



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101815521 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200880110087. 0

(22) 申请日 2008. 09. 04

(30) 优先权数据

60/997, 576 2007. 10. 03 US

61/000, 664 2007. 10. 25 US

61/003, 535 2007. 11. 15 US

61/010, 040 2008. 01. 04 US

61/128, 519 2008. 05. 22 US

61/134, 638 2008. 07. 10 US

61/189, 035 2008. 08. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 04. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2008/001197 2008. 09. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/044392 EN 2009. 04. 09

(73) 专利权人 夸克制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 埃莱娜·范斯坦 侯赛因·阿依古恩

R·斯卡里特 夏甲·卡林斯基

伊戈·迈特 詹姆士·麦克斯威根

列昂尼德·拜格尔曼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 陶贻丰 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/7088(2006. 01)

C07H 21/02(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007091269 A2, 2007. 08. 16, 说明书全文.

W0 2005110464 A2, 2005. 11. 24, 说明书全文.

US 20070039072 A1, 2007. 02. 15, 说明书全文.

审查员 陈红霞

权利要求书2页 说明书76页 附图73页

(54) 发明名称

新 siRNA 结构

(57) 摘要

本发明涉及具有新序列和结构基序的 siRNA 化合物,所述 siRNA 化合物下调特定人类基因的表达。本发明还涉及包含此类化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还提供了治疗和 / 或预防与所述基因相关的各种疾病或病症和 / 或与此类疾病或病症相关的症状的发病率或严重程度的方法,所述方法包括给需要治疗此类疾病或病症和 / 或症状的受试者施用治疗有效剂量的该化合物或所述药物组合物从而治疗受试者。

1. 一种双链 siRNA 化合物, 该化合物具有如下所列的结构 (IX) :

(IX) 5' (N)_x-Z 3' (反义链)

3' Z'-(N')_y-z'' 5' (有义链)

其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

其中 (N)_x 包含修饰的和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸在其糖基上具有 2'-O- 甲基, 其中在 (N)_x 的 3' 末端的 N 是修饰的核糖核苷酸, 其中 (N)_x 包含从 3' 末端开始的至少 5 个交替的修饰的核糖核苷酸和共计至少 9 个修饰的核糖核苷酸, 并且每个剩余的 N 是未修饰的核糖核苷酸 ;

其中在 (N')_y 中通过 2'-5' 核苷酸间磷酸键与相邻核苷酸连接的核苷酸存在于位置 17 和 18 ; 或位置 17、18 和 19 ;

其中 Z 和 Z' 可存在或不存在, 但是如果存在, 则独立地是共价连接到其所存在的链的 3' 末端的 1-5 个连续核苷酸 ;

其中 z'' 可存在或不存在, 但是如果存在, 则是共价连接到 (N')_y 的 5' 末端的加帽部分, 所述加帽部分选自由下列组成的组 : 脱碱基核糖部分、脱碱基脱氧核糖部分、和反向脱碱基核糖部分、反向脱碱基脱氧核糖部分、C6- 氨基 -Pi 和镜像核苷酸 ;

其中所述镜像核苷酸是具有与天然生成的核苷酸相反的手性的核苷酸类似物并且所述镜像核苷酸选自由 L-DNA 和 L-RNA 组成的组 ;

其中 x = y = 19 ;

其中 (N)_x 的序列具有大于 70% 的与 (N')_y 的序列的互补性 ; 并且其中 (N')_y 的序列与人类靶基因编码的 mRNA 的序列是大于 70% 相同的 ; 并且

其中所述有义链和所述反义链的序列选自由下列对组成的组 :

A. 5' GCCACUUA AUGUAUGUUAC3' (有义链 ; EQ ID NO: 235)

5' GUAACAUACA UUAAGUGGC3' (反义链 ; EQ ID NO: 236)

B. 5' CGGAUGAUGAGCACACAA3' (有义链 ; SEQ ID NO: 13729)

5' UUGUGUGCUC AUCAUCCG3' (反义链 ; SEQ ID NO: 13932)

C. 5' GAAGGAUCUUCGGAUGAU3' (有义链 ; SEQ ID NO: 13750)

5' AUCAUCCGAAGA UCCUUC3' (反义链 ; SEQ ID NO: 13953)

D. 5' CUACAGAACAAACCAAAAA3' (有义链 ; SEQ ID NO: 2210)

5' UUUUUGGUUUGUUCUGUAG3' (反义链 ; SEQ ID NO: 2710)

E. 5' UCCCGUUUGUAGAUGACAA3' (有义链)

5' UUGUCAUCUACAAACGGA3' (反义链) ;

F. 5' GCCAGAAUGUGGAACUCCU3' (有义链 ; SEQ ID NO: 139)

5' AGGAGUCCACAUUCUGGC3' (反义链 ; SEQ ID NO: 140)。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述 (N')_y 的序列与靶基因编码的 mRNA 的序列是相同的。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 (N)_x 包含 9 个交替的修饰的核糖核苷酸。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中 (N)_x 包含在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 处的 2'-O- 甲基糖基修饰的核糖核苷酸。

5. 根据权利要求 3 所述的化合物,其中 (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 处的 2'-O- 甲基糖基修饰的核糖核苷酸。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中存在 z''。
7. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 z'' 不存在。
8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 或 Z' 中的至少一个存在。
9. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 和 Z' 均不存在。
10. 一种药物组合物,该药物组合物包含根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

新 siRNA 结构

[0001] 贯穿本申请引用了各种专利和科学出版物。这些出版物的公开内容以其整体在此通过引用并入本申请,以更完整地描述本发明所属领域的现有技术。

发明领域

[0002] 本发明涉及新化合物、包含该化合物的药物组合物以及使用其抑制某些哺乳动物基因包括 TP53BP2、LRDD、CYBA、CASP2、NOX3、HRK、RAC1、RHOA 和 DUOX1 的方法。所述化合物和组合物因此在治疗其中基因表达具有不良后果的疾病或病症和 / 或与该疾病或病症相关的症状的受试者时是有用的。在具体实施方案中,本发明提供包含该化合物的组合物及其使用方法。本发明还提供在制备化学修饰的 siRNA 寡核苷酸中有用的新结构基序、包含它的组合物及其使用方法。

[0003] 发明背景

[0004] siRNA 和 RNA 干扰

[0005] RNA 干扰 (RNAi) 是涉及双链 (ds)RNA- 依赖的基因特异性转录后沉默的现象。由于存在响应于长链 dsRNA 分子激活的主动的、非特异性抗病毒防御机制,研究该现象和实验性操作哺乳动物细胞的最初尝试均以失败告终 (Gil 等人 Apoptosis, 2000. 5 :107-114)。随后发现 21 个核苷酸 RNA 的合成双链体可在哺乳动物细胞中介导基因特异性 RNAi,而不刺激通用抗病毒防御机制。(参见 Elbashir 等人 Nature 2001, 411 :494-498 和 Caplen 等人 PNAS USA 2001, 98 :9742-9747)。因此,小干扰 RNA (siRNA) 已成为尝试理解基因功能的有力工具。

[0006] RNA 干扰 (RNAi) 在哺乳动物中是由小干扰 RNA (siRNA) (Fire 等人 Nature 1998, 391 :806) 或微小 RNA (miRNA) (Ambros, Nature 2004, 431 (7006) :350-355; Bartel, Cell 2004, 116 (2) :281-97) 介导的。在植物中相应的过程通常称为特异性转录后基因沉默 (PTGS) 或 RNA 沉默,并在真菌中也可称为压抑 (quelling)。

[0007] siRNA 是下调或沉默 (阻止) 其内源性 (细胞内) 对应物 (counterpart) 的基因 / mRNA 表达的双链 RNA 或修饰的 RNA 分子。RNA 干扰的机制在下文详述。

[0008] 若干研究显示 siRNA 疗法在哺乳动物和人类二者中都是有效的。Bitko 等人表明当鼻内施用,针对呼吸道合胞病毒 (RSV) 核壳体 N 基因的特异性 siRNA 分子有效治疗小鼠 (Nat. Med. 2005, 11 (1) :50-55)。讨论 siRNA 疗法的近期综述是可获得的 (Barik 等人 J. Mol. Med 2005, 83 :764-773; Dallas 和 Vlassov, Med. Sci. Monitor 2006, 12 (4) : RA67-74; Chakraborty, Current Drug Targets 2007, 8 (3) :469-82; Dykxhoorn 等人 Gene Therapy 2006. 13 :541-552)。

[0009] Mucke (IDrugs 2007 10 (1) :37-41) 发表了目前疗法用于治疗眼部疾病例如年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和青光眼的综述,包括针对各种靶的 siRNA。

[0010] siRNA 结构

[0011] 与已知基因对应的 siRNA 的选择和合成已经被广泛报道;(参见例如 Ui-Tei 等人 J Biomed Biotech. 2006 ;2006 :65052; Chalk 等人 BBRC. 2004, 319 (1) :264-74; Sioud

和 Leirdal, Met. Mol Biol. ;2004, 252 :457-69 ;Levenkova 等人 Bioinform. 2004, 20 (3) : 430-2 ;Ui-Tei 等人 NAR. 2004, 32 (3) :936-48)。

[0012] 修饰的 siRNA 的利用和制备的实例, 参考例如, Braasch 等人 Biochem. 2003, 42(26) :7967-75, Chiu 等人 RNA, 2003, 9(9) :1034-48 ;PCT 公布 W02004/015107(atugen AG) 和 W0 02/44321(Tuschl 等人)。美国专利号 5, 898, 031 和 6, 107, 094, 教导了化学合成低聚物。美国专利公布号 2005/0080246 和 2005/0042647 分别涉及具有交替基序的低聚化合物和具有化学修饰的核苷间键合的 dsRNA 化合物。

[0013] 其他修饰已经公开。结果表明 5' - 磷酸部分的并入增强 siRNA 在果蝇胚胎中的活性 (Boutla 等人 Curr. Biol. 2001, 11 :1776-1780) 和是人类 HeLa 细胞中 siRNA 功能所必需的 (Schwarz 等人 Mol. Cell, 2002, 10 :537-48)。Amarzguioui 等人 (NAR, 2003, 31(2) : 589-95) 显示 siRNA 活性取决于 2' -O- 甲基修饰的位置。Holen 等人 (NAR. 2003, 31(9) : 2401-07) 报道了具有少数 2' -O- 甲基修饰核苷的 siRNA 与野生型相比产生高活性, 但随着 2' -O- 甲基修饰的核苷数量的增加其活性降低。Chiu 和 Rana (RNA. 2003, 9 :1034-48) 教导了相对于未修饰的 siRNA, 在有义链或反义链 (完全修饰链) 中并入 2' -O- 甲基修饰核苷的 siRNA 活性严重降低。据报道在反义链 5' - 末端放置 2' -O 甲基将严重限制其活性, 而在反义链 3' - 末端和有义链的两个末端的放置则是耐受的 (Czauderna 等人 NAR. 2003, 31(11) :2705-16 ;W02004/015107)。本发明提供的分子的优势在于其无毒性 and 可用于制备用于治疗各种疾病的药物组合物。

[0014] 促凋亡基因

[0015] 促凋亡基因通常定义为在凋亡性细胞死亡中起作用的基因。本发明中有用的促凋亡基因的非限制性列表如下: 肿瘤蛋白 p53 结合蛋白 2 (TP53BP2) ;含有富含亮氨酸重复序列和死亡结构域 (leucine-rich repeats and death domain containing, LRDD) ;细胞色素 b-245, α 多肽 (CYBA, p22phox) ;激活转录因子 3 (ATF3) ;半胱天冬酶 2, 凋亡相关半胱氨酸蛋白酶 (CASP2) ;NADPH 氧化酶 3 (NOX3) ;harakiri, BCL2 相互作用蛋白 (HRK, BID3) ;补体成分 1, q 子成分结合蛋白 (C1QBP) ;BCL2/ 腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3 (BNIP3) ;丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8, JNK1) ;丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14, p38) ;ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (Rho 家族小 GTP 结合蛋白 RAC1) ;糖原合酶激酶 3 β (GSK3B) ;嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道 7 (P2RX7) ;瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 M, 成员 2 (TRPM2) ;聚 (ADP- 核糖) 糖原水解酶 (poly (ADP-ribose) glycohydrolase, PARG) ;CD38 分子 (CD38) ;STEAP 家族成员 4 (STEAP4) ;骨形态发生蛋白 2 (BMP2) ;间隙连接蛋白, α 1, 43kDa (连接蛋白 43, GJA1) ;TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白 (TYROBP) ;结缔组织生长因子 (CTGF) ;分泌磷蛋白 1 (骨桥蛋白, SPP1) ;ras 同源物基因家族, 成员 A (RHOA) 和双氧化酶 1 (DUOX1)。

[0016] 转让给本发明受让人的 PCT 专利申请号 PCT/IL2007/001278 (PCT 公布号 W0 2008/050329) 和美国序列号 11/978, 089 涉及上述基因的抑制剂, 并通过引用以其整体并入。

[0017] 听力损失

[0018] 化学诱导的耳毒性

[0019] 各种治疗药物对听细胞和螺旋神经节神经元的耳毒性效应经常是限制它们治疗有用性的因素。常用的耳毒性药物包括广泛使用的化疗药物顺铂及其类似物、氨基糖苷类

抗生素如庆大霉素、奎宁及其类似物、水杨酸及其类似物和环利尿剂 (loop-diuretics)。

[0020] 例如, 已知抗细菌氨基糖苷类如庆大霉素、链霉素、卡那霉素、妥布霉素等有严重的毒性副作用, 特别是耳毒性和肾毒性, 这降低了它们作为治疗剂的价值 (参见 Goodman 和 Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (治疗剂的药理学基础), 第 6 版, A. Goodman Gilman 等人编辑; Macmillan Publishing Co., Inc., 1980. New York, 第 1169-71 页)。因此, 耳毒性是公认的抗生素施用的剂量限制性副作用。研究表明, 每天接受 1 克超过 1 周后, 4-15% 患者发展可测量的听力损失, 如果继续治疗, 则逐渐恶化并可能导致永久性耳聋。

[0021] 耳毒性也是顺铂的严重的剂量限制性副作用, 顺铂是已证明对各种人类癌症包括睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌有效的铂配合物。已显示顺铂 (Platinol®) 损害听觉系统和前庭系统。水杨酸类, 例如阿斯匹林, 由于其抗炎、镇痛、解热和抗血栓效应而成为最常用的治疗药物。不幸的是, 它们也有耳毒性的副作用, 并可导致耳鸣 (“耳中鸣响”) 和暂时性听力损失。此外, 如果长期高剂量使用该药物, 可出现慢性的和不可逆转的听力损伤。

[0022] 不限于理论, 顺铂药物和其他潜在的耳毒性药物通过内耳组织中细胞凋亡诱导耳毒性效应, 尤其是内耳毛细胞 (Zhang 等人 *Neuroscience* 2003, 120(1):191-205; Wang 等人 2003, *J. Neuroscience*, 23(24):8596-8607)。长期高剂量使用耳毒性药物会导致持久性和不可逆转的听力损伤。哺乳动物的听毛细胞的只在胚胎发育时产生并如果在出生后损失则不可再生。因此, 毛细胞的损失将导致完全的和不可逆转的耳聋。

[0023] 不幸的是, 目前没有有效治疗耳蜗使耳聋好转的疗法。因此, 防止听毛细胞死亡的有效治疗会有很大的治疗价值。转让给本发明申请人的美国序列号 11/655,610 涉及治疗受试者听力损伤的方法, 所述方法包括给受试者施用包含有效量 p53 多核苷酸抑制剂和任选地促凋亡基因抑制剂的组合物。

[0024] 老年性耳聋

[0025] 另一种类型的听力损失是老年性耳聋, 它是老年人逐渐发生的听力损失。约 30-35% 年龄介于 65-75 岁之间的成年人和 40-50% 年龄在 75 岁和以上的人经历听力损失。因此, 存在对预防、降低或治疗牵涉内耳组织特别是内耳毛细胞的内耳疾患和听力损伤的发病率和 / 或严重程度措施的需要。

[0026] 声损伤

[0027] 声损伤是长期暴露于高噪音所导致的听力损失类型。不希望限于理论, 暴露于高噪音导致耳蜗上的毛细胞敏感性降低。对于更加严重的暴露, 损伤可从相邻支持细胞的损失发展到柯替器 (organ of Corti) 的完全破坏。感觉细胞死亡可导致渐进性沃勒变性 (Wallerian degeneration) 和初级听神经纤维的损失。

[0028] 因此, 存在对预防、降低或治疗化学毒性导致的疾病或疾患包括内耳疾患及听力损伤、肾损害 (肾毒性) 和神经损伤 (神经毒性) 的发病率和 / 或严重程度措施的需要。

[0029] 急性肾功能衰竭

[0030] 急性肾功能衰竭 (ARF) 是特征为在数天内发生肾功能的快速恶化的临床综合征。ARF 的主要特征是肾小球滤过率 (GFR) 突然下降, 导致含氮废物 (尿素、肌酐) 滞留。在世界范围内, 每年每 1 百万人中约 170-200 人发生严重的 ARF。现今, 还没有对确定的 ARF 的特异疗法。已发现一些药物在动物模型中改善毒性和缺血性实验性 ARF, 如降低的血清肌酐

水平,减少的组织学损害和更快恢复肾功能所表现的。这些药物包括抗氧化剂、钙通道阻滞剂、利尿剂、血管活性物质、生长因子、抗炎剂等。然而,当这些药物进行临床试验时则表现出没有益处,并且未批准其治疗 ARF 有用。

[0031] 大多数住院的 ARF 患者中,ARF 是由急性肾小管坏死 (ATN) 引起的,性肾小管坏死由缺血和 / 或肾毒性损害引起。肾灌注不足是由低血容量休克、心源性休克和感染性休克,由施用血管收缩药物或肾损伤造成的。肾毒素包括外源性毒素如造影剂和氨基糖苷类以及内源性毒素如肌红蛋白。最近的研究表明,肾组织细胞凋亡在大多数人类 ARF 病例中是突出的。凋亡性细胞死亡的主要位点是远端肾单位。在缺血性损伤的初始阶段,肌动蛋白细胞骨架的完整性丧失导致上皮扁平,和刷状缘丧失,焦点细胞接触丧失,以及随后细胞从深层基底脱离。已经建议,凋亡性肾小管细胞死亡可能比坏死性细胞死亡更多地预测功能变化 (Komarov 等人 1999, Science. 285(5434) :1733-7 ;Supavekin 等人 2003, Kidney Int. 63(5) :1714-24)。综上所述,目前还没有预防和 / 或治疗急性肾功能衰竭的理想治疗模式,而且显然需要为此研发新化合物。

[0032] 肾移植

[0033] 移植物功能延迟

[0034] 移植物功能延迟 (Delayed graft function, DGF) 是肾移植中手术后早期最常见的并发症,并且导致不理想的移植结果 (Moreso 等人 Nephrol.Dial. Transplant. 1999. 14(4) :930-35)。虽然移植物功能延迟的发生率和定义在移植中心之间不同,但结果是不变的并包括延长的住院、其他侵入性程序以及对患者和医疗保健系统的额外成本。

[0035] 急性移植排斥反应

[0036] 急性移植排斥反应可分为三类,取决于移植物破坏 (graft destruction) 的发作。超急性排斥是应用于极早期移植物破坏通常在最初的 48 小时内的术语。急性排斥反应在移植后几天到几个月或甚至几年发作,并可涉及体液和 / 或细胞的机制。慢性排斥反应与慢性同种异体免疫反应有关。

[0037] 青光眼

[0038] 青光眼是世界上引起失明的主要原因之一。它影响了全世界大约 6680 万人。每年至少有 12,000 美国人因这种疾病所致盲 (Kahn 和 Milton, Am JEpidemiol. 1980, 111(6) : 769-76)。青光眼的特征是视神经头部的轴突变性,主要是由于升高的眼压 (IOP)。原发性开角型青光眼 (POAG) 是青光眼最常见的形式之一,由于小梁网 (TM) 中房水外流的阻力增加,造成 IOP 升高和最终的视神经损伤。Mucke (IDrugs 2007, 10(1) :37-41) 综述了目前的疗法,包括用于治疗眼部疾病例如年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和青光眼的针对各种靶的 siRNA。

[0039] 急性呼吸窘迫综合征

[0040] 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),也称为呼吸窘迫综合征 (RDS) 或成人呼吸窘迫综合征 (相对于婴儿呼吸窘迫综合征, IRDS) 是对各种形式肺损伤的严重反应。其为造成增加通透性的肺水肿的最严重的疾患。

[0041] ARDS 是各种直接和间接损害引起的严重肺部疾病。其特征是肺实质炎症,该肺实质炎症导致气体交换受损与伴随的炎症介质的全身释放,所述炎症介质引起炎症、缺氧,并

经常导致多器官功能衰竭。这种情况会危及生命而且往往致命的,通常需要机械通气并进入加护病房。急性呼吸窘迫综合征不太严重的形式称为急性肺损伤 (ALI)。

[0042] 器官移植后缺血再灌注损伤

[0043] 缺血再灌注损伤 (IRI) 是器官同种异体移植接受者死亡的主要原因之一。重大 IRI 发生在从死亡捐赠者的每个器官移植病例和在从活体捐赠者的一些器官移植病例。它导致急性排斥反应增加和长期同种异体移植功能损害。肺移植是终末期肺部疾病病人的唯一最终治疗 (definitive therapy), 在所有固体同种异体移植接受者中存活率差。

[0044] 急性肺移植排斥反应

[0045] 急性同种异体移植排斥反应仍然是肺移植中严重的问题, 尽管免疫抑制药物有所进展。缺血再灌注 (I/R) 损伤和缺氧损伤可造成排斥反应和最终早期发病和死亡。

[0046] 脊髓损伤

[0047] 脊髓损伤, 是导致感觉和 / 或运动丧失的脊髓障碍, 也称为脊髓病。两种最常见的类型是创伤引起的脊髓损伤和疾病引起的脊髓损伤。创伤常常是由车祸、跌倒、枪击、潜水事故等引起的。可影响脊髓的疾病包括脊髓灰质炎、脊柱裂、肿瘤、弗里德赖希共济失调 (Friedreich's ataxia)。

[0048] 压疮

[0049] 压疮 (Pressure sore), 通常称为褥疮或压迫性溃疡, 为损坏的皮肤和组织部位。随着长期受压, 可发展组织缺血, 造成间质组织中代谢废物的积累, 造成缺氧和细胞死亡。这种压力引起的缺血还导致过度组织缺氧, 进一步促使细菌繁殖和组织破坏。

[0050] 年龄相关性黄斑变性

[0051] 超过 65 岁的美国人中最佳矫正视力下降的最常见的原因是称为年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的视网膜疾患。受 AMD 影响的眼部区域是黄斑区, 为视网膜中心的一个小区域, 主要是感光细胞组成。随着 AMD 的进展, 该病的特征是尖锐的中央视力的丧失。所谓的“干性”AMD 占 AMD 患者的约 85-90% 并涉及由于细胞的整体萎缩所致的眼色素分布改变、光感受器损失和视网膜功能减弱。“湿性”AMD 涉及异常脉络膜血管增殖导致视网膜下空间形成凝块或伤痕。因此, “湿性”AMD 的发作是由于神经视网膜下方异常脉络膜新生血管网络的形成 (脉络膜新生血管形成, CNV)。新形成的血管过度泄漏, 导致视网膜下积液和血液积聚导致视敏度损失。最终, 随着包括脉络膜和视网膜的大盘状疤痕的形成, 有关区域功能性视网膜完全丧失。干性 AMD 患者可以维持质量下降的视力, 而湿性 AMD 常常导致失明 (Hamdi 和 Kenney, Frontiers in Bioscience, e305-314, May2003)。

[0052] 糖尿病性视网膜病

[0053] 糖尿病性视网膜病变 (DR) 被认为是表现过度的毛细血管通透性、血管闭合和新血管增殖的视网膜血管病。DR 以两个阶段发生: 非增殖阶段和增殖阶段。在非增殖阶段该疾病的特征是视网膜毛细血管周细胞丧失、基底膜增厚和微动脉瘤的发展、圆点状和污点状出血和硬性渗出物。在增殖阶段该疾病的特征是大量新生血管发生、血管侵入到玻璃体、出血和纤维化随后的视网膜牵引, 视网膜牵引导致视力严重损伤。转让给本发明的受让人的美国专利号 6740738 和相关专利和申请涉及抑制 RTP801 基因和蛋白质用于治疗视网膜病变以及其他病变的方法。

[0054] 口腔粘膜炎

[0055] 口腔黏膜炎,也称为口腔炎,是化学治疗和放射线疗法常见和衰弱副作用,其表现为红斑和口腔和咽喉溃疡性病变部位疼痛。口腔粘膜炎患者日常活动如吃饭、喝水、吞咽和说话都可能困难或难以做到。姑息性疗法包括施用止痛药和局部清洗。

[0056] 干眼综合征

[0057] 干眼综合征是由于润滑眼睛的泪膜减少所致的常见问题。大多数干眼病患者会有不适感,和没有视力损失;尽管在严重的情况下,角膜可能受到损伤或感染。润湿滴液(人工眼泪)可用于治疗干眼综合征,润滑膏可用于更严重的情况。

[0058] 缺血性眼病

[0059] 缺血性视神经病变(ION)包括各种视神经缺血产生的疾病。根据定义,ION定义为眼前病变如果存在急性视神经盘水肿,表明最接近眼球的一部分视神经梗死。缺血性视神经病变也可是眼后,位于眼球的背后几厘米。缺血性视神经病变通常只发生在60岁以上的人。多数病例是非动脉炎性和可归因于视神经灌注动脉粥样硬化、糖尿病或高血压的影响。颞动脉炎导致约有5%的病例(动脉性ION)。

[0060] 症状和体征是突然、部分或完全丧失视力,伴随着视盘肿胀,而且往往出血。视野缺损可能表现为丧失一半的横向划分视野或有中央或中心外(环绕生理盲点)盲点。视力下降紧接着视盘苍白。更有效治疗上述疾病和病症的疗法,将有很大的治疗价值。

[0061] 发明概述

[0062] 本发明提供新 TP53BP2、LRDD、CYBA、CASP2、NOX3、HRK、RAC1、RHOA 和 DUOX1 siRNA,以及新的化学和/或结构修饰的 siRNA 化合物,以抑制一般基因表达和特别是哺乳动物基因 TP53BP2、LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、NOX3、HRK、CIQBP、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP、CTGF、SPP1、RHOA 和 DUOX1 的表达。(关于基因的详情参见以下表 A)。

[0063] 进一步提供具有有利性质并可应用于任何靶序列的 siRNA,特别是在此公开的 siRNA 寡核苷酸,的新双链寡核苷酸结构。本发明所公开的化学修饰的 siRNA 基序在制备用于 RNA 干扰(RNAi)的稳定和活性化合物中是有用的。

[0064] 本发明还提供包括一种或多种所述寡核苷酸的药物组合物。本发明进一步涉及在需要其的受试者中治疗或预防疾病或病症的发病率或严重程度的方法,其中所述疾病或病症和/或与之相关的症状与靶基因的表达相关。在一些实施方案中所述疾病或病症选自听力损失,急性肾功能衰竭(ARF),青光眼,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及其他急性肺和呼吸损伤,肺移植后缺血再灌注损伤,眼缺血病症,器官移植包括肺、肝脏、心脏、胰腺和肾脏移植,肾毒性和神经毒性,脊髓损伤,压疮,年龄相关性黄斑变性(AMD),干眼综合征,口腔黏膜炎,缺血性眼神经病变(ION)和慢性阻塞性肺病(COPD)组成的组。该方法涉及给需要所述治疗的哺乳动物施用预防或治疗有效量的一种或多种所述化合物,其抑制或降低至少一种所述基因的表达或活性。

[0065] 因此,本发明一方面提供新寡核苷酸序列用于抑制选自 LRDD、CYBA、CASP2、NOX3、HRK、RAC1、RHOA 和 DUOX1 的基因,所述基因的 mRNA 多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS:1-2、3-5、6、10-11、12、13、24-26、46 和 47-48 所示。表 D(D1-D34)提供本发明的 19、21 和 23-mer 有义寡核苷酸和相应的反义寡核苷酸。本发明的另一方面提供用于抑制一般基因表达或选自 TP53BP2、LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、NOX3、HRK、CIQBP、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、

P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP、CTGF、SPP1、RHOA 或 DUOX1 的基因的基因表达的化学和 / 或结构修饰的核酸化合物。在不同实施方案中修饰的化合物包含存在于表 B(B1-B74) 和 C(C1-C3) 的如 SEQ ID NOS :97-68654 所示的寡核苷酸序列 (在美国序列号 11/978,089 和 PCT 专利申请号 PCT/IL 2007/001278 中公开,在此通过引用整体并入)。

[0066] 在某些实施方案中,化学和 / 或结构修饰的 siRNA 化合物包含存在于表 D(D1-D34 ; SEQ ID NOS :68,655-87,088) 的寡核苷酸序列。

[0067] 本发明一方面提供化合物,该化合物具有如下所列的结构 (A) :

[0068] (A) 5' (N)_x-Z3' (反义链)

[0069] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0070] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸 :未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸 ;

[0071] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0072] 其中 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数 ;

[0073] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在,但是如果存在,则是共价连接到其所存在的链的 3' 末端的 1-5 个连续核苷酸 ;

[0074] 其中 (N)_x 的序列包括存在于表 D(D1-D34) 中的一个或多个反义序列。

[0075] 在某些实施方案中,(N)_x 和 (N')_y 完全互补。在其他实施方案中 (N)_x 和 (N')_y 基本上互补。在某些实施方案中 (N)_x 与靶序列完全互补,在其他实施方案中 (N)_x 与靶序列基本上互补。根据某些优选实施方案本发明提供 siRNA 化合物,该 siRNA 化合物包含一个或多个修饰的核苷酸,其中修饰的核苷酸在糖基部分、碱基部分或核苷酸间键合部分具有修饰。

[0076] 本发明一方面提供化合物,该化合物具有如下所列的结构 (IX) :

[0077] (IX) 5' (N)_x-Z3' (反义链)

[0078] 3' Z' -(N')_y-z'' 5' (有义链)

[0079] 其中 N 和 N' 中的每一个为可以是未修饰的或修饰的核糖核苷酸或非常规部分 ;

[0080] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0081] 其中 Z 和 Z' 可存在或不存在,但是如果存在,则独立地是共价连接到其所存在的链的 3' 末端的 1-5 个连续核苷酸 ;

[0082] 其中 z'' 可存在或不存在,但是如果存在,则是共价连接到 (N')_y 的 5' 末端的加帽部分 ;

[0083] 其中 x = 18 到 27 ;

[0084] 其中 y = 18 到 27 ;

[0085] 其中 (N)_x 包含修饰的和未修饰的核糖核苷酸,每个修饰的核糖核苷酸在其糖基上具有 2' -O- 甲基,其中在 (N)_x 的 3' 末端的 N 是修饰的核糖核苷酸,(N)_x 包含从 3' 末端开始的至少 5 个交替的修饰的核糖核苷酸和共计至少 9 个修饰的核糖核苷酸,并且每个剩余的 N 是未修饰的核糖核苷酸 ;

[0086] 其中在 $(N')_y$ 中存在至少一个非常规部分,该非常规部分可能是脱碱基核糖部分、脱碱基脱氧核糖部分、修饰的或未修饰的脱氧核糖核苷酸、镜像核苷酸,和通过 $2' - 5'$ 核苷酸间磷酸键与相邻核苷酸连接的核苷酸;和

[0087] 其中 $(N)_x$ 的序列与 $(N')_y$ 的序列基本上互补;并且 $(N')_y$ 的序列与靶基因编码的 mRNA 的序列基本上相同。

[0088] 在一些实施方案中 $x = y = 19$ 。在其他实施方案中 $x = y = 23$ 。在一些实施方案中至少一个非常规部分存在于 $(N')_y$ 中的位置 15、16、17 或 18。在一些实施方案中所述非常规部分选自镜像核苷酸、脱碱基核糖部分和脱碱基脱氧核糖部分。在一些优选实施方案中所述非常规部分是镜像核苷酸,优选 L-DNA 部分。在一些实施方案中 L-DNA 部分位于位置 17,位置 18 或位置 17 和 18。

[0089] 在其他实施方案中所述非常规部分是脱碱基部分。在不同实施方案中 $(N')_y$ 包含至少 5 个脱碱基核糖部分或脱碱基脱氧核糖部分。

[0090] 在又其他实施方案中 $(N')_y$ 包含至少 5 个脱碱基核糖部分或脱碱基脱氧核糖部分,并且至少 1 个 N' 是 LNA。

[0091] 在结构 (IX) 的一些实施方案中, $(N)_x$ 包含 9 个交替的修饰的核糖核苷酸。在结构 (IX) 的其他实施方案中 $(N)_x$ 包含 9 个交替的修饰的核糖核苷酸,还包含位于位置 2 的 $2' - O$ 修饰的核苷酸。在一些实施方案中 $(N)_x$ 包含位于奇数位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 的 $2' - O$ Me 修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中 $(N)_x$ 还包含位于位置 2 和 18 中一个或两个位置的 $2' - O$ Me 修饰的核糖核苷酸。在又其他实施方案中 $(N)_x$ 包含位于位置 2、4、6、8、11、13、15、17、19 的 $2' - O$ Me 修饰的核糖核苷酸。

[0092] 在不同实施方案中 z'' 存在,并且选自脱碱基核糖部分、脱氧核糖部分、反向脱碱基核糖部分、脱氧核糖部分、C6-氨基 -Pi、镜像核苷酸。

[0093] 本发明另一方面提供化合物,该化合物具有如下所列的结构 (X) :

[0094] (X) $5' (N)_x - Z 3'$ (反义链)

[0095] $3' Z' - (N')_y - z'' 5'$ (有义链)

[0096] 其中 N 和 N' 中的每一个为可以是未修饰的或修饰的核糖核苷酸或非常规部分;

[0097] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸;

[0098] 其中 Z 和 Z' 可存在或不存在,但是如果存在,则独立地是共价连接到其所存在的链的 $3'$ 末端的 1-5 个连续核苷酸;

[0099] 其中 z'' 可存在或不存在,但是如果存在,则是共价连接到 $(N')_y$ 的 $5'$ 末端的加帽部分;

[0100] 其中 $x = 18$ 到 27 ;

[0101] 其中 $y = 18$ 到 27 ;

[0102] 其中 $(N)_x$ 包括修饰的或未修饰的核糖核苷酸,和任选地至少一个非常规部分;

[0103] 其中在 $(N')_y$ 中存在至少一个非常规部分,该非常规部分可以是脱碱基核糖部分、脱碱基脱氧核糖部分、修饰的或未修饰的脱氧核糖核苷酸、镜像核苷酸,和非碱基配对的核苷酸类似物或通过 $2' - 5'$ 核苷酸间磷酸键与相邻核苷酸连接的核苷酸;和

[0104] 其中 $(N)_x$ 的序列与 $(N')_y$ 的序列基本上互补;并且 $(N')_y$ 的序列与靶基因编

码的 mRNA 的序列基本上相同。

[0105] 在一些实施方案中 $x = y = 19$ 。在其他实施方案中 $x = y = 23$ 。在一些优选实施方案中 $(N)_x$ 包含修饰的和未修饰的核糖核苷酸,和至少一个非常规部分。在不同实施方案中 $(N)_x$ 包含与所述 mRNA 互补的少于 15 个连续核苷酸。

[0106] 在一些实施方案中,位于 $(N)_x$ 的 3' 末端的 N 是修饰的核糖核苷酸,并且 $(N)_x$ 包括至少 8 个修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中所述至少 8 个修饰的核糖核苷酸中的至少 5 个交替开始于 3' 端。在一些实施方案中 $(N)_x$ 包含位于位置 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 之一的脱碱基部分。

[0107] 在一些实施方案中, $(N')_y$ 中的所述至少一个非常规部分位于位置 15、16、17 或 18。在一些优选实施方案中所述非常规部分选自镜像核苷酸,优选 L-DNA 部分。在一些实施方案中 L-DNA 部分位于位置 17,位置 18 或位置 17 和 18。在其他实施方案中, $(N')_y$ 中的所述至少一个非常规部分是脱碱基核糖部分或脱碱基脱氧核糖部分。在某些实施方案中, $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 之间有少于 15 个碱基对。

[0108] 在结构 (X) 的不同实施方案中 z'' 存在,并且选自脱碱基核糖部分、脱氧核糖部分、反向脱碱基核糖部分、脱氧核糖部分、C6-氨基 -Pi、镜像核苷酸。

[0109] 在另一方面本发明提供化合物,该化合物具有如下所列的结构 (XI) :

[0110] (XI) 5' $(N)_x$ -Z3' (反义链)

[0111] 3' Z' -(N') $_y$ -z'' 5' (有义链)

[0112] 其中 N 和 N' 中的每一个为可以是未修饰的或修饰的核糖核苷酸或非常规部分 ;

[0113] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0114] 其中 Z 和 Z' 可存在或不存在,但是如果存在,则独立地是共价连接到其所存在的链的 3' 末端的 1-5 个连续核苷酸 ;

[0115] 其中 z'' 可存在或不存在,但是如果存在,则是共价连接到 $(N')_y$ 的 5' 末端的加帽部分 ;

[0116] 其中 $x = 18$ 到 27 ;

[0117] 其中 $y = 18$ 到 27 ;

[0118] 其中 $(N)_x$ 包含修饰的或者未修饰的核糖核苷酸和非常规部分的组合,任何修饰的核糖核苷酸在其糖基上具有 2' -O- 甲基 ;

[0119] 其中 $(N')_y$ 包含修饰的或者未修饰的核糖核苷酸和任选地非常规部分,任何修饰的核糖核苷酸在其糖基上具有 2' OMe ;

[0120] 其中 $(N)_x$ 的序列与 $(N')_y$ 的序列基本上互补 ;并且 $(N')_y$ 的序列与靶基因编码的 mRNA 的序列基本上相同 ;其中存在与所述 mRNA 互补的少于 15 个连续核苷酸。

[0121] 在一些实施方案中 $x = y = 19$ 。在其他实施方案中 $x = y = 23$ 。在一些优选实施方案中所述至少一个优选的非常规部分存在于 $(N)_x$ 中,并且是脱碱基核糖部分或脱碱基脱氧核糖部分。在其他实施方案中,所述至少一个非常规部分存在于 $(N)_x$,并且是非碱基配对的核苷酸类似物。在不同实施方案中 $(N)_x$ 包含与所述 mRNA 互补的少于 15 个连续核苷酸。在不同实施方案中 $(N')_y$ 包含未修饰的核糖核苷酸。在一些实施方案中 $(N)_x$ 包含至少 5 个脱碱基核糖部分或脱碱基脱氧核糖部分或其组合。在某些实施方案中 $(N)_x$ 和

/ 或 $(N')_y$ 包含不与 $(N')_y$ 和 / 或 $(N)_x$ 中相应的修饰的或未修饰的核糖核苷酸碱基配对的修饰的核糖核苷酸。

[0122] 结构 (IX), (X) 和 (XI) 基序用于针对哺乳动物或非哺乳动物基因的任何寡核苷酸对 (有义和反义链)。在一些实施方案中哺乳动物基因是人类基因。在不同实施方案中人类基因的 mRNA 如 SEQ ID NOS :1-41, 46-48 之一所示。

[0123] 在一些实施方案中结构 (IX)、(X) 和 (XI) 基序与表 B(B1-B74), C(C1-C3C4) 和表 D(D1-D34) (SEQ ID NOS :97-87, 178) 所示的寡核苷酸对组合使用。

[0124] 在不同实施方案中本发明提供有结构 (IV) 所列的 siRNA :

[0125] (IV) 5' $(N)_x$ -Z3' (反义链)

[0126] 3' Z' - $(N')_y$ 5' (有义链)

[0127] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸 :未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸, 未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸 ;

[0128] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0129] 其中 Z 和 Z' 不存在 ;

[0130] 其中 $x = y = 19$;

[0131] 其中在 $(N')_y$ 中位置 15、16、17、18 和 19 的至少一个位置的核苷酸包含选自以下的核苷酸 :脱碱基假核苷酸、镜像核苷酸、脱氧核糖核苷酸和通过 2' -5' 核苷酸间键与相邻核苷酸连接的核苷酸 ;

[0132] 其中 $(N)_x$ 包含交替的修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸经修饰使得在其糖基上具有 2' -O- 甲基, 并且位于 $(N)_x$ 的中间位置的核糖核苷酸是修饰的或未修饰的, 优选地未修饰的 ;和

[0133] 其中 $(N)_x$ 的序列与 $(N')_y$ 的序列基本上互补 ;并且 $(N')_y$ 的序列与靶基因的 mRNA 基本上相同。

[0134] 在结构 (IV) 的一些实施方案中, 位于 $(N')_y$ 的位置 17 和 18 中一个或两个位置的核苷酸包含选自以下的核苷酸 :脱碱基假核苷酸、镜像核苷酸和通过 2' -5' 核苷酸间键与相邻核苷酸连接的核苷酸。在一些实施方案中镜像核苷酸选自 L-DNA 和 L-RNA。在不同实施方案中镜像核苷酸是 L-DNA。

[0135] 在不同实施方案中 $(N')_y$ 包含位于位置 15 的修饰的核苷酸, 其中所述修饰的核苷酸选自镜像核苷酸和脱氧核糖核苷酸。

[0136] 在某些实施方案中 $(N')_y$ 还包含位于位置 2 的修饰的核苷酸或者假核苷酸, 其中假核苷酸可能是脱碱基假核苷酸类似物, 并且修饰的核苷酸任选地是镜像核苷酸。

[0137] 在不同实施方案中反义链 $(N)_x$ 包含位于奇数位置 (从 5' 到 3' ;位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19) 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸。在一些实施方案中 $(N)_x$ 还包含位于位置 2 和 18 中一个或两个位置的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中 $(N)_x$ 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17、19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸。

[0138] 考虑了结构 (IV)、(IX) 和 (X) 的其他实施方案, 其中 $x = y = 21$ 或其中 $x = y = 23$;在这些实施方案中, 对上文论述过的 $(N')_y$ 修饰不是在位置 17 和 18 而是在 21-mer 寡核苷酸的位置 19 和 20 以及 23-mer 寡核苷酸的位置 21 和 22 ;类似地, 在位置 15、16、17、18

或者 19 的修饰为在 21-mer 寡核苷酸的位置 17、18、19、20 或 21 和 23-mer 寡核苷酸的位置 19、20、21、22、或 23。反义链上的 2' O Me 修饰做出类似的调整。在一些实施方案中 (N)_x 包含在奇数位置 (5' 到 3', 21-mer 寡核苷酸的位置 1、3、5、7、9、12、14、16、18、20 [位置 11 的核苷酸未修饰] 和 23-mer 寡核苷酸的位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23 [位置 12 的核苷酸未修饰]) 的 2' O Me 修饰的核糖核苷酸。在其他实施中 (N)_x 包含在 21-mer 寡核苷酸的位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20 [位置 11 的核苷酸未修饰] 和 23-mer 寡核苷酸的位置 2、4、6、8、10、13、15、17、19、21、23 [位置 12 的核苷酸未修饰] 的 2' O Me 修饰的核糖核苷酸。

[0139] 在一些实施方案中 (N')_y 还包含 5' 末端加帽核苷酸。在不同实施方案中末端加帽部分选自脱碱基假核苷酸类似物、反向脱碱基假核苷酸类似物、L-DNA 核苷酸和 C6- 亚胺磷酸酯。

[0140] 结构 (IV) 基序用于针对哺乳动物或非哺乳动物基因的任何寡核苷酸对 (有义和反义链)。在一些实施方案中哺乳动物基因是人类基因。在不同实施方案中人类基因的 mRNA 如 SEQ ID NOS :1-41, 46-48 之一所示。

[0141] 在一些实施方案中结构 (IV) 基序与表 B(B1-B74)、C(C1-3C4) 和表 D(D1-D34) (SEQ ID NOS :97-87, 178) 所示的寡核苷酸对组合使用。

[0142] 在其他实施方案中本发明提供化合物, 该化合物具有如下所列的结构 V :

[0143] 5' (N)_x-Z 3' (反义链)

[0144] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0145] 其中 N 和 N' 中的每一个选自假核苷酸和核苷酸 ;

[0146] 其中每个核苷酸选自未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸 ;

[0147] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0148] 其中 Z 和 Z' 不存在 ;

[0149] 其中 x = 18 到 27 ;

[0150] 其中 y = 18 到 27 ;

[0151] 其中 (N)_x 的序列与 (N')_y 的序列基本上互补 ; 并且 (N')_y 的序列与靶基因的 mRNA 基本上相同 ;

[0152] 其中至少一个 N 选自脱碱基假核苷酸、非配对的核苷酸类似物和 (N)_x 的位置中与靶基因 mRNA 错配的核苷酸, 而使 (N)_x 包含与靶基因 mRNA 互补的少于 15 个连续核苷酸。

[0153] 在其他实施方案中本发明提供双链化合物, 该双链化合物具有如下所列的结构 (VI) :

[0154] (VI) 5' (N)_x-Z 3' (反义链)

[0155] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0156] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸 : 未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸 ;

[0157] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸 ;

[0158] 其中 Z 和 Z' 不存在；

[0159] 其中 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数；

[0160] 其中 (N)_x 的序列与 (N')_y 的序列基本上互补；并且 (N')_y 的序列与靶基因的 mRNA 基本上相同；

[0161] 其中 (N)_x、(N')_y 或 (N)_x 和 (N')_y 包含非碱基配对的修饰的核苷酸，而使 (N)_x 和 (N')_y 在双链化合物中形成小于 15 个碱基对。

[0162] 在其他实施方案中本发明提供化合物，该化合物具有如下所列的结构 (VII)：

[0163] (VII) 5' (N)_x-Z3' (反义链)

[0164] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0165] 其中每个 N 是选自以下的核苷酸：未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸；

[0166] 其中每个 N' 是选自六元糖核苷酸、七元糖核苷酸、吗啉代部分、肽核酸及其组合的核苷酸类似物；

[0167] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸；

[0168] 其中 Z 和 Z' 不存在；

[0169] 其中 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数；

[0170] 其中 (N)_x 的序列与 (N')_y 的序列基本上互补；并且 (N')_y 的序列与靶基因的 mRNA 基本上相同。

[0171] 在其他实施方案中本发明提供化合物，该化合物具有如下所列的结构 (VIII)：

[0172] (VIII) 5' (N)_x-Z3' (反义链)

[0173] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0174] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸：未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸；

[0175] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸；

[0176] 其中 Z 和 Z' 不存在；

[0177] 其中 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数；

[0178] 其中 (N)_x 或 (N')_y 内部位置的一个 N 或 N'，或位于 (N)_x 或 (N')_y 的末端位置的一个或多个 N 或 N' 包含脱碱基部分或 2' 修饰的核苷酸；

[0179] 其中 (N)_x 的序列与 (N')_y 的序列基本上互补；并且 (N')_y 的序列与靶基因的 mRNA 基本上相同。

[0180] 在结构 (V)-(VIII) 的一些实施方案中，(N)_x 包含交替的修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸；每个修饰的核糖核苷酸经修饰使得其糖基上具有 2' -O- 甲基。在一些实施方案中位于 (N)_x 中间位置的 N 是未修饰的。

[0181] 在结构 (IV) 的一些实施方案中，(N')_y 的位置 17 和 18 中的一个或两个位置的核苷酸包含选自以下的核苷酸：脱碱基假核苷酸、镜像核苷酸和通过 2' -5' 核苷酸间键与相邻核苷酸连接的核苷酸。在一些实施方案中镜像核苷酸选自 L-DNA 和 L-RNA。在不同实施方案中镜像核苷酸是 L-DNA。

[0182] 在不同实施方案中 $(N')_y$ 包含位于位置 15 的修饰的核苷酸,其中修饰的核苷酸选自镜像核苷酸和脱氧核糖核苷酸。

[0183] 在某些实施方案中 $(N')_y$ 还包含位于位置 2 的修饰的核苷酸,其中修饰的核苷酸选自镜像核苷酸和脱碱基假核苷酸类似物。

[0184] 在不同实施方案中反义链 $(N)_x$ 包括位于奇数位置 (5' 到 3'; 位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19) 的 2' O-Me 修饰的核糖核苷酸。在一些实施方案中 $(N)_x$ 还包含位于位置 2 和 18 中的一个或两个位置的 2' O-Me 修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中 $(N)_x$ 包括位于位置 2、4、6、8、11、13、15、17、19 的 2' O Me 修饰的核糖核苷酸。

[0185] 考虑了结构 (IV) 的其他实施方案,其中 $x = y = 21$ 或其中 $x = y = 23$;在这些实施方案中,对上文论述过的 $(N')_y$ 修饰不是在位置 17 和 18 而是在 21-mer 寡核苷酸的位置 19 和 20 以及 23-mer 寡核苷酸的位置 21 和 22;类似地位置 15、16、17、18 或 19 的修饰为 21-mer 寡核苷酸的位置 17、18、19、20 或 21 和 23-mer 寡核苷酸的位置 19、20、21、22 或 23。反义链上的 2' O Me 修饰做类似调整。在一些实施方案中 $(N)_x$ 包含在奇数位置 (5' 到 3'; 21-mer 寡核苷酸的位置 1、3、5、7、9、12、14、16、18、20[位置 11 的核苷酸未修饰] 和 23-mer 寡核苷酸的位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23[位置 12 的核苷酸未修饰] 的 2' O Me 修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中 $(N)_x$ 包含在 21-mer 寡核苷酸的位置 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20[位置 11 的核苷酸未修饰] 和 23-mer 寡核苷酸的位置 2、4、6、8、10、13、15、17、19、21、23[位置 12 的核苷酸未修饰] 的 2' O Me 修饰的核糖核苷酸。

[0186] 在一些实施方案中 $(N')_y$ 还包含 5' 末端加帽核苷酸。在不同实施方案中末端加帽部分选自脱碱基假核苷酸类似物、反向脱碱基假核苷酸类似物、L-DNA 核苷酸和 C6- 亚胺磷酸酯。

[0187] 结构 (IV) 基序用于针对哺乳动物或非哺乳动物基因的任何寡核苷酸对 (有义和反义链)。在一些实施方案中哺乳动物基因是人类基因。在不同实施方案中人类基因的 mRNA 如 SEQ ID NOS:1-41,46-48 之一所示。

[0188] 在一些实施方案中结构 (IV) 基序与表 B(B1-B74)、C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 中所示的寡核苷酸对组合使用。

[0189] 本发明的第二方面提供基于本文公开的结构 (C)-(H) 以及相关结构 (I)-(XI) 的化学和 / 或结构修饰的 siRNA 化合物。在不同实施方案中 siRNA 化合物基于表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和 / 或表 D(D1-D34) 所示的有义寡核苷酸和相应的反义寡核苷酸中的一个。

[0190] 本发明的另一方面提供药物组合物,其包含有效抑制人类基因表达的量的本发明的修饰的或未修饰的化合物和药学上可接受的载体,其中该化合物包含存在于表 D(D1-D34) 的反义序列, $(N)_x$ 。

[0191] 本发明又一方面提供药物组合物,其包含有效抑制人类基因表达的量一种或多种本发明的修饰的化合物和药学上可接受的载体,其中该化合物包含表 B(B1-B74) 或表 C(C1-C4) 和 / 或表 D(D1-D34) 所示的反义序列, $(N)_x$ 。

[0192] 本发明另一个方面涉及给需要治疗的受试者治疗与基因表达相关的疾病或病症和 / 或与该疾病或病症相关的症状的方法,其中所述基因的 miRNA 多核苷酸序列如 SEQ ID NOS:1-41,46-48 中的任一个所示,所述方法包括给受试者施用治疗有效剂量的量的根据本发明的 siRNA 从而治疗受试者。

[0193] 更具体地,本发明提供用于治疗患有急性肾功能衰竭 (ARF),听力损失,青光眼,急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 及其他急性肺和呼吸损伤,器官移植包括肺、肾、骨髓、心脏、胰腺、角膜或肝脏移植损伤 (例如缺血再灌注损伤) 和包括移植物功能延迟 (DGF) 肾毒性,脊髓损伤,压疮,干眼综合征,口腔粘膜炎,缺血性视神经病变 (ION) 和慢性阻塞性肺病 (COPD) 的受试者的方法和组合物。

[0194] 本发明的方法包含给受试者施用抑制基因表达的一种或多种 siRNA 化合物,其中所述基因的 mRNA 多核苷酸序列如 SEQ ID NOS :1-41,46-48 中的任一个所示。在此公开的新结构,当整合到任何靶基因的反义和相应有义核酸序列时提供 siRNA 化合物,所述 siRNA 化合物用于降低靶基因表达。靶基因是哺乳动物或者非哺乳动物基因。在特定实施方案中,靶基因是具有选自 SEQ ID NOS :1-41,或 46-48 中的任一个的 mRNA 的哺乳动物基因。

[0195] 转让给本发明的受让人的 PCT 公布号 W02008/050329 中公开了如表 B 和 C 所示的有义和相应反义核苷酸序列,该公布在此通过引用整体并入。

[0196] 本发明排除序列和修饰均已知的 siRNA 化合物。

[0197] 附图简述

[0198] 图 1A 和 1B 呈现了 19-mer siRNA 结构和用本发明的 2' -O- 甲基化化合物得到的实验结果;

[0199] 图 2 显示了在有义链和反义 (AS) 链上都具有交替甲基化模式的 23-mer siRNA 化合物的实例;

[0200] 图 3A 和 3B 呈现了包含 2' -O 甲基化单体的 23-mer CASP2siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0201] 图 4A 和 4B 呈现了包含 2' -O 甲基化单体的 23-mer CASP2siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0202] 图 5A 和 5B 呈现了包含 2' -O 甲基化单体的 23-mer CASP2siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0203] 图 6A 和 6B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸的 19-mer QM5 (靶向 p53) siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0204] 图 7A 和 7B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸的 19-mer CASP2siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0205] 图 8A 和 8B 分别呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸的 19-mer REDD2 和 QM5siRNA 结构。

[0206] 图 9A 和 9B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸 (星号) 和 2' -O 甲氧基核糖核苷酸 (粗体,下划线) 的组分的 19-mer QM5siRNA 结构,和图 9C-9E 显示了这些化合物的活性。

[0207] 图 10A 和 10B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸 (星号) 和 2' -O 甲氧基核糖核苷酸 (粗体,下划线) 的组分的 19-mer QM5siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果。图 10C 和 10D 显示了血清稳定性结果;

[0208] 图 11A 和 11B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸 (星号) 和 2' -O 甲氧基核糖核苷酸 (粗体,下划线) 的组分的 23-mer CASP2siRNA 结构,及用这些化合物得到的实验结果;

[0209] 图 12A 和 12B 呈现了包含 2' 5' 桥接核苷酸 (星号) 的 23-mer CASP2siRNA 结构和用这些化合物得到的实验结果;

[0210] 图 13A 显示了包含 L-DNA 核苷酸的 QM5siRNA 结构 ;和图 13B 显示了用这些化合物得到的实验结果 ;图 13C 显示了血清稳定性,和图 13D 显示了包含 L-DNA 核苷酸的 siRNA 与包含交替 2' 甲氧基模式的 siRNA 相比的 IC50 值 ;

[0211] 图 14A 显示了包含 LNA 核苷酸的 QM5siRNA 结构 ;而图 14B 显示了用这些化合物得到的实验结果 ;

[0212] 图 15 显示了串联 siRNA 化合物的实例及其血清稳定性结果 ;

[0213] 图 16 显示了星形 (star) siRNA 化合物的实例及其血清稳定性结果 ;

[0214] 图 17A-17C 显示了包含修饰组合的 siRNA 化合物的实例 ;

[0215] 图 18 描述了 RNA/DNA 嵌合寡核苷酸 ;

[0216] 图 19A-19D 显示了包含单独的或与附加修饰组合的 L-DNA 基序的寡核苷酸的实例 ;

[0217] 图 20 描述了在制备根据本发明的双链体化合物中有用的另外的寡核苷酸结构 ;

[0218] 图 21 举例说明了用于本文详述的各种结构的非碱基配对的核苷酸单体的实例 ;

[0219] 图 22 提供了本发明中用作 5' 加帽结构的 C6-氨基 - 磷酸 (C6-氨基 -Pi) 部分的化学结构的图像 ;

[0220] 图 23 提供了用于 RNAi 的包含根据本发明序列和结构基序的化合物表。

[0221] 发明详述

[0222] 本发明总体上涉及下调各种基因的表达的化合物,特别地涉及新的小干扰 RNA (siRNA) 以及这些新 siRNA 在治疗遭受各种医学病症的受试者中的应用。

[0223] 因此,本发明一方面提供用于抑制选自 LRDD、CYBA、CASP2、NOX3、HRK、RAC1、RHOA 和 DUOX1 的基因的新寡核苷酸序列,所述基因的 mRNA 多核苷酸序列分别如 SEQ ID NO :1-2、3-5、6、10-11、12、13、24-26、46 和 47-48 所示。寡核苷酸序列呈现于表 D (D1-D34),其中有义链与互补的反义链配对。还提供了在针对任何靶基因的 siRNA 的制备中有用的新结构基序。表 B (B1-B74)、C (C1-C4) 和 D (D1-D34) 提供了本发明使用的优选 siRNA 的列表。对于每个基因有 19-mer、21-mer 和 23-mer 序列的独立表,所述序列基于它们在专有性算法中作为靶向人类基因表达的最佳序列的得分按优先次序列出。

[0224] 在此详细讨论了抑制本发明基因的分子和组合物,并且所述分子和 / 或组合物的任一个可有益地用于遭受所述病症的任一种的受试者的治疗。

[0225] 本发明的 siRNA 化合物具有可例如增强活性,增加稳定性,和 / 或最小化毒性的结构和修饰 ;本发明的新修饰 siRNAs 有益地应用于在预防或削弱靶基因表达中有用的双链 RNA,特别是此处论述的靶基因。

[0226] 在下面的表 A 中呈现了某些靶基因和优选的适应症的详情。

[0227] 表 A :本发明的靶基因

[0228]

序号	基因	全称和人类基因 ID	优选的疾病 / 病症
----	----	------------	------------

1	TP53BP2	肿瘤蛋白 p53 结合蛋白,2 gi 112799848 ref NM_001031685.2(SEQ ID NO :1) gi 112799845 ref NM_005426.2(SEQ ID NO :2) :	ARF、肾毒性、青光眼、 干眼、ION、DGF、肾 移植、听力损失、声损 伤、口腔粘膜炎症
2	LRDD	含有富含亮氨酸重复序列和死亡结构域 gi 61742781 ref NM_018494.3(SEQ ID NO :3) gi 61742783 ref NM_145886.2(SEQ ID NO :4) gi 61742785 ref NM_145887.2(SEQ ID NO :5)	ARF、青光眼、听力损 失、SCI、口腔粘膜炎症 ; 干眼、肾或肺移植、 ION、缺血再灌注肺损 伤

[0229]

序号	基因	全称和人类基因 ID	优选的疾病 / 病症
3	CYBA	细胞色素 b-245, α 多肽 gi 68509913 ref NM_000101.2 (SEQ ID NO :6)	ARF、ARDS、听力损 失、SCI、青光眼、肾 移植、肺移植和缺血再 灌注肺损伤、ION
4	ATF3	激活转录因子 3 gi 95102484 ref NM_001030287.2 (SEQ ID NO :7) gi 71902534 ref NM_001674.2 (SEQ ID NO :8) gi 95102480 ref NM_004024.4 (SEQ ID NO :9)	ARF、青光眼、听力损 失、SCI、口腔粘膜炎症
5	CASP2	半胱天冬酶 2, 凋亡相关半胱氨酸蛋白酶 gi 39995058 ref NM_032982.2(SEQ ID NO :10) gi 39995060 ref NM_032983.2(SEQ ID NO :11)	ARF、青光眼、听力损 失、SCI、干眼、肾移 植、肺移植和缺血再灌 注肺损伤、口腔粘膜炎症, ION
6	NOX3	NADPH 氧化酶 3 Gi 11136625 ref NM_015718.1(SEQ ID NO :12)	听力损失、声损伤
7	HRK	harakiri gi 4504492 ref NM_003806.1(SEQ ID NO :13)	ARF、青光眼、听力损 失、SCI、ARDS、ION
8	C1QBP	补体成分 1, q 子成分结合蛋白 gi 28872801 ref NM_001212.3(SEQ ID NO :14)	ARF、COPD、听力损 失、脊髓损伤、压疮
9	BNIP3	BCL2/ 腺病毒 E1B 19kD- 相互作用蛋白 3 Gi 7669480 ref NM_004052.2(SEQ ID NO :15)	ARF、青光眼、听力损 失、声损伤、ION、SCI、 ARDS、COPD、移植 (肺) 和缺血再灌注肺损 伤

10	MAPK8	丝裂原激活蛋白激酶 8 gi 20986493 ref NM_002750.2 (SEQ ID NO :16) gi 20986522 ref NM_139049.1 (SEQ ID NO :17) gi 20986518 ref NM_139046.1 (SEQ ID NO :18) gi 20986520 ref NM_139047.1 (SEQ ID NO :19)	ARF、青光眼、听力损失、SCI、ARDS
11	MAPK14	丝裂原激活蛋白激酶 14 gi 20986511 ref NM_139012.1 (SEQ ID NO :20) gi 20986515 ref NM_139014.1 (SEQ ID NO :21) gi 4503068 ref NM_001315.1 (SEQ ID NO :22) gi 20986513 ref NM_139013.1 (SEQ ID NO :23)	ARF、青光眼、听力损失、SC、ARDS
12	Rac1	Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (rho 家族, 小 GTP 结合蛋白) gi 38505164 ref NM_198829.1 (SEQ ID NO :24) gi 156071511 ref NM_018890-3 (SEQ ID NO :25) gi 156071503 ref NM_006908.4 (SEQ ID NO :26)	ARF、青光眼、听力损失、声损伤、SCI、ARDS、AMD、压疮、肺移植和缺血再灌注肺损伤
13	GSK3B	糖原合酶激酶 3 β gi 21361339 ref NM_002093.2 (SEQ ID NO :27)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮、ARDS、移植

[0230]

序号	基因	全称和人类基因 ID	优选的疾病 / 病症
14	P2RX7	嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道, 7 gi 34335273 ref NM_002562.4 (SEQ ID NO :28)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮、ARDS、移植
15	TRPM2	瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 M, 成员 2 gi 67906811 ref NM_001001188.3 (SEQ ID NO :29) gi 67906812 ref NM_003307.3 (SEQ ID NO :30)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮、ARDS、移植
16	PARG	聚 (ADP- 核糖) 糖原水解酶 gi 70610135 ref NM_003631.2 (SEQ ID NO :31)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮、ARDS、移植
17	CD38	CD38 分子 Gi 38454325 ref NM_001775.2 (SEQ ID NO :32)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮
18	STEAP4	STEAP 家族成员 4 Gi 13375867 ref NM_024636.1 (SEQ ID NO :33)	ARF、听力损失, SCI, COPD, 压疮
19	BMP2	骨形态发生蛋白 2 gi 80861484 ref NM_001200.2 (SEQ ID NO :34)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮
20	GJA1	间隙连接蛋白, α 1, 43kDa gi 4755136 ref NM_000165.2 (SEQ ID NO :35)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮

21	TYROBP	TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白 gi 38157998 ref NM_003332.2(SEQ ID NO :36) gi 38158004 ref NM_198125.1(SEQ ID NO :37)	ARF、听力损失、SCI、COPD、压疮
22	CTGF	结缔组织生长因子 gi 4503122 ref NM_001901.1(SEQ ID NO :38)	ARF、听力损失、SCI、COPD
23	SPP1	分泌磷蛋白 1 gi 91206461 ref NM_001040058.1(SEQ ID NO :39) gi 38146097 ref NM_000582.2(SEQ ID NO :40) gi 91598938 ref NM_001040060.1(SEQ ID NO :41)	ARF、青光眼、ARDS、骨关节炎
24	RTN4R	浆膜蛋白 (reticulon)4 受体 gi 47519383 ref NM_023004.5(SEQ ID NO :42)	SCI
25	ANXA2	膜联蛋白 A2 gi 50845387 ref NM_001002858.1 (SEQ ID NO :43) gi 50845389 ref NM_004039.2 (SEQ ID NO :44) gi 50845385 ref NM_001002857.1(SEQ ID NO :45)	ARF、听力损失、SCI、COPD
26	RHOA	Ras 同源基因家族成员 A gi 50593005 ref NM_001664.2(SEQ ID NO :46)	SCI、青光眼、ION
27	DUOX1	双氧化酶 1 gi 28872749 ref NM_017434.3(SEQ ID NO :47) gi 28872750 ref NM_175940.1(SEQ ID NO :48)	ARDS、COPD

[0231] ARDS:急性呼吸窘迫综合征;AMD:年龄相关性黄斑变性;COPD:慢性阻塞性肺病;ARF:急性肾功能衰竭;SCI:脊髓损伤;ION:缺血性眼神经病变。

[0232] 表 A 提供如 SEQ ID NO:1-48 所示 mRNA 的多核苷酸序列的 gi (GeneInfo identifier, 基因信息标识符) 和登录号。相应多肽如 SEQ IDNO:49-96 所示。下面详述前面表 A 所列的基因:

[0233] (1) 肿瘤蛋白 p53 结合蛋白, 2 (TP53BP2):

[0234] 基因别名:BBP ;53BP2 ;ASPP2 ;p53BP2 ;PPP1R13A, AI746547, X98550。

[0235] 该基因编码 p53 相互作用蛋白的 ASPP (p53 凋亡刺激蛋白) 家族成员。相应的蛋白含有参与蛋白-蛋白相互作用的 4 个锚蛋白重复序列和 1 个 SH3 结构域。该蛋白定位于细胞质核周区域, 并且通过与其他调节分子包括 p53 家庭成员相互作用来调节凋亡和细胞生长。已经发现编码不同同种型的该基因的多个转录变体。人 TP53BP2miRNA 转录变体 1 和 2 的多核苷酸序列分别是 SEQ ID NOS:1 和 2, 并且其相应的多肽序列分别如 SEQ IDNOS:49-50 所示。

[0236] (2) 含有富含亮氨酸重复序列和死亡结构域 (LRDD)

[0237] 基因别名:PIDD ;MGC16925 ;DKFZp434D229, 1200011D09Rik, AU042446

[0238] 该基因编码的蛋白含有富含亮氨酸重复序列和死亡结构域 (阿 leucine-rich repeat and a death domain, LRDD)。已证明该蛋白与其他死亡结构域蛋白相互作用, 如经由死亡结构域与 Fas (TNFRSF6) 缔合的 (Fas (TNFRSF6)-associated via death

domain, FADD) 和含有激活 MAP- 激酶的死亡结构域蛋白 (MAP-kinase activating death domain-containing protein, MADD), 并因此在细胞死亡相关信号过程中可作为接头蛋白起作用。已发现该基因的小鼠对应物的表达能被肿瘤抑制蛋白 p53 正向调节, 并诱导响应于 DNA 损伤的细胞凋亡, 提示该基因作为 p53- 依赖的细胞凋亡效应物的作用。已报道了编码不同同种型的 3 个可变剪接转录变体。人 LRDD 转录变体 2、1 和 3 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS :3-5 所示, 其相应的多肽序列分别如 SEQ ID NOS :51-53 所示。

[0239] 国际专利公布 WO 01/18037 公开了 LRDD 多核苷酸和多肽序列。国际专利公布 WO 03/087368 教导抑制基因的组合物和方法。

[0240] (3) 细胞色素 b-245, α 多肽 (CYBA)

[0241] 基因别名 : 细胞色素 b 轻链 ; 细胞色素 b (558) α - 亚基 ; 细胞色素 b, α 多肽 ; 黄细胞色素 (flavocytochrome) b-558 α 多肽 ; p22-phox。

[0242] 细胞色素 b 包含轻链 (α) 和重链 (β)。该基因编码轻链, α 亚基, 其已被认为是吞噬细胞杀微生物氧化酶体系的主要组成成分。该基因的突变与常染色体隐性遗传性慢性肉芽肿病 (CGD) 有关, 该疾病以激活的吞噬细胞不能产生超氧化物为特征, 这对这些细胞的杀微生物活性是重要的。人类 CYBA mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :6 所示, 并且其相应的多肽序列如 SEQ ID NO :54 所示。

[0243] 国际专利公布 W02005/103297 讲授了 p22phox 活性的调节。

[0244] (4) 激活转录因子 3 (ATF3)

[0245] 基因别名 : ATF3deltaZip2 ; ATF3deltaZip2c ; ATF3deltaZip3, LRG-21, LRF-I

[0246] ATF3 是转录因子的哺乳动物激活转录因子 /cAMP 响应元件 - 结合 (CREB) 蛋白家族的成员。已发现该基因的多个转录变体, 这些变体编码两种不同同种型。较长的同种型具有 ATF 结合元件, 其抑制而不是激活启动子后的转录。较短的同种型 (deltaZip 2) 没有亮氨酸拉链蛋白 - 二聚化基序, 不能结合到 DNA, 推测其通过使抑制性辅因子远离启动子来激活转录。可变剪接可能在靶基因调节中有生理学上的重要作用。人类 ATF3 转录变体 3、1 和 2 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS :7-9 所示, 并且相应的多肽序列分别如 SEQ ID NOS :55-57 所示。

[0247] 美国专利公布号 2003/0125277 教导了 ATF3 的反义。国际专利公布号 W02005/103297 涉及治疗神经元疾病的方法。

[0248] (5) 半胱天冬酶 2, 凋亡相关半胱氨酸蛋白酶 (神经前体细胞表达的, 发育下调 2 (CASP2))

[0249] 基因别名 : CASP-2, ICH-1L, ICH-1L/1S, ICH1, NEDD 2 ; ICH-1 蛋白酶 ; NEDD 2 凋亡调节基因 ; 半胱天冬酶 2, 凋亡相关半胱氨酸蛋白酶。

[0250] 该基因编码为半胱氨酸 - 天冬氨酸蛋白酶 (半胱天冬酶) 家族成员的蛋白。半胱天冬酶的顺序激活在细胞凋亡的执行阶段起关键作用。半胱天冬酶作为非活性酶原存在, 其经过在保守的天冬氨酸残基上的蛋白酶解加工产生大小二个亚基, 所述二个亚基通过二聚化形成具有活性的酶。该蛋白的蛋白水解由多种凋亡刺激物诱导。该基因的可变剪接产生编码不同同种型的多个转录变体。人类 CASP2 转录变体 1 和 3 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS :10-11 所示, 并且相应的多肽序列分别如 SEQ ID NOS :58-59 所示。

[0251] 美国专利号 6, 083, 735 涉及 Casp2 的可变剪接产物。美国专利号 5, 929, 042 和

7, 223, 856 公开了用于神经退行性疾患治疗的特异性 Casp2 反义化合物。国际专利公布 WO 02/024720 教导了 Casp 2 反义。国际专利公布 WO 02/034201 公开了糖尿病性视网膜病的治疗方法;WO 03/05821 涉及凋亡相关基因的抑制;WO 2004/009797 教导了 Casp 2 反义链;和 WO2004/103389 涉及防止细胞死亡的方法。

[0252] (6)NADPH 氧化酶 3 (NOX3)

[0253] 基因别名:GP91-3, MGC124289, het, nmf250;NADPH 氧化酶催化亚基-样 3, NADPH 氧化酶 1;head-tilt

[0254] NADPH 氧化酶,如 NOX3,是在许多细胞类型中被发现的质膜相关酶。这些酶利用 NADPH 作为电子供体通过氧的 1-电子还原催化超氧化物的产生。人类 NOX 3mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO:12 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO:60 所示。

[0255] 国际专利公布号 WO 2005/119251 涉及治疗听力损失的方法。

[0256] (7)harakiri, BCL2 相互作用蛋白(仅包含 BH3 结构域)(HRK)

[0257] 基因别名:DP5, Bid3;BCL 2-相互作用蛋白质;凋亡激活因子 Hrk;BH3 相互作用(与 BCL2 家族)结构域,凋亡激动剂。

[0258] 作为凋亡激活因子,Hrk 通过与死亡阻遏蛋白 Bcl-2 和 Bcl-X(L) 相互作用调节凋亡。除了与 BIK 的 BCL2 同源性结构域-3(BH3) 相类似的 8-氨基酸区域之外,HRK 蛋白质与其他 BCL2 家族成员没有明显同源性。HRK 经 BH3 结构域与 BCL2 和 BCLXL 相互作用,而不与促进死亡的 BCL2-相关蛋白 BAX、BAK 或 BCLXS 相互作用。HRK 与先前报道的 BCL2 和 BCLXL 以相类似的模式定位于胞内细胞器的膜上。人 HRK mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO:13 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO:61 所示。

[0259] (8)补体成分 1, q 子成分结合蛋白(C1QBP)

[0260] 基因别名:GC1QBP, HABP1, SF2p32, gC1Q-R, gC1qR, p32, RP23-83I13.1, AA407365, AA986492, D11Wsu182e, MGC91723, C1q 球状结构域结合蛋白;透明质烷结合蛋白 1;剪接因子 SF2-相关蛋白。

[0261] 人补体子成分 C1q 与 C1r 和 C1s 缔合以产生血清补体系统的第一成分。已知该基因编码的蛋白结合到 C1q 分子的球状头部,并抑制 C1 激活。该蛋白还被鉴别为前-mRNA 剪接因子 SF2 的 p32 亚单位和透明质酸-结合蛋白。人 C1QBP mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO:14 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO:62 所示。

[0262] (9)BCL2/腺病毒 E1B 19kD 相互作用蛋白 3(BNIP3)

[0263] 基因别名:NIP3, MGC93043, BCL2/腺病毒 E1B 19kD-相互作用蛋白 3;线粒体产物的 BCL2/腺病毒 E1B19kDa-相互作用蛋白 3 核基因。

[0264] 该基因是 BCL2/腺病毒 E1B 19kD-相互作用蛋白(BNIP) 家族的成员。它与 E1B 19kDa 蛋白以及 BCL2 的 E1B19kDa-样序列相互作用,E1B19kDa 蛋白负责保护病毒-诱导的细胞死亡,BCL2 的 E1B19kDa-样序列也是凋亡保护者。所述基因包含 BH3 结构域和跨膜结构域,其与促凋亡功能有关。已知该基因编码的二聚线粒体蛋白即使在 BCL2 存在时也诱导细胞凋亡。人 BNIP3mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO:15 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO:63 所示。

[0265] 美国专利号 5,858,678 涉及 BNIP 3 多核苷酸和多肽序列。国际专利公布号 WO 2004/009780 公开了防止缺血诱导的细胞损伤的方法。

[0266] (10) 丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)

[0267] 基因别名 : JNK ; JNK1 ; PRKM8 ; SAPK1 ; JNK1A2 ; JNK21B1/2 ; JNK1 α 蛋白激酶 ; c-Jun N- 末端激酶 1 ; 丝裂原活化蛋白激酶 8 转录变体 2 ; 蛋白激酶 JNK1 ; 应激 - 激活蛋白激酶 JNK1。

[0268] 该基因编码的蛋白是 MAP 激酶家族成员。MAP 激酶充当多种生物化学信号的集合点,且参与各式各样的细胞过程,如增殖、分化、转录调节和发育。该激酶由各种细胞刺激物激活,并靶向特定转录因子,因此响应于细胞刺激物介导极早期基因表达。已发现肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 对该激酶的激活是肿瘤坏死因子 - α 诱导的凋亡所需要的。该激酶还参与紫外辐射诱导的凋亡,其被认为与细胞色素 c- 介导的细胞死亡路径有关。对该基因的小鼠对应物的研究提示其在 T 细胞增殖、凋亡和分化中的作用。已报道了 4 个编码不同同种型的可变剪接转录变体。MAPK8 的转录变体 2、1、3 和 4 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS : 16-19 所示,并且相应的多肽序列分别如 SEQ ID NO : 64-67 所示。

[0269] 国际专利公布 WO 99/09214 和美国专利号 5,877,309 公开了 JNK 家族成员的反义。

[0270] (11) 丝裂原激活蛋白激酶 14 (MAPK14)

[0271] 基因别名 : CSBP1 ; CSBP2 ; CSPB1 ; EXIP ; Mxi2 ; PRKM 14 ; PRKM15 ; RK ; SAPK2A ; p38 ; p38ALPHA ; MGC 102436 ; p38MAPK ; CSBP ; Exip ; Hog ; MGC 105413 ; p38Hog ; Csaids 结合蛋白 ; MAP 激酶 Mxi2 ; MAX- 相互作用蛋白 2 ; 细胞因子抑制性抗炎药结合蛋白 ; p38MAP 激酶 ; p38 有丝分裂原激活蛋白激酶 ; p38 α Exip ; 应激 - 激活蛋白激酶 2A ; tRNA 合成酶辅因子 p38。

[0272] 该基因编码的蛋白是 MAP 激酶家族的成员,其充当多种生物化学信号的集成点,并参与各式各样的细胞代谢过程,如增殖、分化、转录调节和发育。该激酶由各种环境应激和促炎细胞因子激活。该激活需要经 MAP 激酶激酶 (MKK) 对其磷酸化,或经其与 MAP3K7IP1/TAB1 蛋白相互作用引发其自身磷酸化。该激酶的底物包括转录调节因子 ATF2、MEF2C、和 MAX,细胞周期调节因子 CDC25B,和肿瘤抑制因子 p53,这提示其在应激相关转录和细胞周期调节以及基因毒性应激响应中的作用。已报道了该基因编码不同同种型的 4 个可变剪接转录变体。人 MAPK1 转录变体 2、4、1 和 3 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS : 20-23 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO : 68-71 所示。

[0273] 国际专利公布 WO 2000/59919 和 WO 2005/016947 和美国专利号 6,140,124 和 6,448,079 教导了 p38 的反义抑制。

[0274] (12) Ras- 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (rho 家族,小 GTP 结合蛋白 Rac1 ; RAC1)

[0275] 基因别名 : MGC111543, MIG5, TC-25, p21-Rac1, 迁移 - 诱导基因 5 ; 迁移 - 诱导蛋白 5 ; ras- 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 ; rho 家族,小 GTP 结合蛋白 Rac1, ras- 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (rho 家族小 GTP 结合蛋白 Rac1)

[0276] 该基因编码的蛋白是 GTP 酶,其属于小 GTP- 结合蛋白的 RAS 超家族。该超家族的成员调节多样化的细胞事件,包括控制细胞生长、重构细胞骨架和激活蛋白激酶。已描述过该基因的若干可变剪接转录变体,但是这些变体中的一些的全长性质还尚未确定。人 RAC1 转录变体 1c、1b 和 1 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS : 24-26 所示,并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO : 72-74 所示。

[0277] 美国专利号 6,180,597 涉及增加内皮细胞氧化氮合酶水平的 rho GTP 酶抑制

剂。国际专利公布 WO 01/15739 教导了 Rho 家庭成员的反义调节。国际专利公布 WO 2004/042052 教导了抑制 TNF- α 分泌的方法。

[0278] (13) 糖原合酶激酶 3 β (GSK3B)

[0279] 基因别名 :7330414F15Rik, 8430431H08Rik, C86142, GSK-3, GSK-3 β , GSK3

[0280] 糖原合酶激酶 -3 (GSK3) 是脯氨酸指导的丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 该酶最初确定为磷酸化和灭活糖原合酶。有两种同种型, α (GSK3A ;MIM606784) 和 β , 显示出高度氨基酸同源性 (Stambolic 和 Woodgett, BiochemJ. 1994 303 (Pt3) :701-4)。GSK3B 参与能量代谢、神经细胞发育、和身体格局形成 (Plyte 等人, BiochimBiophys Acta. 1992. 1114 (2-3) : 147-62)。人 GSK3B mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :27 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :75 所示。

[0281] 美国专利号 6, 323, 029 涉及 GSK3B 的反义抑制。

[0282] (14) 嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道, 7 (P2RX7)

[0283] 基因别名 :MGC20089, P2X7, AI467586 ;腺苷三磷酸受体 ;P2X 嘌呤受体 7 ;P2X7 受体 ;P2Z 受体 ;嘌呤能受体 P2X7。

[0284] 该基因的产物属于 ATP 的嘌呤受体家族。该受体具有配体门控离子通道功能, 并通过形成能渗透大分子的膜孔引起巨噬细胞的 ATP- 依赖性溶解。细胞质中 ATP 对该核受体的激活可能是可借以将细胞活动与基因表达改变相偶联的机制。已经鉴定可编码不同的同种型的多种可变剪接变体, 尽管一些符合无义介导的降解 (NMD) 标准。人 P2RX7mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :28 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :76 所示。

[0285] (15) 瞬时受体电位阳离子通道, 亚族 M, 成员 2 (TRPM2)

[0286] 基因别名 :EREG1, KNP3, LTRPC2, MGC133383, NUDT9H, NUDT9L1, TRPC7, 9830168K16Rik, C79133, Trp7, Trpp7 ;雌激素响应元件相关基因 1 ;长瞬时受体电位通道 2 ;瞬时受体电位通道 7, 瞬时受体电位阳离子通道, 亚族 M, 成员 2 (Trpm2) ;瞬时受体电位通道 7 ;瞬时受体蛋白 7。

[0287] 该基因编码的蛋白是钙渗透性阳离子通道, 其由游离的胞内 ADP- 核糖调节。该基因的编码蛋白通过氧化应激激活, 并赋予对细胞死亡的易感性。人 TRPM2 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :29 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :77 所示。(已发现该基因的编码不同同种型 S 和 L 的两种转录变体。S 变体 (SEQ ID NO :30) 由于其含有序列错误并且不存在, 所以被 NCBI 删除)。

[0288] (16) 聚 (ADP- 核糖) 糖原水解酶 (PARG)

[0289] 基因别名 :PARG99 ;多聚 (ADP- 核糖) 糖原水解酶

[0290] PARG 是多聚 (ADP- 核糖) 分解代谢的主要酶, 是染色体蛋白的可逆共价 - 改性剂。发现该蛋白存在于许多组织中, 并且可经蛋白水解生成更小的活性产物。人 PARG mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :31 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :79 所示。

[0291] (17) CD38 分子 (CD38)

[0292] 基因别名 :T10, Cd38-rs1 ;ADP- 核糖基环化酶 / 环化 ADP 核糖水解酶 ;CD38 抗原 ;CD38 抗原 (p45) ;环化 ADP- 核糖水解酶。

[0293] CD38 是广泛表达于细胞和组织, 特别是白细胞中的新多功能胞外酶。CD38 还在细胞粘着、信号转导和钙信号中起作用。人 CD38mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :32 所示,

并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :80 所示。

[0294] (18)STEAP 家族成员 4(STEAP4)

[0295] 基因别名:DKFZp666D049, FLJ23153, STAMP2, TIARP, TNFAIP9, 1110021017Rik, AI481214, dudulin 4;六跨膜前列腺蛋白 2;肿瘤坏死因子, α -诱导蛋白 9;肿瘤坏死- α -诱导的脂肪-相关蛋白, TNF α -诱导的脂肪相关蛋白;肿瘤坏死因子, α -诱导蛋白 9。

[0296] 在脂肪组织中由 TNF- α 和 IL-6 诱导的膜蛋白。IL-6 和肿瘤坏死因子- α 在脊髓损伤模型中显示未调节(Ahn 等人, BBRC 2006348(2):560-70), 并被认为是促进凋亡事件。人 STEAP4mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :33 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :81 所示。

[0297] (19)骨形态发生蛋白 2(BMP2)

[0298] 基因别名:BMP2A, AI467020, BC069214CR618407, M22489

[0299] 该基因编码的蛋白属于转化生长因子- β (TGFB) 超家族。编码蛋白作为二硫化物-连接的同型二聚体起作用, 并诱导骨和软骨形成。人 BMP2mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :34 所示, 并且对应多肽序列如 SEQ ID NO :82 所示。

[0300] 共同转让给本发明受让人的国际专利公布号 WO 2005/041857 涉及用以治疗局部缺血和神经系统疾病的 BMP 抑制。

[0301] (20)间隙连接蛋白, α 1, 43kDa(连接蛋白 43, GJA1)

[0302] 基因别名:CX43, DFNB38, GJAL, ODD, ODDD, ODOD, SDTY3, MGC93610, AU042049, AW546267, Cnx43, CX43 α 1, Gja-1, Npm1, 间隙连接蛋白, α -样;眼齿指发育不良(并指 III 型), 间隙连接蛋白 α 1 43kD;间隙连接蛋白, α 1, 43kD, α 1 连接蛋白。

[0303] 间隙连接蛋白, α 1 是蛋白质连接蛋白基因家族的成员和心脏缺陷连接点的成分, 并被认为是心脏同步收缩和胚胎发育中有关键作用。若干调节心肌细胞-细胞偶联的蛋白激酶靶向连接蛋白 43。相关的无内含子(intron-less)的连接蛋白 43 假基因, GJA1P, 已被绘制于 5 号染色体。人 GJA1mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :35 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :83 所示。

[0304] 美国专利 7, 098, 190 教导了特别用于治疗创伤和脊髓损伤的反义化合物。

[0305] (21)TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白(TYROBP)

[0306] 基因别名:DAP12, KARAP, PLOSL, Ly83;DNAX-激活蛋白 12;杀伤激活受体相关蛋白。

[0307] 该基因编码跨膜信号多肽, 该多肽在细胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的激活基序(ITAM)。该蛋白可与膜糖蛋白的杀伤-细胞抑制受体(KIR)家族相关联, 并可作为激活信号转导元件。该蛋白可结合 ζ -链(TCR)相关蛋白激酶 70kDa(ZAP-70)和脾酪氨酸激酶(SYK), 并在信号转导、骨成型、骨髓鞘形成和炎症中起作用。该基因内的突变已经与多囊脂肪膜性骨发育不良并发硬化性脑白质病(PLOSL), 也称为 Nasu-Hako1a 病相关联。其推定受体, 表达于骨髓细胞的触发受体 2(TREM2), 也引起 PLOSL。已鉴定该基因的编码不同同种型的两种可变转录变体。其它可变剪接转录变体已被描述, 但其全长性质还没有被确定。人 TYROBP 转录变体 1 和 2 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NO :36-37 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :84-85 所示。

[0308] (22) 结缔组织生长因子 (CTGF)

[0309] 基因别名 :CCN2, HCS24, IGFBP8, MGC102839, NOV2, CTGRP, Fisp12, HCS24, fisp-12, 肥大软骨细胞 - 特异蛋白 24, 胰岛素 - 样增长因素 - 结合蛋白 8, FISP-12 蛋白 ;成纤维细胞可诱导的分泌蛋白 ;成纤维细胞可诱导的分泌蛋白质 ;肥大软骨细胞 - 特异基因产物 24。

[0310] 由血管肉皮细胞分泌的主要结缔组织有丝分裂引诱剂 (mitoattractant)。促进软骨细胞的增殖和分化。人 CTGF mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :38 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :86 所示。

[0311] (23) 分泌磷蛋白 1 (SPP1)

[0312] 基因别名 :AA960535, AI790405, Apl-1, BNSP, BSPI, Bsp, ETA-1, Eta, OP, Opn, Opn1, Ric, Spp-1, minopontin, OSP ;44kDa 骨磷蛋白 ;44kDa 骨磷蛋白 ;骨唾液蛋白 I ;骨桥蛋白, 早期 T 淋巴细胞激活 1。

[0313] SSP1 是分泌性蛋白, 其作为细胞因子参与增强干扰素 - γ 和白细胞介素 -12 的产生, 并降低白细胞介素 -10 的产生, 导致 I 型免疫的途径中非常重要。人 SPP1 转录变体 1、2 和 3 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS :39-41 所示, 并且对应多肽序列如 SEQ ID :87-89 所示。

[0314] 美国专利号 6, 458, 590 和美国专利公布号 2004/0142865 和 2006/0252684 涉及骨桥蛋白的抑制。

[0315] (24) 浆膜蛋白 4 受体 (RTN4R)

[0316] 基因别名 :NGR, NOGOR, NgR1, Nogo-66 受体, UNQ 330/PR0526 ;Nogo 受体, 浆膜蛋白 4 受体前体。

[0317] 该基因编码浆膜蛋白 4、少突神经胶质细胞髓磷脂糖蛋白和髓磷脂 - 相关糖蛋白的受体。该受体介导轴突生长抑制, 并可在调节成人中枢神经系统中的轴突再生和可塑性中起作用。人 RTN4R mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :42 所示, 并且相应的多肽序列如 SEQ ID NO :90 所示。

[0318] (25) 膜联蛋白 A2 (ANXA2)

[0319] 基因别名 :ANX2, ANX2L4, CAL1H, LIP2, LPC2, LPC2D, P36, PAP-IV, 膜联蛋白 II, 依钙结合蛋白 I 重链多肽 ;嗜铬粒结合蛋白 8 ;脂皮质蛋白 II ;胎盘抗凝蛋白 IV。

[0320] 该基因编码膜联蛋白家族成员。此钙 - 依赖性磷脂 - 结合蛋白家族的成员在调节细胞生长和信号转导途径中起作用。该蛋白用作自泌因子, 其增强破骨细胞形成和骨吸收。该基因有分别位于染色体 4、9 和 10 的 3 个假基因。已发现该基因编码不同同种型的多个可变剪接转录变体。人 ANXA2 转录变体 1、3 和 2 的多核苷酸序列如 SEQ ID NOS :43-45 所示, 且对应多肽序列如 SEQ ID NOS :91-93 所示。

[0321] (26) ras 同源基因家族, 成员 A (RHOA)

[0322] 基因别名 :ARH12, ARHA, RHO12, RHOH12, 雨虎属 (Aplysia) ras- 相关同系物 12 ;致癌基因 RHOH12 ;小 GTP 结合蛋白 RhoA。

[0323] RHOA 是已知在应激纤维形成中调节肌动蛋白细胞骨架的小 GTP 酶蛋白。其作用于效应物蛋白 :Rho 激酶 (ROCK), Rho 激酶最终抑制轴突再生。体外研究中用 Rho-A 拮抗剂 C3 转移酶增强在髓磷脂基质的轴突生长, 而体内试验并没有效果。人 RHOA mRNA 的多核苷酸序列如 SEQ ID NO :46 所示, 且对应多肽序列如 SEQ ID NO :94 所示。

[0324] (27) 双氧化酶 1 (DUOX1)

[0325] 基因别名 : LNOX1, MGC138840, MGC138841, NOXEF1, THOX1, NADPH 甲状腺氧化酶 1 ; 黄素蛋白 NADPH 氧化酶 ; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶。

[0326] 该基因编码的蛋白是糖蛋白, 并且是 NADPH 氧化酶家族的成员。甲状腺激素的合成是由位于甲状腺卵泡细胞顶膜的蛋白质复合物催化的。该复合物包含碘转运体、甲状腺过氧化物酶, 和含有该编码蛋白和 DUOX2 的过氧化物生成系统。该蛋白具有过氧化物酶同源结构域和 gp91phox 结构域。已描述了该基因编码相同蛋白的两种可变剪接转录变体。人 DUOX1 转录变体 1 和 2 的多核苷酸序列分别如 SEQ ID NOS : 47-48 所示, 且对应多肽序列如 SEQ ID NOS : 95-96 所示。

[0327] “促凋亡多肽”指任何上述所列基因包括转录变体、同种型、直系同源物或旁系同源物和类似形式编码的多肽。

[0328] 根据本发明的一方面提供包含未修饰的和修饰的核苷酸的抑制性寡核苷酸化合物。该化合物包含选自自由糖修饰、碱基修饰和核苷酸间键合修饰组成的组的至少一种修饰的核苷酸, 并可含有 DNA, 和修饰的核苷酸, 如 LNA (锁核酸) 包括 ENA (亚乙基-桥接核酸)、PNA (肽核酸)、阿拉伯糖苷、PACE (磷乙酸及其衍生物)、镜像核苷酸或具有六元糖类似物 (例如己糖或吗啉) 的核苷酸。

[0329] 在一个实施方案中该化合物包含至少一个核糖核苷酸的糖基上的 2' 修饰。在某些实施方案中该化合物包含 2' -O 烷基 (alkyl) 或 2' -氟或 2' -O-烯丙基或任何其它 2' 糖修饰。任选地在交替位置。优选的 2' 修饰是 2' -O-甲基 (2' 甲氧基, 2' -O Me)。

[0330] 其它稳定修饰也是可能的 (例如, 加到寡聚体 3' 或 5' 末端的修饰的核苷酸)。在一些实施方案中, 寡核苷酸的主链是修饰的, 并包含磷酸酯 -D- 核糖实体, 但还可包含硫代磷酸酯 -D- 核糖实体、磷酸二酯 L- 核糖实体、三酯、硫酯、2' -5' 桥接主链 (也可称为 5' -2')、PACE 修饰的核苷酸间键合或任何其它类型的修饰。

[0331] 其它修饰包括寡核苷酸 5' 和 / 或 3' 末端的加成。这样的末端修饰可以是脂质、肽、糖或其它分子。

[0332] 本发明还涉及下调各种基因表达的化合物, 特别涉及新的小干扰 RNA (siRNA), 以及这些新 siRNA 在各种疾病和医学病症治疗中的用途。需治疗的特别疾病和病症是急性肾功能衰竭 (ARF), 听力损失, 青光眼, 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 及其他急性肺和呼吸损伤, 器官移植包括肺、肾、骨髓、心脏、胰腺、角膜或肝脏移植中的损伤 (例如缺血再灌注损伤), 眼缺血病症, 器官移植肾毒性, 脊髓损伤, 压疮, 眼干综合征, 口腔粘膜炎, ION 和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0333] 本发明所用的优选 siRNA 列表提供于表 B (B1-B74)、表 C (C1-C4) 和表 D (D1-D34) 中。对于每个基因有一个单独的 19-mer, 21-mer 和 23-mer 序列的列表, 以其在专有算法中的得分为基准, 按靶向人基因表达的最佳序列优先次序列出。21- 或 23-mers iRNA 序列也通过此处公开的 19-mer 序列在 5' 和 / 或 3' 延伸得到。该延伸优选与相应 mRNA 序列互补。某些 23-mer 寡聚体通过如下方法设计 : 该方法的优先化次序是相应 19-mer 的次序。

[0334] 结构基序

[0335] 根据本发明 siRNA 化合物是根据在结构 (A)-(H) 中所列的修饰之一化学和 / 或结构修饰的或是串联 siRNA 或 RNAs tar。

[0336] 本发明一个方面提供有如结构 (A) 所列的化合物：

[0337] (A) 5' (N)_x-Z3' (反义链)

[0338] 3' Z' -(N')_y5' (有义链)

[0339] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸：未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸；

[0340] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续的 N 或 N' 通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的寡核苷酸；

[0341] 其中 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数；

[0342] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在，但是如果存在，则是共价连接到其所存在的链的 3' 末端的 1-5 个连续核苷酸；和

[0343] 其中 (N)_x 的序列如表 D(D1-D34) 中的任一个所示；并以 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个不包含超过 50% 的未修饰的脱氧核糖核苷酸或修饰的脱氧核糖核苷酸为条件。

[0344] 本发明优选的反义序列是针对 TP53BP2、LRDD、CYBA、CASP2、NOX3、HRK、RAC1、RHOA 和 DUOX1 的新 siRNA 化合物，所述基因的 mRNA 多核苷酸序列分别如 SEQ ID NO：1-2、3-5、6、10-11、12、13、24-26、46 和 47-48 所示。

[0345] 在某些实施方案中，本发明提供了具有结构 B 的化合物（在表 D 的两条链上具有交替的 2' -O- 甲基修饰的结构）：

[0346] (B) 5' (N)_x 3' 反义链

[0347] 3' (N')_y 5' 有义链

[0348] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续 N 或 N' 是通过共价键与下一个 N 或 N' 连接的未修饰的核糖核苷酸或修饰的核糖核苷酸的寡聚体；

[0349] 其中 x 和 y 中的每一个 = 19, 21 或 23 并且 (N)_x 和 (N')_y 完全互补；

[0350] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个上的交替核糖核苷酸被修饰以导致核糖核苷酸的糖残基上 2' -O- 甲基修饰；

[0351] 其中 (N')_y 的序列与 (N)_x 的序列互补；和其中 (N)_x 的序列存在于表 D 中的任一表格。

[0352] 在一些实施方案中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个在 3' 和 5' 末端各自磷酸化或非磷酸化。

[0353] 在本发明的某些实施方案中，该化合物在反义链和有义链两条链上都有交替核苷酸修饰；

[0354] 在某些实施方案中其中 x 和 y 中的每一个 = 19 或 23，(N)_x 的 5' 和 3' 末端的每个 N 是修饰的；和

[0355] (N')_y 的 5' 和 3' 末端的每个 N' 是未修饰的。

[0356] 在某些实施方案中其中 x 和 y 中的每一个 = 21，(N)_x 的 5' 和 3' 末端的每个 N 是未修饰的；和

[0357] (N')_y 的 5' 和 3' 末端的每个 N' 是修饰的。

[0358] 在特定实施方案中，当 x 和 y = 19 时，siRNA 被修饰以使 2' -O- 甲基 (2' -OMe) 基团存在于反义链 (N)_x 的第 1、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 核苷酸，并据此同样修饰，例如，2' -O Me 基团，存在于有义链 (N')_y 的第 2、4、6、8、10、12、14、16 和 18 核苷酸。在不

同实施方案中这些特定 siRNA 化合物的两个末端都是平端。

[0359] siRNA 的新结构 C-H

[0360] 以下结构基序可用于设计 siRNA 化合物。

[0361] 在一些实施方案中,本发明提供具有结构 (C) 的化合物:

[0362] (C) 5' (N)_x-Z 3' 反义链

[0363] 3' Z' -(N')_y 5' 有义链

[0364] 其中 N 和 N' 中的每一个是独立地选自以下的核苷酸:未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸;

[0365] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数;

[0366] 其中在 (N)_x 中核苷酸是未修饰的或 (N)_x 包含交替的修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸;每个修饰的核糖核苷酸被修饰以在其糖上有 2' -O- 甲基并且位于 (N)_x 的中间位置的核糖核苷酸是修饰的或未修饰的优选未修饰的;

[0367] 其中 (N')_y 包含未修饰的核糖核苷酸,还包含一个位于末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸,其中所述修饰的核苷酸选自以下组成的组:镜像核苷酸,双环核苷酸,2' -糖基修饰的核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烷氧基 (alkoxy) 键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0368] 其中如果 (N')_y 中有多于 1 个修饰的核苷酸,修饰的核苷酸可以是连续的;

[0369] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在,但如果存在,则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 3' 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸;

[0370] 其中 (N')_y 的序列包含基本上与 (N)_x 互补的序列;并且其中 (N)_x 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸基本上互补的反义序列。

[0371] 在某些实施方案中 (N)_x 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0372] 在特定实施方案中, $x = y = 19$ 和 (N)_x 中每个修饰的核糖核苷酸是修饰的因此在其糖基上有 2' -O- 甲基并且位于 (N)_x 中间的核糖核苷酸是未修饰的。因此,在其中 $x = 19$ 的化合物中, (N)_x 包含在位置 1、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O- 甲基糖修饰的核糖核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 5 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 6 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 15 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 14 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、3、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 5 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还可包含例如在位置 6 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、3、5、7、9、11、13、17 和 19 的 2' -O Me 修饰的核糖核苷酸,并且还

可包含例如在位置 15 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 14 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 5 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、4、6、7、9、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 5 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、14、16、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 15 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 1、2、3、5、7、9、11、13、14、16、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 15 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸例如在位置 15。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 7 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 8 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 9 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 10 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 11 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、13、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 12 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在其他实施方案中, (N)_x 包含在位置 2、4、6、8、11、15、17 和 19 的 2' -O-Me 修饰的核糖核苷酸, 并且还可包含例如在位置 13 的至少一个脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。

[0373] 在又其他实施方案中 (N)_x 包含相对于靶基因的至少一个核苷酸错配。在某些优选实施方案中, (N)_x 包含在位置 5、6 或 14 的单核苷酸错配。在结构 (C) 的一个实施方案中, (N')_y 的 5' 和 3' 末端的任一末端或两个末端的至少两个核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。在某些优选实施方案中 $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; (N)_x 中核苷酸交替为修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸被修饰以在其糖上有 2' -O-甲基并且位于 (N)_x 的中间位置的核糖核苷酸是未修饰的; 并且 (N')_y 的 3' 末端的三个核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接 (在此如结构 I 所示)。在其他优选实施方案中, $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; (N)_x 中核苷酸交替为修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸被修饰以在其糖上有 2' -O-甲基并且位于 (N)_x 的中间位置的核糖核苷酸是未修饰的; 并且 (N')_y 的 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接, 在另一实施方案中, 位于 (N)_y 中间位置的另外的核苷酸可在其糖基上用 2' -O-甲基修饰。在另一优选实施方案中, (N)_x 中核苷酸交替为 2' -O-甲基修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 并 (N')_y 的 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接并且 5' 末端核苷酸或 5' 末端的 2 或 3 个连续核苷酸包含 3' -O-甲基修饰。

[0374] 在结构 C 的某些优选实施方案中, $x = y = 19$ 并且在 $(N')_y$ 中至少一个位置包含脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸, 优选地五个位置包含脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸。在不同实施方案中, 下列位置包含脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸: 位置 1 和 16-19, 位置 15-19, 位置 1-2 和 17-19, 位置 1-3 和 18-19, 位置 1-4 和 19 以及位置 1-5。 $(N')_y$ 还可包含至少一个 LNA 核苷酸。

[0375] 在结构 C 的某些优选实施方案中, $x = y = 19$ 并且在 $(N')_y$ 中至少一个位置的核苷酸包含镜像核苷酸、脱氧核糖核苷酸和通过 2' -5' 核苷酸间键与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0376] 在结构 C 的某些优选实施方案中, $x = y = 19$ 并且 $(N')_y$ 包含镜像核苷酸。在不同实施方案中, 所述镜像核苷酸为 L-DNA 核苷酸。在某些实施方案中, 所述 L-DNA 是 L-脱氧核糖胞苷。在一些实施方案中 $(N')_y$ 包含在位置 18 的 L-DNA。在其他实施方案中 $(N')_y$ 包含在位置 17 和 18 的 L-DNA。在某些实施方案中 $(N')_y$ 包含在位置 2 和在位置 17 和 18 中的一个或两个位置的 L-DNA 取代。在某些实施方案中 $(N')_y$ 还包含 5' 末端加帽核苷酸例如 5' -O- 甲基 DNA 或脱碱基的或反向脱碱基的假核苷酸作为突出端。

[0377] 在又其他实施方案中 $(N')_y$ 包含相对于靶基因的至少一个核苷酸错配, 在某些优选的实施方案中, $(N')_y$ 包含在位置 6、14 或 15 的单核苷酸错配。

[0378] 在又其他实施方案中 $(N')_y$ 包含在位置 15 的 DNA 和在位置 17 和 18 中的一个或两个位置的 L-DNA。在该结构中, 位置 2 还可包含 L-DNA 或脱碱基的假核苷酸。

[0379] 考虑了结构 C 的其他实施方案, 其中 $x = y = 21$ 或其中 $x = y = 23$; 在这些实施方案中上述讨论的 $(N')_y$ 的修饰不是位于位置 15、16、17、18, 而是位于 21-mer 的位置 17、18、19、20 或 23-mer 的位置 19、20、21、22; 类似地, 位于位置 17 和 18 中的一个或两个位置的修饰位于 21-mer 的位置 19 或 20 中的一个或两个位置和 23-mer 的位置 21 或 22 中的一个或两个位置。19-mer 的所有修饰可类似地进行调整以用于 21-mer 和 23-mer。

[0380] 根据结构 (C) 的不同实施方案, $(N')_y$ 中位于 3' 末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸通过 2' -5' 核苷酸间键合连接。在一个优选实施方案中, $(N')_y$ 的 3' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接, 其中形成 2' -5' 磷酸二酯键的 2' -5' 核苷酸中的一个或多个还包含 3' -O- 甲基糖修饰。优选地 $(N')_y$ 的 3' 末端的核苷酸包含 2' -O- 甲基糖修饰。在结构 C 的某些优选实施方案中, $x = y = 19$ 并且 $(N')_y$ 中在位置 15、16、17、18 和 19 的两个或多个连续核苷酸包含通过 2' -5' 核苷酸间键与相邻核苷酸连接的核苷酸。在不同实施方案中形成 2' -5' 核苷酸间键的核苷酸包含 3' 脱氧核糖核苷酸或 3' 甲氧基核苷酸。在一些实施方案中位于 $(N')_y$ 位置 17 和 18 的核苷酸通过 2' -5' 核苷酸间键连接。在其他实施方案中 $(N')_y$ 中位于位置 16、17、18、16-17、17-18 或 16-18 的核苷酸通过 2' -5' 核苷酸间键连接。

[0381] 在某些实施方案中 $(N')_y$ 包含位于位置 2 的 L-DNA 和位于位置 16、17、18、16-17、17-18 或 16-18 的 2' -5' 核苷酸间键。在某些实施方案中 $(N')_y$ 包含位于位置 16、17、18、16-17、17-18 或 16-18 的 2' -5' 核苷酸间键和 5' 末端加帽核苷酸。

[0382] 根据结构 (C) 的不同实施方案, $(N')_y$ 中位于任一末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸或位于 5' 和 3' 末端的每个末端的 2-8 个修饰的核苷酸独立地为镜像核苷酸。在一些实施方案中所述镜像核苷酸是 L-核糖核苷酸。在其他实施方案

中所述镜像核苷酸是 L- 脱氧核糖核苷酸。镜像核苷酸还可在糖基部分或碱基部分或核苷酸间键合上修饰。

[0383] 在结构 (C) 的一个优选实施方案中, $(N')_y$ 的 3' 末端核苷酸或位于 $(N')_y$ 的 3' 末端的 2 或 3 个连续核苷酸是 L- 脱氧核糖核苷酸。

[0384] 在结构 (C) 的其他优选实施方案中, $(N')_y$ 中位于任一末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸或 5' 和 3' 末端的每个末端的 2-8 个修饰的核苷酸独立地是 2' - 糖基修饰的核苷酸, 在一些实施方案中所述 2' - 糖基修饰包含氨基酸、氟、炔氧基或烷基 (alkyl) 部分的存在。在某些实施方案中所述 2' - 糖基修饰包含甲氧基部分 (2' -O Me)。

[0385] 在一系列优选实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的 3、4 或 5 个连续核苷酸包含 2' -O Me 修饰。在另一个优选实施方案中, $(N')_y$ 的 3' 末端的三个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰。

[0386] 在结构 (C) 的一些实施方案中, $(N')_y$ 中位于任一末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸或位于 5' 和 3' 末端的每个末端的 2-8 个修饰的核苷酸独立地为双环核苷酸。在不同实施方案中所述双环核苷酸是锁核酸 (LNA)。2' -O, 4' -C- 亚乙基桥接核酸 (ENA) 是 LNA 种类 (参见如下)。

[0387] 在不同实施方案中, $(N')_y$ 包含在 5' 末端或在 3' 和 5' 末端的两端的修饰的核苷酸。

[0388] 在结构 (C) 的一些实施方案中, 位于 $(N')_y$ 的 5' 和 3' 末端的任一末端或两个末端的至少两个核苷酸通过 P- 乙氧基主链修饰连接。在某些优选实施方案中 $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; $(N)_x$ 中核苷酸交替为修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸被修饰以在其糖基有 2' -O- 甲基并且位于 $(N)_x$ 的中间位置的核糖核苷酸是未修饰的; 并且位于 $(N')_y$ 的 3' 末端或 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 P- 乙氧基主链修饰连接。在另一个优选实施方案中, $(N')_y$ 中位于 3' 末端或 5' 末端的三个连续核苷酸通过两个 P- 炔氧基主链修饰连接。

[0389] 在结构 (C) 一些实施方案中, $(N')_y$ 中 5' 和 3' 末端的每个末端的 2、3、4、5、6、7 或 8 连续核糖核苷酸独立地是镜像核苷酸、通过 2' -5' 磷酸二酯键连接的核苷酸、2' 糖修饰的核苷酸或双环核苷酸。在一个实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 和 3' 末端的修饰相同。在一个优选实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接和 $(N')_y$ 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接。在另一个实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的修饰与 $(N')_y$ 的 3' 末端的修饰不同。在一个特定实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸和 $(N')_y$ 的 3' 末端的修饰的核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。在另一个特定实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的三个连续核苷酸是 LNA 核苷酸和 $(N')_y$ 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。 $(N)_x$ 中的核苷酸交替为修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核苷酸被修饰以在其糖基上有 2' -O- 甲基并且位于 $(N)_x$ 的中间的核糖核苷酸是未修饰的, 或 $(N)_x$ 中的核糖核苷酸是未修饰的。

[0390] 在结构 (C) 的另一个实施方案中, 本发明提供化合物, 其中 $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; $(N)_x$ 的核苷酸交替为修饰的核糖核苷酸和未修饰的核糖核苷酸, 每个修饰的核糖核

苷酸被修饰以在其糖基上有 2' -O- 甲基并且位于 (N)_x 的中间的核糖核苷酸未被修饰；(N')_y 的 3' 末端的三个核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接并且 (N')_y 的 5' 末端的三个核苷酸是 LNA 例如 ENA。

[0391] 在结构 (C) 的另一个实施方案中, (N')_y 的 5' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基糖修饰并且 (N')_y 的 3' 末端的两个连续核苷酸是 L-DNA。

[0392] 在又一个实施方案中, 本发明提供化合物, 其中 $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; (N)_x 由未修饰的核糖核苷酸组成; (N')_y 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接并且 (N')_y 的 5' 末端的三个连续核苷酸是 LNA 例如 ENA。

[0393] 根据结构 (C) 的其他实施方案, (N')_y 的 5' 或 3' 末端的核苷酸, 或任一末端的 2、3、4、5 或 6 个连续核苷酸或 5' 和 3' 末端的每个末端的 1-4 个修饰的核苷酸独立地为磷酸基羧酸酯核苷酸或亚磷酸基羧酸酯核苷酸 (PACE 核苷酸)。在一些实施方案中 PACE 核苷酸是脱氧核糖核苷酸。在一些优选实施方案中, (N')_y 的 5' 和 3' 末端的每个末端的 1 或 2 个连续核苷酸是 PACE 核苷酸。美国专利号 6,693,187 和 7,067,641 中公开的 PACE 核苷酸和类似物的实施例, 所述两个专利通过引用并入。

[0394] 在另外的实施方案中, 本发明提供具有结构 (D) 的化合物:

[0395] (D) 5' (N)_x-Z 3' 反义链

[0396] 3' Z' -(N')_y 5' 有义链

[0397] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸: 未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸或修饰的脱氧核糖核苷酸;

[0398] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数;

[0399] 其中在 (N)_x 包含未修饰的核糖核苷酸, 还包含一个位于 3' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸, 其中所述修饰的核苷酸选自由以下组成的组: 双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 羟氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0400] 其中 (N')_y 包含未修饰的核糖核苷酸, 还包含一个位于 5' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸, 其中所述修饰的核苷酸选自由以下组成的组: 双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 羟氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0401] 其中在 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个中修饰的和未修饰的核苷酸不是交替的;

[0402] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在, 但如果存在, 则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 3' 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸;

[0403] 其中 (N')_y 的序列与 (N)_x 的序列基本上互补; 并且其中 (N)_x 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸具有基本同一性的反义序列。

[0404] 在某些实施方案中 (N)_x 的序列和互补的 (N')_y 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0405] 在结构 (D) 的一个实施方案中, $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; (N)_x 包含未修饰的核糖核苷酸, 其中 3' 末端的两个连续核苷酸通过一个 2' -5' 核苷酸间键合连接; 并且 (N')_y 包含未修饰的核糖核苷酸, 其中 5' 末端的两个连续核苷酸通过一个 2' -5' 核苷酸间键

合连接。

[0406] 在一些实施方案, $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$; $(N)_x$ 包含未修饰的核糖核苷酸, 其中 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接在一起; 并且 $(N')_y$ 包含未修饰的核糖核苷酸, 其中 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接在一起 (在此如结构 II 所示)。

[0407] 根据结构 (D) 的不同实施方案, 起始于 $(N)_x$ 的 3' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸和起始于 $(N')_y$ 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸通过 2' -5' 核苷酸间键合连接。

[0408] 根据结构 (D) 的一个优选实施方案, $(N')_y$ 的 5' 末端的四个连续核苷酸通过三个 2' -5' 磷酸二酯键连接和 $(N')_x$ 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接。 $(N')_y$ 的 5' 末端的三个核苷酸和 $(N')_x$ 的 3' 末端的两个核苷酸也可以包含 3' -O- 甲基修饰。

[0409] 根据结构 (D) 的不同实施方案, 起始于 $(N)_x$ 的 3' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸和起始于 $(N')_y$ 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地为镜像核苷酸。在一些实施方案中所述镜像核苷酸是 L- 核糖核苷酸。在其他实施方案中所述镜像核苷酸是 L- 脱氧核糖核苷酸。

[0410] 在结构 (D) 的其他实施方案中, 起始于 $(N)_x$ 的 3' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸和起始于 $(N')_y$ 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地为 2' - 糖基修饰的核苷酸。在一些实施方案中所述 2' - 糖基修饰包含氨基、氟、烃氧基或烃基部分的存在。在某些实施方案中所述 2' - 糖基修饰包含甲氧基部分 (2' -O-Me)。

[0411] 在结构 (D) 的一个优选实施方案中, 位于 $(N')_y$ 的 5' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和位于 $(N')_x$ 的 3' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰。在结构 (D) 的另一个优选实施方案中, 位于 $(N')_y$ 的 5' 末端的十个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和位于 $(N')_x$ 的 3' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰, 在结构 (D) 的另一个优选实施方案中, 位于 $(N')_y$ 的 5' 末端的十三个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和位于 $(N')_x$ 的 3' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰。

[0412] 在结构 (D) 的一些实施方案中, $(N')_y$ 中起始于 $(N)_x$ 的 3' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸和起始于 $(N')_y$ 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地为双环核苷酸。在不同实施方案中所述双环核苷酸是锁核酸 (LNA) 例如 2' -O, 4' -C- 亚乙基桥接核酸 (ENA)。

[0413] 在结构 (D) 的不同实施方案中, $(N')_y$ 包含选自以下的修饰的核苷酸: 双环核苷酸, 2' - 糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0414] 在结构 (D) 的不同实施方案中, $(N)_x$ 包含选自以下的修饰的核苷酸: 双环核苷酸,

2' - 糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0415] 在其中相同链的 3' 和 5' 末端的每个末端包含修饰的核苷酸的实施方案中, 5' 和 3' 末端的修饰是相同的。在另一个实施方案中, 5' 末端的修饰与相同链 3' 末端的修饰不同, 在一个特定实施方案中, 5' 末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸, 且相同链 3' 末端的修饰的核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。

[0416] 在结构 (D) 一个特定实施方案中, $(N')_y$ 的 5' 末端的五个连续核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和 $(N')_y$ 的 3' 末端的两个连续核苷酸是 L-DNA。此外, 该化合物还包含 $(N')_x$ 的 3' 末端五个连续的 2' -O- 甲基修饰的核苷酸。

[0417] 在结构 (D) 的不同实施方案中, $(N)_x$ 中的修饰的核苷酸与 $(N')_y$ 中的修饰的核苷酸不同。例如, $(N)_x$ 中的修饰的核苷酸是 2' - 糖基修饰的核苷酸和 $(N')_y$ 中的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, $(N)_x$ 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸和 $(N')_y$ 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, $(N)_x$ 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸和 $(N')_y$ 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸。

[0418] 在另外的实施方案中, 本发明提供具有结构 (E) 的化合物:

[0419] $(E) 5' (N)_x-Z 3'$ 反义链

[0420] $3' Z' -(N')_y 5'$ 有义链

[0421] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸: 未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸;

[0422] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数;

[0423] 其中 $(N)_x$ 包含未修饰的核糖核苷酸, 还包含一个位于 5' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸, 其中所述修饰的核苷酸选自由以下组成的组: 双环核苷酸, 2' - 糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0424] 其中 $(N')_y$ 包含未修饰的核糖核苷酸, 还包含一个位于 3' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸, 其中所述修饰的核苷酸选自由以下组成的组: 双环核苷酸, 2' - 糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0425] 其中在 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个中修饰的和未修饰的核苷酸不是交替的;

[0426] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在, 但如果存在, 则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 3' 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸;

[0427] 其中 $(N')_y$ 的序列与 $(N)_x$ 的序列基本上互补; 并且其中 $(N)_x$ 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸具有基本同一性的反义序列。

[0428] 在某些实施方案中 $(N)_x$ 和互补 $(N')_y$ 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0429] 在某些优选实施方案中 $(N)_x$ 的 5' 末端的最末端的核苷酸是未修饰的。

[0430] 根据结构 (E) 的不同实施方案, 起始于 $(N)_x$ 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位, 优选地起始于 5' 末端倒数第二位, 的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核

糖核苷酸和起始于 (N')_y 的 3' 的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸通过 2' -5' 核苷酸间键合连接。

[0431] 根据结构 (E) 的不同实施方案,起始于 (N)_x 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位,优选地起始于 5' 末端倒数第二位,的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 连续核糖核苷酸和起始于 (N')_y 的 3' 的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地为镜像核苷酸。在一些实施方案中所述镜像核苷酸是 L-核糖核苷酸。在其他实施方案中所述镜像核苷酸是 L-脱氧核糖核苷酸。

[0432] 在结构 (E) 的其他实施方案中,起始于 (N)_x 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位,优选起始于 5' 末端倒数第二位,的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸和起始于 (N')_y 的 3' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地为 2' -糖基修饰的核苷酸。在一些实施方案中所述 2' -糖基修饰包含氨基、氟、烃氧基或烃基部分的存在。在某些实施方案中所述 2' -糖基修饰包含甲氧基部分 (2' -O Me)。

[0433] 在结构 (E) 的一些实施方案中, (N')_y 中起始于 (N)_x 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位,优选地起始于 5' 末端倒数第二位,的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸和起始于 (N')_y 的 3' 的末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 连续核糖核苷酸独立地为双环核苷酸。在不同实施方案中所述双环核苷酸是锁核酸 (LNA) 例如 2' -O, 4' -C- 亚乙基桥接核酸 (ENA)。

[0434] 在结构 (E) 的不同实施方案中, (N')_y 包含位于 3' 末端或 3' 和 5' 末端的每个末端的修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸或通过 P- 烃氧基主链修饰与相邻核苷酸连接的核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0435] 在结构 (E) 的不同实施方案中, (N')_y 包含位于 5' 末端或 3' 和 5' 末端的每个末端的修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0436] 在其中相同链的 3' 和 5' 两个末端都包含修饰的核苷酸的一个实施方案中, 5' 和 3' 末端的修饰相同。在另一个实施方案中, 5' 末端的修饰与相同链 3' 末端的修饰不同。在一个特定实施方案中, 5' 末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且相同链 3' 末端的修饰的核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。

[0437] 在结构 (E) 的不同实施方案中, (N)_x 的修饰的核苷酸与 (N')_y 的修饰的核苷酸不同。例如, (N)_x 的修饰的核苷酸是 2' -糖基修饰的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸,在另一个实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸。

[0438] 在另外的实施方案中,本发明提供具有结构式 (F) 的化合物:

[0439] (F) 5' (N)_x-Z 3' 反义链

[0440] $3' \text{ } Z' \text{ } -(N')_y \text{ } 5'$ 有义链

[0441] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸：未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸和修饰的脱氧核糖核苷酸；

[0442] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数；

[0443] 其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个包含未修饰的核糖核苷酸，其中 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个独立地包含位于 $3'$ 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸，其中所述修饰的核苷酸选自由双环核苷酸、 $2'$ -糖基修饰的核苷酸、镜像核苷酸、或通过 P- 烃氧基主链修饰与相邻核苷酸连接的核苷酸、或通过 $2'-5'$ 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸组成的组；

[0444] 其中在 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 中的每一个中修饰的和未修饰的核苷酸不是交替的；

[0445] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在，但如果存在，则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 $3'$ 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸；

[0446] 其中 $(N')_y$ 的序列与 $(N)_x$ 的序列基本上互补；并且其中 $(N)_x$ 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸具有基本同一性的反义序列。

[0447] 在某些实施方案中 $(N)_x$ 和互补 $(N')_y$ 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0448] 在结构 (F) 的一些实施方案中， $x = y = 19$ 或 $x = y = 23$ ； $(N')_y$ 包含未修饰的核糖核苷酸，其中 $3'$ 末端的两个连续核苷酸包含两个连续的镜像脱氧核糖核苷酸；和 $(N)_x$ 包含未修饰的核糖核苷酸，其中 $3'$ 末端的一个核苷酸包含镜像脱氧核糖核苷酸（如结构 III 所示）

[0449] 根据结构 (F) 的不同实施方案，独立地起始于 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 的 $3'$ 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸通过 $2'-5'$ 核苷酸间键合连接。

[0450] 根据结构 (F) 的一个优选实施方案， $(N')_y$ 的 $3'$ 末端的三个连续核苷酸通过两个 $2'-5'$ 磷酸二酯键连接和 $(N')_x$ 的 $3'$ 末端的三个连续核苷酸通过两个 $2'-5'$ 磷酸二酯键连接。

[0451] 根据结构 (F) 的不同实施方案，独立地起始于 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 的 $3'$ 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸独立地为镜像核苷酸。在一些实施方案中所述镜像核苷酸是 L- 核糖核苷酸。在其他实施方案中所述镜像核苷酸是 L- 脱氧核糖核苷酸。

[0452] 在结构 (F) 的其他实施方案中，独立地起始于 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 的 $3'$ 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地是 $2'$ -糖基修饰的核苷酸。在一些实施方案中所述 $2'$ -糖基修饰包含氨基、氟、烃氧基或烃基部分的存在。在某些实施方案中所述 $2'$ -糖基修饰包含甲氧基部分 ($2'-O \text{ Me}$)。

[0453] 在结构 (F) 的一些实施方案中，独立地起始于 $(N)_x$ 和 $(N')_y$ 的 $3'$ 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地是双环核苷酸。在不同实施方案中所述双环核苷酸是锁核酸 (LNA) 例如 $2'-O, 4'-C$ - 亚乙基桥接核酸 (ENA)。

[0454] 在结构 (F) 的不同实施方案中， $(N')_y$ 包含位于 $3'$ 末端或 $3'$ 和 $5'$ 两个末端的

修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸,2' - 糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0455] 在结构 (F) 的不同实施方案中, (N)_x 包含位于 5' 末端或 3' 和 5' 末端的每个末端的修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸,2' - 糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0456] 在其中相同链的 3' 和 5' 末端的每个末端包含修饰的核苷酸的一个实施方案中,5' 和 3' 末端的修饰相同。在另一个实施方案中,5' 末端的修饰与相同链 3' 末端的修饰不同。在一个特定实施方案中,5' 末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且相同链 3' 末端的修饰的核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。

[0457] 在结构 (F) 的不同实施方案中, (N)_x 的修饰的核苷酸与 (N')_y 的修饰的核苷酸不同。例如, (N)_x 的修饰的核苷酸是 2' - 糖基修饰的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸。

[0458] 在另外的实施方案中,本发明提供具有结构 (G) 的化合物:

[0459] (G) 5' (N)_x-Z 3' 反义链

[0460] 3' Z' -(N')_y 5' 有义链

[0461] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸:未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸或修饰的脱氧核糖核苷酸;

[0462] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数;

[0463] 其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个包含未修饰的核糖核苷酸,其中 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个独立地包含一个位于 5' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸,其中所述修饰的核苷酸选自自由双环核苷酸、2' - 糖基修饰的核苷酸、镜像核苷酸、或通过 P- 烃氧基主链修饰与相邻核苷酸连接的核苷酸、或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸组成的组;

[0464] 其中 (N)_x 的修饰的核苷酸优选地位于末端倒数第二位;

[0465] 其中在 (N)_x 和 (N')_y 中的每一个中修饰的和未修饰的核苷酸不是交替的;

[0466] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在,但如果存在,则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 3' 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸;

[0467] 其中 (N')_y 的序列与 (N)_x 的序列基本上互补;并且其中 (N)_x 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸具有基本同一性的反义序列。

[0468] 在某些实施方案中 (N)_x 和互补 (N')_y 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0469] 在结构 (G) 的一些实施方案中, x = y = 19 或 x = y = 23。

[0470] 根据结构 (G) 的不同实施方案,独立地起始于 (N)_x 和 (N')_y 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸通过

2' -5' 核苷酸间键合连接。对于 (N)_x 修饰的核苷酸优选地起始于 5' 末端的末端倒数第二位。

[0471] 根据结构 (G) 的不同实施方案,独立地起始于 (N)_x 和 (N')_y 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸独立地是镜像核苷酸。在一些实施方案中,所述镜像核苷酸是 L-核糖核苷酸。在其他实施方案中,所述镜像核苷酸是 L-脱氧核糖核苷酸。对于 (N)_x,所述修饰的核苷酸优选地起始于 5' 末端的末端倒数第二位。

[0472] 在结构 (G) 的其他实施方案中,独立地起始于 (N)_x 和 (N')_y 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地是 2' -糖基修饰的核苷酸。在一些实施方案中所述 2' -糖基修饰包含氨基、氟、烃氧基或烃基部分的存在。在某些实施方案中所述 2' -糖基修饰包含甲氧基部分 (2' -O Me)。在一些优选实施方案中连续的修饰的核苷酸优选起始于 (N)_x 的 5' 末端的末端倒数第二位。

[0473] 在结构 (G) 的一个优选实施方案中,位于 (N')_y 的 5' 末端的五个连续核糖核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和位于 (N')_x 的 5' 末端倒数第二位的的一个核糖核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰。在结构 (G) 的另一个优选实施方案中,位于 (N')_y 的 5' 末端的五个连续核糖核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰和位于 (N')_x 的 5' 末端的两个连续核糖核苷酸包含 2' -O- 甲基修饰。

[0474] 在结构 (G) 的一些实施方案中,独立地起始于 (N)_x 和 (N')_y 的 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸是双环核苷酸。在不同实施方案中所述双环核苷酸是锁核酸 (LNA) 例如 2' -O, 4' -C- 亚乙基桥接核酸 (ENA)。在一些优选的实施方案中连续的修饰的核苷酸优选地起始于 (N)_x 的 5' 末端的末端倒数第二位。

[0475] 在结构 (G) 的不同实施方案中, (N')_y 包含位于 5' 末端或 3' 和 5' 末端的每个末端的修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0476] 在结构 (G) 的不同实施方案中, (N)_x 包含位于 5' 末端或 3' 和 5' 末端的每个末端的修饰的核苷酸,所述修饰的核苷酸选自双环核苷酸, 2' -糖基修饰的核苷酸, 镜像核苷酸, 阿卓糖醇核苷酸, 或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0477] 在其中相同链的 3' 和 5' 末端的每个末端包含修饰的核苷酸的一个实施方案中, 5' 和 3' 末端的修饰相同。在另一个实施方案中, 5' 末端的修饰与相同链 3' 末端的修饰不同。在一个特定实施方案中, 5' 末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且相同链 3' 末端的修饰的核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键连接。在结构 (G) 的不同实施方案中, (N)_x 的修饰的核苷酸和 (N')_y 的修饰的核苷酸不同。例如, (N)_x 的修饰的核苷酸是 2' -糖基修饰的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一实例中, (N)_x 的修饰的核苷酸是通过 2' -5' 核苷酸间键合连接的核苷酸并且 (N')_y 的修饰的核苷酸是镜像核苷酸。

[0478] 在另外的实施方案中,本发明提供具有结构 (H) 的化合物:

[0479] (H) $5' \text{ (N)}_x\text{-Z } 3'$ 反义链

[0480] $3' \text{ Z' -(N')} _y 5'$ 有义链

[0481] 其中 N 和 N' 中的每一个是选自以下的核苷酸:未修饰的核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸、未修饰的脱氧核糖核苷酸或修饰的脱氧核糖核苷酸;

[0482] 其中 $(\text{N})_x$ 和 $(\text{N}')_y$ 中的每一个是其中每个连续核苷酸通过共价键与下一个核苷酸连接的寡聚体并且 x 和 y 中的每一个是介于 18 和 40 之间的整数;

[0483] 其中在 $(\text{N})_x$ 包含未修饰的核糖核苷酸,还包含一个位于 3' 末端或末端倒数第二位的或 5' 末端或末端倒数第二位的修饰的核苷酸,其中所述修饰的核苷酸选自自由以下组成的组:双环核苷酸,2' - 糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0484] 其中 $(\text{N}')_y$ 包含未修饰的核糖核苷酸,还包含位于内部位置的一个修饰的核苷酸,其中所述修饰的核苷酸选自自由以下的组成的组:双环核苷酸,2' - 糖基修饰的核苷酸,镜像核苷酸,阿卓糖醇核苷酸,或通过选自 2' -5' 磷酸二酯键、P- 烃氧基键合或 PACE 键合的核苷酸间键合与相邻核苷酸连接的核苷酸;

[0485] 其中在 $(\text{N})_x$ 和 $(\text{N}')_y$ 中的每一个中修饰的和未修饰的核苷酸不是交替的;

[0486] 其中 Z 和 Z' 中的每一个可存在或不存在,但如果存在,则是共价连接到其所连接的任一寡聚体的 3' 末端的 1-5 个脱氧核糖核苷酸;

[0487] 其中 $(\text{N}')_y$ 的序列与 $(\text{N})_x$ 的序列基本上互补;并且其中 $(\text{N})_x$ 的序列包含与从基因转录的 mRNA 上约 18 至约 40 个连续核糖核苷酸具有基本同一性的反义序列。

[0488] 在某些实施方案中 $(\text{N})_x$ 和互补 $(\text{N}')_y$ 的序列存在于表 A-D 中的任一表格。

[0489] 在结构 (H) 的一个实施方案中,独立地起始于 $(\text{N})_x$ 的 3' 末端或 5' 末端或两个末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸独立地是 2' - 糖基修饰的核苷酸、双环核苷酸、镜像核苷酸、阿卓糖醇核苷酸或通过 2' -5' 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸,并且 $(\text{N}')_y$ 中 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续的内部核糖核苷酸独立地为 2' - 糖基修饰的核苷酸、双环核苷酸、镜像核苷酸、阿卓糖醇核苷酸或通过 2' -5' 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸。在一些实施方案中所述 2' - 糖基修饰包含氨基、氟、烃氧基或烃基部分的存在。在某些实施方案中,所述 2' - 糖基修饰包含甲氧基部分 (2' -O Me)。

[0490] 在结构 (H) 的另一个实施方案中,独立地起始于 $(\text{N}')_y$ 的 3' 末端或 5' 末端的最末端或末端倒数第二位的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核糖核苷酸或 $(\text{N}')_y$ 的 5' 和 3' 末端的每个末端的 2-8 个连续核苷酸独立地是 2' - 糖基修饰的核苷酸、双环核苷酸、镜像核苷酸、阿卓糖醇核苷酸或通过 2' -5' 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸,并且 $(\text{N})_x$ 的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续的内部核糖核苷酸独立地为 2' - 糖基修饰的核苷酸、双环核苷酸、镜像核苷酸、阿卓糖醇核苷酸或通过 2' -5' 磷酸二酯键与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0491] 在其中相同链的 3' 和 5' 末端的每个末端包含修饰的核苷酸的一个实施方案中,5' 和 3' 末端的修饰相同。在另一个实施方案中,5' 末端的修饰与相同链 3' 末端的

修饰不同。在一个特定实施方案中,5'末端的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且相同链3'末端的修饰的核苷酸通过2'-5'磷酸二酯键连接。

[0492] 在结构(H)的不同实施方案中,(N)_x的修饰的核苷酸与(N')_y的修饰的核苷酸不同。例如,(N)_x的修饰的核苷酸是2'-糖基修饰的核苷酸并且(N')_y的修饰的核苷酸是通过2'-5'核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中,(N)_x的修饰的核苷酸是镜像核苷酸并且(N')_y的修饰的核苷酸是通过2'-5'核苷酸间键合连接的核苷酸。在另一个实例中,(N)_x的修饰的核苷酸是通过2'-5'核苷酸间键合连接的核苷酸并且(N')_y的修饰的核苷酸是镜像核苷酸。

[0493] 在结构(H)的一个优选实施方案中, $x = y = 19$; (N')_y的9-11核苷酸位置9-11的三个连续核糖核苷酸包含2'-O-甲基修饰并且(N')_x的3'末端的五个连续核糖核苷酸包含2'-O-甲基修饰。

[0494] 对于所有上述结构(A)-(H),在不同实施方案中 $x = y$ 并且 x 和 y 中的每一个是19、20、21、22或23。在某些实施方案中, $x = y = 19$ 。在又其他实施方案中 $x = y = 23$ 。在另外的实施方案中该化合物包含位于交替位置的修饰的核糖核苷酸,其中(N)_x的5'和3'末端的每个N是糖残基修饰的并且中间的核糖核苷酸是未修饰的,例如,19-mer链的位置10、21-mer的位置11、23-mer链的位置12的核糖核苷酸。

[0495] 在其中 $x = y = 21$ 或 $x = y = 23$ 的一些实施方案中,19-mer的修饰位置进行调整以用于21mer和23mer,条件是反义链的中间核苷酸优选是未修饰的。

[0496] 在一些实施方案中,(N)_x和(N')_y都没有在3'和5'末端磷酸化。在其他实施方案中(N)_x和(N')_y的任一个或两个都在3'末端磷酸化。在又一个实施方案中,(N)_x和(N')_y的任一个或两个都使用不可裂解的磷酸基团在3'末端磷酸化。在又一个实施方案中,(N)_x和(N')_y的任一个或两个都使用可裂解的磷酸基团或不可裂解的磷酸基团在末端的2'末端位置磷酸化。这些特殊的siRNA化合物也是平端和末端非磷酸化的;然而,对比实验表明,在一个或两个3'末端磷酸化的siRNA化合物与非磷酸化的化合物的活性具有相似的体内活性。

[0497] 在所有上述结构的某些实施方案中,该化合物是平端的,例如其中Z和Z'二者都不存在。在可选择的实施方案中,该化合物包含至少1个3'突出端,其中Z或Z'中的至少1个存在。Z和Z'独立地包含一个或多个共价连接的修饰的或未修饰的核苷酸,例如反向dT或dA、dT、LNA、镜像核苷酸和类似核苷酸。在一些实施方案中Z和Z'中的每一个独立地选自dT和dTdT。其中存在Z和/或Z'的siRNA与其中不存在Z和Z'的siRNA有相似的活性和稳定性。

[0498] 在所有上述结构的某些实施方案中,该化合物包含一个或多个磷酰基羧酸酯和/或亚磷酰基羧酸酯核苷酸(PACE核苷酸)。在一些实施方案中PACE核苷酸是脱氧核糖核苷酸和磷酰基羧酸酯核苷酸是磷酰基醋酸酯核苷酸。美国专利号6,693,187和7,067,641公开了PACE核苷酸和类似物的实例,二者在此通过引用并入。

[0499] 在所有上述结构的某些实施方案中,该化合物包含一个或多个锁核酸(LNA)也称为桥接核酸或双环核酸。优选地锁核酸是2'-O,4-C-亚乙基核苷(ENA)或T-O,4-C-亚甲基核苷。WO 98/39352,WO 00/47599和WO 99/14226公开了LNA和ENA核苷酸的其他实施例,其全部在此通过引用并入。

[0500] 在所有上述结构的某些实施方案中,该化合物包含一个或多个阿卓糖醇单体(核苷酸),也称为 1,5 酞-2-脱氧-D-阿卓糖醇-己糖醇(参见例如 Allart 等人,1998. *Nucleosides&Nucleotides* 17:1523-1526;Herdewijn 等人,1999. *Nucleosides&Nucleotides* 18:1371-1376;Fisher 等人,2007, *NAR* 35(4):1064-1074;其全部在此通过引用并入)。

[0501] 本发明明确地排除 N 和 / 或 N' 中的每一个是脱氧核糖核苷酸(D-A、D-C、D-G、D-T)的化合物。在某些实施方案中(N)_x和(N')_y可独立地包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多个脱氧核糖核苷酸。在某些实施方案中本发明提供化合物,其中每个 N 是未修饰的核糖核苷酸并且(N')_y的 3' 末端核苷酸或 3' 末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸是脱氧核糖核苷酸。在又其他的实施方案中,每个 N 是未修饰的核苷酸并且(N')_y的 5' 末端核苷酸或 5' 末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸是脱氧核糖核苷酸。在进一步的实施方案中,(N)_x的 5' 末端核苷酸或 5' 末端的 2、3、4、5、6、7、8 或 9 个连续核苷酸和 3' 末端的 1、2、3、4、5 或 6 个连续核苷酸是脱氧核糖核苷酸并且每个 N' 是未修饰的核糖核苷酸。在又进一步的实施方案中,(N)_x包含未修饰的核糖核苷酸和独立地位于 5' 和 3' 末端的每个末端的 1 或 2、3 或 4 个连续的脱氧核糖核苷酸和内部位置的 1 或 2、3、4、5 或 6 个连续的脱氧核糖核苷酸,并且每个 N' 是未修饰的核糖核苷酸。在某些实施方案中,(N')_y的 3' 末端核苷酸或 3' 末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸或(N)_x的 5' 末端核苷酸或 5' 末端的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个连续核苷酸是脱氧核糖核苷酸。本发明的化合物排除其中 N 和 / 或 N' 中的每一个是脱氧核糖核苷酸的化合物。在一些实施方案中 5' 末端核苷酸 N 或 2 或 3 个连续的 N 和 1、2、或 3 个 N' 是脱氧核糖核苷酸。美国专利公布 2005/0004064 和 Ui-Tei, 2008(*NAR* 36(7):2136-2151)公开了活性 DNA/RNA siRNA 嵌合体的某些实例,其在此通过引用整体并入。

[0502] 除非另有说明,在本文讨论的结构的首选实施方案中每个连续的 N 或 N' 之间的共价键是磷酸二酯键。

[0503] 由本发明提供的另外一种新分子是寡核苷酸,所述寡核苷酸包括连续的核苷酸,其中该核苷酸的第一区段编码第一个抑制 RNA 分子,该核苷酸的第二区段编码第二个抑制 RNA 分子,并且该核苷酸的第三区段编码第三个抑制 RNA 分子。所述第一区段、第二区段和第三区段中的每一个可包含双链 RNA 的一条链并且所述第一区段、第二区段和第三区段可通过连接体连接起来。此外,寡核苷酸可包含通过一个或多个连接体连接起来的三个双链区段。

[0504] 因此,本发明提供的一种分子是寡核苷酸,所述寡核苷酸包含编码三个抑制 RNA 分子的连续的核苷酸;所述寡核苷酸可具有三链结构,因此三个双链臂通过一个或多个连接体连接起来,例如在上文出现的任何一个连接体。该分子形成“星”状结构,并且也可在本文称为 RNastar。所述三链寡核苷酸可能是具有以下整体结构的寡核糖核苷酸:

[0505] 5' Oligo1(有义) 连接体 A Oligo2(有义) 3'

[0506] 3' Oligo1(反义) 连接体 B Oligo3(有义) 5'

[0507] 3' Oligo3(反义) 连接体 C Oligo2(反义) 5'

[0508] 或

[0509] 5' Oligo1(有义) 连接体 A Oligo2(反义) 3'
[0510] 3' Oligo1(反义) 连接体 B Oligo3(有义) 5'
[0511] 3' Oligo3(反义) 连接体 C Oligo2(有义) 5'
[0512] 或
[0513] 5' Oligo1(有义) 连接体 A Oligo3(反义) 3'
[0514] 3' Oligo1(反义) 连接体 B Oligo2(有义) 5'
[0515] 3' Oligo3(有义) 连接体 C Oligo2(反义) 3'

[0516] 其中存在连接体 A、连接体 B 或连接体 C 中的一个或多个;两个或多个寡核苷酸和连接体 A-C 中的一个或多个的任何组合是可能的,只要保持链的极性和分子的整体结构。此外,如果存在连接体 A-C 中的两个或多个,其可相同或不同。

[0517] 因此,形成三臂结构,其中每个臂包含有义链和基本上互补的反义链(即 Oligo1 反义碱基配对 Oligo1 有义等)。三臂结构可以是三链,其使每个臂具有碱基配对。

[0518] 此外,上述三链结构可在一个或多个链中具有缺口而不是连接体。这种带有缺口的分子是技术上四链的而非三链;插入额外的缺口或切口将导致分子具有额外的链。由本发明的发明人获得的初步结果显示所述有缺口的分子比类似的但是无缺口的分子在抑制某些靶基因中更具活性。这也可能是有切口的分子的情况。

[0519] 共价键是指连接一个核苷酸单体到相邻核苷酸单体的核苷酸间键合。共价键包括,例如,磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、P- 炔氧基键、P- 羧基键和类似键。RNA 和 DNA 正常的核苷酸间键合是 3' 到 5' 磷酸二酯键合。在某些优选实施方案中共价键是磷酸二酯键。共价键涵盖不含磷的核苷酸间键合,如尤其是在 W0 2004/041924 中公开的那些。除非另有说明,在本发明讨论的结构的优选实施方案中,每个连续 N 或 N' 之间的共价键是磷酸二酯键。

[0520] 对于上述所有结构,在一些实施方案中 (N)_x 的寡核苷酸序列与 (N')_y 的寡核苷酸序列完全互补。在其他实施方案中 (N)_x 与 (N')_y 基本上互补。在某些实施方案中 (N)_x 与靶序列完全互补。在其他实施方案中 (N)_x 与靶序列基本上互补。

[0521] 定义

[0522] 为了方便起见,在此描述了说明书、实施例和权利要求中使用一些术语。

[0523] 应当注意的是,除非内容明确规定相反,否则在此作为单数形式使用的“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0524] 本发明的观点或实施方案以马库什群组或其他替代群组的方式来描述,本领域技术人员将理解,本发明还可因此以该群组的任何个体成员或成员子群来描述。

[0525] “促凋亡多肽”指任何上述所列基因包括剪接变体、同种型、直系同源物、或旁系同源物和类似形式编码的多肽。

[0526] “抑制剂”是能降低基因表达或该基因产物活性到足以达到所需生物学或者生理效应程度的化合物。在此所使用的术语“抑制剂”指一个或多个寡核苷酸抑制剂,包括 siRNA、shRNA、miRNA 和核酶。抑制也可被称为下调,或对于 RNAi 称为沉默。

[0527] 在此所使用的术语“抑制”指降低基因表达或该基因产物活性到足以达到期望的生物学或者生理效应。抑制可以是完全或部分抑制。

[0528] 在此所使用的术语“多核苷酸”和“核酸”可互换使用,并指包含脱氧核糖核酸

(DNA) 和核糖核酸 (RNA) 的核苷酸序列。该术语也应理解为等同地包含由核苷酸类似物制成的 RNA 或 DNA 类似物。贯穿本申请列出 mRNA 序列以描述相应基因的靶标。术语“mRNA 多核苷酸序列”和 mRNA 可互换使用。

[0529] “寡核苷酸”或“寡聚体”指从约 2 到约 50 个核苷酸的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸序列。每个 DNA 或 RNA 核苷酸可以独立地为天然的或合成的, 和 / 或修饰的或未修饰的。修饰包括糖部分、碱基部分和 / 或寡核苷酸中核苷酸间键合的变化。本发明的化合物包括含有脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的脱氧核糖核苷酸、修饰的核糖核苷酸及其组合的分子。

[0530] 在此所使用的术语“非配对的核苷酸类似物”是指包含非碱基配对的部分的核苷酸类似物, 该非碱基配对的部分包括但不限于: 6-脱氨基腺苷(水粉草素)、4-Me- 吡啶、3- 硝基吡咯、5- 硝基吡啶、Ds、Pa、N3-Me 核糖 U、N3-Me 核糖 T、N3-Me dC、N3-Me-dT、N1-Me-dG、N1-Me-dA、N3- 乙基 -dC、N3-Me dC。在一些实施方案中非碱基配对的核苷酸类似物是核糖核苷酸。在其他实施方案中非碱基配对核苷酸类似物是脱氧核糖核苷酸。

[0531] 本发明提供抑制体内靶基因表达的方法和组合物。通常, 该方法包括施用寡核糖核苷酸, 特别是小干扰 RNA (例如 siRNA) 或是可以在细胞中产生 siRNA 的核酸材料, 以靶向 SEQ ID NOS: 1-41、46-48 中的任一个所示的 mRNA, 其以通过 RNA 干扰机制足以下调靶基因表达的量施用。特别地, 该方法用于抑制基因表达以治疗患有与该基因表达相关的疾病的受试者。根据本发明, 靶基因的 siRNA 分子或抑制剂用作药物治疗以各种病变。

[0532] “核苷酸”是指包括脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸, 其可以是天然的或合成的, 和修饰的或未修饰的。修饰包括糖部分、碱基部分和 / 或核苷酸间键合的变化和置换。

[0533] 核苷酸 / 寡核苷酸的所有类似物或修饰可在本发明中使用, 条件是所述类似物或修饰不显著不利地影响核苷酸 / 寡核苷酸的功能。可接受的修饰包括糖部分的修饰、碱基部分的修饰、核苷酸间键合的修饰和其组合。

[0534] 本发明中有时被称为“脱碱基核苷酸”或“脱碱基核苷酸类似物”的化合物更恰当地是指假核苷酸或非标准部分。核苷酸是核酸的单体单元, 由核糖或脱氧核糖、磷酸酯、和碱基(在 DNA 中是腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或胞嘧啶; 在 RNA 中是腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶或胞嘧啶) 组成。修饰的核苷酸包括在糖基、磷酸酯和或碱基中的一个或多个上的修饰。脱碱基假核苷酸没有碱基, 因此不是严格的核苷酸。

[0535] 在此使用的术语“加帽部分”包括脱碱基核糖部分、脱碱基脱氧核糖部分、修饰脱碱基核糖和脱碱基脱氧核糖部分包括 2' -O 烷基修饰, 反向脱碱基核糖和脱碱基脱氧核糖部分及其修饰; C6- 氨基 -Pi; 镜像核苷酸, 包括 L-DNA 和 L-RNA; 5' -O Me 核苷酸; 和核苷酸类似物, 包括 4', 5' - 亚甲基核苷酸, 1-(β -D- 赤呋喃糖基) 核苷酸, 4' - 硫代核苷酸, 碳环核苷酸, 磷酸 5' - 氨基烷基酯, 磷酸 1, 3- 二氨基 -2- 丙酯, 磷酸 3- 氨基丙酯, 磷酸 6- 氨基己酯, 磷酸 12- 氨基十二烷基酯, 磷酸羟丙酯, 1, 5- 失水己糖醇核苷酸, α - 核苷酸, 苏 - 戊呋喃糖基核苷酸, 无环 3', 4' - 开环核苷酸, 3, 4- 二羟基丁基核苷酸, 3, 5- 二羟基戊基核苷酸, 5' -5' - 反向脱碱基部分, 1, 4- 丁二醇磷酸, 5' - 氨基; 和桥接或非桥接的甲基磷酸酯和 5' - 巯基部分。

[0536] 某些优选加帽部分是脱碱基核糖或脱碱基脱氧核糖部分, 反向脱碱基核糖或者脱碱基脱氧核糖部分, C6- 氨基 -Pi, 包括 L-DNA 和 L-RNA 的镜像核苷酸。图 22 所示为 C6- 氨

基磷酸酯 5' 加帽部分及其与 5' 末端 (N') 的连接点的化学结构。

[0537] 在此使用的术语“非常规部分”是指脱碱基核糖部分,脱碱基脱氧核糖部分,脱氧核糖核苷酸,修饰的脱氧核糖核苷酸,镜像核苷酸,非碱基配对的核苷酸类似物和通过 2' -5' 核苷酸间磷酸键与相邻核苷酸连接的核苷酸;包括 LNA 和亚乙基桥接核酸的桥接核酸。

[0538] 脱碱基脱氧核糖部分包括例如脱碱基脱氧核糖 -3' - 磷酸酯、1,2- 双脱氧 -D- 呋喃核糖 -3- 磷酸酯、1,4- 脱水 -2- 脱氧 D- 核糖醇 -3- 磷酸酯。反向脱碱基脱氧核糖部分包括反向脱氧核糖脱碱基、3',5' 反向脱氧脱碱基 5' - 磷酸酯。

[0539] 镜像核苷酸包括例如 L-DNA (L- 脱氧核糖腺苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 dA)、L- 脱氧核糖胞苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 dC)、L- 脱氧核糖鸟苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 dG)、L- 脱氧核糖胸苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 dT)) 和 L-RNA (L- 核糖腺苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 rA)、L- 核糖胞苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 rC); L- 核糖鸟苷 -3' - 磷酸酯 (镜像 rG)、L- 核糖尿嘧啶 -3' - 磷酸酯 (镜像 dU))。

[0540] 修饰的脱氧核糖核苷酸包括,例如 5' O Me DNA (5- 甲基 - 脱氧核糖鸟苷 -3' - 磷酸酯) 其可用作 5' 末端位置 (位置编号 1) 的核苷酸;PACE (脱氧核糖胸苷 3' 磷乙酸,脱氧核糖胞苷 3' 磷乙酸,脱氧核糖鸟苷 3' 磷乙酸,脱氧核糖胸苷 3' 磷乙酸)。

[0541] 桥接核酸包括 LNA (2' -0,4' -C- 亚甲基桥接核酸腺苷 3' 单磷酸酯,2' -0,4' -C- 亚甲基桥接核酸 5- 甲基 - 胞苷 3' 单磷酸酯,2' -0,4' -C- 亚甲基桥接核酸鸟苷 3' 单磷酸酯,5- 甲基 - 尿苷 (或胸苷) 3' 单磷酸酯); 和 ENA (2' -0,4' -C- 亚乙基桥接核酸腺苷 3' 单磷酸', 2' -0,4' -C- 亚乙基桥接核酸 5- 甲基 - 胞苷 3' 单磷酸酯,2' -0,4' -C- 亚乙基桥接核酸鸟苷 3' 单磷酸酯,5- 甲基 - 尿苷 (或胸苷) 3' 单磷酸酯)。

[0542] 在本发明的一些实施方案中,优选的非常规部分是脱碱基核糖部分、脱碱基脱氧核糖部分、脱氧核糖核苷酸、镜像核苷酸,和通过 2' -5' 核苷酸间磷酸键与相邻核苷酸连接的核苷酸。

[0543] 核苷酸选自天然生成或合成的修饰碱基。天然生成碱基包括腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。核苷酸的修饰碱基包括次肌苷、黄嘌呤、次黄嘌呤、2- 氨基腺嘌呤、6- 甲基、2- 丙基及其他烃基腺嘌呤、5- 卤代尿嘧啶、5- 卤代胞嘧啶、6- 氮杂胞嘧啶和 6- 氮杂胸腺嘧啶、假尿嘧啶、4- 硫脲嘧啶、8- 卤代腺嘌呤、8- 氨基腺嘌呤、8- 巯基腺嘌呤、8- 巯基腺嘌呤、8- 羟基腺嘌呤及其他 8- 取代腺嘌呤、8- 卤代鸟嘌呤、8- 氨基鸟嘌呤、8- 巯基鸟嘌呤、8- 巯基鸟嘌呤、8- 羟基鸟嘌呤及其他取代鸟嘌呤、其他氮杂和脱氮腺嘌呤、其他氮杂和脱氮鸟嘌呤、5- 三氟甲基尿嘧啶和 5- 三氟胞嘧啶。本发明包括脱碱基假核苷酸,和包含交替的 RNA 和 DNA 核苷酸的分子。包含修饰的碱基的核苷酸单体,包括脱碱基假核苷酸单体,可取代寡核苷酸的一个或多个核糖核苷酸。脱碱基假核苷酸单体可包含于一个或多个末端位置或作为 5' 末端加帽。5' 末端加帽也可选自反向脱碱基假核苷酸类似物、L-DNA 核苷酸和 C6- 亚胺磷酸酯。

[0544] 此外,制备了多核苷酸的类似物,其中一个或多个核苷酸的结构基本改变并较好地适于用作治疗或试验的试剂。核苷酸类似物的实例是肽核酸 (PNA), 其中在 DNA (或 RNA) 的脱氧核糖 (或核糖) 磷酸酯主链包含与多肽中发现的主链相似的聚酰胺主链。已证明 PNA 类似物对酶促降解有抗性,并在体内和体外具有延长的寿命。

[0545] 糖残基上的可能修饰是多样的,并包括 2'-O 烷基、锁核酸 (LNA)、乙二醇核酸 (GNA)、苏糖核酸 (TNA)、阿拉伯糖苷、阿卓糖醇 (ANA) 及其他 6- 元糖包括吗啉和环己炔基 (cyclohexinyls)。

[0546] LNA 化合物公开于国际专利公布号 WO 00/47599, WO 99/14226, 和 WO 98/39352。包含 LNA 核苷酸的 siRNA 化合物的实例公开于 Elmen 等人 (NAR 2005. 33(1) :439-447) 和国际专利公布号 WO 2004/083430。六元环核苷酸类似物公开于 Allart 等人 (Nucleosides&Nucleotides, 1998, 17 :1523-1526, 和 Perez-Perez 等人 1996, Bioorg and Medicinal Chem Letters 6 :1457-1460)。国际专利申请公布号 WO 2006/047842 公开了包含 6- 元环核苷酸类似物的寡核苷酸,所述 6- 元环核苷酸类似物包括己六醇和阿卓糖醇核苷酸单体)。

[0547] 本发明的化合物利用一种或多种反向核苷酸,如反向胸苷或反向腺嘌呤(例如,参见 Takei 等人,2002. JBC 277(26) :23800-06) 合成。

[0548] 本发明上下文中,“镜像”核苷酸(也称为镜像异构体),是具有与天然生成或常用核苷酸相反的手性,即为天然生成或常用核苷酸的镜像,的核苷酸类似物。镜像核苷酸是核糖核苷酸(L-RNA)或脱氧核糖核苷酸(L-DNA),并还可包含至少一个糖或者碱基修饰和/或主链修饰,比如磷硫酰或磷酸酯部分。美国专利号 6,602,858 公开了包含至少一个 L- 核苷酸取代的核酸催化剂。

[0549] 主链修饰,如乙基(产生磷酸-乙基三酯),丙基(产生磷酸-丙基三酯),和丁基(产生磷酸-丁基三酯)也是可以的。其他主链修饰包括聚合物主链、环状主链、非环状主链、硫代磷酸-D-核糖主链、酰胺化物、磷乙酸衍生物。某些结构包括具有一个或多个 2'-5' 核苷酸间键合(桥接或主链)的 siRNA 化合物。

[0550] 在一些实施方案中,(N)_x 和 (N')_y 都没有在 3' 和 5' 末端磷酸化。在其他实施方案中 (N)_x 和 (N')_y 中的任一个或两个在 3' 末端磷酸化 (3' Pi)。在又一实施方案中, (N)_x 和 (N')_y 任一个或两个都使用不可裂解的磷酸基团在 3' 末端磷酸化。在又一实施方案中, (N)_x 或 / 和 (N')_y 的任一个或两个都使用可裂解的磷酸基团或不可裂解的磷酸基团在末端的 2' 末端位置磷酸化。此外,本发明的抑制性核酸分子可包含一个或多个缺口和 / 或一个或多个切口和 / 或一个或多个错配。不希望受限于理论,缺口、切口和错配有在使所述核酸 / siRNA 部分不稳定优点,因此其可由内源细胞结构,如 DICER、DROSHA 或 RISC 更容易地加工成其抑制性组分。

[0551] 本发明的上下文中,核酸中的缺口指一条链中一个或多个内部核苷酸的缺失,而核酸中的切口指一条链中两个相邻核苷酸间核苷酸间键合的缺失。本发明的任何分子可包含一个或多个缺口和 / 或一个或多个切口。

[0552] 寡核苷酸

[0553] 表 B(B1-B74),表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 包含在制备 siRNA 化合物中有用的有义寡聚体的核酸序列和对应反义寡聚体的核酸序列。这些化合物用作化学和 / 或结构修饰的化合物。

[0554] 与已知基因相应的 siRNA 的筛选和合成已有广泛报道,参见例如 Ui-Tei 等人, J Biomed Biotechnol. 2006 :65052 ;Chalk 等人, BBRC. 2004, 319(1) :264-74 ; Sioud&Leirdal, Met. Mol Biol. 2004, 252 :457-69 ;Levenkova 等人, Bioinform. 2004,

20(3):430-2;Ui-Tei 等人, NAR. 2004, 32(3):936-48。关于修饰的 siRNA 的用途和生产的实例参见如 Braasch 等人 Biochem. 2003, 42(26):7967-75;Chiu 等人, RNA. 2003, 9(9):1034-48;PCT 公布号 W02004/015107 和 W002/44321 和美国专利号 5,898031 和 6,107,094。

[0555] 本发明提供双链寡核苷酸(例如 siRNA),该双链寡核苷酸下调所需基因的表达。本发明的 siRNA 是双链体寡核糖核苷酸,其中有义链源自于所需基因的 mRNA 序列,且反义链至少基本与有义链互补。通常,与靶 mRNA 序列的一些偏差是允许的而不妨害 siRNA 活性(参见如 Czauderna 等人 NAR. 2003, 31(11):2705-2716)。本发明的 siRNA 在转录后水平上抑制基因表达,该过程伴随或不伴随 mRNA 的破坏。不限于理论,siRNA 可使 mRNA 靶向特异切割和降解,和/或可抑制所靶向的信息的翻译。

[0556] 在一些实施方案中,选自表 D(D1-D34)的寡核苷酸对包含修饰的 siRNA,该修饰的 siRNA 具有一个或多个在此公开的任何修饰。在不同实施方案中 siRNA 包含含有第一链和第二链的 RNA 双链体,第一链包含与靶核酸的约 18 到约 40 个连续核苷酸至少部分互补的核糖核苷酸序列,所述靶核酸为从靶基因转录的 mRNA,且第二链包含与第一链至少部分互补的核糖核苷酸序列,并且其中所述第一链和/或所述第二链包含修饰的核糖核苷酸的许多组,任选地具有在糖部分的 2' - 位置上的修饰,由此在每条链内每个修饰的核糖核苷酸组的一侧或两侧的侧翼为一个侧翼核苷酸组,任选地核糖核苷酸,形成侧翼核糖核苷酸组的每个核糖核苷酸选自未修饰的核糖核苷酸或具有不同于所述修饰的核糖核苷酸组中的修饰的核糖核苷酸。

[0557] 在一些实施方案中修饰的核糖核苷酸组和/或侧翼核苷酸组包含选自由从 1 到 12 的整数组成的组的数量的核糖核苷酸。因此该组包含一个核苷酸,二个核苷酸,三个核苷酸,四个核苷酸,五个核苷酸,六个核苷酸,七个核苷酸,八个核苷酸,九个核苷酸,十个核苷酸,十一个核苷酸或十二个核苷酸。

[0558] 修饰的核苷酸和侧翼核苷酸的组可以在一条链或两条链上的模式组织。在一些实施方案中反义和有义链包含交替的未修饰的和 2' 糖修饰的核糖核苷酸。在一些优选的实施方案中,反义链的中间核糖核苷酸是未修饰的核苷酸。例如,在 19- 寡聚体反义链中,位置 10 的核糖核苷酸是未修饰的;在 21- 寡聚体反义链中,位置 11 的核糖核苷酸是未修饰的;和在 23- 寡聚体反义链中,位置 12 的核糖核苷酸是未修饰的。siRNA 的修饰或修饰模式,如果有的话,必须设计成允许这样。在偶数寡聚体,例如 22mer,中间核苷酸可在位置 11 或 12。

[0559] 在糖基 2' 部分的可能修饰包括氨基,氟,甲氧羰氧基,烃基,氨基,氟,氯,溴, CN, CF, 咪唑,羧酸酯,硫酯(thioate),C₁ 到 C₁₀ 的低级烃基,取代的低级烃基,烃芳基(alkaryl)或者芳烃基,OCF₃, OCN, O-, S-, 或 N- 烃基;O-, S, 或 N- 链烯基;SOCH₃;SO₂CH₃;ONO₂;NO₂, N₃;杂环烃基(heterozycloalkyl);杂环芳基(heterozycloalkaryl);氨基烃胺基;聚烃胺基或者取代的甲硅烷基,尤其如描述于欧洲专利 EP 0 586 520B1 或者 EP 0 618 925B1 中的。在本发明的化合物中一个或多个脱氧核糖核苷酸也是允许的。如在此所用,在描述用于在此公开的分子、RNAi 或者 RNAi 的任何实施方案的设计的任何策略时,术语“末端修饰”意思是加到有义和/或反义链的末端 5' 或者 3' 核苷酸的化学实体。这种末端修饰的实例包括但不限于 3' 或者 5' 磷酸酯、反向脱碱基、脱碱基、氨基、氟、氯、溴、CN、CF₃、甲氧基、咪唑基、羧酸酯、硫代磷酸酯、C₁ 到 C₂₂ 和低级烃基、脂质、糖和聚氨基酸(即肽)、取代的低级

烃基、炔芳基或者芳烃基、 OCF_3 、 OCN 、 $\text{O}-$ 、 $\text{S}-$ 、或 $\text{N}-$ 烃基； $\text{O}-$ 、 $\text{S}-$ 、或 $\text{N}-$ 链烯基； SOCH_3 、 SO_2CH_3 、 ONO_2 、 NO_2 、 N_3 、杂环烃基、杂环芳基、氨基烃胺基、聚烃胺基或者取代的甲硅烷基，尤其如描述于欧洲专利 EP 0 586 520B1 或 EP 0 618 925B1 中的。

[0560] 在一些实施方案中 siRNA 是在一端或两端为平端的，即 Z 和 Z' 不存在。更具体地说，siRNA 可能在由第一链的 $5'$ 末端和第二链的 $3'$ 末端定义的末端，和 / 或由第一链的 $3'$ 末端和第二链的 $5'$ 末端定义的末端是平端的。

[0561] 在其他实施方案中两条链中的至少一个在 $5'$ - 末端可具有至少一个核苷酸的突出端；该突出端可由至少一个脱氧核糖核苷酸组成。所述链的至少一个也可任选地在 $3'$ - 末端具有至少一个核苷酸的突出端。该突出端可由从大约 1 到大约 5 个的核苷酸组成。

[0562] RNA 双链体的长度从大约 18 到大约 40 个核糖核苷酸，优选 19、21 或者 23 个核糖核苷酸。此外，每条链的长度可独立地具有选自大约 15 到大约 40 个碱基，优选 18 到 23 个碱基，更优选 19、21 或者 23 个核糖核苷酸组成的组。

[0563] 在某些实施方案中所述第一链和靶核酸间的互补性可以是完全的。在一些实施方案中，链是基本上互补的，即，在所述第一链和靶 mRNA 之间或第一链和第二链之间有一个，两个或多达五个错配。基本上互补指与另一序列的互补性大于大约 70%，并小于 100%。例如在由 19 个碱基对组成的双链体区域，一个错配产生 94.7% 的互补性，两个错配产生大约 89.5% 的互补性，三个错配产生大约 84.2% 的互补性，四个错配产生大约 79% 的互补性和五个错配产生大约 74% 的互补性，表现为双链体区域基本上互补。因此，基本等同指与另一序列具有大于大约 70% 的同一性。

[0564] 第一链和第二链可以由环结构连接，该环结构可包括非核酸聚合体比如，尤其是聚乙二醇。可选择地，该环结构可包括核酸，包括修饰的和非修饰的核糖核苷酸以及修饰的和非修饰的脱氧核糖核苷酸。

[0565] 此外，siRNA 第一链的 $5'$ 末端可连接到第二链的 $3'$ - 末端，或者第一链的 $3'$ - 末端可连接到第二链的 $5'$ - 末端，所述连接经由核酸连接体连接，该连接体典型地具有 2-100 个核酸碱基，优选大约 2 到大约 30 个核酸碱基长度。

[0566] 在本发明化合物的优选实施方案中，该化合物在其反义和有义链的至少一条上具有交替的核糖核苷酸修饰，对于 19mer 和 23mer 寡聚体，在反义链 $5'$ 和 $3'$ 末端的核糖核苷酸的糖基上是修饰的，并且在有义链 $5'$ 和 $3'$ 末端的核糖核苷酸的糖基上是未修饰的。对于 21mer 寡聚体，在有义链的 $5'$ 和 $3'$ 末端的核糖核苷酸上的糖基是修饰的，和在反义链 $5'$ 和 $3'$ 末端核糖核苷酸上的糖基是未修饰的，或者可具有在 $3'$ 末端的任选的另外的修饰。如上所述，优选反义链的中间核苷酸是未修饰的。

[0567] 根据本发明的一个优选实施方案，寡核苷酸 / siRNA 的反义和有义链仅在 $3'$ 末端而不在 $5'$ - 末端磷酸化。根据本发明的另一优选实施方案，反义和有义链是非磷酸化的。根据本发明的又一优选实施方案，有义链最 $5'$ 端的核糖核苷酸是修饰的，以取消体内 $5'$ - 磷酸化的任何可能性。

[0568] 在此公开的任何 siRNA 序列制备成具有在此公开的任何修饰或结构。序列和结构的组合是新颖的，并且在本文所公开的病症的治疗中有用的。

[0569] 药物组合物

[0570] 虽然本发明的化合物可以以化学原料形式施用，但优选将其作为药物组合物施

用。因此本发明提供包含一种或多种本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。该组合物可包含两种或多种不同寡核苷酸/siRNA 的混合物。

[0571] 本发明进一步提供药物组合物,该药物组合物包含有效抑制上文公开的一种或多种基因的量的与一种或多种本发明的化合物共价或非共价连接的至少一种化合物,和药学上可接受的载体。该化合物可经内源细胞复合物胞内处理产生一种或多种本发明的寡核糖核苷酸。

[0572] 本发明还提供药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体和有效下调细胞中靶基因表达的量一种或多种本发明的化合物,该化合物包含与 (N)x 的序列基本互补的序列。在某些实施方案中,靶基因是病毒、细菌或哺乳动物的基因。在不同实施方案中靶基因是哺乳动物的基因,优选人类基因。

[0573] 因此,本发明提供与对照相比抑制靶基因表达至少 50% 的方法,该方法包括将靶基因的 mRNA 转录物与一种或多种本发明的化合物接触。在一些实施方案中与对照相比,活性 siRNA 化合物以至少 50%、60% 或 70% 的水平抑制基因表达。在某些优选实施方案中与对照相比的抑制水平为至少 75%、80% 或 90%。在一些实施方案中靶基因是在此公开的促凋亡基因。

[0574] 在一个实施方案中寡聚核糖核苷酸抑制一种或多种本发明的促凋亡基因,其中抑制选自抑制基因功能、抑制多肽和抑制 mRNA 表达组成的组。

[0575] 在一个实施方案中化合物抑制靶基因编码的多肽的表达,其中抑制选自抑制功能(其可通过尤其是酶测定或与天然基因/多肽的已知相互作用物的结合测定来检验),抑制蛋白(其可通过尤其是蛋白质印迹、ELISA 或免疫沉淀检验)和抑制 mRNA 表达(其可通过尤其是 RNA 印迹、定量 RT-PCR、原位杂交或微阵列杂交检验)组成的组。

[0576] 在另外的实施方案中本发明提供治疗患有伴有本发明的促凋亡基因水平上升的疾病的受试者的方法,该方法包括给受试者施用治疗有效剂量的本发明的化合物从而治疗受试者。

[0577] 更特别地,本发明提供寡聚核糖核苷酸,其中一条链包含从 5' 到 3' 具有如表 B 所示的序列的连续核苷酸或其同源物,其中多达两个核糖核苷酸与互补链的核糖核苷酸不配对。

[0578] 此外,根据本发明的另外的核酸包含如表 B(表 B1-B74) 所示的任一多核苷酸寡聚体的至少 14 个连续核苷酸,并且更优选地包含如上所述第一链和第二链的双链结构的任何末端的 14 个连续核苷酸碱基对。

[0579] 递送

[0580] 本发明的 siRNA 分子可通过直接应用与载体或稀释剂制备的裸分子而递送于靶组织。

[0581] 术语“裸 siRNA”是指无作为协助、促进或便于其进入细胞的任何运载体(vehicle) 的 siRNA 分子,所述运载体包括病毒序列、病毒粒子、脂质体制剂、脂质体或沉淀剂和类似运载体。例如溶于 PBS 的 siRNA 是“裸 siRNA”。

[0582] 然而,在一些实施方案中本发明的 siRNA 分子在脂质体或脂质体制剂等中递送并通过本领域技术人员所熟知的方法制备。这些方法描述于如美国专利号 5,593,972, 5,589,466, 和 5,580,859,其在此通过引用并入。

[0583] 已开发了专门为提高和改善 siRNA 递送入哺乳动物细胞的递送系统, (参见, 例如 Shen 等人 FEBS Let. 2003, 539 :111-114 ;Xia 等人, 2002, 20 :1006-1010 ;Reich 等人, Mol. Vision 2003, 9 :210-216 ;Sorensen 等人, J. Mol. Biol. 2003. 327 :761-766 ;Lewis 等人, Nat. Gen. 2002, 32 :107-108 和 Simeoni 等人, NAR 2003, 31, 11 :2717-2724)。最近 siRNA 已被成功用于灵长类基因表达的抑制 (参见, 例如 Tolentino 等人, Retina 24(4) :660.)。

[0584] 药学上可接受的载体、溶剂、稀释剂、赋形剂、佐剂和溶媒以及植入载体通常是指不与本发明的活性成分起作用的惰性非毒性的固态或液态填充剂、稀释剂或封装材料, 并且其包括脂质体和微球体。用于本发明的递送系统的实例包括美国专利号 5, 225, 182 ; 5, 169, 383 ;5, 167, 616 ;4, 959, 217 ;4, 925, 678 ;4, 487, 603 ;4, 486, 194 ;4, 447, 233 ; 4, 447, 224 ;4, 439, 196 ;和 4, 475, 196。许多其他类似的植入体、递送系统和模块是本领域技术人员所熟知的。在本发明一个具体实施方案中可选择局部和经皮制剂。本发明的 siRNA 或药物组合物根据良好的医学惯例、考虑患者个体的临床病症、要治疗的疾病、施用的部位和方法、施用时间安排、患者年龄、性别、体重和医生已知的其他因素来施用和定剂量。

[0585] 用于本文目的的“治疗有效剂量”由此通过本领域已知的此类因素决定。剂量必须有效实现改善, 包括但不限于提高存活率或更迅速恢复, 或改善或消除症状和本领域技术人员选择作为适当措施的其他指标。

[0586] 一般来说, 对人类化合物的有效剂量为每天从 1ng/kg 到约 20-100mg/kg 体重, 优选每天约 0.01mg 到约 2-10mg/kg 体重, 在以下方案中 :每天 1 个剂量、或每天 2 次或 3 次或更多次, 持续 1-4 周或更久。

[0587] 本发明的化合物可以通过任何传统的施用路径施用。应该注意的是, 所述化合物作为化合物本身或作为药学上可接受的盐施用, 并且单独施用或作为活性成分与药学上可接受的载体、溶剂、稀释剂、赋形剂、佐剂和溶媒联合施用。该化合物口服、局部, 皮下, 或胃肠外包括静脉内、动脉内、肌肉内、腹腔内和鼻内, 吸入, 经鼓膜内施用以及鞘内注射和灌输技术施用。该化合物的植入体也是有用的。可制备液体形式以用于注射, 该术语包括皮下、经皮、静脉内、肌肉内、鞘内和其他胃肠外施用路径。液体组合物包括水溶液, 含或不含有机共溶剂、水或油悬浮液、食用油乳剂以及类似的药学溶媒。在特定实施方案中, 施用包含静脉内施用。在另一个实施方案中施用包含局部 (topical) 或区域 (local) 施用。

[0588] 此外, 在某些实施方案中用于本发明的新治疗的组合物可以配制为气溶胶, 例如用于鼻内施用。

[0589] 在某些实施方案中, 口腔组合物 (如片剂、悬浮液、溶液) 可对口腔局部递送是有效的, 如适于作为漱口水用于治疗口腔粘膜炎的口腔组合物。

[0590] 在优选实施方案中接受治疗的受试者是温血动物和特别是哺乳动物包括人类。

[0591] 在另外的实施方案中, 修饰是磷酸部分的修饰, 其中修饰的磷酸部分选自包含磷硫酰的基团或无磷酸基团。

[0592] 本发明的分子包含 siRNA、合成 siRNA、合成 shRNA, 以及编码此类分子或其他抑制性核苷酸分子的其他核酸序列或分子。

[0593] 进一步的末端修饰是生物素基团。该生物素基团可优选结合于第一和 / 或第二链最 5' 或 3' 核苷酸或两个末端。在更优选实施方案中生物素与多肽或蛋白质偶联。通过任何其他前述末端修饰结合多肽或蛋白质也在本发明的范围内。

[0594] 在此公开的各种末端修饰优选位于根据本发明的核酸的核苷酸的核糖部分。更特别地,末端修饰可结合或置换核糖部分的任何 OH-基,包括但不限于 2' OH、3' OH 和 5' OH 位置,条件是因此修饰的核苷酸是末端核苷酸。反向脱碱基或脱碱基是无核碱基部分的核苷酸,无论是脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。这种化合物尤其是 Sternberger, M 等人描述的 (2002, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 12, 131-43)。siNA 化合物描述于国际专利申请 WO 03/070918。

[0595] 应理解,在本发明的情况下,在此公开的任何 siRNA 分子,或任何长双链 RNA 分子(通常 25-500 个核苷酸长度),其由内源细胞复合体(如 DICER,参见上文)加工以形成在此公开的 siRNA 分子,或包含在此公开的 siRNA 分子的分子,包括在本发明的分子内以形成其他新分子,和用于治疗在此描述的疾病或疾患。

[0596] 特别地,考虑包含一个或多个茎和环结构的长寡核苷酸(通常约 80-500 个核苷酸长度),其中茎区域包含本发明的寡核苷酸,可由载体递送,优选药学上可接受的载体,或可通过内源细胞复合体(例如通过上文描述的 DROSHA 和 DICER)在细胞内加工以产生为本发明的寡核苷酸的一个或多个更小的双链寡核苷酸(siRNA)。此寡核苷酸称为串联 shRNA 结构。考虑此长寡核苷酸是包含一个或多个茎和环结构的单链寡核苷酸,其中每个茎区域包含有义和相应的反义 siRNA 序列。任何分子,例如包含在此公开的抑制序列的反义 DNA 分子(具有合适的核酸修饰)是特别需要的,并可以与相应的 RNA/siRNA 相同的能力用于在此公开的所有用途和方法。

[0597] 此外,可制备多核苷酸的类似物,其中核苷酸的结构根本地改变和更适合作为治疗或实验试剂。核苷酸类似物的实例是肽核酸(PNA)其中 DNA(或 RNA)中的脱氧核糖(或核糖)磷酸主链包含与肽中发现的主链类似的聚酰胺主链。PNA 类似物已显示酶降解抗性并在体内和体外具有延长的寿命。另外,已显示 PNA 比 DNA 分子更强地结合互补的 DNA 序列。这个发现被归因于 PNA 链和 DNA 链之间缺乏电荷排斥。用于合成寡核苷酸的其他修饰的单体包括具有聚合物主链、环主链或无环主链的部分。

[0598] 治疗方法

[0599] 本发明的另一方面涉及需要治疗的受试者的与靶基因,即表 A 的促凋亡基因,的异常表达相关的疾病或疾患的治疗方法,该方法包括给受试者施用减少或抑制这些基因表达的量的抑制剂。

[0600] 在优选实施方案中,治疗的受试者是温血动物和特别是哺乳动物包括人类。

[0601] 本发明的方法包括以治疗有效剂量给受试者施用下调表 A 中的促凋亡基因表达的一种或多种抑制性化合物,并且特别是 siRNA 从而治疗受试者。

[0602] 术语“治疗”指治疗方法和预防治疗或预防措施,其中受试者能够被阻止或延迟(减少)在此所列的疾患。需要治疗的受试者包括已经经历该疾病或病症的人,易患该疾病或病症的人,和要预防该疾病或病症的人。本发明的化合物在该疾病或病症或与其相关的症状发作之前、之中或之后施用。在以预防为目的的治疗的情况中,本发明涉及延迟该疾病或疾患发作或防止该疾病或疾患发展的方法。

[0603] 本发明涉及下调本发明促凋亡基因表达的化合物特别是新的小干扰 RNA(siRNA)在治疗下列疾病或病症中的用途,其中抑制所述促凋亡基因表达有益于治疗所述疾病或病症:听力损失,急性肾功能衰竭(ARF),青光眼,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及其他急性肺

和呼吸损伤,肺移植后缺血再灌注损伤,器官移植包括肺、肝脏、心脏、骨髓、胰腺、角膜和肾移植包括 DGF,脊髓损伤,压疮,年龄相关性黄斑变性 (AMD),干眼综合征,包括 ION 和 AION 的眼缺血病症,口腔粘膜炎和慢性阻塞性肺病 (COPD)。其他适应症包括化学诱导的肾毒性和化学诱导的神经毒性,如由顺铂和顺铂样化合物、氨基糖苷、环利尿剂以及对苯二酚及其类似物诱导的毒性。

[0604] 在此详述本发明的抑制促凋亡基因的方法、分子和组合物,且任何所述分子和 / 或组合物可有利地用于治疗患有任何所述病症的受试者。

[0605] 本发明也提供制备药物组合物的方法,该方法包括:

[0606] 提供一种或多种本发明的化合物;和

[0607] 将所述化合物与药学上可接受的载体混合。

[0608] 本发明还提供包含制备药物组合物的方法,该方法包括将一种或多种本发明的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0609] 在优选实施方案中,用于制备药物组合物的化合物以药学有效剂量与载体混合。在特别实施方案中本发明的化合物辄合到类固醇或脂质或其他合适的分子例如胆固醇。

[0610] 修饰的化合物的合成

[0611] 本发明的化合物可通过本领域已知的用于合成核糖核酸 (或脱氧核糖核酸) 寡核苷酸的任何方法来合成。其中这些合成描述于 Beaucage 和 Iyer, Tetrahedron 1992 ; 48 :2223-2311 ;Beaucage 和 Iyer, Tetrahedron 1993 ;49 :6123-6194 和 Caruthers 等人, Methods Enzymol. 1987 ;154 :287-313 ;其中硫酯的合成描述于 Eckstein, Annu. Rev. Biochem. 1985 ;54 :367-402, RNA 分子的合成描述于 Sproat, Humana Press 2005 Herdewijn P. 编著 ;Kap. 2 :17-31 和其中相应的下游过程描述于 Pingoud 等人, IRL Press 1989 Oliver R. W. A. 编著 ;Kap. 7 :183-208。

[0612] 其他合成方法是本领域已知的,例如描述于 Usman 等人, J. Am. Chem. Soc, 1987, 109 :7845 ;Scaringe 等人, NAR, 1990, 18 :5433 ;Wincott 等人, NAR 1995, 23 :2677-2684 ;和 Wincott 等人, Methods Mol. Bio., 1997, 74 :59 的方法,并且这些方法可使用常见的核酸保护和偶联基团,如 5' - 末端的二甲氧三苯甲基,和 3' - 末端的亚磷酰胺。修饰的 (例如 2' -O- 甲基化) 核苷酸和未修饰的核苷酸依照需要并入。

[0613] 本发明的寡核苷酸可单独合成,并在合成后连接在一起,例如通过连接反应 (Moore 等人, Science 1992, 256 :9923 ;国际专利公布号 W093/23569 ;Shabarova 等人, NAR 1991, 19 :4247 ;Bellon 等人, Nucleosides & Nucleotides, 1997, 16 :951 ;Bellon 等人, Bioconjugate Chem 1997, 8 :204), 或通过合成和 / 或脱保护后的杂交反应。

[0614] 应该注意的是可使用市场上可获得的设备 (可获得的,特别是来自 Applied Biosystems) ;根据本文公开的序列制备寡核苷酸。通过本领域已知的方法连接化学合成片段的重叠对 (例如参见美国专利号 6, 121, 426)。单独合成链然后在试管中互相退火。然后,经 HPLC 将双链 siRNA 与没有退火 (例如由于其中之一过量) 的单链寡核苷酸中分离出来。关于本发明的 siRNA 或 siRNA 片段,可合成两个或多个这样的序列并连接到一起以供本发明使用。

[0615] 本发明的化合物也可通过串联合成方法合成,例如美国专利公布号 2004/0019001 (McSwiggen) 所描述,其中两条 siRNA 链作为单一连续寡核苷酸片段或是

通过可裂解的连接体分开的链,随后裂解该连接体以提供分离的 siRNA 片段或是杂交并允许 siRNA 双链体纯化的链。该连接体选自多核苷酸连接体或者非核苷酸连接体。

[0616] 本发明进一步提供包含用于治疗本文提到的任何疾病和病症的两种或多种 siRNA 分子的药物组合物,其中所述两个分子可在药物组合物中物理混合到一起以产生相同或其他有益活性的量,或可共价或非共价地结合,或通过长度介于 2-100,优选 2-50 或 2-30 个核苷酸,的核酸连接体连接到一起。在一个实施方案中,siRNA 分子包含在此描述的双链核酸结构,其中两个 siRNA 序列选自表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34)。

[0617] 因此,siRNA 分子可能共价或非共价地结合或通过连接体连接以形成串联 siRNA 化合物。包含两个 siRNA 序列的该串联 siRNA 化合物通常为约 38-150 个核苷酸长度,更优选 38 或 40-60 个核苷酸长度,并且如果串联分子中含有两个以上 siRNA 序列则相应的更长。还考虑了包含编码由内部细胞过程产生的 siRNA 的两个或多个更长的序列的更长的串联化合物,以及编码两个或多个 shRNA 的串联分子。合成的修饰的串联分子也被认为是本发明的部分。考虑了包含两个或多个本发明 siRNA 序列的串联化合物。

[0618] 靶向本发明促凋亡基因的 siRNA 分子可以是药物组合物中的主要活性成分,或可以是含有两个或以上 siRNA (或者编码或内源产生两个或多个 siRNA 的分子,分子混合物或编码两个或多个 siRNA 的一个或多个串联分子) 的药物组合物中的一种活性成分,所述药物组合物还包含靶向一个或多个其他基因的一个或多个其他 siRNA 分子组成。所述其他基因的同时抑制可能对此公开疾病的治疗具有加成或协同效应。

[0619] 另外,为了实现对此公开疾病治疗的增强的靶向,在此公开的促凋亡 siRNA 或包含该 siRNA 的任何核酸分子或编码该 siRNA 的任何核酸分子可任选地连接或结合(共价或者非共价)到针对表达于靶细胞的细胞表面内化分子的抗体(包括适体分子)。例如抗 -Fas 抗体(优选中和抗体)可与任何促凋亡 siRNA 结合(共价或者非共价)。

[0620] 本发明的化合物例如作为双链化合物、作为双链发夹化合物或作为串联化合物递送。还考虑包含一个或多个茎和环结构的长寡核苷酸(典型地 25-500 个核苷酸长度),其茎区域包含本发明的寡核苷酸序列,可在载体优选药学上可接受的载体中递送,并且可通过内源细胞复合物在胞内加工(例如通过上述 DROSHA 和 DICER)以产生为本发明的寡核苷酸的一个或多个更小的双链寡核苷酸(siRNA)。该寡核苷酸称为串联 shRNA 结构。考虑该长寡核苷酸是包含一个或多个茎和环结构的单链寡核苷酸,其中每个茎区域包含本发明促凋亡基因的有义和相应反义 siRNA 序列。特别地,考虑该寡核苷酸包含描述于表 B-D(B1-B74; C1-C4, D1-D34) 的如 SEQID NOS :97-87,178 所示的有义和反义 siRNA 序列。

[0621] RNA 干扰

[0622] 最近公开了许多涉及 RNAi 现象的 PCT 申请。这些包括:PCT 公布 W000/44895、PCT 公布 W000/49035、PCT 公布 W000/63364、PCT 公布 W001/36641、PCT 公布 W001/36646、PCT 公布 W099/32619、PCT 公布 W000/44914、PCT 公布 W001/29058 和 PCT 公布 W001/75164。

[0623] RNA 干扰(RNAi)是基于 dsRNA 物类(species)进入胞质蛋白复合物的能力,然后 dsRNA 在该复合物中靶向互补的细胞 RNA 并将其特异性降解。RNA 干扰反应的特征是包含 siRNA 的核酸内切酶复合物,该复合物通常称为 RNA- 诱导的沉默复合物(RISC),其介导具有与 siRNA 双链体反义链互补的序列的单链 RNA 的裂解。靶 RNA 的裂解可发生在互补于 siRNA 双链体的反义链的区域的中间位置(Elbashir 等人,Genes Dev. 2001,15(2) :

188-200)。更详细地,长 dsRNA 被 III 型核糖核酸酶 (DICER、DROSHA 等;Bernstein 等人, Nature, 2001, 409 (6818) :363-6;Lee 等人, Nature, 2003, 425 (6956) :415-9) 消化成短 (17-29bp) dsRNA 片段 (也称为短抑制性 RNA, “siRNA”)。RISC 蛋白质复合物识别这些片段和互补的 mRNA。整个过程以核酸内切酶裂解靶 mRNA 结束 (McManus 和 Sharp, Nature Rev Genet, 2002, 3 (10) :737-47;Paddison 和 Hannon, Curr Opin Mol Ther. 2003, 5 (3) :217-24)。(关于这些术语和建议机理的更多信息,参见例如 Bernstein 等人, RNA 2001, 7 (11) :1509-21;Nishikura, Cell 2001, 107 (4) :415-8 和 PCT 公布 W001/36646)。

[0624] 一些团体已描述了具有在细胞内生成 siRNA 能力的基于 DNA 的载体的开发。方法通常包括在细胞内经有效处理以形成 siRNA 的短发夹 RNA 的转录 (Paddison 等人, PNAS USA 2002, 99 :1443-1448;Paddison 等人, Genes&Dev 2002, 16 :948-958;Sui 等人, PNAS USA 2002, 8 :5515-5520;和 Brummelkamp 等人, Science 2002, 296 :550-553)。这些报道描述了具有特异性靶向众多内源和外源表达基因的 siRNA 的生成方法。

[0625] 以例证性方式描述了本发明,并且应理解为使用的专业术语目的在于描述的文字的本质,而不是限制。

[0626] 明显地,根据上述教导本发明的许多修饰和变化是可能的。因此,应理解在所附权利要求的范围内,本发明可不同于特定的描述而实施。

[0627] 本发明以实施例为参考详细说明如下,但是不应视为是对其的限制。

[0628] 本文所引用的任何文献并不是对该文献作为相关先有技术的承认,或者认为是本申请的任何权利要求的取得专利可能性的材料。关于任何文献内容和日期的任何声明是基于申请人在申请时可获得的信息,并且不构成承认关于该声明的正确性。

实施例

[0629] 无需进一步阐述,相信本领域的技术人员可以利用前面的描述,最大程度地使用本发明。以下优选的具体实施方案因此仅视为是说明性的,而不以任何方式限制所要求保护的发明。

[0630] 在此没有专门描述的本领域已知的标准分子生物学方案,通常基本遵循如 Sambrook 等人, Molecular cloning :A laboratory manual (分子克隆实验手册), Cold Springs Harbor Laboratory, New-York (1989, 1992), 和 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology (分子生物学最新方案), John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1988), 和如 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology (分子生物学最新方案), John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989), 和如 Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning (分子克隆实践指南), John Wiley & Sons, New York (1988), 和如 Watson 等人, Recombinant DNA (重组 DNA), Scientific American Books (科学美国人丛书), New York 和 Birren 等人 (编辑), Genome Analysis :A Laboratory Manual Series (基因组分析:实验室手册系列), 第 1-4 卷, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998) 和如美国专利号 4,666,828;4,683,202;4,801,531;5,192,659 和 5,272,057 中所述的方法,并在此通过引用并入。聚合酶链式反应 (PCR) 通常遵循 PCR Protocols :A Guide To Methods And Applications (PCR 方案:方法与应用指南), Academic Press, San Diego, CA (1990)。原位 (细胞内) PCR 结合流式细胞

术用于检测含有特定 DNA 和 mRNA 序列的细胞 (Testoni 等人, Blood 1996, 87 :3822)。执行 RT-PCR 的方法也是本领域公知的。

[0631] 细胞培养

[0632] HeLa 细胞 (美国典型培养物保藏中心) 的培养如 Czauderna 等人 (NAR, 2003. 31 : 670-82) 所描述。人角质形成细胞在 37°C 培养于含有 10% FCS 的达尔伯克氏改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)。小鼠细胞系 B16V (美国菌种保藏中心) 在 37°C 培养于含有 10% FCS 的达尔伯克氏改良伊格尔培养基 (DMEM)。培养条件描述于 (Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1997May ;19(4) :231-9)。

[0633] 在每一种情况下, 用的受试细胞以约 50,000 个细胞 / 孔的密度经受在此描述的试验, 并且以 20nM 添加根据本发明的双链核酸, 用 1 μ g/ml 如下所述的专用脂质复合双链核酸。

[0634] 缺氧样 (hypoxia-like) 状况的诱导

[0635] 用 CoCl_2 处理细胞以诱导缺氧样状况, 如下所示: 在 10-cm 平板 (30-50% 融合度) 中进行 siRNA 转染, 如 Czauderna 等人, 2003 ; Kretschmer 等人, 2003 所描述。简要地说, 通过向完全培养基中的细胞添加在无血清培养基中预制的 GB 和脂质的 10x 浓缩复合物 (complex) 进行 siRNA 转染。总转染量为 10ml。除另有说明外, 最终脂质浓度为 1.0 μ g/ml, 最终 siRNA 浓度为 20nM。通过在溶解前 24h 直接向组织培养基中添加 CoCl_2 (100 μ M) 来诱导低氧反应。

[0636] 细胞提取物的制备和免疫印迹

[0637] 细胞抽提物的制备和免疫印迹分析基本如所述地进行 (Klippel 等人, Mol Cell Biol, 1998. 18 :5699-711 ; Klippel, A 等人, Mol Cell Biol, 1996. 16 :4117-27)。

[0638] 实施例 1 : siRNA 化合物的体外测试

[0639] 约 $1.5-2 \times 10^5$ 个测试细胞 (对于靶向人基因的 siRNA 为 HeLa 细胞和 / 或 293T 细胞, 对于靶向大鼠 / 小鼠基因的 siRNA 为 NRK 52 细胞和 / 或 NMUMG 细胞) 接种于 6 孔板 (70-80% 融合度) 的每孔中。

[0640] 24 小时后, 利用终浓度为 5nM 或 20nM 的 Lipofectamine™2000 试剂 (Invitrogen) 以 siRNA 化合物转染细胞。细胞在 37°C 于 CO2 培养箱中培养 72h。

[0641] 用 PTEN-Cy-3 标记的 siRNA 化合物作为转染的阳性对照。使用的其他阳性对照为平端 19-mer siRNA, 即 $x = y = 19$ 其中 Z 和 Z' 二者都不存在。该 siRNA 是非磷酸化的, 并且具有在反义链和有义链两条链上的糖残基 2' 位置上修饰的交替的核糖核苷酸, 其中在 2' 位置的部分是甲氧基 (2' -O- 甲基), 并且其中在反义链 5' 和 3' 末端的核糖核苷酸在其糖残基上是修饰的, 和在有义链 5' 和 3' 末端的核糖核苷酸在其糖基上是未修饰的。

[0642] 用 GFP siRNA 化合物作为 siRNA 活性的阴性对照。

[0643] 转染后 72h, 收获细胞, 并从细胞中抽提 RNA。通过荧光显微镜测试转染率。

[0644] 利用特定的优选 siRNA 结构时的基因表达抑制百分比通过使用 qPCR 分析表达所述内在基因的细胞中的靶基因来测定。

[0645] 通常, 选择用于体外测试的具有特定序列的 siRNA 对人和第二物种如大鼠或兔基因是特异的。利用具有这些 RNA 序列并如本文所述地修饰的 siRNA 获得了相似的结果。用其他 siRNA 寡聚体得到特定基因表达降低的相似结果, 该 siRNA 寡聚体的序列列于表

B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34)。表 B 中的 siRNA 寡聚体如 SEQ ID NOS :97-68654 所示 (公开于美国序列号 11/978,089 和 PCT 专利申请号 PCT/IL2007/001278, 其在此以其整体通过引用并入)。

[0646] 下面的表 C1、C2、C3 和 C4 公开了优选的 siRNA 序列,发现所有这些 siRNA 在上述测定中具有活性 (表 C1、C3 和 C4-19mer siRNA 分子;表 C2-23mer siRNA 分子),通常,选定用于体外测试的有特定序列的 siRNA 对人类和大鼠 / 兔基因都是特异的。利用具有这些 RNA 序列并如本文所述地修饰的 siRNA 得到了相似结果。用其他 siRNA 寡聚体得到特定基因表达降低的相似结果,该 siRNA 寡聚体的序列列于表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34)。

[0647] 表 C1 :优选的 19-mer siRNA 序列。

[0648]

靶基因	细胞系 *	受试 siRNA	序列
TP53BP2	293T	TP53BP2_1 SEQ ID NOS :97-98	SS :GAGGGUGAAAUUCAACCCC AS :GGGGUUGAAUUUCACCCUC
TP53BP2	293T	TP53BP2_2 SEQ ID NOS :99-100	SS :CACCCAGAGAACAUUUAUU AS :AAUAAAUGUUCUCUGGGUG
TP53BP2	293T	TP53BP2_3 SEQ ID NOS :101-102	SS :GGGUGAAAUUCAACCCCU AS :AGGGGUUGAAUUUCACCC
TP53BP2	293T	TP53BP2_4 SEQ ID No. 103-104	SS :AGGGUGAAAUUCAACCCCC AS :GGGGGUUGAAUUUCACCCU
TP53BP2	293T	TP53BP2_5 SEQ ID NOS :105-106	SS :AGGGAGUGUUUGAAUAAGC AS :GCUUAUCAAACACUCCCU
TP53BP2	293T	TP53BP2_6 SEQ ID NOS :107-108	SS :ACCCAGAGAACAUUUAUUC AS :GAAUAAAUGUUCUCUGGGU
TP53BP2	293T	TP53BP2_8 SEQ ID NOS :109-110	SS :CGCUGAGGGAGAAAGAGAA AS :UUCUCUUUCUCCUCAGCG
LRDD	PC-3	LRDD_1 SEQ ID NOS :111-112	SS :CGCACCUGAAGAAUGUGAA AS :UUCACAUUCUUCAGGUGCG
LRDD	PC-3	LRDD_2 SEQ ID NOS :113-114	SS :GUCUUCUACUCGCCUGA AS :UCAGGUGCGAGUAGAAGAC
LRDD	PC-3	LRDD_3 SEQ ID NOS :115-116	SS :GACUGUCCUGACCUCAGA AS :UCUGAGGUCAGGAACAGUC

LRDD	PC-3	LRDD_5 SEQ ID NOS :117-118	SS :ACCUCAGAUUUGGACAGCU AS :AGCUGUCCAAUUCUGAGGU
CYBA	MDA-MB-4	CYBA_15 SEQ ID NOS :119-120	SS :UGGGGACAGAAGUACAUGA AS :UCAUGUACUUCUGUCCCCA
CYBA	MDA-MB-4	CYBA_16 SEQ ID NOS :121-122	SS :GGGCCCCUUUACCAGGAAUU AS :AAUUCUGGUAAAAGGGCCC
CYBA	MDA-MB-4	CYBA_17 SEQ ID NOS :123-124	SS :CCCUUUUACCAGGAAUUACU AS :AGUAAUUCUGGUAAAGGG
ATF3	293T	ATF3_2 SEQ ID NOS :125-126	SS :GAAGGAACAUUGCAGAGCU AS :AGCUCUGCAAUGUCCUUC
ATF3	293T	ATF3_3 SEQ ID NOS :127-128	SS :ACAGAUAAAAGAAGGAACA AS :UGUCCUUCUUUAUCUGU
ATF3	293T	ATF3_4 SEQ ID NOS :129-130	SS :AUCCUAGUAUCCUAACCU AS :AGGUUAGGAUACUAGGAU
ATF3	293T	ATF3_5 SEQ ID NOS :131-132	SS :AUCCAGUAUCCUAGCCU AS :AGGCUAGGAUACUGGGAU

[0649]

CASP2	HeLa-	CASP2_1 SEQ ID NOS :133-134	SS :GCACUCCUGAAUUUUAUCA AS :UGAUAAAAUUCAGGAGUGC
CASP2	HeLa-	CASP2_2 SEQ ID NOS :135-136	SS :GCACAGGAAUUGCAAGAGA AS :U CUCUUGCAUUCUGUGC
CASP2	HeLa-	CASP2_3 SEQ ID NOS :137-138	SS :GGGCUUGUGAUUUGCACGU AS :ACGUGCAUACACAAGCCC
CASP2	HeLa-	CASP2_4 SEQ ID NOS :139-140	SS :GCCAGAAUGUGAACUCCU AS :AGGAGUCCACAUUCUGGC
NOX3	293	NOX_4 SEQ ID NOS :141-142	SS :UCCUGGAACUUCACAUGAA AS :UUCAUGUGAAGUCCAGGA
NOX3	293	NOX_5 SEQ ID NOS :143-144	SS :GGUGUUCAUUUCUUAUACA AS :UGUAAUAGAAAUGAACACC
NOX3	293	NOX_6 SEQ ID NOS :145-146	SS :ACACACCAUGUUUUCAU AS :AUGAAAACAUGGUGUGUGU

NOX3	293	NOX_7 SEQ ID NOS :147-148	SS :GGUACACACCAUGUUUU AS :AAAACAUGGUGUGUACC
NOX3	293	NOX_8 SEQ ID NOS :149-150	SS :CACUUUCUGAGUUAUCAUA AS :UAUGAUAACUCAGAAAGUG
NOX3	293	NOX_9 SEQ ID NOS :151-152	SS :CUGAAAUCUAUAUGGUACA AS :UGUACCAUAUAGAUUUCAG
NOX3	293	NOX_10 SEQ ID NOS :153-154	SS :CUGGCGAUUUCAACAAGAA AS :UUCUUGUUGAAAUCGCCAG
NOX3	293	NOX_11 SEQ ID NOS :155-156	SS :UCUGGCGAUUCCAACAAGA AS :UCUUGUUGAAUUCGCCAGA
HRK	MDA-MB-468	HRK_1 SEQ ID NOS :157-158	SS :CCCCAUGCUAUUUACAUA AS :UAUGUAAAUAAGCAUUGGGG
HRK	MDA-MB-468	HRK_2 SEQ ID NOS :159-160	SS :AUGCUAUUUACAUAACAGCU AS :AGCUGUAUGUAAAUAAGCAU
CIQBP	HeLa-	CIQBP_1 SEQ ID NOS :161-162	SS :CCCCAUGCUAUUUACAUA AS :UAUGUAAAUAAGCAUUGGGG
CIQBP	HeLa-	CIQBP_2 SEQ ID NOS :163-164	SS :AUGCUAUUUACAUAACAGCU AS :AGCUGUAUGUAAAUAAGCAU
CIQBP	HeLa-	CIQBP_3 SEQ ID NOS :165-166	SS :GAGCCUGAACUGACAUCAA AS :UUGAUGUCAGUUCAGGCUC
BNIP3	293T	BNIP3_1 SEQ ID NOS :167-168	SS :GAGACAUGGAAAAAAUACU AS :AGUAUUUUUCCAUGUCUC
BNIP3	293T	BNIP3_2 SEQ ID NOS :169-170	SS :GACAUGGAAAAAAUACUGC AS :GCAGUAUUUUUCCAUGUC
BNIP3	293T	BNIP3_3 SEQ ID NOS :171-172	SS :ACCCUCAGCAUGAGGAACA AS :UGUCCUCAUGCUGAGGGU
BNIP3	293T	BNIP3_4 SEQ ID NOS :173-174	SS :GAAAAACUCAGAUUGGAUA AS :UAUCCAAUCUGAGUUUUUC
BNIP3	293T	BNIP3_11 SEQ ID NOS :175-176	SS :CUGCAUUGGUGAAUUUAU AS :AUUAAAUCACCAAUGCAG

BNIP3	293T	BNIP3_12 SEQ ID NOS :177-178	SS :CAGGUUGUCUACUAAAGAA AS :UUCUUUAGUAGACAACCUG
BNIP3	293T	BNIP3_13 SEQ ID NOS :179-180	SS :GCCUUUAUAUCACACUAU AS :AUAGUGUGAUUAUAAGGC

[0650]

BNIP3	293T	BNIP3_15 SEQ ID NOS :181-182	SS :GGAAUUAAGUCUCCGAUUA AS :UAAUCGGAGACUAAUCC
BNIP3	293T	BNIP3_22 SEQ ID NOS :183-184	SS :AGGUUGUCUACUAAAGAAA AS :UUUCUUUAGUAGACAACCU
BNIP3	293T	BNIP3_23 SEQ ID NOS :185-186	SS :GAGAAAAACAGCUCACAGU AS :ACUGUGAGCUGUUUUUCUC
BNIP3	293T	BNIP3_24 SEQ ID NOS :187-188	SS :CCAAGAUAGAGCUACAAAC AS :GUUUGUAGCUCUAUCUUGG
BNIP3	293T	BNIP3_25 SEQ ID NOS :189-190	SS :CACUCUGCAUUGGUGAAUU AS :AAUUCACCAUUGCAGAGUG
BNIP3	293T	BNIP3_26 SEQ ID NOS :191-192	SS :CCUAAUUCAGCUGAAGUA AS :UACUUCAGCUGAAUUAAGG
BNIP3	293T	BNIP3_27 SEQ ID NOS :193-194	SS :GUUCAACUUUGUGUGCUU AS :AAGCACACAAAAGUUGAAC
BNIP3	293T	BNIP3_28 SEQ ID NOS :195-196	SS :UCCUUUGUGUUAACUUUU AS :AAAAGUUGAACACAAAGGA
MAPK8	293T	MAPK8_1 SEQ ID NOS :197-198	SS :ACCACAGAAUCCCUAGAA AS :UUCUAGGGAUUUCUGUGGU
MAPK8	293T	MAPK8_2 SEQ ID NOS :199-200	SS :GCCGACCAUUCAGAAUCA AS :UGAUUCUGAAAUGGUCGGC
MAPK8	293T	MAPK8_3 SEQ ID NOS :201-202	SS :GGACUACGUUGAAAACAG AS :CUGUUUUAACGUAAGUCC
MAPK8	293T	MAPK8_4 SEQ ID NOS :203-204	SS :UGGAUGCAAUCUUUGCCA AS :UGGCAAAGAUUUGCAUCCA
MAPK14	A431	MAPK14_1 SEQ ID NOS :205-2-6	SS :GACCAUUCAGUCCAUCAU AS :AUGAUGGACUGAAAUGGUC

MAPK14	A431	MAPK14_2 SEQ ID NOS :207-208	SS :GAGGUCUAAAGUAUAUACA AS :UGUAUAUACUUUAGACCUC
MAPK14	A431	MAPK14_3 SEQ ID NOS :209-210	SS :GUGCUGCUUUUGACACAAA AS :UUUGUGUCAAAGCAGCAC
RAC-1	293T	RAC1_1 SEQ ID NOS :211-212	SS :UUGGUGCUGUAAAAUACCU AS :AGGUAUUUACAGACACAA
RAC-1	293T	RAC1_2 SEQ ID NOS :213-214	SS :GAGUCCUGCAUCAUUUGAA AS :UUCAAAUGAUGCAGGACUC
RAC-1	293T	RAC1_3 SEQ ID NOS :215-216	SS :GAUGUGUUCUAAAUUUGCU AS :AGCAAAUUAAGAACACAUC
BMP2	HeLa	BMP2_5 SEQ ID NOS :217-218	SS :GUCAAGCCAAACACAAACA AS :UGUUUGUGUUUGGCUUGAC
SPP1	HEPG2	SPP1_1 SEQ ID NOS :219-220	SS :GUCCAGCAAUAAUAAAAC AS :GUUUUAUAAUUGCUGGAC
SPP1	HEPG2	SPP1_2 SEQ ID NOS :221-222	SS :GUGCCAUACCAGUUAACA AS :UGUUUAACUGGUUAGGCAC
SPP1	HEPG2	SPP1_3 SEQ ID NOS :223-224	SS :GCAAAAUGAAAGAGAACA AS :AUGUUCUCUUCAUUUUGC
SPP1	HEPG2	SPP1_5 SEQ ID NOS :225-226	SS :GCAUUUCUCAUGAAUAGA AS :UCUAAUUCAGAGAAUUGC
SPP1	HEPG2	SPP1_6 SEQ ID NOS :227-228	SS :CCGCAUUUCUCAUGAAUUA AS :UAAUUCAGAGAAAUGCGG

[0651]

RHOA	293T- 人类	RHOA_1 SEQ ID NOS :229-230	SS :GUACCAGUAAUUUUUCCA AS :UGGAAAAAUUACUGGUAC
RHOA	293T- 人类	RHOA_2 SEQ ID NOS :231-232	SS :UAGAAAACAUCCAGAAAA AS :UUUUCUGGGAUGUUUCUA
RHOA	293T- 人类	RHOA_3 SEQ ID NOS :233-234	SS :ACCAGUAAUUUUUCCAAC AS :GUUGGAAAAAUUACUGGU
RHOA	293T- 人类	RHOA_4 SEQ ID NOS :235-236	SS :GCCACUAAUGUAUGUUAC AS :GUAACAUACAUAAGUGGC

RHOA	293T- 人类	RHOA_5 SEQ ID NOS :237-238	SS :GGGCAGUUUUUGAAAAUG AS :CAUUUUCAAAAACU GCCC
RHOA	293T- 人类	RHOA_6 SEQ ID NOS :239-240	SS :GGCUAAGUAAAAGGAAUU AS :AAUCCUAUUUACUUAGCC
RHOA	293T- 人类	RHOA_7 SEQ ID NOS :241-242	SS :CCUGUGGAAAGACAUGCUU AS :AAGCAUGUCUUUCCACAGG
RHOA	293T- 人类	RHOA_8 SEQ ID NOS :243-244	SS :GUGCUCUUUUCUCCUCACU AS :AGUGAGGAGAAAAGAGCAC
RHOA	293T- 人类	RHOA_9 SEQ ID NOS :245-246	SS :GGGCUAAGUAAAAGGAAU AS :AUUCCUAUUUACUUAGCCC
RHOA	293T- 人类	RHOA_10 SEQ ID NOS :247-248	SS :GUGGGCAGUUUUUGAAAA AS :UUUUCAAAAACUGCCCAC
RHOA	293T- 人类	RHOA_11 SEQ ID NOS :249-250	SS :GGUGCCUUGUCUUGUGAAA AS :UUUCACAAGACAAGGCACC
RHOA	293T- 人类	RHOA_12 SEQ ID NOS :251-252	SS :CCCAAGUUC AUGCAGCUGU AS :ACAGCUGCAUGAACUUGGG
RHOA	293T- 人类	RHOA_13 SEQ ID NOS :253-254	SS :GGCACUCAGUCUCUCUUCU AS :AGAAGAGAGACUGAGUGCC
RHOA	293T- 人类	RHOA_14 SEQ ID NOS :255-256	SS :CACUUUGGAAGAUGGCAUA AS :UAUGCCAUCUCCAAAGUG
Duox1	外源表达	Duox1_1 SEQ ID NOS :257-258	SS :GAGAGAAGUCCAACGCAG AS :CUGCGUUGGAACUUCUCUC
Duox1	外源表达	Duox1_2 SEQ ID NOS :259-260	SS :CGAGAGAAGUCCAACGCA AS :UGCGUUGGAACUUCUCUCG
Duox1	外源表达	Duox1_3 SEQ ID NOS :261-262	SS :ACCGAGAGAAGUCCAACG AS :CGUUGGAACUUCUCUCGGU
Duox1	外源表达	Duox1_4 SEQ ID NOS :263-264	SS :AGAUCCCCAAGGAGUAUGA AS :UCAUACUCCUUGGGGAUCU
Duox1	外源表达	Duox1_6 SEQ ID NOS :265-266	SS :UUGCCUCCAUCCUCAAGA AS :UCUUUGAGGAUGGAGGCAA

[0652] 表 C2 :优选的 23-mer siRNA 序列。

[0653]

靶基因	细胞系	受试 siRNA	序列
CASP2	HeLa-	CASP2_1-1 SEQ ID No. 267-268	SS :CCUUGCACUCCUGAAUUUUUAUCA AS :UGAUAAAAUUCAGGAGUGCAAGG

[0654]

CASP2	HeLa-	CASP2_1-2 SEQ ID No. 269-270	SS :CUUGCACUCCUGAAUUUUUAUCAA AS :UUGAUAAAAUUCAGGAGUGCAAG
CASP2	HeLa-	CASP2_1-3 SEQ ID No. 271-272	SS :UUGCACUCCUGAAUUUUUAUCAA AS :UUUGAUAAAAUUCAGGAGUGCAA
CASP2	HeLa-	CASP2_1-4 SEQ ID No. 273-274	SS :UGCACUCCUGAAUUUUUAUCAAAC AS :GUUUGAUAAAAUUCAGGAGUGCA
CASP2	HeLa-	CASP2_1-5 SEQ ID No. 275-276	SS :GCACUCCUGAAUUUUUAUCAAACA AS :UGUUUGAUAAAAUUCAGGAGUGC

[0655] 表 C3 :另外的优选的 19-mer siRNA 序列。

[0656]

靶基因	细胞系*	受试 siRNA	序列
P2RX7	Na1m6	P2RX7_6 SEQ ID NOS :50971-50972	SS :CCGAGAAACAGGCGAUAAU AS :AUUAUCGCCUGUUUCUCGG
P2RX7	Na1m6	P2RX7_7 SEQ ID NOS :50973-50974	SS :CCAGACGCCAUUUAAAAGU AS :ACUUUUAAAUGGCGUCUGG
P2RX7	Na1m6	P2RX7_8 SEQ ID NOS :50975-50976	SS :GUGGCUCUGAUUGCUUUAU AS :AUAAAGCAAUCAGAGCCAC
P2RX7	Na1m6	P2RX7_9 SEQ ID NOS :50977-50978	SS :CCAAAGGGAAAUAUGCUUU AS :AAAGCAUUAUUCCCUUUGG
P2RX7	Na1m6	P2RX7_10 SEQ ID NOS :50979-50980	SS :CACAACUACACCACGAGAA AS :UUCUCGUGGUGUAGUUGUG
TRPM2	Na1m6	TRPM2_5 SEQ ID NOS :50981-50982	SS :GACAAUGCCUGGAUCGAGA AS :UCUCGAUCCAGGCAUUGUC

TRPM2	NaIm6	TRPM2_6 SEQ ID NOS :50983-50984	SS :CCAAGAACUUAACAUGAA AS :UUCAUGUUGAAGUUCUUGG
PARG	NaIm6	PARG_2 SEQ ID NOS :50985-50986	SS :GACAGAGUCUUGAAGAUUU AS :AAAUCUUAAGACUCUGUC
PARG	NaIm6	PARG_3 SEQ ID NOS :50987-50988	SS :GUGGCAUAUUCUAAGAAAU AS :AUUUCUUAAGAAUAGCCAC
PARG	NaIm6	PARG_5 SEQ ID NOS :50989-50990	SS :CCCAGACAUUAACUCAAU AS :AUUGAAGUUAUGUCUGGG
CD38	NaIm6	CD38_5 SEQ ID NOS :50991-50992	SS :GGGUGCAUUUUUUCAAAA AS :UUUUGAAAUAAGCACCC

[0657] 表 C4 :另外的优选的 19-mer siRNA 序列。

[0658]

靶基因	siRNA	SEQ ID NOS :	SS(有义链 5' > 3') AS(反义链 5' > 3')
HRK	HRK_7	SEQ ID NOS :87089-87090	CGAUCGUAGAAACACAGAA UUCUGUGUUUCUACGAUCG
HRK	HRK_8	SEQ ID NOS :87091-87092	AGGCGGAACUUGUAGGAAC GUUCCUACAAGUCCGCCU

[0659]

HRK	HRK_9	SEQ ID NOS :87093-87094	CCUGGAGCGAUCGUAGAAA UUUCUACGAUCGCUCCAGG
HRK	HRK_10	SEQ ID NOS :87095-87096	CUGGAGCGAUCGUAGAAAC GUUUCUACGAUCGCUCCAG
HRK	HRK_11	SEQ ID NOS :87097-87098	CCUUGGAGAAAGCUGGUUC GAACCAGCUUUCUCCAAGG
HRK	HRK_12	SEQ ID NOS :87099-87100	UGGAAAUCCAGCUGCAGAA UUCUGCAGCUGGAUUUCCA
RAC1	RAC1_9	SEQ ID NOS :87101-87102	GGGAUGAUAAAGACACGAU AUCGUGUCUUUAUCAUCCC
RAC1	RAC1_10	SEQ ID NOS :87103-87104	GUCUUCUUGAUUUGCUUUU AAAAGCAAAUCAAGAAGAC

RAC1	RAC1_11	SEQ ID NOS :87105-87106	CCAAUACUGACCCUCUUUA UAAAGAGGGUCAGUAUUGG
RAC1	RAC1_12	SEQ ID NOS :87107-87108	CCUUCUUAAGCCUUAUUU AAAUAAGGCUUUAAGAAGG
RAC1	RAC1_13	SEQ ID NOS :87109-18110	GGAGAUUGGUGCUGUAAAA UUUUACAGCACCAAUCUCC
RAC1	RAC1_14	SEQ ID NOS :87111-87112	GGGCAUUUAAUUCUUCUUU AAAGAUGAAUAAAUGCCC
RAC1	RAC1_15	SEQ ID NOS :87113-87114	CGAGUUUUCUGACCAGCUU AAGCUGGUCAGAAAACUCG
RAC1	RAC1_16	SEQ ID NOS :87115-87116	GCAGAAUUGUGGAGUGUUU AAACACUCCACAAUUCUGC
RAC1	RAC1_17	SEQ ID NOS :87117-87118	GGUGUAAAAUCAUGUGUU AACACAUGAUUUUUACACC
STEAP4	STEAP4_3	SEQ ID NOS :87119-87120	GUGAUUCCUAUUCGAUUAU AAUAUCGAUAGGAAUCAC
RHOA	RHOA_15	SEQ ID NOS :87121-87122	GGCCUUUUUCAUUUAUCUA UAGAUAAAUGAAAAAGGCC
RHOA	RHOA_16	SEQ ID NOS :87123-87124	UGAGAGAGGUUUUUGAAAU AUUUCAAAAACCUCUCUCA
RHOA	RHOA_17	SEQ ID NOS :87125-87126	GGUGGGCAGUUUUUGAAA UUUCAAAAAACUGCCCACC
RHOA	RHOA_18	SEQ ID NOS :87127-87128	CAGAAAAGCCCAAGUUCAU AUGAACUUGGGCUUUUCUG
RHOA	RHOA_19	SEQ ID NOS :87129-87130	CUAAUACUGUCAUCCUCA UUGAGGAUGACAGUAUAG
RHOA	RHOA_20	SEQ ID NOS :87131-87132	GCUAGACGUGGAAGAAAA UUUUCUCCCCACGUCUAGC
RHOA	RHOA_21	SEQ ID NOS :87133-87134	CAACUACUAAUAGAAUAAA UUUAUUCUAUUAGUAGUG

RHOA	RHOA_22	SEQ ID NOS :87135-87136	GUGUAUUGGUUUUUUAAAA UUUUAAAAAACCAAUACAC
RHOA	RHOA_23	SEQ ID NOS :87137-87138	CGGAAUGAUGAGCACACAA UUGUGUGCUCUCAUUCGG
RHOA	RHOA_24	SEQ ID NOS :87139-87140	GAAGGAUCUUCGGAAUGAU AUCAUUCCGAAGAUCCUUC

[0660]

RHOA	RHOA_25	SEQ ID NOS :87141-87142	CCAGCUGACUAAACUUUUU AAAAAGUUUAGUCAGCUGG
RHOA	RHOA_26	SEQ ID NOS :87143-87144	UCGGAUGAUGAGCACACA UGUGUGCUCUCAUUCGGA
RHOA	RHOA_27	SEQ ID NOS :87145-87146	AGUCAGAUGGAAAAUUCAU AUGAAUUUCCAUCUGACU
RHOA	RHOA_28	SEQ ID NOS :87147-87148	GUCAGAUGGAAAAUUCAUU AAUGAAUUUCCAUCUGAC
RHOA	RHOA_29	SEQ ID NOS :87149-87150	UCGACAGCCCUGAUAGUUU AAACUUCAGGGCUGUCGA
RHOA	RHOA_30	SEQ ID NOS :87151-87152	GCUGUGGCAGAGUUACAGU ACUGUACUCUGCCACAGC
CASP2	CASP2_16	SEQ ID NOS :87153-87154	GGAUCAUGUAAAUGCUCAA UUGAGCAUUUACAUGAUCC
CASP2	CASP2_18	SEQ ID NOS :87155-87156	CCCUUACUUAUCCACUUU AAAGUGGGAAUAGUAAGGG
CASP2	CASP2_19	SEQ ID NOS :87157-87158	CCUGACAAGUGAAGUUGUA UACAACUUCACUUGUCAGG
CASP2	CASP2_20	SEQ ID NOS :87159-17160	CCUUAUUGAUCUUUGCCCA UGGGCAAAGAUCAAUAAGG
CASP2	CASP2_21	SEQ ID NOS :87161-87162	CAGGAAUGUUUCAGCUGCA UGCAGCUGAAACAUUCCUG
CASP2	CASP2_22	SEQ ID NOS :98162-87164	GACUGCACAGGAAAUGCAA UUGCAUUUCCUGUGCAGUC

CASP2	CASP2_23	SEQ ID NOS :87165-87166	CUACAGAACAAACCAAAAA UUUUUGGUUUGUUCUGUAG
CASP2	CASP2_25	SEQ ID NOS :87167-87168	GAAUGUGGAACUCCUAC GUUGAGGAGUCCACAUUC
CASP2	CASP2_26	SEQ ID NOS :87169-87170	UCUUCAAGCUUUUGGGCUA UAGCCCAAAGCUUGAAGA
CASP2	CASP2_27	SEQ ID NOS :87171-87172	GAACAAACCAAAAAUGUUC GAACAUUUUUGGUUUGUUC
CASP2	CASP2_37	SEQ ID NOS :87173-87174	CAGAAUGUGGAACUCCUCA UGAGGAGUCCACAUUCUG
CASP2	CASP2_38	SEQ ID NOS :87175-87176	CAGAACAAACCAAAAAUGU ACAUUUUUGGUUUGUUCUG
CASP2	CASP2_39	SEQ ID NOS :87177-87178	CAGAAUUUGCACAGUAC GUAACUGUGCAAAAUUCUG

[0661] 化合物的某些活性和或稳定性的实例示于图 23, 该化合物包含根据表 C1-C4 的反义序列和有义序列和结构修饰。

[0662] 实施例 2 :急性肾功能衰竭 (ARF) 模型系统

[0663] ARF 是以肾功能急性退化为特征的临床综合征, 该急性退化发生在几天内。不受理论束缚, 急性肾损伤可能是肾缺血再灌注损伤引起的, 如进行大手术 (major surgery) 如大心脏手术的病人中的肾缺血再灌注损伤。ARF 的主要特征是肾小球滤过率 (GFR) 突然下降, 导致含氮废物 (尿素, 肌酐) 滞留。最近的研究支持肾组织中细胞凋亡在大多数人类 ARF 病例中是显著的。凋亡性细胞死亡的主要位点是远端肾单位。在缺血性损伤的初始阶段, 肌动蛋白细胞骨架的完整性丧失导致上皮扁平, 和刷状缘丧失, 焦点细胞接触丧失, 以及随后细胞从深层基底脱离。

[0664] 利用缺血再灌注诱导的 ARF 的动物模型来进行活性 siRNA 化合物的测试。

[0665] 缺血 - 再灌注诱导的 ARF 的预防

[0666] 在双侧肾动脉夹紧 45 分钟及随后解除夹紧以允许再灌注之后, 于大鼠中诱导缺血 - 再灌注损伤。在再灌注之后七天处死大鼠。12mg/kg 的 Casp2_4 siRNA 化合物 (Casp2_4 :有义序列 :GCCAGAAUGUGGAACUCCU, SEQ ID NO :139 ;反义序列 :AGGAGUCCACAUUCUGGC, SEQ ID NO :140) 在夹紧之后 4 小时注入颈静脉。ARF 进程通过测量手术之前 (0 天) 和手术之后 1 天、3 天、5 天和 7 天的血清肌酐水平来监测。在实验末期, 大鼠经留置的股骨线灌注温和的 PBS, 继之以 4% 仲甲醛。手术移除左侧肾, 并保存于 4% 仲甲醛以用于随后的组织学分析。急性肾功能衰竭经常被定义为血清肌酐水平从基线急剧增加。血清肌酐至少 0.5mg/dL 或者 44.2 μ mol/L 的增加被认为指示急性肾功能衰竭。血清肌酐在手术前时间零点和 ARF 手术后 1 天、3 天、5 天和 7 天测量。

[0667] 用于本试验的治疗和预防 ARF 的特别优选的化合物是根据结构 (IV) 的实施方案的 CASP2_4siRNA 化合物, 其中 (N')_y (有义链) 包含在位置 18 的 L-DNA (结果示于下文标题为“组 2”的表) 或者其中 (N')_y (有义链) 包含在位置 17 和 18 的 L-DNA (结果示于下文标题为“组 3”的表), 并且其中 (N)_x (反义链) 包含交替的修饰的和未修饰的核糖核苷酸, 其中所述修饰的核糖核苷酸包含 2' OMe 修饰。使用安慰剂的结果示于下文标题为“组 1”的表中。SiRNA 化合物还可包含 (N')_y 中在位置 15 的 DNA 核苷酸和 / 或位置 2 的 L-DNA 核苷酸。如下文结果所显示, 在缺血 - 再灌注损伤后 1 和 3 天, 继夹紧后 4 小时施用的 Casp 2_4siRNA 化合物降低了肌酐水平的升高。发现在夹紧前施用 siRNA 化合物对缺血再灌注也有预防作用。

[0668] 组 1 : 在夹紧后 4 小时注射安慰剂的动物的血清肌酐水平 (mg/dL)。

[0669]

动物编号	试验前体重 (g)	第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	试验后体重 (g)
1	286	0.2	3.8	1.9	0.9	0.1	265
2	294	0.3	4.9	2.4	0.7	0.4	271
3	281	0.3	3.9	2.0	0.6	0.5	252
4	273	0.1	4.5	1.8	0.7	0.5	255
5	264	0.1	4.0	1.9	0.6	0.2	247
6	287	0.2	4.0	2.0	1.0	0.5	269
平均值	281	0.2	4.2	2.0	0.7	0.4	260

[0670] 组 2 : 在夹紧后 4 小时注射 CASP 2_4siRNA (L-DNA 位于有义链的位置 18, 12mg/kg) 治疗的动物的血清肌酐水平。

[0671]

动物编号	试验前体重 (g)	第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	试验后体重 (g)
1	290	0.2	1.9	1.1	0.8	0.7	276
2	303	0.1	3.4	1.4	0.9	0.8	282
3	298	0.3	4.0	1.6	0.9	0.8	238
4	310	0.3	2.0	1.2	0.5	0.4	296
5	288	0.1	1.8	1.1	0.7	0.8	269

6	293	0.3	1.9	1.0	0.7	0.8	261
平均值	297	0.2	2.5	1.2	0.8	0.7	270

[0672] 组3:在夹紧后4小时注射 CASP 2_4siRNA(L-DNA 位于有义链的位置17和18, 12mg/kg) 治疗的动物的血清肌酐水平。

[0673]

动物编号	试验前体重 (g)	第0天	第1天	第3天	第5天	第7天	试验后体重 (g)
1	311	0.3	2.9	1.1	0.8	0.6	288
2	304	0.2	2.0	0.9	0.4	0.4	271
3	303	0.4	3.5	2.1	1.0	0.6	282
4	301	0.4	3.6	1.7	1.1	0.6	280
5	296	0.3	3.1	1.5	1.2	0.5	276
6	294	0.4	2.5	1.3	1.0	0.5	284
平均值	281	0.3	2.9	1.4	0.9	0.5	280

[0674] 在上述模型系统中测试了表B(B1-B74)、表C(C1-C4)和表D(D1-D34)的siRNA化合物,特别是针对表A的特异性促凋亡基因,尤其是基因TP53BP2、LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、HRK、CIQBP、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP、CTGF和SPP1)的siRNA,并发现其对缺血再灌注有预防作用。

[0675] 实施例3:压疮或压迫性溃疡模型系统

[0676] 压疮或压迫性溃疡包括糖尿病性溃疡,是在持续的压力(通常来自床或轮椅)将循环截留到身体易损部分,尤其是臀部(buttock)、髋部(hip)和脚跟上的皮肤时,形成的损伤的皮肤和组织区域。缺乏充足血流致使受影响的组织的缺血性坏死和溃疡。压疮最常发生于知觉减弱或缺失的病人,或者是虚弱、消瘦、瘫痪或长期卧床的人。覆盖骶骨、坐骨、大转子(greatertrochanters)、外踝和脚跟的组织是尤其易受影响的;视病人的情况而定,可包括其他位点。

[0677] 在小鼠模型中测试用于治疗压疮、溃疡及类似创伤的本发明的活性抑制剂(比如siRNA化合物),该模型描述于Reid等人,J Surg. Res. 116:172-180, 2004。

[0678] 此外的兔模型描述于Mustoe等人JCI, 1991. 87(2):694-703;Ahn和Mustoe, Ann P1 Surg, 1991. 24(1):17-23,并被用于测试本发明的siRNA化合物。根据表B(B1-B74)、表C(C1-C4)和表D(D1-D34)的siRNA化合物并且特别是针对基因CIQBP、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43或TYROBP的化合物在动物模型中测试,该测试显示这些siRNA化合物治疗和预防压疮和溃疡。

[0679] 实施例 4:慢性阻塞性肺病 (COPD) 模型系统

[0680] 慢性阻塞性肺病 (COPD) 的主要特征是肺气肿,肺气肿是末端细支气管远侧的外周气室的永久性损坏。肺气肿也以炎性细胞如巨噬细胞和中性粒细胞在细支气管和肺泡结构中的积聚为特征。肺气肿和慢性支气管炎可作为慢性阻塞性肺病的部分发生或独立地发生。

[0681] 在如下文所公开的动物模型中测试用于治疗 COPD/ 肺气肿 / 慢性支气管炎的本发明的活性抑制剂 (比如 siRNA) :

[0682] Starcher 和 Williams,1989. Lab. Animals, 23 :234-240 ;Peng 等,2004 ;Am J Respir Crit Care Med,169 :1245-1251 ;Jeyaseelan 等,2004. Infect. Immunol,72 :7247-56。其他的模型描述于 PCT 专利公布 WO 2006/023544,其转让给本申请的受让人,其在此通过引用并入本申请。

[0683] 根据表 B(B1-B74),表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA,并且特别是针对基因 CIQBP、BNIP3、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP、CTGF 和 DUOX1 的 siRNA 在这些动物模型中进行了测试,该测试表明这些 siRNA 化合物可治疗和 / 或预防肺气肿、慢性支气管炎和 COPD。

[0684] 实施例 5:脊髓损伤模型系统

[0685] 脊髓损伤,或脊髓病,是脊导致感觉和 / 或运动丧失的髓障碍。两种最常见的类型是创伤引起的脊髓损伤和疾病引起的脊髓损伤。创伤常常是由车祸、跌倒、枪击、潜水事故等引起的,并且可影响脊髓的疾病包括脊髓灰质炎、脊柱裂、肿瘤和弗里德赖希共济失调。

[0686] 注射到损伤脊索后神经元对 siRNA 分子的吸收:

[0687] 在脊髓挫伤后和未受伤大鼠中检索了不同类型细胞中 Cy3 标记的 siRNA (注射到受伤脊索) 的吸收。制备低温切片,并利用四种不同抗体组进行免疫染色,以测定神经元、星形神经胶质、少突胶质细胞和 / 或巨噬细胞 / 小神经胶质是否发生了吸收。神经元的标志物包括 NeuN 或 GAP43 ;星形神经胶质和潜能神经干细胞的标志物包括 GFAP、巢蛋白或波形蛋白 ;少突胶质细胞的标志物包括 NG2 或 APC ;巨噬细胞 / 小神经胶质的标志物包括 ED1 或 Iba-1 (Hasegawa 等人,2005. Exp Neurol 193 :394-410) 。

[0688] 大鼠被注入两种不同剂量的 Cy3 标记 siRNA (1 μ g/ μ l, 10 μ g/ μ l),放置 1 天和 3 天后处死。组织学分析表明许多长的细丝状侧影 (filamentous profile) 吸收标记的 siRNA 及其他突起 (process) 和细胞体。用针对 MAP2 的抗体免疫染色识别标记被吸收进入到树突和神经元包括运动神经元的细胞体。用对星形细胞或巨噬细胞特异的其他抗体的染色揭示与神经元相比有较低的 Cy3 标记 siRNA 的吸收。这些结果表明注射到损伤脊索的 siRNA 分子将到达神经元包括运动神经元的细胞体和树突。

[0689] 根据表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA 化合物,并且特别是针对基因 LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、HRK、CIQBP、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP、CTGF 和 RHOA 的 siRNA 在所述动物模型中进行测试,该测试显示这些 siRNA 化合物促进脊髓损伤后的功能恢复,并因此可用来治疗脊髓损伤。

[0690] 实施例 6:青光眼模型系统

[0691] 在动物模型中测试用于治疗或预防青光眼的本发明的活性抑制剂,例如如 Pease

等人 J. Glaucoma, 2006, 15 (6) :512-9 所描述 (Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice (具有实验性青光眼的大鼠和正常小鼠中的压力计校正以及 TonoLab 和 TonoPen 眼压计的比较))。

[0692] 根据表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA, 特别是针对基因 TP53BP2、LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、HRK、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1 和 RHOA 的 siRNA 在所述动物模型中进行测试, 该测试显示这些 siRNA 化合物治疗和 / 或预防青光眼。

[0693] 实施例 6A: 缺血性视神经病变 (ION) 模型系统

[0694] 使用视神经压轧伤 (crush injury) 方案在成年 Wistar 大鼠中建立缺血性视神经病变的动物模型。视神经压轧前七天, 通过向上丘施用逆向示踪剂 FluoroGold (2%, Fluorochrome, Englewood, CO) 选择性标记视网膜神经节细胞 (RGC)。示踪剂通过沿 RGC 轴突的逆向运输而运输, 致使所有 RGC 在荧光示踪剂注射后 1 周内完全和特异的标记。在逆向示踪后 7 天, 动物接受视神经压轧。眶内视神经通过眶上方法暴露, 并且通过在距筛板 2mm 处用镊子压轧 10 秒横切视神经中的所有轴突。在视神经压轧的同时, 将 Casp2_4 siRNA 化合物的 PBS 以 20 μ g/5 μ l 的单一剂量用玻璃微量吸液管显微注射到距视神经乳头前 2mm 的玻璃体 (Casp2_4: 有义序列: GCCAGAAUGUGGAACUCCU, SEQ ID NO: 139; 反义序列: AGGAGUCCACAUCUGGC, SEQ ID NO: 140; 有义链包含在位置 17 和 18 的 L-DNA 并且反义链包含交替的修饰的和未修饰的核糖核苷酸, 其中所述修饰的核糖核苷酸包含 2' OMe 修饰)。视神经压轧后 7 天通过计算平铺的视网膜上 FluoroGold- 标记的 RGC 测定 RGC 的存活率。实验动物在视神经压轧后 1 周用 4% 仲甲醛进行快速灌注 (perfused transcardially)。解剖出两个视网膜, 另外固定 30min, 并平铺在载玻片上, 以定量神经节细胞层, 在各视网膜的 16 个不同区计算出荧光性 RGC 的数量, 测定与样品相比的 RGC 的存活百分比, 该样品获自根本未经视神经压轧伤的大鼠, 或获自在视神经压轧伤以外注射 PBS、对照 siRNA 或 GFP siRNA 的大鼠。其可能在染色 RGC 的吞噬后结合 FluoroGold 的小神经胶质细胞通过其特征形态学区分, 并排除于定量分析。下表所示的结果揭示与非相关 siRNA 化合物治疗的动物相比, 用 Casp2_4 化合物治疗的动物中 RGC 的存活% 的超过两倍的增加。

[0695] RGC 存活率的定量:

[0696]

N = 4 视网膜 / 处理	PBS	siGFP	Casp2_4 siRNA	对照 siRNA
RGC 的存活%	25. 52577	26. 12142	59. 04197	25. 44345
SD	1. 408675	1. 07731	1. 13383	1. 19296

[0697] 利用另一视神经轴突切断 (axotomy) 模型获得相似的结果, 在该模型中通过横断接近于眼的视神经而轴突切断 RGC 的整个群体 (Cheng L, Sapieha P, Kittlerova P, Hauswirth WW, Di Polo A TrkB Gene Transfer Protects Retinal Ganglion Cells from Axotomy-Induced Death In Vivo (基因转移在体内保护视网膜神经节细胞免于轴突切断

诱导的死亡)。J. Neurosci. May 15, 2002 2002 ;22 :3977-3986)。

[0698] 实施例 7 :大鼠中肺移植后缺血 / 再灌注损伤的模型系统

[0699] 用于治疗或预防肺移植后缺血 / 再灌注损伤或缺氧损伤的本发明的活性抑制剂的测试是在一个或多个实验动物模型中完成的,例如如以下所描述的:Mizobuchi 等,2004 年, J. Heart Lung Transplant, 23 :889-93 ;Huang 等,1995, J. Heart Lung Transplant. 14 :S49 ;Matsumura 等,1995, Transplantation 59 :1509-1517 ;Wilkes 等, 1999. Transplantation 67 :890-896 ;Naka 等 1996, Circulation Research, 79 :773-783。

[0700] 在这些动物模型中测试根据表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA, 且特别是针对 TP53BP2、LRDD、CYBA、CASP2、BNIP3、RAC1、和 DUOX1 的 siRNA, 该测试显示这些 siRNA 化合物治疗和 / 或预防肺移植后缺血 - 再灌注损伤, 并因此可与移植手术联合使用。

[0701] 实施例 8 :急性呼吸窘迫综合征模型系统

[0702] 在动物模型中测试用于治疗急性呼吸窘迫综合征的本发明的活性抑制剂, 该动物模型如 Chen 等人描述 (J Biomed Sci. 2003 :10 (6Pt1) :588-92)。根据表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA 化合物, 特别是针对基因 CYBA、HRK、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、SPP1 和 DUOX1 的 siRNA 化合物在该动物模型中测试, 该测试显示这些 siRNA 治疗和 / 或预防急性呼吸窘迫综合征并因此可用于治疗该病症。

[0703] 实施例 9 :听力损失病症的模型系统

[0704] (i) 在耳圆窗局部应用后耳蜗中 Cy3-PTEN siRNA 的分布

[0705] $1 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ 的 Cy3-PTEN siRNA (总计 $0.3-0.4 \mu\text{g}$) PBS 溶液应用于南美洲栗鼠的圆窗。处死南美洲栗鼠后, 分析圆窗施用 siRNA 后 24-48 小时治疗的耳蜗中 Cy3- 标记的细胞。在 24h 和 48h 后耳蜗中标记模式相似且包括耳蜗底转、耳蜗中转和耳蜗顶转中的标记。Cy3-PTEN siRNA 在鼓阶上的应用揭示标记主要位于耳蜗底转和耳蜗中转。Cy3 信号持续到施用 Cy3-PTEN siRNA 后的 15 天。本发明的 siRNA 化合物在动物模型中测试, 该测试显示这些 siRNA 化合物向耳蜗底转、中转和顶转的显著渗透, 而且这些化合物可用于听力损失的治疗。

[0706] (ii) 碳铂诱导的或顺铂诱导的耳蜗毛细胞死亡的南美洲栗鼠模型

[0707] 通过向每只动物的左耳直接施用溶于盐水中的特异性 siRNA 对南美洲栗鼠进行预处理。向各动物右耳施用盐水作为安慰剂。在本发明的特异性 siRNA 化合物施用后两天, 用碳铂 ($75\text{mg}/\text{kg}$ ip) 或顺铂 (腹膜内灌输 $13\text{mg}/\text{kg}$ 持续 30 分钟) 处理动物。在南美洲栗鼠处死 (碳铂处理后两周) 后, 计算左耳 (siRNA 处理) 和右耳 (盐水处理) 内毛细胞 (IHC) 和外毛细胞 (OHC) 中死细胞的%。计算结果是左耳 (siRNA 处理) 中内毛细胞 (IHC) 和外毛细胞的死细胞%比右耳 (盐水处理) 低。

[0708] (iii) 声音诱导的耳蜗毛细胞死亡的南美洲栗鼠模型

[0709] 在南美洲栗鼠中研究声损伤模型中特异性 siRNA 的活性。动物暴露于 105dB 的居于 4kHz 的噪声倍频带 2.5h。暴露于噪音的南美洲栗鼠的左耳用 $\sim 10 \mu\text{L}$ 盐水中的 $30 \mu\text{g}$ siRNA 预处理, 右耳用溶媒 (盐水) 预处理。化合物的动作电位 (CAP) 是测定从耳蜗传播的神经活动的方便和可靠的电生理学方法。为了检测当声刺激, 如咔哒声或短纯音突然打开

时产生的局部场电位,用安置在接近耳蜗基底的电极记录 CAP。声损伤后 2.5 周评定各耳的功能状况。特别地,为了测定 siRNA- 处理的耳朵的阈值是否比未经处理的(盐水)耳朵的阈值低(好),在声损伤后 2.5 周测定从圆窗记录的化合物动作电位的平均阈值。另外,测定 siRNA- 处理和对照耳朵中内毛细胞和外毛细胞的损失水平。

[0710] 在该动物模型中测试根据表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 的 siRNA 分子,特别是针对基因 TP53BP2、LRDD、CYBA、ATF3、CASP2、NOX3、HRK、CIQBP、BNIP3、MAPK8、MAPK14、RAC1、GSK3B、P2RX7、TRPM2、PARG、CD38、STEAP4、BMP2、CX43、TYROBP 和 CTGF 的 siRNA 分子,该测试显示 siRNA- 处理耳朵的阈值比未经处理的(盐水)耳朵的低(好)。另外在 siRNA- 治疗耳朵中内毛细胞和外毛细胞损失的数量比对照耳朵低。

[0711] 实施例 10 :骨关节炎 (OA) 动物模型

[0712] 胶原诱导的关节炎 (CIA) :小鼠中 CIA 描述于 Trentham 等 (1977. J. Exp. Med. 146 : 857-868)。佐剂诱导的关节炎 (AA) :AA 描述于 Kong 等 (1999. Nature, 402 :304-308)。半月软骨切除术 (menisectomy) 模型描述于 Han 等 (1999. Nagoya J Med Sci 62(3-4) : 115-26)。

[0713] 用除本领域中已知的体外模型以外,使用上述模型中的一种或多种来评价不同 siRNA 抑制剂如针对 SSP1 的 siRNA 对 OA 相关的参数,如软骨细胞增殖、末端分化和关节炎发展的效应。在这些动物模型中测试针对表 A 中特定的促凋亡基因,特别是针对 SSP1 的 siRNA 化合物,该测试显示这些 siRNA 治疗和 / 或预防 OA 并因此可用来治疗该病症。

[0714] 实施例 11 :移植 - 相关急性肾损伤的大鼠模型系统

[0715] 热缺血 - 切除测试大鼠中的左肾,继之以自体移植产生 45 分钟的热肾移植保存期。继自体移植之后,切除同一大鼠的右肾。在收获肾移植之前(模拟供体治疗)(“前”),或肾自体移植后(模拟受体治疗),或在收获前和移植后(联合的供体和受体治疗)(“前 - 后”),经股静脉静脉内施用针对靶的化学修饰的 siRNA。

[0716] 冷缺血 - 切除供体动物的左肾,然后低温保存(在冰上)收获的肾 5 小时的时间段。这一时间段结束时,对受体大鼠进行双侧肾切除,继之以移植低温保存的肾移植。热缺血时间总计(包括手术过程)为约 30 分钟。或在肾收获前(“前”)向供体动物,或在移植后 15 分钟(15min 后)或 4 小时(4 小时后)向受体动物经股静脉静脉内施用化学修饰的 siRNA。

[0717] 为评价 siRNA 在改善移植后肾功能中的效力,测量热缺血和冷缺血模型中移植后 1、2 和 7 天的血清肌酐水平。

[0718] 实施例 12 针对促凋亡基因的活性 siRNA 化合物序列的产生及 siRNA 的产生

[0719] 利用专有算法和任何基因,任选地此处公开的促凋亡基因的已知序列,形成许多潜在 siRNA 的序列。除算法外,23-mer 寡聚体序列中的一些是通过 5' 和 / 或 3' 延伸 19-mer 序列产生的。用该方法产生的序列与相应 mRNA 序列完全互补。

[0720] 表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 显示以下促凋亡基因的 siRNA :肿瘤蛋白 p53 结合蛋白,2(TP53BP2) ;含有富含亮氨酸重复序列和死亡结构域 (LRDD) ;细胞色素 b-245, α 多肽 (CYBA) ;激活转录因子 3(ATF3) ;半胱天冬酶 2,凋亡相关半胱氨酸肽酶(神经前体细胞表达,发育下调 2) (CASP2) ;NADPH 氧化酶 3(NOX3) ;harakiri, BCL2 相互作用蛋白(只包括 BH3 结构域) (HRK) ;补体成分 1,q 子成分结合蛋白 (CIQBP) ;BCL2/ 腺病毒

E1B 19kDa 相互作用蛋白 3(BNIP3);丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8);丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14);ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1(Rho 家族小 GTP 结合蛋白 Rac1);糖原合酶激酶 3 β (GSK3B);嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道, 7(P2RX7);瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 M, 成员 2(TRPM2);聚(ADP-核糖)糖原水解酶(PARG);CD38 分子(CD38);STEAP 家族成员 4(STEAP4);骨形态发生蛋白 2-BMP2;间隙连接蛋白, α 1, 43kDa(连接蛋白 43)(GJA1);TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白(TYROBP);结缔组织生长因子(CTGF);分泌磷蛋白 1(骨桥蛋白, SPP1);ras 同源基因家族成员 A(RHOA);双氧化酶 1(DUOX1)。对于每个基因有独立的 19-mer、21-mer 和 23-mer siRNA 序列的列表, 所述序列基于它们在专有性算法中作为靶向人类基因表达的最佳序列的得分按优先次序列出。

[0721] 实施例 13: 修饰的 siRNA

[0722] 用于 siRNA 化合物中的某些结构基序已被测试, 并显示具有活性或稳定性。对于表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 和表 D(D1-D34) 中所示的任一序列, 结构 C-H 被证明有活性和或稳定性。

[0723] 其它活性结构包括具有根据结构 (IX)-(XI) 的结构基序的 siRNA。包含如表 B(B1-B74), 表 C(C1-C4) 和表 D(D1-34) 所示的序列和如结构 (I)-(XI) 所示的基序的化合物显示于本文的图 23。

[0724] 在一实例中, 用不同的结构基序测试其中 $x = y = 19$ 的 CASP2siRNA 并比较活性和稳定性。在第一个化合物 (CASP2-i) 中 (N) x (反义) 由交替的 2' -O Me 修饰的和未修饰的核糖核苷酸组成;位于 (N') y (有义链) 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键连接并且在 (N') y 的 5' 末端的三个核苷酸是 LNA。在第二个化合物 (CASP2-ii) 中 (N) x 由未修饰的核糖核苷酸组成;在 (N') y 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过两个 2' -5' 磷酸二酯键相连并且在 (N') y 的 5' 末端的三个连续核苷酸是 LNA。在第三个化合物 (Casp 2-iii) 中, 位于 (N) x 的 5' 末端的两个连续核苷酸 (最末端和倒数第二位的核苷酸) 是 2' -OMe 修饰的核糖核苷酸并且在 (N') y 的 3' 末端的三个连续核苷酸通过 2' -5' 磷酸二酯键相连并且在 (N') y 的 5' 末端的三个连续核苷酸是 LNA。这些分子显示于下表 E 并且其活性由人 HeLa 细胞中的 % 抑制表示, 而且 IC₅₀ 显示于表 F。该化合物在 HeLa 细胞中被证明具有活性 (> 50% 抑制)。进一步测试该化合物的血清稳定性。结构 CASP2-i 在人血清中稳定 24 小时。CASP2-ii 和 CASP2-iii 显示出超过 24 小时的稳定性, 只鉴定出低水平的降解产物。寡聚体是基于 CASP2 的序列, 其可被示于表 B(B1-B74)、表 C(C1-C4) 或表 D(D1-D34) 的任何有义和反义对或多个有义和反义对替代。

[0725] 表 E:

[0726]

化合物	
Casp2-i	有义 5' gccAGAAUGUGGAACUC*C*U-3' 反义-5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> -3'
Casp2-ii	有义 5' gccAGAAUGUGGAACUC*C*U-3' 反义-5'- AGGAGU <u>UCCACA</u> UUCUGGC-3'
Casp2-iii	有义 5' gccAGAAUGUGGAACUC*C*U-3' 反义-5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> -3'
*: 2'5' 桥接; 斜体: LNA, 下划线: 2'OMe	

[0727] 表 F:

[0728]

化合物	%抑制 20nM	%抑制 5nM	IC50 (nM)
Casp2-i	89	81	0.50
Casp2-ii	90	87	0.12
Casp2-iii	78	55	2.58

[0729] 表 G 显示基于结构 (E) 的 19-mer 和 23-mer siRNA 化合物 (大鼠 p53), 其中加下划线的核苷酸是 L-DNA 核苷酸。在这些化合物中, (N)_x 和 (N')_y 中的每一个包含未修饰的核糖核苷酸, 其中 3' 倒数第二位的核苷酸或 3' 倒数第二位的两个连续核苷酸是 L-DNA 核苷酸。寡聚体是基于 p53 的序列, 该序列可被示于表 B (B1-B74)、表 C (C1-C4) 或表 D (D1-D34) 的任何有义和反义对或多个有义和反义对替代。

[0730] 表 G

[0731]

_S1	5' -GAAGAAAAUUCCGCAAAA-3'	AA	(L-DNA)
AS1	5' -UUUUGCGGAAUUUCU <u>UC</u> -3'	U	(L-DNA)
_S2	5' -GAAGAAAAUUCCGCAAAA-3'	A	(L-DNA)
AS2	5' -UUUUGCGGAAUUUCU <u>UC</u> -3'	U	(L-DNA)
_S3	5' -GAAGAAAAUUCCGCAAAA-3'	A	(L-DNA)
AS3	5' -UUUUGCGGAAUUUCU <u>UC</u> -3'	UU	(L-DNA)
_S4	5' -GAAGAAAAUUCCGCAAAA-3'	AA	(L-DNA)
AS4	5' -UUUUGCGGAAUUUCU <u>UC</u> -3'	UU	(L-DNA)
_S5	5' -GGAAGAAGAAAAUUCCGCAAAA-3'	AA	(L-DNA)
AS5	5' -UUUUGCGGAAUUUCU <u>UC</u> CC-3'	C	(L-DNA)

_S6 AS6	5' -GGAAGAAGAAAAUUCCGCAAAA-3' 5' -UUUUGCGGAAAUUUUCUUCUCC-3	A C	(L-DNA) (L-DNA)
_S7 AS7	5' -GGAAGAAGAAAAUUCCGCAAAA-3' 5' -UUUUGCGGAAAUUUUCUUCUCC-3	A UC	(L-DNA) (L-DNA)
_S8 AS8	5' -GGAAGAAGAAAAUUCCGCAAAA-3' 5' -UUUUGCGGAAAUUUUCUUCUCC-3	AA UC	(L-DNA) (L-DNA)

[0732] 实施例 14: 本发明 2' -O- 甲基化结构的实验结果

[0733] a) 在表达内源 p53 的细胞中, 测试了具有如所示的以下结构的针对 p53 基因的 siRNA (20nM) 抑制基因表达的能力。

[0734] 图 1A 显示其中 5 = 2' -O- 甲基化核糖尿苷; 6 = 2' -O- 甲基化核糖腺嘌呤; 7 = 2' -O- 甲基化核糖胞嘧啶; 和 8 = 2' -O- 甲基化核糖鸟嘌呤的结构。小写字母指未修饰的核糖核苷酸。

[0735] 结果

[0736] 结构号 #2; #4、#5、#6、#8 和 #11 转染后观察到 85-90% 抑制。

[0737] 结构号 #1 转染后观察到 75% 抑制。

[0738] 结构号 #3; #7, #10 和 #12 转染后观察到 60% 抑制。

[0739] 结构号 #9 转染后观察到 50% 抑制。

[0740] 图 1B 表示某些上述结构中的一些结构 #4、#5、#8 和 #11 的血清稳定性。

[0741] b) 本发明的 23-mer 2' -O-Me 结构的进一步的实验结果

[0742] 在上述测定中测试了针对 p53 的图 2 所示的 siRNA 化合物。具有 2' -O- 甲基修饰的核苷酸用加下划线的大写字母标示。

[0743] 用结构 #4、#5、#6、#8 和 11 达到 90% 或更高的抑制; 用结构 #2 达到 75% 抑制。

[0744] c) 在上述测定中测试图 3 所示的针对 CASP2 的 siRNA 化合物。具有 2' -O- 甲基修饰的核苷酸用加下划线的大写字母显示。

[0745] 活性结果呈现于图 3B 中; 所有上述分子产生大约 75-95% 抑制。

[0746] d) 图 4A 所示的 siRNA 化合物是针对 CASP2 的, 并在上述测定中进行测试。具有 2' -O- 甲基修饰的核苷酸用加下划线的大写字母显示。

[0747] 结果呈现于图 4B; 所有上述分子产生大约 75-95% 抑制。

[0748] e) 在上述测定中测试针对 CASP2 并显示于图 5A 的 siRNA 化合物。2' -O-Me 修饰的核苷酸用加下划线的大写字母显示。

[0749] 结果显示于图 5B; 所有上述分子产生大约 75-90% 抑制。

[0750] 实施例 15: 2' -5' 桥接结构的进一步实验结果

[0751] a) 在表达内源 p53 的细胞中, 测试了具有图 6A 所示结构的针对 p53 基因的 siRNA 化合物 (20nM) 抑制基因表达的能力。

[0752] 在图 6A 中: 5 = 2' -5'' 桥接核糖尿苷; 6 = 2' -5'' 桥接核糖腺嘌呤; 7 = 2' -5'' 桥接核糖胞嘧啶; 和 8 = 2' -5'' 桥接核糖鸟嘌呤。下划线表明 2' -O- 甲基化核苷。

[0753] 结果

[0754] 结构号 1-3、10 和 12 转染后观察到 90-95%抑制。

[0755] 结构 #4 和 #15 转染后观察到 80-85%抑制。

[0756] 其它结构有较小活性。图 6B 显示上述结构中的一些结构的血清稳定性。

[0757] b) 与 CASP2 有关的 2' -5' 结构的结果

[0758] 在上述测定中测试针对 CASP2 的图 7A 所示的 siRNA 化合物。由 2' -5' 桥连接的核苷酸用在它们之间的星号 (*) 显示。

[0759] 结果示于图 7B, 表明针对 CASP2 的全部 4 个 siRNA 有活性并产生 75-92%抑制。

[0760] c) 与 DDIT4 (REDD2) 有关的 2' -5' 结构的结果

[0761] 在上述测定中测试针对 DDIT4 并显示于图 8A 的 siRNA 化合物。由 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号显示。

[0762] 在上述测定中 siRNA 化合物 1 和 3 是有活性的, 并且产生内源基因的 60%抑制。

[0763] d) 与 QM5 有关的 2' -5' 结构的结果:

[0764] 在上述测定中测试针对小鼠 p53 的图 8B 所示的 siRNA 化合物。由 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号显示。

[0765] 结构 1 和 3 产生 90-95%抑制; 结构 4 产生 70%抑制和结构 2 产生大约 50%抑制。

[0766] e) 具有 2' -5' 和 2' -O- 甲基组合修饰的其他结构

[0767] 在上述测定中测试针对 p53 (QM5siRNA) 的图 9A-9B 所示的 siRNA 化合物。经 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号表明。2' -OMe 修饰的核苷酸加下划线显示。

[0768] 结果表示于图 9C、9D 和 9E; 上述结构中的许多结构引起超过 90%抑制。

[0769] f) 具有 2' -5' 和 2' -O- 甲基组合修饰的其他 23-mer 结构

[0770] 在上述测定中测试针对 p53 的图 10A 所示的 siRNA 化合物。用 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号显示。2' -OMe 修饰的核苷酸加下划线显示。

[0771] 结果表示于图 10B。结构 1-3 引起 80-95%抑制。图 10C 和 10D 表示在 SS 具有 2' 5' 键合并并在 AS 有交替的甲基化模式的结构的血清稳定性结果。

[0772] g) 在上述测定中测试针对 CASP2 的图 11A 所示的 siRNA 化合物。2' -OMe 修饰的核苷酸用下划线显示并且经 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号显示。

[0773] 结果显示于图 11B, 并且表明结构 3-5 引起大约 70-95%抑制。

[0774] h) 在上述测定中测试针对 CASP2 的图 12A 所示的 siRNA 化合物。由 2' -5' 桥连接的核苷酸用它们之间的星号显示。

[0775] 结果表示于图 12B, 并且表明结构 3-5 引起大约 80-95%抑制。

[0776] 实施例 16: 包含镜像核苷酸的结构的一步实验结果

[0777] 在表达内源 p53 的细胞中, 测试了针对 p53 基因并具有如图 13A 所示结构的 siRNA 化合物 (5nM 和 20nM) 抑制基因表达的能力。

[0778] 注意下划线显示的核苷酸是镜像 DNA 核苷酸即 L- 脱氧核糖核苷酸。

[0779] 结果

[0780] 在结构 1-3、10、12 和 15 转染后观察到 80-95%抑制。在两条链上包含交替的核苷酸的结构 16 作为阳性对照。

[0781] 其它结构显示低到中等活性。结果显示于图 13B。图 13C 显示了包含 L-DNA 核苷

酸单体（以共价键连接到相邻核苷酸单体）的 siRNA 化合物的血清稳定性。用 siRNA#1 的活性测定的更多结果表明 0.09nM 的 IC₅₀。该活性水平比在两条链上有交替的甲基化结构的相同序列大 2 倍，该相同序列具有 0.23nM 的 IC₅₀（参见图 13D）。

[0782] 实施例 17：包含 LNA 的结构进一步实验结果

[0783] 在表达内源 p53 的细胞中，测试了针对 p53 基因并具有如图 14A 所示结构的 siRNA 化合物（5nM 和 20nM）抑制基因表达的能力。注意下划线显示的是 LNA 核苷酸。使用实施例 1 中呈现的相同测定。

[0784] 结果

[0785] 在结构 10、12 和 15 转染后观察到 80–95% 抑制。

[0786] 其它结构显示低到中等活性。结果显示于图 14B。

[0787] 实施例 18：串联和星形结构

[0788] 图 15 和 16 分别显示了串联 siRNA 和“星形”siRNA 结构的实例和血清稳定性。

[0789] 实施例 19：具有多重修饰类型的 siRNA 化合物

[0790] 图 17A–17C 显示了包含在多个位置的修饰的核苷酸单体（以共价键与相邻核苷酸单体连接）的 CASP2siRNA 化合物，及测量于 20nM 并显示 % 靶基因敲低（knock down, KD）的该化合物的活性。在图 17A 中，粗体下划线字母表示 2' 甲氧基修饰的核苷酸；大写斜体字母表示包含 2' 5' 核苷酸间键合和 3' 甲氧基修饰的核苷酸。在图 17B 中粗体下划线字母表示 2' 甲氧基修饰的核苷酸；大写斜体字母表示包含 P- 乙氧基核苷酸间键合的核苷酸。在图 17C 中粗体下划线字母表示 2' 甲氧基修饰的核苷酸；大写斜体字母表示包含 2' 5' 核苷酸间键合的核苷酸，斜体字小写字母表示 L-DNA 修饰的核苷酸，并且小写字母表示 LNA（2' 0–4' C）核苷酸。

[0791] 实施例 20：包含脱氧核糖核苷酸的结构

[0792] 图 18 显示 CASP2_4siRNA 反义链（AS）和有义链（S）的实例，其链包含在多个位置的 DNA 单体（粗斜体字母，并共价连接到相邻核苷酸单体）。siRNA 化合物通过组合任何有义链和任何反义链而合成。在图 18 中；5 = 2' 0 甲基化核糖尿苷；6 = 2' 0 甲基化核糖腺嘌呤；7 = 2' 0 甲基化核糖胞嘧啶；和 8 = 2' 0 甲基化核糖鸟嘌呤。图 19A–19D 表示以 CASP2_4 和 RhoA_24 序列为例说明的 L-DNA 基序的实例。

[0793] 图 19A 显示了在 RNAi 中有用的靶向 CASP2 的两个优选的双链的双链体。图 19B 表示包含 L-DNA 核苷酸的 CASP2_4 双链体（n = L-DNA（L- 脱氧核糖核苷酸）；N（加下划线并大写）–2' –O Me 核糖核苷酸；Lc–L- 脱氧胞嘧啶核苷 5' –突出端；ab– 脱碱基假脱氧核糖核苷酸类似物）。

[0794] 图 19C 显示了包含未修饰核糖核苷酸、DNA 核苷酸和 L-DNA 核苷酸类似物的组合的 CASP2_4 有义寡核苷酸和包含交替的未修饰的和修饰的核糖核苷酸的 CASP 2_4 反义寡核苷酸，它们用于制备展示出 RNAi 活性的双链体。

[0795] 图 19D 显示了 CASP2_4 修饰的双链体的活性和稳定性。

[0796] 图 19E 显示了以在一个或两个 3' 末端有和没有 3' 磷酸酯的 RhoA_24 序列为例说明的某些双链体基序。

[0797] 实施例 21：包含脱碱基、反向 – 脱碱基、2' 0- 甲基、错配碱基对及其他修饰的结构

[0798] 图 20 描述这样的结构,其在治疗在此公开的任何病症中是有效的。

[0799] 在图 20A-20G 中核苷酸类似物和假核苷酸的图例如下所示:

[0800] 加下划线的大写字母“N”-2' OMe 核糖核苷酸;“ab”-脱碱基假核苷酸;I-反向脱碱基假核苷酸;斜体“5N”= 5' OMe DNA;白色大写“N”-LNA;斜体小写下划线 n:L-DNA;删除线~~N~~-错配。

[0801] 图 20A:集合 1 显示包含靶序列的脱碱基错配的反义链;寡核苷酸缺少 3' 磷酸酯;

[0802] 图 20B:集合 2 显示用于制备在 ds 结构中具有少于 15bp 的双链体化合物的寡核苷酸;寡核苷酸缺少 3' 磷酸酯;

[0803] 图 20C:集合 3 显示具有至少一个靶序列错配的插入的寡核苷酸。

[0804] 图 20D-20E:集合 4 和 5 显示包含脱碱基假核苷酸或核苷酸(“ab”)的 AS 链,该链与集合 1 中的有义链配对。

[0805] 图 20F:集合 6 显示包含脱碱基假核苷酸或者核苷酸(“ab”)的 AS 链,该链与未修饰的有义链配对;

[0806] 图 20G:集合 7 显示与集合 1 中的有义链配对的未修饰的 AS 链。

[0807] 图 21 显示在制备具有 RNAi 活性的寡核苷酸中有用的非碱基配对核苷酸类似物中碱基修饰的实例。(显示化学结构的列中,dR 表示与脱氧核糖部分的连接点;R 表示与核糖部分的连接点)。

#1	S1. As1.	5'-gaagaaaa555ccgcaaaa-3' 5'-u5uugcggaaaauuucuuc-3'
#2	S1. As2.	5'-gaagaaaa555ccgcaaaa-3' 5'-uuuugcggaaaauu57557-3'
#3	S1. As3.	5'-gaagaaaa555ccgcaaaa-3' 5'-55uugcggaaaauuucuuc-3'
#4	S2. As1.	5'-86686aaaauuccgcaaaa-3' 5'-u5uugcggaaaauuucuuc-3'
#5	S2. As2.	5'-86686aaaauuccgcaaaa-3' 5'-uuuugcggaaaauu57557-3'
#6	S2. As3.	5'-86686aaaauuccgcaaaa-3' 5'-55uugcggaaaauuucuuc-3'
#7	S3. As1.	5'-8668666655uccgcaaaa-3' 5'-u5uugcggaaaauuucuuc-3'
#8	S3. As2.	5'-8668666655uccgcaaaa-3' 5'-uuuugcggaaaauu57557-3'
#9	S3. As3.	5'-8668666655uccgcaaaa-3' 5'-55uugcggaaaauuucuuc-3'
#10	S4. As1.	5'-8668666655577gcaaaa-3' 5'-u5uugcggaaaauuucuuc-3'
#11	S4. As2.	5'-8668666655577gcaaaa-3' 5'-uuuugcggaaaauu57557-3'
#12	S4. As3.	5'-8668666655577gcaaaa-3' 5'-55uugcggaaaauuucuuc-3'

图 1A

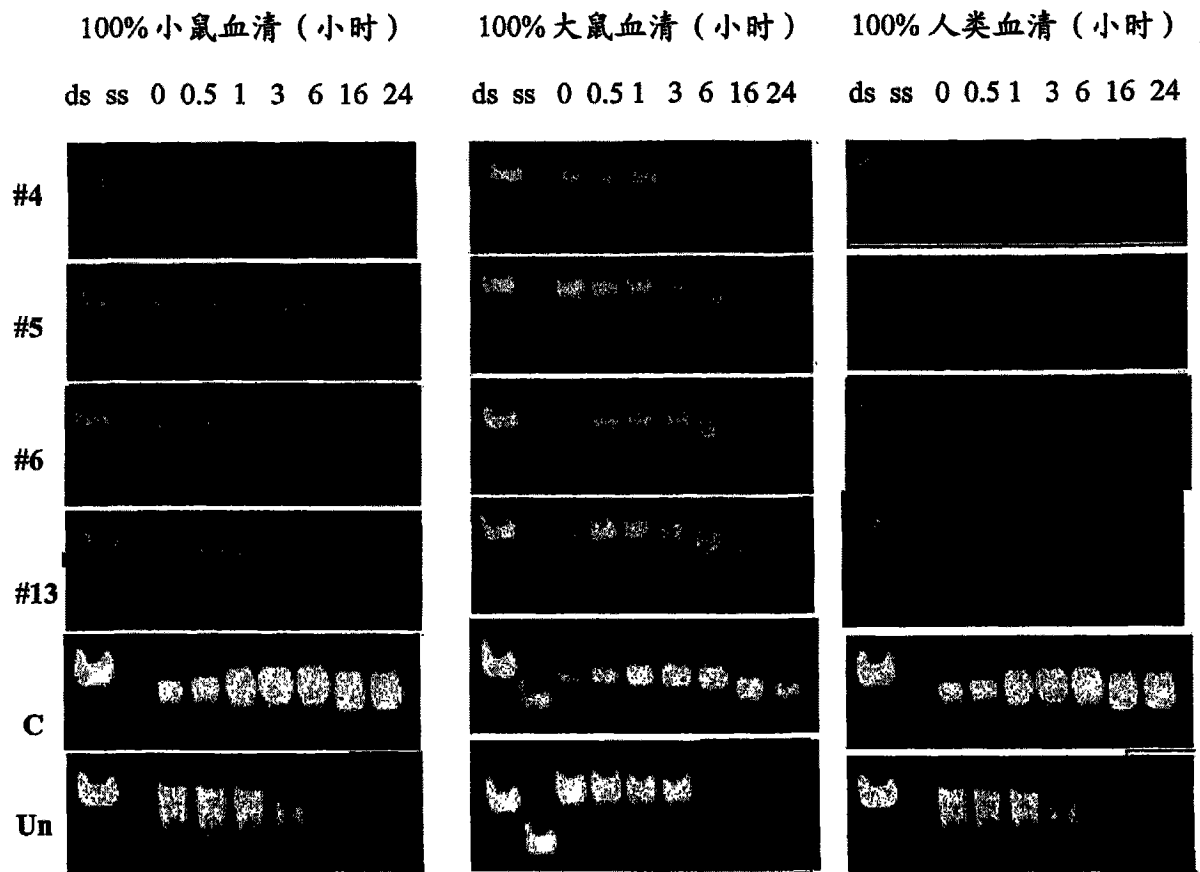


图 1B

双链体 #	链	序列(5' -> 3')
4	有义	5' <u>GAAGAAG</u> AAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCUUCUUC 3'
5	有义	5' <u>GAAGAAG</u> AAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCU <u>UCUUC</u> 3'
6	有义	5' <u>GAAGAAG</u> AAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' <u>UUUUUGCGG</u> AAAUUUUCUUCUUC 3'
8	有义	5' <u>GAAGAAG</u> AAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCU <u>UCUUC</u> 3'
11	有义	5' <u>GAAGAAG</u> AAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCU <u>UCUUC</u> 3'
2	有义	5' GAAGAAGAAA <u>AUU</u> CCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCU <u>UCUUC</u> 3'

图 2

4+19	有义	5' - CCU <u>UGCACUCCUGA</u> AUUUUUAUCA-3'
	反义	5' - <u>UGAU</u> AAAAUUCAGGAGUGCAAGG-3'
3+19+1	有义	5' - CU <u>UGCACUCCUGA</u> AUUUUUAUCAAA-3'
	反义	5' - <u>UUGAU</u> AAAAUUCAGGAGUGCAAG-3'
2+19+2	有义	5' - U <u>UGCACUCCUGA</u> AUUUUUAUCAAA-3'
	反义	5' - <u>UUUGA</u> UAAAAUUCAGGAGUGCAA-3'
1+19+3	有义	5' - UGC <u>ACUCCUGA</u> AUUUUUAUCAAAAC-3'
	反义	5' - <u>GUUUGA</u> UAAAAUUCAGGAGUGCA-3'
19+4	有义	5' - GC <u>ACUCCUGA</u> AUUUUUAUCAAAACA-3'
	反义	5' - <u>UGUUUGA</u> UAAAAUUCAGGAGUGC-3'

图 3A

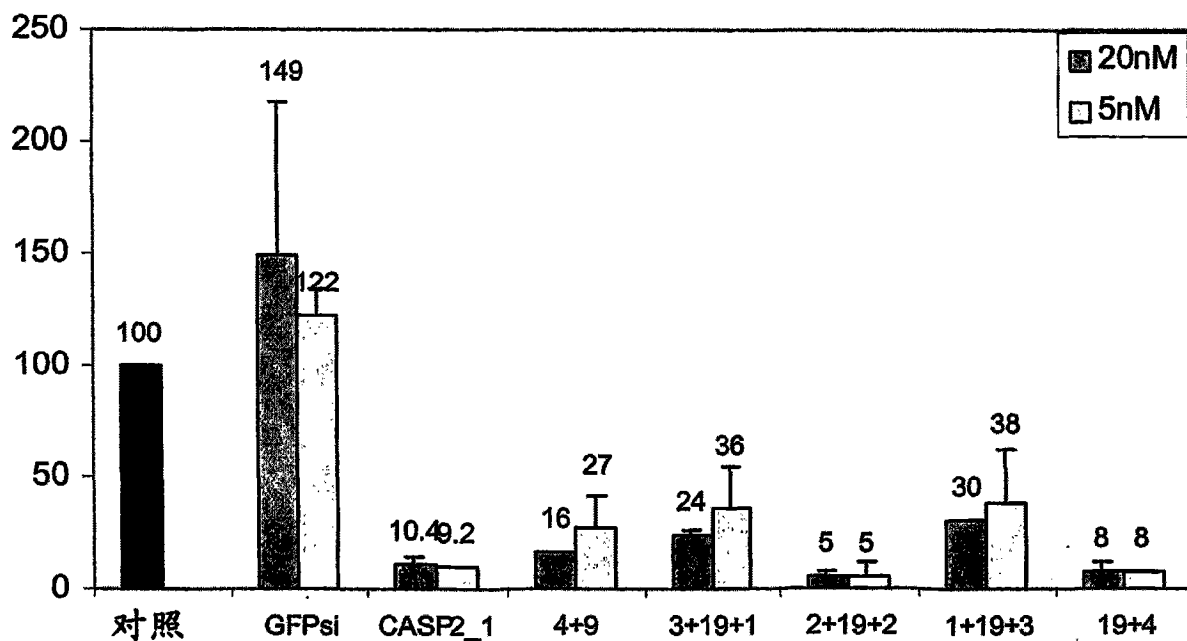


图 3B

4+19	有义	5' - <u>CCUUG</u> CACUCCUGAAUUUUUAUCA - 3'
	反义	5' - <u>UGAUAAA</u> AUUCAGGAGUGCAAGG - 3'
3+19+1	有义	5' - <u>CUUGC</u> ACUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - <u>UUGAUAAA</u> AUUCAGGAGUGCAAG - 3'
2+19+2	有义	5' - <u>UUGCA</u> CUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - <u>UUUGAUAAA</u> AUUCAGGAGUGCAA - 3'
1+19+3	有义	5' - <u>UGCAC</u> UCCUGAAUUUUUAUCAAAC - 3'
	反义	5' - <u>GUUUGAUAAA</u> AUUCAGGAGUGCA - 3'
19+4	有义	5' - <u>GCACU</u> CCUGAAUUUUUAUCAAACA - 3'
	反义	5' - <u>UGUUGAUAAA</u> AUUCAGGAGUGC - 3'

图 4A

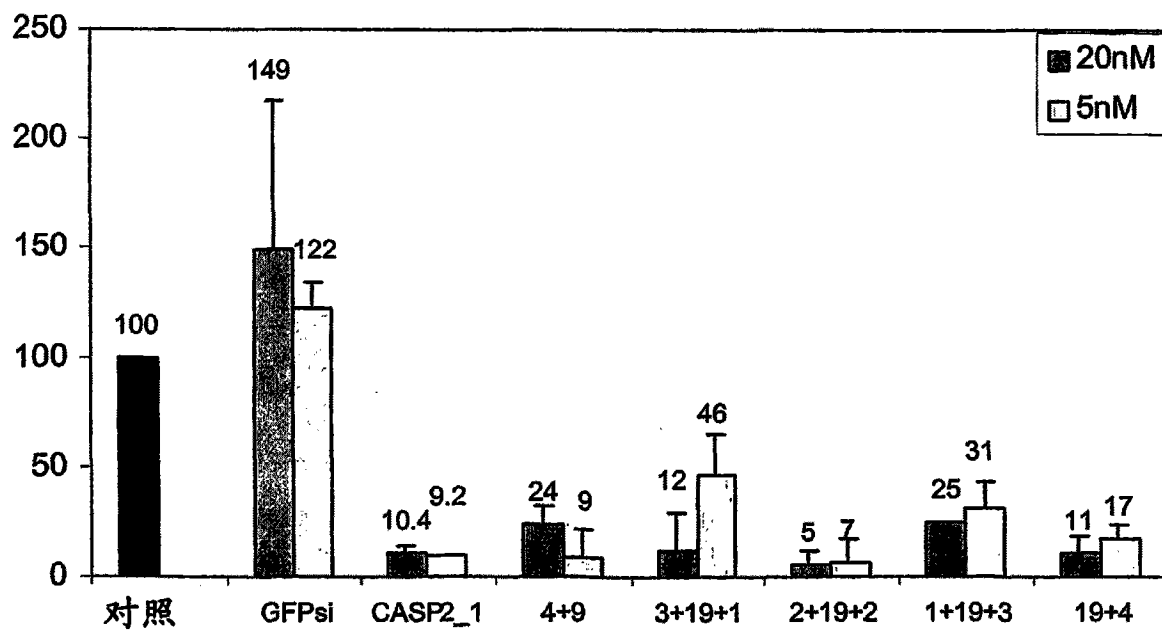


图 4B

4+19	有义	5' - <u>CCUUG</u> CACUCCUGAAUUUUUAUCA - 3'
	反义	5' - UGAUAAAAUUCAGGAGUGCAAGG - 3'
3+19+1	有义	5' - <u>CUUGC</u> ACUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - <u>UU</u> GAUAAAAUUCAGGAGUGCAAG - 3'
2+19+2	有义	5' - <u>UUGCA</u> CUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - <u>UU</u> UGAUAAAAUUCAGGAGUGCAA - 3'
1+19+3	有义	5' - <u>UGCAC</u> UCCUGAAUUUUUAUCAAAC - 3'
	反义	5' - <u>GU</u> UGAUAAAAUUCAGGAGUGCA - 3'
19+4	有义	5' - <u>GCACU</u> CCUGAAUUUUUAUCAAACA - 3'
	反义	5' - <u>UG</u> UUUGAUAAAAUUCAGGAGUGC - 3'

图 5A

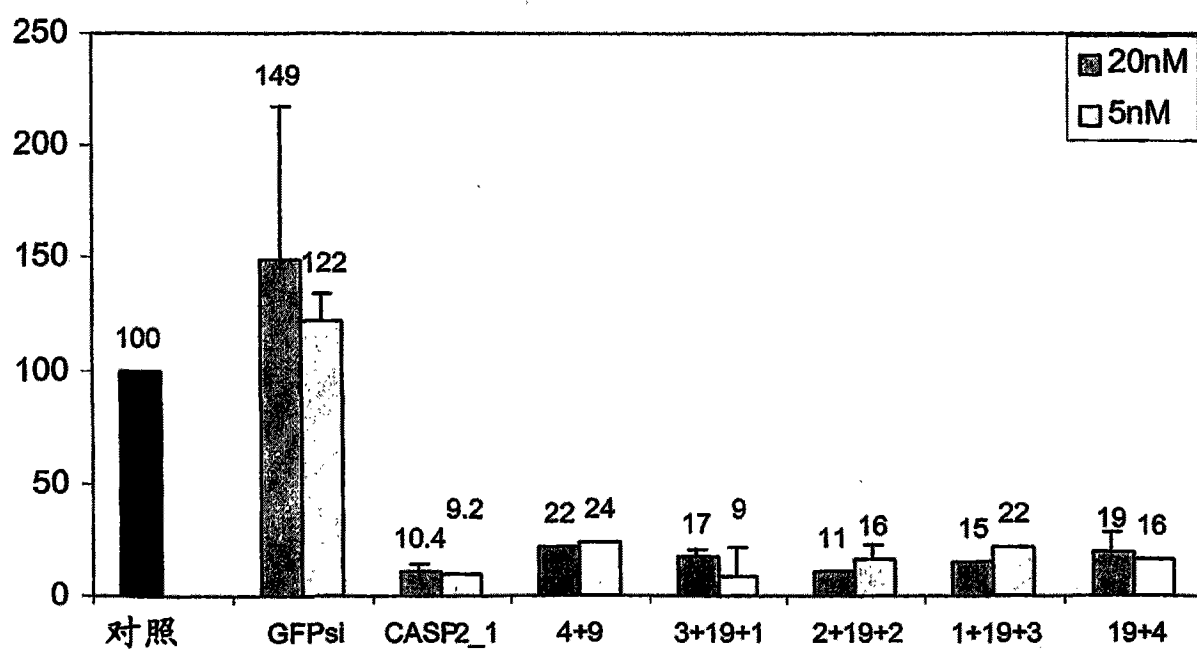


图 5B

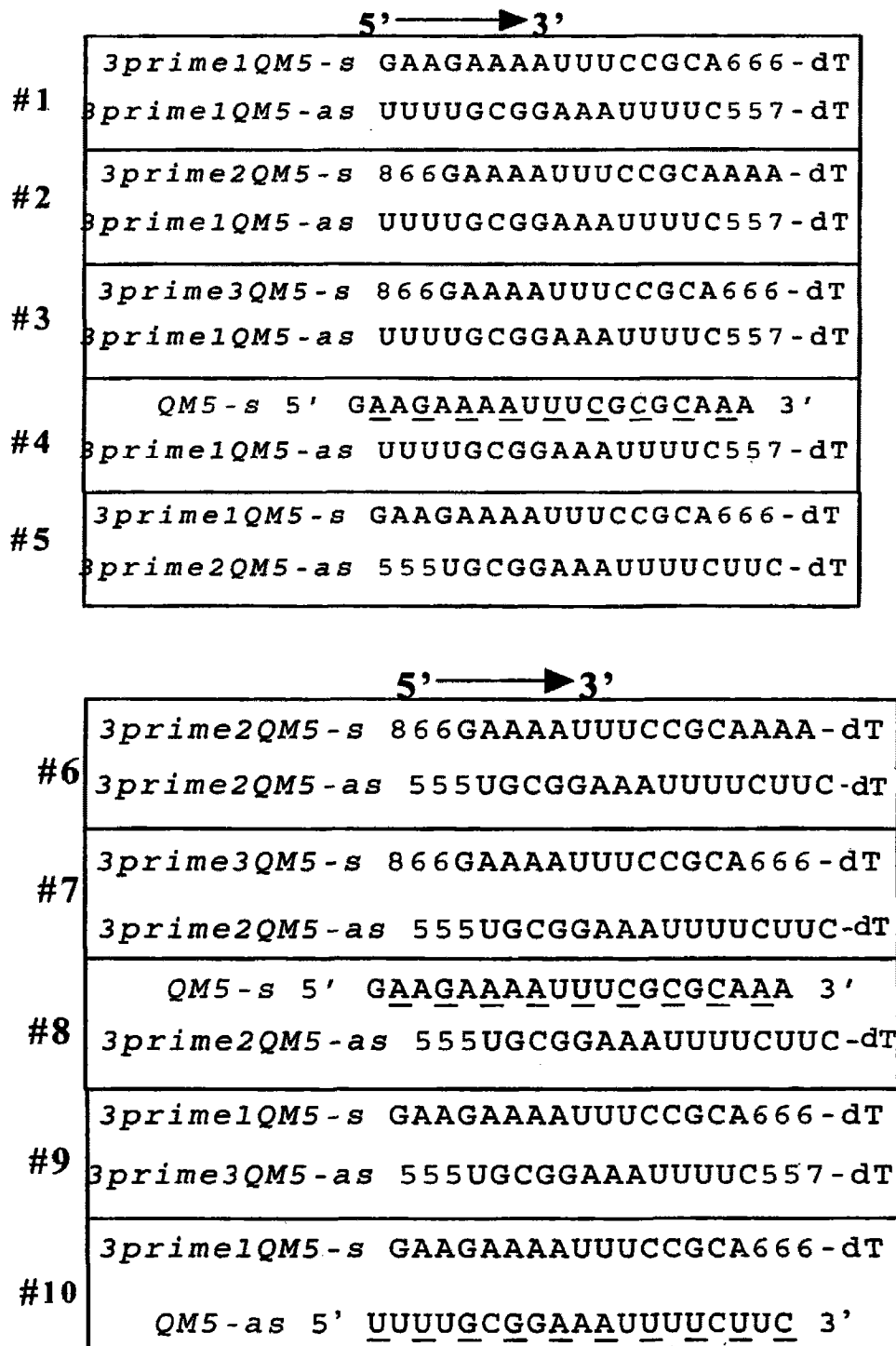


图 6A

#11	3prime2QM5-s 866GAAAAUUUCCGCAAAA-dT
	3prime3QM5-as 555UGCGGAAAUUUUC557-dT
#12	3prime2QM5-s 866GAAAAUUUCCGCAAAA-dT
	QM5-as 5' <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> 3'
#13	3prime3QM5-s 866GAAAAUUUCCGCA666-dT
	3prime3QM5-as 555UGCGGAAAUUUUC557-dT
#14	QM5-s 5' <u>GAAGAAA<u>UUUCGCGCAA</u></u> 3'
	3prime3QM5-as 555UGCGGAAAUUUUC557-dT
#15	3prime3QM5-s 866GAAAAUUUCCGCA666-dT
	QM5-as 5' <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> 3'

图 6A 续

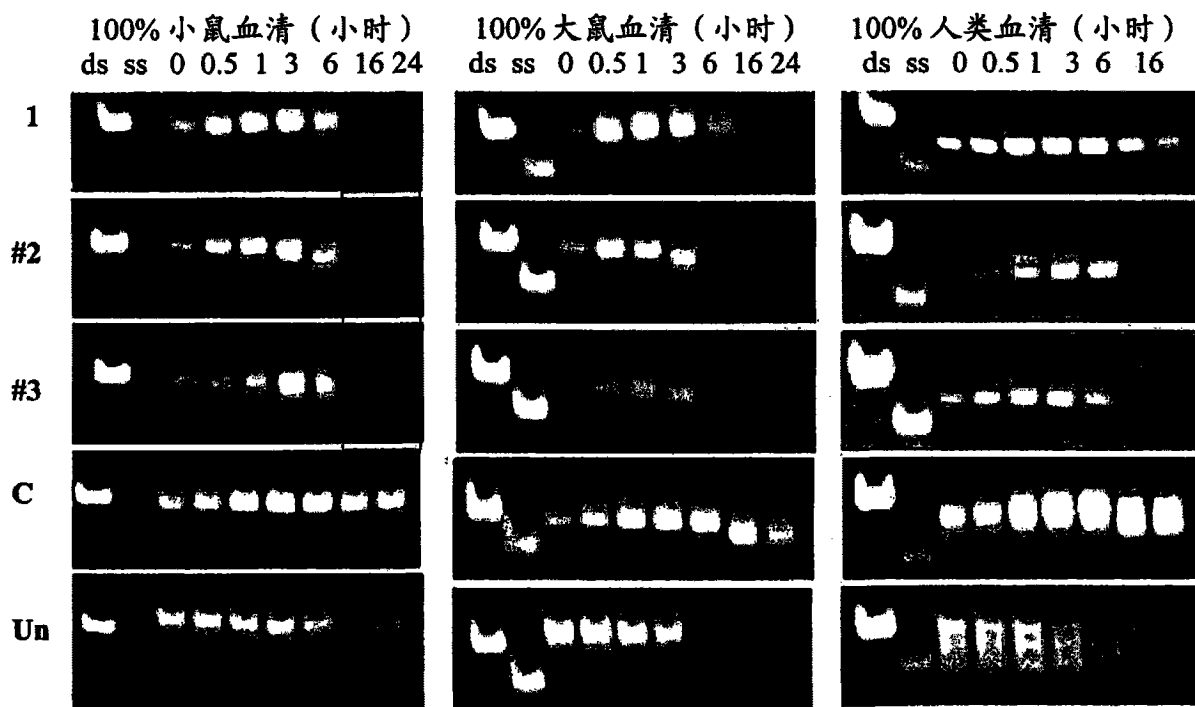


图 6B

#1	1 CASP2_4 S/ 1CASP2_4 AS	S-5'- GCCAGAAUGUGGAACUC*C*U*dT-3' AS-5'- AGGAGUUCCACAUUCUG*G*C*dT-3'
#2	2 CASP2_4 S/ 1CASP2_4 AS	S-5'- G*C*C*AGAAUGUGGAACUCCUdT-3' AS-5'- AGGAGUUCCACAUUCUG*G*C*dT-3'
#3	1 CASP2_4 S/ 1CASP2_4 AS (平端)	S-5'- GCCAGAAUGUGGAACUC*C*U*-3' AS-5'- AGGAGUUCCACAUUCUG*G*C-3'
#4	2 CASP2_4 S/ 1CASP2_4 AS (平端)	S-5'- G*C*C*AGAAUGUGGAACUCCU-3' AS-5'- AGGAGUUCCACAUUCUG*G*C-3'

图 7A

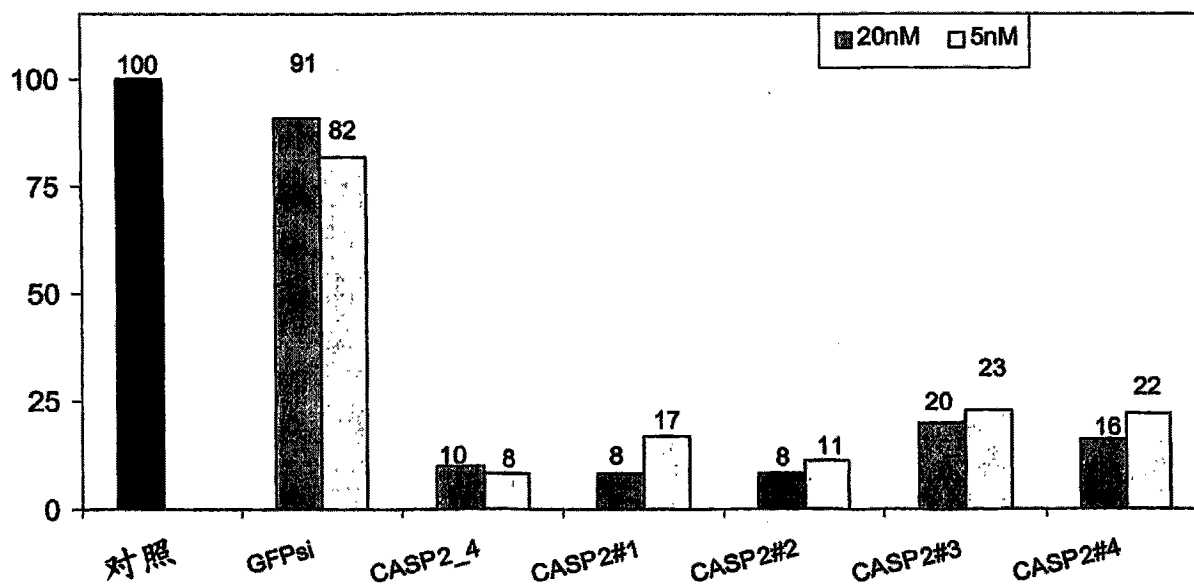


图 7B

#1	1 DDIT4_2 S/ 1 DDIT4_2 AS	S-5'- UACUGUAGCAUGAAACA*A*A*dT-3' AS-5'- UUUGUUUCAUGCUACAG*U*A*dT-3'
#2	2 DDIT4_2 S/ 1 DDIT4_2 AS	S-5'- U*A*C*UGUAGCAUGAAACAAAdT-3' AS-5'- UUUGUUUCAUGCUACAG*U*A*dT-3'
#3	1 DDIT4_2 S/ 1 DDIT4_2 AS (平端)	S-5'- UACUGUAGCAUGAAACA*A*A-3' AS-5'- UUUGUUUCAUGCUACAG*U*A-3'
#4	2 DDIT4_2 S/ 1 DDIT4_2 AS (平端)	S-5'- U*A*C*UGUAGCAUGAAACAAA-3' AS-5'- UUUGUUUCAUGCUACAG*U*A-3'

图 8A

#1	1 QM5 S/ 1 QM5 AS	S-5'- GAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A*dT-3' AS-5'- UUUUGCGGAAAUUUUCU*U*C*dT-3'
#2	2 QM5 S/ 1 QM5 AS	S-5'- G*A*A*GAAAAUUUCCGCAAAAdT-3' AS-5'- UUUUGCGGAAAUUUUCU*U*C*dT-3'
#3	1 QM5 S/ 1 QM5 AS (平端)	S-5'- GAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A-3' AS-5'- UUUUGCGGAAAUUUUCU*U*C-3'
#4	2 QM5 S/ 1 QM5 AS (平端)	S-5'- G*A*A*GAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-5'- UUUUGCGGAAAUUUUCU*U*C-3'

图 8B

#3-dT	S-5'- <u>GAAG</u> AAAAUUUCCGC <u>AAAA</u> dT-3'
	AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCU *U*C*dT-3'
#3-平端	S-5'- <u>GAAG</u> AAAAUUUCCGC <u>AAAA</u> -3'
	AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCU *U*C-3'
#4-dT	S-5'-GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT-3'
	AS-5'-U <u>U</u> UUGCGGAAAUUUUCU *U*C*dT-3'
#4-平端	S-5'-GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS-5'-U <u>U</u> UUGCGGAAAUUUUCU *U*C-3'
#5-dT	S-5'-GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT-3'
	AS-5'-U <u>U</u> UUGCGGAAAUUUUCU *U*C*dT-3'
#5-平端	S-5'-GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS-5'-U <u>U</u> UUGCGGAAAUUUUCU *U*C-3'
#6-dT	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT-3'
	AS-5'- <u>UU</u> UUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> dT-3'
#6-平端	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS-5'- <u>UU</u> UUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> -3'
#7-dT	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT-3'
	AS-5'- <u>UU</u> UUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> dT-3'
#7-平端	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS-5'- <u>UU</u> UUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> -3'
#8-dT	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT-3'
	AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> dT-3'
#8-平端	S-5'-G*A*A*GAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUC <u>UUC</u> -3'

图 9A

#9-dT	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT - 3'
	AS - 5' - UUUUGCGGAAAUUUUC <u>UUC</u> dT - 3'
#9-平端	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS - 5' - UUUUGCGGAAAUUUUC <u>UUC</u> -3'
#10-dT	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A*dT - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> dT - 3'
#10-平端	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCAA *A*A-3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> -3'
#11-dT	S - 5' - G*A*A*GAAAU <u>U</u> UCCGCAAAAdT - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> dT - 3'
#11-平端	S - 5' - G*A*A*GAAAU <u>U</u> UCCGCAAAA - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> -3'
#12-dT	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCA <u>AAA</u> dT - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> dT - 3'
#12-平端	S - 5' - GAAGAAAAU <u>U</u> UCCGCA <u>AAA</u> -3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> -3'
#13-dT	S - 5' - <u>GAA</u> GAAAU <u>U</u> UCCGCAAAAdT - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> dT - 3'
#13-平端	S - 5' - <u>GAA</u> GAAAU <u>U</u> UCCGCAAAA - 3'
	AS - 5' - <u>UUUUGCGGAAAUUUUCUUC</u> -3'

图 9B

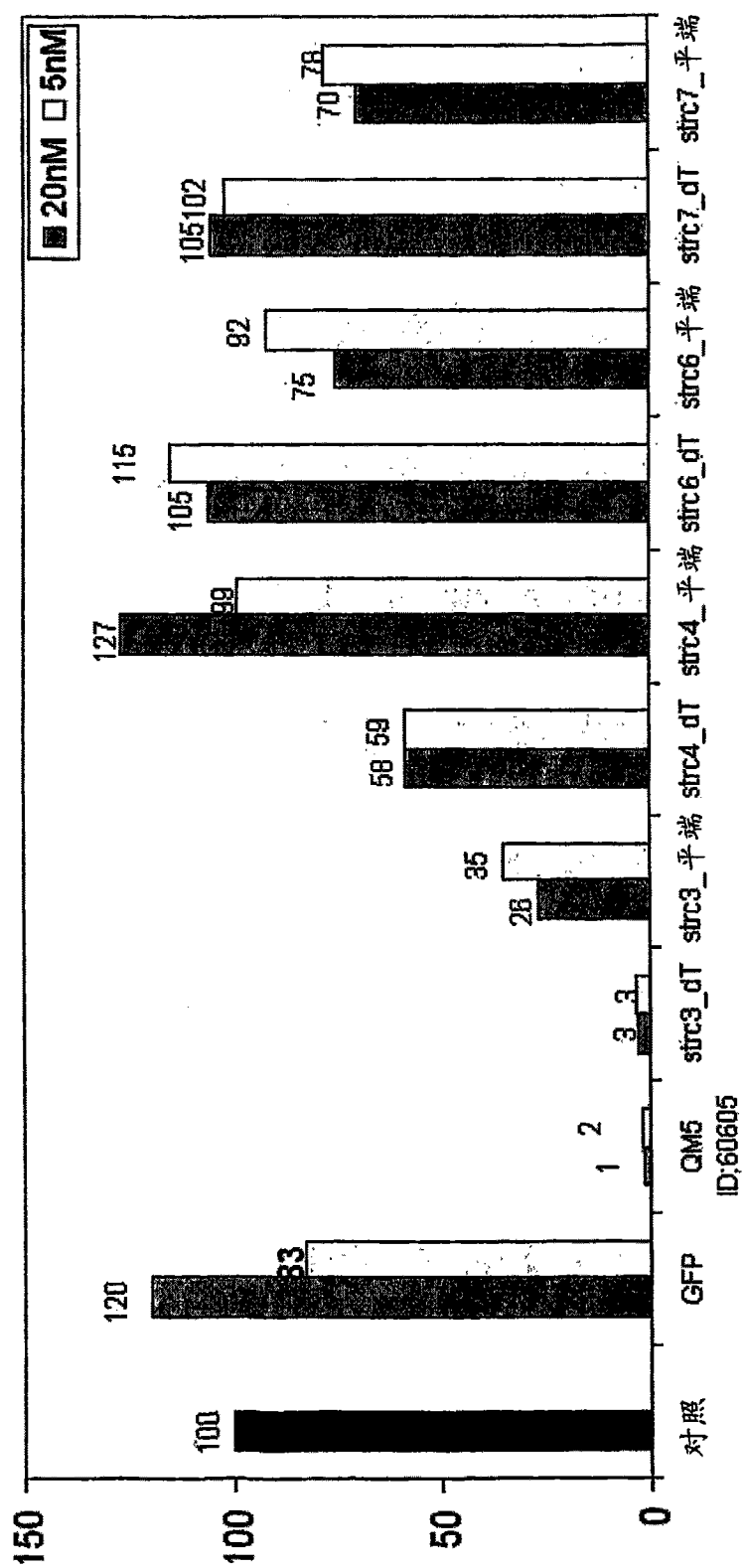


图 9C

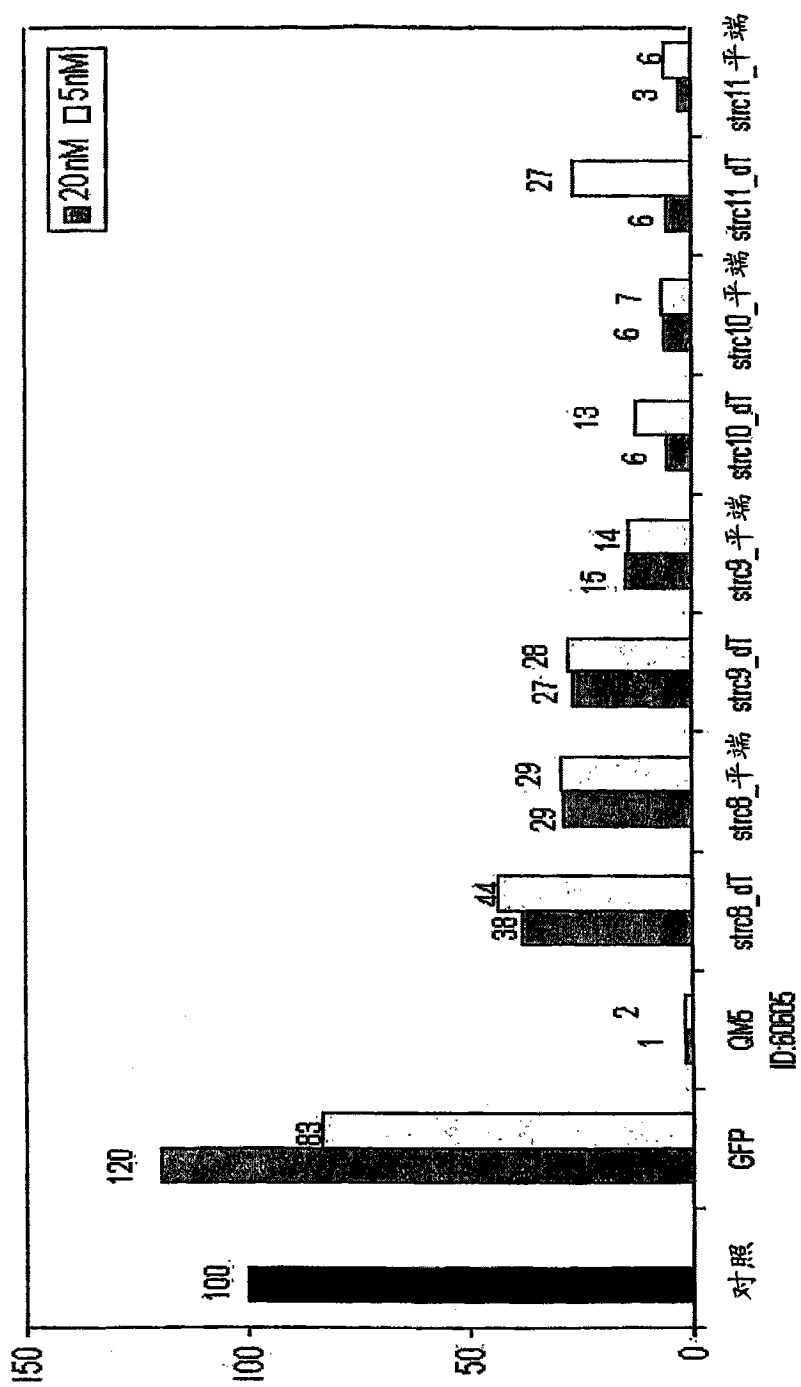


图 9D

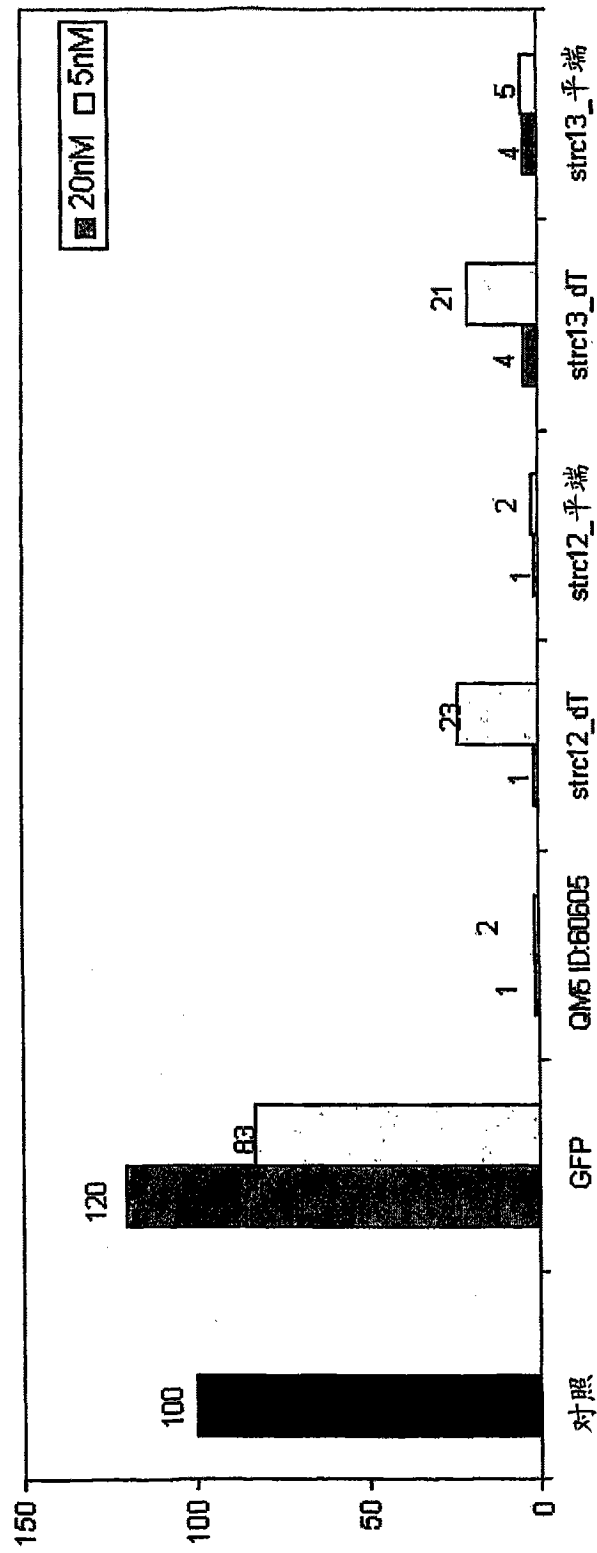


图 9E

双链体 #	链	序列 (5' -> 3')
1	有义	5' GAAGAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A*A 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCUUC*U*U*C 3'
2	有义	5' G*A*A*GAAGAAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCUUC*U*U*C 3'
3	有义	5' G*A*A*GAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A*A 3'
	反义	5' UUUUUGCGGAAAUUUUCUUC*U*U*C 3'
1交替	有义	5' GAAGAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A*A 3''
	反义	5' <u>UUUUUGCGGAAAUUUUCUUCUUC</u> 3'
2交替	有义	5' G*A*A*GAAGAAAAUUUCCGCAAAAA 3'
	反义	5' <u>UUUUUGCGGAAAUUUUCUUCUUC</u> 3'
3交替	有义	5' G*A*A*GAAGAAAAUUUCCGCAA*A*A*A 3'
	反义	5' <u>UUUUUGCGGAAAUUUUCUUCUUC</u> 3'

图 10A

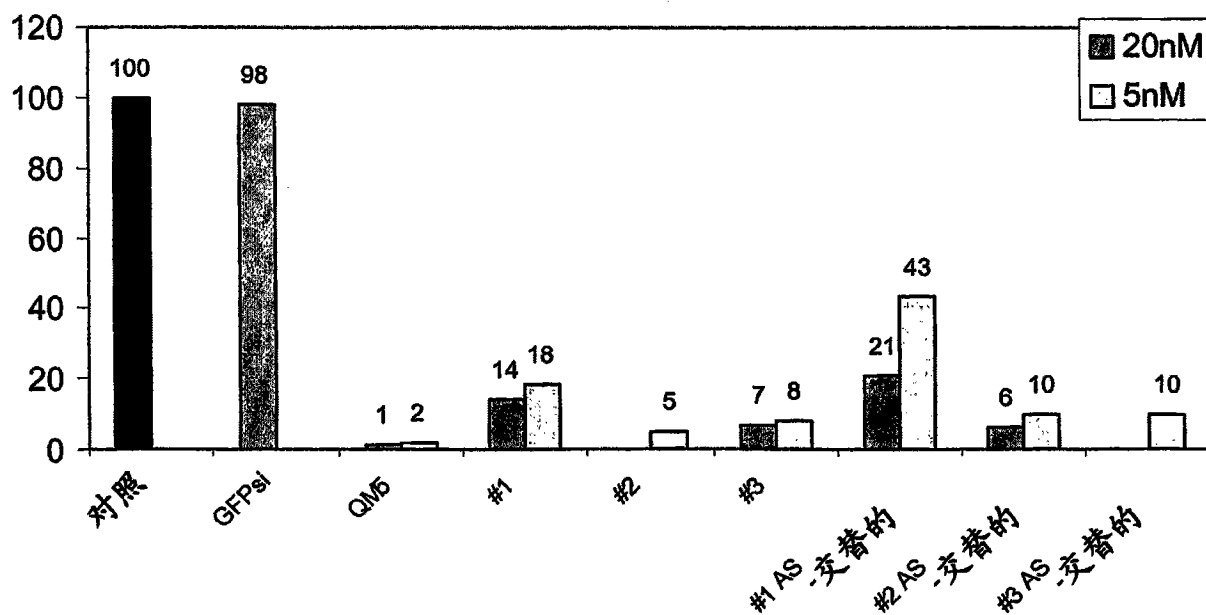


图 10B

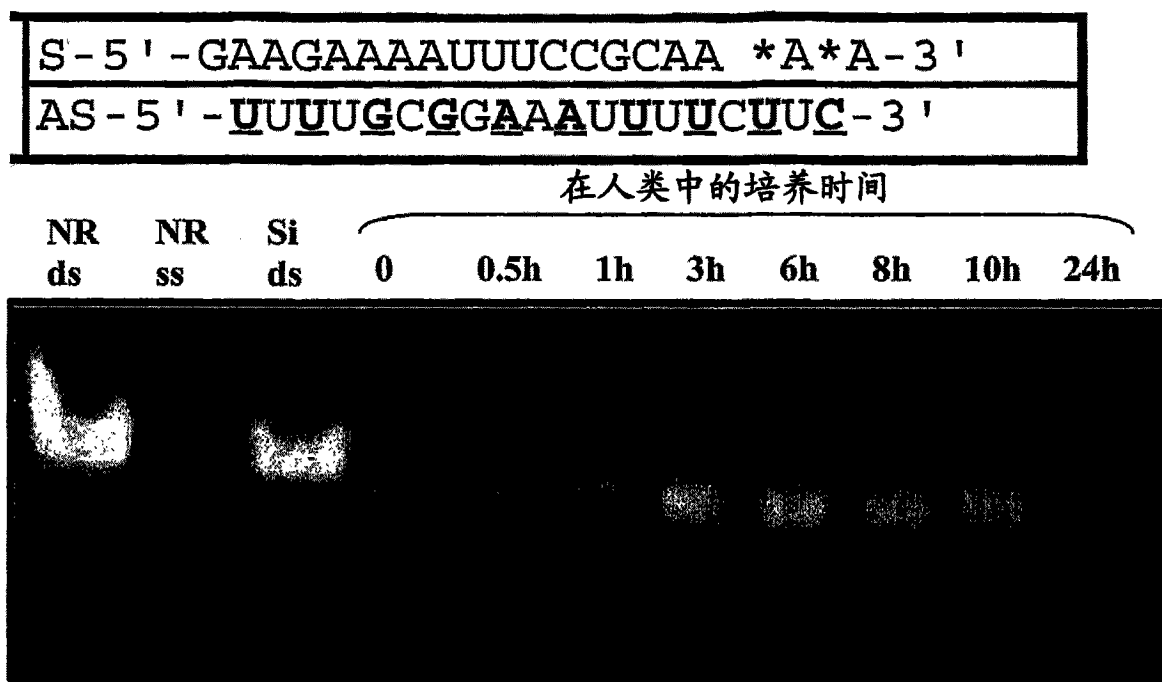


图 10C

有义	5' - G*A*A*GAAGAAAUUUCCGCAAAA - 3'
反义	5' - <u>UUUUUGCGGAAAUUUUCUUCUUC</u> - 3'

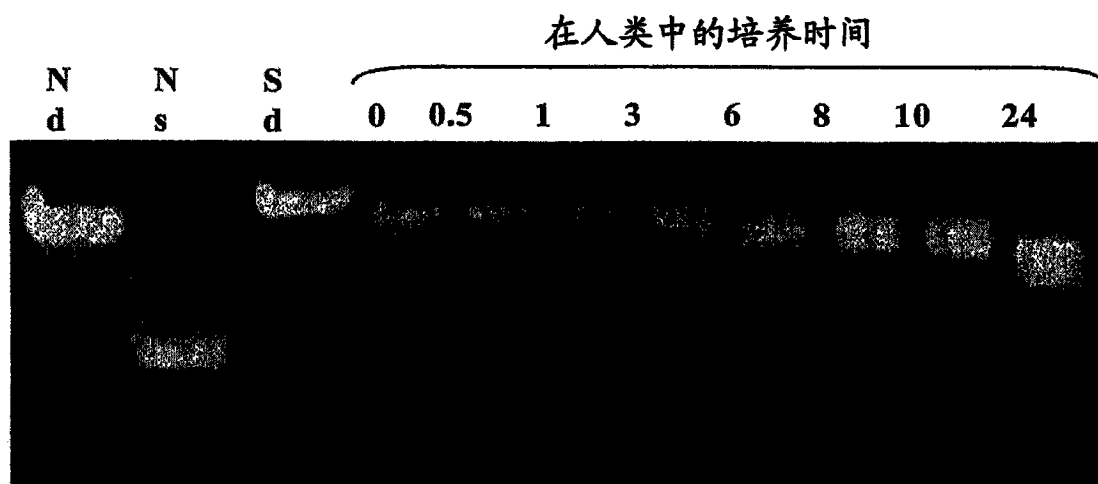


图 10D

4+19	有义	5'-C*C*U*UGCACUCCUGAAUUUUAUCA3'
	反义	5'-UGAUAAA <u>UUCAGGAGUGCAAG</u> -3'
3+19+1	有义	5'-C*U*U*GCACUCCUGAAUUUUAUCA-3'
	反义	5'-UUGAUAAA <u>UUCAGGAGUGCAAG</u> -3'
2+19+2	有义	5'-U*U*G*CACUCCUGAAUUUUAUCA-3'
	反义	5'-UUUGAUAAA <u>UUCAGGAGUGCAA</u> -3'
1+19+3	有义	5'-U*G*C*ACUCCUGAAUUUUAUCAAC-3'
	反义	5'-GUUUGAUAAA <u>UUCAGGAGUGCA</u> -3'
19+4	有义	5'-G*C*A*CUCCUGAAUUUUAUCAACA-3'
	反义	5'-UGUUUGAUAAA <u>UUCAGGAGUGC</u> -3'

图 11A

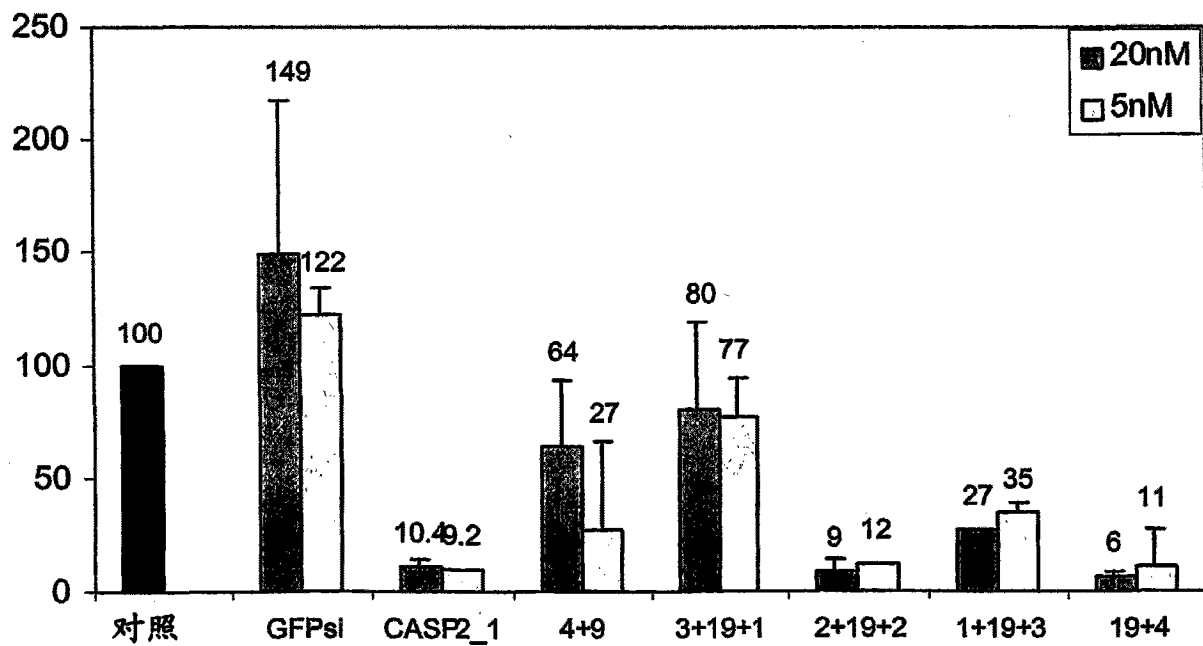


图 11B

4+19	有义	5' - C * C * U * UGCACUCCUGAAUUUUUAUCA - 3'
	反义	5' - UGAUAAAAUUCAGGAGUGCAA * G * G - 3'
3+19+1	有义	5' - C * U * U * GCACUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - UUGAUAAAAUUCAGGAGUGCA * A * G - 3'
2+19+2	有义	5' - U * U * G * CACUCCUGAAUUUUUAUCAA - 3'
	反义	5' - UUUGAUAAAAUUCAGGAGUGC * A * A - 3'
1+19+3	有义	5' - U * G * C * ACUCCUGAAUUUUUAUCAAAC - 3'
	反义	5' - GUUGAUAAAAUUCAGGAGUG * C * A - 3'
19+4	有义	5' - G * C * A * CUCCUGAAUUUUUAUCAACA - 3'
	反义	5' - UGUUGAUAAAAUUCAGGAGU * G * C - 3'

图 12A

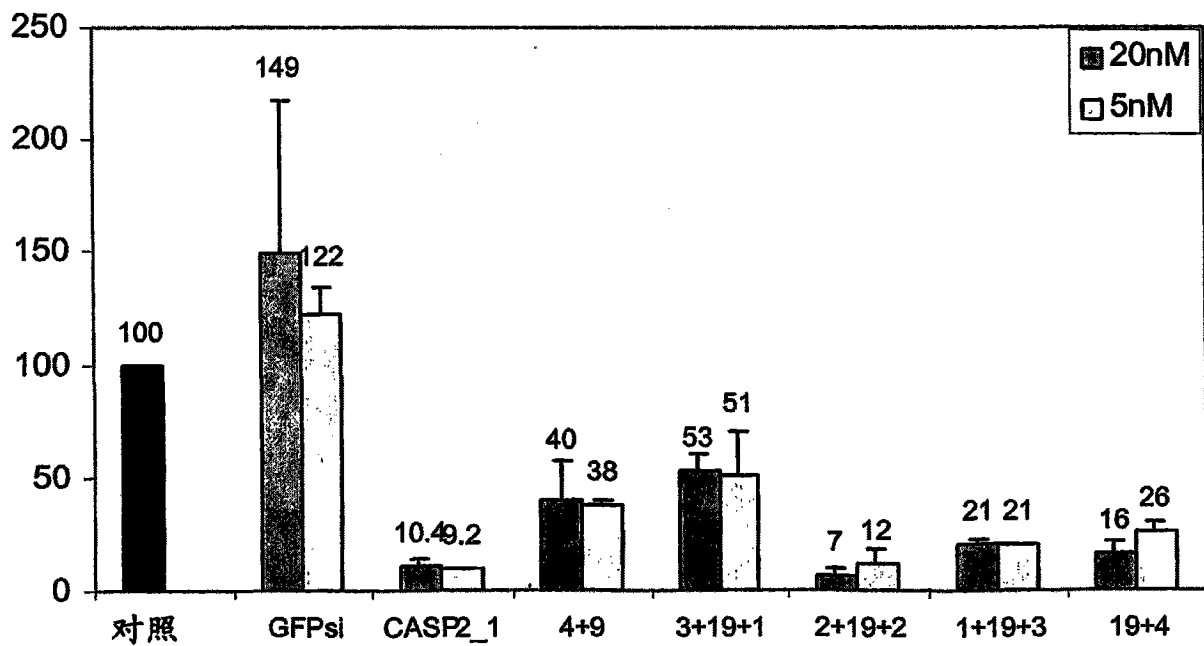


图 12B

编号	siRNA-双链体名称	镜像核苷酸siRNA结构 加下划线的字符=镜像核苷酸
1	Sp4QM5-S/Sp4QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
2	Sp5QM5-S/Sp4QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
3	Sp6QM5-S/Sp4QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
4	QM5-S/Sp4QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
5	Sp4QM5-S/Sp5QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
6	Sp5QM5-S/Sp5QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
7	Sp6QM5-S/Sp5QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
8	QM5-S/Sp5QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
9	Sp4QM5-S/Sp6QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
10	Sp4QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
11	Sp5QM5-S/Sp6QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
12	Sp5QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'
13	Sp6QM5-S/Sp6QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
14	QM5-S/Sp6QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUT- 5'
15	Sp6QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3'
		AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'

图 13A

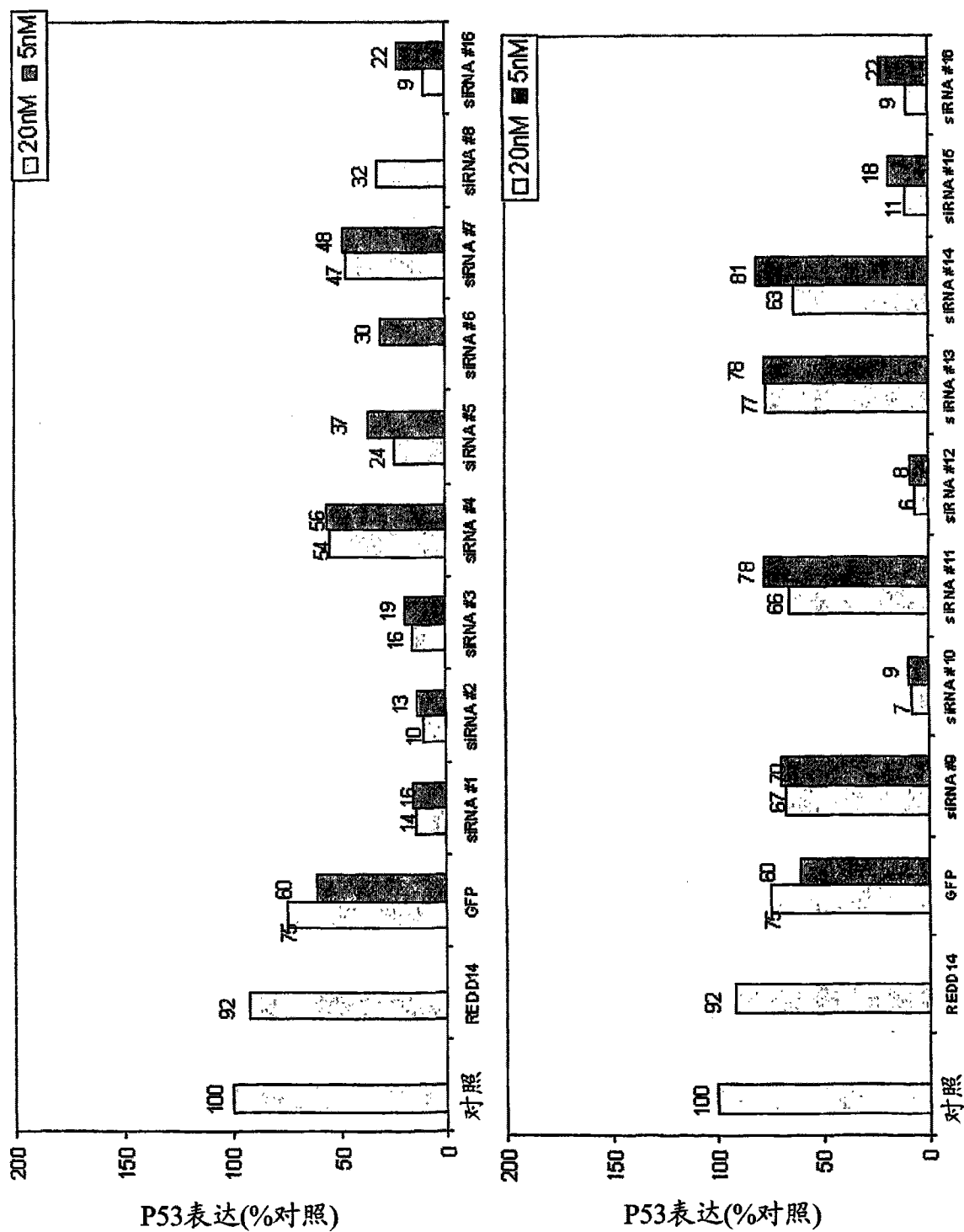


图 13B

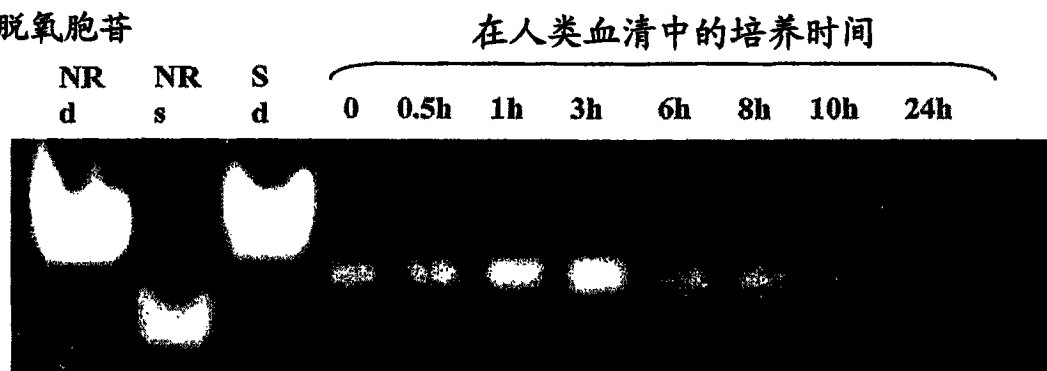
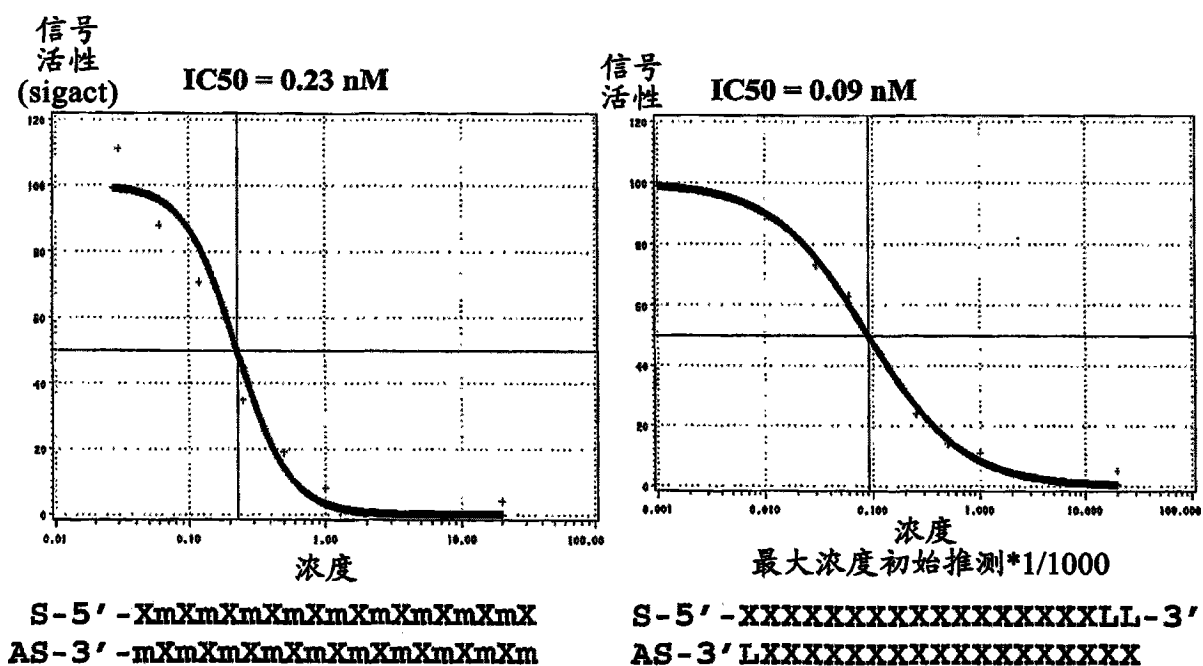
L-DNA结构**S 5'- GAAGAAAAUUUCCGCA666-dT-3'****AS 5'- UUUUGCGGAAAUUUUC557-dT-3'****5: L-胸苷****6: L-脱氧腺苷****7: L-脱氧胞苷**

图 13C



m - 2'O-Me
L - L-RNA

图 13D

编号	LNA siRNA-双链体名称	LNA siRNA结构
		加下划线的字符=LNA核苷酸
1	LNA1QM5-S/LNA1QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
2	LNA2QM5-S/LNA1QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
3	LNA3QM5-S/LNA1QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
4	QM5-S/LNA1QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
5	LNA1QM5-S/LNA2QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
6	LNA2QM5-S/LNA2QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
7	LNA3QM5-S/LNA2QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
8	QM5-S/LNA2QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
9	LNA1QM5-S/LNA3QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
10	LNA1QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
11	LNA2QM5-S/LNA3QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
12	LNA2QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
13	LNA3QM5-S/LNA3QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
14	QM5-S/LNA3QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-3'-dT-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
15	LNA3QM5-S/QM5-AS	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-dT- 3' AS-3'-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'
16	QM5-S/QM5-AS (阳性对照)	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-3'-CUUCUUUUAAAAGGCGUUUU- 5'

图 14A

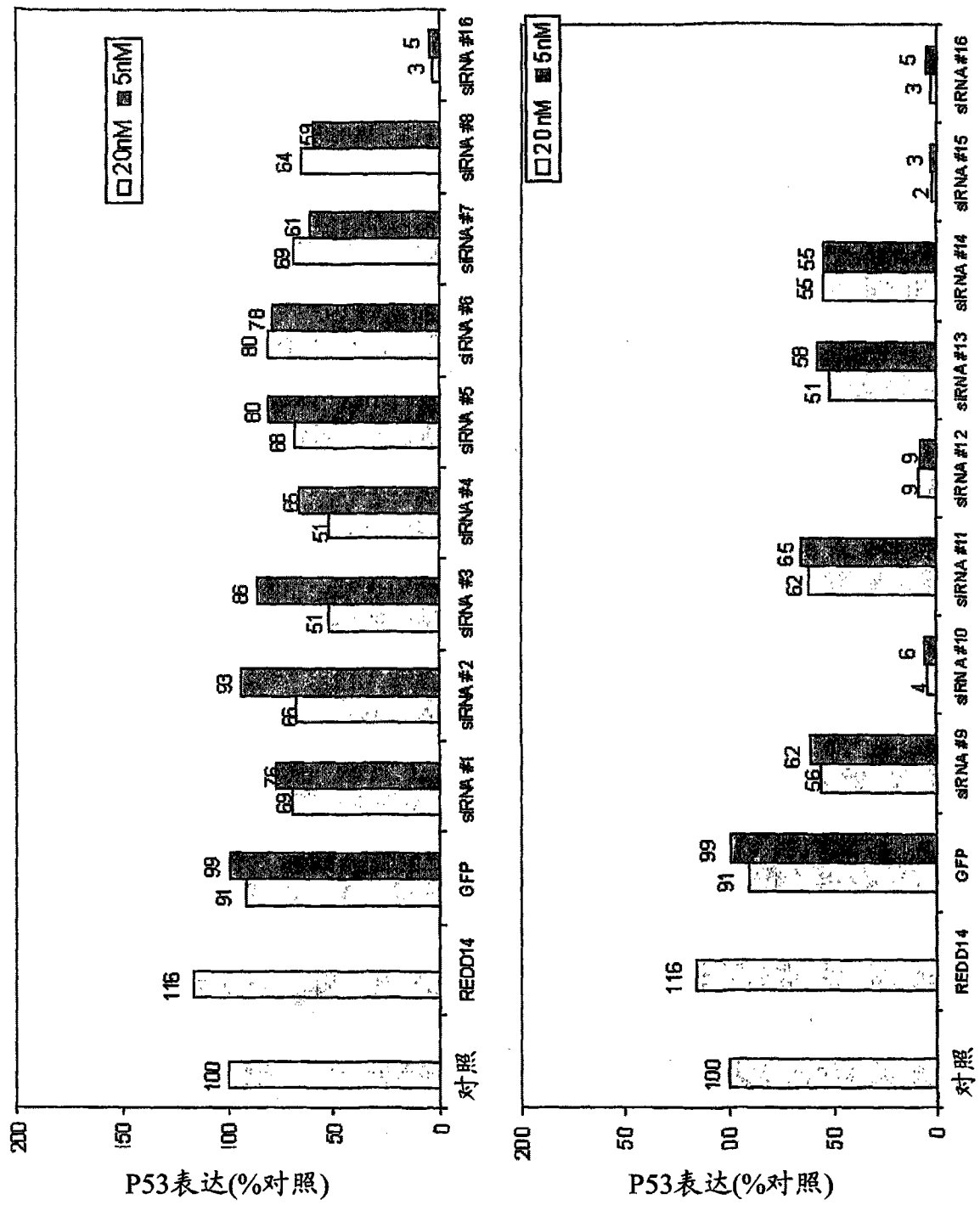


图 14B

串联siRNA分子

S-5' agagcgagaugaucuggaadTsdTuuagagaagaucuacguguuadTsdT3'
A-3' dTsdTucucgcucucacuagaccuudTsdT ucucuucuagaucacau 5'

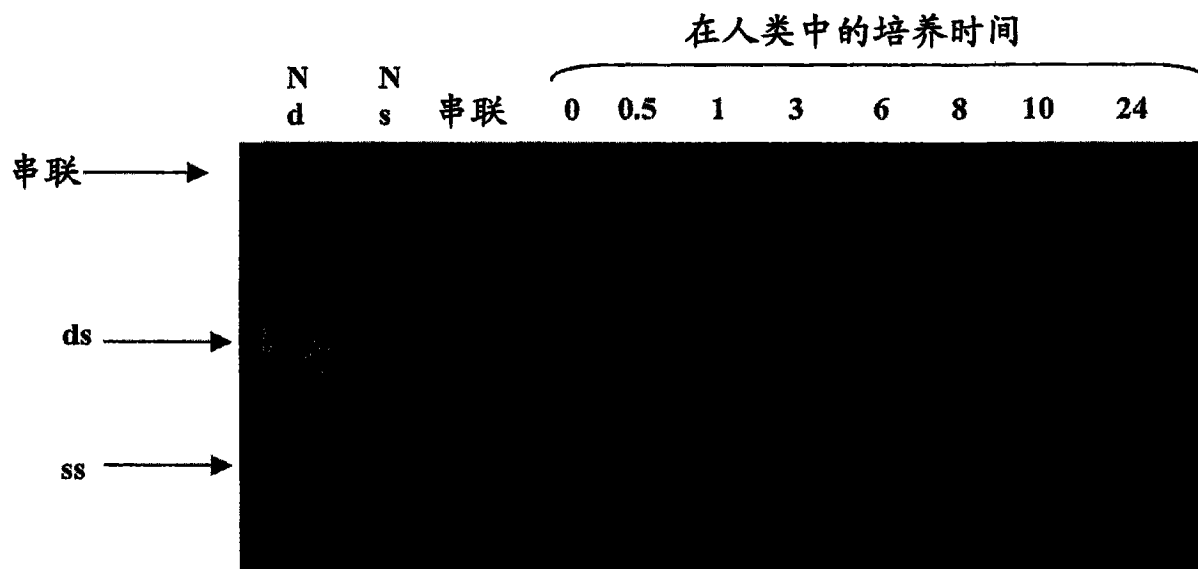


图 15

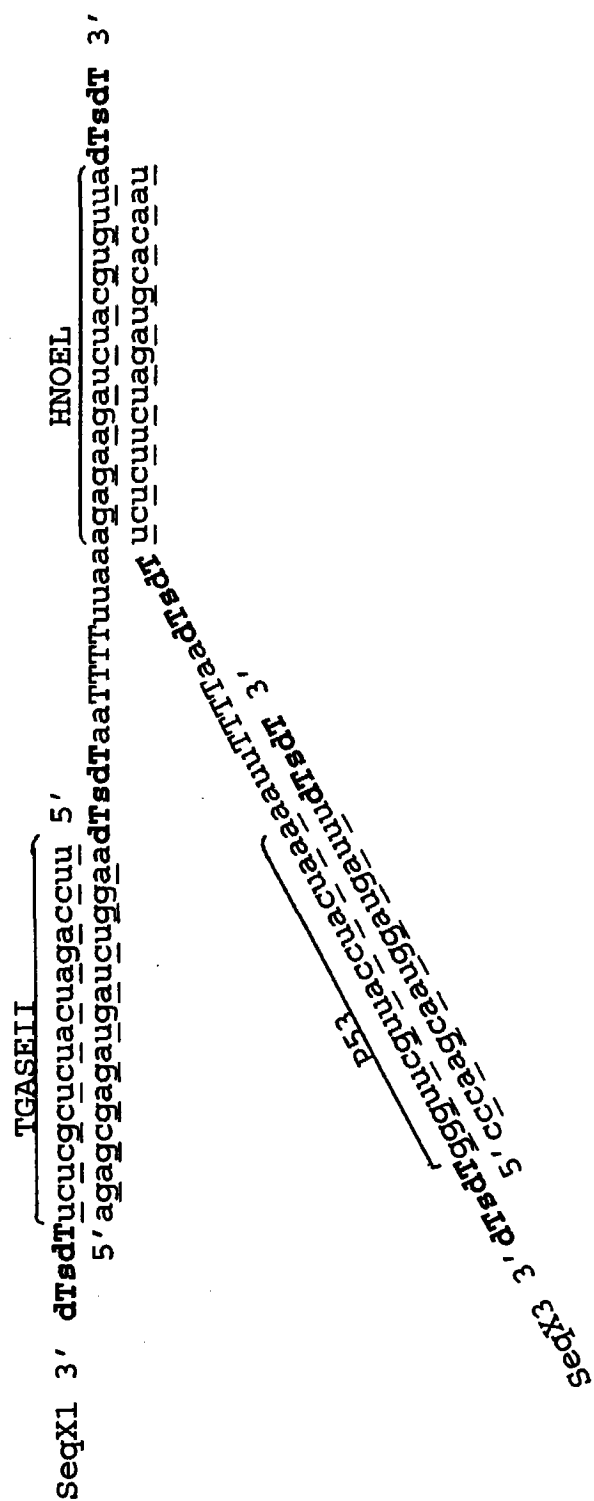


图 16A

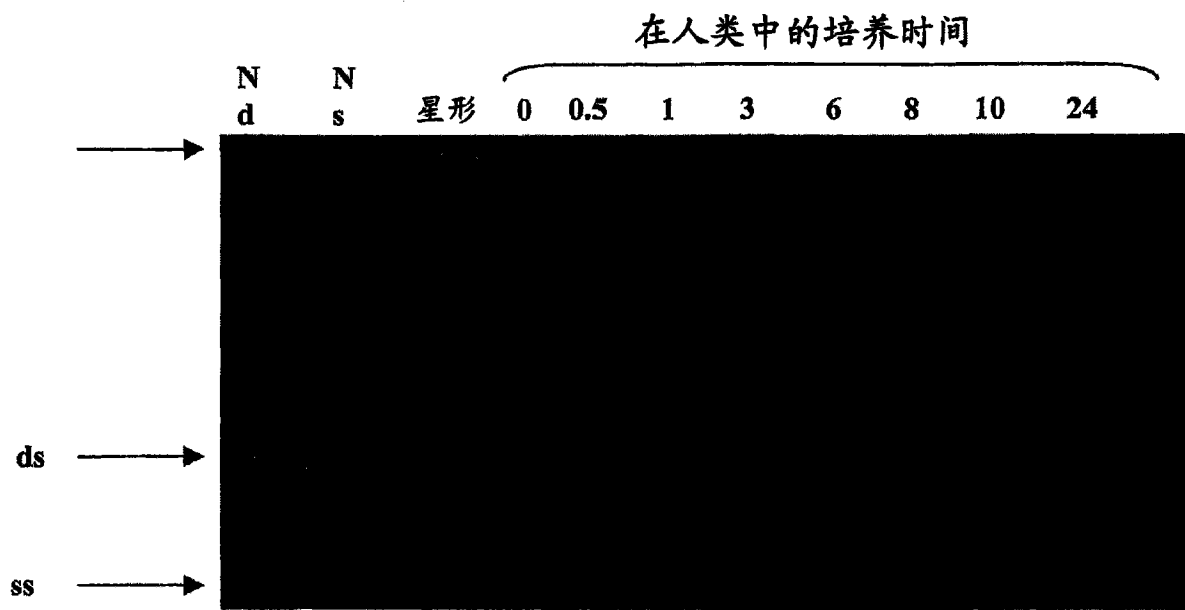


图 16B

双链体 编号	siRNA-双链体名称	粗体加下划线 <u>N</u> = 2'Ome 小写字母斜体 = 2'-5'键加3'Ome	活性, 20nM - %靶基 因, KD后
1	3'Ome-1QM5-as/ 3'Ome-1-QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaa <u>A</u> -3' AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuu <u>C</u> -3'	
2	3'Ome-1QM5-as/ 3'Ome-2-QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuu <u>C</u> -3'	35; 17
3	3'Ome-1QM5-as/ QM5-s	S-5'-GAAGAA <u>AA</u> UUUCCGCA <u>AAA</u> -3' AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuu <u>C</u> -3'	57
4	3'Ome-2-QM5-as/ 3'Ome-1-QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaa <u>A</u> -3' AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-3'	100
5	3'Ome-2-QM5-as/ 3'Ome-2-QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-3'	100
6	3'Ome-2-QM5-as/ QM5-s	S-5'-GAAGAA <u>AA</u> UUUCCGCA <u>AAA</u> -3' AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-3'	100
7	QM5as/ 3'Ome-1-QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaa <u>A</u> -3' AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCUUC-3'	26 (5nM); 13
8	QM5as/ 3'Ome-2-QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-3' AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCUUC-3'	16; 16

图 17A

siRNA- 双链体 编号	siRNA- 双链体 名称	斜体小写字母= P-乙氧基-dN; N = 2'-Ome	20nM下的 活性- %靶 基因KD
1	Y1QM5-as/ Y1QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaaa-dT-3'	55 (5nM)
		AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuuc-dT-3'	
2	Y1QM5-as/ Y2QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-dT-3'	100
		AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuuc-dT-3'	
3	Y1QM5-as/ QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA- 3'	38
		AS-5'-UUUUGCGGAAAUUUUCuuc-dT-3'	
4	Y2QM5-as/ Y1QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaaa-dT-3'	87
		AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-dT-3'	
5	Y2QM5-as/ Y2QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-dT-3'	100
		AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-dT-3'	
6	Y2QM5-as/ QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAAAA- 3'	100
		AS-5'-uuuUGCGGAAAUUUUCUUC-dT-3'	
7	QM5-as/ Y1QM5-s	S-5'-GAAGAAAAUUUCCGCAaaa-dT-3'	27 (5nM)
		AS-3'-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'	
8	QM5-as/ Y2QM5-s	S-5'-gaaGAAAAUUUCCGCAAAA-dT-3'	19
		AS-3'-CUUCUUUUAAAGGCGUUUU- 5'	

图 17B

siRNA-双链体编号	siRNA-双链体名称	斜体大写字母 = 2'-5'-核苷酸; n=LNA; N - 2'-Ome 斜体小写 - L-DNA	3'-末端 Pi	20nM下的 活性- %靶 基因KD (残留的)
4	CASP2_4_DS_1	<u>gccAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y	11 (8)
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
5	CASP2_4_DS_2	<u>gccAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y	10 (8)
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
4	CASP2_4_S-2-5- Pi-3'/ CASP2_4_AS-Pi	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y	6
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
1	CASP2_4_S1/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y-2'	11
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
2	CASP2_4_S2/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y-2'	17
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
5	CASP2_4_S5/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	3
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
6	CASP2_4_S6/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	6
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
7	CASP2_4_S7/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	10
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
8	CASP2_4_S8/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	4
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
9	CASP2_4_S9/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	8
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
10	CASP2_4_S10/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCC<u>u</u></u>	y	7
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
11	CASP2_4_S11/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUC<u>c</u>U</u>	y	6
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
12	CASP2_4_S12/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUC<u>c</u>U</u>	y	18
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	
3	CASP2_4_S3/ CASP2_4_AS_alt	<u>GCCAGAAUGUGGAACUCCU</u>	y	17
		<u>AGGAGUUC<u>CACA</u>UUCUGGC</u>	y	

图 17C

链名称	19-mer - 有义 - (5'>3')
CASP2_4-S-dn1	GCCAGAAUGUG GAACTCCT
CASP2_4-S-dn2	GCCAGAAUGUGGAACTCCT
CASP2_4-S-dn3	GCCAGAAUGUGGAACTCCT
CASP2_4-S-dn4	GCCAGA AUGUGGAACUCCU
CASP2_4-S-dn5	GCCAGA AUGUGGAACTCCT
CASP2_4-S-dn6	GCCAGAAUGUGGAACTCCT

链名称	19-mer- 反义 (5'>3')
CASP2_4-AS-dn1	AGGAGTTC CACAUUCUGGC
CASP2_4-AS-dn2	AGGAGTTC CACAUUCUGGC
CASP2_4-AS-dn3	AGGAGT UCCACAUUCUGGC
CASP2_4-AS-dn4	AGGAG U UCCACAUUCUGGC
CASP2_4-AS-dn5	AGGAG U UCCACAUUCTGGC
CASP2_4-AS-dn6	6g8a8u5c7a7a5u7u8g7

图 18

链序列 5'>3'	链
<u>G</u> <u>c</u> CAGAAUGUGGAACU <u>c</u> <u>U</u>	有义
<u>A</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>G</u> <u>U</u> <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>U</u> <u>U</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>C</u>	反义
<u>G</u> <u>c</u> CAGAAUGUGGAACU <u>c</u> <u>c</u> <u>U</u>	有义
<u>A</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>G</u> <u>U</u> <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>U</u> <u>U</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>G</u> <u>C</u>	反义
图例	
<u>n</u> = L-DNA	
<u>N</u> - 2'-OMe 核糖核苷酸	

图 19A

有义链 (N'y); 19-mer (5'>3')
<u>G</u> <u>c</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>G</u> <u>c</u> <u>c</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>G</u> <u>c</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
<u>G</u> <u>c</u> <u>c</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
<u>L</u> <u>c</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>L</u> <u>c</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>L</u> <u>c</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
<u>L</u> <u>c</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
<u>a</u> <u>b</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>a</u> <u>b</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>c</u> <u>c</u> U
<u>a</u> <u>b</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
<u>a</u> <u>b</u> - <u>G</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>G</u> A <u>A</u> U <u>G</u> U <u>G</u> G <u>A</u> A <u>C</u> U <u>C</u> <u>c</u> U
反义链 (N)x; 19-mer (5'>3')
<u>A</u> <u>G</u> <u>G</u> A <u>G</u> U <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>C</u> A <u>U</u> U <u>C</u> U <u>G</u> <u>G</u> <u>C</u>
<u>A</u> <u>G</u> <u>G</u> A <u>G</u> U <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>C</u> A <u>U</u> U <u>C</u> U <u>G</u> <u>G</u> <u>C</u>
<u>A</u> <u>G</u> <u>G</u> A <u>G</u> U <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> A <u>C</u> A <u>U</u> U <u>C</u> U <u>G</u> <u>G</u> <u>C</u>

图例

n = L-DNA (L-脱氧核糖胞苷)

N - 2'-OMe 核糖核苷酸Lc- L-脱氧胞苷5'-突出端ab- 脱碱基2'脱氧核糖部分

图 19B

寡核苷酸名称	序列 (5' -> 3')
CASP2_4_S1	5' GCCAGAAUGUGGAAdCUC <u>c</u> A
CASP2_4_S2	5' GCCAGAAUGUGGAAdC <u>c</u> C <u>c</u> A
CASP2_4_S3	5' I GCCAGAAUGUGGAAdCUC <u>c</u> A
CASP2_4_S4	5' <u>c</u> GCCAGAAUGUGGAAdCUC <u>c</u> A
CASP2_4_S5	5' C6-GCCAGAAUGUGGAAdCUC <u>c</u> A
CASP2_4_S6	5' C6-GCCAGAAUGUGGAAdC <u>c</u> C <u>c</u> A
CASP2_4_S7	5' G <u>c</u> CAGAAUGUGGAAdCUC <u>c</u> A
CASP2_4_S8	5' G <u>c</u> CAGAAUGUGGAAdC <u>c</u> C <u>c</u> A
CASP2_4_AS1	5' <u>A</u> G <u>G</u> <u>A</u> G <u>U</u> U <u>C</u> C <u>A</u> C <u>A</u> U <u>U</u> C <u>U</u> G <u>G</u> C
CASP2_4_AS2	5' <u>A</u> G <u>G</u> <u>A</u> G <u>U</u> U <u>C</u> C <u>A</u> C <u>A</u> U <u>U</u> C <u>U</u> G <u>G</u> C

<u>n</u> = L-DNA (L-脱氧核糖核苷酸)
<u>N</u> - 2'-OMe 核糖核苷酸
dN- 2'脱氧核苷酸
I- 反向脱碱基2'脱氧核糖部分
C6- C6 亚氨基 Pi

图 19C

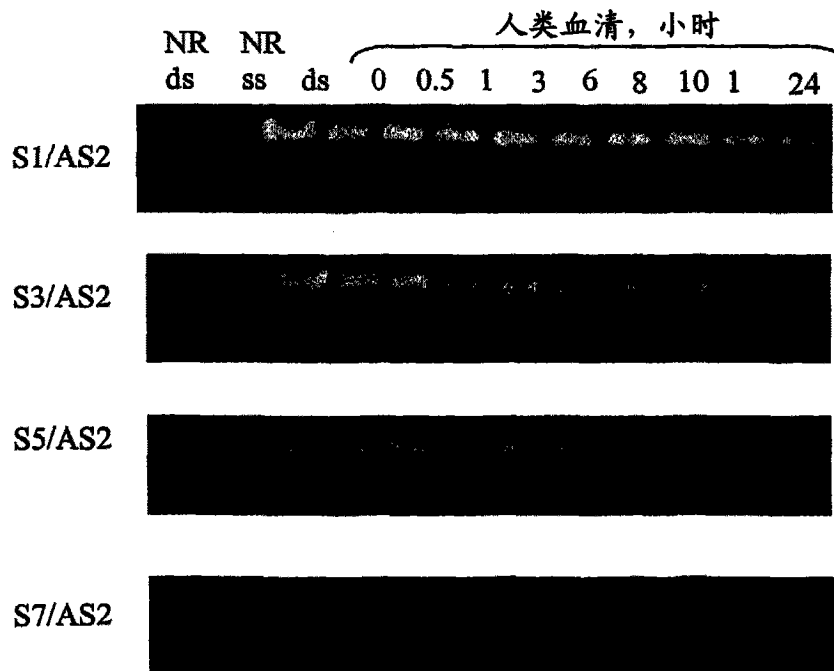


图 19D

双链体基序 (5' > 3') 有义/反义	3'末端 Pi	20nM下的活性 %靶基因KD (=残留的靶基因活性)
<u>GAAGGATCTTCGGAATGAT</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y Y	1.7
<u>GAAGGATCTTCGGAATGAT</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N Y	2.1
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N Y	3.4
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y Y	3.2
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y 2' Y	3.2
<u>GAAGGATCTTCGGAATGat</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y Y	2.2
<u>GAAGGATCTTCGGAATGat</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N Y	2.5
<u>GAAGGATCTTCGGAATGAT</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y N	3
<u>GAAGGATCTTCGGAATGAT</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N N	6
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N N	8
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y N	4
<u>GAAGGATCTTCGGAATG*A*T</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y 2' N	5
<u>GAAGGATCTTCGGAATGat</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	Y N	4
<u>GAAGGATCTTCGGAATGat</u> <u>ATCATTCCGAAGATCCTTC</u>	N N	4

图 19E

图例

加下划线的 N - 2'OMe 核糖核苷酸
ab - 脱碱基假核苷酸
I - 反向脱碱基假核苷酸
斜体的 5N = 5-OMe DNA
白色大写字母 N - LNA
斜体加下划线的小写字母 : L-DNA
删除线 错配

图 20

名称	集合1-有义链 (5'→3')
CASP2_4_S1	5'-GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S2	5'-GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S3	5'-5G CCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S4	5'-5G CCAGAAUGUGGAACU <u>Cc</u> U (19)
CASP2_4_S5	5'-I-GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (20)
CASP2_4_S6	5'-I-GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (20)
名称	集合1-反义链 (5'→3')
CASP2_4_AS1	5'- <u>AGGA</u> <u>ab</u> <u>UUC</u> <u>CAC</u> <u>AU</u> <u>UC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS2	5'- <u>AGG</u> <u>AG</u> <u>ab</u> <u>UCC</u> <u>ACA</u> <u>U</u> <u>UC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS3	5'- <u>AGG</u> <u>AG</u> <u>UUC</u> <u>CAC</u> <u>AU</u> <u>ab</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS4	5'- <u>AGG</u> <u>AG</u> <u>UUC</u> <u>CAC</u> <u>AU</u> <u>ab</u> <u>CUGGC</u> (19)
CASP2_4_ASx	5'- AGGAGUUC CACA U U ab UGGC (19)
CASP2_4_ASy	5'- AGGAabUUC CACA U U CUGGC (19)

图 20A

名称	集合2-有义链 (5'>3')
CASP2_4_S7	5'-I CCAGAAUGUGGAACabababab (19)
CASP2_4_S8	5'-5G CAGAAUGUGGAAababababab (19)
CASP2_4_S9	5'-I abCAGAAUGUGGAACUababab (19)
CASP2_4_S1	5'-I ababAGAAUGUGGAACUCabab (19)
CASP2_4_S1	5'-I abababGAAUGUGGAACUCCab (19)
CASP2_4_S1	5'-I ababababAAUGUGGAACUCCU (19)
CASP2_4_S1	5'-5G CCAGAAUGUGGAAababababab (19)
CASP2_4_S1	5'-I ababababAAUGUGGAAUCCU (19)
名称	集合2-反义链 (5'-3')
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)

图 20B

名称	集合3-双链体序列 (5'>3')
CASP2_4_S1	5'-I <u>GCCAGAAUGUGGAAUUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_S1	5'-I <u>GCCAGAAUGUGGAAUUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_S1	5'-I <u>GCCAGAAUGUGGAAUUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_S1	5'-I <u>GCCAGAAUGUGGAAUUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_S1	5'-I <u>GCCAGGAUGUGGAACUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_S2	5'-I <u>GCCAGGAUGUGGAACUCcU</u> (20)
CASP2_4_AS	5'- <u>AGGAGU</u> <u>UCCACA</u> <u>UUCUGGC</u> (19)

图 20C

寡核苷酸名称	集合4-有义链(5'→3')
CASP2_4_S1	5'-GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S2	5'-GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S3	5'-5G CCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S4	5'-5G CCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S5	5'-I GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (20)
CASP2_4_S6	5'-I GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (20)
寡核苷酸名称	集合4-反义链(5'-3')
CASP2_4_AS10	5'- <u>AGGA</u> ab <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS11	5'- <u>AGGAG</u> <u>baUCC</u> <u>CACA</u> <u>UUC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS12	5'- <u>AGGAG</u> <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUab</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS13	5'- <u>AGGAG</u> <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UabC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS14	5'- <u>AGGA</u> ab <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS15	5'- <u>AGGA</u> ab <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUC</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS16	5'- <u>AGGAG</u> <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUab</u> <u>UGGC</u> (19)
CASP2_4_AS17	5'- <u>AGGAG</u> <u>UUC</u> <u>CACA</u> <u>UUab</u> <u>UGGC</u> (19)

图 20D

寡核苷酸名称	集合5-有义链 (5'→3') 与集合1中相同的有义链
CASP2_4_S1	5' - GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S2	5' - GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S3	5' - 5G CCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S4	5' - 5G CCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S5	5' - I GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (20)
CASP2_4_S6	5' - I GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (20)
寡核苷酸名称	集合5-反义链 (5'-3')
CASP2_4_AS18	5' - AGGAGU <u>ab</u> CC <u>ACA</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS19	5' - AGGAGU <u>Uab</u> CA <u>CA</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS20	5' - AGGAGU <u>UCab</u> AC <u>A</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS21	5' - AGGAGU <u>UCCab</u> CA <u>U</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS22	5' - AGGAGU <u>UCCA</u> ab <u>A</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS23	5' - AGGAGU <u>UCCAC</u> ab <u>U</u> UUCUGGC (19)
CASP2_4_AS24	5' - AGGAGU <u>UCCACA</u> ab <u>U</u> UUCUGGC (19)

图 20E

寡核苷酸名称	集合6-有义链(5'>3')
CASP2_4_S0	5'-GCCAGAAUGUGGAACUCCU (19)
寡核苷酸名称	集合6-反义链(5'-3')
CASP2_4_AS0	5'-AGGAGUUCCACAUCUGGC (19)
CASP2_4_AS1	5'-AGGA <u>ab</u> U <u>UCCACA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS2	5'-AGGAG <u>ab</u> UCCACA <u>UUCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS3	5'-AGGAGU <u>UCCACA</u> U <u>abUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS4	5'-AGGAGU <u>UCCACA</u> U <u>abCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS18	5'-AGGAGU <u>abCCACA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS19	5'-AGGAGU <u>UabCACA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS20	5'-AGGAGU <u>UCabACA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS21	5'-AGGAGU <u>UCCabCA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS22	5'-AGGAGU <u>UCCAabA</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS23	5'-AGGAGU <u>UCCACabU</u> U <u>UCUGGC</u> (19)
CASP2_4_AS24	5'-AGGAGU <u>UCCACAabU</u> U <u>UCUGGC</u> (19)

图 20F

寡核苷酸名称	集合7-有义链(5'>3')
CASP2_4_S1	5'-GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S2	5'-GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S3	5'-5G CCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (19)
CASP2_4_S4	5'-5G CCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (19)
CASP2_4_S5	5'-I GCCAGAAUGUGGAACUC <u>c</u> U (20)
CASP2_4_S6	5'-I GCCAGAAUGUGGAACU <u>cc</u> U (20)
寡核苷酸名称	集合7-反义链(5'-3')
CASP2_4_AS0	5'-AGGAGUUCCACAUCUGGC (19)

图 20G

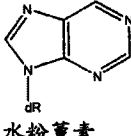
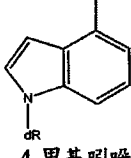
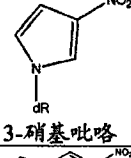
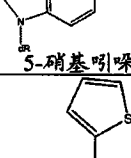
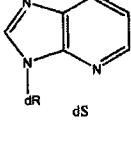
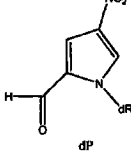
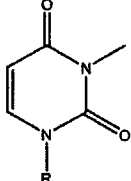
单体名称/别名	结构	碱基配对能力	可用性/供应商	引用/参考文献
6脱氨基腺苷/ 水粉草素	 水粉草素	1H键可能是 可以的	Chem Genes ANP-7601	
4-Me-吲哚	 4-甲基吲哚	无	Glen Research 10-1045-90	
3-硝基吡咯	 3-硝基吡咯	无	Glen Research 10-1043-90	
5-硝基吲哚	 5-硝基吲哚	无	Glen Research 10-1044-90	
Ds	 dS	无	Glen Res 10-1521-90	http://www.glenresearch.com/GlenReports/GR20-11.html 或 Hirao Nature Methods, 2006,3729-35
Pa	 dP	无	Glen Res10- 1523-90	http://www.glenresearch.com/GlenReports/GR20-11.html 或 Hirao Nature Methods, 2006,3729-35
N3-Me 核糖 U	 N3-Me-核糖U	可能没有，原因 是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP-7451	

图 21

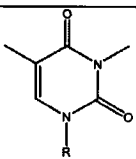
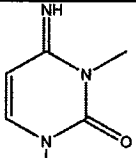
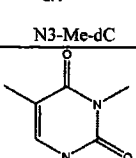
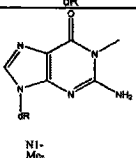
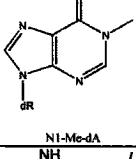
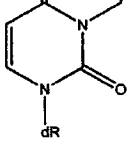
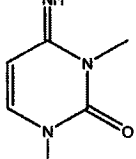
单体名称/别名	结构	碱基配对能力	可用性/ 供应商	引用/参考文献
N3-Me 核糖 T	 N3-Me-核糖T	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP-7461	
N3-Me dC	 N3-Me-dC	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP3851	
N3-Me-dT	 N3-Me-dT	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP3856	Nature 419,178, 2002
N1-Me-dG	 N1-Me-dG	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP6122	Nature 419,178, 2002
N1-Me-dA	 N1-Me-dA	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP-6121	Nature 419,178, 2002
N3-乙基-dC	 N3-Et-dC	可能没有, 原因是甲基的空间阻碍	Chem Genes ANP3856	Nature 419,178, 2002 BBA ,823,111, 1985 NAR ,20,6471, 1992
N3-Me dC	 N3-Me-dC	可能没有, 原因是乙基的空间阻碍	Chem Genes ANP3851	Nature 419,178, 2002 BBA ,823,111, 1985 NAR ,20,6471, 1992

图 21 续

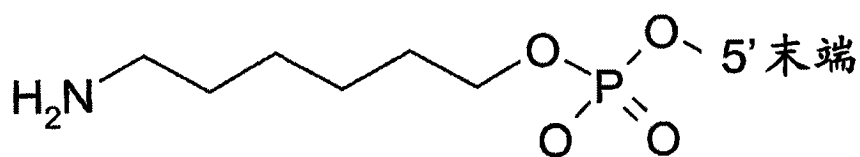


图 22

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-001	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;dT	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT\$	100		10
Q-002	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;dT	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT\$	100		
Q-003	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;dT\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT\$	100		
Q-004	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;rA\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT\$	100		
Q-005	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;dT	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC;dT\$	100		
Q-006	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;dT	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC;dT\$	89		
Q-007	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;A;dT\$	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC;dT\$	84		
Q-008	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;rA\$	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC;dT\$	100		
Q-009	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;dT	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC;dT	92		
Q-010	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;dT	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mC; dT\$	17		3
Q-011	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;dT	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT	100		
Q-012	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;dT	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mC; dT\$	74		
Q-013	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;A;dT\$	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT	100		
Q-014	LdG;LdA;LdA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;A;dT\$	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mC; dT\$	74		
Q-015	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;LdA;LdA;LdA;rA\$	LdT;LdT;LdT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;LdT;LdC;dT	82		
Q-016	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;mU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC	25		0
Q-017	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;mU;mC;mU;rU;mC	12		24
Q-018	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC	40		24
Q-019	mG;mA;mA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rU;rC	10		

ID	有义	反义	20nM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-020	mG;mA;mG;mA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	13	0.977	
Q-021	mG;mA;mA;mG;mA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	16		
Q-022	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;rU;rC	40		
Q-023	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	14	0.913	
Q-024	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	52		
Q-025	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	35		
Q-026	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	11	0.871	
Q-027	mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	44		
Q-028	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	6		16
Q-029	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	3		6
Q-030	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	9		3
Q-031	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	20		
Q-032	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	100		
Q-033	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	100		
Q-034	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	100		
Q-035	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	54		
Q-036	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	100		
Q-037	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA;rA	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rA;rA;rA;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rU;rU;rC	10	0.41	8
Q-038	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	70		
Q-039	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;rA	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rA;rA;rA;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rU;rU;rC	2		8-10

ID	有义	反义	20nM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-040	rG2p;A2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2 p;rA2p;dT\$	rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC 2p;dT\$	100		
Q-041	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;dT\$	rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC 2p;dT\$	100		
Q-042	rG2p;A2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2 p;rA2p;dT\$	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rC;mU;rU;mC\$	15		10-24
Q-043	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;rC;mA;rA;mA;r A;dT\$	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rU;mC\$	1		
Q-044	rG;mG;rA;mA;rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;r C;mA;rA;mA;rA	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rU;mC;r U;mU;rC;mC	7	0.29	24
Q-045	rG;mG;rA;mA;rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;r C;mA;rA;mA;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mC;rG;mG;rA;mA;rA;mU;rU;mC;rU;mU;r C;mU;rU;mC	100		
Q-046	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;r A;mA;rA;mA;rA	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rU;mC;r U;mU;rC;mC	5		
Q-047	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;r A;mA;rA;mA;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mC;rG;mG;rA;mA;rA;mU;rU;mC;rU;mU;r C;mU;rU;mC	5	0.386	24
Q-048	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA;d T\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rA;rA;rA;inaC;dT\$	69		
Q-049	inaG;inaA;inaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;d T\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rA;rA;rA;inaC;dT\$	66		
Q-050	inaG;inaA;inaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA; inaA;dT\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rA;rA;rA;inaC;dT\$	51		
Q-051	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;rC;mA;rA;mA;r A\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rA;rA;rA;inaC;dT\$	51		
Q-052	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA;d T\$	inaT;inaT;inaT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rU;rU;rC;dT\$	68		
Q-053	inaG;inaA;inaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;d T\$	inaT;inaT;inaT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rU;rU;rC;dT\$	80		
Q-054	inaG;inaA;inaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA; inaA;dT\$	inaT;inaT;inaT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rU;rU;rC;dT\$	69		
Q-055	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;rC;mA;rA;mA;r A\$	inaT;inaT;inaT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rU;rU;rC;dT\$	64		
Q-056	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA;d T\$	inaT;inaT;inaT;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rU;rU;rC;inaC ;dT\$	56		
Q-057	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;inaA;d T\$	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rU;mC\$	4	0.23	0

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-058	InaG;InaA;InaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	InaT;InaT;InaT;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;InaT;InaT;InaC ;dT\$	62		
Q-059	InaG;InaA;InaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	mU;r;U;mU;r;U;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mU;rC;mU;r;U;mC\$	9, 4	0.18	0
Q-060	InaG;InaA;InaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;InaA;InaA; InaA;dTS	InaT;InaT;InaT;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;InaT;InaT;InaC ;dT\$	51		
Q-061	rG;mA;rA;mG;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mC;rC;mG;rC;mA;rA;mA;r A\$	InaT;InaT;InaT;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;InaT;InaT;InaC ;dT\$	55		
Q-062	InaG;InaA;InaA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;InaA;InaA; InaA;dTS	mU;r;U;mU;r;U;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mU;rC;mU;r;U;mC\$	2	0.22	0
Q-063	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;LdC;dTS	14, 5	0.091	10
Q-064	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;LdC;dTS	10		1
Q-065	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;LdC;dTS	16		0
Q-066	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;LdC;dTS	54		
Q-067	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	24		
Q-068	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	30		
Q-069	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	47		
Q-070	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	32		
Q-071	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	67		
Q-072	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	7, 1		3
Q-073	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	66		
Q-074	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	6		0
Q-075	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	77		
Q-076	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;dTS	LdT;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	63		
Q-077	LdG;LdA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA;rA;d TS	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;dTS	11		0
Q-078	mG;mA;mA;mG;mA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA; rA;rA;rA	rU;mU;rU;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;rU;r; C	5		0
Q-079	mG;mA;mA;mG;mA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA; rA;rA;rA	rU;r;U;r;U;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rU;r;U;rC;rU;mU;m U;mC	7		

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-098	mC;mU;mG;mC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	mU;rU;mG;rA;mU;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rC;mA;rA;mG;rA;mG;rU;mG;rC;mA;rA;mG	25		
Q-099	mU;mU;mG;mC;mA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	mU;rU;mU;rG;mA;rU;mA;rA;mA;rA;mU;rU;mC;rA;mG;rG;mA;rG;mU;rG;mC;rA;mA	9		
Q-100	mU;mG;mC;mA;mC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	mG;rU;mU;rU;mG;rA;mU;rA;mA;rA;mA;rU;mU;rC;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mG;rC;mA	24		
Q-101	mG;mC;mA;mC;mU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mA;rU;mA;rA;mA;rA;mU;rU;mC;rA;mG;rA;mG;rU;mG;rC;mC	17		
Q-102	mC;mC;mU;mU;mG;rC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rU;mG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rG;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA;rA;rG;rG	22		
Q-103	mC;mU;mU;mG;mC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rU;mU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA;rA;rG	20		
Q-104	mU;mU;mG;mC;mA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	rU;mU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA;rA;rA	10		
Q-105	mU;mG;mC;mA;mC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	rG;mU;rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA	15		
Q-106	mG;mC;mA;mC;mU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA;rA	rU;mG;rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA	19		
Q-107	rC2p;rU2p;rU2p;rG;rC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rU;rU;rC;rA	rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rG;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA;rA2p;rG2p	28		
Q-108	rC2p;rU2p;rU2p;rG;rC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rG;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA;rA2p;rA2p	47		
Q-109	rU2p;rU2p;rG2p;rC;rA;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rU;rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rA;rG;rU;rG;rC;rA2p	9		
Q-110	rU2p;rG2p;rA2p;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rG;rU;rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rG;rA;rG;rU;rG;rC2p;rC2p	22		
Q-111	rG2p;rC2p;rA2p;rC;rU;rC;rU;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rA;rA;rU;rC;rA	rU;rG;rU;rU;rU;rG;rA;rU;rA;rA;rA;rU;rU;rC;rA;rA;rG;rA;rG;rU;rG2p;rG2p	20		
Q-112	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rG;rC;rA;rA;rA2p	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mC;rG;mC;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rC;rU;mU;rC;mU;rU;mC	21		
Q-113	rG2p;rA2p;rG2p;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mC;rG;mC;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rC;rU;mU;rC;mU;rU;mC	6	1.2	24
Q-114	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mC;rG;mC;rA;mA;rA;mU;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rC;rU;mU;rC;mU;rU;mC	1	4.556	24
Q-115	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p	56		8
Q-116	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA	rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p	30		0

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-117	rU;rA;rC;rU;rG;rU;rA;rG;rC;rA;rU;rG;rA;rA;rA;rC;rA2p;rA2p;rA2p; dT\$	rU;rU;rU;rG;rU;rU;rU;rC;rA;rU;rG;rC;rU;rA;rC;rA;rG2p;rU2p;rA2p;dT\$	41		
Q-118	rU2p;rA2p;rC2p;rU;rG;rU;rA;rG;rC;rA;rU;rG;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA; dT\$	rU;rU;rU;rG;rU;rU;rU;rC;rA;rU;rG;rC;rU;rA;rC;rA;rG2p;rU2p;rA2p;dT\$	75		
Q-119	rU;rA;rC;rU;rG;rU;rA;rG;rC;rA;rU;rG;rA;rA;rA;rC;rA2p;rA2p; rA2p	rU;rU;rU;rG;rU;rU;rU;rC;rA;rU;rG;rC;rU;rA;rC;rA;rG2p;rU2p;rA2p	36		0
Q-120	rU2p;rA2p;rC2p;rU;rG;rU;rA;rG;rC;rA;rU;rG;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA	rU;rU;rU;rG;rU;rU;rU;rC;rA;rU;rG;rC;rU;rA;rC;rA;rG2p;rU2p;rA2p	77		0
Q-121	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC2p;rC2p;rU2p; dT\$	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG2p;rG2p;rC2p;dT\$	8		0
Q-122	rG2p;rC2p;rC2p;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU; dT\$	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG2p;rG2p;rC2p;dT\$	8		
Q-123	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC2p;rC2p;rU2p	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG2p;rG2p;rC2p	10	0.932	24
Q-124	rG2p;rC2p;rC2p;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG2p;rG2p;rC2p	16	1.7	10
Q-125	mG;mA;mA;mG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;mA;mA;mA; dT\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p;dT\$	3		
Q-126	mG;mA;mA;mG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;mA;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p	26		
Q-127	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p;rA2p; dT\$	rU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p;dT\$	58		
Q-128	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p;rA2p	rU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;rU2p;rU2p;rC2p	100		
Q-129	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA 2p;rA2p;dT\$	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC;dT\$	100		
Q-130	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA 2p;rA2p	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC	75		
Q-131	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2 p;rA2p;dT\$	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC;dT\$	100		
Q-132	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2 p;rA2p	mU;mU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC	70		
Q-133	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA 2p;rA2p;dT\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC;dT\$	38		
Q-134	rG2p;rA2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA 2p;rA2p	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC	29		
Q-135	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p;rA2p; dT\$	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC;dT\$	27		
Q-136	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p;rA2p	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;mU;mC	15		
Q-137	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p;rA2p; dT\$	mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;rU;rU;rU;rU;rC;mU;rU;mC; dT\$	6		

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-229	mC;mA;G;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU; ;LdC;LdA	mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC;rU;mG	32		24
Q-230	rC;rA;rG;rC;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dC;rA	mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC;rU;mG	26		24
Q-231	rC;rA;rG;rC;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dC;rA	mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC;rU;mG	100		24
Q-232	rC;mA;rG;mC;rC;mA;rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU; rC;mC;rU;mC;rA	mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC;rU;mG	73		24
Q-233	rG;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;l dA;LdA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	3		1
Q-234	LdG;lDg;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;r A;rA;rA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	5		1
Q-235	LdG;lDg;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;r A;lDdA;LdA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	4		1
Q-236	rG;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;m A;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	53		3
Q-237	rG;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;m A;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	42		1
Q-238	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;mA;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	69		6
Q-239	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;mA;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	71		0
Q-240	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rC;rG;rC;mA;mA;mA;mA	rU;rU;rU;rG;rC;rG;rA;rA;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rU;rC;rU;rC;l dC	100		0
Q-241	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC2p;rC2p;rU2p	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	11	2.45	24
Q-242	mG;mC;mC;mA;mG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC2p;rC2p;rU2p	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	17	2	24
Q-243	mG;mC;mC;mA;mG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	17	8.8	24
Q-244	mG;mC;mC;mA;mG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU dT	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	9	2.56	24
Q-245	mG;mC;mC;mA;mG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l d	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	3	1.6	24
Q-246	mG;mC;mC;mA;mG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dT	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	6	1.13	24
Q-247	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dC;lD	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	10	1.3	24
Q-248	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dC;lD	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	4	2.38	24
Q-249	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dT	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	8	0.78	24
Q-250	mG;mC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU;l dT	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	7		24

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (mM)	在人基血 清中的稳 定性
Q-251	rG;C;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	6	0.46	24
Q-252	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	18	2.48	24
Q-253	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	15	3.78	24
Q-254	rG;mC;rC;mA;rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC; rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	10		24
Q-255	rG;mC;rC;mA;rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC; rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	19		
Q-256	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	16		
Q-257	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	6	1.1	16
Q-258	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU2p	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	15		
Q-259	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	5		
Q-260	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC	6		
Q-261	rG;mC;rC;mA;rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC; rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	90		
Q-262	rG;mC;rC;mA;rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC; rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	110		
Q-263	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	36		
Q-264	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	15		
Q-265	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU2p	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	23		
Q-266	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	6		
Q-267	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	20		
Q-268	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rA2p;rC\$	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC	18	1.176	3
Q-269	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rA2p;rC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC	10	0.263	8
Q-270	mG;mA;mA;mU;mG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA2p;rA2p; rC2p	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC	11	0.1	1
Q-271	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rA2p;rA2p; rC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC	10	0.646	6
Q-272	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rA2p;rA2p; rC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC	11	0.174	6
Q-273	rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC;rA;mA; rC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	20		
Q-274	rG;mA;rA;mU;rG;mU;rG;mG;rA;mA;rC;mU;rC;mC;rA;mA; rC\$	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	44		
Q-275	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA2p;rA2p;rC\$	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	88		

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-276	rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA2p;rA2p;rC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	54		
Q-277	rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA2p;rA2p;rC2p	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	46		
Q-278	rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA;LdA;LdC	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	16	0.329	16
Q-279	rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU;rC;rA;LdA;LdC\$	mG;rU;mU;rG;mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC\$	28		
Q-280	iB;mG;mA;mA;mG;mA;mA;mA;mU;mU;mU;mC;rG;rC;rA;rA;rA;rA	s;rU;rU;rU;rU;rG;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;mU;mC;mU;mU;mC	10		
Q-281	iB;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA	s;mU;rU;mU;rU;mG;rC;mG;rG;mA;rA;mA;rU;mU;rU;mU;rC;mU;rU;m	4		
Q-282	rG2p;rA2p;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA	s;rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	24		
Q-283	rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA;rA2p;rA2p	s;rU2p;rU2p;rU2p;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU;rC	63		
Q-284	iB;rG;rA;rA;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rC;rC;rG;rC;rA;rA2p;rA2p	s;rU;rU;rU;rU;rG;rC;rG;rG;rA;rA;rA;rU;rU;rU;rU;rU;rU2p;rU2p	19		
Q-285	rG;mC;rC;mA;rC;mU;rU;mA;rA;mU;rG;mU;rA;mU;rG;mU;rU;mA;	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	6.5	1.12	0
Q-286	rG;mC;rC;mA;rC;mU;rU;mA;rA;mU;rG;mU;rA;mU;rG;mU;rU;mA;	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	5.1		0
Q-287	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC\$	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	10		1
Q-288	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	8		1
Q-289	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC2p	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	8.8		1
Q-290	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	5.8		1
Q-291	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC\$	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC	4.9		1
Q-292	rG;mC;rC;mA;rC;mU;rU;mA;rA;mU;rG;mU;rA;mU;rG;mU;rU;mA;	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	6.7		0
Q-293	rG;mC;rC;mA;rC;mU;rU;mA;rA;mU;rG;mU;rA;mU;rG;mU;rU;mA;	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	6.9		0
Q-294	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC\$	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	26.5		1
Q-295	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	12.9		1
Q-296	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC2p	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	14.5		1
Q-297	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	8.9		1
Q-298	rG;rC;rC;rA;rC;rU;rU;rA;rA;rU;rG;rU;rA;rU;rG;rU;rU2p;rA2p;rC\$	mG;rU;mA;rA;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mA;rA;mG;rU;mG;rG;mC\$	11.9		1
Q-299	rC;mG;rG;mA;rA;mU;rU;mG;rA;rU;mG;rC;mA;rC;mA;rC;mA;rC;mA;	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	11		6

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-300	rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rC;mA;rC;mA; rA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	4		6
Q-301	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	3		6
Q-302	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	2		6
Q-303	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	2		6
Q-304	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC;LdA;LdA	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	2		6
Q-305	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC;LdA;LdA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG	2		3
Q-306	rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rC;mA;rC;mA; rA	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	5		6
Q-307	rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rC;mA;rC;mA; rA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	5		3
Q-308	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	5		8
Q-309	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	3		8
Q-310	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	2		1
Q-311	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC;LdA;LdA	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	2		1
Q-312	rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rC;rA;rC;LdA;LdA\$	mU;rU;mG;rU;mG;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG\$	3		3
Q-313	rG;mA;rA;mG;rG;mA;rU;mC;rU;mU;rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA; rU	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	1.7		24
Q-314	rG;mA;rA;mG;rG;mA;rU;mC;rU;mU;rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA; rU\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	2.1		24
Q-315	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	3.4		1
Q-316	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	3.2		10
Q-317	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU2p	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	3.2		24
Q-318	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG;LdA;LdT	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	2.2		6
Q-319	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG;LdA;LdT\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC	2.5		6
Q-320	rG;mA;rA;mG;rG;mA;rU;mC;rU;mU;rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA; rU	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC\$	3		24
Q-321	rG;mA;rA;mG;rG;mA;rU;mC;rU;mU;rC;mG;rG;mA;rA;mU;rG;mA; rU\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC\$	6		24
Q-322	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC\$	8		10
Q-323	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC\$	4		10
Q-324	rG;rA;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rA;rA;rU;rG2p;rA2p;rU2p	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC\$	5		16

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-325	rG:A;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rG;rA;rU;rG;LdA;LdT	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC;\$	4		3
Q-326	rG:A;rA;rG;rG;rA;rU;rC;rU;rU;rC;rG;rG;rA;rU;rG;LdA;LdT\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;mC;rC;mG;rA;mA;rG;mA;rU;mC;rC;mU;rU;mC;\$	4		10
Q-327	rU;mC;rG;mA;rC;mA;rG;mC;rC;mC;rU;mG;rA;mU;rA;mG;rU;mU; rU	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			24
Q-328	rU;mC;rG;mA;rC;mA;rG;mC;rC;mC;rU;mG;rA;mU;rA;mG;rU;mU; rU\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			24
Q-329	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			0
Q-330	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			0
Q-331	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU2p	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			0
Q-332	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU;LdT	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			0
Q-333	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU;LdT\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA			0
Q-334	rU;mC;rG;mA;rC;mA;rG;mC;rC;mC;rU;mG;rA;mU;rA;mG;rU;mU; rU	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			24
Q-335	rU;mC;rG;mA;rC;mA;rG;mC;rC;mC;rU;mG;rA;mU;rA;mG;rU;mU; rU\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			24
Q-336	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			0
Q-337	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			0
Q-338	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU2p;rU2p	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			0
Q-339	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU;LdT	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			0
Q-340	rU;rC;rG;rA;rC;rA;rG;rC;rC;rU;rG;rA;rU;rA;rG;rU;LdT\$	mA;rA;mA;rC;mU;rA;mU;rC;mA;rG;mG;rG;mC;rU;mG;rU;mC;rG;mA\$			0
Q-341	rC;mU;rA;mC;rA;mG;rA;mA;rC;mA;rC;mA;rC;mC;rA;mA;rA;mA;r A	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	11		24
Q-342	rC;mU;rA;mC;rA;mG;rA;mA;rC;mA;rC;mA;rC;mC;rA;mA;rA;mA;r A\$	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	10		24
Q-343	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA2p;rA\$	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	14		1
Q-344	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA2p;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	11		1
Q-345	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA2p;rA2p	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	8		1
Q-346	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA;LdA	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	13		1
Q-347	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rA;rA;LdA\$	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG	11		1
Q-348	rC;mU;rA;mC;rA;mG;rA;mA;rC;mA;rC;mA;rC;mC;rA;mA;rA;mA;r A	mU;rU;mU;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rU;mU;rU;mU;rA;mG \$	5		24

ID	有义	反义	20nM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-349	rC;mU;rA;mC;rA;mG;rA;mA;rC;mA;rA;mA;rC;mC;rA;mA;rA;mA;rA\$	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	6		24
Q-350	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rC;rA;rA;rA;rA2p;rA\$	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	16		0
Q-351	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rC;rA;rA;rA;rA2p;rA	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	12		0
Q-352	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rC;rA;rA;rA;rA2p;rA2p	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	11		0
Q-353	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rC;rA;rA;rA;rA2p;rA2p	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	14		1
Q-354	rC;rU;rA;rC;rA;rG;rA;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rC;rA;rA;rA;rA2p;rA2p	mU;rU;mU;rU;mU;rG;mG;rU;mU;rU;mG;rU;mU;rC;mU;rG;mU;rA;mG\$	12		1
Q-355	rG;mG;rA;mU;rC;mA;rU;mG;rU;mA;rA;mA;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	39		10
Q-356	rG;mG;rA;mU;rC;mA;rU;mG;rU;mA;rA;mA;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	25		10
Q-357	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA\$	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	100		0
Q-358	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	100		0
Q-359	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	100		1
Q-360	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	91		1
Q-361	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC	68		0
Q-362	rG;mG;rA;mU;rC;mA;rU;mG;rU;mA;rA;mA;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	32		10
Q-363	rG;mG;rA;mU;rC;mA;rU;mG;rU;mA;rA;mA;rU;mG;rC;mU;rC;mA;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	45		10
Q-364	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA\$	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	100		0
Q-365	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	67		0
Q-366	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	73		0
Q-367	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	88		1
Q-368	rG;rG;rA;rU;rC;rA;rU;rG;rU;rA;rA;rU;rG;rC;rC;rU;rC2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mG;rA;mG;rC;mA;rU;mU;rU;mA;rC;mA;rU;mG;rA;mU;rC;mC\$	71		0.5
Q-369	rG;rA;rG;rU;rC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG2p;rA2p;rA\$	mU;rU;mC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rU;mC\$	52		0
Q-370	rG;rA;rG;rU;rC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rU;mC\$	55		0
Q-371	rG;rA;rG;rU;rC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG2p;rA2p;rA2p	mU;rU;mC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rU;mC\$	40		0

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (mM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-372	rG;A;rG;rU;rC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG;rLdA;LdA\$	mU;rUmC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rUmC\$	40		0
Q-373	mG;mA;mG;mU;mC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG;rLdA;LdA	mU;rUmC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rUmC\$	53		0
Q-374	mG;mA;mG;mU;mC;rC;rU;rG;rC;rA;rU;rC;rA;rU;rU;rU;rG;rLdA;LdA\$	mU;rUmC;rA;mA;rA;mU;rG;mA;rU;mG;rC;mA;rG;mG;rA;mC;rUmC\$	39		0
Q-375	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA2p\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	12		0
Q-376	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rA2p;rA2p\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	15		8
Q-377	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rC;rLdA;LdA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	13		0
Q-378	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rC;rLdA;LdA\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	9		0
Q-379	mU;mC;mC;mG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rLdA;LdA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	13		1
Q-380	mU;mC;mC;mG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rLdA;LdA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	21		1
Q-381	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	5		0
Q-382	dTpac;dCpac;rC;rC;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	22		0
Q-383	dTpac;dCpac;rC;rC;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	8		1
Q-384	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	7		1
Q-385	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	9		1
Q-386	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA\$	mU;rUmG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	7		1
Q-387	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	15		0
Q-388	dTpac;dCpac;rC;rC;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	16		1
Q-389	dTpac;dCpac;rC;rC;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	49		0
Q-390	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	25		0
Q-391	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	49		0
Q-392	rU;rC;rC;rC;rG;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;dGpac;dGpac;rA\$	49		1
Q-393	rG;rC;rA;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rU;rG;rA;rA	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC;rC\$	93		10

ID	有义	反义	20nM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-394	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;dG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	121		10
Q-395	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	74		10
Q-396	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	83		10
Q-397	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;dG;dC\$	85		3
Q-398	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;dC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	83		16
Q-399	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	127		10
Q-400	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	151		10
Q-401	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	73		10
Q-402	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;dA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;dG;dC\$	27		10
Q-403	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	35		10
Q-404	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	15		10
Q-405	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	23		10
Q-406	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	21		10
Q-407	rG;C;C;rA;rG;rA;rU;rG;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;dG;dC\$	28		1
Q-408	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;dC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	39		1
Q-409	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	56		0.5
Q-410	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	51		10
Q-411	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	50		0
Q-412	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rU\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	109		3
Q-413	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;dC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	94		0.5
Q-414	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	118		0.5
Q-415	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	100		0
Q-416	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	73		0
Q-417	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;dG;dC\$	94		10
Q-418	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;dC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	122		8
Q-419	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;dT;C;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	76		10
Q-420	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;dT;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	106		10
Q-421	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rC\$	109		0
Q-422	dG;dC;dC;dA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;dA;dC;dT;dC;dC;dT\$	dA;dG;dG;dA;dG;rU;rU;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;dG;dC\$	134		16

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (mM)	在人粪血 清中的稳 定性
Q-423	enaT;C;rC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	30		0.5
Q-424	enaT;enaC;rC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	36		0.5
Q-425	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	45		0.5
Q-426	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ LdA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	6		0.5
Q-427	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ A;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	24		6
Q-428	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ A2p;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	11		6
Q-429	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ rA;rA\$	mU;rU;mG;rU;mC;rA;mU;rC;mU;rA;mC;rA;mA;rA;mC;rG;mG;rG;mA\$	31		6
Q-430	enaT;rC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	41		1
Q-431	enaT;enaC;rC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	35		1
Q-432	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ A\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	50		1
Q-433	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ LdA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	32		1
Q-434	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ A;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	49		0
Q-435	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ A2p;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	38		1
Q-436	enaT;enaC;enaC;rC;rG;rU;rU;rU;rG;rU;rA;rG;rA;rU;rG;rA;rC;rA;rA\$ rA;rA\$	rU;rU;rG;rU;rC;rA;rU;rC;rU;rA;rC;rA;rA;rA;rC;rG;enaG;enaG;enaA\$	58		1
Q-437	rG;LdC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rLdC;rLdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	45		
Q-438	rG;LdC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rLdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	13		
Q-439	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rLdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	8		
Q-440	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rLdC;rLdC;rU\$	mA;rG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;rU;mC;rU;mG;rG;mC\$	23		
Q-441	rC;rC;rU;rG;rA;rA;rG;rU;rG;rU;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rLdG;rA\$	mU;rC;mU;rG;mU;rU;mU;rG;mA;rC;mA;rC;mU;rU;rU;mC;rC;mA;rG;mG\$	8		
Q-442	rC;rC;rU;rG;rA;rA;rG;rU;rG;rU;rC;rA;rA;rA;rC;rA;rLdG;rA\$	mU;rC;mU;rG;mU;rU;mU;rG;mA;rC;mA;rC;mU;rU;rU;mC;rC;mA;rG;mG\$	23		
Q-443	rG;rG;rG;rC;rA;rA;rA;rG;rU;rC;rU;rC;rU;rC;rA;rLdA;rU\$	mA;rU;mA;rU;mG;rG;mA;rG;mA;rG;mC;rU;rU;rU;rU;mU;rG;mC;rC;mC\$	20		
Q-444	rG;rG;rG;rC;rA;rA;rA;rG;rU;rC;rU;rC;rU;rC;rA;rLdA;rU\$	mA;rU;mA;rU;mG;rG;mA;rG;mA;rG;mC;rU;rU;rU;rU;mU;rG;mC;rC;mC\$	41		
Q-445	rG;rA;rA;rG;rA;rU;rC;rU;rC;rG;rG;rA;rA;rU;rG;rLdA;rU\$	mA;rU;mC;rA;mU;rU;rU;mC;rC;mG;rA;rA;mG;rA;mU;rC;rU;rU;rC\$	10		

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-493	rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-494	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; dB; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-495	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-496	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-497	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-498	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; dB; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-499	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-500	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-501	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-502	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; dB; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-503	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-504	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-505	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-506	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; dB; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-507	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-508	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-525	IB;dB;dB;dB;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;dB	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-526	IB;dB;dB;dB;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;dB	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-527	IB;dB;dB;dB;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-528	IB;dB;dB;dB;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-529	5medG;rC;rC;rA;rG;lnaA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;lnaA;dB;dB	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-530	5medG;rC;rC;rA;rG;lnaA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;lnaA;dB;dB	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-531	IB;dB;dB;dB;lnaA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;lnaA;rC;rU;rC;r	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-532	IB;dB;dB;dB;lnaA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;lnaA;rC;rU;rC;r	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-533	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rA;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-534	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rA;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-535	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rG;mC;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-536	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rG;mC;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-537	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-538	IB;rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-539	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC;r	mA;mG;mG;rA;dB;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-540	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rU;rU;rC;LdC;r	mA;mG;mG;rA;mG;dB;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-541	rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;dB;rU;mG;rG;mC			
Q-542	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;dB;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-543	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-544	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-545	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG;rG;mC			
Q-546	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG;rG;mC			
Q-547	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;dB;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-548	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;dB;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-549	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;dB;rU;mG;rG;mC			
Q-550	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;dB;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-551	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-552	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-553	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG;rG;mC			
Q-554	rG;rC;rA;rG;rA;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG;rG;mC			
Q-555	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;dB;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-556	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rU;rC;rU;rC;LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;dB;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-557	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;dB;rU;mG; rG;mC			
Q-558	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;dB;mC;rU;mG ;rG;mC			
Q-559	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	rA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC			
Q-560	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	mA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG ;rG;mC			
Q-561	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG; rG;mC			
Q-562	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L dC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;m G;rG;mC			
Q-563	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;mG;rA;dB;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC			
Q-564	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;dB;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG ;rG;mC			
Q-565	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;dB;rU;mG; rG;mC			
Q-566	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;dB;mC;rU;mG ;rG;mC			
Q-567	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	rA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC			
Q-568	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;rG;mA;dB;mU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG ;rG;mC			
Q-569	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;mG; rG;mC			
Q-570	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;L LdC;rU	mA;mG;mG;rA;mG;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;mU;dB;mU;m G;rG;mC			
Q-571	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC ;rU	mA;mG;mG;rA;dB;rU;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC			
Q-572	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC ;rU	mA;mG;mG;rA;mG;dB;mU;rC;mC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG ;rG;mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-573	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-574	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-575	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-576	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; rG; mA; dB; mU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-577	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mU; rC; rA; mC; rA; mU; mU; dB; mU; mG; rG; mC			
Q-578	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; mU; dB; mU; mG; rG; mC			
Q-579	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; dB; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-580	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; dB; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-581	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-582	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-583	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-584	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; rG; mA; dB; mU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-585	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mU; rC; rA; mC; rA; mU; mU; dB; mU; mG; rG; mC			
Q-586	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	mA; mG; mG; rA; mG; rU; mU; rC; mC; rA; mC; rA; mU; mU; dB; mU; mG; rG; mC			
Q-587	IG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; dB; mC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-588	IG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; LdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; dB; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-589	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; dB; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-590	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; dB; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-591	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-592	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-593	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-594	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; dB; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-595	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; dB; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-596	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; dB; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-597	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; dB; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-598	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-599	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-600	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-601	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; dB; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-602	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; dB; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-603	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; dB; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-604	5medG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; dB; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-605	5medG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;dB;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-606	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;dB;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-607	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;dB;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-608	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-609	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-610	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-611	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-612	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-613	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-614	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-615	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-616	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-617	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-618	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-619	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			
Q-620	iB;rG;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rA;rA;rC;rU;rC;LdC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG;mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人粪血 清中的稳 定性
Q-621	IB; rG; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; dB; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-622	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; dB; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-623	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; dB; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-624	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; dB; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-625	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; dB; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-626	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; dB; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-627	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; dB; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-628	IB; rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rLdC; rLdC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; dB; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-629	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; rG; rG; rA; rG; rU; rC; rC; rA; rC; rA; rU; rC; rU; rG; rG; rC			
Q-630	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; dB; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-631	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; dB; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-632	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; dB; rU; mG; rG; mC			
Q-633	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; rA; mC; rA; mU; dB; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-634	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; dB; mC; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-635	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; dB; rC; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-636	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; dB; rA; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			
Q-637	rG; rC; rC; rA; rG; rA; rU; rG; rU; rG; rA; rA; rC; rU; rC; rC; rU	rA; mG; rG; mA; rG; mU; rU; mC; rC; dB; mC; rA; mU; rU; mC; rU; mG; rG; mC			

ID	有义	反义	20mM 下 的活性 (%对照)	IC50 (nM)	在人类血 清中的稳 定性
Q-638	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;dB;rA;mU;rU;mC;rU;mG;rG ;mC			
Q-639	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;dB;mU;rU;mC;rU;mG;r G;mC			
Q-640	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;mG;rG;mA;rG;mU;rU;mC;rC;rA;mC;rA;dB;rU;mC;rU;mG;rG ;mC			
Q-641	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			
Q-642	rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			
Q-643	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			
Q-644	5medG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			
Q-645	iB;rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			
Q-646	iB;rG;rC;rC;rA;rG;rA;rU;rG;rU;rG;rG;rA;rA;rC;rU;rC;rC;rU	rA;rG;rG;rA;rG;rU;rU;rC;rC;rA;rC;rA;rU;rU;rC;rU;rG;rG;rC			

图 23