

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 3 月 28 日 (28.03.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/061202 A1

(51) 国际专利分类号:

C12N 15/113 (2010.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 21/04* (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/119654

(22) 国际申请日: 2023 年 9 月 19 日 (19.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202211145875.1 2022年9月20日 (20.09.2022) CN

(71) 申请人: 北京福元医药股份有限公司(BEIJING WINSUNNY PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。

(72) 发明人: 王岩(WANG, Yan); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。黄河(HUANG, He); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。王书成(WANG, Shucheng); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。林国良(LIN, Guoliang); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。产运霞(CHAN, Yunxia); 中国北京市通州区通州工

业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。耿玉先(GENG, Yuxian); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。汪小君(WANG, Xiaojun); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。荣梅(RONG, Mei); 中国北京市通州区通州工业开发区广源东街8号, Beijing 101113 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙)(LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) **Title:** DOUBLE-STRANDED RIBONUCLEIC ACID FOR INHIBITING HMGB1 GENE EXPRESSION, AND MODIFIER, CONJUGATE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 用于抑制HMGB1基因表达的双链核糖核酸及其修饰物、缀合物和用途

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to a double-stranded ribonucleic acid (RNA) for inhibiting HMGB1 gene expression, and a modifier, conjugate and use thereof. Specifically, the present disclosure relates to a double-stranded RNA for inhibiting HMGB1 gene expression, a double-stranded RNA modifier, a double-stranded RNA conjugate, a pharmaceutical composition, a use, and a method for inhibiting intracellular HMGB1 gene expression. The double-stranded RNA provided by the present disclosure can be combined in cells to form an RNA-induced silencing complex (RISC), cuts mRNA transcribed by an HMGB1 gene, efficiently and specifically inhibits the expression of the HMGB1 gene, is used for treating HMGB1 gene-mediated diseases, and has important application prospects in clinical disease treatment.

(57) 摘要: 本公开涉及用于抑制HMGB1基因表达的双链核糖核酸及其修饰物、缀合物和用途。具体来说, 本公开涉及一种用于抑制HMGB1基因表达的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物、药物组合物和用途, 以及用于抑制细胞内HMGB1基因表达的方法。本公开提供的双链核糖核酸, 能够在细胞内结合形成RNA诱导沉默复合物(RISC), 切割HMGB1基因转录的mRNA, 高效、特异地抑制HMGB1基因的表达, 用于治疗HMGB1基因介导的疾病, 在临床疾病治疗中具有重要应用前景。

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

用于抑制 HMGB1 基因表达的双链核糖核酸及其修饰物、缀合物和用途

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体来说，本公开涉及一种用于抑制 HMGB1 基因表达的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物、药物组合物和用途，以及用于抑制细胞内 HMGB1 基因表达的方法。

背景技术

高迁移率族蛋白-1(high mobility group box-1, HMGB1)是一种高度保守的核蛋白，广泛分布在哺乳动物细胞中。近年来研究发现，感染和炎症进程中，活化的单核巨噬细胞或坏死细胞等可以释放大量的HMGB1，可通过TLR4等受体诱导产生TNF-alpha和IL-6等促炎症因子。在NASH疾病中，胰岛素抵抗使血液中游离脂肪酸的浓度增高并且导致肝脏部位大量脂质沉积，使得肝巨噬细胞受损，受损伤的肝巨噬细胞释放大量HMGB1以及其他细胞因子和趋化因子。此外，肝巨噬细胞释放的细胞因子及趋化因子也会招募并激活大量骨髓来源的巨噬细胞至肝内，这些被激活的骨髓来源的巨噬细胞会释放更多的HMGB1和趋化因子，并招募更多的巨噬细胞于肝内，形成一个恶性循环。激活的巨噬细胞不仅会释放促进疾病进展的细胞因子，而且其表面还表达巨噬细胞激活的标志物，例如CD163和甘露糖受体。作为重要的炎症因子，HMGB1不但参与多种疾病如脓毒症、关节炎、结肠炎和急性肺损伤等疾病晚期炎症反应，HMGB1还在肿瘤（例如结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等）演变过程中也扮演重要角色，在恶性肿瘤演变进展过程中，HMGB1可通过抑制细胞凋亡、激活增殖信号、促发细胞外基质降解、发挥趋化因子作用、增加细胞运动、诱导肿瘤血管生成等机制，最终导致肿瘤的恶性转化和不可控性生长，促进肿瘤进展。

本发明旨在提供用于抑制HMGB1基因表达的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物、药物组合物和用途，以及用于抑制细胞内HMGB1基因表达的方法，能够影响RNA诱导的沉默复合体（RISC）介导的HMGB1基因的RNA转录物的切割，从而可以抑制HMGB1基因的表达，实现治疗诸如非酒精性脂肪性肝炎（NASH肝炎）等肝胆疾病；脓毒症；关节炎；结肠炎；急性肺损伤；以及结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等癌症以及动脉粥样硬化等疾病的目的。

发明内容

发明要解决的问题

鉴于现有技术中存在的问题，例如，需要开发更多 HMGB1 抑制剂，用于治疗包括非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、动脉粥样硬化等疾病在内的 HMGB1 相关疾病。本公开旨在提供一系列用于抑制 HMGB1 基因表达的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物及药物组合物，能够抑制 HMGB1 基因表达，在临床疾病治疗中具有重要应用前景。

用于解决问题的方案

[1] 一种双链核糖核酸，所述双链核糖核酸包括正义链和反义链，所述正义链与所述反义链互补和/或基本上反向互补形成所述双链核糖核酸的双链区；

其中，所述正义链包含与靶标序列中至少15个连续核苷酸的差异不超过3个核苷酸的

序列A,所述反义链包含与靶标序列中至少15个连续核苷酸的反向互补序列的差异不超过3个核苷酸的序列B;

所述靶标序列选自如SEQ ID NO:1~16、SEQ ID NO:560-567任一项所示的核苷酸序列。

[2] 根据[1]所述的双链核糖核酸,其中,所述靶标序列选自如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列,所述正义链包含如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中至少15个连续核苷酸组成的序列A,所述反义链包含如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中至少15个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。

[3] 根据[1]或[2]所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链由15-28个核苷酸组成,优选19-25个核苷酸,更优选19-23个核苷酸,更优选19、21或23个核苷酸。

[4] 根据[3]所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链的核苷酸序列与SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中的15-28个连续核苷酸组成的序列相比差异不超过1个核苷酸的序列A,优选19-25个连续核苷酸,更优选19-23个连续核苷酸,更优选19、21或23个核苷酸。

[5] 根据[1]-[4]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述反义链由15-28个核苷酸组成,优选19-25个核苷酸,更优选19-23个核苷酸,更优选19、21或23个核苷酸。

[6] 根据[5]所述的双链核糖核酸,其中,所述反义链的核苷酸序列是与SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中的15-28个连续核苷酸组成的序列的反向互补序列相比差异不超过1个核苷酸的序列B,优选19-25个连续核苷酸,更优选19-23个连续核苷酸,更优选19、21或23个核苷酸。

[7] 根据[1]-[6]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述双链区的长度为15-25个核苷酸,优选19-23个核苷酸,更优选19-21个核苷酸,更优选19、21或23个核苷酸。

[8] 根据[1]-[7]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区,且所述正义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸,所述反义链的3'末端形成平末端;或者,

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区,且所述反义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸,所述正义链的3'末端形成平末端;或者,

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区,且所述正义链与所述反义链的3'末端均具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸;或者,

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区,且所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

[9] 根据[1]-[8]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链与所述反义链选自如下组合:

1)所述正义链包含如SEQ ID NO:69所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:179所示的核苷酸序列;

2)所述正义链包含如SEQ ID NO:70所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:180所示的核苷酸序列;

3)所述正义链包含如SEQ ID NO:71所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:181所示的核苷酸序列;

4)所述正义链包含如SEQ ID NO:72所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:182所示的核苷酸序列;

5)所述正义链包含如SEQ ID NO:73所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:183所示的核苷酸序列;

6)所述正义链包含如SEQ ID NO:74所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:184所示的核苷酸序列;

7)所述正义链包含如SEQ ID NO:75所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:185所示的核苷酸序列;

8)所述正义链包含如SEQ ID NO:76所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:186所示的核苷酸序列;

9)所述正义链包含如SEQ ID NO:77所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:187所示的核苷酸序列;

10)所述正义链包含如SEQ ID NO:78所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:188所示的核苷酸序列;

11)所述正义链包含如SEQ ID NO:79所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:189所示的核苷酸序列;

12)所述正义链包含如SEQ ID NO:80所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:190所示的核苷酸序列;

13)所述正义链包含如SEQ ID NO:81所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:191所示的核苷酸序列;

14)所述正义链包含如SEQ ID NO:82所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:192所示的核苷酸序列;

15)所述正义链包含如SEQ ID NO:83所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:193所示的核苷酸序列;

16)所述正义链包含如SEQ ID NO:84所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:194所示的核苷酸序列;

17)所述正义链包含如SEQ ID NO:85所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:195所示的核苷酸序列;

18)所述正义链包含如SEQ ID NO:86所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:196所示的核苷酸序列;

19)所述正义链包含如SEQ ID NO:87所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:197所示的核苷酸序列;

20)所述正义链包含如SEQ ID NO:88所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:198所示的核苷酸序列;

21)所述正义链包含如SEQ ID NO:89所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:199所示的核苷酸序列;

22)所述正义链包含如SEQ ID NO:90所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:200所示的核苷酸序列;

23)所述正义链包含如SEQ ID NO:91所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:201所示的核苷酸序列;

24)所述正义链包含如SEQ ID NO:92所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:202所示的核苷酸序列;

25)所述正义链包含如SEQ ID NO:93所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:203所示的核苷酸序列;

26)所述正义链包含如SEQ ID NO:94所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:204所示的核苷酸序列;

27)所述正义链包含如SEQ ID NO:95所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:205所示的核苷酸序列;

28)所述正义链包含如SEQ ID NO:96所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:206所示的核苷酸序列;

29)所述正义链包含如SEQ ID NO:97所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:207所示的核苷酸序列;

30)所述正义链包含如SEQ ID NO:98所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:208所示的核苷酸序列;

5 31)所述正义链包含如SEQ ID NO:99所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:209所示的核苷酸序列;

32)所述正义链包含如SEQ ID NO:100所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:210所示的核苷酸序列;

10 33)所述正义链包含如SEQ ID NO:101所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:211所示的核苷酸序列;

34)所述正义链包含如SEQ ID NO:102所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:212所示的核苷酸序列;

35)所述正义链包含如SEQ ID NO:103所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:213所示的核苷酸序列;

15 36)所述正义链包含如SEQ ID NO:104所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:214所示的核苷酸序列;

37)所述正义链包含如SEQ ID NO:105所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:215所示的核苷酸序列;

20 38)所述正义链包含如SEQ ID NO:106所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:216所示的核苷酸序列;

39)所述正义链包含如SEQ ID NO:107所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:217所示的核苷酸序列;

40)所述正义链包含如SEQ ID NO:108所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:218所示的核苷酸序列;

25 41)所述正义链包含如SEQ ID NO:109所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:219所示的核苷酸序列;

42)所述正义链包含如SEQ ID NO:110所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:220所示的核苷酸序列;

30 43)所述正义链包含如SEQ ID NO:111所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:221所示的核苷酸序列;

44)所述正义链包含如SEQ ID NO:112所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:222所示的核苷酸序列;

45)所述正义链包含如SEQ ID NO:113所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:223所示的核苷酸序列;

35 46)所述正义链包含如SEQ ID NO:114所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:224所示的核苷酸序列;

47)所述正义链包含如SEQ ID NO:115所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:225所示的核苷酸序列;

40 48)所述正义链包含如SEQ ID NO:116所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:226所示的核苷酸序列;

49)所述正义链包含如SEQ ID NO:117所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:227所示的核苷酸序列;

50)所述正义链包含如SEQ ID NO:118所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:228所示的核苷酸序列;

45 51)所述正义链包含如SEQ ID NO:119所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:229所示的核苷酸序列;

52)所述正义链包含如SEQ ID NO:120所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:230所示的核苷酸序列;

53)所述正义链包含如SEQ ID NO:121所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:231所示的核苷酸序列;

54)所述正义链包含如SEQ ID NO:122所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:232所示的核苷酸序列;

55)所述正义链包含如SEQ ID NO:123所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:233所示的核苷酸序列;

56)所述正义链包含如SEQ ID NO:124所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:234所示的核苷酸序列;

57)所述正义链包含如SEQ ID NO:125所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:235所示的核苷酸序列;

58)所述正义链包含如SEQ ID NO:126所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:236所示的核苷酸序列;

59)所述正义链包含如SEQ ID NO:127所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:237所示的核苷酸序列;

60)所述正义链包含如SEQ ID NO:128所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:238所示的核苷酸序列;

61)所述正义链包含如SEQ ID NO:129所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:239所示的核苷酸序列;

62)所述正义链包含如SEQ ID NO:130所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:240所示的核苷酸序列;

63)所述正义链包含如SEQ ID NO:131所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:241所示的核苷酸序列;

64)所述正义链包含如SEQ ID NO:132所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:242所示的核苷酸序列;

65)所述正义链包含如SEQ ID NO:133所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:243所示的核苷酸序列;

66)所述正义链包含如SEQ ID NO:134所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:244所示的核苷酸序列;

67)所述正义链包含如SEQ ID NO:135所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:245所示的核苷酸序列;

68)所述正义链包含如SEQ ID NO:136所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:246所示的核苷酸序列;

69)所述正义链包含如SEQ ID NO:137所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:247所示的核苷酸序列;

70)所述正义链包含如SEQ ID NO:138所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:248所示的核苷酸序列;

71)所述正义链包含如SEQ ID NO:139所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:249所示的核苷酸序列;

72)所述正义链包含如SEQ ID NO:140所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:250所示的核苷酸序列;

73)所述正义链包含如SEQ ID NO:141所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:251所示的核苷酸序列;

74)所述正义链包含如SEQ ID NO:142所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:252所示的核苷酸序列;

75)所述正义链包含如SEQ ID NO:143所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:253所示的核苷酸序列;

5 76)所述正义链包含如SEQ ID NO:144所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:254所示的核苷酸序列;

77)所述正义链包含如SEQ ID NO:145所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:255所示的核苷酸序列;

10 78)所述正义链包含如SEQ ID NO:146所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:256所示的核苷酸序列;

79)所述正义链包含如SEQ ID NO:147所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:257所示的核苷酸序列;

80)所述正义链包含如SEQ ID NO:148所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:258所示的核苷酸序列;

15 81)所述正义链包含如SEQ ID NO:149所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:259所示的核苷酸序列;

82)所述正义链包含如SEQ ID NO:150所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:260所示的核苷酸序列;

20 83)所述正义链包含如SEQ ID NO:151所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:261所示的核苷酸序列;

84)所述正义链包含如SEQ ID NO:152所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:262所示的核苷酸序列;

85)所述正义链包含如SEQ ID NO:153所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:263所示的核苷酸序列;

25 86)所述正义链包含如SEQ ID NO:154所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:264所示的核苷酸序列;

87)所述正义链包含如SEQ ID NO:155所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:265所示的核苷酸序列;

30 88)所述正义链包含如SEQ ID NO:156所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:266所示的核苷酸序列;

89)所述正义链包含如SEQ ID NO:157所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:267所示的核苷酸序列;

90)所述正义链包含如SEQ ID NO:158所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:268所示的核苷酸序列;

35 91)所述正义链包含如SEQ ID NO:159所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:269所示的核苷酸序列;

92)所述正义链包含如SEQ ID NO:160所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:270所示的核苷酸序列;

40 93)所述正义链包含如SEQ ID NO:161所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:271所示的核苷酸序列;

94)所述正义链包含如SEQ ID NO:162所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:272所示的核苷酸序列;

95)所述正义链包含如SEQ ID NO:163所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:273所示的核苷酸序列;

45 96)所述正义链包含如SEQ ID NO:164所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:274所示的核苷酸序列;

97)所述正义链包含如SEQ ID NO:165所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:275所示的核苷酸序列;

98)所述正义链包含如SEQ ID NO:166所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:276所示的核苷酸序列;

99)所述正义链包含如SEQ ID NO:167所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:277所示的核苷酸序列;

100)所述正义链包含如SEQ ID NO:168所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:278所示的核苷酸序列;

101)所述正义链包含如SEQ ID NO:169所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:279所示的核苷酸序列;

102)所述正义链包含如SEQ ID NO:170所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:280所示的核苷酸序列;

103)所述正义链包含如SEQ ID NO:171所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:281所示的核苷酸序列;

104)所述正义链包含如SEQ ID NO:172所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:282所示的核苷酸序列;

105)所述正义链包含如SEQ ID NO:173所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:283所示的核苷酸序列;

106)所述正义链包含如SEQ ID NO:174所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:284所示的核苷酸序列;

107)所述正义链包含如SEQ ID NO:175所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:285所示的核苷酸序列;

108)所述正义链包含如SEQ ID NO:176所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:286所示的核苷酸序列;

109)所述正义链包含如SEQ ID NO:177所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:287所示的核苷酸序列;

110)所述正义链包含如SEQ ID NO:178所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:288所示的核苷酸序列;

111)所述正义链包含如SEQ ID NO:289所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:299所示的核苷酸序列;

112)所述正义链包含如SEQ ID NO:290所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:300所示的核苷酸序列;

113)所述正义链包含如SEQ ID NO:291所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:301所示的核苷酸序列;

114)所述正义链包含如SEQ ID NO:292所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:302所示的核苷酸序列;

115)所述正义链包含如SEQ ID NO:293所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:303所示的核苷酸序列;

116)所述正义链包含如SEQ ID NO:294所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:304所示的核苷酸序列;

117)所述正义链包含如SEQ ID NO:295所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:305所示的核苷酸序列;

118)所述正义链包含如SEQ ID NO:296所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:306所示的核苷酸序列;

119)所述正义链包含如SEQ ID NO:297所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:307所示的核苷酸序列;

120)所述正义链包含如SEQ ID NO:298所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:308所示的核苷酸序列;

5 167)所述正义链包含如SEQ ID NO:376所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:412所示的核苷酸序列;

168)所述正义链包含如SEQ ID NO:377所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:413所示的核苷酸序列;

10 169)所述正义链包含如SEQ ID NO:378所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:414所示的核苷酸序列;

170)所述正义链包含如SEQ ID NO:379所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:415所示的核苷酸序列;

171)所述正义链包含如SEQ ID NO:380所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:416所示的核苷酸序列;

15 172)所述正义链包含如SEQ ID NO:381所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:417所示的核苷酸序列;

173)所述正义链包含如SEQ ID NO:382所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:418所示的核苷酸序列;

20 174)所述正义链包含如SEQ ID NO:383所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:419所示的核苷酸序列;

175)所述正义链包含如SEQ ID NO:384所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:420所示的核苷酸序列;

176)所述正义链包含如SEQ ID NO:385所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:421所示的核苷酸序列;

25 177)所述正义链包含如SEQ ID NO:386所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:422所示的核苷酸序列;

178)所述正义链包含如SEQ ID NO:387所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:423所示的核苷酸序列;

30 179)所述正义链包含如SEQ ID NO:388所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:424所示的核苷酸序列;

180)所述正义链包含如SEQ ID NO:389所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:425所示的核苷酸序列;

181)所述正义链包含如SEQ ID NO:390所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:426所示的核苷酸序列;

35 182)所述正义链包含如SEQ ID NO:391所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:427所示的核苷酸序列;

183)所述正义链包含如SEQ ID NO:392所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:428所示的核苷酸序列;

40 184)所述正义链包含如SEQ ID NO:393所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:429所示的核苷酸序列;

185)所述正义链包含如SEQ ID NO:394所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:430所示的核苷酸序列;

186)所述正义链包含如SEQ ID NO:395所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:431所示的核苷酸序列;

45 187)所述正义链包含如SEQ ID NO:396所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:432所示的核苷酸序列;

188)所述正义链包含如SEQ ID NO:397所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:433所示的核苷酸序列;

189)所述正义链包含如SEQ ID NO:398所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:434所示的核苷酸序列;

190)所述正义链包含如SEQ ID NO:399所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:435所示的核苷酸序列;

191)所述正义链包含如SEQ ID NO:400所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:436所示的核苷酸序列;

192)所述正义链包含如SEQ ID NO:401所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:437所示的核苷酸序列;

193)所述正义链包含如SEQ ID NO:402所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:438所示的核苷酸序列;

194)所述正义链包含如SEQ ID NO:403所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:439所示的核苷酸序列;

195)所述正义链包含如SEQ ID NO:404所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:440所示的核苷酸序列;

196)所述正义链包含如SEQ ID NO:405所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:441所示的核苷酸序列;

197)所述正义链包含如SEQ ID NO:406所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:442所示的核苷酸序列;

198)所述正义链包含如SEQ ID NO:407所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:443所示的核苷酸序列;

199)所述正义链包含如SEQ ID NO:408所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:444所示的核苷酸序列;

200)所述正义链包含如SEQ ID NO:409所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:445所示的核苷酸序列;

201)所述正义链包含如SEQ ID NO:410所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:446所示的核苷酸序列;

202)所述正义链包含如SEQ ID NO:411所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:447所示的核苷酸序列;

318)所述正义链包含如SEQ ID NO:570所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:603所示的核苷酸序列;

319)所述正义链包含如SEQ ID NO:571所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:604所示的核苷酸序列;

320)所述正义链包含如SEQ ID NO:572所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:605所示的核苷酸序列;

321)所述正义链包含如SEQ ID NO:573所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:606所示的核苷酸序列;

322)所述正义链包含如SEQ ID NO:574所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:607所示的核苷酸序列;

323)所述正义链包含如SEQ ID NO:575所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:608所示的核苷酸序列;

324)所述正义链包含如SEQ ID NO:576所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:609所示的核苷酸序列;

325)所述正义链包含如SEQ ID NO:577所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:610所示的核苷酸序列;

326)所述正义链包含如SEQ ID NO:578所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:611所示的核苷酸序列;

5 327)所述正义链包含如SEQ ID NO:579所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:612所示的核苷酸序列;

328)所述正义链包含如SEQ ID NO:580所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:613所示的核苷酸序列;

10 329)所述正义链包含如SEQ ID NO:581所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:614所示的核苷酸序列;

330)所述正义链包含如SEQ ID NO:582所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:615所示的核苷酸序列;

331)所述正义链包含如SEQ ID NO:583所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:616所示的核苷酸序列;

15 332)所述正义链包含如SEQ ID NO:584所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:617所示的核苷酸序列;

333)所述正义链包含如SEQ ID NO:585所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:618所示的核苷酸序列;

20 334)所述正义链包含如SEQ ID NO:586所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:619所示的核苷酸序列;

335)所述正义链包含如SEQ ID NO:587所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:620所示的核苷酸序列;

336)所述正义链包含如SEQ ID NO:588所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:621所示的核苷酸序列;

25 337)所述正义链包含如SEQ ID NO:589所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:622所示的核苷酸序列;

338)所述正义链包含如SEQ ID NO:590所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:623所示的核苷酸序列;

30 339)所述正义链包含如SEQ ID NO:591所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:624所示的核苷酸序列;

340)所述正义链包含如SEQ ID NO:592所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:625所示的核苷酸序列;

341)所述正义链包含如SEQ ID NO:593所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:626所示的核苷酸序列;

35 342)所述正义链包含如SEQ ID NO:594所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:627所示的核苷酸序列;

343)所述正义链包含如SEQ ID NO:595所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:628所示的核苷酸序列;

40 344)所述正义链包含如SEQ ID NO:596所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:629所示的核苷酸序列;

345)所述正义链包含如SEQ ID NO:597所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:630所示的核苷酸序列;

346)所述正义链包含如SEQ ID NO:598所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:631所示的核苷酸序列;

45 347)所述正义链包含如SEQ ID NO:599所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:632所示的核苷酸序列;

348)所述正义链包含如SEQ ID NO:600所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:633所示的核苷酸序列;

349)所述正义链包含如SEQ ID NO:601所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:634所示的核苷酸序列;

350)所述正义链包含如SEQ ID NO:602所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:635所示的核苷酸序列;

优选地,所述正义链与所述反义链选自如下组合:

7)所述正义链包含如SEQ ID NO:75所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:185所示的核苷酸序列;

30)所述正义链包含如SEQ ID NO:98所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:208所示的核苷酸序列;

39)所述正义链包含如SEQ ID NO:107所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:217所示的核苷酸序列;

49)所述正义链包含如SEQ ID NO:117所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:227所示的核苷酸序列;

55)所述正义链包含如SEQ ID NO:123所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:233所示的核苷酸序列;

62)所述正义链包含如SEQ ID NO:130所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:240所示的核苷酸序列;

168)所述正义链包含如SEQ ID NO:377所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:413所示的核苷酸序列;

169)所述正义链包含如SEQ ID NO:378所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:414所示的核苷酸序列;

170)所述正义链包含如SEQ ID NO:379所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:415所示的核苷酸序列;

198)所述正义链包含如SEQ ID NO:407所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:443所示的核苷酸序列。

[10] 根据[1]-[9]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链中每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸,和/或,所述反义链中每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸。

[11] 根据[1]-[10]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接,和/或,所述反义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接。

[12] 根据[1]-[11]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链的5'末端核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团,和/或,所述反义链的5'末端核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团。

[13] 根据[1]-[12]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述双链核糖核酸为siRNA。

[14] 根据[1]-[13]任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述双链核糖核酸为用于抑制 HMGB1基因表达的siRNA。

[15] 一种双链核糖核酸修饰物,其为如[1]-[14]任一项所述的双链核糖核酸的修饰物,所述双链核糖核酸修饰物包含如下至少一种的化学修饰:

(1)正义链中至少一个核苷酸的修饰,

(2)正义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰,

(3)反义链中至少一个核苷酸的修饰,

(4)反义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰；

任选地，所述双链核糖核酸的正义链中序列A的3'末端连接由1-2个核苷酸组成的序列D，优选由1-2个胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸组成的序列D；和/或，所述双链核糖核酸的反义链中序列B的3'末端连接由1-2个核苷酸组成的序列E，优选由1-2个胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸组成的序列E；和/或，所述双链核糖核酸的正义链中序列A的3'末端排除1-2个核苷酸后形成序列A'；

可选地，所述双链核糖核酸修饰物的正义链和反义链选自如下的序列组合：

所述正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列；

或者，所述正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列；

或者，所述正义链的核苷酸序列为序列A连接序列D所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列；

或者，所述正义链的核苷酸序列为序列A连接序列D所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列；

或者，所述正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列；

或者，所述正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列，所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。

[16] 根据[15]所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述核苷酸的修饰选自2'-氟代修饰，2'-烷氧基修饰，2'-取代的烷氧基修饰，2'-烷基修饰，2'-取代的烷基修饰，2'-脱氧修饰，核苷酸衍生物修饰或其中任意两种以上的组合。

[17] 根据[15]或[16]所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述核苷酸的修饰选自2'-F修饰、2'-O-CH₃修饰、2'-O-CH₂-CH₂-O-CH₃修饰、2'-O-CH₂-CH=CH₂修饰、2'-CH₂-CH₂-CH=CH₂修饰、2'-脱氧修饰，核苷酸衍生物修饰或其中任意两种以上的组合。

[18] 根据[16]或[17]所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述核苷酸衍生物修饰中的核苷酸衍生物选自异核苷酸、LNA、ENA、cET、UNA或GNA。

[19] 根据[15]-[18]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，沿5'末端向3'末端方向，所述正义链中第7位、第9位、第10位和第11位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，所述正义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

[20] 根据[15]-[19]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，沿5'末端向3'末端方向，所述正义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键：

所述正义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间；

所述正义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间；

所述正义链3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间；

所述正义链3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间；

或者，

所述正义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键：

所述正义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间；

所述正义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

[21] 根据[15]-[20]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链中任意奇数位置处的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸，所述反义链中任意偶数位置处的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸；

或者，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的

核糖核苷酸；

或者，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链中第2位、第6位、第8位、第9位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸；

5 或者，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链中第2位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，所述反义链中第6位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA修饰的核糖核苷酸，所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸；

或者，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，所述反义链中第7位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA
10 修饰的核糖核苷酸，所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

[22] 根据[15]-[21]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，沿5'末端向3'末端方向，所述反义链的5'末端的核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团。

[23] 根据[15]-[22]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述反义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键：

15 所述反义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间；
所述反义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间；
所述反义链3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间；
所述反义链3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

[24] 根据[15]-[23]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述双链核糖核酸修
20 饰物的正义链具有如(a₁)-(a₅)任一项所示的结构：

(a₁)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-
mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3'，

(a₂)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-
mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3'，

25 (a₃)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-
mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3'，

(a₄)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-
mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-3'，

(a₅)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-
30 mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-3'；

其中，N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸，

大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸，

小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸，

小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，

35 -(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接。

[25] 根据[15]-[24]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，其中，所述双链核糖核酸修
饰物的反义链具有如(b₁)-(b₁₅)任一项所示的结构：

(b₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-m
N₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3'，

40 (b₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-m
N₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-N₂₀f-(s)-mN₂₁-3'，

(b₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-m
N₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-N₂₀f-mN₂₁-(s)-N₂₂f-(s)-mN₂₃-3'，

(b₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁
45 4f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3'，

(b₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₆)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

5 (b₇)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₈)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

10 (b₉)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₀)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

15 (b₁₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

20 (b₁₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₁₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

其中, N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸,

大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸,

25 小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸,
小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,

P1表示该字母右侧相邻的一个核苷酸为5'-磷酸核苷酸,

-(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接,

[GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为存在GNA修饰的核糖核苷酸。

30 [26] 根据[15]-[25]任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述双链核糖核酸修饰物为siRNA修饰物。

[27] 根据[15]-[26]任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述双链核糖核酸修饰物为用于抑制HMGB1基因表达的siRNA修饰物。

35 [28] 根据[15]-[27]任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述正义链与所述反义链选自如下组合:

121)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列;

122)所述正义链包含如SEQ ID NO:310所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列;

40 123)所述正义链包含如SEQ ID NO:311所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:344所示的核苷酸序列;

124)所述正义链包含如SEQ ID NO:312所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:345所示的核苷酸序列;

45 125)所述正义链包含如SEQ ID NO:313所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:345所示的核苷酸序列;

126)所述正义链包含如SEQ ID NO:314所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:346所示的核苷酸序列;

127)所述正义链包含如SEQ ID NO:315所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列;

5 128)所述正义链包含如SEQ ID NO:316所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列;

129)所述正义链包含如SEQ ID NO:317所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:348所示的核苷酸序列;

10 130)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列;

131)所述正义链包含如SEQ ID NO:319所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列;

132)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列;

15 133)所述正义链包含如SEQ ID NO:321所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列;

134)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列;

20 135)所述正义链包含如SEQ ID NO:323所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列;

136)所述正义链包含如SEQ ID NO:324所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:352所示的核苷酸序列;

137)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列;

25 138)所述正义链包含如SEQ ID NO:326所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列;

139)所述正义链包含如SEQ ID NO:327所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:354所示的核苷酸序列;

30 140)所述正义链包含如SEQ ID NO:328所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:355所示的核苷酸序列;

141)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列;

142)所述正义链包含如SEQ ID NO:330所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列;

35 143)所述正义链包含如SEQ ID NO:331所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:357所示的核苷酸序列;

144)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列;

40 145)所述正义链包含如SEQ ID NO:333所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列;

146)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:359所示的核苷酸序列;

147)所述正义链包含如SEQ ID NO:335所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:359所示的核苷酸序列;

45 148)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:360所示的核苷酸序列;

149)所述正义链包含如SEQ ID NO:337所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:360所示的核苷酸序列;

150)所述正义链包含如SEQ ID NO:338所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列;

151)所述正义链包含如SEQ ID NO:339所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列;

152)所述正义链包含如SEQ ID NO:340所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:362所示的核苷酸序列;

153)所述正义链包含如SEQ ID NO:341所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列;

154)所述正义链包含如SEQ ID NO:342所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列;

203)所述正义链包含如SEQ ID NO:448所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:471所示的核苷酸序列;

204)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:472所示的核苷酸序列;

205)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:473所示的核苷酸序列;

206)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:474所示的核苷酸序列;

207)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:475所示的核苷酸序列;

208)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:476所示的核苷酸序列;

209)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:477所示的核苷酸序列;

210)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:478所示的核苷酸序列;

211)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:479所示的核苷酸序列;

212)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:480所示的核苷酸序列;

213)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:481所示的核苷酸序列;

214)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:482所示的核苷酸序列;

215)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:483所示的核苷酸序列;

216)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:484所示的核苷酸序列;

217)所述正义链包含如SEQ ID NO:453所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:485所示的核苷酸序列;

218)所述正义链包含如SEQ ID NO:453所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:486所示的核苷酸序列;

219)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

220)所述正义链包含如SEQ ID NO:310所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

5 221)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:488所示的核苷酸序列;

222)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:489所示的核苷酸序列;

10 223)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:490所示的核苷酸序列;

224)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:491所示的核苷酸序列;

225)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:492所示的核苷酸序列;

15 226)所述正义链包含如SEQ ID NO:455所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:493所示的核苷酸序列;

227)所述正义链包含如SEQ ID NO:455所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:494所示的核苷酸序列;

20 228)所述正义链包含如SEQ ID NO:456所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:495所示的核苷酸序列;

229)所述正义链包含如SEQ ID NO:456所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:496所示的核苷酸序列;

230)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:497所示的核苷酸序列;

25 231)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:498所示的核苷酸序列;

232)所述正义链包含如SEQ ID NO:458所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:499所示的核苷酸序列;

30 233)所述正义链包含如SEQ ID NO:458所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:500所示的核苷酸序列;

234)所述正义链包含如SEQ ID NO:459所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:501所示的核苷酸序列;

235)所述正义链包含如SEQ ID NO:459所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:502所示的核苷酸序列;

35 236)所述正义链包含如SEQ ID NO:460所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:503所示的核苷酸序列;

237)所述正义链包含如SEQ ID NO:460所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:504所示的核苷酸序列;

40 238)所述正义链包含如SEQ ID NO:461所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:505所示的核苷酸序列;

239)所述正义链包含如SEQ ID NO:461所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:506所示的核苷酸序列;

240)所述正义链包含如SEQ ID NO:462所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:507所示的核苷酸序列;

45 241)所述正义链包含如SEQ ID NO:462所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:508所示的核苷酸序列;

242)所述正义链包含如SEQ ID NO:463所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:509所示的核苷酸序列;

243)所述正义链包含如SEQ ID NO:463所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:510所示的核苷酸序列;

244)所述正义链包含如SEQ ID NO:464所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:511所示的核苷酸序列;

245)所述正义链包含如SEQ ID NO:464所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:512所示的核苷酸序列;

246)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:513所示的核苷酸序列;

247)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:514所示的核苷酸序列;

248)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:515所示的核苷酸序列;

249)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:516所示的核苷酸序列;

250)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列;

251)所述正义链包含如SEQ ID NO:319所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列;

252)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:518所示的核苷酸序列;

253)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:519所示的核苷酸序列;

254)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:520所示的核苷酸序列;

255)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:521所示的核苷酸序列;

256)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:522所示的核苷酸序列;

257)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:523所示的核苷酸序列;

258)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:524所示的核苷酸序列;

259)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:525所示的核苷酸序列;

260)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:526所示的核苷酸序列;

261)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

262)所述正义链包含如SEQ ID NO:321所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

263)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:528所示的核苷酸序列;

264)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:529所示的核苷酸序列;

265)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:530所示的核苷酸序列;

5 266)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:531所示的核苷酸序列;

267)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:532所示的核苷酸序列;

10 268)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

269)所述正义链包含如SEQ ID NO:323所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

270)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:534所示的核苷酸序列;

15 271)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:535所示的核苷酸序列;

272)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:536所示的核苷酸序列;

20 273)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

274)所述正义链包含如SEQ ID NO:326所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

275)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:538所示的核苷酸序列;

25 276)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:539所示的核苷酸序列;

277)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:540所示的核苷酸序列;

30 278)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

279)所述正义链包含如SEQ ID NO:330所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

280)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:542所示的核苷酸序列;

35 281)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:543所示的核苷酸序列;

282)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:544所示的核苷酸序列;

40 283)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:545所示的核苷酸序列;

284)所述正义链包含如SEQ ID NO:333所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:545所示的核苷酸序列;

285)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:546所示的核苷酸序列;

45 286)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:547所示的核苷酸序列;

287)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:548所示的核苷酸序列;

288)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

289)所述正义链包含如SEQ ID NO:335所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

290)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:550所示的核苷酸序列;

291)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:551所示的核苷酸序列;

292)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:552所示的核苷酸序列;

293)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:553所示的核苷酸序列;

294)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:554所示的核苷酸序列;

295)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:555所示的核苷酸序列;

296)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:556所示的核苷酸序列;

351)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:636所示的核苷酸序列;

352)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:637所示的核苷酸序列;

353)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:638所示的核苷酸序列;

354)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:639所示的核苷酸序列;

355)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:640所示的核苷酸序列;

356)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:641所示的核苷酸序列;

357)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:642所示的核苷酸序列;

358)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:643所示的核苷酸序列;

359)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:644所示的核苷酸序列;

360)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:645所示的核苷酸序列;

361)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:646所示的核苷酸序列;

362)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:647所示的核苷酸序列;

363)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:648所示的核苷酸序列;

364)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:649所示的核苷酸序列;

5 365)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:650所示的核苷酸序列;

366)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:651所示的核苷酸序列;

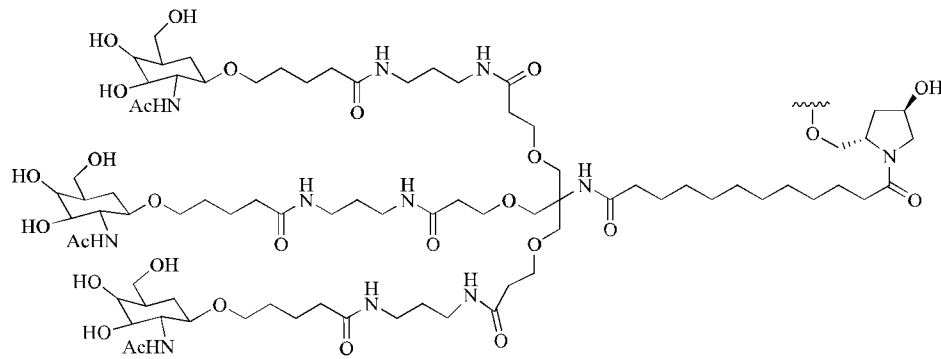
10 367)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:652所示的核苷酸序列;

368)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:653所示的核苷酸序列;

369)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:654所示的核苷酸序列。

15 [29] 一种双链核糖核酸缀合物,其中,所述双链核糖核酸缀合物包括如[1]-[14]任一项所述的双链核糖核酸,或如[15]-[28]任一项所述的双链核糖核酸修饰物;以及,缀合连接于所述双链核糖核酸或所述双链核糖核酸修饰物的缀合基团。

[30] 根据[29]所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团具有如下所示结构:



(式 I)。

20 [31] 根据[29]或[30]所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团连接于正义链的3'末端。

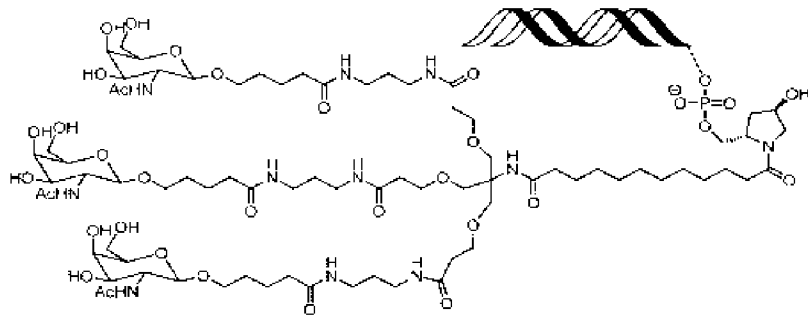
[32] 根据[31]所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团通过磷酸二酯键与正义链的3'末端缀合连接;

25 优选地,所述双链核糖核酸缀合物的正义链与反义链互补形成所述双链核糖核酸缀合物的双链区,且所述正义链的3'末端形成平末端,所述反义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸;

或者,

所述双链核糖核酸缀合物的正义链与反义链互补形成所述双链核糖核酸缀合物的双链区,且所述正义链的3'末端形成平末端,所述反义链的3'末端形成平末端。

30 [33] 根据[29]-[32]任一项所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述双链核糖核酸缀合物具有如下所示结构:



其中，双螺旋结构为双链核糖核酸或双链核糖核酸修饰物。

[34] 根据[29]-[33]任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物为siRNA缀合物。

5 [35] 根据[29]-[34]任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物是用于抑制HMGB1基因表达的siRNA缀合物。

[36] 根据[29]-[35]任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物由表1所示的任意一种siRNA与缀合基团连接形成，或者，所述双链核糖核酸缀合物由表1-1所示的任意一种siRNA与缀合基团连接形成，或者，所述双链核糖核酸缀合物由表2所示的任意一种siRNA修饰物与缀合基团连接形成；

优选地，所述双链核糖核酸缀合物选自如下：

155) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列；

156) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列；

157) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:359所示的核苷酸序列；

158) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:360所示的核苷酸序列；

20 159) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:368所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列；

160) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列；

25 161) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列；

162) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列；

163) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列；

30 164) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:373所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列；

165) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列；

35 166) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:375所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列；

297) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列；

298)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:518所示的核苷酸序列;

299)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

5 300)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:528所示的核苷酸序列;

301)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

10 302)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:550所示的核苷酸序列;

303)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:553所示的核苷酸序列;

304)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:554所示的核苷酸序列;

15 305)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

306)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:488所示的核苷酸序列;

20 307)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

308)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:534所示的核苷酸序列;

309)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

25 310)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:538所示的核苷酸序列;

311)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

30 312)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:542所示的核苷酸序列;

313)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:545所示的核苷酸序列;

314)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:546所示的核苷酸序列;

35 315)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:557所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:472所示的核苷酸序列;

316)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:558所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:475所示的核苷酸序列;

40 317)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:559所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:479所示的核苷酸序列;

370)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:655所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:483所示的核苷酸序列;

371)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:655所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:484所示的核苷酸序列;

45 372)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:656所示的核苷酸序列,所述反

义链包含如SEQ ID NO:491所示的核苷酸序列;

373)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:656所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:492所示的核苷酸序列;

374)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:657所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:497所示的核苷酸序列;

375)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:657所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:498所示的核苷酸序列;

376)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:658所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:513所示的核苷酸序列;

377)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:658所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:514所示的核苷酸序列;

378)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:659所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:515所示的核苷酸序列;

379)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:659所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:516所示的核苷酸序列;

380)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:660所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:521所示的核苷酸序列;

381)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:660所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:522所示的核苷酸序列;

382)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:661所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:523所示的核苷酸序列;

383)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:661所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:524所示的核苷酸序列;

384)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:662所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:525所示的核苷酸序列;

385)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:662所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:526所示的核苷酸序列;

386)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:663所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:531所示的核苷酸序列;

387)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:663所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:532所示的核苷酸序列;

388)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:557所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:473所示的核苷酸序列;

389)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:558所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:476所示的核苷酸序列。

[37] 一种药物组合物,其中,所述药物组合物包括如下至少一项:如[1]-[14]任一项所述的双链核糖核酸,如[15]-[28]任一项所述的双链核糖核酸修饰物,如[29]-[36]任一项所述的双链核糖核酸缀合物。

[38] 根据[37]所述的药物组合物,其中,所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接收的载体。

[39] 根据[1]-[14]任一项所述的双链核糖核酸,根据[15]-[28]任一项所述的双链核糖核酸修饰物,根据[29]-[36]任一项所述的双链核糖核酸缀合物,或根据[37]-[38]任一项所述的药物组合物在如下至少一项中的用途:

(1)抑制HMGB1基因表达,或制备用于抑制HMGB1基因表达的药物;

(2)用于预防或治疗与HMGB1基因异常表达相关的疾病,或制备用于预防或治疗与

HMGB1基因异常表达相关的疾病的药物；

(3)用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者，或制备用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者的药物。

[40] 根据[39]所述的用途，其中，所述与HMGB1基因异常表达相关的疾病选自如下疾病组成的组：

非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、动脉粥样硬化以及其他尚未鉴定的相关病症、病理或综合征。

[41] 一种用于抑制细胞内HMGB1基因表达的方法，其中，所述方法包括将所述细胞与根据[1]-[14]任一项所述的双链核糖核酸，根据[15]-[28]任一项所述的双链核糖核酸修饰物，根据[29]-[36]任一项所述的双链核糖核酸缀合物，或根据[37]-[38]任一项所述的药物组合物接触。

[42] 根据[41]所述的方法，其中，所述细胞为体内细胞或体外细胞。

[43] 根据[41]或[42]所述的方法，其中，所述细胞在受试者体内。

[44] 根据[43]所述的方法，其中，所述受试者为哺乳动物，优选为人。

[45] 根据[43]或[44]所述的方法，其中，所述受试者具有如下至少一种特性：
体内HMGB1基因异常表达，更具体地为HMGB1基因异常高表达；
患有与HMGB1基因异常表达相关的疾病；
患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病。

发明的效果

在一些实施方案中，本公开提供的双链核糖核酸，能够在细胞内结合形成RNA诱导沉默复合物（RISC），切割HMGB1基因转录的mRNA，高效、特异地抑制HMGB1基因的表达，用于治疗包括非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及动脉粥样硬化在内的HMGB1相关疾病。

进一步的，本公开中双链核糖核酸为siRNA，siRNA靶向结合并降解HMGB1基因的转录产物mRNA，发挥RNA干扰的作用，抑制HMGB1基因的蛋白表达，是一种抑制率高且特异性好的HMGB1抑制剂。

在一些实施方案中，本公开对双链核糖核酸进行修饰，得到双链核糖核酸修饰物，双链核糖核酸修饰物的稳定性高，适合体内疾病治疗中的应用。

进一步的，双链核糖核酸修饰物为siRNA修饰物，具有高的稳定性和较好的抑制活性。

在一些实施方案中，本公开在双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物上连接缀合基团得到双链核糖核酸或双链核糖核酸修饰物的缀合物，能够用于向组织、细胞中高效靶向递送，降低双链核糖核酸或双链核糖核酸修饰物对非靶向的正常组织、细胞的影响，提高其在临床疾病治疗中的安全性。

进一步的，双链核糖核酸缀合物为siRNA缀合物，在保持siRNA抑制活性、稳定性的同时，兼具器官或组织靶向性，可降低对其他组织或器官的影响以及减少siRNA分子使用量，可达到减轻毒性和降低成本的目的。

进一步的，本公开中的缀合基团为式I所示结构的基团（GalNAc），GalNAc可用于向肝脏细胞、组织内的靶向递送，用于高效抑制肝脏内HMGB1基因的表达。

具体实施方式

定义

除非有相反陈述，否则在本发明中所使用的术语具有下述含义。

在本发明的权利要求和/或说明书中，词语“一 (a)”或“一 (an)”或“一 (the)”可以指“一个”，但也可以指“一个或多个”、“至少一个”以及“一个或多个”。

如在权利要求和说明书中所使用的，词语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是指包括在内的或开放式的，并不排除额外的、未引述的元件或方法步骤。

在整个申请文件中，术语“约”表示：一个值包括测定该值所使用的装置或方法的误差的标准偏差。用以界定本发明的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因前述测试方法或装置所致的标准偏差。因此，除非另有明确的说明，应当理解本公开所用的所有范围、数量、数值与百分比均经过“约”的修饰。在此处，“约”通常是指实际数值在特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。

本公开上下文中使用的术语“HMGB1”、“HMG-1”、“HMG1”、“HMG3”、“SBP-1”是指熟知的基因和多肽。HMGB1 基因、HMGB1 mRNA 序列的是例如使用以下容易获得的：基因库(GenBank)、数据库(UniProt)、人类孟德尔遗传在线(OMIM)等。

术语“HMGB1 基因”，可以是野生型 HMGB1 基因，或存在序列变异的 HMGB1 基因突变体。在 HMGB1 基因中的许多序列变异已经被鉴别并且可以发现在例如 NCBI dbSNP 和 UniProt(参见，例如，ncbi.nlm.nih.gov/snp)中。

术语“多肽”、“蛋白”可互换地指通过共价键（例如肽键）相互连接的一串至少两个氨基酸残基，可以是重组多肽、天然多肽或合成多肽。多肽可以是线形或分支的，它可以包含修饰的氨基酸，并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰（例如，二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作，如以标记组分缀合）的氨基酸聚合物。

本公开上下文中使用的术语“靶标序列”是指在靶基因转录期间形成的 mRNA 分子的核苷酸序列的连续部分，包括作为对初级转录产物进行 RNA 加工的产物的 mRNA。

在一些实施方案中，靶标序列是不少于 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、

357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、
373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、
389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、
405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、
5 421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、
437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、
453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、
469、470、471、472、473 或 474 个连续连接核苷组成的核苷酸序列。在一些可选的实施方案中，靶标序列中可以包含另一段较短的靶标序列。在一些实施方案中，靶标序列中可以包含一个或多个较短的靶标序列。应当认为，被包含于同一段靶标序列中的两个以上的较短靶标序列之间具有相同的特征。

在一些实施方案中，靶基因为 HMGB1 基因。在一些实施方案中，序列的靶部分将会是至少足够地长，以在 HMGB1 基因的转录期间形成的 mRNA 分子的核苷酸序列部分处或其附近充当 iRNA 指导的切割的底物。

15 在本技术领域，“G”、“C”、“A”、“T”和“U”通常分别代表鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶的碱基，但本领域中也通常知晓，“G”、“C”、“A”、“T”和“U”每个通常也代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶作为碱基的核苷酸，这在表示脱氧核糖核酸序列和/或核糖核酸序列中是常见的方式，因此在本公开的上下文中，“G”、“C”、“A”、“T”、“U”表示的含义包括上述各种可能的情形。然而，
20 应理解术语“核糖核苷酸”或“核苷酸”还可以指一种经修饰的核苷酸(如以下进一步详述)或一种替代性的置换部分。本领域人员可以意识到，鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤以及尿嘧啶可以被其他部分置换而基本上不改变一种寡核苷酸(包括一种具有这种置换部分的核苷酸)的碱基配对特性。例如非限制性地，包括肌苷作为其碱基的核苷酸可以与包括腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸进行碱基配对。因此，含有尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的
25 核苷酸可以在本发明表征的 dsRNA 的核苷酸序列中由含有例如肌苷的核苷酸替换。在另一个实例中，寡核苷酸中任何地方的腺嘌呤和胞嘧啶可以分别地替换为鸟嘌呤和尿嘧啶，以形成与靶 mRNA 的 G-U 摇摆碱基配对。含有这类替换部分的序列适用于本发明表征的组合物和方法。

本公开上下文使用的术语“iRNA”、“RNAi 试剂”、“iRNA 试剂”、“RNA 干扰剂”
30 在此可互换使用，是指在此所定义的术语包含 siRNA，并且介导通过 RNA 诱导沉默复合物(RISC)途径的 RNA 转录物靶向切割。iRNA 通过已知为 RNA 干扰(RNAi)的过程指导 mRNA 的序列特异性降解。iRNA 调节，例如抑制，靶基因在细胞(如受试者(如哺乳动物受试者)的细胞)中的表达。

本公开上下文使用的术语“双链核糖核酸”、“双链 RNA(dsRNA)分子”、“dsRNA”
35 可以互换地使用。术语“dsRNA”，是指核糖核酸分子的复合体，其具有双链结构，包含两条反向平行的和基本上互补的核酸链，被称为相对于靶基因，例如 HMGB1 基因，具有“正义”和“反义”定向。在一些实施例，双链核糖核酸(dsRNA)通过转录后基因沉默机制(在此称为 RNA 干扰或 RNAi)触发靶 RNA 例如 mRNA 的降解。

通常，dsRNA 分子的每条链的大部分的核苷酸是核糖核苷酸，但是如在此详述的，
40 两条链的每一者或两者还可以包括一个或多个非核糖核苷酸，例如，脱氧核糖核苷酸和/或修饰的核苷酸。另外，如本公开中所用，“双链核糖核酸”可以包括具有化学修饰的核糖核苷酸、磷酸骨架等等。这些修饰可以包括在此披露的或在本领域中已知的所有类型的修饰。

本公开上下文使用的术语“异核苷酸”是指核苷酸中碱基在核糖环上的位置发生改变而形成的化合物，例如，碱基不与核糖环的 1'-位相连，而是与核糖环的 2'-位或 3'-

位相连而形成的化合物。

在一些实施方案中,本公开的双链核糖核酸是 siRNA,其与靶基因转录的 mRNA 序列(例如 C 基因转录的 mRNA 序列)相互作用以指导靶 RNA 的切割。不希望受理论约束,引入细胞中的长双链 RNA 被称作 Dicer 的 III 型核酸内切酶分解成 siRNA(夏普(Sharp)等人,《基因与发育》(Genes Dev.)2001, 15:485)。Dicer(核糖核酸酶 III 样酶)将 dsRNA 加工成至具有特征性双碱基 3'突出端的 19-23 碱基对短干扰性 RNA(Bernstein 等人, (2001)自然(Nature)409:363)。这些 siRNA 随后掺入 RNA 诱导性沉默复合物(RISC)中,在其中一种或多种解旋酶解开 siRNA 双链体,这使得互补性反义链指导靶识别成为可能(Nykanen 等人, (2001)细胞(Cell)107:309)。一旦与适宜的靶 mRNA 结合, RISC 内部的一种或多种核酸内切酶切割靶以诱导沉默(巴希尔(Elbashir)等人, (2001)《基因与发育》(Genes Dev.)15:188)。

本公开上下文使用的术语“突出的核苷酸”是指当双链核糖核酸的一条链的一个 3'端延伸超出另一条链的 5'端时从该 dsRNA 的双链体结构突出的一个或多个不成对的核苷酸,或反之亦然。“平端”或“平末端”意指在该双链核糖核酸的那端处不存在不成对的核苷酸,即无核苷酸突出端。一种“平末端的”双链核糖核酸是一种在其整个长度上都是双链、即在该分子的任一端处都无核苷酸突出端的 dsRNA。

术语“反义链”是指双链核糖核酸中与靶标序列(例如,来源于人类 HMGB1 mRNA)基本上互补的一个区域的链。在该互补性区域不与该靶标序列完全互补的情况下,错配在末端区域是最为可容忍的,并且如果出现错配,它们通常在末端的一个或多个区域,例如 5'和/或 3'末端的 5、4、3、2 或 1 个核苷酸之内。

术语“正义链”指的双链核糖核酸中含有与反义链区域基本上互补的区域的核酸链。

术语“互补”或“反向互补”一词可互相替代使用,并具有本领域技术人员周知的含义,即,在双链核酸分子中,一条链的碱基与另一条链上的碱基以互补的方式相配对。在 DNA 中,嘌呤碱基腺嘌呤(A)始终与嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)(或者在 RNA 中为尿嘧啶(U))相配对;嘌呤碱基鸟嘌呤(G)始终与嘧啶碱基胞嘧啶(C)相配对。每个碱基对都包括一个嘌呤和一个嘧啶。当一条链上的腺嘌呤始终与另一条链上的胸腺嘧啶(或尿嘧啶)配对,以及鸟嘌呤始终与胞嘧啶配对时,两条链被认为是彼此相互补的,以及从其互补链的序列中可以推断出该链的序列。与此相应地,“错配”在本领域中意指在双链核酸中,对应位置上的碱基并未以互补的形式配对存在。

术语“基本上反向互补”是指所涉及的两段核苷酸序列之间存在不多于 3 个的碱基错配,即所涉及的两段核苷酸序列之间存在 1 个、2 个或 3 个的碱基错配;“完全互补”是指两段核苷酸序列之间不存在碱基错配。

术语“互补”、“完全互补”和“基本上互补”可相对于在 dsRNA 的正义链与反义链之间,或 dsRNA 的反义链与靶标序列之间的碱基配对使用,如将从其使用的上下文理解。

术语“抑制”,可以与“减少”、“沉默”、“下调”、“压制”和其他类似术语交替使用,并且包括任何水平的抑制。

术语“抑制 HMGB1 基因的表达”包括抑制任何 HMGB1 基因(如例如小鼠 HMGB1 基因、大鼠 HMGB1 基因、猴 HMGB1 基因、或人类 HMGB1 基因)以及 HMGB1 基因的变体(例如天然存在的变体)或突变体的表达。因此,该 HMGB1 基因可以是野生型 HMGB1 基因、突变 HMGB1 基因、或在遗传操作的细胞、细胞群组或生物体的情形下的转基因 HMGB1 基因。

“抑制 HMGB1 基因表达”包括任何水平的 HMGB1 基因的抑制,例如至少部分抑制 HMGB1 基因的表达,如抑制至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至

少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 91%、至少约 92%、至少约 93%、至少约 94%、至少约 95%、至少约 96%、至少约 97%、至少约 98%、或至少约 99%。

术语“各自独立地”是指结构中存在的取值范围相同或相近的至少两个基团（或环系）可以在特定情形下具有相同或不同的含义。例如，取代基 X 和取代基 Y 各自独立地为氢、羟基、烷基或芳基，则当取代基 X 为氢时，取代基 Y 既可以为氢，也可以为羟基、烷基或芳基；同理，当取代基 Y 为氢时，取代基 X 既可以为氢，也可以为羟基、烷基或芳基。

术语“烷基”包括直链、支链或环状的饱和烷基。例如，烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、环己基等类似基团。示例性的，“C1-6 烷基”中的“C1-6”是指包含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链、支链或环状形式排列的基团。

术语“烷氧基”在本文中是指烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连（-O-烷基），其中所述烷基如本文中所定义。烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基等。

术语“治疗”是指：在罹患疾病之后，使受试者接触（例如给药）双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物、药物组合物，从而与不接触时相比使该疾病的症状减轻，并不意味着必需完全抑制疾病的症状。罹患疾病是指：身体出现了疾病症状。

术语“预防”是指：在罹患疾病之前，通过使受试者接触（例如给药）本公开的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物、药物组合物，从而与不接触时相比减轻罹患疾病后的症状，并不意味着必需完全抑制患病。

术语“有效量”指本发明的双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物或药物组合物的这样的量或剂量，其以单一或多次剂量施用患者后，在需要治疗或预防的患者中产生预期效果。有效量可以由作为本领域技术人员的主治医师通过考虑以下多种因素来容易地确定：诸如哺乳动物的物种；它的大小、年龄和一般健康；涉及的具体疾病；疾病的程度或严重性；个体患者的应答；施用的具体抗体；施用模式；施用制剂的生物利用率特征；选择的给药方案；和任何伴随疗法的使用。

术语“与 HMGB1 基因异常表达相关的疾病”是与炎症反应、肿瘤细胞迁移相关联的疾病或障碍。术语“与 HMGB1 基因异常表达相关的疾病”包括将从减少 HMGB1(即“HMGB1-相关性疾病”)表达受益的疾病、障碍或病症。此类疾病典型地与炎症因子参与的信号通路密切相关。HMGB1 基因异常表达相关的疾病的非限制性实例包括：非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及动脉粥样硬化等(Harriet Gaskell 等, High-Mobility Group Box-1 and Liver Disease, *Hepatology* Commun. 2018 Sep; 2(9): 1005–1020.; Lihua Qu 等, High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and Autophagy in Acute Lung Injury (ALI): A Review, *Med Sci Monit*. 2019; 25: 1828–1837.; Vitali R.等, Fecal hmgb1 is a novel marker of intestinal mucosal inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2029–40.; Dinc Suren 等, High Mobility Group Box 1 (HMGB1) expression in gastric adenocarcinomas, *Journal of BUON*. 2018 Mar-Apr;23(2):422-427.; Meihong Deng 等, The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis, *Immunity*. 2018 Oct 16;49(4):740-753.; Noboru Taniguchi 等, HMGB proteins and arthritis, *Hum Cell*. 2018 Jan; 31(1): 1–9. ; Dragomir AC. 等, Macrophage activation by factors released from acetaminophen-injured hepatocytes: potential role of HMGB1[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,

2011, 253(3):170-177; Li X.等, Cisplatin protects against acute liver failure by inhibiting nuclear HMGB1 release[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6):11224-11237; Jingl Ning 等, HMGB1 enhances chemotherapy resistance in multiple myeloma cells by activating the nuclear factor- κ B pathway, Exp Ther Med. 2021 Jul; 22(1): 705.; Angel Y F Kam 等, Targeting High Mobility Group Box-1 (HMGB1) Promotes Cell Death in Myelodysplastic Syndrome, Clin Cancer Res. 2019 Jul 1;25(13):4155-4167. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3517. Epub 2019 Apr 5.; L Liu 等, HMGB1: an important regulator of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia as well as a promising therapeutic target, J Mol Med (Berl). 2021 Jan;99(1):107-118.; Xing-Jiang Mao 等, Expression of HMGB1 and its clinical significance in T-cell lymphoma, Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(11):5569-71.; Lulu Liu 等, HMGB1: an important regulator of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia as well as a promising therapeutic target, J Mol Med (Berl). 2021; 99(1): 107-118.; 罗微等, 高迁移率族蛋白 B1 在动脉粥样硬化中的作用及其机制研究进展, 国际检验医学杂志, 2020 年 41 卷 20 期, p.2518-2521;)。

术语“药学上可接受的辅料”或“药学上可接受的载体”是指在药物生产领域中广泛采用的辅助物料。使用辅料的主要目的在于提供一种使用安全、性质稳定和/或具有特定功能性的药物组合物, 还在于提供一种方法, 以便在为受试者施用药物之后, 活性成分能够以所期望的速率溶出, 或者促进活性成分在接受给药的受试者体内得到有效吸收。药学上可接受的辅料可以是具有惰性的填充剂, 也可以是为药用组合物提供某种功能(例如稳定组合物的整体 pH 值或防止组合物中活性成分的降解)的功效成分。药学上可接受的辅料的非限制性实例包括但不限于粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂(或填充剂)、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂、甜味剂等。

本公开中的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如, 常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋和/或冻干工艺。

在本公开中, 施用途能够以任何适用的方式进行变化或调整, 以满足药物的性质、患者和医务人员的便利以及其它相关因素的需求。

本公开上下文中使用的术语“个体”、“患者”或“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于, 家养动物(例如, 牛, 羊, 猫, 狗和马), 灵长类动物(例如, 人和非人灵长类动物如猴), 兔, 以及啮齿类动物(例如, 小鼠和大鼠)。

除非另外定义或由背景清楚指示, 否则在本公开中的全部技术与科学术语具有如本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

双链核糖核酸

本公开的第一方面提供一种双链核糖核酸(dsRNA), 用于抑制 HMGB1 基因的表达。双链核糖核酸的一条链为反义链, 反义链与靶基因(也即, HMGB1 基因)在表达过程中形成的 mRNA 序列互补配对, 用于指导靶 mRNA(也即, HMGB1 基因的转录产物)的切割。双链核糖核酸中另一条正义链包括与反义链部分互补和完全互补形成双链核糖核酸的双链区。

在一些实施方案中, 双链核糖核酸作为核酸内切酶(Dicer)的底物, 被切割为小片段的 dsRNA, 也即 siRNA。在一些实施方案中, 双链核糖核酸为 siRNA。siRNA 通过装配形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)RISC 复合体, 切割靶 mRNA, 抑制 HMGB1 基因的表达。

根据来源于人 HMGB1 mRNA (NM_002128.7)中的靶标序列, 设计与靶 mRNA 结合的 siRNA。在一些实施方案中, 靶标序列选自如 SEQ ID NO:1~16、SEQ ID NO:560-567 任一项所示的核苷酸序列。在一些更为具体的实施方案中, 靶标序列选自如 SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569 任一项所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:1 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:17~19 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:2 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:20~24 所示的核苷酸序列。

5 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:3 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:25~27 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:4 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:28~30 所示的核苷酸序列。

10 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:5 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:31~36 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:6 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:37~40 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:7 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:41~42 所示的核苷酸序列。

15 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:8 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:43~45 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:9 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:46~47 所示的核苷酸序列。

20 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:10 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:48~49 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:11 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:50~51 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:12 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:52~54 所示的核苷酸序列。

25 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:13 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:55~58 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:14 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:59~61 所示的核苷酸序列。

30 在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:15 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:62~66 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:16 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:67~68 所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方案中，SEQ ID NO:561 所示的核苷酸序列包含 SEQ ID NO:568~569 所示的核苷酸序列。

35 在一些实施方案中，反义链包含与靶标序列中至少 15 个连续核苷酸的反向互补序列的差异不超过 3 个核苷酸的序列 B。具体地，沿 5'末端向 3'末端的方向，在靶标序列中选择起始核苷酸，以包含起始核苷酸在内的向 3'方向延伸的至少 15 个核苷酸作为 siRNA 的结合区域。反义链包含结合区域对应的核苷酸序列的反向互补序列。需要说明的是，起始核苷酸可以是靶标序列任意位置处的核苷酸，只要基于该起始核苷酸向靶标序列 3'方向延伸，可以得到至少 15 个连续核苷酸(包含起始位置处的核苷酸)即可。

在本公开中，反义链的核苷酸序列与靶标序列可以是完全互补或基本上互补。当反义链的核苷酸序列与靶标序列基本上互补时，反义链的核苷酸序列中存在与靶标序列存在不超过 3 个的错配碱基。例如，错配碱基为 1 个、2 个或 3 个。当反义链的核苷酸序列与靶标序列完全互补时，反义链的核苷酸序列与靶标序列不存在错配碱基。

45 进一步地，反义链由至少 15 个核苷酸组成。在一些实施方案中，反义链由 15-28

个核苷酸组成。例如，反义链的长度为 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27 或 28 个核苷酸。

作为优选，反义链由 19-25 个核苷酸组成，更优选 19-23 个核苷酸，最优选 19、21 或 23 个核苷酸。

5 在一些可选的实施方案中，反义链包含的序列 B 与靶标序列上至少 15 个连续核苷酸组成的序列的反向互补序列完全相同。

在一些具体的实施方案中，反义链包含的序列 B 与靶标序列上 15-28 个连续核苷酸组成的序列的反向互补序列完全相同。优选靶标序列上 19-25 个连续核苷酸，更优选靶标序列上 19-23 个连续核苷酸，最优选 19、21 或 23 个连续核苷酸。

10 在一些可选的实施方案中，反义链包含的序列 B 与靶标序列上至少 15 个连续核苷酸组成的序列的反向互补序列存在 1 个核苷酸的差异。

在一些具体的实施方案中，反义链包含的序列 B 与靶标序列上 15-28 个核苷酸组成的序列的反向互补序列存在 1 个核苷酸的差异。优选靶标序列上 19-25 个连续核苷酸，更优选靶标序列上 19-23 个连续核苷酸，最优选 19、21 或 23 个连续核苷酸。

15 在一些具体的实施方案中，差异的核苷酸位于序列 B 的 3' 末端。

在一些实施方案中，所述正义链包含与靶标序列中至少 15 个连续核苷酸的差异不超过 3 个核苷酸的序列 A。正义链中包括与反义链互补的区域，正义链的核苷酸序列与反义链在靶标序列上结合区域的序列完全相同或基本完全相同。因此，正义链的核苷酸序列为靶标序列中结合反义链的至少 15 个连续核苷酸；或者，正义链的核苷酸序列与靶标序列中结合反义链的至少 15 个连续核苷酸相比，存在 1 个、2 个或 3 个碱基不同的差异核苷酸。

进一步地，正义链由至少 15 个核苷酸组成。在一些实施方案中，正义链由 15-28 个核苷酸组成。例如，正义链的长度为 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27 或 28 个核苷酸。

25 作为优选，正义链由 19-25 个核苷酸组成，更优选 19-23 个核苷酸，最优选 19、21 或 23 个核苷酸。

在一些可选的实施方案中，正义链包含的序列 A 与靶标序列上至少 15 个连续核苷酸组成的序列完全相同。

30 在一些具体的实施方案中，正义链包含的序列 A 与靶标序列上 15-28 个连续核苷酸组成的序列完全相同。优选靶标序列上 19-25 个连续核苷酸，更优选靶标序列上 19-23 个连续核苷酸，最优选靶标序列上 19、21 或 23 个连续核苷酸。

在一些可选的实施方案中，正义链包含的序列 A 与靶标序列上至少 15 个连续核苷酸组成的序列存在 1 个核苷酸的差异。

35 在一些具体的实施方案中，正义链包含的序列 A 与靶标序列上 15-28 个连续核苷酸组成的序列存在 1 个核苷酸的差异。优选靶标序列上 19-25 个连续核苷酸，更优选靶标序列上 19-23 个连续核苷酸，最优选靶标序列上 19、21 或 23 个连续核苷酸。

在一些具体的实施方案中，差异的核苷酸位于序列 A 的 3' 末端。

在本公开中，正义链的长度与反义链长度可以相同或不同。

40 在一些实施方式中，正义链与反义链的长度相同，具体地，正义链/反义链的长度比为 15/15、16/16、17/17、18/18、19/19、20/20、21/21、22/22、23/23、24/24、25/25、26/26、27/27 或 28/28。作为优选，正义链/反义链的长度比为 19/19、20/20、21/21、22/22、23/23、24/24 或 25/25，更优选 19/19、20/20、21/21、22/22 或 23/23，最优选 19/19、21/21 或 23/23；在一些优选的实施方式中，正义链/反义链的长度比为 19/21 或 21/23。

45 在一些实施方式中，正义链与反义链的长度不同。例如，正义链/反义链的长度比为 19/20、19/21、19/22、19/23、19/24、19/25、19/26、20/19、20/21、20/22、20/23、20/24、

20/25、20/26、21/19、21/20、21/22、21/23、21/24、21/25、21/26、22/19、22/20、22/21、22/23、22/24、22/25、22/26、23/19、23/20、23/21、23/22、23/24、23/25 或 23/26 等等。

在本公开中，正义链与反义链可以是完全互补或基本上互补，当两者基本上互补时，正义链与反义链形成的双链区内存在不超过 3 个错配碱基。

5 在一些实施方案中，正义链与反义链互补形成双链区后，正义链、反义链或其组合具有延伸出所述双链区的突出的核苷酸。突出的核苷酸的数量可以是 1 个或多个，例如，1 个或 2 个。另外，突出 1-2 个核苷酸可以位于任意反义链或正义链的 5' 末端、3' 末端或两端，并且，每一个突出的核苷酸可以是任意类型的核苷酸。

10 在一些实施方案中，所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链的 3' 末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸，所述反义链的 3' 末端形成平末端。

在一些实施方案中，所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述反义链的 3' 末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸，所述正义链的 3' 末端形成平末端。

在一些实施方案中，所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链与所述反义链的 3' 末端均具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

15 在一些实施方案中，所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链与所述反义链的 3' 末端均形成平末端。

在本公开中，如上所述，反义链的核苷酸序列与靶标序列可以是完全互补或基本上互补；正义链与反义链可以是完全互补或基本上互补。因此，以下对于靶标序列 SEQ ID NO:17~SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562~SEQ ID NO:567、SEQ ID NO:568~SEQ ID NO:569 以及能够与这些靶标序列互补的 siRNA 的描述，对于每个 siRNA 的反义链，均包括与其互补的靶标序列（例如，SEQ ID NO: 17~SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562~SEQ ID NO:567、SEQ ID NO:568~SEQ ID NO:569 中的任一者）基本上互补的情况，也即，每个 siRNA 的反义链的核苷酸序列中可以存在与相应的靶标序列存在碱基错配的情况；对于每个 siRNA 的正义链，均包括与其靶标序列（例如，SEQ ID NO: 17~SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562~SEQ ID NO:567、SEQ ID NO:568~SEQ ID NO:569 中的任一者）基本上一致的情况，也即，每个 siRNA 的正义链的核苷酸序列中可以存在与相应的靶标序列存在碱基差异的情况。在一些实施方案中，所述碱基错配或碱基差异可以是与靶标序列的差异不超过 3 个碱基的错配或差异，例如，错配碱基或差异碱基为 1 个、2 个或 3 个。需要说明的是，对于靶标序列 SEQ ID NO:1~SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:561 中的任一者，其也适用上述对于靶标序列 SEQ ID NO:17~SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562~SEQ ID NO:567、SEQ ID NO:568~SEQ ID NO:569 和与之互补的 siRNA 的碱基错配的情况的描述；也即，每个 siRNA 的反义链的核苷酸序列中可以存在与相应的靶标序列存在碱基错配的情况，每个 siRNA 的正义链的核苷酸序列中可以存在与相应的靶标序列存在碱基差异的情况。在一些实施方案中，所述碱基错配或碱基差异可以是与靶标序列的差异不超过 3 个碱基的错配或差异，例如，错配碱基或差异碱基为 1 个、2 个或 3 个。

40 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为 SEQ ID NO:17 所示序列中 19 个连续核苷酸组成的序列 A，反义链的核苷酸序列为 SEQ ID NO:17 所示序列中 19 个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列 B。并且，所述正义链与所述反义链的 3' 末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表 1 中示出的 siRNA1。

45 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为 SEQ ID NO:18 所示序列中 19 个连续核苷酸组成的序列 A，反义链的核苷酸序列为 SEQ ID NO:18 所示序列中 19 个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列 B。并且，所述正义链与所述反义链的 3' 末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:18所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:18所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

5 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:18所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:18所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA2~siRNA9中的任一siRNA。

10 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

15 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

20 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:19所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA10~siRNA15中的任一siRNA。

25 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:20所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:20所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1-1中示出的siRNA11。

30 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:21所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:21所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA16。

35 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:22所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:22所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA17。

40 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:23所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:23所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA18。

45 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:24所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA19~siRNA24中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:25所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1或表1-1中示出的siRNA25~siRNA28、siRNA112~siRNA114、siRNA167、siRNA199、siRNA201中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:26所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1或表1-1中示出的siRNA29~siRNA34、siRNA115~siRNA116中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:27所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:27所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA35。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中19个连

续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:28所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA36~siRNA41中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:29所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1或表1-1中示出的siRNA42~siRNA56、siRNA117中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:30所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1或表1-1中示出的siRNA57~siRNA70、siRNA118~siRNA119中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:31所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:31所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA71。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:32所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:32所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA72。

5

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:33所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:33所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA73。

10

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:34所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:34所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA74。

15

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:35所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:35所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA75。

20

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:36所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:36所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA76。

25

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:37所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:37所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA77。

30

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:38所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:38所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA78。

35

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:39所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:39所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA79。

40

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:40所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:40所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA80。

45

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:41所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:41所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1-1中示出的siRNA120。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:42所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:42所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA81。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:43所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:43所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA82。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:44所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:44所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA83。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:45所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:45所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA84~ siRNA86中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:46所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:46所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA87。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:47所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:47所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA88。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:48所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:48所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA89。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:49所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:49所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA90。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:50所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:50所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA91。

5

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:51所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:51所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA92。

10

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:52所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:52所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA93。

15

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:53所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:53所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA94。

20

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:54所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:54所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA95。

25

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:55所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:55所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA96。

30

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:56所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:56所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA97。

35

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:57所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:57所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA98。

40

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:58所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:58所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA99。

45

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:59所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:59所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA100。

5

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:60所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:60所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA101。

10

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:61所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:61所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA102。

15

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:62所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:62所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA103。

20

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:63所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:63所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA104。

25

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:64所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:64所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA105。

30

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:65所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:65所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA106。

35

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:66所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:66所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA107。

40

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:67所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:67所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA108。

45

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:68所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:68所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA109~siRNA110中的任一siRNA。

5

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

10 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

15 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:560所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA171~siRNA179中的任一siRNA。

20 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

25 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

30 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:568所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA180~siRNA182、siRNA318~siRNA325中的任一siRNA。

35 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:569所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:569所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA183。

40 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:562所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:562所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA184~siRNA188中的任一siRNA。

45 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

5 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:563所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA189、siRNA326~siRNA334中的任一
10 siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:564所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:564所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

15 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:564所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:564所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA190~siRNA197、siRNA335~siRNA338
20 中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:565所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:565所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

25 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:565所示序列中23个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:565所示序列中23个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA198、siRNA339~siRNA343中的任一
30 siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:566所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:566所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

35 在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:566所示序列中21个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:566所示序列中21个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均具有2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA168~siRNA169、siRNA200、siRNA202、
40 siRNA344~siRNA350中的任一siRNA。

在一些具体的实施方式中，正义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:567所示序列中19个连续核苷酸组成的序列A，反义链的核苷酸序列为SEQ ID NO:567所示序列中19个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。并且，所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

45 示例性的，双链核糖核酸为表1中示出的siRNA170。

在一些具体的实施方式中, 所述正义链包含如 SEQ ID NOs:69~178、SEQ ID NOs:376~411、SEQ ID NOs:570~602 任一项所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如 SEQ ID NOs:179~288、SEQ ID NOs:412~447、SEQ ID NOs:603~635 任一项所示的核苷酸序列。

在一些具体的实施方式中, 所述正义链包含如 SEQ ID NOs:289~298 所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如 SEQ ID NOs:299~308 任一项所示的核苷酸序列。

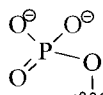
在一些具体的实施方案中, 双链核糖核酸选自如表 1 或表 1-1 中所示的任一 siRNA。本公开提供的 siRNA, 其与靶 mRNA(HMGB1 mRNA)结合的特异性高, 具有较好的靶 mRNA 的沉默活性, 可以显著抑制 HMGB1 基因表达, 用于治疗包括非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及动脉粥样硬化等在内的 HMGB1 相关的疾病。

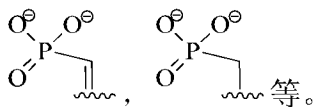
在一些实施方案中, 本公开提供了一种 siRNA 组合物, 其包含表 1 或表 1-1 中所示 siRNA 中的任意一种或两种以上的组合。

在一些实施方案中, 正义链的每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸。在一些实施方案中, 反义链的每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸。

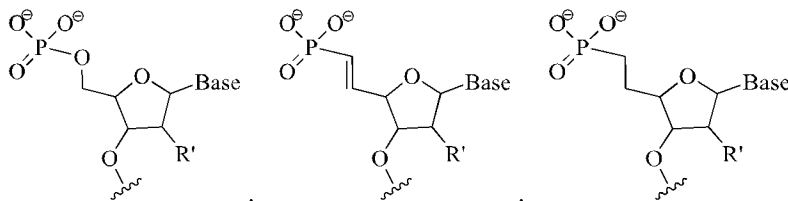
在一些实施方案中, 正义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接。在一些实施方案中, 反义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接。

在一些实施方式中, 正义链的 5'末端核苷酸连接 5'磷酸基团或 5'磷酸衍生基团。在一些实施方式中, 所述反义链的 5'末端核苷酸连接 5'磷酸基团或 5'磷酸衍生基团。

示例性的, 5'磷酸基团的结构为: ; 5'磷酸衍生基团的结构包括但不限于:



位于正义链或反义链的 5'末端核苷酸连接 5'磷酸基团或 5'磷酸衍生基团后, 形成如下所示结构:



; 其中, Base 表示碱基,

例如 A、U、G、C 或 T。R' 为羟基或被本领域技术人员所知晓的各类基团所取代, 例如, 2'-氟代 (2'-F) 修饰的核苷酸, 2'-烷氧基修饰的核苷酸, 2'-取代的烷氧基修饰的核苷酸, 2'-烷基修饰的核苷酸, 2'-取代的烷基修饰的核苷酸, 2'-脱氧核糖核苷酸。

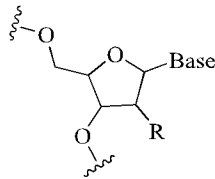
双链核糖核酸修饰物

本公开的第二方面提供一种双链核糖核酸修饰物。进一步地, 双链核糖核酸修饰物为 siRNA 修饰物。siRNA 修饰物在保持较高 HMGB1 mRNA 抑制活性的同时, 可提高 siRNA 的稳定性。

在一些实施方案中, 双链核糖核酸修饰物包含至少一个核苷酸的修饰。核苷酸的修

饰选自核糖基团的修饰和碱基的修饰中的至少一种。在一些实施方案中，“核苷酸的修饰”是指核苷酸的核糖基团 2' 位羟基被其他基团取代形成的核苷酸或核苷酸衍生物，或者核苷酸上的碱基是经修饰的碱基的核苷酸。所述核苷酸的修饰不会导致 siRNA 抑制基因表达的功能明显削弱或丧失。例如，可以选择 J.K.Watts, G.F.Deleavey, and M.J.Damha, *Chemically modified siRNA: tools and applications*, *Drug Discov Today*, 2008, 13(19-20): 842-55 中公开的修饰的核苷酸。通过核苷酸的修饰可以提高 siRNA 的稳定性，并保持其对 HMGB1 基因的高抑制效率。

示例性的，修饰的核苷酸具有如下所示结构：



；其中，Base 表示碱基，例如 A、U、G、C 或 T。核糖基团 2' 位的羟基被 R 取代。这些核糖基 2' 位的羟基可以为本领域技术人员所知晓的各类基团所取代，例如，2'-氟代 (2'-F) 修饰的核苷酸，2'-烷氧基修饰的核苷酸，2'-取代的烷氧基修饰的核苷酸，2'-烷基修饰的核苷酸，2'-取代的烷基修饰的核苷酸，2'-脱氧核糖核苷酸。

在一些实施方案中，2'-烷氧基修饰的核苷酸为 2'-甲氧基 (2'-OMe, 2'-O-CH₃) 修饰的核苷酸等等。

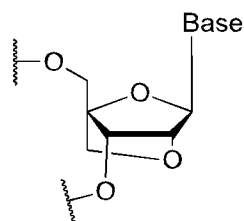
在一些实施方案中，2'-取代的烷氧基修饰的核苷酸为 2'-甲氧基乙氧基 (2'-O-CH₂-CH₂-O-CH₃) 修饰的核苷酸，2'-O-CH₂-CH=CH₂ 修饰的核苷酸等。

在一些实施方案中，2'-取代的烷基修饰的核苷酸为 2'-CH₂-CH₂-CH=CH₂ 修饰的核苷酸等等。

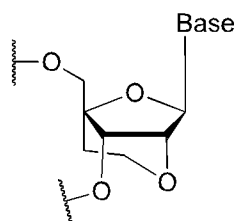
在一些实施方案中，核苷酸的修饰是碱基的修饰。碱基的修饰可以是本领域技术人员所知晓的各类型修饰。示例性的，碱基的修饰包括但不限于 m⁶A、Ψ、m¹A、m⁵A、ms²i⁶A、i⁶A、m³C、m⁵C、ac⁴C、m⁷G、m^{2,2}G、m²G、m¹G、Q、m⁵U、mcm⁵U、ncm⁵U、ncm⁵Um、D、mcm⁵s²U、Inosine (I)、hm⁵C、s⁴U、s²U、偶氮苯、Cm、Um、Gm、t⁶A、yW、ms²t⁶A 或其衍生物。

在一些实施方案中，核苷酸衍生物是指能够在核酸中代替核苷酸，但结构不同于腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸或胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸的化合物。在一些实施方案中，核苷酸衍生物可以是异核苷酸、桥联的核苷酸 (bridged nucleic acid, 简称 BNA) 或无环核苷酸。BNA 是指受约束的或不能接近的核苷酸。BNA 可以含有五元环、六元环、或七元环的具有“固定的” C3'-内切糖缩拢的桥联结构。通常将该桥掺入到该核糖的 2'-、4'-位处以提供一个 2',4'-BNA 核苷酸，如 LNA、ENA、cET 等。

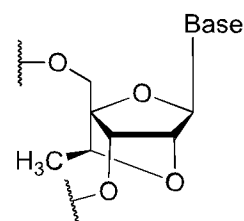
LNA 如式 (1) 所示，ENA 如式 (2) 所示，cET 如式 (3) 所示：



式 (1)

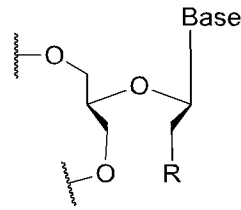


式 (2)

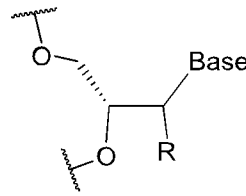


式 (3)

无环核苷酸是核苷酸的糖环被打开形成的一类核苷酸，如解锁核酸 (UNA) 或甘油核酸 (GNA)，其中，UNA 如式 (4) 所示，GNA 如式 (5) 所示：



式 (4)



式 (5)

上述式 (4) 和式 (5) 中, R 选自 H、OH 或烷氧基 (O-烷基)。

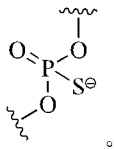
在一些实施方案中, 核苷酸衍生物修饰是指核酸中的核苷酸被替代为核苷酸衍生物。

5 示例性的, 核苷酸衍生物选自异核苷酸、LNA、ENA、cET、UNA 或 GNA。

在一些实施方案中, 核酸中的核苷酸被替代为异核苷酸, 在本公开的上下文中, 也称之为异核苷修饰。在一些实施方案中, 异核苷修饰包括在欲修饰的 siRNA 的正义链和/或反义链的一个或多个位点掺入异核苷, 以代替天然核苷在相应位置进行偶联。

10 在一些实施方案中, 异核苷修饰采用 D-异核苷修饰。在另一些实施方案中, 异核苷修饰采用 L-异核苷修饰。在又一些实施方案中, 异核苷修饰采用 D-异核苷修饰和 L-异核苷修饰。

15 在一些实施方案中, 双链核糖核酸修饰物包含至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰。在一些实施方式中, 磷酸二酯键的修饰是指磷酸二酯键中至少一个氧原子被硫原子取代形成硫代磷酸二酯键。硫代磷酸二酯键可以稳定 siRNA 的双链结构, 保持碱基配对的特异性。示例性的, 硫代磷酸二酯键结构如下所示:



在一些实施方案中, 双链核糖核酸修饰物包含如下至少一种的化学修饰:

- (1) 正义链中至少一个核苷酸的修饰,
- (2) 正义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰,
- 20 (3) 反义链中至少一个核苷酸的修饰,
- (4) 反义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰。

进一步地, 双链核糖核酸修饰物是包含(1)-(4)中至少一种化学修饰的 siRNA 修饰物。

在本公开中, 正义链中的序列 A 与反义链中的序列 B 互补形成双链区后, 序列 A 与序列 B 的 3'末端可以为如下任意一种所示:

- 25 (1) 序列 A 与序列 B 的 3'末端均形成平末端;
- (2) 序列 A 的 3'末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸, 且序列 B 的 3'末端形成平末端;
- (3) 序列 B 的 3'末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸, 且序列 A 的 3'末端形成平末端;
- 30 (4) 序列 A 的 3'末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸, 且序列 B 的 3'末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。

在一些实施方案中, 正义链的核苷酸序列为序列 A 所示的序列, 反义链的核苷酸序列为序列 B 所示的序列。

35 在一些实施方案中, 当正义链与反义链的核苷酸序列互补形成双链区后, 正义链与反义链的 3'末端不存在突出的核苷酸时, 在正义链和反义链中至少一条链的 3'末端添加 1-2 个核苷酸, 作为突出的核苷酸。其中, 连接于正义链的 3'末端的 1-2 个核苷酸组成序列 D, 连接于反义链的 3'末端的 1-2 个核苷酸组成序列 E。相应地, 正义链的核苷酸序列

为序列A连接序列D所示的序列,反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。或者,正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列,反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。或者,正义链的核苷酸序列为序列A连接序列D所示的序列,反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列。

5 示例性的,在正义链的3'末端添加2个脱氧核糖核苷酸(TT)作为序列D,在反义链的3'末端添加2个脱氧核糖核苷酸(TT)作为序列E。或者,仅在反义链的3'末端添加2个脱氧核糖核苷酸(TT)作为序列E。或者,仅在正义链的3'末端添加2个脱氧核糖核苷酸(TT)作为序列D。

10 在一些实施方案中,当正义链与反义链的核苷酸序列互补形成双链区后,正义链的3'末端不存在突出的核苷酸时,在正义链的3'末端添加由1-2个核苷酸组成的序列D,作为突出的核苷酸。然后,当序列A连接序列D形成的核苷酸序列在完成化学修饰后,排除由1-2个核苷酸组成的序列D。相应地,在双链核糖核酸修饰物中,正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列,反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列。或者,在双链核糖核酸修饰物中,正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列,反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。

15 在一些实施方案中,当序列A在与序列B互补形成双链区后,序列A的3'末端具有延伸出双链区的突出的1-2个核苷酸时,将序列A中位于3'末端的突出的核苷酸排除后作为正义链的核苷酸序列。排除掉3'末端的突出的核苷酸的序列称为序列A'。相应地,双链核糖核酸修饰物的正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列,双链核糖核酸修饰物的反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列。或者,双链核糖核酸修饰物的正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列,双链核糖核酸修饰物的反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。

20 在一些实施方案中,沿5'末端向3'末端方向,siRNA修饰物的正义链包括如下修饰:正义链中第7位、第9位、第10位和第11位的核糖核苷酸为2'-氟代修饰的核糖核苷酸;正义链中其他位置的核糖核苷酸为2'-甲氧基修饰的核糖核苷酸。

25 在一些实施方案中,沿5'末端向3'末端方向,siRNA修饰物的正义链包括如下所示位置处的硫代磷酸二酯键:5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间,5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间,3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间,以及3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

30 在一些实施方案中,沿5'末端向3'末端方向,siRNA修饰物的正义链包括如下所示位置处的硫代磷酸二酯键:5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间、5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

在一些具体的实施方案中,siRNA修饰物正义链具有如(a₁)-(a₃)任一项所示的结构:

35 (a₁)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(a₂)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(a₃)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3';

40 其中,N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸,大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸,小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸,小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,-(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接。

45 在另外一些具体的实施方案中,siRNA修饰物正义链具有如(a₄)-(a₅)任一项所示的结构:

(a₄)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-3',

(a₅)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-3';

5 其中, N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸, 大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸, 小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸, 小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, -(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接。

10 在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, siRNA修饰物的反义链包括如下修饰: 所述反义链中任意奇数位置处的核糖核苷酸为2'-甲氧基修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中任意偶数位置处的核糖核苷酸为2'-氟代修饰的核糖核苷酸。

在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, siRNA修饰物的反义链包括如下修饰: 所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

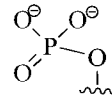
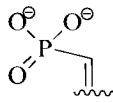
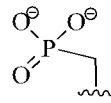
15 在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, siRNA修饰物的反义链包括如下修饰: 所述反义链中第2位、第6位、第8位、第9位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

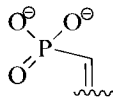
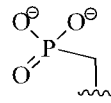
20 在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, 所述反义链中第2位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中第6位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

25 在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, siRNA修饰物的反义链包括如下修饰: 所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中第7位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA修饰的核糖核苷酸, 所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, siRNA修饰物的反义链包括如下所示位置处的硫代磷酸二酯键: 5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间, 5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间, 3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间, 以及3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

30 在一些实施方案中, 沿5'末端向3'末端方向, 反义链的5'末端的核苷酸连接5'磷酸

基团或5'磷酸衍生基团。示例性的, 5'磷酸基团的结构为: ; 5'磷酸衍生基团的结构包括但不限于:  (EVP),  等。

结构包括但不限于:  (EVP),  等。

在一些具体的实施方案中, siRNA修饰物反义链具有如下(b₁)-(b₁₅)任一项所示的结构:

35 (b₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-N₂₀f-(s)-mN₂₁-3',

(b₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-N₂₀f-mN₂₁-(s)-N₂₂f-(s)-mN₂₃-3',

40 (b₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁
4f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₆)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁
4f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

5 (b₇)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f
-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₈)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f
-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

10 (b₉)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f
-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₀)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-
mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-
mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

15 (b₁₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-
mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-m
N₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

20 (b₁₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-m
N₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₁₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-m
N₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3';

其中, N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸, 大写字母T表示碱
基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸, 小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为
25 2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸, 小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修
饰的核糖核苷酸, P1表示该字母右侧相邻的一个核苷酸为5'-磷酸核苷酸, -(s)-表示前后
相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接, [GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为
存在GNA修饰的核糖核苷酸。

在一些可选的实施方式中, 所述正义链包含如 SEQ ID NO:309~342、SEQ ID
30 NO:448~470 任一项所示的核苷酸序列, 并且所述反义链包含如 SEQ ID NO:343~363、SEQ
ID NO:471~556、SEQ ID NO:636~654 任一项所示的核苷酸序列。

在一些实施方案中, 双链核糖核酸修饰物包括但不限于如表2中所示的siRNA修饰物。

双链核糖核酸缀合物

本公开的第三方面提供一种双链核糖核酸缀合物, 是本公开第一方面提供的双链核
35 糖核酸或第二方面提供的双链核糖核酸修饰物与缀合基团缀合连接得到。

在本公开中, 双链核糖核酸缀合物的正义链与反义链形成双链核糖核酸缀合物的双
链区, 并且, 在双链核糖核酸缀合物的正义链的 3'末端形成平末端。在一些实施方案中,
双链核糖核酸缀合物的正义链的 3'末端形成平末端, 双链核糖核酸缀合物的反义链的 3'
末端具有 1-2 个延伸出所述双链区的突出的核苷酸。在另外一些实施方案中, 双链核糖
40 核酸缀合物的正义链的 3'末端形成平末端, 双链核糖核酸缀合物的反义链的 3'末端形成
平末端。

在一些优选地实施方案中, 双链核糖核酸缀合物由双链核糖核酸修饰物与缀合基团
缀合连接得到。其中, 双链核糖核酸修饰物的正义链与反义链互补形成双链核糖核酸修
饰物的双链区, 并且, 双链核糖核酸修饰物的正义链的 3'末端形成平末端, 缀合基团与
45 具有平末端的正义链的 3'末端缀合连接, 形成双链核糖核酸缀合物。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 所示的序列，反义链为序列 B 连接序列 E 所示的序列。并且，双链核糖核酸修饰物的正义链的 3' 末端形成平末端，双链核糖核酸修饰物的正义链的 3' 末端连接缀合基团，形成双链核糖核酸缀合物。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 所示的序列，反义链为序列 B 所示的序列。并且，双链核糖核酸修饰物的正义链的 3' 末端形成平末端，双链核糖核酸修饰物的正义链 3' 末端连接缀合基团，形成双链核糖核酸缀合物。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 连接序列 D 所示的序列，反义链为序列 B 连接序列 E 所示的序列。并且，双链核糖核酸修饰物的正义链的 3' 末端具有突出的 1-2 个核苷酸组成的序列 D，将双链核糖核酸修饰物中正义链的 3' 末端的序列 D 排除后，在序列 A 的 3' 末端连接缀合基团，形成双链核糖核酸缀合物。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 连接序列 D 所示的序列，反义链为序列 B 所示的序列。并且，双链核糖核酸修饰物的正义链的 3' 末端具有突出的 1-2 个核苷酸组成的序列 D，将双链核糖核酸修饰物中正义链的 3' 末端的序列 D 排除后，在序列 A 的 3' 末端连接缀合基团，形成双链核糖核酸缀合物。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 所示的序列，反义链为序列 B 连接序列 E 所示的序列。其中，序列 A 的 3' 末端具有延伸出双链区的突出的核苷酸，将位于序列 A 中 3' 末端的突出的核苷酸排除后的序列（又称，序列 A'）作为用于连接缀合基团的核苷酸序列。因此，双链核糖核酸缀合物的正义链的核苷酸序列为序列 A' 所示的序列，反义链的核苷酸序列为序列 B 连接序列 E 所示的序列。

示例性地，双链核糖核酸修饰物的正义链为序列 A 所示的序列，反义链为序列 B 所示的序列。其中，序列 A 的 3' 末端具有延伸出双链区的突出的核苷酸，将位于序列 A 中 3' 末端的突出的核苷酸排除后的序列（又称，序列 A'）作为用于连接缀合基团的核苷酸序列。因此，双链核糖核酸缀合物的正义链的核苷酸序列为序列 A' 所示的序列，反义链的核苷酸序列为序列 B 所示的序列。

在一些可选地实施方案中，双链核糖核酸缀合物的正义链具有如(d₁)-(d₂)任一项所示的结构：

(d₁) 5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-L96-3'，

(d₂) 5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-L96-3'；

其中，N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸，大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸，小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸，小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸，-(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接。L96也即式I所示的缀合物基团GalNAc。

在一些可选地实施方案中，双链核糖核酸缀合物的反义链具有如(b₁)-(b₁₅)任一项所示的结构：

(b₁) 5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3'，

(b₂) 5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-N₂₀f-(s)-mN₂₁-3'，

(b₃) 5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-N₂₀f-mN₂₁-(s)-N₂₂f-(s)-mN₂₃-3'，

(b₄) 5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3'，

(b₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₆)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

5 (b₇)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₈)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₉)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₀)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

15 (b₁₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₁₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3';

其中, N₁-N₂₃ 彼此独立地选自碱基为 A、U、C 或 G 的核糖核苷酸, 大写字母 T 表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸, 小写字母 m 表示该字母 m 右侧相邻的一个核糖核苷酸为 2'-O-CH₃ 修饰的核糖核苷酸, 小写字母 f 表示该字母 f 左侧相邻的一个核糖核苷酸为 2'-F 修饰的核糖核苷酸, P1 表示该字母右侧相邻的一个核苷酸为 5'-磷酸核苷酸, -(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接, [GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为存在 GNA 修饰的核糖核苷酸。

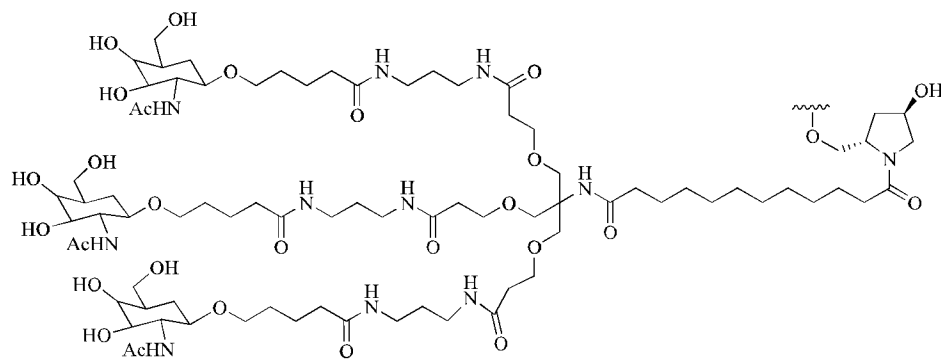
进一步地, 双链核糖核酸缀合物为 siRNA 缀合物, 其中 siRNA 缀合物中与缀合基团连接的 siRNA 分子可以是未修饰的 siRNA, 或 siRNA 修饰物。缀合基团修饰的 siRNA 分子在保持了较高的抑制活性和稳定性的同时, 还具有较好的组织、器官靶向性和促进细胞内吞的能力, 可降低对其他组织或器官的影响以及减少 siRNA 分子使用量, 可达到减轻毒性和降低成本的目的。可选地, 选择表 1 或表 1-1 或表 2 示出的任意一种 siRNA 分子与缀合基团连接, 得到双链核糖核酸缀合物。

siRNA 与缀合基团的缀合位点可以在 siRNA 正义链的 3'末端或 5'末端, 也可在反义链的 5'端, 还可以在 siRNA 的内部序列中。在一些实施方案中, 所述 siRNA 与缀合基团的缀合位点在 siRNA 正义链的 3'末端。

在一些实施方式中, 所述缀合基团可以连接在核苷酸的磷酸基团、2'-位羟基或者碱基上。在一些实施方式中, 所述缀合基团还可以连接在 3'-位羟基上, 此时核苷酸之间采用 2',5'-磷酸二酯键连接。当缀合基团连接在 siRNA 链的末端时, 所述缀合基团通常连接在核苷酸的磷酸基团上; 当缀合基团连接在 siRNA 的内部序列时, 所述缀合基团通常连接在核糖糖环或者碱基上。各种连接方式可以参考文献: Muthiah Manoharan et.al. siRNA conjugates carrying sequentially assembled trivalent N-acetylgalactosamine linked through nucleosides elicit robust gene silencing in vivo in hepatocytes. ACS Chemical biology, 2015,10(5): 1181-7。

在本公开中,缀合基团可以是 siRNA 给药领域常规使用的配体。在一些实施方式中,所述缀合基团可以选自以下靶向分子或其衍生物形成的配体中的一种或多种:亲脂分子,例如胆固醇、胆汁酸、维生素(例如维生素 E)、不同链长的脂质分子;聚合物,例如聚乙二醇;多肽,例如透膜肽;适配体;抗体;量子点;糖类,例如乳糖、聚乳糖、甘露糖、半乳糖、N-乙酰半乳糖胺(GalNAc);叶酸(folate);肝实质细胞表达的受体配体,例如去唾液酸糖蛋白、去唾液酸糖残基、脂蛋白(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等)、胰高血糖素、神经递质(如肾上腺素)、生长因子、转铁蛋白等。

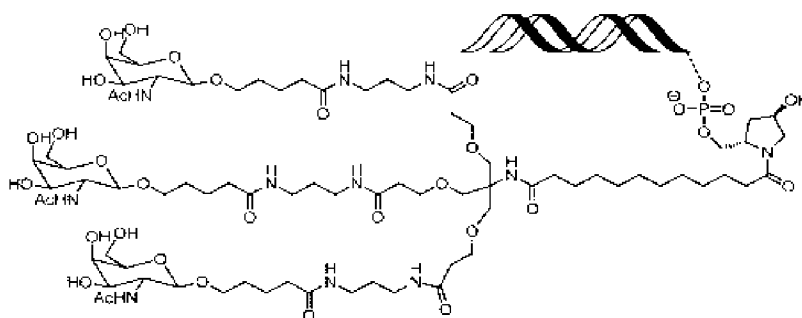
在一些具体的实施方案中,所述缀合基团具有如下所示结构:



(式 I)。

式 I 所示的缀合基团为 GalNAc, GalNAc 具有肝脏靶向性,可以将 siRNA 分子高特异性地递送于肝脏组织中,特异性抑制肝脏内 HMGB1 基因的高表达。

在一些具体的实施方案中, GalNAc 通过磷酸二酯键与正义链的 3'末端缀合连接,得到如下所示结构的 siRNA 缀合物:



(式 II),

其中,双螺旋结构为未修饰的siRNA或siRNA修饰物。

在一些实施方案中,双链核糖核酸缀合物包括但不限于如表3中所示的siRNA缀合物。

药物组合物

本公开的第四方面提供一种药物组合物,包括第一方面所述的双链核糖核酸、第二方面所述的双链核糖核酸修饰物,以及第三方面所述的双链核糖核酸缀合物中的一种或多种。

在一些实施方案中,所述药物组合物含有如上所述的 siRNA 作为活性成分和药学上可接受的载体。在本公开中,使用药物组合物的目的在于促进针对生物体的给药,有利于活性成分的吸收,进而发挥生物活性。本公开的药物组合物可以通过任何形式给药,包括注射(动脉内、静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下)、粘膜、口服(口服固体制剂、口服液体制剂)、直肠、吸入、植入、局部(例如眼部)给药等。口服固体制剂的非限制性实例包括但不限于散剂、胶囊剂、锭剂、颗粒剂、片剂等。口服或粘膜给药的液体制剂的非限制性实例包括但不限于混悬剂、酏剂、酞剂、溶液剂等。局部给药制剂的非限制性实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴

剂或血清制剂。胃肠外给药制剂的非限制性实例包括但不限于注射用溶液剂、注射用干粉剂、注射用悬浮液、注射用乳剂等。本公开的药物组合物还可以制成控制释放或延迟释放剂型（例如脂质体或微球）。

在本公开中，施用途能够以任何适用的方式进行变化或调整，以满足药物的性质、患者和医务人员的便利以及其它相关因素的需求。

医药用途

本公开的第五方面提供双链核糖核酸，双链核糖核酸修饰物或双链核糖核酸缀合物的如下至少一种用途：

- (1)抑制HMGB1基因表达，或制备用于抑制HMGB1基因表达的药物；
- (2)用于预防或治疗与HMGB1基因异常表达相关的疾病，或制备用于预防或治疗与HMGB1基因异常表达相关的疾病的药物；
- (3)用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者，或制备用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者的药物。

本公开进一步提供了siRNA分子(包括未修饰的siRNA、siRNA修饰物、siRNA缀合物)或药物组合物在上述(1)-(3)至少一种中的用途。

在本公开中，HMGB1基因异常表达，引发如下一种或多种HMGB1基因异常表达相关疾病：非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及动脉粥样硬化等。

siRNA 分子致使 HMGB1 基因的表达被抑制至少约 5%、至少约 10%、至少约 15%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 91%、至少约 92%、至少约 93%、至少约 94%、至少约 95%、至少约 96%、至少约 97%、至少约 98%或至少约 99%，实现对 HMGB1 基因异常表达相关疾病的治疗。

在一些实施方案中，本公开提供一种抑制细胞内 HMGB1 基因表达的方法，包括将双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物或药物组合物与细胞接触。

进一步地，抑制细胞内 HMGB1 基因表达的方法，是将 siRNA 分子(包括未修饰的 siRNA、siRNA 修饰物、siRNA 缀合物)或药物组合物引入细胞内。

在一些实施方案中，所述细胞为体内细胞或体外细胞。在一些具体的实施方案中，所述细胞在受试者体内。

在一些实施方案中，本公开提供预防或治疗疾病的方法，包括向受试者施用双链核糖核酸、双链核糖核酸修饰物、双链核糖核酸缀合物或药物组合物。

进一步地，预防或治疗疾病的方法是向受试者施用 siRNA 分子(包括未修饰的 siRNA、siRNA 修饰物、siRNA 缀合物)或药物组合物。

在本公开中，“受试者”包括或者人或者非人类动物，优选脊椎动物，并且更优选哺乳动物。受试者可以包括转基因生物体。最优选地，受试者是人。进一步地，受试者具有如下至少一种特性：

- (1)体内HMGB1基因异常表达，更具体地为HMGB1基因异常高表达；
- (2)患有与HMGB1基因异常表达相关的疾病；
- (3)患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病。如罹患或倾向于患上与HMGB1基因异常表达相关的疾病的人。

表 1 siRNA 序列信息

siRNA No.	siRNA ID	正义链 Ss(5'→3')	SEQ ID NO:	反义链 As(5'→3')	SEQ ID NO:
siRNA1	N-ER-FY017001	GCAGUACAUUGAG CUCCAU	SEQ ID NO:69	AUGGAGCUCAAUGUA CUGC	SEQ ID NO:179
siRNA2	N-ER-FY017002	GCAAAGGAGAUCC UAAGAA	SEQ ID NO:70	UUCUUAGGAUCUCCU UUGC	SEQ ID NO:180
siRNA3	N-ER-FY017062	AGAAGCCGAGAGG CAAAAUGUCA	SEQ ID NO:71	ACAUUUUGCCUCUCG GCUUCUUA	SEQ ID NO:181
siRNA4	N-ER-FY017063	AAGCCGAGAGGCCA AAAUGUCA	SEQ ID NO:72	ACAUUUUGCCUCUCG GCUUCU	SEQ ID NO:182
siRNA5	N-ER-FY017064	AGCCGAGAGGCCAA AAUGUCAUCA	SEQ ID NO:73	AUGACAUUUUGCCUC UCGGCUUC	SEQ ID NO:183
siRNA6	N-ER-FY017065	AAGCCGAGAGGCCA AAAUGU	SEQ ID NO:74	ACAUUUUGCCUCUCG GCUU	SEQ ID NO:184
siRNA7	N-ER-FY017066	CCGAGAGGCCAAAA UGUCAUCA	SEQ ID NO:75	AUGACAUUUUGCCUC UCGGCU	SEQ ID NO:185
siRNA8	N-ER-FY017067	GCCGAGAGGCCAAA AUGUCA	SEQ ID NO:76	UGACAUUUUGCCUCU CGGC	SEQ ID NO:186
siRNA9	N-ER-FY017003	CCGAGAGGCCAAAA UGUCAU	SEQ ID NO:77	AUGACAUUUUGCCUC UCGG	SEQ ID NO:187
siRNA10	N-ER-FY017068	CUUGUCGGGAGGA GCAUAAGA	SEQ ID NO:78	UUAUGCUCUCCCGAC AAGUU	SEQ ID NO:188
siRNA11	N-ER-FY017069	CUUGUCGGGAGGA GCAUAAGAAG	SEQ ID NO:79	UCUUAUGCUCUCCCG ACAAGUU	SEQ ID NO:189
siRNA12	N-ER-FY017070	CUUGUCGGGAGGA GCAUAA	SEQ ID NO:80	UUAUGCUCUCCCGAC AAG	SEQ ID NO:190
siRNA13	N-ER-FY017071	GUCGGGAGGAGCA UAAGAAGA	SEQ ID NO:81	UUCUUAUGCUCUCCC GACAA	SEQ ID NO:191
siRNA14	N-ER-FY017072	UGUCGGGAGGAGC AUAAGA	SEQ ID NO:82	UCUUAUGCUCUCCCG ACA	SEQ ID NO:192
siRNA15	N-ER-FY017004	GUCGGGAGGAGCA UAAGAA	SEQ ID NO:83	UUCUUAUGCUCUCCC GAC	SEQ ID NO:193
siRNA16	N-ER-FY017006	UCUGAGUAUCGCC CAAAAA	SEQ ID NO:84	UUUUUGGGCGAUACU CAGA	SEQ ID NO:194
siRNA17	N-ER-FY017007	GACAAGCAGCCUU AUGAAA	SEQ ID NO:85	UUUCAUAAGGCUGCU UGUC	SEQ ID NO:195
siRNA18	N-ER-FY017008	AGCCUGAUGCAGC AAAAAA	SEQ ID NO:86	UUUUUUGCUGCAUCA GGCU	SEQ ID NO:196
siRNA19	N-ER-FY017073	GUUGGUUCUAGCG CAGUUUUUUU	SEQ ID NO:87	AAAAACUGCGCUAGA ACCAACUU	SEQ ID NO:197
siRNA20	N-ER-FY017009	GUUGGUUCUAGCG CAGUUU	SEQ ID NO:88	AAACUGCGCUAGAAC CAAC	SEQ ID NO:198

siRNA21	N-ER-FY017074	UGGUUCUAGCGCA GUUUUUUUU	SEQ ID NO:89	AAAAACUGCGCUAGA ACCAAC	SEQ ID NO:199
siRNA22	N-ER-FY017075	GGUUCUAGCGCAG UUUUUUUUUUU	SEQ ID NO:90	AAAAAAAACUGCGCU AGAACCAA	SEQ ID NO:200
siRNA23	N-ER-FY017076	GUUCUAGCGCAGU UUUUUUUUU	SEQ ID NO:91	AAAAAAAACUGCGCUA GAACCA	SEQ ID NO:201
siRNA24	N-ER-FY017077	GGUUCUAGCGCAG UUUUUUU	SEQ ID NO:92	AAAAAACUGCGCUAG AACC	SEQ ID NO:202
siRNA25	N-ER-FY017010	UGCAGCUUAUACG AAAUAA	SEQ ID NO:93	UUUUUUCGUUAAGC UGCA	SEQ ID NO:203
siRNA26	N-ER-FY017078	UGUUGUUCUGUUA ACUGAAUACC	SEQ ID NO:94	UAUUCAGUUAACAGA ACAACAAU	SEQ ID NO:204
siRNA27	N-ER-FY017079	GUUGUUCUGUUA CUGAAUAC	SEQ ID NO:95	AUUCAGUUAACAGAA CAACAA	SEQ ID NO:205
siRNA28	N-ER-FY017081	UGAAUACCACUCU GUAAUU	SEQ ID NO:96	AAUUACAGAGUGGUA UUCA	SEQ ID NO:206
siRNA29	N-ER-FY017082	GAGGGGAAGCUAG UCUUUUUGCUU	SEQ ID NO:97	GCAAAAGACUAGCUU CCCCUCAA	SEQ ID NO:207
siRNA30	N-ER-FY017083	GGGGAAGCUAGUC UUUUGCUUUU	SEQ ID NO:98	AAGCAAAAGACUAGC UUCCCCUC	SEQ ID NO:208
siRNA31	N-ER-FY017084	GGAAGCUAGUCUU UUGCUUUU	SEQ ID NO:99	AAGCAAAAGACUAGC UUCCCC	SEQ ID NO:209
siRNA32	N-ER-FY017085	GGAAGCUAGUCUU UUGCUUUUGC	SEQ ID NO:100	AAAAGCAAAAGACUA GCUUCCCC	SEQ ID NO:210
siRNA33	N-ER-FY017087	AAGCUAGUCUUUU GCUUUUGC	SEQ ID NO:101	AAAAGCAAAAGACUA GCUUCC	SEQ ID NO:211
siRNA34	N-ER-FY017013	GAAGCUAGUCUUU UGC UU	SEQ ID NO:102	AAAGCAAAAGACUAG CUUC	SEQ ID NO:212
siRNA35	N-ER-FY017014	CCUUUCAUAUAGU UAGCUA	SEQ ID NO:103	UAGCUAACUAUAUGA AAGG	SEQ ID NO:213
siRNA36	N-ER-FY017089	CAUCCAAAAUCUU GAUCAGUU	SEQ ID NO:104	CUGAUC AAGAUUUUG GAUGUU	SEQ ID NO:214
siRNA37	N-ER-FY017090	CAUCCAAAAUCUU GAUCAGUUA	SEQ ID NO:105	AACUGAUC AAGAUUU UGGAUGUU	SEQ ID NO:215
siRNA38	N-ER-FY017091	CAUCCAAAAUCUU GAUCAG	SEQ ID NO:106	CUGAUC AAGAUUUUG GAUG	SEQ ID NO:216
siRNA39	N-ER-FY017092	CCAAAAUCUUGAU CAGUUAAG	SEQ ID NO:107	UACUGAUC AAGAUU UUGGAU	SEQ ID NO:217
siRNA40	N-ER-FY017093	UCCAAAAUCUUGA UCAGUU	SEQ ID NO:108	AACUGAUC AAGAUUU UGGA	SEQ ID NO:218
siRNA41	N-ER-FY017015	CCAAAAUCUUGAU CAGUUA	SEQ ID NO:109	UACUGAUC AAGAUU UUGG	SEQ ID NO:219
siRNA42	N-ER-FY017094	AUAGCCCACUUAC AUUUACAAAC	SEQ ID NO:110	UUGUAAAUGUAAGUG GGCUAUGU	SEQ ID NO:220

siRNA43	N-ER-FY017095	CAUAGCCCACUUA CAUUUA	SEQ ID NO:111	UAAAUGUAAGUGGGC UAUG	SEQ ID NO:221
siRNA44	N-ER-FY017096	AGCCCACUUACAU UUACAAAC	SEQ ID NO:112	UUGUAAAUGUAAGUG GGCUAU	SEQ ID NO:222
siRNA45	N-ER-FY017097	UAGCCCACUUACA UUUACA	SEQ ID NO:113	UGUAAAUGUAAGUGG GCUA	SEQ ID NO:223
siRNA46	N-ER-FY017098	CCCACUUACAUUU ACAAACUGAA	SEQ ID NO:114	CAGUUUGUAAAUGUA AGUGGGCU	SEQ ID NO:224
siRNA47	N-ER-FY017099	CCACUUACAUUUA CAAACUGA	SEQ ID NO:115	AGUUUGUAAAUGUAA GUGGGC	SEQ ID NO:225
siRNA48	N-ER-FY017100	CCACUUACAUUUA CAAACU	SEQ ID NO:116	AGUUUGUAAAUGUAA GUGG	SEQ ID NO:226
siRNA49	N-ER-FY017101	CAAACUGAAGAGU AAUCAA	SEQ ID NO:117	UUGAUUACUCUUCAG UUUG	SEQ ID NO:227
siRNA50	N-ER-FY017102	ACUGAAGAGUAAU CAAUCUAC	SEQ ID NO:118	AGAUUGAUUACUCU CAGUUU	SEQ ID NO:228
siRNA51	N-ER-FY017103	CUGAAGAGUAAUC AAUCUACU	SEQ ID NO:119	UAGAUUGAUUACUCU UCAGUU	SEQ ID NO:229
siRNA52	N-ER-FY017017	CUGAAGAGUAAUC AAUCUA	SEQ ID NO:120	UAGAUUGAUUACUCU UCAG	SEQ ID NO:230
siRNA53	N-ER-FY017104	GAAGAGUAAUCAA UCUACUCAA	SEQ ID NO:121	UGAGUAGAUUGAUUA CUCUUCAG	SEQ ID NO:231
siRNA54	N-ER-FY017105	GAAGAGUAAUCAA UCUACU	SEQ ID NO:122	AGUAGAUUGAUUACU CUUC	SEQ ID NO:232
siRNA55	N-ER-FY017106	AGAGUAAUCAAUC UACUCAAGC	SEQ ID NO:123	UUUGAGUAGAUUGAU UACUCUUC	SEQ ID NO:233
siRNA56	N-ER-FY017107	GAGUAAUCAAUUCU ACUCAAG	SEQ ID NO:124	UUGAGUAGAUUGAUU ACUCUU	SEQ ID NO:234
siRNA57	N-ER-FY017108	UGUCCUUGAAGGA CUAAUAGAAA	SEQ ID NO:125	UCUAUUAGUCCUUCA AGGACAGA	SEQ ID NO:235
siRNA58	N-ER-FY017109	CUGUCCUUGAAGG ACUAAU	SEQ ID NO:126	AUUAGUCCUUCAAGG ACAG	SEQ ID NO:236
siRNA59	N-ER-FY017110	UCCUUGAAGGACU AAUAGAAA	SEQ ID NO:127	UCUAUUAGUCCUUCA AGGACA	SEQ ID NO:237
siRNA60	N-ER-FY017111	CCUUGAAGGACUA AUAGAAAAGU	SEQ ID NO:128	UUUUCUAUUAGUCCU UCAAGGAC	SEQ ID NO:238
siRNA61	N-ER-FY017112	CUUGAAGGACUAA UAGAAAAG	SEQ ID NO:129	UUUCUAUUAGUCCU CAAGGA	SEQ ID NO:239
siRNA62	N-ER-FY017018	CCUUGAAGGACUA AUAGAA	SEQ ID NO:130	UUCUAUUAGUCCUUC AAGG	SEQ ID NO:240
siRNA63	N-ER-FY017113	CUUGAAGGACUAA UAGAAA	SEQ ID NO:131	UUUCUAUUAGUCCU CAAG	SEQ ID NO:241
siRNA64	N-ER-FY017114	GAAGGACUAAUAG AAAAGUAU	SEQ ID NO:132	ACUUUUCUAUUAGUC CUUCAA	SEQ ID NO:242

siRNA65	N-ER-FY017116	AACCUUUACAUGA GGACUCUAUU	SEQ ID NO:133	UAGAGUCCUCAUGUA AAGGUUAG	SEQ ID NO:243
siRNA66	N-ER-FY017117	ACCUUUACAUGAG GACUCUAU	SEQ ID NO:134	AGAGUCCUCAUGUAA AGGUUA	SEQ ID NO:244
siRNA67	N-ER-FY017118	CCUUUACAUGAGG ACUCUAUUCU	SEQ ID NO:135	AAUAGAGUCCUCAUG UAAAGGUU	SEQ ID NO:245
siRNA68	N-ER-FY017119	ACCUUUACAUGAG GACUCU	SEQ ID NO:136	AGAGUCCUCAUGUAA AGGU	SEQ ID NO:246
siRNA69	N-ER-FY017020	CCUUUACAUGAGG ACUCUA	SEQ ID NO:137	UAGAGUCCUCAUGUA AAGG	SEQ ID NO:247
siRNA70	N-ER-FY017120	CUUUACAUGAGGA CUCUAU	SEQ ID NO:138	AUAGAGUCCUCAUGU AAAG	SEQ ID NO:248
siRNA71	N-ER-FY017021	CCAAAAGCGUGAG CUUAAA	SEQ ID NO:139	UUUAAGCUCACGCUU UUGG	SEQ ID NO:249
siRNA72	N-ER-FY017022	CAAGACUGCCAUU UUAAAU	SEQ ID NO:140	AUUUAAUAUGGCAGU CUUG	SEQ ID NO:250
siRNA73	N-ER-FY017023	GUCUCAGUGAAGA CUAUGA	SEQ ID NO:141	UCAUAGUCUUCACUG AGAC	SEQ ID NO:251
siRNA74	N-ER-FY017024	GCUCAGGAAACGA GACUUU	SEQ ID NO:142	AAAGUCUCGUUCCU GAGC	SEQ ID NO:252
siRNA75	N-ER-FY017025	CAAAGAUGCCACA UUCAAA	SEQ ID NO:143	UUUGAAUGUGGCAUC UUUG	SEQ ID NO:253
siRNA76	N-ER-FY017026	CCAAGUAGAUAGG AAGAAA	SEQ ID NO:144	UUUCUCCUAUCUAC UUGG	SEQ ID NO:254
siRNA77	N-ER-FY017027	GGAGUUUAGGGAA CAAUUU	SEQ ID NO:145	AAAUUGUCCCUAAA CUCC	SEQ ID NO:255
siRNA78	N-ER-FY017028	CGAGAUUAUCGUU UUCUUA	SEQ ID NO:146	UAAGAAAACGAUAAU CUCG	SEQ ID NO:256
siRNA79	N-ER-FY017029	GCGUUCUUGUAAU UUUACA	SEQ ID NO:147	UGUAAAAUUACAAGA ACGC	SEQ ID NO:257
siRNA80	N-ER-FY017030	GAGUGCUGUUUUG UUUAU	SEQ ID NO:148	AUAUAACAAAACAGC ACUC	SEQ ID NO:258
siRNA81	N-ER-FY017032	GCUUUCACUUAAG AACUUA	SEQ ID NO:149	UAAGUUCUUAAGUGA AAGC	SEQ ID NO:259
siRNA82	N-ER-FY017033	AGGUUAAUGGGCU GAUAAA	SEQ ID NO:150	UUUAUCAGCCCAUUA ACCU	SEQ ID NO:260
siRNA83	N-ER-FY017034	GCUAUUAUAAAG GAGGAA	SEQ ID NO:151	UUCCUCCUUUAUAUA UAGC	SEQ ID NO:261
siRNA84	N-ER-FY017035	CAAGCGAACAGCA GGGUUA	SEQ ID NO:152	UAACCCUGCUGUUCGC UUG	SEQ ID NO:262
siRNA85	N-ER-FY017036	GGUAGUGAUAGG CUGCAA	SEQ ID NO:153	UUGCAGCCUAUCACU AACC	SEQ ID NO:263
siRNA86	N-ER-FY017037	GCUGCAAUUGUGU CGAACA	SEQ ID NO:154	UGUUCGACACAAUUG CAGC	SEQ ID NO:264

siRNA87	N-ER-FY017038	CCAUUAUACACCA ACAUUA	SEQ ID NO:155	UAAUGUUGGUGAUUA AUGG	SEQ ID NO:265
siRNA88	N-ER-FY017039	AGGUACGUCAUGA CAACUA	SEQ ID NO:156	UAGUUGUCAUGACGU ACCU	SEQ ID NO:266
siRNA89	N-ER-FY017040	GUAUGGUUUGGUG UUCUAA	SEQ ID NO:157	UUAGAACACCAAACC AUAC	SEQ ID NO:267
siRNA90	N-ER-FY017041	GAUGUCUAAAACU CAAGUA	SEQ ID NO:158	UACUUGAGUUUUAGA CAUC	SEQ ID NO:268
siRNA91	N-ER-FY017042	CAGUGCUGUGGGG UUUAAA	SEQ ID NO:159	UUUAAACCCACAGCA CUG	SEQ ID NO:269
siRNA92	N-ER-FY017043	GGGCCAACUUUUA AAAUGA	SEQ ID NO:160	UCAUUUUAAAAGUUG GCCC	SEQ ID NO:270
siRNA93	N-ER-FY017044	GGCAUAUGGCAUA UUGAUU	SEQ ID NO:161	AAUCAUAUGCCAUA UGCC	SEQ ID NO:271
siRNA94	N-ER-FY017045	GAGCUAUUGCUGA UUAGUU	SEQ ID NO:162	AACUAAUCAGCAAUA GCUC	SEQ ID NO:272
siRNA95	N-ER-FY017046	CACAGUGUUGUUA AUGUUU	SEQ ID NO:163	AAACAUAACAACAC UGUG	SEQ ID NO:273
siRNA96	N-ER-FY017047	CCGAGGGGUA AUG AUUAAA	SEQ ID NO:164	UUUAAUCAUUACCCC UCGG	SEQ ID NO:274
siRNA97	N-ER-FY017048	AGCGCCCAUGUAA CACAAA	SEQ ID NO:165	UUUGUGUUACAUGGG CGCU	SEQ ID NO:275
siRNA98	N-ER-FY017049	CCUAAGGAAUUGU AACCAU	SEQ ID NO:166	AUGGUUACAAUCCU UAGG	SEQ ID NO:276
siRNA99	N-ER-FY017050	GCUCAGACAUUGU AGGAUU	SEQ ID NO:167	AAUCCUACAAUGUCU GAGC	SEQ ID NO:277
siRNA100	N-ER-FY017051	AGGAGAGACAACU GGUUUU	SEQ ID NO:168	AAAACCAGUUGUCUC UCCU	SEQ ID NO:278
siRNA101	N-ER-FY017052	CCUUGCUUGACAU CACAU	SEQ ID NO:169	UAUGUGAUGUCAAGC AAGG	SEQ ID NO:279
siRNA102	N-ER-FY017053	GUACAAUACGCCU CCUAAA	SEQ ID NO:170	UUUAGGAGGCGUAUU GUAC	SEQ ID NO:280
siRNA103	N-ER-FY017054	GAUGGUAAGGUAAU CUGCAA	SEQ ID NO:171	UUGCAGAUACCUUAC CAUC	SEQ ID NO:281
siRNA104	N-ER-FY017055	CACAGCUUAAGUC UUAGAA	SEQ ID NO:172	UUCUAAGACUUAAGC UGUG	SEQ ID NO:282
siRNA105	N-ER-FY017056	GGAGUGUGAUAAU AUUUGA	SEQ ID NO:173	UCAAUAUUAUCACA CUCC	SEQ ID NO:283
siRNA106	N-ER-FY017057	GCCAGAAAGUGAU UUGAUU	SEQ ID NO:174	AAUCAAUACACUUUC UGGC	SEQ ID NO:284
siRNA107	N-ER-FY017058	CCAGCAAAAGAUG GUGGUU	SEQ ID NO:175	AACCACCAUCUUUUGC UGG	SEQ ID NO:285
siRNA108	N-ER-FY017059	GCAAAAUAGUGCU CUGUUA	SEQ ID NO:176	UACAGAGCACUAUU UUGC	SEQ ID NO:286

siRNA109	N-ER-FY017060	UGCUGUUUCACG AUACAU	SEQ ID NO:177	AUGUAUCGUGAAACA AGCA	SEQ ID NO:287
siRNA110	N-ER-FY017061	CGAUACAUCAUGA CAGAU	SEQ ID NO:178	UAUCUGUCAUGAUGU AUCG	SEQ ID NO:288
siRNA167	N-ER-FY017121	GUUGUUCUGUUA CUGAAUACCA	SEQ ID NO:376	GUAUUCAGUUAACAG AACAAACA	SEQ ID NO:412
siRNA168	N-ER-FY017122	GUUGUUCUGUUA CUGAAA	SEQ ID NO:377	UUUCAGUUAACAGAA CAAC	SEQ ID NO:413
siRNA169	N-ER-FY017123	CUGAAUACCACUC UGUAAA	SEQ ID NO:378	UUUACAGAGUGGUU UCAG	SEQ ID NO:414
siRNA170	N-ER-FY017124	GUAUGUUCUAACC UUUACU	SEQ ID NO:379	AGUAAAGGUUAGAAC AUAC	SEQ ID NO:415
siRNA171	N-ER-FY017125	UCCCGCUCUCACA GCCAUU	SEQ ID NO:380	AAUGGCUGUGAGAGC GGGA	SEQ ID NO:416
siRNA172	N-ER-FY017126	CUCACAGCCAUUG CAGUACAUUG	SEQ ID NO:381	AUGUACUGCAAUGGC UGUGAGAG	SEQ ID NO:417
siRNA173	N-ER-FY017127	UCUCACAGCCAUU GCAGUA	SEQ ID NO:382	UACUGCAAUGGCUGU GAGA	SEQ ID NO:418
siRNA174	N-ER-FY017128	CUCACAGCCAUUG CAGUAA	SEQ ID NO:383	UUACUGCAAUGGCUG UGAG	SEQ ID NO:419
siRNA175	N-ER-FY017129	CACAGCCAUUGCA GUACAUUG	SEQ ID NO:384	AUGUACUGCAAUGGC UGUGAG	SEQ ID NO:420
siRNA176	N-ER-FY017130	UCACAGCCAUUGC AGUACA	SEQ ID NO:385	UGUACUGCAAUGGCU GUGA	SEQ ID NO:421
siRNA177	N-ER-FY017131	CACAGCCAUUGCA GUACAU	SEQ ID NO:386	AUGUACUGCAAUGGC UGUG	SEQ ID NO:422
siRNA178	N-ER-FY017132	UUGAGCUCCAUAG AGACAA	SEQ ID NO:387	UUGUCUCUAUGGAGC UCAA	SEQ ID NO:423
siRNA179	N-ER-FY017133	UGAGCUCCAUAGA GACAGA	SEQ ID NO:388	UCUGUCUCUAUGGAG CUCA	SEQ ID NO:424
siRNA180	N-ER-FY017134	AACUAAACAUGGG CAAAGA	SEQ ID NO:389	UCUUUGCCCAUGUUU AGUU	SEQ ID NO:425
siRNA181	N-ER-FY017135	CAUGGGCAAAGGA GAUCCU	SEQ ID NO:390	AGGAUCUCCUUUGCCC AUG	SEQ ID NO:426
siRNA182	N-ER-FY017136	AUGGGCAAAGGAG AUCCUA	SEQ ID NO:391	UAGGAUCUCCUUUGC CCAU	SEQ ID NO:427
siRNA183	N-ER-FY017137	AGCCGAGAGGCAA AAUGUA	SEQ ID NO:392	UACAUUUUGCCUCUC GGCU	SEQ ID NO:428
siRNA184	N-ER-FY017138	AGAGGUGGAAGAC CAUGUA	SEQ ID NO:393	UACAUGGUCUCCACC UCU	SEQ ID NO:429
siRNA185	N-ER-FY017139	GAGGUGGAAGACC AUGUCU	SEQ ID NO:394	AGACAUGGUCUCCA CCUC	SEQ ID NO:430
siRNA186	N-ER-FY017140	AGGUGGAAGACCA UGUCUA	SEQ ID NO:395	UAGACAUGGUCUCC ACCU	SEQ ID NO:431

siRNA187	N-ER-FY017141	GAAGACCAUGUCU GCUAAA	SEQ ID NO:396	UUUAGCAGACAUGGU CUUC	SEQ ID NO:432
siRNA188	N-ER-FY017142	AAGACCAUGUCUG CUAAAA	SEQ ID NO:397	UUUUAGCAGACAUGG UCUU	SEQ ID NO:433
siRNA189	N-ER-FY017143	GAUGAUGAUGAAU AAGUUA	SEQ ID NO:398	UAAUUUAUUCAUCAU CAUC	SEQ ID NO:434
siRNA190	N-ER-FY017144	AGCAUUUAACCCC CCUGUA	SEQ ID NO:399	UACAGGGGGGUUAAA UGCU	SEQ ID NO:435
siRNA191	N-ER-FY017145	GCAUUUAACCCCC CUGUAA	SEQ ID NO:400	UUACAGGGGGGUUAA AUGC	SEQ ID NO:436
siRNA192	N-ER-FY017146	UAACCCCCCUGUA CACAAA	SEQ ID NO:401	UUUGUGUACAGGGGG GUUA	SEQ ID NO:437
siRNA193	N-ER-FY017147	AACCCCCCUGUAC ACAACU	SEQ ID NO:402	AGUUGUGUACAGGGG GGUU	SEQ ID NO:438
siRNA194	N-ER-FY017148	CCCCCUGUACACA ACUCACU	SEQ ID NO:403	UGAGUUGUGUACAGG GGGGUU	SEQ ID NO:439
siRNA195	N-ER-FY017149	ACCCCCCUGUACAC AACUA	SEQ ID NO:404	UAGUUGUGUACAGGG GGGU	SEQ ID NO:440
siRNA196	N-ER-FY017150	CCCCCUGUACACA ACUCA	SEQ ID NO:405	UGAGUUGUGUACAGG GGGG	SEQ ID NO:441
siRNA197	N-ER-FY017151	CCCCCUGUACACA ACUCAA	SEQ ID NO:406	UUGAGUUGUGUACAG GGGG	SEQ ID NO:442
siRNA198	N-ER-FY017152	GAAUGUGUCUUUA GAUAGA	SEQ ID NO:407	UCUAUCUAAAGACAC AUUC	SEQ ID NO:443
siRNA199	N-ER-FY017153	UUCUGUUAACUGA AUACCA	SEQ ID NO:408	UGGUUUUCAGUUAAC AGAA	SEQ ID NO:444
siRNA200	N-ER-FY017154	UCUGUUAACUGAA UACCAA	SEQ ID NO:409	UUGGUUUUCAGUUA CAGA	SEQ ID NO:445
siRNA201	N-ER-FY017155	AACUGAAUACCAC UCUGUA	SEQ ID NO:410	UACAGAGUGGUUUUC AGUU	SEQ ID NO:446
siRNA202	N-ER-FY017156	GAAUACCACUCUG UAAUUA	SEQ ID NO:411	UAAUUACAGAGUGGU AUUC	SEQ ID NO:447
siRNA318	N-ER-FY017157	CUAAACAUGGGCA AAGGAA	SEQ ID NO:570	UUCUUUGCCCAUGU UUAG	SEQ ID NO:603
siRNA319	N-ER-FY017158	ACAUGGGCAAAGG AGAUCUA	SEQ ID NO:571	UGAUCUCCUUUGCCCA UGUUU	SEQ ID NO:604
siRNA320	N-ER-FY017159	AACAUGGGCAAAG GAGUA	SEQ ID NO:572	UAUCUCCUUUGCCCAU GUU	SEQ ID NO:605
siRNA321	N-ER-FY017160	CAUGGGCAAAGGA GAUCCUAAGA	SEQ ID NO:573	UUAGGAUCUCCUUUG CCCAUGUU	SEQ ID NO:606
siRNA322	N-ER-FY017161	ACAUGGGCAAAGG AGAUCA	SEQ ID NO:574	UGAUCUCCUUUGCCCA UGU	SEQ ID NO:607
siRNA323	N-ER-FY017162	UGGGCAAAGGAGA UCCUAA	SEQ ID NO:575	UUAGGAUCUCCUUUG CCCA	SEQ ID NO:608

siRNA324	N-ER-FY017163	GGGCAAAGGAGAU CCUAAA	SEQ ID NO:576	UUUAGGAUCUCCUUU GCCC	SEQ ID NO:609
siRNA325	N-ER-FY017164	GGCAAAGGAGAU CUAAGA	SEQ ID NO:577	UCUUAGGAUCUCCUU UGCC	SEQ ID NO:610
siRNA326	N-ER-FY017165	GAAGAUGAUGAUG AUGAAA	SEQ ID NO:578	UUUCAUCAUCAU CUUC	SEQ ID NO:611
siRNA327	N-ER-FY017166	GAUGAUGAUGAUG AAUAAGUUGG	SEQ ID NO:579	AACUUAUUCAUCAUC AUCAUCUU	SEQ ID NO:612
siRNA328	N-ER-FY017167	AGAUGAUGAUGAU GAAUAA	SEQ ID NO:580	UUUAUCAUCAUCAUC AUCU	SEQ ID NO:613
siRNA329	N-ER-FY017168	GAUGAUGAUGAUG AAUAAA	SEQ ID NO:581	UUUAUUCAUCAUCAU CAUC	SEQ ID NO:614
siRNA330	N-ER-FY017169	GAUGAUGAUGAAU AAGUUGGUUC	SEQ ID NO:582	ACCAACUUAUUCAUC AUCAUCAU	SEQ ID NO:615
siRNA331	N-ER-FY017170	UGAUGAUGAUGAA UAAGUU	SEQ ID NO:583	AACUUAUUCAUCAUC AUCA	SEQ ID NO:616
siRNA332	N-ER-FY017171	GAUGAUGAAUAAG UUGGUUCU	SEQ ID NO:584	AACCAACUUAUUCAU CAUCAU	SEQ ID NO:617
siRNA333	N-ER-FY017172	GAUGAUGAAUAAG UUGGUA	SEQ ID NO:585	UACCAACUUAUUCAU CAUC	SEQ ID NO:618
siRNA334	N-ER-FY017173	GAUGAAUAAGUUG GUUCUAGC	SEQ ID NO:586	UAGAACCAACUUAUU CAUCAU	SEQ ID NO:619
siRNA335	N-ER-FY017174	CCCCUGUACACAA CUCACA	SEQ ID NO:587	UGUGAGUUGUGUACA GGGG	SEQ ID NO:620
siRNA336	N-ER-FY017175	CCCUGUACACAAC UCACUA	SEQ ID NO:588	UAGUGAGUUGUGUAC AGGG	SEQ ID NO:621
siRNA337	N-ER-FY017176	UGUACACAACUCA CUCCUAUU	SEQ ID NO:589	UAGGAGUGAGUUGUG UACAGG	SEQ ID NO:622
siRNA338	N-ER-FY017177	CUGUACACAACUC ACUCCA	SEQ ID NO:590	UGGAGUGAGUUGUGU ACAG	SEQ ID NO:623
siRNA339	N-ER-FY017178	UGUGUCUUUAGAU AGCCCUGACC	SEQ ID NO:591	UCAGGGCUAUCUAAA GACACAUU	SEQ ID NO:624
siRNA340	N-ER-FY017179	UGUGUCUUUAGAU AGCCCA	SEQ ID NO:592	UGGGCUAUCUAAAGA CACA	SEQ ID NO:625
siRNA341	N-ER-FY017180	GUGUCUUUAGAU GCCCUA	SEQ ID NO:593	UAGGGCUAUCUAAA ACAC	SEQ ID NO:626
siRNA342	N-ER-FY017181	UGUCUUUAGAUAG CCCUGU	SEQ ID NO:594	ACAGGGCUAUCUAAA GACA	SEQ ID NO:627
siRNA343	N-ER-FY017182	GUCUUUAGAUAGC CCUGUA	SEQ ID NO:595	UACAGGGCUAUCUAA AGAC	SEQ ID NO:628
siRNA344	N-ER-FY017183	GUUCUGUUAACUG AAUACAAC	SEQ ID NO:596	UGUAUUCAGUUAACA GAACAA	SEQ ID NO:629
siRNA345	N-ER-FY017184	UGUUCUGUUAACU GAAUAA	SEQ ID NO:597	UUAUUCAGUUAACAG AACA	SEQ ID NO:630

siRNA346	N-ER-FY017185	GUUCUGUUAACUG AAUACA	SEQ ID NO:598	UGUAUUCAGUUAACA GAAC	SEQ ID NO:631
siRNA347	N-ER-FY017186	CUGUUAACUGAAU ACCACA	SEQ ID NO:599	UGUGGUAAUUCAGUUA ACAG	SEQ ID NO:632
siRNA348	N-ER-FY017187	UGUUAACUGAAUA CCACUA	SEQ ID NO:600	UAGUGGUAAUUCAGUU AACA	SEQ ID NO:633
siRNA349	N-ER-FY017188	GUUAACUGAAUAC CACUCA	SEQ ID NO:601	UGAGUGGUAAUUCAGU UAAC	SEQ ID NO:634
siRNA350	N-ER-FY017189	AACUGAAUACCAC UCUGUUAU	SEQ ID NO:602	AACAGAGUGGUAAUUC AGUUA	SEQ ID NO:635

表 1-1 siRNA 序列信息

siRNA No.	siRNA ID	正义链 Ss(5'→3')	SEQ ID NO:	反义链 As(5'→3')	SEQ ID NO:
siRNA111	N-ER-FY017005	CAAGGCCCGUUAUGA AAGA	SEQ ID NO:289	UCUUUCAUAACGG GCCUUG	SEQ ID NO:299
siRNA112	N-ER-FY017011	GUUGUUCUGUUAAC UGAAU	SEQ ID NO:290	AUUCAGUUAACAG AACAA	SEQ ID NO:300
siRNA113	N-ER-FY017080	ACUGAAUACCACUCU GUAA	SEQ ID NO:291	UUACAGAGUGGUA UUCAGU	SEQ ID NO:301
siRNA114	N-ER-FY017012	CUGAAUACCACUCUG UAAU	SEQ ID NO:292	AUUACAGAGUGGU AUUCAG	SEQ ID NO:302
siRNA115	N-ER-FY017086	GGAAGCUAGUCUUU UGCUU	SEQ ID NO:293	AAGCAAAAGACUA GCUUCC	SEQ ID NO:303
siRNA116	N-ER-FY017088	AAGCUAGUCUUUUG CUUUU	SEQ ID NO:294	AAAAGCAAAAGAC UAGCUU	SEQ ID NO:304
siRNA117	N-ER-FY017016	GCCCACUUACAUUUA CAAA	SEQ ID NO:295	UUUGUAAAUGUAA GUGGGC	SEQ ID NO:305
siRNA118	N-ER-FY017115	GAAGGACUAAUAGA AAAGU	SEQ ID NO:296	ACUUUUCUAUUAG UCCUUC	SEQ ID NO:306
siRNA119	N-ER-FY017019	GUAUGUUCUAACCU UUACA	SEQ ID NO:297	UGUAAAGGUUAGA ACAUAC	SEQ ID NO:307
siRNA120	N-ER-FY017031	GUCCUGGAUGAUAC UAAUA	SEQ ID NO:298	UAUUAGUAUCAUC CAGGAC	SEQ ID NO:308

表 2 siRNA 修饰物

siRNA No.	siRNA ID	修饰的正义链	SEQ ID NO:	修饰的反义链	SEQ ID NO:
siRNA121	N-ER-FY017066M1	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAmAm AmUmGmUmCmAm UsmCsmA	SEQ ID NO:309	P1mAsUfsmGAfmCAfm UUfmUUfmGCfmCUfmC UfmCGfmGsCfsmU	SEQ ID NO:343
siRNA122	N-ER-FY017066MD2	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAmAm AmUmGmUmCmAm U	SEQ ID NO:310	P1mAsUfsmGAfmCAfm UUfmUUfmGCfmCUfmC UfmCGfmGsCfsmU	SEQ ID NO:343

siRNA123	N-ER-FY017003M1	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAmAm AmUmGmUmCmAm UsTsT	SEQ ID NO:311	P1mAsUfsmGAfmCAfm UUfmUUfmGCfmCUfmC UfmCGfmGsTsT	SEQ ID NO:344
siRNA124	N-ER-FY017072M1	mUsmGsmUmCmGm GGfmAGfGfAmGm CmAmUmAmAmGm AsTsT	SEQ ID NO:312	P1mUsCfsmUUfmAUfm GCfmUCfmCUfmCCfmC GfmACfmAsTsT	SEQ ID NO:345
siRNA125	N-ER-FY017072MD2	mUsmGsmUmCmGm GGfmAGfGfAmGm CmAmUmAmAmGm A	SEQ ID NO:313	P1mUsCfsmUUfmAUfm GCfmUCfmCUfmCCfmC GfmACfmAsTsT	SEQ ID NO:345
siRNA126	N-ER-FY017004M1	mGsmUsmCmGmGm GAfmGGfAfGfmCm AmUmAmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:314	P1mUsUfsmCUfmUAfm UGfmCUfmCCfmUCfmC CfmGAfmCsTsT	SEQ ID NO:346
siRNA127	N-ER-FY017073M1	mGsmUsmUmGmG mUUfmCUfAfGfmC mGmCmAmGmUmU mUmUmUsmUmU	SEQ ID NO:315	P1mAsAfsmAAfmACfm UGfmCGfmCUfmAGfmA AfmCCfmAAfmCsUfsmU	SEQ ID NO:347
siRNA128	N-ER-FY017073MD2	mGsmUsmUmGmG mUUfmCUfAfGfmC mGmCmAmGmUmU mUmUmU	SEQ ID NO:316	P1mAsAfsmAAfmACfm UGfmCGfmCUfmAGfmA AfmCCfmAAfmCsUfsmU	SEQ ID NO:347
siRNA129	N-ER-FY017009M1	mGsmUsmUmGmG mUUfmCUfAfGfmC mGmCmAmGmUmU mUsTsT	SEQ ID NO:317	P1mAsAfsmACfmUGfm CGfmCUfmAGfmAAfmC CfmAAfmCsTsT	SEQ ID NO:348
siRNA130	N-ER-FY017011M1	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUsTsT	SEQ ID NO:318	P1mAsUfsmUCfmAGfm UUfmAAfmCAfmGAfm ACfmAAfmCsTsT	SEQ ID NO:349
siRNA131	N-ER-FY017011MD2	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mU	SEQ ID NO:319	P1mAsUfsmUCfmAGfm UUfmAAfmCAfmGAfm ACfmAAfmCsTsT	SEQ ID NO:349
siRNA132	N-ER-FY017012M1	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm UsTsT	SEQ ID NO:320	P1mAsUfsmUAfmCAfm GAfmGUfmGGfmUAfm UUfmCAfmGsTsT	SEQ ID NO:350
siRNA133	N-ER-FY017012MD2	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm U	SEQ ID NO:321	P1mAsUfsmUAfmCAfm GAfmGUfmGGfmUAfm UUfmCAfmGsTsT	SEQ ID NO:350

siRNA134	N-ER-FY017083M1	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmUsmUsmU	SEQ ID NO:322	P1mAsAfsmGCfmAAfm AAfmGAfmCUfmAGfmC UfmUCfmCCfmCsUfsmC	SEQ ID NO:351
siRNA135	N-ER-FY017083MD2	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmU	SEQ ID NO:323	P1mAsAfsmGCfmAAfm AAfmGAfmCUfmAGfmC UfmUCfmCCfmCsUfsmC	SEQ ID NO:351
siRNA136	N-ER-FY017013M1	mGsmAsmAmGmCm UAfmGUfCfUfmUm UmUmGmCmUmUm UsTsT	SEQ ID NO:324	P1mAsAfsmAGfmCAfm AAfmAGfmACfmUAfm GCfmUUfmCsTsT	SEQ ID NO:352
siRNA137	N-ER-FY017092M1	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsmAsmG	SEQ ID NO:325	P1mUsAfsmACfmUGfm AUfmCAfmAGfmAUfm UUfmUGfmGsAfsmU	SEQ ID NO:353
siRNA138	N-ER-FY017092MD2	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm A	SEQ ID NO:326	P1mUsAfsmACfmUGfm AUfmCAfmAGfmAUfm UUfmUGfmGsAfsmU	SEQ ID NO:353
siRNA139	N-ER-FY017015M1	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsTsT	SEQ ID NO:327	P1mUsAfsmACfmUGfm AUfmCAfmAGfmAUfm UUfmUGfmGsTsT	SEQ ID NO:354
siRNA140	N-ER-FY017016M1	mGsmCsmCmCmAm CUfmUAfCfAfmUm UmUmAmCmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:328	P1mUsUfsmUGfmUAfm AAfmUGfmUAfmAGfm UGfmGGfmCsTsT	SEQ ID NO:355
siRNA141	N-ER-FY017101M1	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfmGm UmAmAmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:329	P1mUsUfsmGAfmUUfm ACfmUCfmUUfmCAfmG UfmUUfmGsTsT	SEQ ID NO:356
siRNA142	N-ER-FY017101MD2	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfmGm UmAmAmUmCmAm A	SEQ ID NO:330	P1mUsUfsmGAfmUUfm ACfmUCfmUUfmCAfmG UfmUUfmGsTsT	SEQ ID NO:356
siRNA143	N-ER-FY017017M1	mCsmUsmGmAmAm GAfmGUfAfAfmUm CmAmAmUmCmUm AsTsT	SEQ ID NO:331	P1mUsAfsmGAfmUUfm GAfmUUfmACfmUCfmU UfmCAfmGsTsT	SEQ ID NO:357
siRNA144	N-ER-FY017106M1	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmAsmGsmC	SEQ ID NO:332	P1mUsUfsmUGfmAGfm UAfmGAfmUUfmGAfm UUfmACfmUCfmUsUfs mC	SEQ ID NO:358

siRNA145	N-ER-FY017106MD2	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfUm mCmUmAmCmUmC mAmAmA	SEQ ID NO:333	P1mUsUfsmUGfmAGfm UAfmGAfmUUfmGAfm UUfmACfmUCfmUsUfs mC	SEQ ID NO:358
siRNA146	N-ER-FY017018M1	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:334	P1mUsUfsmCUfmAUfm UAfmGUfmCCfmUUfmC AfmAGfmGsTsT	SEQ ID NO:359
siRNA147	N-ER-FY017018MD2	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm A	SEQ ID NO:335	P1mUsUfsmCUfmAUfm UAfmGUfmCCfmUUfmC AfmAGfmGsTsT	SEQ ID NO:359
siRNA148	N-ER-FY017019M1	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfUmC mCmUmUmUmAmC mAsTsT	SEQ ID NO:336	P1mUsGfsmUAfmAAfm GGfmUUfmAGfmAAfm CAfmUAfmCsTsT	SEQ ID NO:360
siRNA149	N-ER-FY017019MD2	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfUmC mCmUmUmUmAmC mA	SEQ ID NO:337	P1mUsGfsmUAfmAAfm GGfmUUfmAGfmAAfm CAfmUAfmCsTsT	SEQ ID NO:360
siRNA150	N-ER-FY017118M1	mCsmCsmUmUmUm ACfmAUfGfAfUmGm GmAmCmUmCmUm AmUmUsmCsmU	SEQ ID NO:338	P1mAsAfsmUAfmGAfm GUfmCCfmUCfmAUfmG UfmAAfmAGfmGsUfsm U	SEQ ID NO:361
siRNA151	N-ER-FY017118MD2	mCsmCsmUmUmUm ACfmAUfGfAfUmGm GmAmCmUmCmUm AmUmU	SEQ ID NO:339	P1mAsAfsmUAfmGAfm GUfmCCfmUCfmAUfmG UfmAAfmAGfmGsUfsm U	SEQ ID NO:361
siRNA152	N-ER-FY017020M1	mCsmCsmUmUmUm ACfmAUfGfAfUmGm GmAmCmUmCmUm AsTsT	SEQ ID NO:340	P1mUsAfsmGAfmGUfm CCfmUCfmAUfmGUfmA AfmAGfmGsTsT	SEQ ID NO:362
siRNA153	N-ER-FY017029M1	mGsmCsmGmUmUm CUfmUGfUfAfUmAm UmUmUmUmAmCm AsTsT	SEQ ID NO:341	P1mUsGfsmUAfmAAfm AUfmUAfmCAfmAGfm AAfmCGfmCsTsT	SEQ ID NO:363
siRNA154	N-ER-FY017029MD2	mGsmCsmGmUmUm CUfmUGfUfAfUmAm UmUmUmUmAmCm A	SEQ ID NO:342	P1mUsGfsmUAfmAAfm AUfmUAfmCAfmAGfm AAfmCGfmCsTsT	SEQ ID NO:363
siRNA203	N-ER-FY017121M2	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUmAmCsmCsmA	SEQ ID NO:448	P1mGsUfsmAmUmUCfm AmGmUmUmAmAmCAf mGAfmAmCmAmAmCs mAsmA	SEQ ID NO:471

siRNA204	N-ER-FY017122M2	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:449	P1mUsUfsmUmCmAGfm UmUmAmAmCmAmGAf mACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:472
siRNA205	N-ER-FY017122M3	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:449	P1mUsUfsmUmCmAGfm UUfAfAmAmCmAmGAfm ACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:473
siRNA206	N-ER-FY017122M4	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:449	P1mUsUfsmUmCmA[GN A]GmUmUmAmAmCmA mGAfmACfmAmAmCsTs T	SEQ ID NO:474
siRNA207	N-ER-FY017123M2	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:450	P1mUsUfsmUmAmCAfm GmAmGmUmGmGmUAf mUUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:475
siRNA208	N-ER-FY017123M3	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:450	P1mUsUfsmUmAmCAfm GAfGfmUmGmGmUAfm UUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:476
siRNA209	N-ER-FY017123M4	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:450	P1mUsUfsmUmAmC[GN A]AmGmAmGmUmGmG mUAfmUUfmCmAmGsT sT	SEQ ID NO:477
siRNA210	N-ER-FY017123M5	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:450	P1mUsUfsmUmAmCAf[GNA]GmAmGmUmGmG mUAfmUUfmCmAmGsT sT	SEQ ID NO:478
siRNA211	N-ER-FY017124M2	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mUsTsT	SEQ ID NO:451	P1mAsGfsmUmAmAAfm GmGmUmUmAmGmAaf mCAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:479
siRNA212	N-ER-FY017124M3	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mUsTsT	SEQ ID NO:451	P1mAsGfsmUmAmAAfm GGfUfmUmAmGmAafm CAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:480
siRNA213	N-ER-FY017124M4	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mUsTsT	SEQ ID NO:451	P1mAsGfsmUmAmA[GN A]AmGmGmUmUmAmG mAAfmCAfmUmAmCsTs T	SEQ ID NO:481
siRNA214	N-ER-FY017124M5	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mUsTsT	SEQ ID NO:451	P1mAsGfsmUmAmAAf[GNA]GmGmUmUmAmG mAAfmCAfmUmAmCsTs T	SEQ ID NO:482

siRNA215	N-ER-FY017135M2	mCsmAsmUmGmGm GCfmAAfAfGfmGm AmGmAmUmCmCm UsTsT	SEQ ID NO:452	P1mAsGfsmGmAmUCfm UmCmCmUmUmUmGCf mCCfmAmUmGsTsT	SEQ ID NO:483
siRNA216	N-ER-FY017135M3	mCsmAsmUmGmGm GCfmAAfAfGfmGm AmGmAmUmCmCm UsTsT	SEQ ID NO:452	P1mAsGfsmGmAmUCfm UCfCfmUmUmUmGCfm CCfmAmUmGsTsT	SEQ ID NO:484
siRNA217	N-ER-FY017137M2	mAsmGsmCmCmGm AGfmAGfGfCfmAm AmAmAmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:453	P1mUsAfsmCmAmUUfm UmUmGmCmCmUmCUf mCGfmGmCmUsTsT	SEQ ID NO:485
siRNA218	N-ER-FY017137M3	mAsmGsmCmCmGm AGfmAGfGfCfmAm AmAmAmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:453	P1mUsAfsmCmAmUUfm UUfGfmCmCmUmCUfm CGfmGmCmUsTsT	SEQ ID NO:486
siRNA219	N-ER-FY017066M2	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAfAm AmUmGmUmCmAm UsmCsmA	SEQ ID NO:309	P1mAsUfsmGmAmCAfm UmUmUmUmGmCmCUf mCUfmCmGmGsmCsmU	SEQ ID NO:487
siRNA220	N-ER-FY017066M2D2	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAfAm AmUmGmUmCmAm U	SEQ ID NO:310	P1mAsUfsmGmAmCAfm UmUmUmUmGmCmCUf mCUfmCmGmGsmCsmU	SEQ ID NO:487
siRNA221	N-ER-FY017066M3	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAfAm AmUmGmUmCmAm UsmCsmA	SEQ ID NO:309	P1mAsUfsmGmAmCAfm UUfUfmUmGmCmCUfm CUfmCmGmGsmCsmU	SEQ ID NO:488
siRNA222	N-ER-FY017066M4	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAfAm AmUmGmUmCmAm UsmCsmA	SEQ ID NO:309	P1mAsUfsmGmAmC[GN A]AmUmUmUmUmGmC mCUfmCUfmCmGmGsm CsmU	SEQ ID NO:489
siRNA223	N-ER-FY017066M5	mCsmCsmGmAmGm AGfmGCfAfAfAm AmUmGmUmCmAm UsmCsmA	SEQ ID NO:309	P1mAsUfsmGmAmCAf[GNA]UmUmUmUmGmC mCUfmCUfmCmGmGsm CsmU	SEQ ID NO:490
siRNA224	N-ER-FY017140M2	mAsmGsmGmUmG mGAfmAGfAfCfmC mAmUmGmUmCmU mAsTsT	SEQ ID NO:454	P1mUsAfsmGmAmCAfm UmGmGmUmCmUmUCf mCAfmCmCmUsTsT	SEQ ID NO:491
siRNA225	N-ER-FY017140M3	mAsmGsmGmUmG mGAfmAGfAfCfmC mAmUmGmUmCmU mAsTsT	SEQ ID NO:454	P1mUsAfsmGmAmCAfm UGfGfmUmCmUmUCfm CAfmCmCmUsTsT	SEQ ID NO:492

siRNA226	N-ER-FY017141M2	mGsmAsmAmGmA mCCfmAUfGfUfmC mUmGmCmUmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:455	P1mUsUfsmUmAmGCfm AmGmAmCmAmUmGGf mUCfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:493
siRNA227	N-ER-FY017141M3	mGsmAsmAmGmA mCCfmAUfGfUfmC mUmGmCmUmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:455	P1mUsUfsmUmAmGCfm AGfAfmCmAmUmGGfm UCfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:494
siRNA228	N-ER-FY017142M2	mAsmAsmGmAmCm CAfmUGfUfCfmUm GmCmUmAmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:456	P1mUsUfsmUmUmAGfm CmAmGmAmCmAmUGf mGUfmCmUmUsTsT	SEQ ID NO:495
siRNA229	N-ER-FY017142M3	mAsmAsmGmAmCm CAfmUGfUfCfmUm GmCmUmAmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:456	P1mUsUfsmUmUmAGfm CAfGfmAmCmAmUGfm GUfmCmUmUsTsT	SEQ ID NO:496
siRNA230	N-ER-FY017143M2	mGsmAsmUmGmA mUGfmAUfGfAfmA mUmAmAmGmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:457	P1mUsAfsmAmCmUUfm AmUmUmCmAmUmCAf mUCfmAmUmCsTsT	SEQ ID NO:497
siRNA231	N-ER-FY017143M3	mGsmAsmUmGmA mUGfmAUfGfAfmA mUmAmAmGmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:457	P1mUsAfsmAmCmUUfm AUfUfmCmAmUmCAfm UCfmAmUmCsTsT	SEQ ID NO:498
siRNA232	N-ER-FY017144M2	mAsmGsmCmAmUm UUfmAAfCfCfmCm CmCmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:458	P1mUsAfsmCmAmGGfm GmGmGmGmUmUmAAf mAUfmGmCmUsTsT	SEQ ID NO:499
siRNA233	N-ER-FY017144M3	mAsmGsmCmAmUm UUfmAAfCfCfmCm CmCmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:458	P1mUsAfsmCmAmGGfm GGfGfmGmUmUmAAfm AUfmGmCmUsTsT	SEQ ID NO:500
siRNA234	N-ER-FY017145M2	mGsmCsmAmUmUm UAfmACfCfCfmCm CmCmUmGmUmAm AsTsT	SEQ ID NO:459	P1mUsUfsmAmCmAGfm GmGmGmGmGmUmUAf mAAfmUmGmCsTsT	SEQ ID NO:501
siRNA235	N-ER-FY017145M3	mGsmCsmAmUmUm UAfmACfCfCfmCm CmCmUmGmUmAm AsTsT	SEQ ID NO:459	P1mUsUfsmAmCmAGfm GGfGfmGmGmUmUAfm AAfmUmGmCsTsT	SEQ ID NO:502
siRNA236	N-ER-FY017146M2	mUsmAsmAmCmCm CCfmCCfUfGfmUm AmCmAmCmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:460	P1mUsUfsmUmGmUGfm UmAmCmAmGmGmGGf mGGfmUmUmAsTsT	SEQ ID NO:503

siRNA237	N-ER-FY017146M3	mUsmAsmAmCmCm CCfmCCfUfGfmUm AmCmAmCmAmAm AsTsT	SEQ ID NO:460	P1mUsUfsmUmGmUGfm UAfCfmAmGmGmGGfm GGfmUmUmAsTsT	SEQ ID NO:504
siRNA238	N-ER-FY017147M2	mAsmAsmCmCmCm CCfmCUfGfUfmAm CmAmCmAmAmCm UsTsT	SEQ ID NO:461	P1mAsGfsmUmUmGUfm GmUmAmCmAmGmGGf mGGfmGmUmUsTsT	SEQ ID NO:505
siRNA239	N-ER-FY017147M3	mAsmAsmCmCmCm CCfmCUfGfUfmAm CmAmCmAmAmCm UsTsT	SEQ ID NO:461	P1mAsGfsmUmUmGUfm GUfAfmCmAmGmGGfm GGfmGmUmUsTsT	SEQ ID NO:506
siRNA240	N-ER-FY017148M2	mCsmCsmCmCmCm CUfmGUfAfCfmAm CmAmAmCmUmCm AsmCsmU	SEQ ID NO:462	P1mUsGfsmAmGmUUfm GmUmGmUmAmCmAGf mGGfmGmGmGsmUsmU	SEQ ID NO:507
siRNA241	N-ER-FY017148M3	mCsmCsmCmCmCm CUfmGUfAfCfmAm CmAmAmCmUmCm AsmCsmU	SEQ ID NO:462	P1mUsGfsmAmGmUUfm GUfGfmUmAmCmAGfm GGfmGmGmGsmUsmU	SEQ ID NO:508
siRNA242	N-ER-FY017149M2	mAsmCsmCmCmCm CCfmUGfUfAfmCm AmCmAmAmCmUm AsTsT	SEQ ID NO:463	P1mUsAfsmGmUmUGfm UmGmUmAmCmAmGGf mGGfmGmGmUsTsT	SEQ ID NO:509
siRNA243	N-ER-FY017149M3	mAsmCsmCmCmCm CCfmUGfUfAfmCm AmCmAmAmCmUm AsTsT	SEQ ID NO:463	P1mUsAfsmGmUmUGfm UGfUfmAmCmAmGGfm GGfmGmGmUsTsT	SEQ ID NO:510
siRNA244	N-ER-FY017150M2	mCsmCsmCmCmCm CUfmGUfAfCfmAm CmAmAmCmUmCm AsTsT	SEQ ID NO:464	P1mUsGfsmAmGmUUfm GmUmGmUmAmCmAGf mGGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:511
siRNA245	N-ER-FY017150M3	mCsmCsmCmCmCm CUfmGUfAfCfmAm CmAmAmCmUmCm AsTsT	SEQ ID NO:464	P1mUsGfsmAmGmUUfm GUfGfmUmAmCmAGfm GGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:512
siRNA246	N-ER-FY017151M2	mCsmCsmCmCmCm UGfmUAfCfAfmCm AmAmCmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:465	P1mUsUfsmGmAmGUfm UmGmUmGmUmAmCAf mGGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:513
siRNA247	N-ER-FY017151M3	mCsmCsmCmCmCm UGfmUAfCfAfmCm AmAmCmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:465	P1mUsUfsmGmAmGUfm UGfUfmGmUmAmCAfm GGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:514

siRNA248	N-ER-FY017152M2	mGsmAsmAmUmG mUGfmUCfUfUfmU mAmGmAmUmAmG mAsTsT	SEQ ID NO:466	P1mUsCfsmUmAmUCfm UmAmAmAmGmAmCAf mCAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:515
siRNA249	N-ER-FY017152M3	mGsmAsmAmUmG mUGfmUCfUfUfmU mAmGmAmUmAmG mAsTsT	SEQ ID NO:466	P1mUsCfsmUmAmUCfm UAfAfmAmGmAmCAfm CAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:516
siRNA250	N-ER-FY017011M2	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUsTsT	SEQ ID NO:318	P1mAsUfsmUmCmAGfm UmUmAmAmCmAmGAf mACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:517
siRNA251	N-ER-FY017011M2D2	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mU	SEQ ID NO:319	P1mAsUfsmUmCmAGfm UmUmAmAmCmAmGAf mACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:517
siRNA252	N-ER-FY017011M3	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUsTsT	SEQ ID NO:318	P1mAsUfsmUmCmAGfm UUfAfmAmCmAmGAfm ACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:518
siRNA253	N-ER-FY017011M4	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUsTsT	SEQ ID NO:318	P1mAsUfsmUmCmA[GN A]GmUmUmAmAmCmA mGAfmACfmAmAmCsTs T	SEQ ID NO:519
siRNA254	N-ER-FY017011M5	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mUsTsT	SEQ ID NO:318	P1mAsUfsmUmCmAGf[GNA]UmUmAmAmCmA mGAfmACfmAmAmCsTs T	SEQ ID NO:520
siRNA255	N-ER-FY017153M2	mUsmUsmCmUmGm UUfmAAfCfUfmGm AmAmUmAmCmCm AsTsT	SEQ ID NO:467	P1mUsGfsmGmUmAUfm UmCmAmGmUmUmAAf mCAfmGmAmAsTsT	SEQ ID NO:521
siRNA256	N-ER-FY017153M3	mUsmUsmCmUmGm UUfmAAfCfUfmGm AmAmUmAmCmCm AsTsT	SEQ ID NO:467	P1mUsGfsmGmUmAUfm UCfAfmGmUmUmAAfm CAfmGmAmAsTsT	SEQ ID NO:522
siRNA257	N-ER-FY017154M2	mUsmCsmUmGmUm UAfmACfUfGfmAm AmUmAmCmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:468	P1mUsUfsmGmGmUAfm UmUmCmAmGmUmUAf mACfmAmGmAsTsT	SEQ ID NO:523
siRNA258	N-ER-FY017154M3	mUsmCsmUmGmUm UAfmACfUfGfmAm AmUmAmCmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:468	P1mUsUfsmGmGmUAfm UUfCfmAmGmUmUAfm ACfmAmGmAsTsT	SEQ ID NO:524

siRNA259	N-ER-FY017155M2	mAsmAsmCmUmGm AAfmUAfCfCfmAm CmUmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:469	P1mUsAfsmCmAmGAfm GmUmGmGmUmAmUUf mCAfmGmUmUsTsT	SEQ ID NO:525
siRNA260	N-ER-FY017155M3	mAsmAsmCmUmGm AAfmUAfCfCfmAm CmUmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:469	P1mUsAfsmCmAmGAfm GUfGfmGmUmAmUUfm CAfmGmUmUsTsT	SEQ ID NO:526
siRNA261	N-ER-FY017012M2	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm UsTsT	SEQ ID NO:320	P1mAsUfsmUmAmCAfm GmAmGmUmGmUmUaf mUUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:527
siRNA262	N-ER-FY017012M2D2	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm U	SEQ ID NO:321	P1mAsUfsmUmAmCAfm GmAmGmUmGmUmUaf mUUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:527
siRNA263	N-ER-FY017012M3	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm UsTsT	SEQ ID NO:320	P1mAsUfsmUmAmCAfm GAfGfmUmGmUmUafm UUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:528
siRNA264	N-ER-FY017012M4	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm UsTsT	SEQ ID NO:320	P1mAsUfsmUmAmC[GN A]AmGmAmGmUmGmG mUAfmUUfmCmAmGsT sT	SEQ ID NO:529
siRNA265	N-ER-FY017012M5	mCsmUsmGmAmAm UAfmCCfAfCfmUm CmUmGmUmAmAm UsTsT	SEQ ID NO:320	P1mAsUfsmUmAmCAf[GNA]GmAmGmUmGmG mUAfmUUfmCmAmGsT sT	SEQ ID NO:530
siRNA266	N-ER-FY017156M2	mGsmAsmAmUmA mCCfmACfUfCfmU mGmUmAmAmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:470	P1mUsAfsmAmUmUAfm CmAmGmAmGmUmGGf mUAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:531
siRNA267	N-ER-FY017156M3	mGsmAsmAmUmA mCCfmACfUfCfmU mGmUmAmAmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:470	P1mUsAfsmAmUmUAfm CAfGfmAmGmUmGGfm UAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:532
siRNA268	N-ER-FY017083M2	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmUsmUsmU	SEQ ID NO:322	P1mAsAfsmGmCmAafm AmAmGmAmCmUmAGf mCUfmUmCmCmCmCs mUsmC	SEQ ID NO:533
siRNA269	N-ER-FY017083M2D2	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmU	SEQ ID NO:323	P1mAsAfsmGmCmAafm AmAmGmAmCmUmAGf mCUfmUmCmCmCmCs mUsmC	SEQ ID NO:533

siRNA270	N-ER-FY017083M3	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmUsmUsmU	SEQ ID NO:322	P1mAsAfsmGmCmAafm AAfGfmAmCmUmAGfm CUfmUmCmCmCmCsm UsmC	SEQ ID NO:534
siRNA271	N-ER-FY017083M4	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmUsmUsmU	SEQ ID NO:322	P1mAsAfsmGmCmA[GN A]AmAmAmGmAmCmU mAGfmCUfmUmCmCm CmCsmUsmC	SEQ ID NO:535
siRNA272	N-ER-FY017083M5	mGsmGsmGmGmA mAGfmCUfAfGfmU mCmUmUmUmUmG mCmUmUsmUsmU	SEQ ID NO:322	P1mAsAfsmGmCmAaf[GNA]AmAmAmGmAmCmU mAGfmCUfmUmCmCm CmCsmUsmC	SEQ ID NO:536
siRNA273	N-ER-FY017092M2	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsmAsmG	SEQ ID NO:325	P1mUsAfsmAmCmUGfm AmUmCmAmAmGmAuf mUUfmUmGmGsmAsmU	SEQ ID NO:537
siRNA274	N-ER-FY017092M2D2	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm A	SEQ ID NO:326	P1mUsAfsmAmCmUGfm AmUmCmAmAmGmAuf mUUfmUmGmGsmAsmU	SEQ ID NO:537
siRNA275	N-ER-FY017092M3	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsmAsmG	SEQ ID NO:325	P1mUsAfsmAmCmUGfm AUfCfmAmAmGmAufm UUfmUmGmGsmAsmU	SEQ ID NO:538
siRNA276	N-ER-FY017092M4	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsmAsmG	SEQ ID NO:325	P1mUsAfsmAmCmU[GN A]GmAmUmCmAmAmG mAufmUUfmUmGmGsm AsmU	SEQ ID NO:539
siRNA277	N-ER-FY017092M5	mCsmCsmAmAmAm AUfmCUfUfGfmAm UmCmAmGmUmUm AsmAsmG	SEQ ID NO:325	P1mUsAfsmAmCmUGf[GNA]AmUmCmAmAmG mAufmUUfmUmGmGsm AsmU	SEQ ID NO:540
siRNA278	N-ER-FY017101M2	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfGmGm UmAmAmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:329	P1mUsUfsmGmAmUUfm AmCmUmCmUmUmCAf mGUfmUmUmGsTsT	SEQ ID NO:541
siRNA279	N-ER-FY017101M2D2	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfGmGm UmAmAmUmCmAm A	SEQ ID NO:330	P1mUsUfsmGmAmUUfm AmCmUmCmUmUmCAf mGUfmUmUmGsTsT	SEQ ID NO:541
siRNA280	N-ER-FY017101M3	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfGmGm UmAmAmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:329	P1mUsUfsmGmAmUUfm ACfUfmCmUmUmCAfm GUfmUmUmGsTsT	SEQ ID NO:542

siRNA281	N-ER-FY017101M4	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfmGm UmAmAmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:329	P1mUsUfsmGmAmU[GN A]UmAmCmUmCmUmU mCAfmGUfmUmUmGsT sT	SEQ ID NO:543
siRNA282	N-ER-FY017101M5	mCsmAsmAmAmCm UGfmAAfGfAfmGm UmAmAmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:329	P1mUsUfsmGmAmUUf[GNA]AmCmUmCmUmU mCAfmGUfmUmUmGsT sT	SEQ ID NO:544
siRNA283	N-ER-FY017106M2	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmAsmGsmC	SEQ ID NO:332	P1mUsUfsmUmGmAGfm UmAmGmAmUmUmGAf mUUfmAmCmUmCmUs mUsmC	SEQ ID NO:545
siRNA284	N-ER-FY017106M2D2	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmA	SEQ ID NO:333	P1mUsUfsmUmGmAGfm UmAmGmAmUmUmGAf mUUfmAmCmUmCmUs mUsmC	SEQ ID NO:545
siRNA285	N-ER-FY017106M3	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmAsmGsmC	SEQ ID NO:332	P1mUsUfsmUmGmAGfm UafGfmAmUmUmGAfm UUfmAmCmUmCmUsm UsmC	SEQ ID NO:546
siRNA286	N-ER-FY017106M4	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmAsmGsmC	SEQ ID NO:332	P1mUsUfsmUmGmA[GN A]GmUmAmGmAmUmU mGAfmUUfmAmCmUm CmUsmUsmC	SEQ ID NO:547
siRNA287	N-ER-FY017106M5	mAsmGsmAmGmU mAAfmUCfAfAfmU mCmUmAmCmUmC mAmAmAsmGsmC	SEQ ID NO:332	P1mUsUfsmUmGmAGf[GNA]UmAmGmAmUmU mGAfmUUfmAmCmUm CmUsmUsmC	SEQ ID NO:548
siRNA288	N-ER-FY017018M2	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:334	P1mUsUfsmCmUmAUfm UmAmGmUmCmCmUUf mCAfmAmGmGsTsT	SEQ ID NO:549
siRNA289	N-ER-FY017018M2D2	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm A	SEQ ID NO:335	P1mUsUfsmCmUmAUfm UmAmGmUmCmCmUUf mCAfmAmGmGsTsT	SEQ ID NO:549
siRNA290	N-ER-FY017018M3	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:334	P1mUsUfsmCmUmAUfm UafGfmUmCmCmUUfm CAfmAmGmGsTsT	SEQ ID NO:550
siRNA291	N-ER-FY017018M4	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:334	P1mUsUfsmCmUmA[GN A]UmUmAmGmUmCmC mUUfmCAfmAmGmGsT sT	SEQ ID NO:551

siRNA292	N-ER-FY017018M5	mCsmCsmUmUmGm AAfmGGfAfCfmUm AmAmUmAmGmAm AsTsT	SEQ ID NO:334	P1mUsUfsmCmUmAUf[GNA]UmAmGmUmCmC mUUfmCAfmAmGmGsT sT	SEQ ID NO:552
siRNA293	N-ER-FY017019M2	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mAsTsT	SEQ ID NO:336	P1mUsGfsmUmAmAAfm GmGmUmUmAmGmAAf mCAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:553
siRNA294	N-ER-FY017019M3	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mAsTsT	SEQ ID NO:336	P1mUsGfsmUmAmAAfm GGfUfmUmAmGmAAfm CAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:554
siRNA295	N-ER-FY017019M4	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mAsTsT	SEQ ID NO:336	P1mUsGfsmUmAmA[GN A]AmGmGmUmUmAmG mAAfmCAfmUmAmCsTs T	SEQ ID NO:555
siRNA296	N-ER-FY017019M5	mGsmUsmAmUmG mUUfmCUfAfAfC mCmUmUmUmAmC mAsTsT	SEQ ID NO:336	P1mUsGfsmUmAmAAf[GNA]GmGmUmUmAmG mAAfmCAfmUmAmCsTs T	SEQ ID NO:556
siRNA351	N-ER-FY017122M5	mGsmUsmUmGmU mUCfmUGfUfUfmA mAmCmUmGmAmA mAsTsT	SEQ ID NO:449	P1mUsUfsmUmCmAGf[GNA]UmUmAmAmCmA mGAfmACfmAmAmCsTs T	SEQ ID NO:636
siRNA352	N-ER-FY017135M4	mCsmAsmUmGmGm GCfmAAfAfGfmGm AmGmAmUmCmCm UsTsT	SEQ ID NO:452	P1mAsGfsmGmAmU[GN A]CmUmCmCmUmUmU mGCfmCCfmAmUmGsTs T	SEQ ID NO:637
siRNA353	N-ER-FY017135M5	mCsmAsmUmGmGm GCfmAAfAfGfmGm AmGmAmUmCmCm UsTsT	SEQ ID NO:452	P1mAsGfsmGmAmUCf[GNA]UmCmCmUmUmU mGCfmCCfmAmUmGsTs T	SEQ ID NO:638
siRNA354	N-ER-FY017140M4	mAsmGsmGmUmG mGAfmAGfAfCfmC mAmUmGmUmCmU mAsTsT	SEQ ID NO:454	P1mUsAfsmGmAmC[GN A]AmUmGmGmUmCmU mUCfmCAfmCmCmUsTs T	SEQ ID NO:639
siRNA355	N-ER-FY017140M5	mAsmGsmGmUmG mGAfmAGfAfCfmC mAmUmGmUmCmU mAsTsT	SEQ ID NO:454	P1mUsAfsmGmAmCAf[GNA]UmGmGmUmCmU mUCfmCAfmCmCmUsTs T	SEQ ID NO:640
siRNA356	N-ER-FY017143M4	mGsmAsmUmGmA mUGfmAUfGfAfA mUmAmAmGmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:457	P1mUsAfsmAmCmU[GN A]UmAmUmUmCmAmU mCAfmUCfmAmUmCsTs T	SEQ ID NO:641

siRNA357	N-ER-FY017143M5	mGsmAsmUmGmA mUGfmAUfGfAfmA mUmAmAmGmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:457	P1mUsAfsmAmCmUUf[GNA]AmUmUmCmAmU mCAfmUCfmAmUmCsTs T	SEQ ID NO:642
siRNA358	N-ER-FY017151M4	mCsmCsmCmCmCm UGfmUAfCfAfmCm AmAmCmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:465	P1mUsUfsmGmAmG[GN A]UmUmGmUmGmUmA mCAfmGGfmGmGmGsT sT	SEQ ID NO:643
siRNA359	N-ER-FY017151M5	mCsmCsmCmCmCm UGfmUAfCfAfmCm AmAmCmUmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:465	P1mUsUfsmGmAmGUf[GNA]UmGmUmGmUmA mCAfmGGfmGmGmGsT sT	SEQ ID NO:644
siRNA360	N-ER-FY017152M4	mGsmAsmAmUmG mUGfmUCfUfUfmU mAmGmAmUmAmG mAsTsT	SEQ ID NO:466	P1mUsCfsmUmAmU[GN A]CmUmAmAmAmGmA mCAfmCAfmUmUmCsTs T	SEQ ID NO:645
siRNA361	N-ER-FY017152M5	mGsmAsmAmUmG mUGfmUCfUfUfmU mAmGmAmUmAmG mAsTsT	SEQ ID NO:466	P1mUsCfsmUmAmUCf[GNA]UmAmAmAmGmA mCAfmCAfmUmUmCsTs T	SEQ ID NO:646
siRNA362	N-ER-FY017153M4	mUsmUsmCmUmGm UUfmAAfCfUfmGm AmAmUmAmCmCm AsTsT	SEQ ID NO:467	P1mUsGfsmGmUmA[GN A]UmUmCmAmGmUmU mAAfmCAfmGmAmAsT sT	SEQ ID NO:647
siRNA363	N-ER-FY017153M5	mUsmUsmCmUmGm UUfmAAfCfUfmGm AmAmUmAmCmCm AsTsT	SEQ ID NO:467	P1mUsGfsmGmUmAUf[GNA]UmCmAmGmUmU mAAfmCAfmGmAmAsT sT	SEQ ID NO:648
siRNA364	N-ER-FY017154M4	mUsmCsmUmGmUm UAfmACfUfGfmAm AmUmAmCmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:468	P1mUsUfsmGmGmU[GN A]AmUmUmCmAmGmU mUAfmACfmAmGmAsT sT	SEQ ID NO:649
siRNA365	N-ER-FY017154M5	mUsmCsmUmGmUm UAfmACfUfGfmAm AmUmAmCmCmAm AsTsT	SEQ ID NO:468	P1mUsUfsmGmGmUAf[GNA]UmUmCmAmGmU mUAfmACfmAmGmAsT sT	SEQ ID NO:650
siRNA366	N-ER-FY017155M4	mAsmAsmCmUmGm AAfmUAfCfCfmAm CmUmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:469	P1mUsAfsmCmAmG[GN A]AmGmUmGmGmUmA mUUfmCAfmGmUmUsT sT	SEQ ID NO:651
siRNA367	N-ER-FY017155M5	mAsmAsmCmUmGm AAfmUAfCfCfmAm CmUmCmUmGmUm AsTsT	SEQ ID NO:469	P1mUsAfsmCmAmGAf[GNA]GmUmGmGmUmA mUUfmCAfmGmUmUsT sT	SEQ ID NO:652

siRNA368	N-ER-FY017156M4	mGsmAsmAmUmA mCCfmACfUfCfmU mGmUmAmAmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:470	P1mUsAfsmAmUmU[GN A]AmCmAmGmAmGmU mGGfmUAfmUmUmCsT sT	SEQ ID NO:653
siRNA369	N-ER-FY017156M5	mGsmAsmAmUmA mCCfmACfUfCfmU mGmUmAmAmUmU mAsTsT	SEQ ID NO:470	P1mUsAfsmAmUmUAf[GNA]CmAmGmAmGmU mGGfmUAfmUmUmCsT sT	SEQ ID NO:654

上述表格中大写字母“G”、“C”、“A”、“T”和“U”每个通常代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶作为碱基的核苷酸；mA、mU、mC、mG：表示 2-甲氧基修饰的核苷酸；Af、Gf、Cf、Uf：表示 2'-氟代修饰的核苷酸；小写字母 s 表示与该字母 s 左右相邻的两个核苷酸之间为硫代磷酸酯基连接；P1：表示该 P1 右侧相邻的一个核苷酸为 5'-磷酸核苷酸，[GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为存在 GNA 修饰的核糖核苷酸。

表 3 siRNA 缀合物

	siRNA ID	连接缀合基团的修饰的正义链	SEQ ID NO:	修饰的反义链	SEQ ID NO:
siRNA155	N-ER-FY017011M1L96	mGsmUsmUmGm UmUCfmUGfUfUf mAmAmCmUmG mAmAmUL96	SEQ ID NO:364	P1mAsUfsmUCfmAGfmU UfmAAfmCAfmGAfmAC fmAAfmCsTsT	SEQ ID NO:349
siRNA156	N-ER-FY017012M1L96	mCsmUsmGmAm AmUAfmCCfAfCf mUmCmUmGmU mAmAmUL96	SEQ ID NO:365	P1mAsUfsmUAfmCAfmG AfmGUfmGGfmUAfmUU fmCAfmGsTsT	SEQ ID NO:350
siRNA157	N-ER-FY017018M1L96	mCsmCsmUmUm GmAAfmGGfAfCf mUmAmAmUmA mGmAmAL96	SEQ ID NO:366	P1mUsUfsmCUfmAUfmU AfmGUfmCCfmUUfmCA fmAGfmGsTsT	SEQ ID NO:359
siRNA158	N-ER-FY017019M1L96	mGsmUsmAmUm GmUUfmCUfAfAf mCmCmUmUmU mAmCmAL96	SEQ ID NO:367	P1mUsGfsmUAfmAAfmG GfmUUfmAGfmAAfmCA fmUAfmCsTsT	SEQ ID NO:360
siRNA159	N-ER-FY017029M1L96	mGsmCsmGmUm UmCUfmUGfUfAf mAmUmUmUmU mAmCmAL96	SEQ ID NO:368	P1mUsGfsmUAfmAAfmA UfmUAfmCAfmAGfmAA fmCGfmCsTsT	SEQ ID NO:363
siRNA160	N-ER-FY017083M1L96	mGsmGsmGmGm AmAGfmCUfAfGf mUmCmUmUmU mUmGmCmUmUL 96	SEQ ID NO:369	P1mAsAfsmGCfmAAfmA AfmGAfmCUfmAGfmCU fmUCfmCCfmCsUfsmC	SEQ ID NO:351
siRNA161	N-ER-FY017092M1L96	mCsmCsmAmAm	SEQ ID	P1mUsAfsmACfmUGfmA	SEQ ID

		AmAUfmCUfUfGf mAmUmCmAmG mUmUmAL96	NO:370	UfmCAfmAGfmAUfmUU fmUGfmGsAfmU	NO:353
siRNA162	N-ER-FY017101M1L96	mCsmAsmAmAm CmUGfmAAfGfAf mGmUmAmAmU mCmAmAL96	SEQ ID NO:371	P1mUsUfsmGAfmUUfmA CfmUCfmUUfmCAfmGU fmUUfmGsTsT	SEQ ID NO:356
siRNA163	N-ER-FY017066M1L96	mCsmCsmGmAm GmAGfmGCfAfAf mAmAmUmGmU mCmAmUL96	SEQ ID NO:372	P1mAsUfsmGAfmCAfmU UfmUUfmGCfmCUfmCU fmCGfmGsCfsmU	SEQ ID NO:343
siRNA164	N-ER-FY017073M1L96	mGsmUsmUmGm GmUUfmCUfAfGf mCmGmCmAmG mUmUmUmUmUL 96	SEQ ID NO:373	P1mAsAfmAAfmACfmU GfmCGfmCUfmAGfmAA fmCCfmAAfmCsUfsmU	SEQ ID NO:347
siRNA165	N-ER-FY017106M1L96	mAsmGsmAmGm UmAAfmUCfAfAf mUmCmUmAmC mUmCmAmAmAL 96	SEQ ID NO:374	P1mUsUfsmUGfmAGfmU AfmGAfmUUfmGAfmUU fmACfmUCfmUsUfsmC	SEQ ID NO:358
siRNA166	N-ER-FY017118M1L96	mCsmCsmUmUm UmACfmAUfGfAf mGmGmAmCmU mCmUmAmUmUL 96	SEQ ID NO:375	P1mAsAfmUAfmGAfmG UfmCCfmUCfmAUfmGU fmAAfmAGfmGsUfsmU	SEQ ID NO:361
siRNA297	N-ER-FY017011M2L96	mGsmUsmUmGm UmUCfmUGfUfUf mAmAmCmUmG mAmAmUL96	SEQ ID NO:364	P1mAsUfsmUmCmAGfm UmUmAmAmCmAmGAf mACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:517
siRNA298	N-ER-FY017011M3L96	mGsmUsmUmGm UmUCfmUGfUfUf mAmAmCmUmG mAmAmUL96	SEQ ID NO:364	P1mAsUfsmUmCmAGfm UUfAfmAmCmAmGAfm ACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:518
siRNA299	N-ER-FY017012M2L96	mCsmUsmGmAm AmUAfmCCfAfCf mUmCmUmGmU mAmAmUL96	SEQ ID NO:365	P1mAsUfsmUmAmCAfm GmAmGmUmGmGmUAf mUUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:527
siRNA300	N-ER-FY017012M3L96	mCsmUsmGmAm AmUAfmCCfAfCf mUmCmUmGmU mAmAmUL96	SEQ ID NO:365	P1mAsUfsmUmAmCAfm GAfGfmUmGmGmUAfm UUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:528
siRNA301	N-ER-FY017018M2L96	mCsmCsmUmUm GmAAfmGGfAfCf	SEQ ID NO:366	P1mUsUfsmCmUmAUfm UmAmGmUmCmCmUUf	SEQ ID NO:549

		mUmAmAmUmA mGmAmAL96		mCAfmAmGmGsTsT	
siRNA302	N-ER-FY017018M3L96	mCsmCsmUmUm GmAAfmGGfAfCf mUmAmAmUmA mGmAmAL96	SEQ ID NO:366	P1mUsUfsmCmUmAUfm UAfGfmUmCmCmUUfm CAfmAmGmGsTsT	SEQ ID NO:550
siRNA303	N-ER-FY017019M2L96	mGsmUsmAmUm GmUUfmCUfAfAf mCmCmUmUmU mAmCmAL96	SEQ ID NO:367	P1mUsGfsmUmAmAAfm GmGmUmUmAmGmAAf mCAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:553
siRNA304	N-ER-FY017019M3L96	mGsmUsmAmUm GmUUfmCUfAfAf mCmCmUmUmU mAmCmAL96	SEQ ID NO:367	P1mUsGfsmUmAmAAfm GGfUfmUmAmGmAAfm CAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:554
siRNA305	N-ER-FY017066M2L96	mCsmCsmGmAm GmAGfmGCfAfAf mAmAmUmGmU mCmAmUL96	SEQ ID NO:372	P1mAsUfsmGmAmCAfm UmUmUmUmGmCmCUf mCUfmCmGmGsmCsmU	SEQ ID NO:487
siRNA306	N-ER-FY017066M3L96	mCsmCsmGmAm GmAGfmGCfAfAf mAmAmUmGmU mCmAmUL96	SEQ ID NO:372	P1mAsUfsmGmAmCAfm UUfUfmUmGmCmCUfm CUfmCmGmGsmCsmU	SEQ ID NO:488
siRNA307	N-ER-FY017083M2L96	mGsmGsmGmGm AmAGfmCUfAfGf mUmCmUmUmU mUmGmCmUmUL 96	SEQ ID NO:369	P1mAsAfsmGmCmAAfm AmAmGmAmCmUmAGf mCUfmUmCmCmCmCsm UsmC	SEQ ID NO:533
siRNA308	N-ER-FY017083M3L96	mGsmGsmGmGm AmAGfmCUfAfGf mUmCmUmUmU mUmGmCmUmUL 96	SEQ ID NO:369	P1mAsAfsmGmCmAAfm AAfGfmAmCmUmAGfm CUfmUmCmCmCmCsmU smC	SEQ ID NO:534
siRNA309	N-ER-FY017092M2L96	mCsmCsmAmAm AmAUfmCUfUfGf mAmUmCmAmG mUmUmAL96	SEQ ID NO:370	P1mUsAfsmAmCmUGfm AmUmCmAmAmGmAuf mUUfmUmGmGsmAsmU	SEQ ID NO:537
siRNA310	N-ER-FY017092M3L96	mCsmCsmAmAm AmAUfmCUfUfGf mAmUmCmAmG mUmUmAL96	SEQ ID NO:370	P1mUsAfsmAmCmUGfm AUfCfmAmAmGmAufm UUfmUmGmGsmAsmU	SEQ ID NO:538
siRNA311	N-ER-FY017101M2L96	mCsmAsmAmAm CmUGfmAAfGfAf mGmUmAmAmU mCmAmAL96	SEQ ID NO:371	P1mUsUfsmGmAmUUfm AmCmUmCmUmUmCAf mGUfmUmUmGsTsT	SEQ ID NO:541

siRNA312	N-ER-FY017101M3L96	mCsmAsmAmAm CmUGfmAAfGfAf mGmUmAmAmU mCmAmAL96	SEQ ID NO:371	P1mUsUfsmGmAmUUfm ACfUfmCmUmUmCAfm GUfmUmUmGsTsT	SEQ ID NO:542
siRNA313	N-ER-FY017106M2L96	mAsmGsmAmGm UmAAfmUCfAfAf mUmCmUmAmC mUmCmAmAmAL 96	SEQ ID NO:374	P1mUsUfsmUmGmAGfm UmAmGmAmUmUmGAf mUUfmAmCmUmCmUs mUsmC	SEQ ID NO:545
siRNA314	N-ER-FY017106M3L96	mAsmGsmAmGm UmAAfmUCfAfAf mUmCmUmAmC mUmCmAmAmAL 96	SEQ ID NO:374	P1mUsUfsmUmGmAGfm UAfGfmAmUmUmGAfm UUfmAmCmUmCmUsm UsmC	SEQ ID NO:546
siRNA315	N-ER-FY017122M2L96	mGsmUsmUmGm UmUCfmUGfUfUf mAmAmCmUmG mAmAmAL96	SEQ ID NO:557	P1mUsUfsmUmCmAGfm UmUmAmAmCmAmGAf mACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:472
siRNA316	N-ER-FY017123M2L96	mCsmUsmGmAm AmUAfmCCfAfCf mUmCmUmGmU mAmAmAL96	SEQ ID NO:558	P1mUsUfsmUmAmCAfm GmAmGmUmGmGmUAf mUUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:475
siRNA317	N-ER-FY017124M2L96	mGsmUsmAmUm GmUUfmCUfAfAf mCmCmUmUmU mAmCmUL96	SEQ ID NO:559	P1mAsGfsmUmAmAAfm GmGmUmUmAmGmAAf mCAfmUmAmCsTsT	SEQ ID NO:479
siRNA370	N-ER-FY017135M2L96	mCsmAsmUmGm GmGCfmAAfAfGf mGmAmGmAmU mCmCmUL96	SEQ ID NO:655	P1mAsGfsmGmAmUCfm UmCmCmUmUmUmGCf mCCfmAmUmGsTsT	SEQ ID NO:483
siRNA371	N-ER-FY017135M3L96	mCsmAsmUmGm GmGCfmAAfAfGf mGmAmGmAmU mCmCmUL96	SEQ ID NO:655	P1mAsGfsmGmAmUCfm UCfCfmUmUmUmGCfm CCfmAmUmGsTsT	SEQ ID NO:484
siRNA372	N-ER-FY017140M2L96	mAsmGsmGmUm GmGAfmAGfAfCf mCmAmUmGmU mCmUmAL96	SEQ ID NO:656	P1mUsAfsmGmAmCAfm UmGmGmUmCmUmUCf mCAfmCmCmUsTsT	SEQ ID NO:491
siRNA373	N-ER-FY017140M3L96	mAsmGsmGmUm GmGAfmAGfAfCf mCmAmUmGmU mCmUmAL96	SEQ ID NO:656	P1mUsAfsmGmAmCAfm UGfGfmUmCmUmUCfm CAfmCmCmUsTsT	SEQ ID NO:492
siRNA374	N-ER-FY017143M2L96	mGsmAsmUmGm AmUGfmAUfGfAf	SEQ ID NO:657	P1mUsAfsmAmCmUUfm AmUmUmCmAmUmCAf	SEQ ID NO:497

		mAmUmAmAmG mUmUmAL96		mUCfmAmUmCsTsT	
siRNA375	N-ER-FY017143M3L96	mGsmAsmUmGm AmUGfmAUfGfAf mAmUmAmAmG mUmUmAL96	SEQ ID NO:657	P1mUsAfsmAmCmUUfm AUfUfmCmAmUmCAfm UCfmAmUmCsTsT	SEQ ID NO:498
siRNA376	N-ER-FY017151M2L96	mCsmCsmCmCmC mUGfmUAfCfAf CmAmAmCmUmC mAmAL96	SEQ ID NO:658	P1mUsUfsmGmAmGUfm UmGmUmGmUmAmCAf mGGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:513
siRNA377	N-ER-FY017151M3L96	mCsmCsmCmCmC mUGfmUAfCfAf CmAmAmCmUmC mAmAL96	SEQ ID NO:658	P1mUsUfsmGmAmGUfm UGfUfmGmUmAmCAfm GGfmGmGmGsTsT	SEQ ID NO:514
siRNA378	N-ER-FY017152M2L96	mGsmAsmAmUm GmUGfmUCfUfUf mUmAmGmAmU mAmGmAL96	SEQ ID NO:659	P1mUsCfsmUmAmUCfm UmAmAmAmGmAmCAf mCAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:515
siRNA379	N-ER-FY017152M3L96	mGsmAsmAmUm GmUGfmUCfUfUf mUmAmGmAmU mAmGmAL96	SEQ ID NO:659	P1mUsCfsmUmAmUCfm UAfAfAmGmAmCAfm CAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:516
siRNA380	N-ER-FY017153M2L96	mUsmUsmCmUm GmUUfmAAfCfUf mGmAmAmUmA mCmCmAL96	SEQ ID NO:660	P1mUsGfsmGmUmAUfm UmCmAmGmUmUmAAf mCAfmGmAmAsTsT	SEQ ID NO:521
siRNA381	N-ER-FY017153M3L96	mUsmUsmCmUm GmUUfmAAfCfUf mGmAmAmUmA mCmCmAL96	SEQ ID NO:660	P1mUsGfsmGmUmAUfm UCfAfAmGmUmUmAAfm CAfmGmAmAsTsT	SEQ ID NO:522
siRNA382	N-ER-FY017154M2L96	mUsmCsmUmGm UmUAfmACfUfGf mAmAmUmAmC mCmAmAL96	SEQ ID NO:661	P1mUsUfsmGmGmUAfm UmUmCmAmGmUmUAf mACfmAmGmAsTsT	SEQ ID NO:523
siRNA383	N-ER-FY017154M3L96	mUsmCsmUmGm UmUAfmACfUfGf mAmAmUmAmC mCmAmAL96	SEQ ID NO:661	P1mUsUfsmGmGmUAfm UUfCfmAmGmUmUAfm ACfmAmGmAsTsT	SEQ ID NO:524
siRNA384	N-ER-FY017155M2L96	mAsmAsmCmUm GmAAfmUAfCfCf mAmCmUmCmU mGmUmAL96	SEQ ID NO:662	P1mUsAfsmCmAmGAfm GmUmGmGmUmAmUUf mCAfmGmUmUsTsT	SEQ ID NO:525
siRNA385	N-ER-FY017155M3L96	mAsmAsmCmUm GmAAfmUAfCfCf	SEQ ID NO:662	P1mUsAfsmCmAmGAfm GUfGfmGmUmAmUUfm	SEQ ID NO:526

		mAmCmUmCmU mGmUmAL96		CAfmGmUmUsTsT	
siRNA386	N-ER-FY017156M2L96	mGsmAsmAmUm AmCCfmACfUfCf mUmGmUmAmA mUmUmAL96	SEQ ID NO:663	P1mUsAfsmAmUmUAfm CmAmGmAmGmUmGGf mUAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:531
siRNA387	N-ER-FY017156M3L96	mGsmAsmAmUm AmCCfmACfUfCf mUmGmUmAmA mUmUmAL96	SEQ ID NO:663	P1mUsAfsmAmUmUAfm CAfGfmAmGmUmGGfm UAfmUmUmCsTsT	SEQ ID NO:532
siRNA388	N-ER-FY017122M3L96	mGsmUsmUmGm UmUCfmUGfUfUf mAmAmCmUmG mAmAmAL96	SEQ ID NO:557	P1mUsUfsmUmCmAGfm UUfAfmAmCmAmGAfm ACfmAmAmCsTsT	SEQ ID NO:473
siRNA389	N-ER-FY017123M3L96	mCsmUsmGmAm AmUAfmCCfAfCf mUmCmUmGmU mAmAmAL96	SEQ ID NO:558	P1mUsUfsmUmAmCAfm GAfGfmUmGmGmUAfm UUfmCmAmGsTsT	SEQ ID NO:476

上述表格中大写字母“G”、“C”、“A”、“T”和“U”每个通常代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶作为碱基的核苷酸”；mA、mU、mC、mG：表示 2’-甲氧基修饰的核苷酸；Af、Gf、Cf、Uf：表示 2’-氟代修饰的核苷酸；小写字母 s 表示与该字母 s 左右相邻的两个核苷酸之间为硫代磷酸酯基连接；P1：表示该 P1 右侧相邻的一个核苷酸为 5’-磷酸核苷酸，[GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为存在 GNA 修饰的核糖核苷酸；L96 也即式 I 所示的缀合物基团 GalNAc。

实施例

本公开的其他目的、特征和优点将从以下详细描述中变得明显。但是，应当理解的是，详细描述和具体实施例（虽然表示本公开的具体实施方式）仅为解释性目的而给出，因为在阅读该详细说明后，在本公开的精神和范围内所作出的各种改变和修饰，对于本领域技术人员来说将变得显而易见。

本实施例中所用到的实验技术与实验方法，如无特殊说明均为常规技术方法，例如下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册（New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。实施例中所使用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可通过正规商业渠道获得。

下述实施例涉及的 siRNA、siRNA 修饰物、siRNA 缀合物由天霖生物科技（上海）有限公司合成，实施例中使用的细胞、试剂如表 4 所示：

表 4

名称	供应商	货号
HepG2	ATCC	HB-8065
RNeasy® 96Kit	QIAGEN	74182
Lipo® RNAiMax 转染试剂	Invitrogen	13778-150
FastStart Universal Probe Master	Roche	04914058001
Opti-medium	Gibco	31985-070

Fastking RT Kit (with gDNase)	TianGen	KR116-02
TaqMan Gene Expression Assay (HMGB1)	Thermo	ID-HS01923466g1
TaqMan Gene Expression Assay (GAPDH)	Thermo	ID-Hs02786624_g1

实施例 1: siRNA 的合成

1.1 siRNA 序列设计

根据人 HMGB1 基因 mRNA 序列, 选择不同位点设计多对 HMGB1 siRNAs, 设计的所有单个 siRNA 均能靶向靶基因的所有转录本(如表 5), 这些多对 siRNA 经序列相似性软件比对与其他所有非靶标基因序列有最低同源性。

表 5

靶基因	物种	Gene ID	NM_ID
HMGB1	Homo sapiens	3146	NM_002128.7

用于设计 siRNA 的靶标序列如下所示, 靶标序列来源于 HMGB1 的基因 mRNA 序列(参见 NM_002128.7)。

靶标序列 I:

GCAGTACATTGAGCTCCATAGAGACAGCACCGGGGCAAGTGAGAGCCGGAC
GGGCACTGGGCGACTCTGTGCCTCGCTGAGGAAAAATAACTAAACATGGGCAAAG
GAGATCCTAAGAAGCCGAGAGGCAAAATGTCATCATATGCATTTTTTGTGCAAAC
TGTCGGGAGGAGCATAAGAAGA (SEQ ID NO:1)

靶标序列 I-1:

GCAGTACATTGAGCTCCAT (SEQ ID NO:17)

靶标序列 I-2:

GCAAAGGAGATCCTAAGAAGCCGAGAGGCAAAATGTCATCA (SEQ ID NO:18)

靶标序列 I-3:

AACTTGTCGGGAGGAGCATAAGAAGA (SEQ ID NO:19)

靶标序列 II:

CAAGGCCCGTTATGAAAGAGAAATGAAAACCTATATCCCTCCCAAAGGGGA
GACAAAAAAGAAGTTCAAGGATCCCAATGCACCCAAGAGGCCTCCTTCGGCCTTC
TTCCTCTTCTGCTCTGAGTATCGCCCAAAAATCAAAGGAGAACATCCTGGCCTGTC
CATTGGTGATGTTGCGAAGAACTGGGAGAGATGTGGAATAACACTGCTGCAGAT
GACAAGCAGCCTTATGAAAAGAAGGCTGCGAAGCTGAAGGAAAAATATGAAAAG
GATATTGCTGCATATCGAGCTAAAGGAAAGCCTGATGCAGCAAAAAAGGGAGTTG
TCAAGGCTGAAAAAAGCAAGAAAAAGAAGGAAGAGGAGGAAGATGAGGAAGAT
GAAGAGGATGAGGAGGAGGAGGAAGATGAAGAAGATGAAGATGAAGAAGAAGA
TGATGATGATGAATAAGTTGGTTCTAGCGCAGTTTTTTTTTTT (SEQ ID NO:2)

靶标序列 II-1:

CAAGGCCCGTTATGAAAGA (SEQ ID NO:20)

靶标序列 II-2:

TCTGAGTATCGCCCAAAAA (SEQ ID NO:21)

靶标序列 II-3:

GACAAGCAGCCTTATGAAA (SEQ ID NO:22)

靶标序列 II-4:

AGCCTGATGCAGCAAAAAA (SEQ ID NO:23)

靶标序列 II-5:

AAGTTGGTTCTAGCGCAGTTTTTTTTTTT (SEQ ID NO:24)

靶标序列 III:

5 TGCAGCTTATACGAAATAATTGTTGTTCTGTAACTGAATACCACTCTGTAAT
TGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTTGCAGCTGTTTTGTTGACATTCTGAATGCTTCTAAG
TAAATACAATTTTTTTTATTAGTATTGTTGTCCTTTTCATAGGTCTGAAATTTTTCTT
CTTGAGGGGAAGCTAGTCTTTTGCTTTTGCCCATTTTGAATCACATGAATTATTACA
GTGTTTATCCTTTCATATAGTTAGCTA (SEQ ID NO:3)

10 靶标序列 III-1:

TGCAGCTTATACGAAATAATTGTTGTTCTGTAACTGAATACCACTCTGTAAT
T (SEQ ID NO:25)

靶标序列 III-2:

TTGAGGGGAAGCTAGTCTTTTGCTTTTGC (SEQ ID NO:26)

15 靶标序列 III-3:

CCTTTCATATAGTTAGCTA (SEQ ID NO: 27)

靶标序列 IV:

20 AACATCCAAAATCTTGATCAGTTAAGAAATTTACATAGCCCACTTACATTTA
CAAAGTGAAGAGTAATCAATCTACTCAAAGCATGGGATTATTAGAATCAAACATT
TTGAAAGTCTGTCCTTGAAGGACTAATAGAAAAGTATGTTCTAACCTTTACATGAG
GACTCTATTCT (SEQ ID NO:4)

靶标序列 IV-1:

AACATCCAAAATCTTGATCAGTTAAG (SEQ ID NO:28)

25 靶标序列 IV-2:

ACATAGCCCACTTACATTTACAACTGAAGAGTAATCAATCTACTCAAAGC
(SEQ ID NO:29)

靶标序列 IV-3:

30 TCTGTCCTTGAAGGACTAATAGAAAAGTATGTTCTAACCTTTACATGAGGACT
CTATTCT (SEQ ID NO:30)

靶标序列 V:

35 CCAAAAGCGTGAGCTTAAAATACAAGACTGCCATATTAAATTTTTTGTGAC
ATTAGTCTCAGTGAAGACTATGAAAATGCTGGCTATAGATGTCTTTTCCCATTTAT
CTAAATATGGACTGCTCAGGAAACGAGACTTTCCATTACAAGTATTTTAATTAAT
TGGGCCAGCTTTTCAAACAAAGATGCCACATTCAAATAGGGTATATTTTCCTATA
TTACGGTTTGCCCCTTTATAAATCCAAGTAGATAGGAAGAAA (SEQ ID NO:5)

靶标序列 V-1:

CCAAAAGCGTGAGCTTAAA (SEQ ID NO:31)

40 靶标序列 V-2:

CAAGACTGCCATATTAAAT (SEQ ID NO:32)

靶标序列 V-3:

GTCTCAGTGAAGACTATGA (SEQ ID NO:33)

靶标序列 V-4:

45 GCTCAGGAAACGAGACTTT (SEQ ID NO:34)

靶标序列 V-5:

CAAAGATGCCACATTCAAA (SEQ ID NO:35)

靶标序列 V-6:

CCAAGTAGATAGGAAGAAA (SEQ ID NO:36)

5

靶标序列 VI:

GGAGTTTAGGGAACAATTTGGCAATTTTGTGGTTTTTCGAGATTATCGTTTTCT
TAAAGTGCCAGTATTTTAAAATAGCGTTCTTGTAATTTTACACGCTTTTGTGATGGA
GTGCTGTTTTGTTATAT (SEQ ID NO:6)

10

靶标序列 VI-1:

GGAGTTTAGGGAACAATTT (SEQ ID NO:37)

靶标序列 VI-2:

CGAGATTATCGTTTTCTTA (SEQ ID NO:38)

靶标序列 VI-3:

15

GCGTTCTTGTAATTTTACA (SEQ ID NO:39)

靶标序列 VI-4:

GAGTGCTGTTTTGTTATAT (SEQ ID NO:40)

靶标序列 VII:

20

GTCCTGGATGATACTAATAAACTAATAATTGCAGAGGTTTTAAATACTAGTT
AAATGGCTTTCACCTAAGAACTTA (SEQ ID NO:7)

靶标序列 VII-1:

GTCCTGGATGATACTAATA (SEQ ID NO:41)

靶标序列 VII-2:

25

GCTTTCACCTAAGAACTTA (SEQ ID NO:42)

靶标序列 VIII:

30

AGGTTAATGGGCTGATAAAAAGGTTTTGTCAAACATTGCAAGTATTCGGTGCT
ATATATAAAGGAGGAAAAACTAGTTTTACTTTTCAGAATGATTTAAACAAGATTTTT
AAAAACAAGATACATGCAAGCGAACAGCAGGGTTAGTGATAGGCTGCAATTGTGT
CGAACA (SEQ ID NO: 8)

靶标序列 VIII-1:

AGGTTAATGGGCTGATAAAA (SEQ ID NO:43)

靶标序列 VIII-2:

35

GCTATATATAAAGGAGGAA (SEQ ID NO:44)

靶标序列 VIII-3:

CAAGCGAACAGCAGGGTTAGTGATAGGCTGCAATTGTGTGCGAACA (SEQ ID
NO:45)

40

靶标序列 IX:

CCATTAATCACCAACATTAATAATTCTGATCCATTTAAAATGAATTCTGGCTC
AAGGAGAATTTGTAACCTTAGTAGGTACGTCATGACAATA (SEQ ID NO:9)

靶标序列 IX-1:

CCATTAATCACCAACATTA (SEQ ID NO:46)

45

靶标序列 IX-2:

AGGTACGTCATGACAATA (SEQ ID NO:47)

靶标序列 X:

GTATGGTTTGGTGTCTAACAGTATCCCCTAGAAGTTGGATGTCTAAACTCA

5 AGTA (SEQ ID NO:10)

靶标序列 X-1:

GTATGGTTTGGTGTCTAA (SEQ ID NO:48)

靶标序列 X-2:

GATGTCTAAACTCAAGTA (SEQ ID NO:49)

10

靶标序列 XI:

CAGTGCTGTGGGGTTTAAAGACTTTGTTGACATCAAGAAAAGACTAAATCTA
TAATTAATTGGGCCAACTTTTAAAATGA (SEQ ID NO:11)

靶标序列 XI-1:

15 CAGTGCTGTGGGGTTTAAA (SEQ ID NO:50)

靶标序列 XI-2:

GGGCCAACTTTTAAAATGA (SEQ ID NO:51)

靶标序列 XII:

20 GGCATATGGCATATTGATTAACGAGTCAAATTTCTAACTTTGCTGTGCAAAG
GTTGAGAGCTATTGCTGATTAGTTACCACAGTTCTGATGATCGTCCCATCACAGTG
TTGTTAATGTTT (SEQ ID NO:12)

靶标序列 XII-1:

GGCATATGGCATATTGATT (SEQ ID NO:52)

25 靶标序列 XII-2:

GAGCTATTGCTGATTAGTT (SEQ ID NO:53)

靶标序列 XII-3:

CACAGTGTTGTTAATGTTT (SEQ ID NO:54)

30 靶标序列 XIII:

CCGAGGGGTAATGATTAAATGATAAAGATAAGAAAAGCGCCCATGTAACAC
AAACTGCCATTCAACAGGTATTTCCCTTACTACCTAAGGAATTGTAACCATGCTC
AGACATTGTAGGATT (SEQ ID NO:13)

靶标序列 XIII-1:

35 CCGAGGGGTAATGATTAAA (SEQ ID NO:55)

靶标序列 XIII-2:

AGCGCCCATGTAACACAAA (SEQ ID NO:56)

靶标序列 XIII-3:

CCTAAGGAATTGTAACCAT (SEQ ID NO:57)

40 靶标序列 XIII-4:

GCTCAGACATTGTAGGATT (SEQ ID NO:58)

靶标序列 XIV:

AGGAGAGACAACTGGTTTTTGAATGAAATACATGGGTACTGCCTTGCTTGAC
45 ATCACATAGTCCTTGATGAAAGTTACATTTAGGTCTGCTTGGTACAATACGCCTC

CTAAA (SEQ ID NO:14)

靶标序列 XIV-1:

AGGAGAGACAACTGGTTTT (SEQ ID NO:59)

靶标序列 XIV-2:

5 CCTTGCTTGACATCACATA (SEQ ID NO:60)

靶标序列 XIV-3:

GTACAATACGCCTCCTAAA (SEQ ID NO:61)

靶标序列 XV:

10 GATGGTAAGGTATCTGCAAATTTGCACACACCGTACACAGCTTAAGTCTTAG
AATTAAGTCTGCTAAAATGTGAGCCTTTGGTAATTAGGCTGTTTTATTAGGGAGTGT
GATAATATTTGAATTTCTTTTCATATTTGTGCTTTGTGTCATTTTCAAATGACCCCTTG
AAATGTATTTTAAAAGTAGATAAAAAGCCAGAAAGTGATTTGATTGTCTATCCAGCA
AAAGATGGTGGTT (SEQ ID NO:15)

15 靶标序列 XV-1:

GATGGTAAGGTATCTGCAA (SEQ ID NO:62)

靶标序列 XV-2:

CACAGCTTAAGTCTTAGAA (SEQ ID NO:63)

靶标序列 XV-3:

20 GGAGTGTGATAATATTTGA (SEQ ID NO:64)

靶标序列 XV-4:

GCCAGAAAGTGATTTGATT (SEQ ID NO:65)

靶标序列 XV-5:

CCAGCAAAAGATGGTGGTT (SEQ ID NO:66)

25

靶标序列 XVI:

GCAAAATAGTGCTCTGTTATAGAATTGCTTGTTTCACGATACATCATGACAGATA (SEQ ID NO:16)

靶标序列 XVI-1:

30 GCAAAATAGTGCTCTGTTA (SEQ ID NO:67)

靶标序列 XVI-2:

TGCTTGTTTCACGATACATCATGACAGATA (SEQ ID NO:68)

1.2 合成方法描述:

35 通过固相亚磷酰胺法,按照核苷酸排布顺序自 3'-5'方向逐一连接核苷单体。每连接一个核苷单体都包括脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化四步反应。其中,两个核苷酸之间采用磷酸酯连接时,连接后一个核苷单体时,包括脱保护、偶联、盖帽、氧化四步反应。两个核苷酸之间采用硫代磷酸酯连接时,连接后一个核苷单体时,包括保护、偶联、盖帽、硫化四步反应。

40 1.3 合成条件给定如下:

核苷单体以 0.1M 浓度的乙腈溶液提供,每一步的脱保护反应的条件相同,即温度为 25℃,反应时间为 70 秒,脱保护试剂为二氯乙酸的二氯甲烷溶液 (3% V/V),二氯乙酸与固相载体上 4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基的摩尔比为 5:1。

45 每一步偶联反应条件均相同,包括温度为 25℃,固相载体上连接的核酸序列与核苷单体的摩尔比为 1:10,固相载体上连接的核酸序列和偶联试剂的摩尔比为 1:65,反应时

间为 600 秒，偶联试剂为 5-乙硫基-1H-四氮唑的 0.5M 乙腈溶液。

每一步盖帽条件均相同，包括温度为 25℃，反应时间为 15 秒。盖帽试剂溶液为摩尔比为 1:1 的 CapA 和 CapB 的混合溶液，盖帽试剂与固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为乙酸酐:N-甲基咪唑: 固相载体上连接的核酸序列= 1: 1: 1。

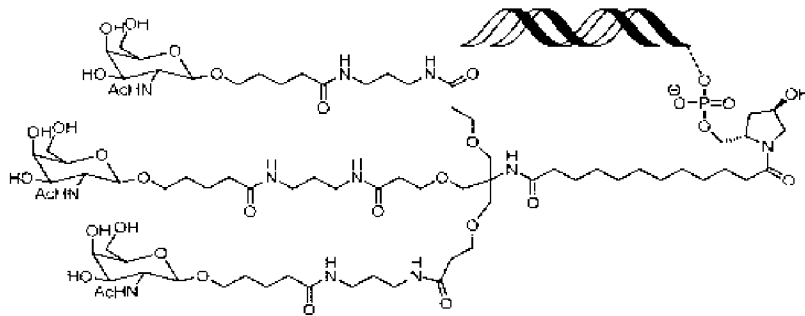
5 每一步氧化反应条件相同，包括温度为 25℃，反应时间为 15 秒，氧化试剂为浓度为 0.05M 的碘水。碘与偶联步骤中固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为 30:1。反应在四氢呋喃:水:吡啶= 3 : 1: 1 的混合溶剂中进行。

10 每一步硫化反应的条件相同，包括温度为 25℃，反应时间为 300 秒，硫化试剂为氢化黄元素。硫化试剂与偶联步骤中固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为 120:1。反应在乙腈:吡啶=1:1 的混合溶剂中进行。

待最后一个核苷单体连接完成后，依次对固相载体上连接的核酸序列进行切割、脱保护、纯化、脱盐，随后冻干得到正义链和反义链；最后将两条链进行加热退火得到产品，冻干，得到冻干粉。

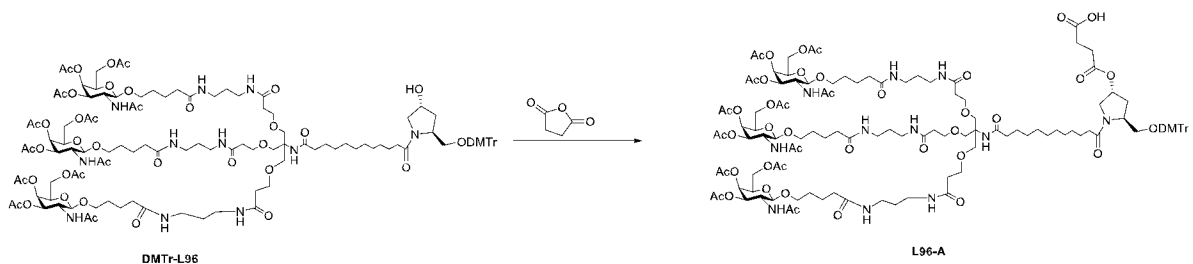
实施例 2: siRNA 缀合物 (GalNAc-siRNA) 的合成

15 2.1 siRNA 缀合物具有如下式 II 所示的结构:



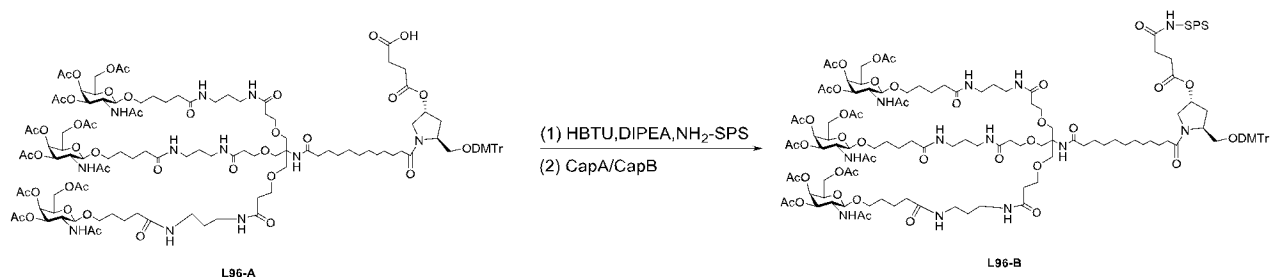
2.2 siRNA 缀合物的合成过程

第一步，通过将 DMTr-L96 和丁二酸酐反应，得到化合物 L96-A:



20 制备过程: 将 DMTr-L96、丁二酸酐、4-二甲基氨基吡啶和二异丙基乙胺加入二氯甲烷中，25℃下搅拌反应 24 小时，然后用 0.5M 三乙胺磷酸盐洗涤反应液，水相以二氯甲烷洗涤三次，合并有机相减压蒸干得粗品。然后柱层析纯化得到得到纯品 L96-A。

第二步，将 L96-A 与 NH₂-SPS 反应得到 L96-B:



制备过程：将 L96-A、O-苯并三氮唑-四甲基脒六氟磷酸酯（HBTU）和二异丙基乙胺混合溶于乙腈中，室温搅拌 5 分钟得到均一溶液，加入氨甲基树脂（NH₂-SPS，100-200 目）至反应液体中，25℃下开始摇床反应，反应 18 小时后过滤，滤饼依次用二氯甲烷和乙腈洗涤，得滤饼。所得滤饼用 CapA/CapB 混合溶液进行盖帽反应得到 L96-B，即为含有缀合分子的固相载体，然后在偶联反应下将核苷单体连接至缀合分子，随后按照前文所述的 siRNA 分子合成方法合成连接至缀合物分子的 siRNA 正义链，采用前文所述的 siRNA 分子合成方法合成 siRNA 反义链，退火生成本申请的 siRNA 缀合物。

实施例 3：siRNA 及 siRNA 修饰物抑制 HMGB1 基因表达

3.1 实验材料：

HepG2 细胞，购自 ATCC，货号 HB-8065；
RNA 提取试剂盒，RNeasy[®]96Kit，购自 QIAGEN，货号 74182；
Lipo[®]RNAiMax 转染试剂，购自 Invitrogen，货号 13778-150；
FastStart Universal Probe Master，购自 Roche，货号 04914058001；
Opti-medium：购自 Gibco，货号 31985-070；
RPMI1640Medium，购自 Gibco，货号 C22400500BT；
FBS，购自 Gibco，货号 10099141；
Fastking RT Kit（with gDNase），购自 TIANGEN，货号 KR116-02；
Target HMGB1 primer and probe set，购自 Thermo，ID-HS01923466g1。

3.2 实验方法：

3.2.1 将 HepG2 细胞铺于 96 孔板的新鲜 Opti-medium 培养基中培养 24 小时，用含有 10% FBS 的 RPMI1640 培养基将细胞悬浮液稀释至所需的最终细胞密度 2.22×10^5 细胞/mL，铺到 96 孔板中，每孔加 90μl 细胞悬液，即 20000 个细胞/孔。

3.2.2 将待测 siRNA 及 siRNA 修饰物(为便于描述，本实施例实验过程描述中统称为 siRNA)的干粉以低温高速离心，然后用超纯蒸馏水（ULtraPure Distilled Water）溶解，配制成 100 μM 的 siRNA 母液。

3.2.3 配制 2nM 的 siRNA 稀释液 Z 和 20nM 的 siRNA 稀释液 W

（1）0.1μM siRNA 贮备液 X 和 1μM siRNA 贮备液 Y 的制备：

a) 取上述步骤 3.2.2 中制得的 100μM siRNA 母液 2μl，加入 18μl 超纯蒸馏水，得到终浓度为 10μM 的 siRNA 稀释液；

b) 取步骤 a)中制得的 10μM 的 siRNA 稀释液 2μl，加入 18μl 超纯蒸馏水，得到终浓度为 1μM 的 siRNA 贮备液 Y；

c) 取步骤 b)中制得的 1μM 的 siRNA 贮备液 Y 2μl，加入 18μl 超纯蒸馏水，得到终浓度为 0.1μM 的 siRNA 贮备液 X；

（2）取上述配置好的 siRNA 贮备液 X 和 siRNA 贮备液 Y 各 2μl，分别加入 98μl Opti-medium，分别得到 2nM 的 siRNA 稀释液 Z 和 20nM 的 siRNA 稀释液 W。

3.2.4 转染 HepG2 细胞

（1）取 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂 3μl，加入 97μl Opti-medium，得到 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂稀释液；将 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂稀释液与步骤 3.2.3 中制得的 2nM siRNA 稀释液 Z 以 1:1 体积比混合制备成转染混合物，静置 5 分钟，取 10μl 转染混合物加入到 96 孔板中转染步骤 3.2.1 中培养的 HepG2 细胞（终体积 100 μl，该体系中 siRNA 的浓度为 0.1nM）；

（2）取 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂 3μl，加入 97μl Opti-medium，得到 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂稀释液；将 Lipo[®]RNAiMax 转染试剂稀释液与步骤 3.2.3 中制得的 20nM siRNA 稀释液 W 以 1:1 体积比混合制备成转染混合物，静置 5 分钟，取 10μl 转染混合物加入到 96 孔板中转染步骤 3.2.1 中培养的 HepG2 细胞（终体积 100μl，该体系中 siRNA 的浓度

为 1nM)。

上述转染后培养 48 小时；每个浓度 (0.1nM 和 1nM) 设置 2 个重复。

3.2.5 按照说明书用 RNeasy® 96Kit 提取总 RNA：

3.2.6 用试剂盒 Fastking RT Kit (with gDNase)对总 RNA 进行逆转录至 cDNA，按照

以下步骤进行：

按照以下步骤进行：

a)按照下表用 gDNA 酶除去 gDNA；

表 6

	体积/ μ l
5 $\times$ gDNA Buffer	2
Sample (RNA)	8

42℃，3min；4℃，静置

b) 向步骤 a) 得到的体系中加入如下所述各试剂并进行逆转录

表 7

	体积/ μ l
FastKing RT Enzyme Mix	1
FQ-RT Primer Mix	2
10 $\times$ King RT Buffer	2
RNase-Free ddH ₂ O	5

42℃，15min；95℃，3min。

c) 将步骤 b) 所得逆转录产物储存在 -20℃ 以进行实时 PCR 分析。

3.2.7 进行实时 PCR 分析

a) 如下表所示制备 qPCR 反应混合物，在整个操作过程中，所有试剂都放置在冰上；

表 8

	体积/ μ l
2 $\times$ TaqMan®Fast Advanced Master Mix	5
20 $\times$ target special gene TaqMan 探针引物(GAPDH)	0.5
20 $\times$ target special gene TaqMan 探针引物(HMGB1)	0.5
步骤 3.2.6 得到的 cDNA 和 H ₂ O	4
总体积	10

b) 如下所述进行 qPCR 程序

95℃，10 分钟；

95℃，15 秒；60℃，1 分钟（40 个循环）。

3.2.8 结果分析

a) 使用 Quant Studio 7 软件采用默认设置，自动计算 Ct 值；

b) 使用以下公式计算基因的相对表达量：

$$\Delta Ct = Ct \text{ (HMGB1 基因)} - Ct \text{ (GAPDH)}$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ (检测样品组)} - \Delta Ct \text{ (Mock 组)}$$

$$\text{相对于 Mock 组的 mRNA 表达} = 2^{-\Delta\Delta Ct}.$$

Mock 组表示：和检测样品组相比，未加入 siRNA 的组。

$$\text{抑制率(\%)} = (\text{Mock 组 mRNA 相对表达量} - \text{检测样品组 mRNA 相对表达量}) / \text{Mock 组 mRNA 相对表达量} \times 100\%$$

3.3 沉默试验结果

3.3.1 选取浓度 0.1nM 和 1nM 进行测试，结果如下表 9 所示。

表 9

siRNA ID	Ss:5' to 3'	As:5' to 3'	1nM-48 h	0.1nM-4 8h
N-ER-FY017001	GCAGUACAUUGAG CUCCAU	AUGGAGCUCAAUGUA CUGC	48.91%	44.57%
N-ER-FY017002	GCAAAGGAGAUCU UAAGAA	UUCUUAGGAUCUCCU UUGC	51.03%	50.57%
N-ER-FY017062	AGAAGCCGAGAGG CAAAAUGUCA	ACAUUUUGCCUCUCG GCUUCUUA	62.87%	56.24%
N-ER-FY017063	AAGCCGAGAGGCA AAAUGUCA	ACAUUUUGCCUCUCG GCUUCU	69.18%	51.76%
N-ER-FY017064	AGCCGAGAGGCAA AAUGUCAUCA	AUGACAUUUUGCCUC UCGGCUUC	67.39%	73.31%
N-ER-FY017065	AAGCCGAGAGGCA AAUGU	ACAUUUUGCCUCUCG GCUU	68.19%	57.01%
N-ER-FY017066	CCGAGAGGCAAAA UGUCAUCA	AUGACAUUUUGCCUC UCGGCU	74.32%	68.85%
N-ER-FY017067	GCCGAGAGGCAAAA AUGUCA	UGACAUUUUGCCUCU CGGC	35.96%	28.97%
N-ER-FY017003	CCGAGAGGCAAAA UGUCAU	AUGACAUUUUGCCUC UCGG	73.83%	67.44%
N-ER-FY017003M1	mCsmCsmGmAmGmA GfmGCfAfAfmAmAm UmGmUmCmAmUsTs T	PlmAsUfsmGAfmCAfmU UfmUUfmGCfmCUfmCUf mCGfmGsTsT	72.65%	54.23%
N-ER-FY017068	CUUGUCGGGAGGA GCAUAAGA	UUAUGCUCUCCUCCGA CAAGUU	40.25%	22.85%
N-ER-FY017069	CUUGUCGGGAGGA GCAUAAGAAG	UCUUAUGCUCUCCUCC GACAAGUU	47.83%	37.24%
N-ER-FY017070	CUUGUCGGGAGGA GCAUAA	UUAUGCUCUCCUCCGA CAAG	49.21%	17.40%
N-ER-FY017071	GUCGGGAGGAGCA UAAGAAGA	UUCUUAUGCUCUCCUCC CGACAA	78.90%	66.47%
N-ER-FY017072	UGUCGGGAGGAGC AUAAGA	UCUUAUGCUCUCCUCC GACA	81.53%	54.95%
N-ER-FY017004	GUCGGGAGGAGCA UAAGAA	UUCUUAUGCUCUCCUCC CGAC	74.41%	60.07%
N-ER-FY017004M1	mGsmUsmCmGmGmG AfmGGfAfGfmCmAm UmAmAmGmAmAsTs T	PlmUsUfsmCUfmUAfmU GfmCUfmCCfmUCfmCCf mGAfmCsTsT	38.24%	----
N-ER-FY017006	UCUGAGUAUCGCC CAAAAA	UUUUUGGGCGAUACU CAGA	53.07%	37.11%

N-ER-FY017008	AGCCUGAUGCAGC AAAAAA	UUUUUUGCUGCAUCA GGCU	41.00%	41.91%
N-ER-FY017073	GUUGGUUCUAGCG CAGUUUUUUU	AAAAACUGCGCUAGA ACCAACUU	90.96%	85.61%
N-ER-FY017009	GUUGGUUCUAGCG CAGUUU	AAACUGCGCUAGAAC CAAC	72.17%	66.36%
N-ER-FY017009M1	mGsmUsmUmGmGm UUfmCUfAfGfmCmG mCmAmGmUmUmUs TsT	PlmAsAfsmACfmUGfmC GfmCUfmAGfmAAfmCCf mAAfmCsTsT	73.84%	46.53%
N-ER-FY017074	UGGUUCUAGCGCA GUUUUUUU	AAAAACUGCGCUAGA ACCAAC	79.97%	83.86%
N-ER-FY017075	GGUUCUAGCGCAG UUUUUUUUUU	AAAAAAAACUGCGCU AGAACCAA	86.63%	76.72%
N-ER-FY017076	GUUCUAGCGCAGU UUUUUUUU	AAAAAAAACUGCGCUA GAACCA	88.99%	80.55%
N-ER-FY017077	GGUUCUAGCGCAG UUUUUU	AAAAAACUGCGCUAG AACC	86.71%	76.80%
N-ER-FY017010	UGCAGCUUAUACG AAAUAA	UUAUUUCGUUAUAGC UGCA	67.72%	50.38%
N-ER-FY017078	UGUUGUUCUGUUA ACUGAAUACC	UAUUCAGUUAACAGA ACAACAAU	84.95%	73.39%
N-ER-FY017079	GUUGUUCUGUUA CUGAAUAC	AUUCAGUUAACAGAA CAACAA	75.74%	54.36%
N-ER-FY017011M1	mGsmUsmUmGmUm UCfmUGfUfUfmAmA mCmUmGmAmAmUs TsT	PlmAsUfsmUCfmAGfmU UfmAAfmCAfmGAfmAC fmAAfmCsTsT	80.85%	67.02%
N-ER-FY017012M1	mCsmUsmGmAmAmU AfmCCfAfCfmUmCm UmGmUmAmAmUsTs T	PlmAsUfsmUAfmCAfmG AfmGUfmGGfmUAfmUU fmCAfmGsTsT	79.10%	55.32%
N-ER-FY017082	GAGGGGAAGCUAG UCUUUUGCUU	GCAAAAGACUAGCUU CCCCUCAA	81.89%	67.16%
N-ER-FY017083	GGGGAAGCUAGUC UUUUGCUUUU	AAGCAAAAGACUAGC UUCCCCUC	87.20%	81.75%
N-ER-FY017084	GGAAGCUAGUCUU UUGCUUUU	AAGCAAAAGACUAGC UUCCCC	82.44%	78.42%
N-ER-FY017085	GGAAGCUAGUCUU UUGCUUUUGC	AAAAGCAAAAGACUA GCUUCCCC	67.99%	57.19%
N-ER-FY017087	AAGCUAGUCUUUU GCUUUUGC	AAAAGCAAAAGACUA GCUUCC	77.06%	62.41%
N-ER-FY017013	GAAGCUAGUCUUU	AAAGCAAAAGACUAG	67.83%	55.40%

	UGC UUU	CUUC		
N-ER-FY017013M1	mGsmAsmAmGmCmU AfmGUfCfUfmUmUm UmGmCmUmUmUsTs T	P1mAsAfsmAGfmCAfmA AfmAGfmACfmUAfmGC fmUUfmCsTsT	43.58%	----
N-ER-FY017014	CCUUUCAUAUAGU UAGCUA	UAGCUAACUAUAUGA AAGG	62.01%	45.03%
N-ER-FY017089	CAUCCAAAAUCUU GAUCAGUU	CUGAUCAAGAUUUUG GAUGUU	69.49%	30.33%
N-ER-FY017090	CAUCCAAAAUCUU GAUCAGUUA	AACUGAUCAAGAUUU UGGAUGUU	80.65%	69.71%
N-ER-FY017091	CAUCCAAAAUCUU GAUCAG	CUGAUCAAGAUUUUG GAUG	84.85%	63.68%
N-ER-FY017092	CCAAAAUCUUGAU CAGUUAAG	UAACUGAUCAAGAUU UUGGAU	85.31%	70.39%
N-ER-FY017093	UCCAAAAUCUUGA UCAGUU	AACUGAUCAAGAUUU UGGA	79.38%	63.12%
N-ER-FY017015	CCAAAAUCUUGAU CAGUUA	UAACUGAUCAAGAUU UUGG	69.60%	60.50%
N-ER-FY017015M1	mCsmCsmAmAmAmA UfmCUfUfGfmAmUm CmAmGmUmUmAsTs T	P1mUsAfsmACfmUGfmA UfmCAfmAGfmAUfmUU fmUGfmGsTsT	76.31%	48.83%
N-ER-FY017094	AUAGCCCACUUAC AUUUACAAAC	UUGUAAAUGUAAGUG GGCUAUGU	73.28%	68.61%
N-ER-FY017095	CAUAGCCCACUUA CAUUUA	UAAAUGUAAGUGGGC UAUG	69.32%	39.31%
N-ER-FY017096	AGCCCACUUAUACU UUACAAAC	UUGUAAAUGUAAGUG GGCUAU	66.09%	49.89%
N-ER-FY017097	UAGCCCACUUAACA UUUACA	UGUAAAUGUAAGUGG GCUA	81.69%	51.61%
N-ER-FY017016M1	mGsmCsmCmCmAmC UfmUAfCfAfmUmUm UmAmCmAmAmAsTs T	P1mUsUfsmUGfmUAfmA AfmUGfmUAfmAGfmUG fmGGfmCsTsT	48.53%	----
N-ER-FY017099	CCACUUACA UUA CAAACUGA	AGUUUGUAAAUGUAA GUGGGC	74.41%	66.07%
N-ER-FY017100	CCACUUACA UUA CAAACU	AGUUUGUAAAUGUAA GUGG	77.47%	51.01%
N-ER-FY017101	CAAACUGAAGAGU AAUCAA	UUGAUUACUCUUCAG UUUG	89.49%	77.33%
N-ER-FY017102	ACUGAAGAGUAAU CAAUCUAC	AGAUUGAUUACUCUU CAGUUU	81.66%	49.86%

N-ER-FY017103	CUGAAGAGUAAUC AAUCUACU	UAGAUUGAUUACUCU UCAGUU	85.93%	64.80%
N-ER-FY017017	CUGAAGAGUAAUC AAUCUA	UAGAUUGAUUACUCU UCAG	74.47%	66.73%
N-ER-FY017017M1	mCsmUsmGmAmAmG AfmGUfAfAfmUmCm AmAmUmCmUmAsTs T	PlmUsAfsmGAfmUUfmG AfmUUfmACfmUCfmUU fmCAfmGsTsT	73.72%	44.26%
N-ER-FY017104	GAAGAGUAAUCAA UCUACUCAA	UGAGUAGAUUGAUUA CUCUUCAG	66.31%	41.11%
N-ER-FY017105	GAAGAGUAAUCAA UCUACU	AGUAGAUUGAUUACU CUUC	74.80%	43.74%
N-ER-FY017106	AGAGUAAUCAAUC UACUCAAGC	UUUGAGUAGAUUGAU UACUCUUC	82.85%	71.02%
N-ER-FY017107	GAGUAAUCAAUCU ACUCAAG	UUGAGUAGAUUGAUU ACUCUU	78.06%	42.06%
N-ER-FY017108	UGUCCUUGAAGGA CUAAUAGAAA	UCUAAUAGUCCUUA AGGACAGA	83.32%	69.38%
N-ER-FY017109	CUGUCCUUGAAGG ACUAAU	AUUAGUCCUUAAGG ACAG	50.18%	----
N-ER-FY017110	UCCUUGAAGGACU AAUAGAAA	UCUAAUAGUCCUUA AGGACA	84.73%	66.99%
N-ER-FY017111	CCUUGAAGGACUA AUAGAAAAGU	UUUUCUAAUAGUCCU UCAAGGAC	89.82%	87.56%
N-ER-FY017112	CUUGAAGGACUAA UAGAAAAG	UUUCUAAUAGUCCU CAAGGA	85.36%	78.28%
N-ER-FY017018	CCUUGAAGGACUA AUAGAA	UUCUAAUAGUCCUUC AAGG	67.04%	70.77%
N-ER-FY017018M1	mCsmCsmUmUmGmA AfmGGfAfCfmUmAm AmUmAmGmAmAsTs T	PlmUsUfsmCUfmAUfmU AfmGUfmCCfmUUfmCAf mAGfmGsTsT	84.09%	64.58%
N-ER-FY017113	CUUGAAGGACUAA UAGAAA	UUUCUAAUAGUCCU CAAG	78.32%	58.11%
N-ER-FY017114	GAAGGACUAAUAG AAAAGUAU	ACUUUUCUAAUAGUC CUUCA	55.82%	28.51%
N-ER-FY017019M1	mGsmUsmAmUmGm UUfmCUfAfAfmCmC mUmUmUmAmCmAs TsT	PlmUsGfsmUAfmAAfmG GfmUUfmAGfmAAfmCA fmUAfmCsTsT	78.01%	57.29%
N-ER-FY017116	AACCUUUACAUGA GGACUCUAUU	UAGAGUCCUCAUGUA AAGGUUAG	86.24%	78.38%
N-ER-FY017117	ACCUUUACAUGAG	AGAGUCCUCAUGUAA	86.35%	62.32%

	GACUCUAU	AGGUUA		
N-ER-FY017118	CCUUUACAUGAGG ACUCUAUUCU	AAUAGAGUCCUCAUG UAAAGGUU	86.11%	79.62%
N-ER-FY017119	ACCUUACAUGAG GACUCU	AGAGUCCUCAUGUAA AGGU	85.09%	58.07%
N-ER-FY017020	CCUUUACAUGAGG ACUCUA	UAGAGUCCUCAUGUA AAGG	69.74%	72.23%
N-ER-FY017020M1	mCsmCsmUmUmUmA CfmAUfGfAfmGmGm AmCmUmCmUmAsTs T	PlmUsAfsmGAfmGUfmC CfmUCfmAUfmGUfmAA fmAGfmGsTsT	70.63%	33.06%
N-ER-FY017120	CUUUACAUGAGGA CUCUAU	AUAGAGUCCUCAUGU AAAG	78.89%	62.30%
N-ER-FY017021	CCAAAAGCGUGAG CUUAAA	UUUAAGCUCACGCUU UUGG	43.84%	35.89%
N-ER-FY017022	CAAGACUGCCAUA UUAAAU	AUUUAAUAUGGCAGU CUUG	39.28%	32.54%
N-ER-FY017023	GUCUCAGUGAAGA CUAUGA	UCAUAGUCUUCACUG AGAC	35.17%	28.71%
N-ER-FY017024	GCUCAGGAAACGA GACUUU	AAAGUCUCGUUCCU GAGC	50.91%	34.02%
N-ER-FY017025	CAAAGAUGCCACA UUCAAA	UUUGAAUGUGGCAUC UUUG	42.97%	36.27%
N-ER-FY017026	CCAAGUAGAUAGG AAGAAA	UUUCUCCUAUCUAC UUGG	52.38%	32.23%
N-ER-FY017027	GGAGUUUAGGGAA CAAUUU	AAAUUGUCCCCUAAA CUCC	49.54%	41.30%
N-ER-FY017028	CGAGAUUAUCGUU UUCUUA	UAAGAAAACGAUAAU CUCG	50.93%	43.34%
N-ER-FY017029	GCGUUCUUGUAAU UUUACA	UGUAAAAUUACAAGA ACGC	62.81%	59.53%
N-ER-FY017029M1	mGsmCsmGmUmUmC UfmUGfUfAfmAmUm UmUmUmAmCmAsTs T	PlmUsGfsmUAfmAAfmA UfmUAfmCAfmAGfmAA fmCGfmCsTsT	81.88%	52.39%
N-ER-FY017030	GAGUGCUGUUUUG UUAUAU	AUAUAACAAAACAGC ACUC	64.07%	50.71%
N-ER-FY017034	GCUAUUAUAAAG GAGGAA	UUCCUCCUUUAUAUA UAGC	----	17.25%
N-ER-FY017036	GGUUAGUGAUAGG CUGCAA	UUGCAGCCUAUCACU AACC	----	22.57%
N-ER-FY017037	GCUGCAAUUGUGU CGAACA	UGUUCGACACAAUUG CAGC	----	23.37%

N-ER-FY017040	GUAUGGUUUGGUG UUCUAA	UUAGAACACCAAACC AUAC	33.08%	17.46%
N-ER-FY017043	GGGCCAACUUUUA AAAUGA	UCAUUUUAAAAGUUG GCCC	----	21.71%
N-ER-FY017047	CCGAGGGGUAAUG AUUAAA	UUUAAUCAUUACCCC UCGG	----	15.17%
N-ER-FY017057	GCCAGAAAGUGAU UUGAUU	AAUCAAAUCACUUUC UGGC	----	16.47%

3.3.2 IC₅₀ 测定结果

下述待测 siRNA 测定浓度范围设置 (nM) 为: 5、1.67、0.417、0.104、0.026、0.065、0.00163、0.00041, 再按照与 3.2 相似的方法进行 IC₅₀ 测定。

结果分析:

a) 使用 Quant Studio 7 软件采用默认设置, 自动计算 Ct 值;

b) 使用以下公式计算基因的相对表达量:

$\Delta Ct = Ct \text{ (HMGB1 基因)} - Ct \text{ (GAPDH)}$

$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct \text{ (检测样品组)} - \Delta Ct \text{ (Mock 组)}$;

相对于 Mock 组的 mRNA 表达 $= 2^{-\Delta \Delta Ct}$

抑制率(%)=(Mock 组 mRNA 相对表达量 - 检测样品组 mRNA 相对表达量)/ Mock 组 mRNA 相对表达量 $\times 100\%$;

其中, Mock 组表示和检测样品组相比, 未加入 siRNA 的组。

以 siRNA 浓度的 log 值作为 X 轴, 百分比抑制率为 Y 轴, 采用分析软件 GraphPad Prism 8 的 “log(抑制剂)vs. 响应 - 变量斜率” 功能模块, 来拟合量效曲线, 从而得出各个 siRNA 的 IC₅₀ 值。

拟合公式为: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$

其中: Top 表示顶部平台处的百分比抑制率, 曲线的 Top 标准一般在 80%至 120%; Bottom 表示底部平台处的百分比抑制率, 曲线的 Bottom 一般在-20%至 20%之间;

HillSlope 表示百分比抑制率曲线的斜率。

表 10

<u>siRNA ID</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
N-ER-FY017011M1	0.0016
N-ER-FY017012M1	0.0157
N-ER-FY017018M1	0.0059
N-ER-FY017019M1	0.0034
N-ER-FY017029M1	0.0084
N-ER-FY017066M1	0.0396
N-ER-FY017073M1	0.1299
N-ER-FY017083M1	0.0623
N-ER-FY017092M1	0.0546
N-ER-FY017101M1	0.0871
N-ER-FY017106M1	0.7645
N-ER-FY017066MD2	0.0151
N-ER-FY017073MD2	0.1026

N-ER-FY017083MD2	0.1134
N-ER-FY017092MD2	0.2441
N-ER-FY017101MD2	0.1869
N-ER-FY017106MD2	1.0444
N-ER-FY017118MD2	0.0041
N-ER-FY017122M2	0.06
N-ER-FY017123M2	0.10
N-ER-FY017152M2	0.039
N-ER-FY017152M3	0.029

实施例 4：递送系统验证

4.1 实验材料：

人原代肝细胞 PHH 细胞，由药明康德提供；

PHH 培养基：invitroGRO CP Meduim serum free BIOVIT，货号：S03316

Lipo®RNAiMax 转染试剂，购自 Invitrogen，货号：13778-150；

RNA 提取试剂盒 RNeasy® 96 Kit，购自 QIAGEN，货号：74182；

逆转录试剂盒 FastKing RT Kit (With gDNase)，购自 TianGen，货号：KR116-02；

FastStart Universal Probe master，购自 Roche，货号：04914058001；

HMGB1 引物及 GAPDH 引物由药明康德提供。

4.2 实验方法：

siRNA 缀合物（siRNA 缀合物终浓度为 10nM、2.5nM、0.63nM、0.16nM、0.04nM、0.01nM、0.0024nM 和 0.0006nM，复孔）通过转染进入 PHH 细胞，过程如下所述：取冻存的 PHH 细胞，复苏，计数，调整细胞到 6×10^5 细胞/ml，同时应用 Lipo® RNAiMax 转染试剂将 siRNA 缀合物转入细胞，以每孔 54,000 个细胞的密度接种到 96 孔板中，每孔加入 PPH 培养基 100μL。细胞置于 5% CO₂、37℃ 孵箱中培养。48 小时后，去除培养基并收集细胞用于总 RNA 提取。根据试剂盒产品说明书使用 RNeasy® 96 Kit 提取总 RNA。

siRNA 缀合物（siRNA 缀合物终浓度为 500nM、125nM、31.25nM、7.81nM、1.95nM、0.49nM、0.12nM 和 0.03nM，复孔）通过自由摄取进入 PHH 细胞，过程如下所述：取冻存的 PHH 细胞，复苏，计数，调整细胞到 6×10^5 细胞/ml，同时加入 siRNA 缀合物，以每孔 54,000 个细胞的密度接种到 96 孔板中，每孔培养液为 100μl。细胞置于 5% CO₂、37℃ 孵箱中培养。48 小时后，去除培养基并收集细胞用于总 RNA 提取。根据试剂盒产品说明书使用 RNeasy® 96 Kit 提取总 RNA。

采用与实施例 3 中相似的方法，通过逆转录反应将提取的总 RNA 逆转录为 cDNA，以及通过 qPCR 对逆转录得到的 HMGB1 cDNA 进行定量扩增。GAPDH cDNA 将作为内部对照进行平行扩增。PCR 反应程序为：95℃ 10 分钟，然后进入循环模式，95℃ 15 秒，随后 60℃，60 秒，共 40 个循环。

4.3 结果分析

a) 使用 Quant Studio 7 软件采用默认设置，自动计算 Ct 值；

b) 使用以下公式计算基因的相对表达量：

$$\Delta Ct = Ct(\text{HMGB1 基因}) - Ct(\text{GAPDH})$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{检测样品组}) - \Delta Ct(\text{Mock 组})$$

相对于 Mock 组的 mRNA 表达 $= 2^{-\Delta\Delta Ct}$ ，其中 Mock 组表示和检测样品组相比，未

加入siRNA缀合物的组。

抑制率= (Mock 组 mRNA 表达量 - 检测样品组 mRNA 表达量)/ Mock 组 mRNA 表达量×100%。

以 siRNA 缀合物浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 8 的“log(抑制剂)vs. 响应 - 变量斜率”功能模块，来拟合量效曲线，从而得出各个 siRNA 缀合物的 IC50 值。

拟合公式为：Y=Bottom + (Top - Bottom)/(1 + 10^((LogIC50 - X)×HillSlope))

其中：Top 表示顶部平台处的百分比抑制率，曲线的 Top 标准一般在 80%至 120%；Bottom 表示底部平台处的百分比抑制率，曲线的 Bottom 一般在-20%至 20%之间；HillSlope 表示百分比抑制率曲线的斜率。

表 11

实例	siRNA ID	Ss: 5'→3'	As: 5'→3'	IC50 (自由摄取 in PHH)	IC50 (转染 in PHH)
1	N-ER-FY017011M1L96	mGsmUsmUmGmUmUCfmUGfUfUfmAmAmCmUmGmAmAmUL96	P1mAsUfsmUCfmAGfmUUfmAAfmCAfmGAfmACfmAAfmCsTsT	0.415nM	0.155nM

上表中的 L96 也即式 I 所示的缀合物基团 GalNAc。

实施例 5: siRNA 的合成

5.1 siRNA 序列设计

本实施例中的 siRNA 序列设计思想和方法与实施例 1 中的 siRNA 序列设计思想和方法相同，且用于设计 siRNA 的靶标序列如下所示，靶标序列来源于 HMGB1 基因的 mRNA 序列(参见 NM_002128.7)。

靶标序列 XVII:

TCCCGCTCTCACAGCCATTGCAGTACATTGAGCTCCATAGAGACAGC (SEQ ID NO:560)

靶标序列 XVII:

AACTAAACATGGGCAAAGGAGATCCTAAGAAGCCGAGAGGCAAAATGTC (SEQ ID NO:561)

靶标序列 XVII-1:

AACTAAACATGGGCAAAGGAGATCCTAAGA (SEQ ID NO:568)

靶标序列 XVII-2:

AGCCGAGAGGCAAAATGTC (SEQ ID NO:569)

靶标序列 XVIII:

AGAGGTGGAAGACCATGTCTGCTAAAG (SEQ ID NO:562)

靶标序列 XIX:

GAAGATGATGATGATGAATAAGTTGGTTCTAGCG (SEQ ID NO:563)

靶标序列 XX:
AGCATTTAACCCCCCTGTACACAACCTCACTCCTTTT (SEQ ID NO:564)

5 靶标序列 XXI:
GAATGTGTCTTTAGATAGCCCTGTCC (SEQ ID NO:565)

靶标序列 XXII:
GTTGTTCTGTAACTGAATACCACTCTGTAATTG (SEQ ID NO:566)

10 靶标序列 XXIII:
GTATGTTCTAACCTTTACA (SEQ ID NO:567)

5.2 合成方法:
与实施例 1 中的“1.2”中的合成方法相同。

15 5.3 合成条件:
与实施例 1 中的“1.3”中的合成条件相同。

实施例 6: siRNA、siRNA 修饰物抑制 HMGB1 基因表达

20 本实施例中使用的实验材料、实验方法与实施例 3 中的实验材料、实验方法相同。
基因表达沉默实验结果如下表 12 所示。

表 12

siRNA ID	1nM-48h(%)	0.1nM-48h(%)
N-ER-FY017121	89.95	78.12
N-ER-FY017121M2	88.95	71.16
N-ER-FY017122	87.27	79.87
N-ER-FY017122M3	89.53	82.37
N-ER-FY017122M4	88.67	72.48
N-ER-FY017122M5	85.33	64.45
N-ER-FY017123	82.34	58.65
N-ER-FY017123M3	86.87	74.81
N-ER-FY017123M4	79.70	63.58
N-ER-FY017123M5	84.64	71.34
N-ER-FY017124	87.00	71.39
N-ER-FY017124M2	85.45	63.20
N-ER-FY017124M3	87.52	81.65
N-ER-FY017124M4	86.58	84.09
N-ER-FY017124M5	90.27	82.42
N-ER-FY017130	75.65	55.71
N-ER-FY017133	65.32	44.89
N-ER-FY017134	76.80	64.98
N-ER-FY017135	90.02	81.97
N-ER-FY017135M2	85.08	79.70
N-ER-FY017135M3	93.69	76.95
N-ER-FY017136	75.79	58.15

N-ER-FY017137	85.59	77.61
N-ER-FY017137M2	58.38	----
N-ER-FY017137M3	66.46	----
N-ER-FY017066M2	94.35	91.38
N-ER-FY017066M2D2	94.21	91.24
N-ER-FY017066M3	84.33	77.94
N-ER-FY017066M4	88.65	77.99
N-ER-FY017066M5	83.33	64.72
N-ER-FY017139	62.63	42.44
N-ER-FY017140	88.89	87.08
N-ER-FY017140M2	58.26	----
N-ER-FY017140M3	86.16	35.66
N-ER-FY017141	79.04	64.70
N-ER-FY017141M2	62.84	----
N-ER-FY017141M3	74.71	----
N-ER-FY017142	82.63	59.26
N-ER-FY017142M2	43.22	23.17
N-ER-FY017143	84.23	74.54
N-ER-FY017143M2	93.72	78.50
N-ER-FY017143M3	93.47	76.96
N-ER-FY017144	78.92	68.82
N-ER-FY017144M3	39.33	----
N-ER-FY017145	81.28	64.01
N-ER-FY017145M3		25.36
N-ER-FY017146	84.37	66.09
N-ER-FY017146M2	50.83	47.83
N-ER-FY017146M3	75.29	72.29
N-ER-FY017147	84.93	58.66
N-ER-FY017148	78.95	67.66
N-ER-FY017148M2	32.86	----
N-ER-FY017148M3	46.38	----
N-ER-FY017149	82.85	73.02
N-ER-FY017150	76.47	53.80
N-ER-FY017151	85.29	77.82
N-ER-FY017151M2	73.81	----
N-ER-FY017151M3	74.84	----
N-ER-FY017152	92.19	88.73
N-ER-FY017011M2	95.90	93.67
N-ER-FY017011M2D2	94.31	92.56
N-ER-FY017011M3	91.04	82.95
N-ER-FY017011M4	90.35	88.10
N-ER-FY017011M5	86.36	67.28
N-ER-FY017153	82.52	72.16

N-ER-FY017153M2	93.63	92.69
N-ER-FY017153M3	90.32	86.99
N-ER-FY017154	86.87	63.91
N-ER-FY017154M2	92.08	60.79
N-ER-FY017154M3	94.35	80.07
N-ER-FY017155	87.31	84.35
N-ER-FY017155M2	86.22	79.06
N-ER-FY017155M3	91.84	74.32
N-ER-FY017012M2	92.80	86.64
N-ER-FY017012M2D2	92.37	85.76
N-ER-FY017012M3	87.84	73.84
N-ER-FY017012M4	87.96	80.77
N-ER-FY017012M5	86.96	74.06
N-ER-FY017156	85.25	83.74
N-ER-FY017156M2	53.64	----
N-ER-FY017156M3	73.74	42.40
N-ER-FY017083M2	92.96	88.21
N-ER-FY017083M2D2	92.72	88.50
N-ER-FY017083M3	93.73	85.49
N-ER-FY017083M4	91.06	87.98
N-ER-FY017083M5	86.46	72.38
N-ER-FY017092M2	88.62	84.53
N-ER-FY017092M2D2	93.28	87.97
N-ER-FY017092M3	88.66	77.23
N-ER-FY017092M4	89.10	72.44
N-ER-FY017092M5	92.09	79.68
N-ER-FY017101M2	94.81	90.71
N-ER-FY017101M2D2	94.52	89.86
N-ER-FY017101M3	90.50	83.01
N-ER-FY017101M4	91.91	79.46
N-ER-FY017101M5	80.82	51.65
N-ER-FY017106M2	94.55	89.39
N-ER-FY017106M2D2	94.14	86.40
N-ER-FY017106M3	83.25	63.11
N-ER-FY017106M4	93.99	90.09
N-ER-FY017106M5	92.75	89.76
N-ER-FY017018M2	94.85	92.85
N-ER-FY017018M2D2	94.01	92.35
N-ER-FY017018M3	90.35	85.67
N-ER-FY017018M4	92.48	82.89
N-ER-FY017018M5	77.21	47.12
N-ER-FY017019M2	87.70	84.06
N-ER-FY017019M3	89.84	84.74

N-ER-FY017019M4	89.07	86.96
N-ER-FY017019M5	91.16	84.96
N-ER-FY017157	92.00	84.82
N-ER-FY017158	75.42	60.97
N-ER-FY017159	48.02	18.05
N-ER-FY017160	90.38	88.19
N-ER-FY017161	87.50	79.29
N-ER-FY017162	92.24	88.89
N-ER-FY017163	93.74	92.50
N-ER-FY017164	85.33	71.81
N-ER-FY017165	93.68	90.65
N-ER-FY017166	93.41	89.09
N-ER-FY017167	92.03	87.40
N-ER-FY017168	92.33	90.21
N-ER-FY017169	86.34	84.61
N-ER-FY017170	89.30	85.88
N-ER-FY017171	81.17	62.13
N-ER-FY017172	87.22	71.13
N-ER-FY017173	85.28	84.60
N-ER-FY017174	87.50	85.41
N-ER-FY017175	91.85	86.81
N-ER-FY017176	90.56	84.91
N-ER-FY017177	92.04	86.58
N-ER-FY017178	88.99	86.14
N-ER-FY017179	86.71	81.32
N-ER-FY017180	92.42	89.19
N-ER-FY017181	91.99	65.81
N-ER-FY017182	88.98	85.03
N-ER-FY017183	91.13	83.44
N-ER-FY017184	92.60	88.38
N-ER-FY017185	89.07	87.77
N-ER-FY017186	91.44	90.83
N-ER-FY017187	87.46	86.62
N-ER-FY017188	84.37	80.01
N-ER-FY017189	87.81	86.61

实施例 7: siRNA 缀合物抑制 HMGB1 基因表达的抑制率测定

7.1 实验材料:

- 5 人原代肝细胞 PHH 细胞, 由药明康德提供;
PHH 培养基: invitroGRO CP Meduim serum free BIOVIT, 货号: S03316
Lipo®RNAiMax 转染试剂, 购自 Invitrogen, 货号: 13778-150;
RNA 提取试剂盒 RNeasy® 96 Kit, 购自 QIAGEN, 货号: 74182;
逆转录试剂盒 FastKing RT Kit (With gDNase), 购自 TianGen, 货号: KR116-02;

FastStart Universal Probe master, 购自 Roche, 货号: 04914058001;
HMGB1 引物及 GAPDH 引物由药明康德提供。

7.2 实验方法:

siRNA 缀合物 (siRNA 缀合物终浓度为 5nM 和 0.1nM, 复孔) 通过转染进入 PHH 细胞, 过程如下所述: 取冻存的 PHH 细胞, 复苏, 计数, 调整细胞到 6×10^5 细胞/ml, 同时应用 Lipo® RNAiMax 转染试剂将 siRNA 缀合物转入细胞, 以每孔 54,000 个细胞的密度接种到 96 孔板中, 每孔加入 PPH 培养基 100 μ L。细胞置于 5% CO₂、37℃ 孵箱中培养。48 小时后, 去除培养基并收集细胞用于总 RNA 提取。根据试剂盒产品说明书使用 RNeasy® 96 Kit 提取总 RNA。

siRNA 缀合物 (siRNA 缀合物终浓度为 200nM 和 10nM, 复孔) 通过自由摄取进入 PHH 细胞, 过程如下所述: 取冻存的 PHH 细胞, 复苏, 计数, 调整细胞到 6×10^5 细胞/ml, 同时加入 siRNA 缀合物, 以每孔 54,000 个细胞的密度接种到 96 孔板中, 每孔培养液为 100 μ l。细胞置于 5% CO₂、37℃ 孵箱中培养。48 小时后, 去除培养基并收集细胞用于总 RNA 提取。根据试剂盒产品说明书使用 RNeasy® 96 Kit 提取总 RNA。

采用与实施例 3 中相似的方法, 通过逆转录反应将提取的总 RNA 逆转录为 cDNA, 以及通过 qPCR 对逆转录得到的 HMGB1 cDNA 进行定量扩增。GAPDH cDNA 将作为内部对照进行平行扩增。PCR 反应程序为: 95℃ 10 分钟, 然后进入循环模式, 95℃ 15 秒, 随后 60℃, 60 秒, 共 40 个循环。

7.3 结果分析

a) 使用 Quant Studio 7 软件采用默认设置, 自动计算 Ct 值;

b) 使用以下公式计算基因的相对表达量:

$$\Delta Ct = Ct(\text{HMGB1 基因}) - Ct(\text{GAPDH})$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{检测样品组}) - \Delta Ct(\text{Mock 组})$$

相对于 Mock 组的 mRNA 表达 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$, 其中 Mock 组表示和检测样品组相比, 未加入 siRNA 缀合物的组。

抑制率 = (Mock 组 mRNA 表达量 - 检测样品组 mRNA 表达量) / Mock 组 mRNA 表达量 $\times 100\%$ 。

抑制率实验结果如下表 13 所示。

表 13

siRNA ID	抑制率-自由摄取(%)		抑制率-转染(%)	
	200nM	10nM	5nM	0.1nM
N-ER-FY017011M2L96	80.51	77.76	87.47	65.58
N-ER-FY017011M3L96	86.13	84.65	88.42	62.61
N-ER-FY017012M2L96	77.76	70.09	80.40	52.68
N-ER-FY017012M3L96	78.35	68.94	76.61	54.01
N-ER-FY017018M2L96	88.87	79.36	87.04	62.69
N-ER-FY017018M3L96	86.36	79.96	82.23	52.62
N-ER-FY017019M2L96	80.66	79.80	85.60	59.43
N-ER-FY017019M3L96	80.53	75.63	85.19	59.47
N-ER-FY017066M2L96	87.68	84.83	90.74	68.80
N-ER-FY017066M3L96	86.53	83.57	88.98	72.19

N-ER-FY017083M2L96	<u>77.87</u>	<u>67.47</u>	<u>78.82</u>	<u>57.26</u>
N-ER-FY017083M3L96	<u>76.53</u>	<u>64.36</u>	<u>74.63</u>	<u>57.90</u>
N-ER-FY017092M2L96	<u>86.62</u>	<u>77.35</u>	<u>84.41</u>	<u>54.98</u>
N-ER-FY017092M3L96	<u>88.90</u>	<u>83.31</u>	<u>84.78</u>	<u>51.08</u>
N-ER-FY017101M2L96	<u>93.49</u>	<u>90.31</u>	<u>91.51</u>	<u>63.43</u>
N-ER-FY017101M3L96	<u>93.77</u>	<u>90.39</u>	<u>92.75</u>	<u>68.13</u>
N-ER-FY017106M2L96	<u>81.01</u>	<u>73.58</u>	<u>83.82</u>	<u>52.83</u>
N-ER-FY017106M3L96	<u>86.27</u>	<u>77.16</u>	<u>85.53</u>	<u>50.68</u>
N-ER-FY017122M2L96	<u>82.18</u>	<u>76.17</u>	<u>84.73</u>	<u>69.73</u>
N-ER-FY017122M3L96	<u>83.15</u>	<u>76.58</u>	<u>86.25</u>	<u>69.87</u>
N-ER-FY017123M2L96	<u>80.71</u>	<u>66.83</u>	<u>78.50</u>	<u>55.45</u>
N-ER-FY017124M2L96	<u>85.70</u>	<u>80.65</u>	<u>78.99</u>	<u>48.41</u>
N-ER-FY017135M2L96	<u>88.18</u>	<u>73.71</u>	<u>88.16</u>	<u>68.14</u>
N-ER-FY017135M3L96	<u>89.05</u>	<u>77.27</u>	<u>87.04</u>	<u>74.31</u>
N-ER-FY017140M2L96	<u>51.20</u>	----	<u>66.64</u>	<u>57.55</u>
N-ER-FY017140M3L96	<u>50.97</u>	----	<u>79.00</u>	<u>62.91</u>
N-ER-FY017143M2L96	<u>95.46</u>	<u>80.45</u>	<u>95.66</u>	<u>84.96</u>
N-ER-FY017143M3L96	<u>96.95</u>	<u>88.35</u>	<u>95.94</u>	<u>85.63</u>
N-ER-FY017151M2L96	<u>84.95</u>	<u>72.30</u>	<u>90.01</u>	<u>78.47</u>
N-ER-FY017151M3L96	<u>87.16</u>	<u>79.15</u>	<u>93.10</u>	<u>76.75</u>
N-ER-FY017152M2L96	<u>97.95</u>	<u>96.18</u>	<u>99.01</u>	<u>97.69</u>
N-ER-FY017152M3L96	<u>98.67</u>	<u>95.24</u>	<u>98.45</u>	<u>95.77</u>
N-ER-FY017153M2L96	<u>86.50</u>	<u>72.87</u>	<u>96.05</u>	<u>95.65</u>
N-ER-FY017153M3L96	<u>87.86</u>	<u>82.36</u>	<u>96.84</u>	<u>95.77</u>
N-ER-FY017154M2L96	<u>60.97</u>	<u>46.31</u>	<u>90.72</u>	<u>67.48</u>
N-ER-FY017154M3L96	<u>73.29</u>	<u>48.97</u>	<u>93.80</u>	<u>79.10</u>
N-ER-FY017155M2L96	<u>86.67</u>	<u>60.07</u>	<u>80.33</u>	<u>54.77</u>
N-ER-FY017155M3L96	<u>87.86</u>	<u>60.59</u>	<u>85.73</u>	<u>56.89</u>

实施例 8：siRNA 缀合物在野生 C57BL/6 小鼠中对 HMGB1 基因表达的抑制作用

6-8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠，适应性饲养 7 天后，以体重随机分组，每组 6 只，皮下给药，3mg/kg 单一剂量的 siRNA 缀合物（如下表 14 中的 siRNA ID 所示）和 PBS（购自 Gibco，货号 10010-023），注射体积 5μl/g，给药两周后小鼠安乐死，采集小鼠肝脏左叶组织 30mg 2 份液氮速冻，冷冻研磨为组织匀浆后，提取组织 RNA 并检测靶基因 mRNA 表达，结果如下表：

表 14 siRNA 缀合物对 HMGB1 基因的抑制率

siRNA ID	第 14 天抑制率
PBS	-3.47%
N-ER-FY017066M2L96	82.38%
N-ER-FY017083M3L96	70.13%
N-ER-FY017122M2L96	81.87%

N-ER-FY017135M3L96	66.89%
N-ER-FY017143M2L96	74.79%
N-ER-FY017152M2L96	84.05%
N-ER-FY017153M2L96	70.48%
N-ER-FY017155M3L96	61.64%

从表 14 可以看出，本公开的 siRNA 缀合物在体内对 HMGB1 基因具有较高的抑制活性在第 14 天抑制率达到 84.05%。

实施例 9：siRNA 缀合物在 CD-1 小鼠血浆动力学研究

试验动物：CD-1 小鼠，SPF 级，雄性，30 g 左右，购买于斯贝福(北京)生物技术有
限公司。

给药剂量和方式：siRNA 缀合物在 3mg/kg（10mL/kg）的剂量下给药，随机分组后
单次皮下注射给药，每组 6 只小鼠。

样品采集：采集给药后 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、8、24、36、48h 全血样品，
共 10 个点。每组前 3 只采集 0.0833、0.5、2、8、36h，后 3 只采集 0.25、1、4、24、48h，
采集全血后离心分离血浆进行检测分析。

样品检测与分析：采用 LC-MS/MS 方法检测各时间点血浆样品中原形药物的浓度，
使用 WinNonlin 软件计算 PK 参数： C_{max} 、 T_{max} 、AUC、MRT、 $t_{1/2}$ 。

从该实验中可以得出，本公开的 siRNA 缀合物在血浆中半衰期较短，清除较快。

实施例 10：siRNA 缀合物在 CD-1 小鼠组织分布试验

试验动物：CD-1 小鼠，SPF 级，雄性，30g 左右，购买于斯贝福(北京)生物技术有
限公司。

给药剂量和方式：siRNA 缀合物在 3mg/kg（10mL/kg）的剂量下给药，随机分组后
单次皮下注射给药，每个时间点 3 只动物，共 24 只小鼠。

样品采集：

给药后 24 h：采集血浆、肝、肾、脾；

给药后 72h：采集血浆、肝、肾、脾；

给药后 168h（1 周）：采集血浆、肝、肾、脾、脑、心、肺、胃、小肠、肌肉、辜
丸；

给药后 336h（2 周）：采集血浆、肝、肾、脾；

给药后 672h（4 周）：采集血浆、肝、肾、脾、脑、心、肺、胃、小肠、肌肉、辜
丸；给药后 1008h（6 周）：采集血浆、肝、肾、脾；

给药后 1344h（8 周）：采集血浆、肝、肾、脾；

给药后 1680h（10 周）：采集血浆、肝、肾、脾、脑、心、肺、胃、小肠、肌肉、
辜丸。

样品检测与分析：采用 LC-MS/MS 方法检测各时间点血浆和组织样品中原形药物的
浓度，采用梯形面积法计算血浆及组织中的 AUC。

从该实验中可以得出，本公开的 siRNA 缀合物主要富集于肝脏，在组织中保留时间
较长，具有很好的稳定性。

实施例 11：siRNA 缀合物单次皮下注射 C57B/L 小鼠给予 MTD 试验

试验动物：C57 小鼠，SPF 级，雄性，25 g 左右，购买于斯贝福(北京)生物技术有

限公司。根据适应性喂养期最后 1 天的体重，采用体重随机区组设计(Randomized Block Design)的方法对小鼠进行分组，具体剂量设计和分组如下表 15 所示：

表 15

组别代号	组别名称	剂量 (mg/kg)	动物只数 (主试验+卫星组)	
			雌	雄
G1	溶媒对照组	0	3+3	3+3
G2	低剂量组	50	3	3
G3	中剂量组	100	3	3
G4	高剂量组	200	3	3
G5	MTD 剂量组	MTD	12	12

5 检测指标：
临床观察：给药日连续观察 4 小时，恢复期每天至少进行一次临床观察。
体重：对所有存活动物每周进行 2 次体重称量。
免疫毒性：MTD 剂量组动物于 D1 给药后 1h±2min, 4h±5min, 8h±10min, 24h±20min 交替采血，每个时间点采集 3 只/性别/组动物，检测细胞因子 (IFN-γ、TNF-α、IL-2/6/8)。
10 毒代动力学：MTD 剂量组动物于 D1 给药前、给药后 30min±2min, 1h±2min, 4h±5min, 8h±10min, 24h±20min 交替采血，每个时间点采集 3 只/性别/组动物，检测血药浓度。
血液生化学：主试验组动物于 D28 剖检，卫星组动物于 D7、D14、D21、D28 分批次剖检，检测血液生化学。
15 组织分布：主试验组动物于 D28 剖检，卫星组动物于 D7、D14、D21、D28 分批次剖检，采集血、肝，检测组织药物浓度。
组织病理学检查：主试验组动物于 D28 剖检，采集主要脏器（心、肝、脾、肺、肾、脑、肾上腺、胸腺、胃、子宫/睾丸、卵巢/附睾）以及发现异常的组织或脏器，取材并固定，进行组织病理学检查。
从该实验中可以得出，本公开的 siRNA 缀合物毒性较低，具有优异的用药安全窗口。

20 本公开的上述实施例仅是为清楚地说明本公开所作的举例，而并非是对本公开的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本公开的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本公开权利要求的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种双链核糖核酸，所述双链核糖核酸包括正义链和反义链，所述正义链与所述反义链互补和/或基本上反向互补形成所述双链核糖核酸的双链区；

其中，所述正义链包含与靶标序列中至少15个连续核苷酸的差异不超过3个核苷酸的序列A，所述反义链包含与靶标序列中至少15个连续核苷酸的反向互补序列的差异不超过3个核苷酸的序列B；

所述靶标序列选自如SEQ ID NO:1~16、SEQ ID NO:560-567任一项所示的核苷酸序列。

2. 根据权利要求1所述的双链核糖核酸，其中，所述靶标序列选自如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列，所述正义链包含如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中至少15个连续核苷酸组成的序列A，所述反义链包含如SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中至少15个连续核苷酸组成的序列反向互补的序列B。

3. 根据权利要求1或2所述的双链核糖核酸，其中，所述正义链由15-28个核苷酸组成，优选19-25个核苷酸，更优选19-23个核苷酸，更优选19、21或23个核苷酸。

4. 根据权利要求3所述的双链核糖核酸，其中，所述正义链的核苷酸序列与SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中的15-28个连续核苷酸组成的序列相比差异不超过1个核苷酸的序列A，优选19-25个连续核苷酸，更优选19-23个连续核苷酸，更优选19、21或23个核苷酸。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的双链核糖核酸，其中，所述反义链由15-28个核苷酸组成，优选19-25个核苷酸，更优选19-23个核苷酸，更优选19、21或23个核苷酸。

6. 根据权利要求5所述的双链核糖核酸，其中，所述反义链的核苷酸序列是与SEQ ID NO:17~68、SEQ ID NO:560、SEQ ID NO:562-569任一项所示的核苷酸序列中的15-28个连续核苷酸组成的序列的反向互补序列相比差异不超过1个核苷酸的序列B，优选19-25个连续核苷酸，更优选19-23个连续核苷酸，更优选19、21或23个核苷酸。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的双链核糖核酸，其中，所述双链区的长度为15-25个核苷酸，优选19-23个核苷酸，更优选19-21个核苷酸，更优选19、21或23个核苷酸。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的双链核糖核酸，其中，

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸，所述反义链的3'末端形成平末端；或者，

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述反义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸，所述正义链的3'末端形成平末端；或者，

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链与所述反义链的3'末端均具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸；或者，

所述正义链与所述反义链互补形成所述双链区，且所述正义链与所述反义链的3'末端均形成平末端。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的双链核糖核酸，其中，所述正义链与所述反义链选自如下组合：

1)所述正义链包含如SEQ ID NO:69所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:179所示的核苷酸序列；

2)所述正义链包含如SEQ ID NO:70所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:180所示的核苷酸序列；

3)所述正义链包含如SEQ ID NO:71所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:181所示的核苷酸序列；

4)所述正义链包含如SEQ ID NO:72所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:182所示的核苷酸序列；

5)所述正义链包含如SEQ ID NO:73所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:183所示的核苷酸序列;

6)所述正义链包含如SEQ ID NO:74所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:184所示的核苷酸序列;

5 7)所述正义链包含如SEQ ID NO:75所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:185所示的核苷酸序列;

8)所述正义链包含如SEQ ID NO:76所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:186所示的核苷酸序列;

9)所述正义链包含如SEQ ID NO:77所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:187所示的核苷酸序列;

10)所述正义链包含如SEQ ID NO:78所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:188所示的核苷酸序列;

11)所述正义链包含如SEQ ID NO:79所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:189所示的核苷酸序列;

12)所述正义链包含如SEQ ID NO:80所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:190所示的核苷酸序列;

13)所述正义链包含如SEQ ID NO:81所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:191所示的核苷酸序列;

14)所述正义链包含如SEQ ID NO:82所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:192所示的核苷酸序列;

15)所述正义链包含如SEQ ID NO:83所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:193所示的核苷酸序列;

16)所述正义链包含如SEQ ID NO:84所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:194所示的核苷酸序列;

17)所述正义链包含如SEQ ID NO:85所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:195所示的核苷酸序列;

18)所述正义链包含如SEQ ID NO:86所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:196所示的核苷酸序列;

19)所述正义链包含如SEQ ID NO:87所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:197所示的核苷酸序列;

20)所述正义链包含如SEQ ID NO:88所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:198所示的核苷酸序列;

21)所述正义链包含如SEQ ID NO:89所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:199所示的核苷酸序列;

22)所述正义链包含如SEQ ID NO:90所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:200所示的核苷酸序列;

23)所述正义链包含如SEQ ID NO:91所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:201所示的核苷酸序列;

24)所述正义链包含如SEQ ID NO:92所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:202所示的核苷酸序列;

25)所述正义链包含如SEQ ID NO:93所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:203所示的核苷酸序列;

26)所述正义链包含如SEQ ID NO:94所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:204所示的核苷酸序列;

27)所述正义链包含如SEQ ID NO:95所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:205所示的核苷酸序列;

28)所述正义链包含如SEQ ID NO:96所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:206所示的核苷酸序列;

29)所述正义链包含如SEQ ID NO:97所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:207所示的核苷酸序列;

30)所述正义链包含如SEQ ID NO:98所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:208所示的核苷酸序列;

31)所述正义链包含如SEQ ID NO:99所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:209所示的核苷酸序列;

32)所述正义链包含如SEQ ID NO:100所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:210所示的核苷酸序列;

33)所述正义链包含如SEQ ID NO:101所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:211所示的核苷酸序列;

34)所述正义链包含如SEQ ID NO:102所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:212所示的核苷酸序列;

35)所述正义链包含如SEQ ID NO:103所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:213所示的核苷酸序列;

36)所述正义链包含如SEQ ID NO:104所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:214所示的核苷酸序列;

37)所述正义链包含如SEQ ID NO:105所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:215所示的核苷酸序列;

38)所述正义链包含如SEQ ID NO:106所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:216所示的核苷酸序列;

39)所述正义链包含如SEQ ID NO:107所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:217所示的核苷酸序列;

40)所述正义链包含如SEQ ID NO:108所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:218所示的核苷酸序列;

41)所述正义链包含如SEQ ID NO:109所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:219所示的核苷酸序列;

42)所述正义链包含如SEQ ID NO:110所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:220所示的核苷酸序列;

43)所述正义链包含如SEQ ID NO:111所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:221所示的核苷酸序列;

44)所述正义链包含如SEQ ID NO:112所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:222所示的核苷酸序列;

45)所述正义链包含如SEQ ID NO:113所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:223所示的核苷酸序列;

46)所述正义链包含如SEQ ID NO:114所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:224所示的核苷酸序列;

47)所述正义链包含如SEQ ID NO:115所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:225所示的核苷酸序列;

48)所述正义链包含如SEQ ID NO:116所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:226所示的核苷酸序列;

49)所述正义链包含如SEQ ID NO:117所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:227所示的核苷酸序列;

50)所述正义链包含如SEQ ID NO:118所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:228所示的核苷酸序列;

51)所述正义链包含如SEQ ID NO:119所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:229所示的核苷酸序列;

5 52)所述正义链包含如SEQ ID NO:120所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:230所示的核苷酸序列;

53)所述正义链包含如SEQ ID NO:121所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:231所示的核苷酸序列;

10 54)所述正义链包含如SEQ ID NO:122所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:232所示的核苷酸序列;

55)所述正义链包含如SEQ ID NO:123所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:233所示的核苷酸序列;

56)所述正义链包含如SEQ ID NO:124所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:234所示的核苷酸序列;

15 57)所述正义链包含如SEQ ID NO:125所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:235所示的核苷酸序列;

58)所述正义链包含如SEQ ID NO:126所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:236所示的核苷酸序列;

20 59)所述正义链包含如SEQ ID NO:127所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:237所示的核苷酸序列;

60)所述正义链包含如SEQ ID NO:128所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:238所示的核苷酸序列;

61)所述正义链包含如SEQ ID NO:129所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:239所示的核苷酸序列;

25 62)所述正义链包含如SEQ ID NO:130所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:240所示的核苷酸序列;

63)所述正义链包含如SEQ ID NO:131所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:241所示的核苷酸序列;

30 64)所述正义链包含如SEQ ID NO:132所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:242所示的核苷酸序列;

65)所述正义链包含如SEQ ID NO:133所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:243所示的核苷酸序列;

66)所述正义链包含如SEQ ID NO:134所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:244所示的核苷酸序列;

35 67)所述正义链包含如SEQ ID NO:135所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:245所示的核苷酸序列;

68)所述正义链包含如SEQ ID NO:136所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:246所示的核苷酸序列;

40 69)所述正义链包含如SEQ ID NO:137所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:247所示的核苷酸序列;

70)所述正义链包含如SEQ ID NO:138所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:248所示的核苷酸序列;

71)所述正义链包含如SEQ ID NO:139所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:249所示的核苷酸序列;

45 72)所述正义链包含如SEQ ID NO:140所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:250所示的核苷酸序列;

73)所述正义链包含如SEQ ID NO:141所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:251所示的核苷酸序列;

74)所述正义链包含如SEQ ID NO:142所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:252所示的核苷酸序列;

75)所述正义链包含如SEQ ID NO:143所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:253所示的核苷酸序列;

76)所述正义链包含如SEQ ID NO:144所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:254所示的核苷酸序列;

77)所述正义链包含如SEQ ID NO:145所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:255所示的核苷酸序列;

78)所述正义链包含如SEQ ID NO:146所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:256所示的核苷酸序列;

79)所述正义链包含如SEQ ID NO:147所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:257所示的核苷酸序列;

80)所述正义链包含如SEQ ID NO:148所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:258所示的核苷酸序列;

81)所述正义链包含如SEQ ID NO:149所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:259所示的核苷酸序列;

82)所述正义链包含如SEQ ID NO:150所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:260所示的核苷酸序列;

83)所述正义链包含如SEQ ID NO:151所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:261所示的核苷酸序列;

84)所述正义链包含如SEQ ID NO:152所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:262所示的核苷酸序列;

85)所述正义链包含如SEQ ID NO:153所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:263所示的核苷酸序列;

86)所述正义链包含如SEQ ID NO:154所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:264所示的核苷酸序列;

87)所述正义链包含如SEQ ID NO:155所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:265所示的核苷酸序列;

88)所述正义链包含如SEQ ID NO:156所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:266所示的核苷酸序列;

89)所述正义链包含如SEQ ID NO:157所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:267所示的核苷酸序列;

90)所述正义链包含如SEQ ID NO:158所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:268所示的核苷酸序列;

91)所述正义链包含如SEQ ID NO:159所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:269所示的核苷酸序列;

92)所述正义链包含如SEQ ID NO:160所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:270所示的核苷酸序列;

93)所述正义链包含如SEQ ID NO:161所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:271所示的核苷酸序列;

94)所述正义链包含如SEQ ID NO:162所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:272所示的核苷酸序列;

95)所述正义链包含如SEQ ID NO:163所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:273所示的核苷酸序列;

96)所述正义链包含如SEQ ID NO:164所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:274所示的核苷酸序列;

5 97)所述正义链包含如SEQ ID NO:165所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:275所示的核苷酸序列;

98)所述正义链包含如SEQ ID NO:166所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:276所示的核苷酸序列;

10 99)所述正义链包含如SEQ ID NO:167所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:277所示的核苷酸序列;

100)所述正义链包含如SEQ ID NO:168所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:278所示的核苷酸序列;

101)所述正义链包含如SEQ ID NO:169所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:279所示的核苷酸序列;

15 102)所述正义链包含如SEQ ID NO:170所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:280所示的核苷酸序列;

103)所述正义链包含如SEQ ID NO:171所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:281所示的核苷酸序列;

20 104)所述正义链包含如SEQ ID NO:172所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:282所示的核苷酸序列;

105)所述正义链包含如SEQ ID NO:173所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:283所示的核苷酸序列;

106)所述正义链包含如SEQ ID NO:174所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:284所示的核苷酸序列;

25 107)所述正义链包含如SEQ ID NO:175所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:285所示的核苷酸序列;

108)所述正义链包含如SEQ ID NO:176所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:286所示的核苷酸序列;

30 109)所述正义链包含如SEQ ID NO:177所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:287所示的核苷酸序列;

110)所述正义链包含如SEQ ID NO:178所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:288所示的核苷酸序列;

111)所述正义链包含如SEQ ID NO:289所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:299所示的核苷酸序列;

35 112)所述正义链包含如SEQ ID NO:290所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:300所示的核苷酸序列;

113)所述正义链包含如SEQ ID NO:291所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:301所示的核苷酸序列;

40 114)所述正义链包含如SEQ ID NO:292所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:302所示的核苷酸序列;

115)所述正义链包含如SEQ ID NO:293所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:303所示的核苷酸序列;

116)所述正义链包含如SEQ ID NO:294所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:304所示的核苷酸序列;

45 117)所述正义链包含如SEQ ID NO:295所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:305所示的核苷酸序列;

118)所述正义链包含如SEQ ID NO:296所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:306所示的核苷酸序列;

119)所述正义链包含如SEQ ID NO:297所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:307所示的核苷酸序列;

120)所述正义链包含如SEQ ID NO:298所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:308所示的核苷酸序列;

167)所述正义链包含如SEQ ID NO:376所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:412所示的核苷酸序列;

168)所述正义链包含如SEQ ID NO:377所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:413所示的核苷酸序列;

169)所述正义链包含如SEQ ID NO:378所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:414所示的核苷酸序列;

170)所述正义链包含如SEQ ID NO:379所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:415所示的核苷酸序列;

171)所述正义链包含如SEQ ID NO:380所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:416所示的核苷酸序列;

172)所述正义链包含如SEQ ID NO:381所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:417所示的核苷酸序列;

173)所述正义链包含如SEQ ID NO:382所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:418所示的核苷酸序列;

174)所述正义链包含如SEQ ID NO:383所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:419所示的核苷酸序列;

175)所述正义链包含如SEQ ID NO:384所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:420所示的核苷酸序列;

176)所述正义链包含如SEQ ID NO:385所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:421所示的核苷酸序列;

177)所述正义链包含如SEQ ID NO:386所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:422所示的核苷酸序列;

178)所述正义链包含如SEQ ID NO:387所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:423所示的核苷酸序列;

179)所述正义链包含如SEQ ID NO:388所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:424所示的核苷酸序列;

180)所述正义链包含如SEQ ID NO:389所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:425所示的核苷酸序列;

181)所述正义链包含如SEQ ID NO:390所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:426所示的核苷酸序列;

182)所述正义链包含如SEQ ID NO:391所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:427所示的核苷酸序列;

183)所述正义链包含如SEQ ID NO:392所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:428所示的核苷酸序列;

184)所述正义链包含如SEQ ID NO:393所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:429所示的核苷酸序列;

185)所述正义链包含如SEQ ID NO:394所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:430所示的核苷酸序列;

186)所述正义链包含如SEQ ID NO:395所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:431所示的核苷酸序列;

187)所述正义链包含如SEQ ID NO:396所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:432所示的核苷酸序列;

5 188)所述正义链包含如SEQ ID NO:397所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:433所示的核苷酸序列;

189)所述正义链包含如SEQ ID NO:398所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:434所示的核苷酸序列;

10 190)所述正义链包含如SEQ ID NO:399所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:435所示的核苷酸序列;

191)所述正义链包含如SEQ ID NO:400所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:436所示的核苷酸序列;

192)所述正义链包含如SEQ ID NO:401所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:437所示的核苷酸序列;

15 193)所述正义链包含如SEQ ID NO:402所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:438所示的核苷酸序列;

194)所述正义链包含如SEQ ID NO:403所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:439所示的核苷酸序列;

20 195)所述正义链包含如SEQ ID NO:404所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:440所示的核苷酸序列;

196)所述正义链包含如SEQ ID NO:405所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:441所示的核苷酸序列;

197)所述正义链包含如SEQ ID NO:406所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:442所示的核苷酸序列;

25 198)所述正义链包含如SEQ ID NO:407所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:443所示的核苷酸序列;

199)所述正义链包含如SEQ ID NO:408所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:444所示的核苷酸序列;

30 200)所述正义链包含如SEQ ID NO:409所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:445所示的核苷酸序列;

201)所述正义链包含如SEQ ID NO:410所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:446所示的核苷酸序列;

202)所述正义链包含如SEQ ID NO:411所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:447所示的核苷酸序列;

35 318)所述正义链包含如SEQ ID NO:570所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:603所示的核苷酸序列;

319)所述正义链包含如SEQ ID NO:571所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:604所示的核苷酸序列;

40 320)所述正义链包含如SEQ ID NO:572所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:605所示的核苷酸序列;

321)所述正义链包含如SEQ ID NO:573所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:606所示的核苷酸序列;

322)所述正义链包含如SEQ ID NO:574所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:607所示的核苷酸序列;

45 323)所述正义链包含如SEQ ID NO:575所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:608所示的核苷酸序列;

324)所述正义链包含如SEQ ID NO:576所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:609所示的核苷酸序列;

325)所述正义链包含如SEQ ID NO:577所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:610所示的核苷酸序列;

326)所述正义链包含如SEQ ID NO:578所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:611所示的核苷酸序列;

327)所述正义链包含如SEQ ID NO:579所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:612所示的核苷酸序列;

328)所述正义链包含如SEQ ID NO:580所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:613所示的核苷酸序列;

329)所述正义链包含如SEQ ID NO:581所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:614所示的核苷酸序列;

330)所述正义链包含如SEQ ID NO:582所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:615所示的核苷酸序列;

331)所述正义链包含如SEQ ID NO:583所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:616所示的核苷酸序列;

332)所述正义链包含如SEQ ID NO:584所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:617所示的核苷酸序列;

333)所述正义链包含如SEQ ID NO:585所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:618所示的核苷酸序列;

334)所述正义链包含如SEQ ID NO:586所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:619所示的核苷酸序列;

335)所述正义链包含如SEQ ID NO:587所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:620所示的核苷酸序列;

336)所述正义链包含如SEQ ID NO:588所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:621所示的核苷酸序列;

337)所述正义链包含如SEQ ID NO:589所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:622所示的核苷酸序列;

338)所述正义链包含如SEQ ID NO:590所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:623所示的核苷酸序列;

339)所述正义链包含如SEQ ID NO:591所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:624所示的核苷酸序列;

340)所述正义链包含如SEQ ID NO:592所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:625所示的核苷酸序列;

341)所述正义链包含如SEQ ID NO:593所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:626所示的核苷酸序列;

342)所述正义链包含如SEQ ID NO:594所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:627所示的核苷酸序列;

343)所述正义链包含如SEQ ID NO:595所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:628所示的核苷酸序列;

344)所述正义链包含如SEQ ID NO:596所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:629所示的核苷酸序列;

345)所述正义链包含如SEQ ID NO:597所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:630所示的核苷酸序列;

346)所述正义链包含如SEQ ID NO:598所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:631所示的核苷酸序列;

347)所述正义链包含如SEQ ID NO:599所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:632所示的核苷酸序列;

5 348)所述正义链包含如SEQ ID NO:600所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:633所示的核苷酸序列;

349)所述正义链包含如SEQ ID NO:601所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:634所示的核苷酸序列;

10 350)所述正义链包含如SEQ ID NO:602所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:635所示的核苷酸序列;

优选地,所述正义链与所述反义链选自如下组合:

7)所述正义链包含如SEQ ID NO:75所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:185所示的核苷酸序列;

15 30)所述正义链包含如SEQ ID NO:98所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:208所示的核苷酸序列;

39)所述正义链包含如SEQ ID NO:107所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:217所示的核苷酸序列;

49)所述正义链包含如SEQ ID NO:117所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:227所示的核苷酸序列;

20 55)所述正义链包含如SEQ ID NO:123所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:233所示的核苷酸序列;

62)所述正义链包含如SEQ ID NO:130所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:240所示的核苷酸序列;

25 168)所述正义链包含如SEQ ID NO:377所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:413所示的核苷酸序列;

169)所述正义链包含如SEQ ID NO:378所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:414所示的核苷酸序列;

170)所述正义链包含如SEQ ID NO:379所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:415所示的核苷酸序列;

30 198)所述正义链包含如SEQ ID NO:407所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:443所示的核苷酸序列。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链中每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸,和/或,所述反义链中每个核苷酸彼此独立地为修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸。

35 11. 根据权利要求1-10任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接,和/或,所述反义链中任意相连的两个核苷酸由磷酸二酯键或硫代磷酸二酯键连接。

40 12. 根据权利要求1-11任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述正义链的5'末端核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团,和/或,所述反义链的5'末端核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团。

13. 根据权利要求1-12任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述双链核糖核酸为siRNA。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的双链核糖核酸,其中,所述双链核糖核酸为用于抑制HMGB1基因表达的siRNA。

45 15. 一种双链核糖核酸修饰物,其为如权利要求1-14任一项所述的双链核糖核酸的修

饰物, 所述双链核糖核酸修饰物包含如下至少一种的化学修饰:

- (1)正义链中至少一个核苷酸的修饰,
- (2)正义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰,
- (3)反义链中至少一个核苷酸的修饰,
- (4)反义链中至少一个位置处的磷酸二酯键的修饰;

任选地, 所述双链核糖核酸的正义链中序列A的3'末端连接由1-2个核苷酸组成的序列D, 优选由1-2个胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸组成的序列D; 和/或, 所述双链核糖核酸的反义链中序列B的3'末端连接由1-2个核苷酸组成的序列E, 优选由1-2个胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸组成的序列E; 和/或, 所述双链核糖核酸的正义链中序列A的3'末端排除1-2个核苷酸后形成序列A';

可选地, 所述双链核糖核酸修饰物的正义链和反义链选自如下的序列组合:

所述正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列;

或者, 所述正义链的核苷酸序列为序列A所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列;

或者, 所述正义链的核苷酸序列为序列A连接序列D所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列;

或者, 所述正义链的核苷酸序列为序列A连接序列D所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列;

或者, 所述正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B所示的序列;

或者, 所述正义链的核苷酸序列为序列A'所示的序列, 所述反义链的核苷酸序列为序列B连接序列E所示的序列。

16. 根据权利要求15所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述核苷酸的修饰选自2'-氟代修饰, 2'-烷氧基修饰, 2'-取代的烷氧基修饰, 2'-烷基修饰, 2'-取代的烷基修饰, 2'-脱氧修饰, 核苷酸衍生物修饰或其中任意两种以上的组合。

17. 根据权利要求15或16所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述核苷酸的修饰选自2'-F修饰、2'-O-CH₃修饰、2'-O-CH₂-CH₂-O-CH₃修饰、2'-O-CH₂-CH=CH₂修饰、2'-CH₂-CH₂-CH=CH₂修饰、2'-脱氧修饰、核苷酸衍生物修饰或其中任意两种以上的组合。

18. 根据权利要求16或17所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述核苷酸衍生物修饰中的核苷酸衍生物选自异核苷酸、LNA、ENA、cET、UNA或GNA。

19. 根据权利要求15-18任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 沿5'末端向3'末端方向, 所述正义链中第7位、第9位、第10位和第11位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸, 所述正义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

20. 根据权利要求15-19任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 沿5'末端向3'末端方向, 所述正义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键:

所述正义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间;

所述正义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间;

所述正义链3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间;

所述正义链3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间;

或者,

所述正义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键:

所述正义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间;

所述正义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

21. 根据权利要求15-20任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 沿5'末端向3'末端

方向,所述反义链中任意奇数位置处的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸,所述反义链中任意偶数位置处的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸;

或者,沿5'末端向3'末端方向,所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸;

或者,沿5'末端向3'末端方向,所述反义链中第2位、第6位、第8位、第9位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸;

或者,沿5'末端向3'末端方向,所述反义链中第2位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,所述反义链中第6位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA修饰的核糖核苷酸,所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸;

或者,沿5'末端向3'末端方向,所述反义链中第2位、第6位、第14位和第16位的核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,所述反义链中第7位的核糖核苷酸为核苷酸衍生物GNA修饰的核糖核苷酸,所述反义链中其余位置的核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸。

22. 根据权利要求15-21任一项所述的双链核糖核酸修饰物,其中,沿5'末端向3'末端方向,所述反义链的5'末端的核苷酸连接5'磷酸基团或5'磷酸衍生基团。

23. 根据权利要求15-22任一项所述的双链核糖核酸修饰物,其中,所述反义链包含位于如下所示位置处的硫代磷酸二酯键:

所述反义链5'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间;

所述反义链5'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间;

所述反义链3'末端起始的第1个核苷酸与第2个核苷酸之间;

所述反义链3'末端起始的第2个核苷酸与第3个核苷酸之间。

24. 根据权利要求15-23任一项所述的双链核糖核酸修饰物,其中,所述双链核糖核酸修饰物的正义链具有如(a₁)-(a₅)任一项所示的结构:

(a₁)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(a₂)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(a₃)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(a₄)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-3',

(a₅)5'-mN₁-(s)-mN₂-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-mN₆-N₇f-mN₈-N₉f-N₁₀f-N₁₁f-mN₁₂-mN₁₃-mN₁₄-mN₁₅-mN₁₆-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-3';

其中, N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸,

大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸,

小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸,

小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,

-(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接。

25. 根据权利要求15-24任一项所述的双链核糖核酸修饰物,其中,所述双链核糖核酸修饰物的反义链具有如(b₁)-(b₅)任一项所示的结构:

(b₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-(s)-N₂₀f-(s)-mN₂₁-3',

(b₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-N₄f-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-mN₉-N₁₀f-mN₁₁-N₁₂f-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-N₁₈f-mN₁₉-N₂₀f-mN₂₁-(s)-N₂₂f-(s)-mN₂₃-3',

(b₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

5 (b₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₆)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

10 (b₇)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₈)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

(b₉)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-mN₇-N₈f-N₉f-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

15 (b₁₀)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₁)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

20 (b₁₂)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-[GNA]N₆-mN₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

(b₁₃)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-T-(s)-T-3',

(b₁₄)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-(s)-mN₂₀-(s)-mN₂₁-3',

25 (b₁₅)5'-P1mN₁-(s)-N₂f-(s)-mN₃-mN₄-mN₅-N₆f-[GNA]N₇-mN₈-mN₉-mN₁₀-mN₁₁-mN₁₂-mN₁₃-N₁₄f-mN₁₅-N₁₆f-mN₁₇-mN₁₈-mN₁₉-mN₂₀-mN₂₁-(s)-mN₂₂-(s)-mN₂₃-3',

其中, N₁-N₂₃彼此独立地选自碱基为A、U、C或G的核糖核苷酸,

大写字母T表示碱基为胸腺嘧啶的脱氧核糖核苷酸,

小写字母m表示该字母m右侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-O-CH₃修饰的核糖核苷酸,

30 小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核糖核苷酸为2'-F修饰的核糖核苷酸,

P1表示该字母右侧相邻的一个核苷酸为5'-磷酸核苷酸,

-(s)-表示前后相邻的两个核苷酸以硫代磷酸二酯键连接,

[GNA]表示其右侧相邻的一个核糖核苷酸为存在GNA修饰的核糖核苷酸。

26. 根据权利要求15-25任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述双链核糖核酸修饰物为siRNA修饰物。

27. 根据权利要求15-26任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述双链核糖核酸修饰物为用于抑制HMGB1基因表达的siRNA修饰物。

28. 根据权利要求15-27任一项所述的双链核糖核酸修饰物, 其中, 所述正义链与所述反义链选自如下组合:

40 121)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列;

122)所述正义链包含如SEQ ID NO:310所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列;

45 123)所述正义链包含如SEQ ID NO:311所示的核苷酸序列, 所述反义链包含如SEQ ID NO:344所示的核苷酸序列;

124)所述正义链包含如SEQ ID NO:312所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:345所示的核苷酸序列;

125)所述正义链包含如SEQ ID NO:313所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:345所示的核苷酸序列;

5 126)所述正义链包含如SEQ ID NO:314所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:346所示的核苷酸序列;

127)所述正义链包含如SEQ ID NO:315所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列;

10 128)所述正义链包含如SEQ ID NO:316所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列;

129)所述正义链包含如SEQ ID NO:317所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:348所示的核苷酸序列;

130)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列;

15 131)所述正义链包含如SEQ ID NO:319所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列;

132)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列;

20 133)所述正义链包含如SEQ ID NO:321所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列;

134)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列;

135)所述正义链包含如SEQ ID NO:323所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列;

25 136)所述正义链包含如SEQ ID NO:324所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:352所示的核苷酸序列;

137)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列;

30 138)所述正义链包含如SEQ ID NO:326所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列;

139)所述正义链包含如SEQ ID NO:327所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:354所示的核苷酸序列;

140)所述正义链包含如SEQ ID NO:328所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:355所示的核苷酸序列;

35 141)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列;

142)所述正义链包含如SEQ ID NO:330所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列;

40 143)所述正义链包含如SEQ ID NO:331所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:357所示的核苷酸序列;

144)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列;

145)所述正义链包含如SEQ ID NO:333所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列;

45 146)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:359所示的核苷酸序列;

147)所述正义链包含如SEQ ID NO:335所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:359所示的核苷酸序列;

148)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:360所示的核苷酸序列;

149)所述正义链包含如SEQ ID NO:337所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:360所示的核苷酸序列;

150)所述正义链包含如SEQ ID NO:338所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列;

151)所述正义链包含如SEQ ID NO:339所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列;

152)所述正义链包含如SEQ ID NO:340所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:362所示的核苷酸序列;

153)所述正义链包含如SEQ ID NO:341所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列;

154)所述正义链包含如SEQ ID NO:342所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列;

203)所述正义链包含如SEQ ID NO:448所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:471所示的核苷酸序列;

204)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:472所示的核苷酸序列;

205)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:473所示的核苷酸序列;

206)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:474所示的核苷酸序列;

207)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:475所示的核苷酸序列;

208)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:476所示的核苷酸序列;

209)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:477所示的核苷酸序列;

210)所述正义链包含如SEQ ID NO:450所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:478所示的核苷酸序列;

211)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:479所示的核苷酸序列;

212)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:480所示的核苷酸序列;

213)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:481所示的核苷酸序列;

214)所述正义链包含如SEQ ID NO:451所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:482所示的核苷酸序列;

215)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:483所示的核苷酸序列;

216)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:484所示的核苷酸序列;

217)所述正义链包含如SEQ ID NO:453所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:485所示的核苷酸序列;

218)所述正义链包含如SEQ ID NO:453所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:486所示的核苷酸序列;

5 219)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

220)所述正义链包含如SEQ ID NO:310所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

10 221)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:488所示的核苷酸序列;

222)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:489所示的核苷酸序列;

223)所述正义链包含如SEQ ID NO:309所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:490所示的核苷酸序列;

15 224)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:491所示的核苷酸序列;

225)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:492所示的核苷酸序列;

20 226)所述正义链包含如SEQ ID NO:455所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:493所示的核苷酸序列;

227)所述正义链包含如SEQ ID NO:455所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:494所示的核苷酸序列;

228)所述正义链包含如SEQ ID NO:456所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:495所示的核苷酸序列;

25 229)所述正义链包含如SEQ ID NO:456所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:496所示的核苷酸序列;

230)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:497所示的核苷酸序列;

30 231)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:498所示的核苷酸序列;

232)所述正义链包含如SEQ ID NO:458所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:499所示的核苷酸序列;

233)所述正义链包含如SEQ ID NO:458所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:500所示的核苷酸序列;

35 234)所述正义链包含如SEQ ID NO:459所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:501所示的核苷酸序列;

235)所述正义链包含如SEQ ID NO:459所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:502所示的核苷酸序列;

40 236)所述正义链包含如SEQ ID NO:460所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:503所示的核苷酸序列;

237)所述正义链包含如SEQ ID NO:460所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:504所示的核苷酸序列;

238)所述正义链包含如SEQ ID NO:461所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:505所示的核苷酸序列;

45 239)所述正义链包含如SEQ ID NO:461所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:506所示的核苷酸序列;

240)所述正义链包含如SEQ ID NO:462所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:507所示的核苷酸序列;

241)所述正义链包含如SEQ ID NO:462所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:508所示的核苷酸序列;

242)所述正义链包含如SEQ ID NO:463所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:509所示的核苷酸序列;

243)所述正义链包含如SEQ ID NO:463所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:510所示的核苷酸序列;

244)所述正义链包含如SEQ ID NO:464所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:511所示的核苷酸序列;

245)所述正义链包含如SEQ ID NO:464所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:512所示的核苷酸序列;

246)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:513所示的核苷酸序列;

247)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:514所示的核苷酸序列;

248)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:515所示的核苷酸序列;

249)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:516所示的核苷酸序列;

250)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列;

251)所述正义链包含如SEQ ID NO:319所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列;

252)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:518所示的核苷酸序列;

253)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:519所示的核苷酸序列;

254)所述正义链包含如SEQ ID NO:318所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:520所示的核苷酸序列;

255)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:521所示的核苷酸序列;

256)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:522所示的核苷酸序列;

257)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:523所示的核苷酸序列;

258)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:524所示的核苷酸序列;

259)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:525所示的核苷酸序列;

260)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:526所示的核苷酸序列;

261)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

262)所述正义链包含如SEQ ID NO:321所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

263)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:528所示的核苷酸序列;

5 264)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:529所示的核苷酸序列;

265)所述正义链包含如SEQ ID NO:320所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:530所示的核苷酸序列;

10 266)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:531所示的核苷酸序列;

267)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:532所示的核苷酸序列;

268)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

15 269)所述正义链包含如SEQ ID NO:323所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

270)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:534所示的核苷酸序列;

20 271)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:535所示的核苷酸序列;

272)所述正义链包含如SEQ ID NO:322所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:536所示的核苷酸序列;

273)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

25 274)所述正义链包含如SEQ ID NO:326所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

275)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:538所示的核苷酸序列;

30 276)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:539所示的核苷酸序列;

277)所述正义链包含如SEQ ID NO:325所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:540所示的核苷酸序列;

278)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

35 279)所述正义链包含如SEQ ID NO:330所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

280)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:542所示的核苷酸序列;

40 281)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:543所示的核苷酸序列;

282)所述正义链包含如SEQ ID NO:329所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:544所示的核苷酸序列;

283)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:545所示的核苷酸序列;

45 284)所述正义链包含如SEQ ID NO:333所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID

NO:545所示的核苷酸序列;

285)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:546所示的核苷酸序列;

286)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:547所示的核苷酸序列;

287)所述正义链包含如SEQ ID NO:332所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:548所示的核苷酸序列;

288)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

289)所述正义链包含如SEQ ID NO:335所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

290)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:550所示的核苷酸序列;

291)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:551所示的核苷酸序列;

292)所述正义链包含如SEQ ID NO:334所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:552所示的核苷酸序列;

293)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:553所示的核苷酸序列;

294)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:554所示的核苷酸序列;

295)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:555所示的核苷酸序列;

296)所述正义链包含如SEQ ID NO:336所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:556所示的核苷酸序列;

351)所述正义链包含如SEQ ID NO:449所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:636所示的核苷酸序列;

352)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:637所示的核苷酸序列;

353)所述正义链包含如SEQ ID NO:452所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:638所示的核苷酸序列;

354)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:639所示的核苷酸序列;

355)所述正义链包含如SEQ ID NO:454所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:640所示的核苷酸序列;

356)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:641所示的核苷酸序列;

357)所述正义链包含如SEQ ID NO:457所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:642所示的核苷酸序列;

358)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:643所示的核苷酸序列;

359)所述正义链包含如SEQ ID NO:465所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:644所示的核苷酸序列;

360)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:645所示的核苷酸序列;

361)所述正义链包含如SEQ ID NO:466所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:646所示的核苷酸序列;

362)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:647所示的核苷酸序列;

5 363)所述正义链包含如SEQ ID NO:467所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:648所示的核苷酸序列;

364)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:649所示的核苷酸序列;

10 365)所述正义链包含如SEQ ID NO:468所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:650所示的核苷酸序列;

366)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:651所示的核苷酸序列;

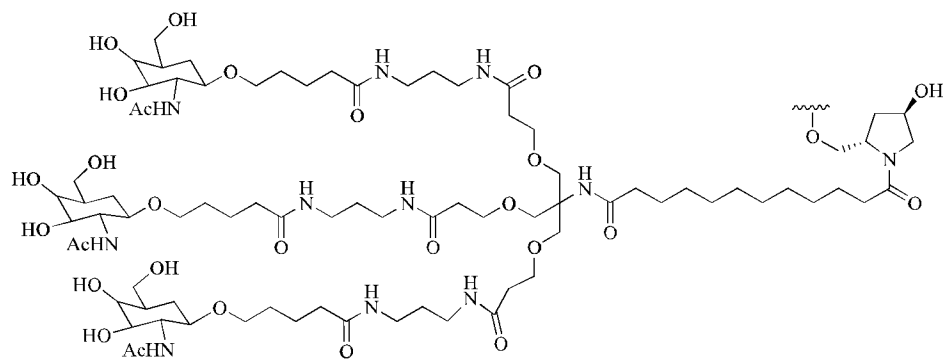
367)所述正义链包含如SEQ ID NO:469所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:652所示的核苷酸序列;

15 368)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:653所示的核苷酸序列;

369)所述正义链包含如SEQ ID NO:470所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:654所示的核苷酸序列。

20 29. 一种双链核糖核酸缀合物,其中,所述双链核糖核酸缀合物包括如权利要求1-14任一项所述的双链核糖核酸,或如权利要求15-28任一项所述的双链核糖核酸修饰物;以及,缀合连接于所述双链核糖核酸或所述双链核糖核酸修饰物的缀合基团。

30. 根据权利要求29所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团具有如下所示结构:



(式 I)。

25 31. 根据权利要求29或30所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团连接于正义链的3'末端。

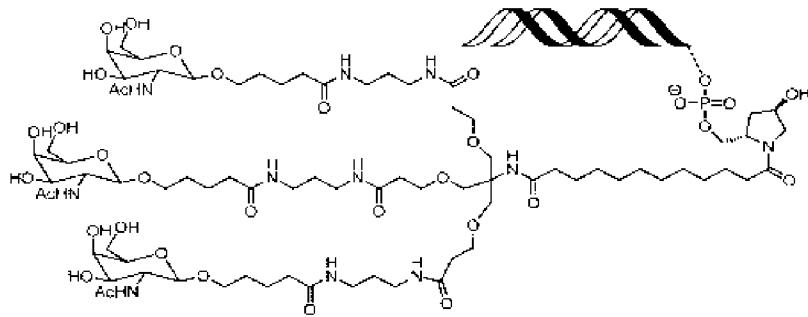
32. 根据权利要求31所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述缀合基团通过磷酸二酯键与正义链的3'末端缀合连接;

30 优选地,所述双链核糖核酸缀合物的正义链与反义链互补形成所述双链核糖核酸缀合物的双链区,且所述正义链的3'末端形成平末端,所述反义链的3'末端具有1-2个延伸出所述双链区的突出的核苷酸;

或者,

所述双链核糖核酸缀合物的正义链与反义链互补形成所述双链核糖核酸缀合物的双链区,且所述正义链的3'末端形成平末端,所述反义链的3'末端形成平末端。

35 33. 根据权利要求29-32任一项所述的双链核糖核酸缀合物,其中,所述双链核糖核酸缀合物具有如下所示结构:



其中，双螺旋结构为双链核糖核酸或双链核糖核酸修饰物。

34. 根据权利要求29-33任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物为siRNA缀合物。

5 35. 根据权利要求29-34任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物是用于抑制HMGB1基因表达的siRNA缀合物。

36. 根据权利要求29-35任一项所述的双链核糖核酸缀合物，其中，所述双链核糖核酸缀合物由表1所示的任意一种siRNA与缀合基团连接形成，或者，所述双链核糖核酸缀合物由表1-1所示的任意一种siRNA与缀合基团连接形成，或者，所述双链核糖核酸缀合物由表2所示的任意一种siRNA修饰物与缀合基团连接形成；

优选地，所述双链核糖核酸缀合物选自如下：

155) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:349所示的核苷酸序列；

156) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:350所示的核苷酸序列；

157) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:359所示的核苷酸序列；

158) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:360所示的核苷酸序列；

20 159) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:368所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:363所示的核苷酸序列；

160) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:351所示的核苷酸序列；

25 161) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:353所示的核苷酸序列；

162) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:356所示的核苷酸序列；

163) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:343所示的核苷酸序列；

30 164) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:373所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:347所示的核苷酸序列；

165) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:358所示的核苷酸序列；

35 166) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:375所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:361所示的核苷酸序列；

297) 所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:517所示的核苷酸序列；

298)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:364所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:518所示的核苷酸序列;

299)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:527所示的核苷酸序列;

5 300)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:365所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:528所示的核苷酸序列;

301)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:549所示的核苷酸序列;

10 302)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:366所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:550所示的核苷酸序列;

303)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:553所示的核苷酸序列;

304)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:367所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:554所示的核苷酸序列;

15 305)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:487所示的核苷酸序列;

306)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:372所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:488所示的核苷酸序列;

20 307)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:533所示的核苷酸序列;

308)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:369所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:534所示的核苷酸序列;

309)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:537所示的核苷酸序列;

25 310)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:370所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:538所示的核苷酸序列;

311)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:541所示的核苷酸序列;

30 312)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:371所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:542所示的核苷酸序列;

313)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:545所示的核苷酸序列;

314)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:374所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:546所示的核苷酸序列;

35 315)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:557所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:472所示的核苷酸序列;

316)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:558所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:475所示的核苷酸序列;

40 317)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:559所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:479所示的核苷酸序列;

370)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:655所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:483所示的核苷酸序列;

371)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:655所示的核苷酸序列,所述反义链包含如SEQ ID NO:484所示的核苷酸序列;

45 372)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:656所示的核苷酸序列,所述反

义链包含如SEQ ID NO:491所示的核苷酸序列；

373)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:656所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:492所示的核苷酸序列；

374)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:657所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:497所示的核苷酸序列；

375)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:657所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:498所示的核苷酸序列；

376)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:658所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:513所示的核苷酸序列；

377)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:658所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:514所示的核苷酸序列；

378)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:659所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:515所示的核苷酸序列；

379)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:659所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:516所示的核苷酸序列；

380)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:660所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:521所示的核苷酸序列；

381)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:660所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:522所示的核苷酸序列；

382)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:661所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:523所示的核苷酸序列；

383)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:661所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:524所示的核苷酸序列；

384)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:662所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:525所示的核苷酸序列；

385)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:662所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:526所示的核苷酸序列；

386)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:663所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:531所示的核苷酸序列；

387)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:663所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:532所示的核苷酸序列；

388)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:557所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:473所示的核苷酸序列；

389)所述连接缀合物基团的正义链包含如SEQ ID NO:558所示的核苷酸序列，所述反义链包含如SEQ ID NO:476所示的核苷酸序列。

37. 一种药物组合物，其中，所述药物组合物包括如下至少一项：如权利要求1-14任一项所述的双链核糖核酸，如权利要求15-28任一项所述的双链核糖核酸修饰物，如权利要求29-36任一项所述的双链核糖核酸缀合物。

38. 根据权利要求37所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接收的载体。

39. 根据权利要求1-14任一项所述的双链核糖核酸，根据权利要求15-28任一项所述的双链核糖核酸修饰物，根据权利要求29-36任一项所述的双链核糖核酸缀合物，或根据权利要求37-38任一项所述的药物组合物在如下至少一项中的用途：

(1)抑制HMGB1基因表达，或制备用于抑制HMGB1基因表达的药物；

(2)用于预防或治疗与HMGB1基因异常表达相关的疾病，或制备用于预防或治疗与

HMGB1基因异常表达相关的疾病的药物；

(3)用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者，或制备用于治疗患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病的受试者的药物。

40. 根据权利要求39所述的用途，其中，所述与HMGB1基因异常表达相关的疾病选自如下疾病组成的组：

非酒精性脂肪性肝炎、脓毒症、关节炎、结肠炎、急性肺损伤、结直肠癌、胃癌、骨髓增生异常综合征、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、动脉粥样硬化以及其他尚未鉴定的相关病症、病理或综合征。

41. 一种用于抑制细胞内HMGB1基因表达的方法，其中，所述方法包括将所述细胞与根据权利要求1-14任一项所述的双链核糖核酸，根据权利要求15-28任一项所述的双链核糖核酸修饰物，根据权利要求29-36任一项所述的双链核糖核酸缀合物，或根据权利要求37-38任一项所述的药物组合物接触。

42. 根据权利要求41所述的方法，其中，所述细胞为体内细胞或体外细胞。

43. 根据权利要求41或42所述的方法，其中，所述细胞在受试者体内。

44. 根据权利要求43所述的方法，其中，所述受试者为哺乳动物，优选为人。

45. 根据权利要求43或44所述的方法，其中，所述受试者具有如下至少一种特性：
体内HMGB1基因异常表达，更具体地为HMGB1基因异常高表达；
患有与HMGB1基因异常表达相关的疾病；
患有将受益于HMGB1基因表达降低的疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/119654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12N 15/113(2010.01)i; A61K 31/713(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 21/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C12N, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, DWPI, USTXT, EPTXT, WOTXT, ENTXT, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATABASE, WEB OF SCIENCE, PUBMED: 双链核糖核酸, 高迁移率族蛋白, HMGB1, dsRNA, siRNA; GenBank+EMBL+中国专利生物序列检索系统: 对 N-ER-FY017001 的序列检索, GenBank+EMBL+China Patent Biological Sequence Search System: search for sequence N-ER-FY017001.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111050776 A (DICERNA PHARMACEUTICALS, INC.) 21 April 2020 (2020-04-21) see claims 1-82, and description, paragraph 79, and table 7	1-14, 37-45 (all in part)
A	CN 111727252 A (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC.) 29 September 2020 (2020-09-29) see claims 1-89, and table 3	1-14, 37-45 (all in part)
A	WO 2020139764 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS, INC.) 02 July 2020 (2020-07-02) see claims 1-67	1-14, 37-45 (all in part)
A	李海涛 等 (LI, Haitao et al.). "miRNA-218-5p 通过 HMGB1 信号通路抑制 RAW264.7 细胞源性泡沫细胞炎症反应 (miRNA-218-5p Inhibits Inflammatory Response via HMGB1 Signaling Pathway in RAW264.7 Cell-derived Foam Cells)" 中国病理生理杂志 (Chinese Journal of Pathophysiology), 25 August 2022 (2022-08-25), pages 1370-1375, see abstract	1-14, 37-45 (all in part)
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 December 2023		Date of mailing of the international search report 05 January 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/119654

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIANG, Shuang et al. "HMGB1 siRNA can Reduce Damage to Retinal Cells Induced by High Glucose In Vitro and In Vivo" <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 15 March 2017 (2017-03-15), pages 783-795, see abstract	1-14, 37-45 (all in part)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/119654

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **39-45**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Some technical solutions of said claims relate to a method for treating diseases, which falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which a search is not required. The search for claims 39-40 is made on the basis of the subject matter of all the claims being expected to be a pharmaceutical use, and the search for claims 41-45 is made on the basis of the subject matter of all the claims being expected to be an in vitro method.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-14 and 37-45 (all in part) relate to an siRNA for inhibiting HMGB1 gene expression, the siRNA being as shown in N-ER-FY017001, and further relates to a pharmaceutical composition of the siRNA and the use thereof.

Inventions 2-296: claims 1-45 (all in part) respectively relate to siRNAs or siRNA modifiers or siRNA conjugates for inhibiting HMGB1 gene expression, the siRNAs or the siRNA modifiers or the siRNA conjugates being respectively 96 siRNAs or siRNA modifiers as shown in sequence number 2 to sequence number 97 in table 9 of the description in sequence, 17 siRNA modifiers as shown from N-ER-FY017066M1 to N-ER-FY017152M3 in table 10 (previous modifiers coinciding with that in table 9), siRNA conjugate example 1 in table 11, 143 siRNAs or siRNA modifiers as shown in sequence number 1 to sequence number 143 in table 12, and 38 siRNA conjugates as shown in sequence number 1 to sequence number 38 in table 13, and further relates to pharmaceutical compositions of the siRNAs or siRNA modifiers or siRNA conjugates and the use thereof.

The same or corresponding technical feature between inventions 1-296 is an siRNA for inhibiting HMGB1 gene expression. The prior art, for example, D1 (CN 111050776 A, publication date: 21 April 2020, see claims 1-82, and description, paragraph 79) discloses a double-stranded ribonucleic acid for inhibiting HMGB1 gene expression and a modified or conjugated double-stranded ribonucleic acid, such as an siRNA. Therefore, the siRNA for inhibiting HMGB1 gene expression does not constitute a special technical feature contributing to the prior art; thus, inventions 1-296 do not have a same or corresponding special technical feature contributing to the prior art, and therefore do not comply with PCT Rule 13.1 and 13.2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/119654

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **claims 1-14 and 37-45 (all in part), which relate to an siRNA for inhibiting HMGB1 gene expression, the siRNA being as shown in N-ER-FY017001, and further relates to a pharmaceutical composition of the siRNA and the use thereof.**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/119654

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111050776	A	21 April 2020	AU	2018294415	A1	16 January 2020
				IL	271680	A	27 February 2020
				IL	271680	B	01 September 2022
				IL	295086	A	01 September 2022
				CA	3068630	A1	03 January 2019
				EP	3645013	A1	06 May 2020
				EP	3645013	A4	21 July 2021
				US	2020297754	A1	24 September 2020
				US	11478501	B2	25 October 2022
				WO	2019006375	A1	03 January 2019
				KR	20200023427	A	04 March 2020
				US	2019000870	A1	03 January 2019
				US	10675295	B2	09 June 2020
				JP	2020529197	A	08 October 2020
				MX	2020000154	A	22 July 2020
CN	111727252	A	29 September 2020	WO	2019126097	A1	27 June 2019
				WO	2019126097	A8	03 October 2019
				EA	202091520	A1	05 October 2020
				MX	2020006012	A	14 September 2020
				CA	3086343	A1	27 June 2019
				IL	275249	A	30 July 2020
				JP	2021508491	A	11 March 2021
				US	2020308588	A1	01 October 2020
				BR	112020012088	A2	17 November 2020
				ZA	202003954	B	21 December 2022
				KR	20200110655	A	24 September 2020
				AU	2018388484	A1	30 July 2020
				EP	3728593	A1	28 October 2020
WO	2020139764	A1	02 July 2020	CL	2021001718	A1	18 February 2022
				SG	11202106857	VA	29 July 2021
				CA	3124664	A1	02 July 2020
				BR	112021012516	A2	14 September 2021
				EP	3883581	A1	29 September 2021
				EP	3883581	A4	29 March 2023
				JP	2022517742	A	10 March 2022
				IL	284327	A	31 August 2021
				MX	2021007855	A	26 October 2021
				AU	2019417585	A1	08 July 2021
				KR	20210126004	A	19 October 2021
				US	2022072024	A1	10 March 2022

A. 主题的分类

C12N 15/113(2010.01)i; A61K 31/713(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 13/00(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 21/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C12N, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT, DWPI, USTXT, EPTXT, WOTXT, ENTXT, CNKI, 万方数据库, WEB OF SCIENCE, PUBMED; 双链核糖核酸, 高迁移率族蛋白, HMGB1, dsRNA, siRNA; GenBank+EMBL+中国专利生物序列检索系统: 对N-ER-FY017001的序列检索。

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 111050776 A (迪克纳制药公司) 2020年4月21日 (2020 - 04 - 21) 参见权利要求1-82、说明书第79段和表7	1-14、37-45 (均为部分)
A	CN 111727252 A (阿尔尼拉姆医药品有限公司) 2020年9月29日 (2020 - 09 - 29) 参见权利要求1-89和表3	1-14、37-45 (均为部分)
A	WO 2020139764 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC) 2020年7月2日 (2020 - 07 - 02) 参见权利要求1-67	1-14、37-45 (均为部分)
A	李海涛 等. "miRNA-218-5p 通过 HMGB1 信号通路抑制 RAW264.7 细胞源性泡沫细胞炎症反应" 中国病理生理杂志, 2022年8月25日 (2022 - 08 - 25), 第1370-1375页, 参见摘要	1-14、37-45 (均为部分)

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年12月27日

国际检索报告邮寄日期

2024年1月5日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

吴汀晨

电话号码 (+86) 010-62089319

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	Shuang Jiang 等. "HMGB1 siRNA can reduce damage to retinal cells induced by high glucose in vitro and in vivo" Drug Design, Development and Therapy, 2017年3月15日 (2017 - 03 - 15), 第783-795页，参见摘要	1-14、37-45 (均为部分)

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
- b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：39-45
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
其部分技术方案涉及疾病的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。对权利要求39-40的检索是基于将其全部预期为制药用途做出的，对权利要求41-45的检索是基于将其全部预期为体外方法做出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

发明1：权利要求1-14、37-45（均为部分），涉及抑制HMGB1基因表达的siRNA，该siRNA如N-ER-FY 017001所示，还涉及该siRNA的药物组合物以及用途；

发明2-296：权利要求1-45（均为部分），分别涉及抑制HMGB1基因表达的siRNA或siRNA修饰物或siRNA缀合物，该siRNA或siRNA修饰物或siRNA缀合物分别为依次如说明书表9中的序号2至序号97所示的96个siRNA或siRNA修饰物、表10中的从N-ER-FY017066M1开始至N-ER-FY017152M3的17个siRNA修饰物（前面的修饰物与表9重合）、表11中的1个siRNA缀合物实例1、表12中的序号1至序号143所示的143个siRNA或siRNA修饰物、表13中的序号1至序号38所示的38个siRNA缀合物，还涉及该siRNA或siRNA修饰物或siRNA缀合物的药物组合物以及它们的用途。

上述发明1-296之间的相同或相应的技术特征为抑制HMGB1基因表达的siRNA，由于现有技术中如D1（CN 111050776 A，公开日：2020年4月21日，参见权利要求1-82和说明书第79段）分别公开了抑制HMGB1基因表达的双链核糖核酸和经修饰或缀合的双链核糖核酸如siRNA。因此，抑制HMGB1基因表达的siRNA不构成对现有技术作出贡献的特定技术特征，上述发明1-296之间不具有相同或相应的对现有技术作出贡献的特定技术特征，因此不符合PCT 细则13.1和13.2的规定。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

1.

☐

由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2.

☐

由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3.

☐

由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4.

☒

申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1-14、37-45（均为部分），涉及抑制HMGB1基因表达的siRNA，该siRNA如N-ER-FY017001所示，还涉及该siRNA的药物组合物以及用途。

对异议的意见

☐

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/119654

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111050776	A	2020年4月21日	AU	2018294415	A1	2020年1月16日
				IL	271680	A	2020年2月27日
				IL	271680	B	2022年9月1日
				IL	295086	A	2022年9月1日
				CA	3068630	A1	2019年1月3日
				EP	3645013	A1	2020年5月6日
				EP	3645013	A4	2021年7月21日
				US	2020297754	A1	2020年9月24日
				US	11478501	B2	2022年10月25日
				WO	2019006375	A1	2019年1月3日
				KR	20200023427	A	2020年3月4日
				US	2019000870	A1	2019年1月3日
				US	10675295	B2	2020年6月9日
				JP	2020529197	A	2020年10月8日
				MX	2020000154	A	2020年7月22日
CN	111727252	A	2020年9月29日	WO	2019126097	A1	2019年6月27日
				WO	2019126097	A8	2019年10月3日
				EA	202091520	A1	2020年10月5日
				MX	2020006012	A	2020年9月14日
				CA	3086343	A1	2019年6月27日
				IL	275249	A	2020年7月30日
				JP	2021508491	A	2021年3月11日
				US	2020308588	A1	2020年10月1日
				BR	112020012088	A2	2020年11月17日
				ZA	202003954	B	2022年12月21日
				KR	20200110655	A	2020年9月24日
				AU	2018388484	A1	2020年7月30日
WO	2020139764	A1	2020年7月2日	EP	3728593	A1	2020年10月28日
				CL	2021001718	A1	2022年2月18日
				SG	11202106857	VA	2021年7月29日
				CA	3124664	A1	2020年7月2日
				BR	112021012516	A2	2021年9月14日
				EP	3883581	A1	2021年9月29日
				EP	3883581	A4	2023年3月29日
				JP	2022517742	A	2022年3月10日
				IL	284327	A	2021年8月31日
				MX	2021007855	A	2021年10月26日
				AU	2019417585	A1	2021年7月8日
				KR	20210126004	A	2021年10月19日
				US	2022072024	A1	2022年3月10日