”基因沉默指由于例如反义(引导)序列与非本意目标mRNA序列之间的伪序列同源性而发生的非本意的基因沉默。

[0171] 根据本发明的这一方面,某些引导链修饰进一步增加了核酸酶稳定性,和/或降低了干扰素诱导,而没有显著降低RNAi活性(或丝毫没有降低RNAi活性)。

[0172] 在一些实施方案中,其中该RNAi构建体包含一种发夹,该5'-茎干序列(5'-stem sequence)可以在该多核苷酸的5'-末端的2nd核苷酸处包括2'-修饰的核糖(比如2'-O-甲基修饰的核苷酸),在一些实施方案中,没有其他的经修饰的核苷酸。与不具有所述位置上的2'-O-甲基修饰的类似构建体相比,具有此种修饰的发夹结构可以具有增强的靶标特异性

或降低的脱靶沉默。

[0173] 特异的5'-茎干序列与3'-茎干序列修饰的某些组合可以产生另外的预期之外的优点,部分地显示为抑制靶标基因表达的能力增强、血清稳定性增强和/或靶标特异性提高,等等。

[0174] 在某些实施方案中,该引导链在其5'-末端的2nd核苷酸处包括2'-O-甲基修饰的核苷酸并且没有其他的经修饰的核苷酸。

[0175] 在其他的方面,本发明的sd-rxRNA结构通过一种microRNA机制介导序列依赖性的基因沉默。如在此使用的,术语“microRNA”(“miRNA”)(在本领域内也称作小时序RNA(small temporal RNAs,stRNAs))指一种基因编码(例如,由病毒、哺乳动物或植物基因组编码)的小RNA(10-50个核苷酸),该小RNA能够指导或介导RNA沉默。“miRNA失调”(miRNA disorder)应指一种疾病或失调,其特征是一种miRNA的活性的异常表达。

[0176] 在小鼠、蠕虫以及哺乳动物中microRNA在关键通路中(例如发育以及癌症)参与下调靶标基因。经由microRNA机制的基因沉默通过miRNA与其靶标新信使RNA(mRNA)之间特性但不完全的碱基配对来实现。在microRNA介导的靶标mRNA表达下调中可以使用不同的机制。

[0177] miRNA是大约22个核苷酸的非编码RNA,它们可以于植物与动物发育过程中在转录后或转录水平上调节基因表达。miRNA的一个共同特点是它们都由可能是Dicer(一种RNase III类酶)或其同系物切离自一种大约70个核苷酸的称作pre-miRNA的前体RNA茎环。天然发生的miRNA由体内的内源基因表达并且由Dicer或其他RNase从一种发夹或茎环前体(pre-miRNA或pri-miRNA)进行加工。miRNA在体内可以作为一种双链螺旋短暂地存在但是只有一条链被RISC复合体接纳以指导基因沉默。

[0178] 在一些实施方案中,描述了一种在细胞吸收以及miRNA活性抑制方面有效的sd-rxRNA复合物。这些复合物基本上类似于进入RISC的变体但是大量链化学修饰模式以阻止酶切并且作为该RISC作用的有效抑制子进行了优化。例如,该复合物可以是完全或大部分地用以上描述的PS内含物(PScontent) O甲基修饰的。对于这些类型的复合物而言,5'磷酸化是不必要的。双链区域的存在是优选的,因为它促进了细胞吸收以及有效的RISC装载。

[0179] 另一条使用小RNA作为序列特异性调节子的通路是RNA干扰(RNAi)通路,该通路是针对细胞内双链RNA(dsRNA)的存在的一种进化上保守的反应。这些dsRNA被Dicer切割成为约20碱基对(bp)的小干扰RNA(siRNA)双链体。这些小RNA被装配进入称作RNA诱导的沉默复合体(RISC)的多蛋白效应物复合体中。然后这些siRNA引导具有完全互补性的靶标mRNA的切割。

[0180] 在该siRNA通路以及该miRNA通路之间分享生物发生、蛋白复合体以及功能的一些方面。这些受试单链多核苷酸可以在该siRNA机制中模拟dsRNA,或在该miRNA机制中模拟microRNA。

[0181] 在某些实施方案中,与具有相同序列的未经修饰的RNAi构建体相比较,这些经过修饰的RNAi构建体在血清和/或脑脊髓液中具有改进的稳定性。

[0182] 在某些实施方案中,该RNAi构建体的结构在原代细胞中(比如哺乳动物原代细胞,包括来自人类、小鼠以及其他啮齿类以及其他非人类哺乳动物的原代细胞)不包括干扰素反应。在某些实施方案中,该RNAi构建体还可以在无脊椎动物有机体中用以抑制一种靶标

基因的表达。

[0183] 为了进一步提高这些受试构建体在体内的稳定性,可以通过一种或多种保护性基团将发夹结构的3'-末端封锁。例如,可以使用的保护性基团比如反向核苷酸、反向脱碱基部分(abasic moieties)或氨基末端经修饰的核苷酸。反向核苷酸可以包括反向的脱氧核苷酸。反向脱碱基部分可以包括反向脱氧脱碱基部分,比如3',3'-连接的或5',5'-连接的脱氧脱碱基部分。

[0184] 本发明的RNAi构建体能够抑制由一种或多种靶标基因编码的任何靶标蛋白的合成。本发明包括在体外细胞或体内细胞中抑制一种靶标基因的表达的方法。按照这样,本发明的RNAi构建体对于治疗特征是一种靶标基因过表达的疾病的患者是有用的。

[0185] 该靶标基因对于细胞可以是内源的或外源的(例如,通过一种病毒或利用重组DNA技术引入细胞)。此类方法可以包括将RNA以一种足以抑制该靶标基因表达的量引入细胞。举例而言,这样一种RNA分子可以具有一种与该靶标基因的核苷酸序列互补的引导链,如此该组合物抑制该靶标基因的表达。

[0186] 本发明还涉及表达这些受试发夹构建体的载体以及包含此类载体或这些受试发夹构建体的细胞。该细胞可以是一种处于体内或在培养中的哺乳动物细胞,比如人类细胞。

[0187] 本发明进一步涉及包含这些受试RNAi构建体以及一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。

[0188] 本发明的另一个方面提供一种用于在哺乳动物细胞中抑制靶标基因表达的方法,该方法包括将该哺乳动物细胞与任何这些受试RNAi构建体进行接触。

[0189] 该方法可以在例如哺乳动物培养细胞(比如人类培养细胞)中于体外、间接体内(ex vivo)或体内进行。

[0190] 可以在一种递送试剂(比如一种脂(例如,一种阳离子脂)或一种脂质体)的存在下将这些靶标细胞(例如,哺乳动物细胞)进行接触。

[0191] 本发明的另一个方面提供一种用于在哺乳动物细胞中抑制靶标基因表达的方法,该方法包括将该哺乳动物细胞与一种表达这些受试RNAi构建体的载体进行接触。

[0192] 在本发明的一个方面中,提供了一种更长的双链体多核苷酸,包括一种大小范围是从大约16至大约30个核苷酸的第一多核苷酸;一种大小范围是从大约26至大约46个核苷酸的第二多核苷酸,其中该第一多核苷酸(反义链)与该第二多核苷酸(正义链)以及一种靶标基因互补,并且其中两种多核苷酸形成一种双链体并且其中该第一多核苷酸包含一种长度长于6个碱基的单链区域并且经过用可替代的修饰模式进行修饰,和/或包含一种利于细胞递送的轭合物部分。在这一实施方案中,该过客链的核苷酸的大约40%至大约90%之间、该引导链的核苷酸的大约40%至大约90%之间、以及该第一多核苷酸的单链区域的核苷酸的大约40%至大约90%之间是经化学修饰的核苷酸。

[0193] 在一个实施方案中,该多核苷酸双链体中经化学修饰的核苷酸可以是本领域内已知的任何经化学修饰的核苷酸,比如以上详细讨论的那些。在一个具体实施方案中,该经化学修饰的核苷酸是选自下组,该组由以下各项组成:2' F修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸以及2' 脱氧核苷酸。在另一个具体实施方案中,这些经化学修饰的核苷酸来自核苷酸碱基的“疏水性修饰”。在另一个实施方案中,这些经化学修饰的核苷酸是硫代磷酸酯。在一个另外的具体实施方案中,经化学修饰的核苷酸是硫代磷酸酯、2'-O-甲基、2' 脱氧、疏水性

修饰以及硫代磷酸酯的组合。由于这些修饰的基团指核糖环、骨架以及核苷酸的修饰,因此一些经修饰的核苷酸将携带所有三种修饰类型的组合是可行的。

[0194] 在另一个实施方案中,该化学修饰在该双链体的不同区域是不一的。在一个具体实施方案中,该第一多核苷酸(该过客链)在不同位置具有大量不同的化学修饰。对于这一多核苷酸而言,高达90%的核苷酸可以进行化学修饰和/或具有引入的错配。在另一个实施方案中,该第一或第二多核苷酸的化学修饰包括但不限于尿嘧啶核苷与胞嘧啶的5'位修饰(4-吡啶基、2-吡啶基、吡啶基、苯基(C₆H₅OH);色氨酸基(C₈H₆N)CH₂CH(NH₂)CO)、异丁基、丁基、氨基苄基;苯基;萘基、等等),其中该化学修饰可以改变核苷酸的碱基配对能力。对于该引导链而言,本发明的这一方面的一个重要特点是相对于反义序列的5'末端的化学修饰的位置以及顺序。例如,该引导链的5'末端的化学磷酸化通常有益于效能。该正义链的种子区域(相对于5'的2-7位)的O-甲基修饰通常不具有良好的容许性,但2'F与脱氧具有良好的容许性。在施用的化学修饰的类型方面该引导链的中部以及该引导链3'末端更具允许性。位于该引导链的3'末端的脱氧修饰是不容许的。

[0195] 本发明的这一方面的一个独特特征包括碱基上疏水修饰的使用。在一个实施方案中,这些疏水修饰优选是位于该引导链的近5'末端,在其他实施方案中,它们位于该引导链的中间,在其他实施方案中,它们位于该引导链的3'末端并且在又一个实施方案中,它们遍布该多核苷酸的全长分布,相同类型的模式适用于该双链体的过客链。

[0196] 该分子的另外部分是一种单链区域。预期该单链区域是从6至40个核苷酸的范围。

[0197] 在一个实施方案中,该第一多核苷酸的单链区域包含选自下组的修饰,该组由以下各项组成:40%与90%之间的疏水碱基修饰、40%-90%之间的硫代磷酸酯、40%-90%之间的核糖部分修饰,及以上的任何组合。

[0198] 引导链装载进入RISC复合体的效率可以因为重度修饰的多核苷酸而改变,因此在一个实施方案中,该双链体多核苷酸包含引导链(第一多核苷酸)的核苷酸9、11、12、13或14与正义链(第二多核苷酸)的相对应核苷酸之间的错配,以促进有效的引导链装载。

[0199] 本发明的更多详细方面描述于以下部分。

[0200] 双链体特征

[0201] 本发明的双链寡核苷酸可以通过两股分离的互补核酸链来形成。双链体形成可以在含有靶标基因的细胞的内部或外部发生。

[0202] 如在此使用的,术语“双链体”包括氢键键合至互补序列的该(这些)双链核酸分子的区域。本发明的双链寡核苷酸可以包含一种对于靶标基因是正义的核苷酸序列以及一种对于该靶标基因是反义的互补序列。相应于该靶标基因序列的正义与反义核苷酸序列与该靶标基因序列例如是完全相同的或足够地相同以达到靶标基因抑制(例如,大约至少大约98%相同、96%相同、94%、90%相同、85%相同或80%相同)。

[0203] 在某些实施方案中,本发明的双链寡核苷酸在其全长都是双链的,即,在该分子的任一末端都没有突出端的单链序列,即,是平末端的。在其他实施方案中,个体的核酸分子可以具有不同的长度。换言之,本发明的双链寡核苷酸在其全长不都是双链的。例如,当使用两个单独的核酸分子时,这些分子中的一个(例如,包含反义序列的第一分子)可以比杂交其上的第二分子更长(使得该分子的一部分是单链)。同样地,当使用一种单一的核酸分子时,该分子在任一端的部分可以保持单链。

[0204] 在一个实施方案中,本发明的双链寡核苷酸包含错配和/或环或凸起,但是该寡核苷酸长度的至少70%是双链的。在另一个实施方案中,本发明的双链寡核苷酸在该寡核苷酸长度的至少80%上是双链的。在另一个实施方案中,本发明的双链寡核苷酸在该寡核苷酸长度的至少90%-95%上是双链的。在另一个实施方案中,本发明的双链寡核苷酸在该寡核苷酸长度的至少96%-98%上是双链的。在某些实施方案中,本发明的双链寡核苷酸包含至少或多达1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个错配。

[0205] 修饰

[0206] 本发明的核苷酸可以在不同位置进行修饰,包括糖部分、磷酸二酯键和/或碱基。

[0207] 在一些实施方案中,核苷的碱基部分可以是经过修饰的。例如,嘧啶碱基可以在嘧啶环的2、3、4、5和/或6位处进行修饰。在一些实施方案中,胞嘧啶的环外胺可以是经过修饰的。嘌呤碱基也可以是经过修饰的。例如,嘌呤碱基可以在1、2、3、6、7或8位处进行修饰。在一些实施方案中,腺嘌呤的环外胺可以是经过修饰的。在一些情况下,碱基部分的环中的氮原子可以用另一种原子(比如碳)来取代。对碱基部分的修饰可以是任何合适的修饰。修饰的实例是本领域的普通技术人员已知的。在一些实施方案中,这些碱基修饰包括烷基化嘌呤或嘧啶、酰化嘌呤或嘧啶或者其他杂环。

[0208] 在一些实施方案中,嘧啶可以在5位处进行修饰。例如,可以用一种烷基基团、炔基基团、链烯基基团、酰基基团或其经取代的衍生物来对嘧啶的5位进行修饰。在其他实例中,可以用一种羟基基团或烷氧基基团或其经取代的衍生物来对嘧啶的5位进行修饰。而且,可以对嘧啶的N⁴位进行烷基化。在另外的实例中,嘧啶的5-6键可以是饱和的,嘧啶环中的氮原子可以经碳原子取代,和/或O²与O⁴原子可以经硫原子取代。应了解,其他修饰也是可能的。

[0209] 在其他实例中,可以用一种烷基基团或其经取代的衍生物来对嘌呤的N⁷位和/或N²和/或N³位进行修饰。在另外的实例中,一种第三环可以稠合至该嘌呤双环系统上和/或该嘌呤环系统之中的氮原子可以用碳原子来进行取代。应了解,其他修饰也是可能的。

[0210] 在5位处经修饰的嘧啶的非限制性实例披露于美国专利5591843、美国专利7,205,297、美国专利6,432,963以及美国专利6,020,483中;在N⁴位处经修饰的嘧啶的非限制性实例披露于美国专利5,580,731中;在8位处经修饰的嘌呤的非限制性实例披露于美国专利6,355,787以及美国专利5,580,972中;在N⁶位处经修饰的嘌呤的非限制性实例披露于美国专利4,853,386、美国专利5,789,416以及美国专利7,041,824中;并且在2位处经修饰的嘌呤的非限制性实例披露于美国专利4,201,860以及美国专利5,587,469中,其全部通过引用结合于此。

[0211] 经修饰的碱基的非限制性实例包括N⁴, N⁴-乙醇胞嘧啶、7-脱氮黄嘌呤(deazaxanthosine)、7-脱氮鸟嘌呤、8-氧-N⁶-甲基腺嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟基甲基)尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-羧基甲氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5-羧基甲氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、肌苷、N⁶-异戊烯基-腺嘌呤、1-甲基腺嘌呤、1-甲基假尿嘧啶、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N⁶-甲基腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N⁶-异戊烯基腺嘌呤、假尿嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、2-硫胞嘧啶以及2,6-二氨基嘌呤。在一些实施方案

中,该碱基部分可以是一种杂环碱基而不是一种嘌呤或嘧啶。该杂环碱基可任选地进行修饰和/或取代。

[0212] 糖部分包括天然的未经修饰的糖(例如单糖(比如戊糖,例如核糖、脱氧核糖))、经修饰的糖以及糖类似物。总体而言,核单体尤其是糖部分的可能修饰包括例如,用一种卤素、杂原子、脂肪族基团替代一个或多个羟基基团,或者将该羟基基团官能化为一种醚、胺、硫醇或类似物。

[0213] 经修饰的核单体的一个尤其有用的基团是2'-O-甲基核苷酸。此类2'-O-甲基核苷酸可以指作“甲基化的”,并且相应的核苷酸可以从非甲基化的核苷酸随后进行烷基化来制备,或者直接从甲基化的核苷酸试剂来制备。经修饰的核单体可以与未经修饰的核单体组合使用。例如,本发明的寡核苷酸可以包含甲基化的以及未甲基化的核单体。

[0214] 一些示例性的经修饰的核单体包括糖-或骨架经修饰的核糖核苷酸。经修饰的核糖核苷酸可以包含一种非天然发生的碱基(替代天然发生的碱基),比如在5'-位经修饰的尿嘧啶核苷或胞嘧啶核苷,例如5'-(2-氨基)丙基丙基以及5'-溴尿嘧啶核苷;在8-位经修饰的腺嘌呤核苷与鸟嘌呤核苷,例如8-溴鸟嘌呤核苷;脱氮核苷酸,例如,7-脱氮-腺嘌呤核苷;以及N-烷基化的核苷酸,例如N6-甲基腺嘌呤核苷。而且,糖-经修饰的核糖核苷酸的2'-OH基团可以由H、烷氧基(或OR)、R或烷基、卤素、SH、SR、氨基(比如NH₂、NHR、NR₂)或CN基团取代,其中R是低级烷基、链烯基或炔基。

[0215] 经修饰的核糖核苷酸还可以具有连接至由一种经修饰的基团(例如硫代磷酸酯基团)取代的邻近核糖核苷酸的磷酸二酯基团。更普遍地,可以组合不同的核苷酸修饰。

[0216] 尽管反义(引导)链与靶标基因(或多种基因)的至少一部分可以是基本上相同的,但至少就碱基配对特性而言,针对有助于抑制靶标基因的表型的表达,该序列不需要是完全相同的。总体而言,可以使用更高的同源性来补偿更短反义基因的使用。在一些情况下,该反义链总体上与该靶标基因基本上相同(尽管是以反义方向)。

[0217] 2'-O-甲基修饰的RNA的使用还在其中希望使细胞胁迫反应最小化的多种情况下是有益的。被认为是识别未经修饰RNA的细胞机器不识别具有2'-O-甲基核单体的RNA。2'-O-甲基化或部分2'-O-甲基化的RNA的使用可以避免对双链核酸的干扰素反应,同时维持靶标RNA抑制。对于例如在引起干扰素反应的短RNAi(例如,siRNA)序列方面以及在引起干扰素反应的更长RNAi序列方面避免该干扰素或其他细胞胁迫反应,这是有用的。

[0218] 总体上,经修饰的糖可以包括D-核糖、2'-O-烷基(包括2'-O-甲基以及2'-O-乙基),即,2'-烷氧基、2'-氨基、2'-S-烷基、2'-卤素(包括2'-氟)、2'-甲氧基乙氧基、2'-烯丙氧基(-OCH₂CH=CH₂)、2'-炔丙基、2'-丙基、乙炔基、乙烯基、丙烯基以及氰基以及类似物。在一个实施方案中,该糖部分可以是一种己糖并且结合进入一种如所描述的寡核苷酸中(Augustyns, K., 等人,《核酸研究》(Nucl. Acids. Res.) 18:4711 (1992))。示例性的核单体可以发现于例如美国专利号5,849,902中,通过引用结合在此。

[0219] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。出于本发明的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics), 第75版, 封二来鉴别,并且特定官能团总体上如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于《有机化学》, Thomas Sorrell, 大学科学书籍, Sausalito公司:1999 (Organic Chemistry, Thomas

Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999) 中, 其全部内容通过引用结合于此。

[0220] 本发明的某些化合物可以呈特定几何或立体异构形式存在。本发明涵盖所有这些化合物, 包括如在本发明的范围内的顺式-和反式-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物, 以及它们的其他混合物。另外的不对称碳原子可以存在于取代基(如烷基)中。预期所有这些异构体以及其混合物都包括在本发明中。

[0221] 包含多种异构体比率中任一种的异构混合物都可以根据本发明加以利用。举例来说, 在仅组合两种异构体的情况下, 包含50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比率的混合物都被本发明所涵盖。本领域的普通技术人员将易于理解, 对于更为复杂的异构体混合物, 将涵盖类似比率。

[0222] 举例来说, 如果想要本发明化合物的一种特定对映异构体, 那么它可以通过不对称合成, 或通过用手性助剂进行衍生化来制备, 其中分离所得到的非对映异构体混合物, 并且裂解辅助性基团以提供纯的所希望的对映异构体。作为替代方案, 当分子包含一个碱性官能团(如氨基)或一个酸性官能团(如羧基)时, 用适当的光学活性酸或碱形成非对映异构盐, 随后通过本领域中众所周知的分步结晶或层析方式拆分由此形成的非对映异构体, 并且接着对纯对映异构体进行回收。

[0223] 在某些实施方案中, 本发明的寡核苷酸包含3'以及5'末端(除环状寡核苷酸以外)。在一个实施方案中, 例如可以通过修饰该3'或5'连接而使寡核苷酸的3'以及5'末端基本上受保护免于核酸酶(例如, 美国专利号5,849,902以及W0 98/13526)。例如, 可以通过包含一种“封闭基团”(blocking group)而使寡核苷酸具有抗性。如在此使用的术语“封闭基团”指可以作为保护基团或用于合成的偶联基团(例如, FITC、丙基(CH₂-CH₂-CH₃)、乙二醇(-O-CH₂-CH₂-O-)磷酸酯(PO₃²⁻)、氢磷酸酯或亚磷酰胺)而附接至寡核苷酸或核单体的取代基(例如, 除了OH基团)。“封闭基团”还包括“末端封闭基团”(end blocking group)或核酸外切酶封闭基团(exonuclease blocking group), 它们保护包括经修饰的核苷酸以及非核苷酸核酸外切酶抗性结构的寡核苷酸5'与3'末端。

[0224] 示例性的末端封闭基团包括帽结构(例如, 7-甲基鸟嘌呤核苷帽), 反向(inverted)核单体, 例如具有3'-3'或5'-5'末端反向(参见, 例如, Ortiagao等人1992.《反义研究研发》(Antisense Res.Dev.) 2:129), 甲基膦酸酯, 亚磷酰胺, 非核苷酸基团(例如, 非核苷酸连接物、氨基连接物、甾合物)以及类似物。3'末端核单体可以包含一种经修饰的糖部分。3'末端核单体包含一种3'-O, 该3'-O可任选地经一种封闭基团取代, 该封闭基团阻止该寡核苷酸的3'-核酸外切酶降解。例如, 可以通过一种3'→3'核苷酸间连接而将3'-羟基酯化为一种核苷酸。例如, 该烷氧基残基可以是甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 并且优选是乙氧基。可任选地, 在3'末端经3'→3'连接的核苷酸可以通过一种替代连接而连接。为了降低核酸酶降解, 最5'的3'→5'连接可以是一种经修饰的连接, 例如一种硫代磷酸酯或一种P-烷氧基磷酸三酯连接。优选地, 两个最5'的3'→5'连接是经修饰的连接。可任选地, 可以用一种含磷部分(例如, 磷酸酯、硫代磷酸酯或P-乙氧基磷酸酯)对该5'末端羟基部分进行酯化。

[0225] 本领域的普通技术人员将理解如在此所描述的合成方法利用不同的保护基团。如在此使用的术语“保护基团”(protecting group)意为一种具体的官能部分(例如O、S或N)

被暂时性的封闭,从而可以在一种多官能化合物中的另一个反应位点选择性地反应。在某些实施方案中,保护基团以良好产率地进行选择性反应,给出一种受保护底物,该底物对于该受保护反应是稳定的;该保护基团应该可以通过容易得到、优选是无毒的试剂而以良好产率得以选择性除去,该试剂不攻击其他官能团;该保护基团形成一种容易分离的衍生物(更优选是没有新的手性中心的产生);并且该保护基团具有最小的官能度以避免另外的反应位点。如在此详述的,可以利用氧、硫、氮以及碳保护基团。羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、叔丁基硫代甲基、(苯基二甲基硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(对-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢硫代噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃、四氢硫代呋喃、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤素苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧化物(3-methyl-2-picoly N-oxido)、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酸基氧基苯基)甲基(4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)methyl)、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)夹氧杂蒎基、9-(9-苯基-10-氧基)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对-氯苄氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫)戊酸酯(乙酰丙酸基二硫(levulinoyldithio)乙缩醛)、三甲基乙酸盐(酯)、金刚酸盐(酯)(adamantoate)、巴豆酸盐(酯)、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸盐(酯)、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(菜酸酯(mesitoate))、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯烷基烯丙基碳酸酯、烷基对-硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对-甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻-硝基苄基碳酸酯、烷基对-硝基苄

基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯联苯基乙酸酯、异丁酸盐(酯)、琥珀酸单酯,(E)-2-甲基-2-巴豆酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸盐(酯)、硝酸盐(酯)、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸盐(酯)、二甲基硫膦基、烷基2,4-二硝基苯基磺酸酯、硫酸盐(酯)、甲磺酸盐(酯)(甲磺酸盐(酯))、苄基磺酸酯、以及甲苯磺酸盐(酯)(Ts)。为了保护1,2-或1,3-二醇,这些保护基团包括亚甲基乙缩醛、亚乙基乙缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基乙缩醛、2,2,2-三氯亚乙基乙缩醛、丙酮化合物、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、亚苄基乙缩醛、对-甲氧基亚苄基乙缩醛、2,4-二甲氧基亚苄基缩酮、3,4-二甲氧基亚苄基乙缩醛、2-硝基亚苄基乙缩醛、甲氧基亚甲基乙缩醛、乙氧基亚甲基乙缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基次乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、 α -甲氧基亚苄基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)亚苄基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二-叔丁基亚甲硅基基团(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷亚基)衍生物(TIPDS)、四叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸盐(酯)、环状硼酸盐(酯)、硼酸乙酯以及硼酸苯酯。氨基保护基团包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺酸基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二-叔-丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10-四氢硫代咕吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苄乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-叔-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-叔-丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(叔-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、叔-丁基氨基甲酸酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对-甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对-硝基苄基氨基甲酸酯、对-溴苄基氨基甲酸酯、对-氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚硫酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、联苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲基硫代乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对-甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯(Dmoc)、4-甲基苯硫基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基苯硫基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-磷鎓基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基磷鎓基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间-氯-对-酰氧基苄基氨基甲酸酯、对-(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色满基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间-硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻-硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苄

基(邻-硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'苯基氨基硫代羰基衍生物、叔-戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对-氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对-癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟基氨基甲酸酯、对-(p'-甲氧基苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对-苯偶氮基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苯基氨基甲酸酯、对-(苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三-叔-丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯内氨酰基(N-benzoylphenylalanyl)衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫苄氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对-羟基苯基)丙酰胺、3-(邻-硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻-苯偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻-硝基肉桂酰胺、N-乙酰基乙酰蛋氨酸衍生物、邻-硝基苯甲酰胺、邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-联苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫琥珀酰亚胺(N-dithiasuccinimide)(Dts)、N-2,3-联苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基甲基烯胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对-甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)甲基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-联苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五羰基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、联苯基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、二烷基磷酰胺酯、二苄基磷酰胺酯、二苯基磷酰胺酯、苯次磺酰胺、邻-硝基苯次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯次磺酰胺、五氯苯次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺、3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)、对-甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',

8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺以及苯甲酰甲基磺酰胺。在此详述了示例性的保护基团。然而,应该理解,本发明并不意在限制于这些保护基团;相反,多种另外的等效保护基团可以使用以上标准来容易地鉴别并且在本发明的方法中利用。另外,多种保护基团描述于《有机合成中的保护性基团第三版》Greene, T.W. 与 Wuts, P.G. 编辑, John Wiley & Sons 公司, 纽约: 1999 (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999), 其全部内容通过引用结合于此。

[0226] 应理解, 如在此描述的化合物可以被许多取代基或官能部分取代。总体而言, 术语“经取代的”(不管是否前置术语“可任选地”)以及在本发明中包含的取代基指一种指定结构中的氢被一种特定取代基基团替代。当任一给定结构中的超过一个位置可以被超过一个选自指定组的取代基取代时, 在每一位置处的取代基可以相同或不同。如在此使用的, 术语“经取代的”意在包括有机化合物的所有可允许的取代基。从广义上看, 可容许的取代基包括有机化合物的无环和环状、分支和未分支、碳环和杂环、芳香族和非芳香族的取代基。杂原子(如氮)可以具有在此描述的有机化合物的氢取代基和/或任何可容许的取代基, 这些取代基满足这些杂原子的价态。此外, 本发明不打算以任何方式受限于有机化合物的可容许的取代基。本发明所预想的取代基和变量的组合优选是使得在治疗例如传染病或增生性失调中有用的稳定化合物形成的那些组合。如在此所使用的术语“稳定的”(stable) 优选是指拥有稳定性的化合物, 该稳定性足以允许该化合物制造并且维持该化合物的完整性一段时间, 该时间足以使该化合物被检测到, 并且优选是维持一段时间, 该时间足以使该化合物对于在此详述的目的是有用的。

[0227] 在此使用的术语“脂肪族的”(aliphatic) 包括饱和以及不饱和的直链(即, 未分支的)、支链、非环、环状或多环脂肪族烃, 它们可任选地经一个或多个官能团取代。如本领域内的普通技术人员将理解的, “脂肪族的”在此意在包括但不限于烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基以及环炔基部分。因此, 如在此使用的, 术语“烷基”(alkyl) 包括直链、支链或环状烷基基团。类似的惯例适用于其他通用术语, 比如“链烯基”(alkenyl)、“炔基”(alkynyl) 等等。而且, 如在此使用的, 术语“烷基”、“链烯基”、“炔基”以及类似术语囊括经取代或未经取代的基团。在某些实施方案中, 如在此使用的, “低级烷基”(lower alkyl) 是用以指具有 1-6 个碳原子的那些烷基基团(环状、非环、经取代、未经取代、分支或未分支)。

[0228] 在某些实施方案中, 本发明中采用的烷基、链烯基以及炔基包含 1-20 个脂肪族碳原子。在某些其他实施方案中, 本发明中采用的烷基、烯基以及炔基包含 1-10 个脂肪族碳原子。在又其他实施方案中, 本发明中采用的烷基、烯基以及炔基包含 1-8 个脂肪族碳原子。在另其他实施方案中, 本发明中采用的烷基、烯基以及炔基包含 1-6 个脂肪族碳原子。在又其他实施方案中, 本发明中采用的烷基、烯基以及炔基包含 1-4 个碳原子。因此, 示意性脂肪族基团包括但不限于, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等等, 这些基团又可以带有一种或多种取代基。链烯基包括但不限于, 例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等等。代表性炔基包括但不限于乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等等。

[0229] 本发明化合物中上述脂肪族(和其他)部分的取代基的一些实例包括但不限于脂

肪族基;杂脂肪族基;芳基;杂芳基;芳基烷基;杂芳基烷基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳氧基;烷硫基;芳硫基;杂烷硫基;杂芳硫基;-F;-Cl;-Br;-I;-OH;-NO₂;-CN;-CF₃;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x;-CO₂(R_x);-CON(R_x)₂;-OC(O)R_x;-OCO₂R_x;-OCON(R_x)₂;-N(R_x)₂;-S(O)₂R_x;-NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括但不限于,脂肪族基、杂脂肪族基、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基;其中以上和在此描述的脂肪族基、杂脂肪族基、芳基烷基或杂芳基烷基取代基中的任何一个可以是经取代或未经取代、分支或未分支、环状或非环的,并且其中以上和在此描述的芳基或杂芳基取代基中的任何一个可以经取代或未经取代。总体上可适用的取代基的另外的实例是通过在此描述的具体实施方案说明。

[0230] 如在此所使用,术语“杂脂肪族”(heteroaliphatic)指包含一个或多个例如替代碳原子的氧、硫、氮、磷或硅原子的脂肪族部分。杂脂肪族部分可以是分支的、未分支的、环状的或非环的并且包括饱和以及不饱和的杂环,比如吗啉基、吡咯烷基,等等。在某些实施方案中,杂脂肪族部分是这样经取代:其上的一个或多个氢原子独立地由一个或多个部分取代,该(这些)部分包括但不限于脂肪族基;杂脂肪族基;芳基;杂芳基;芳基烷基;杂芳基烷基;烷氧基;芳氧基;杂烷氧基;杂芳氧基;烷硫基;芳硫基;杂烷硫基;杂芳硫基;-F;-Cl;-Br;-I;-OH;-NO₂;-CN;-CF₃;-CH₂CF₃;-CHCl₂;-CH₂OH;-CH₂CH₂OH;-CH₂NH₂;-CH₂SO₂CH₃;-C(O)R_x;-CO₂(R_x);-CON(R_x)₂;-OC(O)R_x;-OCO₂R_x;-OCON(R_x)₂;-N(R_x)₂;-S(O)₂R_x;-NR_x(CO)R_x,其中R_x每次出现时独立地包括但不限于,脂肪族基、杂脂肪族基、芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中以上和在此描述的脂肪族基、杂脂肪族基、芳基烷基或杂芳基烷基取代基中任一个可以是经取代或未经取代、分支或未分支、环状或非环的,并且其中以上和在此描述的芳基或杂芳基取代基中的任何一个可以经取代或未经取代。过在此描述的具体实施方案说明总体上可适用的取代基的另外的实例。

[0231] 如在此所使用的术语“卤”(halo)以及“卤素”(halogen)指一种选自氟、氯、溴以及碘的原子。

[0232] 如在此所使用,术语“烷基”(alkyl)包括饱和的脂肪族基团,这些基团包括直链烷基基团(例如,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基,等等)、支链烷基基团(异丙基、叔丁基、异丁基,等等)、环烷基(脂环族)基团(环丙基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、经烷基取代的环烷基基团以及经环烷基取代的烷基基团。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其主链中可以具有6个或更少碳原子(例如,对于直链,C₁-C₆,对于支链,C₃-C₆),并且优选是4个或更少。同样,优选的环烷基在其环结构中可以有3-8个碳原子,并且更优选是在该环结构中具有5或6个碳。术语C₁-C₆包括包含1至6个碳原子的烷基基团。

[0233] 而且,除非另外说明,术语烷基包括“未经取代的烷基”以及“经取代的烷基”,其中后者指在该碳氢化合物骨架的一个或多个碳原子上具有独立选择的替代氢的取代基的烷基部分。此类取代基可以包括例如链烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸盐(酯)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸盐(酯)、膦酸基、亚膦酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基以及烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基)、脞基、亚胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸盐(酯)、硫酸盐(酯)、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲

基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或一种芳族或杂芳族部分。环烷基可以进一步经例如以上描述的取代基取代。“烷基芳基”(alkylaryl)或“芳基烷基”(arylalkyl)部分是一种经芳基取代的烷基(例如,苯基甲基(苄基))。术语“烷基”还包括天然的与非天然的氨基酸的侧链。术语“正-烷基”(n-alkyl)意为一种直链(即,未分支)的未经取代的烷基基团。

[0234] 术语“链烯基”(alkenyl)包括不饱和的长度相似的脂肪族基团以及对上述烷基的可能的取代,但是该链烯基包含至少一个双键。例如,术语“链烯基”包括直链链烯基基团(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基,等等)、支链链烯基基团、环链烯基(脂环族)基团(环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、烷基或链烯基取代的环链烯基基团以及环烷基或环链烯基取代的链烯基基团。在某些实施方案中,直链或支链链烯基基团在其主链中具有6个或更少碳原子(例如,对于直链, C_2-C_6 ,对于支链, C_3-C_6)。同样,环链烯基基团在其环结构中可以有3-8个碳原子,并且更优选是在该环结构中具有5或6个碳。术语 C_2-C_6 包括包含2至6个碳原子的链烯基基团。

[0235] 而且,除非另外说明,术语链烯基包括“未经取代的链烯基”以及“经取代的链烯基”,其中后者指在该碳氢化合物骨架的一个或多个碳原子上具有独立选择的替代氢的取代基的链烯基部分。此类取代基可以包括例如烷基基团、炔基基团、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸盐(酯)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸盐(酯)、膦酸基、亚膦酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基以及烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基)、脞基、亚胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸盐(酯)、硫酸盐(酯)、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或一种芳族或杂芳族部分。

[0236] 术语“炔基”(alkynyl)包括不饱和的长度相似的脂肪族基团以及对上述烷基的可能的取代,但是该炔基包含至少一个三键。例如,术语“炔基”包括直链炔基基团(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基,等等)、支链炔基基团、以及环烷基或环烯基取代的炔基基团。在某些实施方案中,直链或支链炔基基团在其主链中具有6个或更少碳原子(例如,对于直链, C_2-C_6 ,对于支链, C_3-C_6)。术语 C_2-C_6 包括包含2至6个碳原子的炔基基团。

[0237] 而且,除非另外说明,术语炔基包括“未经取代的炔基”以及“经取代的炔基”,其中后者指在该碳氢化合物骨架的一个或多个碳原子上具有独立选择的替代氢的取代基的炔基部分。此类取代基可以包括例如烷基基团、炔基基团、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸盐(酯)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸盐(酯)、膦酸基、亚膦酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基以及烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基)、脞基、亚胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸盐(酯)、硫酸盐(酯)、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或一种芳族或杂芳族部分。

[0238] 除非对碳数目另有说明,如在此使用的“低级烷基”意为一种烷基基团,如以上所定义的,但是在其骨架结构上具有一至五个碳原子。“低级链烯基”(Lower alkenyl)以及“低级炔基”(lower alkynyl)具有例如2-5个碳原子的链长。

[0239] 术语“烷氧基”(alkoxy)包括经取代的以及未经取代的共价键合至氧原子的烷基、链烯基以及炔基基团。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、以及戊氧基基团。经取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基基团。这些烷氧基可以经独立地选择的基团取代,这些基团是比如链烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸盐(酯)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸盐(酯)、膦酸基、亚膦酸基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基以及烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基以及脲基)、脞基、亚胺基、硫氢基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸盐(酯)、硫酸盐(酯)、烷基亚磺酰基(alkylsulfmyl)、磺酸基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或一种芳族或杂芳族部分。经卤素取代的烷氧基基团的实例包括但不限于,氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基,等等。

[0240] 术语“疏水修饰”(hydrophobic modification)包括以一种方式经修饰的碱基,其中(1)该碱基的总体疏水性得以显著提高,(2)该碱基仍旧能够形成接近常规的沃森-克里克(Watson-Crick)相互作用。碱基修饰的一些实例包括但不限于5-位尿嘧啶核苷以及胞嘧啶核苷修饰,比如苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、吡啶基以及异丁基、苯基(C₆H₅OH);色氨酸基(C₈H₆N)CH₂CH(NH₂)CO)、异丁基、丁基、氨基苄基;苯基;萘基,出与本发明的目的,术语“突出端”(overhang)指由延伸超过与第一链或区域互补形成双链体的互补链的末端的一种链或区域产生的一种或多种末端非碱基配对核苷酸。一种或多种能够通过氢键形成双链体的多核苷酸可以具有突出端。该突出端长度总体上不超过5个碱基。

[0241] 术语“杂原子”(heteroatom)包括除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫以及磷。

[0242] 术语“羟基”(hydroxy)或“氢氧基”(hydroxyl)包括具有-OH或-O⁻(具有一种适当的平衡离子)的基团。

[0243] 术语卤素包括氟、溴、氯、碘,等等。术语“全卤化的”(perhalogenated)通常指一种其中所有氢都被卤素原子取代的部分。

[0244] 术语“经取代的”包括独立地选择的取代基,这些取代基可以放置在该部分上并且允许该分子执行其预期的功能。取代基的实例包括烷基、链烯基、炔基、芳基、(CR'R'')₀₋₃NR'R'',(CR'R'')₀₋₃CN、NO₂、卤素、(CR'R'')₀₋₃C(卤素)₃、(CR'R'')₀₋₃CH(卤素)₂、(CR'R'')₀₋₃CH₂(卤素)、(CR'R'')₀₋₃CONR'R'',(CR'R'')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R'',(CR'R'')₀₋₃CHO、(CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H、(CR'R'')₀₋₃S(O)₀₋₂R'、(CR'R'')₀₋₃O(CR'R'')₀₋₃H、(CR'R'')₀₋₃COR'、(CR'R'')₀₋₃CO₂R'、or(CR'R'')₀₋₃OR'基团;其中每一R'以及R''各自独立的是氢、一种C₁-C₅烷基、C₂-C₅链烯基、C₂-C₅炔基、或芳基基团,或者R'以及R''一起是一种亚苄基基团或一种-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基团。

[0245] 术语“胺”(amine)或“氨基”(amino)包括其中氮原子共价键合至至少一个碳或杂原子上的化合物或部分。术语“烷基氨基”(alkyl amino)包括其中该氮键合至至少一个另外的烷基上的基团或化合物。术语“二烷基氨基”(dialkyl amino)包括其中该氮原子键合至至少两个另外的烷基上的基团。

[0246] 术语“醚”(ether)包括这样的化合物或部分,这些化合物或部分包含一种键合至两个不同碳原子或杂原子上的氧。例如,该术语包括“烷氧基烷基”(alkoxyalkyl),它指一

种共价键合至氧原子上的烷基、链烯基或炔基基团,该氧原子共价键合至另一个烷基基团。

[0247] 术语“多核苷酸”(polynucleotide)“核苷酸序列”(nucleotide sequence)“核酸”(nucleic acid)“核酸分子”(nucleic acid molecule)“核酸序列”(nucleic acid sequence)以及“寡核苷酸”(oligonucleotide)指两种或更多核苷酸的聚合物。这些多核苷酸可以是DNA、RNA或其衍生物或经修饰的变体。该多核苷酸可以是单链的或双链的。该多核苷酸可以在碱基部分、糖部分或磷酸酯骨架上进行修饰,例如以改进该分子的稳定性、其杂化参数,等等。该多核苷酸可以包含一种经修饰的碱基部分,该碱基部分选自下组,该组包括但不限于5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟基甲基)尿嘧啶、5-羧基甲氨基甲基-2-硫尿嘧啶核苷、5-羧基甲氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 β -D-半乳糖基腺苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、 β -D-甘露糖基腺苷(beta-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基-N6-异戊烯基腺嘌呤、wybutoxosine、假尿嘧啶、腺苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、以及2,6-二氨基嘌呤。该寡核苷酸可以包含一种经修饰的糖部分(例如,2'-氟核糖、核糖、2'-脱氧核糖、2'-O-甲基胞嘧啶核苷、阿拉伯糖以及己糖)和/或一种经修饰的磷酸酯部分(例如,硫代磷酸酯以及5'-N-亚磷酸酰胺连接)。核苷酸序列典型地携带遗传信息,包括细胞机器使用来产生蛋白以及酶的信息。这些术语包括双链或单链基因组的以及cDNA、RNA、任何合成与经遗传操作的多核苷酸,以及正义与反义多核苷酸。这包括单链与双链分子,即,DNA-DNA、DNA-RNA以及RNA-RNA杂交体,以及通过将碱基轭合至氨基酸骨架而形成的“蛋白核酸”(protein nucleic acids)(PNA)。

[0248] 术语“碱基”(base)包括已知的嘌呤与嘧啶杂环碱基、脱氮嘌呤、以及类似物(包括经杂环取代的类似物,例如氨基乙氧基吩噻嗪)、其衍生物(例如,1-烷基-、1-链烯基-、杂芳族-以及1-炔基衍生物)与互变异构体。嘌呤的实例包括腺嘌呤、鸟嘌呤、肌苷、二氨基嘌呤以及黄嘌呤以及类似物(例如,8-氧-N⁶-甲基腺嘌呤或7-二氮杂黄嘌呤)及其衍生物。嘧啶包括例如,胸腺嘧啶、尿嘧啶以及胞嘧啶以及它们的类似物(例如,5-甲基胞嘧啶、5-甲基尿嘧啶、5-(1-丙炔基)尿嘧啶、5-(1-丙炔基)胞嘧啶以及4,4-乙醇胞嘧啶)。合适的碱基的其他实例包括非嘌呤以及非嘧啶碱基,比如2-氨基吡啶以及三嗪。

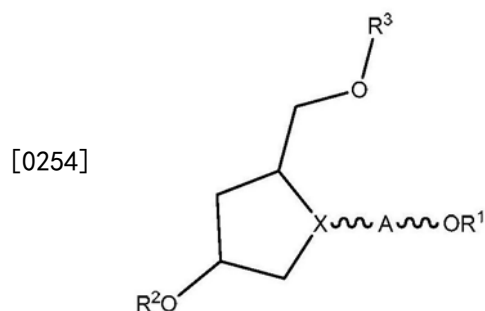
[0249] 在一个优选实施方案中,本发明的寡核苷酸的核单体是RNA核苷酸。在另一个优选实施方案中,本发明的寡核苷酸的核单体是经修饰的RNA核苷酸。因此,这些寡核苷酸包含经修饰的RNA核苷酸。

[0250] 术语“核苷”(nucleoside)包括共价键合至一个糖部分(优选是核糖或脱氧核糖)上的碱基。优选核苷的实例包括核糖核苷以及脱氧核糖核苷。核苷还包括连接至氨基酸或氨基酸类似物(它们可以包含游离羧基基团、游离氨基基团或保护基团)上的碱基。合适的保护基团在本领域内是已知的(参见P.G.M. Wuts以及T.W. Greene,“有机合成中的保护性基团”(Protective Groups in Organic Synthesis),第二版,Wiley-Interscience公司,纽约,1999)。

[0251] 术语“核苷”包括进一步包含一种磷酸酯基团或一种磷酸酯类似物的核苷。

[0252] 这些核酸分子可以与一种疏水部分关联以靶向和/或递送该分子至细胞。在某些实施方案中,该疏水部分是通过一种连接物与该核酸分子相关联。在某些实施方案中,该关联是通过非共价相互作用。在其他实施方案中,该关联是通过一种共价键。任何本领域内已知的连接物都可以用以使该核酸与该疏水部分相关联。本领域内已知的连接物描述于公开国际申请W0 92/03464、W0 95/23162、W0 2008/021157、W0 2009/021157、W0 2009/134487、W0 2009/126933、美国专利申请公开2005/0107325、美国专利5,414,077、美国专利5,419,966、美国专利5,512,667、美国专利5,646,126、以及美国专利5,652,359,通过引用将它们结合于此。该连接物可以简单地是一种至多原子连接物的共价键。该连接物可以是环状或非环的。该连接物可任选地经取代。在某些实施方案中,能够将该连接物从该核酸上切割。在某些实施方案中,能够在生理条件下将该连接物水解。在某些实施方案中,能够通过一种酶(例如,一种酯酶或磷酸二酯酶)将该连接物切割。在某些实施方案中,该连接物包含一种间隔元件(spacer element)以将该核酸与该疏水部分分开。该间隔元件可以包含一个至三十个碳或杂原子。在某些实施方案中,该连接物和/或间隔元件包含可质子化的官能团。此类可质子化的官能团可以促进该核酸分子的内涵体逃逸。这些可质子化的官能团还可以辅助该核酸递送至细胞,例如,中和该分子的总电荷。在其他实施方案中,该连接物和/或间隔元件是生物学上惰性的(也就是,它不向得到的核酸分子给予生物活性或功能)。

[0253] 在某些实施方案中,具有连接物以及疏水部分的核酸分子具有在此描述的分子式。在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:



[0255] 其中

[0256] X是N或CH;

[0257] A是一种化学键;经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族;或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族;

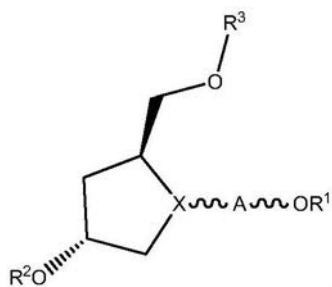
[0258] R¹是一个疏水部分;

[0259] R²是氢;一种氧保护基团;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的脂肪族;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的杂脂肪族;经取代或未经取代、分支或未分支的酰基;经取代或未经取代、分支或未分支的芳基;经取代或未经取代、分支或未分支的杂芳基;并且

[0260] R³是一种核酸。

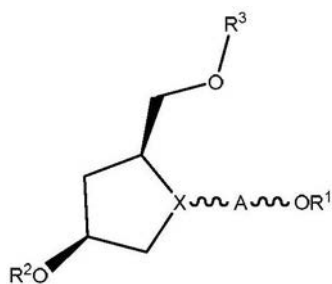
[0261] 在某些实施方案中,该分子具有化学式:

[0262]



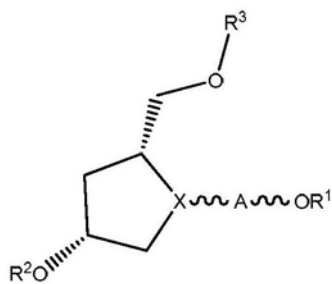
[0263] 在某些实施方案中,该分子具有化学式:

[0264]



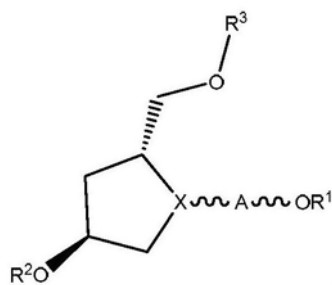
[0265] 在某些实施方案中,该分子具有化学式:

[0266]



[0267] 在某些实施方案中,该分子具有化学式:

[0268]

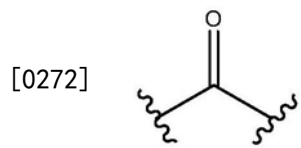


[0269] 在某些实施方案中,X是N。在某些实施方案中,X是CH。

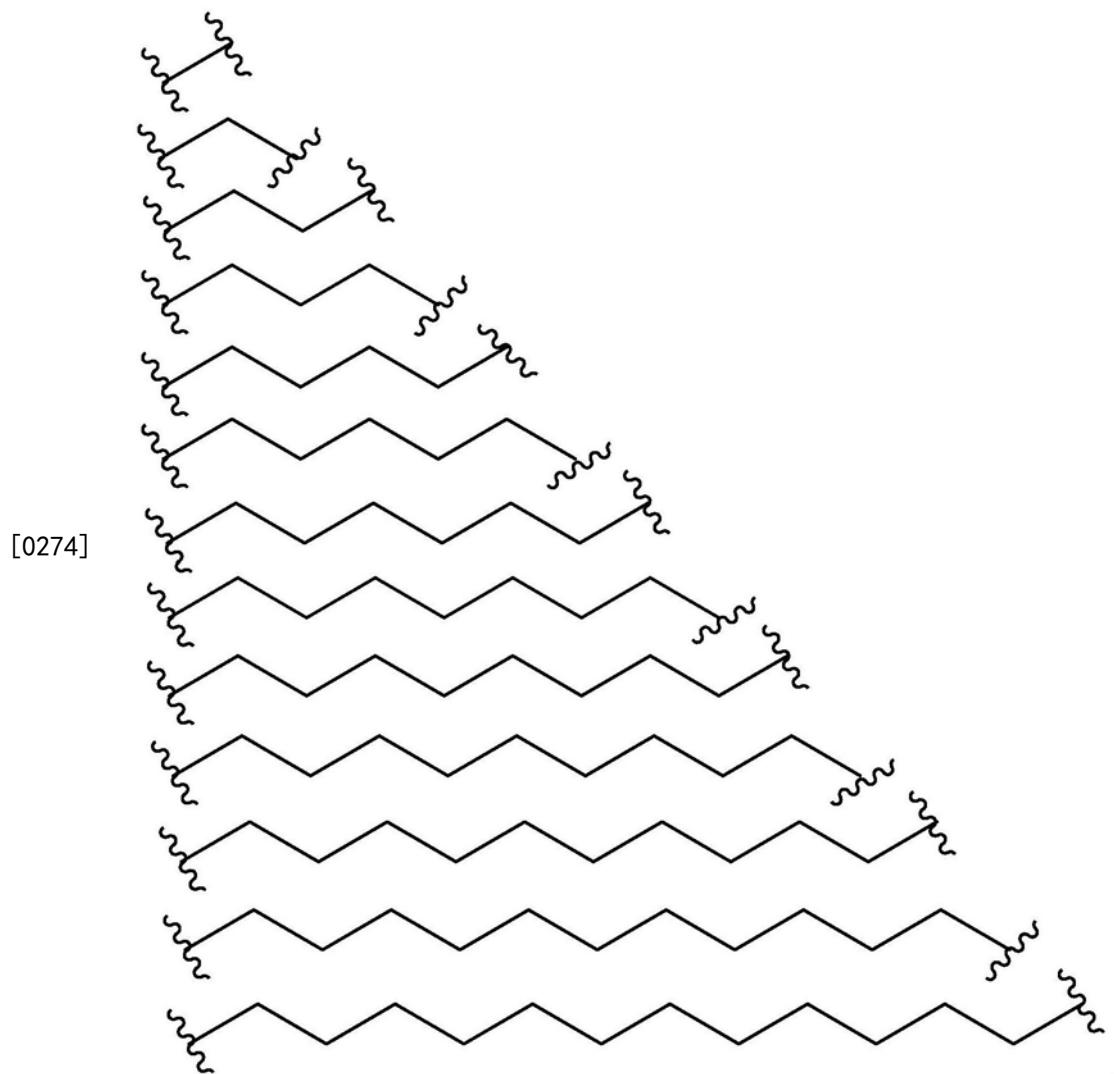
[0270] 在某些实施方案中,A是一种化学键。在某些实施方案中,A是经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代、分支或未分支的脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的烷基。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的C₁₋₂₀烷基。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的C₁₋₁₂烷基。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的C₁₋₁₀烷基。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的C₁₋₈烷基。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,A是经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代或未经取

代、分支或未分支的杂脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代、分支或未分支的杂脂肪族。在某些实施方案中,A是非环的经取代、未分支的杂脂肪族。

[0271] 在某些实施方案中,A具有化学式:

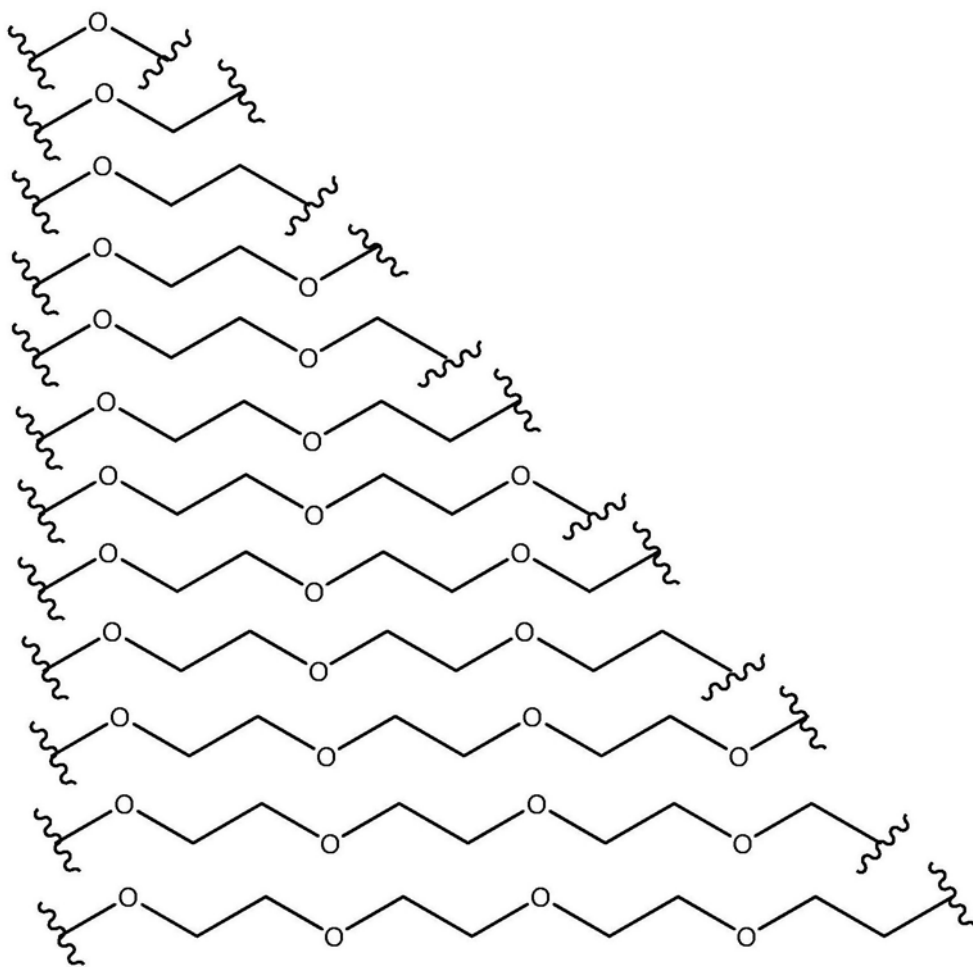


[0273] 在某些实施方案中,A具有以下分子式之一:

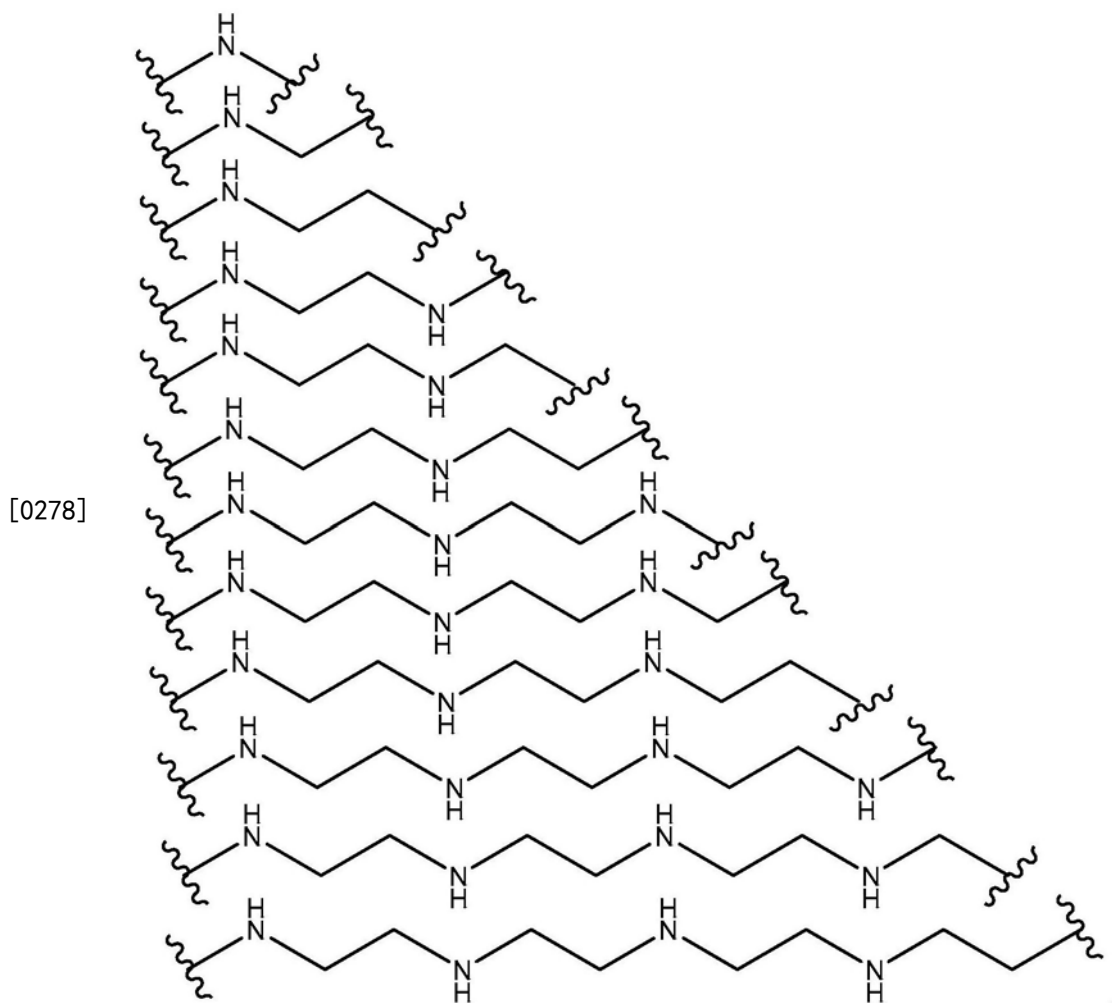


[0275] 在某些实施方案中,A具有以下分子式之一:

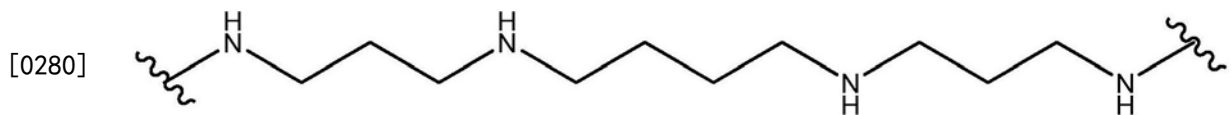
[0276]



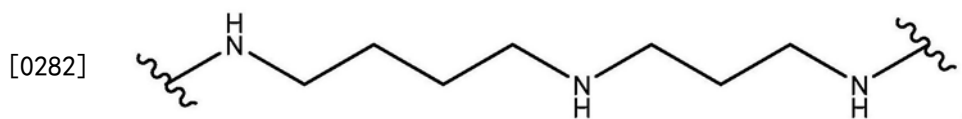
[0277] 在某些实施方案中,A具有以下分子式之一:



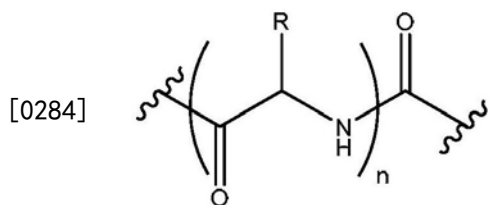
[0279] 在某些实施方案中,A具有化学式:



[0281] 在某些实施方案中,A具有化学式:



[0283] 在某些实施方案中,A具有化学式:

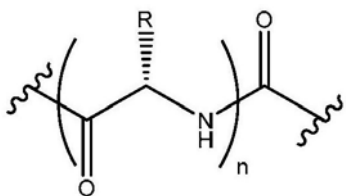


[0285] 其中

[0286] 每一出现的R独立地是天然或非天然氨基酸的侧链;并且

[0287] n是一个1(含)与20(含)之间的整数。在某些实施方案中,A具有化学式:

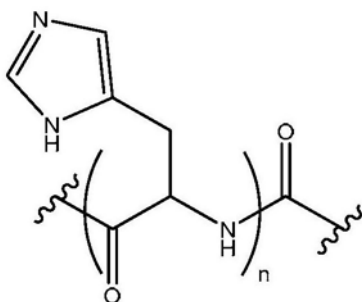
[0288]



[0289] 在某些实施方案中,R每次出现独立地是天然氨基酸的侧链。在某些实施方案中,n是一个1(含)与15(含)之间的整数。在某些实施方案中,n是一个1(含)与10(含)之间的整数。在某些实施方案中,n是一个1(含)与5(含)之间的整数。

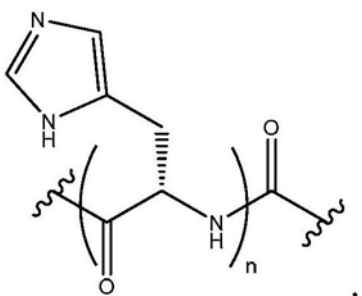
[0290] 在某些实施方案中,A具有化学式:

[0291]



[0292] 其中n是一个1(含)与20(含)之间的整数。在某些实施方案中,A具有化学式:

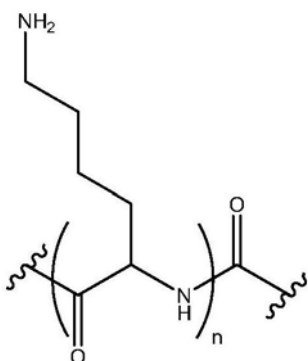
[0293]



[0294] 在某些实施方案中,n是一个1(含)与15(含)之间的整数。在某些实施方案中,n是一个1(含)与10(含)之间的整数。在某些实施方案中,n是一个1(含)与5(含)之间的整数。

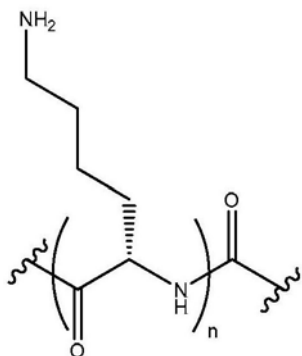
[0295] 在某些实施方案中,A具有化学式:

[0296]



[0297] 其中n是一个1(含)与20(含)之间的整数。在某些实施方案中,A具有化学式:

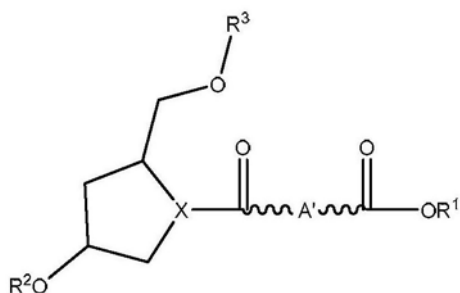
[0298]



[0299] 在某些实施方案中, n 是一个 1 (含) 与 15 (含) 之间的整数。在某些实施方案中, n 是一个 1 (含) 与 10 (含) 之间的整数。在某些实施方案中, n 是一个 1 (含) 与 5 (含) 之间的整数。

[0300] 在某些实施方案中, 该分子具有化学式:

[0301]

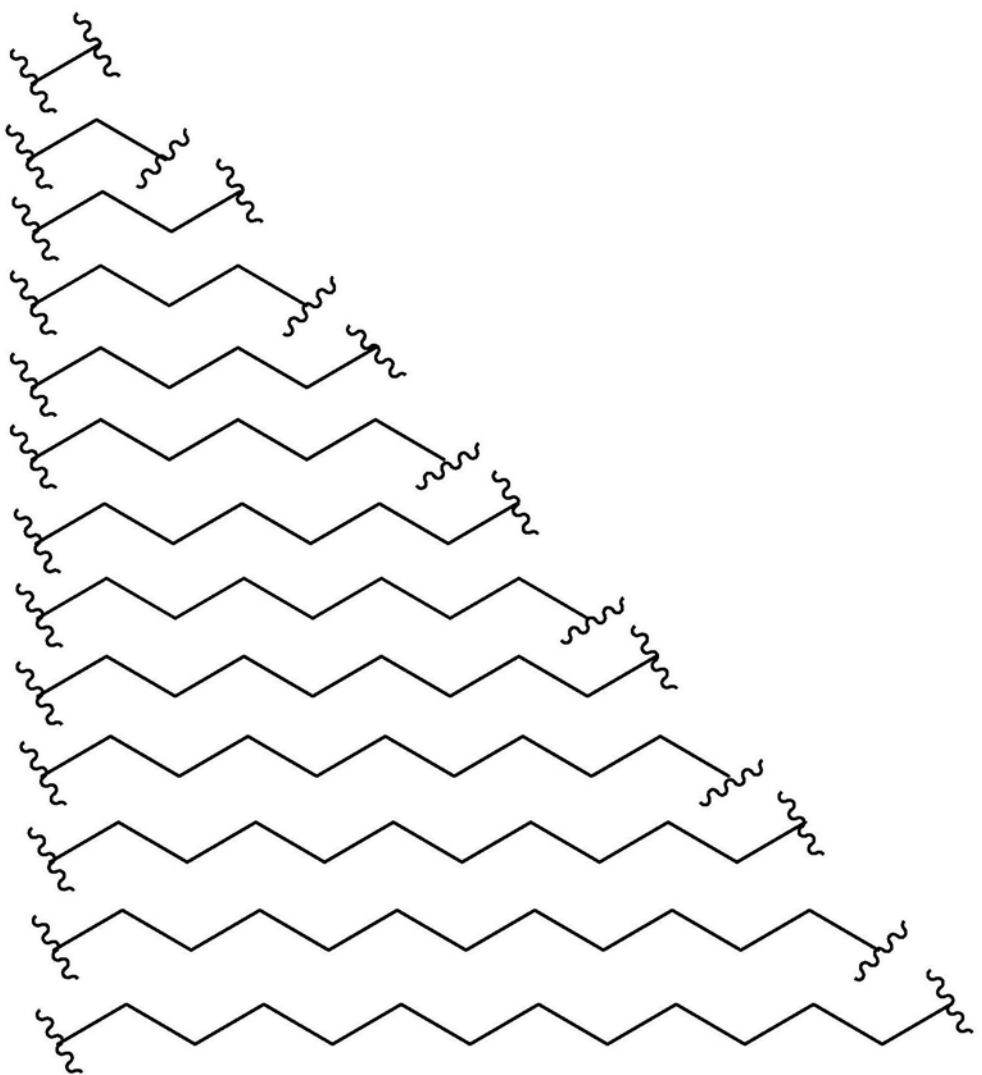


[0302] 其中 X 、 R^1 、 R^2 以及 R^3 如在此所定义; 并且。

[0303] A' 是经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族; 或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族。

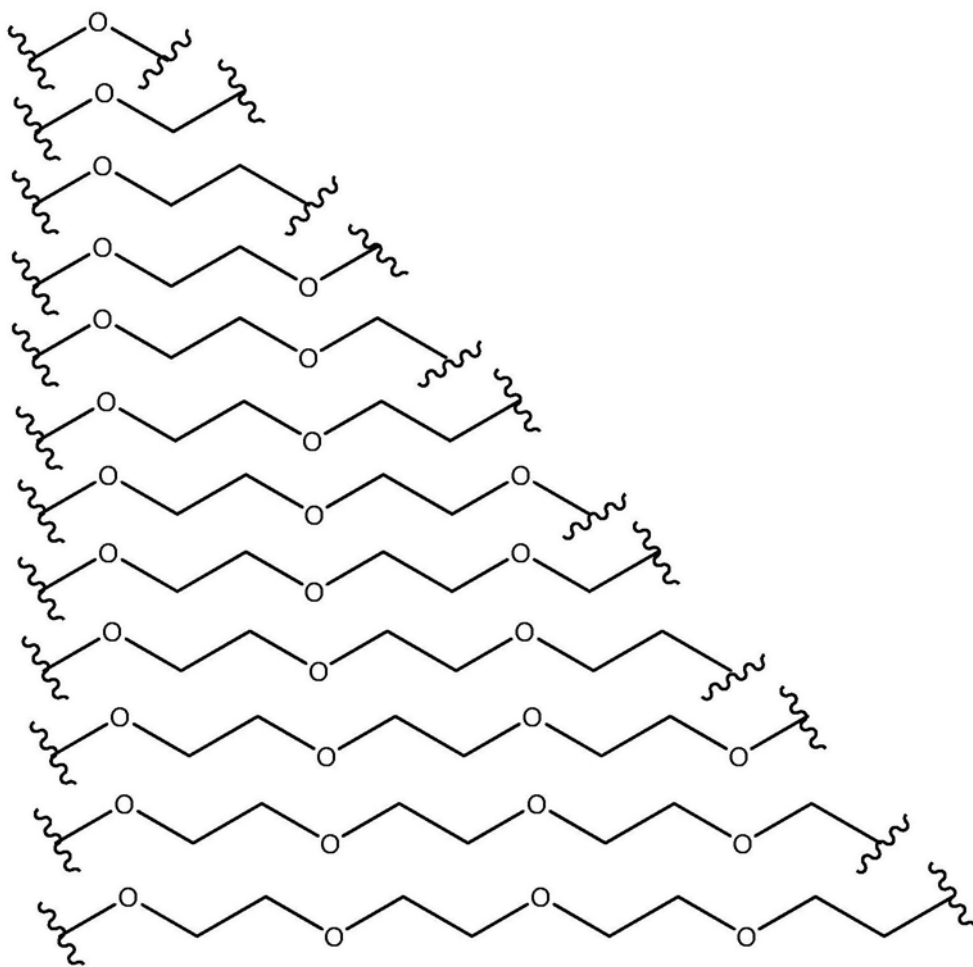
[0304] 在某些实施方案中, A' 具有以下分子式之一:

[0305]

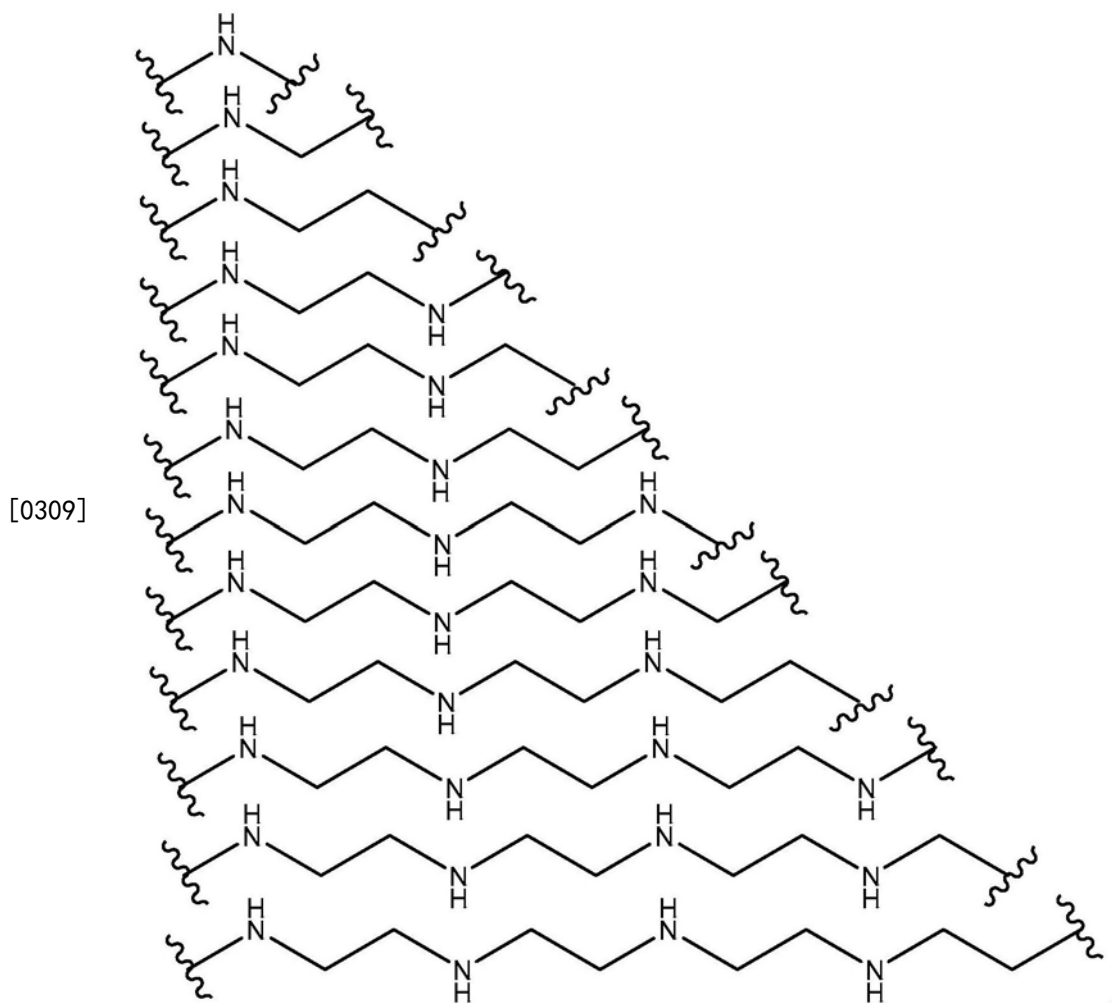


[0306] 在某些实施方案中,A具有以下分子式之一:

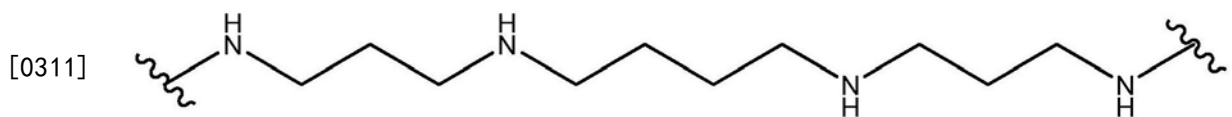
[0307]



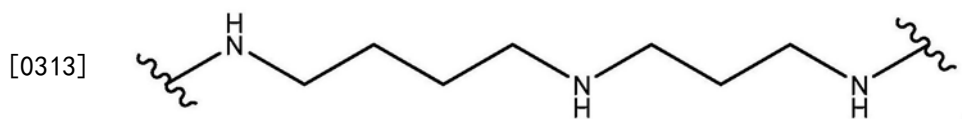
[0308] 在某些实施方案中,A具有以下分子式之一:



[0310] 在某些实施方案中,A具有化学式:



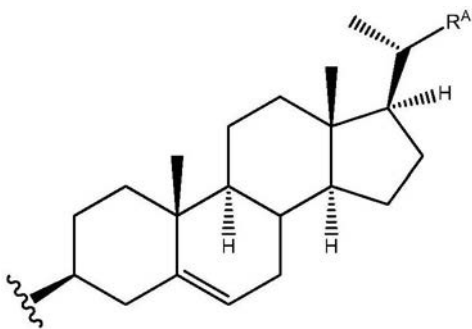
[0312] 在某些实施方案中,A具有化学式:



[0314] 在某些实施方案中, R^1 是一种类固醇。在某些实施方案中, R^1 是一种胆固醇。在某些实施方案中, R^1 是一种脂溶性维生素。在某些实施方案中, R^1 是维生素A。在某些实施方案中, R^1 是维生素E。

[0315] 在某些实施方案中, R^1 具有化学式:

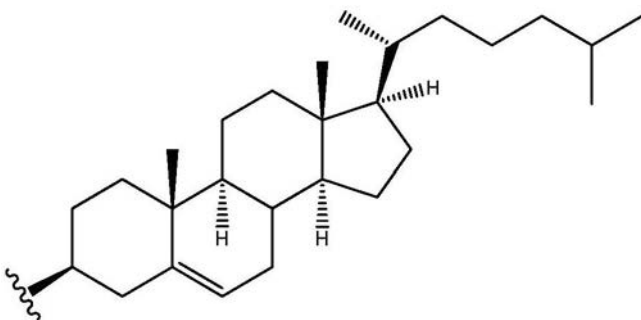
[0316]



[0317] 其中R^A是经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族；或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族。

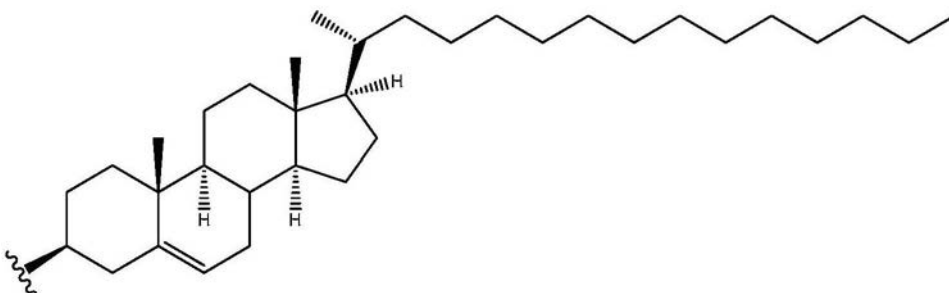
[0318] 在某些实施方案中，R¹具有化学式：

[0319]



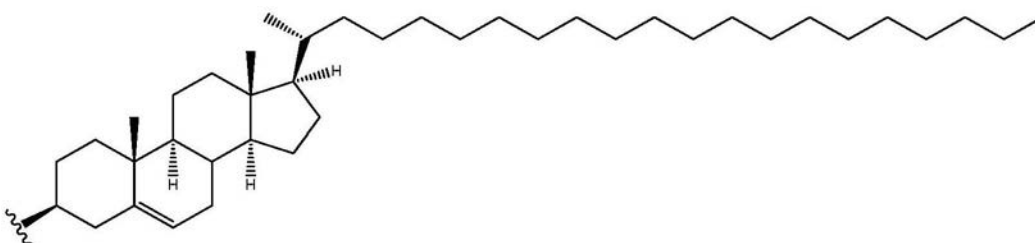
[0320] 在某些实施方案中，R¹具有化学式：

[0321]



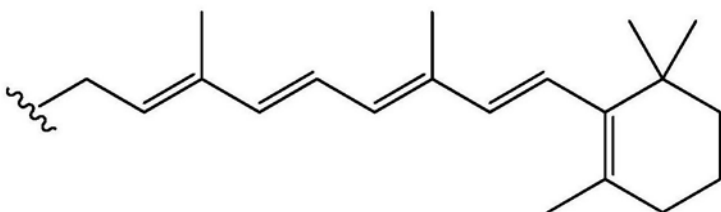
[0322] 在某些实施方案中，R¹具有化学式：

[0323]



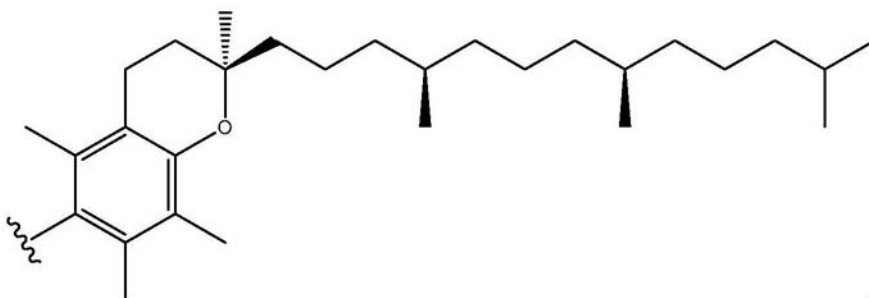
[0324] 在某些实施方案中，R¹具有化学式：

[0325]



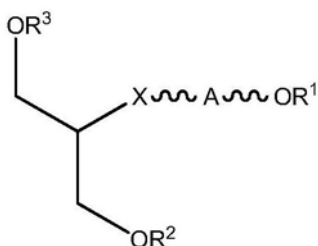
[0326] 在某些实施方案中，R¹具有化学式：

[0327]



[0328] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

[0329]



[0330] 其中

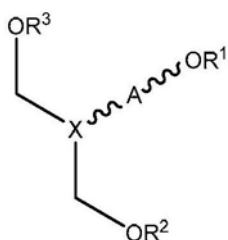
[0331] X是N或CH;

[0332] A是一种化学键;经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族;或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族;

[0333] R¹是一个疏水部分;[0334] R²是氢;一种氧保护基团;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的脂肪族;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的杂脂肪族;经取代或未经取代、分支或未分支的酰基;经取代或未经取代、分支或未分支的芳基;经取代或未经取代、分支或未分支的杂芳基;并且[0335] R³是一种核酸。

[0336] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

[0337]



[0338] 其中

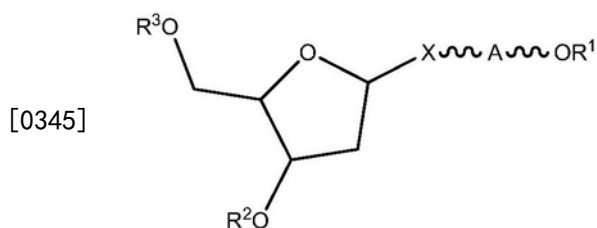
[0339] X是N或CH;

[0340] A是一种化学键;经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族;或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族;

[0341] R¹是一个疏水部分;[0342] R²是氢;一种氧保护基团;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的脂肪族;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的杂脂肪族;经取代或未经取代、分支或未分支的酰基;经取代或未经取代、分支或未分支的芳基;经取代或未经取代、分支或未分支的杂芳基;并且

[0343] R^3 是一种核酸。

[0344] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:



[0346] 其中

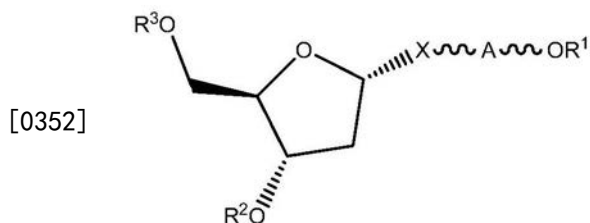
[0347] X是N或CH;

[0348] A是一种化学键;经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的脂肪族;或经取代或未经取代、环状或非环的、分支或未分支的杂脂肪族;

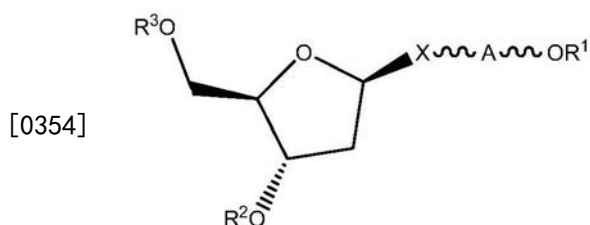
[0349] R^1 是一个疏水部分;

[0350] R^2 是氢;一种氧保护基团;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的脂肪族;环状或非环的、经取代或未经取代、分支或未分支的杂脂肪族;经取代或未经取代、分支或未分支的酰基;经取代或未经取代、分支或未分支的芳基;经取代或未经取代、分支或未分支的杂芳基;并且

[0351] R^3 是一种核酸。在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

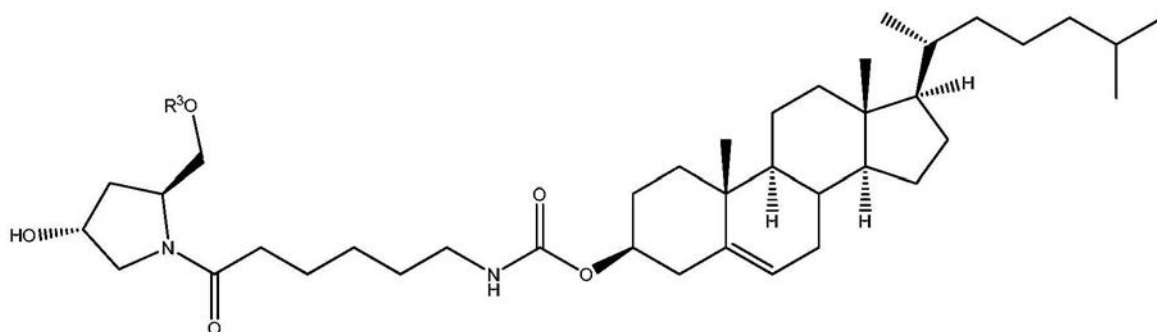


[0353] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:



[0355] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

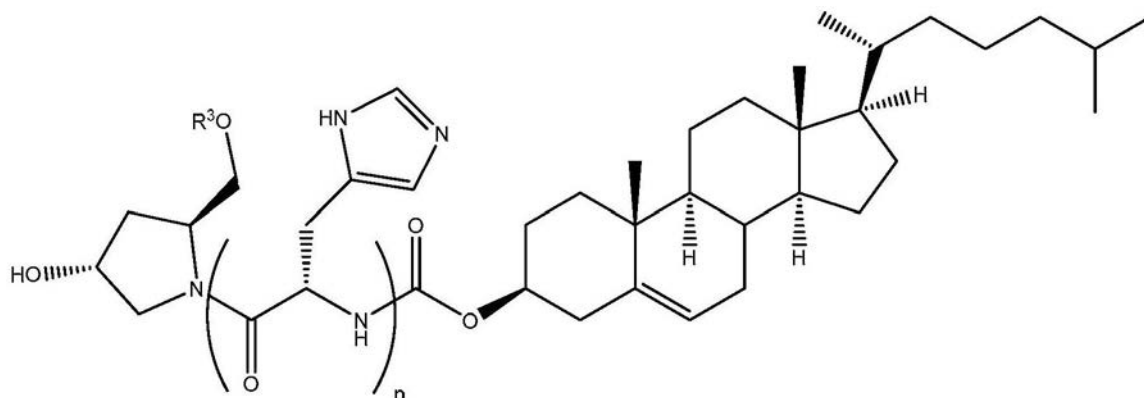
[0356]



[0357] 其中 R^3 是一种核酸。

[0358] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

[0359]

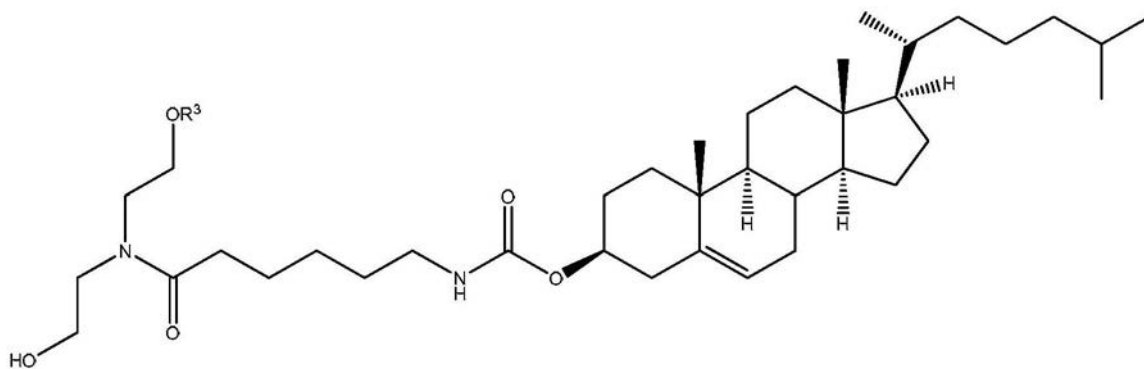


[0360] 其中R³是一种核酸;并且

[0361] n是一个1(含)与20(含)之间的整数。

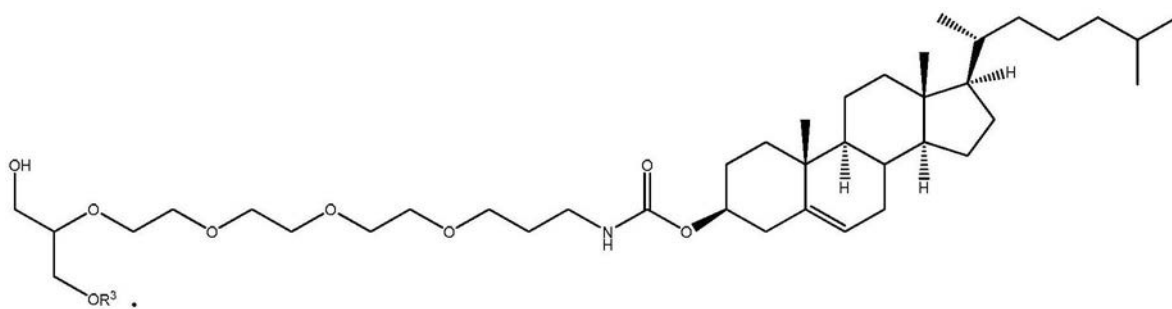
[0362] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

[0363]



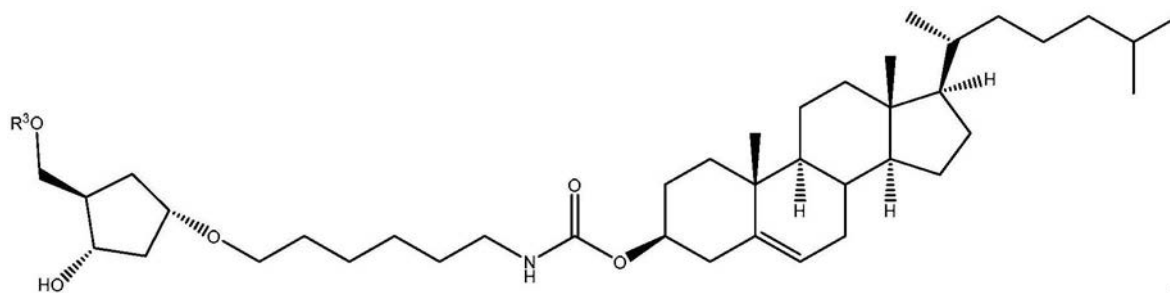
[0364] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

[0365]

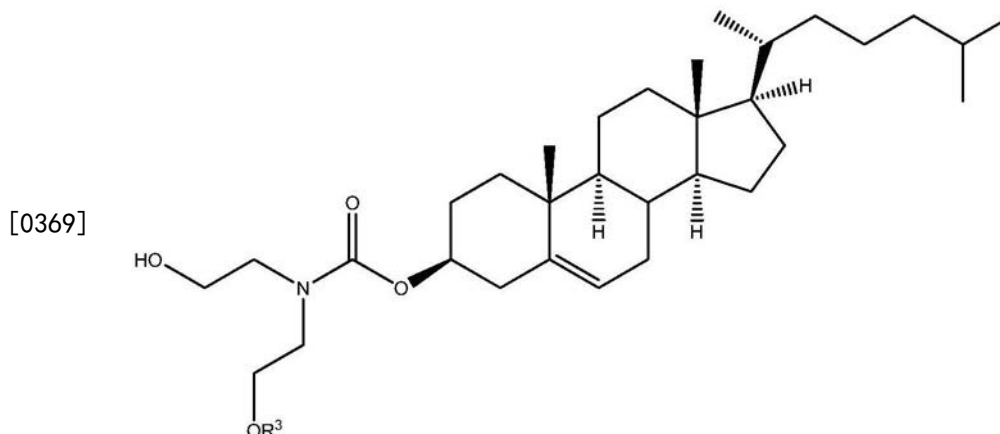


[0366] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:

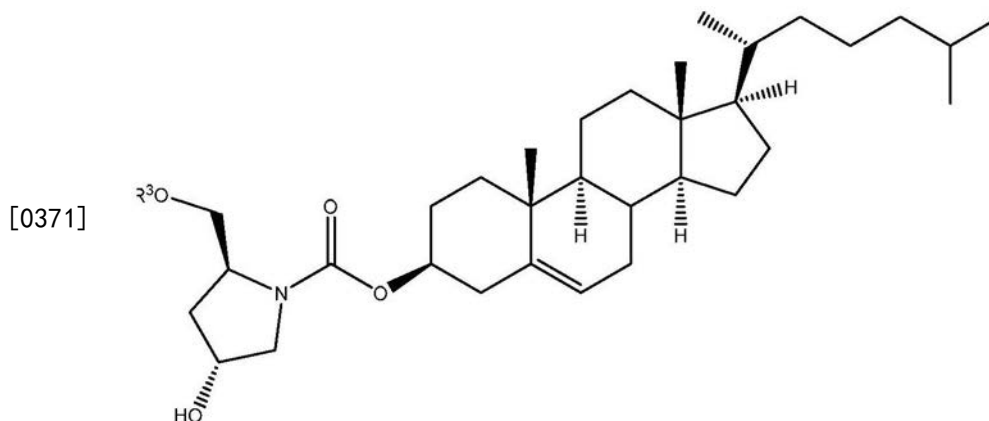
[0367]



[0368] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:



[0370] 在某些实施方案中,该核酸分子具有化学式:



[0372] 如在此使用的,术语“连接”(linkage)包括一种天然发生的、未经修饰的磷酸二酯部分 ($-O-(PO^{2-})-O-$), 该部分共价偶联邻近的核单体。如在此使用的,术语“替代连接”(substitute linkage) 包括该天然磷酸二酯基团的任何类似物或衍生物,它们共价偶联邻近的核单体。替代连接包括磷酸二酯类似物,例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯以及P-乙氧基磷酸二酯 (P-ethoxyphosphodiester)、P-乙氧基磷酸二酯 (P-ethoxyphosphodiester)、P-烷氧基磷酸三酯、甲基磷酸酯以及含有连接的非磷,例如缩醛以及酰胺。此类替代连接在本领域内是已知的(例如,Bjergarde等人1991.《核酸研究》(Nucleic Acids Res.) 19:5843; Caruthers等人1991.《核苷与核苷酸》(Nucleosides Nucleotides.) 10:47)。在某些实施方案中,非水解性连接是优选的,比如硫代磷酸酯连接。

[0373] 在某些实施方案中,本发明的寡核苷酸包含经疏水修饰的核苷酸或“疏水修饰”。如在此使用的“疏水修饰”(hydrophobic modification) 指经修饰的碱基,这些碱基经过修

饰以至于(1)该碱基的总体疏水性得以显著提高,和/或(2)该碱基仍旧能够形成接近常规的沃森-克里克(Watson-Crick)相互作用。碱基修饰的一些非限制性实例包括5-位尿嘧啶核苷以及胞嘧啶核苷修饰,比如苯基、4-吡啶基、2-吡啶基、吡啶基以及异丁基、苯基(C₆H₅OH);色氨酸基(C₈H₆N)CH₂CH(NH₂)CO)、异丁基、丁基、氨基苄基;苯基;以及萘基。

[0374] 另一类型的可以附接至该sd-rxRNA的末端(3'或5'末端)、环区域或任何其他部分的轭合物可以包括一种甾醇、甾醇类型分子、肽、小分子、蛋白,等等。在一些实施方案中, sd-rxRNA可以包含多于一种的轭合物(相同或不同化学性质)。在一些实施方案中,该轭合物是胆固醇。

[0375] 另一个提高靶标基因特异性或降低脱靶沉默效应的途径是在相应于该引导序列的第二个5'-末端核苷酸的位置引入一种2'-修饰(比如2'-O甲基修饰)。这允许这一2'-修饰在Dicer抗性发夹结构中的定位,如此使得能够设计更好的具有更少或没有脱靶沉默的RNAi构建体。

[0376] 在一个实施方案中,本发明的发夹多核苷酸可以包含一个是DNA的核酸部分以及一个是RNA的核酸部分。本发明的反义(引导)序列可以是包含一种RNA样区域以及一种DNA样区域的“嵌合寡核苷酸”。

[0377] 用语“RNase H激活区域”(RNase H activating region)包括一种寡核苷酸区域,例如一种嵌合寡核苷酸,该寡核苷酸区域能够募集(recruiting)RNase H以切割该寡核苷酸所结合的靶标RNA链。典型地,该RNase激活区域包含一种最小的DNA或DNA样核单体核心(至少大约3-5,典型地是大约3-12之间,更典型地是大约5-12之间,并且更优选是大约5-10之间的连续核单体)。(参见例如,美国专利号5,849,902)。优选地,该RNase H激活区域包含大约九个连续的包含核单体的脱氧核糖。

[0378] 用语“非激活区域”(non-activating region)包括一种反义序列区域,例如一种嵌合寡核苷酸,该反义序列区域不募集或激活RNase H。优选地,非激活区域不包含硫代磷酸酯DNA。本发明的寡聚核苷酸包含至少一个非激活区域。在一个实施方案中,该非激活区域可以针对核酸酶稳定化或可以通过与靶标互补并且与该寡核苷酸所结合的靶标核酸分子形成氢键而提供针对靶标的特异性。

[0379] 在一个实施方案中,这些连续多核苷酸的至少一部分是通过一种替代连接(例如,硫代磷酸酯连接)而连接。

[0380] 在某些实施方案中,该引导序列之外的核苷酸的多数或全部(2'-修饰或无修饰)是通过硫代磷酸酯连接而连接。此类构建体通常由于其更高的血清蛋白亲和性而具有改进的药物代谢动力学。这些位于该多核苷酸的非引导序列部分中的硫代磷酸酯连接在引导链一旦装载进入RISC后不干扰该引导链的活性。

[0381] 本发明的反义(引导)序列可以包括“吗啉代寡核苷酸”。吗啉代寡核苷酸是非离子的并且通过一种独立于RNase H的机制起作用。吗啉代寡核苷酸的4种遗传碱基(腺嘌呤、腺胞啶、鸟嘌呤以及胸腺嘧啶/尿嘧啶)中的每一种都连接至一个6元吗啉环上。吗啉代寡核苷酸是通过例如非离子磷二酰胺(phosphorodiamidate)相互连接而连接这4种不同的亚基类型来产生的。吗啉代寡核苷酸具有许多优势,包括:完全的核酸酶抗性(《反义&核酸药物研发》(Antisense&Nucl. Acid Drug Dev.) 1996.6:267);可预测的靶向(《生物化学与生物物理学学报》(Biochemica Biophysica Acta.) 1999.1489:141);可靠的细胞内活性(《反义&

核酸药物研发》1997.7:63); 优异的序列特异性(《反义&核酸药物研发》1997.7:151); 最小的非反义活性(《生物化学与生物物理学学报》1999.1489:141); 以及简单的渗透递送或刮擦递送(scrape delivery)(《反义&核酸药物研发》1997.7:291)。吗啉代寡核苷酸由于其高剂量下的非毒性也是优选的。对吗啉代寡核苷酸的制备的讨论可以在《反义&核酸药物研发》1997.7:187中找到。

[0382] 基于在此描述的数据, 认为在此描述的化学修饰促进了单链多核苷酸装载进入RISC中。单链多核苷酸已经显示在装载进入RISC以及诱导基因沉默方面具有活性。然而, 当与双链体多核苷酸相比较时, 单链多核苷酸的活性水平似乎低2至4个数量级。

[0383] 本发明提供了对这些化学修饰模式的描述, 它们可以(a) 显著提高该单链多核苷酸的稳定性(b) 促进该多核苷酸装载进入RISC复合体的效率以及(c) 改进细胞对该单链核苷酸的吸收。图5提供了这些化学修饰的一些非限制性实例, 对于达到单链多核苷酸在该细胞内的效能而言, 它们是有益的。这些化学修饰模式可以包括核糖、骨架、疏水核苷以及轭合物类型的修饰的组合。另外, 在一些实施方案中, 该单多核苷酸的5' 末端可以是经化学磷酸化的。

[0384] 在又一个实施方案中, 本发明提供了对这些化学修饰模式的描述, 它们改进RISC抑制多核苷酸的功能性。已经显示单链多核苷酸通过底物竞争机制而抑制预装载RISC复合体的活性。对于这些类型的通常称作antagomer的分子而言, 其活性常常要求高浓度并且体内递送不是非常有效。本发明提供了对这些化学修饰模式的描述, 它们可以(a) 显著提高该单链多核苷酸的稳定性(b) 促进RISC将该多核苷酸作为一种底物进行识别的效率和/或(c) 改进细胞对该单链核苷酸的吸收。图6提供了这些化学修饰的一些非限制性实例, 对于达到单链多核苷酸在该细胞内的效能而言, 它们可以是有益的。这些化学修饰模式可以包括核糖、骨架、疏水核苷以及轭合物类型的修饰的组合。

[0385] 本发明提供的修饰适用于所有多核苷酸。这包括单链的进入RISC的多核苷酸、单链的抑制RISC的多核苷酸、常规的双链体的不同长度(15-40bp) 的多核苷酸、不对称的双链体的多核苷酸, 等等。可以用范围广泛的多种化学修饰模式对多核苷酸进行修饰, 包括5' 末端、核糖、骨架以及疏水核苷修饰。

[0386] 合成

[0387] 本发明的寡核苷酸可以通过本领域内任何已知的方法来合成, 例如, 使用酶促合成和/或化学合成。这些寡核苷酸可以在体外进行合成(例如, 使用酶促合成和/或化学合成) 或在体内进行合成(利用本领域内熟知的重组DNA技术)。

[0388] 在一个优选实施方案中, 化学合成是针对经修饰的多核苷酸而使用。线性寡核苷酸的化学合成在本领域内是已知的并且可以通过溶液或固相技术来完成。优选地, 合成是通过固相方法。寡核苷酸可以通过一些不同的合成程序中的任一种来进行制备, 包括亚磷酸酰胺法、亚磷酸三酯法、H-磷酸酯法以及磷酸三酯法, 典型地是通过自动化合成方法来进行制备。

[0389] 寡核苷酸合成方案在本领域内是熟知的并且可以发现于例如美国专利申请号5, 830, 653; W0 98/13526; Stec等人1984.《美国化学学会杂志》(J. Am. Chem. Soc.) 106:6077; Stec等人1985.《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 50:3908; Stec等人J. Chromatog. 1985. 326: 263; LaPlanche等人1986.《核酸研究》1986. 14:9081; Fasman G.D., 1989.《生物化学与分子

生物学实用手册》(Practical Handbook of Biochemistry and Molecular Biology).1989.CRC Press公司,布卡拉顿,佛罗里达州(Boca Raton,Fla.);Lamone.1993.《生物化学学会会报》(Biochem.Soc.Trans.) 21:1;美国专利中请号5,013,830;美国专利申请号5,214,135;美国专利申请号5,525,719;Kawasaki等人1993.《医药化学杂志》(J.Med.Chem.) 36:831;WO 92/03568;美国专利申请号5,276,019;以及美国专利申请号5,264,423中。

[0390] 所选的合成方法可以取决于所希望的寡核苷酸的长度并且此选择在普通技术人员的技术之内。例如,亚磷酰胺法以及亚磷酸三酯法可以产生具有175或更多核苷酸的寡核苷酸,而H-磷酸酯法对于少于100个核苷酸的寡核苷酸效果良好。如果将经修饰的碱基结合进入该寡核苷酸,并且特别是如果使用经修饰的磷酸二酯连接,则根据已知的程序按需要改变这些合成程序。就这一点而言,Uhlmann等人(1990,《化学综述》(Chemical Reviews) 90:543-584)提供了针对利用经修饰的碱基与经修饰的磷酸二酯连接制备寡核苷酸的参考以及概要程序。其他的用于制备寡核苷酸的示例性方法传授于Sonveaux.1994.“寡核苷酸合成中的保护性基团”(“Protecting Groups in Oligonucleotide Synthesis”);Agrawal.《分子生物学方法》(Methods in Molecular Biology) 26:1中。示例性的合成方法还传授于“寡核苷酸合成-实用方法”(“Oligonucleotide Synthesis-A Practical Approach”)(Gait,M.J.IRL牛津大学出版社(Press at Oxfbrd University Press)1984)中。而且,具有确定序列的线性寡核苷酸(包括一些具有经修饰核苷酸的序列)从一些商业资源处轻易可得。

[0391] 这些寡核苷酸可以通过聚丙烯酰胺凝胶电泳或通过许多色谱方法中的任一种(包括凝胶色谱以及高压液相色谱)来进行纯化。为了确定一种核苷酸序列,尤其是未经修饰的核苷酸序列,可以通过任何已知的方法(包括Maxam与Gilbert测序、桑格测序(Sanger sequencing)、毛细管电泳测序、游荡点测序方法(wandering spot sequencing procedure))或利用结合至尼龙膜(Hybond)纸的寡核苷酸的选择性化学降解来对寡核苷酸进行DNA测序。还可以通过激光解吸质谱法或通过快速原子轰击法来对短寡核苷酸序列进行分析(McNeal等人,1982,《美国化学学会杂志》104:976;Viari等人,1987,《生物医药学与环境学质谱》(Biomed..Environ.MassSpectrom).14:83;Grotjahn等人,1982,《核酸研究》10:4671)。测序方法对与RNA寡核苷酸也可用。

[0392] 可以使用例如Bergot与Egan 1992.J.Chrom.599:35的方法利用毛细管电泳与变性强阴离子HPLC(SAX-HPLC)来测试该寡核苷酸而对合成的寡核苷酸的品质进行确证。

[0393] 其他示例性的合成技术是本领域内熟知的(参见,例如Sambrook等人,《分子克隆:实验室手册第二版》(Molecular Cloning:a Laboratory Manual,Second Edition)(1989);《DNA克隆,卷I与II》(DNA Cloning,Volumes I and II)(DN Glover编辑.1985);《寡核苷酸合成》(Oligonucleotide Synthesis)(MJ Gait编辑,1984);《核酸杂交》(Nucleic Acid Hybridisation)(B D Hames以及S J Higgins编辑.1984);《分子克隆实用指南》(A Practical Guide to Molecular Cloning)(1984);或该系列,《酶学方法》(Methods in Enzymology)(Academic Press,Inc.公司))。

[0394] 在某些实施方案中,该受试RNAi构建体或其至少部分是转录自编码这些受试构建体的表达载体。任何本领域公认载体可以用于这一目的。经转录的RNAi构建体可以在所希望的修饰(比如用一种经修饰的正义链替代未经修饰的正义链,等)开展之前进行分离以及

纯化。

[0395] 递送/载体

[0396] 细胞对寡核苷酸的吸收

[0397] 将寡核苷酸或寡核苷酸组合物与一个或多个细胞或一种细胞裂解液进行接触(即,使接触,在此还指给予或递送至)并且这些寡核苷酸或寡核苷酸组合物被一个或多个细胞或一种细胞裂解液吸收。术语“细胞”(cells)包括原核细胞与真核细胞,优选是脊椎动物细胞,并且更优选是哺乳动物细胞。在一个优选实施方案中,将本发明的寡核苷酸组合物与人类细胞进行接触。

[0398] 本发明的寡核苷酸组合物可以在体外与细胞接触,例如在试管中或培养皿中(以及可以被引入或不引入受试者中),或在体内与细胞接触,例如在受试者(比如哺乳动物受试者)中。细胞以低速率通过内吞作用吸收寡核苷酸,但是经内吞的寡核苷酸通常是多价螯合(sequestered)的并且不可用于例如杂交至一种靶标核酸分子上。在一个实施方案中,可以通过电穿孔或磷酸钙沉淀法来促进细胞吸收。然而,这些方法仅对于体外或间接体内实施方案是有用的,它们不方便并且在一些情况下与细胞毒性有关。

[0399] 在另一个实施方案中,可以通过合适的本领域公认的方法(包括磷酸钙法、DMSO法、甘油或葡聚糖法、电穿孔法),或者通过转染,例如利用本领域内已知的方法使用阳离子、阴离子或中性脂类组合物或脂质体,来将寡核苷酸递送至细胞(参见例如,WO 90/14074;WO 91/16024;WO 91/17424;美国专利号4,897,355;Bergan等人1993.《核酸研究》21:3567)。还可以通过使用载体(参见例如,Shi,Y.2003.《遗传学趋势》(Trends Genet) 2003Jan.19:9;Reichhart J M等人《生殖》(Genesis) .2002.34(1-2):1604;Yu等人2002.《美国科学院院刊》99:6047;Sui等人2002.《美国科学院院刊》99:5515),病毒,使用多胺或多聚阳离子轭合物的化合物,比如聚赖氨酸、鱼精蛋白、或Ni、N12-双(乙基)精胺(参见例如,Bartzatt,R.等人1989.《生物技术与应用生物化学》(Biotechnol.Appl.Biochem.) 11:133;Wagner E.等人1992.《美国科学院院刊》88:4255)来介导寡核苷酸的增强型递送。

[0400] 在某些实施方案中,本发明的sd-rxRNA可以通过利用不同的含有 β -葡聚糖的颗粒来进行递送,这类颗粒称作GeRPs(包裹了葡聚糖装载了RNA颗粒的颗粒),它们描述于2010年3月4日提交的题目为“靶向递送至吞噬细胞的配制品与方法”(Formulations and Methods for Targeted Delivery to Phagocyte Cells)美国临时申请号61/310,611中,通过引用将其结合于此。此类颗粒还描述于还描述于美国专利申请号US 2005/0281781A1以及US 2010/0040656,以及PCT申请WO 2006/007372与WO 2007/050643中,通过引用将其结合于此。这些sd-rxRNA分子可以经疏水修饰并且可任选地可以与一种脂类和/或两亲性肽相关联。在某些实施方案中,该 β -葡聚糖颗粒是得自酵母。在某些实施方案中,该负载捕获分子(payload trapping molecule)是一种聚合物,比如具有分子量是至少大约1000Da、10,000Da、50,000Da、100kDa、500kDa等等的那些。优选的聚合物包括(但不限于)阳离子聚合物、壳聚糖或PEI(聚乙烯亚胺),等等。

[0401] 葡聚糖颗粒可以得自真菌细胞壁的不溶解性组分,比如酵母细胞壁。在一些实施方案中,该酵母是面包酵母。得自酵母的葡聚糖分子可以包括一个或多个 β -(1,3)-葡聚糖、 β -(1,6)-葡聚糖、甘露聚糖以及甲壳质。在一些实施方案中,葡聚糖颗粒包含一种空心的酵母细胞壁,由此该颗粒可以维持一种模拟细胞的三维结构,在其中它可以复合或包裹一种

比如RNA分子的分子。与酵母细胞壁颗粒的使用相关联的一些优势是这些组分的可得性、它们的可生物降解性质、以及它们靶向吞噬细胞的能力。

[0402] 在一些实施方案中,葡聚糖颗粒可以通过从细胞壁提取不可溶解的组分来进行制备,例如通过用1M NaOH/pH 4.0H₂O对面包酵母(Fleischmann进行提取),接着进行洗涤以及干燥。制备酵母细胞壁颗粒的方法讨论于美国专利4,810,646、4,992,540、5,082,936、5,028,703、5,032,401、5,322,841、5,401,727、5,504,079、5,607,677、5,968,811、6,242,594、6,444,448、6,476,003、美国专利公开2003/0216346、2004/0014715与2010/0040656以及PCT公开申请W0 02/12348中,通过引用将其结合于此。

[0403] 制备葡聚糖颗粒的方案还描述于以下文献中:Soto与Ostroff(2008),“《生物轭合物化学》-包囊在用于DNA递送的酵母细胞壁颗粒中的多层纳米颗粒的鉴定”(“Characterization of multilayered nanoparticles encapsulated in yeast cell wall particles for DNA delivery.”Bioconjug Chem)19(4):840-8;Soto与Ostroff(2007),“《纳米技术》第2卷第5章,药物递送,口服的巨噬细胞介导的基因递送系统”(“Oral Macrophage Mediated Gene Delivery System,”Nanotech,Volume 2,Chapter 5(“Drug Delivery”),378-381页;以及Li等人(2007),“《临床免疫学》-酵母葡聚糖颗粒通过MyD88-与Syk激酶-依赖的途径激活鼠驻留型巨噬细胞分泌促炎细胞因子”(“Yeast glucan particles activate murine resident macrophages to secrete proinflammatory cytokines via MyD88-and Syk kinase-dependent pathways.”Clinical Immunology)124(2):170-181,通过引用将其结合于此。

[0404] 包含葡聚糖的颗粒可以商购,比如酵母细胞壁颗粒。一些非限制性实例包括:Nutricell MOS 55,来自Biorigin公司(圣保罗,巴西),SAF-Mannan(SAF Agri公司,明尼阿波利斯,明尼苏达州(Minneapolis, Minn.)),Nutrex(森馨技术公司(Sensient Technologies),密尔沃基,威斯康辛州(Milwaukee, Wis.)),经碱提取的颗粒,比如Nutricepts(Nutricepts Inc.公司,伯恩斯维尔,明尼苏达州(Burnsville, Minn.))与ASA生物技术公司(ASA Biotech)生产的那些,经酸提取的WGP颗粒,来自生物聚合物工程公司(Biopolymer Engineering),以及经有机溶剂提取的颗粒,比如AdjuvaxTM,来自 α - β 技术公司(Alpha-beta Technology, Inc.)(伍斯特,马萨诸塞州(Worcester, Mass.))以及微粒葡聚糖,来自Novogen公司(斯坦福德,康涅狄格州(Stamford, Conn.))。

[0405] 取决于生产和/或提取方法,诸如酵母细胞壁颗粒的葡聚糖颗粒可以具有不同水平的纯度。在一些情况下,颗粒是经碱提取、酸提取或有机溶剂提取的,以除去细胞内组分和/或该细胞壁的外部甘露糖蛋白层。此类方案可以产生具有50%-90%范围的葡聚糖含量(w/w)的颗粒。在一些情况下,较低纯度的颗粒(意为较低葡聚糖w/w含量)是优选的,而在其他实施方案中,较高纯度的颗粒(意为较高葡聚糖w/w含量)是优选的。

[0406] 葡聚糖颗粒,比如酵母细胞壁颗粒,可以具有一种天然脂类成分。例如,这些颗粒可以含有1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%或大于20%w/w的脂类。在实例部分,对两种葡聚糖颗粒批次的效果进行了测试:YGP SAF以及YGP SAF+L(含有天然脂类)。在一些情况下,天然脂类的存在可以在RNA分子的复合或捕获方面进行辅助。

[0407] 包含葡聚糖的颗粒典型地具有大约2-4微米的直径,尽管具有小于2微米直径或大

于4微米直径的可以也与本发明的多个方面相兼容。

[0408] 有待递送的该(这些)RNA分子被复合或“捕获”在该葡聚糖颗粒的之中。可以对该颗粒的壳或RNA组分进行标记而可视化,如描述于Soto与Ostroff (2008)《生物轭合物化学》19:840中的,通过引用将其结合于此。装载GeRP的方法描述于下。

[0409] 用于寡核苷酸的吸收的最佳方案将取决于许多因素,最为关键的是将要使用的细胞的类型。其他的在吸收方面重要的因素包括但不限于,该寡核苷酸的性质与浓度、这些细胞的融合、这些细胞所在的培养物(例如,悬浮培养物或平板培养物)的类型以及这些细胞在其中生长的介质的类型。

[0410] 包囊剂

[0411] 包囊剂将寡核苷酸捕获在囊泡之中。在本发明的在另一个实施方案中,如本领域内的普通技术人员理解的,寡核苷酸可以与一种载体(carrier)或媒介物(vehicle)相联系,例如脂质体或微团(micelle),尽管可以使用其他载体。脂质体是由具有类似于生物膜结构的脂双层制成的囊泡。此类载体可以用以促进该寡核苷酸的细胞吸收或靶向,或者改进该寡核苷酸的药物代谢动力学或毒理学特性。

[0412] 例如,本发明的寡核苷酸还可以包囊在脂质体、药物组合物中进行给予,其中该活性成分分散地包含或不同地存在于小体中,这些小体由依附至脂质层的水性同心层构成。取决于溶解度,这些寡核苷酸可以存在于该水性层与该脂质层两者之中,或者存在于通常所称的脂质体悬浮液(liposomic suspension)中。该疏水层总体上但不排外地包含磷脂,比如卵磷脂以及鞘磷脂,类固醇,比如胆固醇,或多或少的离子表面活性剂,比如二乙酰磷酸酯、硬脂酰胺,或者磷脂酸,或其他具有疏水性质的材料。这些脂质体的直径通常是从大约15nm至大约5微米的范围。

[0413] 脂质体作为药物递送载体的用途提供了一些优势。脂质体提高了细胞内稳定性、增加了吸收效率并且改进了生物活性。脂质体是中空的球形囊泡,由类似于构成细胞膜的脂类的排列方式而安排的脂类组成。它们仅具有一种内部水性空间用以捕获水溶性化合物,并且其直径大小范围是从0.05微米至数微米。一些研究已经证明,脂质体可以递送核酸至细胞并且这些核酸保持是生物活性的。例如,原本作为一种研究工具而设计的脂类递送载体,比如Lipofectin或LIPOFECTAMINE™ 2000,可以将完整核酸分子递送至细胞。

[0414] 使用脂质体的具体优势包括以下:它们在组合物中是非毒性的并且是可生物降解的;它们显示出长循环半衰期;并且可以将识别分子容易地附着至它们的表面用以靶向组织。最后,在成本上有效地生产基于脂质体的药物制剂,无论是液体悬浮液或冻干制品形式的药物制剂,已经证明了这一技术作为可接受的药物递送系统的可行性。

[0415] 在一些方面,可以就一类自然发生的或化学合成的或经修饰的饱和与不饱和的脂肪酸残基而对与本发明相关的配制品进行选择。脂肪酸可以甘油三酯、甘油二酯或单独脂肪酸的形式存在。在另一个实施方案中,可以利用得以良好确证的脂肪酸的混合物和/或目前在药理学中用以肠外营养的脂肪乳液。

[0416] 基于脂质体的配制品广泛地应用于寡核苷酸递送。然而,多数可商购的脂类或脂质体配制品包含至少一种带正电荷的脂类(阳离子脂类)。认为这一带正电荷的脂类的存在对于获得高程度的寡核苷酸装载以及对于增强脂质体融合特性是必需的。一些方法已经得以践行并公布,以鉴别最佳的带正电荷的脂类化学物质。然而,这些含有阳离子脂类的可商

购的脂质体配制品具有高毒性特征。限于体内的治疗指标已经揭示,含有阳离子脂类的脂质体配制品在仅比达到RNA沉默所需的浓度稍高的浓度处与毒性有关(即,肝酶升高)。

[0417] 与本发明有关的核酸可以经疏水修饰并且可以包含在中性纳米运载体之中。中性纳米运载体的进一步描述通过引用2009年9月22日提交的题为“中性纳米运载体”(Neutral Nanotransporters)的PCT申请PCT/US2009/005251而结合于此。此类颗粒能够将定量的寡核苷酸结合进入无电荷脂类混合物中。在此类中性纳米运载体组合物中没有毒性水平的阳离子脂类是一个重要特征。

[0418] 如在PCT/US2009/005251中所证明的,寡核苷酸可以有效地结合进入一种无阳离子脂类的脂类混合物中并且这样一种组合物可以有效地将一种治疗性寡核苷酸以其起功能的方式递送进入细胞。例如,当该脂肪混合物是由一种磷脂酰胆碱基脂肪酸以及一种甾醇比如胆固醇构成时,观察到高水平的活性。例如,一种优选的中性脂肪混合物的配制品是由至少20%的DOPC或DSPC以及至少20%的甾醇(比如胆固醇)构成。即使低至1:5的脂类与寡核苷酸的比率也显示出足以得到该寡核苷酸在一种无电荷配制品中的完整包裹。

[0419] 这些中性纳米运载体组合物能够将寡核苷酸有效地装载进入中性脂肪配制品中。该组合物包括一种用使该分子的疏水性得以提高的方式进行了修饰的寡核苷酸(例如将一种疏水分子附接(共价或非共价)至该寡核苷酸末端或一种非末端核苷酸、碱基、糖或骨架上的疏水分子),该经修饰的寡核苷酸与一种中性脂肪配制品(例如包含至少25%的胆固醇以及25%的DOPC或其类似物)混合。还可以将一种货物分子(cargo molecule),比如另一种脂类,包括在该组合物中。这一组合物(其中该配制品的部分成为该寡核苷酸本身的组成部分)能够使寡核苷酸有效地包裹进入中性脂类颗粒中。

[0420] 在一些方面,将疏水核苷酸与优选的配制品进行复合可以形成范围大小从50nm至140nm的稳定颗粒。有趣的是,该配制品本身典型地不形成小颗粒,但是形成聚结物,这些聚结物在添加经疏水修饰的寡核苷酸时转化成为稳定的50-120nm的颗粒。

[0421] 本发明的中性纳米运载体组合物包含一种经疏水修饰的多核苷酸、中性脂肪混合物以及可任选的货物分子。如在此使用的“经疏水修饰的多核苷酸”(hydrophobic modified polynucleotide)是一种本发明的多核苷酸(即,sd-rxRNA),该多核苷酸具有使该多核苷酸比修饰之前的该多核苷酸更具疏水性的至少一处修饰。该修饰可以通过附接(共价或非共价)一种疏水分子至该多核苷酸来实现。在一些情况下,该疏水分子是或包含一种亲脂性基团。

[0422] 术语“亲脂性基团”(lipophilic group)意为一种对脂类的亲和性比对水的亲和性更高的基团。亲脂性基团的实例包括但不限于,胆固醇、一种胆甾醇基或经修饰的胆甾醇基残基、金刚烷(adamantine)、双氢氧罩固酮、长链烷基、长链链烯基、长链炔基、油烯基-石胆酸、胆烯酸、油酰基-胆烯酸、棕榈基、十七烷基、十四烷基、胆汁酸、胆酸或牛磺胆酸、脱氧胆酸盐(酯)、油烯基石胆酸、油酰基胆烯酸、糖脂类、磷脂类、鞘脂类、类异戊二烯比如类固醇、维生素比如维生素E、饱和或不饱和的脂肪酸、脂肪酸酯比如甘油三酯、萘、紫菜成、Texaphyrine、金刚烷(adamantane)、吡啶、生物素、香豆素、荧光黄素、罗丹明、德克萨斯红、地高辛(digoxigenin)、二甲氧三苯甲基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、花青染料(例如,Cy3或Cy5)、Hoechst 33258染料、补骨脂素或布洛芬。该胆固醇部分可以经还原(例如,还原为胆甾烷)或可以经取代(例如,经卤素取代)。在一个分子中的不同亲脂性基

团的组合也是可能的。

[0423] 该疏水分子可以在该多核苷酸的不同位置进行附接。如以上描述的,该疏水分子可以连接至该多核苷酸的末端残基,比如该多核苷酸的3'或5'末端。可替代地,它可以连接至一种内部核苷酸或该多核苷酸的分支上的核苷酸上。该疏水分子可以附接至例如该核苷酸的2'-位上。该疏水分子还可以附接至该多核苷酸的核苷酸的杂环碱基、糖或骨架上。

[0424] 该疏水分子可以通过一种连接物部分连接至该多核苷酸上。可任选地,该连接物部分是一种非核苷酸连接物部分。非核苷酸连接物是例如脱碱基残基(d间隔(dSpacer)),寡乙二醇,比如三甘醇(间隔9)或六甘醇(间隔18),或烷-二醇,比如丁二醇。这些间隔单位优选是通过磷酸二酯或硫代磷酸酯键而连接的。这些连接物单位可以在该分子中只出现一次或可以例如通过磷酸二酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯或酰胺连接而结合数次。

[0425] 典型的轭合方案涉及在其序列的一个或多个位置具有氨基连接物的多核苷酸的合成,然而,连接物是不要求的。然后使该氨基基团与利用适当的偶联或激活剂而被连接的分子进行反应。该轭合反应可以利用仍结合在一种固体支持物上的多核苷酸进行或者在于溶液相中的多核苷酸切割之后进行。用HPLC对经修饰的多核苷酸进行纯化典型地产生一种纯材料。

[0426] 在一些实施方案中,该疏水分子是一种甾醇类型轭合物、植物甾醇轭合物、胆固醇轭合物、侧链长度改变的甾醇类型轭合物、脂肪酸轭合物、任何其他疏水基团轭合物、和/或该内部核苷酸的疏水修饰,它们提供足够的疏水性以被结合进入微团。

[0427] 出于本发明的目的,术语“甾醇”(sterols)是指类固醇的醇,是在A-环的3位上具有一个羟基基团的类固醇的亚群。它们是经由HMG-CoA还原酶途径从乙酰辅酶A合成的两亲脂类。整个分子是十分扁平的。A环上的羟基基团是极性的。该脂肪族链的其余部分是非极性的。通常认为甾醇在17位上具有一个8碳原子的链。

[0428] 出于本发明的目的,术语“甾醇类型分子”(sterol type molecules)指类固醇的醇,类固醇的醇在结构上类似于甾醇。主要的不同是附接于21位上的侧链的环结构以及碳数目。

[0429] 出于本发明的目的,术语“植物甾醇”(PhytoSterols)(也称植物的甾醇plant sterols)指一组在植物中天然发生的植物化学物质类固醇的醇。存在超过200种不同的已知植物甾醇。

[0430] 出于本发明的目的,术语“甾醇侧链”(Sterol side chain)指一种附接在甾醇类型分子的17位上的侧链的化学组成。在标准定义中,甾醇是限制于一种在17位携带8碳链的4环结构。在本发明中,描述了具有长于或短于常规长度的侧链的甾醇类型分子。该侧链可以是分支或包含双骨架的。

[0431] 因此,在本发明中有用的甾醇例如包括胆固醇以及其17位已经附接2-7个碳或长于9个碳的侧链的独特甾醇。在一个具体实施方案中,聚碳酸酯尾的长度在5个碳与9个碳之间变化。此类轭合物可以具有显著更好的体内效能,尤其是递送至肝。预计这些类型的分子在比轭合至常规胆固醇的寡核苷酸低5至9倍的浓度处起作用。

[0432] 可替代地,该多核苷酸可以结合至一种蛋白、多肽或带正电荷的作为疏水分子起功能的化学物质上。这些蛋白可以选自下组,该组有以下各项组成:鱼精蛋白、dsRNA结合结构域以及精氨酸富含多肽。示例性的带正电荷的化学物质包括精胺、亚精胺、尸胺以及腐

胺。

[0433] 在另一个实施方案中,当与该多核苷酸的最佳化学修饰模式(如在此详细描述)相结合时,疏水分子轭合物可以显示出甚至更高的效能,这些修饰模式包括但不限于疏水修饰、硫代磷酸酯修饰以及2'核糖修饰。

[0434] 在另一个实施方案中,该甾醇类型分子可以是一种天然发生的植物甾醇。该多碳链可以长于9并且可以是线性的、分支的和/或包含双键。一些包含多核苷酸轭合物的植物甾醇在多核苷酸递送至不同组织方面可以显著地更具效力与活性。一些植物甾醇显示出组织偏好性并且因此可以用作一种特定地递送RNAi至具体组织的方式。

[0435] 经疏水修饰的多核苷酸与一种中性脂肪混合物混合以形成一种微团。该中性脂肪混合物是一种脂肪混合物,该脂肪混合物在生理pH或其左右具有净中性或稍微带有净负电荷,可以与该经疏水修饰的多核苷酸形成一种微团。出于本发明的目的,术语“微团”(micelle)指一种由无电荷脂肪酸以及磷脂的混合物形成的小纳米颗粒。该中性脂肪混合物可以包含阳离子脂类,只要这些阳离子脂类以不引起毒性的量存在。在优选的实施方案中,该中性脂肪混合物不含阳离子脂类。不含阳离子脂类的混合物是具有低于1%并且优选0%的总脂类是阳离子脂类的混合物。术语“阳离子脂类”(cationic lipid)包括在生理pH或其左右具有净正电荷的脂类或合成脂类。术语“阴离子脂类”(anionic lipid)包括在生理pH或其左右具有净负电荷的脂类或合成脂类。

[0436] 这些中性脂肪通过一种强的但非共价的吸引(例如,一种静电、范德华、 π 堆积等相互作用)而结合至本发明的寡核苷酸上。

[0437] 该中性脂肪混合物可以包括选自一类天然发生的或化学合成的或经修饰的饱和以及不饱和脂肪酸残基的配制品。脂肪酸可以甘油三酯、甘油二酯或单独脂肪酸的形式存在。在另一个实施方案中,可以利用得以良好确证的脂肪酸混合物和/或目前在药理学中用以胃肠外营养的脂肪乳液。

[0438] 该中性脂肪混合物优选是一种基于胆碱的脂肪酸与一种甾醇的混合物。基于胆碱的脂肪酸包括例如,合成的磷酸胆碱衍生物,比如DDPC、DLPC、DMPC、DPPC、DSPC、DOPC、POPC以及DEPC。DOPC(化学登记号4235-95-4)是二油酰基磷酸卵磷脂酰胆碱(dioleoylphosphatidylcholine)(还称为二反油酰基磷酸卵磷脂酰胆碱(dielaidoylphosphatidylcholine)、二油酰基-PC、二油酰基磷酸胆碱、二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、二油烯基磷脂酰胆碱(dioleoylphosphatidylcholine))。DSPC(化学登记号816-94-4)是二硬脂酰磷脂酰胆碱(还称为1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱)。

[0439] 该中性脂肪混合物中的甾醇可以是例如胆固醇。该中性脂肪混合物可以完全由一种基于胆碱的脂肪酸以及一种甾醇构成或者它可任选地包含一种货物分子。例如,该中性脂肪混合物可以具有至少20%或25%脂肪酸以及20%或25%甾醇。

[0440] 出于本发明的目的,术语“脂肪酸”(Fatty acids)涉及脂肪酸的常规描述。它们可以作为单独实体或以甘油二酯以及甘油三酯的形式存在。出于本发明的目的,术语“脂肪乳液”(fat emulsions)是指由静脉内给予不能在其饮食中获得足够脂肪的受试者的安全性脂肪配制品。它是大豆油(或其他天然发生的油类)与卵磷脂的乳液。脂肪乳液现用于一些不可溶解的麻醉剂的配制、在本披露中,脂肪乳液可以是可商购制剂的一部分,比如Intralipid、Liposyn、Nutrilipid、经修饰的商品制剂,其中它们富含特定脂肪酸或完全从

新配制的脂肪酸与磷脂的组合物。

[0441] 在一个实施方案中,使有待与本发明的寡核苷酸组合物接触的细胞与一种包含该寡核苷酸的混合物以及一种包含脂类(例如前述的脂类与脂类组合物)的混合物接触大约12小时至大约24小时之间。在另一个实施方案中,使有待与本发明的寡核苷酸组合物接触的细胞与一种包含该寡核苷酸的混合物以及一种包含脂类(例如前述的脂类与脂类组合物之一)的混合物接触大约1天与大约五天之间。在一个实施方案中,使这些细胞与包含脂类与该寡核苷酸的混合物接触大约三天至长达大约30天之间。在另一个实施方案中,使包含脂类的混合物保持与这些细胞接触至少大约五天至大约20天。在另一个实施方案中,使包含脂类的混合物保持与这些细胞接触至少大约七天至大约15天。

[0442] 该配制品的50%-60%可任选地是任何其他脂类或分子。如此一种脂类或分子在此时指一种货物脂类或货物分子。货物分子包括但不限于intralipid、小分子、融合肽或者可以添加脂类或其他小分子以改变细胞吸收、内涵体释放或组织分布特性。容许货物分子的能力对于这些颗粒的特性的调节是重要的,如果此类特性是所希望的话。例如,一些组织特异性代谢产物的存在可以大幅改变组织分布特征曲线。例如,富含较短或较长的具有不同饱和度的脂肪链的Intralipid类型配制品的使用影响这些类型配制品的组织分布特征曲线以及它们的装载。

[0443] 根据本发明而有用的货物脂类的一个实例是一种融合脂类。例如,两性离子脂类DOPE(化学登记号4004-5-1,1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺)是一种优选的货物脂类。

[0444] Intralipid可以由以下组分构成:1000mL包含:经纯化的大豆油90g,经纯化的卵磷脂12g,无水甘油22g,注射用水适量添加至1000mL。用氢氧化钠调节pH至大约8。能量含量:4.6MJ(190kcal)。摩尔渗透压浓度(近似):300毫渗摩尔/kg水。在另一个实施方案中,脂肪乳液是Liposyn,包含5%红花油、5%大豆油、添加卵磷脂直到1.2%作为乳化剂以及用于注射的2.5%的于水中的甘油。它还可以包含氢氧化钠用于pH调节。pH 8.0(6.0-9.0)。Liposyn具有276毫渗摩尔/升的摩尔渗透压浓度(实际的)。

[0445] 货物脂类的同一性(identity)、量以及比率的变化影响这些化合物的细胞吸收与组织分布特征。例如,脂尾的长度以及饱和性的水平将影响肝、肺、脂肪以及心肌的差别性吸收。特定疏水分子的添加,比如维生素或不同形式的甾醇,可以有利于向参与具体化合物代谢的特定组织的分布。复合体在不同的寡核苷酸浓度下形成,较高浓度有利于更有效地形成复合体。

[0446] 在另一个实施方案中,该脂肪乳液是基于一种脂类混合物。此脂类可以包括天然化合物、化学合成化合物、经纯化的脂肪酸或任何其他脂类。在又一个优选的实施方案中,该脂肪乳液的组合物是完全人造的。在一个具体实施方案中,该脂肪乳液是多于70%的亚油酸。在又一个具体实施方案中,该脂肪乳液是至少1%的心磷脂。亚油酸(LA)是一种不饱和 ω -6脂肪酸。它是一种无色液体,由具有一种18碳链以及两个顺式双键的羧酸构成。

[0447] 在本发明的又一个实施方案中,该脂肪乳液的组成的变更被用作改变经疏水修饰的多核苷酸的组织分布的一种方式。这一方法学提供了这些多核苷酸向具体组织的特异性递送(图12)。

[0448] 在另一个实施方案中,该货物分子的脂肪乳液包含多于70%的亚油酸(C18H32O2)

和/或心磷脂用于将RNAi特异地递送至心脏肌肉。

[0449] 诸如intralipid的脂肪乳液先前已经作为一种用于一些非水溶性药物(比如丙泊酚,重新配制为得普利麻)的递送配制品。本发明的独特特征包括(a)将经修饰的多核苷酸与该(这些)疏水化合物进行组合这一概念,因此它可以被结合进入这些脂肪微团以及(b)将其与这些脂肪乳液混合以提供一种可逆的载体。注射进入血流之后,微团可以结合至血清蛋白(包括白蛋白、HDL、LDL以及其他)上。这种结合是可逆的并且最终该脂肪由细胞吸收。结合作为该微团的一部分的多核苷酸然后将被递送接近这些细胞的表面。这之后可以通过不同的机制发生细胞吸收,包括但不限于甾醇类型递送。

[0450] 复合剂

[0451] 复合剂通过一种强的但非共价的吸引(例如,一种静电、范德华、 π 堆积等相互作用)而结合至本发明的寡核苷酸上。在一个实施方案中,本发明的寡核苷酸可以与一种复合剂进行复合以提高寡核苷酸的细胞吸收。复合剂的实例包括阳离子脂类。阳离子脂类可以用以递送寡核苷酸至细胞。然而,如以上所讨论的,在一些实施方案中,不含阳离子脂类的配制品是优选的。

[0452] 术语“阳离子脂类”(cationic lipid)包括多种脂类与合成脂类,这些脂类与合成脂类具有极性与非极性两种结构域并且能够在生理pH或其左右带正电荷并且结合至多聚阴离子(比如核酸)上,并且促进核酸递送进入细胞中。总体而言,阳离子脂类包括饱和与不饱和的烷基以及脂环族醚以及胺酯,酰胺,或其衍生物。阳离子脂类的直链以及分支的烷基与链烯基基团可以包含例如从1至大约25个碳原子。优选的直链或分支的烷基或链烯基基团具有六个或更多个碳原子。脂环族基团包括包括胆固醇或其他类固醇基团。阳离子脂类可以与多种平衡离子(阴离子)来进行制备,包括例如, Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 F^- 、乙酸盐、三氟乙酸盐、硫酸盐、亚硝酸盐以及硝酸盐。

[0453] 阳离子脂类的实例包括聚乙烯亚胺、聚酰胺型胺(PAMAM)星形(starburst)树枝状化合物、Lipofectin(DOTMA与DOPE的组合)、Lipofectase、LIPOFECTAMINETM(例如,LIPOFECTAMINETM 2000)、DOPE、Cytofectin(吉利德科学公司(Gilead Sciences),福斯特城,加利福尼亚州(Foster City, Calif.))以及Eufectins(JBL公司,圣路易斯奥比斯波,加利福尼亚州(San Luis Obispo, Calif.))。示例性的阳离子脂质体可以从以下各项来制备: N-[1-(2,3-二油酰基氧基)-丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)、N-[1-(2,3-二油酰基氧基)-丙基]-N,N,N-三甲基铵甲基硫酸盐(DOTAP)、 3β -[N-(N',N'-二甲氨基乙烷)氨基甲酰基]胆固醇(DC-Chol)、2,3-二油烯基氧基-N-[2(精胺甲酰胺基)乙基]-N,N-二甲基-1-丙烷铵三氟乙酸盐(DOSPA)、1,2-二肉豆蔻基氧基丙基-3-二甲基-羟乙基溴化铵;以及二甲基双十八烷基溴化铵(DDAB)。例如发现阳离子脂类N-[1-(2,3-二油烯基氧基)-丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)可以提高硫代磷酸酯寡核苷酸的反义效应1000倍。(Vlassov等人,1994,《生物化学与生物物理学学报》(Biochimica et Biophysica Acta)1197:95-108)。寡核苷酸还可以与例如聚(L-赖氨酸)或抗生物素蛋白相复合并且脂类可以或可以不包含入这一混合物中,例如甾醇基-聚(L-赖氨酸)

[0454] 阳离子脂类在本领域内已经用以递送寡核苷酸至细胞(参见,例如美国专利号5,855,910;5,851,548;5,830,430;5,780,053;5,767,099;Lewis等人1996.《美国科学院院刊》93:3176;Hope等人1998.《分子膜生物学》(Molecular Membrane Biology)15:1)。其他

的可以用以促进瞬时寡核苷酸 (instant oligonucleotide) 吸收的脂类组合物可以与提出权利要求的方法结合使用。除了以上所列的那些, 其他脂类组合物在本领域内也是已知的并且包括例如美国专利号4,235,871; 美国专利号4,501,728; 4,837,028; 4,737,323中所传授的那些。

[0455] 在一个实施方案中, 脂类组合物可以进一步包含多种试剂, 例如病毒蛋白, 以增强脂类介导的寡核苷酸转染 (Kamata等人, 1994.《核酸研究》22:536)。在另一个实施方案中, 如在美国专利5,736,392中所教授的, 寡核苷酸作为一种组合物的一部分与细胞接触, 该组合物包含寡核苷酸、多肽以及脂类。改进的抗血清的脂类也已经得以描述 (Lewis等人, 1996.《美国科学院院刊》93:3176)。阳离子脂类以及其他复合剂起作用以增加通过内吞作用运载进入细胞的寡核苷酸的数目。

[0456] 在另一个实施方案中, N-取代的甘氨酸寡核苷酸 (类肽) 可以用以优化寡核苷酸的吸收。类肽已经用以产生针对转染的阳离子脂类类似化合物 (Murphy等人, 1998.《美国科学院院刊》95:1517)。可以利用标准方法来合成类肽 (例如, Zuckermann, R.N.等人, 1992,《美国化学学会杂志》114:10646; Zuckermann, R.N.等人, 1992,《肽与蛋白杂志国际版》(Int.J.Peptide Protein Res.) 40:497)。阳离子脂类与类肽、类脂 (liptoids) 的组合还可以用以对受试寡核苷酸的吸收进行优化 (Hunag等人, 1998.《化学与生物学》(Chemistry and Biology.) 5:345)。可以通过精心制备类肽寡核苷酸并且将氨基端的亚单体经由其氨基基团连接至一种脂类来合成类脂 (Hunag等人, 1998.《化学与生物学》5:345)。

[0457] 在本领域内已知, 带正电荷的氨基酸可以用于产生高活性阳离子脂类 (Lewis等人, 1996.《美国科学院院刊》93:3176)。在一个实施方案中, 用于递送本发明的寡核苷酸的组合物包含许多连接至一种亲脂部分的精氨酸、赖氨酸、组氨酸或鸟氨酸残基 (参见例如, 美国专利号5,777,153)。

[0458] 在另一个实施方案中, 用于递送本发明的寡核苷酸的组合物包含具有大约一个至大约四个之间的碱性残基的肽。这些碱性残基可以定位于例如该肽的氨基端、C-端或内部区域。本领域中已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸 (例如, 赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸 (例如, 天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电的极性侧链的氨基酸 (例如, 甘氨酸 (还可以认为是非极性的)、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸 (例如, 丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有 β -分支侧链的氨基酸 (例如, 苏氨酸、缬氨酸、缬氨酸) 以及具有芳香族侧链的氨基酸 (例如, 酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。除了这些碱性氨基酸, 该肽的大多数或所有其他残基可以选自非碱性氨基酸, 例如除赖氨酸、精氨酸或组氨酸之外的氨基酸。优选地使用优势的具有长中性侧链的中性氨基酸。

[0459] 在一个实施方案中, 用于递送本发明的寡核苷酸的组合物包含具有一个或多个 γ 羧基谷氨酸残基或 γ -Gla残基的天然或合成的多肽。这些 γ -羧基谷氨酸残基可以使该多肽彼此结合并结合至膜表面上。换言之, 具有一连串 γ -Gla的多肽可以用作一种通用递送形式, 该形式帮助RNAi构建体依附至与其接触的任何膜上。这可以至少减缓RNAi构建体从血流中的清除并且增强它们靶向 (homing) 至目标的机会。

[0460] 这些 γ -羧基谷氨酸残基可以存在于天然蛋白中 (例如, 凝血酶原具有10个 γ -Gla

残基)。可替代地,可以利用例如维生素K-依赖的羧化酶通过羧化作用将它们引入经纯化的、重组产生的或化学合成的多肽中。这些 γ -羧基谷氨酸残基可以是连续的或非连续的,并且可以对该多肽中的此类 γ -羧基谷氨酸残基的总数目与位置进行调节/细调以实现该多肽的不同水平的“粘性”。

[0461] 在一个实施方案中,使有待与本发明的寡核苷酸组合物接触的细胞与一种包含该寡核苷酸的混合物以及一种包含脂类(例如前述的脂类与脂类组合物)的混合物接触大约12小时至大约24小时之间。在另一个实施方案中,使有待与本发明的寡核苷酸组合物接触的细胞与一种包含该寡核苷酸的混合物以及一种包含脂类(例如前述的脂类与脂类组合物之一)的混合物接触大约1天与大约五天之间。在一个实施方案中,使这些细胞与包含脂类与该寡核苷酸的混合物接触大约三天至长达大约30天之间。在另一个实施方案中,使包含脂类的混合物保持与这些细胞接触至少大约五天至大约20天。在另一个实施方案中,使包含脂类的混合物保持与这些细胞接触至少大约七天至大约15天。

[0462] 例如,在一个实施方案中,如在此描述的,寡核苷酸组合物可以在一种脂类的存在下与细胞接触以延长孵育期,该脂类比如细胞转染剂CS或GSV(可购于Glen Research公司, Sterling, Va.)、GS3815、GS2888。

[0463] 在一个实施方案中,这些细胞与包含脂类与寡核苷酸组合物的混合物进行孵育不降低这些细胞的生存能力。优选地,转染期之后这些细胞基本上是有生存能力的。在一个实施方案中,转染之后,这些细胞至少大约70%与至少大约100%之间是有生存能力的。在另一个实施方案中,这些细胞至少大约80%与至少大约95%之间是有生存能力的。在又一个实施方案中,这些细胞至少大约85%与至少大约90%之间是有生存能力的。

[0464] 在一个实施方案中,通过附接一种肽序列而对寡核苷酸进行修饰,该肽序列运输该寡核苷酸进入细胞,在此也称作“运输肽”。在一个实施方案中,该组合物包含一种与编码该蛋白的靶标核酸分子互补的寡核苷酸,以及一种共价附接的运输肽。

[0465] 用于“运输肽”(transporting peptide)包含一种促进寡核苷酸运输进入细胞中的氨基酸序列。促进其所连接的部分运输进入细胞的示例性多肽在本领域内是已知的,并且包括例如HIV TAT转录因子、乳铁蛋白、Herpes VP22蛋白以及成纤维细胞生长因子2(Pooga等人1998.《自然生物技术》(Nature Biotechnology.) 16:857;以及Derossi等人1998.《细胞生物学趋势》(Trends in Cell Biology.) 8:84;Elliott与O'Hare.1997.《细胞》(Cell) 88:223)。

[0466] 可以利用已知的技术将寡核苷酸附接至该运输肽上,例如(Prochiantz, A. 1996.《神经生物学当前观点》(Curr. Opin. Neurobiol.) 6:629;Derossi等人1998.《细胞生物学趋势》8:84;Troy等人1996.《神经科学杂志》(J. Neurosci.) 16:253), Vives等人1997.《生物学与化学杂志》(J. Biol. Chem) .272:16010)。例如,在一个实施方案中,将具有活化的硫醇基团的寡核苷酸通过这一硫醇基基团连接至存在于运输肽中的半胱氨酸上(例如,连接至存在于触足(antennapedia)同源结构域的第二与第三螺旋之间的 β 旋转(turn)中的半胱氨酸上,如传授于Derossi等人1998.《细胞生物学趋势》8:84;Prochiantz. 1996.《神经生物学当前观点》6:629;Allinquant等人1995.《细胞生物学杂志》(J Cell Biol.) 128:919中的)。在另一个实施方案中,可以将一种Boc-Cys-(Npys) OH基团作为最后的(N-端)氨基酸偶联至该运输肽上并且可以将具有SH基团的寡核苷酸偶联至该肽上(Troy等人1996.《神经科学杂

志》16:253)。

[0467] 在一个实施方案中,可以将一种连接基团附接至核单体上并且可以将该运输肽共价附接至该连接物上。在一个实施方案中,连接物的功能是作为针对运输肽的附着点并且提供抗核酸酶的稳定性。合适的连接物的实例包括经取代的或未经取代的C₁-C₂₀烷基链、C₂-C₂₀链烯基链、C₂-C₂₀炔基链、肽以及杂原子(例如,S、O、NH,等等)。其他的示例性连接物包括双功能交联剂,比如磺基琥珀酰亚胺基-4-(马来酰亚胺苯基)-丁酸酯(SMPB)(参见例如,Smith等人《生物化学杂志》(Biochem J) 1991.276:417-2)。

[0468] 在一个实施方案中,本发明的寡核苷酸是作为分子轭合物而合成,这些分子轭合物利用受体介导的内吞机制递送基因进入细胞(参见例如,Bunnell等人1992.《体细胞与分子遗传学》(Somatic Cell and Molecular Genetics.)18:559,并且在其中引用的文献)。

[0469] 靶向剂

[0470] 还可以通过将寡核苷酸靶向一种细胞受体来改进这些寡核苷酸的递送。可以将这些寻靶部分轭合至这些寡核苷酸或附接至一种连接至这些寡核苷酸的载体基团(即,聚(L-赖氨酸)或脂质体)上。这一方法很好地适用于展示出特异性受体介导的内吞的细胞。

[0471] 例如,轭合至6-磷酸甘露糖化的(phosphomannosylated)蛋白的寡核苷酸被细胞表达的甘露糖6-磷酸酯特异受体内化的效率比游离寡核苷酸高20倍。还可以利用生物可降解连接物将这些寡核苷酸偶联至一种针对细胞受体的配体上。在另一个实例中,该递送构建体是甘露糖化的抗生蛋白链菌素,它与生物素酰化的寡核苷酸形成一种紧密复合体。发现甘露糖化的抗生蛋白链菌素可以将生物素酰化的寡核苷酸的内化提高20倍。(Vlassov等人,1994,《生物化学与生物物理学学报》1197:95-108)。

[0472] 另外,可以将特异性配体轭合至基于聚赖氨酸的递送系统的聚赖氨酸部分上。例如,转铁蛋白-聚赖氨酸、腺病毒-聚赖氨酸以及流感病毒红细胞凝集素HA-2N-端融合肽-聚赖氨酸轭合物大幅增强了真核细胞中受体介导的DNA递送。已经采用在肺泡(aveolar)巨噬细胞中轭合至聚(L-赖氨酸)的甘露糖化的糖蛋白以增强寡核苷酸的细胞吸收。Liang等人1999.《药学》54:559-566。

[0473] 因为恶性细胞对必须营养素的需求增加,比如叶酸与转铁蛋白,所以这些营养素可以用以将寡核苷酸靶向癌性细胞。例如,当将叶酸连接至聚(L-赖氨酸)时,在早幼粒细胞白血病(HL-60)细胞以及人黑色素瘤(M-14)细胞中观察到增强的寡核苷酸吸收。Ginobbi等人1997.《抗癌研究》(Anticancer Res.) 17:29。在另一个实例中,用马来酰化(maleylated)牛血清白蛋白、叶酸或高铁原卟啉IX进行了包衣的脂质体在鼠巨噬细胞、KB细胞以及2.2.15人肝癌细胞中显示出增强的寡核苷酸细胞吸收。Liang等人1999.《药学》54:559-566。

[0474] 脂质体天然地在肝、脾以及网状内皮系统中累积(所谓的被动靶向)。通过将脂质体偶联至不同配体,比如抗体与蛋白A,可以将它们积极地靶向特异细胞群体。例如,可以用H-2K特异性抗体对具有蛋白A的脂质体进行预处理,H-2K特异性抗体靶向L细胞上表达的编码主要组织相容性复合体的H-2K蛋白。(Vlassov等人,1994,《生物化学与生物物理学学报》1197:95-108)。

[0475] 其他的在体外和/或在体内的RNAi试剂递送在本领域内是已知的,并且可以用于递送受试RNAi构建体。参见例如,美国专利申请公开20080152661、20080112916、

20080107694、20080038296、20070231392、20060240093、20060178327、20060008910、20050265957、20050064595、20050042227、20050037496、20050026286、20040162235、20040072785、20040063654、20030157030、WO 2008/036825、W004/065601以及AU2004206255B2,仅是提及一些(将其所有通过引用而结合)。

[0476] 给予

[0477] 这些寡核苷酸的给予或递送的最佳过程可以根据所希望的结果和/或有待治疗的受试者而变化。如在此使用的,“给予”指将细胞与寡核苷酸进行接触并且可以在体外或体内进行。例如按照通过RNA稳定性读数器或通过治疗反应而不用过度实验所测量的,可以将寡核苷酸的剂量调节至最佳地降低从靶标核酸分子翻译而来的蛋白的表达。

[0478] 例如,可以对由该核酸靶标编码的蛋白的表达进行测量以确定是否需要相应地调整剂量方案。另外,细胞中的或由细胞产生的RNA或蛋白的水平增加或降低可以利用任何本领域公认的技术来进行测量。通过确定转录是否已经降低,可以确定该寡核苷酸在诱导靶标RNA切割方面的效果。

[0479] 任何上述的寡核苷酸组合物可以单独使用或与一种药学上可接受的载体结合使用。如在此使用的,“药学上可接受的载体”(pharmaceutically acceptable carrier)包括适当的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂以及抗真菌剂、等参与吸收延迟剂,等等。对于药物活性物质使用此类介质与试剂在本领域内是熟知的。除了任何常规的与该活性成分不兼容的介质或试剂的范围之外,可以在这些治疗性组合物中使用。还可以将补充活性成分结合入这些组合物中。

[0480] 寡核苷酸可以结合入脂质体或经聚乙二醇修饰的脂质体中或者与阳离子脂类混合用于肠胃外给予。将另外的物质结合进入该脂质体可以帮助将这些寡核苷酸靶向特异细胞类型,这些另外的物质例如对在特异靶标细胞上发现的膜蛋白具有抗性活性的抗体。

[0481] 就体内施用而言,本发明的配制品能以适用于所选途径(例如,肠胃外、经口或腹膜内)的多种形式来给予患者。肠胃外给予是优选的,它包括通过以下途径的给予:静脉的;肌内的;间质的;动脉内;皮下的;眼内的;滑膜腔内的;经上皮的,包括经皮的(transdermal);通过呼吸经肺部的;眼的;舌下的以及口腔的;局部地,包括眼的(ophthalmic);皮肤的;眼睛的(ocular);直肠的;以及通过吹入法的鼻吸入。在优选的实施方案中,该sd-rxRNA分子通过皮内注射或皮下地给予。

[0482] 用于肠胃外给予的药物制剂包括以水可溶形式或水可分散形式的这些活性化合物的水性溶液。另外,可以给予作为适当的油性注射悬浮液的这些活性化合物的悬浮液。适合的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油,例如芝麻油,或者合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯。水性注射悬浮液可含有增加该悬浮液黏度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖,可任选地,该悬浮液还可以含有稳定剂。本发明的寡核苷酸可以配制在液体溶液中,优选是在生理上兼容的缓冲液中,比如汉克氏溶液(Hank's solution)或林格氏溶液(Ringer's solution)。另外,这些寡核苷酸能以固体形式进行配制并且在使用之前即刻重溶解或悬浮。本发明中还包括冻干形式。

[0483] 用于局部给予的药物制剂包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶剂、滴剂、喷雾剂、栓剂、液体剂以及粉剂。另外,可以在用于局部给予的药物制剂中使用常规的药用载体,水、粉或油基质,或增稠剂。

[0484] 用于经口给予的药物制剂包括粉剂或颗粒剂、水或非水介质中的悬浮剂或溶液、胶囊、囊剂或片剂。另外,可以在用于经口给予的药物制剂中使用增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或粘合剂。

[0485] 对于经粘液质或经皮给予,可以在该配制品中使用适合于穿透屏障的穿透剂。此类穿透剂在本领域内是已知的,并且包括例如对于经粘液质给予的胆汁盐以及夫西地酸衍生物,以及去污剂。经粘液质给予可以通过鼻腔喷雾或利用栓剂。对于经口给予,将这些寡核苷酸配制为常规经口给予形式,比如胶囊、片剂以及滋补剂。对于局部给予,将本发明的寡核苷酸配制为本领域内已知的软膏、药膏、凝胶剂或乳膏。

[0486] 可以选择药物载体用于体外、全身性或局部的给予。这些载体可以设计作为一种缓释贮存剂或设计以将它们的内含物直接递送至靶标细胞。使用直接递送药物载体的优点是每次摄取递送多种分子。已经显示此类载体增加了否则会被从血管中快速清除的药物的循环半衰期。属于这一类别的专门药物递送载体的一些实例是脂质体、水凝胶、环糊精、生物可降解的纳米胶囊以及生物粘附微球。

[0487] 可以将描述的寡核苷酸全身性地给予受试者。全身性吸收指药物进入血管,随后分布于全身各处。致使全身性吸收的给予途径包括静脉、皮下、腹膜内以及鼻内。这些给予途径中的每一都递送该寡核苷酸接近患病细胞。皮下给予之后,治疗剂排入局部淋巴结并且行进通过淋巴网络进入循环。已经表明进入循环的速率是分子量或分子大小的函数。脂质体或其他药物载体的使用将该寡核苷酸定位于淋巴结。可以对该寡核苷酸进行修饰以扩散进入细胞,或者脂质体可以直接参与将未经修饰的或经修饰的寡核苷酸递送进入细胞。

[0488] 所选的递送方法将使得进入细胞中。在一些实施方案中,优选的递送方法包括脂质体(10-400nm)、水凝胶、控释聚合物以及其他药学上可应用的载体、以及微注射或电穿孔(用于间接体内治疗)。

[0489] 本发明的药物制剂可以制备并且配制为乳液。乳液通常是一种液体以直径通常超过0.1 μ m的微滴形式分散在另一种液体中的非均匀系统。本发明的乳液可以包含辅料,比如乳化剂、稳定剂、染料、脂肪、油类、蜡类、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、湿润剂、亲水胶体、防腐剂以及抗氧化剂,它们可以按需要存在于乳液中。这些辅料能以水相、油相或本身作为一种分离相而作为一种溶液存在。

[0490] 可以用在本发明的乳液配制品中的天然发生的乳化剂的实例包括羊毛脂、蜂蜡、磷脂、卵磷脂以及阿拉伯胶。精细分散固体也已经用作良好的乳化剂(尤其是与表面活性剂相组合)以及在粘稠制剂中。可以用作乳化剂的精细分散固体的实例包括极性无机固体,比如重金属氢氧化物,非膨胀性粘土,比如膨润土、凹凸棒石、锂蒙脱石、高岭土、蒙脱土(montrnorillonite),胶体硅酸铝与胶体硅酸镁铝,颜料以及非极性固体,比如碳或三硬脂酸酯。

[0491] 可以包括在这些乳液配制品中的防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、季铵盐、氯化苄烷铵、对羟基苯甲酸的 对羟基苯(甲)酸以及硼酸。可以包括在这些乳液配制品中的抗氧化剂的实例包括自由基清除剂,比如生育酚类、五倍子酸烷基酯、丁基化羟基苯甲醚、丁羟甲苯,或还原剂,比如抗坏血酸以及焦亚硫酸钠,以及抗氧化剂增效剂,比如柠檬酸、酒石酸以及卵磷脂。

[0492] 在一个实施方案中,寡核苷酸的组合物配制为微乳液。微乳液是一种水、油以及两

亲物的系统,它是一种单一的光学各向同性并且热力学稳定的液体溶液。典型的微乳液是通过以下进行制备:首先将一种油分散在一种水性表面活性剂溶液中并且然后添加一种足量的第4组分以形成一种透明系统,该第4组分通常是一种中等链长的醇。

[0493] 可以在微乳液制备中使用的表面活性剂包括但不限于离子表面活性剂、非离子表面活性剂、Brij 96、聚氧乙烯油基醚、聚甘油脂肪酸酯、四甘油单月桂酸酯(ML310)、四甘油单油酸酯(M0310)、六甘油单油酸酯(P0310)、六甘油五油酸酯(P0500)、十甘油单癸酸酯(MCA750)、十甘油单油酸酯(M0750)、十甘油倍半油酸酯(decaglycerolsequioleate)(S0750)、十甘油十油酸酯(DA0750),单独的或与共表面活性剂组合。该共表面活性剂通常是一种短链醇,比如乙醇、1-丙醇以及1-丁醇,它用来通过渗透入表面活性剂膜中来提高界面流动性并且因此由于在表面活性剂分子间产生的空隙空间而创造出一种无序膜。

[0494] 然而,微乳液可以不使用共表面活性剂而进行制备并且无醇的自乳化微乳液系统在本领域内是已知的。该水相可以典型地但不限于是水、药物水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇以及丙二醇的衍生物。该油相可以包括但不限于诸如Captex 300、Captex 355、Capmul MCM的材料,脂肪酸酯,中链(C₈-C₁₂)单-、二-以及三-甘油酯,聚氧乙基化的甘油基脂肪酸酯,脂肪醇,聚乙二醇化的甘油酯,饱和的聚乙二醇化的C₈-C₁₀甘油酯,植物油以及硅酮油。

[0495] 从药物溶解以及药物吸收增强的立足点来看,微乳液是尤其有意义的。已经提出基于脂类的微乳液(油/水以及水/油)以增强药物的口服生物利用率。

[0496] 微乳液提供改进的药物溶解、保护药物免于酶水解、由于表面活性剂引起膜流动性与渗透性的变化而可能增强药物吸收、减轻制备负担、比固体剂量形式更易口服、改进的临床效能以及降低的毒性(Constantinides等人,《药学研究》(Pharmaceutical Research),1994,11:1385;Ho等人,《药物科学杂志》(J.Pharm.Sci.),1996,85:138-143)。微乳液还在化妆品与药物应用中活性组分的经皮递送方面有效。预期本发明的微乳液组合物以及配制品将促进寡核苷酸从胃肠道的全身性吸收提高,以及改进寡核苷酸在胃肠道、阴道、口腔以及其他给予区域之内的局部性细胞吸收。

[0497] 在一个实施方案中,本发明采用不同的穿透增强剂以影响核酸尤其是寡核苷酸递送至动物皮肤的效率。如果用穿透增强剂对有待穿过的膜进行了处理,则即使非亲脂类药物也可以穿过该细胞膜。除了增加非亲脂类药物扩散穿过细胞膜之外,穿透增强剂还起作用增强亲脂类药物的穿透能力。

[0498] 可以在本发明中使用的五类穿透增强剂包括:表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂、以及非螯合的非表面活性剂。可以利用其他试剂来增强所给与的寡核苷酸的穿透,包括:二醇,比如乙二醇以及丙二醇,吡咯,比如2-15吡咯,氮酮,以及萜类,比如柠檬烯,以及薄荷酮。

[0499] 这些寡核苷酸,尤其是以脂类配制品形式,还可以通过用一种阳离子脂类配制品对医疗装置包衣来进行给予,例如一种导管,比如血管成形术气球导管。通过例如将该医疗装置浸渍进入脂类配制品或脂类配制品与合适溶剂的混合物来达到包衣目的,该合适溶剂例如一种水缓冲液、水溶剂、乙醇、二氯甲烷、三氯甲烷等等。配制品量将自然地附着至该装置的表面,接着在适当时将该装置给予患者。可替代地,可以将脂类配制品的低压冻干混合物特异性地结合至该装置的表面。此类结合技术描述于例如K.Ishihara等人,《生物医药材

料研究杂志》(Journal of Biomedical Materials Research), Vol.27, pp.1309-1314 (1993) 中,其披露通过引用以其全文结合于此。

[0500] 有待给予的有用剂量和具体给予模式将取决于以下因素而变化,如:细胞类型,或用于体内用途,年龄,体重和有待治疗的具体动物及其区域,所用的具体寡核苷酸以及递送方法,考虑的治疗或诊断用途,以及该配制品的形式,例如悬浮液、乳液、微团或脂质体,如本领域的普通技术人员将易于明白的。典型地,以较低剂量水平给予并且提高剂量直到达到所希望的效果。当使用脂类来递送这些寡核苷酸时,所给予的脂类化合物的量可以变化并且总体上取决于将要给予的寡核苷酸剂的量。例如,脂类化合物与寡核苷酸剂的重量比率优选是从大约1:1至大约15:1,大约5:1至大约10:1的重量比率是更优选的。总体上,所给予的阳离子脂类化合物的量将在大约0.1毫克(mg)至大约1毫克(mg)之间变化。通过通用性指南,典型地是每千克患者体重给予大约0.1mg与10mg之间的具体寡核苷酸剂以及大约1mg至100mg的脂类组合物,尽管可以使用更高或更低量。

[0501] 本发明的试剂是以适合于药物给予的生物相容性形式来给予受试者或与细胞相接触。“适合于给予的生物相容性形式”意为该寡核苷酸是以其中该寡核苷酸的治疗效果大于任何毒性效果的形式来进行给予。在一个实施方案中,可以将寡核苷酸给予受试者。受试者的实例包括哺乳动物,例如人类或其他灵长类;母牛、猪、马以及耕作(农业)动物;狗、猫以及其他家养宠物;小鼠、大鼠以及转基因非人类动物。

[0502] 将本发明的寡核苷酸的活性量的给予定义为一种在剂量上以及对于达到所希望的结果而需要的时间周期的有效量。例如,寡核苷酸的活性量可以根据比如以下因素而变化:细胞类型、所使用的寡核苷酸、以及用于体内用途、疾病状态、年龄、性别、以及个体体重、以及该寡核苷酸在个体中引发所希望的反应的能力。治疗水平的寡核苷酸在细胞中的建立取决于吸收率以及外排率或降解率。降低降解程度延长了该寡核苷酸的细胞内半衰期。因此,经化学修饰的寡核苷酸,例如具有磷酸酯骨架修饰,可以要求不同的剂量。

[0503] 寡核苷酸的确切剂量以及给予的剂数目将取决于实验以及临床试验中产生的数据。一些因素将影响该剂量,比如所希望的效果、递送媒介物、疾病征候以及给予途径。剂量可以由本领域的普通技术人员容易地确定并且配制成为受试药物组合物。优选地,治疗的持续时间将延长至少经过这些疾病症候的过程。

[0504] 可以对剂量方案进行调整以提供最佳治疗反应。例如,可以重复给予该寡核苷酸,例如,一天可以给予数次剂量,或者可以按照治疗情况紧急状态所指示的而将该剂量按比例减少。本领域的普通技术人员将容易地能够确定受试寡核苷酸给予的适当剂量与方案,无论该寡核苷酸是有待于给予细胞或受试者。

[0505] sd-rxRNA的给予(比如通过皮内注射或皮下递送)可以通过剂量方案的测试来进行优化。在一些实施方案中,单一的给予是足够的。为了进一步延长所给予的sd-rxRNA的作用,如本领域内的普通技术人员所熟悉的,可以利用一种缓释配制品或装置来给予该sd-rxRNA。sd-rxRNA复合物的疏水性质使得能够使用范围广泛的多种聚合物,其中一些与常规的寡核苷酸递送不相容。

[0506] 在其他实施方案中,该sd-rxRNA是多次给予。在一些情况下,它是以如下时间给予:每天、每周两次、每周、每两周、每三周、每月、每两月、每三月、每四月、每五月、每六月或低于每六月的频率。在一些情况下,它是以每天、每周、每月和/或每年多次给予。例如,它可

如以下时间给予:大约每小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时或多于十二小时。可以每天给予1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或多于10次。

[0507] 本发明的多个方面涉及将sd-rxRNA分子给予受试者。在一些情况下,该受试者是一名患者并且该sd-rxRNA分子的给予涉及在医生诊所里给予该sd-rxRNA分子。

[0508] 在一些实施方案中,同时给予多于一种的sd-rxRNA分子。例如,可以给予包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或多于10种不同sd-rxRNA分子的组合物。在某些实施方案中,组合物包含2或3种不同sd-rxRNA分子。当组合物包含多于一种的sd-rxRNA时,该组合物中的这些sd-rxRNA分子可以针对相同基因或不同基因。

[0509] 图1展示了与本发明相关的一些基因的表达谱。按照预期,靶标基因表达在早期升高并且到10天回归正常。图2提供了一种实验设计总结。图3-6展示了靶向这些基因的sd-rxRNA分子的皮内注射之后,MAP4K4以及PPIB表达的体内沉默。图7-8展示了sd-rxRNA的沉默效果可以持续至少8天。因此,在一些实施方案中,在危害或损害皮肤的事件(比如手术)之前的8天之内给予sd-rxRNA。例如,可以在危害或损害皮肤的事件的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或多于10天之前给予sd-rxRNA。图9展示了给药方案的实例。

[0510] 在一些情况下,通过皮下给予而递送的sd-rxRNA的有效量是至少大约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或多于100mg/kg,包括任何中间值。

[0511] 在一些情况下,通过皮内注射而递送的sd-rxRNA的有效量是至少大约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或多于950 μ g,包括任何中间值。

[0512] 通过在此描述的方法而给予的sd-rxRNA分子有效地靶向至皮肤中所有细胞类型。

[0513] 引入核酸的物理方法包括注射包含该核酸的溶液、用覆盖有该核酸的颗粒轰击、将细胞或有机体浸泡在该核酸的溶液中或者在该核酸的存在下对细胞膜进行电穿孔。包装进入病毒颗粒的病毒构建体可以完成一种表达构建体至细胞的有效引入以及由该表达构建体编码的核酸的转录。可以使用其他的在本领域内已知的用于将核酸引入细胞的方法,比如脂类介导的载体运输,化学物质介导的运输,比如磷酸钙,等等。因此,可以将该核酸连同执行以下一种或多种功能的组分进行引入:增强细胞对核酸的吸收、抑制单链退火、稳定单链或要不然则提高靶标基因的抑制。

[0514] 可以将核酸直接引入细胞(即,细胞内地);或细胞外地引入一种腔,细胞间隙,引入有机体的循环,经口引入,或可以通过将细胞在含有该核酸的溶液中进行洗浴来进行引入。血管或血管外循环、血管或淋巴系统以及脑脊液是可以引入该核酸的位点。

[0515] 具有靶标基因的细胞可以得自或包含于任何有机体。该有机体可以是一种植物、动物、原生动物、细菌、病毒或真菌。该植物可以是一种单子叶植物、双子叶植物或裸子植物;该动物可以是一种脊椎动物或无脊椎动物。优选的微生物是在农业中或工业使用的那些,以及对于植物或动物具有致病性的那些。

[0516] 可替代地,载体,例如对本发明的siRNA进行编码的转基因,可以利用本领域公认

的技术进行工程化而进入一种宿主细胞或转基因动物。

[0517] 本发明的试剂的另一个优选用途是有待在真核细胞,或真核非人类有机体,优选是哺乳动物细胞或有机体并且最优选是人类细胞(例如多种细胞系,比如海拉或293)或啮齿类(例如大鼠以及小鼠)中进行的功能分析。通过给予一种合适的足以与靶标mRNA序列互补以指导靶标特异性RNA干扰的启动剂/RNAi剂,可以在靶标细胞(例如,在细胞培养物中或在靶标有机体中)中获得特异性敲除表型或下调表型。

[0518] 因此,本发明的另一种受试对象是真核细胞或真核非人类有机体,它们表现出靶标基因特异性敲除或下调表型,这些表型包括至少一种内源靶标基因的完全的或至少部分的缺陷表达,其中将所述细胞或有机体用至少一种载体进行转染,该载体包含对能够抑制该靶标基因表达的RNAi剂进行编码的DNA。应指出,本发明允许由于该RNAi剂的特异性而产生的一些不同内源基因的靶标特异性敲除或下调。

[0519] 细胞或非人类有机体(特别是人类细胞或非人类哺乳动物)的基因特异性敲除或下调表型可以用于对多种程序的分析,例如在对复杂生理过程的功能和/或表型分析中,比如对基因表达谱和/或蛋白质组的分析。优选地,利用基于寡核苷酸的芯片(chip)通过高通量方法进行该分析。

[0520] 寡核苷酸稳定性测定

[0521] 在一些实施方案中,本发明的寡核苷酸是稳定的,即,实质上抗核酸内切酶以及核酸外切酶降解。当一种寡核苷酸对内源细胞核酸酶攻击的抗性比一种相应寡核苷酸高至少大约3倍时,该寡核苷酸被定义为实质上抗核酸酶;并且当一种寡核苷酸对内源细胞核酸酶攻击的抗性比一种相应寡核苷酸高至少大约6倍时,该寡核苷酸是具有高核酸酶抗性。这可以通过利用本领域内已知的技术表明本发明的寡核苷酸实质上抗核酸酶来证明。

[0522] 证明实质稳定性的一个方式是例如通过测量蛋白水平或通过测量mRNA的切割表明当递送至细胞时,本发明的寡核苷酸起作用,例如,它们降低了靶标核酸分子的转录或翻译。测量靶标RNA稳定性的测定可以在转染后大约24小时处进行(例如,利用本领域内已知的RNA印记技术、RNase保护测定或QC-PCR测定)。可替代地,可以对靶标蛋白的水平进行测量。优选地,除了测试有意义的RNA或蛋白的水平,还将对对照RNA或蛋白的水平、非靶标基因进行测量(例如,肌动蛋白,或优选是一种具有与该靶标类似的序列的对照)而作为一种特异性对照。可以利用任何本领域公认的技术来进行RNA或蛋白测量。优选地,测量将在转染后大约16-24小时处开始进行。(M.Y.Chiang等人1991.《生物化学杂志》(J Biol Chem.) 266:18162-71;T.Fisher等人1993.《核酸研究》213857)。

[0523] 可以利用本领域内已知的技术例如通过检测基因转录或蛋白合成方面的抑制来对本发明的寡核苷酸组合物抑制蛋白合成的能力进行测量。例如,可以进行核酸酶S1作图。在另一个实例中,可以使用RNA印记分析来测量编码具体蛋白的RNA的存在。例如,可以用一种氯化铯缓冲物(cesium chloride cushion)来制备总RNA(参见例如,Ausebel等人,1987.《分子生物学流行方案》(Current Protocols in Molecular Biology)(Greene&Wiley公司,纽约))。然后利用该RNA以及探针进行RNA印记(参见例如,同上)。在另一个实例中,例如利用PCR可以对靶标蛋白产生的特异mRNA的水平进行测量。在又一个实例中,可以使用蛋白印记来测量存在的靶标蛋白的量。在再另一个实施方案中,可以对受该蛋白的量影响的表型进行检测。用于施行蛋白印记的技术在本领域内是熟知的,参见例如,Chen等人《生物

化学杂志》271:28259。

[0524] 在另一个实例中,可以将靶标基因的启动子序列连接至报告基因并且可以对报告基因转录进行监测(例如,如在以下详细描述)。可替代地,不靶向启动子的寡核苷酸组合物可以通过以下来进行鉴别:将靶标核酸分子的一部分与一种报告基因进行融合使得该报告基因得以转录。通过监测在该寡核苷酸组合物存在下的该报告基因的表达变化,有可能确定该寡核苷酸组合物在抑制该报告基因的表达方面的效果。例如,在一个实施方案中,有效的寡核苷酸组合物将降低该报告基因的表达。

[0525] “报告基因”(reporter gene)是一种表达可检测基因产物的核酸,该产物可以是RNA或蛋白。mRNA表达的检测可以通过RNA印记来实现并且蛋白的检测可以通过用对该蛋白特异的抗体进行染色来实现。优选的报告基因产生一种可容易检测的产物。报告基因可以可操作地与一种调节性DNA序列相连接以至于该报告基因产物的检测提供一种对该调节性序列的转录活性的测量。在优选的实施方案中,报告基因的基因产物是通过与这一产物相关的内在活性来进行检测。例如,该报告基因可以编码一种基因产物,该产物通过酶活性产生一种基于颜色、荧光或冷光的可检测信号。报告基因的实例包括但不限于,对氯霉素乙酰转移酶(CAT)、荧光素酶、 β -半乳糖苷酶以及碱性磷酸酶的进行编码的那些。

[0526] 本领域中普通技术人员可以容易的明白适合在本发明中使用的众多报告基因。这些包括但不限于,对氯霉素乙酰转移酶(CAT)、荧光素酶、人生长激素(hGH)以及 β -半乳糖苷酶。此类报告基因的实例可以于F.A.Ausebel等人,编辑,《分子生物学流行方案》(Current Protocols in Molecular Biology),John Wiley&Sons公司,纽约,(1989)中找到。在本发明的方法中,任何编码可检测产物的基因都可以用作报告基因,该可检测产物例如是具有可检测酶活性或针对其可以产生特异性抗体的任何产物。

[0527] 一种报告基因系统是萤火虫荧光素酶报告系统。(Gould,S.J.,以及Subramani,S.1988.《分析生物化学》(Anal.Biochem.),7:404-408,通过引用将其结合于此)。该荧光素酶测定快速灵敏。在这一测定中,制备测试细胞的溶胞产物并且将其与ATP和该底物萤光素组合。编码的荧光素酶催化快速的、ATP依赖的该底物的氧化,以产生一种发光产物。对总的光输出进行测量并且总的光输出在宽广的酶浓度范围内与存在的荧光素酶成比例。

[0528] CAT是另一种频繁使用的报告基因系统;这一系统的一个主要优势是:它已经得以广泛验证并且作为一种启动子活性测量广为接受。(Gorman C.M.,Moffat,L.F.,以及Howard,B.H.1982.《分子细胞生物学》(Mol.Cell.Biol.),2:1044-1051)。在这一系统中,将测试细胞用CAT表达载体进行转染并且在转染起始2-3天之内与候选物质进行孵育。此后,制备细胞提取物。将这些提取物与乙酰CoA以及放射性氯霉素进行孵育。孵育之后,通过薄层色谱法将乙酰化的氯霉素与非乙酰化形式分离。在这一测定中,乙酰化程度反映了对于具体启动子的CAT基因活性。

[0529] 另一种合适的报告基因系统是基于hGH的免疫检测。这一系统也快速易用。(Selden,R.,Burke-Howie,K.Rowe,M.E.,Goodman,H.M.,以及Moore,D.D.(1986),《分子细胞生物学》(Mol.Cell.Biol.),6:3173-3179,通过引用结合在此)。hGH系统的优势在于:在介质中而不是细胞提取物中测定表达的hGH多肽。因此,这一系统不要求破坏这些测试细胞。应该理解,这一报告基因系统的原理不限于hGH,而是适合于利用任何对其而言一种具有可接受特异性的抗体可用或可制备的多肽的应用。

[0530] 在一个实施方案中,将本发明的双链寡核苷酸的核酸酶稳定性进行测量并且与一种对照进行比较,例如一种在本领域内典型地使用的RNAi分子(例如,长度小于25个核苷酸并且包含2个核苷酸碱基突出端的双链寡核苷酸)或一种未经修饰的具有平末端的RNA双链体。

[0531] 利用本发明的siRNA所达到的靶标RNA切割反应具有高度的序列特异性。可以通过本领域内已知的序列比较以及比对算法来确定序列一致性。为了确定两核苷酸序列(或两氨基酸序列)的一致性百分数,出于最佳的比较目的,将这些序列进行比对(例如,可以在该第一序列或第二序列中引入缺口用以最佳比对)。用于序列比较的局部比对算法的一个优选的非限制性实例是Karlin与Altschul (1990)《美国科学院院刊》87:2264-68中的算法,如Karlin与Altschul (1993)《美国科学院院刊》90:5873-77进行了修饰。BLAST程序(2.0版)中结合进了此种算法(Altschul等人(1990)《分子生物学杂志》215:403-10)。siRNA与靶标基因部分之间大于90%的序列一致性是优选的,比如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或甚至100%的序列一致性。可替代地,该siRNA可以在功能上定义为一种核苷酸序列(或寡核苷酸序列),它能够与靶标基因转录本的一部分进行杂交。用于多核苷酸杂交的严谨条件的实例提供于Sambrook, J., E.F.Fritsch, 与T.Maniatis, 1989,《分子克隆:实验室手册》第9和11章,冷泉港实验室出版社,冷泉港,纽约(Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11), 以及《分子生物学流行方案》(Current Protocols in Molecular Biology), 1995, F.M.Ausubel等人编辑, John Wiley & Sons, Inc. 公司, 2.10以及6.3-6.4节, 通过引用结合在此。

[0532] 治疗用途

[0533] 通过抑制基因的表达,本发明的寡核苷酸组合物可以用以治疗任何涉及蛋白表达的疾病。可以通过寡核苷酸组合物进行治疗的疾病的实例仅为说明地包括:癌症、视网膜病、自身免疫性疾病、炎性疾病(即, ICAM-1相关失调、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病)、病毒性疾病(即, HIV、丙型肝炎)、miRNA失调以及心血管疾病。

[0534] 在一个实施方案中,可以将利用寡核苷酸对细胞的体外处理用于对从受试者移来的细胞的间接体内治疗(例如,用于白血病或病毒感染的治疗)或用于对并非源自该受试者但是有待于给予该受试者的细胞的治疗(例如,以消除有待移植给受试者的细胞上的移植抗原表达)。另外,细胞的体外处理可以在非治疗情况下使用,例如以评估基因功能,以研究基因调节以及蛋白合成或者以评估对设计以调节基因表达或蛋白合成的寡核苷酸的改进情况。细胞的体内处理在某些其中希望抑制蛋白表达的临床环境中是有用的。众多医疗疾患被报道适合于反义治疗(参见例如,美国专利号5,830,653),以及呼吸道合胞病毒感染(WO 95/22,553)、流行性感冒病毒(WO 94/23,028)以及恶性肿瘤(WO 94/08,003)也适合。反义序列的临床应用的其他实例评述于例如Glaser, 1996.《遗传工程新闻》(Genetic Engineering News) 16:1中。受寡核苷酸切割的示例性靶标包括例如,蛋白激酶Ca、ICAM-1、c-raf激酶、p53、c-myc以及慢性髓细胞性白血病中发现的bcr/abl融合蛋白。

[0535] 这些受试核酸可以在具有RNAi途径的任何动物中以基于RNAi的疗法进行施用,这些动物比如人类、非人类灵长动物、非人类哺乳动物、非人类脊椎动物、啮齿类(小鼠、大鼠、仓鼠、兔,等等)、家用牲畜动物、宠物(猫、狗,等等)、非洲蟾蜍、鱼、昆虫(果蝇,等等)以及蠕

虫(秀丽线虫),等等。

[0536] 本发明提供了通过将一种治疗剂(例如一种RNAi剂或载体或对其进行编码的转基因)给予受试者而预防该受试者的与异常的或不需要的靶标基因表达或活性相关的疾病或病状的方法。如果合适,可以首先用一种启动剂(priming agent)对受试者进行处理以便对后继的RNAi治疗响应程度更高。可以通过例如在此描述的任何诊断或预后测定或其组合来对处于由异常的或不需要的靶标基因表达或活性引起或促成的疾病风险之中的受试者进行鉴别。预防剂的给予可以在靶标基因异常特有的症状显现之前进行,以至于可以预防疾病或失调或者可替代地延迟其发展。取决于靶标基因异常的类型,例如,可以使用靶标基因、靶标基因促效剂或靶标基因拮抗剂来对该受试者进行治疗。

[0537] 在另一方面,本发明涉及调节用于治疗目的的靶标基因表达、蛋白表达或活性的方法。因此,在一个示例性方案中,本发明的调节方法包括将能够表达靶标基因的细胞与本发明的对于该靶标基因或蛋白特异(即,对于由所述基因编码的mRNA特异或特异于所述蛋白的氨基酸序列)的治疗剂相接触,使得对靶标蛋白的表达或一种或多种活性进行调节。这些调节方法可以在体外(例如,通过用该试剂培养细胞)、在体内(例如,通过将该试剂给予受试者)或间接体内进行。典型地,可以首先用一种启动剂(priming agent)对受试者进行处理以便对后继的RNAi治疗响应程度更高。按照这样,本发明提供对受一种疾病或失调折磨的个人进行治疗的方法,该疾病或失调的特征是一种靶标基因多肽或核酸分子的异常或不需要的表达或活性。靶标基因活性的抑制在以下情况中是希望的:靶标基因是异常地不受调节的和/或靶标基因活性降低可能会具有一种有益效果。

[0538] 本发明的治疗剂可以给予个体以处理(预防地或治疗性地)与异常或不需要的靶标基因活性相关的失调。结合此类处理,可以考虑药物基因组学(即,个体基因型与个体对外来化合物或药物的反应之间的关系的研究)。治疗上的新陈代谢方面的不同可以通过改变剂量与药理学上具有活性的药物的血液浓度之间的关系而导致严重毒性或治疗失败。因此,内科医师或临床医师可以在确定是否给予治疗剂以及是否调整利用治疗剂进行处理的剂量和/或治疗方案中考虑应用从相关药物基因组学研究中获得的知识。药物基因组学涉及受影响的人中由于改变的药物处置以及异常行为在对药物的反应方面临床上显著的遗传变异。参见例如,Eichelbaum,M.等人(1996)《药理生理学临床试验》(Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.) 23(10-11):983-985以及Linder,M.W.等人(1997)《临床化学》(Clin.Chem.) 43(2):254-266。

[0539] 皮肤征候中的RNAi

[0540] 在一些实施方案中,可以给予在此描述的核酸分子或包含核酸分子的组合物以对受损皮肤进行预治疗、治疗或预防。如在此使用的“受损皮肤”(compromised skin)指显示出不同于正常皮肤的特征的皮肤。受损皮肤可以与皮肤病关联地发生。皮肤病的一些非限制性实例包括红斑痤疮、寻常性痤疮、脂溢性皮炎、口周皮炎、痤疮样皮疹、短暂性棘皮松懈皮肤病以及粟粒性坏死性痤疮。在一些实施方案中,受损皮肤可以包括一种创伤和/或瘢痕组织。在一些情况下,与本发明相关的方法与组合物可以用于促进创伤愈合,瘢痕的预防、减少或抑制,和/或促进创伤重新形成上皮。

[0541] 在受试者的皮肤变得受损之前,可以用与本发明相关的分子来对该受试者进行预治疗或预防性治疗。如在此使用的,“预治疗”(pre-treatment)或“预防性治疗”

(prophylactic treatment)指在皮肤变得受损之前将核酸给予至该皮肤。例如,可以在皮肤变得受损之前15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、24小时、48小时、3天、4天、5天、6天、7天、8天或多于8天而对受试者进行预治疗。在其他实施方案中,在皮肤变得受损之前即刻和/或在皮肤变得受损的同时和/或在皮肤已经受损之后,用与本发明相关的分子对受试者进行治疗。在一些实施方案中,皮肤是由于医疗程序而受损,比如手术,包括选择性手术。在某些实施方案中,可以将方法与组合物应用至认为具有变得受损的风险的皮肤区域。应理解,本领域的普通技术人员将能够仅仅利用常规实验来对给予时机进行最佳化。

[0542] 在一些方面,可以应用与本发明相关的方法来促进受损皮肤的愈合。给予可以在直到该受损皮肤已经愈合的任一时间发生,即使该受损皮肤已经部分愈合。给予时机可以取决于一些因素,这些因素包括该受损皮肤的性质、该受损皮肤内损害的程度以及受损面积的大小。在一些实施方案中,给予可以在皮肤受损之后即刻发生,或者在皮肤已经受损之后30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、24小时、48小时或多于48小时发生。视需要可以将本发明的方法与组合物给予一次或多次。例如,在一些实施方案中,可以每天给予组合物或一天给予两次。在一些情况下,可以在受损皮肤形成之前或之后给予组合物。

[0543] 可以任何合适的途径给予与本发明相关的组合物。在一些实施方案中,给予在受损皮肤区域局部发生。例如,组合物可以通过皮内注射来进行给予。用于皮内注射的组合物可以包含可注射的溶液。在一些实施方案中,皮内注射在受损皮肤区域周围发生或者在皮肤可能变得受损的位点发生。在一些实施方案中,组合物还可以一种局部形式给予,比如以乳膏或软膏形式。在一些实施方案中,在此描述的组合物的给予包括对受损皮肤的初始治疗或预治疗的部分,而在其他实施方案中,此类组合物的给予包括对受损皮肤区域的随后护理。

[0544] 有待施用的组合物或药剂的合适量取决于许多不同因素并且可以由本领域内的普通技术人员通过常规实验来进行确定。可以考虑的一些非限制性因素包括该试剂的生物活性以及生物利用率、该试剂的性质、给予模式、半衰期以及有待治疗的受试者的特征。

[0545] 在一些方面,还可以在纤维化失调的治疗和/或预防中使用与本发明相关的核酸分子,这些纤维化失调包括弥漫间质性肺纤维化、肝硬化、硬皮病与肾小球肾炎、肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肌肉纤维化、辐射纤维化、肾纤维化、增殖性玻璃体视网膜病变、再狭窄以及子宫纤维化。

[0546] 在一些实施方案中,在此描述的核酸分子的治疗有效量以是这样一种量,该量足以预防受损皮肤的形成和/或改善受损皮肤的状况和/或治疗或预防纤维化失调。在一些实施方案中,受损皮肤状况的改善可以相应于创伤愈合的促进和/或瘢痕的抑制和/或上皮再生的促进。在一些情况下,对受损皮肤形成的预防程度和/或对受损皮肤状况的改善可以由例如医生或临床医师来确定。

[0547] 在一些情况下,与本发明相关的核苷酸分子预防受损皮肤形成和/或改善受损皮肤状况的能力可以参考皮肤显示出的特性来进行测量。在一些情况下,这些特性可以包括上皮形成速率和/或在可比较的时间点处与对照皮肤相比受损皮肤面积的减小尺寸。

[0548] 如在此描述的,受损皮肤形成的预防(例如,手术程序之前)和/或受损皮肤状况的改善(例如,手术程序之后)可以包括与对照样品中发生的愈合速率相比较该受损皮肤中愈

合速率的任何增加。在一些情况下,可以通过在可比较的时间点比较受处理皮肤与对照皮肤所达到的上皮重新形成速率,或比较受损皮肤的受处理区域与对照区域的相对面积来对受损皮肤状况进行评估。在一些方面,预防受损皮肤形成或促进受损皮肤愈合的分子可以是这样一种分子,它在给予时引起受损皮肤区域显示出在可比较的时间点与对照相比较的上皮重新形成速率增加和/或受损皮肤的尺寸减小。在一些实施方案中,受损皮肤的愈合可以产生比发生在对照中的速率高5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的愈合速率。

[0549] 在一些方面,有待用与本发明相关的方法以及组合物进行治疗的受试者可以是将要经受、正在经受或已经经受了一种医疗程序(比如手术)的受试者。在一些实施方案中,该受试者的上皮重新形成容易有缺陷、延迟或者要么削弱,比如老年人中的皮肤创伤。在其中创伤愈合与延迟的或受削弱的上皮重新形成相关的疾患或失调的其他非限制性实例包括患有糖尿病的患者、复方用药患者、经绝妇女、易受压力性损伤的患者、静脉疾病患者、临床肥胖患者、接受化疗的患者、接受放疗的患者、接受类固醇治疗的患者以及免疫受损患者。在一些情况下,有缺陷的上皮重新形成相应可以促使创伤位点的感染,以及促使慢性创伤的形成,比如溃疡。

[0550] 在一些实施方案中,与本发明相关的方法可以在慢性创伤(比如溃疡)中促进受损皮肤的上皮重新形成,并且还可以抑制与创伤愈合的瘢痕化。在其他实施方案中,可以将与本发明相关的方法应用于患者的急性创伤的受损皮肤的预防与治疗,这些病人的受削弱的创伤愈合容易发展成为慢性创伤。在其他方面中,可以应用与本发明相关的方法来促进受损皮肤的加速愈合同时预防、减少或抑制瘢痕化用于在一般临床环境中使用。在一些方面,这可以包括手术切口的治疗并且此类方法的应用可以引起否则会在此种愈合中发生的瘢痕化的预防、减少或抑制。此种治疗可以使这些瘢痕较不明显并且显示出更为正常的皮肤结构的再生。在其他实施方案中,经治疗的受损皮肤不是由手术切口引起的受损皮肤。可以将该受损皮肤经受连续的护理以及连续的药剂施用,以促进上皮重新形成以及愈合。

[0551] 在一些方面,与本发明相关的方法可以在与移植程序有关的受损皮肤的治疗方面得以使用。这可以包括在移植供体位点和/或移植受体位点的治疗。在一些实施方案中,移植涉及皮肤、人造皮肤或皮肤替代物。还可以将与本发明相关的方法用于促进上皮再生。如在此使用的,上皮再生的促进包括与对照的经处理或未经处理的上皮中发生的再生相比较上皮再生速率的任何增加。在一些情况下,可以利用本领域内已知的任何合适的上皮再生模型将所获得的上皮再生速率与在对照的经处理或未经处理的上皮中发生的再生速率进行比较。在其中该上皮重新形成受削弱、受抑制、迟缓或有缺陷的情况下,上皮再生的促进可以有用于诱导有效的上皮重新形成。上皮再生的促进还可以有效于在罹患上皮损害的患者中加速有缺陷的或正常的上皮再生反应速率。

[0552] 在其中上皮重新形成反应有缺陷的一些情况包括比如天疱疮、Hailey-Hailey疾病(家族性良性天疱疮)、毒性表皮坏死溶离(TEN)/莱尔氏综合征、大疱性表皮松解症、皮肤利什曼病以及光化性角化病的疾患。肺部的有缺陷的上皮重新形成与特发性肺间质纤维化(IPF)或间质性肺病有关。眼部的有缺陷的上皮重新形成与比如部分角膜缘干细胞缺损或角膜糜烂的疾患有关。胃肠道或结肠的有缺陷的上皮重新形成与多种疾患有关,比如慢性肛裂(肛裂)、溃疡性结肠炎或克罗恩病、以及其他炎症性肠部失调。

[0553] 在一些方面,与本发明相关的方法可以用以预防、减少或抑制与瘢痕有关的受损皮肤。这可以应用于体内任何位点以及任何组织或器官,包括皮肤、眼、神经、腱、韧带、肌肉以及口腔(包括唇以及腭)、以及内脏器官(比如肝、心脏、脑、腹腔、骨盆腔、胸腔、胆以及生殖组织)。在皮肤中,治疗可以改变胶原纤维的形态与组织并且可以使得瘢痕较不明显并且与周围皮肤相融。如在此使用的,瘢痕化的预防、减少或抑制包括与在对照的经处理或未经处理的创伤中发生的瘢痕化的水平相比较在瘢痕化方面任何程度的预防、减少或抑制。

[0554] 受损皮肤的预防、减少或抑制可以参考微观和/或宏观特征来进行评估和/或测量,该受损皮肤是比如与皮肤瘢痕化有关的受损皮肤。宏观特征可以包括颜色、高度、表面纹理以及皮肤的硬度。在一些情况下,当皮肤的颜色、高度、表面纹理以及皮肤的硬度比未经处理的对照更接近地类似于正常皮肤时,可以证明受损皮肤的预防、减少或抑制。受损皮肤的微观评估可以涉及对多种特征进行检查,比如细胞外基质(ECM)纤维的厚度和/或定向和/或构成,以及该受损皮肤的细胞性。在一些情况下,当胞外基质(ECM)纤维的厚度和/或定向和/或构成,和/或该受损皮肤的细胞性比未经处理的对照更接近地类似于正常皮肤时,可以证明受损皮肤的预防、减少或抑制。

[0555] 在一些方面,与本发明相关的方法可以用于美容目的,至少部分地来促使改善受损皮肤的美容外表。在一些实施方案中,与本发明相关的方法可以用以预防、减少或抑制受损皮肤(比如创伤的瘢痕)覆盖身体的关节。在其他实施方案中,与本发明相关的方法与组合物可以用以促进创伤加速愈合和/或预防、减少或抑制处于增加的形成收缩性瘢痕风险之中的创伤的瘢痕化和/或处于高皮肤张力位点的创伤的瘢痕化。

[0556] 在一些实施方案中,与本发明相关的方法可以在多种情况下应用于促进受损皮肤的愈合,在这些情况中,病理性瘢痕形成的风险增加,比如肥厚性瘢痕以及瘢痕瘤,它们比正常瘢痕更具有显著的有害影响。在一些实施方案中,将在此描述的用于促进受损皮肤加速愈合和/或预防、减少或抑制瘢痕化的方法应用于病理性瘢痕的手术修正产生的受损皮肤。

[0557] 本发明的多个方面可以应用于烧伤引起的受损皮肤。对应于烧伤恶愈合的响应可以导致不利的瘢痕形成,包括肥厚性瘢痕形成。与本发明相关的方法可以应用于所有包括上皮层损害的损伤的治疗,比如表皮受到损害的皮肤损伤。上皮组织损伤的其他非限制性实例包括涉及呼吸上皮、消化上皮或围绕内部组织或器官的上皮的损伤。

[0558] 治疗肝纤维化的RNAi

[0559] 在一些实施方案中,可以使用与本发明相关的方法治疗肝纤维化。肝纤维化是包括胶原的细胞外基质蛋白的过度积累,这在多数类型的慢性肝病中发生。瘢痕化过程代表肝对损伤的反应。晚期肝纤维化导致肝硬化、肝衰竭以及门脉高压症并且经常要求肝移植。与皮肤以及其他器官通过胶原以及其他基质组分的沉积来愈合创伤的途径相同,所以肝通过新胶原的沉积来修复损伤。已经将活化的肝星状细胞、门管区成纤维细胞以及骨髓起源的肌成纤维细胞鉴定为受损伤肝中主要的产胶原细胞。这些细胞受促纤维生成细胞因子激活,比如TGF- β 1、血管紧张素II以及瘦蛋白。在一些实施方案中,在此提供的方法的目标是抑制纤维生成细胞的累积和/或预防细胞外基质蛋白的沉积。在一些实施方案中,可以将RNAi分子(包括sd-rxRNA以及rxRNAori)设计为靶向CTGF、TGF- β 1、血管紧张素II和/或瘦蛋白。在一些实施方案中,可以将RNAi分子(包括sd-rxRNA以及rxRNAori)设计为靶向表1-25

中列出的那些基因。

[0560] 小梁切除术失败

[0561] 小梁切除术是一种手术程序,设计以创造一种通过巩膜的通道或泡 (bleb) 以允许过量液体从眼前部排除,使眼压 (IOP) 降低,IOP是青光眼相关视力丧失的风险因子。小梁切除术失败的最常见原因是该泡受到瘢痕组织阻塞。在某些实施方案中,使用该sd-rxRNA预防由于小梁切除术的瘢痕组织的形成。在一些实施方案中,该sd-rxRNA靶向间隙连接蛋白43。在其他实施方案中,该sd-rxRNA靶向脯氨酰4-羟化酶。在又其他实施方案中,该sd-rxRNA靶向前胶原C-蛋白酶。

[0562] 靶标基因

[0563] 应理解,基于在此披露的以及设计的RNAi分子,本领域内的普通技术人员能够根据背景以及预期用途来设计此类RNAi分子以靶向多种不同基因。出于预防、治疗或预防受损皮肤和/或促进创伤愈合和/或预防、减少或抑制瘢痕化的目的,本领域内的普通技术人员应理解,可以对多种靶标基因进行鉴别,这种鉴别至少部分地基于这些基因已知的或预测的功能和/或这些基因已知的或预测的表达模式。可以受RNAi分子靶向用于预防、治疗或预防受损皮肤和/或促进创伤愈合和/或预防、减少或抑制瘢痕化的基因的一些非限制性实例包括对以下蛋白进行编码的基因:转化生长因子 β (TGF β 1、TGF β 2、TGF β 3)、骨桥蛋白 (SPP1)、结缔组织生长因子 (CTGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF1 α)、胶原I和/或III、脯氨酰4-羟化酶 (P4H)、前胶原C-蛋白酶 (PCP)、基质金属蛋白酶2、9 (MMP2、9)、整联蛋白、间隙连接蛋白、组胺H1受体、组织型转谷氨酰胺酶、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、HoxB13、VEGF、IL-6、SMAD蛋白、核糖体蛋白S6激酶 (RSP6)、环氧合酶-2 (COX-2/PTGS2)、大麻素受体 (CB1、CB2) 和/或miR29b。

[0564] 转化生长因子 β 蛋白是属于一种生长因子超家族的分泌型蛋白,该生长因子超家族参与调节多种细胞过程,包括增殖、迁移、凋亡、粘连、分化、发炎、免疫抑制以及细胞外蛋白的表达,在哺乳动物中存在转化生长因子 β 蛋白的三种亚型 (TGF β 1、TGF β 2、TGF β 3)。这些蛋白由范围广泛的细胞类型产生,包括上皮细胞、内皮细胞、造血细胞、神经元细胞以及结缔组织细胞。提供人类TGF β 1、TGF β 2以及TGF β 3的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号分别是BT007245、BC096235以及X14149。在TGF β 家族之中,TGF β 1和TGF β 2但不是TGF β 3代表合适的靶标。TGF β 变体的比率改变将促进更好的伤口愈合并且将防止过度的瘢痕形成。

[0565] 骨桥蛋白 (OPN) 也称为分泌型磷蛋白1 (SPP1)、骨唾液酸糖蛋白1 (BSP-1) 以及早期T淋巴细胞活化 (ETA-1),它是一种结合至羟基磷灰石的分泌型糖蛋白。OPN涉及多种生物学过程,包括骨重塑、免疫功能、趋化性、细胞活化以及凋亡。骨桥蛋白由多种细胞类型产生,包括成纤维细胞、前成骨细胞、成骨细胞、骨细胞、成齿质细胞、骨髓细胞、肥大软骨细胞、树突状细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、骨骼肌成肌细胞、内皮细胞以及内耳、脑、肾、蜕膜 (deciduum) 以及胎盘中的骨外 (非骨) 细胞。提供人类骨桥蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是NM_000582.2以及X13694。

[0566] 结缔组织生长因子 (CTGF) 也称为肥大软骨细胞特异性蛋白24,它是一种涉及创伤愈合以及硬皮病的分泌型肝素结合蛋白。结缔组织生长因子在许多细胞类型中是活性的,包括成纤维细胞、肌纤维母细胞、内皮细胞以及上皮细胞。提供人类CTGF的DNA以及蛋白序

列信息的代表性Genbank登录号是NM_001901.2以及M92934。

[0567] 血小板衍生生长因子(PDGF)家族蛋白(包括一些亚型)是分泌型促分裂原。PDGF蛋白至少部分地涉及创伤愈合,因为它们创伤之后从血小板释放。提供人类PDGF基因以及蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号包括X03795(PDGFA)、X02811(PDGFB)、AF091434(PDGFC)、AB033832(PDGFD)。

[0568] 缺氧诱导因子-1 α (HIF1 α)是一种参与细胞对缺氧的反应的转录因子。HIF1 α 涉及多种细胞过程,比如胚胎的血管化作用、肿瘤血管发生以及缺血性疾病的病理生理学。提供人类HIF1 α 的DNA与蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是U22431。

[0569] 胶原蛋白是最丰富的哺乳动物蛋白并且发现于多种组织中,比如皮肤、腱、血管、联结物(ligature)、器官以及骨。胶原I蛋白(比如COL1A1以及COL1A2)在创伤愈合过程中于瘢痕组织中被检测到,并且在皮肤中表达。胶原III蛋白(包括COL3A1)在创伤中的结缔组织中被检测到(肉芽组织),并且也在皮肤中表达。提供人类胶原蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号包括Z74615(COL1A1)、J03464(COL1A2)以及X14420(COL3A1)。

[0570] 脯氨酰4-羟化酶(P4H)参与胶原的产生并且参与氧感受。提供人类P4H的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是AY198406。

[0571] 前胶原C-蛋白酶(PCP)是另一个靶标。

[0572] 基质金属蛋白酶2、9(MMP2、9)属于metzincin金属蛋白酶超家族并且是锌依赖的肽链内切酶。这些蛋白涉及多种细胞过程,包括组织修复。提供人类MMP蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是M55593(MMP2)以及J05070(MMP9)。

[0573] 整联蛋白是一种参与细胞与细胞外基质间相互作用以及通讯的蛋白家族。脊椎动物包含多种整联蛋白,这些整联蛋白包括 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 、 $\alpha_L\beta_2$ 、 $\alpha_M\beta_2$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 。

[0574] 间隙连接蛋白是一种形成间隙连接的脊椎动物跨膜蛋白家族。间隙连接蛋白的一些实例包括Cx23(GJE1)、Cx25(GJB7)、Cx26(GJB2)、Cx29(GJE1)、Cx30(GJB6)、Cx30.2(GJC3)、Cx30.3(GJB4)、Cx31(GJB3)、Cx31.1(GJB5)、Cx31.9(GJC1/GJD3)、Cx32(GJB1)、Cx33(GJA6)、Cx36(GJD2/GJA9)、Cx37(GJA4)、Cx39(GJD4)、Cx40(GJA5)、Cx40.1(GJD4)、Cx43(GJA1)、Cx45(GJC1/GJA7)、Cx46(GJA3)、Cx47(GJC2/GJA12)、Cx50(GJA8)、Cx59(GJA10)、and Cx62(GJA10),括号里是相随的基因名称。

[0575] 组胺H1受体(HRH1)是一种参与磷脂酶C以及磷脂酰肌醇(PIP2)信号通路的代谢型G蛋白偶联受体。提供人类HRH1的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是Z34897。

[0576] 组织型转谷氨酰胺酶也称作蛋白谷氨酰胺 γ -谷氨酰转移酶2,它参与蛋白交联并且涉及多种生物过程,比如凋亡、细胞分化以及基质稳定。提供人类组织型转谷氨酰胺酶的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是M55153。

[0577] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)也称为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶mTOR以及FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1(FRAP1),它参与调解细胞生长以及生存、细胞运动、转录以及翻译。提供人类mTOR的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是UL34075。

[0578] HoxB13属于同源异形盒蛋白家族并且与多种功能相联系,比如皮肤再生以及胎儿皮肤发育。提供人类HoxB13的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是U57052。

[0579] 血管内皮生长因子(VEGF)蛋白是结合于酪氨酸激酶受体的生长因子并且涉及多

种失调,比如癌症、与年龄相关的黄斑变性、类风湿性关节炎以及糖尿病视网膜病变。这一蛋白家族的成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C以及VEGF-D。提供人类VEGF蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是M32977 (VEGF-A)、U43368 (VEGF-B)、X94216 (VEGF-C) 以及D89630 (VEGF-D)。

[0580] 白细胞介素-6 (IL-6) 是一种参与刺激组织损害免疫反应的细胞因子。提供人类IL-6的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是X04430。

[0581] SMAD蛋白 (SMAD1-7、9) 是一种参与TGF β 信号调节的转录因子家族。提供人类SMAD蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是U59912 (SMAD1)、U59911 (SMAD2)、U68019 (SMAD3)、U44378 (SMAD4)、U59913 (SMAD5)、U59914 (SMAD6)、AF015261 (SMAD7)、and BC011559 (SMAD9)。

[0582] 核糖体蛋白S6激酶 (RSK6) 表示一种参与转录因子CREB激活的丝氨酸/苏氨酸激酶家族。提供人类核糖体蛋白S6激酶 α -6的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是AF184965。

[0583] 环氧化酶-2 (COX-2) 也称作前列腺素G/H合酶2 (PTGS2), 它参与脂类代谢以及前列腺素类的生物合成并且涉及炎症性的失调,比如类风湿性关节炎。提供人类COX-2的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是AY462100。

[0584] 大麻素受体是一类G蛋白偶联受体超家族之下的细胞膜受体,目前在大麻素受体中存在两种已知的亚型,CB1以及CB2。CB1受体主要在脑中表达,但也在肺、肝以及肾中表达,而CB2受体主要在免疫系统以及造血细胞中表达。提供人类CB1的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号是NM_001160226、NM_001160258、NM_001160259、NM_001160260、NM_016083以及NM_033181。

[0585] miR29b (或miR-29b) 是一种microRNA (miRNA), 它是一种短 (20-24nt) 非编码RNA, 通过影响mRNA的稳定性以及翻译而在多细胞有机体中参与基因表达的转录后调节。miRNA作为加帽与多聚腺苷酸化的原始转录本 (pri-miRNAs) 的部分由RNA聚合酶II进行转录, 该原始转录本可以是编码蛋白的或非编码的。该原始转录本受Drosha核糖核酸酶III切割而产生一种大约70-nt的茎-环前体miRNA (pre-miRNA), 该pre-miRNA进一步受细胞质Dicer核糖核酸酶的切割而产生成熟miRNA以及反义miRNA星号 (miRNA*) 产物。该成熟miRNA结合进入一种RNA诱导的沉默复合体 (RISC), 该RISC通过与该miRNA的不完全碱基配对来识别靶标mRNA并且最常见的结果是该靶标mRNA的转录抑制或去稳定化。miR29b的代表性miRBase登录号是MI0000105 (网站: mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000105)。

[0586] 在一些实施方案中,该sd-rxRNA靶向间隙连接蛋白43 (CX43)。这一基因是间隙连接蛋白基因家族的一个成员。该受编码的蛋白是间隙连接的组成部分, 该间隙连接由为低分子量物质从细胞至细胞扩散提供路径的胞间通道阵列构成。该受编码的蛋白是心脏中间隙连接的主要蛋白, 这些间隙连接被认为在心脏同步收缩以及胚胎发育中具有关键作用。已经将一种相关的无内含子假基因定位在染色体5上。已经将这一基因中的突变与眼齿指发育不良以及心脏畸形关联起来。提供人类CX43基因以及蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号包括NM_000165以及NP_000156。

[0587] 在其他实施方案中,该sd-rxRNA靶向脯氨酰4-羟化酶 (P4HMT)。这一基因的产物属于脯氨酰4-羟化酶家族。这一蛋白是一种脯氨酰羟化酶, 可以在常氧下参与缺氧诱导的转

录因子的降解。它在适应缺氧中起作用并且可以涉及细胞的氧感受。对不同亚型进行编码的可替代的剪切变体已经得以鉴定。提供人类P4HTM基因以及蛋白的DNA以及蛋白序列信息的代表性Genbank登录号包括NM_177938、NP_808807、NM_177939以及NP_808808。

[0588] 在某些实施方案中,该sd-rxRNA靶向胶原C-蛋白酶。

[0589] 实例

[0590] 实例1:sd-rxRNA的局部递送之后皮肤中的体内基因沉默

[0591] 在此证明了给予sd-rxRNA分子之后皮肤中的基因沉默。使用大鼠切口模型,这些模型在每一大鼠包括6个背部切口。分析包括数码图像的监测、靶标基因表达的检测、瘢痕评估以及组织学。图1展示了一些基因的表达谱,这些基因包括MAP4K4、SPP1、CTGF、PTGS2以及TGFB1。按照预期,当在切口之后监测这些基因的表达时,靶标基因表达在早期升高并且然后到10天回归正常。

[0592] 图2展示了sd-rxRNA分子皮内注射实验的概述。在每一位点进行6次皮内注射。每一注射包括大约34 μ l,总共300 μ g。在注射之前以及首次注射15分钟之后拍摄图像。

[0593] 图3展示了在大鼠中皮内注射sd-rxRNA之后的体内沉默。每一剂量进行6次注射。在第1&2天(2剂量)或在第2天(1剂量)注射300 μ g(PBS中)。每个处理组产生5个切口。切口是1cm。在最后一次剂量之后48小时获取3mm皮肤活检并且通过QPCR确定靶标表达。

[0594] 图4展示了在皮内注射sd-rxRNA分子之后大鼠中MAP4K4、PPIB以及CTGF表达的体内沉默。在6个位点单一地皮内注射PBS(载体),或300 μ g的靶向MAP4K4的sd-rxRNA,或2种不同的靶向CTGF的sd-rxRNA或者靶向PPIB的sd-rxRNA。在注射之后48小时获取3mm皮肤活检并且针对RNA进行处理。将数据通过QPCR进行分析并且标准化为B-肌动蛋白。将PBS设置为1.将数据作为靶标基因表达相对于非靶向sd-rxRNA(即,靶向其他基因)的减少百分数。在经处理的动物上的未经处理的皮肤样品的基因表达类似于经PBS处理的或空白的对照。

[0595] 图5展示了皮内注射sd-rxRNA分子之后的小鼠中的体内沉默。使用C57BL/6小鼠,具有n=7的有效伤痕位点以及PBS。对照组由12组成。以50 μ l/注射给予300 μ g。将3mm皮肤活检针对RNA进行加工,并且通过QPCR确定靶标表达。将表达标准化为管家基因亲环蛋白B。

[0596] 图6展示了2种不同的靶向PPIB的sd-rxRNA的体外效力与体内效果。在体内将两种具有不同EC50的PPIB sd-rxRNA进行比较。1次注射300 μ g获得类似的体内结果。

[0597] 图7与8展示了通过给予sd-rxRNA而达到的基因沉默的持续时间。每一动物有6个注射位点。在第3、5以及8天获取3mm皮肤活检。分离RNA并且通过qPCR对基因表达进行分析并且标准化为B-肌动蛋白。

[0598] 图9对两种不同的给药方案进行了比较,1天与3天对比0天与2天。每一动物有6个注射位点。在第3、5以及8天获取3mm皮肤活检。分离RNA并且通过qPCR对基因表达进行分析并且标准化为B-肌动蛋白。

[0599] 实例2:有效力的sd-rxRNA的鉴别。

[0600] 针对5中抗瘢痕化靶标对多达300种rxRNA ori复合物进行了筛选。利用一种序列选择算法来对SPP1、CTGF、PTGS2、TGFB1以及TGFB2中用于sd-rxRNA开发的最佳序列进行鉴别。该算法基于以下标准选择序列:GC含量大于32%小于47%,与具体动物模型(例如,小鼠或大鼠)同源,避免5或更多U/U序列段和/或2或更多G/C序列段,脱靶打分低于500,并且避免包含于5' UTR中的序列。

[0601] 这些序列一开始被开发为具有O-甲基修饰的25核苷酸平末端双链体。将此类序列在不同细胞系中进行筛选以鉴别那些在降低基因表达方面最有效的。对这些RNA分子的一些浓度进行测试,比如0.025、0.1以及0.25nM,并且确定适合于筛选bDNA的浓度。然后在希望的浓度将bDNA进行全筛选(full screen)。产生剂量反应曲线以确定最具效力的序列。功能亢进的符合对象是在脂类转染中EC50小于100pM的那些。基于本申请通篇描述的参数选择有效力的分子开发成为sd-rxRNA分子并且利用这些sd-rxRNA进行次级筛选。

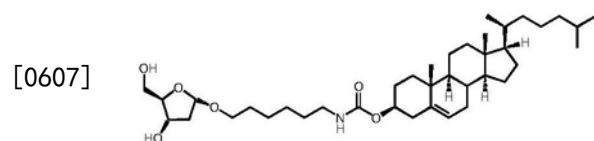
[0602] 图10-12展示了CTGF sd-rxRNA在介导基因沉默方面是有效的。CTGF的剂量反应示于图12中。

[0603] 图13-14展示该原始sd-rxrRNA筛选具有低符合率。图15展示了利用针对PTGS2的sd-rxRNA的PTGS2下调。图16-24展示了hTGFB1 sd-rxRNA、TGFB sd-rxRNA、TGFB2sd-rxRNA能够介导基因沉默。图25-28展示了有效力的hSPP1 sd-rxRNA的鉴别。

[0604] 实例3:连接物化学物质

[0605] 图36展示了连接物化学物质的变体不影响sd-rxRNA在体外的沉默活性。利用被动吸收测试在多种sd-rxRNA上(靶向Map4k4或PPIB)对两种不同的连接物化学物质(羟脯氨酸连接物以及ribo连接物)进行了评估以确定有利于自身递送的连接物。不存在递送载体(被动转染)情况下,用1uM、0.1uM或0.01uM的sd-rxRNA转染海拉细胞持续48hrs。任一连接物的使用导致sd-rxRNA的有效递送。

[0606] 在实例5中使用的ribo连接物具有以下结构:



[0608] 实例4:靶标序列的优化

[0609] 对一些前导序列进行了化学优化,包括CTGF、PTGS2、TGFB1以及TGFB2。合成了sd-rxRNA前导的多个变体。通过比如在各末端引入O-甲基封闭,在各末端引入O-甲基硫代磷酸酯封闭或在3'末端引入具有硫代磷酸酯封闭的全O-甲基修饰,对正义链进行进一步的O-甲基修饰。

[0610] 对引导链进行修饰以减少2' F的数目,用O-甲基取代2' F,改变核糖核苷酸的数目,消除核糖核苷酸序列段,使靠近这些硫代磷酸酯的核糖核苷酸的存在最小化,并且如果可能从单链区域移除核糖核苷酸。

[0611] 合成复合物的不同变体并且利用被动吸收在体外对它们的效能进行测试。在体内对经优化的复合物的效能与毒性进行评估。

[0612] 所有复合物显示出在体内的效能。初期,活性要求高浓度并且在高浓度下一些复合物显示出注射位点反应。然而,数据显示可以通过加强稳定性以及减少2' F含量来大幅改进体效能与毒性。在一些情况下,至少部分地,毒性与含有短寡聚代谢产物的胆固醇的存在有关。这种类型的毒性有望通过稳定作用来降低。总体上,化学稳定作用具有良好的容许性。确切的化学优化模式随不同复合物而不同。在一些情况下,完全稳定产生对活性的轻微负面影响。对于多数靶标位点,至少鉴别出两种经学化学优化的前导:与早期前导相比在体外效能保留或改进方面的化学优化以及完全修饰,其中体外效能稍微降低。

[0613] 总体上,经完全O-甲基修饰的正义链是可接受的。在一些情况下,如果正义链中少

于全部的核苷酸是经O-甲基修饰的,则是优选的。在一些情况下,过客链的3'末端包含一种PS/O-甲基封闭(20-甲基修饰或两个2硫代磷酸酯修饰)以确保使靠近疏水轭合物的稳定性最大。

[0614] 对于所有复合物,鉴别功能上重度稳定化的前导是可能的。在一些情况下,将每一复合物的核糖核苷酸数目减少至4-6。合成了sd-rxRNA前导的多个变体。将经2' F修饰的嘌呤的数目限制在可能改进可制造性的程度,但是一些经优化的复合物确实包含一些经2' F修饰的嘌呤。

[0615] 经优化的复合物

[0616] CTGF前导复合物的总结显示在表24中。PTGS前导显示于表25中。hTGFβ1前导显示于表26中并且hTGFβ2前导显示于表27中。针对体外效能通过改变正义链的甲基化水平来对前导复合物进行测试。

[0617] 对于CTGF前导1(L1),经完全O-甲基修饰的正义链是有效的,体外效能稍微降低。

[0618] 对于CTGF L2,经完全O-甲基修饰的正义链是有效的,体外效能稍微降低。

[0619] 对于CTGF L3,经完全O-甲基修饰的正义链是部分有效的,体外效能稍微降低。

[0620] 对于CTGF L4,经完全O-甲基修饰的正义链是部分有效的,体外效能稍微降低。

[0621] 对于PTGS2L1以及L2,经完全O-甲基修饰的正义链是无效的。

[0622] 对于TGFβ1hL3,经完全O-甲基修饰的正义链是有效的。

[0623] 对于TGFβ2,经完全O-甲基修饰的正义链是有效的。

[0624] 前导复合物的体内效能

[0625] 在细胞培养物以及动物模型中对前导复合物的活性进行了体内测试。图33与34展示了经优化的CTGF L1复合物的活性。图35展示了这些CTGF L1复合物的体外稳定性。图36与37展示了经优化的CTGF L2复合物的活性。图38展示了这些CTGF L2复合物的体外稳定性。图39提供了CTGF前导复合物的体内活性的总结。图40展示了大鼠皮肤活检中CTGF L1复合物的效能。图41展示了在达到基因沉默方面CTGF L2复合物的效能。

[0626] 图42展示了皮内注射RXi-109之后的CTGF沉默。图43展示了在SD大鼠中皮内注射该sd-rxRNA之后皮肤中CTGF沉默的持续时间。获取八毫米的皮肤活检,并且将mRNA水平通过qPCR进行量化并且标准化为一种管家基因。显示的是与非靶标对照(NTC)相比的沉默百分数(%);每一时间点处的PBS是一个实验组;*p≤0.04;**p≤0.002。

[0627] 图44-46展示CTGF L3以及L4复合物也是活性的。图47展示了在SD大鼠中皮内注射CTGF sd-rxRNA之后皮肤中CTGF、α-SM肌动蛋白、胶原1A2以及胶原3A1的mRNA表达水平的变化。通过qPCR对mRNA水平进行量化。观察到CTGF表达的实质性降低。

[0628] 图49展示了sd-rxRNA的给予在至少9天的过程之内降低了创伤宽度。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。*p<0.05相对于PBS一种NTC。

[0629] 图50展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中降低了创伤面积。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。*p<0.05相对于PBS一种NTC。

[0630] 图51展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中提高了创伤重新形成上皮的百分数。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量。每一组代表5只大鼠。对每一创伤的两个非连续切片进行测量并且计算每一创伤的这两个切片的平均宽度。 $*p < 0.05$ 相对于PBS一种NTC。

[0631] 图52展示了sd-rxRNA的给予在经过至少9天的过程中提高了平均的肉芽组织成熟度评分。图表显示了在大鼠中于创伤后3天、6天以及9天时对创伤的显微测量(5=成熟,1=未成熟)。每一组代表5只大鼠。图53展示了第9天创伤中的CD68标记(0=无标记,3=实质性标记)。每一组代表5只大鼠。

[0632] 图54展示了各CTGF前导在体外具有不同的毒性水平。图55展示了RXi-109剂量按比例增加之后细胞活力的百分比(%) (寡核苷酸配制在PBS中)。

[0633] 图56是针对前导复合物的阶段1以及2临床试验设计的非限制性实例的示意图。这一示意图表示一种分次剂量,单天提高剂量的临床试验。

[0634] 图57是阶段1以及2临床试验设计的非限制性实例的示意图。这一示意图表示一种分次剂量、多天提高剂量的临床试验。

[0635] 还对PTGS2前导、TGFB1前导以及TGFB2前导的活性进行了测试。图59与60展示了PTGS2L1以及L2复合物的活性。图61与62展示了hTGFB1复合物的活性并且图63与64展示了hTGFB2复合物的活性。

[0636] 还对在小鼠尾部静脉注射之后肝中的基因下调进行了测试。图58展示了在肝中相对于PBS对照的PPIB表达的减少百分数(%)。通过单一的尾部静脉注射将配制了类脂的rxRNA(10mg/kg)全身性地递送至Balb/c小鼠($n=5$)。在注射之后24小时处获取肝组织并且通过qPCR对表达进行分析(标准化为 β -肌动蛋白)。Map4K4rxRNAori也显示出显著的沉默(约83%, $p < 0.001$),尽管Map4K4sd-rxRNA没有显著地减少靶标基因表达(约17%, $p = 0.019$)。TD.035.2278,公开的类脂递送试剂,98N12-5(1),来自Akinc公司,2009。

[0637] 表1提供了在原始sd-rxRNA筛选中测试的序列。

[0638] 表2展示了利用PTGS2 ori序列的基因表达的抑制。

[0639] 表3展示了PTGS2 sd-rxRNA序列的非限制性实例。

[0640] 表4展示了TGFB1 sd-rxRNA序列的非限制性实例。

[0641] 表5展示了利用hTGFB1 ori序列的基因表达的抑制。

[0642] 表6展示了利用hTGFB2 ori序列的基因表达的抑制。

[0643] 表7展示了hTGFB2 sd-rxRNA序列的非限制性实例。

[0644] 表8展示了hSPP1 sd-rxRNA序列的非限制性实例。

[0645] 表9展示了利用hSPP1 ori序列的基因表达的抑制。

[0646] 表10展示了hCTGF sd-rxRNA序列的非限制性实例。

[0647] 表11展示了利用hCTGF ori序列的基因表达的抑制。

[0648] 表12展示了利用CTGF ori序列的基因表达的抑制。

[0649] 表13展示了利用SPP1 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。

[0650] 表14展示了利用PTGS2 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。

[0651] 表15展示了利用CTGF sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。

[0652] 表16展示了利用TGFB2 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。

- [0653] 表17展示了利用TGFB1 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0654] 表18展示了利用SPP1 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0655] 表19展示了利用PTGS2 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0656] 表20展示了利用CTGF sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0657] 表21展示了利用TGFB2 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0658] 表22展示了利用TGFB1 sd-rxRNA序列的基因表达的抑制。
- [0659] 表23提供了CB1序列的非限制性实例。
- [0660] 表24提供了CTGF前导的总结。
- [0661] 表25提供了PTGS2前导的总结。
- [0662] 表26提供了TGFβ1前导的总结。
- [0663] 表27提供了TGFβ1前导的总结。
- [0664] 表1: 原始sd-rxRNA筛选

[0665]

寡聚核苷酸ID#	G1-	SEQ ID NO	正义-sd-rxRNA GII	SEQ ID NO	AS-sd-rxRNA-GII
14394	TGFB 1	1	GmCmUAAmUGGmU GGAA-chol	2	5'-P-mU(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)A(2'-F-C)(2'-F-C)A(2'-F-U)(2'-F-U)AGmC*A*mC*G*mC*G*G
14395	TGFB 1	3	mUGAmUmCGmUGm CGmCmUmC-chol	4	5'-P-mGAG(2'-F-C)G(2'-F-C)A(2'-F-C)GA(2'-F-U)mCA*mU*G*mU*mU*G*G
14396	TGFB 1	5	mCAAmUmUmCmCm UGmCGA-chol	6	5'-P-mU(2'-F-C)G(2'-F-C)(2'-F-C)AGGAA(2'-F-U)mUG*mU*mU*G*mC*mU*G
14397	TGFB 1	7	AGmUGGAmUmCmC AmCGA-chol	8	5'-P-mU(2'-F-C)G(2'-F-U)GGA(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)AmCmU*mU*mC*mC*A*G*C
14398	TGFB 1	9	mUAmCAGmCAAGG mUmCmC-chol	10	5'-P-mGGA(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)G(2'-F-C)(2'-F-U)GmUA*mC*mU*G*mC*G*U
14399	TGFB 1	11	AAmCAmUGAmUmC GmUGmC-chol	12	5'-P-mG(2'-F-C)A(2'-F-C)GA(2'-F-U)(2'-F-C)A(2'-F-U)GmUmU*G*G*A*mC*A*G
14400	TGFB 1	13	AmCAmUGAmUmCG mUGmCG-chol	14	5'-P-mCG(2'-F-C)A(2'-F-C)GA(2'-F-U)(2'-F-C)A(2'-F-U)GmU*mU*G*G*A*mC*A
14401	TGFB 1	15	mCAGmCAAGGmUm CmCmUG-chol	16	5'-P-mCAGGA(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)G(2'-F-C)mUG*mU*A*mC*mU*G*C
14402	TGFB 1	17	mCmCAAmCAmUGA mUmCGmU-chol	18	5'-P-mA(2'-F-C)GA(2'-F-U)(2'-F-C)A(2'-F-U)G(2'-F-U)(2'-F-U)GG*A*mC*A*G*mC*U
14403	TGFB 1	19	AGmCGGAAGmCGm CAmU-chol	20	5'-P-mA(2'-F-U)G(2'-F-C)G(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)GmCmU*mU*mC*A*mC*mC*A

[0666]

寡聚核苷酸ID#	G1-	SEQ ID NO	正义-sd-rxRNA GII	SEQ ID NO	AS-sd-rxRNA-GII
14404	TGFB 1	21	GmCmUmCGAGGmCmCmU-chol	22	5'-P-mA(2'-F-U)GG(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-C)GA(2'-F-U)GmC*G*mC*mU*mU*mC*C
14405	TGFB 1	23	GAmCmUAmUmCGAmCmUG-chol	24	5'-P-mCA(2'-F-U)G(2'-F-U)(2'-F-C)GA(2'-F-U)AGmUmC*mU*mU*G*mC*A*G
14406	TGFB 1	25	AmCmCmUGmCAAGAmCmUA-chol	26	5'-P-mUAG(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)G(2'-F-C)AGGmU*G*G*A*mU*A*G
14407	TGFB 1	27	GmCmUmCmCmAmCGGAGAA-chol	28	5'-P-mU(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)G(2'-F-U)GGAGmC*mU*G*A*A*G*C
14408	TGFB 2	29	GGmCmUmCmUmCmCmUmUmCGA-chol	30	5'-P-mU(2'-F-C)GAAGGAGAGmCmC*A*mU*mU*mC*G*C
14409	TGFB 2	31	GAmCAGGAAmCmCmUGG-chol	32	5'-P-mC(2'-F-C)AGG(2'-F-U)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)GmUmC*mU*mU*mU*A*mU*G
14410	TGFB 2	33	mCmCAAGGAGGmUmUmUA-chol	34	5'-P-mUAAA(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)GG*mC*G*mU*A*G*U
14411	TGFB 2	35	AmUmUmUmCmCmUmCmUAmCA-chol	36	5'-P-mUG(2'-F-U)AGA(2'-F-U)GGAAAmU*mC*A*mC*mC*mU*C
14412	TGFB 2	37	mUmCmCmUmCmUAmCAAmCA-chol	38	5'-P-mUG(2'-F-U)(2'-F-U)G(2'-F-U)AGA(2'-F-U)GGA*A*A*mU*mC*A*C
14413	TGFB 2	39	mUmUmUmCmCmUmCmUAmCAA-chol	40	5'-P-mU(2'-F-U)G(2'-F-U)AGA(2'-F-U)GGAAA*mU*mC*A*mC*mC*U
14414	TGFB 2	41	mCGmCmCAAGGAGGmUmU-chol	42	5'-P-mAA(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)GGmCG*mU*A*G*mU*A*C

[0667]

寡聚核苷酸ID#	G1-	SEQ ID NO	正义-sd-rxRNA GII	SEQ ID NO	AS-sd-rxRNA-GII
14415	TGFB 2	43	GmUGGmUGAmUmC AGAA-chol	44	5'-P-mU(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-U)GA(2'-F-U)(2'-F-C)A(2'-F-C)(2'-F-C)AmC*mU*G*G*mU*A*U
14416	TGFB 2	45	mCmUmCmCmUGmC mUAAmUGmU-chol	46	5'-P-mA(2'-F-C)A(2'-F-U)(2'-F-U)AG(2'-F-C)AGGAG*A*mU*G*mU*G*G
14417	TGFB 2	47	AmCmCmUmCmCAm CAmUAmUA-chol	48	5'-P-mUA(2'-F-U)A(2'-F-U)G(2'-F-U)GGAGGmU*G*mC*mC*A*mU*C
14418	TGFB 2	49	AAGmUmCmCAmCm UAGGA-chol	50	5'-P-mU(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)AG(2'-F-U)GGA(2'-F-C)mUmU*mU*A*mU*A*G*U
14419	TGFB 2	51	mUGGmUGAmUmCA GAAA-chol	52	5'-P-mU(2'-F-U)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-U)GA(2'-F-U)(2'-F-C)A(2'-F-C)mCA*mC*mU*G*G*mU*A
14420	TGFB 2	53	AGmUmCmCAmCmU AGGAA-chol	54	5'-P-mU(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)AG(2'-F-U)GGAmCmU*mU*mU*A*mU*A*G
14421	TGFB 2	55	AmCGmCmCAAGGA GGmU-chol	56	5'-P-mA(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-C)(2'-F-C)(2'-F-U)(2'-F-U)GG(2'-F-C)GmU*A*G*mU*A*mC*U
14422	PTGS 2	57	mCAmCAmUmUmUG AmUmUGA-chol	58	5'-P-mU(2'-F-C)AA(2'-F-U)(2'-F-C)AAA(2'-F-U)GmUG*A*mU*mC*mU*G*G
14423	PTGS 2	59	mCAmCmUGmCmCm UmCAAmUmU-chol	60	5'-P-mAA(2'-F-U)(2'-F-U)GAGG(2'-F-C)AGmUG*mU*mU*G*A*mU*G
14424	PTGS 2	61	AAAmUAmCmCAGm UmCmUmU-chol	62	5'-P-mAAGA(2'-F-C)(2'-F-U)GG(2'-F-U)A(2'-F-U)mUmU*mC*A*mU*mC*mU*G
14425	PTGS 2	63	mCAmUmUmUGAmU mUGAmCA-chol	64	5'-P-mUG(2'-F-U)(2'-F-C)AA(2'-F-U)(2'-F-C)AAAmUG*mU*G*A*mU*mC*U

[0668] 表2:利用PTGS2ori序列的基因表达抑制

[0669]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15147	CDS	176	65	CCUGGCGCUCAGCCAUA CAGCAAAA	59%
15148	CDS	177	66	CUGGCGCUCAGCCAUAC AGCAAAUA	72%
15149	CDS	178	67	UGGCGCUCAGCCAUACA GCAAAUCA	77%
15150	CDS	180	68	GCGCUCAGCCAUACAGC AAAUCCUA	70%
15151	CDS	182	69	GCUCAGCCAUACAGCAA AUCCUUGA	76%
15152	CDS	183	70	CUCAGCCAUACAGCAAA UCCUUGCA	74%
15153	CDS	184	71	UCAGCCAUACAGCAAAU CCUUGCUA	47%
15154	CDS	186	72	AGCCAUACAGCAAAUCC UUGCUGUA	55%
15155	CDS	187	73	GCCAUACAGCAAAUCCU UGCUGUUA	41%
15156	CDS	188	74	CCAUACAGCAAAUCCU GCUGUUA	46%
15157	CDS	212	75	CCACCCAUGUCAAAACC GAGGUGUA	31%
15158	CDS	243	76	AGUGUGGGAUUUGACC AGUAUAAGA	23%
15159	CDS	244	77	GUGUGGGAUUUGACCA GUAUAAGUA	24%
15160	CDS	245	78	UGUGGGAUUUGACCAG UAUAAGUGA	38%
15161	CDS	252	79	UUUGACCAGUAUAAGU GCGAUUGUA	29%
15162	CDS	285	80	GGAUUCUAUGGAGAAA ACUGCUCAA	16%
15163	CDS	337	81	UAUUUCUGAAACCCACU CCAAACAA	32%
15164	CDS	338	82	AUUUCUGAAACCCACUC CAAACACA	21%
15165	CDS	339	83	UUUCUGAAACCCACUCC AAACACAA	21%
15166	CDS	340	84	UUCUGAAACCCACUCCA AACACAGA	45%

[0670]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15167	CDS	345	85	AAACCCACUCCAAACAC AGUGCACA	87%
15168	CDS	347	86	ACCCACUCCAAACACAG UGCACUAA	83%
15169	CDS	349	87	CCACUCCAAACACAGUG CACUACAA	51%
15170	CDS	350	88	CACUCCAAACACAGUGC ACUACAUA	31%
15171	CDS	394	89	UUUGGAACGUUGUGAA UAACAUUCA	43%
15172	CDS	406	90	UGAAUAACAUUCCCUUC CUUCGAAA	21%
15173	CDS	407	91	GAAUAACAUUCCCUUCC UUCGAAAA	32%
15174	CDS	408	92	AAUAACAUUCCCUUCCU UCGAAUA	27%
15175	CDS	435	93	AUUAUGAGUUAUGUGU UGACAUCCA	27%
15176	CDS	437	94	UAUGAGUUAUGUGUUG ACAUCCAGA	21%
15177	CDS	439	95	UGAGUUAUGUGUUGAC AUCCAGAU	30%
15178	CDS	440	96	GAGUUAUGUGUUGACA UCCAGAU	68%
15179	CDS	441	97	AGUUAUGUGUUGACAU CCAGAUCAA	35%
15180	CDS	442	98	GUUAUGUGUUGACAUC CAGAUACA	36%
15181	CDS	443	99	UUAUGUGUUGACAUC AGAUCAAA	51%
15182	CDS	444	100	UAUGUGUUGACAUC GAUACAUA	24%
15183	CDS	445	101	AUGUGUUGACAUCAG AUCACAUUA	37%
15184	CDS	446	102	UGUGUUGACAUCAG UCACAUUUA	42%
15185	CDS	448	103	UGUUGACAUCAGAUCA CAUUGAA	18%
15186	CDS	449	104	GUUGACAUCAGAUCA AUUUGAU	24%
15187	CDS	450	105	UUGACAUCAGAUCA UUUGAUUA	25%
15188	CDS	452	106	GACAUCAGAUCAUUA UGAUUGAA	27%

[0671]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15189	CDS	454	107	CAUCCAGAUCACAUUUG AUUGACAA	27%
15190	CDS	455	108	AUCCAGAUCACAUUUGA UUGACAGA	32%
15191	CDS	456	109	UCCAGAUCACAUUUGAU UGACAGUA	40%
15192	CDS	457	110	CCAGAUCACAUUUGAUU GACAGUCA	52%
15193	CDS	460	111	GAUCACAUUUGAUUGA CAGUCCACA	40%
15194	CDS	461	112	AUCACAUUUGAUUGAC AGUCCACCA	46%
15195	CDS	462	113	UCACAUUUGAUUGACA GUCCACCAA	34%
15196	CDS	463	114	CACAUUUGAUUGACAG UCCACCAAA	30%
15197	CDS	464	115	ACAUUUGAUUGACAGU CCACCAACA	32%
15198	CDS	465	116	CAUUUGAUUGACAGUCC ACCAACUA	44%
15199	CDS	467	117	UUUGAUUGACAGUCCAC CAACUUA	17%
15200	CDS	468	118	UGAUUGACAGUCCACC AACUUAACA	22%
15201	CDS	469	119	UGAUUGACAGUCCACCA ACUUAACA	27%
15202	CDS	470	120	GAUUGACAGUCCACCAA CUUACAAA	41%
15203	CDS	471	121	AUUGACAGUCCACCAAC UUACAAUA	39%
15204	CDS	472	122	UUGACAGUCCACCAACU UACAAUGA	61%
15205	CDS	473	123	UGACAGUCCACCAACUU ACAAUGCA	48%
15206	CDS	479	124	UCCACCAACUUACAAUG CUGACUAA	29%
15207	CDS	486	125	ACUUACAAUGCUGACUA UGGCUACA	35%
15208	CDS	488	126	UUACAAUGCUGACUAU GGCUACAAA	32%
15209	CDS	517	127	GGGAAGCCUUCUCUAAC CUCUCCUA	39%
15210	CDS	518	128	GGAAGCCUUCUCUAACC UCUCCUAA	48%

[0672]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15211	CDS	519	129	GAAGCCUUCUCUAACCU CUCCUAUA	19%
15212	CDS	520	130	AAGCCUUCUCUAACCUC UCCUAUUA	17%
15213	CDS	524	131	CUUCUCUAACCUCUCCU AUUAUACA	17%
15214	CDS	525	132	UUCUCUAACCUCUCCUA UUAUACUA	34%
15215	CDS	526	133	UCUCUAACCUCUCCUAU UAUACUAA	49%
15216	CDS	601	134	GUAAAAAGCAGCUUCCU GAUUCAAA	35%
15217	CDS	602	135	UAAAAAGCAGCUUCCUG AUUCAAAA	25%
15218	CDS	606	136	AAGCAGCUUCCUGAUUC AAAUGAGA	27%
15219	CDS	615	137	CCUGAUUCAAUGAGA UUGUGGAAA	37%
15220	CDS	616	138	CUGAUUCAAUGAGAU UGUGGAAA	27%
15221	CDS	636	139	GAAAAAUUGCUUCUAA GAAGAAAGA	37%
15222	CDS	637	140	AAAAAUUGCUUCUAAG AAGAAAGUA	56%
15223	CDS	638	141	AAAAUUGCUUCUAAGA AGAAAGUUA	25%
15224	CDS	639	142	AAAUUGCUUCUAAGAA GAAAGUUCA	34%
15225	CDS	678	143	GGCUCAAACAUGAUGU UUGCAUUCA	68%
15226	CDS	679	144	GCUCAAACAUGAUGUU UGCAUUCUA	51%
15227	CDS	680	145	CUCAAACAUGAUGUUU GCAUUCUUA	50%
15228	CDS	682	146	CAAACAUGAUGUUUGC AUUCUUUGA	51%
15229	CDS	683	147	AAACAUGAUGUUUGCA UUCUUUGCA	63%
15230	CDS	722	148	UCAGUUUUUCAAGACA GAUCAUAAA	45%
15231	CDS	723	149	CAGUUUUUCAAGACAG AUCUAAGA	59%
15232	CDS	724	150	AGUUUUUCAAGACAGA UCAUAAGCA	80%

[0673]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15233	CDS	725	151	GUUUUUCAAGACAGAU CAUAAGCGA	55%
15234	CDS	726	152	UUUUUCAAGACAGAU AUAAGCGAA	53%
15235	CDS	776	153	CCAUGGGGUGGACUUA AAUCAUAUA	56%
15236	CDS	787	154	ACUUAAAUCAUAUUUA CGGUGAAAA	63%
15237	CDS	788	155	CUUAAAUCAUAUUUAC GGUGAAACA	43%
15238	CDS	789	156	UUAAAUCAUAUUUACG GUGAAACUA	48%
15239	CDS	790	157	UAAAUCAUAUUUACGG UGAAACUCA	56%
15240	CDS	792	158	AAUCAUAUUUACGGUG AAACUCUGA	46%
15241	CDS	793	159	AUCAUAUUUACGGUGA AACUCUGGA	64%
15242	CDS	799	160	UUUACGGUGAAACUCU GGCUAGACA	35%
15243	CDS	819	161	AGACAGCGUAAACUGCG CCUUUUCA	65%
15244	CDS	820	162	GACAGCGUAAACUGCGC CUUUUCAA	51%
15245	CDS	821	163	ACAGCGUAAACUGCGCC UUUUCAAA	48%
15246	CDS	822	164	CAGCGUAAACUGCGCCU UUUCAAGA	61%
15247	CDS	823	165	AGCGUAAACUGCGCCUU UUCAAGGA	48%
15248	CDS	828	166	AAACUGCGCCUUUUCAA GGAUGGAA	42%
15249	CDS	830	167	ACUGCGCCUUUUCAAGG AUGGAAAA	29%
15250	CDS	861	168	UAUCAGAUAAUUGAUG GAGAGAUGA	32%
15251	CDS	862	169	AUCAGAUAAUUGAUGG AGAGAUGUA	55%
15252	CDS	863	170	UCAGAUAAUUGAUGGA GAGAUGUAA	50%
15253	CDS	864	171	CAGAUAAUUGAUGGAG AGAUGUAUA	50%
15254	CDS	865	172	AGAUAAUUGAUGGAGA GAUGUAUCA	55%

[0674]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15255	CDS	866	173	GAUAAUUGAUGGAGAG AUGUAUCCA	65%
15256	CDS	867	174	AUAAUUGAUGGAGAGA UGUAUCCUA	54%
15257	CDS	880	175	AGAUGUAUCCUCCCACA GUCAAAGA	78%
15258	CDS	881	176	GAUGUAUCCUCCCACAG UCAAAGAA	79%
15259	CDS	882	177	AUGUAUCCUCCCACAGU CAAAGAUA	49%
15260	CDS	883	178	UGUAUCCUCCCACAGUC AAAGAUAA	28%
15261	CDS	884	179	GUAUCCUCCCACAGUCA AAGAUACA	56%
15262	CDS	885	180	UAUCCUCCCACAGUCAA AGAUACUA	42%
15263	CDS	887	181	UCCUCCCACAGUCAAAAG AUACUCAA	45%
15264	CDS	888	182	CCUCCCACAGUCAAAAGA UACUCAGA	73%
15265	CDS	889	183	CUCCCACAGUCAAAAGAU ACUCAGGA	56%
15266	CDS	891	184	CCCACAGUCAAAAGAUAC UCAGGCAA	80%
15267	CDS	901	185	AAGAUACUCAGGCAGA GAUGAUCUA	59%
15268	CDS	935	186	AGUCCCUGAGCAUCUAC GGUUUGCA	83%
15269	CDS	980	187	UCUGGUGCCUGGUCUGA UGAUGUAA	55%
15270	CDS	981	188	CUGGUGCCUGGUCUGAU GAUGUAUA	56%
15271	CDS	982	189	UGGUGCCUGGUCUGAU GAUGUAUGA	43%
15272	CDS	983	190	GGUGCCUGGUCUGAUG AUGUAUGCA	41%
15273	CDS	984	191	GUGCCUGGUCUGAUGA UGUAUGCCA	42%
15274	CDS	985	192	UGCCUGGUCUGAUGAU GUAUGCCAA	37%
15275	CDS	986	193	GCCUGGUCUGAUGAUG UAUGCCACA	61%
15276	CDS	1016	194	GCUGCGGGAACACAACA GAGUAUGA	44%

[0675]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15277	CDS	1019	195	GCGGGAACACAACAGAG UAUGCGAA	33%
15278	CDS	1038	196	UGCGAUGUGCUUAAAC AGGAGCAUA	53%
15279	CDS	1039	197	GCGAUGUGCUUAAACA GGAGCAUCA	109%
15280	CDS	1040	198	CGAUGUGCUUAAACAG GAGCAUCCA	77%
15281	CDS	1042	199	AUGUGCUUAAACAGGA GCAUCCUGA	69%
15282	CDS	1043	200	UGUGCUUAAACAGGAG CAUCCUGAA	76%
15283	CDS	1044	201	GUGCUUAAACAGGAGC AUCCUGAAA	65%
15284	CDS	1045	202	UGC UAAACAGGAGCA UCCUGAAUA	64%
15285	CDS	1084	203	UGU UCCAGACAAGCAGG CUAAUACA	41%
15286	CDS	1093	204	CAAGCAGGC UAAUACUG AUAGGAGA	24%
15287	CDS	1095	205	AGCAGGC UAAUACUGA UAGGAGAGA	50%
15288	CDS	1096	206	GCAGGC UAAUACUGAU AGGAGAGAA	51%
15289	CDS	1124	207	UAAGAUUGUGAUUGAA GAUUAUGUA	35%
15290	CDS	1125	208	AAGAUUGUGAUUGAAG AUUAUGUGA	34%
15291	CDS	1126	209	AGAUUGUGAUUGAAGA UUAUGUGCA	59%
15292	CDS	1127	210	GAUUGUGAUUGAAGAU UAUGUGCAA	41%
15293	CDS	1128	211	AUUGUGAUUGAAGAUU AUGUGCAAA	51%
15294	CDS	1129	212	UUGUGAUUGAAGAUUA UGUGCAACA	45%
15295	CDS	1131	213	GUGAUUGAAGAUUAUG UGCAACACA	37%
15296	CDS	1132	214	UGAUUGAAGAUUAUGU GCAACACUA	34%
15297	CDS	1134	215	AUUGAAGAUUAUGUGC AACACUUGA	24%
15298	CDS	1136	216	UGAAGAUUAUGUGCAA CACUUGAGA	37%

[0676]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15299	CDS	1138	217	AAGAUUAUGUGCAACA CUUGAGUGA	44%
15300	CDS	1145	218	UGUGCAACACUUGAGU GGCUAUCAA	29%
15301	CDS	1149	219	CAACACUUGAGUGGCUA UCACUUCA	33%
15302	CDS	1179	220	AAAUUUGACCCAGAACU ACUUUUCA	35%
15303	CDS	1180	221	AAUUUGACCCAGAACUA CUUUUCAA	41%
15304	CDS	1181	222	AUUUGACCCAGAACUAC UUUUCAAA	40%
15305	CDS	1200	223	UUCAACAAACAAUCCA GUACCAAA	49%
15306	CDS	1211	224	AUUCCAGUACCAAAAUC GUAUUGCA	27%
15307	CDS	1217	225	GUACCAAAAUCGUAUU GCUGCUGAA	31%
15308	CDS	1270	226	UUCUGCCUGACACCUUU CAAAUUCA	35%
15309	CDS	1280	227	CACCUUUCAAAUUCAUG ACCAGAAA	57%
15310	CDS	1284	228	UUUCAAAUUCAUGACCA GAAAUACA	42%
15311	CDS	1289	229	AAUUCAUGACCAGAAA UACAACUAA	52%
15312	CDS	1327	230	ACAACAACUCUAUAUUG CUGGAACA	58%
15313	CDS	1352	231	UGGAAUUACCCAGUUU GUUGAAUCA	35%
15314	CDS	1356	232	AUUACCCAGUUUGUUG AAUCAUUCA	41%
15315	CDS	1357	233	UUACCCAGUUUGUUGA AUCAUUCAA	58%
15316	CDS	1359	234	ACCCAGUUUGUUGAAUC AUUCACCA	52%
15317	CDS	1360	235	CCCAGUUUGUUGAAUCA UUCACCAA	66%
15318	CDS	1361	236	CCAGUUUGUUGAAUCA UUCACCAGA	54%
15319	CDS	1365	237	UUUGUUGAAUCAUUCA CCAGGCAAA	47%
15320	CDS	1462	238	AGAGCAGGCAGAUGAA AUACCAGUA	65%

[0677]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15321	CDS	1463	239	GAGCAGGCAGAUGAAA UACCAGUCA	66%
15322	CDS	1465	240	GCAGGCAGAUGAAAUA CCAGUCUUA	22%
15323	CDS	1466	241	CAGGCAGAUGAAAUACC AGUCUUUA	43%
15324	CDS	1472	242	GAUGAAAUACCAGUCU UUUAAUGAA	23%
15325	CDS	1473	243	AUGAAAUACCAGUCUU UUAUGAGA	61%
15326	CDS	1474	244	UGAAAUACCAGUCUUU UAAUGAGUA	49%
15327	CDS	1475	245	GAAAUACCAGUCUUUU AAUGAGUAA	76%
15328	CDS	1476	246	AAAUACCAGUCUUUUA AUGAGUACA	51%
15329	CDS	1477	247	AAUACCAGUCUUUUAA UGAGUACCA	72%
15330	CDS	1478	248	AUACCAGUCUUUUAAU GAGUACCGA	40%
15331	CDS	1479	249	UACCAGUCUUUUAAUG AGUACCGCA	53%
15332	CDS	1480	250	ACCAGUCUUUUAAUGA GUACCGCAA	39%
15333	CDS	1481	251	CCAGUCUUUUAAUGAG UACCGCAA	41%
15334	CDS	1483	252	AGUCUUUUAAUGAGUA CCGCAAACA	38%
15335	CDS	1485	253	UCUUUUAAUGAGUACC GCAAACGCA	55%
15336	CDS	1486	254	CUUUUAAUGAGUACCGC AAACGCUA	63%
15337	CDS	1487	255	UUUUAAGAGUACCGC AAACGCUUA	52%
15338	CDS	1495	256	AGUACCGCAAACGCUUU AUGCUGAA	49%
15339	CDS	1524	257	UAUGAAUCAUUUGAAG AACUUACAA	65%
15340	CDS	1525	258	AUGAAUCAUUUGAAGA ACUUACAGA	63%
15341	CDS	1527	259	GAAUCAUUUGAAGAAC UUACAGGAA	65%
15342	CDS	1529	260	AUCAUUUGAAGAACUU ACAGGAGAA	43%

[0678]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15343	CDS	1531	261	CAUUUGAAGAACUUAC AGGAGAAAA	63%
15344	CDS	1532	262	AUUUGAAGAACUUACA GGAGAAAAA	33%
15345	CDS	1574	263	GGAAGCACUCUAUGGU GACAUCGAA	62%
15346	CDS	1609	264	UGUAUCCUGCCCUUCUG GUAGAAAA	36%
15347	CDS	1614	265	CCUGCCCUUCUGGUAGA AAAGCCUA	58%
15348	CDS	1650	266	AUCUUUGGUGAAACCA UGGUAGAAA	60%
15349	CDS	1666	267	UGGUAGAAGUUGGAGC ACCAUUCUA	88%
15350	CDS	1669	268	UAGAAGUUGGAGCACC AUUCUCCUA	85%
15351	CDS	1672	269	AAGUUGGAGCACCAUUC UCCUUGAA	83%
15352	CDS	1675	270	UUGGAGCACCAUUCUCC UUGAAAGA	85%
15353	CDS	1676	271	UGGAGCACCAUUCUCCU UGAAAGGA	83%
15354	CDS	1677	272	GGAGCACCAUUCUCCU GAAAGGAA	74%
15355	CDS	1678	273	GAGCACCAUUCUCCUUG AAAGGACA	81%
15356	CDS	1679	274	AGCACCAUUCUCCUUGA AAGGACUA	86%
15357	CDS	1680	275	GCACCAUUCUCCUUGAA AGGACUUA	98%
15358	CDS	1681	276	CACCAUUCUCCUUGAAA GGACUUA	78%
15359	CDS	1682	277	ACCAUUCUCCUUGAAAG GACUUAUA	88%
15360	CDS	1683	278	CCAUUCUCCUUGAAAGG ACUUAUGA	88%
15361	CDS	1762	279	UGGGUUUCAAUAUCAU CAACACUGA	78%
15362	CDS	1763	280	GGGUUUUCAAUAUCAU AACACUGCA	92%
15363	CDS	1767	281	UUUCAAUAUCAACAC UGCCUCAA	85%
15364	CDS	1770	282	CAAUAUCAACACUGC CUCAAUUA	84%

[0679]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15365	CDS	1773	283	AUCAUCAACACUGCCUC AAUUCAGA	86%
15366	CDS	1774	284	UCAUCAACACUGCCUCA AUUCAGUA	94%
15367	CDS	1775	285	CAUCAACACUGCCUCAA UUCAGUCA	84%
15368	CDS	1776	286	AUCAACACUGCCUCAAU UCAGUCUA	84%
15369	CDS	1777	287	UCAACACUGCCUCAAUU CAGUCUCA	68%
15370	CDS	1778	288	CAACACUGCCUCAAUUC AGUCUCUA	73%
15371	CDS	1779	289	AACACUGCCUCAAUUCA GUCUCUCA	79%
15372	CDS	1780	290	ACACUGCCUCAAUUCAG UCUCUCAA	78%
15373	CDS	1781	291	CACUGCCUCAAUUCAGU CUCUCAUA	92%
15374	CDS	1782	292	ACUGCCUCAAUUCAGUC UCUCAUCA	89%
15375	CDS	1783	293	CUGCCUCAAUUCAGUCU CUCAUCUA	95%
15376	CDS	1784	294	UGCCUCAAUUCAGUCUC UCAUCUGA	83%
15377	CDS	1785	295	GCCUCAAUUCAGUCUCU CAUCUGCA	46%
15378	CDS	1786	296	CCUCAAUUCAGUCUCUC AUCUGCAA	51%
15379	CDS	1787	297	CUCAAUUCAGUCUCUCA UCUGCAAA	61%
15380	CDS	1790	298	AAUUCAGUCUCUCAUCU GCAAUAAA	30%
15381	CDS	1791	299	AUUCAGUCUCUCAUCUG CAAUAACA	32%
15382	CDS	1792	300	UUCAGUCUCUCAUCUGC AAUAACGA	30%
15383	CDS	1793	301	UCAGUCUCUCAUCUGCA AUAACGUA	38%
15384	CDS	1794	302	CAGUCUCUCAUCUGCAA UAACGUGA	67%
15385	CDS	1795	303	AGUCUCUCAUCUGCAAU AACGUGAA	71%
15386	CDS	1796	304	GUCUCUCAUCUGCAAUA ACGUGAAA	81%

[0680]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15387	CDS	1856	305	AGAGCUCAUUAACA GUCACCAUA	33%
15388	CDS	1857	306	GAGCUCAUUAACAG UCACCAUA	55%
15389	CDS	1858	307	AGCUCAUUAACAGUC ACCAUCAA	31%
15390	CDS	1859	308	GCUCAUUAACAGUCA CCAUCAAA	46%
15391	CDS	1860	309	CUCAUUAACAGUCAC CAUCAUA	43%
15392	CDS	1861	310	UCAUUAACAGUCACC AUCAAUGA	58%
15393	CDS	1862	311	CAUUAACAGUCACCA UCAUGCA	78%
15394	CDS	1864	312	UUAACAGUCACCAUC AAUGCAA	41%
15395	CDS	1865	313	UUAACAGUCACCAUCA AUGCAAGA	80%
15396	CDS	1866	314	AAACAGUCACCAUCAA UGCAAGUA	79%
15397	CDS	1868	315	AACAGUCACCAUCAAUG CAAGUUA	34%
15398	CDS	1912	316	AUAUCAAUCCACAGUA CUACUAAA	39%
15399	CDS	1928	317	ACUACUAAAAGAACGU UCGACUGAA	39%
15400	CDS/3 UTR	1941	318	CGUUCGACUGAACUGUA GAAGUCUA	30%
15401	CDS/3 UTR	1946	319	GACUGAACUGUAGAAG UCUAAUGAA	25%
15402	CDS/3 UTR	1949	320	UGAACUGUAGAAGUCU AAUGAUCAA	29%
15403	3UTR	2077	321	UCCUGUUGCGGAGAAA GGAGUCAUA	45%
15404	3UTR	2082	322	UUGCGGAGAAAGGAGU CAUACUUGA	43%
15405	3UTR	2098	323	CAUACUUGUGAAGACU UUUAUGUCA	30%
15406	3UTR	2128	324	CUAAAGAUUUUGCUGU UGCUGUUA	41%
15407	3UTR	2141	325	UGUUGCUGUUAAGUUU GGAAAACAA	29%
15408	3UTR	2188	326	AGAGAGAAUUGAGUUU UGACGUCUA	26%

[0681]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15409	3UTR	2235	327	UUAUAAGAACGAAAGU AAAGAUGUA	33%
15410	3UTR	2281	328	AAGAUGGCAAAAUGCU GAAAGUUUA	28%
15411	3UTR	2305	329	UUACACUGUCGAUGUU UCCAAUGCA	46%
15412	3UTR	2446	330	GACAUUACCAGUAAUU UCAUGUCUA	24%
15413	3UTR	2581	331	CAAAAAGAAGCUGUCU UGGAUUUAA	36%
15414	3UTR	2669	332	CUUUUUCACCAAGAGUA UAAACCUA	41%
15415	3UTR	2730	333	AUGCCAAAUUUAUUA GGUGGUGGA	61%
15416	3UTR	2750	334	GUGGAGCCACUGCAGUG UUAUCUUA	39%
15417	3UTR	2752	335	GGAGCCACUGCAGUGUU AUCUUA	45%
15418	3UTR	2802	336	CAGAAUUUGUUUAUUAU GGCUGGUAA	49%
15419	3UTR	2810	337	GUUUUAUUGGCUGGUA ACAUGUAAA	34%
15420	3UTR	2963	338	UACUCAGAUUUUGCUA UGAGGUUAA	42%
15421	3UTR	2967	339	CAGAUUUUGCUAUGAG GUUAAUGAA	39%
15422	3UTR	2970	340	AUUUUGCUAUGAGGUU AAUGAAGUA	43%
15423	3UTR	2986	341	AAUGAAGUACCAAGCU GUGCUUGAA	40%
15424	3UTR	3064	342	AUCACAUUGCAAAAGU AGCAAUGAA	59%
15425	3UTR	3072	343	GCAAAAGUAGCAAUGA CCUCAUAAA	35%
15426	3UTR	3083	344	AAUGACCUCAUAAAAU ACCUCUUA	40%
15427	3UTR	3134	345	AAUUUUAUCUCAGUCU UGAAGCCAA	55%
15428	3UTR	3147	346	UCUUGAAGCCAAUUCAG UAGGUGCA	52%
15429	3UTR	3157	347	AAUUCAGUAGGUGCAU UGGAAUCAA	71%
15430	3UTR	3212	348	UUUCUUCUUUUAGCCAU UUUGCUAA	38%

[0682]

靶标基因 双链体ID	基因区 域	参考 位置	SEQ ID No	PTGS2 正义序列	NM_000963.2 %表达 (0.1 nM)
15431	3UTR	3216	349	UUCUUUUAGCCAUUUU GCUAAGAGA	40%
15432	3UTR	3225	350	CCAUUUUGCUAAGAGAC ACAGUCUA	36%
15433	3UTR	3278	351	UUACUAGUUUAAGAU CAGAGUUA	70%
15434	3UTR	3313	352	ACUCUGCCUAUAUUUUC UUACCUGA	56%
15435	3UTR	3335	353	UGAACUUUUGCAAGUU UUCAGGUAA	64%
15436	3UTR	3336	354	GAACUUUUGCAAGUUU UCAGGUAAA	62%
15437	3UTR	3351	355	UUCAGGUAAACCUCAGC UCAGGACA	62%
15438	3UTR	3360	356	ACCUCAGCUCAGGACUG CUAUUUAA	53%
15439	3UTR	3441	357	CUUAUUUUAAGUGAAA AGCAGAGAA	83%
15440	3UTR	3489	358	UAUCUGUAACCAAGAU GGAUGCAA	93%
15441	3UTR	3662	359	UUUUCCACAUCUCAUUG UCACUGAA	36%
15442	3UTR	3668	360	ACAUCUCAUUGUCACUG ACAUUUAA	40%
15443	3UTR	3735	361	GUCUUAUUAGGACACU AUGGUUAUA	40%
15444	3UTR	3737	362	CUUAUUAGGACACUAU GGUUAUAAA	37%
15445	3UTR	3738	363	UUAUUAGGACACUAUG GUUAUAAA	38%
15446	3UTR	3752	364	UGGUUAUAAACUGUGU UUAAGCCUA	28%
15447	3UTR	3919	365	AUAUUUAAGGUUGAAU GUUUGUCCA	40%
15448	3UTR	3961	366	CUAGCCACAAAGAAUA UUGUCUCA	47%
15449	3UTR	3981	367	UCUCAUUAGCCUGAAUG UGCCAUAA	56%
15450	3UTR	3994	368	AAUGUGCCAUAAGACU GACCUUUUA	52%

[0683] 表3:PTGS2 sd-rxRNA

[0684]

双链体 ID	ID	序列	SEQ ID NO
17388	1706 2	G.A.A.A.A.mC.mU.G.mC.mU.mC.A.A.Chl	369
	1706 3	P.mU.fU.G.A.G.fC.A.G.fU.fU.fU.fU.fC*fU*fC*f C*A*fU*A	370
17389	1706 4	A.mC.mC.mU.mC.mU.mC.mC.mU.A.mU.mU.A. Chl	371
	1706 5	P.mU.A.A.fU.A.G.G.A.G.A.G.G.fU*fU*A*G*A* G*A	372
17390	1706 6	mU.mC.mC.A.mC.mC.A.A.mC.mU.mU.A.A.Chl	373
	1706 8	P.mU.fU.A.A.G.fU.fU.G.G.fU.G.G.A*fC*fU*G*f U*fC*A	374
17391	1706 7	G.mU.mC.mC.A.mC.mC.A.A.mC.mU.mU.A.A.C hl	375
	1706 8	P.mU.fU.A.A.G.fU.fU.G.G.fU.G.G.A*fC*fU*G*f U*fC*A	376
17392	1706 9	mC.mU.mC.mC.mU.A.mU.mU.A.mU.A.mC.A.C hl	377
	1707 0	P.mU.G.fU.A.fU.A.A.fU.A.G.G.A.G*A*G*G*fU *fU*A	378
17393	1707 1	G.A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.A.Chl	379
	1707 3	P.mU.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*G*G* A*fU*G	380
17394	1707 2	A.G.A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.A.Chl	381
	1707 3	P.mU.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*G*G* A*fU*G	382
17395	1707 4	A.A.mC.mC.mU.mC.mU.mC.mC.mU.A.mU.A.C hl	383
	1707 5	P.mU.A.fU.A.G.G.A.G.A.G.G.fU.fU*A*G*A*G* A*A	384
17396	1707 6	G.mU.mU.G.A.mC.A.mU.mC.mC.A.G.A.Chl	385
	1707 7	P.mU.fC.fU.G.G.A.fU.G.fU.fC.A.A.fC*A*fC*A* fU*A*A	386
17397	1707 8	mC.mC.mU.mU.mC.mC.mU.mU.mC.G.A.A.A.C hl	387
	1707 9	P.mU.fU.fU.fC.G.A.A.G.G.A.A.G.G*G*A*A*fU *G*U	388
17398	1708 0	A.mC.mU.mC.mC.A.A.A.mC.A.mC.A.A.Chl	389
	1708 2	P.mU.fU.G.fU.G.fU.fU.fU.G.G.A.G.fU*G*G*G*f U*fU*U	390
17399	1708	mC.A.mC.mU.mC.mC.A.A.A.mC.A.mC.A.A.Chl	391

[0685]

双链体 ID	ID	序列	SEQ ID NO
	1		
	1708 2	P.mU.fU.G.fU.G.fU.fU.G.G.A.G.fU*G*G*G*f U*fU*U	392
17400	1708 3	mC.A.mC.mU.mC.mC.A.A.A.mC.A.mC.A.Chl	393
	1708 4	P.mUGfUGfUfUfUGGAGfUG*G*G*fU*fU*fU* C	394
17401	1708 5	mC.mC.A.mC.mC.A.A.mC.mU.mU.A.mCA.Chl	395
	1708 7	P.mUGfUAAGfUfUGGfUGG*A*fC*fU*G*fU* C	396
17402	1708 6	mU.mC.mC.A.mC.mC.A.A.mC.mU.mU.A.mCA. Chl	397
	1708 7	P.mUGfUAAGfUfUGGfUGG*A*fC*fU*G*fU* C	398
17403	1708 8	A.A.mU.A.mC.mC.A.G.mU.mC.mU.mU.A.Chl	399
	1708 9	P.mU.A.A.G.A.fC.fU.G.G.fU.A.fU.fU*fU*fC*A* fU*fC*U	400
17404	1709 0	G.A.mC.mC.A.G.mU.A.mU.A.A.G.A.Chl	401
	1709 1	P.mU.fC.fU.fU.A.fU.A.fC.fU.G.G.fU.fC*A*A*A *fU*fC*C	402
17405	1709 2	G.mU.mC.mU.mU.mU.mU.A.A.mU.G.A.A.Chl	403
	1709 3	P.mU.fU.fC.A.fU.fU.A.A.A.A.G.A.fC*fU*G*G*f U*A*U	404
17406	1709 4	A.A.mU.mU.mU.mC.A.mU.G.mU.mC.mU.A.Chl	405
	1709 5	P.mU.A.G.A.fC.A.fU.G.A.A.A.fU.fU*A*fC*fU* G*G*U	406
17407	1709 6	A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.mU.A.Chl	407
	1709 8	P.mU.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU*fC*fU*G* G*A*U	408
17408	1709 7	G.A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.mU.A.Chl	409
	1709 8	P.mU.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU*fC*fU*G* G*A*U	410
17409	1709 9	mU.mC.mC.A.G.A.mU.mC.A.mC.A.mU.A.Chl	411
	1710 0	P.mU.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC.fU.G.G.A*fU*G*fU* fC*A*A	412
17410	1710 1	mU.A.mC.mU.G.A.mU.A.G.G.A.G.A.Chl	413
	1710	P.mU.fC.fU.fC.fC.fU.A.fU.fC.A.G.fU.A*fU*fU*	414

[0686]

双链体 ID	ID	序列	SEQ ID NO
	2	A*G*fC*C	
17411	1710 3	G.mU.G.mC.A.A.mC.A.mC.mU.fU.G.A.Chl	415
	1710 4	P.mU.fC.A.A.G.fU.G.fU.fU.G.mC.A.fC*A*fU*A *A*fU*C	416
17412	1710 5	A.mC.mC.A.G.mU.A.mU.A.A.G.mU.A.Chl	417
	1710 6	P.mU.A.fC.fU.fU.A.fU.A.fC.fU.G.G.fU*fC*A*A *A*fU*C	418
17413	1710 7	G.A.A.G.mU.mC.mU.A.A.mU.G.A.A.Chl	419
	1710 8	P.mU.fU.fC.A.fU.fU.A.G.A.fC.mU.fU.fC*fU*A* fC*A*G*U	420
17414	1710 9	A.A.G.A.A.G.A.A.A.G.mU.mU.A.Chl	421
	1711 0	P.mU.A.A.fC.fU.fU.fU.fC.fU.fU.fC.fU.fU*A*G* A*A*G*C	422
17415	1711 1	mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.AmU.mU.A.Chl	423
	1711 3	P.mU.A.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fUG.A*fU*fC*fU* G*G*A	424
17416	1711 2	A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.AmU.mU.A.C hl	425
	1711 3	P.mU.A.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fUG.A*fU*fC*fU* G*G*A	426
17417	1711 4	A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.mU.mUG.A.A.Chl	427
	1711 6	P.mU.fU.fC.A.A.fU.fC.A.A.A.fUG.fU*G*A*fU*f C*fU*G	428
17418	1711 5	mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G.A.mU.mUG.A.A.Chl	429
	1711 6	P.mU.fU.fC.A.A.fU.fC.A.A.A.fUG.fU*G*A*fU*f C*fU*G	430
17419	1711 7	A.mU.mU.mU.G.A.mU.mU.G.AmC.A.A.Chl	431
	1711 9	P.mU.fU.G.fU.fC.A.A.fU.fC.A.AA.fU*G*fU*G* A*fU*C	432
17420	1711 8	mC.A.mU.mU.mU.G.A.mU.mU.G.AmC.A.A.Chl	433
	1711 9	P.mU.fU.G.fU.fC.A.A.fU.fC.A.AA.fU*G*fU*G* A*fU*C	434
17421	1712 0	mC.A.mU.mC.mU.G.mC.A.A.mU.A.A.A.Chl	435
	1712 2	P.mU.fU.fU.A.fU.fU.G.fC.A.G.A.fU.G*A*G*A* G*A*C	436
17422	1712	mU.mC.A.mU.mC.mU.G.mC.A.A.mU.A.A.A.Chl	437

[0687]	双链体 ID	ID	序列	SEQ ID NO
		1		
		1712 2	P.mU.fU.fU.A.fU.fU.G.fC.A.G.A.fU.G*A*G*A* G*A*C	438

[0688] 表4: TGFB1 sd-rxRNA

[0689]	靶标基因 双链体ID	hTGFB1 单链ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
	18454	17491	mC.A.mC.A.G.mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.Ch l	439
		17492	P.mU.A.fU.A.fU.A.fU.G.fC.fU.G.fU.G*fU* G*fU*A*fC*U	440
	18455	17493	mC.A.G.mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.mU.A.C hl	441
		17494	P.mU.A.fU.A.fU.A.fU.A.fU.G.fC.fU.G*fU* G*fU*G*fU*A	442
	18456	17495	G.mU.A.mC.A.mU.mU.G.A.mC.mU.mU.A. Chl	443
		17497	P.mU.A.A.G.fU.fC.A.A.fU.G.fU.A.fC*A*G *fC*fU*G*C	444
	18457	17496	mU.G.mU.A.mC.A.mU.mU.G.A.mC.mU.m U.A.Chl	445
		17497	P.mU.A.A.G.fU.fC.A.A.fU.G.fU.A.fC*A*G *fC*fU*G*C	446
	18458	17498	A.A.mC.mU.A.mU.mU.G.mC.mU.mU.mC. A.Chl	447
		17500	P.mU.G.A.A.G.fC.A.A.fU.A.G.fU.fU*G*G* fU*G*fU*C	448
	18459	17499	mC.A.A.mC.mU.A.mU.mU.G.mC.mU.mU. mC.A.Chl	449
		17500	P.mU.G.A.A.G.fC.A.A.fU.A.G.fU.fU*G*G* fU*G*fU*C	450
	18460	17501	G.mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.mU.G.mU.A.C hl	451
		17502	P.mU.A.fC.A.fU.A.fU.A.fU.A.fU.G.fC*fU* G*fU*G*fU*G	452
	18461	17503	mU.G.mU.A.mC.A.mU.mU.G.A.mC.mU.A. Chl	453
		17505	P.mU.A.G.fU.fC.A.A.fU.G.fU.A.fC.A*G*fC *fU*G*fC*C	454

[0690]

靶标基因 双链体ID	hTGFB1 单链ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
18462	17504	mC.mU.G.mU.A.mC.A.mU.mU.G.A.mC.m U.A.Chl	455
	17505	P.mU.A.G.fU.fC.A.A.fU.G.fU.A.fC.A*G*fC *fU*G*fC*C	456
18463	17506	A.G.mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.mU.G.A.Chl	457
	17507	P.mU.fC.A.fU.A.fU.A.fU.A.fU.G.fC.fU*G*f U*G*fU*G*U	458
18464	17508	mC.A.G.mC.A.A.mC.A.A.mU.mU.mC.A.Ch l	459
	17509	P.mU.G.A.A.fU.fU.G.fU.fU.G.fC.fU.G*fU* A*fU*fU*fU*C	460
18465	17510	mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.mU.G.mU.mU.A. Chl	461
	17511	P.mU.A.A.fC.A.fU.A.fU.A.fU.A.fU.G*fC*f U*G*fU*G*U	462
18466	17512	mU.mU.G.mC.mU.mU.mC.A.G.mC.mU.mC .A.Chl	463
	17514	P.mU.G.A.G.fC.fU.G.A.A.G.fC.A.A*fU*A* G*fU*fU*G	464
18467	17513	A.mU.mU.G.mC.mU.mU.mC.A.G.mC.mU. mC.A.Chl	465
	17514	P.mU.G.A.G.fC.fU.G.A.A.G.fC.A.A*fU*A* G*fU*fU*G	466
18468	17515	A.mC.A.G.mC.A.mU.A.mU.A.mU.A.A.Chl	467
	17516	P.mU.fU.A.fU.A.fU.A.fU.G.fC.fU.G.fU*G*f U*G*fU*A*C	468
18469	17517	A.mU.mU.G.mC.mU.mU.mC.A.G.mC.mU. A.Chl	469
	17519	P.mU.A.G.fC.fU.G.A.A.G.fC.A.A.fU*A*G* fU*fU*G*G	470
18470	17518	mU.A.mU.mU.G.mC.mU.mU.mC.A.G.mC. mU.A.Chl	471
	17519	P.mU.A.G.fC.fU.G.A.A.G.fC.A.A.fU*A*G* fU*fU*G*G	472
18471	17520	mC.A.G.A.G.mU.A.mC.A.mC.A.mC.A.Chl	473
	17521	P.mU.G.fU.G.fU.G.fU.A.fC.fU.fC.fU.G*C*f U*fU*G*A*A	474
18472	17522	mU.mC.A.A.G.mC.A.G.A.G.mU.A.A.Chl	475

靶标基因双链 体ID	hTGFB1 单链 ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
	17523	P.mU.fU.A.fc.fU.fc.fU.G.fc.fU.fU.G.A*A*fc*fU*fU*G*U	476
18473	17524	A.G.mC.A.G.A.G.mU.A.mC.A.mC.A.Chl	477
	17525	P.mU.G.fU.G.fU.A.fc.fU.fc.fU.G.fc.fU*fU*G*A*A*fc*U	478
18474	17526	G.A.mC.A.A.G.mU.mU.mC.A.A.G.A.Chl	479
	17527	P.mU.fc.fU.fU.G.A.A.fc.fU.fU.G.fU.fc*A*fU*A*G*A*U	480
18475	17528	mC.mU.A.mU.G.A.mC.A.A.G.mU.mU.A.Chl	481
	17529	P.mU.A.A.fc.fU.fU.G.fU.fc.A.fU.A.G*A*fU*fU*fc*G	482
18476	17530	G.mC.A.G.A.G.mU.A.mC.A.mC.A.A.Chl	483
	17531	P.mU.fU.G.fU.G.fU.A.fc.fU.fc.fU.G.fc*fU*fU*G*A*A*C	484
18477	17532	mU.G.A.mC.A.A.G.mU.mU.mC.A.A.A.Chl	485
	17533	P.mU.fU.fU.G.A.A.fc.fU.fU.GfU.fc.A*fU*A*G*A*fU*U	486
18478	17534	mU.A.mC.A.mC.A.mC.A.G.mC.A.mU.A.Chl	487
	17535	P.mU.A.fU.G.fc.fU.G.fU.G.fU.G.fU.A*fc*fU*fc*fU*G*C	488
18479	17536	A.A.mC.G.A.A.A.mU.mC.mU.A.mU.A.Chl	489
	17537	P.mU.A.fU.A.G.A.fU.fU.fU.fcG.fU.fU*G*fU*G*G*U	490
18480	17538	mU.mU.G.A.mC.mU.mU.mC.mC.GmC.A.A.Chl	491
	17539	P.mU.fU.G.fc.G.G.A.A.G.fUfc.A.A*fU*G*fU*A*fc*A	492
18481	17540	A.mC.A.A.mC.G.A.A.A.mUmC.mU.A.Chl	493
	17541	P.mU.A.G.A.fU.fU.fU.fc.G.fUfU.G.fU*G*G*G*fU*fU*U	494
18482	17542	mU.mC.A.A.mC.A.mC.A.mU.mC.A.G.A.Chl	495
	17543	P.mU.fc.fU.G.A.fU.G.fU.G.fUfU.G.A*A*G*A*A*fc*A	496
18483	17544	A.mC.A.A.G.mU.mU.mC.A.A.G.mC.A.Chl	497
	17545	P.mU.G.fc.fU.fU.G.A.A.fc.fUfU.G.fU*fc*A*fU*A*G*A	498
18484	17546	A.mU.mC.mU.A.mU.G.A.mC.A.A.G.A.Chl	499
	17547	P.mU.fc.fU.fU.G.fU.fc.A.fU.A.G.A.fU*fU*fU*fc*G*fU*U	500
大鼠 靶标 TGFB1			
18715	18691	G.A.A.A.mU.A.mU.A.G.mC.A.A.A-chol	503
	18692	P.mU.fU.fU.G.fc.fU.A.fU.A.fU.fU.fc*fU*G*G*fU*A*G	504
18716	18693	G.A.A.mC.mU.mC.mU.A.mC.mC.A.G.A-chol	505
	18694	P.mU.fc.fU.G.G.fU.A.G.A.G.fU.fU.fc*fU*A*fc*G*fU*G	506
18717	18695	G.mC.A.A.A.G.A.mU.A.A.mU.G.A-chol	507
	18696	P.mU.fc.A.fU.fU.A.fU.fc.fU.fU.fU.G.fc*fU*G*fU*fc*A*C	508
18718	18697	A.A.mC.mU.mC.mU.A.mC.mC.A.G.A.A-chol	509
	18698	P.mU.fU.fc.fU.G.G.fU.A.G.A.G.fU.fU*fc*fU*A*fc*G*U	510
18719	18699	A.mC.mU.mC.mU.A.mC.mC.A.G.A.A-chol	511
	18700	P.mU.fU.fU.fc.fU.G.G.fU.A.G.A.G.fU*fU*fc*fU*A*fc*G	512
18720	18701	A.mC.A.G.mC.A.A.A.G.A.mU.A.A-chol	513
	18702	P.mU.fU.A.fU.fc.fU.fU.fU.G.fc.fU.G.fU*fc*A*fc*A*A*G	514
18721	18703	mC.A.A.mU.mC.mU.A.mU.G.A.mC.A.A-chol	515
	18704	P.mU.fU.G.fU.fc.A.fU.A.G.A.fU.fU.G*fc*G*fU*fU*G*U	516

[0691]

[0692]

18722	18705	A.G.A.mU.mU.mC.A.A.G.mU.mC.A.A-chol	517
	18706	P.mU.fU.G.A.fC.fU.fU.G.A.A.fU.fC.fU*fC*fU*G*fC*A*G	518
18723	18707	mC.mU.G.mU.G.G.A.G.mC.A.A.mC.A-chol	519
	18708	P.mU.G.fU.fU.G.fC.fU.fC.fC.A.fC.A.G*fU*fU*G*A*fC*U	520
18724	18709	mU.G.A.mC.A.G.mC.A.A.A.G.A.A-chol	521
	18710	P.mU.fU.fC.fU.fU.fU.G.fC.fU.G.fU.fC.A*fC*A*A*G*A*G	522
18725	18711	A.mU.G.A.mC.A.A.A.A.mC.mC.A.A-chol	523
	18712	P.mU.fU.G.G.fU.fU.fU.fU.G.fU.fC.A.fU*A*G*A*fU*fU*G	524
18726	18713	G.A.G.A.mU.mU.mC.A.A.G.mU.mC.A-chol	525
	18714	P.mU.G.A.fC.fU.fU.G.A.A.fU.fC.fU.fC*fU*G*fC*A*G*G	526

[0693] 表5:利用hTGFB1 ori序列的基因表达抑制

[0694]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15732	CDS	954	527	CGCGGGACUAUCCACCU GCAAGACA	57.3%
15733	CDS	956	528	CGGGACUAUCCACCUGC AAGACUAA	38.2%
15734	CDS	957	529	GGGACUAUCCACCUGCA AGACUAUA	49.1%
15735	CDS	961	530	CUAUCCACCUGCAAGAC UAUCGACA	34.9%
15736	CDS	962	531	UAUCCACCUGCAAGACU AUCGACAA	39.4%
15737	CDS	964	532	UCCACCUGCAAGACUAU CGACAUGA	44.4%
15738	CDS	965	533	CCACCUGCAAGACUAUC GACAUGGA	53.3%
15739	CDS	966	534	CACCUGCAAGACUAUCG ACAUGGAA	52.8%
15740	CDS	967	535	ACCUGCAAGACUAUCGA CAUGGAGA	46.2%
15741	CDS	968	536	CCUGCAAGACUAUCGAC AUGGAGCA	48.1%
15742	CDS	1209	537	AAUGGUGGAAACCCACA ACGAAUA	36.7%
15743	CDS	1210	538	AUGGUGGAAACCCACAA	28.8%

[0695]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
				CGAAAUCA	
15744	CDS	1211	539	UGGUGGAAACCCACAAC GAAAUCUA	23.1%
15745	CDS	1212	540	GGUGGAAACCCACAACG AAAUCUAA	13.2%
15746	CDS	1213	541	GUGGAAACCCACAACGA AAUCUAUA	21.1%
15747	CDS	1214	542	UGGAAACCCACAACGAA AUCUAUGA	28.7%
15748	CDS	1215	543	GGAAACCCACAACGAAA UCUAUGAA	32.9%
15749	CDS	1216	544	GAAACCCACAACGAAAU CUAUGACA	41.5%
15750	CDS	1217	545	AAACCCACAACGAAAUC UAUGACAA	29.9%
15751	CDS	1218	546	AACCCACAACGAAAUCU AUGACAAA	16.4%
15752	CDS	1219	547	ACCCACAACGAAAUCUA UGACAAGA	23.3%
15753	CDS	1220	548	CCCACAACGAAAUCUAU GACAAGUA	37.5%
15754	CDS	1221	549	CCACAACGAAAUCUAUG ACAAGUUA	19.1%
15755	CDS	1222	550	CACAACGAAAUCUAUGA CAAGUUCA	14.4%
15756	CDS	1224	551	CAACGAAAUCUAUGACA AGUUCAAA	20.1%
15757	CDS	1225	552	AACGAAAUCUAUGACAA GUUCAAGA	18.3%
15758	CDS	1226	553	ACGAAAUCUAUGACAAG UUCAAGCA	23.2%
15759	CDS	1227	554	CGAAAUCUAUGACAAGU UCAAGCAA	29.0%
15760	CDS	1228	555	GAAAUCUAUGACAAGUU CAAGCAGA	15.6%
15761	CDS	1229	556	AAAUCUAUGACAAGUUC AAGCAGAA	32.3%
15762	CDS	1230	557	AAUCUAUGACAAGUUCA AGCAGAGA	36.1%
15763	CDS	1231	558	AUCUAUGACAAGUUCAA GCAGAGUA	30.6%
15764	CDS	1232	559	UCUAUGACAAGUUCAAG CAGAGUAA	24.9%
15765	CDS	1233	560	CUAUGACAAGUUCAAGC AGAGUACA	15.9%

[0696]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15766	CDS	1234	561	UAUGACAAGUUCAAGCA GAGUACAA	31.2%
15767	CDS	1235	562	AUGACAAGUUCAAGCAG AGUACACA	17.2%
15768	CDS	1236	563	UGACAAGUUCAAGCAGA GUACACAA	23.5%
15769	CDS	1237	564	GACAAGUUCAAGCAGAG UACACACA	24.5%
15770	CDS	1238	565	ACAAGUUCAAGCAGAGU ACACACAA	38.5%
15771	CDS	1240	566	AAGUUCAAGCAGAGUAC ACACAGCA	38.7%
15772	CDS	1241	567	AGUUCAAGCAGAGUACA CACAGCAA	34.3%
15773	CDS	1242	568	GUUCAAGCAGAGUACAC ACAGCAUA	20.8%
15774	CDS	1243	569	UUCAAGCAGAGUACACA CAGCAUAA	33.4%
15775	CDS	1244	570	UCAAGCAGAGUACACAC AGCAUAUA	19.6%
15776	CDS	1245	571	CAAGCAGAGUACACACA GCAUAUAA	25.5%
15777	CDS	1246	572	AAGCAGAGUACACACAG CAUAUAUA	12.8%
15778	CDS	1247	573	AGCAGAGUACACACAGC AUUAUAUA	27.6%
15779	CDS	1248	574	GCAGAGUACACACAGCA UAUAUAUA	15.9%
15780	CDS	1249	575	CAGAGUACACACAGCAU AUUAUAGA	24.1%
15781	CDS	1250	576	AGAGUACACACAGCAUA UAUAUGUA	22.6%
15782	CDS	1251	577	GAGUACACACAGCAUAU AUAUGUUA	26.7%
15783	CDS	1252	578	AGUACACACAGCAUAUA UAUGUUCA	66.6%
15784	CDS	1254	579	UACACACAGCAUAUAUA UGUUCUUA	33.6%
15785	CDS	1262	580	GCAUAUAUAUGUUCUUC AACACAUAA	40.4%
15786	CDS	1263	581	CAUAUAUAUGUUCUUCA ACACAUA	42.5%
15787	CDS	1264	582	AUAUAUAUGUUCUUCAA CACAUCAA	27.2%
15788	CDS	1265	583	UAUAUAUGUUCUUC AAC ACAUCAGA	23.2%

[0697]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15789	CDS	1266	584	AUAUAUGUUCUUAACA CAUCAGAA	35.5%
15790	CDS	1267	585	UAUAUGUUCUUAACAC AUCAGAGA	34.6%
15791	CDS	1268	586	AUAUGUUCUUAACACA UCAGAGCA	29.7%
15792	CDS	1269	587	UAUGUUCUUAACACAU CAGAGCUA	35.4%
15793	CDS	1270	588	AUGUUCUUAACACAUC AGAGCUCA	35.2%
15794	CDS	1335	589	GCUGCGUCUGCUGAGGC UCAAGUUA	28.0%
15795	CDS	1336	590	CUGCGUCUGCUGAGGCU CAAGUUA	32.1%
15796	CDS	1337	591	UGCGUCUGCUGAGGCUC AAGUUA	25.5%
15797	CDS	1338	592	GCGUCUGCUGAGGCUCA AGUUA	59.7%
15798	CDS	1339	593	CGUCUGCUGAGGCUCAA GUUA	52.8%
15799	CDS	1340	594	GUCUGCUGAGGCUCAAG UUA	47.9%
15800	CDS	1341	595	UCUGCUGAGGCUCAAGU UUA	49.8%
15801	CDS	1342	596	CUGCUGAGGCUCAAGUU AAAGUGA	50.7%
15802	CDS	1343	597	UGCUGAGGCUCAAGUUA AAAGUGGA	43.4%
15803	CDS	1344	598	GCUGAGGCUCAAGUUA AAGUGGAA	52.6%
15804	CDS	1345	599	CUGAGGCUCAAGUUA AGUGGAGA	73.3%
15805	CDS	1346	600	UGAGGCUCAAGUUA GUGGAGCA	58.0%
15806	CDS	1347	601	GAGGCUCAAGUUA UGGAGCAA	64.9%
15807	CDS	1348	602	AGGCUCAAGUUA GGAGCAGA	68.1%
15808	CDS	1349	603	GGCUCAAGUUA GAGCAGCA	73.8%
15809	CDS	1350	604	GCUCAAGUUA AGCAGCAA	78.8%
15810	CDS	1351	605	CUCAAGUUA GCAGCACA	76.6%
15811	CDS	1352	606	UCAAGUUA CAGCACGA	72.9%

[0698]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15812	CDS	1369	607	CAGCACGUGGAGCUGUA CCAGAAAA	69.8%
15813	CDS	1370	608	AGCACGUGGAGCUGUAC CAGAAUA	69.7%
15814	CDS	1371	609	GCACGUGGAGCUGUACC AGAAAUAA	73.3%
15815	CDS	1372	610	CACGUGGAGCUGUACCA GAAAUACA	55.0%
15816	CDS	1373	611	ACGUGGAGCUGUACCAG AAAUACAA	63.8%
15817	CDS	1374	612	CGUGGAGCUGUACCAGA AAUACAGA	85.7%
15818	CDS	1375	613	GUGGAGCUGUACCAGAA AUACAGCA	85.0%
15819	CDS	1376	614	UGGAGCUGUACCAGAAA UACAGCAA	82.5%
15820	CDS	1377	615	GGAGCUGUACCAGAAAU ACAGCAAA	43.1%
15821	CDS	1378	616	GAGCUGUACCAGAAAU CAGCAACA	58.5%
15822	CDS	1379	617	AGCUGUACCAGAAAUAC AGCAACAA	48.1%
15823	CDS	1380	618	GCUGUACCAGAAAUACA GCAACAAA	48.1%
15824	CDS	1381	619	CUGUACCAGAAAUACAG CAACAAUA	35.0%
15825	CDS	1382	620	UGUACCAGAAAUACAGC AACAAUUA	36.4%
15826	CDS	1383	621	GUACCAGAAAUACAGCA ACAAUUCA	24.6%
15827	CDS	1384	622	UACCAGAAAUACAGCAA CAAUUCCA	33.4%
15828	CDS	1385	623	ACCAGAAAUACAGCAAC AAUUCCUA	121.5%
15829	CDS	1386	624	CCAGAAAUACAGCAACA AUUCCUGA	62.1%
15830	CDS	1387	625	CAGAAAUACAGCAACAA UUCCUGGA	98.3%
15831	CDS	1390	626	AAAUACAGCAACAAUUC CUGGCGAA	36.6%
15832	CDS	1391	627	AAUACAGCAACAAUCC UGGCGAUA	39.5%
15833	CDS	1392	628	AUACAGCAACAAUCCU GGCGAUAA	40.0%
15834	CDS	1393	629	UACAGCAACAAUCCUG GCGAUACA	89.4%

[0699]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15835	CDS	1394	630	ACAGCAACAAUCCUGG CGAUACCA	62.3%
15836	CDS	1396	631	AGCAACAAUCCUGGCG AUACCUCA	41.0%
15837	CDS	1441	632	AGCGACUCGCCAGAGUG GUUAUCUA	31.2%
15838	CDS	1442	633	GCGACUCGCCAGAGUGG UUAUCUUA	46.2%
15839	CDS	1443	634	CGACUCGCCAGAGUGGU UAUCUUUA	46.8%
15840	CDS	1444	635	GACUCGCCAGAGUGGUU AUCUUUUA	50.6%
15841	CDS	1445	636	ACUCGCCAGAGUGGUUA UCUUUUGA	50.8%
15842	CDS	1446	637	CUCGCCAGAGUGGUUAU CUUUUGAA	71.8%
15843	CDS	1447	638	UCGCCAGAGUGGUUAUC UUUUGAUA	43.7%
15844	CDS	1448	639	CGCCAGAGUGGUUAUCU UUUGAUGA	42.1%
15845	CDS	1449	640	GCCAGAGUGGUUAUCUU UGAUGUA	31.0%
15846	CDS	1450	641	CCAGAGUGGUUAUCUUU UGAUGUCA	46.0%
15847	CDS	1451	642	CAGAGUGGUUAUCUUUU GAUGUCA	40.2%
15848	CDS	1452	643	AGAGUGGUUAUCUUUUG AUGUCACA	38.5%
15849	CDS	1453	644	GAGUGGUUAUCUUUUGA UGUCACCA	67.4%
15850	CDS	1454	645	AGUGGUUAUCUUUUGAU GUCACCGA	57.4%
15851	CDS	1455	646	GUGGUUAUCUUUUGAUG UCACCGGA	40.6%
15852	CDS	1456	647	UGGUUAUCUUUUGAUGU CACCGGAA	70.5%
15853	CDS	1457	648	GGUUAUCUUUUGAUGUC ACCGGAGA	82.8%
15854	CDS	1458	649	GUUAUCUUUUGAUGUCA CCGGAGUA	74.8%
15855	CDS	1459	650	UUAUCUUUUGAUGUCAC CGGAGUUA	86.8%
15856	CDS	1460	651	UAUCUUUUGAUGUCACC GGAGUUGA	76.5%
15857	CDS	1551	652	CAGCAGGGAUAACACAC UGCAAGUA	70.5%

[0700]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15858	CDS	1552	653	AGCAGGGAUAACACACU GCAAGUGA	60.5%
15859	CDS	1553	654	GCAGGGAUAACACACUG CAAGUGGA	43.5%
15860	CDS	1554	655	CAGGGAUAACACACUGC AAGUGGAA	56.3%
15861	CDS	1555	656	AGGGAUAACACACUGCA AGUGGACA	63.9%
15862	CDS	1556	657	GGGAUAACACACUGCAA GUGGACAA	66.9%
15863	CDS	1558	658	GAUAACACACUGCAAGU GGACAUC A	62.2%
15864	CDS	1559	659	AUAACACACUGCAAGUG GACAUCAA	40.5%
15865	CDS	1560	660	UAACACACUGCAAGUGG ACAUCAAA	57.9%
15866	CDS	1610	661	ACCUGGCCACCAUUCAU GGCAUGAA	69.4%
15867	CDS	1611	662	CCUGGCCACCAUUCAUG GCAUGAAA	49.1%
15868	CDS	1612	663	CUGGCCACCAUUCAUGG CAUGAACA	31.9%
15869	CDS	1705	664	CGAGCCUGGACACCAAC UAUUGCA	56.4%
15870	CDS	1706	665	GAGCCUGGACACCAAC UAUUGCUA	42.6%
15871	CDS	1707	666	AGCCUGGACACCAACU AUUGC UUA	29.8%
15872	CDS	1708	667	GCCUGGACACCAACUA UUGCUUCA	19.8%
15873	CDS	1709	668	CCCUGGACACCAACUAU UGCUUCA A	37.7%
15874	CDS	1710	669	CCUGGACACCAACUAUU GCUUCAGA	44.0%
15875	CDS	1711	670	CUGGACACCAACUAUUG CUUCAGCA	35.8%
15876	CDS	1712	671	UGGACACCAACUAUUGC UUCAGCUA	31.5%
15877	CDS	1713	672	GGACACCAACUAUUGCU UCAGCUCA	27.3%
15878	CDS	1714	673	GACACCAACUAUUGCUU CAGCUCCA	44.7%
15879	CDS	1715	674	ACACCAACUAUUGCUUC AGCUCCAA	44.9%
15880	CDS	1754	675	GCGUGCGGCAGCUGUAC AUUGACUA	23.9%

[0701]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15881	CDS	1755	676	CGUGCGGCAGCUGUACA UUGACUUA	18.3%
15882	CDS	1756	677	GUGCGGCAGCUGUACAU UGACUUCA	41.2%
15883	CDS	1757	678	UGCGGCAGCUGUACAUU GACUUCCA	26.4%
15884	CDS	1759	679	CGGCAGCUGUACAUUGA CUUCCGCA	28.0%
15885	CDS	1760	680	GGCAGCUGUACAUUGAC UUCCGCAA	22.8%
15886	CDS	1761	681	GCAGCUGUACAUUGACU UCCGCAAA	34.1%
15887	CDS	1762	682	CAGCUGUACAUUGACUU CCGCAAGA	36.3%
15888	CDS	1763	683	AGCUGUACAUUGACUUC CGCAAGGA	84.1%
15889	CDS	1849	684	UGCCCCUACAUUUGGAG CCUGGACA	93.0%
15890	CDS	1889	685	UCCUGGCCCUGUACAACC AGCAUAA	51.7%
15891	CDS	1890	686	CCUGGCCCUGUACAACCA GCAUAAA	71.9%
15892	CDS	1891	687	CUGGCCCUGUACAACCA GCAUAACA	36.1%
15893	CDS	1997	688	AGGUGGAGCAGCUGUCC AACAUGAA	60.9%
15894	3UTR	2115	689	CAUGGGGGCUGUAUUUA AGGACACA	57.2%
15895	3UTR	2155	690	CCUGGGGCCCCAUUAAA GAUGGAGA	86.0%
15896	3UTR	2156	691	CUGGGGCCCCAUUAAAG AUGGAGAA	73.3%
15897	3UTR	2157	692	UGGGGCCCCAUUAAAGA UGGAGAGA	68.8%
15898	3UTR	2158	693	GGGGCCCCAUUAAAGAU GGAGAGAA	65.8%
15899	3UTR	2159	694	GGGCCCCAUUAAAGAUG GAGAGAGA	42.7%
15900	3UTR	2160	695	GGCCCCAUUAAAGAUGG AGAGAGGA	34.4%
15901	3UTR	2161	696	GCCCCAUUAAAGAUGGA GAGAGGAA	56.0%
15902	3UTR	2162	697	CCCAUUAAGAUGGAG AGAGGACA	74.9%
15903	3UTR	2163	698	CCCAUUAAGAUGGAGA GAGGACUA	79.6%

[0702]

靶标基因 双链体ID	基因 区域	参考位 置	SEQ ID NO	hTGFB1 正义序列	%表达 0.025 nM 海拉细胞
15904	3UTR	2180	699	GAGGACUGCGGAUCUCU GUGUCAUA	98.3%
15905	3UTR	2275	700	CUCCUGCCUGUCUGCACU AUUCCUA	100.2%
15906	3UTR	2276	701	UCCUGCCUGUCUGCACU AUUCCUUA	103.8%
15907	3UTR	2277	702	CCUGCCUGUCUGCACUA UUCCUUA	110.4%
15908	3UTR	2278	703	CUGCCUGUCUGCACUAU UCCUUUGA	105.2%
15909	3UTR	2279	704	UGCCUGUCUGCACUAU CCUUUGCA	118.8%
15910	3UTR	2325	705	CAGUGGGGAACACUACU GUAGUAA	112.2%
15911	3UTR	2326	706	AGUGGGGAACACUACUG UAGUUAGA	107.7%
15912	3UTR	2327	707	GUGGGGAACACUACUGU AGUUAGAA	108.6%
15913	3UTR	2328	708	UGGGGAACACUACUGUA GUUAGAUA	N/A

[0703] 表6: 利用hTGFB2ori序列的基因表达抑制

[0704]

寡聚 核苷 酸 id	基因区域	参考 位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1545 1	5UTR/C DS	651	98%	UUUUAAAAAUGCACUACU GUGUGC	709
1545 2	CDS	654	102.2%	UAAAAAUGCACUACUGUG UGCUGA	710
1545 3	CDS	730	83.7%	GCAGCACACUCGAUAUGGA CCAGUU	711
1545 4	CDS	732	80.3%	AGCACACUCGAUAUGGACC AGUUCA	712
1545 5	CDS	733	79.6%	GCACACUCGAUAUGGACCA GUUCAU	713
1545 6	CDS	734	89.1%	CACACUCGAUAUGGACCAG UUCAUG	714
1545 7	CDS	735	87.8%	ACACUCGAUAUGGACCAGU UCAUGC	715
1545 8	CDS	736	95.3%	CACUCGAUAUGGACCAGUU CAUGCG	716

[0705]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
15459	CDS	847	103.8%	UCCCCCGGAGGUGAUUUCC AUCUA	717
15460	CDS	848	83.6%	CCCCCGGAGGUGAUUUCCA UCUAC	718
15461	CDS	851	72.2%	CCCGGAGGUGAUUUCCAUC UACAAC	719
15462	CDS	853	85.8%	CGGAGGUGAUUUCCAUCUA CAACAG	720
15463	CDS	855	67.1%	GAGGUGAUUUCCAUCUACA ACAGCA	721
15464	CDS	952	68.9%	ACUACGCCAAGGAGGUUUA CAAAAU	722
15465	CDS	963	81.1%	GAGGUUUACAAAAUAGACA UGCCGC	723
15466	CDS	1107	82.1%	UUCUACAGACCCUACUUCAG AAUUG	724
15467	CDS	1108	99.1%	UCUACAGACCCUACUUCAGA AUUGU	725
15468	CDS	1109	95.1%	CUACAGACCCUACUUCAGAA UUGUU	726
15469	CDS	1129	90.4%	UUGUUCGAUUUGACGUCUC AGCAAU	727
15470	CDS	1130	76.7%	UGUUCGAUUUGACGUCUCA GCAAUG	728
15471	CDS	1131	79.7%	GUUCGAUUUGACGUCUCAG CAAUGG	729
15472	CDS	1132	87.5%	UUCGAUUUGACGUCUCAGC AAUGGA	730
15473	CDS	1144	66.9%	UCUCAGCAAUGGAGAAGAA UGCUC	731
15474	CDS	1145	76.6%	CUCAGCAAUGGAGAAGAAU GCUUCC	732
15475	CDS	1147	88.9%	CAGCAAUGGAGAAGAAUGC UCCAA	733
15476	CDS	1162	84.5%	AUGCUUCCAAUUUGGUGAA AGCAGA	734
15477	CDS	1163	89.2%	UGCUCUCCAAUUUGGUGAAA GCAGAG	735
15478	CDS	1165	86.6%	CUUCCAAUUUGGUGAAAGC AGAGUU	736
15479	CDS	1177	61.2%	UGAAAGCAGAGUUCAGAGU CUUUCG	737
15480	CDS	1185	92.6%	GAGUUCAGAGUCUUUCGUU UGCAGA	738

[0706]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1548 1	CDS	1219	99.6%	CCAGAGUGCCUGAACAACG GAUUGA	739
1548 2	CDS	1224	94.0%	GUGCCUGAACAACGGAUUG AGCUAU	740
1548 3	CDS	1225	88.1%	UGCCUGAACAACGGAUUGA GCUAUA	741
1548 4	CDS	1228	59.3%	CUGAACAACGGAUUGAGCU AUAUCA	742
1548 5	CDS	1229	77.5%	UGAACAACGGAUUGAGCUA UAUCAG	743
1548 6	CDS	1230	61.5%	GAACAACGGAUUGAGCUAU AUCAGA	744
1548 7	CDS	1233	84.5%	CAACGGAUUGAGCUAUAUC AGAUUC	745
1548 8	CDS	1238	87.7%	GAUUGAGCUAUAUCAGAUU CUCAAG	746
1548 9	CDS	1239	78.7%	AUUGAGCUAUAUCAGAUUC UCAAGU	747
1549 0	CDS	1240	94.1%	UUGAGCUAUAUCAGAUUCU CAAGUC	748
1549 1	CDS	1247	92.6%	AUAUCAGAUUCUCAAGUCC AAAGAU	749
1549 2	CDS	1256	94.3%	UCUCAAGUCCAAAGAUUUA ACAUCU	750
1549 3	CDS	1259	99.1%	CAAGUCCAAAGAUUUAACA UCUCCA	751
1549 4	CDS	1286	87.4%	CCAGCGCUACAUCGACAGCA AAGUU	752
1549 5	CDS	1288	84.5%	AGCGCUACAUCGACAGCAA AGUUGU	753
1549 6	CDS	1289	60.1%	GCGCUACAUCGACAGCAAA GUUGUG	754
1549 7	CDS	1292	78.8%	CUACAUCGACAGCAAAGUU GUGAAA	755
1549 8	CDS	1331	80.1%	CGAAUGGCUCUCCUUCGAU GUAACU	756
1549 9	CDS	1353	62.4%	ACUGAUGCUGUUCAUGAAU GGCUUC	757
1550 0	CDS	1361	74.3%	UGUUCAUGAAUGGCUUCAC CAUAAA	758
1550 1	CDS	1362	75.1%	GUUCAUGAAUGGCUUCACC AUAAAAG	759
1550 2	CDS	1363	87.2%	UUCAUGAAUGGCUUCACCA UAAAGA	760

[0707]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1550 3	CDS	1364	70.4%	UCAUGAAUGGCUUCACCAU AAAGAC	761
1550 4	CDS	1365	100.7%	CAUGAAUGGCUUCACCAUA AAGACA	762
1550 5	CDS	1368	100.1%	GAAUGGCUUCACCAUAAAG ACAGGA	763
1550 6	CDS	1398	92.0%	GGAUUUAAAAUAAGCUUAC ACUGUC	764
1550 7	CDS	1399	83.2%	GAUUUAAAAUAAGCUUACA CUGUCC	765
1550 8	CDS	1415	85.6%	ACACUGUCCCUGCUGCACUU UUGUA	766
1550 9	CDS	1418	97.4%	CUGUCCCUGCUGCACUUUUG UACCA	767
1551 0	CDS	1420	59.1%	GUCCCUGCUGCACUUUUGU ACCAUC	768
1551 1	CDS	1421	73.7%	UCCCUGCUGCACUUUUGUAC CAUCU	769
1551 2	CDS	1422	79.5%	CCCUGCUGCACUUUUGUACC AUCUA	770
1551 3	CDS	1451	62.7%	UUACAUCAUCCCAAUAAA AGUGAA	771
1551 4	CDS	1452	76.0%	UACAUCAUCCCAAUAAA GUGAAG	772
1551 5	CDS	1470	44.7%	AGUGAAGAACUAGAAGCAA GAUUUG	773
1551 6	CDS	1472	75.6%	UGAAGAACUAGAAGCAAGA UUUGCA	774
1551 7	CDS	1474	96.8%	AAGAACUAGAAGCAAGAUU UGCAGG	775
1551 8	CDS	1475	94.3%	AGAACUAGAAGCAAGAUUU GCAGGU	776
1551 9	CDS	1476	63.3%	GAACUAGAAGCAAGAUUUG CAGGUA	777
1552 0	CDS	1480	65.9%	UAGAAGCAAGAUUUGCAGG UAUUGA	778
1552 1	CDS	1481	59.6%	AGAAGCAAGAUUUGCAGGU AUUGAU	779
1552 2	CDS	1482	56.0%	GAAGCAAGAUUUGCAGGUA UUGAUG	780
1552 3	CDS	1483	69.2%	AAGCAAGAUUUGCAGGUAU UGAUGG	781
1552 4	CDS	1484	64.5%	AGCAAGAUUUGCAGGUAU GAUGGC	782

[0708]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1552 5	CDS	1485	92.0%	GCAAGAUUUGCAGGUAUUG AUGGCA	783
1552 6	CDS	1486	101.7%	CAAGAUUUGCAGGUAUUGA UGGCAC	784
1552 7	CDS	1496	103.3%	AGGUUAUUGAUGGCACCUCC ACAUAU	785
1552 8	CDS	1503	102.3%	GAUGGCACCUCCACAUAUAC CAGUG	786
1552 9	CDS	1506	86.6%	GGCACCUCACAUUAUACCAG UGGUG	787
1553 0	CDS	1510	79.9%	CCUCCACAUAUACCAGUGGU GAUCA	788
1553 1	CDS	1511	44.9%	CUCCACAUAUACCAGUGGU GAUCAG	789
1553 2	CDS	1512	57.3%	UCCACAUAUACCAGUGGUG AUCAGA	790
1553 3	CDS	1517	64.9%	AUAUACCAGUGGUGAUCAG AAACU	791
1553 4	CDS	1518	90.8%	UAUACCAGUGGUGAUCAGA AAACUA	792
1553 5	CDS	1520	47.1%	UACCAGUGGUGAUCAGAAA ACUAUA	793
1553 6	CDS	1526	55.7%	UGGUGAUCAGAAAACUAUA AAGUCC	794
1553 7	CDS	1527	89.6%	GGUGAUCAGAAAACUAUAA AGUCCA	795
1553 8	CDS	1529	92.4%	UGAUCAGAAAACUAUAAAG UCCACU	796
1553 9	CDS	1531	87.2%	AUCAGAAAACUAUAAAGUC CACUAG	797
1554 0	CDS	1532	93.4%	UCAGAAAACUAUAAAGUCC ACUAGG	798
1554 1	CDS	1575	78.4%	ACCCACAUCUCCUGCUAAU GUUAU	799
1554 2	CDS	1576	84.6%	CCCCACAUCUCCUGCUAAUG UUAU	800
1554 3	CDS	1579	95.9%	CACAUCUCCUGCUAAUGUU AUUGCC	801
1554 4	CDS	1591	89.6%	UAAUGUUAUUGCCCUCCUA CAGACU	802
1554 5	CDS	1592	85.0%	AAUGUUAUUGCCCUCCUAC AGACUU	803
1554 6	CDS	1598	51.2%	AUUGCCCUCCUACAGACUUG AGUCA	804

[0709]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1554 7	CDS	1650	39.4%	GCUUUGGAUGCGGCCUAUU GCUUUA	805
1554 8	CDS	1652	82.3%	UUUGGAUGCGGCCUAUUGC UUUAGA	806
1554 9	CDS	1653	86.1%	UUGGAUGCGGCCUAUUGCU UUAGAA	807
1555 0	CDS	1655	80.0%	GGAUGCGGCCUAUUGCUUU AGAAAU	808
1555 1	CDS	1657	72.3%	AUGCGGCCUAUUGCUUUAG AAAUGU	809
1555 2	CDS	1658	72.2%	UGC GGCCUAUUGCUUUAGA AAUGUG	810
1555 3	CDS	1659	57.8%	GCGGCCUAUUGCUUUAGAA AUGUGC	811
1555 4	CDS	1660	83.4%	CGGCCUAUUGCUUUAGAAA UGUGCA	812
1555 5	CDS	1662	79.3%	GCCUAUUGCUUUAGAAAUG UGCAGG	813
1555 6	CDS	1663	86.3%	CCUAUUGCUUUAGAAAUGU GCAGGA	814
1555 7	CDS	1664	84.8%	CUAUUGCUUUAGAAAUGUG CAGGAU	815
1555 8	CDS	1665	71.1%	UAUUGCUUUAGAAAUGUGC AGGAUA	816
1555 9	CDS	1666	61.8%	AUUGCUUUAGAAAUGUGCA GGAUAA	817
1556 0	CDS	1667	84.9%	UUGCUUUAGAAAUGUGCAG GAUAAU	818
1556 1	CDS	1668	82.8%	UGC UUUAGAAAUGUGCAGG AUAAUU	819
1556 2	CDS	1670	69.8%	CUUUAGAAAUGUGCAGGAU AAUUGC	820
1556 3	CDS	1671	90.2%	UUUAGAAAUGUGCAGGAUA AUUGCU	821
1556 4	CDS	1672	68.6%	UUAGAAAUGUGCAGGAUAA UUGCUG	822
1556 5	CDS	1678	74.2%	AUGUGCAGGAUAAUUGCUG CCUACG	823
1556 6	CDS	1761	58.6%	GGGUACAAUGCCAACUUCU GUGCUG	824
1556 7	CDS	1767	86.3%	AAUGCCAACUUCUGUGCUG GAGCAU	825
1556 8	CDS	1782	83.7%	GCUGGAGCAUGCCCGUAUU UAUGGA	826

[0710]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
15569	CDS	1783	86.9%	CUGGAGCAUGCCCGUAUUU AUGGAG	827
15570	CDS	1786	90.5%	GAGCAUGCCCGUAUUUAUG GAGUUC	828
15571	CDS	1787	91.1%	AGCAUGCCCGUAUUUAUGG AGUUCA	829
15572	CDS	1788	68.0%	GCAUGCCCGUAUUUAUGGA GUUCAG	830
15573	CDS	1789	75.7%	CAUGCCCGUAUUUAUGGAG UUCAGA	831
15574	CDS	1796	88.9%	GUAUUUAUGGAGUUCAGAC ACUCAG	832
15575	CDS	1800	52.5%	UUAUGGAGUUCAGACACUC AGCACA	833
15576	CDS	1907	90.8%	AACCAUUCUCUACUACA GGCAA	834
15577	CDS	1924	70.2%	UUGGCAAAACACCCAAGAU UGAACA	835
15578	CDS	1925	77.5%	UGGCAAAACACCCAAGAU GAACAG	836
15579	CDS/3UTR	1973	91.1%	UUGCAAAUGCAGCUAAAAU UCUUGG	837
15580	3UTR	2020	70.1%	CAAUGAUGAUGAUAUAUGAU GAUGAC	838
15581	3UTR	2022	43.3%	AUGAUGAUGAUAUAUGAUGA UGACGA	839
15582	3UTR	2023	60.3%	UGAUGAUGAUAUAUGAUGAU GACGAC	840
15583	3UTR	2025	75.4%	AUGAUGAUAUAUGAUGAUGA CGACGA	841
15584	3UTR	2026	40.8%	UGAUGAUAUAUGAUGAUGAC GACGAC	842
15585	3UTR	2028	51.8%	AUGAUAUAUGAUGAUGACGA CGACAA	843
15586	3UTR	2029	59.1%	UGAUAUAUGAUGAUGACGAC GACAAC	844
15587	3UTR	2031	51.3%	AUAUAUGAUGAUGACGACGA CAACGA	845
15588	3UTR	2032	32.7%	UAAUGAUGAUGACGACGAC AACGAU	846
15589	3UTR	2034	33.8%	AUGAUGAUGACGACGACAA CGAUGA	847
15590	3UTR	2035	57.0%	UGAUGAUGACGACGACAAC GAUGAU	848

[0711]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1559 1	3UTR	2039	40.5%	GAUGACGACGACAACGAUG AUGCUU	849
1559 2	3UTR	2045	56.8%	GACGACAACGAUGAUGCUU GUAACA	850
1559 3	3UTR	2046	28.5%	ACGACAACGAUGAUGCUUG UAACAA	851
1559 4	3UTR	2065	44.7%	UAACAAGAAAACAUAAAGAG AGCCUU	852
1559 5	3UTR	2066	58.3%	AACAAGAAAACAUAAAGAGA GCCUUG	853
1559 6	3UTR	2067	62.9%	ACAAGAAAACAUAAAGAGAG CCUUGG	854
1559 7	3UTR	2072	38.1%	AAAACAUAAAGAGAGCCUUG GUUCAU	855
1559 8	3UTR	2073	44.6%	AAACAUAAAGAGAGCCUUGG UUCAUC	856
1559 9	3UTR	2079	53.6%	AAGAGAGCCUUGGUUCAUC AGUGUU	857
1560 0	3UTR	2081	33.2%	GAGAGCCUUGGUUCAUCAG UGUUA	858
1560 1	3UTR	2083	28.2%	GAGCCUUGGUUCAUCAGUG UAAAA	859
1560 2	3UTR	2110	46.5%	UUUUUGAAAAGGCGGUACU AGUUCA	860
1560 3	3UTR	2116	56.1%	AAAAGGCGGUACUAGUUCA GACACU	861
1560 4	3UTR	2117	60.9%	AAAGGCGGUACUAGUUCAG ACACUU	862
1560 5	3UTR	2136	76.8%	ACACUUUGGAAGUUUGUGU UCUGUU	863
1560 6	3UTR	2137	29.5%	CACUUUGGAAGUUUGUGUU CUGUUU	864
1560 7	3UTR	2140	62.6%	UUUGGAAGUUUGUGUUCUG UUUGUU	865
1560 8	3UTR	2145	50.7%	AAGUUUGUGUUCUGUUUGU UAAAAC	866
1560 9	3UTR	2147	62.9%	GUUUGUGUUCUGUUUGUUA AACUG	867
1561 0	3UTR	2148	59.7%	UUUGUGUUCUGUUUGUUA AACUGG	868
1561 1	3UTR	2149	50.3%	UUGUGUUCUGUUUGUUA ACUGGC	869
1561 2	3UTR	2150	49.8%	UGUGUUCUGUUUGUUA CUGGCA	870

[0712]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1561 3	3UTR	2152	55.2%	UGUUCUGUUUGUUAAAACU GGCAUC	871
1561 4	3UTR	2153	82.2%	GUUCUGUUUGUUAAAACUG GCAUCU	872
1561 5	3UTR	2154	70.0%	UUCUGUUUGUUAAAACUGG CAUCUG	873
1561 6	3UTR	2155	45.5%	UCUGUUUGUUAAAACUGGC AUCUGA	874
1561 7	3UTR	2156	54.9%	CUGUUUGUUAAAACUGGCA UCUGAC	875
1561 8	3UTR	2189	40.4%	AGUUGAAGGCCUUAUUCUA CAUUUC	876
1561 9	3UTR	2190	34.1%	GUUGAAGGCCUUAUUCUAC AUUUCA	877
1562 0	3UTR	2207	91.3%	ACAUUUCACCUACUUUGUA AGUGAG	878
1562 1	3UTR	2265	60.9%	AAUAAACACUGGAAGAAUU UAUUAG	879
1562 2	3UTR	2267	36.4%	UAAACACUGGAAGAAUUUA UUAGUG	880
1562 3	3UTR	2295	40.6%	AUUAUGUGAACAACGACAA CAACAA	881
1562 4	3UTR	2296	33.6%	UUAUGUGAACAACGACAAC ACAAC	882
1562 5	3UTR	2297	32.7%	UAUGUGAACAACGACAACA ACAACA	883
1562 6	3UTR	2298	40.8%	AUGUGAACAACGACAACAA CAACAA	884
1562 7	3UTR	2299	38.5%	UGUGAACAACGACAACAAC ACAAC	885
1562 8	3UTR	2301	84.2%	UGAACAACGACAACAACAA CAACAA	886
1562 9	3UTR	2302	43.2%	GAACAACGACAACAACAAC ACAAC	887
1563 0	3UTR	2304	57.8%	ACAACGACAACAACAACAAC AACAA	888
1563 1	3UTR	2305	44.3%	CAACGACAACAACAACAACA ACAAC	889
1563 2	3UTR	2308	38.7%	CGACAACAACAACAACAACA ACAAA	890
1563 3	3UTR	2309	37.4%	GACAACAACAACAACAACA ACAAAC	891
1563 4	3UTR	2314	73.5%	CAACAACAACAACAACAAC AGGAA	892

[0713]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1563 5	3UTR	2315	54.2%	AACAACAACAACAAC AGGAAA	893
1563 6	3UTR	2389	30.7%	CUUGAUUUUCUGUAUUGC UAUGCA	894
1563 7	3UTR	2435	16.0%	ACUCUUAGAGUUAACAGUG AGUUAU	895
1563 8	3UTR	2445	18.4%	UUAACAGUGAGUUAUUUAU UGUGUG	896
1563 9	3UTR	2471	36.3%	UACUAUAUAAUGAACGUUU CAUUGC	897
1564 0	3UTR	2472	73.3%	ACUAUAUAAUGAACGUUUC AUUGCC	898
1564 1	3UTR	2484	63.4%	ACGUUUCAUUGCCCUUGGA AAAUAA	899
1564 2	3UTR	2488	65.4%	UUCAUUGCCCUUGGAAAAU AAACA	900
1564 3	3UTR	2493	39.3%	UGCCCUUGGAAAAUAAAAC AGGUGU	901
1564 4	3UTR	2519	66.7%	UAAAGUGGAGACCAAUAC UUUGCC	902
1564 5	3UTR	2520	40.1%	AAAGUGGAGACCAAUACU UUGCCA	903
1564 6	3UTR	2526	40.9%	GAGACCAAUACUUUGCCA GAAACU	904
1564 7	3UTR	2527	41.5%	AGACCAAUACUUUGCCAG AAACUC	905
1564 8	3UTR	2528	47.6%	GACCAAUACUUUGCCAGA AACUCA	906
1564 9	3UTR	2529	47.6%	ACCAAUACUUUGCCAGAA ACUCAU	907
1565 0	3UTR	2530	31.9%	CCAAUACUUUGCCAGAAA CUCAUG	908
1565 1	3UTR	2531	29.0%	CAAUACUUUGCCAGAAAC UCAUGG	909
1565 2	3UTR	2537	78.0%	CUUUGCCAGAAACUCAUGG AUGGCU	910
1565 3	3UTR	2538	52.4%	UUUGCCAGAAACUCAUGGA UGGCUU	911
1565 4	3UTR	2540	59.7%	UGCCAGAAACUCAUGGAUG GCUUAA	912
1565 5	3UTR	2541	45.1%	GCCAGAAACUCAUGGAUGG CUUAAG	913
1565 6	3UTR	2542	42.1%	CCAGAAACUCAUGGAUGGC UUAAGG	914

[0714]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
15657	3UTR	2543	76.9%	CAGAAACUCAUGGAUGGCU UAAGGA	915
15658	3UTR	2544	29.0%	AGAAACUCAUGGAUGGCUU AAGGAA	916
15659	3UTR	2547	45.2%	AACUCAUGGAUGGCUUAAG GAACUU	917
15660	3UTR	2560	38.4%	CUUAAGGAACUUGAACUCA AACGAG	918
15661	3UTR	2561	33.3%	UUAAGGAACUUGAACUCAA ACGAGC	919
15662	3UTR	2562	31.9%	UAAGGAACUUGAACUCAAA CGAGCC	920
15663	3UTR	2563	44.5%	AAGGAACUUGAACUCAAAC GAGCCA	921
15664	3UTR	2564	90.1%	AGGAACUUGAACUCAAACG AGCCAG	922
15665	3UTR	2566	64.4%	GAACUUGAACUCAAACGAG CCAGAA	923
15666	3UTR	2623	32.5%	AAGUGAGUUAUUAUAUGAC CGAGAA	924
15667	3UTR	2681	34.0%	UGUUAUGUAUCAGCUGCCU AAGGAA	925
15668	3UTR	2791	59.0%	UUUAAUUGUAAAUGGUUCU UUGUCA	926
15669	3UTR	2792	56.3%	UUAAUUGUAAAUGGUUCUU UGUCAG	927
15670	3UTR	2793	46.8%	UAAUUGUAAAUGGUUCUUU GUCAGU	928
15671	3UTR	2795	53.2%	AUUGUAAAUGGUUCUUUGU CAGUUU	929
15672	3UTR	2798	33.1%	GUAAAUGGUUCUUUGUCAG UUUAGU	930
15673	3UTR	2809	32.8%	UUUGUCAGUUUAGUAAACC AGUGAA	931
15674	3UTR	2813	40.9%	UCAGUUUAGUAAACCAGUG AAUGU	932
15675	3UTR	2816	38.1%	GUUUAGUAAACCAGUGAAA UGUUGA	933
15676	3UTR	2840	59.4%	AAAUGUUUUGACAUGUACU GGUCAA	934
15677	3UTR	2957	77.9%	UGGAUAUAGAAGCCAGCAU AAUUGA	935
15678	3UTR	2958	74.1%	GGAUUAUAGAAGCCAGCAUA AUUGAA	936

[0715]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
15679	3UTR	2959	52.4%	GAUUAAGAAGCCAGCAUAA UUGAAA	937
15680	3UTR	2963	49.9%	UAGAAGCCAGCAUAAUUGA AAACAC	938
15681	3UTR	2964	45.3%	AGAAGCCAGCAUAAUUGAA AACACA	939
15682	3UTR	2966	45.5%	AAGCCAGCAUAAUUGAAAA CACAUC	940
15683	3UTR	3137	60.5%	ACAAAUGUAUGUUUCUUUU AGCUGG	941
15684	3UTR	3138	63.6%	CAAAUGUAUGUUUCUUUUA GCUGGC	942
15685	3UTR	3142	58.4%	UGUAUGUUUCUUUUAGCUG GCCAGU	943
15686	3UTR	3144	56.3%	UAUGUUUCUUUUAGCUGGC CAGUAC	944
15687	3UTR	3145	52.1%	AUGUUUCUUUUAGCUGGCC AGUACU	945
15688	3UTR	3147	74.6%	GUUUCUUUUAGCUGGCCAG UACUUU	946
15689	3UTR	3150	70.4%	UCUUUUAGCUGGCCAGUAC UUUUGA	947
15690	3UTR	3154	61.7%	UUAGCUGGCCAGUACUUUU GAGUAA	948
15691	3UTR	3156	52.3%	AGCUGGCCAGUACUUUUGA GUAAAG	949
15692	3UTR	3157	72.2%	GCUGGCCAGUACUUUUGAG UAAAGC	950
15693	3UTR	3158	62.4%	CUGGCCAGUACUUUUGAGU AAAGCC	951
15694	3UTR	3180	49.0%	GCCCCUAUAGUUUGACUUG CACUAC	952
15695	3UTR	3182	43.9%	CCCUAUAGUUUGACUUGCA CUACAA	953
15696	3UTR	3183	35.2%	CCUAUAGUUUGACUUGCAC UACAAA	954
15697	3UTR	3184	38.1%	CUAUAGUUUGACUUGCACU ACAAAU	955
15698	3UTR	3185	73.3%	UAUAGUUUGACUUGCACUA CAAAUG	956
15699	3UTR	3256	86.3%	UUCAUUAUUAUGACAUAAAG CUACCU	957
15700	3UTR	3258	61.6%	CAUUAUUAUGACAUAAAGCU ACCUGG	958

[0716]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1570 1	3UTR	3342	66.0%	UUCAUCUCCAAGCAUCAU UACUAA	959
1570 2	3UTR	3346	67.3%	UCUCCAAGCAUCAUUACU AACCAA	960
1570 3	3UTR	3358	63.6%	CAUUACUAACCAAGUCAGA CGUUAA	961
1570 4	3UTR	3396	71.8%	UAGGAAAAGGAGGAAUGUU AUAGAU	962
1570 5	3UTR	3550	69.1%	UUGUUAUUACAAAGAGGAC ACUUCA	963
1570 6	3UTR	3657	72.3%	GGGGAAAAAAGUCCAGGUC AGCAUA	964
1570 7	3UTR	3671	79.7%	AGGUCAGCAUAAGUCAUUU UGUGUA	965
1570 8	3UTR	3779	57.5%	UUUCUUUCCUCUGAGUGAG AGUUUAU	966
1570 9	3UTR	3783	62.6%	UUUCCUCUGAGUGAGAGUU AUCUAU	967
1571 0	3UTR	3932	61.3%	UAAAAUUAAUAGGCAAAG CAAUGG	968
1571 1	3UTR	3934	44.3%	AAAAUUAAUAGGCAAAGCA AUGGAA	969
1571 2	3UTR	4034	68.7%	UUUUUUGGAAUUUCCUGAC CAUUAA	970
1571 3	3UTR	4058	50.6%	AUUAAGAAUUGGAUUUGC AAGUUU	971
1571 4	3UTR	4120	69.8%	UAAACAGCCCUUGUGUUGG AUGUAA	972
1571 5	3UTR	4147	39.5%	CAAUCCAGAUUUGAGUGU GUGUUG	973
1571 6	3UTR	4148	62.2%	AAUCCAGAUUUGAGUGUG UGUUGA	974
1571 7	3UTR	4152	34.2%	CCAGAUUUGAGUGUGUGUU GAUUUAU	975
1571 8	3UTR	4273	38.0%	GUCUUUCCUCAUGAAUGCA CUGAUA	976
1571 9	3UTR	4460	48.5%	UAUUUUUGUGUUAUCAGC AGUACA	977
1572 0	3UTR	4482	37.1%	ACAAUUUGAUCGUUGGCAU GGUUAA	978
1572 1	3UTR	4580	60.1%	GUUUUUGUGGUGCUCUAGU GGUAAA	979
1572 2	3UTR	4583	50.6%	UUUGUGGUGCUCUAGUGGU AAAUAA	980

[0717]

寡聚核苷酸 id	基因区域	参考位置	%表达 A549 0.1 nM	25-mer 正义链 (SS 的 25 位, 被 A 替代)	SEQ ID NO
1572 3	3UTR	4584	42.1%	UUGUGGUGCUCUAGUGGUA AAUAAA	981
1572 4	3UTR	4642	91.3%	UCAGUACCAUCAUCGAGUC UAGAAA	982
1572 5	3UTR	4737	90.4%	UUCUCCCUUAAGGACAGUC ACUUCA	983
1572 6	3UTR	4751	94.6%	CAGUCACUUCAGAAGUCAU GCUUUA	984
1572 7	3UTR	4753	87.2%	GUCACUUCAGAAGUCAUGC UUUAAA	985
1572 8	3UTR	4858	70.2%	GUAAUUGUUUGAGAUUUAG UUUCCA	986
1572 9	3UTR	4963	81.2%	CGCCAGGGCCAAAAGAACU GGUCUA	987
1573 0	3UTR	5177	81.4%	CCAGACUCCUCAACGAGUU GCCAA	988

[0718] 表7:hTGFB2 sd-rxRNA

靶标基因 双链体ID	hTGFB2 单链ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
18570	17560	mU.A.mU.mU.mU.A.mU.mU.G.mU.G.mU.A.C hl	989
	17562	P.mU.A.fC.A.fC.A.A.fU.A.A.A.fU.A*A*fC*fU *fC*A*C	990
18571	17561	mU.mU.A.mU.mU.mU.A.mU.mU.G.mU.G.mU. A.Chl	991
	17562	P.mU.A.fC.A.fC.A.A.fU.A.A.A.fU.A*A*fC*fU *fC*A*C	992
18572	17563	A.mU.mC.A.G.mU.G.mU.mU.A.A.A.A.Chl	993
	17565	P.mU.fU.fU.fU.A.A.fC.A.fC.fU.G.A.fU*G*A* A*fC*fC*A	994
18573	17564	mC.A.mU.mC.A.G.mU.G.mU.mU.A.A.A.A.Chl	995
	17565	P.mU.fU.fU.fU.A.A.fC.A.fC.fU.G.A.fU*G*A* A*fC*fC*A	996
18574	17566	A.mU.G.G.mC.mU.mU.A.A.G.G.A.A.Chl	997
	17568	P.mU.fU.fC.fC.fU.fU.A.A.G.fC.fC.A.fU*fC*fC *A*fU*G*A	998
18575	17567	G.A.mU.G.G.mC.mU.mU.A.A.G.G.A.A.Chl	999
	17568	P.mU.fU.fC.fC.fU.fU.A.A.G.fC.fC.A.fU*fC*fC *A*fU*G*A	1000

[0719]

[0720]

靶标基因 双链体ID	hTGFB2 单链ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
18576	17569	mU.mU.G.mU.G.mU.mU.mC.mU.G.mU.mU.A. Chl	1001
	17571	P.mU.A.A.fC.A.G.A.A.fC.A.fC.A.A*A*fC*fU* fU*fC*C	1002
18577	17570	mU.mU.mU.G.mU.G.mU.mU.mC.mU.G.mU.m U.A.Chl	1003
	17571	P.mU.A.A.fC.A.G.A.A.fC.A.fC.A.A*A*fC*fU* fU*fC*C	1004
18578	17572	A.A.A.mU.A.mC.mU.mU.mU.G.mC.mC.A.Chl	1005
	17574	P.mU.G.G.fC.A.A.A.G.fU.A.fU.fU.fU*G*G*fU* *fC*fU*C	1006
18579	17573	mC.A.A.A.mU.A.mC.mU.mU.mU.G.mC.mC.A. Chl	1007
	17574	P.mU.G.G.fC.A.A.A.G.fU.A.fU.fU.fU*G*G*fU* *fC*fU*C	1008
18580	17575	mC.mU.mU.G.mC.A.mC.mU.A.mC.A.A.A.Chl	1009
	17577	P.mU.fU.fU.G.fU.A.G.fU.G.fC.A.A.G*fU*fC* A*A*A*C	1010
18581	17576	A.mC.mU.mU.G.mC.A.mC.mU.A.mC.A.A.A.C hl	1011
	17577	P.mU.fU.fU.G.fU.A.G.fU.G.fC.A.A.G*fU*fC* A*A*A*C	1012
18582	17578	G.A.A.mU.mU.mU.A.mU.mU.A.G.mU.A.Chl	1013
	17580	P.mU.A.fC.fU.A.A.fU.A.A.A.fU.fU.fC*fU*fU*f C*fC*A*G	1014
18583	17579	A.G.A.A.mU.mU.mU.A.mU.mU.A.G.mU.A.Chl	1015
	17580	P.mU.A.fC.fU.A.A.fU.A.A.A.fU.fU.fC*fU*fU*f C*fC*A*G	1016
18584	17581	mU.mU.G.mC.A.mC.mU.A.mC.A.A.A.A.Chl	1017
	17583	P.mU.fU.fU.fU.G.fU.A.G.fU.G.fC.A.A*G*fU*f C*A*A*A	1018
18585	17582	mC.mU.mU.G.mC.A.mC.mU.A.mC.A.A.A.A.C hl	1019
	17583	P.mU.fU.fU.fU.G.fU.A.G.fU.G.fC.A.A*G*fU*f C*A*A*A	1020
18586	17584	A.mU.A.A.A.A.mC.A.G.G.mU.G.A.Chl	1021
	17586	P.mU.fC.A.fC.fC.fU.G.fU.fU.fU.fU.A.fU*fU*f U*fU*fC*fC*A	1022
18587	17585	A.A.mU.A.A.A.A.mC.A.G.G.mU.G.A.Chl	1023
	17586	P.mU.fC.A.fC.fC.fU.G.fU.fU.fU.fU.A.fU*fU*f U*fU*fC*fC*A	1024
18588	17587	G.A.mC.A.A.mC.A.A.mC.A.A.mC.A.Chl	1025
	17588	P.mU.G.fU.fU.G.fU.fU.G.fU.fU.G.fU.fC*G*fU *fU*G*fU*U	1026
18589	17589	A.mU.G.mC.mU.mU.G.mU.A.A.mC.A.A.Chl	1027

[0721]

靶标基因 双链体ID	hTGFB2 单链ID	sd-rxRNA序列	SEQ ID NO
	17590	P.mU.fU.G.fU.fU.A.fC.A.A.G.fC.A.fU*fC*A*f U*fC*G*U	1028
18590	17591	mC.A.G.A.A.A.mC.mU.mC.A.mU.G.A.Chl	1029

[0722]

靶标基因双链 体ID	hTGFβ2 单链 ID	sd-rxRNA 序列	SEQ ID NO
	17592	P.mU.fc.A.fU.G.A.G.fU.fU.fU.fc.fU.G*G*fc*A*A*A*G	1030
18591	17593	G.mU.A.mU.mU.G.mC.mU.A.mU.G.mC.A.Chl	1031
	17594	P.mU.G.fc.A.fU.A.G.fc.A.A.fU.A.fc*A*G*A*A*A*A	1032
18592	17595	mC.mC.A.G.A.A.A.mC.mU.mC.A.mU.A.Chl	1033
	17596	P.mU.A.fU.G.A.G.fU.fU.fU.fc.fU.G.G*fc*A*A*A*G*U	1034
18593	17597	A.mC.mU.mC.A.A.A.mC.G.A.G.mC.A.Chl	1035
	17598	P.mU.G.fc.fU.fc.G.fU.fU.fU.G.A.G.fU*fU*fc*A*A*G*U	1036
18594	17599	A.mU.A.mU.G.A.mC.mC.G.A.G.A.A.Chl	1037
	17600	P.mU.fU.fc.fU.fc.G.G.fU.fc.A.fU.A.fU*A*A*fU*A*A*C	1038
18595	17601	mC.G.A.mC.G.A.mC.A.A.mC.G.A.A.Chl	1039
	17602	P.mU.fU.fc.G.fU.fU.G.fU.fc.G.fU.fc.G*fU*fc*A*fU*fc*A	1040
18596	17603	G.mU.A.A.A.mC.mC.A.G.mU.G.A.A.Chl	1041
	17604	P.mU.fU.fc.A.fc.fU.G.G.fU.fU.fU.A.fc*fU*A*A*A*fc*U	1042
18597	17605	mU.mU.G.mU.mC.A.G.mU.mU.mU.A.G.A.Chl	1043
	17606	P.mU.fc.fU.A.A.A.fc.fU.G.A.fc.A.A*A*G*A*A*fc*C	1044
18598	17607	mU.mC.A.mU.mC.A.G.mU.G.mU.mU.A.A.Chl	1045
	17608	P.mU.fU.A.A.fc.A.fc.fU.G.A.fU.G.A*A*fc*fc*A*A*G	1046
18599	17609	A.A.mC.mU.mC.A.A.A.mC.G.A.G.A.Chl	1047
	17610	P.mU.fc.fU.fc.G.fU.fU.fU.G.A.G.fU.fU*fc*A*A*G*fU*U	1048
18600	17611	mC.G.A.mC.A.A.mC.A.A.mC.A.A.A.Chl	1049
	17612	P.mU.fU.fU.G.fU.fU.G.fU.fU.fU.fc.G*fU*fU*G*fU*fU*C	1050
18601	17613	A.mC.G.A.mC.A.A.mC.G.A.mU.G.A.A.Chl	1051
	17614	P.mU.fc.A.fU.fc.G.fU.fU.G.fU.fc.G.fU*fc*G*fU*fc*A*U	1052
18602	17615	G.mC.mU.G.mC.mC.mU.A.A.G.G.A.A.Chl	1053
	17616	P.mU.fU.fc.fU.fU.A.G.G.fc.A.G.fc*fU*G*A*fU*A*C	1054
18603	17617	A.mU.mU.mC.mU.A.mC.A.mU.mU.mU.mC.A.Chl	1055
	17618	P.mU.G.A.A.A.fU.G.fU.A.G.A.A.fU*A*A*G*G*fc*C	1056
18604	17619	G.mU.G.mU.G.mU.mU.G.A.mU.mU.A.A.Chl	1057
	17620	P.mU.fU.A.A.fU.fc.A.A.fc.A.fc.A.fc*A*fc*fU*fc*A*A	1058
大鼠 TGFβ2 sd-rxRNA			
	18604	mC.G.G.mU.G.A.mC.A.A.mU.G.A.A-chol	1061
	18605	mU.fU.fc.A.fU.fU.G.fU.fc.A.fc.fc.G*fU*G*A*fU*fU*U	1062
18679	18606	mU.mU.G.mU.mC.mU.mC.G.G.mU.A.mU.A-chol	1063
	18607	mU.A.fU.A.fc.fc.G.A.G.A.fc.A.A*A*G*G*G*A*A	1064
18680	18608	G.A.G.mU.mU.G.mU.A.mU.G.mU.A.A-chol	1065
	18609	mU.fU.A.fc.A.fU.A.fc.A.A.fc.fU.fc*fc*A*fc*fU*G*A	1066
18681	18610	A.mU.mU.mU.G.mU.mU.A.G.mU.G.mU.A-chol	1067
	18611	mU.A.fc.A.fc.fU.A.A.fc.A.A.A.fU*fU*fc*fU*fU*fc*C	1068
18682	18612	G.mC.A.A.G.mU.mC.mU.G.A.G.A.A-chol	1069
	18613	mU.fU.fc.fU.fc.A.G.A.fc.fU.fU.G.fc*fU*fc*A*G*fU*U	1070
18683	18614	A.A.A.mU.mC.A.mC.G.G.mU.G.A.A-chol	1071
	18615	mU.fU.fc.A.fc.fc.G.fU.G.A.fU.fU.fU*fU*fc*A*fU*fc*C	1072
18684	18616	A.A.A.mU.G.mC.A.G.mC.mU.A.A.A-chol	1073
	18617	mU.fU.fU.A.G.fc.fU.G.fc.A.fU.fU*fU*fc*A*A*G*A	1074
18685	18618	mC.mU.mU.G.G.A.A.A.mU.A.A.A-chol	1075
	18619	mU.fU.fU.A.fU.fU.fU.fU.fc.A.A.G*G*G*fc*A*A*U	1076
18686	18620	mC.mC.mU.mU.mU.G.A.A.mU.A.A.A-chol	1077
	18621	mU.fU.fU.A.fU.fU.fU.fc.A.A.G*fU*A*fc*fU*G*G	1078
18687	18622	A.A.mC.A.mC.A.mC.mU.G.mC.A.A.A-chol	1079
	18623	mU.fU.fU.G.fc.A.G.fU.fU.G.fU.fU*fU*fU*fc*A*fU*C	1080
18688	18624	A.A.A.mC.A.mC.A.mC.mU.G.mC.A-chol	1081

[0723]

靶标基因双链 体ID	hTGFβ2 单链 ID	sd-rxRNA 序列	SEQ ID NO
	18625	mU.G.fc.A.G.fU.G.fU.fU.fU.fU*fU*fc*A*fU*fc*A*U	1082
18689	18626	G.A.A.G.G.mC.mC.mU.G.mU.mU.A.A-chol	1083
	18627	mU.fU.A.A.fc.A.G.G.fc.fU.fU.fc*fU*G*G*A*fc*A	1084
18690	18628	mU.A.mU.mU.G.mC.mU.mC.mU.G.mC.A.A-chol	1085
	18629	mU.fU.G.fc.A.G.A.G.fc.A.A.fU.A*fc*A*G*A*G*G	1086

[0724] 表8:hSPP1 sd-rxRNA

[0725]

靶标基因双链 体ID	hSPP1 单链 ID	sd-rxRNA 序列	SEQ ID NO
18538	17430	G.A.mU.G.A.A.mU.mC.mU.G.A.mU.A.Chl	1087
	17432	P.mU.A.fU.fC.A.G.A.fU.fU.fC.A.fU.fC*A*G*A*A*fU*G	1088
18539	17431	mU.G.A.mU.G.A.A.mU.mC.mU.G.A.mU.A.Chl	1089
	17432	P.mU.A.fU.fC.A.G.A.fU.fU.fC.A.fU.fC*A*G*A*A*fU*G	1090
18540	17433	A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.mC.A.Chl	1091
	17435	P.mU.G.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU*fC*A*fC*fU*G*fC	1092
18541	17434	G.A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.mC.A.Chl	1093
	17435	P.mU.G.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU*fC*A*fC*fU*G*fC	1094
18542	17436	G.mU.G.A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.AChl	1095
	17438	P.mU.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU.fC.A.fC*fU*G*fC*A*A*fU	1096
18543	17437	A.G.mU.G.A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.A.Chl	1097
	17438	P.mU.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU.fC.A.fC*fU*G*fC*A*A*fU	1098
18544	17439	A.A.mU.mU.mU.mC.G.mU.A.mU.mU.mU.A.Chl	1099
	17441	P.mU.A.A.A.fU.A.fC.G.A.A.A.fU.fU*fU*fC*A*G*G*fU	1100
18545	17440	A.A.A.mU.mU.mU.mC.G.mU.A.mU.mU.mU.A.Chl	1101
	17441	P.mU.A.A.A.fU.A.fC.G.A.A.A.fU.fU*fU*fC*A*G*G*fU	1102
18546	17442	mC.A.mC.A.G.mC.mC.A.mU.G.A.A.A.Chl	1103
	17444	P.mU.fU.fU.C.A.fU.G.G.fC.fU.G.fU.G*A*A*A*fU*fU*fC	1104
18547	17443	mU.mC.A.mC.A.G.mC.mC.A.mU.G.A.A.A.Chl	1105
	17444	P.mU.fU.fU.C.A.fU.G.G.fC.fU.G.fU.G*A*A*A*fU*fU*fC	1106
18548	17445	G.A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.A.Chl	1107
	17447	P.mU.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU.fC*A*fC*fU*G*fC*A	1108
18549	17446	mU.G.A.mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.A.Chl	1109
	17447	P.mU.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A.fU.fC*A*fC*fU*G*fC*A	1110
18550	17448	mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.mC.mC.mU.A.Chl	1111
	17450	P.mU.A.G.G.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A*fU*fC*A*fC*U	1112
18551	17449	mU.mU.mU.G.mC.mU.mU.mU.mU.G.mC.mC.mU.A.Chl	1113
	17450	P.mU.A.G.G.fC.A.A.A.A.G.fC.A.A.A*fU*fC*A*fC*U	1114
18552	17451	mU.mU.mU.mC.mU.mC.A.G.mU.mU.mU.A.A.Chl	1115
	17452	P.mU.fU.A.A.A.fC.fU.G.A.G.A.A.A*G*A*A*G*fC*A	1116
18553	17453	mU.mU.G.mC.A.mU.mU.mU.A.G.mU.mC.A.Chl	1117
	17454	P.mU.G.A.fC.fU.A.A.A.fU.G.fC.A.A.A*G*fU*G*A*G	1118
18554	17455	A.mC.mU.mU.mU.G.mC.A.mU.mU.mU.A.A.Chl	1119
	17456	P.mU.fU.A.A.A.fU.G.fC.A.A.A.G.fU*G*A*G*A*A	1120
18555	17457	A.mU.mU.mU.A.G.mU.mC.A.A.A.A.A.Chl	1121
	17458	P.mU.fU.fU.fU.fU.G.A.fC.fU.A.A.A.fU*G*fC*A*A*A*G	1122
18556	17459	mU.mU.mC.mU.mU.mU.mC.mU.mC.A.G.mU.A.Chl	1123
	17460	P.mU.A.fC.fU.G.A.G.A.A.A.G.A.A*G*fC*A*fU*fU*fU	1124
18557	17461	mU.mC.mU.mU.mU.mC.mU.mC.A.G.mU.mU.A.Chl	1125
	17462	P.mU.A.A.fC.fU.G.A.G.A.A.A.G.A.A*G*fC*A*fU*fU	1126

[0726]

18558	17463	G.A.A.G.A.G.A.A.mC.A.mU.A.Chl	1127
	17464	P.mU.A.fU.G.fU.fU.fC.fU.fU.fU.fC*A*fU*fU*fU*fU*G	1128
18559	17465	mC.mU.mU.mU.G.mC.A.mU.mU.mU.A.G.A.Chl	1129
	17466	P.mU.fC.fU.A.A.A.fU.G.fC.A.A.A.G*fU*G*A*G*A*A	1130
18560	17467	mU.mU.mU.G.mC.A.mU.mU.mU.A.G.mU.A.Chl	1131
	17468	P.mU.A.fC.fU.A.A.A.fU.G.fC.A.A.A.G*fU*G*A*G*A	1132
18561	17469	mC.mU.mC.A.mC.mU.mU.mU.G.mC.A.mU.A.Chl	1133
	17470	P.mU.A.fU.G.fC.A.A.A.G.fU.G.A.G*A*A*A*fU*fU*G	1134
18562	17471	mU.mU.mC.mU.mC.A.mC.mU.mU.mU.G.mC.A.Chl	1135
	17472	P.mU.G.fC.A.A.A.G.fU.G.A.G.A.A*fU*fU*G*fU*A	1136
18563	17473	mC.A.mC.mU.mC.mC.A.G.mU.mU.G.mU.A.Chl	1137
	17474	P.mU.A.fC.A.A.fC.fU.G.G.A.G.fU.G*A*A*A*A*fC*U	1138
18564	17475	A.A.mU.G.A.A.A.G.A.G.A.A.A.Chl	1139
	17476	P.mU.fU.fU.fC.fU.fC.fU.fU.fU.fC.A.fU.fU*fU*fU*G*fC*fU*A	1140
18565	17477	mU.G.mC.A.G.mU.G.A.mU.mU.mU.mG.A.Chl	1141
	17478	P.mU.fC.A.A.A.fU.fC.A.fC.fU.G.fC.A*A*fU*fU*fC*fU*C	1142
18566	17479	mU.G.A.A.A.G.A.G.A.A.mC.A.A.Chl	1143
	17480	P.mU.fU.G.fU.fU.fC.fU.fC.fU.fU.fU.fC.A*fU*fU*fU*fU*G*C	1144
18567	17481	A.mC.mC.mU.G.A.A.A.mU.mU.mU.mC.A.Chl	1145
	17482	P.mU.G.A.A.A.fU.fU.fU.fC.A.G.G.fU*G*fU*fU*fU*A*U	1146
18568	17483	G.A.A.mU.mU.G.mC.A.G.mU.G.A.A.Chl	1147
	17484	P.mU.fU.fC.A.fC.fU.G.fC.A.A.fU.fU.fC*fU*fC*A*fU*G*G	1148
18569	17485	G.G.mC.mU.G.A.mU.mU.mC.mU.G.G.A.Chl	1149
	17486	P.mU.fC.fC.A.G.A.A.fU.fC.A.G.fC.fC*fU*G*fU*fU*fU*A	1150
大鼠 靶标 SPP1			
18662	18630	G.mU.mU.mC.G.mU.mU.G.mU.mU.mU.mC.A-chol	1151
	18631	P.mU.G.A.A.A.fC.A.A.fC.G.A.A.fC*fU*A*A*G*fC*U	1152
18663	18632	G.A.A.A.G.A.A.A.mU.A.G.A.A-chol	1153
	18633	P.mU.fU.fC.fU.A.fU.fU.fU.fC.fU.fU.fC*fU*fC*fC*A*fC*A	1154
18664	18634	G.mU.G.G.A.G.A.A.A.G.A.A.A-chol	1155
	18635	P.mU.fU.fU.fC.fU.fU.fU.fC.fU.fC.fC.A.fC*A*fU*A*fC*A*U	1156
18665	18636	mC.mU.G.mU.G.mU.mC.A.mC.mU.A.mU.A-chol	1157
	18637	P.mU.A.fU.A.G.fU.G.A.fC.A.fC.A.G*A*fC*fU*A*fU*U	1158
18666	18638	G.mU.mU.mU.mC.mU.mC.A.G.mU.mU.mC.A-chol	1159
	18639	P.mU.G.A.A.fC.fU.G.A.G.A.A.fC*A*A*G*fC*A*G	1160
18667	18640	mU.A.mC.A.G.G.A.A.mC.A.G.mC.A-chol	1161
	18641	P.mU.G.fC.fU.G.fU.fU.fC.fC.fU.G.fU.A*A*G*fU*fU*fU*G	1162
18668	18642	G.mC.A.G.G.mC.A.A.A.mC.mU.mU.A-chol	1163
	18643	P.mU.A.A.G.fU.fU.fU.fU.fC.fC.fU.G.fC*fC*fU*fC*A*C	1164
18669	18644	A.A.mC.mU.mU.A.mC.A.G.G.A.A.A-chol	1165
	18645	P.mU.fU.fU.fC.fC.fU.G.fU.A.A.G.fU*fU*G*fC*fC*fU*G	1166
18670	18646	mC.A.mC.mU.G.mC.A.mU.mU.mU.mU.A.A-chol	1167
	18647	P.mU.fU.A.A.A.A.fU.G.fC.A.G.fU.G*G*fC*fC*A*fU*U	1168
18671	18648	G.A.mC.A.mC.mC.A.mC.mU.G.mU.A.A-chol	1169
	18649	P.mU.fU.A.fC.A.G.fU.G.G.fU.G.fU.fC*fU*G*fC*A*fU*G	1170
18672	18650	A.G.A.G.G.mC.A.G.G.mC.A.A.A-chol	1171
	18651	P.mU.fU.fU.G.fC.fC.fU.G.fC.fC.fU.fC.fU*A*fC*A*fU*A*C	1172
18673	18652	mU.A.G.A.G.G.mC.A.G.G.mC.A.A-chol	1173
	18653	P.mU.fU.G.fC.fU.G.fC.fU.fC.fU.A*fC*A*fU*A*fC*A	1174

[0727]

18674	18654	G.A.G.A.G.mU.mU.mC.A.mU.mC.mU.A-chol	1175
	18655	P.mU.A.G.A.fU.G.A.A.fC.fU.fC.fU.fC*fU*A*A*fU*fU*C	1176
18675	18656	mU.G.mU.G.A.A.mU.A.A.A.mU.mC.A-chol	1177
	18657	P.mU.G.A.fU.fU.fU.A.fU.U.fC.A.fC.A*fC*fC*A*fC*A*A	1178
18676	18658	G.mU.G.A.A.mU.A.A.A.mU.mC.mU.A-chol	1179
	18659	P.mU.A.G.A.fU.fU.fU.A.fU.fC.fC.A.fC*A*fC*fC*A*fC*A	1180
18677	18660	mU.G.A.A.mU.A.A.A.mU.mC.mU.mU.A-chol	1181
	18661	P.mU.A.A.G.A.fU.fU.fU.A.fU.U.fC.A*fC*A*fC*fC*A*C	1182

[0728] 表9:利用hsPP1 ori序列的基因表达抑制

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPP1 正义链序列	AS49 0.1 活性
14840	SUTR/CDS	155	1183	AAGGAAAACUCACUACCAUGAGAAA	4.4%
14841	SUTR/CDS	161	1184	AACUCACUACCAUGAGAAUUGCAGA	2.46%
14842	SUTR/CDS	163	1185	CUCACUACCAUGAGAAUUGCAGUGA	20.54%
14843	SUTR/CDS	164	1186	UCACUACCAUGAGAAUUGCAGUGAA	2.8%
14844	CDS	168	1187	UACCAUGAGAAUUGCAGUGAUUUGA	3.6%
14845	CDS	169	1188	ACCAUGAGAAUUGCAGUGAUUUGCA	5.2%
14846	CDS	171	1189	CAUGAGAAUUGCAGUGAUUUGCUUA	0.8%
14847	CDS	172	1190	AUGAGAAUUGCAGUGAUUUGCUUUA	0.95%
14848	CDS	173	1191	UGAGAAUUGCAGUGAUUUGCUUUUA	3.2%
14849	CDS	174	1192	GAGAAUUGCAGUGAUUUGCUUUUGA	4.14%
14850	CDS	175	1193	AGAAUUGCAGUGAUUUGCUUUUGCA	2.9%
14851	CDS	176	1194	GAAUUGCAGUGAUUUGCUUUUGCCA	8.38%
14852	CDS	177	1195	AAUUGCAGUGAUUUGCUUUUGCCUA	4.6%
14853	CDS	180	1196	UGCAGUGAUUUGCUUUUGCCUCCUA	11.1%
14854	CDS	181	1197	GCAGUGAUUUGCUUUUGCCUCCUAA	10.87%
14855	CDS	182	1198	CAGUGAUUUGCUUUUGCCUCCUAGA	5.3%
14856	CDS	206	1199	GCAUACCUGUGCCAUACCAGUUAA	15.29%
14857	CDS	208	1200	AUACCUGUGCCAUACCAGUUAAAA	22.6%
14858	CDS	212	1201	CCUGUGCCAUACCAGUUAAACAGGA	13.3%
14859	CDS	215	1202	GUGCCAUACCAGUUAAACAGGCUGA	21.2%
14860	CDS	216	1203	UGCCAUACCAGUUAAACAGGCUGAA	20.24%
14861	CDS	220	1204	AUACCAGUUAAACAGGCUGAUUCUA	12.5%
14862	CDS	221	1205	UACCAGUUAAACAGGCUGAUUCUGA	9.9%
14863	CDS	222	1206	ACCAGUUAAACAGGCUGAUUCUGGA	3.9%
14864	CDS	225	1207	AGUUAAACAGGCUGAUUCUGGAAGA	20.48%
14865	CDS	226	1208	GUUAAACAGGCUGAUUCUGGAAGUA	10.7%
14866	CDS	227	1209	UUAAACAGGCUGAUUCUGGAAGUUA	22.75%
14867	CDS	228	1210	UAAACAGGCUGAUUCUGGAAGUUCA	0.26%
14868	CDS	234	1211	GGCUGAUUCUGGAAGUUCUGAGGAA	0.34%
14869	CDS	236	1212	CUGAUUCUGGAAGUUCUGAGGAAAA	4.4%
14870	CDS	238	1213	GAUUCUGGAAGUUCUGAGGAAAAGA	4.5%
14871	CDS	239	1214	AUUCUGGAAGUUCUGAGGAAAAGCA	7.5%
14872	CDS	240	1215	UUCUGGAAGUUCUGAGGAAAAGCAA	101.3%
14873	CDS	338	1216	CCCCACAGACCCUCCAAGUAAGUA	48.3%
14874	CDS	340	1217	CCACAGACCCUCCAAGUAAGUCCA	33.9%
14875	CDS	342	1218	ACAGACCCUCCAAGUAAGUCCAAA	16.1%
14876	CDS	343	1219	CAGACCCUCCAAGUAAGUCCAACA	38.7%
14877	CDS	345	1220	GACCCUCCAAGUAAGUCCAACGAA	54.2%

[0729]

[0730]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPPI 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
14878	CDS	348	1221	CCUCCAAGUAAGUCCAACGAAAGA	12.54%
14879	CDS	349	1222	CUCCAAGUAAGUCCAACGAAAGCA	32.44%
14880	CDS	351	1223	UCCAAGUAAGUCCAACGAAAGCCAA	17.1%
14881	CDS	353	1224	CAAGUAAGUCCAACGAAAGCCAUGA	32.94%
14882	CDS	358	1225	AAGUCCAACGAAAGCCAUGACCACA	65.1%
14883	CDS	362	1226	CCAACGAAAGCCAUGACCACAUGGA	76.9%
14884	CDS	363	1227	CAACGAAAGCCAUGACCACAUGGAA	69.8%
14885	CDS	366	1228	CGAAAGCCAUGACCACAUGGAUGAA	78.02%
14886	CDS	372	1229	CCAUGACCACAUGGAUGAUUGGAA	19.49%
14887	CDS	377	1230	ACCACAUGGAUGAUUGGAUGAUGA	20.43%
14888	CDS	393	1231	GGAUGAUGAAGAUGAUGAUGACCAA	29.1%
14889	CDS	394	1232	GAUGAUGAAGAUGAUGAUGACCAUA	24.5%
14890	CDS	396	1233	UGAUGAAGAUGAUGAUGACCAUGUA	25.90%
14891	CDS	398	1234	AUGAAGAUGAUGAUGACCAUGUGGA	20.5%
14892	CDS	399	1235	UGAAGAUGAUGAUGACCAUGUGGAA	7.9%
14893	CDS	430	1236	GACUCCAUGACUCGAACGACUCUA	21.6%
14894	CDS	431	1237	ACUCCAUGACUCGAACGACUCUGA	13.5%
14895	CDS	432	1238	CUCCAUGACUCGAACGACUCUGAA	12.33%
14896	CDS	435	1239	CAUUGACUCGAACGACUCUGAUGAA	42.5%
14897	CDS	440	1240	ACUCGAACGACUCUGAUGAUGUAGA	22.54%
14898	CDS	441	1241	CUCGAACGACUCUGAUGAUGUAGAA	17.4%
14899	CDS	442	1242	UCGAACGACUCUGAUGAUGUAGUA	11.2%
14900	CDS	443	1243	CGAACGACUCUGAUGAUGUAGAUGA	20.7%
14901	CDS	445	1244	AACGACUCUGAUGAUGUAGAUAGACA	27.1%
14902	CDS	449	1245	ACUCUGAUGAUGUAGAUAGACUGA	39.8%
14903	CDS	450	1246	CUCUGAUGAUGUAGAUAGACUGAA	9.6%
14904	CDS	451	1247	UCUGAUGAUGUAGAUAGACACUGUA	4.44%
14905	CDS	452	1248	CUGAUGAUGUAGAUAGACACUGAUGA	8.7%
14906	CDS	453	1249	UGAUGAUGUAGAUAGACACUGAUGAA	16.72%
14907	CDS	461	1250	UAGAUAGACACUGAUGAUUCUACCA	42.9%
14908	CDS	462	1251	AGAUGACACUGAUGAUUCUACCAA	30.1%
14909	CDS	469	1252	ACUGAUGAUUCUACCAAGUCUGAUA	9.1%
14910	CDS	470	1253	CUGAUGAUUCUACCAAGUCUGAUGA	19.0%
14911	CDS	471	1254	UGAUGAUUCUACCAAGUCUGAUGAA	42.1%
14912	CDS	472	1255	GAUGAUUCUACCAAGUCUGAUGAGA	59.1%
14913	CDS	476	1256	AUUCUACCAAGUCUGAUGAGUCUCA	38.2%
14914	CDS	479	1257	CUCACCAAGUCUGAUGAGUCUCACCA	34.1%
14915	CDS	480	1258	UCACCAAGUCUGAUGAGUCUCACCAA	48.45%
14916	CDS	483	1259	CCAGUCUGAUGAGUCUCACCAUUCU	9.5%
14917	CDS	484	1260	CAGUCUGAUGAGUCUCACCAUUCUA	21.5%
14918	CDS	485	1261	AGUCUGAUGAGUCUCACCAUUCUGA	18.6%
14919	CDS	486	1262	GUCUGAUGAGUCUCACCAUUCUGAA	20.2%
14920	CDS	487	1263	UCUGAUGAGUCUCACCAUUCUGUA	10.9%
14921	CDS	488	1264	CUGAUGAGUCUCACCAUUCUGAUGA	18.9%
14922	CDS	489	1265	UGAUGAGUCUCACCAUUCUGAUGAA	10.7%
14923	CDS	490	1266	GAUGAGUCUCACCAUUCUGAUGAAA	28.15%
14924	CDS	493	1267	GAGUCUCACCAUUCUGAUGAAUCUA	18.33%
14925	CDS	495	1268	GUCUCACCAUUCUGAUGAAUCUGAA	7.61%
14926	CDS	496	1269	UCUCACCAUUCUGAUGAAUCUGAUA	2.99%
14927	CDS	497	1270	CUCACCAUUCUGAUGAAUCUGAUGA	7.44%
14928	CDS	498	1271	UCACCAUUCUGAUGAAUCUGAUGAA	9.7%
14929	CDS	499	1272	CACCAUUCUGAUGAAUCUGAUGAAA	16.96%

[0731]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPP1 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
14930	CDS	501	1273	CCAUUCUGAUGAAUCUGAUAACUA	3.08%
14931	CDS	505	1274	UCUGAUGAAUCUGAUAACUGGUCA	13.24%
14932	CDS	510	1275	UGAAUCUGAUGAACUGGUCACUGAA	3.16%
14933	CDS	550	1276	CCAGCAACCGAAGUUUUCACUCCAA	14.02%
14934	CDS	554	1277	CAACCGAAGUUUUCACUCCAGUUGA	3.10%
14935	CDS	555	1278	AACCGAAGUUUUCACUCCAGUUGUA	5.27%
14936	CDS	572	1279	CAGUUGUCCCCACAGUAGACACAUA	13.2%
14937	CDS	573	1280	AGUUGUCCCCACAGUAGACACAUA	27.01%
14938	CDS	574	1281	GUUGUCCCCACAGUAGACACAUAUA	8.76%
14939	CDS	588	1282	AGACACAUAUGAUGGCCGAGGUGAA	14.04%
14940	CDS	589	1283	GACACAUAUGAUGGCCGAGGUGAUA	18.40%
14941	CDS	598	1284	GAUGGCCGAGGUGAUAGUGUGGUUA	12.50%
14942	CDS	601	1285	GGCCGAGGUGAUAGUGUGGUUUUAUA	13.76%
14943	CDS	602	1286	GCCGAGGUGAUAGUGUGGUUUUAUGA	5.34%
14944	CDS	603	1287	CCGAGGUGAUAGUGUGGUUUUAUGGA	29.69%
14945	CDS	604	1288	CGAGGUGAUAGUGUGGUUUUAUGGAA	33.34%
14946	CDS	606	1289	AGGUGAUAGUGUGGUUUUAUGGACUA	17.50%
14947	CDS	608	1290	GUGAUAGUGUGGUUUUAUGGACUGAA	45.90%
14948	CDS	609	1291	UGAUAGUGUGGUUUUAUGGACUGAGA	22.0%
14949	CDS	610	1292	GAUAGUGUGGUUUUAUGGACUGAGGA	19.93%
14950	CDS	611	1293	AUAGUGUGGUUUUAUGGACUGAGGUA	17.34%
14951	CDS	615	1294	UGUGGUUUUAUGGACUGAGGUCAAAA	5.60%
14952	CDS	617	1295	UGGUUUUAUGGACUGAGGUCAAAAUA	25.74%
14953	CDS	618	1296	GGUUUUUAUGGACUGAGGUCAAAAUA	17.63%
14954	CDS	619	1297	GUUUUAUGGACUGAGGUCAAAAUCUA	3.45%
14955	CDS	621	1298	UUAUGGACUGAGGUCAAAAUCUAAA	18.03%
14956	CDS	622	1299	UAUGGACUGAGGUCAAAAUCUAAGA	20.98%
14957	CDS	623	1300	AUGGACUGAGGUCAAAAUCUAAGAA	20.60%
14958	CDS	624	1301	UGGACUGAGGUCAAAAUCUAAGAAA	26.73%
14959	CDS	625	1302	GGACUGAGGUCAAAAUCUAAGAAGA	7.45%
14960	CDS	626	1303	GACUGAGGUCAAAAUCUAAGAAGUA	14.1%
14961	CDS	629	1304	UGAGGUCAAAAUCUAAGAAGUUUCA	8.61%
14962	CDS	630	1305	GAGGUCAAAAUCUAAGAAGUUUCGA	19.07%
14963	CDS	631	1306	AGGUCAAAAUCUAAGAAGUUUCGCA	6.08%
14964	CDS	632	1307	GGUCAAAAUCUAAGAAGUUUCGCAA	19.82%
14965	CDS	636	1308	AAAAUCUAAGAAGUUUCGACAGCCA	21.55%
14966	CDS	637	1309	AAAUCAAGAAGUUUCGACAGACCUA	30.20%
14967	CDS	638	1310	AAUCUAAGAAGUUUCGACAGACCUGA	18.23%
14968	CDS	686	1311	ACGAGGACAUACCUCACACAUGGA	14.85%
14969	CDS	687	1312	CGAGGACAUACCUCACACAUGGAA	28.04%
14970	CDS	689	1313	AGGACAUACCUCACACAUGGAAAA	3.80%
14971	CDS	698	1314	CCUCACACAUGGAAAGCGAGGAGUA	7.67%
14972	CDS	703	1315	CACAUGGAAAGCGAGGAGUUGAAUA	5.8%
14973	CDS	704	1316	ACAUGGAAAGCGAGGAGUUGAAUGA	5.3%
14974	CDS	705	1317	CAUGGAAAGCGAGGAGUUGAAUGGA	24.47%
14975	CDS	718	1318	GAGUUGAAUGGUGCAUACAAGGCCA	26.39%
14976	CDS	785	1319	GCCGUGGGAAGGACAGUUAUGAAAA	7.60%
14977	CDS	786	1320	CCGUGGGAAGGACAGUUAUGAAACA	8.75%
14978	CDS	788	1321	GUGGGAAGGACAGUUAUGAAACGAA	8.34%
14979	CDS	790	1322	GGGAAGGACAGUUAUGAAACGAGUA	5.38%
14980	CDS	792	1323	GAAGGACAGUUAUGAAACGAGUCAA	11.45%
14981	CDS	794	1324	AGGACAGUUAUGAAACGAGUCAGCA	11.78%

[0732]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPP1 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
14982	CDS	795	1325	GGACAGUUAUGAAACGAGUCAGCUA	10.69%
14983	CDS	797	1326	ACAGUUAUGAAACGAGUCAGCUGGA	54.58%
14984	CDS	798	1327	CAGUUAUGAAACGAGUCAGCUGGAA	33.9%
14985	CDS	846	1328	CCACAAGCAGUCCAGAUUAUUAUAAA	24.1%
14986	CDS	850	1329	AAGCAGUCCAGAUUAUUAUAGCGGA	27.86%
14987	CDS	854	1330	AGUCCAGAUUAUUAUAGCGGAAAGA	24.29%
14988	CDS	855	1331	GUCCAGAUUAUUAUAGCGGAAAGCA	54.43%
14989	CDS	859	1332	AGAUUAUUAUUAAGCGGAAAGCCAAUA	71.49%
14990	CDS	860	1333	GAUUAUUAUUAAGCGGAAAGCCAAUGA	69.64%
14991	CDS	861	1334	AUUAUUAUUAAGCGGAAAGCCAAUGAA	38.82%
14992	CDS	862	1335	UUAUUAUUAAGCGGAAAGCCAAUGAUA	20.77%
14993	CDS	865	1336	UAUAAGCGGAAAGCCAAUGAUGAGA	21.79%
14994	CDS	866	1337	AUAAGCGGAAAGCCAAUGAUGAGAA	50.00%
14995	CDS	867	1338	UAAGCGGAAAGCCAAUGAUGAGAGA	11.67%
14996	CDS	870	1339	GCGGAAAGCCAAUGAUGAGAGCAAA	13.5%
14997	CDS	871	1340	CGGAAAGCCAAUGAUGAGAGCAUA	15.49%
14998	CDS	872	1341	GGAAAGCCAAUGAUGAGAGCAUAUGA	8.55%
14999	CDS	873	1342	GAAAGCCAAUGAUGAGAGCAUAUGAA	12.12%
15000	CDS	875	1343	AAGCCAAUGAUGAGAGCAUAUGAGCA	16.14%
15001	CDS	878	1344	CCAAUGAUGAGAGCAUAUGAGCAUUA	31.71%
15002	CDS	879	1345	CAAUGAUGAGAGCAUAUGAGCAUUCA	32.25%
15003	CDS	881	1346	AUGAUGAGAGCAUAUGAGCAUUCGGA	6.97%
15004	CDS	883	1347	GAUGAGAGCAUAUGAGCAUUCGGAUA	23.11%
15005	CDS	885	1348	UGAGAGCAUAUGAGCAUUCGGAUGUA	5.53%
15006	CDS	890	1349	GCAUAGAGCAUUCGGAUGUGAUUGA	10.69%
15007	CDS	893	1350	AUGAGCAUUCGGAUGUGAUUGAUUAA	4.12%
15008	CDS	894	1351	UGAGCAUUCGGAUGUGAUUGAUAGA	6.49%
15009	CDS	895	1352	GAGCAUUCGGAUGUGAUUGAUAGUA	29.12%
15010	CDS	897	1353	GCAUUCGGAUGUGAUUGAUAGUCAA	3.54%
15011	CDS	899	1354	AUUCGGAUGUGAUUGAUAGUCAGGA	6.05%
15012	CDS	901	1355	UCCGAUGUGAUUGAUAGUCAGGAAA	3.31%
15013	CDS	906	1356	UGUGAUUGAUAGUCAGGAACUUUCA	12.71%
15014	CDS	907	1357	GUGAUUGAUAGUCAGGAACUUUCCA	13.95%
15015	CDS	909	1358	GAUUGAUAGUCAGGAACUUUCCAAA	4.03%
15016	CDS	912	1359	UGAUAGUCAGGAACUUUCCAAAGUC	11.96%
15017	CDS	913	1360	GAUAGUCAGGAACUUUCCAAAGUCA	14.01%
15018	CDS	914	1361	AUAGUCAGGAACUUUCCAAAGUCA	5.56%
15019	CDS	916	1362	AGUCAGGAACUUUCCAAAGUCAGCA	13.92%
15020	CDS	917	1363	GUCAGGAACUUUCCAAAGUCAGCCA	19.00%
15021	CDS	923	1364	AACUUUCCAAAGUCAGCCGUGAAUA	17.56%
15022	CDS	925	1365	CUUUCCAAAGUCAGCCGUGAAUUCA	19.58%
15023	CDS	926	1366	UUUCCAAAGUCAGCCGUGAAUCCA	6.54%
15024	CDS	935	1367	UCAGCCGUGAAUCCACAGCCAUGA	16.15%
15025	CDS	936	1368	CAGCCGUGAAUCCACAGCCAUGAA	20.62%
15026	CDS	937	1369	AGCCGUGAAUCCACAGCCAUGAAA	5.21%
15027	CDS	943	1370	GAAUCCACAGCCAUGAAUUCACACA	31.14%
15028	CDS	944	1371	AAUCCACAGCCAUGAAUUCACAAA	35.63%
15029	CDS	945	1372	AUCCACAGCCAUGAAUUCACAGA	23.96%
15030	CDS	946	1373	UCCACAGCCAUGAAUUCACAGCA	15.20%
15031	CDS	947	1374	UCCACAGCCAUGAAUUCACAGCCA	19.45%
15032	CDS	950	1375	ACAGCCAUGAAUUCACAGCCAUGA	25.74%
15033	CDS	952	1376	AGCCAUGAAUUCACAGCCAUGAAA	2.59%

[0733]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPP1 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
15034	CDS	953	1377	GCCAUGAAUUUCACAGCCAUGAAGA	6.00%
15035	CDS	954	1378	CCAUGAAUUUCACAGCCAUGAAGAA	4.60%
15036	CDS	956	1379	AUGAAUUUCACAGCCAUGAAGAUAA	9.20%
15037	CDS	957	1380	UGAAUUUCACAGCCAUGAAGAUUA	10.84%
15038	CDS	958	1381	GAAUUUCACAGCCAUGAAGAUUGA	40.20%
15039	CDS	959	1382	AAUUUCACAGCCAUGAAGAUUGCA	37.25%
15040	CDS	960	1383	AUUUCACAGCCAUGAAGAUUGCUA	8.21%
15041	CDS	961	1384	UUUCACAGCCAUGAAGAUUGCUGA	12.01%
15042	CDS	964	1385	CACAGCCAUGAAGAUUGCUGGUUA	12.25%
15043	CDS	983	1386	UGGUUGUAGACCCCAAAAGUAAGGA	19.65%
15044	CDS	984	1387	GGUUGUAGACCCCAAAAGUAAGGAA	28.19%
15045	CDS	985	1388	GUUGUAGACCCCAAAAGUAAGGAAA	17.92%
15046	CDS	986	1389	UUGUAGACCCCAAAAGUAAGGAAGA	7.94%
15047	CDS	987	1390	UGUAGACCCCAAAAGUAAGGAAGAA	15.09%
15048	CDS	988	1391	GUAGACCCCAAAAGUAAGGAAGAAA	20.01%
15049	CDS	989	1392	UAGACCCCAAAAGUAAGGAAGAAGA	7.25%
15050	CDS	990	1393	AGACCCCAAAAGUAAGGAAGAAGAA	12.42%
15051	CDS	995	1394	CCAAAAGUAAGGAAGAAGAUAAACA	8.96%
15052	CDS	996	1395	CAAAAGUAAGGAAGAAGAUAAACAA	6.85%
15053	CDS	997	1396	AAAAGUAAGGAAGAAGAUAAACACA	14.15%
15054	CDS	998	1397	AAAGUAAGGAAGAAGAUAAACACCA	12.32%
15055	CDS	999	1398	AAGUAAGGAAGAAGAUAAACACCUA	8.83%
15056	CDS	1001	1399	GUAAGGAAGAAGAUAAACACCUGAA	15.09%
15057	CDS	1002	1400	UAAGGAAGAAGAUAAACACCUGAAA	4.91%
15058	CDS	1007	1401	AAGAAGAUAAACACCUGAAAUUUA	1.43%
15059	CDS	1008	1402	AGAAGAUAAACACCUGAAAUUUCGA	3.51%
15060	CDS	1009	1403	GAAGAUAAACACCUGAAAUUUCGUA	15.12%
15061	CDS	1010	1404	AAGAUAAACACCUGAAAUUUCGUAA	28.56%
15062	CDS	1013	1405	AUAAACACCUGAAAUUUCGUUUUA	5.74%
15063	CDS	1015	1406	AAACACCUGAAAUUUCGUUUUCUA	13.01%
15064	CDS	1024	1407	AAAUUUCGUUUUCUUGAUAUUUA	15.54%
15065	CDS	1030	1408	CGUAUUUCUUGAUAUUAGAUAGUA	9.47%
15066	CDS	1031	1409	GUUUUUCUUGAUAUUAGAUAGUGA	30.03%
15067	CDS	1032	1410	UAUUUCUUGAUAUUAGAUAGUGCA	5.31%
15068	CDS	1036	1411	UCUUGAUAUUAGAUAGUGCAUCUA	9.74%
15069	CDS	1037	1412	CUUGAUAUUAGAUAGUGCAUCUUA	10.78%
15070	CDS	1038	1413	UCAUGAUAUUAGAUAGUGCAUCUUA	91.87%
15071	CDS	1039	1414	CAUGAUAUUAGAUAGUGCAUCUUCUA	93.82%
15072	CDS	1040	1415	AUGAUAUUAGAUAGUGCAUCUUCUGA	96.06%
15073	CDS	1041	1416	UGAAUUAGAUAGUGCAUCUUCUGAA	94.91%
15074	CDS	1042	1417	GAAUUAGAUAGUGCAUCUUCUGAGA	97.91%
15075	CDS	1043	1418	AAUUAGAUAGUGCAUCUUCUGAGGA	93.76%
15076	CDS	1044	1419	AUUAGAUAGUGCAUCUUCUGAGGUA	103.92%
15077	CDS	1045	1420	UUAGAUAGUGCAUCUUCUGAGGUCA	95.85%
15078	CDS/3UTR	1052	1421	GUGCAUCUUCUGAGGUCAAUUAAAA	93.83%
15079	CDS/3UTR	1053	1422	UGCAUCUUCUGAGGUCAAUUAAAA	90.69%
15080	CDS/3UTR	1054	1423	GCAUCUUCUGAGGUCAAUUAAAAGA	101.49%
15081	CDS/3UTR	1055	1424	CAUCUUCUGAGGUCAAUUAAAAGGA	110.27%
15082	CDS/3UTR	1056	1425	AUCUUCUGAGGUCAAUUAAAAGGAA	99.36%
15083	CDS/3UTR	1057	1426	UCUUCUGAGGUCAAUUAAAAGGAGA	95.31%
15084	CDS/3UTR	1058	1427	CUUCUGAGGUCAAUUAAAAGGAGAA	15.55%
15085	3UTR	1081	1428	AAAAAAUACAAUUCUCACUUUGCA	3.59%

[0734]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPPI 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
15086	3'UTR	1083	1429	AAAAUACAUUUCUCACUUUGCAUU	3.46%
15087	3'UTR	1086	1430	AUACA AUUUCUCACUUUGCAUUUAG	2.37%
15088	3'UTR	1087	1431	UACA AUUUCUCACUUUGCAUUUAGU	3.54%
15089	3'UTR	1088	1432	ACA AUUUCUCACUUUGCAUUUAGUC	2.85%
15090	3'UTR	1089	1433	CA AUUUCUCACUUUGCAUUUAGUCA	2.35%
15091	3'UTR	1093	1434	UUCUCACUUUGCAUUUAGUCAAAG	1.38%
15092	3'UTR	1125	1435	GCUUUUAGCAAAAUGAAAGAGAAC	4.11%
15093	3'UTR	1127	1436	UUUAUAGCAAAAUGAAAGAGACAUC	3.91%
15094	3'UTR	1128	1437	UUUAUAGCAAAAUGAAAGAGACAUG	3.59%
15095	3'UTR	1147	1438	AACAUGAAAUGCUUCUUUCUCAGUU	1.80%
15096	3'UTR	1148	1439	ACAUGAAAUGCUUCUUUCUCAGUUU	2.17%
15097	3'UTR	1150	1440	AUGAAAUGCUUCUUUCUCAGUUUAU	2.93%
15098	3'UTR	1153	1441	AA AUGCUUCUUUCUCAGUUUAUUGG	2.18%
15099	3'UTR	1154	1442	AAUGCUUCUUUCUCAGUUUAUUGGU	3.92%
15100	3'UTR	1156	1443	UGCUCUUUCUCAGUUUAUUGGUUG	4.08%
15101	3'UTR	1157	1444	GCUUCUUUCUCAGUUUAUUGGUUGA	1.74%
15102	3'UTR	1158	1445	CUUCUUUCUCAGUUUAUUGGUUGAA	4.74%
15103	3'UTR	1159	1446	UUCUUUCUCAGUUUAUUGGUUGAAU	2.65%
15104	3'UTR	1168	1447	AGUUUAUUGGUUGAAUGUGUAUCUA	2.57%
15105	3'UTR	1178	1448	UUGAAUGUGUAUCUAUUUGAGUCUG	3.76%
15106	3'UTR	1179	1449	UGAAUGUGUAUCUAUUUGAGUCUGG	2.91%
15107	3'UTR	1183	1450	UGUGUAUCUAUUUGAGUCUGGAAU	0.62%
15108	3'UTR	1184	1451	GUGUAUCUAUUUGAGUCUGGAAUA	2.45%
15109	3'UTR	1186	1452	GUAUCUAUUUGAGUCUGGAAUAAC	2.18%
15110	3'UTR	1191	1453	UAUUUGAGUCUGGAAUAACUAUG	2.44%
15111	3'UTR	1218	1454	UUUGAUAUUAGUUUAGUUUGUGGC	19.35%
15112	3'UTR	1219	1455	UUGAUAUUAGUUUAGUUUGUGGCU	6.19%
15113	3'UTR	1222	1456	AUAAUUAGUUUAGUUUGUGGCUUCA	3.25%
15114	3'UTR	1224	1457	AAUUAGUUUAGUUUGUGGCUUCAUG	2.47%
15115	3'UTR	1225	1458	AUUAGUUUAGUUUGUGGCUUCAUGG	2.28%
15116	3'UTR	1226	1459	UUAGUUUAGUUUGUGGCUUCAUGGA	3.40%
15117	3'UTR	1227	1460	UAGUUUAGUUUGUGGCUUCAUGGAA	4.12%
15118	3'UTR	1244	1461	UCAUGGAAACUCCUGUAAACUAAA	2.63%
15119	3'UTR	1245	1462	CAUGGAAACUCCUGUAAACUAAAA	2.20%
15120	3'UTR	1246	1463	AUGGAAACUCCUGUAAACUAAAAG	3.56%
15121	3'UTR	1247	1464	UGGAAACUCCUGUAAACUAAAAGC	3.73%
15122	3'UTR	1248	1465	GGAAACUCCUGUAAACUAAAAGCU	2.43%
15123	3'UTR	1249	1466	GAAACUCCUGUAAACUAAAAGCUU	2.28%
15124	3'UTR	1251	1467	AACUCCUGUAAACUAAAAGCUUCA	5.40%
15125	3'UTR	1253	1468	CUCCUGUAAACUAAAAGCUUCAGG	8.21%
15126	3'UTR	1286	1469	UAUGUUC AUUCUAUAGAAGAAUUGC	3.17%
15127	3'UTR	1294	1470	UUCUAUAGAAGAAUUGCAAACUAUC	2.45%
15128	3'UTR	1295	1471	UCUAUAGAAGAAUUGCAAACUAUCA	3.97%
15129	3'UTR	1296	1472	CUAUAGAAGAAUUGCAAACUAUCAC	3.86%
15130	3'UTR	1297	1473	UAUAGAAGAAUUGCAAACUAUCACU	1.84%
15131	3'UTR	1299	1474	UAGAAGAAUUGCAAACUAUCACUGU	2.53%
15132	3'UTR	1302	1475	AAGAAUUGCAAACUAUCACUGUAUU	2.25%
15133	3'UTR	1303	1476	AGAAUUGCAAACUAUCACUGUAUUU	3.32%
15134	3'UTR	1357	1477	AUUUAUGUAGAAGCAAACAAAUAAC	1.86%
15135	3'UTR	1465	1478	UAUCUUUUUGUGGUGUGAAUAAAUC	3.40%
15136	3'UTR	1466	1479	AUCUUUUUGUGGUGUGAAUAAAUCU	3.49%
15137	3'UTR	1467	1480	UCUUUUUGUGGUGUGAAUAAAUCUU	3.03%

[0735]

靶标基因双链 体ID	基因区域	参考 位置	SEQ ID NO	hSPP1 正义链序列	A549 0.1 nM 活性
15138	3UTR	1468	1481	CUUUUUGUGGUGUGAAUAAUCUUU	3.62%
15139	3UTR	1496	1482	CUUGAAUGUAAUAGAUAUUGGUGG	61.48%
15140	3UTR	1497	1483	UUGAAUGUAAUAGAUAUUGGUGGU	71.54%
15141	3UTR	1504	1484	UAAUAAGAAUUGGUGGUGUCAAUU	58.54%
15142	3UTR	1511	1485	AAUUGGUGGUGUCAAUUGCUUAUU	56.93%
15143	3UTR	1512	1486	AUUUGGUGGUGUCAAUUGCUUAUUU	81.22%
15144	3UTR	1513	1487	UUUGGUGGUGUCAAUUGCUUAUUUG	59.16%
15145	3UTR	1514	1488	UUGGUGGUGUCAAUUGCUUAUUUGU	59.46%
15146	3UTR	1540	1489	UUCCACGGUUGUCCAGCAAUAAU	67.40%

[0736] 表10:hCTGF sd-rxRNA

[0737]

靶标基因双链 体ID	CTGF 单链 ID	sd-rxRNA 序列	SEQ ID NO
17356	17007	A.mC.A.mU.mU.A.A.mC.mU.mC.A.mU.A.Chl	1490
	17009	P.mU.A.fU.G.A.G.fU.fU.A.A.fU.G.fU*fc*fu*fc*fu*fc*A	1491
17357	17008	G.A.mC.A.mU.mU.A.A.mC.mU.mC.A.mU.A.Chl	1492
	17009	P.mU.A.fU.G.A.G.fU.fU.A.A.fU.G.fU*fc*fu*fc*fu*fc*A	1493
17358	17010	mU.G.A.A.G.A.A.mU.G.mU.mU.A.A.Chl	1494
	17012	P.mU.fU.A.A.fc.A.fU.fU.fU.fU.fc.A*A*fc*fc*A*G	1495
17359	17011	mU.mU.G.A.A.G.A.A.mU.G.mU.mU.A.A.Chl	1496
	17012	P.mU.fU.A.A.fc.A.fU.fU.fU.fU.fc.A*A*fc*fc*A*G	1497
17360	17013	G.A.mU.A.G.mC.A.mU.mC.mU.mU.A.A.Chl	1498
	17015	P.mU.fU.A.A.G.A.fU.G.fc.fU.A.fU.fc*fu*G*A*fu*G*A	1499
17361	17014	A.G.A.mU.A.G.mC.A.mU.mC.mU.mU.A.A.Chl	1500
	17015	P.mU.fU.A.A.G.A.fU.G.fc.fU.A.fU.fc*fu*G*A*fu*G*A	1501
17362	17016	mU.G.A.A.G.mU.G.mU.A.A.mU.mU.A.Chl	1502
	17017	P.mU.A.A.fU.fU.A.fc.A.fc.fU.fU.fc.A*A*fu*A*G*C	1503
17363	17018	A.A.mU.mU.G.A.G.A.A.G.A.A.Chl	1504
	17019	P.mU.fU.fc.fc.fU.fU.fc.fU.fc.A.A.fU.fU*A*fc*A*fc*fu*U	1505
17364	17020	mU.mU.G.A.G.A.A.G.A.A.A.Chl	1506
	17021	P.mU.fU.fU.fU.fc.fc.fU.fU.fc.fU.fc.A.A*fu*fu*A*fc*A*C	1507
17365	17022	mC.A.mU.mU.mC.mU.G.A.mU.mU.mC.G.A.Chl	1508
	17023	P.mU.fc.G.A.A.fU.fc.A.G.A.A.fU.G*fu*fc*A*G*A*G	1509
17366	17024	mU.mU.mC.mU.G.A.mU.mU.mC.G.A.A.A.Chl	1510
	17025	P.mU.fU.fU.fc.G.A.A.fU.fc.A.G.A.A*fu*G*fu*fc*A*G	1511
17367	17026	mC.mU.G.mU.mC.G.A.mU.mU.A.G.A.A.Chl	1512
	17027	P.mU.fU.fc.fU.A.A.fU.fc.G.A.fc.A.G*A*fu*fu*fc*C	1513
17368	17028	mU.mU.mU.G.mC.mC.mU.G.mU.A.A.mC.A.Chl	1514
	17030	P.mU.G.fU.fU.A.fc.A.G.G.fc.A.A.A*fu*fu*fc*A*fc*U	1515
17369	17029	A.mU.mU.mU.G.mC.mC.mU.G.mU.A.A.mC.A.Chl	1516
	17030	P.mU.G.fU.fU.A.fc.A.G.G.fc.A.A.A*fu*fu*fc*A*fc*U	1517
17370	17031	A.mC.A.A.G.mC.mC.A.G.A.mU.mU.A.Chl	1518
	17033	P.mU.A.A.fU.fc.fU.G.G.fc.fU.fU.G.fU*fu*A*fc*A*G*G	1519
17371	17032	"A.A.mC.A.A.G.mC.mC.A.G.A.mU.mU.A.Chl	1520
	17033	P.mU.A.A.fU.fc.fU.G.G.fc.fU.fU.G.fU*fu*A*fc*A*G*G	1521
17372	17034	mC.A.G.mU.mU.mU.A.mU.mU.mU.G.mU.A.Chl	1522
	17035	P.mU.A.fc.A.A.A.fU.A.A.A.fc.fU.G*fu*fc*fc*G*A*A	1523

[0738]

17373	17036	mU.G.mU.mU.G.A.G.A.G.mU.G.mU.A.Chl	1524
	17038	P.mU.A.fc.A.fc.fU.fc.fU.fc.A.A.fc.A*A*A*fu*A*A*A	1525
17374	17037	mU.mU.G.mU.mU.G.A.G.A.G.mU.G.mU.A.Chl	1526
	17038	P.mU.A.fc.A.fc.fU.fc.fU.fc.A.A.fc.A*A*A*fu*A*A*A	1527
17375	17039	mU.G.mC.A.mC.mC.mU.mU.mC.mU.A.A.Chl	1528
	17041	P.mU.fU.A.G.A.A.A.G.G.fU.G.fC.A*A*A*fc*A*fu*G	1529
17376	17040	mU.mU.G.mC.A.mC.mC.mU.mU.mC.mU.A.A.Chl	1530
	17041	P.mU.fU.A.G.A.A.A.G.G.fU.G.fC.A*A*A*fc*A*fu*G	1531
17377	17042	mU.mU.G.A.G.mC.mU.mU.mC.mU.G.A.Chl	1532
	17043	P.mU.fc.A.G.A.A.A.G.fC.fU.fc.A.A*A*fc*fu*fu*G*A	1533
17378	17044	mU.G.A.G.A.G.mU.G.mU.G.A.mC.A.Chl	1534
	17045	P.mU.G.fU.fc.A.fc.A.fc.fU.fc.fU.fc.A*A*fc*A*A*A*U	1535
17379	17046	A.G.mU.G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.Chl	1536
	17048	P.mU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A.fc.fU*fc*fu*fc*A*A*C	1537
17380	17047	G.A.G.mU.G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.Chl	1538
	17048	P.mU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A.fc.fU*fc*fu*fc*A*A*C	1539
17381	17049	G.mU.G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.A.Chl	1540
	17050	P.mU.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A.fc.fU*fc*fu*fc*A*A	1541
17382	17051	mU.G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.G.A.Chl	1542
	17053	P.mU.fc.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A*A*fc*fu*fc*fu*fc*A	1543
17383	17052	G.mU.G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.G.A.Chl	1544
	17053	P.mU.fc.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A*A*fc*fu*fc*fu*fc*A	1545
17384	17054	G.mU.G.A.mC.mC.A.A.A.A.G.mU.A.Chl	1546
	17055	P.mU.A.fc.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc.A.fc.A*A*fc*fu*fc*fu*C	1547
17385	17056	G.A.mC.mC.A.A.A.A.G.mU.mU.A.A.Chl	1548
	17057	P.mU.fU.A.A.fc.fU.fU.fU.fU.G.G.fU.fc*A*fc*A*fc*fu*C	1549
17386	17058	G.mC.A.mC.mC.mU.mU.mC.mU.A.G.A.Chl	1550
	17059	P.mU.fc.fU.A.G.A.A.A.G.G.fU.G.fC*A*A*A*fc*A*U	1551
17387	17060	mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU.A.G.mU.mU.G.A.Chl	1552
	17061	P.mU.fc.A.A.fc.fU.A.G.A.A.A.G.G*fu*G*fc*A*A*A	1553

[0739] 表11:利用hCTGF ori序列的基因表达抑制

[0740]

靶标基因双链体名称	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14542	CDS	774	1554	UUUGGCCAGACCCAACUAUGAUUA	96%
14543	CDS	776	1555	UGGCCAGACCCAACUAUGAUUAGA	94%
14544	CDS	785	1556	CCCAACUAUGAUUAGAGCCAACUGA	55%
14545	CDS	786	1557	CCAACUAUGAUUAGAGCCAACUGCA	89%
14546	CDS	934	1558	CUUGCGAAGCUGACCUGGAAGAGAA	63%
14547	CDS	938	1559	CGAAGCUGACCUGGAAGAGAACAUA	70%
14548	CDS	940	1560	AAGCUGACCUGGAAGAGAACAUAUA	65%
14549	CDS	941	1561	AGCUGACCUGGAAGAGAACAUAUAAA	81%
14550	CDS	943	1562	CUGACCUGGAAGAGAACAUAUAGAA	85%
14551	CDS	944	1563	UGACCUGGAAGAGAACAUAUAGAAA	61%
14552	CDS	945	1564	GACCUGGAAGAGAACAUAUAGAAGA	73%
14553	CDS	983	1565	CCGUACUCCCAAAUUCUCCAAGCCA	86%
14554	CDS	984	1566	CGUACUCCCAAAUUCUCCAAGCCUA	64%
14555	CDS	985	1567	GUACUCCCAAAUUCUCCAAGCCUAA	71%
14556	CDS	986	1568	UACUCCCAAAUUCUCCAAGCCUAUA	71%
14557	CDS	987	1569	ACUCCCAAAUUCUCCAAGCCUAUCA	84%
14558	CDS	988	1570	CUCCCAAAUUCUCCAAGCCUAUCAA	64%

[0741]

靶标基因双链体 名称	基因区 域	参考 位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14559	CDS	989	1571	UCCCCAAAUCUCCAAGCCUAUCAA	64%
14560	CDS	990	1572	CCCCAAAUCUCCAAGCCUAUCA	87%
14561	CDS	1002	1573	AAGCCUAUCAAGUUUGAGCUUUC	46%
14562	CDS	1003	1574	AGCCUAUCAAGUUUGAGCUUUC	30%
14563	CDS	1004	1575	GCCUAUCAAGUUUGAGCUUUC	63%
14564	CDS	1008	1576	AUCAAGUUUGAGCUUUCUGGC	77%
14565	CDS	1025	1577	UGGCUGCACCAGCAUGAAGACAU	96%
14566	CDS	1028	1578	CUGCACCAGCAUGAAGACAUAC	79%
14567	CDS	1029	1579	UGCACCAGCAUGAAGACAUAC	58%
14568	CDS	1033	1580	CCAGCAUGAAGACAUACCGAGC	59%
14569	CDS	1035	1581	AGCAUGAAGACAUACCGAGCUA	76%
14570	CDS	1036	1582	GCAUGAAGACAUACCGAGCUAA	71%
14571	CDS	1050	1583	CGAGCUAAAUCUGUGGAGUAUG	73%
14572	CDS	1051	1584	GAGCUAAAUCUGUGGAGUAUG	72%
14573	CDS	1053	1585	GCUAAAUCUGUGGAGUAUGUAC	87%
14574	CDS	1054	1586	CUAAAUCUGUGGAGUAUGUAC	83%
14575	CDS	1135	1587	CUGACGCGAGGUCAUGAAGAAG	77%
14576	CDS	1138	1588	ACGCGGAGGUCAUGAAGAAGAA	72%
14577	CDS	1139	1589	CGGCGAGGUCAUGAAGAAGAAC	85%
14578	CDS	1143	1590	GAGGUCAUGAAGAAGAACAUGA	83%
14579	CDS	1145	1591	GGUCAUGAAGAAGAACAUAGU	91%
14580	CDS	1148	1592	CAUGAAGAAGAACAUAGUUC	92%
14581	CDS	1157	1593	GAACAUGAUGUUAUCAAGACC	84%
14582	CDS	1161	1594	AUGAUGUUAUCAAGACCUGUG	92%
14583	CDS	1203	1595	GGAGACAAUGACAUCUUGAAUC	62%
14584	CDS	1204	1596	GAGACAAUGACAUCUUGAAUC	56%
14585	CDS	1205	1597	AGACAAUGACAUCUUGAAUCG	30%
14586	CDS	1206	1598	GACAAUGACAUCUUGAAUCGC	47%
14587	CDS	1207	1599	ACAAUGACAUCUUGAAUCGC	29%
14588	CDS	1208	1600	CAAUGACAUCUUGAAUCGC	50%
14589	CDS	1209	1601	AAUGACAUCUUGAAUCGC	39%
14590	CDS	1210	1602	AUGACAUCUUGAAUCGC	44%
14591	CDS	1211	1603	UGACAUCUUGAAUCGC	39%
14592	CDS	1212	1604	GACAUCUUGAAUCGC	55%
14593	CDS	1213	1605	ACAUCUUGAAUCGC	59%
14594	CDS	1216	1606	UCUUGAAUCGC	80%
14595	CDS	1217	1607	CUUUGAAUCGC	80%
14596	CDS	1223	1608	AUCGCUGUACUACAGGAAGAU	59%
14597	CDS	1224	1609	UCGCUGUACUACAGGAAGAU	62%
14598	CDS	1239	1610	AAGAUGUACGGAGACAUGGA	59%
14599	CDS	1253	1611	CAUGGCAUGAAGCCAGAGAGU	65%
14600	3UTR	1266	1612	CAGAGAGUGAGAGACAUUAAC	43%
14601	3UTR	1267	1613	AGAGAGUGAGAGACAUUAAC	25%
14602	3UTR	1268	1614	GAGAGUGAGAGACAUUAAC	33%
14603	3UTR	1269	1615	AGAGUGAGAGACAUUAAC	42%
14604	3UTR	1270	1616	GAGUGAGAGACAUUAAC	28%
14605	3UTR	1271	1617	AGUGAGAGACAUUAAC	34%
14606	3UTR	1272	1618	GUGAGAGACAUUAAC	30%
14607	3UTR	1273	1619	UGAGAGACAUUAAC	33%
14608	3UTR	1275	1620	AGAGACAUUAAC	42%
14609	3UTR	1277	1621	AGACAUUAAC	25%
14610	3UTR	1278	1622	GACAUUAAC	31%
14611	3UTR	1279	1623	ACAUUAAC	32%

[0742]

靶标基因双链体名称	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14612	3UTR	1281	1624	AUUAACUCAUUAGACUGGAACUUGA	23%
14613	3UTR	1284	1625	AACUCAUUAGACUGGAACUUGAACA	39%
14614	3UTR	1285	1626	ACUCAUUAGACUGGAACUUGAACUA	30%
14615	3UTR	1286	1627	CUCAUUAGACUGGAACUUGAACUGA	43%
14616	3UTR	1287	1628	UCAUUAGACUGGAACUUGAACUGAA	26%
14617	3UTR	1291	1629	UAGACUGGAACUUGAACUGAUUCAA	33%
14618	3UTR	1293	1630	GACUGGAACUUGAACUGAUUCACAA	43%
14619	3UTR	1294	1631	ACUGGAACUUGAACUGAUUCACUA	28%
14620	3UTR	1295	1632	CUGGAACUUGAACUGAUUCACAUCA	41%
14621	3UTR	1296	1633	UGGAACUUGAACUGAUUCACAUCUA	34%
14622	3UTR	1298	1634	GAACUUGAACUGAUUCACAUCUCAA	31%
14623	3UTR	1299	1635	AACUUGAACUGAUUCACAUCUCAUA	31%
14624	3UTR	1300	1636	ACUUGAACUGAUUCACAUCUCAUUA	33%
14625	3UTR	1301	1637	CUUGAACUGAUUCACAUCUCAUUUA	28%
14626	3UTR	1326	1638	UCCGUAAAAUGAUUUCAGUAGCAA	30%
14627	3UTR	1332	1639	AAAUGAUUUCAGUAGCACAGUUA	28%
14628	3UTR	1395	1640	CCCAAUCAAACAUUGUGCCAUGA	63%
14629	3UTR	1397	1641	CAAUUCAAACAUUGUGCCAUGUCA	39%
14630	3UTR	1402	1642	CAAAACAUUGUGCCAUGUCAACAA	34%
14631	3UTR	1408	1643	AUUGUGCCAUGUCAAAACAAUAGUA	33%
14632	3UTR	1409	1644	UUGUGCCAUGUCAAAACAAUAGUCA	33%
14633	3UTR	1412	1645	UGCCAUGUCAAAACAAUAGUCUUA	36%
14634	3UTR	1416	1646	AUGUCAAAACAAUAGUCUAUCAACA	30%
14635	3UTR	1435	1647	UCAACCCAGACACUGGUUUGAAGA	39%
14636	3UTR	1436	1648	CAACCCAGACACUGGUUUGAAGAA	47%
14637	3UTR	1438	1649	ACCCAGACACUGGUUUGAAGAAUA	45%
14638	3UTR	1439	1650	CCCAGACACUGGUUUGAAGAAUGA	40%
14639	3UTR	1442	1651	CAGACACUGGUUUGAAGAAUGUUA	21%
14640	3UTR	1449	1652	UGGUUUGAAGAAUGUUAAGACUUGA	22%
14641	3UTR	1453	1653	UUGAAGAAUGUUAAGACUUGACAGA	24%
14642	3UTR	1454	1654	UGAAGAAUGUUAAGACUUGACAGUA	37%
14643	3UTR	1462	1655	GUUAAGACUUGACAGUGGAACUACA	20%
14644	3UTR	1470	1656	UUGACAGUGGAACUACAUUAGUACA	30%
14645	3UTR	1471	1657	UGACAGUGGAACUACAUUAGUACAA	43%
14646	3UTR	1474	1658	CAGUGGAACUACAUUAGUACACAGA	36%
14647	3UTR	1475	1659	AGUGGAACUACAUUAGUACACAGCA	38%
14648	3UTR	1476	1660	GUGGAACUACAUUAGUACACAGCAA	35%
14649	3UTR	1477	1661	UGGAACUACAUUAGUACACAGCACA	34%
14650	3UTR	1478	1662	GGAACUACAUUAGUACACAGCACCA	33%
14651	3UTR	1479	1663	GAACUACAUUAGUACACAGCACCAA	39%
14652	3UTR	1480	1664	AACUACAUUAGUACACAGCACCCAGA	27%
14653	3UTR	1481	1665	ACUACAUUAGUACACAGCACCCAGAA	29%
14654	3UTR	1482	1666	CUACAUUAGUACACAGCACCCAGAAA	38%
14655	3UTR	1483	1667	UACAUUAGUACACAGCACCCAGAAUA	28%
14656	3UTR	1484	1668	ACAUUAGUACACAGCACCCAGAAUGA	31%
14657	3UTR	1486	1669	AUUAGUACACAGCACCCAGAAUGUAA	26%
14658	3UTR	1487	1670	UUAGUACACAGCACCCAGAAUGUAUA	31%
14659	3UTR	1489	1671	AGUACACAGCACCCAGAAUGUAUAUA	35%
14660	3UTR	1490	1672	GUACACAGCACCCAGAAUGUAUAUUA	34%
14661	3UTR	1497	1673	GCACCAGAAUGUAUAUUAAGGUGUA	32%
14662	3UTR	1503	1674	GAAUGUAUAUUAAGGUGUGGCUUUA	42%
14663	3UTR	1539	1675	AGGGUACCAGCAGAAAGGUUAGUAA	28%
14664	3UTR	1543	1676	UACCAGCAGAAAGGUUAGUAUCAUA	29%

[0743]

靶标基因双链体 名称	基因区 域	参考 位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14665	3UTR	1544	1677	ACCAGCAGAAAGGUUAGUAUCAUCA	33%
14666	3UTR	1548	1678	GCAGAAAGGUUAGUAUCAUCAGAU	34%
14667	3UTR	1557	1679	UUAGUAUCAUCAGAUAGCAUCUUA	22%
14668	3UTR	1576	1680	UCUUAUACGAGUAAUUGCCUGCUA	48%
14669	3UTR	1577	1681	CUUAUACGAGUAAUUGCCUGCUAA	31%
14670	3UTR	1579	1682	UAUACGAGUAAUUGCCUGCUAUUA	43%
14671	3UTR	1580	1683	AUACGAGUAAUUGCCUGCUAUUUA	39%
14672	3UTR	1581	1684	UACGAGUAAUUGCCUGCUAUUUGA	33%
14673	3UTR	1582	1685	ACGAGUAAUUGCCUGCUAUUUGAA	40%
14674	3UTR	1584	1686	GAGUAAUUGCCUGCUAUUUGAAGA	38%
14675	3UTR	1585	1687	AGUAAUUGCCUGCUAUUUGAAGUA	24%
14676	3UTR	1586	1688	GUAUUAUGCCUGCUAUUUGAAGUGA	34%
14677	3UTR	1587	1689	UAAUUAUGCCUGCUAUUUGAAGUGUA	26%
14678	3UTR	1589	1690	AUAUGCCUGCUAUUUGAAGUGUAAA	26%
14679	3UTR	1591	1691	AUGCCUGCUAUUUGAAGUGUAAUUA	25%
14680	3UTR	1596	1692	UGCUAUUUGAAGUGUAAUUGAGAAA	36%
14681	3UTR	1599	1693	UAUUUGAAGUGUAAUUGAGAAGGAA	22%
14682	3UTR	1600	1694	AUUUGAAGUGUAAUUGAGAAGGAAA	22%
14683	3UTR	1601	1695	UUUGAAGUGUAAUUGAGAAGGAAAA	19%
14684	3UTR	1609	1696	GUAUUUGAGAAGGAAAAUUUUAGCA	53%
14685	3UTR	1610	1697	UAAUUGAGAAGGAAAAUUUUAGCGA	55%
14686	3UTR	1611	1698	AAUUGAGAAGGAAAAUUUUAGCGUA	20%
14687	3UTR	1612	1699	AUUGAGAAGGAAAAUUUUAGCGUGA	23%
14688	3UTR	1613	1700	UUGAGAAGGAAAAUUUUAGCGUGCA	37%
14689	3UTR	1614	1701	UGAGAAGGAAAAUUUUAGCGUGCUA	31%
14690	3UTR	1619	1702	AGGAAAAUUUUAGCGUGCUCACUGA	46%
14691	3UTR	1657	1703	CCAGUGACAGCUAGGAUGUGCAUUA	42%
14692	3UTR	1661	1704	UGACAGCUAGGAUGUGCAUUCUCCA	39%
14693	3UTR	1682	1705	UCCAGCAUCAAGAGACUGAGUCA	53%
14694	3UTR	1685	1706	AGCCAUCAAGAGACUGAGUCAAGUA	71%
14695	3UTR	1686	1707	GCCAUCAAGAGACUGAGUCAAGUUA	54%
14696	3UTR	1687	1708	CCAUCAAGAGACUGAGUCAAGUUGA	71%
14697	3UTR	1688	1709	CAUCAAGAGACUGAGUCAAGUUGUA	74%
14698	3UTR	1689	1710	AUCAAGAGACUGAGUCAAGUUGUUA	61%
14699	3UTR	1690	1711	UCAAGAGACUGAGUCAAGUUGUUA	59%
14700	3UTR	1691	1712	CAAGAGACUGAGUCAAGUUGUCCA	73%
14701	3UTR	1692	1713	AAGAGACUGAGUCAAGUUGUCCUA	78%
14702	3UTR	1693	1714	AGAGACUGAGUCAAGUUGUCCUUA	60%
14703	3UTR	1695	1715	AGACUGAGUCAAGUUGUCCUUAAA	63%
14704	3UTR	1696	1716	GACUGAGUCAAGUUGUCCUUAGA	92%
14705	3UTR	1697	1717	ACUGAGUCAAGUUGUCCUUAGUA	74%
14706	3UTR	1707	1718	GUUGUCCUUAAAGUCAGAACAGCA	70%
14707	3UTR	1724	1719	AACAGCAGACUCAGCUCUGACAUUA	69%
14708	3UTR	1725	1720	ACAGCAGACUCAGCUCUGACAUUCA	67%
14709	3UTR	1726	1721	CAGCAGACUCAGCUCUGACAUUCUA	71%
14710	3UTR	1727	1722	AGCAGACUCAGCUCUGACAUUCUGA	73%
14711	3UTR	1728	1723	GCAGACUCAGCUCUGACAUUCUGAA	60%
14712	3UTR	1729	1724	CAGACUCAGCUCUGACAUUCUGAUA	72%
14713	3UTR	1732	1725	ACUCAGCUCUGACAUUCUGAUUCGA	24%
14714	3UTR	1733	1726	CUCAGCUCUGACAUUCUGAUUCGAA	32%
14715	3UTR	1734	1727	UCAGCUCUGACAUUCUGAUUCGAAA	23%
14716	3UTR	1735	1728	CAGCUCUGACAUUCUGAUUCGAAUA	27%
14717	3UTR	1736	1729	AGCUCUGACAUUCUGAUUCGAAUGA	38%

[0744]

靶标基因双链体 名称	基因区 域	参考 位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14718	3UTR	1739	1730	UCUGACAUUCUGAUUCGAAUGACAA	28%
14719	3UTR	1741	1731	UGACAUUCUGAUUCGAAUGACACUA	29%
14720	3UTR	1742	1732	GACAUUCUGAUUCGAAUGACACUGA	33%
14721	3UTR	1743	1733	ACAUUCUGAUUCGAAUGACACUGUA	28%
14722	3UTR	1747	1734	UCUGAUUCGAAUGACACUGUUCAGA	39%
14723	3UTR	1748	1735	CUGAUUCGAAUGACACUGUUCAGGA	36%
14724	3UTR	1750	1736	GAUUCGAAUGACACUGUUCAGGAAA	33%
14725	3UTR	1751	1737	AUUCGAAUGACACUGUUCAGGAAUA	30%
14726	3UTR	1759	1738	GACACUGUUCAGGAAUCGGAAUCCA	34%
14727	3UTR	1760	1739	ACACUGUUCAGGAAUCGGAAUCCUA	35%
14728	3UTR	1761	1740	CACUGUUCAGGAAUCGGAAUCCUGA	40%
14729	3UTR	1768	1741	CAGGAAUCGGAAUCCUGUCGAUUAA	34%
14730	3UTR	1769	1742	AGGAAUCGGAAUCCUGUCGAUUAGA	31%
14731	3UTR	1770	1743	GGAUUCGGAAUCCUGUCGAUUAGAA	24%
14732	3UTR	1771	1744	GAAUCGGAAUCCUGUCGAUUAGACA	32%
14733	3UTR	1772	1745	AAUCGGAAUCCUGUCGAUUAGACUA	29%
14734	3UTR	1774	1746	UCGGAAUCCUGUCGAUUAGACUGGA	34%
14735	3UTR	1777	1747	GAAUCCUGUCGAUUAGACUGGACAA	51%
14736	3UTR	1782	1748	CUGUCGAUUAGACUGGACAGCUUGA	88%
14737	3UTR	1783	1749	UGUCGAUUAGACUGGACAGCUUGUA	38%
14738	3UTR	1797	1750	GACAGCUUGUGGCAAGUGAAUUUGA	46%
14739	3UTR	1798	1751	ACAGCUUGUGGCAAGUGAAUUUGCA	52%
14740	3UTR	1800	1752	AGCUUGUGGCAAGUGAAUUUGCCUA	43%
14741	3UTR	1801	1753	GCUUGUGGCAAGUGAAUUUGCCUGA	51%
14742	3UTR	1802	1754	CUUGUGGCAAGUGAAUUUGCCUGUA	32%
14743	3UTR	1803	1755	UUGUGGCAAGUGAAUUUGCCUGUAA	31%
14744	3UTR	1804	1756	UGUGGCAAGUGAAUUUGCCUGUAAA	29%
14745	3UTR	1805	1757	GUGGCAAGUGAAUUUGCCUGUAACA	20%
14746	3UTR	1806	1758	UGGCAAGUGAAUUUGCCUGUAACAA	34%
14747	3UTR	1807	1759	GGCAAGUGAAUUUGCCUGUAACAAA	31%
14748	3UTR	1808	1760	GCAAGUGAAUUUGCCUGUAACAAGA	27%
14749	3UTR	1809	1761	CAAGUGAAUUUGCCUGUAACAAGCA	34%
14750	3UTR	1810	1762	AAGUGAAUUUGCCUGUAACAAGCCA	36%
14751	3UTR	1811	1763	AGUGAAUUUGCCUGUAACAAGCCAA	31%
14752	3UTR	1814	1764	GAAUUUGCCUGUAACAAGCCAGAUUA	24%
14753	3UTR	1815	1765	AAUUUGCCUGUAACAAGCCAGAUUA	21%
14754	3UTR	1816	1766	AUUUGCCUGUAACAAGCCAGAUUUA	22%
14755	3UTR	1910	1767	AAGUAAUUUAAAGUUGUUUGUGCA	58%
14756	3UTR	1911	1768	AGUAAUUUAAAGUUGUUUGUGCCA	73%
14757	3UTR	1912	1769	GUAAUUUAAAGUUGUUUGUGCCUA	64%
14758	3UTR	1957	1770	UUUGAUUUUCAAUGUUAGCCUCAA	42%
14759	3UTR	1961	1771	AUAUUUCAAUGUUAGCCUCAAUUUA	30%
14760	3UTR	1971	1772	GUUAGCCUCAAUUUCUGAACACCAA	34%
14761	3UTR	1974	1773	AGCCUCAAUUUCUGAACACCAUAGA	35%
14762	3UTR	1975	1774	GCCUCAAUUUCUGAACACCAUAGGA	33%
14763	3UTR	1976	1775	CCUCAAUUUCUGAACACCAUAGGUA	39%
14764	3UTR	1977	1776	CUCAAUUUCUGAACACCAUAGGUAA	27%
14765	3UTR	1978	1777	UCAUUUUCUGAACACCAUAGGUAGA	31%
14766	3UTR	1979	1778	CAUUUUCUGAACACCAUAGGUAGAA	49%
14767	3UTR	1980	1779	AAUUUUCUGAACACCAUAGGUAGAAA	46%
14768	3UTR	1981	1780	AUUUCUGAACACCAUAGGUAGAAUA	40%
14769	3UTR	1982	1781	UUUCUGAACACCAUAGGUAGAAUGA	47%
14770	3UTR	1985	1782	CUGAACACCAUAGGUAGAAUGUAAA	33%

[0745]

靶标基因双链体 名称	基因区 域	参考 位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14771	3UTR	1986	1783	UGAACACCAUAGGUAGAAUGUAAAA	35%
14772	3UTR	1987	1784	GAACACCAUAGGUAGAAUGUAAAGA	31%
14773	3UTR	1988	1785	AACACCAUAGGUAGAAUGUAAAGCA	30%
14774	3UTR	1989	1786	ACACCAUAGGUAGAAUGUAAAGCUA	32%
14775	3UTR	1991	1787	ACCAUAGGUAGAAUGUAAAGCUUGA	31%
14776	3UTR	1992	1788	CCAUAGGUAGAAUGUAAAGCUUGUA	34%
14777	3UTR	1993	1789	CAUAGGUAGAAUGUAAAGCUUGUCA	31%
14778	3UTR	1994	1790	AUAGGUAGAAUGUAAAGCUUGUCUA	28%
14779	3UTR	1996	1791	AGGUAGAAUGUAAAGCUUGUCUGAA	32%
14780	3UTR	2002	1792	AAUGUAAAGCUUGUCUGAUCGUUCA	34%
14781	3UTR	2017	1793	UGAUCGUUCAAAGCAUGAAAUGGAA	31%
14782	3UTR	2021	1794	CGUUCAAAGCAUGAAAUGGAUACUA	39%
14783	3UTR	2022	1795	GUUCAAAAGCAUGAAAUGGAUACUUA	25%
14784	3UTR	2023	1796	UUCAAAAGCAUGAAAUGGAUACUUA	22%
14785	3UTR	2047	1797	UAUGGAAAUUCUGCUCAGAUAGAAA	39%
14786	3UTR	2048	1798	AUGGAAAUUCUGCUCAGAUAGAAUA	35%
14787	3UTR	2059	1799	GCUCAGAUAGAAUGACAGUCCGUCA	44%
14788	3UTR	2060	1800	CUCAGAUAGAAUGACAGUCCGUCAA	41%
14789	3UTR	2062	1801	CAGAUAGAAUGACAGUCCGUCAAAA	46%
14790	3UTR	2063	1802	AGAUAGAAUGACAGUCCGUCAAAAA	45%
14791	3UTR	2065	1803	AUAGAAUGACAGUCCGUCAAAACAA	41%
14792	3UTR	2067	1804	AGAAUGACAGUCCGUCAAAACAGAA	36%
14793	3UTR	2068	1805	GAAUGACAGUCCGUCAAAACAGUA	40%
14794	3UTR	2113	1806	AGUGCCUUGGCAGGCUGAUUUCUA	42%
14795	3UTR	2114	1807	GUGUCCUUGGCAGGCUGAUUUCUA	42%
14796	3UTR	2118	1808	CCUUGGCAGGCUGAUUUCUAGGUAA	111%
14797	3UTR	2127	1809	GCUGAUUUCUAGGUAGGAAAUGUGA	44%
14798	3UTR	2128	1810	CUGAUUUCUAGGUAGGAAAUGUGGA	44%
14799	3UTR	2130	1811	GAUUUCUAGGUAGGAAAUGUGGUAA	46%
14800	3UTR	2131	1812	AUUUCUAGGUAGGAAAUGUGGUAGA	45%
14801	3UTR	2142	1813	GGAAUUGGUAGCCUCACUUUUUA	37%
14802	3UTR	2146	1814	AUGUGGUAGCCUCACUUUUUAUGAA	39%
14803	3UTR	2149	1815	UGGUAGCCUCACUUUUUAUGAACAA	40%
14804	3UTR	2154	1816	GCCUCACUUUUUAUGAACAAAUGGA	35%
14805	3UTR	2155	1817	CCUCACUUUUUAUGAACAAAUGGCA	41%
14806	3UTR	2181	1818	UUUUUUAAAACUGAGUGACUCUAUA	26%
14807	3UTR	2182	1819	UAUUUUAAAACUGAGUGACUCUAUAA	29%
14808	3UTR	2183	1820	AUUUUAAAACUGAGUGACUCUAUAUA	28%
14809	3UTR	2186	1821	AAAAACUGAGUGACUCUAUAUAGCA	31%
14810	3UTR	2187	1822	AAAACUGAGUGACUCUAUAUAGCUA	28%
14811	3UTR	2188	1823	AAACUGAGUGACUCUAUAUAGCUGA	38%
14812	3UTR	2189	1824	AACUGAGUGACUCUAUAUAGCUGAA	44%
14813	3UTR	2190	1825	ACUGAGUGACUCUAUAUAGCUGAUA	38%
14814	3UTR	2255	1826	ACUGUUUUUCGGACAGUUUAUUUGA	29%
14815	3UTR	2256	1827	CUGUUUUUCGGACAGUUUAUUUGUA	25%
14816	3UTR	2263	1828	UCGGACAGUUUAUUUGUUGAGAGUA	29%
14817	3UTR	2265	1829	GGACAGUUUAUUUGUUGAGAGUGUA	24%
14818	3UTR	2268	1830	CAGUUUAUUUGUUGAGAGUGUGACA	26%
14819	3UTR	2269	1831	AGUUUAUUUGUUGAGAGUGUGACCA	37%
14820	3UTR	2272	1832	UUUUUUUGUUGAGAGUGUGACCAAAA	27%
14821	3UTR	2273	1833	UAUUUUUGUUGAGAGUGUGACCAAAA	30%
14822	3UTR	2274	1834	AUUUUGUUGAGAGUGUGACCAAAAGA	26%
14823	3UTR	2275	1835	UUUGUUGAGAGUGUGACCAAAAGUA	27%

[0746]

靶标基因双链体名称	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	CTGF 正义序列	%表达 (0.1 nM)
14824	3UTR	2276	1836	UUGUUGAGAGUGUGACCAAAAGUUA	30%
14825	3UTR	2277	1837	UGUUGAGAGUGUGACCAAAAGUUA	29%
14826	3UTR	2278	1838	GUUGAGAGUGUGACCAAAAGUUA	33%
14827	3UTR	2279	1839	UUGAGAGUGUGACCAAAAGUUA	35%
14828	3UTR	2281	1840	GAGAGUGUGACCAAAAGUUA	36%
14829	3UTR	2282	1841	AGAGUGUGACCAAAAGUUA	36%
14830	3UTR	2283	1842	GAGUGUGACCAAAAGUUA	33%
14831	3UTR	2284	1843	AGUGUGACCAAAAGUUA	31%
14832	3UTR	2285	1844	GUGUGACCAAAAGUUA	22%
14833	3UTR	2286	1845	UGUGACCAAAAGUUA	40%
14834	3UTR	2293	1846	AAAAGUUAUGUUGACCUUUA	24%
14835	3UTR	2295	1847	AAGUUAUGUUGACCUUUA	23%
14836	3UTR	2296	1848	AGUUAUGUUGACCUUUA	29%
14837	3UTR	2299	1849	UACAUUGUUGACCUUUA	27%
14838	3UTR	2300	1850	ACAUGUUGACCUUUA	29%
14839	3UTR	2301	1851	CAUGUUGACCUUUA	35%

[0747]

说明：		
PS	*	= 硫代磷酸酯骨架连接
RNA	G	= 鸟嘌呤
RNA	U	= 尿嘧啶
RNA	C	= 胞嘧啶
RNA	A	= 腺嘌呤
	m	2' O甲基
	f	2'-氟
磷酸酯	P	5' 磷酸酯

[0748]

表12:利用CTGF ori序列的基因表达抑制(登录号:NM_0019012)

[0749]

寡核苷酸ID	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	25-mer正义链 (SS的25位置, 被A替代)	A549 0.1 nM 活性
				25-mer正义链 (SS的25位置, 原始碱基, 未被A替代)	
13843	CDS	1047	1852	UACCGAGCUAAAUCUGUGGAGUAU	113%
13844	3UTR	2164	1853	UAAUGAACAAUGGCCUUUAUUAAA	61%
13845	3UTR	1795	1854	UGGACAGCUUGUGGCAAGUGAAUUU	99%
13846	CDS	1228	1855	UGUACUACAGGAAGAUGUACGGAGA	87%
13847	CDS	1146	1856	GUCAUGAAGAACAUGAUGUUA	98%
13848	CDS	1150	1857	UGAAGAAGAACAUGAUGUUA	105%
13849	CDS	1218	1858	UUUGAAUCGUGUACUACAGGAAGA	91%

[0750]

寡核苷酸ID	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	25-mer正义链 (SS的25位置, 被A替代)	A549 0.1 nM 活性
13850	3UTR	2262	1859	UUCGGACAGUUUUAUUUGUUGAGAGU	50%
13851	CDS	1147	1860	UCAUGAAGAAGAACAUGAUGUUCAU	104%
13852	3UTR	2163	1861	UUAAUGAACAAAUGGCCUUUAUUAA	54%
13853	3UTR	1414	1862	CCAUGUCAAAACAAUAGUCUAUCAA	35%
13854	CDS	1195	1863	ACUGUCCCGGAGACAAUGACAUCUU	103%
13855	3UTR	1788	1864	AUUAGACUGGACAGCUUGUGGCAAG	103%
13856	3UTR	1793	1865	ACUGGACAGCUUGUGGCAAGUGAAU	81%
13857	3UTR	1891	1866	UAUAUAUGUACAGUUAUCUAAGUUA	73%
13858	3UTR	2270	1867	GUUUUAUUUGUUGAGAGUGUGACCAA	76%
13859		482	1868	CAAGAUCGCGUGUGCACCGCCAAA	95%
13860	CDS	942	1869	GCUGACCUGGAAGAGAACAUAAGA	93%
13861	CDS	1199	1870	UCCCGGAGACAAUGACAUCUUUGAA	83%
13862	3UTR	2258	1871	GUUUUUCGGACAGUUUAUUUGUUGA	40%
13863	CDS	1201	1872	CCGGAGACAAUGACAUCUUUGAAUC	123%
13864	CDS	543	1873	CGCAGCGGAGAGUCCUCCAGAGCA	124%
13865	3UTR	1496	1874	AGCACCAGAAUGUAUAUAAGGUGU	109%
13866	CDS	793	1875	UGAUUAGAGCCAACUGCCUGGUCCA	125%
13867	CDS	1198	1876	GUCCCGGAGACAAUGACAUCUUUGA	64%
13868	3UTR	2160	1877	CUUUUAUAUGAACAAAUGGCCUUUAU	68%
13869	CDS	1149	1878	AUGAAGAAGAACAUGAUGUUAUCA	107%
13870	CDS	1244	1879	GUACGGAGACAUGGCAUGAAGCCAG	107%
13871	3UTR	1495	1880	CAGCACCAGAAUGUAUAUAAGGUG	77%
13872		475	1881	CCAACCGCAAGAUCGGCGUGUGCAC	113%
13873	CDS	806	1882	CUGCCUGGUCCAGACCACAGAGUGG	113%
13874	CDS	819	1883	ACCACAGAGUGGAGCGCCUGUCCA	99%
13875	CDS	1221	1884	GAAUCGCUGUACUACAGGAAGAUGU	97%
13876	CDS	1152	1885	AAGAAGAACAUGAUGUUAUCAAGA	121%
13877	CDS	1163	1886	GAUGUUAUCAAGACCUUGGCCUGC	125%
13878	3UTR	1494	1887	ACAGCACCAGAAUGUAUAUAAGGU	94%
13879	3UTR	1890	1888	AUAUAUAUGUACAGUUAUCUAAGUU	94%
13880		473	1889	GGCCAACCGCAAGAUCGGCGUGUGC	122%
13881		544	1890	GCAGCGGAGAGUCCUCCAGAGCAG	111%
13882	CDS	883	1891	ACAACGCCUCCUGCAGGCUAGAGAA	105%
13883	CDS	1240	1892	AGAUGUACGGAGACAUGGCAUGAAG	99%
13884	CDS	1243	1893	UGUACGGAGACAUGGCAUGAAGCCA	116%
13885	3UTR	2266	1894	GACAGUUUAUUUGUUGAGAGUGUGA	53%
13886	CDS	1011	1895	AAGUUUGAGCUUUCUGGCUGACCA	118%
13887	CDS	1020	1896	CUUUCUGGCUGCACCAGCAUGAAGA	110%
13888	CDS	1168	1897	UCAUCAAGACCUUGGCCUGCCAUUA	119%
13889		1415	1898	CAUGUCAAAACAAUAGUCUAUCAAC	64%
13890	3UTR	1792	1899	GACUGGACAGCUUGUGGCAAGUGAA	53%
13891	3UTR	2156	1900	CUCACUUUUAAUGAACAAAUGGCCU	119%
13892		379	1901	GCUGCCGCGUCUGCGCCAAGCAGCU	112%
13893	CDS	1229	1902	GUACUACAGGAAGAUGUACGGAGAC	112%
13894	3UTR	1791	1903	AGACUGGACAGCUUGUGGCAAGUGA	65%
13895	3UTR	2158	1904	CACUUUUAAUGAACAAAUGGCCUUU	76%
13896		488	1905	CGGCGUGUGCACCGCCAAAGAUGGU	89%
13897	CDS	1151	1906	GAAGAAGAACAUGAUGUUAUCAAG	119%
13898	CDS	1156	1907	AGAACAUGAUGUUAUCAAGACCU	125%
13899	CDS	1237	1908	GGAAGAUGUACGGAGACAUGGCAUG	114%
13900	CDS	1202	1909	CGGAGACAAUGACAUCUUUGAAUCG	130%
13901	CDS	1236	1910	AGGAAGAUGUACGGAGACAUGGCAU	135%

[0751]

寡核苷酸ID	基因区域	参考位置	SEQ ID NO	25-mer正义链 (SS的25位置, 被A替代)	A549 0.1 nM 活性
13902	3UTR	1786	1911	CGAUUAGACUGGACAGCUUGUGGCA	119%
13903	3UTR	1789	1912	UUAGACUGGACAGCUUGUGGCAAGU	108%
13904	3UTR	2290	1913	ACCAAAAGUUACAUGUUUGCACC UU	90%
13905	CDS	1017	1914	GAGCUUUCUGGCUGCACCAGCAUGA	121%
13906	CDS	1197	1915	UGUCCCGGAGACAAUGACAUCUUUG	125%
13907	CDS	1219	1916	UUGAAUCGCGUACUACAGGAAGAU	98%
13908	3UTR	2159	1917	ACUUUUAAUGAACAAUUGGCCUUUA	52%
13909		486	1918	AUCGGCGUGUGCACCGCCAAAGAUG	119%
13910	CDS	826	1919	AGUGGAGCGCCUGUCCAAGACCUG	139%
13911	CDS	1022	1920	UUCUGGCUGCACCAGCAUGAAGACA	144%
13912	3UTR	1492	1921	ACACAGCACCAGAAUGUAUUAAG	99%
13913	3UTR	1781	1922	CCUGUCGAUUGACUGGACAGCUUG	89%
13914		485	1923	GAUCGGCGUGUGCACCGCCAAAGAU	131%
13915	CDS	1007	1924	UAUCAAGUUUGAGCUUUCUGGCUGC	92%
13916	CDS	1242	1925	AUGUACGGAGACAUGGCAUGAAGCC	106%
13917	3UTR	1787	1926	GAUUGACUGGACAGCUUGUGGCAA	104%
13918	3UTR	1889	1927	UAUAUAUAUGUACAGUUAUCUAAGU	78%
13919	3UTR	2294	1928	AAAGUUACAUGUUUGCACC UUUA	28%
13920	CDS	821	1929	CACAGAGUGGAGCGCCUGUCCAAG	108%
13921	CDS	884	1930	CAACGCCUCCUGCAGGCUAGAGAAG	125%
13922	3UTR	2260	1931	UUUUCGGACAGUUUAUUUGUUGAGA	43%
13923	CDS	889	1932	CCUCCUGCAGGCUAGAGAAGCAGAG	95%
13924	CDS	1226	1933	GCUGUACUACAGGAAGAUACGGA	122%
13925	3UTR	1493	1934	CACAGCACCAGAAUGUAUUAAGG	88%
13926	3UTR	1799	1935	CAGCUUGUGGCAAGUGAAUUUGCCU	89%
13927	CDS	807	1936	UGCCUGGUCCAGACCAGAGUGGA	101%
13928	CDS	1107	1937	ACCACCCUGCCGGUGGAGUUAAGU	113%
13929	CDS	1155	1938	AAGAACAUGAUGUUAUCAAGACCU	109%
13930	CDS	1169	1939	CAUCAAGACCUGUGCCUGCCAUAAC	89%
13931	CDS	1241	1940	GAUGUACGGAGACAUGGCAUGAAGC	96%
13932	3UTR	1794	1941	CUGGACAGCUUGUGGCAAGUGAAUU	73%
13933	3UTR	1888	1942	AUAUAUAUAUGUACAGUUAUCUAAG	98%
13934	3UTR	2289	1943	GACCAAAAGUUACAUGUUUGCACC U	77%
13935		373	1944	GCGGCGUGUGCCGCGUCUGCGCCAA	85%
13936	CDS	799	1945	GAGCCAACUGCCUGGUCCAGACCAC	126%
13937	CDS	802	1946	CCAACUGCCUGGUCCAGACCACAGA	122%
13938	CDS	1166	1947	GUUCAUAAGACCUGUGCCUGCCAU	106%

[0752] 表13:利用SPP1 sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_000582.2)

[0753]

寡核苷酸编号	起始位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14084	1025	1948	CUCAUGAAUUAGA	1949	UCUAAUUAUGAGAA AUAC	61%
14085	1049	1950	CUGAGGUCAAUUA	1951	UAAUUGACCUCAGAA GAUG	50%

[0754]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14086	1051	1952	GAGGUCAAUAAA	1953	UUUAAUUGACCUCAG AAGA	n/a
14087	1048	1954	UCUGAGGUCAAUU	1955	AAUUGACCUCAGAAG AUGC	69%
14088	1050	1956	UGAGGUCAAUAA	1957	UUAAUUGACCUCAGA AGAU	76%
14089	1047	1958	UUCUGAGGUCAAU	1959	AUUGACCUCAGAAGA UGCA	60%
14090	800	1960	GUCAGCUGGAUGA	1961	UCAUCCAGCUGACUC GUUU	71%
14091	492	1962	UUCUGAUGAAUCU	1963	AGAUUCAUCAGAAUG GUGA	n/a
14092	612	1964	UGGACUGAGGUCA	1965	UGACCUCAGUCCAUA AACC	n/a
14093	481	1966	GAGUCUCACCAUU	1967	AAUGGUGAGACUCAU CAGA	n/a
14094	614	1968	GACUGAGGUCAAA	1969	UUUGACCUCAGUCCA UAAA	n/a
14095	951	1970	UCACAGCCAUGAA	1971	UUCAUGGCUGUGAAA UUCA	89%
14096	482	1972	AGUCUCACCAUUC	1973	GAAUGGUGAGACUCA UCAG	87%
14097	856	1974	AAGCGGAAAGCCA	1975	UGGCUUUCGCUUUAU AUAA	88%
14098	857	1976	AGCGGAAAGCCAA	1977	UUGGCUUUCGCUUA UAUA	113%
14099	365	1978	ACCACAUGGAUGA	1979	UCAUCCAUGUGGUCA UGGC	98%
14100	359	1980	GCCAUGACCACAU	1981	AUGUGGUCAUGGCU UUCGU	84%
14101	357	1982	AAGCCAUGACCAC	1983	GUGGUCAUGGCUUU CGUUG	88%
14102	858	1984	GCGGAAAGCCAAU	1985	AUUGGCUUUCGCUU AUAU	n/a
14103	1012	1986	AAAUUUCGUUUU U	1987	AAAUACGAAAUUUA GGUG	93%
14104	1014	1988	AUUUCGUUUU U	1989	AGAAAUACGAAAUU CAGG	89%
14105	356	1990	AAAGCCAUGACCA	1991	UGGUCAUGGCUUUC GUUGG	85%
14106	368	1992	ACAUGGAUGAUAU	1993	AUAUCAUCCAUGUGG UCAU	67%
14107	1011	1994	GAAAUUUCGUUU U	1995	AAUACGAAAUUUCAG GUGU	87%
14108	754	1996	GCGCCUUCUGAUU	1997	AAUCAGAAGGCGCGU UCAG	73%
14109	1021	1998	AUUUCUCAUGAAU	1999	AUUCAUGAGAAUAC GAAA	128%
14110	1330	2000	CUCUCAUGAAUAG	2001	CUAUUCAUGAGAGAA UAAC	101%
14111	346	2002	AAGUCCAACGAAA	2003	UUUCGUUGGACUUA CUUGG	59%

[0755]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14112	869	2004	AUGAUGAGAGCAA	2005	UUGCUCUCAUCAUUG GCUU	89%
14113	701	2006	GCGAGGAGUUGAA	2007	UUCAACUCCUCGCUU UCCA	95%
14114	896	2008	UGAUUGAUAGUC A	2009	UGACUAUCAAUACACA UCGG	87%
14115	1035	2010	AGAUAGUGCAUCU	2011	AGAUGCACUAUCUAA UUCA	82%
14116	1170	2012	AUGUGUAUCUAU U	2013	AAUAGAUACACAUUC AACC	36%
14117	1282	2014	UUCUAUAGAAGAA	2015	UUCUUCUAUAGAAU GAACA	91%
14118	1537	2016	UUGUCCAGCAAUU	2017	AAUUGCUGGACAACC GUGG	152%
14119	692	2018	ACAUGGAAAGCGA	2019	UCGCUUCCAUGUGU GAGG	n/a
14120	840	2020	GCAGUCCAGAUUA	2021	UAAUCUGGACUGCUU GUGG	87%
14121	1163	2022	UGGUUGAAUGUG U	2023	ACACAUUCAACCAU AAAC	31%
14122	789	2024	UUAUGAAACGAGU	2025	ACUCGUUUCUAACU GUCC	96%
14123	841	2026	CAGUCCAGAUUAU	2027	AUAAUCUGGACUGCU UGUG	110%
14124	852	2028	AUAUAAGCGGAAA	2029	UUUCCGUUAUAUAA UCUG	91%
14125	209	2030	UACCAGUUAACA	2031	UGUUUAACUGGUU GGCAC	110%
14126	1276	2032	UGUUCAUUCUAU A	2033	UAUAGAAUGAACAU GACA	n/a
14127	137	2034	CCGACCAAGGAAA	2035	UUUCCUUGGUCGGC GUUUG	71%
14128	711	2036	GAAUGGUGCAUAC	2037	GUAUGCACCAUUCAA CUCC	115%
14129	582	2038	AUAUGAUGGCCGA	2039	UCGGCCAUCUAUGU GUCU	97%
14130	839	2040	AGCAGUCCAGAUU	2041	AAUCUGGACUGCUUG UGGC	102%
14131	1091	2042	GCAUUUAGUCAAA	2043	UUUGACUAAAUGCAA AGUG	10%
14132	884	2044	AGCAUUCCGAUGU	2045	ACAUCGGAAUGCUCA UUGC	93%
14133	903	2046	UAGUCAGGAACUU	2047	AAGUUCUGACUAUC AAUC	97%
14134	1090	2048	UGCAUUUAGUCA	2049	UUGACUAAAUGCAAA GUGA	39%
14135	474	2050	GUCUGAUGAGUC U	2051	AGACUCAUCAGACUG GUGA	99%
14136	575	2052	UAGACACAUUGA	2053	UCAUAUGUGUCUACU GUGG	108%
14137	671	2054	CAGACGAGGACAU	2055	AUGUCCUCGUCUGUA GCAU	98%

[0756]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14138	924	2056	CAGCCGUGAAUUC	2057	GAAUUCACGGCUGAC UUUG	100%
14139	1185	2058	AGUCUGGAAAUAA	2059	UUUUUCCAGACUCA AAUA	47%
14140	1221	2060	AGUUUGUGGCUU C	2061	GAAGCCACAAACUAA ACUA	100%
14141	347	2062	AGUCCAACGAAAG	2063	CUUUCGUUGGACUU ACUUG	103%
14142	634	2064	AAGUUUCGCAGAC	2065	GUCUGCGAAACUUCU UAGA	100%
14143	877	2066	AGCAAUGAGCAUU	2067	AAUGCUCAUUGCUCU CAUC	104%
14144	1033	2068	UUAGAUAGUGCA U	2069	AUGCACUAUCUAAUU CAUG	95%
14145	714	2070	UGGUGCAUACAAG	2071	CUUGUAUGCACCAUU CAAC	101%
14146	791	2072	AUGAAACGAGUCA	2073	UGACUCGUUUCAUAA CUGU	100%
14147	813	2074	CCAGAGUGCUGAA	2075	UUCAGCACUCUGGUC AUCC	97%
14148	939	2076	CAGCCAUGAAUUU	2077	AAAUUCAUGGCUGUG GAUU	109%
14149	1161	2078	AUUGGUUGAAUG U	2079	ACAUUCAACCAUAA ACUG	34%
14150	1164	2080	GGUUGAAUGUGU A	2081	UACACAUUCAACCAA UAAA	n/a
14151	1190	2082	GGAAAUAAACUAAU	2083	AUUAGUUUUUCCA GACUC	n/a
14152	1333	2084	UCAUGAAUAGAAA	2085	UUUCUAUUAUGAG AGAAU	31%
14153	537	2086	GCCAGCAACCGAA	2087	UUCGGUUGCUGGCA GGUCC	n/a
14154	684	2088	CACCUCACACAUG	2089	CAUGUGUGAGGUGA UGUCC	100%
14155	707	2090	AGUUGAAUGGUG C	2091	GCACCAUUAACUCC UCGC	99%
14156	799	2092	AGUCAGCUGGAUG	2093	CAUCCAGCUGACUCG UUUC	95%
14157	853	2094	UAUAAGCGGAAAG	2095	CUUCCGCUUAUAUA AUCU	106%
14158	888	2096	UUCCGAUGUGAU U	2097	AAUCACAUCGGAAUG CUCA	88%
14159	1194	2098	AUAACUAAUGUGU	2099	ACACAUUAGUUUUU CCAG	95%
14160	1279	2100	UCAUUCUAUAGAA	2101	UUCUAUAGAAUGAAC AUAG	15%
14161	1300	2102	AACUAUCACUGUA	2103	UACAGUGAUAGUUU GCAUU	86%
14162	1510	2104	GUCAAUUGCUUAU	2105	AUAAGCAAUUGACAC CACC	86%
14163	1543	2106	AGCAAUUAAUAAA	2107	UUUAUUAAUUGCUG GACAA	110%

[0757]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14164	434	2108	ACGACUCUGAUGA	2109	UCAUCAGAGUCGUUC GAGU	134%
14165	600	2110	UAGUGUGGUUUA U	2111	AUAAACCACACUAUC ACCU	102%
14166	863	2112	AAGCCAAUGAUGA	2113	UCAUCAUUGGCUUUC CGCU	93%
14167	902	2114	AUAGUCAGGAACU	2115	AGUUCUGACUAUCA AUCA	101%
14168	921	2116	AGUCAGCCGUGAA	2117	UUCACGGCUGACUUU GGAA	98%
14169	154	2118	ACUACCAUGAGAA	2119	UUCUCAUGGUAGUG AGUUU	n/a
14170	217	2120	AAACAGGCUGAUU	2121	AAUCAGCCUGUUUAA CUGG	66%
14171	816	2122	GAGUGCUGAAACC	2123	GGUUUCAGCACUCUG GUCA	102%
14172	882	2124	UGAGCAUUCGGAU	2125	AUCGGAUUGCUGAUU GCUC	103%
14173	932	2126	AAUCCACAGCCA	2127	UGGCUGUGGAAUUC ACGGC	n/a
14174	1509	2128	UGUCAAUUGCUUA	2129	UAAGCAAUUGACACC ACCA	n/a
14175	157	2130	ACCAUGAGAAUUG	2131	CAAUUCUCAUGGUAG UGAG	109%
14176	350	2132	CCAACGAAAGCCA	2133	UGGCUUUCGUUGGA CUUAC	95%
14177	511	2134	CUGGUCACUGAUU	2135	AAUCAGUGACCAGUU CAUC	100%
14178	605	2136	UGGUUUUUGGAC U	2137	AGUCCAUAACACACA CUAU	99%
14179	811	2138	GACCAGAGUGCUG	2139	CAGCACUCUGGUCAU CCAG	88%
14180	892	2140	GAUGUGAUUGAU A	2141	UAUCAAUACAUCGG AAUG	76%
14181	922	2142	GUCAGCCGUGAAU	2143	AUUCACGGCUGACUU UGGA	59%
14182	1169	2144	AAUGUGUAUCUA U	2145	AUAGAUACACAUUCA ACCA	69%
14183	1182	2146	UUGAGUCUGGAA A	2147	UUUCCAGACUAAAU AGAU	n/a
14184	1539	2148	GUCCAGCAAUUAA	2149	UUAAUUGCUGGACAA CCGU	77%
14185	1541	2150	CCAGCAAUUAAUA	2151	UAUUAAUUGCUGGA CAACC	n/a
14186	427	2152	GACUCGAACGACU	2153	AGUCGUUCGAGUCAA UGGA	69%
14187	533	2154	ACCUGCCAGCAAC	2155	GUUGCUGGCAGGUCC GUGG	78%
18538	496	2156	GAUGAAUCUGAUA	2157	UAUCAGAUUCAUCAG AAUG	74%

[0758]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
18539	496	2158	UGAUGAAUCUGA UA	2159	UAUCAGAUUCAUCAG AAUG	72%
18540	175	2160	AUUUGCUUUUGC A	2161	UGCAAAAGCAAAUCA CUGC	98%
18541	175	2162	GAUUUGCUUUUG CA	2163	UGCAAAAGCAAAUCA CUGC	28%
18542	172	2164	GUGAUUUGCUUU A	2165	UAAAGCAAAUCACUG CAAU	24%
18543	172	2166	AGUGAUUUGCUU UA	2167	UAAAGCAAAUCACUG CAAU	14%
18544	1013	2168	AAUUUCGUUUU A	2169	UAAAACGAAAUUUC AGGU	100%
18545	1013	2170	AAAUUUCGUUU UA	2171	UAAAACGAAAUUUC AGGU	109%
18546	952	2172	CACAGCCAUGAAA UCACAGCCAUGAA	2173	UUUCAUGGCUGUGA AAUUC	32%
18547	952	2174	A	2175	UUUCAUGGCUGUGA AAUUC	33%
18548	174	2176	GAUUUGCUUUUG A	2177	UCAAAGCAAAUCAC UGCA	57%
18549	174	2178	UGAUUUGCUUUU GA	2179	UCAAAGCAAAUCAC UGCA	53%
18550	177	2180	UUGCUUUUGCCU A	2181	UAGGCAAAAGCAAU CACU	97%
18551	177	2182	UUUGCUUUUGCC UA	2183	UAGGCAAAAGCAAU CACU	103%
18552	1150	2184	UUUCUCAGUUUA A	2185	UUAAACUGAGAAAGA AGCA	96%
18553	1089	2186	UUGCAUUUAGUCA	2187	UGACUAAAUGCAAAG UGAG	94%
18554	1086	2188	ACUUUGCAUUUAA	2189	UUAAAUGCAAAGUGA GAAA	n/a
18555	1093	2190	AUUUAGUCAAAAA	2191	UUUUUGACUAAAUG CAAAG	n/a
18556	1147	2192	UUCUUUCUCAGUA	2193	UACUGAGAAAGAAGC AUUU	n/a
18557	1148	2194	UCUUUCUCAGUUA	2195	UACUGAGAAAGAAG CAUU	66%
18558	1128	2196	GAAAGAGAACAUA	2197	UAUGUUCUCUUUCA UUUUG	16%
18559	1087	2198	CUUUGCAUUUAGA	2199	UCUAAAUGCAAAGUG AGAA	28%
18560	1088	2200	UUUGCAUUUAGU A	2201	UACUAAAUGCAAAGU GAGA	n/a
18561	1083	2202	CUCACUUUGCAUA	2203	UAUGCAAAGUGAGAA AUUG	53%
18562	1081	2204	UUCUCACUUUGCA	2205	UGCAAAGUGAGAAU UGUA	89%
18563	555	2206	CACUCCAGUUGUA	2207	UACAACUGGAGUGAA AACU	33%
18564	1125	2208	AAUGAAAGAGAAA	2209	UUUCUCUUUCAUUU UGCUA	n/a

[0759]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
18565	168	2210	UGCAGUGAUUUG A	2211	UCAAUACACUGCAAU UCUC	14%
18566	1127	2212	UGAAAGAGAACAA	2213	UUGUUCUCUUUCAU UUUGC	27%
18567	1007	2214	ACCUGAAAUUUCA	2215	UGAAAUUUCAGGUG UUUAU	129%
18568	164	2216	GAAUUGCAGUGAA	2217	UUCACUGCAAUUCUC AUGG	47%
18569	222	2218	GGCUGAUUCUGG A	2219	UCCAGAAUCAGCCUG UUUA	n/a

[0760] 表14:利用PTGS2sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_000963.2)

[0761]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14422	451	2220	CACAUUUGAUUGA	2221	UCAAUCAAUGUGAUC UGG	72%
14423	1769	2222	CACUGCCUCAAUU	2223	AAUUGAGGCAGUGUU GAUG	71%
14424	1464	2224	AAAUACCAGUCUU	2225	AAGACUGGUUUUCAU CUG	74%
14425	453	2226	CAUUUGAUUGACA	2227	UGUCAAUCAAUGUGA UCU	83%
						%剩余表达 (1 uM PC-3)
17388	285	2228	GAAACUGCUCAA	2229	UUGAGCAGUUUUCUCC AUA	88%
17389	520	2230	ACCUCUCCUAUUA	2231	UAAUAGGAGAGGUUA GAGA	25%
17390	467	2232	UCCACCAACUUA	2233	UUAAGUUGGUGGACU GUCA	68%
17391	467	2234	GUCCACCAACUUA	2235	UUAAGUUGGUGGACU GUCA	101%
17392	524	2236	CUCCUAUUUAACA	2237	UGUAUAAUAGGAGAG GUUA	49%
17393	448	2238	GAUCACAUUUGAA	2239	UUCAAAUGUGAUCUG GAUG	29%
17394	448	2240	AGAUCACAUUUGA A	2241	UUCAAAUGUGAUCUG GAUG	31%
17395	519	2242	AACCUCUCCUAUA	2243	UAUAGGAGAGGUUAG AGAA	12%
17396	437	2244	GUUGACAUCAGAA	2245	UCUGGAUGUCAACACA UAA	86%
17397	406	2246	CCUCCUUCGAAA	2247	UUUCGAAGGAAGGGAA UGU	23%

[0762]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
17398	339	2248	ACUCCAAACACAA	2249	UUGUGUUUGGAGUGG GUUU	102%
17399	339	2250	CACUCCAAACACAA	2251	UUGUGUUUGGAGUGG GUUU	55%
17400	338	2252	CACUCCAAACACA	2253	UGUGUUUGGAGUGGG UUUC	62%
17401	468	2254	CCACCAACUUACA	2255	UGUAAGUUGGUGGAC UGUC	61%
17402	468	2256	UCCACCAACUUACA	2257	UGUAAGUUGGUGGAC UGUC	179%
17403	1465	2258	AAUACCAGUCUUA	2259	UAAGACUGGUUUUCA UCU	30%
17404	243	2260	GACCAGUUAAGA	2261	UCUUUACUGGUCAAA UCC	32%
17405	1472	2262	GUCUUUUAUGAA	2263	UUCAUUAAAAGACUGG UAU	15%
17406	2446	2264	AAUUUCAUGUCUA	2265	UAGACAUGAAUUACU GGU	142%
17407	449	2266	AUCACAUUUGAUA	2267	UAUCAAUGUGAUCUG GAU	54%
17408	449	2268	GAUCACAUUUGAU A	2269	UAUCAAUGUGAUCUG GAU	27%
17409	444	2270	UCCAGAUACAUA	2271	UAUGUGAUCUGGAUG UCAA	49%
17410	1093	2272	UACUGAUAGGAGA	2273	UCUCCUAUCAGUAUUA GCC	32%
17411	1134	2274	GUGCAACACUUGA	2275	UCAAGUGUUGCACAUA AUC	70%
17412	244	2276	ACCAGUUAAGUA	2277	UACUUUACUGGUCAA AUC	63%
17413	1946	2278	GAAGUCUAAUGAA	2279	UUCAUUAGACUUCUAC AGU	19%
17414	638	2280	AAGAAGAAAGUUA	2281	UAACUUUCUUCUAGA AGC	27%
17415	450	2282	UCACAUUUGAUUA	2283	UAAUCAAUGUGAUCU GGA	216%
17416	450	2284	AUCACAUUUGAUU A	2285	UAAUCAAUGUGAUCU GGA	32%
17417	452	2286	ACAUUUGAUUGAA	2287	UUCAAUCAAUGUGAU CUG	99%
17418	452	2288	CACAUUUGAUUGA A	2289	UUCAAUCAAUGUGAU CUG	54%
17419	454	2290	AUUUGAUUGACAA	2291	UUGUCAAUCAAUGUG AUC	86%
17420	454	2292	CAUUUGAUUGACA A	2293	UUGUCAAUCAAUGUG AUC	89%
17421	1790	2294	CAUCUGCAAUAAA	2295	UUUUAUUGCAGAUAG AGAC	55%
17422	1790	2296	UCAUCUGCAAUAA A	2297	UUUUAUUGCAGAUAG AGAC	62%

[0763] 表15:利用CTGF sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_001901.2)

[0764]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
13980	1222	2298	ACAGGAAGAUG UA	2299	UACAUCUCCUGUAG UACA	98%
13981	813	2300	GAGUGGAGCGC CU	2301	AGGCGCUCCACUCUG UGGU	82%
13982	747	2302	CGACUGGAAGA CA	4206	UGUCUCCAGUCGGU AAGC	116%
13983	817	2303	GGAGCGCCUGU UC	4207	GAACAGGCGCUCCAC UCUG	97%
13984	1174	2304	GCCAUUACAAC UG	4208	CAGUUGUAAUGGCAG GCAC	102%
13985	1005	2305	GAGCUUUCUG GCU	4209	AGCCAGAAAGCUCAA ACUU	114%
13986	814	2306	AGUGGAGCGCC UG	4210	CAGGCGCUCCACUCU GUGG	111%
13987	816	2307	UGGAGCGCCUG UU	4211	AACAGGCGCUCCACU CUGU	102%
13988	1001	2308	GUUUGAGCUU UCU	4212	AGAAAGCUCAAACUU GAUA	99%
13989	1173	2309	UGCCAUUACAA CU	4213	AGUUGUAAUGGCAG GCACA	107%
13990	749	2310	ACUGGAAGACA CG	4214	CGUGUCUCCAGUCG GUAA	91%
13991	792	2311	AACUGCCUGGU CC	4215	GGACCAGGCAGUUGG CUCU	97%
13992	1162	2312	AGACCUGUGCC UG	4216	CAGGCACAGGUCUUG AUGA	107%
13993	811	2313	CAGAGUGGAGC GC	4217	GCGCUCCACUCUGUG GUCU	113%
13994	797	2314	CCUGGUCCAGA CC	4218	GGUCUGGACCAGGCA GUUG	n/a
13995	1175	2315	CCAUUACAACU GU	4219	ACAGUUGUAAUGGCA GGCA	113%
13996	1172	2316	CUGCCAUUACA AC	4220	GUUGUAAUGGCAGG CACAG	110%
13997	1177	2317	AUUACAACUGU CC	4221	GGACAGUUGUAAUG GCAGG	105%
13998	1176	2318	CAUUACAACUG UC	4222	GACAGUUGUAAUGGC AGGC	89%
13999	812	2319	AGAGUGGAGCG CC	4223	GGCGCUCCACUCUGU GGUC	99%
14000	745	2320	ACCGACUGGAA GA	4224	UCUCCAGUCGGUAA GCCG	n/a
14001	1230	2321	AUGUACGGAGA CA	4225	UGUCUCCGUACAUCU UCCU	106%
14002	920	2322	GCCUUGCGAAG CU	4226	AGCUUCGCAAGGCCU GACC	93%

[0765]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14003	679	2323	GCUGCGAGGAG UG	4227	CACUCCUCGCAGCAU UUCC	102%
14004	992	2324	GCCUAUCAAGU UU	4228	AAACUUGAUAGGCUU GGAG	100%
14005	1045	2325	AAUUCUGUGG AGU	4229	ACUCCACAGAAUUUA GCUC	104%
14006	1231	2326	UGUACGGAGAC AU	4230	AUGUCUCCGUACAUC UUCC	87%
14007	991	2327	AGCCUAUCAAG UU	4231	AACUUGAUAGGCUUG GAGA	101%
14008	998	2328	CAAGUUUGAGC UU	4232	AAGCUCAAACUUGAU AGGC	98%
14009	1049	2329	CUGUGGAGUA UGU	4233	ACAUACUCCACAGAA UUUA	98%
14010	1044	2330	AAAUUCUGUG GAG	4234	CUCCACAGAAUUUAG CUCG	93%
14011	1327	2331	UUUCAGUAGCA CA	4235	UGUGCUACUGAAAUC AUUU	95%
14012	1196	2332	CAAUGACAUCU UU	4236	AAAGAUGUCAUUGUC UCCG	101%
14013	562	2333	AGUACCAGUGC AC	4237	GUGCACUGGUACUUG CAGC	66%
14014	752	2334	GGAAGACACGU UU	4238	AAACGUGUCUCCAG UCGG	95%
14015	994	2335	CUAUCAGUUU GA	4239	UCAAACUUGAUAGGC UUGG	85%
14016	1040	2336	AGCUAAAUUCU GU	4240	ACAGAAUUUAGCUCG GUAU	61%
14017	1984	2337	AGGUAGAAUG UAA	4241	UUACAUUCUACCUAU GGUG	32%
14018	2195	2338	AGCUGAUCAGU UU	4242	AAACUGAUCAGCUAU AUAG	86%
14019	2043	2339	UUCUGCUCAGA UA	4243	UAUCUGAGCAGAAUU UCCA	81%
14020	1892	2340	UUUAUCUAAGU UAA	4244	UUAAACUAGAUAAU GUAC	84%
14021	1567	2341	UAUACGAGUAA UA	4245	UAUUACUCGUUAAG AUGC	72%
14022	1780	2342	GACUGGACAGC UU	4246	AAGCUGUCCAGUCUA AUCG	65%
14023	2162	2343	AUGGCCUUUAU UA	4247	UAAUAAAGGCCAUUU GUUC	80%
14024	1034	2344	AUACCGAGCUA AA	4248	UUUAGCUCGGUAUG UCUUC	91%
14025	2264	2345	UUGUUGAGAG UGU	4249	ACACUCUCAACAAAU AAAC	58%
14026	1032	2346	ACAUACCGAGC UA	4250	UAGCUCGGUAUGUC UUCAU	106%
14027	1535	2347	AGCAGAAAGGU UA	4251	UAACCUUUCUGCUGG UACC	67%

[0766]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14028	1694	2348	AGUUGUCCU UAA	4252	UUAAGGAACAACUUG ACUC	94%
14029	1588	2349	AUUUGAAGUG UAA	4253	UUACACUCAAUAG CAGG	97%
14030	928	2350	AAGCUGACCUG GA	4254	UCCAGGUCAGCUUCG CAAG	100%
14031	1133	2351	GGUCAUGAAGA AG	4255	CUUCUUAUGACCUC GCCG	82%
14032	912	2352	AUGGUCAGGCC UU	4256	AAGGCCUGACCAUGC ACAG	84%
14033	753	2353	GAAGACACGUU UG	4257	CAAACGUGUCUCCA GUCG	86%
14034	918	2354	AGGCCUUGCGA AG	4258	CUUCGCAAGGCCUGA CCAU	88%
14035	744	2355	UACCGACUGGA AG	4259	CUUCCAGUCGGUAAG CCGC	95%
14036	466	2356	ACCGCAAGAUC GG	4260	CCGAUCUUGCGGUUG GCCG	73%
14037	917	2357	CAGGCCUUGCG AA	4261	UUCGCAAGGCCUGAC CAUG	86%
14038	1038	2358	CGAGCUAAAUU CU	4262	AGAAUUUAGCUCGGU AUGU	84%
14039	1048	2359	UCUGUGGAGU AUG	4263	CAUACUCCACAGAAU UUAG	87%
14040	1235	2360	CGGAGACAUGG CA	4264	UGCCAUGUCUCCGUA CAUC	100%
14041	868	2361	AUGACAACGCC UC	4265	GAGGCGUUGUCAUU GGUAA	104%
14042	1131	2362	GAGGUCAUGAA GA	4266	UCUUAUGACCUCGC CGUC	85%
14043	1043	2363	UAAAUUCUGU GGA	4267	UCCACAGAAUUUAGC UCGG	74%
14044	751	2364	UGGAAGACACG UU	4268	AACGUGUCUCCAGU CGGU	84%
14045	1227	2365	AAGAUGUACGG AG	4269	CUCCGUACAUCUCC UGUA	99%
14046	867	2366	AAUGACAACGC CU	4270	AGGCGUUGUCAUUG GUAAC	94%
14047	1128	2367	GGCGAGGUCAU GA	4271	UCAUGACCUCGCCGU CAGG	89%
14048	756	2368	GACACGUUUGG CC	4272	GGCCAAACGUGUCUU CCAG	93%
14049	1234	2369	ACGGAGACAUG GC	4273	GCCAUGUCUCCGUAC AUCU	100%
14050	916	2370	UCAGGCCUUGC GA	4274	UCGCAAGGCCUGACC AUGC	96%
14051	925	2371	GCGAAGCUGAC CU	4275	AGGUCAGCUUCGCAA GGCC	80%
14052	1225	2372	GGAAGAUGUAC GG	4276	CCGUACAUCUCCUG UAGU	96%

[0767]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14053	445	2373	GUGACUUCGGC UC	4277	GAGCCGAAGUCACAG AAGA	101%
14054	446	2374	UGACUUCGGCU CC	4278	GGAGCCGAAGUCACA GAAG	93%
14055	913	2375	UGGUCAGGCCU UG	4279	CAAGGCCUGACCAUG CACA	67%
14056	997	2376	UCAAGUUUGA GCU	4280	AGCUCAAACUUGAUA GGCU	92%
14057	277	2377	GCCAGAACUGC AG	4281	CUGCAGUUCUGGCCG ACGG	84%
14058	1052	2378	UGGAGUAUGU ACC	4282	GGUACAUACUCCACA GAAU	n/a
14059	887	2379	GCUAGAGAAGC AG	4283	CUGCUCUCUAGCCU GCAG	80%
14060	914	2380	GGUCAGGCCUU GC	4284	GCAAGGCCUGACCAU GCAC	112%
14061	1039	2381	GAGCUAAAUUC UG	4285	CAGAAUUUAGCUCGG UAUG	104%
14062	754	2382	AAGACACGUUU GG	4286	CCAAACGUGUCUCC AGUC	109%
14063	1130	2383	CGAGGUCAUGA AG	4287	CUUCAUGACCUCGCC GUCA	103%
14064	919	2384	GGCCUUGCGAA GC	4288	GCUUCGCAAGGCCUG ACCA	109%
14065	922	2385	CUUGCAGAGCU GA	4289	UCAGCUUCGCAAGGC CUGA	106%
14066	746	2386	CCGACUGGAAG AC	4290	GUCUCCAGUCGGUA AGCC	106%
14067	993	2387	CCUAUCAAGUU UG	4291	CAAACUUGAUAGGCU UGGA	67%
14068	825	2388	UGUCCAAGAC CU	4292	AGGUCUUGGAACAGG CGCU	93%
14069	926	2389	CGAAGCUGACC UG	4293	CAGGUCAGCUUCGCA AGGC	95%
14070	923	2390	UUGCGAAGCUG AC	4294	GUCAGCUUCGCAAGG CCUG	95%
14071	866	2391	CAAUGACAACG CC	4295	GGCGUUGUCAUUGG UAACC	132%
14072	563	2392	GUACCAGUGCA CG	4296	CGUGCACUGGUACUU GCAG	n/a
14073	823	2393	CCUGUCCAAG AC	4297	GUCUUGGAACAGGCG CUCC	98%
14074	1233	2394	UACGGAGACAU GG	4298	CCAUGUCUCCGUACA UCUU	109%
14075	924	2395	UGCGAAGCUGA CC	4299	GGUCAGCUUCGCAAG GCCU	95%
14076	921	2396	CCUUGCGAAGC UG	4300	CAGCUUCGCAAGGCC UGAC	116%

[0768]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14077	443	2397	CUGUGACUUCG GC	4301	GCCGAAGUCACAGAA GAGG	110%
14078	1041	2398	GCUAAAUUCUG UG	4302	CACAGAAUUUAGCUC GGUA	99%
14079	1042	2399	CUAAAUUCUGU GG	4303	CCACAGAAUUUAGCU CGGU	109%
14080	755	2400	AGACACGUUUG GC	4304	GCCAAACGUGUCUUC CAGU	121%
14081	467	2401	CCGCAAGAUCG GC	4305	GCCGAUCUUGCGGUU GGCC	132%
14082	995	2402	UAUCAAGUUU GAG	4306	CUCAAACUUGAUAGG CUUG	105%
14083	927	2403	GAAGCUGACCU GG	4307	CCAGGUCAGCUUCGC AAGG	114%
17356	1267	2404	ACAUUAACUCA UA	4308	UAUGAGUUAUGUC UCUCA	120%
17357	1267	2405	GACAUUAACUC AUA	2406	UAUGAGUUAUGUC UCUCA	56%
17358	1442	2407	UGAAGAAUGU UAA	2408	UUAACAUUCUUCAAA CCAG	34%
17359	1442	2409	UUGAAGAAUG UUAA	2410	UUAACAUUCUUCAAA CCAG	31%
17360	1557	2411	GAUAGCAUCUU AA	2412	UUAAGAUGCUAUCU GAUGA	59%
17361	1557	2413	AGAUAGCAUCU UAA	2414	UUAAGAUGCUAUCU GAUGA	47%
17362	1591	2415	UGAAGUGUAA UUA	2416	UAAUUACACUUCAAA UAGC	120%
17363	1599	2417	AAUUGAGAAGG AA	2418	UUCCUUCUCAAUUAC ACUU	71%
17364	1601	2419	UUGAGAAGGAA AA	2420	UUUCCUUCUCAAUU ACAC	62%
17365	1732	2421	CAUUCUGAUUC GA	2422	UCGAAUCAGAAUGUC AGAG	99%
17366	1734	2423	UUCUGAUUCGA AA	2424	UUUCGAAUCAGAAUG UCAG	97%
17367	1770	2425	CUGUCGAUUAG AA	2426	UUCUAAUCGACAGGA UUCC	45%
17368	1805	2427	UUUGCCUGUAA CA	2428	UGUUACAGGCAAAUU CACU	71%
17369	1805	2429	AUUUGCCUGUA ACA	2430	UGUUACAGGCAAAUU CACU	67%
17370	1815	2431	ACAAGCCAGAU UA	2432	UAAUCUGGCUUGUU ACAGG	65%
17371	1815	2433	AACAAGCCAGA UUA	2434	UAAUCUGGCUUGUU ACAGG	35%
17372	2256	2435	CAGUUUAUUU GUA	2436	UACAAAUAACUGUC CGAA	113%
17373	2265	2437	UGUUGAGAGU GUA	2438	UACACUCUCAACAAA UAAA	35%

[0769]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA表 达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
17374	2265	2439	UUGUUGAGAG UGUA	2440	UACACUCUCAACAA UAAA	31%
17375	2295	2441	UGCACCUUUCU AA	2442	UUAGAAAGGUGCAAA CAUG	34%
17376	2295	2443	UUGCACCUUUC UAA	2444	UUAGAAAGGUGCAAA CAUG	28%
17377	1003	2445	UUGAGCUUUC UGA	2446	UCAGAAAGCUCAAAC UUGA	67%
17378	2268	2447	UGAGAGUGUG ACA	2448	UGUCACACUCUCAAC AAAU	42%
17379	2272	2449	AGUGUGACCAA AA	2450	UUUUGGUCACACUCU CAAC	35%
17380	2272	2451	GAGUGUGACCA AAA	2452	UUUUGGUCACACUCU CAAC	29%
17381	2273	2453	GUGUGACCAAAA AA	2454	UUUUUGGUCACACUC UCAA	42%
17382	2274	2455	UGUGACCAAAA GA	2456	UCUUUUGGUCACACU CUCA	42%
17383	2274	2457	GUGUGACCAAAA AGA	2458	UCUUUUGGUCACACU CUCA	37%
17384	2275	2459	GUGACCAAAAAG UA	2460	UACUUUUGGUCACAC UCUC	24%
17385	2277	2461	GACCAAAAGUU AA	2462	UUAACUUUUGGUCAC ACUC	27%
17386	2296	2463	GCACCUUUCUA GA	2464	UCUAGAAAGGUGCAA ACAU	23%
17387	2299	2465	CCUUUCUAGUU GA	2466	UCAACUAGAAAGGUG CAAA	46%

[0770] 表16:利用TGFB2 sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:001135599.1)

[0771]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM, A549)
14408	1324	2467	GGCUCUCCUUCGA	2468	UCGAAGGAGAGCCAU UCGC	94%
14409	1374	2469	GACAGGAACCUGG	2470	CCAGGUUCCUGUCUU UAUG	n/a
14410	946	2471	CCAAGGAGGUUUA	2472	UAAACCUCCUUGGCG UAGU	90%
14411	849	2473	AUUUCCAUCUACA	2474	UGUAGAUGGAAAUCA CCUC	72%
14412	852	2475	UCCAUCUACAACA	2476	UGUUGUAGAUGGAA AUCAC	76%
14413	850	2477	UUUCCAUCUACAA	2478	UUGUAGAUGGAAAU CACCU	98%

[0772]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM, A549)
14414	944	2479	CGCCAAGGAGGUU	2480	AACCUCCUUGGCGUA GUAC	100%
14415	1513	2481	GUGGUGAUCAGAA	2482	UUCUGAUCACCACUG GUAU	n/a
14416	1572	2483	CUCCUGCUAAUGU	2484	ACAUUAGCAGGAGAU GUGG	100%
14417	1497	2485	ACCUCCACAUUA	2486	UAUAUGUGGAGGUG CCAUC	73%
14418	1533	2487	AAGUCCACUAGGA	2488	UCCUAGUGGACUUUA UAGU	98%
14419	1514	2489	UGGUGAUCAGAAA	2490	UUUCUGAUCACCACU GGUA	86%
14420	1534	2491	AGUCCACUAGGAA	2492	UUCUAGUGGACUU UAUAG	99%
14421	943	2493	ACGCCAAGGAGGU	2494	ACCUCCUUGGCGUAG UACU	41%
18570	2445	2495	UAUUUAUUGUGU A	2496	UACACAAUAAUAAC UCAC	79%
18571	2445	2497	UAUUUAUUGUG UA	2498	UACACAAUAAUAAC UCAC	75%
18572	2083	2499	AUCAGUGUAAAA	2500	UUUUAACACUGAUGA ACCA	47%
18573	2083	2501	CAUCAGUGUAAAA A	2502	UUUUAACACUGAUGA ACCA	17%
18574	2544	2503	AUGGCUUAAGGAA	2504	UUCUUAAGCCAUC AUGA	59%
18575	2544	2505	GAUGGCUUAAGG AA	2506	UUCUUAAGCCAUC AUGA	141%
18576	2137	2507	UUGUGUUCUGUU A	2508	UAACAGAACACAAAC UUCC	77%
18577	2137	2509	UUUGUGUUCUGU UA	2510	UAACAGAACACAAAC UUCC	59%
18578	2520	2511	AAAUACUUUGCCA	2512	UGGCAAAGUAUUUG GUCUC	75%
18579	2520	2513	CAAAUACUUUGCC A	2514	UGGCAAAGUAUUUG GUCUC	55%
18580	3183	2515	CUUGCACUACAAA	2516	UUUGUAGUGCAAGU CAAAC	84%
18581	3183	2517	ACUUGCACUACAA A	2518	UUUGUAGUGCAAGU CAAAC	80%
18582	2267	2519	GAAUUUAUUAGU A	2520	UACUAAUAAAUUCUU CCAG	82%
18583	2267	2521	AGAAUUUAUUAG UA	2522	UACUAAUAAAUUCUU CCAG	67%
18584	3184	2523	UUGCACUACAAA	2524	UUUUGUAGUGCAAG UCAA	77%
18585	3184	2525	CUUGCACUACAAA A	2526	UUUUGUAGUGCAAG UCAA	59%
18586	2493	2527	AUAAAACAGGUGA	2528	UCACUGUUUUUAUU UCCA	84%

[0773]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM, A549)
18587	2493	2529	AAUAAAACAGGUG A	2530	UCACCGUUUUUAUU UCCA	70%
18588	2297	2531	GACAACAACAACA	2532	UGUUGUUGUUGUCG UUGUU	40%
18589	2046	2533	AUGCUUGUAACAA	2534	UUGUUACAAGCAUCA UCGU	39%
18590	2531	2535	CAGAAACUCAUGA	2536	UCAUGAGUUUCUGG CAAAG	56%
18591	2389	2537	GUUUUGCUAUGCA	2538	UGCAUAGCAAUACAG AAAA	64%
18592	2530	2539	CCAGAAACUCAUA	2540	UAUGAGUUUCUGGC AAAGU	44%
18593	2562	2541	ACUCAACGAGCA	2542	UGCUCGUUUAGAGUU CAAGU	87%
18594	2623	2543	AUAUGACCGAGAA	2544	UUCUCGGUCAUAUAA UAAC	69%
18595	2032	2545	CGACGACAACGAA	2546	UUCGUUGUCGUCGU CAUCA	55%
18596	2809	2547	GUAAACCAGUGAA	2548	UUCACUGGUUUACUA AACU	58%
18597	2798	2549	UUGUCAGUUUAG A	2550	UCUAAACUGACAAAG AACC	38%
18598	2081	2551	UCAUCAGUGUUAA	2552	UUAACACUGAUGAAC CAAG	25%
18599	2561	2553	AACUCAACGAGA	2554	UCUCGUUUUGAGUUC AAGUU	57%
18600	2296	2555	CGACAACAACAAA	2556	UUUGUUGUUGUCGU UGUUC	69%
18601	2034	2557	ACGACAACGAUGA	2558	UCAUCGUUGUCGUCG UCAU	22%
18602	2681	2559	GCUGCCUAAGGAA	2560	UUCUUAGGCAGCUG AUAC	43%
18603	2190	2561	AUUCUACAUUUCA	2562	UGAAAUGUAGAAUAA GGCC	128%

[0774] 表17:利用TGFB1 sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_000660.3)

[0775]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14394	1194	2563	GCUAAUGGUGGA A	2564	UUCACCAUUAGCA CGCGG	24%
14395	2006	2565	UGAUCGUGCGCUC	2566	GAGCGCACGAUCAU GUUGG	79%
14396	1389	2567	CAAUUCCUGGCGA	2568	UCGCCAGGAAUUGU UGCUG	77%

[0776]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14397	1787	2569	AGUGGAUCCACGA	2570	UCGUGGAUCCACUU CCAGC	n/a
14398	1867	2571	UACAGCAAGGUCC	2572	GGACCUUGCUGUAC UGCGU	82%
14399	2002	2573	AACAUGAUCGUGC	2574	GCACGAUCAUGUUG GACAG	n/a
14400	2003	2575	ACAUGAUCGUGCG	2576	CGCACGAUCAUGUU GGACA	n/a
14401	1869	2577	CAGCAAGGUCCUG	2578	CAGGACCUUGCUGU ACUGC	82%
14402	2000	2579	CCAACAUGAUCGU	2580	ACGAUCAUGUUGGA CAGCU	66%
14403	986	2581	AGCGGAAGCGCAU	2582	AUGCGCUUCCGCUU CACCA	78%
14404	995	2583	GCAUCGAGGCCAU	2584	AUGGCCUCGAUGCG CUUCC	79%
14405	963	2585	GACUAUCGACAUG	2586	CAUGUCGAUAGUCU UGCAG	80%
14406	955	2587	ACCUGCAAGACUA	2588	UAGUCUUGCAGGUG GAUAG	88%
14407	1721	2589	GCUCCACGGAGAA	2590	UUCUCCGUGGAGCU GAAGC	n/a
18454	1246	2591	CACAGCAUAUAUA	2592	UAUAUAUGCUGUG UGUACU	58%
18455	1248	2593	CAGCAUAUAUAUA	2594	UAUAUAUAUGCUGU GUGUA	87%
18456	1755	2595	GUACAUUGACUUA	2596	UAAGUCAAGUACA GCUGC	107%
18457	1755	2597	UGUACAUUGACUU A	2598	UAAGUCAAGUACA GCUGC	77%
18458	1708	2599	AACUAUUGCUUCA	2600	UGAAGCAAUAGUUG GUGUC	75%
18459	1708	2601	CAACUAUUGCUUC A	2602	UGAAGCAAUAGUUG GUGUC	73%
18460	1250	2603	GCAUAUAUAUGUA	2604	UACUAUAUAUGCU GUGUG	n/a
18461	1754	2605	UGUACAUUGACUA	2606	UAGUCAAGUACAG CUGCC	91%
18462	1754	2607	CUGUACAUUGACU A	2608	UAGUCAAGUACAG CUGCC	92%
18463	1249	2609	AGCAUAUAUAUGA	2610	UCAUAUAUAUGCUG UGUGU	n/a
18464	1383	2611	CAGCAACAAUUCA	2612	UGAAUUGUUGCUG UAUUUC	77%
18465	1251	2613	CAUAUAUAUGUUA	2614	UAACAUAUAUAUGC UGUGU	84%
18466	1713	2615	UUGCUUCAGCUCA	2616	UGAGCUGAAGCAAU AGUUG	n/a
18467	1713	2617	AUUGCUUCAGCUC A	2618	UGAGCUGAAGCAAU AGUUG	83%

[0777]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
18468	1247	2619	ACAGCAUAUAUAA	2620	UUUAUAUAGCUGU GUGUAC	96%
18469	1712	2621	AUUGCUUCAGCUA	2622	UAGCUGAAGCAAUA GUUGG	90%
18470	1712	2623	UAUUGCUUCAGCU A	2624	UAGCUGAAGCAAUA GUUGG	98%
18471	1212	2625	CAAGUUAAGCAA	2626	UUGCUUGAACUUGU CAUAG	n/a
18472	1222	2627	CAGAGUACACACA	2628	UGUGUGUACUCUGC UUGAA	45%
18473	1228	2629	ACACACAGCAUAA	2630	UUUAGCUGUGUGU ACUCUG	36%
18474	1233	2631	CAGCAUAUAUAUA	2632	UAUAUAUAUAGCUGU GUGUA	68%
18475	1218	2633	UCAAGCAGAGUAA	2634	UUACUCUGCUUGAA CUUGU	64%
18476	1235	2635	AGCAUAUAUAUGA	2636	UCAUAUAUAUAGCUG UGUGU	78%
18477	1225	2637	AGAGUACACACAA	2638	UUGUGUGUACUCU GCUUGA	92%
18478	1221	2639	AAGCAGAGUACAA	2640	UUGUACUCUGCUUG AACUU	103%
18479	1244	2641	UUCAACACAUCAA	2642	UUGAUGUGUUGAA GAACAU	84%
18480	1224	2643	AGCAGAGUACACA	2644	UGUGUACUCUGCUU GAACU	37%
18481	1242	2645	AUAUAUGUUCUU A	2646	UAAGAACAUAUAUA UGCUG	62%
18482	1213	2647	GACAAGUUAAGA	2648	UCUUGAACUUGUCA UAGAU	47%
18483	1760	2649	UUAAAGAUGGAGA	2650	UCUCCAUCUUAAU GGGGC	69%
18484	1211	2651	CUAUGACAAGUUA	2652	UAACUUGUCAUAGA UUUCG	n/a
19411	1212	2653	CAACGAAAUCUAA	2654	UUAGAUUUCGUUG UGGGUU	52%
19412	1222	2655	UAUGACAAGUUCA	2656	UGAACUUGUCAUAG AUUUC	51%
19413	1228	2657	AAGUUAAGCAGA	2658	UCUGCUUGAACUUG UCAUA	n/a
19414	1233	2659	CAAGCAGAGUACA	2660	UGUACUCUGCUUGA ACUUG	41%
19415	1218	2661	AAUCUAUGACAAA	2662	UUUGUCAUAGAUU UCGUUG	104%
19416	1244	2663	CACACAGCAUAUA	2664	UAUAUGCUGUGUG UACUCU	31%

[0778] 表18:利用SPP1 sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_000582.2)

[0779]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14084	1025	2665	mC.mU.mC. A.mU. G. A. A.mU.mU. A. G. A.Chl	2666	P.mU.fC.fU. A. A.fU.fU.fC. A.fU. G. A. G* A* A* A*mU* A* C.	61%
14085	1049	2667	mC.mU. G. A. G. G.mU.mC. A. A.mU.mU. A.Chl	2668	P.mU. A. A.fU.fU. G. A.fC.fC.fU.mC. A. G* A* A* G* A*mU* G.	50%
14086	1051	2669	G. A. G. G.mU.mC. A. A.mU.mU. A. A. A.Chl	2670	P.mU.fU.fU. A. A.fU.fU. G. A.fC.mC.mU.mC* A* G* A* A* G* A.	n/a
14087	1048	2671	mU.mC.mU. G. A. G. G.mU.mC. A. A.mU.mU.Chl	2672	P.mA. A.fU.fU. G. A.fC.fC.fU.fC. A. G. A* A* G* A*mU* G* C.	69%
14088	1050	2673	mU. G. A. G. G.mU.mC. A. A.mU.mU. A. A.Chl	2674	P.mU.fU. A. A.fU.fU. G. A.fC.fC.mU.mC. A* G* A* A* G* A* U.	76%
14089	1047	2675	mU.mU.mC.mU. G. A. G. G.mU.mC. A. A.mU.Chl	2676	P.mA.fU.fU. G. A.fC.fC.fU.fC. A. G. A. A* G* A*mU* G*mC* A.	60%
14090	800	2677	G.mU.mC. A. G.mC.mU. G. G. A.mU. G. A.Chl	2678	P.mU.fC. A.fU.fC.fC. A. G.fC.fU. G. A.mC*mU*mC* G*mU*mU* U.	71%
14091	492	2679	mU.mU.mC.mU. G. A.mU. G. A. A.mU.mC.mU.Chl	2680	P.mA. G. A.fU.fU.fC. A.fU.fC. A. G. A. A*mU* G* G*mU* G* A.	n/a
14092	612	2681	mU. G. G. A.mC.mU. G. A. G. G.mU.mC. A.Chl	2682	P.mU. G. A.fC.fC.fU.fC. A. G.fU.mC.mC. A*mU* A* A* A*mC* C.	n/a
14093	481	2683	G. A. G.mU.mC.mU.mC. A.mC.mC. A.mU.mU.Chl	2684	P.mA. A.fU. G. G.fU. G. A. G. A.mC.mU.mC* A*mU*mC* A* G* A.	n/a
14094	614	2685	G. A.mC.mU. G. A. G. G.mU.mC. A. A. A.Chl	2686	P.mU.fU.fU. G. A.fC.fC.fU.fC. A. G.mU.mC*mC* A*mU* A* A* A.	n/a
14095	951	2687	mU.mC. A.mC. A. G.mC.mC. A.mU. G. A. A.Chl	2688	P.mU.fU.fC. A.fU. G. G.fC.fU. G.mU. G. A* A* A*mU*mU*mC* A.	89%
14096	482	2689	A. G.mU.mC.mU.mC. A.mC.mC. A.mU.mU.mC.Chl	2690	P.mG. A. A.fU. G. G.fU. G. A. G. A.mC.mU*mC* A*mU*mC* A* G.	87%

[0780]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM AS49)
14097	856	2691	A. A. G.mC. G. G. A. A. A. G.mC.mC. A.Chl	2692	P.mU. G. G.fc.fU.fU.fU.fc.fc. G.mC.mU.mU* A*mU* A*mU* A* A.	88%
14098	857	2693	A. G.mC. G. G. A. A. A. G.mC.mC. A. A.Chl	2694	P.mU.fU. G. G.fc.fU.fU.fU.fc.fc. G.mC.mU*mU* A*mU* A*mU* A.	113%
14099	365	2695	A.mC.mC. A.mC. A.mU. G. G. A.mU. G. A.Chl	2696	P.mU.fc. A.fU.fc.fc. A.fU. G.fU. G. G.mU*mC* A*mU* G* G* C.	98%
14100	359	2697	G.mC.mC. A.mU. G. A.mC.mC. A.mC. A.mU.Chl	2698	P.mA.fU. G.fU. G. G.fU.fc. A.fU. G. G.mC*mU*mU*mU*m C* G* U.	84%
14101	357	2699	A. A. G.mC.mC. A.mU. G. A.mC.mC. A.mC.Chl	2700	P.mG.fU. G. G.fU.fc. A.fU. G. G.mC.mU.mU*mU*mC * G*mU*mU* G.	88%
14102	858	2701	G.mC. G. G. A. A. A. G.mC.mC. A. A.mU.Chl	2702	P.mA.fU.fU. G. G.fc.fU.fU.fU.fc.mC. G.mC*mU*mU* A*mU* A* U.	n/a
14103	1012	2703	A. A. A.mU.mU.mU.mC. G.mU. A.mU.mU.mU.Chl	2704	P.mA. A. A.fU. A.fc. G. A. A. A.mU.mU.mU*mC* A* G* G*mU* G.	93%
14104	1014	2705	A.mU.mU.mU.mC. G.mU. A.mU.mU.mU.mC.m U.Chl	2706	P.mA. G. A. A. A.fU. A.fc. G. A. A. A.mU*mU*mU*mC* A* G* G.	89%
14105	356	2707	A. A. A. G.mC.mC. A.mU. G. A.mC.mC. A.Chl	2708	P.mU. G. G.fU.fc. A.fU. G. G.fc.mU.mU.mU*mC* G*mU*mU* G* G.	85%
14106	368	2709	A.mC. A.mU. G. G. A.mU. G. A.mU. A.mU.Chl	2710	P.mA.fU. A.fU.fc. A.fU.fc.fc. A.mU. G.mU* G* G*mU*mC* A* U.	67%
14107	1011	2711	G. A. A. A.mU.mU.mU.mC. G.mU. A.mU.mU.Chl	2712	P.mA. A.fU. A.fc. G. A. A. A.fU.mU.mU.mC* A* G* G*mU* G* U.	87%
14108	754	2713	G.mC. G.mC.mC.mU.mU.m C.mU. G. A.mU.mU.Chl	2714	P.mA. A.fU.fc. A. G. A. A. G. G.mC. G.mC* G*mU*mU*mC* A* G.	73%
14109	1021	2715	A.mU.mU.mU.mC.m U.mC. A.mU. G. A. A.mU.Chl	2716	P.mA.fU.fU.fc. A.fU. G. A. G. A. A. A.mU* A*mC* G* A* A* A.	128%

[0781]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM AS49)
14110	1330	2717	mC.mU.mC.mU.mC. A.mU. G. A. A.mU. A. G.Chl	2718	P.mC.fU. A.fU.fU.fC. A.fU. G. A. G. A. G* A* A*mU* A* A* C.	101%
14111	346	2719	A. A. G.mU.mC.mC. A. A.mC. G. A. A. A.Chl	2720	P.mU.fU.fU.fC. G.fU.fU. G. G. A.mC.mU.mU* A*mC*mU*mU* G* G.	59%
14112	869	2721	A.mU. G. A.mU. G. A. G. A. G.mC. A. A.Chl	2722	P.mU.fU. G.fC.fU.fC.fU.fC. A.fU.mC. A.mU*mU* G* G*mC*mU* U.	89%
14113	701	2723	G.mC. G. A. G. G. A. G.mU.mU. G. A. A.Chl	2724	P.mU.fU.fC. A. A.fC.fU.fC.fC.fU.mC. G.mC*mU*mU*mU*m C*mC* A.	95%
14114	896	2725	mU. G. A.mU.mU. G. A.mU. A. G.mU.mC. A.Chl	2726	P.mU. G. A.fC.fU. A.fU.fC. A. A.mU.mC. A*mC* A*mU*mC* G* G.	87%
14115	1035	2727	A. G. A.mU. A. G.mU. G.mC. A.mU.mC.mU.Chl	2728	P.mA. G. A.fU. G.fC. A.fC.fU. A.mU.mC.mU* A* A*mU*mU*mC* A.	82%
14116	1170	2729	A.mU. G.mU. G.mU. A.mU.mC.mU. A.mU.mU.Chl	2730	P.mA. A.fU. A. G. A.fU. A.fC. A.mC. A.mU*mU*mC* A* A*mC* C.	36%
14117	1282	2731	mU.mU.mC.mU. A.mU. A. G. A. A. G. A. A.Chl	2732	P.mU.fU.fC.fU.fC.fU. A.fU. A. G. A. A*mU* G* A* A*mC* A.	91%
14118	1537	2733	mU.mU. G.mU.mC.mC. A. G.mC. A. A.mU.mU.Chl	2734	P.mA. A.fU.fU. G.fC.fU. G. G. A.mC. A. A*mC*mC* G*mU* G* G.	152%
14119	692	2735	A.mC. A.mU. G. G. A. A. A. G. C.mG. A.Chl	2736	P.mU.fC. G.fC.fU.fU.fC.fC. A.mU. G.mU* G*mU* G* A* G* G.	n/a
14120	840	2737	G.mC. A. G.mU.mC.mC. A. G. A.mU.mU. A.Chl	2738	P.mU. A. A.fU.fC.fU. G. G. A.fC.mU. G.mC*mU*mU* G*mU* G* G.	87%
14121	1163	2739	mU. G. G.mU.mU. G. A. A.mU. G.mU. G.mU.Chl	2740	P.mA.fC. A.fC. A.fU.fU.fC. A. A.mC.mC. A* A*mU* A* A* A* C.	31%
14122	789	2741	mU.mU. A.mU. G. A. A. A.mC. G. A. G.mU.Chl	2742	P.mA.fC.fU.fC. G.fU.fU.fU.fC. A.mU. A. A*mC*mU* G*mU*mC* C.	96%
14123	841	2743	mC. A. G.mU.mC.mC. A. G. A.mU.mU. A.mU.Chl	2744	P.mA.fU. A. A.fU.fC.fU. G. G. A.mC.mU. G*mC*mU*mU* G*mU* G.	110%

[0782]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14124	852	2745	A.mU. A.mU. A. A. G.mC. G. G. A. A. A.Chl	2746	P.mU.fU.fU.fC.fC. G.fC.fU.fU. A.mU. A.mU* A* A*mU*mC*mU* G.	91%
14125	209	2747	mU. A.mC.mC. A. G.mU.mU. A. A. A.mC. A.Chl	2748	P.mU. G.fU.fU.fU. A. A.fC.fU. G. G.mU. A*mU* G* G*mC* A* C.	110%
14126	1276	2749	mU. G.mU.mU.mC. A.mU.mU.mC.mU. A.mU. A.Chl	2750	P.mU. A.fU. A. G. A. A.fU. G. A. A.mC. A*mU* A* G* A*mC* A.	n/a
14127	137	2751	mC.mC. G. A.mC.mC. A. A. G. G. A. A. A.Chl	2752	P.mU.fU.fU.fC.fC.fU.fU. G. G.fU.mC. G. G*mC* G*mU*mU*mU* G.	71%
14128	711	2753	G. A. A.mU. G. G.mU. G.mC. A.mU. A.mC.Chl	2754	P.mG.fU. A.fU. G.fC. A.fC.fC. A.mU.mU.mC* A* A*mC*mU*mC* C.	115%
14129	582	2755	A.mU. A.mU. G. A.mU. G. G.mC.mC. G. A.Chl	2756	P.mU.fC. G. G.fC.fC. A.fU.fC. A.mU. A.mU* G*mU* G*mU*mC* U.	97%
14130	839	2757	A. G.mC. A. G.mU.mC.mC. A. G. A.mU.mU.Chl	2758	P.mA. A.fU.fC.fU. G. G. A.fC.fU. G.mC.mU*mU* G*mU* G* G* C.	102%
14131	1091	2759	G.mC. A.mU.mU.mU. A. G.mU.mC. A. A. A.Chl	2760	P.mU.fU.fU. G. A.fC.fU. A. A. A.mU. G.mC* A* A* A* G*mU* G.	10%
14132	884	2761	A. G.mC. A.mU.mU.mC.mC. G. A.mU. G.mU.Chl	2762	P.mA.fC. A.fU.fC. G. G. A. A.fU. G.mC.mU*mC* A*mU*mU* G* C.	93%
14133	903	2763	mU. A. G.mU.mC. A. G. G. A. A.mC.mU.mU.Chl	2764	P.mA. A. G.fU.fU.fC.fC.fU. G. A.mC.mU. A*mU*mC* A* A*mU* C.	97%
14134	1090	2765	mU. G.mC. A.mU.mU.mU. A. G.mU.mC. A. A.Chl	2766	P.mU.fU. G. A.fC.fU. A. A. A.fU. G.mC. A* A* A* G*mU* G* A.	39%
14135	474	2767	G.mU.mC.mU. G. A.mU. G. A. G.mU.mC.mU.Chl	2768	P.mA. G. A.fC.fU.fC. A.fU.fC. A. G. A.mC*mU* G* G*mU* G* A.	99%
14136	575	2769	mU. A. G. A.mC. A.mC. A.mU. A.mU. G. A.Chl	2770	P.mU.fC. A.fU. A.fU. G.fU. G.fU.mC.mU. A*mC*mU* G*mU* G* G.	108%
14137	671	2771	mC. A. G. A.mC. G. A. G. G. A.mC. A.mU.Chl	2772	P.mA.fU. G.fU.fC.fC.fU.fC. G.fU.mC.mU. G*mU* A* G*mC* A* U.	98%

[0783]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14138	924	2773	mC. A. G.mC.mC. G.mU. G. A. A.mU.mU.mC.Chl	2774	P.mG. A. A.fU.fU.fC. A.fC. G. G.mC.mU. G* A*mC*mU*mU*mU* G.	100%
14139	1185	2775	A. G.mU.mC.mU. G. G. A. A. A.mU. A. A.Chl	2776	P.mU.fU. A.fU.fU.fU.fC.fC. A. G. A.mC.mU*mC* A* A* A*mU* A.	47%
14140	1221	2777	A. G.mU.mU.mU. G.mU. G. G.mC.mU.mU.mC.Ch I	2778	P.mG. A. A. G.fC.fC. A.fC. A. A. A.mC.mU* A* A* A*mC*mU* A.	100%
14141	347	2779	A. G.mU.mC.mC. A. A.mC. G. A. A. A. G.Chl	2780	P.mC.fU.fU.fU.fC. G.fU.fU. G. G. A.mC.mU*mU* A*mC*mU*mU* G.	103%
14142	634	2781	A. A. G.mU.mU.mU.mC. G.mC. A. G. A.mC.Chl	2782	P.mG.fU.fC.fU. G.fC. G. A. A. A.mC.mU.mU*mC*mU *mU* A* G* A.	100%
14143	877	2783	A. G.mC. A. A.mU. G. A. G.mC. A.mU.mU.Chl	2784	P.mA. A.fU. G.fC.fU.fC. A.fU.fU. G.mC.mU*mC*mU*mC * A*mU* C.	104%
14144	1033	2785	mU.mU. A. G. A.mU. A. G.mU. G.mC. A.mU.Chl	2786	P.mA.fU. G.fC. A.fC.fU. A.fU.fC.mU. A. A*mU*mU*mC* A*mU* G.	95%
14145	714	2787	mU. G. G.mU. G.mC. A.mU. A.mC. A. A. G.Chl	2788	P.mC.fU.fU. G.fU. A.fU. G.fC. A.mC.mC. A*mU*mU*mC* A* A* C.	101%
14146	791	2789	A.mU. G. A. A. A.mC. G. A. G.mU.mC. A.Chl	2790	P.mU. G. A.fC.fU.fC. G.fU.fU.fU.mC. A.mU* A* A*mC*mU* G* U.	100%
14147	813	2791	mC.mC. A. G. A. G.mU. G.mC.mU. G. A. A.Chl	2792	P.mU.fU.fC. A. G.fC. A.fC.fU.fC.mU. G. G*mU*mC* A*mU*mC* C.	97%
14148	939	2793	mC. A. G.mC.mC. A.mU. G. A. A.mU.mU.mU.Chl	2794	P.mA. A. A.fU.fU.fC. A.fU. G. G.mC.mU. G*mU* G* G* A* A* U.	109%
14149	1161	2795	A.mU.mU. G. G.mU.mU. G. A. A.mU. G.mU.Chl	2796	P.mA.fC. A.fU.fU.fC. A. A.fC.fC. A. A.mU* A* A* A*mC*mU* G.	34%
14150	1164	2797	G. G.mU.mU. G. A. A.mU. G.mU. G.mU. A.Chl	2798	P.mU. A.fC. A.fC. A.fU.fU.fC. A. A.mC.mC* A* A*mU* A* A* A.	n/a
14151	1190	2799	G. G. A. A. A.mU. A. A.mC.mU. A. A.mU.Chl	2800	P.mA.fU.fU. A. G.fU.fU. A.fU.fU.mU.mC.mC* A* G* A*mC*mU* C.	n/a

[0784]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14152	1333	2801	mU.mC. A.mU. G. A. A.mU. A. G. A. A. A.Chl	2802	P.mU.fU.fU.fc.fU. A.fU.fU.fc. A.mU. G. A* G* A* G* A* A* U.	31%
14153	537	2803	G.mC.mC. A. G.mC. A. A.mC.mC. G. A. A.Chl	2804	P.mU.fU.fc. G. G.fU.fU. G.fc.fU. G. G.mC* A* G* G*mU*mC* C.	n/a
14154	684	2805	mC. A.mC.mC.mU.mC. A.mC. A.mC. A.mU. G.Chl	2806	P.mC. A.fU. G.fU. G.fU. G. A. G. G.mU. G* A*mU* G*mU*mC* C.	100%
14155	707	2807	A. G.mU.mU. G. A. A.mU. G. G.mU. G.mC.Chl	2808	P.mG.fc. A.fc.fc. A.fU.fU.fc. A. A.mC.mU*mC*mC*mU *mC* G* C.	99%
14156	799	2809	A. G.mU.mC. A. G.mC.mU. G. G. A.mU. G.Chl	2810	P.mC. A.fU.fc.fc. A. G.fc.fU. G. A.mC.mU*mC* G*mU*mU*mU* C.	95%
14157	853	2811	mU. A.mU. A. A. G.mC. G. G. A. A. A. G.Chl	2812	P.mC.fU.fU.fU.fc.fc. G.fc.fU.fU. A.mU. A*mU* A* A*mU*mC* U.	106%
14158	888	2813	mU.mU.mC.mC. G. A.mU. G.mU. G. A.mU.mU.Chl	2814	P.mA. A.fU.fc. A.fc. A.fU.fc. G. G. A. A*mU* G*mC*mU*mC* A.	88%
14159	1194	2815	A.mU. A. A.mC.mU. A. A.mU. G.mU. G.mU.Chl	2816	P.mA.fc. A.fc. A.fU.fU. A. G.fU.mU. A.mU*mU*mU*mC*m C* A* G.	95%
14160	1279	2817	mU.mC. A.mU.mU.mC.mU. A.mU. A. G. A. A.Chl	2818	P.mU.fU.fc.fU. A.fU. A. G. A. A.mU. G. A* A*mC* A*mU* A* G.	15%
14161	1300	2819	A. A.mC.mU. A.mU.mC. A.mC.mU. G.mU. A.Chl	2820	P.mU. A.fc. A. G.fU. G. A.fU. A. G.mU.mU*mU* G*mC* A*mU* U.	86%
14162	1510	2821	G.mU.mC. A. A.mU.mU. G.mC.mU.mU. A.mU.Chl	2822	P.mA.fU. A. A. G.fc. A. A.fU.fU. G. A.mC* A*mC*mC* A*mC* C.	86%
14163	1543	2823	A. G.mC. A. A.mU.mU. A. A.mU. A. A. A.Chl	2824	P.mU.fU.fU. A.fU.fU. A. A.fU.fU. G.mC.mU* G* G* A*mC* A* A.	110%
14164	434	2825	A.mC. G. A.mC.mU.mC.mU. G. A.mU. G. A.Chl	2826	P.mU.fc. A.fU.fc. A. G. A. G.fU.mC. G.mU*mU*mC* G* A* G* U.	134%
14165	600	2827	mU. A. G.mU. G.mU. G. G.mU.mU.mU. A.mU.Chl	2828	P.mA.fU. A. A. A.fc.fc. A.fc. A.mC.mU. A*mU*mC* A*mC*mC* U.	102%

[0785]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14166	863	2829	A. A. G.mC.mC. A. A.mU. G. A.mU. G. A.Chl	2830	P.mU.fc. A.fU.fc. A.fU.fU. G. G.mC.mU.mU*mU*mC *mC* G*mC* U.	93%
14167	902	2831	A.mU. A. G.mU.mC. A. G. G. A. A.mC.mU.Chl	2832	P.mA. G.fU.fU.fc.fc.fU. G. A.fc.mU. A.mU*mC* A* A*mU*mC* A.	101%
14168	921	2833	A. G.mU.mC. A. G.mC.mC. G.mU. G. A. A.Chl	2834	P.mU.fU.fc. A.fc. G. G.fc.fU. G. A.mC.mU*mU*mU* G* G* A* A.	98%
14169	154	2835	A.mC.mU. A.mC.mC. A.mU. G. A. G. A. A.Chl	2836	P.mU.fU.fc.fU.fc. A.fU. G. G.fU. A. G.mU* G* A* G*mU*mU* U.	n/a
14170	217	2837	A. A. A.mC. A. G. G.mC.mU. G. A.mU.mU.Chl	2838	P.mA. A.fU.fc. A. G.fc.fc.fU. G.mU.mU.mU* A* A*mC*mU* G* G.	66%
14171	816	2839	G. A. G.mU. G.mC.mU. G. A. A. A.mC.mC.Chl	2840	P.mG. G.fU.fU.fU.fc. A. G.fc. A.mC.mU.mC*mU* G* G*mU*mC* A.	102%
14172	882	2841	mU. G. A. G.mC. A.mU.mU.mC.mC. G. A.mU.Chl	2842	P.mA.fU.fc. G. G. A. A.fU. G.fc.mU.mC. A*mU*mU* G*mC*mU* C.	103%
14173	932	2843	A. A.mU.mU.mC.mC. A.mC. A. G.mC.mC. A.Chl	2844	P.mU. G. G.fc.fU. G.fU. G. G. A. A.mU.mU*mC* A*mC* G* G* C.	n/a
14174	1509	2845	mU. G.mU.mC. A. A.mU.mU. G.mC.mU.mU. A.Chl	2846	P.mU. A. A. G.fc. A. A.fU.fU. G. A.mC. A*mC*mC* A*mC*mC* A.	n/a
14175	157	2847	A.mC.mC. A.mU. G. A. G. A. A.mU.mU. G.Chl	2848	P.mC. A. A.fU.fU.fc.fU.fc. A.fU. G. G.mU* A* G*mU* G* A* G.	109%
14176	350	2849	mC.mC. A. A.mC. G. A. A. A. G.mC.mC. A.Chl	2850	P.mU. G. G.fc.fU.fU.fU.fc. G.fU.mU. G. G* A*mC*mU*mU* A* C.	95%
14177	511	2851	mC.mU. G. G.mU.mC. A.mC.mU. G. A.mU.mU.Chl	2852	P.mA. A.fU.fc. A. G.fU. G. A.fc.mC. A. G*mU*mU*mC* A*mU* C.	100%
14178	605	2853	mU. G. G.mU.mU.mU. A.mU. G. G. A.mC.mU.Chl	2854	P.mA. G.fU.fc.fc. A.fU. A. A. A.mC.mC. A*mC* A*mC*mU* A* U.	99%

[0786]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14179	811	2855	G. A.mC.mC. A. G. A. G.mU. G.mC.mU. G.Chl	2856	P.mC. A. G.fC. A.fC.fU.fC.fU. G. G.mU.mC* A*mU*mC*mC* A* G.	88%
14180	892	2857	G. A.mU. G.mU. G. A.mU.mU. G. A.mU. A.Chl	2858	P.mU. A.fU.fC. A. A.fU.fC. A.fC. A.mU.mC* G* G* A* A*mU* G.	76%
14181	922	2859	G.mU.mC. A. G.mC.mC. G.mU. G. A. A.mU.Chl	2860	P.mA.fU.fU.fC. A.fC. G. G.fC.fU. G. A.mC*mU*mU*mU* G* G* A.	59%
14182	1169	2861	A. A.mU. G.mU. G.mU. A.mU.mC.mU. A.mU.Chl	2862	P.mA.fU. A. G. A.fU. A.fC. A.fC. A.mU.mU*mC* A* A*mC*mC* A.	69%
14183	1182	2863	mU.mU. G. A. G.mU.mC.mU. G. G. A. A. A.Chl	2864	P.mU.fU.fU.fC.fC. A. G. A.fC.fU.mC. A. A* A*mU* A* G* A* U.	n/a
14184	1539	2865	G.mU.mC.mC. A. G.mC. A. A.mU.mU. A. A.Chl	2866	P.mU.fU. A. A.fU.fU. G.fC.fU. G. G. A.mC* A* A*mC*mC* G* U.	77%
14185	1541	2867	mC.mC. A. G.mC. A. A.mU.mU. A. A.mU. A.Chl	2868	P.mU. A.fU.fU. A. A.fU.fU. G.fC.mU. G. G* A*mC* A* A*mC* C.	n/a
14186	427	2869	G. A.mC.mU.mC. G. A. A.mC. G. A.mC.mU.Chl	2870	P.mA. G.fU.fC. G.fU.fU.fC. G. A. G.mU.mC* A* A*mU* G* G* A.	69%
14187	533	2871	A.mC.mC.mU. G.mC.mC. A. G.mC. A. A.mC.Chl	2872	P.mG.fU.fU. G.fC.fU. G. G.fC. A. G. G.mU*mC*mC* G*mU* G* G.	78%
18538	496	2873	G. A.mU. G. A. A.mU.mC.mU. G. A.mU. A.Chl	2874	P.mU. A.fU.fC. A. G. A.fU.fU.fC. A.fU.fC* A* G* A* A*fU* G.	74%
18539	496	2875	mU. G. A.mU. G. A. A.mU.mC.mU. G. A.mU. A.Chl	2876	P.mU. A.fU.fC. A. G. A.fU.fU.fC. A.fU.fC* A* G* A* A*fU* G.	72%
18540	175	2877	A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G.mC. A.Chl	2878	P.mU. G.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU*fC* A*fC*fU*fG* C.	98%
18541	175	2879	G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G.mC. A.Chl	2880	P.mU. G.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU*fC* A*fC*fU*fG* C.	28%
18542	172	2881	G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2882	P.mU. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.fC. A.fC*fU* G*fC* A* A* U.	24%

[0787]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
18543	172	2883	A. G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2884	P.mU. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.fC. A.fC*fU* G*fC* A* A* U.	14%
18544	1013	2885	A. A.mU.mU.mU.mC. G.mU. A.mU.mU.mU. A.Chl	2886	P.mU. A. A. A.fU. A.fC. G. A. A. A.fU.fU*fU*fC* A* G* G* U.	100%
18545	1013	2887	A. A. A.mU.mU.mU.mC. G.mU. A.mU.mU.mU. A.Chl	2888	P.mU. A. A. A.fU. A.fC. G. A. A. A.fU.fU*fU*fC* A* G* G* U.	109%
18546	952	2889	mC. A.mC. A. G.mC.mC. A.mU. G. A. A. A.Chl	2890	P.mU.fU.fU. C. A.fU. G. G.fC.fU. G.fU. G* A* A* A*fU*fU* C.	32%
18547	952	2891	mU.mC. A.mC. A. G.mC.mC. A.mU. G. A. A. A.Chl	2892	P.mU.fU.fU. C. A.fU. G. G.fC.fU. G.fU. G* A* A* A*fU*fU* C.	33%
18548	174	2893	G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G. A.Chl	2894	P.mU.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.fC* A*fC*fU* G*fC* A.	57%
18549	174	2895	mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G. A.Chl	2896	P.mU.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.fC* A*fC*fU* G*fC* A.	53%
18550	177	2897	mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G.mC.mC.mU. A.Chl	2898	P.mU. A. G. G.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A* A*fU*fC* A*fC* U.	97%
18551	177	2899	mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU.m U. G.mC.mC.mU. A.Chl	2900	P.mU. A. G. G.fC. A. A. A. A. G.fC. A. A* A*fU*fC* A*fC* U.	103%
18552	1150	2901	mU.mU.mU.mC.mU. mC. A. G.mU.mU.mU. A. A.Chl	2902	P.mU.fU. A. A. A.fC.fU. G. A. G. A. A. A* G* A* A* G*fC* A.	96%
18553	1089	2903	mU.mU. G.mC. A.mU.mU.mU. A. G.mU.mC. A.Chl	2904	P.mU. G. A.fC.fU. A. A. A.fU. G.fC. A. A* A* G*fU* G* A* G.	94%
18554	1086	2905	A.mC.mU.mU.mU. G.mC. A.mU.mU.mU. A. A.Chl	2906	P.mU.fU. A. A. A.fU. G.fC. A. A. A. G.fU* G* A* G* A* A* A.	n/a
18555	1093	2907	A.mU.mU.mU. A. G.mU.mC. A. A. A. A. A.Chl	2908	P.mU.fU.fU.fU.fU. G. A.fC.fU. A. A. A.fU* G*fC* A* A* A* G.	n/a
18556	1147	2909	mU.mU.mC.mU.mU. mU.mC.mU.mC. A. G.mU. A.Chl	2910	P.mU. A.fC.fU. G. A. G. A. A. A. G. A. A* G*fC* A*fU*fU* U.	n/a

[0788]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
18557	1148	2911	mU.mC.mU.mU.mU. mC.mU.mC. A. G.mU.mU. A.Chl	2912	P.mU. A. A.fc.fU. G. A. G. A. A. A. G. A* A* G*fc* A*fU* U.	66%
18558	1128	2913	G. A. A. A. G. A. G. A. A.mC. A.mU. A.Chl	2914	P.mU. A.fU. G.fU.fU.fc.fU.fc.fU.f U.fc* A*fU*fU*fU*fU* G.	16%
18559	1087	2915	mC.mU.mU.mU. G.mC. A.mU.mU.mU. A. G. A.Chl	2916	P.mU.fc.fU. A. A. A.fU. G.fc. A. A. A. G*fU* G* A* G* A* A.	28%
18560	1088	2917	mU.mU.mU. G.mC. A.mU.mU.mU. A. G.mU. A.Chl	2918	P.mU. A.fc.fU. A. A. A.fU. G.fc. A. A. A* G*fU* G* A* G* A.	n/a
18561	1083	2919	mC.mU.mC. A.mC.mU.mU.mU. G.mC. A.mU. A.Chl	2920	P.mU. A.fU. G.fc. A. A. A. G.fU. G. A. G* A* A* A*fU*fU* G.	53%
18562	1081	2921	mU.mU.mC.mU.mC. A.mC.mU.mU.mU. G.mC. A.Chl	2922	P.mU. G.fc. A. A. A. G.fU. G. A. G. A. A* A*fU*fU* G*fU* A.	89%
18563	555	2923	mC. A.mC.mU.mC.mC. A. G.mU.mU. G.mU. A.Chl	2924	P.mU. A.fc. A. A.fc.fU. G. G. A. G.fU. G* A* A* A* A*fc*fU.	33%
18564	1125	2925	A. A.mU. G. A. A. A. G. A. G. A. A. A.Chl	2926	P.mU.fU.fU.fc.fU.fc.fU. fU.fU.fc. A.fU.fU*fU*fU* G*fc*fU* A.	n/a
18565	168	2927	mU. G.mC. A. G.mU. G. A.mU.mU.mU.mG. A.Chl	2928	P.mU.fc. A. A. A.fU.fc. A.fc.fU. G.fc. A* A*fU*fU*fc*fU* C.	14%
18566	1127	2929	mU. G. A. A. A. G. A. G. A. A.mC. A. A.Chl	2930	P.mU.fU. G.fU.fU.fc.fU.fc.fU.f U.fc. A*fU*fU*fU*fU* G* C.	27%
18567	1007	2931	A.mC.mC.mU. G. A. A. A.mU.mU.mU.mC. A.Chl	2932	P.mU. G. A. A. A.fU.fU.fU.fc. A. G. G.fU* G*fU*fU*fU* A* U.	129%
18568	164	2933	G. A. A.mU.mU. G.mC. A. G.mU. G. A. A.Chl	2934	P.mU.fU.fc. A.fc.fU. G.fc. A. A.fU.fU.fc*fU*fc* A*fU* G* G.	47%
18569	222	2935	G. G.mC.mU. G. A.mU.mU.mC.mU. G. G. A.Chl	2936	P.mU.fc.fc. A. G. A. A.fU.fc. A. G.fc.fc*fU* G*fU*fU*fU* A.	n/a
20612	172	2937	A. G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2938	P.mU. A. A. A. G.fc. A. A. A.fU.mC. A.mC*mU* G*mC* A* A* U.	n/a

[0789]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
20613	172	2939	A. G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2940	P.mU. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.fC. A.mC*fU* G*mC* A* A* U.	n/a
20614	172	2941	A. G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2942	P.mU. A. A. A. G. C. A. A. A. U.mC. A.mC*mU* G*mC* A* A* U.	101%
20615	172	2943	A. G.mU. G. A.mU.mU.mU. G.mC.mU.mU.mU. A.Chl	2944	P.mU. A. A. A. G.fC. A. A. A.fU.mC. A.mC*mU*mG*mC*m A*mA* U.	104%

[0790] 表19:利用PTGs2 sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_000963.2)

[0791]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
14422	451	2945	mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A.Chl	2946	P.mU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.mU. G* A*mU*mC*mU* G* G.	72%
14423	1769	2947	mC. A.mC.mU. G.mC.mC.mU.mC. A. A.mU.mU.Chl	2948	P.mA. A.fU.fU. G. A. G. G.fC. A. G.mU. G*mU*mU* G* A*mU* G.	71%
14424	1464	2949	A. A. A.mU. A.mC.mC. A. G.mU.mC.mU.mU.C hl	2950	P.mA. A. G. A.fC.fU. G. G.fU. A.mU.mU.mU*mC* A*mU*mC*mU* G.	74%
14425	453	2951	mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A.mC. A.Chl	2952	P.mU. G.fU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.mU. G*mU* G* A*mU*mC* U.	83%
						%剩余表达 (1 uM PC-3)
17388	285	2953	G. A. A. A. A.mC.mU. G.mC.mU.mC. A. A.Chl	2954	P.mU.fU. G. A. G.fC. A. G.fU.fU.fU.fU.fC*fU*fC *fC* A*fU* A.	88%
17389	520	2955	A.mC.mC.mU.mC.m U.mC.mC.mU. A.mU.mU. A.Chl	2956	P.mU. A. A.fU. A. G. G. A. G. A. G. G.fU*fU* A* G* A* G* A.	25%
17390	467	2957	mU.mC.mC. A.mC.mC. A. A.mC.mU.mU. A. A.Chl	2958	P.mU.fU. A. A. G.fU.fU. G. G.fU. G. G. A*fC*fU* G*fU*fC* A.	68%

[0792]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
17391	467	2959	G.mU.mC.mC. A.mC.mC. A. A.mC.mU.mU. A. A.Chl	2960	P.mU.fU. A. A. G.fU.fU. G. G.fU. G. G. A*fc*fU* G*fU*fc* A.	101%
17392	524	2961	mC.mU.mC.mC.mU. A.mU.mU. A.mU. A.mC. A.Chl	2962	P.mU. G.fU. A.fU. A. A.fU. A. G. G. A. G* A* G* G*fU*fU* A.	49%
17393	448	2963	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A. A.Chl	2964	P.mU.fU.fc. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fc*fU* G* G* A*fU* G.	29%
17394	448	2965	A. G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A. A.Chl	2966	P.mU.fU.fc. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fc*fU* G* G* A*fU* G.	31%
17395	519	2967	A. A.mC.mC.mU.mC.m U.mC.mC.mU. A.mU. A.Chl	2968	P.mU. A.fU. A. G. G. A. G. A. G. G.fU.fU* A* G* A* G* A* A.	12%
17396	437	2969	G.mU.mU. G. A.mC. A.mU.mC.mC. A. G. A.Chl	2970	P.mU.fc.fU. G. G. A.fU. G.fU.fc. A. A.fc* A*fc* A*fU* A* A.	86%
17397	406	2971	mC.mC.mU.mU.mC. mC.mU.mU.mC. G. A. A. A.Chl	2972	P.mU.fU.fU.fc. G. A. A. G. G. A. A. G. G* G* A* A*fU* G* U.	23%
17398	339	2973	A.mC.mU.mC.mC. A. A. A.mC. A.mC. A. A.Chl	2974	P.mU.fU. G.fU. G.fU.fU.fU. G. G. A. G.fU* G* G* G*fU*fU* U.	102%
17399	339	2975	mC. A.mC.mU.mC.mC. A. A. A.mC. A.mC. A. A.Chl	2976	P.mU.fU. G.fU. G.fU.fU.fU. G. G. A. G.fU* G* G* G*fU*fU* U.	55%
17400	338	2977	mC. A.mC.mU.mC.mC. A. A. A.mC. A.mC. A.Chl	2978	P.mU. G.fU. G.fU.fU.fU. G. G. A. G.fU. G* G* G*fU*fU*fU* C.	62%
17401	468	2979	mC.mC. A.mC.mC. A. A.mC.mU.mU. A.mC. A.Chl	2980	P.mU. G.fU. A. A. G.fU.fU. G. G.fU. G. G* A*fc*fU* G*fU* C.	61%
17402	468	2981	mU.mC.mC. A.mC.mC. A. A.mC.mU.mU. A.mC. A.Chl	2982	P.mU. G.fU. A. A. G.fU.fU. G. G.fU. G. G* A*fc*fU* G*fU* C.	179%
17403	1465	2983	A. A.mU. A.mC.mC. A. G.mU.mC.mU.mU. A.Chl	2984	P.mU. A. A. G. A.fc.fU. G. G.fU. A.fU.fU*fU*fc* A*fU*fc* U.	30%
17404	243	2985	G. A.mC.mC. A. G.mU. A.mU. A. A. G. A.Chl	2986	P.mU.fc.fU.fU. A.fU. A.fc.fU. G. G.fU.fc* A* A* A*fU*fc* C.	32%

[0793]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
17405	1472	2987	G.mU.mC.mU.mU.m U.mU. A. A.mU. G. A. A.Chl	2988	P.mU.fU.fC. A.fU.fU. A. A. A. A. G. A.fC*fU* G* G*fU* A* U.	15%
17406	2446	2989	A. A.mU.mU.mU.mC. A.mU. G.mU.mC.mU. A.Chl	2990	P.mU. A. G. A.fC. A.fU. G. A. A. A.fU.fU* A*fC*fU* G* G* U.	142%
17407	449	2991	A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.Chl	2992	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU*fC*fU* G* G* A* U.	54%
17408	449	2993	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.Chl	2994	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU*fC*fU* G* G* A* U.	27%
17409	444	2995	mU.mC.mC. A. G. A.mU.mC. A.mC. A.mU. A.Chl	2996	P.mU. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC.fU. G. G. A*fU* G*fU*fC* A* A.	49%
17410	1093	2997	mU. A.mC.mU. G. A.mU. A. G. G. A. G. A.Chl	2998	P.mU.fC.fU.fC.fC.fU. A.fU.fC. A. G.fU. A*fU*fU* A* G*fC* C.	32%
17411	1134	2999	G.mU. G.mC. A. A.mC. A.mC.mU.fU. G. A.Chl	3000	P.mU.fC. A. A. G.fU. G.fU.fU. G.mC. A.fC* A*fU* A* A*fU* C.	70%
17412	244	3001	A.mC.mC. A. G.mU. A.mU. A. A. G.mU. A.Chl	3002	P.mU. A.fC.fU.fU. A.fU. A.fC.fU. G. G.fU*fC* A* A* A*fU* C.	63%
17413	1946	3003	G. A. A. G.mU.mC.mU. A. A.mU. G. A. A.Chl	3004	P.mU.fU.fC. A.fU.fU. A. G. A.fC.mU.fU.fC*fU* A*fC* A* G* U.	19%
17414	638	3005	A. A. G. A. A. G. A. A. A. G.mU.mU. A.Chl	3006	P.mU. A. A.fC.fU.fU.fU.fC.fU.f C.fU.fU* A* G* A* A* G* C.	27%
17415	450	3007	mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. A.Chl	3008	P.mU. A. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A*fU*fC*fU* G* G* A.	216%
17416	450	3009	A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. A.Chl	3010	P.mU. A. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A*fU*fC*fU* G* G* A.	32%
17417	452	3011	A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A. A.Chl	3012	P.mU.fU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU* G* A*fU*fC*fU* G.	99%
17418	452	3013	mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A. A.Chl	3014	P.mU.fU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU* G* A*fU*fC*fU* G.	54%
17419	454	3015	A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A.mC. A. A.Chl	3016	P.mU.fU. G.fU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.fU* G*fU* G* A*fU* C.	86%

[0794]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
17420	454	3017	mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU.mU. G. A.mC. A. A.Chl	3018	P.mU.fU. G.fU.fC. A. A.fU.fC. A. A. A.fU* G*fU* G* A*fU* C.	89%
17421	1790	3019	mC. A.mU.mC.mU. G.mC. A. A.mU. A. A. A.Chl	3020	P.mU.fU.fU. A.fU.fU. G.fC. A. G. A.fU. G* A* G* A* G* A* C.	55%
17422	1790	3021	mU.mC. A.mU.mC.mU. G.mC. A. A.mU. A. A. A.Chl	3022	P.mU.fU.fU. A.fU.fU. G.fC. A. G. A.fU. G* A* G* A* G* A* C.	62%
21180	448	3023	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A. A.TEG-Chl	3024	P.mU.fU.fC. A.mA. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU* G* G* A*mU* G.	76%
21181	448	3025	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A. A.TEG-Chl	3026	P.mU.fU.fC. A.mA. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU*mG*mG*m A*fU* G.	37%
21182	448	3027	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G*mA*mA.TEG-Chl	3028	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU* G* G* A*fU* G.	29%
21183	448	3029	mG*mA*mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G*mA*mA.TEG-Chl	3030	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU* G* G* A*fU* G.	46%
21184	448	3031	mG*mA*mU.mC.mA .mC.mA.mU.mU.mU .mG*mA*mA.TEG- Chl	3032	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU* G* G* A*fU* G.	60%
21185	449	3033	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3034	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU* G* G* A*fU* G.	27%
21186	449	3035	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3036	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU* G* G* A*mU* G.	57%
21187	449	3037	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3038	P.mU. A.fU.fC. A.mA. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU* G* G* A*mU* G.	54%
21188	449	3039	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3040	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU*mG*mG *mA*mU* G.	66%
21189	449	3041	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3042	P.mU. A.fU.fC. A.mA. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU*mG*mG *mA*mU* G.	44%
21190	449	3043	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3044	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU*mG*mG*m A*fU* G.	52%

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余表达 (1 uM A549)
21191	449	3045	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3046	P.mU. A.fU.fC. A.mA. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU*mG*mG*m A*fU* G.	41%
21192	449	3047	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A.mU. A.TEG-Chl	3048	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.mC*fU*mG*mG* mA*fU* G.	98%
21193	449	3049	G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA.TEG-Chl	3050	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU*fC*fU* G* G* A* U.	93%
21194	449	3051	mG*mA*mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA.TEG-Chl	3052	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU*fC*fU* G* G* A* U.	119%
21195	449	3053	mG*mA*mU.mC.mA .mC.mA.mU.mU.mU .mG.mA*mU*mA.TE G-Chl	3054	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU*fC*fU* G* G* A* U.	292%
[0795]						
	20620	449	3055	3056	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU*mC*mU* G* G* A* U.	24%
	20621	449	3057	3058	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU*fC*mU* G* G* A* U.	5%
	20622	449	3059	3060	P.mU. A. U. C. A. A. A. U. G. U. G. A.mU*mC*mU* G* G* A* U.	25%
	20623	449	3061	3062	P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU*mC*mU*mG*m G*mA* U.	14%
	20588	448	3063	3064	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU* G* G* A*mU* G.	17%
	20589	448	3065	3066	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.fC*mU* G* G* A*fU* G.	40%
	20590	448	3067	3068	P.mU. U. C. A. A. A. U. G. U. G. A.mU.mC*mU* G* G* A*mU* G.	34%
	20591	448	3069	3070	P.mU.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.fU.fC*fU*mG*mG*m A*fU* G.	n/a

[0796] 表20:利用CTGF sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_001901.2)

[0797]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
13980	1222	3071	A.mC. A. G. G. A. A. G. A.mU. G.mU. A.Chl	3072	P.mU. A.fc. A.fU.fc.fU.fU.fc.fc.mU . G.mU* A* G*mU* A*mC* A.	98%
13981	813	3073	G. A. G.mU. G. G. A. G.mC. G.mC.mC.mU.Chl	3074	P.mA. G. G.fc. G.fc.fU.fc.fc. A.mC.mU.mC*mU* G*mU* G* G* U.	82%
13982	747	3075	mC. G. A.mC.mU. G. G. A. A. G. A.mC. A.Chl	3076	P.mU. G.fU.fc.fU.fU.fc.fc. A. G.mU.mC. G* G*mU* A* A* G* C.	116%
13983	817	3077	G. G. A. G.mC. G.mC.mC.mU. G.mU.mU.mC.Chl	3078	P.mG. A. A.fc. A. G. G.fc. G.fc.mU.mC.mC* A*mC*mU*mC*mU* G.	97%
13984	1174	3079	G.mC.mC. A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.mU. G.Chl	3080	P.mC. A. G.fU.fU. G.fU. A. A.fU. G. G.mC* A* G* G*mC* A* C.	102%
13985	1005	3081	G. A. G.mC.mU.mU.mU .mC.mU. G. G.mC.mU.Chl	3082	P.mA. G.fc.fc. A. G. A. A. A. G.mC.mU.mC* A* A* A*mC*mU* U.	114%
13986	814	3083	A. G.mU. G. G. A. G.mC. G.mC.mC.mU. G.Chl	3084	P.mC. A. G. G.fc. G.fc.fU.fc.fc. A.mC.mU*mC*mU* G*mU* G* G.	111%
13987	816	3085	mU. G. G. A. G.mC. G.mC.mC.mU. G.mU.mU.Chl	3086	P.mA. A.fc. A. G. G.fc. G.fc.fU.mC.mC. A*mC*mU*mC*mU* G* U.	102%
13988	1001	3087	G.mU.mU.mU. G. A. G.mC.mU.mU.mU .mC.mU.Chl	3088	P.mA. G. A. A. A. G.fc.fU.fc. A. A. A.mC*mU*mU* G* A*mU* A.	99%
13989	1173	3089	mU. G.mC.mC. A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.mU.Chl	3090	P.mA. G.fU.fU. G.fU. A. A.fU. G. G.mC. A* G* G*mC* A*mC* A.	107%
13990	749	3091	A.mC.mU. G. G. A. A. G. A.mC. A.mC. G.Chl	3092	P.mC. G.fU. G.fU.fc.fU.fU.fc.fc. A. G.mU*mC* G* G*mU* A* A.	91%

[0798]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
13991	792	3093	A. A.mC.mU. G.mC.mC.mU. G. G.mU.mC.mC.Chl	3094	P.mG. G. A.fC.fC. A. G. G.fC. A. G.mU.mU* G* G*mC*mU*mC* U.	97%
13992	1162	3095	A. G. A.mC.mC.mU. G.mU. G.mC.mC.mU. G.Chl	3096	P.mC. A. G. G.fC. A.fC. A. G. G.mU.mC.mU*mU* G* A*mU* G* A.	107%
13993	811	3097	mC. A. G. A. G.mU. G. G. A. G.mC. G.mC.Chl	3098	P.mG.fC. G.fC.fU.fC.fC. A.fC.fU.mC.mU. G*mU* G* G*mU*mC* U.	113%
13994	797	3099	mC.mC.mU. G. G.mU.mC.mC. A. G. A.mC.mC.Chl	3100	P.mG. G.fU.fC.fU. G. G. A.fC.fC. A. G. G*mC* A* G*mU*mU* G.	n/a
13995	1175	3101	mC.mC. A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.mU. G.mU.Chl	3102	P.mA.fC. A. G.fU.fU. G.fU. A. A.mU. G. G*mC* A* G* G*mC* A.	113%
13996	1172	3103	mC.mU. G.mC.mC. A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.Chl	3104	P.mG.fU.fU. G.fU. A. A.fU. G. G.mC. A. G* G*mC* A*mC* A* G.	110%
13997	1177	3105	A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.mU. G.mU.mC.mC.Chl	3106	P.mG. G. A.fC. A. G.fU.fU. G.fU. A. A.mU* G* G*mC* A* G* G.	105%
13998	1176	3107	mC. A.mU.mU. A.mC. A. A.mC.mU. G.mU.mC.Chl	3108	P.mG. A.fC. A. G.fU.fU. G.fU. A. A.mU. G* G*mC* A* G* G* C.	89%
13999	812	3109	A. G. A. G.mU. G. G. A. G.mC. G.mC.mC.Chl	3110	P.mG. G.fC. G.fC.fU.fC.fC. A.fC.mU.mC.mU* G*mU* G* G*mU* C.	99%
14000	745	3111	A.mC.mC. G. A.mC.mU. G. G. A. A. G. A.Chl	3112	P.mU.fC.fU.fU.fC.fC. A. G.fU.fC. G. G.mU* A* A* G*mC*mC* G.	n/a
14001	1230	3113	A.mU. G.mU. A.mC. G. G. A. G. A.mC. A.Chl	3114	P.mU. G.fU.fC.fU.fC.fC. G.fU. A.mC. A.mU*mC*mU*mU* mC*mC* U.	106%
14002	920	3115	G.mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A. A. G.mC.mU.Chl	3116	P.mA. G.fC.fU.fU.fC. G.fC. A. A. G. G.mC*mC*mU* G* A*mC* C.	93%

[0799]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14003	679	3117	G.mC.mU. G.mC. G. A. G. G. A. G.mU. G.Chl	3118	P.mC. A.fC.fU.fC.fC.fU.fC. G.fC. A. G.mC* A*mU*mU*mU*mC* C.	102%
14004	992	3119	G.mC.mC.mU. A.mU.mC. A. A. G.mU.mU.mU.Chl	3120	P.mA. A. A.fC.fU.fU. G. A.fU. A. G. G.mC*mU*mU* G* G* A* G.	100%
14005	1045	3121	A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU. G. G. A. G.mU.Chl	3122	P.mA.fC.fU.fC.fC. A.fC. A. G. A. A.mU.mU*mU* A* G*mC*mU* C.	104%
14006	1231	3123	mU. G.mU. A.mC. G. G. A. G. A.mC. A.mU.Chl	3124	P.mA.fU. G.fU.fC.fU.fC.fC. G.fU. A.mC. A*mU*mC*mU*mU* mC* C.	87%
14007	991	3125	A. G.mC.mC.mU. A.mU.mC. A. A. G.mU.mU.Chl	3126	P.mA. A.fC.fU.fU. G. A.fU. A. G. G.mC.mU*mU* G* G* A* G* A.	101%
14008	998	3127	mC. A. A. G.mU.mU.mU. G. A. G.mC.mU.mU.Chl	3128	P.mA. A. G.fC.fU.fC. A. A. A.fC.mU.mU. G* A*mU* A* G* G* C.	98%
14009	1049	3129	mC.mU. G.mU. G. G. A. G.mU. A.mU. G.mU.Chl	3130	P.mA.fC. A.fU. A.fC.fU.fC.fC. A.mC. A. G* A* A*mU*mU*mU* A.	98%
14010	1044	3131	A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU. G. G. A. G.Chl	3132	P.mC.fU.fC.fC. A.fC. A. G. A. A.mU.mU.mU* A* G*mC*mU*mC* G.	93%
14011	1327	3133	mU.mU.mU.mC. A. G.mU. A. G.mC. A.mC. A.Chl	3134	P.mU. G.fU. G.fC.fU. A.fC.fU. G. A. A. A*mU*mC* A*mU*mU* U.	95%
14012	1196	3135	mC. A. A.mU. G. A.mC. A.mU.mC.mU.mU. mU.Chl	3136	P.mA. A. A. G. A.fU. G.fU.fC. A.mU.mU. G*mU*mC*mU*mC* mC* G.	101%
14013	562	3137	A. G.mU. A.mC.mC. A. G.mU. G.mC. A.mC.Chl	3138	P.mG.fU. G.fC. A.fC.fU. G. G.fU. A.mC.mU*mU* G*mC* A* G* C.	66%
14014	752	3139	G. G. A. A. G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.mU.Chl	3140	P.mA. A. A.fC. G.fU. G.fU.fC.fU.mU.mC.mC * A* G*mU*mC* G* G.	95%

[0800]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14015	994	3141	mC.mU. A.mU.mC. A. A. G.mU.mU.mU. G. A.Chl	3142	P.mU.fC. A. A. A.fC.fU.fU. G. A.mU. A. G* G*mC*mU*mU* G* G.	85%
14016	1040	3143	A. G.mC.mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU.Chl	3144	P.mA.fC. A. G. A. A.fU.fU.fU. A. G.mC.mU*mC* G* G*mU* A* U.	61%
14017	1984	3145	A. G. G.mU. A. G. A. A.mU. G.mU. A. A.Chl	3146	P.mU.fU. A.fC. A.fU.fU.fC.fU. A.mC.mC.mU* A*mU* G* G*mU* G.	32%
14018	2195	3147	A. G.mC.mU. G. A.mU.mC. A. G.mU.mU.mU.Chl	3148	P.mA. A. A.fC.fU. G. A.fU.fC. A. G.mC.mU* A*mU* A*mU* A* G. A* G*mU* G.	86%
14019	2043	3149	mU.mU.mC.mU. G.mC.mU.mC. A. G. A.mU. A.Chl	3150	P.mU. A.fU.fC.fU. G. A. G.fC. A. G. A. A*mU*mU*mU*mC* mC* A.	81%
14020	1892	3151	mU.mU. A.mU.mC.mU. A. A. G.mU.mU. A. A.Chl	3152	P.mU.fU. A. A.fC.fU.fU. A. G. A.mU. A. A*mC*mU* G*mU* A* C.	84%
14021	1567	3153	mU. A.mU. A.mC. G. A. G.mU. A. A.mU. A.Chl	3154	P.mU. A.fU.fU. A.fC.fU.fC. G.fU. A.mU. A* A* G* A*mU* G* C.	72%
14022	1780	3155	G. A.mC.mU. G. G. A.mC. A. G.mC.mU.mU.Chl	3156	P.mA. A. G.fC.fU. G.fU.fC.fC. A. G.mU.mC*mU* A* A*mU*mC* G.	65%
14023	2162	3157	A.mU. G. G.mC.mC.mU.mU. mU. A.mU.mU. A.Chl	3158	P.mU. A. A.fU. A. A. A. G. G.fC.mC. A.mU*mU*mU* G*mU*mU* C.	80%
14024	1034	3159	A.mU. A.mC.mC. G. A. G.mC.mU. A. A. A.Chl	3160	P.mU.fU.fU. A. G.fC.fU.fC. G. G.mU. A.mU* G*mU*mC*mU*mU* C.	91%
14025	2264	3161	mU.mU. G.mU.mU. G. A. G. A. G.mU. G.mU.Chl	3162	P.mA.fC. A.fC.fU.fC.fU.fC. A. A.mC. A. A* A*mU* A* A* A* C.	58%
14026	1032	3163	A.mC. A.mU. A.mC.mC. G. A. G.mC.mU. A.Chl	3164	P.mU. A. G.fC.fU.fC. G. G.fU. A.mU. G.mU*mC*mU*mU* mC* A* U.	106%

[0801]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14027	1535	3165	A. G.mC. A. G. A. A. A. G. G.mU.mU. A.Chl	3166	P.mU. A. A.fc.fc.fU.fU.fC.fU. G.mC.mU* G* G*mU* A*mC* C.	67%
14028	1694	3167	A. G.mU.mU. G.mU.mU.mC.mC. mU.mU. A. A.Chl	3168	P.mU.fU. A. A. G. G. A. A.fc. A. A.mC.mU*mU* G* A*mC*mU* C.	94%
14029	1588	3169	A.mU.mU.mU. G. A. A. G.mU. G.mU. A. A.Chl	3170	P.mU.fU. A.fc. A.fc.fU.fU.fC. A. A. A.mU* A* G*mC* A* G* G.	97%
14030	928	3171	A. A. G.mC.mU. G. A.mC.mC.mU. G. G. A.Chl	3172	P.mU.fc.fc. A. G. G.fU.fc. A. G.mC.mU.mU*mC* G*mC* A* A* G.	100%
14031	1133	3173	G. G.mU.mC. A.mU. G. A. A. G. A. A. G.Chl	3174	P.mC.fU.fU.fC.fU.fU.fc . A.fU. G. A.mC.mC*mU*mC* G*mC*mC* G.	82%
14032	912	3175	A.mU. G. G.mU.mC. A. G. G.mC.mC.mU.mU. Chl	3176	P.mA. A. G. G.fc.fc.fU. G. A.fc.mC. A.mU* G*mC* A*mC* A* G.	84%
14033	753	3177	G. A. A. G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.mU. G.Chl	3178	P.mC. A. A. A.fc. G.fU. G.fU.fc.mU.mU.mC*m C* A* G*mU*mC* G.	86%
14034	918	3179	A. G. G.mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A. A. G.Chl	3180	P.mC.fU.fU.fc. G.fc. A. A. G. G.mC.mC.mU* G* A*mC*mC* A* U.	88%
14035	744	3181	mU. A.mC.mC. G. A.mC.mU. G. G. A. A. G.Chl	3182	P.mC.fU.fU.fc.fc. A. G.fU.fc. G. G.mU. A* A* G*mC*mC* G* C.	95%
14036	466	3183	A.mC.mC. G.mC. A. A. G. A.mU.mC. G. G.Chl	3184	P.mC.fc. G. A.fU.fc.fU.fU. G.fc. G. G.mU*mU* G* G*mC*mC* G.	73%
14037	917	3185	mC. A. G. G.mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A. A.Chl	3186	P.mU.fU.fc. G.fc. A. A. G. G.fc.mC.mU. G* A*mC*mC* A*mU* G.	86%
14038	1038	3187	mC. G. A. G.mC.mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. Chl	3188	P.mA. G. A. A.fU.fU.fU. A. G.fc.mU.mC. G* G*mU* A*mU* G* U.	84%

[0802]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14039	1048	3189	mU.mC.mU. G.mU. G. G. A. G.mU. A.mU. G.Chl	3190	P.mC. A.fU. A.fC.fU.fC.fC. A.fC. A. G. A* A*mU*mU*mU* A* G.	87%
14040	1235	3191	mC. G. G. A. G. A.mC. A.mU. G. G.mC. A.Chl	3192	P.mU. G.fC.fC. A.fU. G.fU.fC.fU.mC.mC. G*mU* A*mC* A*mU* C.	100%
14041	868	3193	A.mU. G. A.mC. A. A.mC. G.mC.mC.mU.mC. Chl	3194	P.mG. A. G. G.fC. G.fU.fU. G.fU.mC. A.mU*mU* G* G*mU* A* A.	104%
14042	1131	3195	G. A. G. G.mU.mC. A.mU. G. A. A. G. A.Chl	3196	P.mU.fC.fU.fU.fC. A.fU. G. A.fC.mC.mU.mC* G*mC*mC* G*mU* C.	85%
14043	1043	3197	mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU. G. G. A.Chl	3198	P.mU.fC.fC. A.fC. A. G. A. A.fU.mU.mU. A* G*mC*mU*mC* G* G.	74%
14044	751	3199	mU. G. G. A. A. G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.Chl	3200	P.mA. A.fC. G.fU. G.fU.fC.fU.fU.mC.mC. A* G*mU*mC* G* G* U.	84%
14045	1227	3201	A. A. G. A.mU. G.mU. A.mC. G. G. A. G.Chl	3202	P.mC.fU.fC.fC. G.fU. A.fC. A.fU.mC.mU.mU*mC* mC*mU* G*mU* A.	99%
14046	867	3203	A. A.mU. G. A.mC. A. A.mC. G.mC.mC.mU.Chl	3204	P.mA. G. G.fC. G.fU.fU. G.fU.fC. A.mU.mU* G* G*mU* A* A* C.	94%
14047	1128	3205	G. G.mC. G. A. G. G.mU.mC. A.mU. G. A.Chl	3206	P.mU.fC. A.fU. G. A.fC.fC.fU.fC. G.mC.mC* G*mU*mC* A* G* G.	89%
14048	756	3207	G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.mU. G. G.mC.mC.Chl	3208	P.mG. G.fC.fC. A. A. A.fC. G.fU. G.mU.mC*mU*mU*m C*mC* A* G.	93%
14049	1234	3209	A.mC. G. G. A. G. A.mC. A.mU. G. G.mC.Chl	3210	P.mG.fC.fC. A.fU. G.fU.fC.fU.fC.mC. G.mU* A*mC* A*mU*mC* U.	100%
14050	916	3211	mU.mC. A. G. G.mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A.Chl	3212	P.mU.fC. G.fC. A. A. G. G.fC.fC.mU. G. A*mC*mC* A*mU* G* C.	96%
14051	925	3213	G.mC. G. A. A. G.mC.mU. G. A.mC.mC.mU.Chl	3214	P.mA. G. G.fU.fC. A. G.fC.fU.fU.mC. G.mC* A* A* G* G*mC* C.	80%

[0803]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14052	1225	3215	G. G. A. A. G. A.mU. G.mU. A.mC. G. G.Chl	3216	P.mC.fC. G.fU. A.fC. A.fU.fC.fU.mU.mC.mC *mU* G*mU* A* G* U.	96%
14053	445	3217	G.mU. G. A.mC.mU.mU.mC. G. G.mC.mU.mC.Chl	3218	P.mG. A. G.fC.fC. G. A. A. G.fU.mC. A.mC* A* G* A* A* G* A.	101%
14054	446	3219	mU. G. A.mC.mU.mU.mC. G. G.mC.mU.mC.mC. Chl	3220	P.mG. G. A. G.fC.fC. G. A. A. G.mU.mC. A*mC* A* G* A* A* G.	93%
14055	913	3221	mU. G. G.mU.mC. A. G. G.mC.mC.mU.mU. G.Chl	3222	P.mC. A. A. G. G.fC.fC.fU. G. A.mC.mC. A*mU* G*mC* A*mC* A.	67%
14056	997	3223	mU.mC. A. A. G.mU.mU.mU. G. A. G.mC.mU.Chl	3224	P.mA. G.fC.fU.fC. A. A. A.fC.fU.mU. G. A*mU* A* G* G*mC* U.	92%
14057	277	3225	G.mC.mC. A. G. A. A.mC.mU. G.mC. A. G.Chl	3226	P.mC.fU. G.fC. A. G.fU.fU.fC.fU. G. G.mC*mC* G* A*mC* G* G.	84%
14058	1052	3227	mU. G. G. A. G.mU. A.mU. G.mU. A.mC.mC.Chl	3228	P.mG. G.fU. A.fC. A.fU. A.fC.fU.mC.mC. A*mC* A* G* A* A* U.	n/a
14059	887	3229	G.mC.mU. A. G. A. G. A. A. G.mC. A. G.Chl	3230	P.mC.fU. G.fC.fU.fU.fC.fU.fC.fU. A. G.mC*mC*mU* G*mC* A* G.	80%
14060	914	3231	G. G.mU.mC. A. G. G.mC.mC.mU.mU. G.mC.Chl	3232	P.mG.fC. A. A. G. G.fC.fC.fU. G. A.mC.mC* A*mU* G*mC* A* C.	112%
14061	1039	3233	G. A. G.mC.mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.Chl	3234	P.mC. A. G. A. A.fU.fU.fU. A. G.mC.mU.mC* G* G*mU* A*mU* G.	104%
14062	754	3235	A. A. G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.mU. G. G.Chl	3236	P.mC.fC. A. A. A.fC. G.fU. G.fU.mC.mU.mU*mC* mC* A* G*mU* C.	109%
14063	1130	3237	mC. G. A. G. G.mU.mC. A.mU. G. A. A. G.Chl	3238	P.mC.fU.fU.fC. A.fU. G. A.fC.fC.mU.mC. G*mC*mC* G*mU*mC* A.	103%

[0804]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14064	919	3239	G. G.mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A. A. G.mC.Chl	3240	P.mG.fC.fU.fU.fC. G.fC. A. A. G. G.mC.mC*mU* G* A*mC*mC* A.	109%
14065	922	3241	mC.mU.mU. G.mC. G. A. A. G.mC.mU. G. A.Chl	3242	P.mU.fC. A. G.fC.fU.fU.fC. G.fC. A. A. G* G*mC*mC*mU* G* A.	106%
14066	746	3243	mC.mC. G. A.mC.mU. G. G. A. A. G. A.mC.Chl	3244	P.mG.fU.fC.fU.fU.fC.fC . A. G.fU.mC. G. G*mU* A* A* G*mC* C.	106%
14067	993	3245	mC.mC.mU. A.mU.mC. A. A. G.mU.mU.mU. G.Chl	3246	P.mC. A. A. A.fC.fU.fU. G. A.fU. A. G. G*mC*mU*mU* G* G* A.	67%
14068	825	3247	mU. G.mU.mU.mC.mC. A. A. G. A.mC.mC.mU.Chl	3248	P.mA. G. G.fU.fC.fU.fU. G. G. A. A.mC. A* G* G*mC* G*mC* U.	93%
14069	926	3249	mC. G. A. A. G.mC.mU. G. A.mC.mC.mU. G.Chl	3250	P.mC. A. G. G.fU.fC. A. G.fC.fU.mU.mC. G*mC* A* A* G* G* C.	95%
14070	923	3251	mU.mU. G.mC. G. A. A. G.mC.mU. G. A.mC.Chl	3252	P.mG.fU.fC. A. G.fC.fU.fU.fC. G.mC. A. A* G* G*mC*mC*mU* G.	95%
14071	866	3253	mC. A. A.mU. G. A.mC. A. A.mC. G.mC.mC.Chl	3254	P.mG. G.fC. G.fU.fU. G.fU.fC. A.mU.mU. G* G*mU* A* A*mC* C.	132%
14072	563	3255	G.mU. A.mC.mC. A. G.mU. G.mC. A.mC. G.Chl	3256	P.mC. G.fU. G.fC. A.fC.fU. G. G.mU. A.mC*mU*mU* G*mC* A* G.	n/a
14073	823	3257	mC.mC.mU. G.mU.mU.mC.mC. A. A. G. A.mC.Chl	3258	P.mG.fU.fC.fU.fU. G. G. A. A.fC. A. G. G*mC* G*mC*mU*mC* C.	98%
14074	1233	3259	mU. A.mC. G. G. A. G. A.mC. A.mU. G. G.Chl	3260	P.mC.fC. A.fU. G.fU.fC.fU.fC.fC. G.mU. A*mC* A*mU*mC*mU* U.	109%
14075	924	3261	mU. G.mC. G. A. A. G.mC.mU. G. A.mC.mC.Chl	3262	P.mG. G.fU.fC. A. G.fC.fU.fU.fC. G.mC. A* A* G* G*mC*mC* U.	95%

[0805]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
14076	921	3263	mC.mC.mU.mU. G.mC. G. A. A. G.mC.mU. G.Chl	3264	P.mC. A. G.fC.fU.fU.fC. G.fC. A. A. G. G*mC*mC*mU* G* A* C.	116%
14077	443	3265	mC.mU. G.mU. G. A.mC.mU.mU.mC. G. G.mC.Chl	3266	P.mG.fC.fC. G. A. A. G.fU.fC. A.mC. A. G* A* A* G* A* G* G.	110%
14078	1041	3267	G.mC.mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU. G.Chl	3268	P.mC. A.fC. A. G. A. A.fU.fU.fU. A. G.mC*mU*mC* G* G*mU* A.	99%
14079	1042	3269	mC.mU. A. A. A.mU.mU.mC.mU. G.mU. G. G.Chl	3270	P.mC.fC. A.fC. A. G. A. A.fU.fU.mU. A. G*mC*mU*mC* G* G* U.	109%
14080	755	3271	A. G. A.mC. A.mC. G.mU.mU.mU. G. G.mC.Chl	3272	P.mG.fC.fC. A. A. A.fC. G.fU. G.mU.mC.mU*mU*m C*mC* A* G* U.	121%
14081	467	3273	mC.mC. G.mC. A. A. G. A.mU.mC. G. G.mC.Chl	3274	P.mG.fC. C.fG. A. U.fC.fU.fU.fG. C.mG. G*mU*mU* G* G*mC* C.	132%
14082	995	3275	mU. A.mU.mC. A. A. G.mU.mU.mU. G. A. G.Chl	3276	P.mC.fU.fC. A. A. A.fC.fU.fU. G. A.mU. A* G* G*mC*mU*mU* G.	105%
14083	927	3277	G. A. A. G.mC.mU. G. A.mC.mC.mU. G. G.Chl	3278	P.mC.fC. A. G. G.fU.fC. A. G.fC.mU.mU.mC* G*mC* A* A* G* G.	114%
17356	1267	3279	A.mC. A.mU.mU. A. A.mC.mU.mC. A.mU. A.Chl	3280	P.mU. A.fU. G. A. G.mU.fU. A. A.fU. G.fU*fc*fU*fc*fU*fc * A.	120%
17357	1267	3281	G. A.mC. A.mU.mU. A. A.mC.mU.mC. A.mU. A.Chl	3282	P.mU. A.fU. G. A. G.mU.fU. A. A.fU. G.fU*fc*fU*fc*fU*fc * A.	56%
17358	1442	3283	mU. G. A. A. G. A. A.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3284	P.mU.fU. A. A.fC. A.fU.fU.fC.fU.fU.fC. A* A* A*fc*fc* A* G.	34%
17359	1442	3285	mU.mU. G. A. A. G. A. A.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3286	P.mU.fU. A. A.fC. A.fU.fU.fC.fU.fU.fC. A* A* A*fc*fc* A* G.	31%

[0806]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
17360	1557	3287	G. A.mU. A. G.mC. A.mU.mC.mU.mU. A. A.Chl	3288	P.mU.fU. A. A. G. A.fU. G.fc.fU. A.fU.fc*fU* G* A*fU* G* A.	59%
17361	1557	3289	A. G. A.mU. A. G.mC. A.mU.mC.mU.mU. A. A.Chl	3290	P.mU.fU. A. A. G. A.fU. G.fc.fU. A.fU.fc*fU* G* A*fU* G* A.	47%
17362	1591	3291	mU. G. A. A. G.mU. G.mU. A. A.mU.mU. A.Chl	3292	P.mU. A. A.fU.fU. A.fc. A.fc.fU.fU.fc. A* A* A*fU* A* G* C.	120%
17363	1599	3293	A. A.mU.mU. G. A. G. A. A. G. G. A. A.Chl	3294	P.mU.fU.fc.fc.fU.fU.fc .fU.fc. A. A.fU.fU* A*fc* A*fc*fU* U.	71%
17364	1601	3295	mU.mU. G. A. G. A. A. G. G. A. A. A. A.Chl	3296	P.mU.fU.fU.fU.fc.fc.fU .fU.fc.fU.fc. A. A*fU*fU* A*fc* A* C.	62%
17365	1732	3297	mC. A.mU.mU.mC.mU. G. A.mU.mU.mC. G. A.Chl	3298	P.mU.fc. G. A. A.fU.fc. A. G. A. A.fU. G*fU*fc* A* G* A* G.	99%
17366	1734	3299	mU.mU.mC.mU. G. A.mU.mU.mC. G. A. A. A.Chl	3300	P.mU.fU.fU.fc. G. A. A.fU.fc. A. G. A. A*fU* G*fU*fc* A* G.	97%
17367	1770	3301	mC.mU. G.mU.mC. G. A.mU.mU. A. G. A. A.Chl	3302	P.mU.fU.fc.fU. A. A.fU.fc. G. A.fc. A. G* G* A*fU*fU*fc* C.	45%
17368	1805	3303	mU.mU.mU. G.mC.mC.mU. G.mU. A. A.mC. A.Chl	3304	P.mU. G.fU.fU. A.fc. A. G. G.fc. A. A. A*fU*fU*fc* A*fc* U.	71%
17369	1805	3305	A.mU.mU.mU. G.mC.mC.mU. G.mU. A. A.mC. A.Chl	3306	P.mU. G.fU.fU. A.fc. A. G. G.fc. A. A. A*fU*fU*fc* A*fc* U.	67%
17370	1815	3307	A.mC. A. A. G.mC.mC. A. G. A.mU.mU. A.Chl	3308	P.mU. A. A.fU.fc.fU. G. G.fc.fU.fU. G.fU*fU* A*fc* A* G* G.	65%
17371	1815	3309	A. A.mC. A. A. G.mC.mC. A. G. A.mU.mU. A.Chl	3310	P.mU. A. A.fU.fc.fU. G. G.fc.fU.fU. G.fU*fU* A*fc* A* G* G.	35%
17372	2256	3311	mC. A. G.mU.mU.mU. A.mU.mU.mU. G.mU. A.Chl	3312	P.mU. A.fc. A. A. A.fU. A. A. A.fc.fU. G*fU*fc*fc* G* A* A.	113%
17373	2265	3313	mU. G.mU.mU. G. A. G. A. G.mU. G.mU. A.Chl	3314	P.mU. A.fc. A.fc.fU.fc.fU.fc. A. A.fc. A* A* A*fU* A* A* A.	35%

[0807]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
17374	2265	3315	mU.mU. G.mU.mU. G. A. G. A. G.mU. G.mU. A.Chl	3316	P.mU. A.fC. A.fC.fU.fC.fU.fC. A. A.fC. A* A* A*fU* A* A* A.	31%
17375	2295	3317	mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.Chl	3318	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A* A* A*fC* A*fU* G.	34%
17376	2295	3319	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.Chl	3320	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A* A* A*fC* A*fU* G.	28%
17377	1003	3321	mU.mU. G. A. G.mC.mU.mU.mU .mC.mU. G. A.Chl	3322	P.mU.fC. A. G. A. A. A. G.fC.fU.fC. A. A* A*fC*fU*fU* G* A.	67%
17378	2268	3323	mU. G. A. G. A. G.mU. G.mU. G. A.mC. A.Chl	3324	P.mU. G.fU.fC. A.fC. A.fC.fU.fC.fU.fC. A* A*fC* A* A* A* U.	42%
17379	2272	3325	A. G.mU. G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A.Chl	3326	P.mU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC. A.fC.fU*fC*fU*fC* A* A* C.	35%
17380	2272	3327	G. A. G.mU. G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A.Chl	3328	P.mU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC. A.fC.fU*fC*fU*fC* A* A* C.	29%
17381	2273	3329	G.mU. G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. A.Chl	3330	P.mU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC. A.fC*fU*fC*fU*fC* A* A.	42%
17382	2274	3331	mU. G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G. A.Chl	3332	P.mU.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC. A*fC*fU*fC*fU*fC* A.	42%
17383	2274	3333	G.mU. G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G. A.Chl	3334	P.mU.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC. A*fC*fU*fC*fU*fC* A.	37%
17384	2275	3335	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.Chl	3336	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC* A*fC*fU*fC*fU* C.	24%
17385	2277	3337	G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU.mU. A. A.Chl	3338	P.mU.fU. A. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC* A*fC* A*fC*fU* C.	27%
17386	2296	3339	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.Chl	3340	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC* A* A* A*fC* A* U.	23%

[0808]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
17387	2299	3341	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.Chl	3342	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G*fU* G*fC* A* A* A.	46%
21138	2296	3343	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3344	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	42%
21139	2296	3345	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3346	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	32%
21140	2296	3347	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3348	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	41%
21141	2296	3349	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3350	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	51%
21142	2296	3351	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3352	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	25%
21143	2296	3353	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3354	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC*mA*mA*mA*fC* mA* U.	61%
21144	2296	3355	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3356	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC*mA*mA*mA*fC* mA* U.	49%
21145	2296	3357	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3358	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.fC*mA*mA*mA*fC* mA* U.	46%
21146	2296	3359	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3360	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC* A* A* A*fC* A* U.	37%
21147	2296	3361	mG*mC* A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3362	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC* A* A* A*fC* A* U.	43%

[0809]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
21148	2296	3363	mG*mC*mA.mC. mC.mU.mU.mU.m C.mU.mA*mG*m A.TEG-Chl	3364	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC* A* A* A*fC* A* U.	29%
21149	2275	3365	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G*mU*mA.TEG- Chl	3366	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC* A*fC*fU*fC*fU* C.	138%
21150	2275	3367	mG*mU* G. A.mC.mC. A. A.mA. A. G*mU*mA.TEG- Chl	3368	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC* A*fC*fU*fC*fU* C.	116%
21151	2275	3369	mG*mU*mG.mA. mC.mC.mA.mA.m A.mA.mG*mU*m A.TEG-Chl	3370	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC* A*fC*fU*fC*fU* C.	105%
21152	2295	3371	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3372	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*fA* G* G.	46%
21153	2295	3373	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3374	P.mU.fU. A. G. mA. A.mA. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*fA* G* G.	28%
21154	2295	3375	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3376	P.mU.fU.mA. G.mA. A.mA. G.mG.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*fA* G* G.	28%
21155	2295	3377	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3378	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC. A. A* A*mC* A*mA* G* G.	60%
21156	2295	3379	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3380	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*fC*mA*fA* mG* G.	54%
21157	2295	3381	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3382	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA.mA*mA*fC* mA*fA*mG* G.	40%
21158	2295	3383	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3384	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*fC*mA*mA *mG* G.	n/a
21159	2295	3385	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3386	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*mC*mA*m A*mG* G.	41%

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
21160	2295	3387	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.Chl-TEG	3388	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA. A*mA*mC*mA*mA* mG*mG.	65%
21161	2295	3389	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3390	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*mA*mG* G.	43%
21162	2295	3391	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. A.TEG-Chl	3392	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA. A*mA*fC* A*mA*mG* G.	41%
21163	2295	3393	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A* A*TEG-Chl	3394	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A* A* G* G.	32%
21164	2295	3395	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU.mA* mA*TEG-Chl	3396	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A* A* G* G.	39%
21165	2295	3397	mU*mU* G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU.mA* mA*TEG-Chl	3398	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A* A* G* G.	28%
21166	2295	3399	mU.mU.mG.mC.m A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU.mA* mA*TEG-Chl	3400	P.mU.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A* A* G* G.	27%
21167	2299	3401	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3402	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*fU* G*fC* A* A* A.	49%
21168	2299	3403	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3404	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*mU* G*mC* A* A* A.	53%
21169	2299	3405	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3406	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G.mA. A. A.mG. G*fU* G*fC* A* A* A.	47%
21170	2299	3407	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3408	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G.mA. A. A.mG. G*mU* G*mC* A* A* A.	70%
21171	2299	3409	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3410	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*mU* G*mC* A*mA* A.	65%

[0810]

[0811]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
21172	2299	3411	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3412	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*mU* G*mC*mA*mA* A.	43%
21173	2299	3413	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3414	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G.mG*mU*mG*mC* mA*mA* A.	52%
21174	2299	3415	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3416	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*mU*mG*mC*mA* mA* A.	47%
21175	2299	3417	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3418	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*fU*mG*fC*mA*mA * A.	35%
21176	2299	3419	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU. G. A.TEG-Chl	3420	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G.mA. A. A.mG. G*fU*mG*fC*mA*mA * A.	50%
21177	2299	3421	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3422	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G*fU* G*fC* A* A* A.	37%
21178	2299	3423	mC*mC*mU.mU. mU.mC.mU. A. G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3424	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G*fU* G*fC* A* A* A.	36%
21179	2299	3425	mC*mC*mU.mU. mU.mC.mU.mA.m G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3426	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G*fU* G*fC* A* A* A.	35%
21203	2296	3427	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3428	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	40%
21204	2296	3429	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3430	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	28%
21205	2296	3431	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3432	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	51%

[0812]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
21206	2296	3433	mG*mC* A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3434	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	46%
21207	2296	3435	mG*mC* A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3436	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	29%
21208	2296	3437	mG*mC* A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3438	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	72%
21209	2296	3439	mG*mC*mA.mC. mC.mU.mU.mU.m C.mU.mA*mG*m A.TEG-Chl	3440	P.mU.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	89%
21210	2296	3441	mG*mC*mA.mC. mC.mU.mU.mU.m C.mU.mA*mG*m A.TEG-Chl	3442	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	65%
21211	2296	3443	mG*mC*mA.mC. mC.mU.mU.mU.m C.mU.mA*mG*m A.TEG-Chl	3444	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.mC* A*mA* A*mC* A* U.	90%
21212	2295	3445	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3446	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA.mA*mA*fc* mA*mA*mG* G.	60%
21213	2295	3447	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3448	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*mC*mA*m A*mG* G.	63%
21214	2295	3449	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3450	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fc* A*mA*mG* G.	52%
21215	2295	3451	mU.mU. G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3452	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA. A*mA*fc* A*mA*mG* G.	45%
21216	2295	3453	mU*mU* G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3454	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA.mA*mA*fc* mA*mA*mG* G.	65%

[0813]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
21217	2295	3455	mU*mU* G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3456	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*mC*mA*m A*mG* G.	69%
21218	2295	3457	mU*mU* G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3458	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*mA*mG* G.	62%
21219	2295	3459	mU*mU* G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3460	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA. A*mA*fC* A*mA*mG* G.	54%
21220	2295	3461	mU.mU.mG.mC.m A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3462	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA.mA*mA*fC* mA*mA*mG* G.	52%
21221	2295	3463	mU.mU.mG.mC.m A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3464	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A.mA*mA*mC*mA*m A*mG* G.	53%
21222	2295	3465	mU.mU.mG.mC.m A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3466	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC. A. A* A*fC* A*mA*mG* G.	43%
21223	2295	3467	mU.mU.mG.mC.m A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU*mA* mA.TEG-Chl	3468	P.mU.fU. A. G. A.mA. A. G. G.fU. G.fC.mA. A*mA*fC* A*mA*mG* G.	43%
21224	2299	3469	mC.mC.mU.mU.m U.mC.mU. A. G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3470	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*fU*mG*fC*mA*mA * A.	60%
21225	2299	3471	mC*mC*mU.mU. mU.mC.mU. A. G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3472	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*fU*mG*fC*mA*mA * A.	67%
21226	2299	3473	mC*mC*mU.mU. mU.mC.mU.mA.m G.mU.mU*mG*m A.TEG-Chl	3474	P.mU.fC. A. A.fC.fU. A. G. A.mA. A. G. G*fU*mG*fC*mA*mA * A.	66%
21227	2296	3475	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A*mG*mA.TEG- Chl	3476	P.mU.fC.fU. A. G.mA. A.mA. G. G.fU. G.fC*mA*mA*mA*fC* mA* U.	49%
20584	2296	3477	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.Chl-TEG	3478	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.mU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	70%

[0814]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
20585	2296	3479	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.Chl-TEG	3480	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	15%
20586	2296	3481	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.Chl-TEG	3482	P.mU. C. U. A. G. A. A. A. G. G.mU. G.mC* A* A* A*mC* A* U.	30%
20587	2296	3483	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.Chl-TEG	3484	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC*mA*mA*mA*fC* mA* U.	32%
20616	2275	3485	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.Chl- TEG	3486	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.mC. A.mC* A*mC*mU*mC*mU* C.	22%
20617	2275	3487	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.Chl- TEG	3488	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.mC* A*fC*mU*fC*mU* C.	18%
20618	2275	3489	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.Chl- TEG	3490	P.mU. A. C. U. U. U. U. G. G. U.mC. A.mC* A*mC*mU*mC*mU* C.	36%
20619	2275	3491	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.Chl- TEG	3492	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.mC*mA*mC*mU*m C*mU* C.	28%
21381	2275	3493	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G*mU*mA.TEG- Chl	3494	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.mC. A.mC* A*mC*mU*mC*mU* C.	28%
21382	2275	3495	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G*mU*mA.TEG- Chl	3496	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.mC* A*fC*mU*fC*mU* C.	28%
21383	2275	3497	mG*mU*mG.mA. mC.mC.mA.mA.m A.mA.mG*mU*m A.TEG-Chl	3498	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.mC. A.mC* A*mC*mU*mC*mU* C.	43%
21384	2275	3499	mG*mU*mG.mA. mC.mC.mA.mA.m A.mA.mG*mU*m A.TEG-Chl	3500	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.mC* A*fC*mU*fC*mU* C.	50%

[0815]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM sd-rxRNA, A549)
20392	2275	3501	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G.mU. A.TEG- Chl	3502	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.fC* A*fC*fU*fC*fU* C.	28%
20393	2296	3503	G.mC. A.mC.mC.mU.mU. mU.mC.mU. A. G. A.TEG-Chl	3504	P.mU.fC.fU. A. G. A. A. A. G. G.fU. G.fC* A* A* A*fC* A* U.	35%
21429	2275	3505	G.mU. G. A.mC.mC. A. A. A. A. G*mU*mA.Teg- Chl	3506	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.fC. A.mC* A*fC*mU*fC*mU* C.	36%
21430	2275	3507	G.mU. G. A.mC.mC. A. A.mA. A. G*mU*mA.Teg- Chl	3508	P.mU. A.fC.fU.fU.fU.fU. G. G.fU.mC. A.mC* A*mC*mU*mC*mU* C.	31%

[0816] 表21:利用TGFB2sd-rxRNA序列的基因表达抑制(登录号:NM_001135599.1)

[0817]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM, A549)
14408	1324	3509	G. G.mC.mU.mC.mU. mC.mC.mU.mU.mC . G. A.Chl	3510	P.mU.fC. G. A. A. G. G. A. G. A. G.mC.mC* A*mU*mU*mC* G* C.	94%
14409	1374	3511	G. A.mC. A. G. G. A. A.mC.mC.mU. G. G.Chl	3512	P.mC.fC. A. G. G.fU.fU.fC.fC.fU. G.mU.mC*mU*mU*m U* A*mU* G.	n/a
14410	946	3513	mC.mC. A. A. G. G. A. G. G.mU.mU.mU. A.Chl	3514	P.mU. A. A. A.fC.fC.fU.fC.fC.fU.mU . G. G*mC* G*mU* A* G* U.	90%
14411	849	3515	A.mU.mU.mU.mC. mC. A.mU.mC.mU. A.mC. A.Chl	3516	P.mU. G.fU. A. G. A.fU. G. G. A. A. A.mU*mC* A*mC*mC*mU* C.	72%

[0818]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余 mRNA表达 (1 uM, A549)
14412	852	3517	mU.mC.mC. A.mU.mC.mU. A.mC. A. A.mC. A.Chl	3518	P.mU. G.fU.fU. G.fU. A. G. A.fU. G. G. A* A* A*mU*mC* A* C.	76%
14413	850	3519	mU.mU.mU.mC.mC . A.mU.mC.mU. A.mC. A. A.Chl	3520	P.mU.fU. G.fU. A. G. A.fU. G. G. A. A. A*mU*mC* A*mC*mC* U.	98%
14414	944	3521	mC. G.mC.mC. A. A. G. G. A. G. G.mU.mU.Chl	3522	P.mA. A.fC.fC.fU.fC.fU.fU. G. G.mC. G*mU* A* G*mU* A* C.	100%
14415	1513	3523	G.mU. G. G.mU. G. A.mU.mC. A. G. A. A.Chl	3524	P.mU.fU.fC.fU. G. A.fU.fC. A.fC.mC. A.mC*mU* G* G*mU* A* U.	n/a
14416	1572	3525	mC.mU.mC.mC.mU . G.mC.mU. A. A.mU. G.mU.Chl	3526	P.mA.fC. A.fU.fU. A. G.fC. A. G. G. A. G* A*mU* G*mU* G* G.	100%
14417	1497	3527	A.mC.mC.mU.mC.m C. A.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3528	P.mU. A.fU. A.fU. G.fU. G. G. A. G. G.mU* G*mC*mC* A*mU* C.	73%
14418	1533	3529	A. A. G.mU.mC.mC. A.mC.mU. A. G. G. A.Chl	3530	P.mU.fC.fC.fU. A. G.fU. G. G. A.mC.mU.mU*mU* A*mU* A* G* U.	98%
14419	1514	3531	mU. G. G.mU. G. A.mU.mC. A. G. A. A. A.Chl	3532	P.mU.fU.fU.fC.fU. G. A.fU.fC. A.mC.mC. A*mC*mU* G* G*mU* A.	86%
14420	1534	3533	A. G.mU.mC.mC. A.mC.mU. A. G. G. A. A.Chl	3534	P.mU.fU.fC.fC.fU. A. G.fU. G. G. A.mC.mU*mU*mU* A*mU* A* G.	99%
14421	943	3535	A.mC. G.mC.mC. A. A. G. G. A. G. G.mU.Chl	3536	P.mA.fC.fC.fU.fC.fC.fU. fU. G. G.mC. G.mU* A* G*mU* A*mC* U.	41%
18570	2445	3537	mU. A.mU.mU.mU. A.mU.mU. G.mU. G.mU. A.Chl	3538	P.mU. A.fC. A.fC. A. A.fU. A. A. A.fU. A* A*fc*fU*fc* A* C.	79%
18571	2445	3539	mU.mU. A.mU.mU.mU. A.mU.mU. G.mU. G.mU. A.Chl	3540	P.mU. A.fC. A.fC. A. A.fU. A. A. A.fU. A* A*fc*fU*fc* A* C.	75%
18572	2083	3541	A.mU. C. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3542	P.mU.fU.fU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU* G* A* A*fc*fc* A.	47%
18573	2083	3543	mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3544	P.mU.fU.fU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU* G* A* A*fc*fc* A.	17%

[0819]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM, A549)
18574	2544	3545	A.mU. G. G.mC.mU.mU. A. A. G. G. A. A.Chl	3546	P.mU.fU.fC.fC.fU.fU. A. A. G.fC.fC. A. U*fc*fc* A*fU* G* A.	59%
18575	2544	3547	G. A.mU. G. G.mC.mU.mU. A. A. G. G. A. A.Chl	3548	P.mU.fU.fC.fC.fU.fU. A. A. G.fC.fC. A. U*fc*fc* A*fU* G* A.	141%
18576	2137	3549	mU.mU. G.mU. G.mU.mU.mC.mU. G.mU.mU. A.Chl	3550	P.mU. A. A.fC. A. G. A. A.fC. A.fC. A. A* A*fc*fU*fU*fc* C.	77%
18577	2137	3551	mU.mU.mU. G.mU. G.mU.mU.mC.mU. G.mU.mU. A.Chl	3552	P.mU. A. A.fC. A. G. A. A.fC. A.fC. A. A* A*fc*fU*fU*fc* C.	59%
18578	2520	3553	A. A. A.mU. A.mC.mU.mU.mU. G.mC.mC. A.Chl	3554	P.mU. G. G.fC. A. A. A. G.fU. A.fU.fU.fU* G* G*fU*fc*fU* C.	75%
18579	2520	3555	mC. A. A. A.mU. A.mC.mU.mU.mU. G.mC.mC. A.Chl	3556	P.mU. G. G.fC. A. A. A. G.fU. A.fU.fU.fU* G* G*fU*fc*fU* C.	55%
18580	3183	3557	mC.mU.mU. G.mC. A.mC.mU. A.mC. A. A. A.Chl	3558	P.mU.fU.fU. G.fU. A. G.fU. G.fC. A. A. G*fU*fc* A* A* A* C.	84%
18581	3183	3559	A.mC.mU.mU. G.mC. A.mC.mU. A.mC. A. A. A.Chl	3560	P.mU.fU.fU. G.fU. A. G.fU. G.fC. A. A. G*fU*fc* A* A* A* C.	80%
18582	2267	3561	G. A. A.mU.mU.mU. A.mU.mU. A. G.mU. A.Chl	3562	P.mU. A.fC.fU. A. A.fU. A. A. A.fU.fU.fC*fU*fU*fc*f C* A* G.	82%
18583	2267	3563	A. G. A. A.mU.mU.mU. A.mU.mU. A. G.mU. A.Chl	3564	P.mU. A.fC.fU. A. A.fU. A. A. A.fU.fU.fC*fU*fU*fc*f C* A* G.	67%
18584	3184	3565	mU.mU. G.mC. A.mC.mU. A.mC. A. A. A. A.Chl	3566	P.mU.fU.fU.fU. G.fU. A. G.fU. G.fC. A. A* G*fU*fc* A* A* A.	77%
18585	3184	3567	mC.mU.mU. G.mC. A.mC.mU. A.mC. A. A. A. A.Chl	3568	P.mU.fU.fU.fU. G.fU. A. G.fU. G.fC. A. A* G*fU*fc* A* A* A.	59%
18586	2493	3569	A.mU. A. A. A. A.mC. A. G. G.mU. G. A.Chl	3570	P.mU.fC. A.fC.fC.fU. G.fU.fU.fU.fU. A.fU*fU*fU*fU*fc*fc * A.	84%
18587	2493	3571	A. A.mU. A. A. A. A.mC. A. G. G.mU. G. A.Chl	3572	P.mU.fC. A.fC.fC.fU. G.fU.fU.fU.fU. A.fU*fU*fU*fU*fc*fc * A.	70%
18588	2297	3573	G. A.mC. A. A.mC. A. A.mC. A. A.mC. A.Chl	3574	P.mU. G.fU.fU. G.fU.fU. G.fU.fU. G.fU.fC* G*fU*fU* G*fU* U.	40%

[0820]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM, A549)
18589	2046	3575	A.mU. G. C.mU.mU. G.mU. A. A.mC. A. A.Chl	3576	P.mU.fU. G.fU.fU. A.fC. A. A. G.fC. A.fU*fC* A*fU*fC* G* U.	39%
18590	2531	3577	mC. A. G. A. A. A.mC.mU.mC. A.mU. G. A.Chl	3578	P.mU.fC. A.fU. G. A. G.fU.fU.fU.fC.fU. G* G*fC* A* A* A* G.	56%
18591	2389	3579	G.mU. A.mU.mU. G.mC.mU. A.mU. G.mC. A.Chl	3580	P.mU. G.fC. A.fU. A. G.fC. A. A.fU. A.fC* A* G* A* A* A* A.	64%
18592	2530	3581	mC.mC. A. G. A. A. A.mC.mU.mC. A.mU. A.Chl	3582	P.mU. A.fU. G. A. G.fU.fU.fU.fC.fU. G. G*fC* A* A* A* G* U.	44%
18593	2562	3583	A.mC.mU.mC. A. A. A.mC. G. A. G.mC. A.Chl	3584	P.mU. G.fC.fU.fC. G.fU.fU.fU. G. A. G.fU*fU*fC* A* A* G* U.	87%
18594	2623	3585	A.mU. A.mU. G. A.mC.mC. G. A. G. A. A.Chl	3586	P.mU.fU.fC.fU.fC. G. G.fU.fC. A.fU. A.fU* A* A*fU* A* A* C.	69%
18595	2032	3587	mC. G. A.mC. G. A.mC. A. A.mC. G. A. A.Chl	3588	P.mU.fU.fC. G.fU.fU. G.fU.fC. G.fU.fC. G*fU*fC* A*fU*fC* A.	55%
18596	2809	3589	G.mU. A. A. A.mC.mC. A. G.mU. G. A. A.Chl	3590	P.mU.fU.fC. A.fC.fU. G. G.fU.fU.fU. A.fC*fU* A* A* A*fC* U.	58%
18597	2798	3591	mU.mU. G.mU.mC. A. G.mU.mU.mU. A. G. A.Chl	3592	P.mU.fC.fU. A. A. A.fC.fU. G. A.fC. A. A* A* G* A* A*fC* C.	38%
18598	2081	3593	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3594	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC* A* A* G.	25%
18599	2561	3595	A. A.mC.mU.mC. A. A. A.mC. G. A. G. A.Chl	3596	P.mU.fC.fU.fC. G.fU.fU.fU. G. A. G.fU.fU*fC* A* A* G*fU* U.	57%
18600	2296	3597	mC. G. A.mC. A. A.mC. A. A.mC. A. A. A.Chl	3598	P.mU.fU.fU. G.fU.fU. G.fU.fU. G.fU.fC. G*fU*fU* G*fU*fU* C.	69%
18601	2034	3599	A.mC. G. A.mC. A. A.mC. G. A.mU. G. A.Chl	3600	P.mU.fC. A.fU.fC. G.fU.fU. G.fU.fC. G.fU*fC* G*fU*fC* A*fU.	22%
18602	2681	3601	G.mC.mU. G.mC.mC.mU. A. A. G. G. A. A.Chl	3602	P.mU.fU.fC.fC.fU.fU. A. G. G.fC. A. G.fC*fU* G* A*fU* A* C.	43%
18603	2190	3603	A.mU.mU.mC.mU. A.mC. A.mU.mU.mU.mC. A.Chl	3604	P.mU. G. A. A. A.fU. G.fU. A. G. A. A.fU* A* A* G* G*fC* C.	128%

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM, A549)
20604	2083	3605	mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3606	P.mU.fU.fU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.mU* G* A* A*mC*mC* A.	19%
20605	2083	3607	mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3608	P.mU.fU.fU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.mU* G* A* A*fC*mC* A.	20%
20606	2083	3609	mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3610	P.mU. U. U. U. A. A. C. A. C. U. G. A.mU* G* A* A*mC*mC* A.	82%
20607	2083	3611	mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A. A. A.Chl	3612	P.mU.fU.fU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU*mG*mA*mA*fC *fC* A.	59%
21722	2081	3613	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3614	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*mC*mC* A* A* G.	34%
21723	2081	3615	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3616	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G.mA*mA*mC*mC*m A*mA* G.	53%
21724	2081	3617	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3618	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.mU. G.mA*mA*mC*mC*m A*mA* G.	48%
21725	2081	3619	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3620	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC*mA*mA* G.	45%
21726	2081	3621	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU. A. A.Chl	3622	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G.mA*mA*fC*fC*mA* mA* G.	54%
21727	2081	3623	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU*mA*mA. TEG-Chl	3624	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC* A* A* G.	29%
21728	2081	3625	mU*mC* A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU*mA*mA. TEG-Chl	3626	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC* A* A* G.	27%
21729	2081	3627	mU*mC*mA.mU.m C.mA.mG.mU.mG. mU.mU*mA*mA.TE G-Chl	3628	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC* A* A* G.	30%
21375	2081	3629	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU*mA*mA. TEG-Chl	3630	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*mC*mC* A* A* G.	29%

[0821]

[0822]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM, A549)
21376	2081	3631	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU*mA*mA. TEG-Chl	3632	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC*mA*mA* G.	30%
21377	2081	3633	mU.mC. A.mU.mC. A. G.mU. G.mU.mU*mA*mA. TEG-Chl	3634	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G.mA*mA*fC*fC*mA* mA* G.	37%
21378	2081	3635	mU*mC*mA.mU.m C.mA.mG.mU.mG. mU.mU*mA*mA.TE G-Chl	3636	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*mC*mC* A* A* G.	32%
21379	2081	3637	mU*mC*mA.mU.m C.mA.mG.mU.mG. mU.mU*mA*mA.TE G-Chl	3638	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G. A* A*fC*fC*mA*mA* G.	31%
21380	2081	3639	mU*mC*mA.mU.m C.mA.mG.mU.mG. mU.mU*mA*mA.TE G-Chl	3640	P.mU.fU. A. A.fC. A.fC.fU. G. A.fU. G.mA*mA*fC*fC*mA* mA* G.	39%

[0823] 表22:利用TGFB1 sd-rxRNA3列的基因表达抑制(登录号:NM_000660.3)

[0824]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM A549)
14394	1194	3641	G.mC.mU. A. A.mU. G. G.mU. G. G. A. A.Chl	3642	P.mU.fU.fC.fC. A.fC.fC. A.fU.fU. A. G.mC* A*mC* G*mC* G* G.	24%
14395	2006	3643	mU. G. A.mU.mC. G.mU. G.mC. G.mC.mU.mC.Chl	3644	P.mG. A. G.fC. G.fC. A.fC. G. A.mU.mC. A*mU* G*mU*mU* G* G.	79%
14396	1389	3645	mC. A. A.mU.mU.mC.mC.m U. G. G.mC. G. A.Chl	3646	P.mU.fC. G.fC.fC. A. G. G. A. A.mU.mU. G*mU*mU* G*mC*mU* G.	77%
14397	1787	3647	A. G.mU. G. G. A.mU.mC.mC. A.mC. G. A.Chl	3648	P.mU.fC. G.fU. G. G. A.fU.fC.fC. A.mC.mU*mU*mC*mC * A* G* C.	n/a
14398	1867	3649	mU. A.mC. A. G.mC. A. A. G. G.mU.mC.mC.Chl	3650	P.mG. G. A.fC.fC.fU.fU. G.fC.fU. G.mU. A*mC*mU* G*mC* G* U.	82%

[0825]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM A549)
14399	2002	3651	A. A.mC. A.mU. G. A.mU.mC. G.mU. G.mC.Chl	3652	P.mG.fc. A.fc. G. A.fU.fc. A.fU. G.mU.mU* G* G* A*mC* A* G.	n/a
14400	2003	3653	A.mC. A.mU. G. A.mU.mC. G.mU. G.mC. G.Chl	3654	P.mC. G.fc. A.fc. G. A.fU.fc. A.mU. G.mU*mU* G* G* A*mC* A.	n/a
14401	1869	3655	mC. A. G.mC. A. A. G. G.mU.mC.mC.mU. G.Chl	3656	P.mC. A. G. G. A.fc.fc.fU.fU. G.mC.mU. G*mU* A*mC*mU* G* C.	82%
14402	2000	3657	mC.mC. A. A.mC. A.mU. G. A.mU.mC. G.mU.Chl	3658	P.mA.fc. G. A.fU.fc. A.fU. G.fU.mU. G. G* A*mC* A* G*mC* U.	66%
14403	986	3659	A. G.mC. G. G. A. A. G.mC. G.mC. A.mU.Chl	3660	P.mA.fU. G.fc. G.fc.fU.fU.fc.fc. G.mC.mU*mU*mC* A*mC*mC* A.	78%
14404	995	3661	G.mC. A.mU.mC. G. A. G. G.mC.mC. A.mU.Chl	3662	P.mA.fU. G. G.fc.fc.fU.fc. G. A.mU. G.mC* G*mC*mU*mU*mC* C.	79%
14405	963	3663	G. A.mC.mU. A.mU.mC. G. A.mC. A.mU. G.Chl	3664	P.mC. A.fU. G.fU.fc. G. A.fU. A. G.mU.mC*mU*mU* G*mC* A* G.	80%
14406	955	3665	A.mC.mC.mU. G.mC. A. A. G. A.mC.mU. A.Chl	3666	P.mU. A. G.fU.fc.fU.fU. G.fc. A. G. G.mU* G* G* A*mU* A* G.	88%
14407	1721	3667	G.mC.mU.mC.mC. A.mC. G. G. A. G. A. A.Chl	3668	P.mU.fU.fc.fU.fc.fc. G.fU. G. G. A. G.mC*mU* G* A* A* G* C.	n/a
18454	1246	3669	mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.Chl	3670	P.mU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G.fU. G*fU* G*fU* A*fc* U.	58%
18455	1248	3671	mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. A.Chl	3672	P.mU. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G*fU* G*fU* G*fU* A.	87%
18456	1755	3673	G.mU. A.mC. A.mU.mU. G. A.mC.mU.mU. A.Chl	3674	P.mU. A. A. G.fU.fc. A. A.fU. G.fU. A.fc* A* G*fc*fU* G* C.	107%
18457	1755	3675	mU. G.mU. A.mC. A.mU.mU. G. A.mC.mU.mU. A.Chl	3676	P.mU. A. A. G.fU.fc. A. A.fU. G.fU. A.fc* A* G*fc*fU* G* C.	77%
18458	1708	3677	A. A.mC.mU. A.mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A.Chl	3678	P.mU. G. A. A. G.fc. A. A.fU. A. G.fU.fU* G* G*fU* G*fU* C.	75%

[0826]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM A549)
18459	1708	3679	mC. A. A.mC.mU. A.mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A.Chl	3680	P.mU. G. A. A. G.fC. A. A.fU. A. G.fU.fU* G* G*fU* G*fU* C.	73%
18460	1250	3681	G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. G.mU. A.Chl	3682	P.mU. A.fC. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fC*fU* G*fU* G*fU* G.	n/a
18461	1754	3683	mU. G.mU. A.mC. A.mU.mU. G. A.mC.mU. A.Chl	3684	P.mU. A. G.fU.fC. A. A.fU. G.fU. A.fC. A* G*fC*fU* G*fC* C.	91%
18462	1754	3685	mC.mU. G.mU. A.mC. A.mU.mU. G. A.mC.mU. A.Chl	3686	P.mU. A. G.fU.fC. A. A.fU. G.fU. A.fC. A* G*fC*fU* G*fC* C.	92%
18463	1249	3687	A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. G. A.Chl	3688	P.mU.fC. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fC.fU* G*fU* G*fU* G* U.	n/a
18464	1383	3689	mC. A. G.mC. A. A.mC. A. A.mU.mU.mC. A.Chl	3690	P.mU. G. A. A.fU.fU. G.fU.fU. G.fC.fU. G*fU* A*fU*fU*fU* C.	77%
18465	1251	3691	mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. G.mU.mU. A.Chl	3692	P.mU. A. A.fC. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G*fC*fU* G*fU* G* U.	84%
18466	1713	3693	mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A. G.mC.mU.mC. A.Chl	3694	P.mU. G. A. G.fC.fU. G. A. A. G.fC. A. A*fU* A* G*fU*fU* G.	n/a
18467	1713	3695	A.mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A. G.mC.mU.mC. A.Chl	3696	P.mU. G. A. G.fC.fU. G. A. A. G.fC. A. A*fU* A* G*fU*fU* G.	83%
18468	1247	3697	A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A. A.Chl	3698	P.mU.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU* G*fU* G*fU* A* C.	96%
18469	1712	3699	A.mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A. G.mC.mU. A.Chl	3700	P.mU. A. G.fC.fU. G. A. A. G.fC. A. A.fU* A* G*fU*fU* G* G.	90%
18470	1712	3701	mU. A.mU.mU. G.mC.mU.mU.mC. A. G.mC.mU. A.Chl	3702	P.mU. A. G.fC.fU. G. A. A. G.fC. A. A.fU* A* G*fU*fU* G* G.	98%
18471	1212	3703	mC. A. A. G.mU.mU.mC. A. A. G.mC. A. A.Chl	3704	P.mU.fU. G.fC.fU. fU. G. A. A.fC.fU.fU. G*fU*fC* A*fU* A* G.	n/a
18472	1222	3705	mC. A. G. A. G.mU. A.mC. A.mC. A.mC. A.Chl	3706	P.mU. G.fU. G.fU. G.fU. A.fC.fU.fC.fU. G* C*fU*fU* G* A* A.	45%
18473	1228	3707	A.mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A. A.Chl	3708	P.mU.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU. G.fU* A*fC*fU*fC*fU* G.	36%
18474	1233	3709	mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. A.Chl	3710	P.mU. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G*fU* G*fU* G*fU* A.	68%
18475	1218	3711	mU.mC. A. A. G.mC. A. G. A. G.mU. A. A.Chl	3712	P.mU.fU. A.fC.fU.fC.fU. G.fC.fU.fU. G. A* A*fC*fU*fU* G* U.	64%

[0827]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM A549)
18476	1235	3713	A. G.mC. A.mU. A.mU. A.mU. A.mU. G. A.Chl	3714	P.mU.fc. A.fU. A.fU. A.fU. A.fU. G.fc.fU* G*fU* G*fU* G* U.	78%
18477	1225	3715	A. G. A. G.mU. A.mC. A.mC. A.mC. A. A.Chl	3716	P.mU.fU. G.fU. G.fU. G.fU. A.fc.fU.fc.fU* G*fc*fU*fU* G* A.	92%
18478	1221	3717	A. A. G.mC. A. G. A. G.mU. A.mC. A. A.Chl	3718	P.mU.fU. G.fU. A.fc.fU.fc.fU. G.fc.fU.fU* G* A* A*fc*fU* U.	103%
18479	1244	3719	mU.mU.mC. A. A.mC. A.mC. A.mU.mC. A. A.Chl	3720	P.mU.fU. G. A.fU. G.fU. G.fU.fU. G. A. A* G* A* A*fc* A* U.	84%
18480	1224	3721	A. G.mC. A. G. A. G.mU. A.mC. A.mC. A.Chl	3722	P.mU. G.fU. G.fU. A.fc.fU.fc.fU. G.fc.fU*fU* G* A* A*fc* U.	37%
18481	1242	3723	A.mU. A.mU. A.mU. G.mU.mU.mC.mU.m U. A.Chl	3724	P.mU. A. A. G. A. A.fc. A.fU. A.fU. A.fU* A*fU* G*fc*fU* G.	62%
18482	1213	3725	G. A.mC. A. A. G.mU.mU.mC. A. A. G. A.Chl	3726	P.mU.fc.fU.fU. G. A. A.fc.fU.fU. G.fU.fc* A*fU* A* G* A* U.	47%
18483	1760	3727	mU.mU. A. A. A. G. A.mU. G. G. A. G. A.Chl	3728	P.mU.fc.fU.fc.fc. A.fU.fc.fU.fU.fU. A. A*fU* G* G* G* G* C.	69%
18484	1211	3729	mC.mU. A.mU. G. A.mC. A. A. G.mU.mU. A.Chl	3730	P.mU. A. A.fc.fU.fU. G.fU.fc. A.fU. A. G* A*fU*fU*fU*fc* G.	n/a
19411	1212	3731	mC. A. A.mC. G. A. A. A.mU.mC.mU. A. A.Chl	3732	P.mU.fU. A. G. A.fU.fU.fU.fc. G.fU.fU. G*fU* G* G* G*fU*fU.	52%
19412	1222	3733	mU. A.mU. G. A.mC. A. A. G.mU.mU.mC. A.Chl	3734	P.mU. G. A. A.fc.fU.fU. G.fU.fc. A.fU. A* G* A*fU*fU*fU*fc.	51%
19413	1228	3735	A. A. G.mU.mU.mC. A. A. G.mC. A. G. A.Chl	3736	P.mU.fc.fU. G.fc.fU.fU. G. A. A.fc.fU.fU* G*fU*fc* A*fU* A.	n/a
19414	1233	3737	mC. A. A. G.mC. A. G. A. G.mU. A.mC. A.Chl	3738	P.mU. G.fU. A.fc.fU.fc.fU. G.fc.fU.fU. G* A* A*fc*fU*fU* G.	41%
19415	1218	3739	A. A.mU.mC.mU. A.mU. G. A.mC. A. A. A.Chl	3740	P.mU.fU.fU. G.fU.fc. A.fU. A. G. A.fU.fU*fU*fc* G*fU*fU* G.	104%
19416	1244	3741	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3742	P.mU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G.fU. G.fU. G*fU* A*fc*fU*fc*fU.	31%
19417	655	3743	G. A. A. A.mU. A.mU. A. G.mC. A. A. A.Chl	3744	P.mU.fU.fU. G.fc.fU. A.fU. A.fU.fU.fU.fc*fU* G* G*fU* A* G.	n/a

[0828]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余mRNA 表达 (1 uM A549)
19418	644	3745	G. A. A.mC.mU.mC.mU. A.mC.mC. A. G. A.Chl	3746	P.mU.fc.fU. G. G.fU. A. G. A. G.fU.fU.fc*fU* A*fc* G*fU* G.	n/a
19419	819	3747	G.mC. A. A. A. G. A.mU. A. A.mU. G. A.Chl	3748	P.mU.fc. A.fU.fU. A.fU.fc.fU.fU.fU. G.fc*fU* G*fU*fc* A* C.	n/a
19420	645	3749	A. A.mC.mU.mC.mU. A.mC.mC. A. G. A. A.Chl	3750	P.mU.fU.fc.fU. G. G.fU. A. G. A. G.fU.fU*fc*fU* A*fc* G* U.	n/a
19421	646	3751	A.mC.mU.mC.mU. A.mC.mC. A. G. A. A. A.Chl	3752	P.mU.fU.fU.fc.fU. G. G.fU. A. G. A. G.fU*fU*fc*fU* A*fc* G.	n/a
19422	816	3753	A.mC. A. G.mC. A. A. A. G. A.mU. A. A.Chl	3754	P.mU.fU. A.fU.fc.fU.fU.fU. G.fc.fU. G.fU*fc* A*fc* A* A* G.	n/a
19423	495	3755	mC. A. A.mU.mC.mU. A.mU. G. A.mC. A. A.Chl	3756	P.mU.fU. G.fU.fc. A.fU. A. G. A.fU.fU. G*fc* G*fU*fU* G* U.	n/a
19424	614	3757	A. G. A.mU.mU.mC. A. A. G.mU.mC. A. A.Chl	3758	P.mU.fU. G. A.fc.fU.fU. G. A. A.fU.fc.fU*fc*fU* G*fc* A* G.	n/a
19425	627	3759	mC.mU. G.mU. G. G. A. G.mC. A. A.mC. A.Chl	3760	P.mU. G.fU.fU. G.fc.fU.fc.fc. A.fc. A. G*fU*fU* G* A*fc* U.	n/a
19426	814	3761	mU. G. A.mC. A. G.mC. A. A. A. G. A. A.Chl	3762	P.mU.fU.fc.fU.fU.fU. G.fc.fU. G.fU.fc. A*fc* A* A* G* A* G.	n/a
19427	501	3763	A.mU. G. A.mC. A. A. A. A.mC.mC. A. A.Chl	3764	P.mU.fU. G. G.fU.fU.fU.fU. G.fU.fc. A.fU* A* G* A*fU*fU* G.	n/a
19428	613	3765	G. A. G. A.mU.mU.mC. A. A. G.mU.mC. A.Chl	3766	P.mU. G. A.fc.fU.fU. G. A. A.fU.fc.fU.fc*fU* G*fc* A* G* G.	n/a
21240	1244	3767	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3768	P.mU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G.fU. G.fU. G*mU* A*mC*mU*mC* U.	0.875
21241	1244	3769	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3770	P.mU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G.fU. G.fU. G*mU*mA*mC*mU*m C* U.	0.88
21242	1244	3771	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3772	P.mU. A.fU. A.fU. G.fc.fU. G.fU. G.fU.mG*mU*mA*mC* mU*mC* U.	0.635

[0829]

寡核苷酸 编号	起始 位点	SEQ ID NO	正义序列	SEQ ID NO	反义序列	%剩余 mRNA表达 (1 uM A549)
21243	1244	3773	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3774	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU.mG*fU*mA*fc*m U*fc* U.	0.32
21244	1244	3775	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3776	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU. G*fU* A*fc*mU*mC* U.	0.36
21245	1244	3777	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A*mU*mA.TEG-Chl	3778	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU. G*fU* A*fc*fU*fc*fU.	0.265
21246	1244	3779	mC*mA*mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A*mU*mA.TEG-Chl	3780	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU. G*fU* A*fc*fU*fc*fU.	0.334
21247	1244	3781	mC*mA*mC.mA.mC. mA.mG.mC.mA.mU. mA*mU*mA.TEG-Chl	3782	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU. G*fU* A*fc*fU*fc*fU.	0.29
21248	614	3783	mA. G. A.mU.mU.mC. A. A. G.mU.mC*mA*mA.T EG-Chl	3784	P.mU.fU. G. A.fc.fU.fU. G. A. A.fU.fc.fU*fc*fU* G*fc*fU* U.	n/a
20608	1244	3785	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3786	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.mU. G*mU* A*mC*mU*mC* U.	79%
20609	1244	3787	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3788	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.mU. G*fU* A*mC*fU*mC* U.	60%
20610	1244	3789	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3790	P.mU. A. U. A. U. G. C. U. G. U. G.mU. G*mU* A*mC*mU*mC* U.	93%
20611	1244	3791	mC. A.mC. A.mC. A. G.mC. A.mU. A.mU. A.Chl	3792	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.mU.mG*mU*mA*mC *mU*mC* U.	n/a
21374	614	3793	mC*mA*mC.mA.mC. mA.mG.mC.mA.mU. mA*mU*mA.TEG-Chl	3794	P.mU. A.fU. A.fU. G.fC.fU. G.fU. G.fU.mG*fU*mA*fc*m U*fc* U.	24%

[0830] 表23:CB1序列

[0831]

参考 位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
1690	3795	AUGUCUGUGUCCACAGACA	3796	GUAACCAUGUCUGUGUCCACAGACA
1686	3797	AACCAUGUCUGUGUCCACA	3798	CAAGGUAACCAUGUCUGUGUCCACA
1685	3799	UAACCAUGUCUGUGUCCAC	3800	CCAAGGUAACCAUGUCUGUGUCCAA
1684	3801	GUAACCAUGUCUGUGUCCA	3802	GCCAAGGUAACCAUGUCUGUGUCCA
1649	3803	AAAGCUGCAUCAAGAGCAC	3804	CCGCAGAAAGCUGCAUCAAGAGCAA
1648	3805	GAAAGCUGCAUCAAGAGCA	3806	GCCGCAGAAAGCUGCAUCAAGAGCA
1494	3807	CAUCUAUGCUCUGAGGAGU	3808	CCCCAUCUAUCUAUGCUCUGAGGAGA
1493	3809	UCAUCUAUGCUCUGAGGAG	3810	ACCCCAUCUAUCUAUGCUCUGAGGAA
1492	3811	AUCAUCUAUGCUCUGAGGA	3812	AACCCCAUCUAUCUAUGCUCUGAGGA
1491	3813	CAUCAUCUAUGCUCUGAGG	3814	GAACCCCAUCUAUCUAUGCUCUGAGA
1490	3815	CCAUCAUCUAUGCUCUGAG	3816	UGAACCCCAUCUAUCUAUGCUCUGAA
1489	3817	CCCAUCAUCUAUGCUCUGA	3818	GUGAACCCCAUCUAUCUAUGCUCUGA
1487	3819	ACCCCAUCAUCUAUGCUCU	3820	CCGUGAACCCCAUCUAUCUAUGCUCU
1486	3821	AACCCCAUCAUCUAUGCUC	3822	ACCGUGAACCCCAUCUAUCUAUGCUC
		UGGUGUUGAUAUCUGCU		UCCUGGUGGUGUUGAUAUCUGCU
1358	3823	G	3824	A
		GUGGUGUUGAUAUCUGC		AUCCUGGUGGUGUUGAUAUCUGC
1357	3825	U	3826	A
		UGGUGGUGUUGAUAUCU		UGAUCCUGGUGGUGUUGAUAUCU
1355	3827	G	3828	A
		CUGGUGGUGUUGAUAUC		CUGAUCCUGGUGGUGUUGAUAUC
1354	3829	U	3830	A
		AUCCUGGUGGUGUUGAUC		GUCCUGAUCCUGGUGGUGUUGAUC
1351	3831	A	3832	A
1198	3833	AUUCUCUGGAAGGCUCACA	3834	AUGUAUAUUCUCUGGAAGGCUCACA
1197	3835	UAUUCUCUGGAAGGCUCAC	3836	CAUGUAUAUUCUCUGGAAGGCUCAA
1196	3837	AUAUUCUCUGGAAGGCUCA	3838	ACAUGUAUAUUCUCUGGAAGGCUCA
1195	3839	UAUAUUCUCUGGAAGGCUC	3840	UACAUGUAUAUUCUCUGGAAGGCUC
1131	3841	CUACCUGAUGUUCUGGAUC	3842	UGAAACCUACCUGAUGUUCUGGAUA
1129	3843	ACCUACCUGAUGUUCUGGA	3844	GAUGAAACCUACCUGAUGUUCUGGA
1127	3845	AAACCUACCUGAUGUUCUG	3846	UUGAUGAAACCUACCUGAUGUUCUA
1126	3847	GAAACCUACCUGAUGUUCU	3848	AUUGAUGAAACCUACCUGAUGUUCA
1086	3849	ACUGCAAUCUGUUGCUCA	3850	CGAGAAACUGCAAUCUGUUGCUCA
1084	3851	AAACUGCAAUCUGUUGCU	3852	UGCGAGAAACUGCAAUCUGUUGCA
972	3853	CCUGGCCUAUAAGAGGAUU	3854	CAGGCCCUUGGCCUAUAAGAGGAUA
951	3855	GUACAUAUCCAUAUCACAGG	3856	CGACAGGUACAUAUCCAUAUCACAGA
950	3857	GGUACAUAUCCAUAUCACAG	3858	UCGACAGGUACAUAUCCAUAUCACAA
948	3859	CAGGUACAUAUCCAUAUCAC	3860	CAUCGACAGGUACAUAUCCAUAUCA
947	3861	ACAGGUACAUAUCCAUAUCA	3862	CCAUCGACAGGUACAUAUCCAUAUCA
946	3863	GACAGGUACAUAUCCAUAUC	3864	GCCAUCGACAGGUACAUAUCCAUAUA
943	3865	AUCGACAGGUACAUAUCCA	3866	ACAGCCAUCGACAGGUACAUAUCCA
941	3867	CCAUCGACAGGUACAUAUC	3868	UCACAGCCAUCGACAGGUACAUAUA
940	3869	GCCAUCGACAGGUACAUAU	3870	CUCACAGCCAUCGACAGGUACAUAUA
869	3871	ACGUGUUUCUGUUCAAACU	3872	GCCGCAACGUGUUUCUGUUCAAACA
868	3873	AACGUGUUUCUGUUCAAAC	3874	AGCCGCAACGUGUUUCUGUUCAAAA
1647	3875	AGAAAGCUGCAUCAAGAGC	3876	GGCCGCAGAAAGCUGCAUCAAGAGA
1645	3877	GCAGAAAGCUGCAUCAAGA	3878	AGGGCCGCAGAAAGCUGCAUCAAGA
		UCAUGGUGUAUGAUGUCU		UUGCAAUCAUGGUGUAUGAUGUCU
1394	3879	U	3880	A

[0832]

参考 位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
1393	3881	AUCAUGGUGUAUGAUGUC U	3882	CUUGCAAUCAUGGUGUAUGAUGUC A
1391	3883	CAAUCAUGGUGUAUGAUG U	3884	UGCUUGCAAUCAUGGUGUAUGAUG A
1125	3885	UGAAACCUACCUGAUGUUC	3886	CAUUGAUGAAACCUACCUGAUGUUA
1090	3887	CAAUCUGUUUGCUCAGACA	3888	AAACUGCAAUCUGUUUGCUCAGACA
1089	3889	GCAAUCUGUUUGCUCAGAC	3890	GAAACUGCAAUCUGUUUGCUCAGAA
1088	3891	UGCAAUCUGUUUGCUCAGA	3892	AGAAACUGCAAUCUGUUUGCUCAGA
1087	3893	CUGCAAUCUGUUUGCUCAG	3894	GAGAAACUGCAAUCUGUUUGCUCAA
1397	3895	UGGUGUAUGAUGUCUUUG G	3896	CAAUCAUGGUGUAUGAUGUCUUUG A
1396	3897	AUGGUGUAUGAUGUCUUU G	3898	GCAAUCAUGGUGUAUGAUGUCUUU A
1120	3899	AUUGAUGAAACCUACCUGA	3900	CCACACAUAUGAUGAAACCUACCUGA
1118	3901	ACAUAUGAUGAAACCUACCU	3902	UCCACACAUAUGAUGAAACCUACCA
1117	3903	CACAUAUGAUGAAACCUACC	3904	UUCCACACAUAUGAUGAAACCUACA
1116	3905	ACACAUAUGAUGAAACCUAC	3906	UUUCCACACAUAUGAUGAAACCUAA
1132	3907	UACCUGAUGUUCUGGAUC G	3908	GAAACCUACCUGAUGUUCUGGAUCA
845	3909	UGUUCCACCGCAAAGAUAG	3910	UCCACGUGUCCACCGCAAAGAUAA
844	3911	GUGUCCACCGCAAAGAUUA	3912	UUCCACGUGUCCACCGCAAAGAUUA
573	3913	CUUCAAGGAGAAUGAGGAG	3914	CUCGUCCUUAAGGAGAAUGAGGAA
572	3915	CCUUAAGGAGAAUGAGGA	3916	UCUCGUCCUUAAGGAGAAUGAGGA
571	3917	UCCUUAAGGAGAAUGAGG	3918	CUCUCGUCCUUAAGGAGAAUGAGA
1449	3919	AUUCUGCAGUAUGCUCUGC	3920	GUUUGCAUUCUGCAGUAUGCUCUG A
1448	3921	CAUUCUGCAGUAUGCUCUG	3922	UGUUUGCAUUCUGCAGUAUGCUCU A
1447	3923	GCAUUCUGCAGUAUGCUCU	3924	GUGUUUGCAUUCUGCAGUAUGCUC A
1253	3925	AGAGCAUCAUCAUCCACAC	3926	CCCAGAAGAGCAUCAUCAUCCACAA
1252	3927	AAGAGCAUCAUCAUCCACA	3928	ACCCAGAAGAGCAUCAUCAUCCACA
1247	3929	CCCAGAAGAGCAUCAUCAU	3930	GUGGCACCCAGAAGAGCAUCAUCA
1246	3931	ACCCAGAAGAGCAUCAUCA	3932	CGUGGCACCCAGAAGAGCAUCAUCA
311	3933	UGAAGUCGAUCCUAGAUGG	3934	AGGUUAUGAAGUCGAUCCUAGAUG A
310	3935	AUGAAGUCGAUCCUAGAUG	3936	GAGGUUAUGAAGUCGAUCCUAGAU A
1249	3937	CAGAAGAGCAUCAUCAUCC	3938	GGCACCCAGAAGAGCAUCAUCAUCA
585	3939	UGAGGAGAACAUCCAGUGU	3940	GGAGAAUGAGGAGAACAUCCAGUGA
583	3941	AAUGAGGAGAACAUCCAGU	3942	AAGGAGAAUGAGGAGAACAUCCAGA
581	3943	AGAAUGAGGAGAACAUCCA	3944	UCAAGGAGAAUGAGGAGAACAUCCA
580	3945	GAGAAUGAGGAGAACAUCC	3946	UUCAAGGAGAAUGAGGAGAACAUCA
579	3947	GGAGAAUGAGGAGAACAUC	3948	CUUCAAGGAGAAUGAGGAGAACAUA
578	3949	AGGAGAAUGAGGAGAACAUC	3950	CCUUAAGGAGAAUGAGGAGAACAUC
577	3951	AAGGAGAAUGAGGAGAACA	3952	UCCUUAAGGAGAAUGAGGAGAACA
574	3953	UUCAAGGAGAAUGAGGAG A	3954	UCGUCCUUAAGGAGAAUGAGGAGA
1257	3955	CAUCAUCAUCCACACGUCU	3956	GAAGAGCAUCAUCAUCCACACGUCU
1255	3957	AGCAUCAUCAUCCACACGU	3958	CAGAAGAGCAUCAUCAUCCACACGA
1682	3959	AGGUAACCAUGUCUGUGUC	3960	UUGCCAAGGUAACCAUGUCUGUGUA
1681	3961	AAGGUAACCAUGUCUGUGU	3962	AUUGCCAAGGUAACCAUGUCUGUGA

[0833]

参考 位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
1680	3963	CAAGGUAACCAUGUCUGUG	3964	GAUUGCCAAGGUAACCAUGUCUGUA
1499	3965	AUGCUCUGAGGAGUAAGG A	3966	UCAUCUAUGCUCUGAGGAGUAAGGA
1498	3967	UAUGCUCUGAGGAGUAAG G	3968	AUCAUCUAUGCUCUGAGGAGUAAGA
1497	3969	CUAUGCUCUGAGGAGUAAG	3970	CAUCAUCUAUGCUCUGAGGAGUAAA
1496	3971	UCUAUGCUCUGAGGAGUAA	3972	CCAUCAUCUAUGCUCUGAGGAGUAA
1388	3973	UUGCAAUCAUGGUGUAUG A	3974	CUCUGCUUGCAAUCAUGGUGUAUG A
1387	3975	CUUGCAAUCAUGGUGUAU G	3976	CCUCUGCUUGCAAUCAUGGUGUAUA
1386	3977	GCUUGCAAUCAUGGUGUA U	3978	CCCUCUGCUUGCAAUCAUGGUGUAA
1385	3979	UGCUGCAAUCAUGGUGU A	3980	GCCCUCUGCUUGCAAUCAUGGUGUA
1384	3981	CUGCUUGCAAUCAUGGUG U	3982	GGCCCUCUGCUUGCAAUCAUGGUGA
1383	3983	UCUGCUUGCAAUCAUGGU G	3984	GGGCCUCUGCUUGCAAUCAUGGUA
1382	3985	CUCUGCUUGCAAUCAUGGU	3986	GGGGCCUCUGCUUGCAAUCAUGGA
1314	3987	CCGCAUGGACAUUAGGUUA	3988	CCAAGCCGCAUGGACAUUAGGUUA
1094	3989	CUGUUUGCUCAGACAUUU U	3990	UGCAAUCUGUUUGCUCAGACAUUUA
1093	3991	UCUGUUUGCUCAGACAUU U	3992	CUGCAAUCUGUUUGCUCAGACAUUA
1083	3993	GAAACUGCAAUCUGUUUGC	3994	CUGCGAGAAACUGCAAUCUGUUUGA
1082	3995	AGAAACUGCAAUCUGUUUG	3996	ACUGCGAGAAACUGCAAUCUGUUUA
1080	3997	CGAGAAACUGCAAUCUGUU	3998	GAACUGCGAGAAACUGCAAUCUGUA
323	3999	UAGAUGGCCUUGCAGAUAC	4000	CGAUCCUAGAUGGCCUUGCAGAUAA
322	4001	CUAGAUGGCCUUGCAGAU	4002	UCGAUCCUAGAUGGCCUUGCAGAU
1179	4003	CGUGUAUGCGUACAUGUA U	4004	GUUCAUCGUGUAUGCGUACAUGUA A
1178	4005	UCGUGUAUGCGUACAUGU A	4006	UGUUCAUCGUGUAUGCGUACAUGU A
1177	4007	AUCGUGUAUGCGUACAUG U	4008	CUGUUCAUCGUGUAUGCGUACAUG A
1320	4009	GGACAUUAGGUUAGCCAAG	4010	CCGCAUGGACAUUAGGUUAGCCAAA
1319	4011	UGGACAUUAGGUUAGCCAA	4012	CCCGCAUGGACAUUAGGUUAGCCAA
1318	4013	AUGGACAUUAGGUUAGCCA	4014	GCCCAGCAUGGACAUUAGGUUAGCCA
1317	4015	CAUGGACAUUAGGUUAGCC	4016	AGCCCGCAUGGACAUUAGGUUAGCA
1316	4017	GCAUGGACAUUAGGUUAGC	4018	AAGCCCGCAUGGACAUUAGGUUAGA
1315	4019	CGAUGGACAUUAGGUUAG	4020	CAAGCCCGCAUGGACAUUAGGUUAA
1415	4021	GGAAGAUGAACAAGCUCAU	4022	UCUUUGGGAAGAUGAACAAGCUCAA
552	4023	UUACAACAAGUCUCUCUCG	4024	AGAAUUUUACAACAAGUCUCUCUA
551	4025	UUUACAACAAGUCUCUCUC	4026	CAGAAUUUUACAACAAGUCUCUCUA
550	4027	UUUUACAACAAGUCUCUCU	4028	ACAGAAUUUUACAACAAGUCUCUA
476	4029	GUCCCUCCAAGAGAGAU	4030	GGGGAAGUCCCUCCAAGAGAGAA
474	4031	AAGUCCCUCCAAGAGAGAG	4032	UAGGGGAAGUCCCUCCAAGAGAGAA
473	4033	GAAGUCCCUCCAAGAGAGAA	4034	UUAGGGGAAGUCCCUCCAAGAGAGAA
1020	4035	UUGCCUGAUGUGGACCAUA	4036	GGCGUUUUGCCUGAUGUGGACCAU A

[0834]

参考位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
1019	4037	UUUGCCUGAUGUGGACCA U	4038	UGGCGUUUUGCCUGAUGUGGACCA A
1018	4039	UUUUUGCCUGAUGUGGACC A	4040	GUGGCGUUUUGCCUGAUGUGGACC A
606	4041	GGAGAACUUAUGGACAUUA	4042	GUGUGGGGAGAACUUAUGGACAU A
1568	4043	AGCCUCUGGAUAACAGCAU	4044	CUGCGCAGCCUCUGGAUAACAGCAA
1170	4045	UCUGUUAUCGUGUAUGC G	4046	ACUGCUUCUGUUAUCGUGUAUGCA
1169	4047	UUCUGUUAUCGUGUAUG C	4048	UACUGCUUCUGUUAUCGUGUAUG A
1168	4049	CUUCUGUUAUCGUGUAU G	4050	GUACUGCUUCUGUUAUCGUGUAU A
1421	4051	UGAACAAAGCUCAUUAAGAC	4052	GGAAGAUGAACAAAGCUCAUUAAGAA
1420	4053	AUGAACAAAGCUCAUUAAGA	4054	GGGAAGAUGAACAAAGCUCAUUAAGA
1419	4055	GAUGAACAAAGCUCAUUAAG	4056	UGGGAAGAUGAACAAAGCUCAUUAAG
1418	4057	AGAUGAACAAAGCUCAUUA	4058	UUGGGAAGAUGAACAAAGCUCAUUA
1417	4059	AAGAUGAACAAAGCUCAUUA	4060	UUUGGGAAGAUGAACAAAGCUCAUUA
1172	4061	UGUUAUCGUGUAUGCGU A	4062	UGCUUCUGUUAUCGUGUAUGCGU A
1078	4063	UGCGAGAAACUGCAAUCUG	4064	UGGAACUGCGAGAAACUGCAAUCUA
825	4065	CAGCUUAUUGACUCCAC	4066	UGUCUACAGCUUAUUGACUCCAA
824	4067	ACAGCUUAUUGACUCCA	4068	UUUGUCUACAGCUUAUUGACUCCA
823	4069	UACAGCUUAUUGACUCC	4070	UUUGUCUACAGCUUAUUGACUCCA
821	4071	UCUACAGCUUAUUGACUU	4072	UUUUUGUCUACAGCUUAUUGACU A
820	4073	GUCUACAGCUUAUUGACU	4074	AUUUUUGUCUACAGCUUAUUGACA
612	4075	CUUCAUGGACAUAGAGUGU	4076	GGAGAACUUAUGGACAUAGAGUGA
611	4077	ACUUAUGGACAUAGAGUG	4078	GGGAGAACUUAUGGACAUAGAGUA
610	4079	AACUUAUGGACAUAGAGU	4080	GGGAGAACUUAUGGACAUAGAGA
549	4081	AUUUUACAACAAGUCUCUC	4082	UACAGAAUUUUACAACAAGUCUCUA
547	4083	GAAUUUUACAACAAGUCUC	4084	AUUACAGAAUUUUACAACAAGUCUA
1176	4085	CAUCGUGUAUGCGUACAUG	4086	UCUGUUAUCGUGUAUGCGUACA A
1175	4087	UCAUCGUGUAUGCGUACA	4088	UUCUGUUAUCGUGUAUGCGUACA A
1174	4089	UUCAUCGUGUAUGCGUACA	4090	CUUCUGUUAUCGUGUAUGCGUACA
1173	4091	GUUCAUCGUGUAUGCGUA C	4092	GCUUCUGUUAUCGUGUAUGCGUA A
1171	4093	CUGUUAUCGUGUAUGCG U	4094	CUGCUUCUGUUAUCGUGUAUGCG A
609	4095	GAACUUAUGGACAUAGAG	4096	UGGGGAGAACUUAUGGACAUAGAA
608	4097	AGAACUUAUGGACAUAGA	4098	GUGGGGAGAACUUAUGGACAUAGA
607	4099	GAGAACUUAUGGACAUAG	4100	UGUGGGGAGAACUUAUGGACAU A
1322	4101	ACAUAAGGUUAGCCAAGAC	4102	GCAUGGACAUUAGGUUAGCCAAGAA
1321	4103	GACAUUAGGUUAGCCAAGA	4104	CGCAUGGACAUUAGGUUAGCCAAGA
1027	4105	AUGUGGACCAUAGCCAUG	4106	UGCCUGAUGUGGACCAUAGCCAUA
545	4107	CAGAAUUUUACAACAAGUC	4108	ACAUAACAGAAUUUUACAACAAGUA
532	4109	CAGGUGAACAUUACAGAAU	4110	GCAGACCAGGUGAACAUUACAGAAA
813	4111	CAUUUUUGUCUACAGCUUC	4112	GAGUGUCAUUUUUGUCUACAGCUU A

[0835]

参考 位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
812	4113	UCAUUUUUGUCUACAGCU U	4114	GGAGUGUCAUUUUUGUCUACAGCU A
811	4115	GUCAUUUUUGUCUACAGC U	4116	GGGAGUGUCAUUUUUGUCUACAGC A
809	4117	GUGUCAUUUUUGUCUACA G	4118	UGGGGAGUGUCAUUUUUGUCUACA A
808	4119	AGUGUCAUUUUUGUCUAC A	4120	CUGGGGAGUGUCAUUUUUGUCUAC A
569	4121	CGUCCUUAAGGAGAAUGA	4122	CUCUCUCGUCCUUAAGGAGAAUGA
568	4123	UCGUCCUUAAGGAGAAUG	4124	UCUCUCUCGUCCUUAAGGAGAAUA
		UUUGCAUUCUGCAGUAUG		ACGGUGUUUGCAUUCUGCAGUAUG
1444	4125	C	4126	A
		GUUUGCAUUCUGCAGUAU		GACGGUGUUUGCAUUCUGCAGUAU
1443	4127	G	4128	A
		UGCAUUCUGCAGUAUGCUC	4130	GGUGUUUGCAUUCUGCAGUAUGC A
		UUGCAUUCUGCAGUAUGC		CGGUGUUUGCAUUCUGCAGUAUGC
1445	4131	U	4132	A
		UGUUUGCAUUCUGCAGUA		AGACGGUGUUUGCAUUCUGCAGUA
1442	4133	U	4134	A
1677	4135	UGCCAAGGUAACCAUGUCU	4136	CAAGAUUGCCAAGGUAACCAUGUCA
1676	4137	UUGCCAAGGUAACCAUGUC	4138	UCAAGAUUGCCAAGGUAACCAUGUA
1675	4139	AUUGCCAAGGUAACCAUGU	4140	GUCAAGAUUGCCAAGGUAACCAUGA
1603	4141	CUGCACAAACACGAAACA	4142	GACUGCCUGCACAAACACGAAACA
1110	4143	UUUCCACACAUUGAUGAA	4144	AGACAUUUUCCACACAUUGAUGAA
1109	4145	UUUCCACACAUUGAUGA	4146	CAGACAUUUUCCACACAUUGAUGA
1108	4147	AUUUCCACACAUUGAUG	4148	UCAGACAUUUUCCACACAUUGAUA
1605	4149	GCACAAACACGCAACAAU	4150	CUGCCUGCACAAACACGCAACAAA
1604	4151	UGCACAAACACGCAACAA	4152	ACUGCCUGCACAAACACGCAACAA
1671	4153	CAAGAUUGCCAAGGUAACC	4154	CACGGUCAAGAUUGCCAAGGUAACA
1670	4155	UCAAGAUUGCCAAGGUAAC	4156	GCACGGUCAAGAUUGCCAAGGUAAC
1669	4157	GUCAAGAUUGCCAAGGUAA	4158	AGCACGGUCAAGAUUGCCAAGGUAA
628	4159	UGUUUCAUGGUCCUGAAC	4160	AUAGAGUGUUUCAUGGUCCUGAAC
1115	4161	CACACAUUGAUGAAACCUA	4162	UUUCCACACAUUGAUGAAACCUA
1114	4163	CCACACAUUGAUGAAACCU	4164	AUUUCCACACAUUGAUGAAACCA
1113	4165	CCCACACAUUGAUGAAACC	4166	CAUUUCCACACAUUGAUGAAACA
1112	4167	UCCCACACAUUGAUGAAAC	4168	ACAUUUCCACACAUUGAUGAAAA
1111	4169	UUCCACACAUUGAUGAAA	4170	GACAUUUUCCACACAUUGAUGAAA
				AGUGUCAUUUUUGUCUACAGCUUC
814	4171	AUUUUUGUCUACAGCUUCA	4172	A
1659	4173	CAAGAGCACGGUCAAGAUU	4174	CUGCAUCAAGAGCACGGUCAAGAUU
1657	4175	AUCAAGAGCACGGUCAAGA	4176	AGCUGCAUCAAGAGCACGGUCAAGA
		GCUUCUGUUAUCGUGUA		
1167	4177	U	4178	CGUACUGCUUCUGUUAUCGUGUAA
		UGCUUCUGUUAUCGUGU		GCGUACUGCUUCUGUUAUCGUGU
1166	4179	A	4180	A
1668	4181	GGUCAAGAUUGCCAAGGUA	4182	GAGCACGGUCAAGAUUGCCAAGGUA
819	4183	UGUCUACAGCUUCAUUGAC	4184	CAUUUUUGUCUACAGCUUCAUUGAA
				UCAUUUUUGUCUACAGCUUCAUUG
818	4185	UUGUCUACAGCUUCAUUGA	4186	A
		UUUGUCUACAGCUUCAUU		GUCAUUUUUGUCUACAGCUUCAUU
817	4187	G	4188	A

[0836]

参考位置	SEQ ID NO	19-mer正义序列	SEQ ID NO	25-mer正义序列 w/A @ 25
816	4189	UUUUGUCUACAGCUUCAU U	4190	UGUCAUUUUUGUCUACAGCUUCAU A
1543	4191	UUUCCUCUUGUGAAGGCA	4192	AGCAUGUUUCCUCUUGUGAAGGCA
1660	4193	AAGAGCACGGUCAAGAUUG	4194	UGCAUCAAGAGCACGGUCAAGAUUA
1030	4195	UGGACCAUAGCCAUUGUGA	4196	CUGAUGUGGACCAUAGCCAUUGUGA
531	4197	CCAGGUGAACAUUACAGAA	4198	AGCAGACCAGGUGAACAUUACAGAA
1259	4199	UCAUCAUCCACACGUCUGA	4200	AGAGCAUCAUCAUCCACACGUCUGA
1258	4201	AUCAUCAUCCACACGUCUG	4202	AAGAGCAUCAUCAUCCACACGUCUA

[0837]

化学修饰说明	
Chl	具有羧基醇连接物的胆固醇
TEG-Chl	具有TEG连接物的胆固醇
m	2'Ome
f	2'氟
*	硫代磷酸酯连接
.	磷酸二酯连接

[0838] 表24:CTGF前导的总结

[0839]

基因名称	TEG ID	2'F	靶标位点	优化的前导序列	优化的前导2' F	优化的前导2' OH	优先级
CTGF.L1	21015	4	2295	21212 mU mU, G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU*mA*mA-choI P.mU.fU, A, G, A, mA, A, G, G.fU, G.fC, mA, mA* mA* fC* mA*mA* mG* G	4	7(2)	1
			21214	mU mU, G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU*mA*mA-choI P.mU.fU, A, G, A, mA, A, G, G.fU, G.fC, A, A* A* fC* A*mA* mG* G	4	12(2)	3
			21215	mU mU, G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU*mA*mA-choI P.mU.fU, A, G, A, mA, A, G, G.fU, G.fC, mA, A* mA* fC* A*mA* mG* G	4	10(2)	2
CTGF.L2	20393	5	2296	21204 G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU, A* mG* mA-TEG-ChI P.mU.fC, fU, A, G, mA, A, mA, G, G, fU, G, mC* A* A* A* mC* A* U	3	11(3)	1
			21205	G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU, A* mG* mA-TEG-ChI P.mU.fC, fU, A, G, mA, A, mA, G, G, fU, G, mC* A* mA* A* mC* A* U	3	10(3)	3
			21227	G.mC, A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU, A* mG* mA-TEG-ChI P.mU.fC, fU, A, G, mA, A, mA, G, G, fU, G, fC* mA* mA* mA* fC* mA* U	5	7(3)	2
CTGF.L3	20302	13	2275	21381 G.mU, G, A.mC.mC, A, A, A, A, G* mU* mA-TEG-ChI P.mU.A.fC, fU, fU, fU, fU, G, G, fU, mC, A, mC* A* mC* mU* mC* mU* C,	6	6(9)	1
			21383	mG* mU* mG, mA, mC, mC, mA, mA, mA, mA, mG* mU* mA-TEG-ChI P.mU.A.fC, fU, fU, fU, fU, G, G, fU, mC, A, mC* A* mC* mU* mC* mU* C,	6	6(1)	2
CTGF.L4	17387	5	2299	21224 mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU, A, G mU.mU* mG* mA-TEG-ChI P.mU.fC, A, A, fC, fU, A, G, A, mA, A, G, G* fU* mG* fC* mA* mA* A	5	9(2)	1

[0840] 表24:前导21212相应于SEQ ID NO 3445以及3446;前导21214相应于SEQ ID NO 3449以及3450(未经修饰形式的SEQ ID NO:3450相应于SEQ ID NO:4205:UCAACUAGAAAGGUGCAAA);前导21215相应于SEQ ID NO 3451以及3452(未经修饰形式的SEQ ID NO:3452相应于SEQ ID NO:4204:UUAGAAAGGUGCAAACAAGG);前导21204相应于SEQ ID NO 3429以及3430;前导21205相应于SEQ ID NO 3431以及3432;前导21227相应于SEQ ID NO 3475以及3476;前导21381相应于SEQ ID NO 3493以及3494;前导21383相应于SEQ ID NO 3497以及3498;以及前导21224相应于SEQ ID NO 3469以及3470。

[0841] 表25:PTGS2前导的总结

[0842]

基因名称	TEG ID	2'F	靶标位点	优化的前导序列	优化的前导2' F	优化的前导3' OH	优先级
PTGS2 L1	20394	8	448	21228 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G*mA*mA-TEG-Chl P.mU.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*mG*mG*mA*fU* G	8	6(5)	1
				21229 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G*mA*mA-TEG-Chl P.mU.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.mU.mC*mU*G*G*A*mU*G	4	10(5)	3
				21230 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G*mA*mA-TEG-Chl P.mU.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*mG*mG*mA*fU* G	8	7(5)	2
PTGS2 L2	20395	8	449	21293 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA-TEG-Chl P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.mC*mU*mG*mG*mA*fU* G	5	8(6)	4
				21394 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA-TEG-Chl P.mU. A.fU.fC. A. A. A.fU. G.fU. G. A.mU.fC*mU* G* G* A*fU* G	6	11(6)	3
				21233 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA-TEG-Chl P.mU.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*G*G*A*fU*G	8	11(6)	1
				21234 G. A.mU.mC. A.mC. A.mU.mU.mU. G. A*mU*mA-TEG-Chl P.mU.A.fU.fC.A.A.A.fU.G.fU.G.A.fU.fC*fU*mG*mG*mA*fU*G	7	8(6)	2

[0843] 表25:前导21228相应于SEQ ID NO 4309以及4310;前导21229相应于SEQ ID NO 4311以及4312;前导21230相应于SEQ ID NO 4313以及4314;前导21293相应于SEQ ID NO 4315以及4316;前导21394相应于SEQ ID NO 4317以及4318;前导21233相应于SEQ ID NO 4319以及501;并且前导21234相应于SEQ ID NO 502以及1059。

[0844] 表26:hTGFβ1前导的总结

[0845]

基因名称	靶标位点	优化的前导序列	优化的前导序列			优化的前导2' F	优化的前导2' OH	优先级
TGFβ1 hL3	1244	21374	mC*mA*mC.mA.mC.mA.mG.mC.mA.mU.mA*mU*mA-TEG-Chi P.mU.A.R.U.A.R.U.G.R.C.R.U.G.R.U.G.R.U.mG*U*mA*U*U*U*U			9	6(0)	1

[0846] 表26:前导21374相应于SEQ ID NO 3793以及3794。

[0847] 表27:hTGFβ2前导的总结

[0848]

基因名称	靶标位点	优化的前导序列	优化的前导序列			优化的前导2' F	优化的前导2' OH	优先级
TGFβ2 hL3	2081	21379	mU*mC*mA.mU.mC.mA.mG.mU.mG.mU.mU*mA*mA-TEG-Chl P.mU.tU. A. A.tC. A.tC.tU. G. A.tU. G. A*A*tC*tC*mA*mA*G	7	9(0)	1		
			mU*mC*mA.mU.mC.mA.mG.mU.mG.mU.mU*mA*mA-TEG-Chl P.mU.tU. A. A.tC. A.tC.tU. G. A.tU. G.mA*mA*tC*tC*mA*mA*G	7	7(0)	2		

[0849] 表27:前导21379相应于SEQ ID NO 3637、3638、3639以及3640。

[0850] 虽然已经如此描述了本发明的至少一个实施方案的几个方面,但是应理解,本领域的技术人员容易进行各种改变,修改和改进。此类改变、修改以及改进意在成为本披露的部分,并且意在处于本发明的精神与范围之内。因此,以上描述以及图仅是用以举例。

[0851] 等效形式

[0852] 本领域的普通技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定在此描述的本发明这些具体实施方案的许多等效形式。此类等效形式意在由以下权利要求所囊括。

[0853] 在此披露的包括专利文献的所有参考以其全文通过引用而结合。本申请通过引用全文结合了以下:2009年9月22日提交的题为“减小的自我递送RNAI复合物”(REDUCED SIZE SELF-DELIVERING RNAI COMPOUNDS)的PCT公开号W02010/033247(申请号PCT/US2009/005247)以及2009年2月11日提交的题为“经修饰的RNAI多核苷酸及其用途”(“MODIFIED RNAI POLYNUCLEOTIDES AND USES THEREOF.”)的PCT公开号W02009/102427(申请号PCT/US2009/000852),包括其所有图以及所有部分(包括序列列表和/或氨基酸/多核苷酸序列)。

建议靶标基因的表达谱

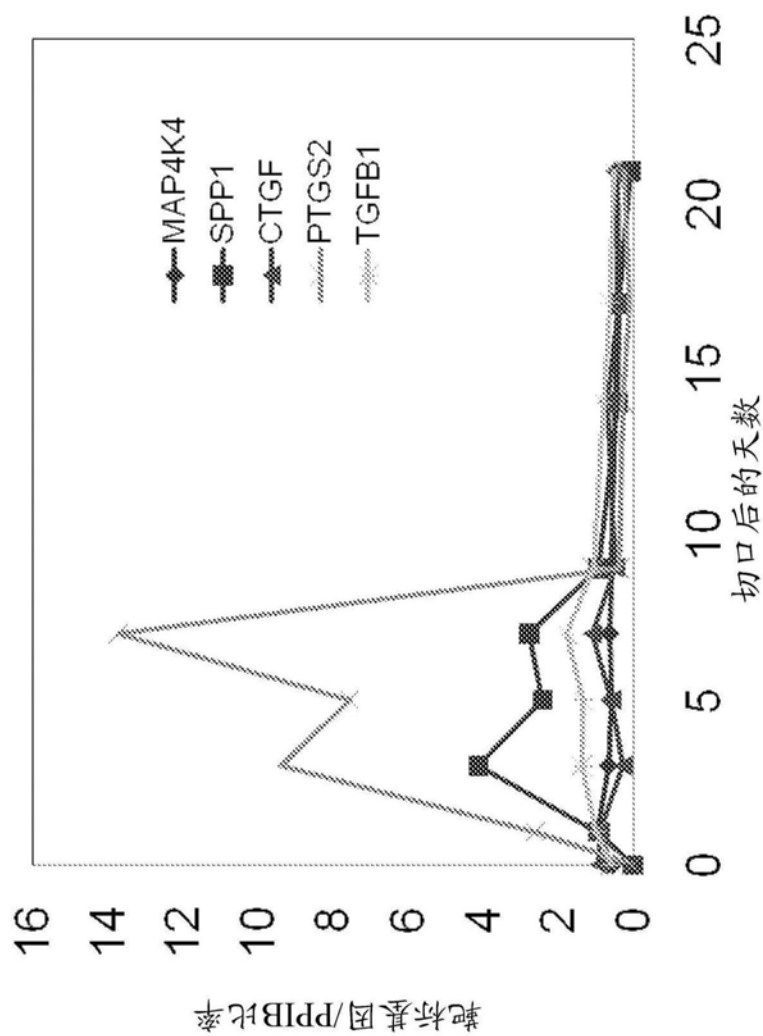


图1

sd-rxRNA的局部递送：皮内注射之后的可视化

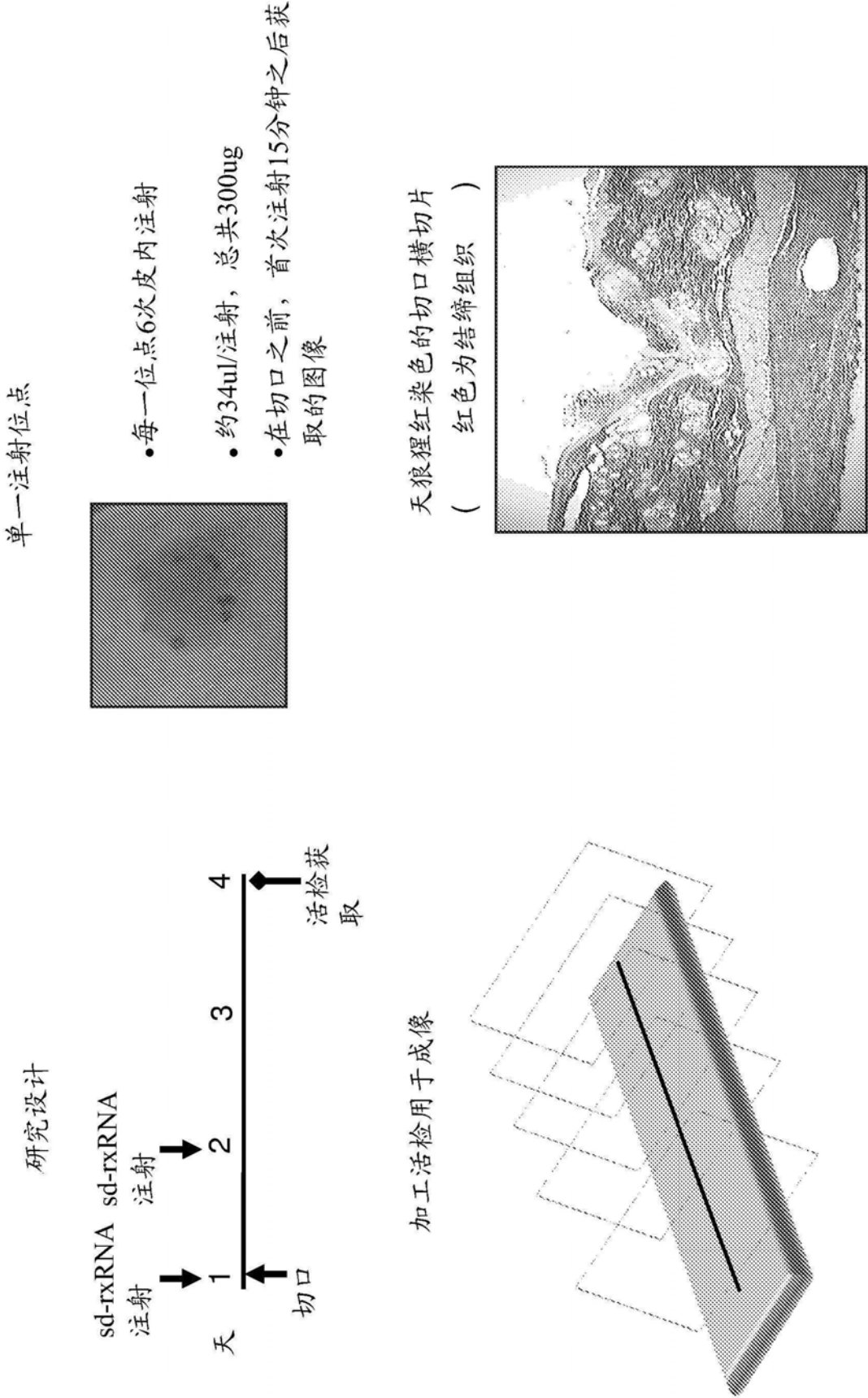


图2

皮内注射sd-rxRNA之后的体内沉默（大鼠）

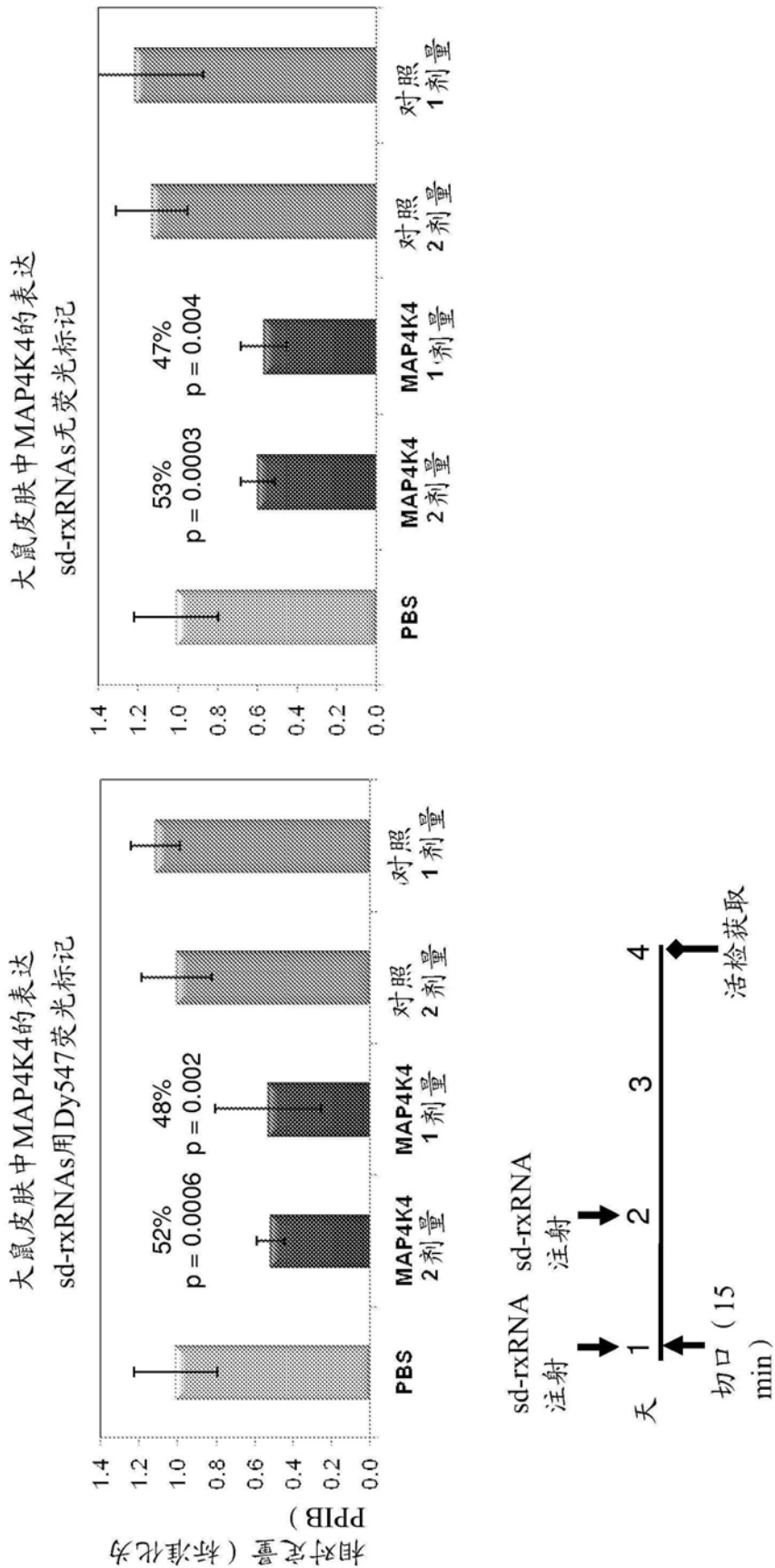


图3

大鼠中第二靶标 (PPIB) 的有效沉默

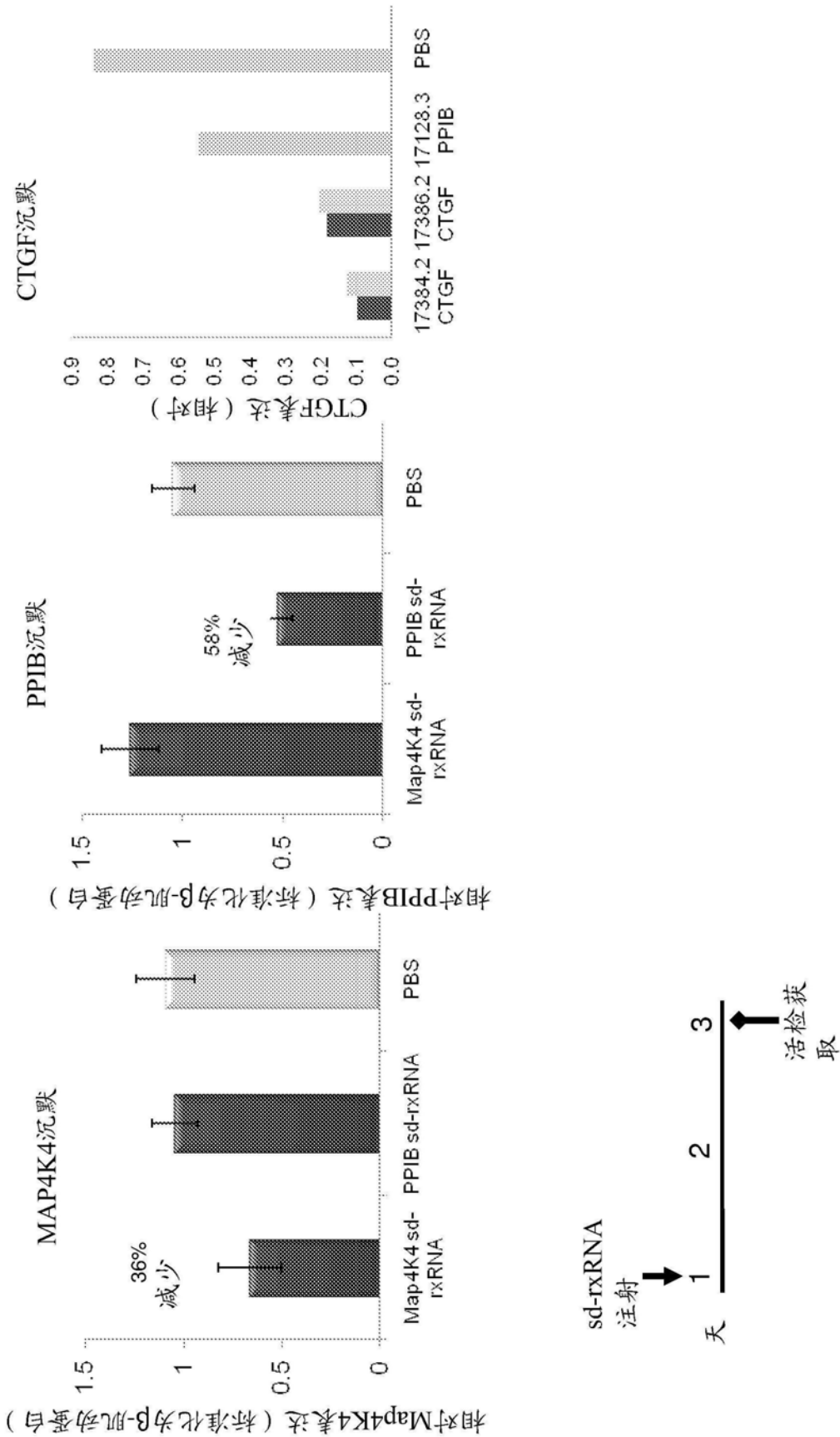


图4

皮内注射sd-rxRNA之后小鼠中的体内沉默

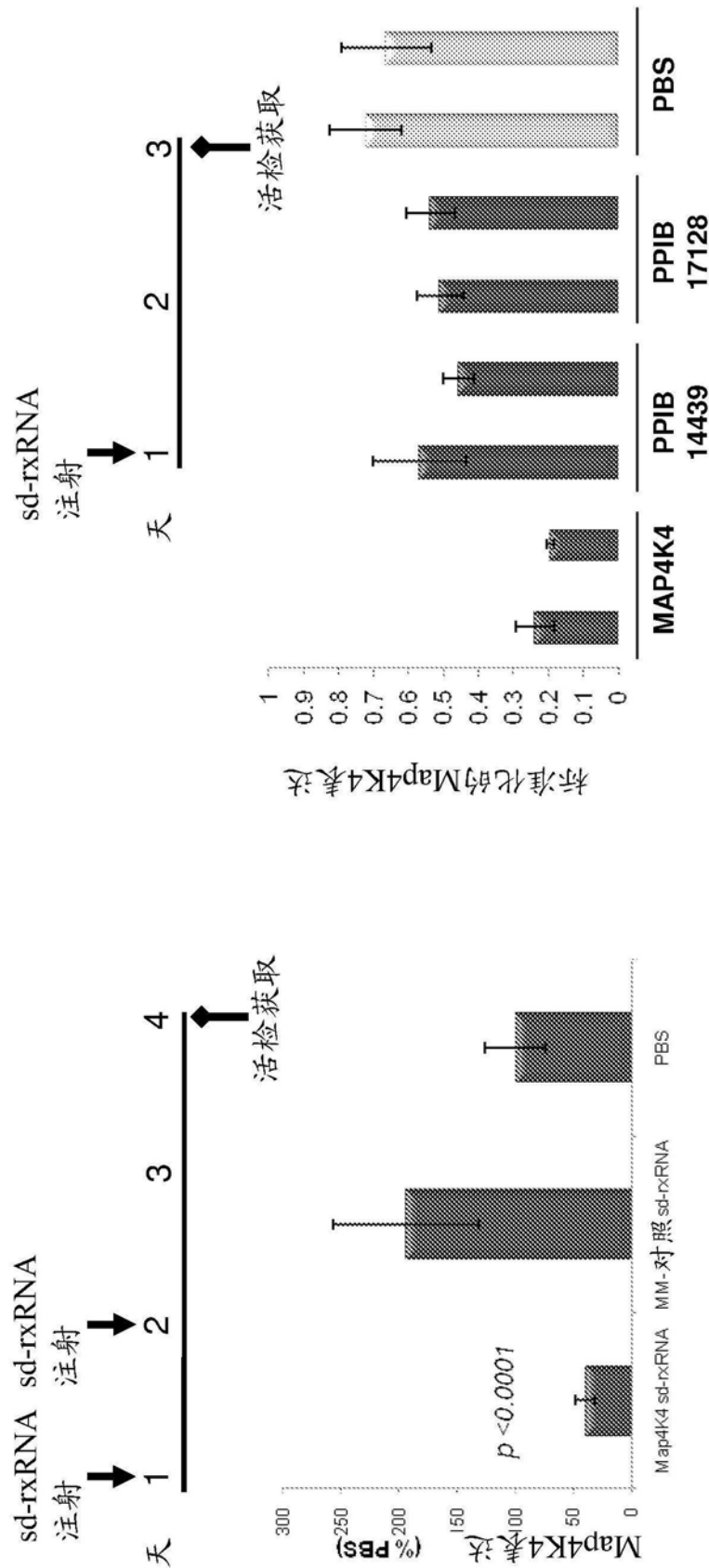


图5

通过皮内注射小鼠皮肤中PPIB与MAP4K4的沉默

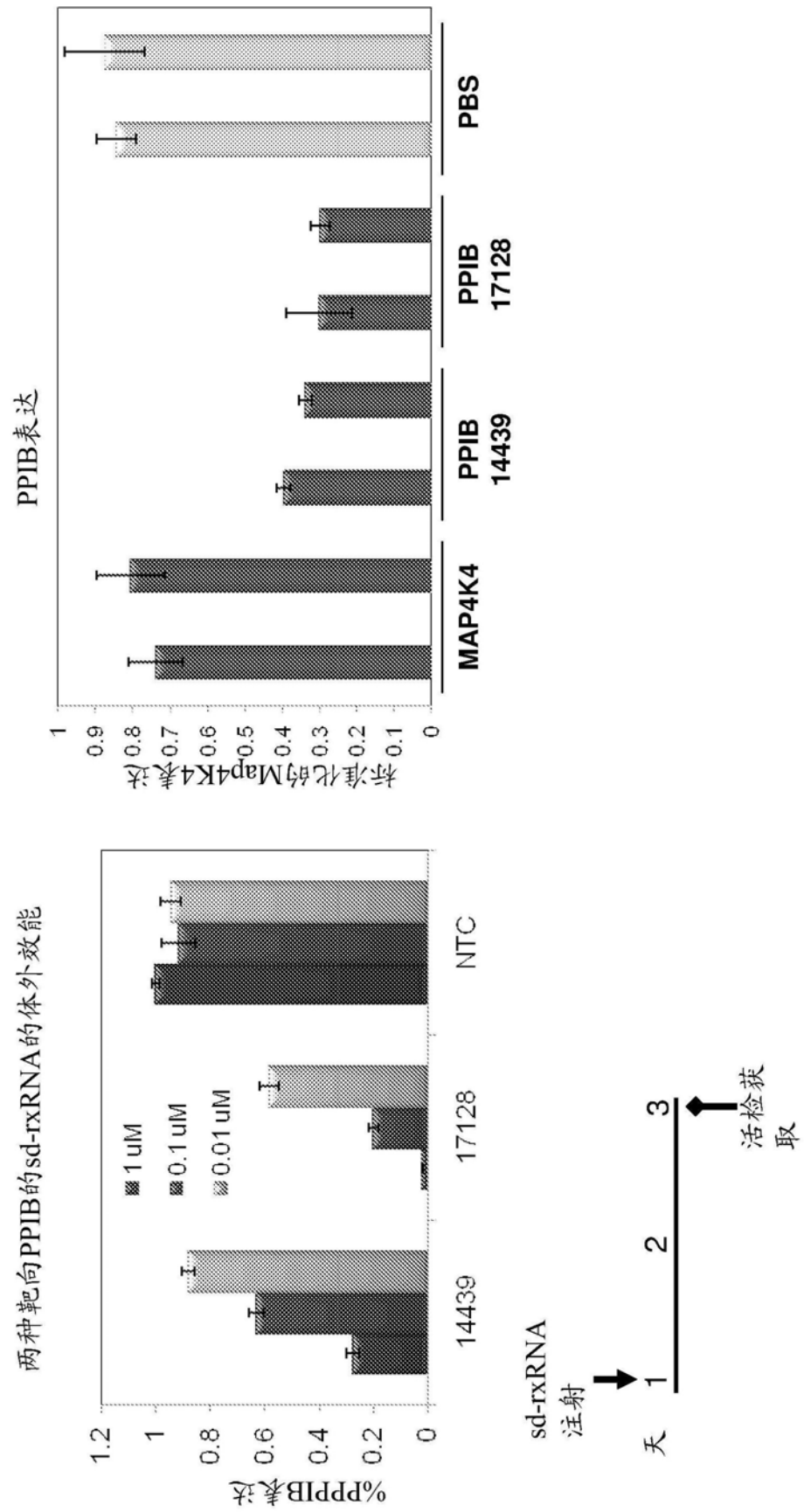


图6

体内PPIB沉默的持续时间

PPIB的沉默持续至少8天

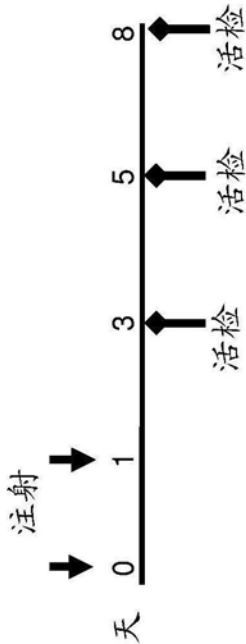
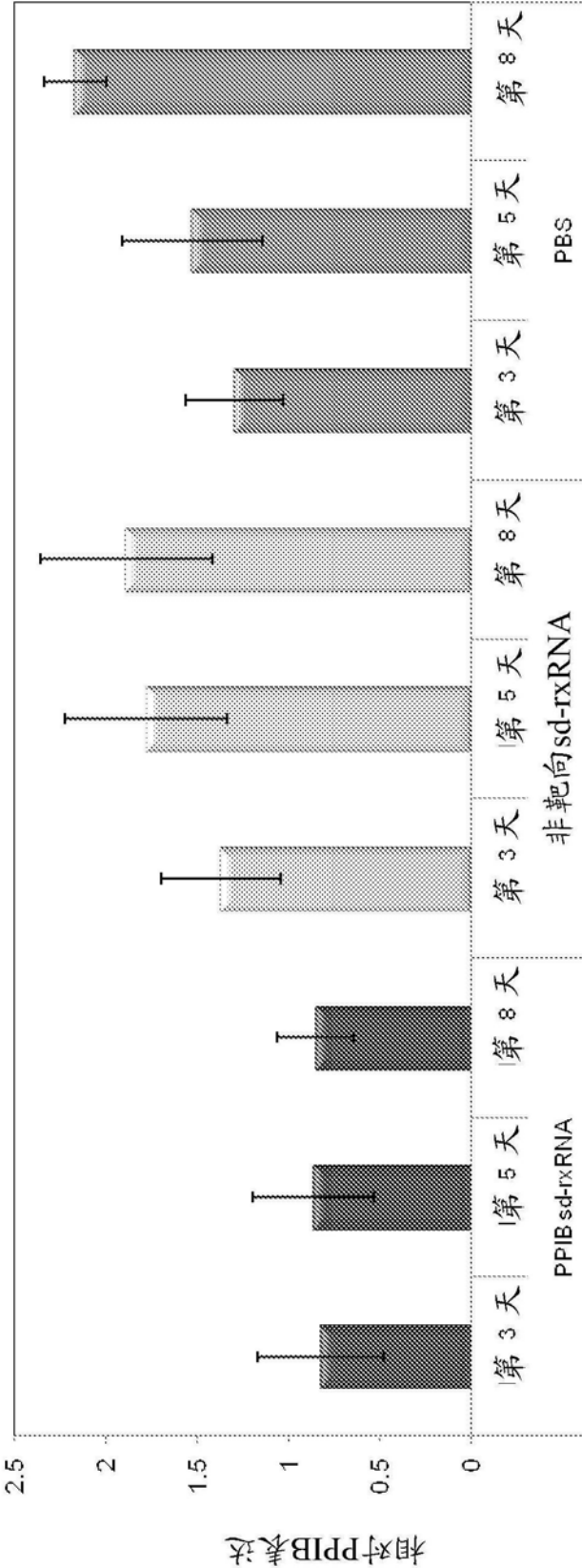


图7

体内MAP4K4沉默的持续时间

MAP4K4的沉默持续至少8天

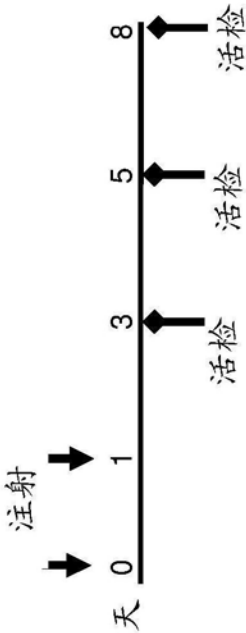
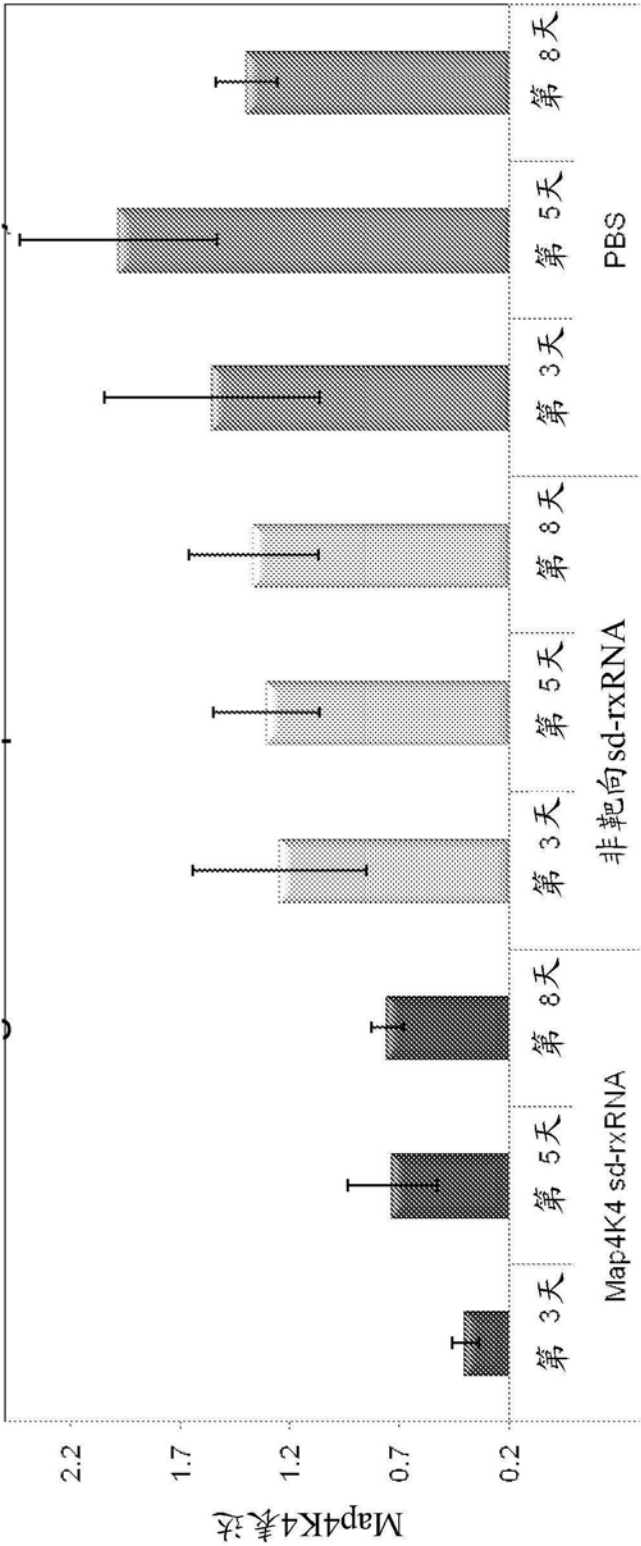


图8

利用不同给药方案的等效性沉默（第1天与3天对0天与2天）

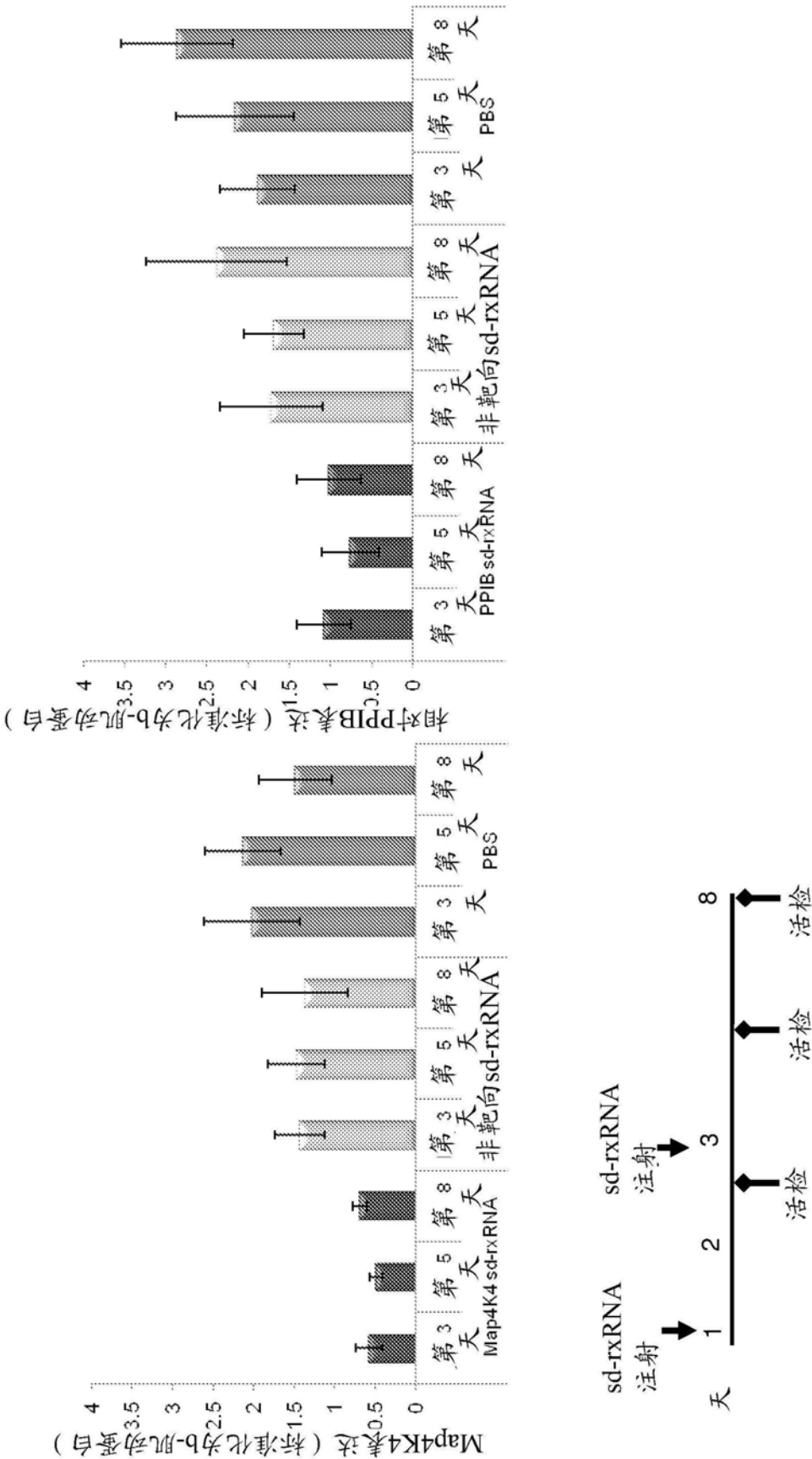


图9

CTGF sd-rxRNA是有效的

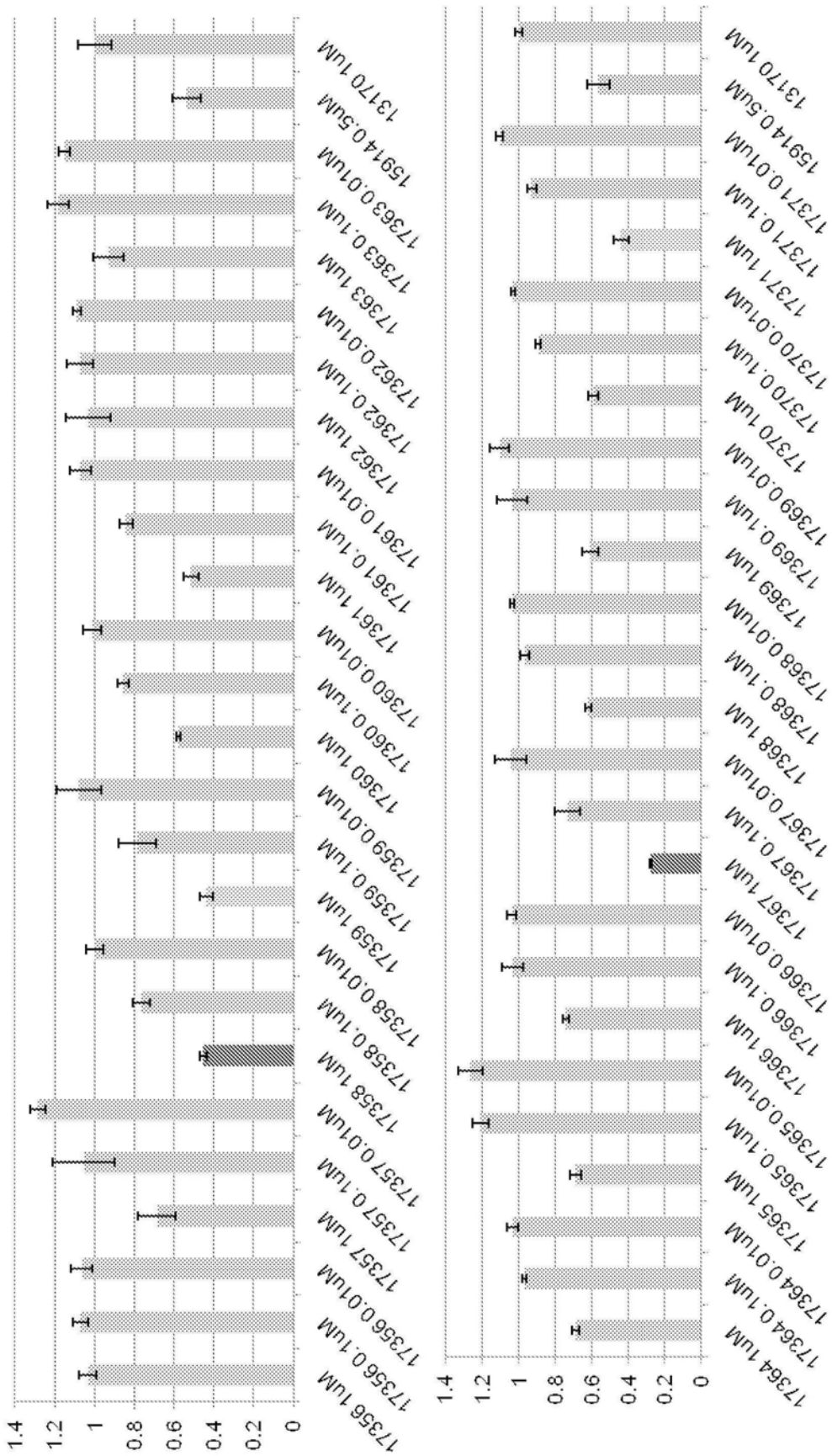


图10

CTGF sd-rxRNA是有效的

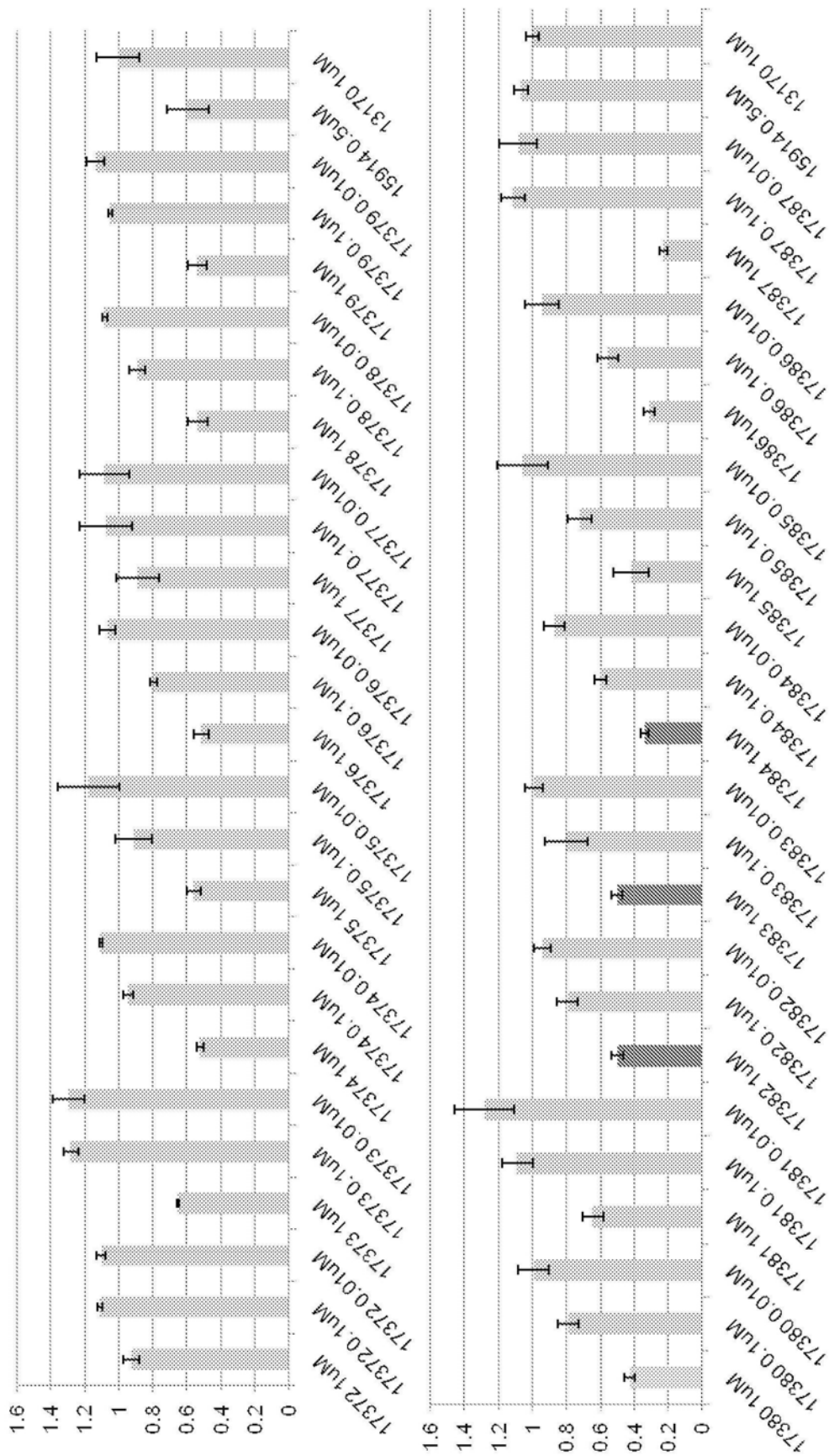


图11

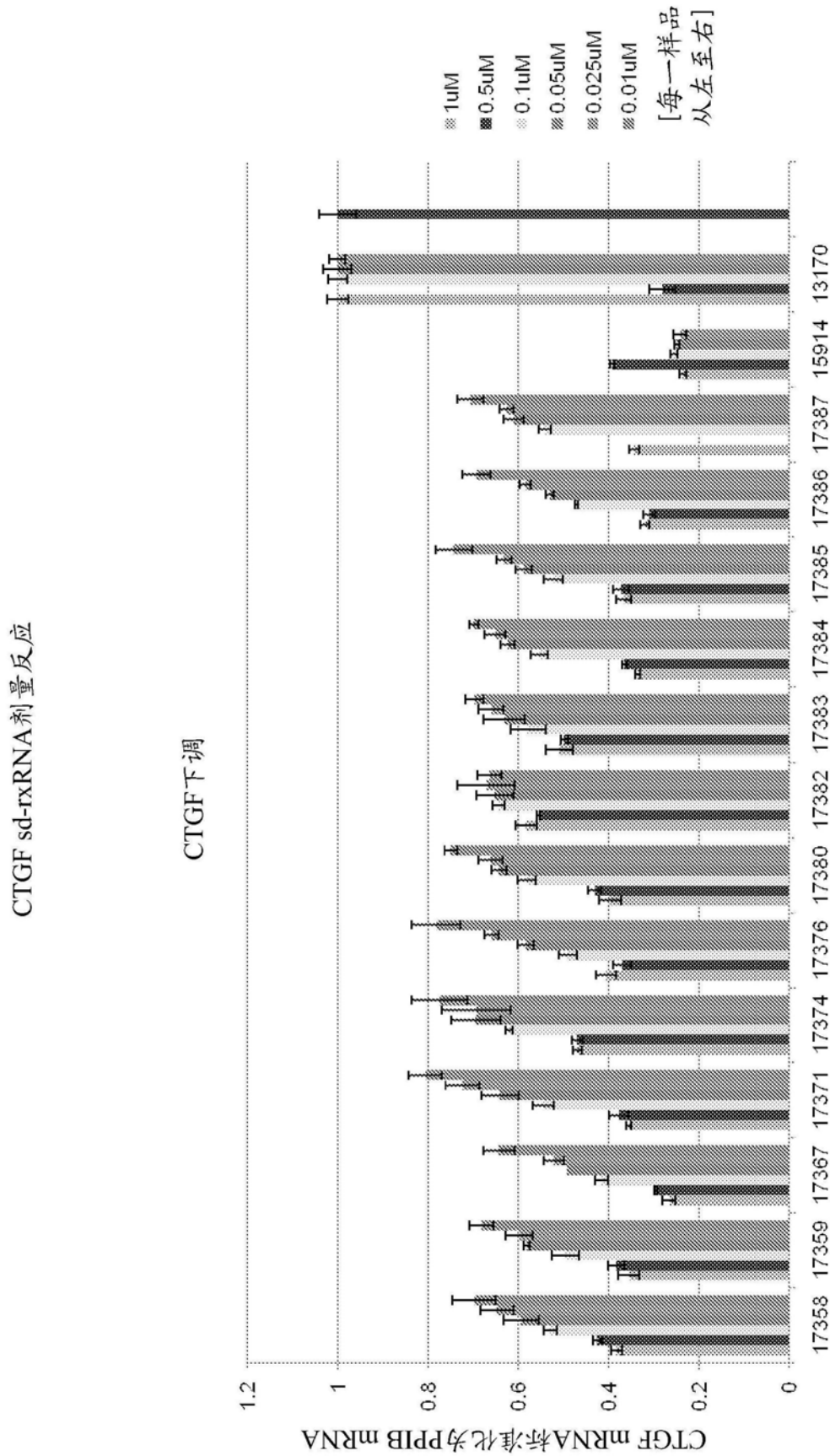


图12

原始sd-rxRNA筛选的低符合率

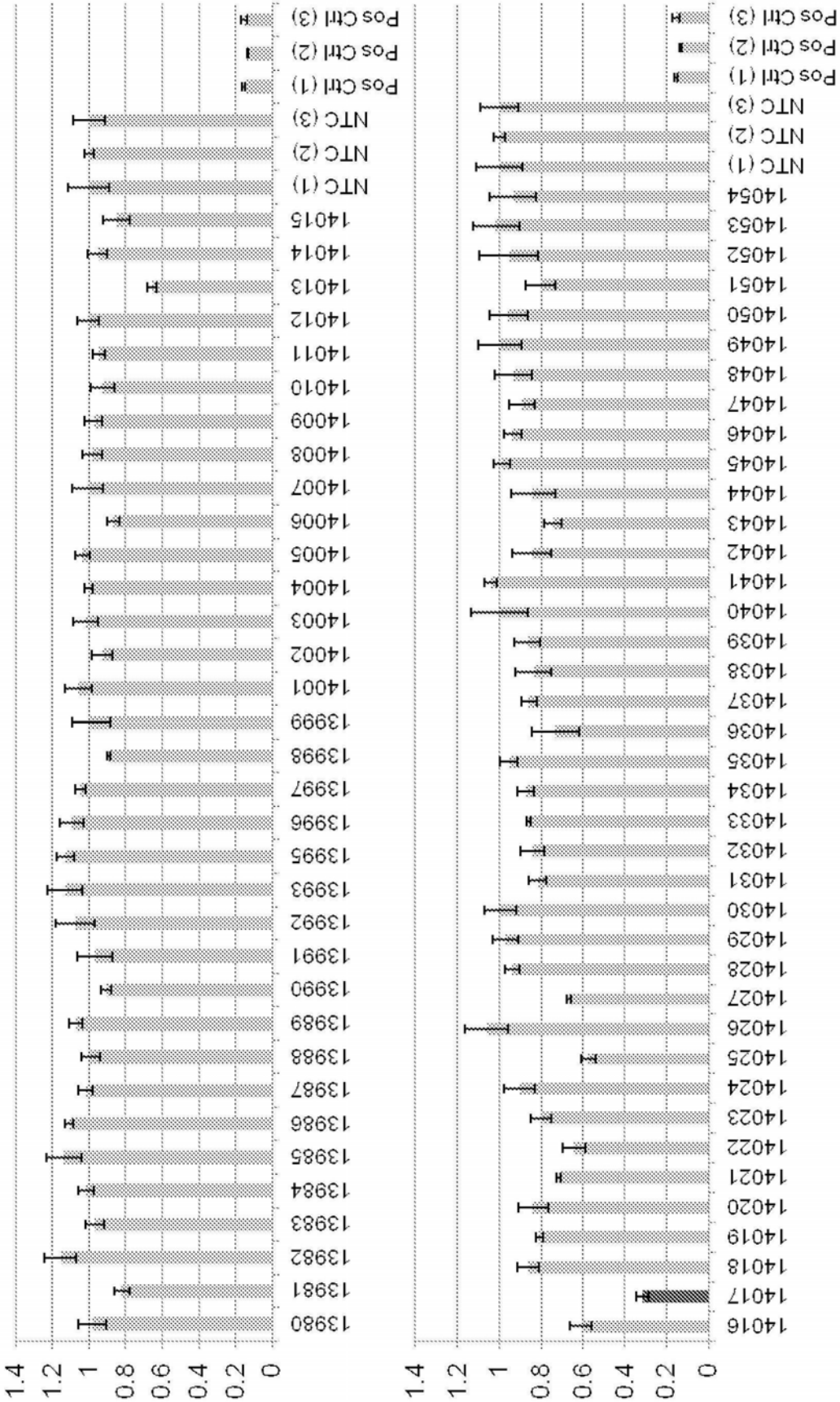
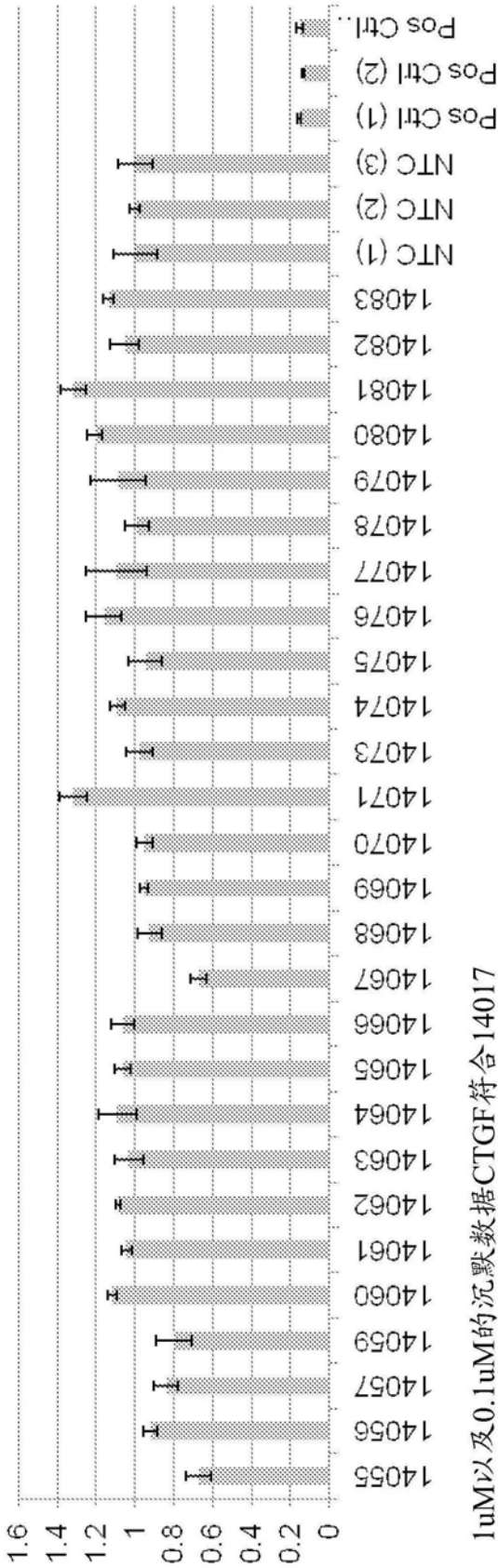


图13

原始sd-rxRNA筛选的低符合率



1uM以及0.1uM的沉默数据CTGF符合14017

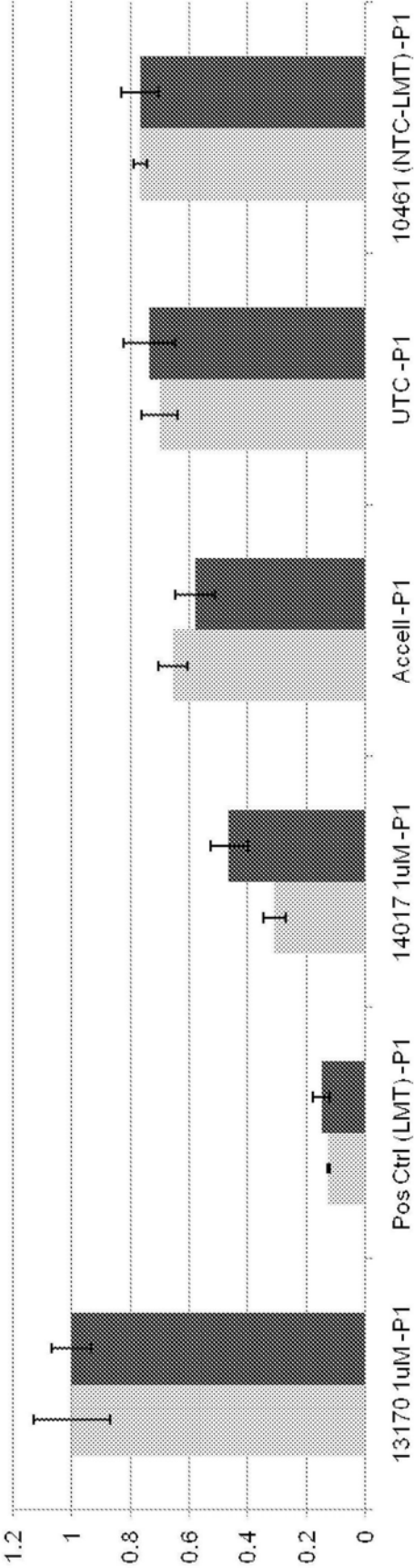


图14

对于sd-rxRNA的PTGS2 Stealth

PTGS2 下调

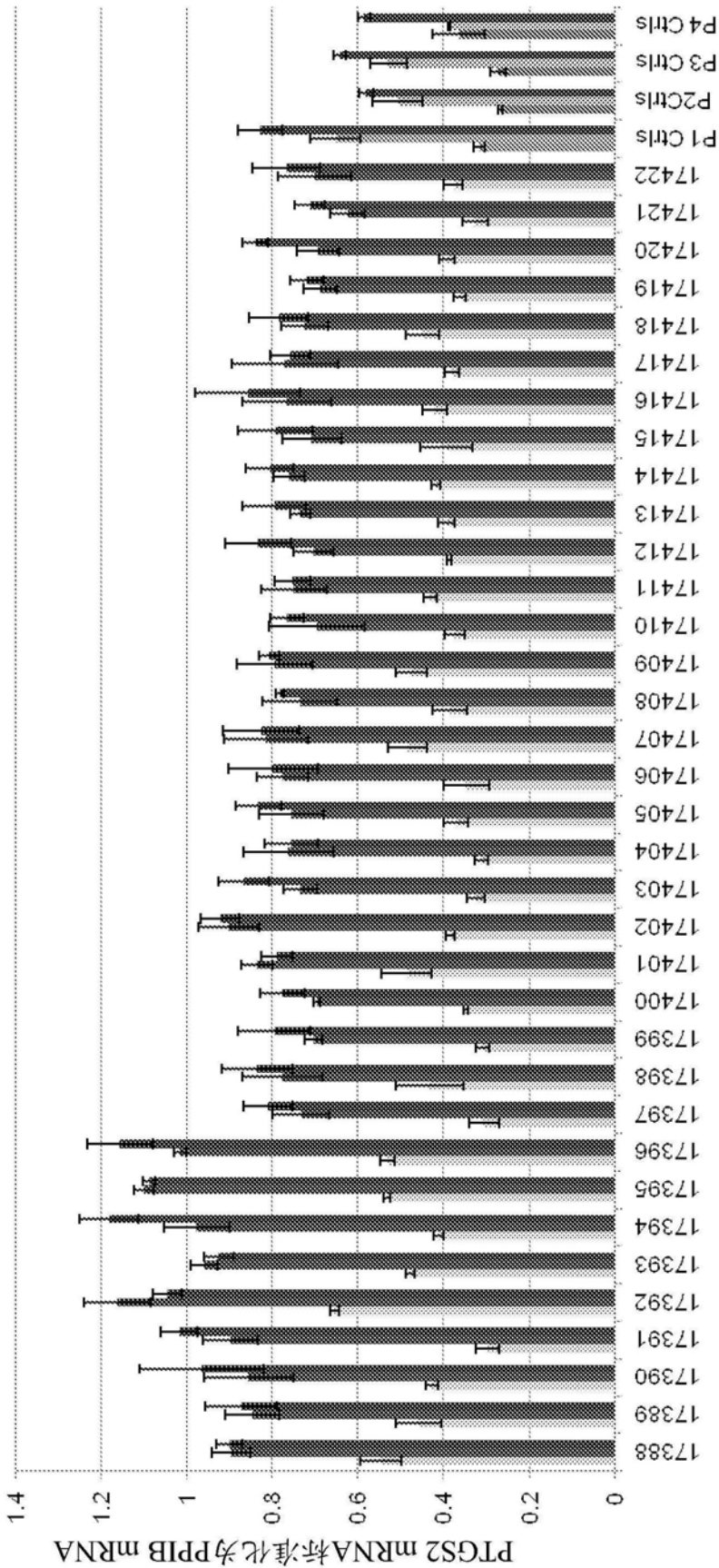


图15

sd-rxRNA靶向hTGFB1 (A549细胞, 48 hr转染)

TGFB1 (A549细胞)

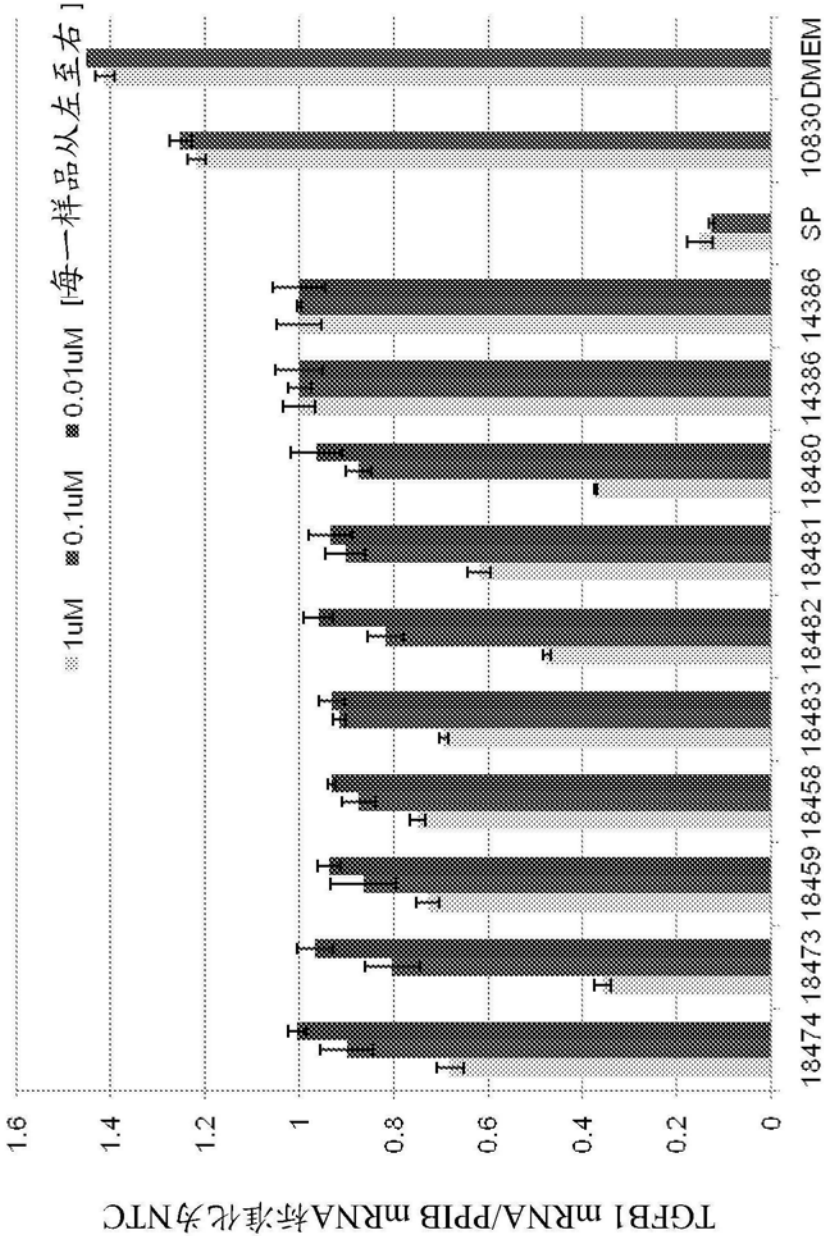


图16

剩余TGFB1 sd-rxRNA

TGFB1下调

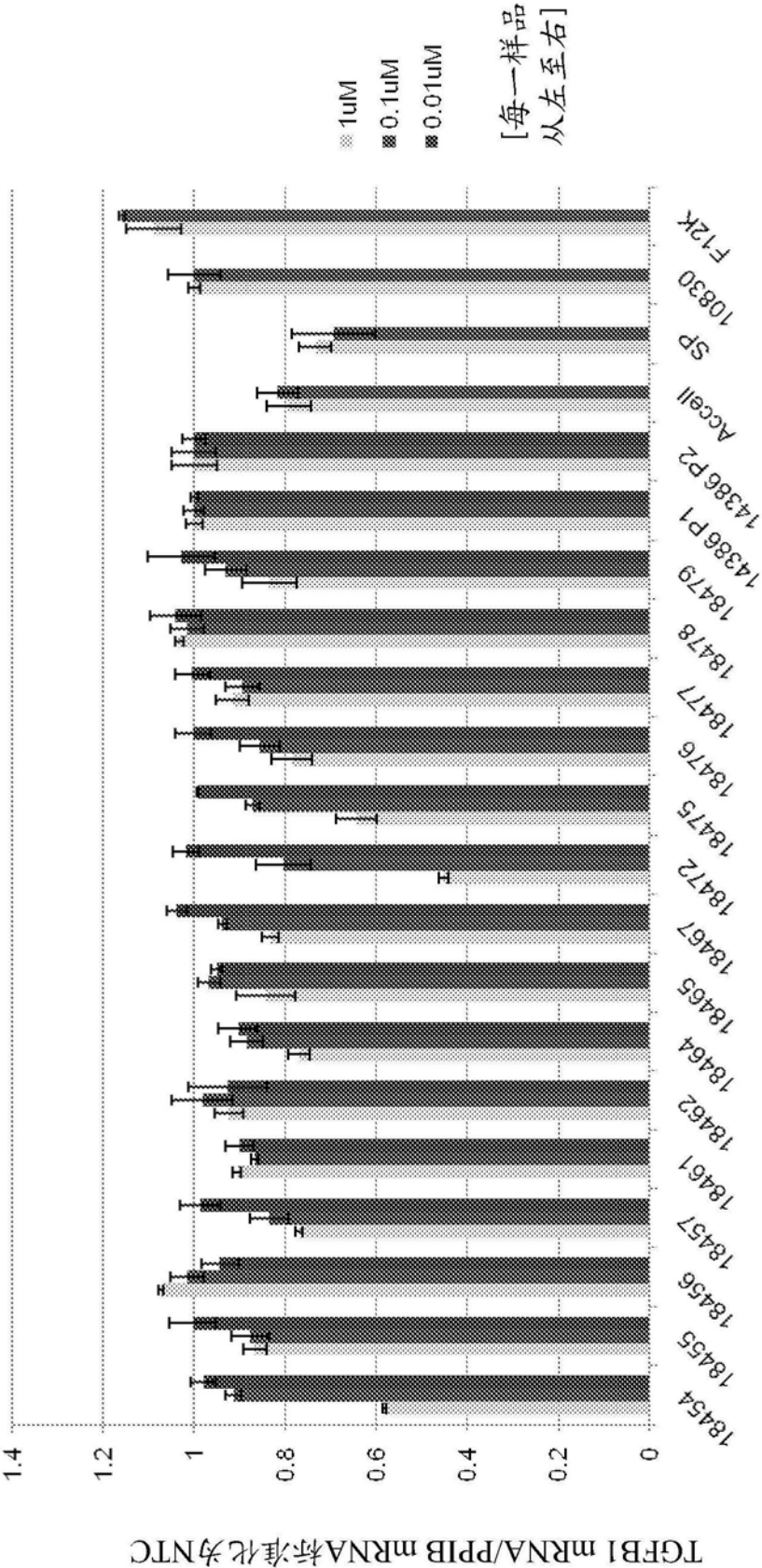


图17

TGFB1 sd-rxRNA 筛选 (A549 细胞)

靶标筛选标准化的TGFB1/PPIB比率/bDNA/A549 1以及0.1uM测试细胞rxRNA JL.032.1994

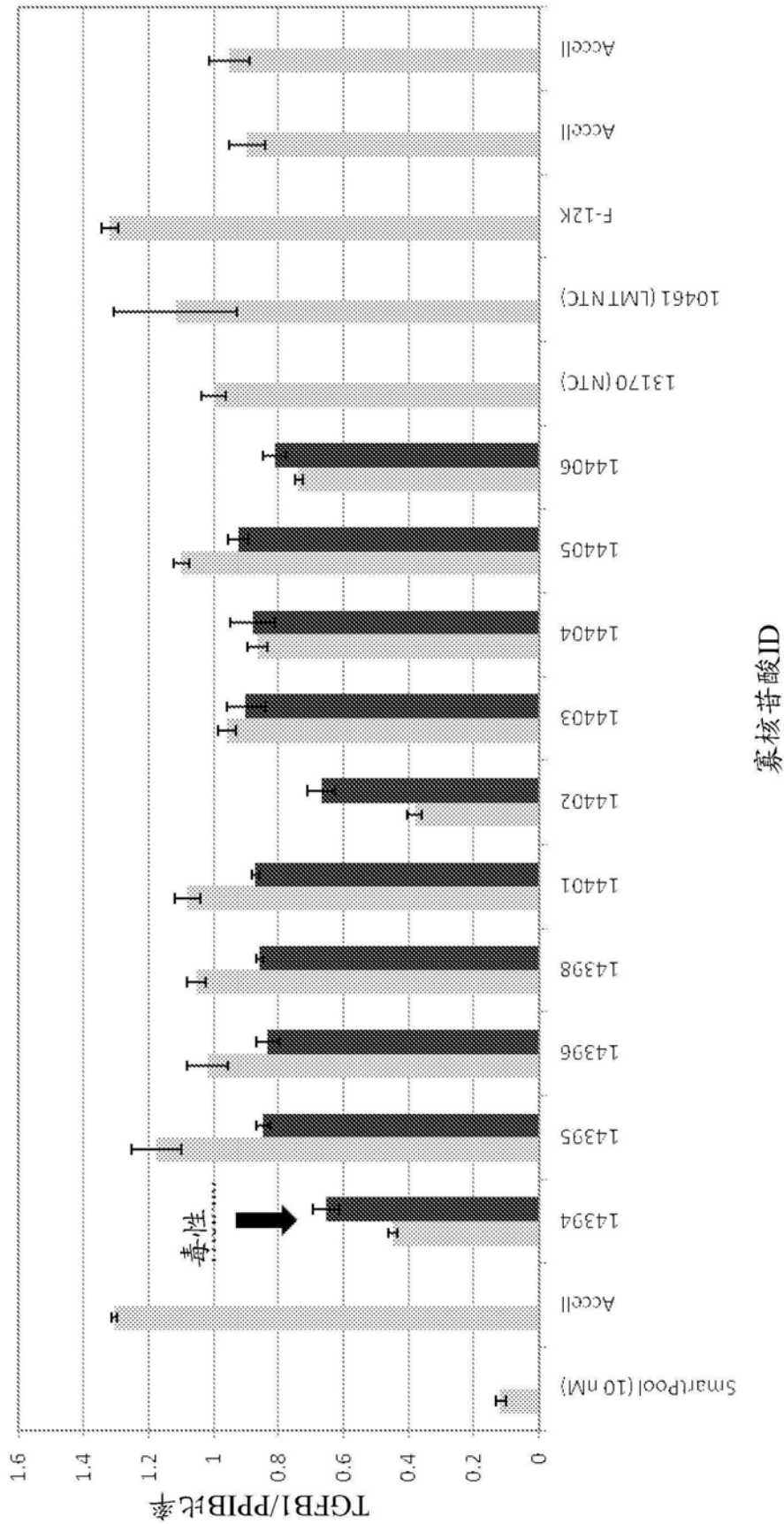
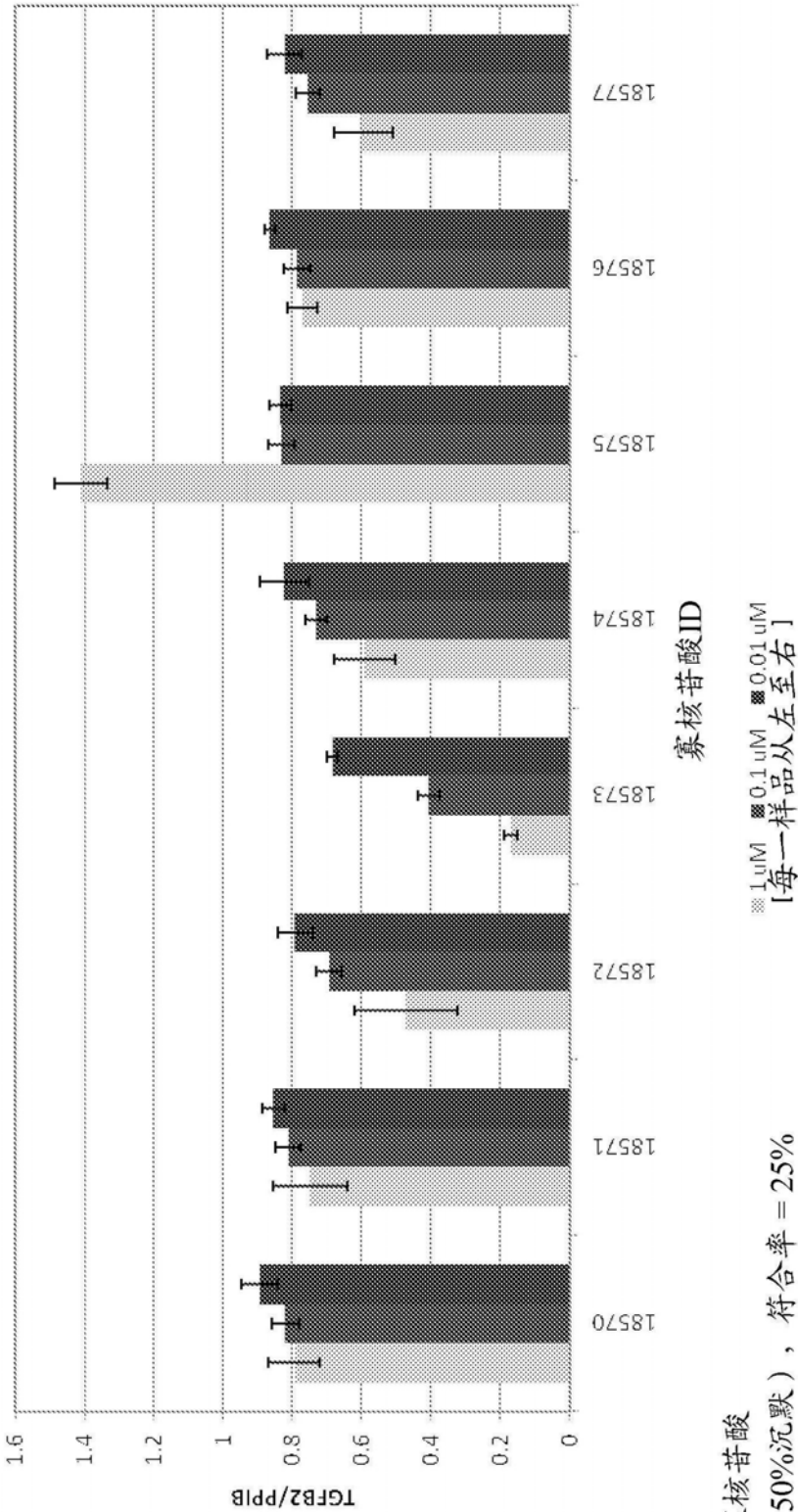


图18

TGFB2 sd-rxRNA在人类细胞中沉默靶标基因 (A549, 48 hrs)

TGFB2 A549板1



总结：
筛选-34种寡核苷酸
8种符合 (> 50%沉默)，符合率 = 25%
3种效能符合 (> 70%沉默)，符合率 = 10%

图19

TGFB2续

TGFB2 A549板2

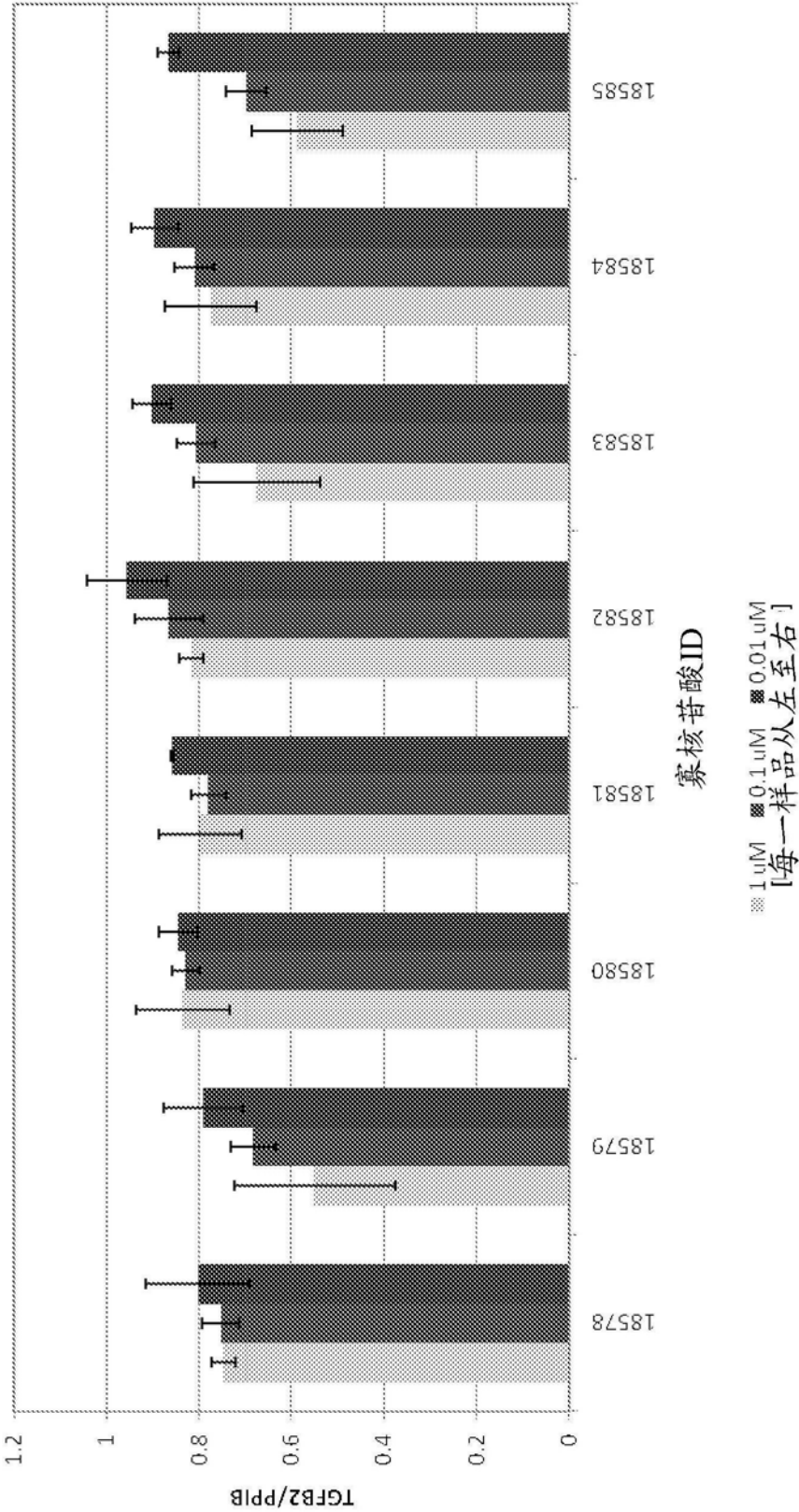


图20

TGFB2续

TGFB2 A549板3

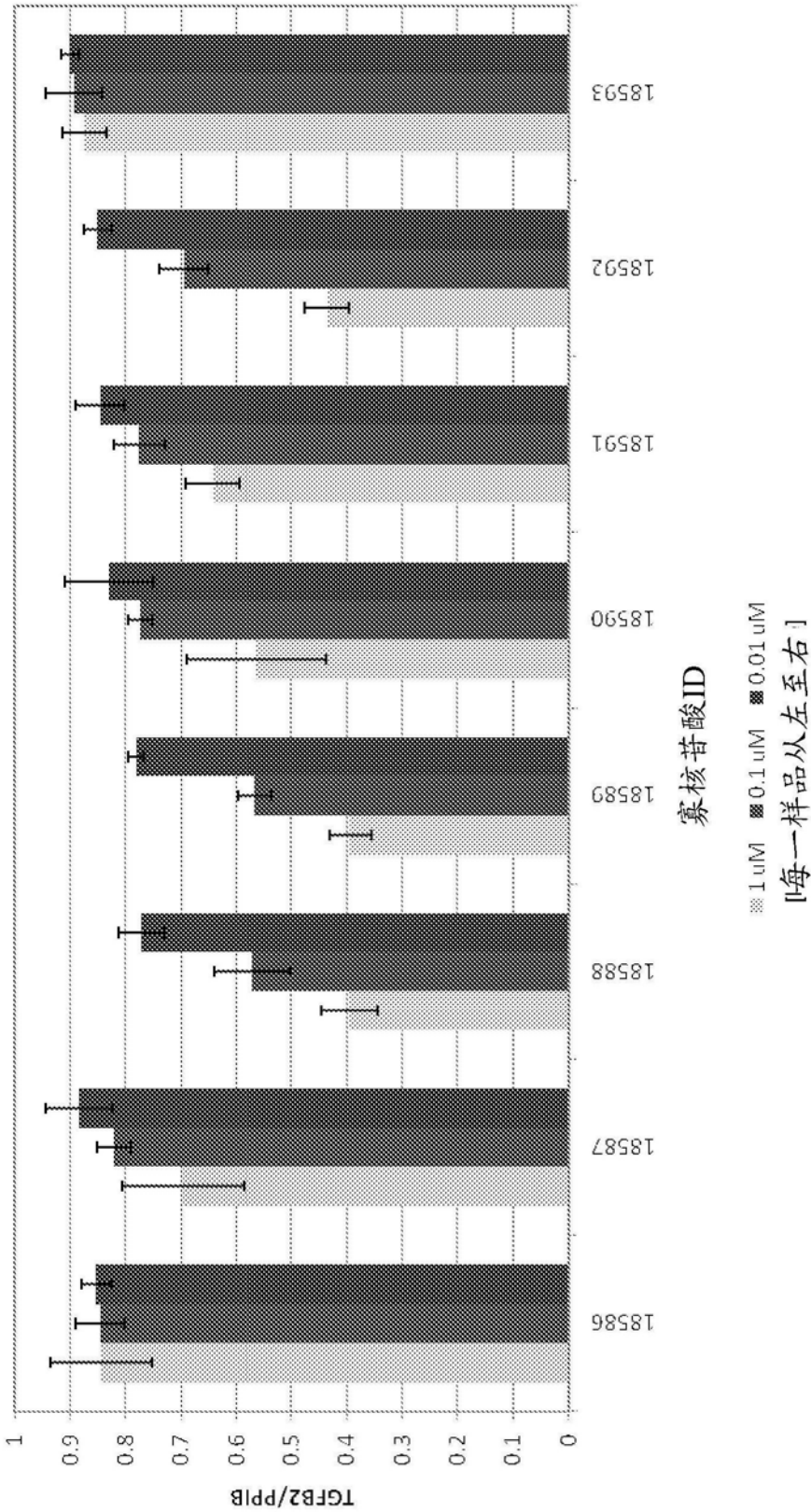


图21

TGFB2续

TGFB2 A549板4

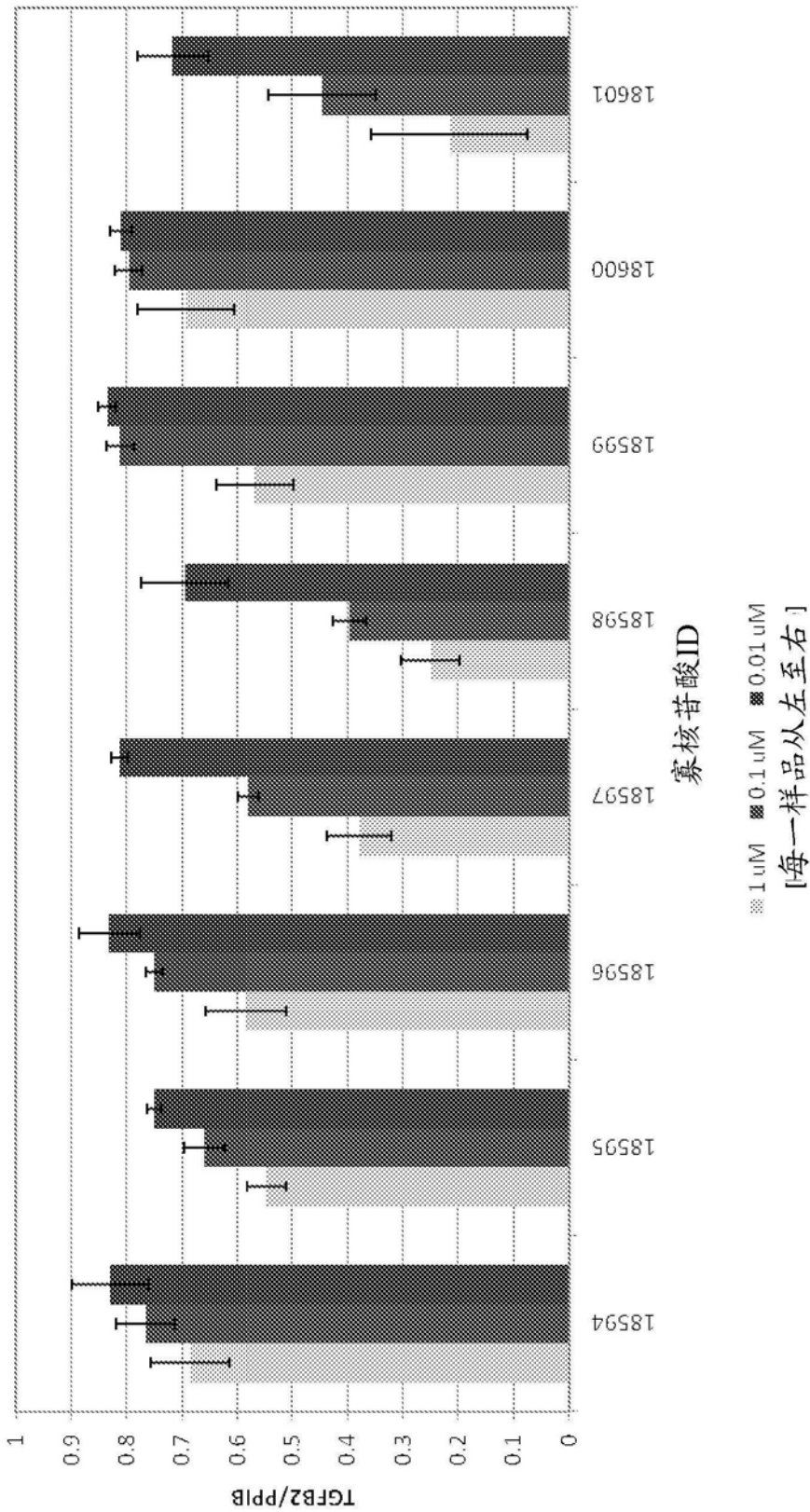


图22

TGFB2续

TGFB2 A549板5

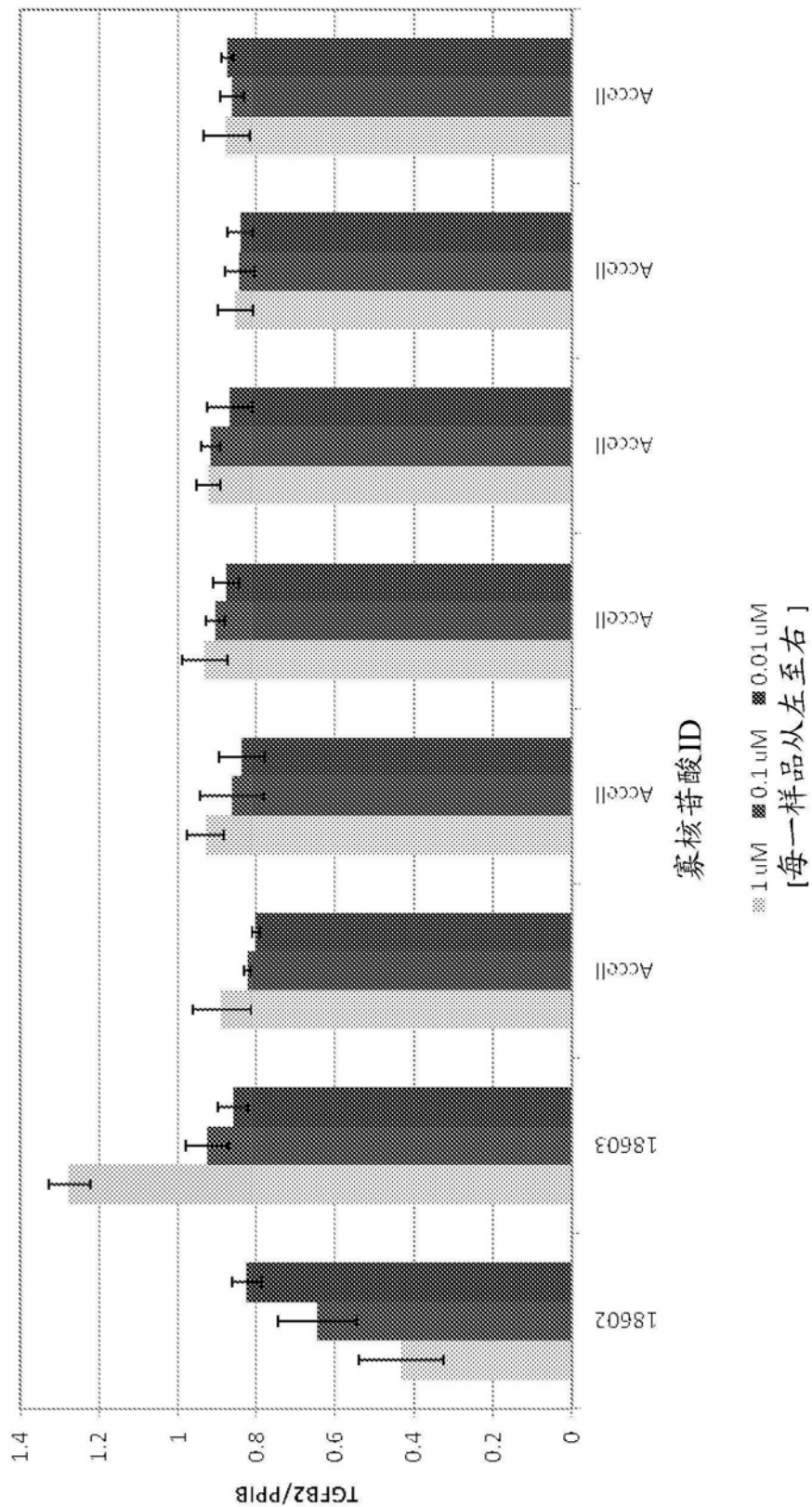


图23

TGFB2 sd-rxRNA 筛选 (A549 细胞)

靶标筛选标准化的TGFB1/PPIB比率/bDNA/A549 1以及0.1uM测试细胞rxRNA JL.032.1994

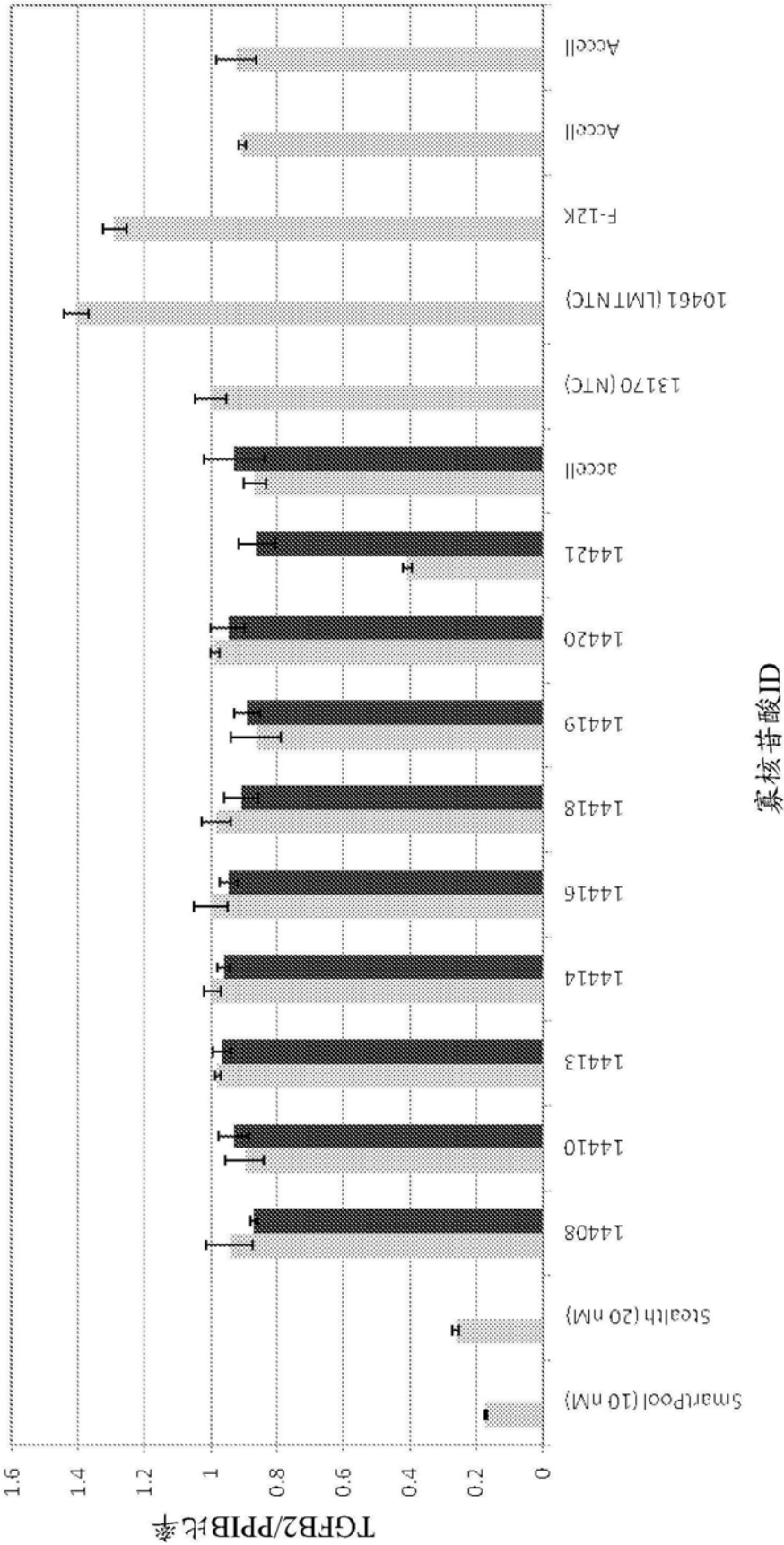


图24

效能hSPP1 sd-rxRNA的鉴别 (A549, 48 hrs)

SPP1 A549板1

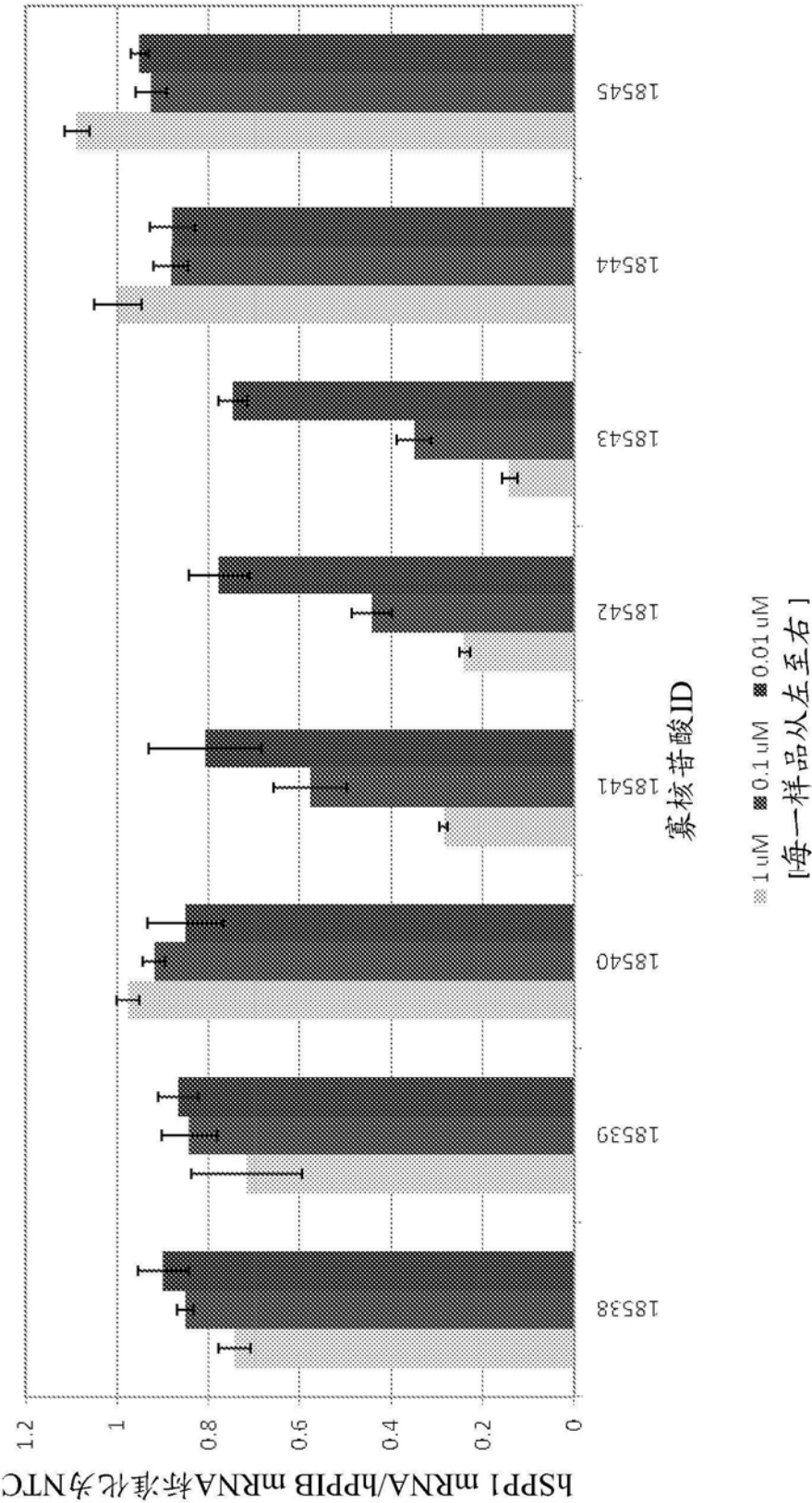


图25

效能hSPP1 sd-rxRNA的鉴别 (A549, 48 hrs)

SPP1 A549板2

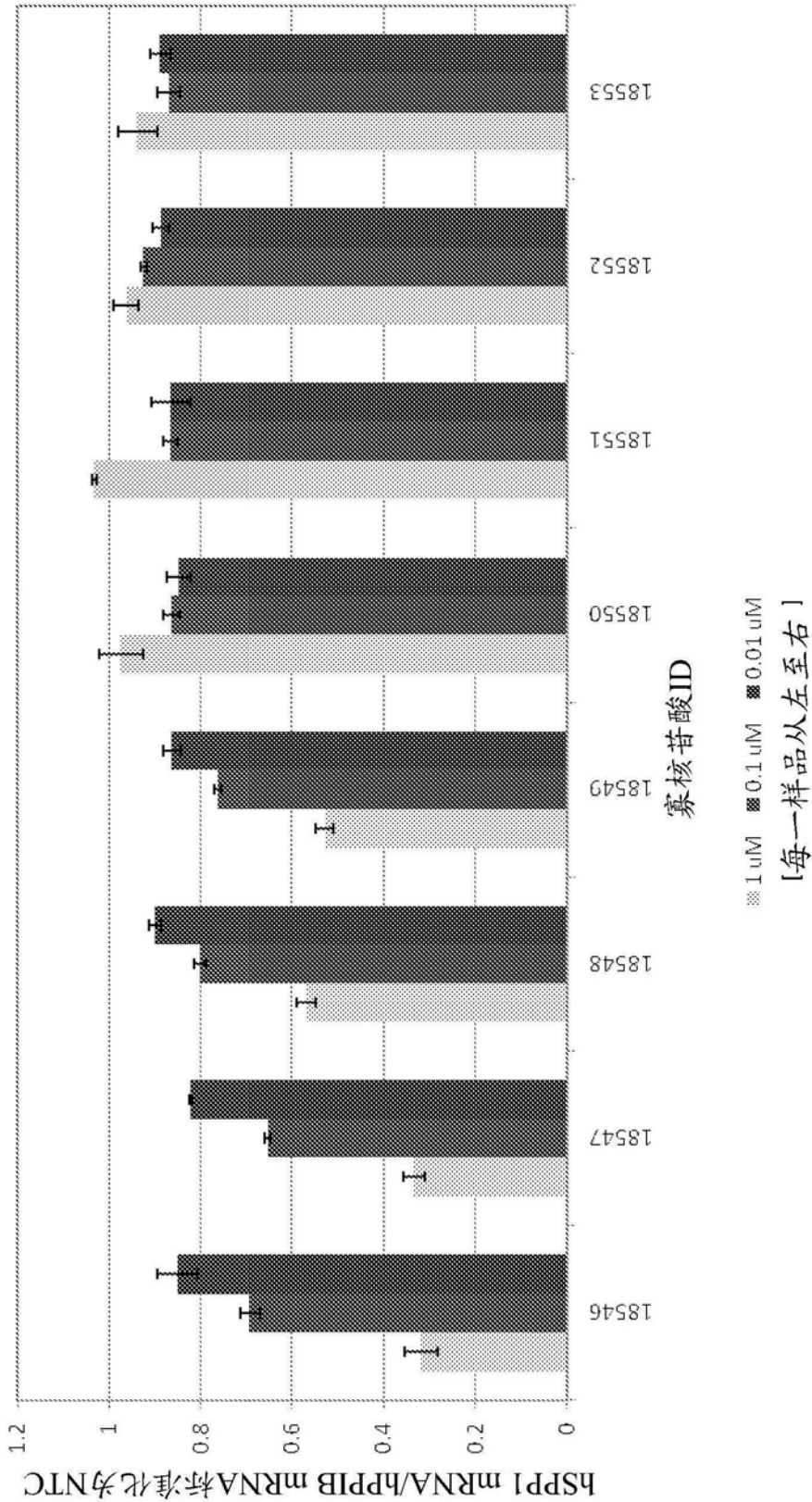


图26

效能hSPP1 sd-rxRNA的鉴别 (A549, 48 hrs)

SPP1 A549板3

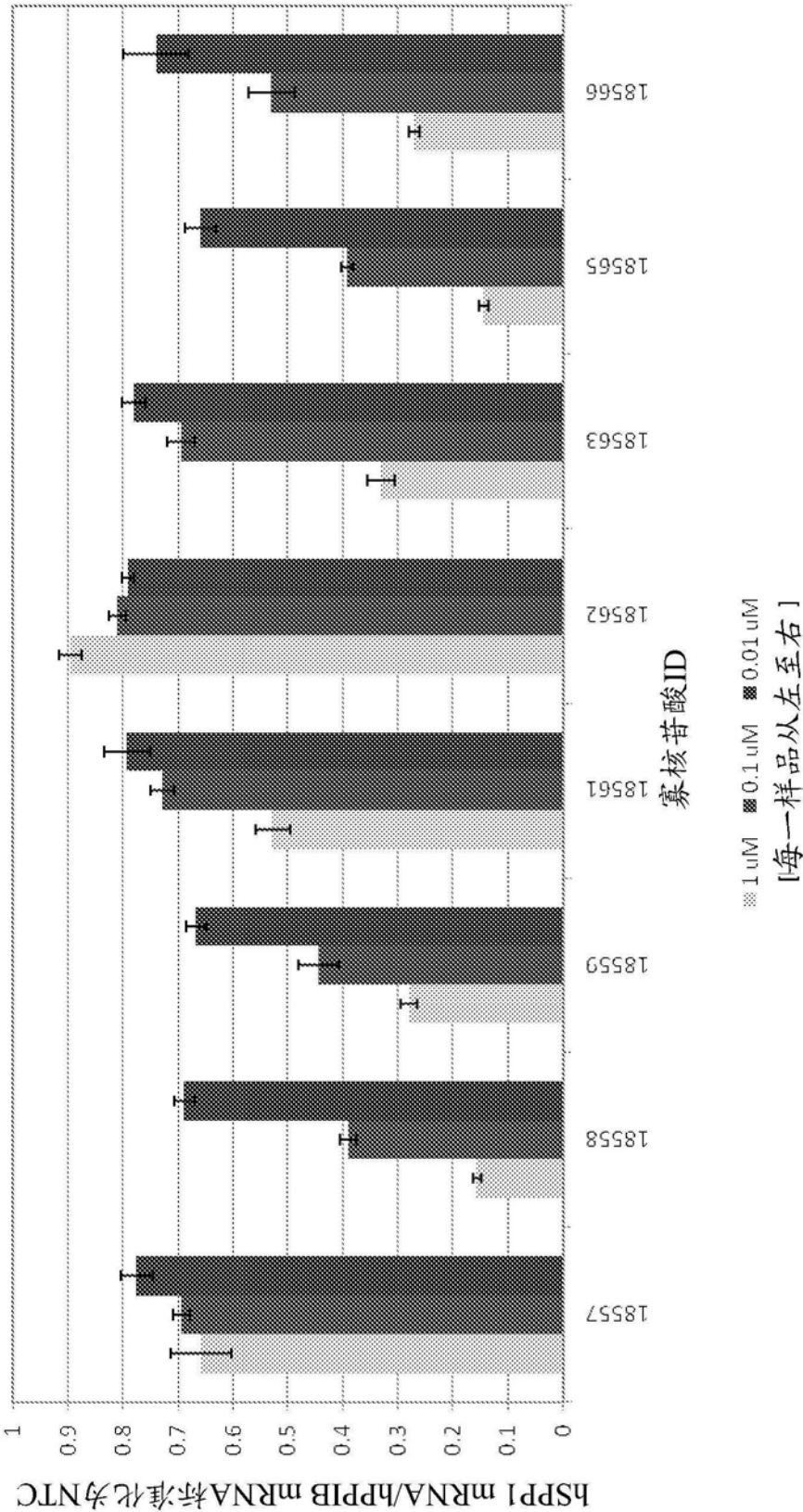


图27

SPPI sd-rxRNA复合物选择 (A549-人类细胞)

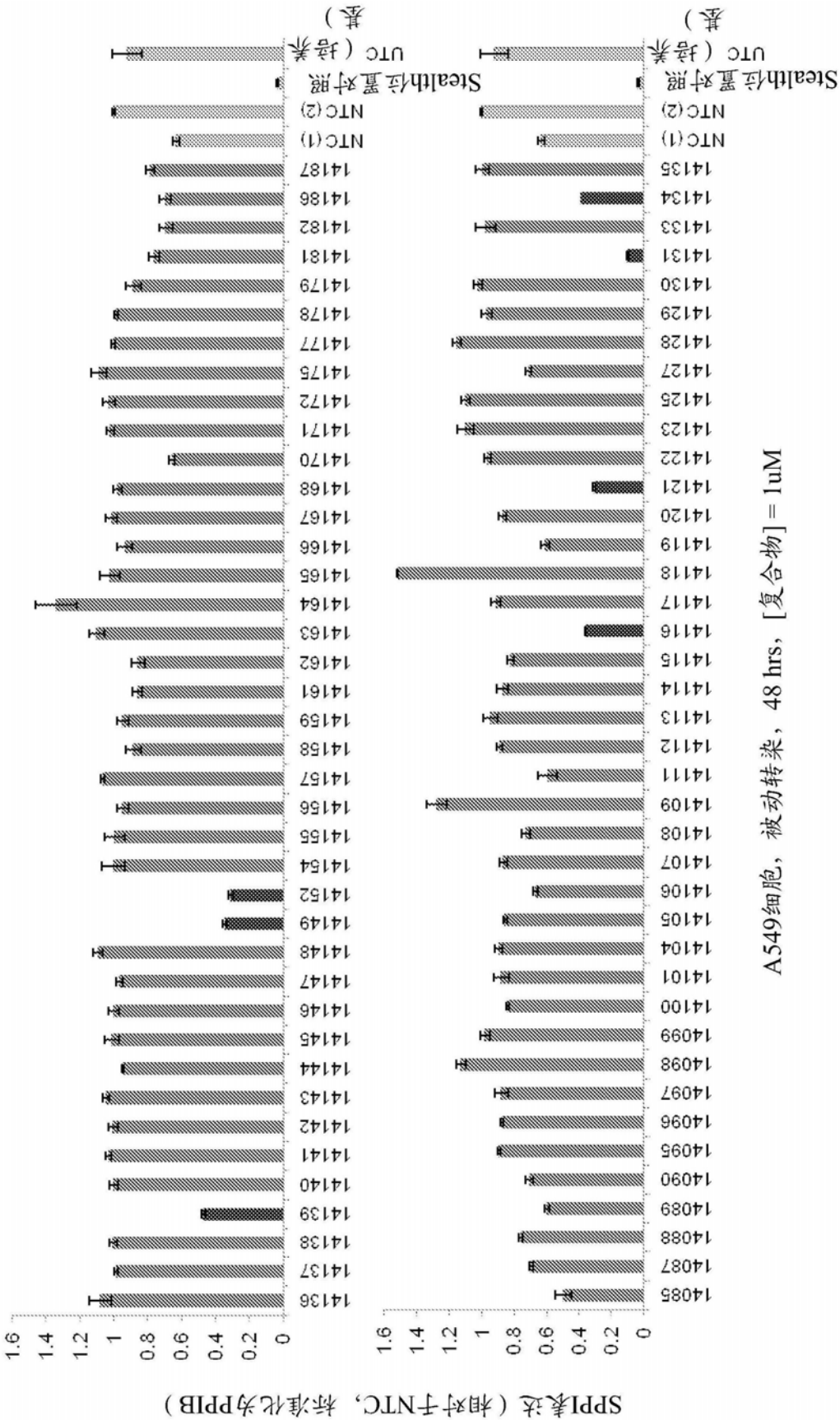


图28

包含ribo连接物的sd-rxRNA是有效的

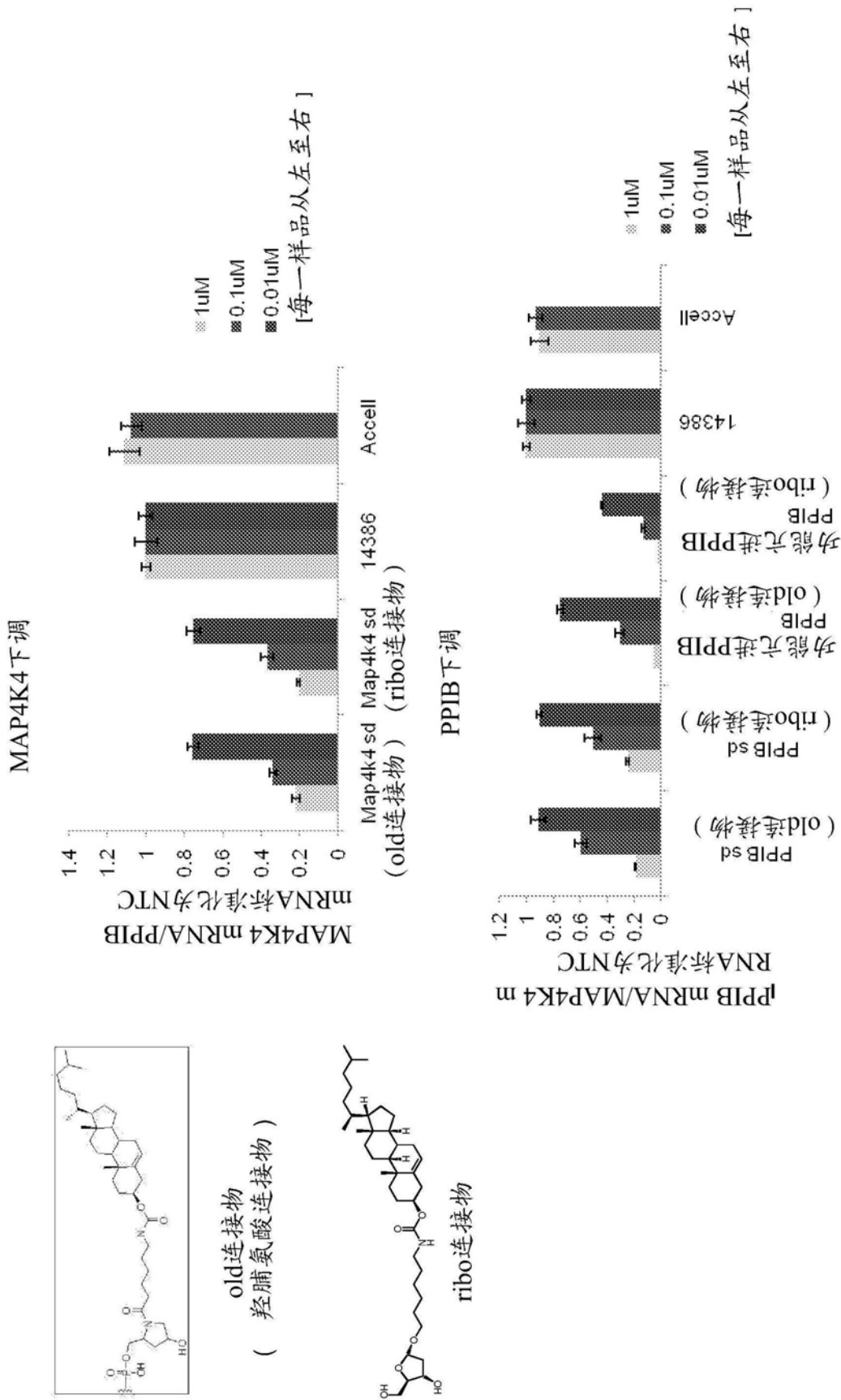


图29

CTGF: 纤维化通路中的中心因子

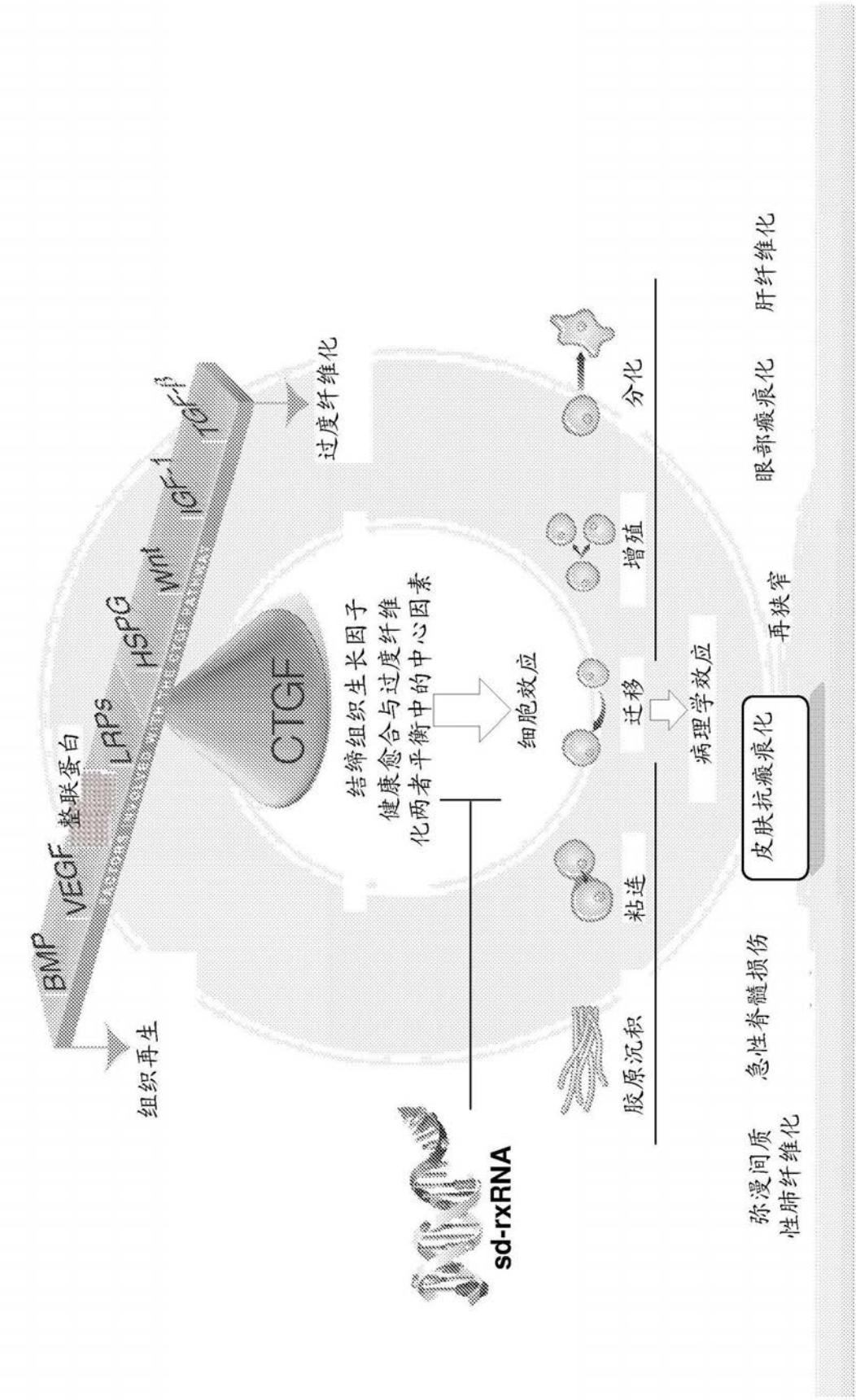


图30

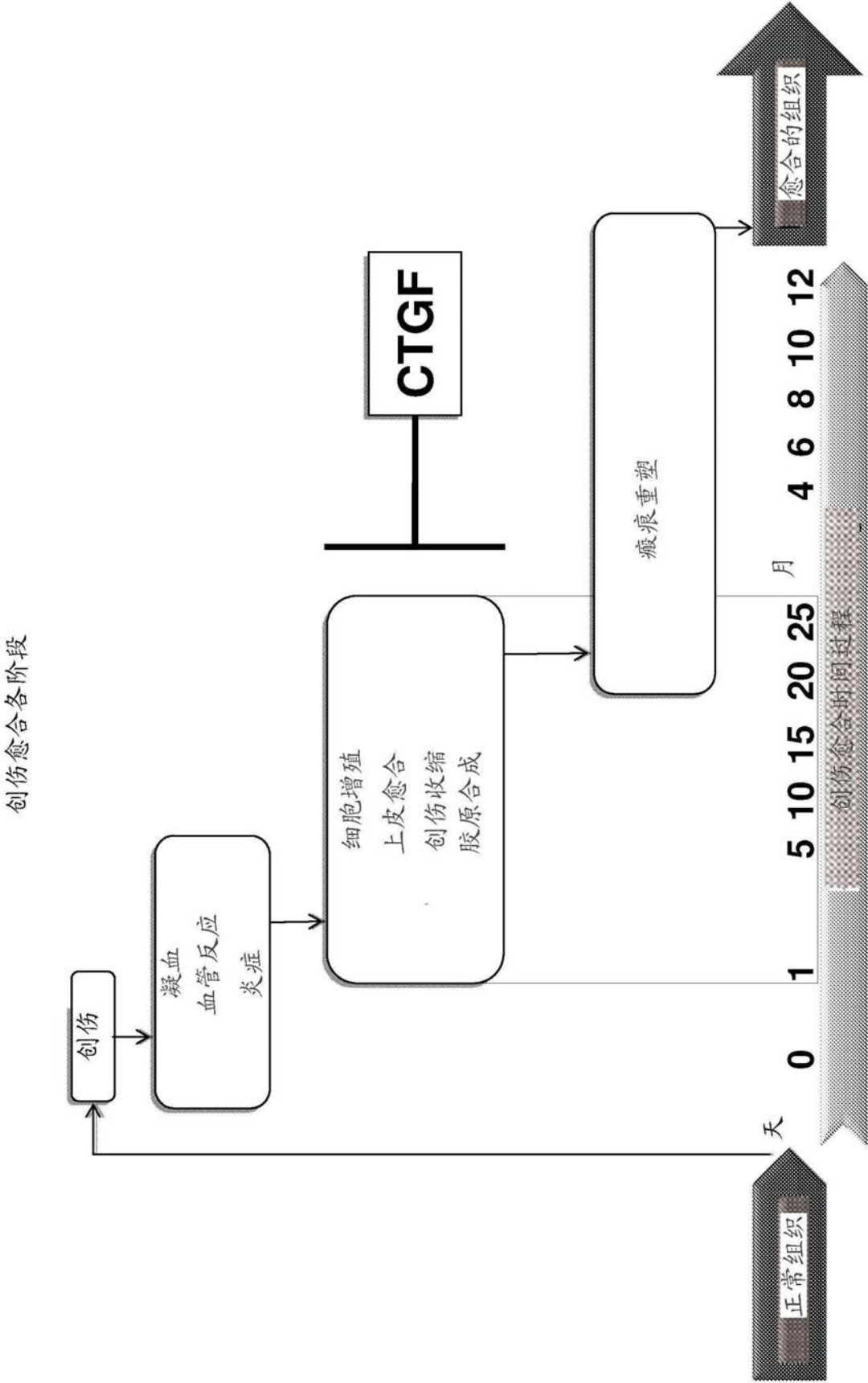


图31

sd-rxRNA前导的化学优化

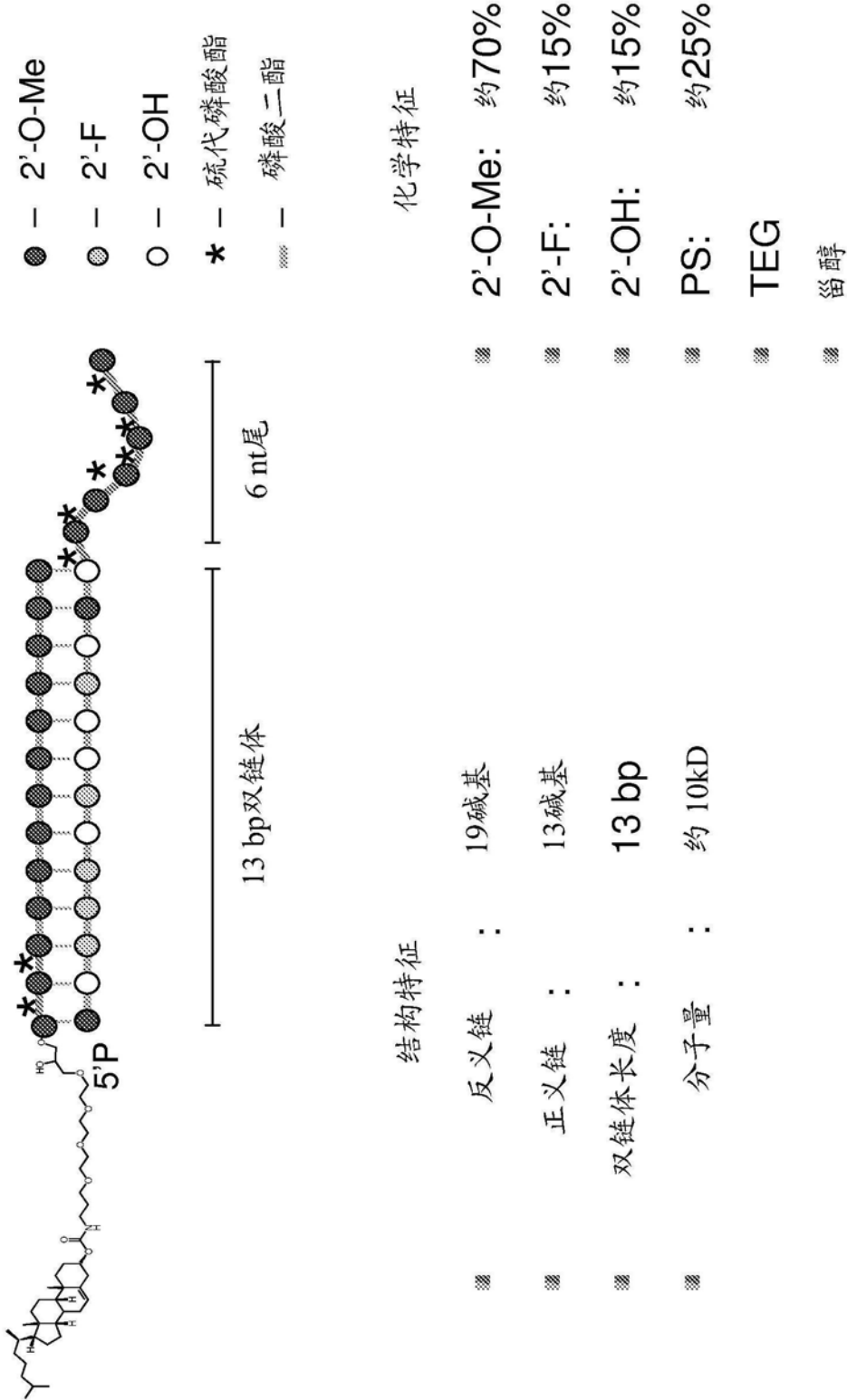


图32

优化的CTGF L1 sd-rxRNA具有活性

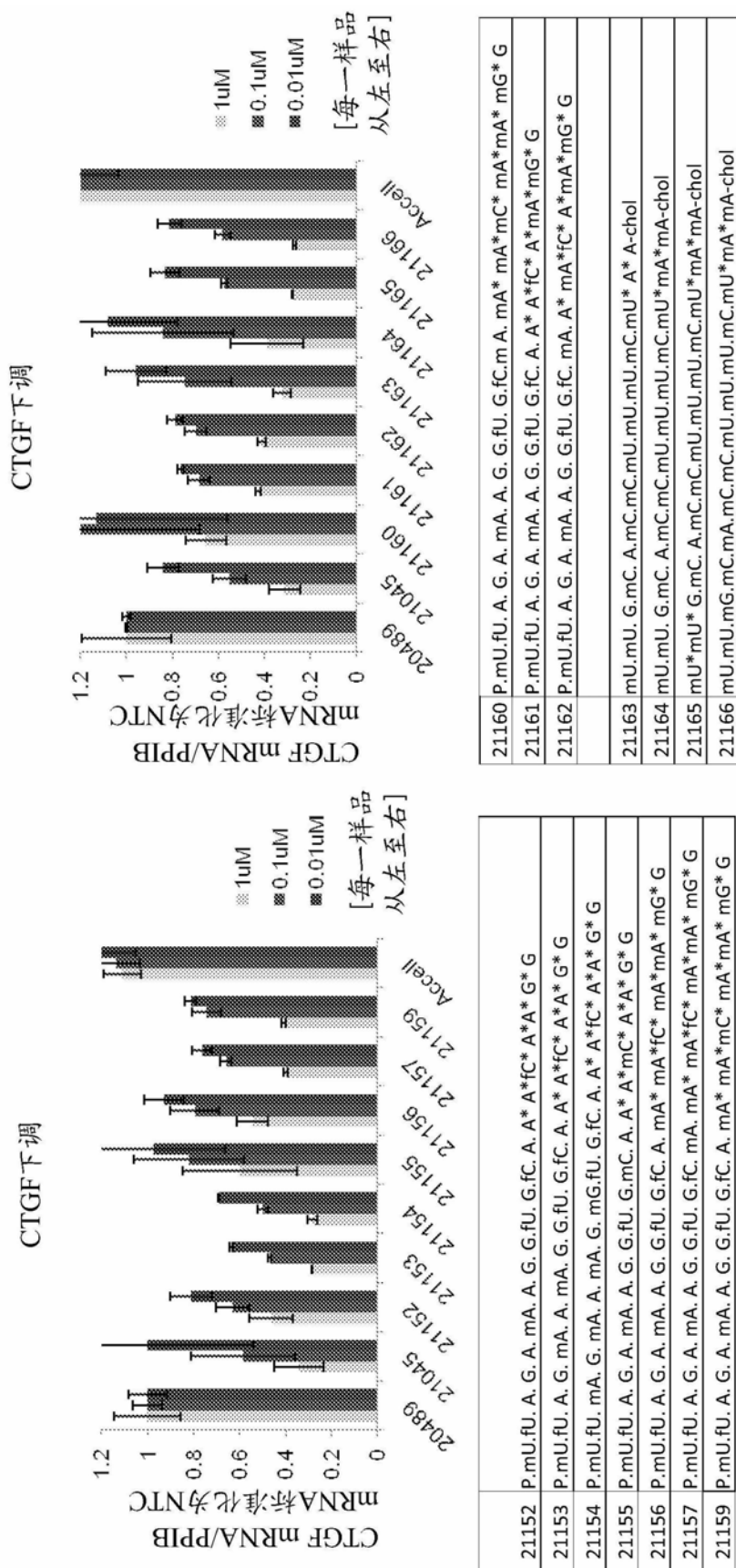


图33

CTGF L1的化学优化 (体外效能)

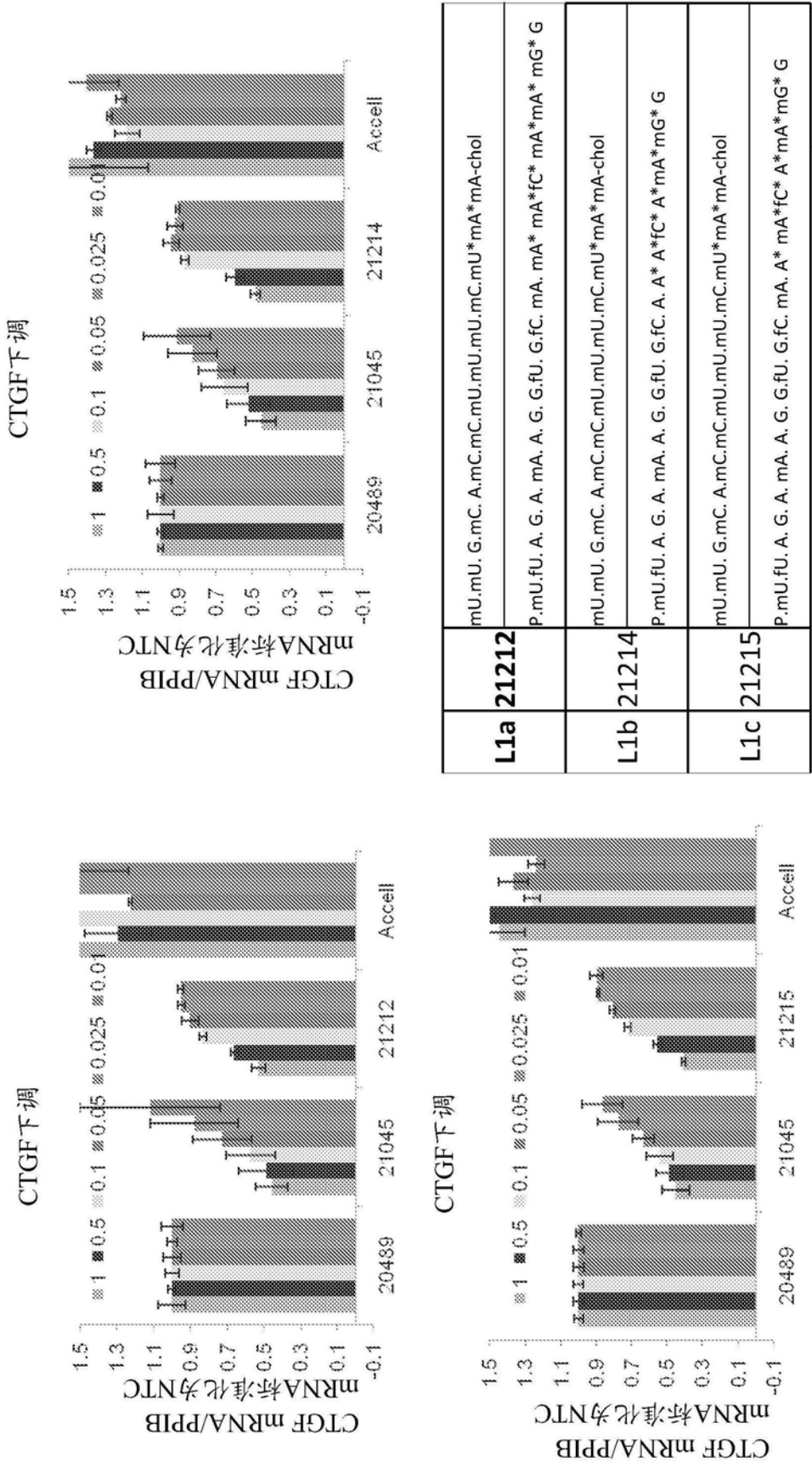


图34

CTGF L1的化学优化 (体外稳定性)

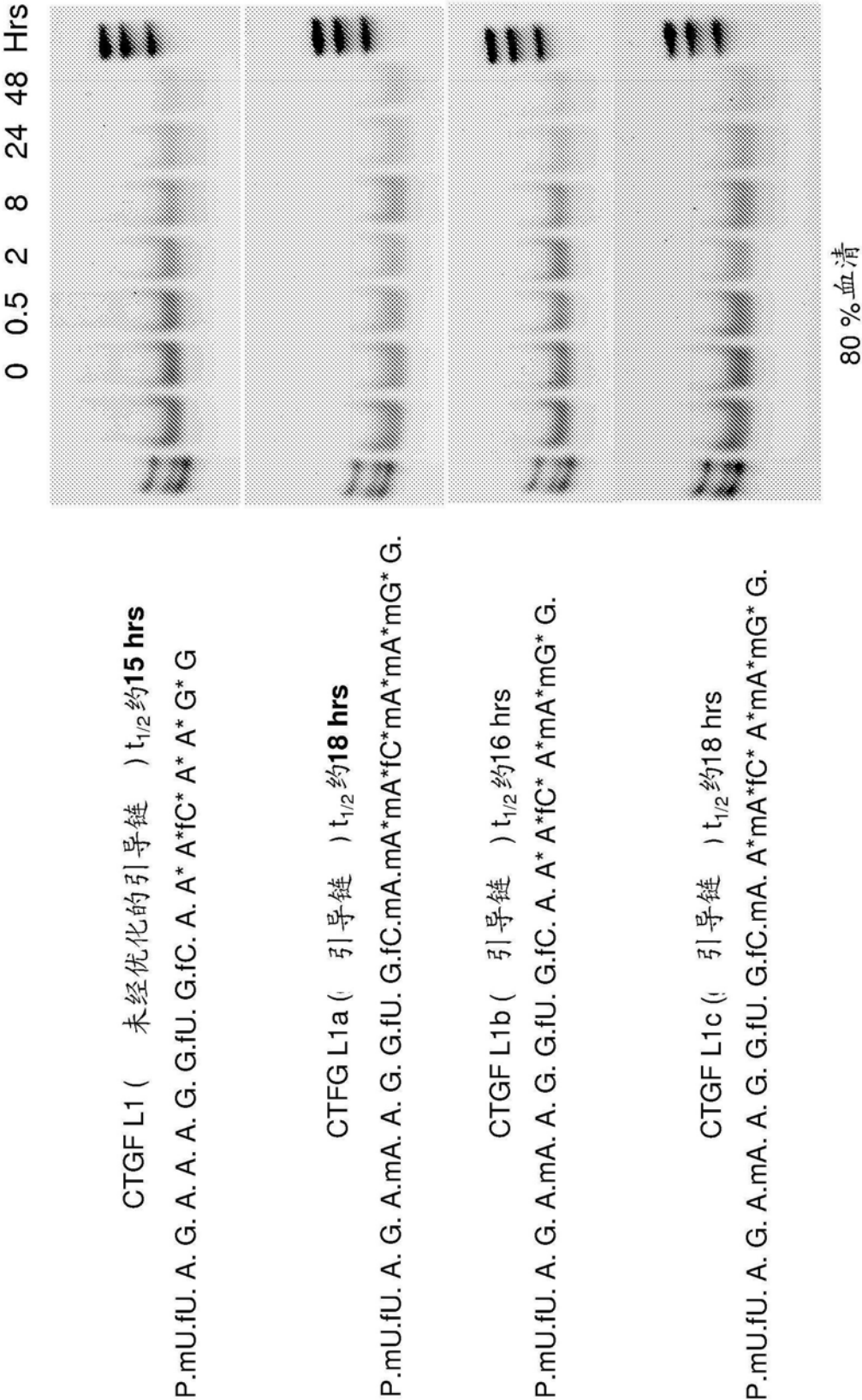
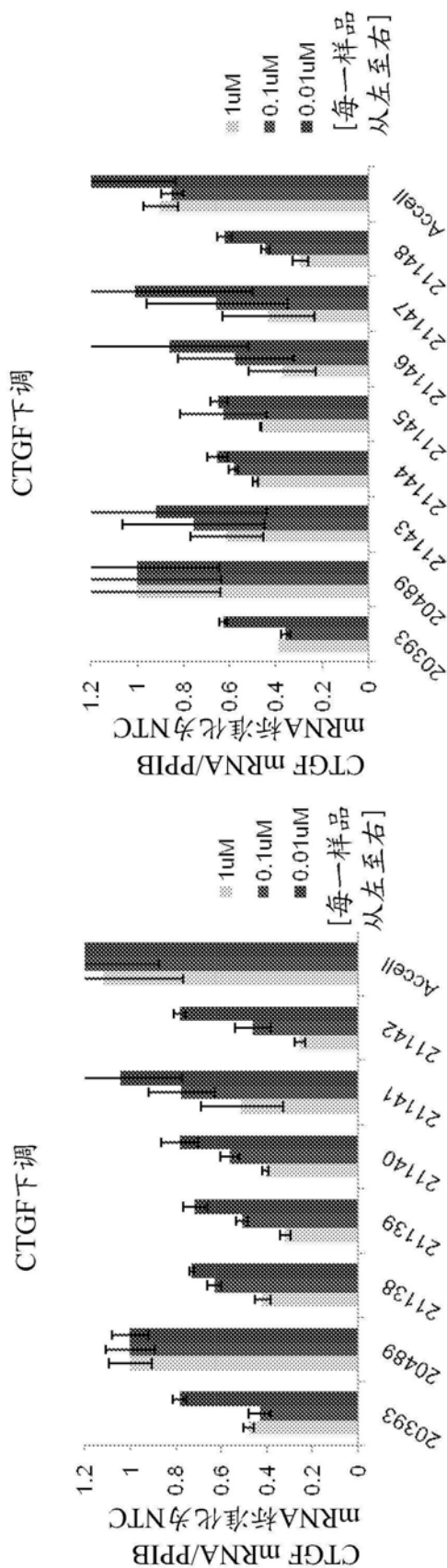


图35

CTGF L2的化学优化



21143	P.mU.fc.fU.A.G.A.A.A.G.G.fU.G.fc*fA*mA*mA*fC*mA*U
21144	P.mU.fc.fU.A.G.A.mA.A.G.G.fU.G.fc*fA*mA*mA*fC*mA*U
21145	P.mU.fc.fU.A.G.mA.A.mA.G.G.fU.G.fc*fA*mA*mA*fC*mA*U
21146	G.mC. A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU. A *mG*mA-TEG-Chl
21147	mG*mC* A.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU. A *mG*mA-TEG-Chl
21148	mG.mC.mA.mC.mC.mU.mU.mU.mC.mU.mA*mG*mA-TEG-Chl

21138	P.mU.fc.fU.A.G.A.mA.A.G.G.fU.G.mC*A*A*A*mC*A*U
21139	P.mU.fc.fU.A.G.mA.A.mA.G.G.fU.G.mC*A*A*A*mc*A*U
21140	P.mU.fc.fU.A.G.A.A.A.G.G.fU.G.mC*A*ma*A*mc*A*U
21141	P.mU.fc.fU.A.G.A.mA.A.G.G.fU.G.mC*A*ma*A*mc*A*U
21142	P.mU.fc.fU.A.G.mA.A.mA.G.G.fU.G.mC*A*ma*A*mc*A*U

图36

CTGF L2的化学优化 (体外效能)

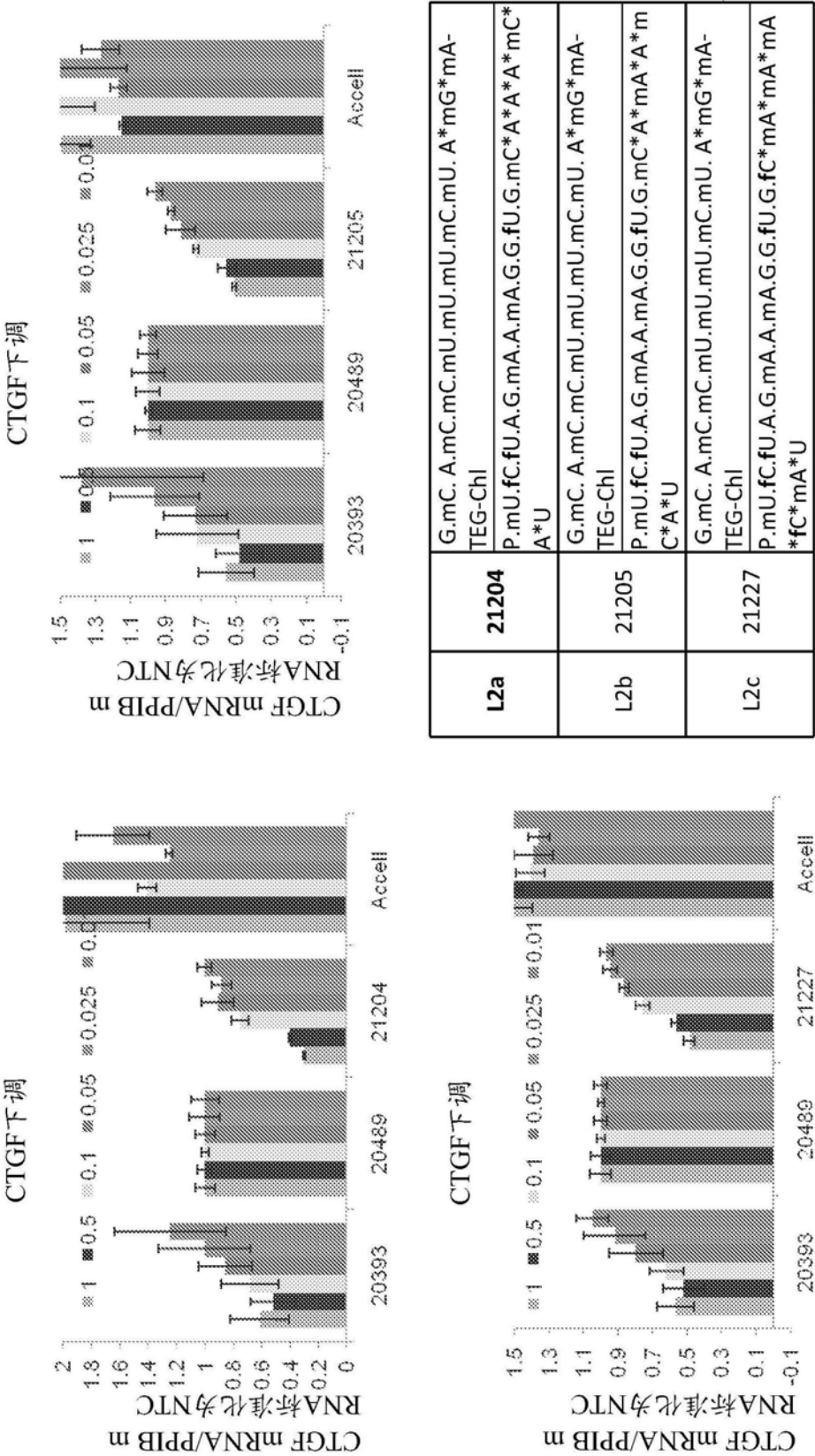


图37

251

CTGF L2的化学优化 (体外稳定性)

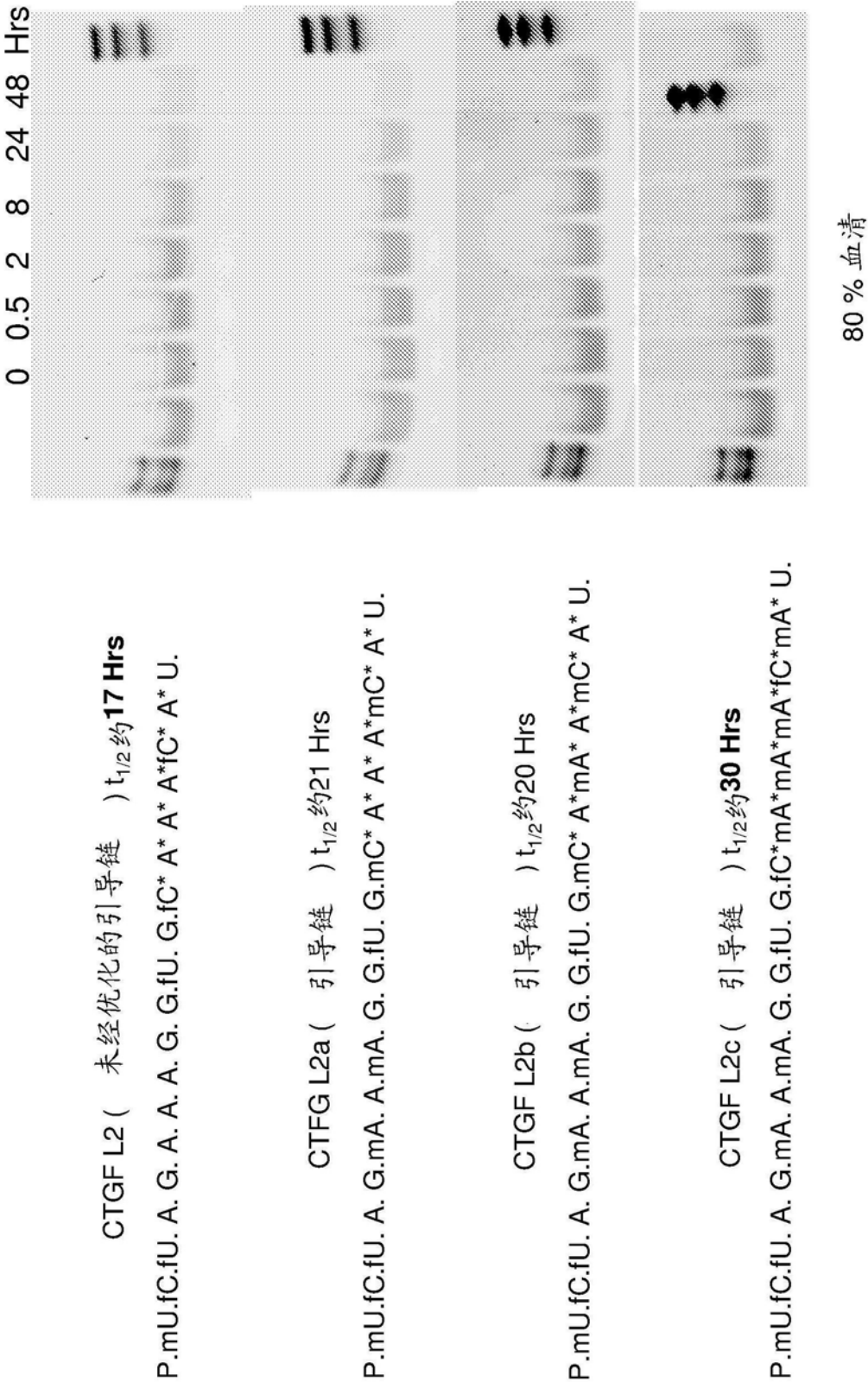


图38

体内活性复合物总结

基因ID	登录号	双链 体ID	参考 位点	过客链序列	引导链序列	%体内减少	备注
CTGF	NM_001901.2	17384	2275	GUGACCAAAAGUA	UACUUUUUGGUCACACUCUC	52%	单一600ug注射 间隔48小时给药 (2) 600ug
CTGF	NM_001901.2	21204	2296	GCACCUUUCUAGA	UCUAGAAAAGGUGCAAACAU	67%	最后一次注射后5天观察到沉默
CTGF	NM_001901.2	21214	2295	UUGCACCUUUUCUAA	UUAGAAAAGGUGCAAAACAAGG	90%	单一600ug注射
CTGF	NM_001901.2	17385	2277	GACCAAAAGUUAA	UUAAUUUUUGGUCACACUC	50%	单一600ug注射
CTGF	NM_001901.2	17387	2299	CCUUUCUAGUUGA	UCAAUAAGAAAAGGUGCAAA	73%	单一600ug注射
rTGFB2	NM_001135599.1	18935	1660	CGGUGACAAUGAA	UUCAUUGUCACCGUGAUUU	57%	单一600ug注射
rTGFB2	NM_001135599.1	18940	1654	AAUUCACGGUGAA	UUCACCGUGAUUUUCAUCC	29%	单一600ug注射
rTGFB2	NM_001135599.1	18947	2056	UAUUGCUCUGCAA	UUGCAGAGCAAUACAGAGG	50%	单一600ug注射
rTGFB1	NM_021578.2	20164	522	CACACAGUAUAUA	UAUAUACUGUGUGUGAUGU	38%	单一600ug注射
PTGS2	NM_000963.2	17393	448	GAUCACAUUUUGAA	UUCAAAUGUGAUCUGGAUG	77%	单一600ug注射
PTGS2	NM_000963.2	17408	449	GAUCACAUUUUGAUA	UAUCAAAUGUGAUCUGGAU	81%	单一600ug注射

图39

利用CTGF 前导1B 的处理产生mRNA沉默

经过用CTGF sd-rxRNA或PPIB sd-rxRNA进行了皮内处理的大鼠皮肤活检中的CTGF沉默-组平均

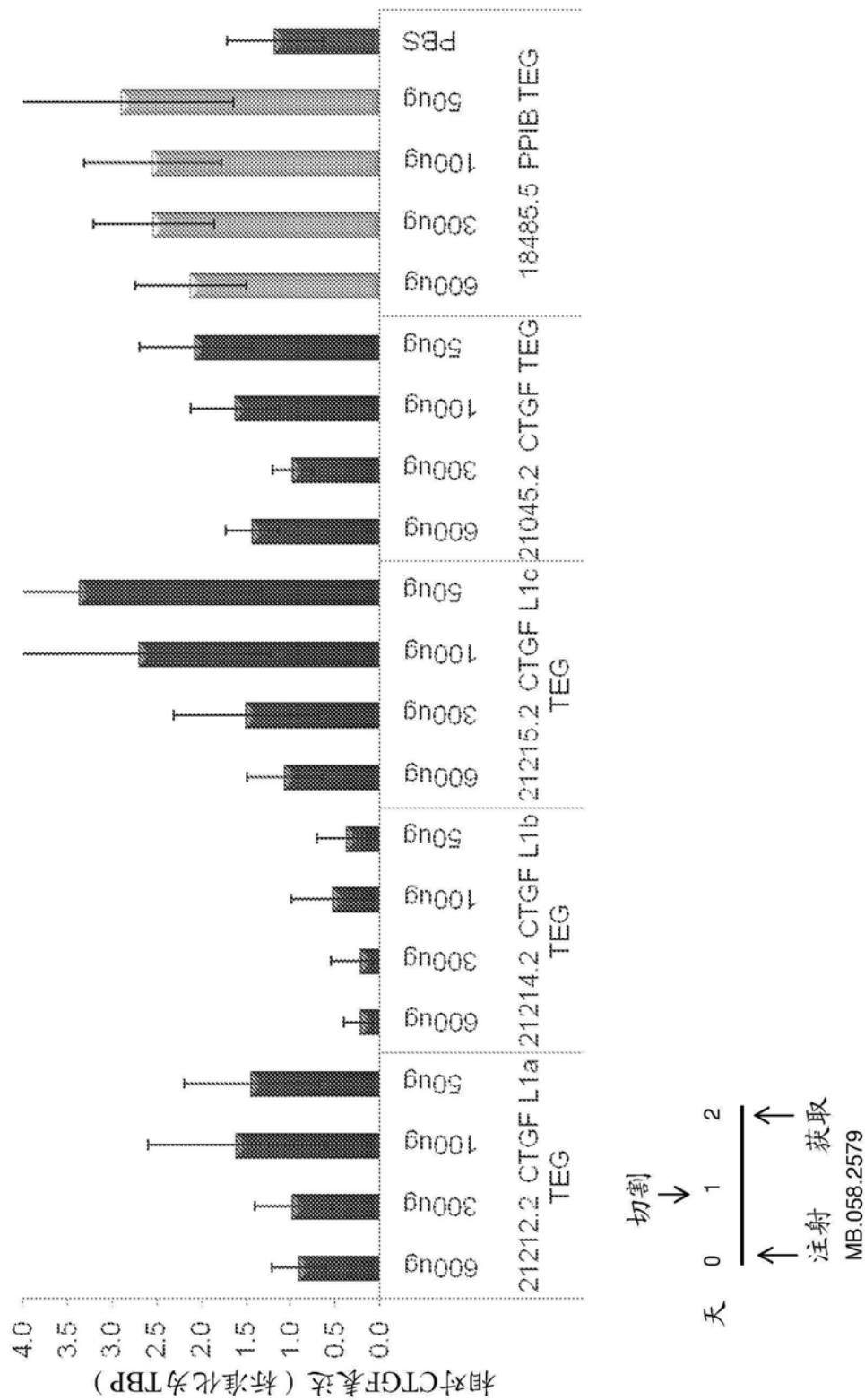


图40

利用CTGF L2靶标序列的处理导致CTGF mRNA沉默

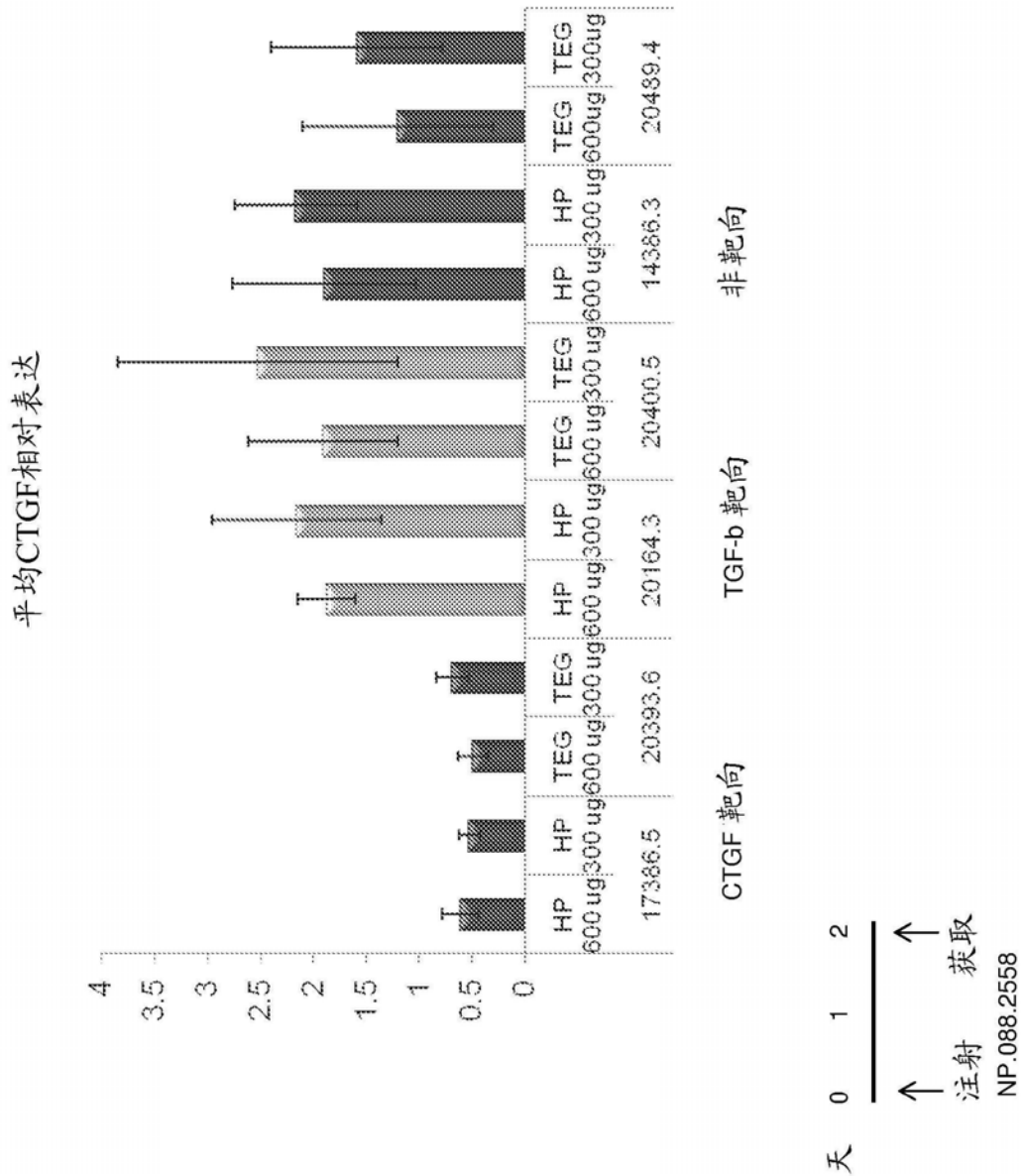


图41

两次皮内注射RXi-109之后的CTGF沉默

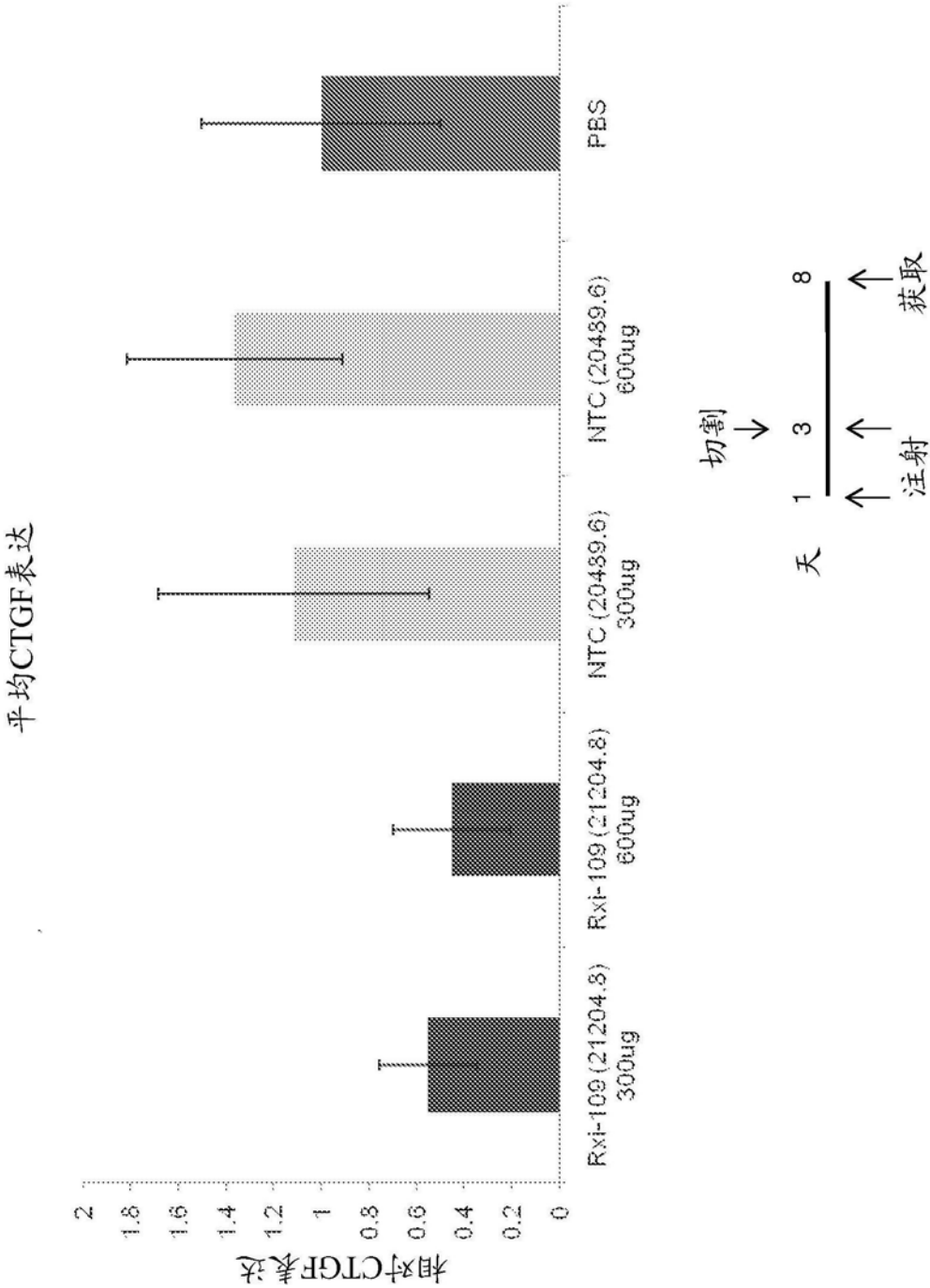


图42

CTGF L4的化学优化

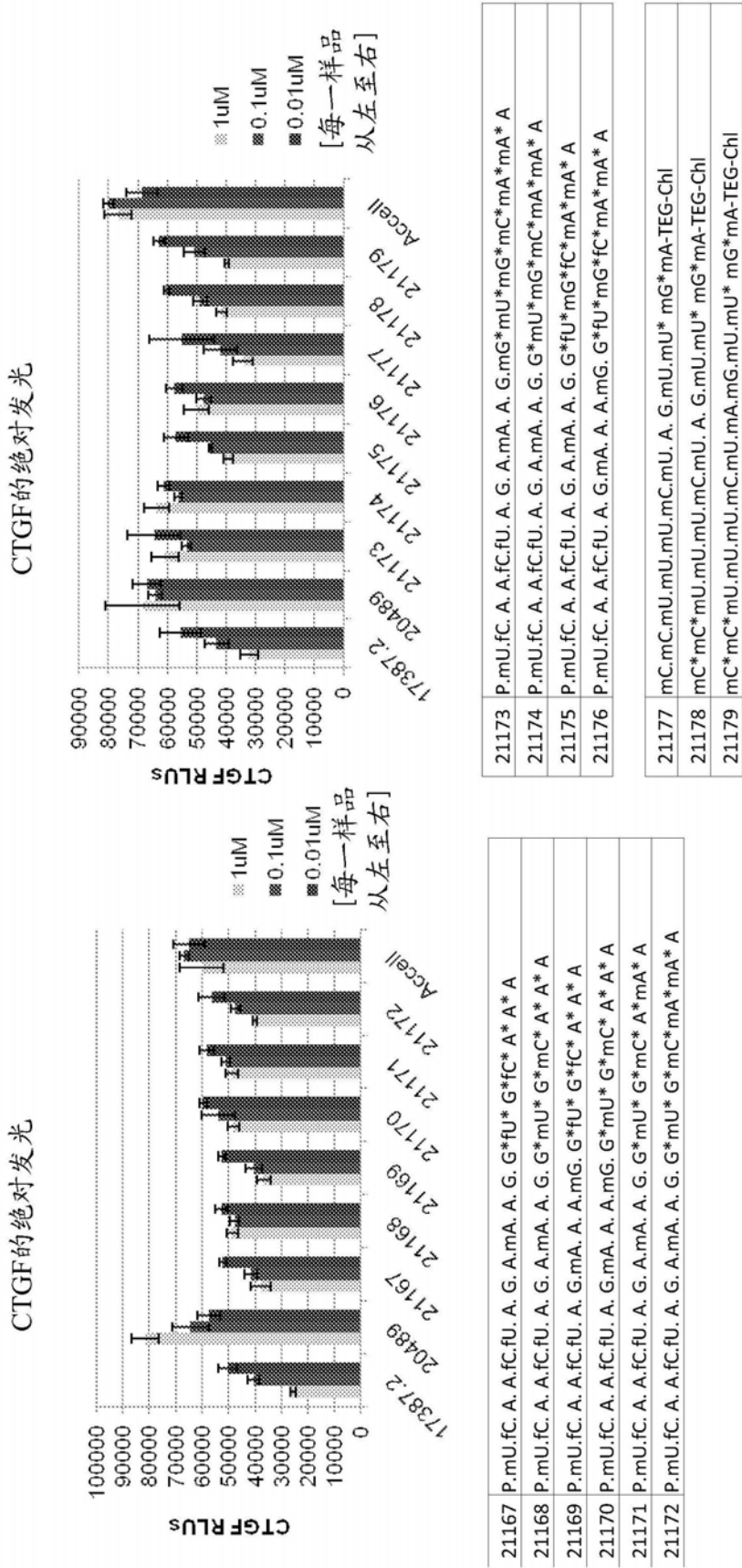
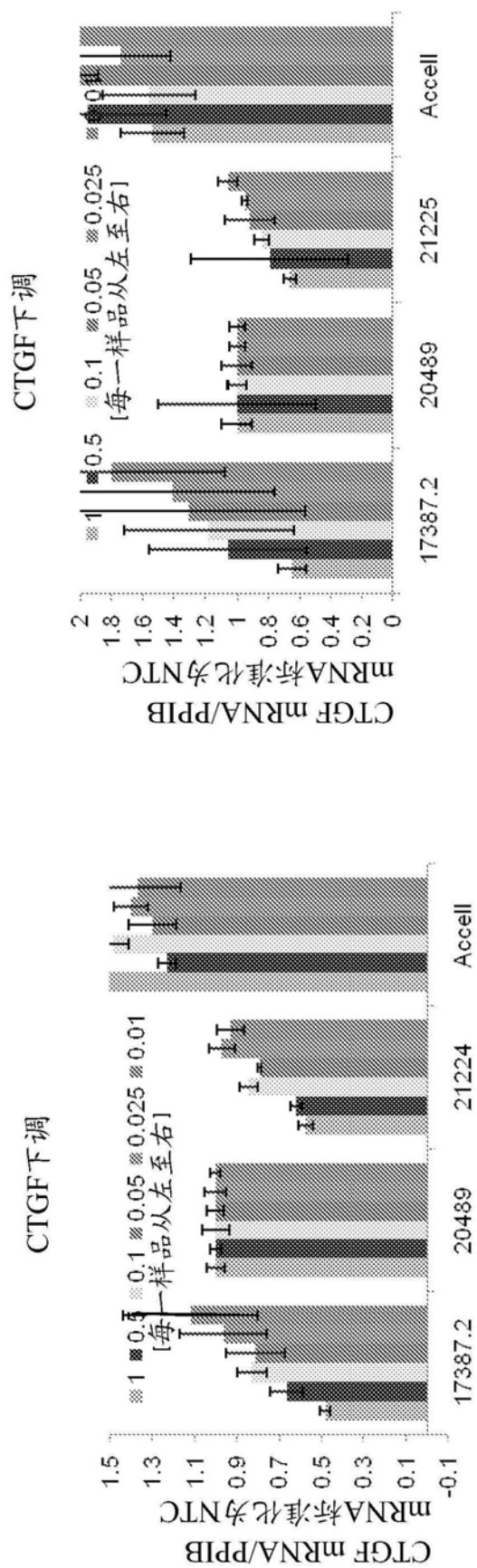


图45

CTGF L4的化学优化



21224	mC.mC.mU.mU.mC.mU. A. G.mU.mU* mG* mA-TEG-Chl P.mU.fc. A. A.fc.fU. A. G. mA. A. G. G*fU*mG*fc*mA* mA* A
21225	mC*mC*mU.mU.mC.mU. A. G.mU.mU* mG* mA-TEG-Chl P.mU.fc. A. A.fc.fU. A. G. mA. A. G. G*fU*mG*fc*mA* mA* A

图46

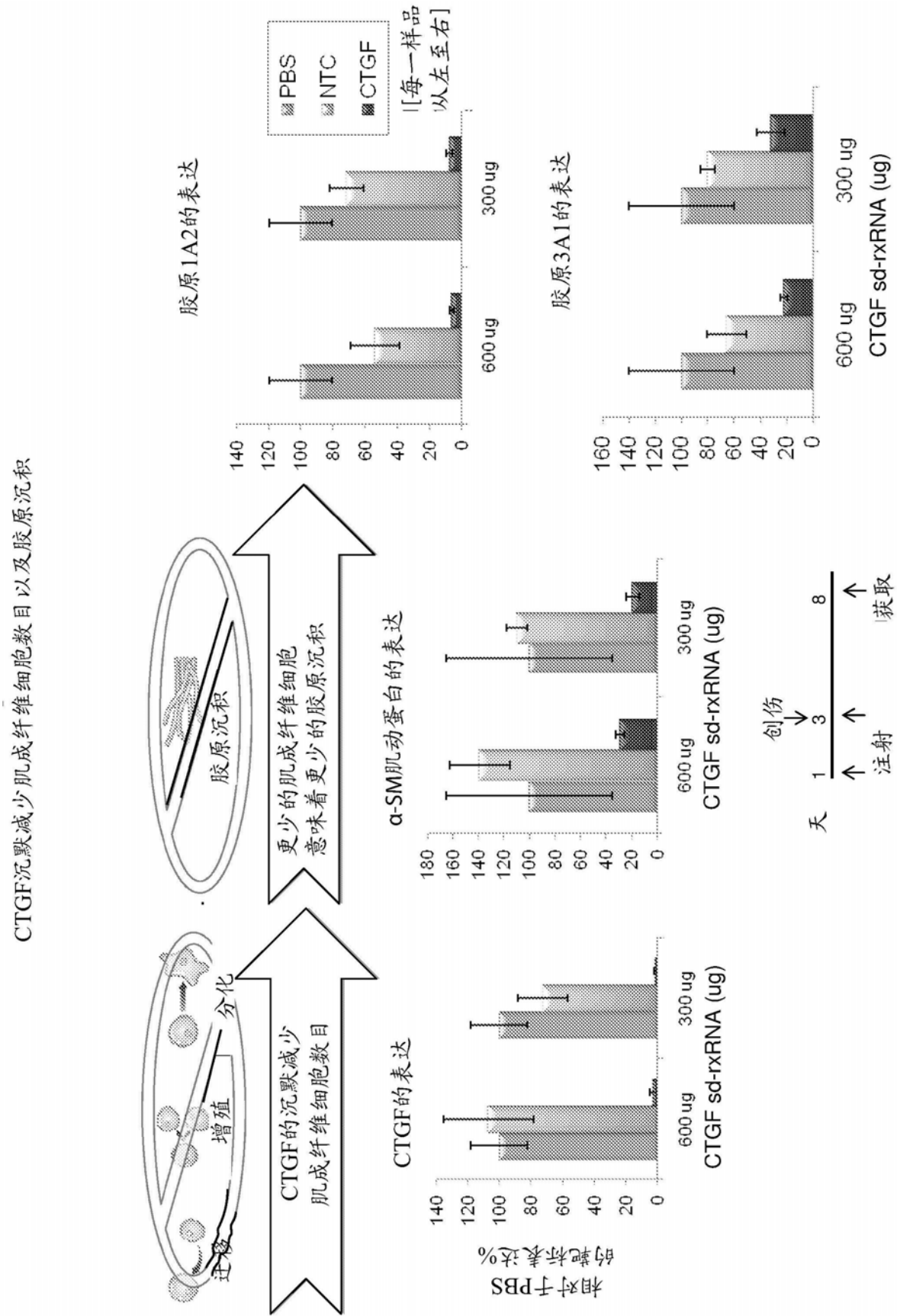


图47

Epistem: 创伤愈合的宏观测量

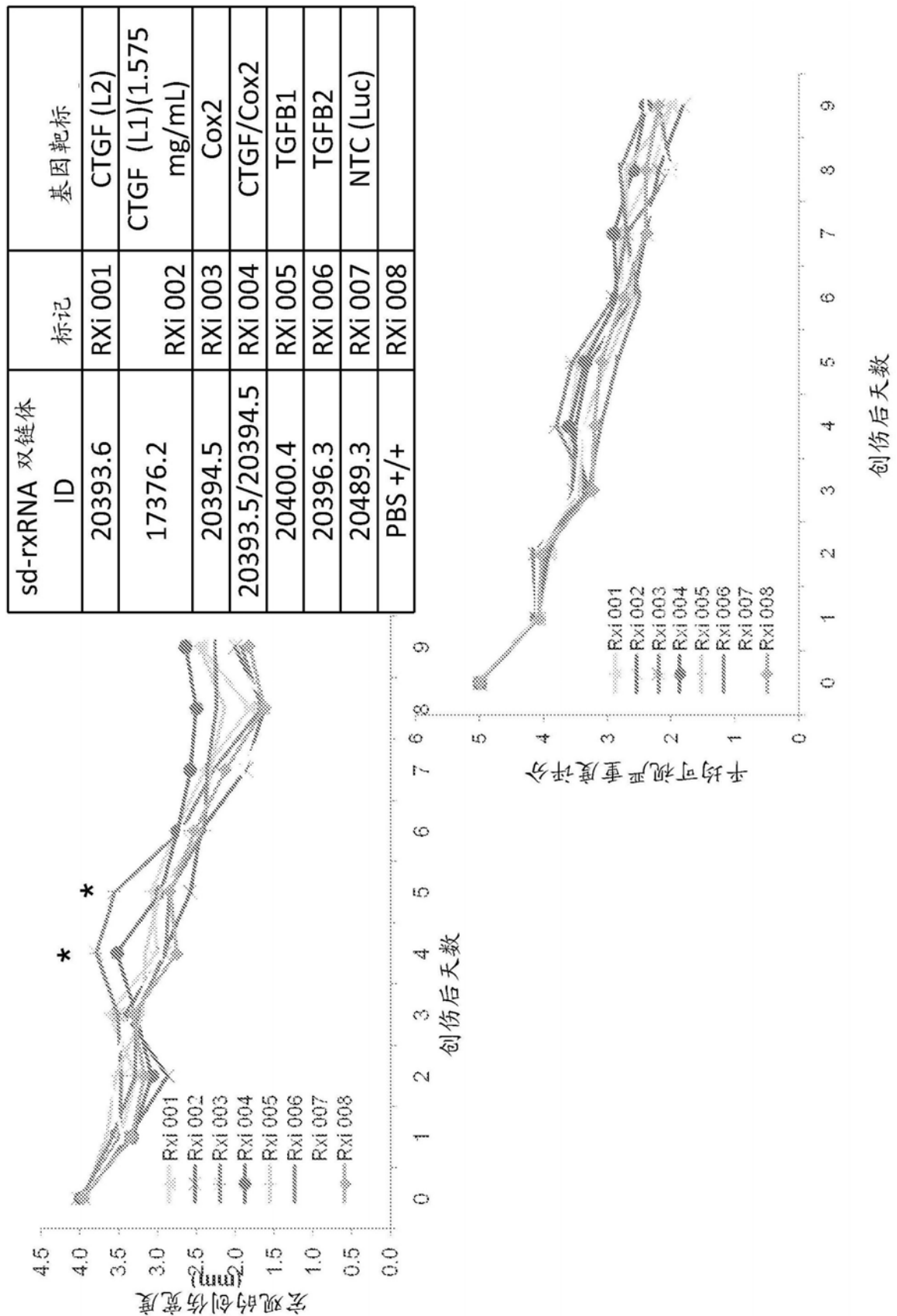
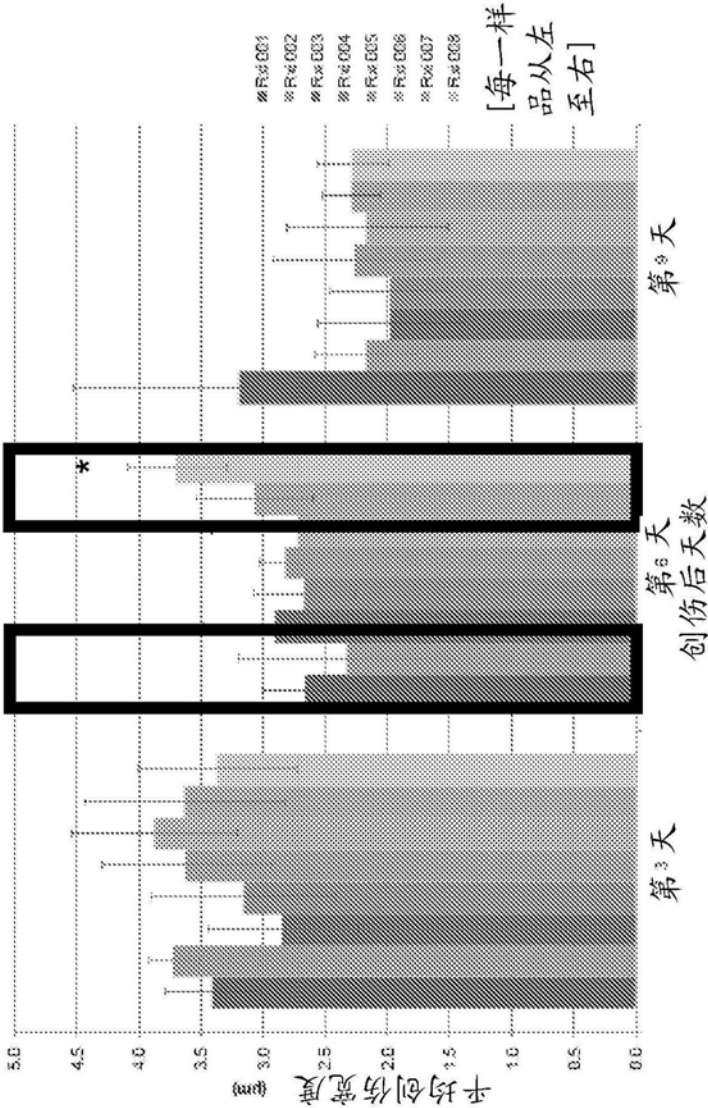


图48

Epistem: 微观的创伤宽度数据



sd-rxRNA 双链体 ID	标记	基因靶标
20393.6	RXi 001	CTGF
17376.2	RXi 002	CTGF (1.575 mg/mL)
20394.5	RXi 003	Cox2
20393.5/20394.5	RXi 004	CTGF/Cox2
20400.4	RXi 005	TGFB1
20396.3	RXi 006	TGFB2
20489.3	RXi 007	NTC (Luc)
PBS +/-	RXi 008	

图49

Epistem: 微观的创伤面积数据

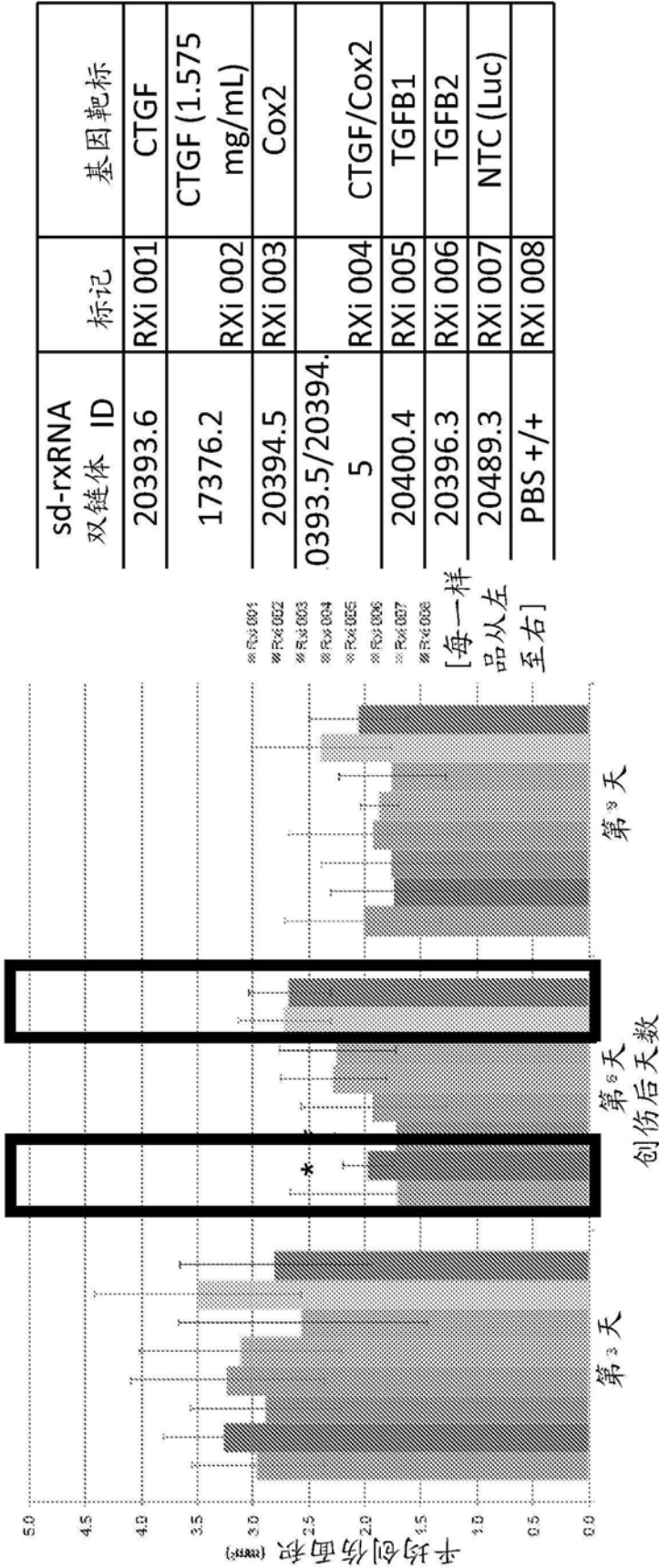
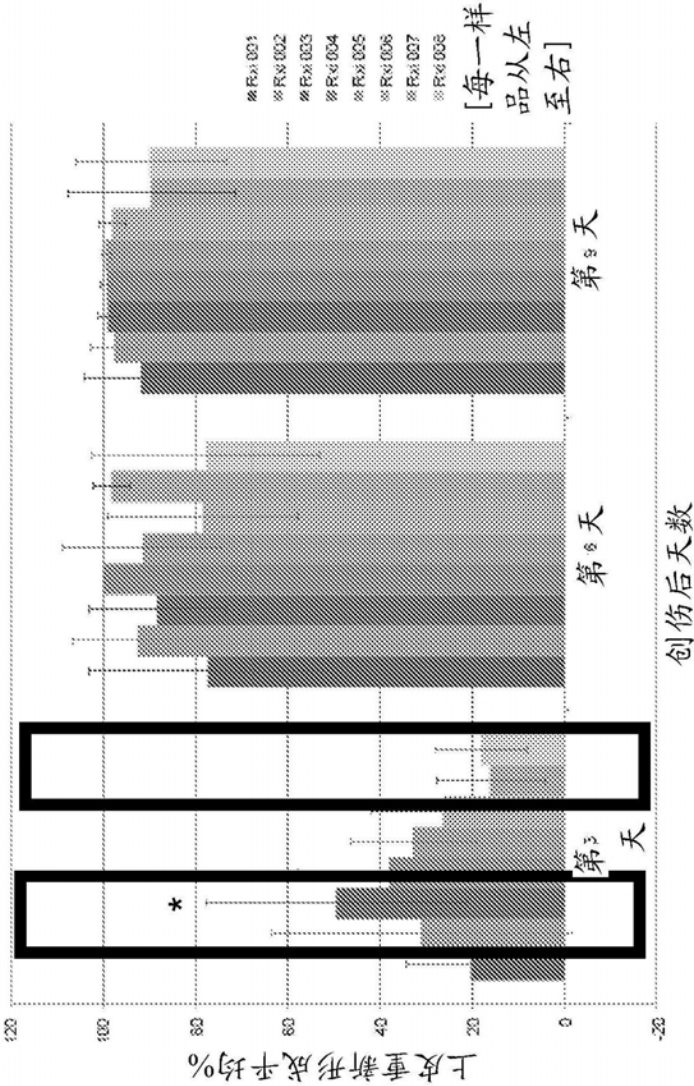


图50

Epistem: 微观的上皮重新形成数据



sd-rxRNA 双链体 ID	标记	基因靶标
20393.6	RXi 001	CTGF
17376.2	RXi 002	CTGF (1.575 mg/mL)
20394.5	RXi 003	Cox2
20393.5/20394. 5	RXi 004	CTGF/Cox2
20400.4	RXi 005	TGFB1
20396.3	RXi 006	TGFB2
20489.3	RXi 007	NTC (Luc)
PBS +/-	RXi 008	

图51

Epistem: CD 68 (巨噬细胞标记物) 免疫组织化学

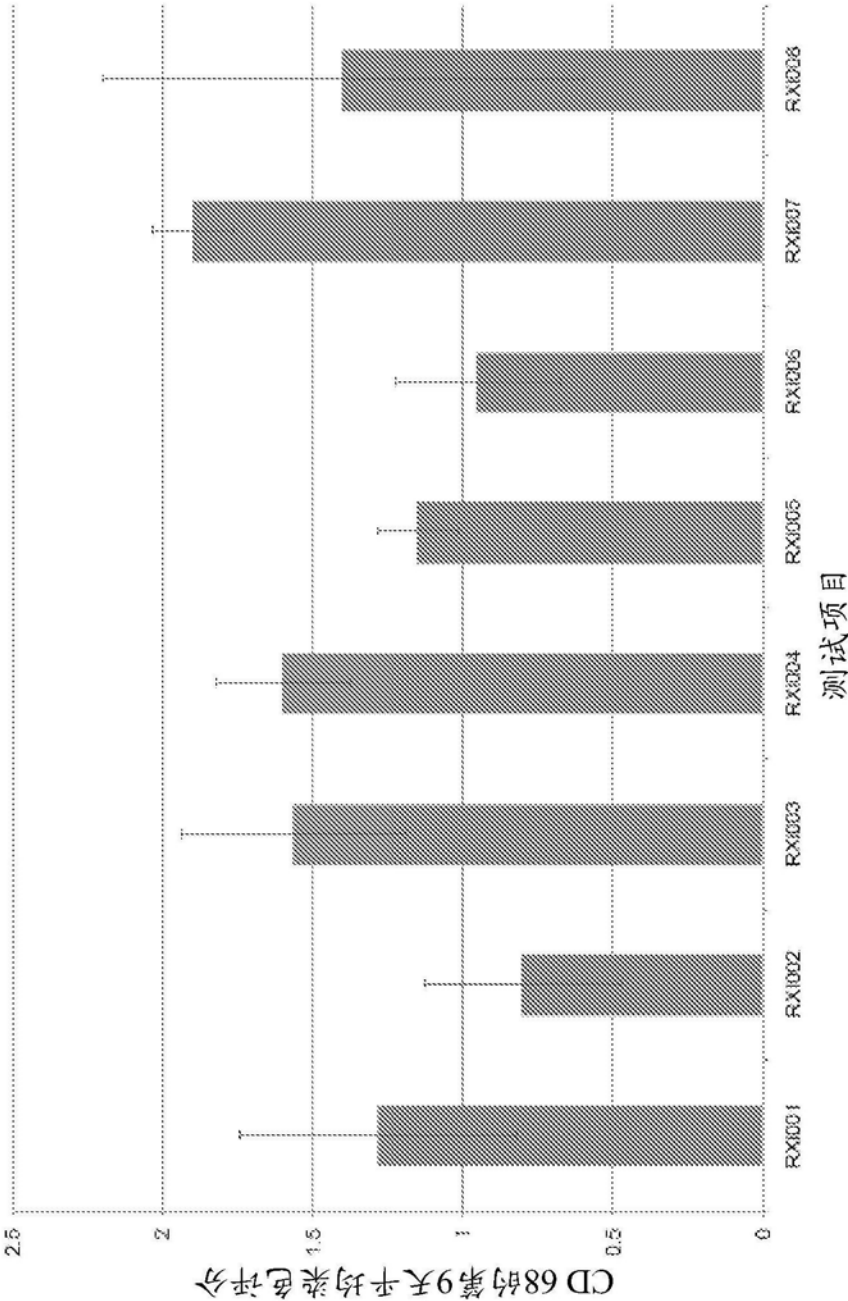


图53

CTGF前导在体外具有不同的毒性水平

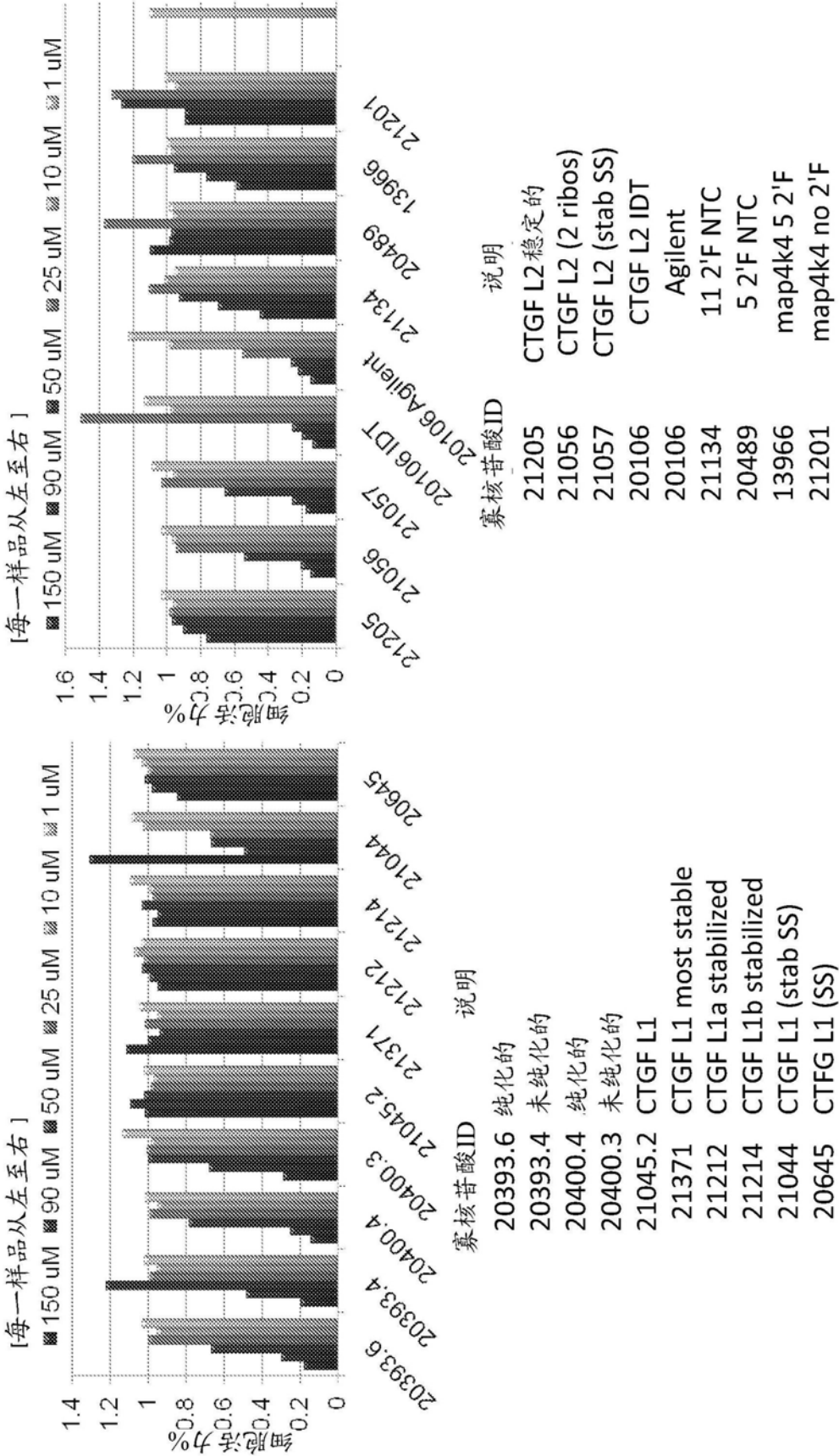


图54

RXI 109体外剂量按比例增加（寡核苷酸配制在PBS中）

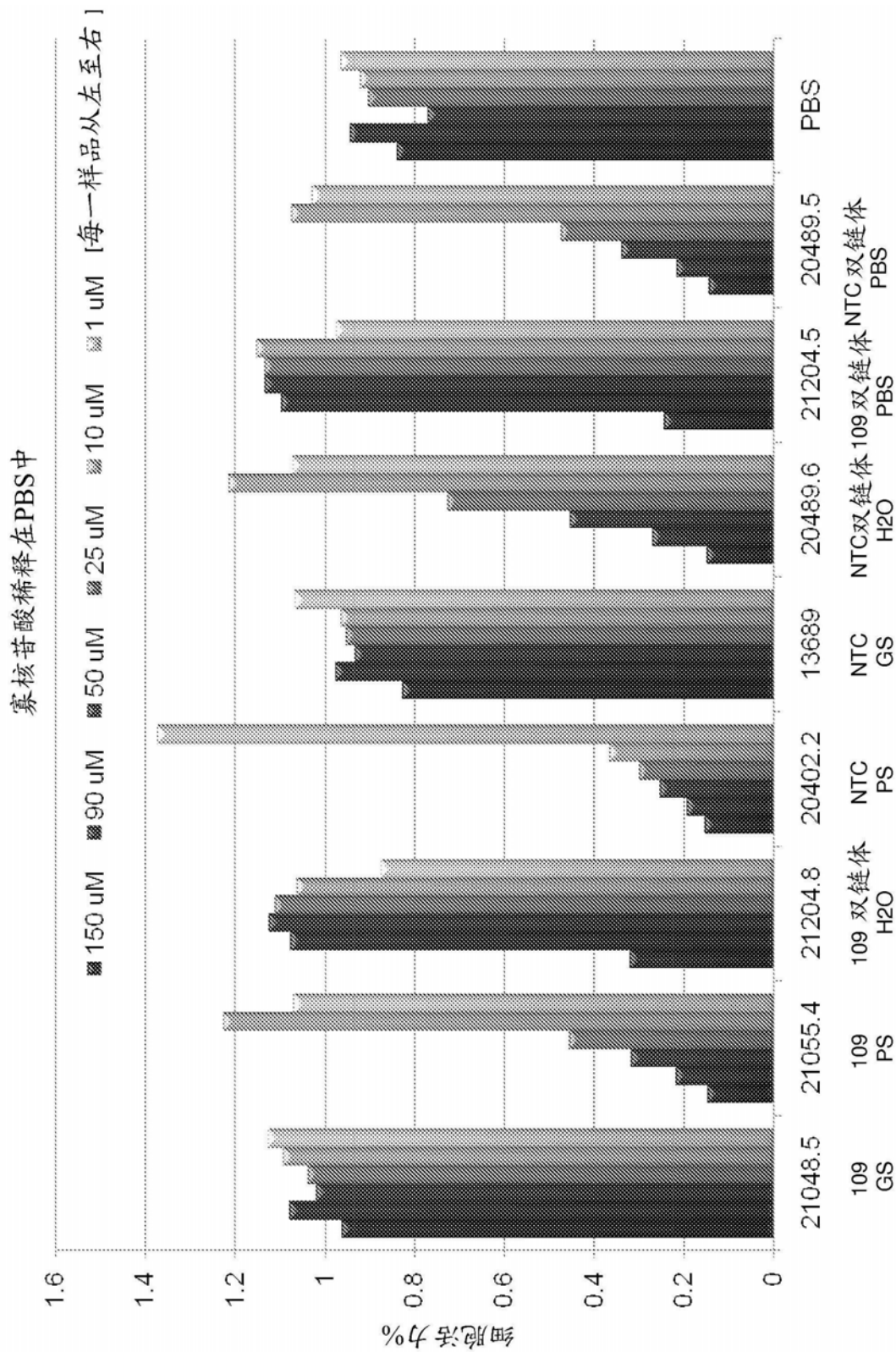
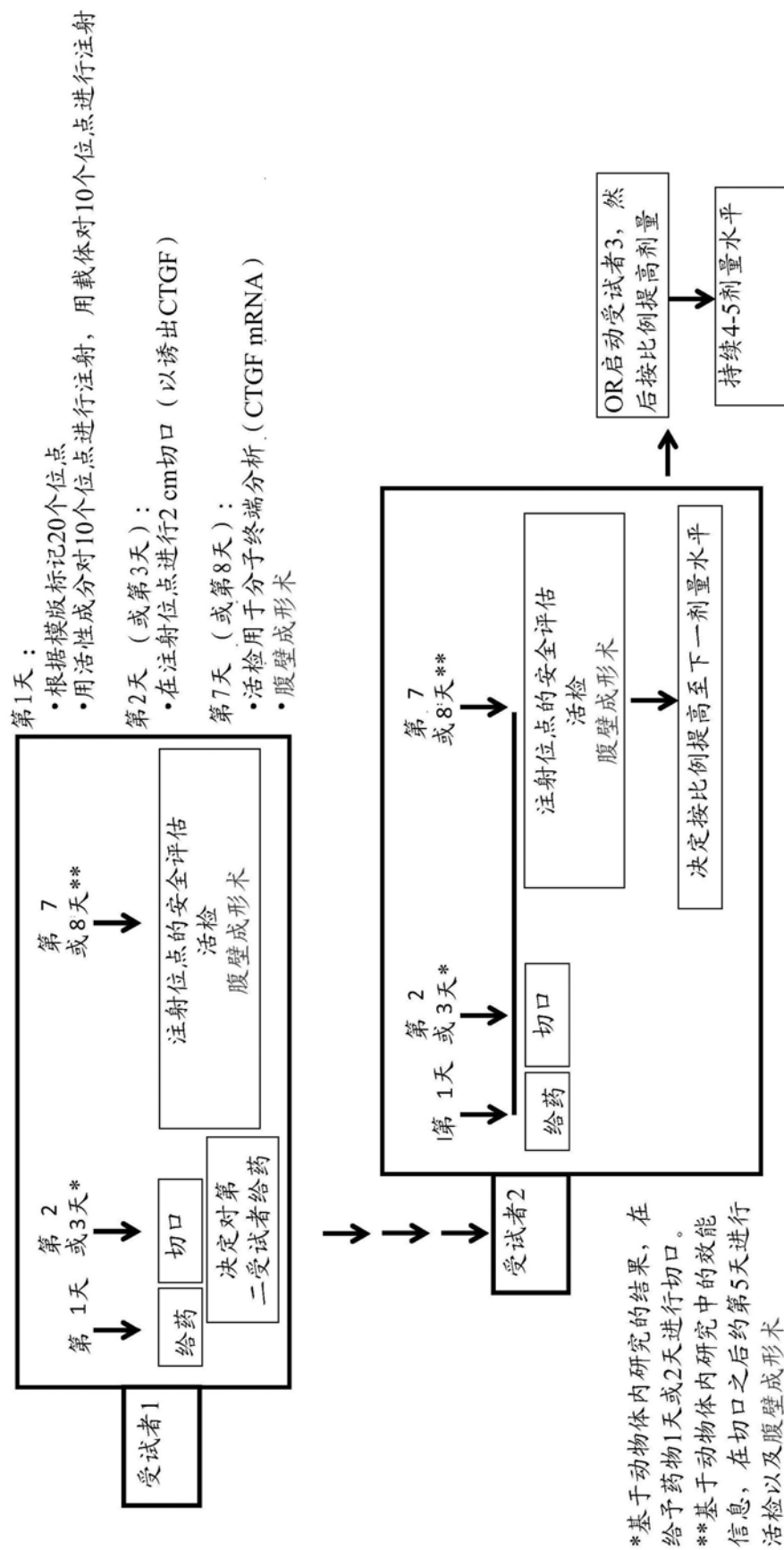


图55

阶段1/2; 部分A: 分次剂量, 单天提高剂量的临床试验



阶段1/2; 部分B: 分次剂量, 多天提高剂量的临床试验

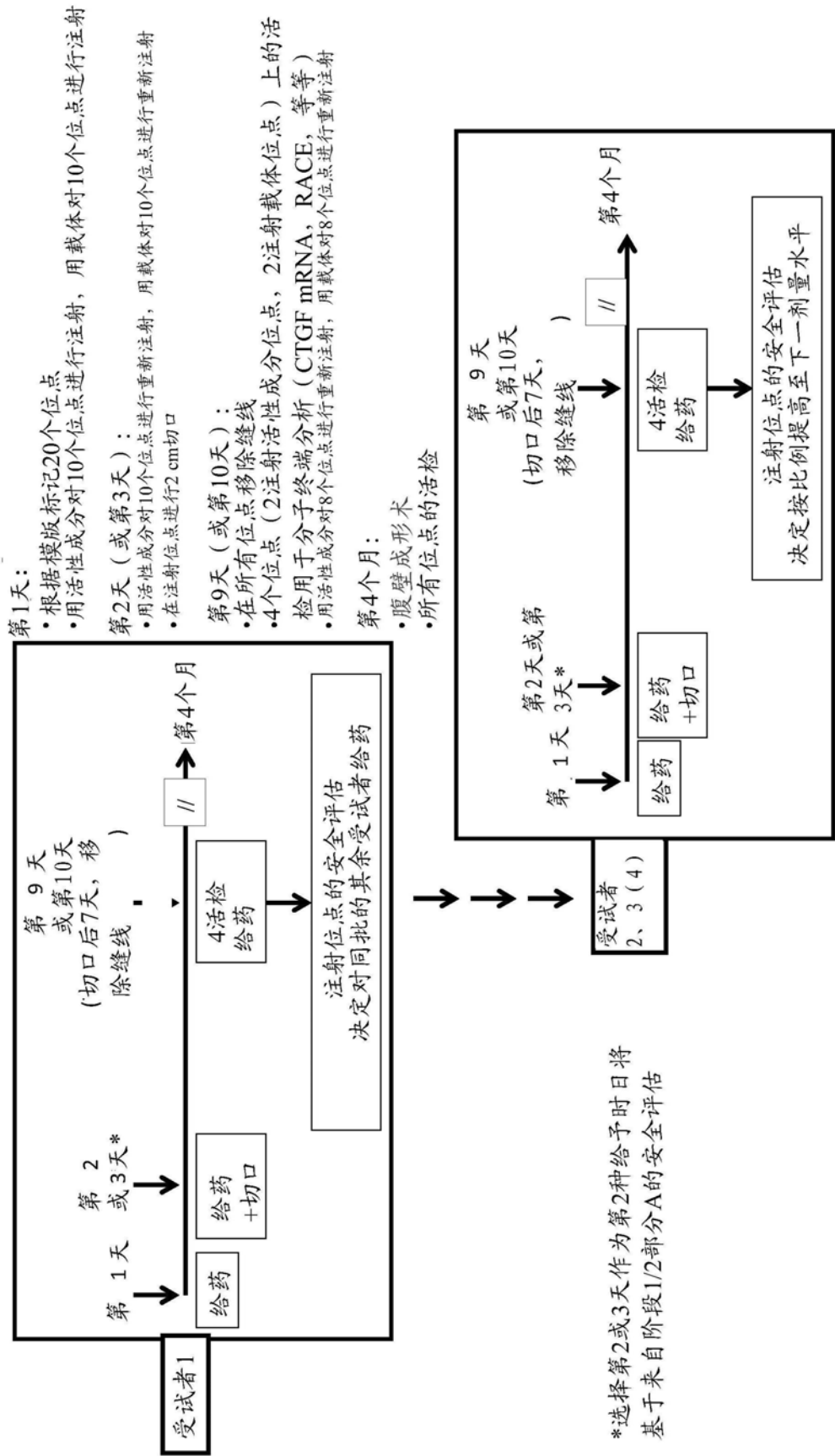


图57

全身性递送配制了类脂的sd-rxRNA之后的肝部沉默情况

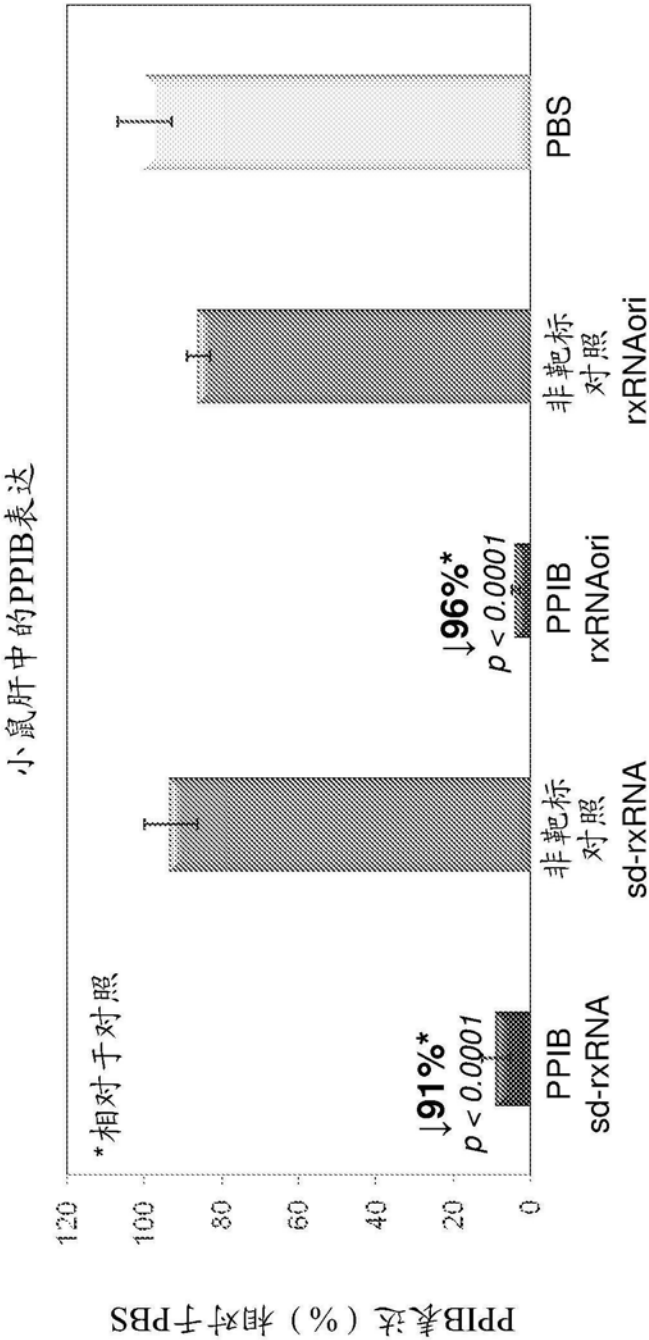
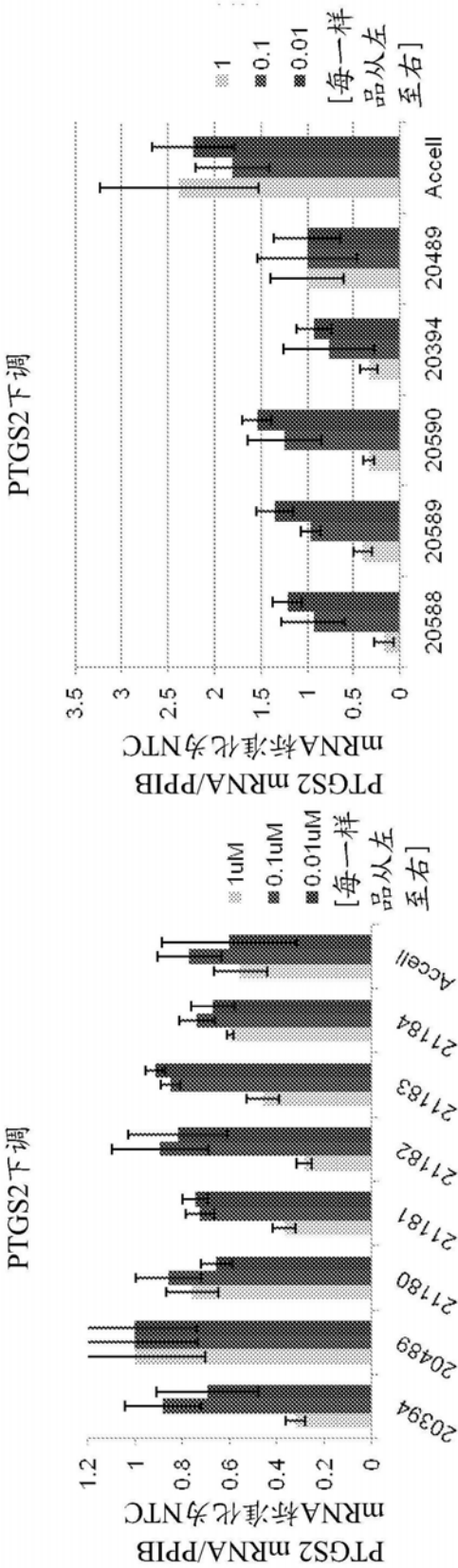


图58

PTGS2 L1的化学优化



21180	P.mU.fU.fc.A.mA.A.fU.G.fU.G.A.mU.mC*mU*G*G*A*mU*G
21181	P.mU.fU.fc.A.mA.A.fU.G.fU.G.A.fU.fc*fU*mG*mG*mA*fU*G
21182	G.A.mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G*mA*mA-TEG-Chl
21183	mG*mA*mU.mC.A.mC.A.mU.mU.mU.G*mA*mA-TEG-Chl
21184	mG*mA*mU.mC.mA.mC.mA.mU.mU.mU.mG*mA*mA-TEG-Chl

20588	P.mU.fU.fc.A.A.A.fU.G.fU.G.A.mU.mC*mU*G*G*A*mU*G
20589	P.mU.fU.fc.A.A.A.fU.G.fU.G.A.mU.fc*mU*G*G*A*fU*G
20590	P.mU.U.C.A.A.A.U.G.U.G.A.mU.mC*mU*G*G*A*mU*G

图59

PTGS2 L2的化学优化

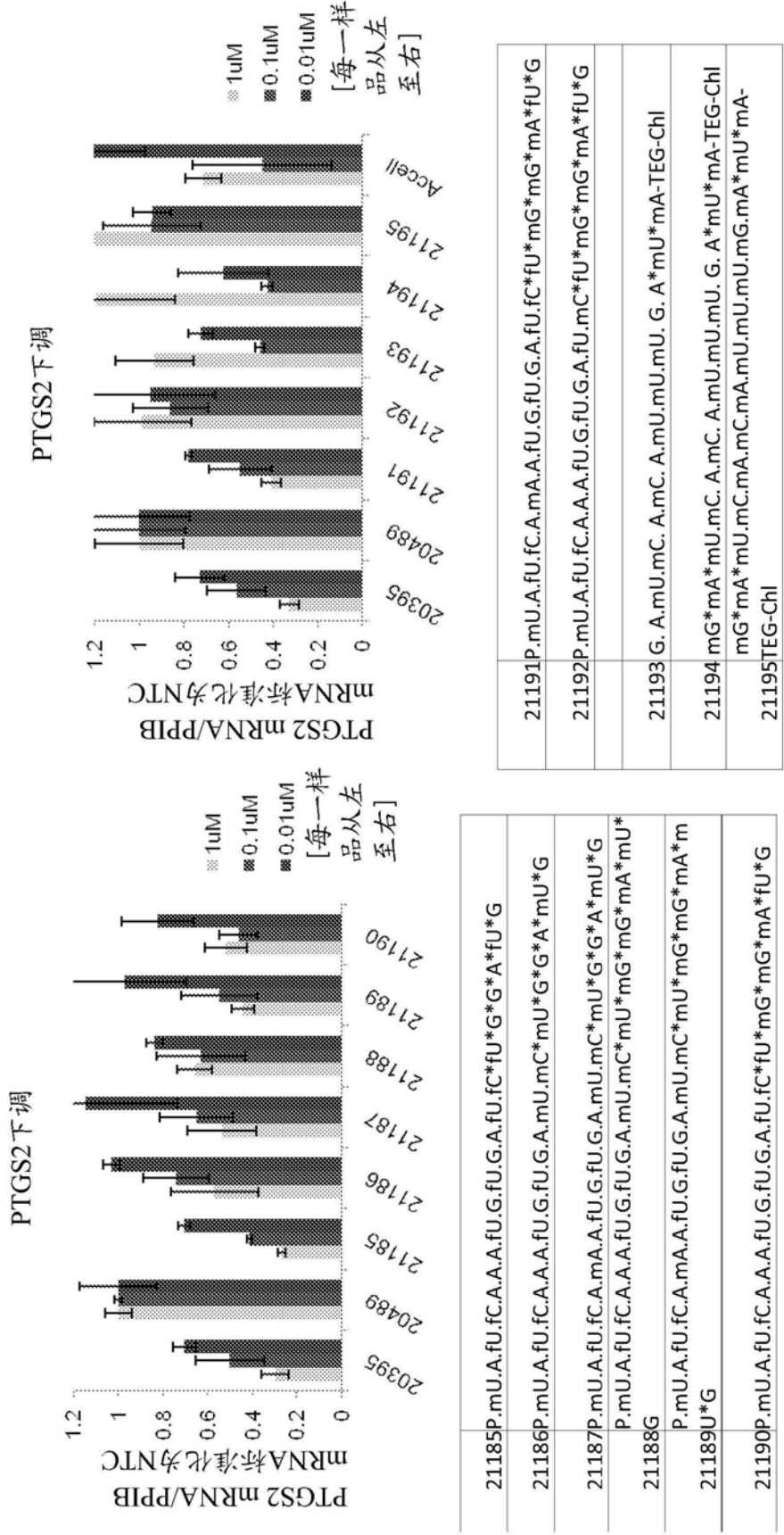


图60

hTGFB1 L1的化学优化

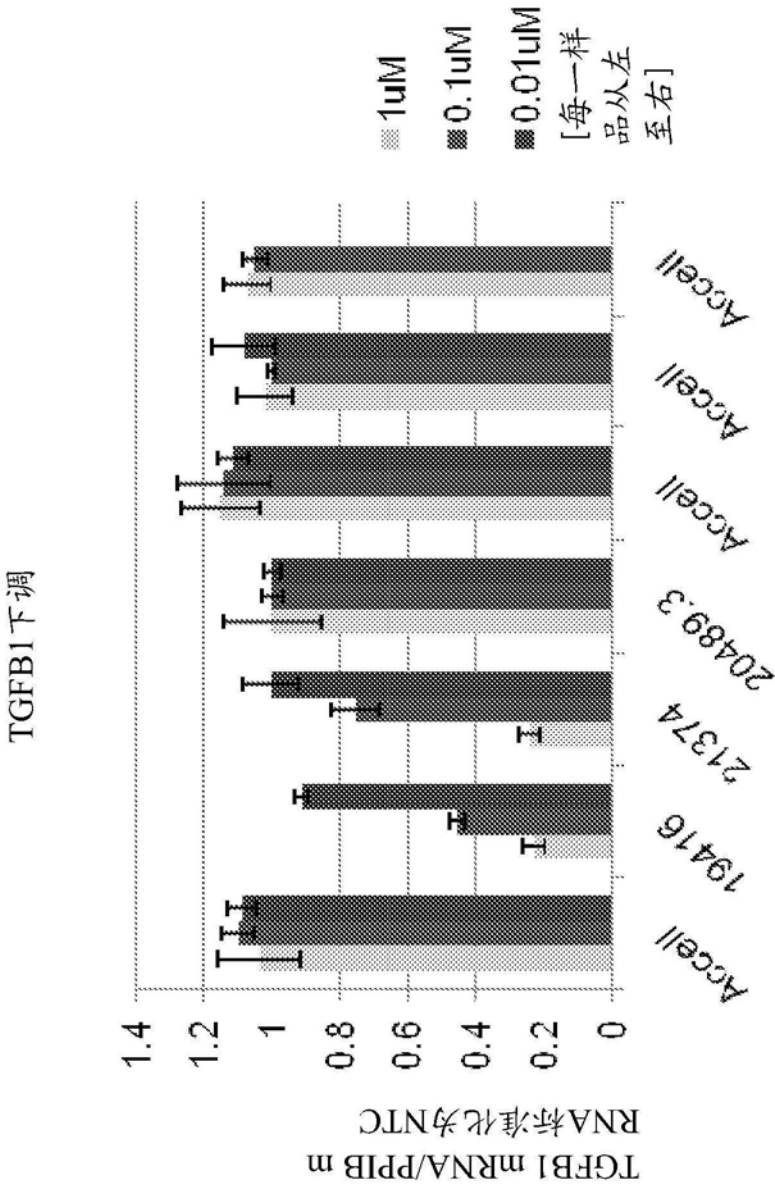


图62

21374

mC*mA*mC.mA.mG.mC.mA.mU.mA*mU*ma-TEG-Chl

P.mU.A.fU.A.fU.G.fc.fU.G.fU.mG*fU*ma*fc*mU*fc*U

hTGFB2 L1的化学优化

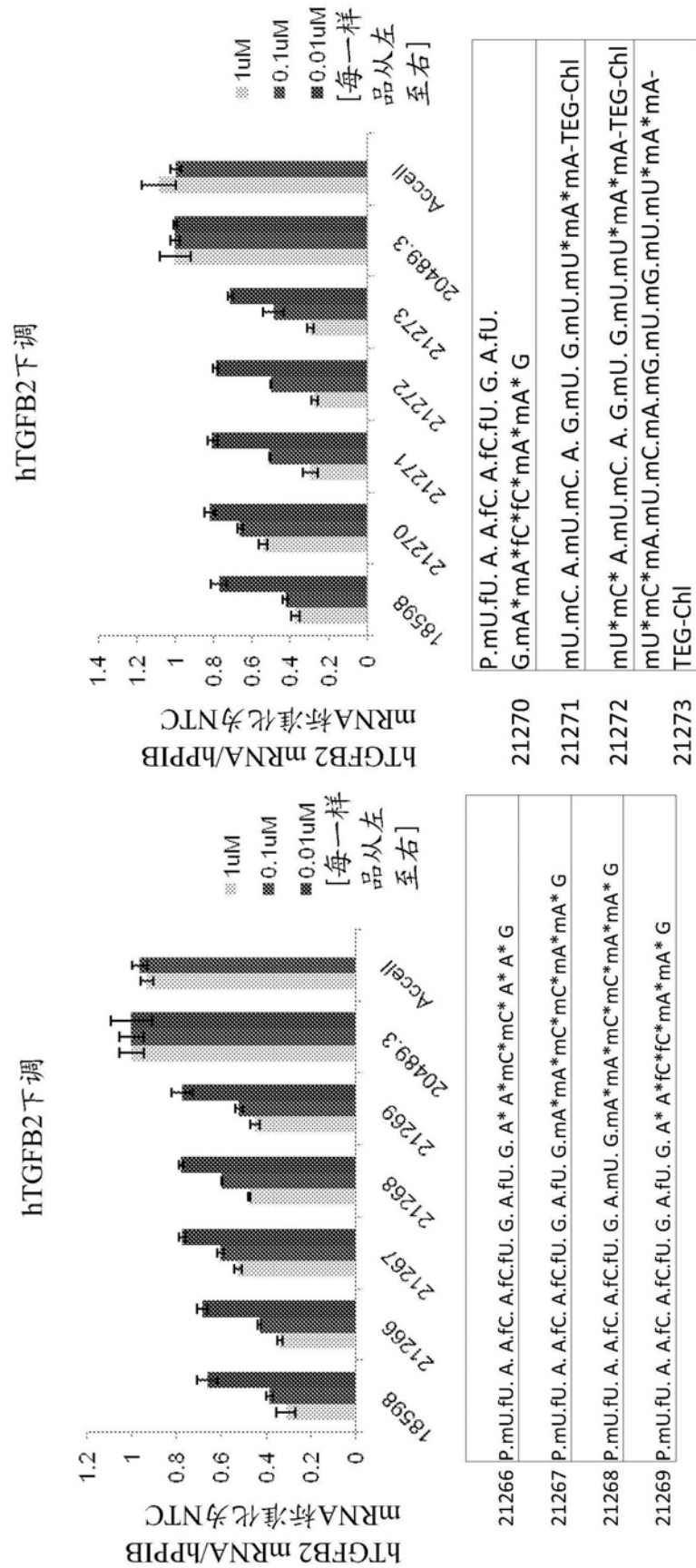


图63

优化的hTGFB2 sd-rxRNA具有活性

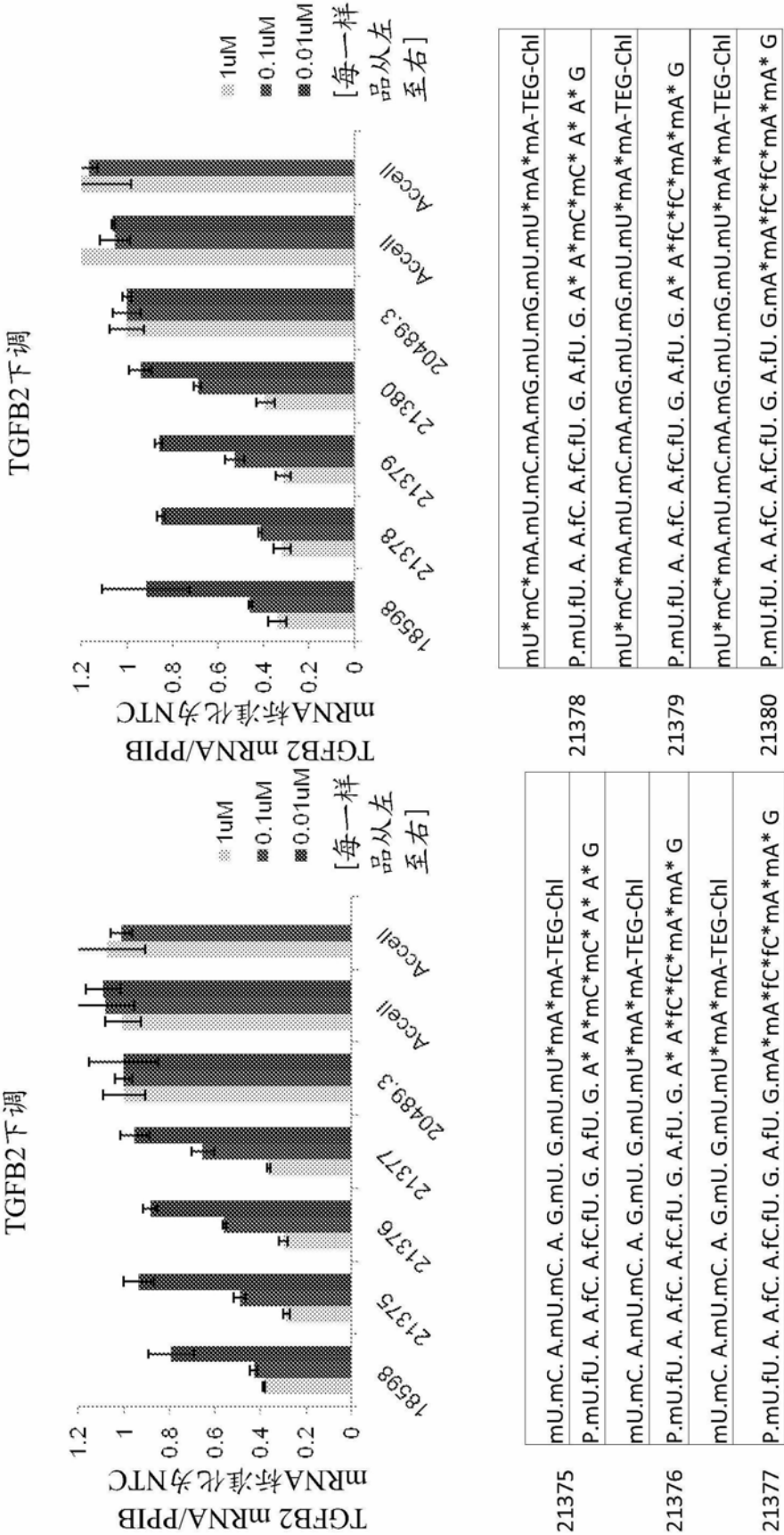


图64