

说明书

发明名称: 抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途

技术领域

[0001] 本公开涉及药物领域，特别涉及抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途。

背景技术

[0002] 补体系统是机体固有免疫的重要组成部分，由多达50多种可溶性蛋白和膜结合蛋白组成，在机体抵御外源物、细胞裂解、炎症反应、免疫复合物的溶解、清除凋亡细胞以及增强体液免疫反应等生命活动中起着重要的作用。

[0003] 补体激活经由三种主要途径发生：经典途径、旁路途径和甘露糖结合凝集素(MBL)途径。

[0004] 由于补体系统在机体防御异源物、清除体内免疫复合物、参与获得性免疫等方面起着重要作用，补体系统的异常与肾脏疾病、自身免疫系统疾病等多种疾病密切相关。例如，非典型性溶血性尿毒症(aHUS)的特征为微血管病变溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰。50%以上的aHUS病例与补体调节因子如Factor H、Factor I、MCP、C4BP、Factor B和C3存在突变或多态性以及产生Factor H自身抗体有关。这些突变或多态性通常以杂合子的形式出现，并影响这些蛋白的分泌和功能。还有膜增生性Ⅱ型肾小球肾炎(MPGN)，MPGN是一类严重的肾脏疾病，典型特征为电镜下可见的电子密度沉积并伴有肾小球基底膜和系膜细胞增生。Factor H或C3缺失的人群易患此类疾病，此外机体产生针对替代途径中C3转化酶的自身抗体(也叫肾炎因子C3NeF)也与MPGN有关。肾小球肾炎是由于肾脏血管中免疫复合物引起补体过度激活而造成肾脏损伤的疾病。C3及其调节蛋白Factor I和Factor H与肾小球肾炎的发生发展密切相关。Factor I和Factor H的缺失会导致C3调节的紊乱。此外，C1q敲除的小鼠可产生自身抗体，不能有效的清除凋亡细胞，易患免疫复合物引起的肾小球肾炎。

- [0005] 在补体的经典途径、凝集素途径以及替代途径中，目前正在开发的靶点包括C1(C1q, C1r, C1s)、MASP、C2、C3、C5和C6等。针对补体系统的重要蛋白C3，多家公司都正在开发多肽类药物(如AMY-101, APL-1)或重组酶(CB2782)用于PNH慢性阻塞性肺疾病、COPD、AMD等疾病的治疗。但目前针对补体系统的重要蛋白C3，开发治疗肾脏疾病的药物很少。
- [0006] 因此，提供一种双链寡核苷酸抑制C3基因的表达对于改善有肾组织C3沉积患者的病程、缓解、预防和/或治疗由C3基因介导的疾病或病症具有重要意义。
- [0007] 发明内容
- [0008] 有鉴于此，本公开提供抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途。
- [0009] 为了实现上述发明目的，本公开提供以下技术方案：
- [0010] 在本公开的第一方面，本公开提供抑制C3基因表达的双链寡核苷酸，所述双链寡核苷酸包括正义链和反义链；
- [0011] 按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链的第2~19位核苷酸包含与C3 RNA转录物的互补区域，其中，所述互补区域包含SEQ ID No.213~424任一条序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列；
- [0012] 所述正义链包含至少17个核苷酸，且所述正义链和所述反义链互补或基本互补形成双链体区；所述基本互补是指所述正义链和所述反义链在所述双链体区的错配不超过3个核苷酸。
- [0013] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.213~424中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列。
- [0014] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.213~424中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列。
- [0015] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链选自或包含SEQ ID No.213~424任一条核苷酸序列。

- [0016] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID NO.1 ~ 212任一条核苷酸序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1、2或3个核苷酸差异的核苷酸序列。
- [0017] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID NO.1 ~ 212任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列。
- [0018] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID NO.1 ~ 212任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列。
- [0019] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链选自或包含SEQ ID NO.1 ~ 212任一条核苷酸序列。
- [0020] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链选自或包含SEQ ID No.213 ~ 424任一条核苷酸序列，且所述正义链选自或包含SEQ ID NO.1 ~ 212任一条核苷酸序列。
- [0021] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID NO.241、242、285、357或403中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；
- [0022] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链包含SEQ ID NO.241、242、285、357和403中任一条核苷酸序列。
- [0023] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID NO.29、30、73、145和191中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；
- [0024] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID NO.29、30、73、145和191中任一条核苷酸序列。
- [0025] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链包含SEQ ID NO.241、242、285、357和403中任一条核苷酸序列，且所述正义链包含SEQ ID NO.29、30、73、145和191中任一条核苷酸序列。
- [0026] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包含下列中的一组或多组：
- [0027] 具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

- [0028] 具有如SEQ ID NO.242所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.30所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；
- [0029] 具有如SEQ ID NO.285所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.73所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；
- [0030] 具有如SEQ ID NO.357所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.145所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；
- [0031] 具有如SEQ ID NO.403所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.191所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链。
- [0032] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包含下列中的一组或多组：
- [0033] 具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列的正义链；
- [0034] 具有如SEQ ID NO.242所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.30所示核苷酸序列的正义链；
- [0035] 具有如SEQ ID NO.285所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.73所示核苷酸序列的正义链；
- [0036] 具有如SEQ ID NO.357所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.145所示核苷酸序列的正义链；
- [0037] 具有如SEQ ID NO.403所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.191所示核苷酸序列的正义链；
- [0038] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包含：
- [0039] 具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链。

- [0040] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包含：
- [0041] 具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列的正义链。
- [0042] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自经修饰或未修饰的核苷酸。
- [0043] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的基本上所有核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸。其中，“基本上所有核苷酸选自经修饰的核苷酸”是指该双链寡核苷酸中的核苷酸大部分但不是全部经修饰的核苷酸，并且可以包含不多于5、4、3、2或1个未修饰的核苷酸。
- [0044] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的所有核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸。
- [0045] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：
- [0046] 2'-卤代修饰的核苷酸、2'-脱氧修饰的核苷酸、2'-O-任选取代的C₁₋₆烷基修饰的核苷酸、2'-O-(CH₂)_n-O-R₁修饰的核苷酸、2'-氨基修饰的核苷酸、脱碱基核苷酸或者类核苷酸；所述类核苷酸选自肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)、吗啉(Morpholino, MNA)、桥核酸(bridged nucleic acid, BNA)、锁核酸(locked nucleic acid, LNA)、乙二醇核酸/甘油核酸(glycol nucleic acid, GNA)、苏阿糖核酸(threose nucleic acid, TNA)或非锁定核酸(unlocked nucleic acid, UNA)中的一种或多种；
- [0047] 其中，n选自1或2，R₁选自任选取代的C₁₋₆烷基或任选取代的C₁₋₆烷氧基；若R₁含有取代基，所述取代基选自卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基或氨基。
- [0048] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或反义链中的每个核苷酸独立地选自经修饰或未修饰的核苷酸。
- [0049] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链和/或反义链中的所有核苷酸基本上选自经修饰的核苷酸。其中，“基本上所有核苷酸选自经修饰的核苷酸”是指该条链中的核苷酸大部分但不是全部经修饰的核苷酸，并且可以包含不多于5、4、3、2或1个未修饰的核苷酸。

[0050] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或所述反义链中的所有核苷酸都选自经修饰的核苷酸。

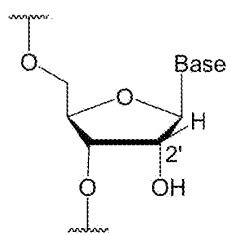
[0051] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或所述反义链中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：

[0052] 2'-卤代修饰的核苷酸、2'-脱氧修饰的核苷酸、2'-O-任选取代的C1-6烷基修饰的核苷酸、2'-O-(CH₂)_n-O-R₁修饰的核苷酸、2'-氨基修饰的核苷酸、脱碱基核苷酸、或者类核苷酸；所述类核苷酸选自肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)、吗啉(Morpholino, MNA)、桥核酸(bridged nucleic acid, BNA)、锁核酸(locked nucleic acid, LNA)、乙二醇核酸/甘油核酸(glycol nucleic acid, GNA)、苏阿糖核酸(threose nucleic acid, TNA)或非锁定核酸(unlocked nucleic acid, UNA)中的一种或多种；

[0053] 其中，所述n选自1或2；

[0054] 所述R₁选自任选取代的C₁₋₆烷基或任选取代的C₁₋₆烷氧基；若R₁含有取代基，所述取代基选自卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基或氨基。

[0055] 其中，核苷酸的结构式为：



Base代表核苷碱基，每个核苷

酸上的核苷碱基独立地选自尿嘧啶U、胸腺嘧啶T、胞嘧啶C、腺嘌呤A或鸟嘌呤G。

[0056] 在本公开中，2'-卤代修饰的核苷酸是指核苷酸的核糖基2'位羟基被卤原子取代，例如2'-氟代修饰的核苷酸。

[0057] 在本公开的一些具体实施方案中，所述2'-卤代修饰的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸。

[0058] 在本公开中，2'-脱氧修饰的核苷酸是指核苷酸的核糖基2'位羟基被氢原子取代。

- [0059] 在本公开中， $2'\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 修饰的核苷酸是指核苷酸的核糖基2'位羟基上的氢原子被 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 取代。其中，在n选自1时，所述 $2'\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 修饰的核苷酸选自 $2'\text{-O}$ -乙氧基甲基修饰的核苷酸或 $2'\text{-O}$ -2,2,2-三氟乙氧基甲基修饰的核苷酸。在n选自2时，所述 $2'\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 修饰的核苷酸选自 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸(又称 $2'\text{-O-moe}$ 修饰的核苷酸)。
- [0060] 在本公开的一些可选实施方案中， $2'\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 修饰的核苷酸选自 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸、 $2'\text{-O}$ -乙氧基甲基修饰的核苷酸或 $2'\text{-O}$ -2,2,2-三氟乙氧基甲基修饰的核苷酸。
- [0061] 在本公开的一些可选实施方案中， $2'\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_1$ 修饰的核苷酸选自 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0062] 其中，本文所用的“任选取代的”用于定义变量，该变量可以是未取代的，也可以是经取代的。
- [0063] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链和/或所述反义链中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：
- [0064] $2'\text{-O}$ -甲基修饰的核苷酸、 $2'$ -氟代修饰的核苷酸、 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸或 $2'$ -脱氧修饰的核苷酸。
- [0065] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或所述反义链中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：
- [0066] $2'\text{-O}$ -甲基修饰的核苷酸、 $2'$ -氟代修饰的核苷酸或 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0067] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或反义链中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：
- [0068] $2'\text{-O}$ -甲基修饰的核苷酸、 $2'$ -氟代修饰的核苷酸或 $2'$ -脱氧修饰的核苷酸。
- [0069] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸至少含有一个 $2'\text{-O}$ -甲氧基乙基修饰的核苷酸。。
- [0070] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链的长度选自18~21个核苷酸，所述反义链的长度选自19~23个核苷酸。

- [0071] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链长为17-21个核苷酸，所述反义链长为19-23个核苷酸。
- [0072] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链长度选自19个核苷酸，所述反义链长度选自21个核苷酸。
- [0073] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链至少含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；所述正义链至多含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0074] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链不含有2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，所述反义链含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。其中，所述正义链中的每个核苷酸独立地选自2'-氟代修饰的核苷酸或2'-O-甲基修饰的核苷酸；所述反义链中的每个核苷酸独立的选自2'-氟代修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，且所述反义链含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0075] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，所述反义链含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。其中，所述正义链中的每个核苷酸独立地选自2'-氟代修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；所述反义链中的每个核苷酸独立的选自2'-氟代修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0076] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0077] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、12、13、18位中至多两个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0078] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、1

2、13、18位中至多一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0079] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、12、13、18位中至多一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0080] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链的修饰选自下列(SS-1)~(SS-5)之一：

[0081] (SS-1)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0082] (SS-2)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0083] (SS-3)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0084] (SS-4)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0085] (SS-5)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0086] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9~12、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。

- [0087] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9~12、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第2、6、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0088] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0089] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中的至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0090] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位或第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0091] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链的修饰选自下列(AS-1)~(AS-8)之一：
- [0092] (AS-1)按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0093] (AS-2)按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0094] (AS-3)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0095] (AS-4)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0096] (AS-5)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0097] (AS-6)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0098] (AS-7)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0099] (AS-8)按照5'末端到3'末端的方向,所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14和16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0100] 在本公开的一些具体实施方案中,按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中的至少三个核苷酸为2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸;
- [0101] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9~12、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。
- [0102] 在本公开的一些具体实施方案中,按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中的至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位

置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；

[0103] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9~12、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第2、6、14和16位的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。

[0104] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中的至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、12、13、18位中至多两个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0105] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9~12、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第2、6、14和16位的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0106] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、12、13、18位中至多一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0107] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0108] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的所述正义链和所述反义链的修饰选自下列(ds-1)~(ds-8)之一：

[0109] (ds-1)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0110] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0111] (ds-2)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0112] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0113] (ds-3)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0114] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0115] (ds-4)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0116] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0117] (ds-5)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0118] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0119] (ds-6)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0120] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0121] (ds-7)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0122] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0123] (ds-8)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0124] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;(ds-9)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0125] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0126] (ds-10)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;

- [0127] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0128] (ds-11)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0129] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0130] (ds-12)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0131] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0132] (ds-13)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0133] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0134] (ds-14)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0135] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0136] (ds-15)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0137] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0138] (ds-16)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0139] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0140] (ds-17)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0141] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0142] (ds-18)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0143] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0144] (ds-19)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;

- [0145] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0146] (ds-20)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第12位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0147] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0148] (ds-21)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0149] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0150] (ds-22)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0151] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0152] (ds-23)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0153] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0154] (ds-24)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0155] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0156] (ds-25)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0157] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0158] (ds-26)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第13位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0159] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0160] (ds-27)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0161] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0162] (ds-28)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;

- [0163] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0164] (ds-29)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0165] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0166] (ds-30)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0167] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0168] (ds-31)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0169] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0170] (ds-32)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第18位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0171] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'

末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7～10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0172] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9～12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0173] 在本公开的一些具体实施方案中，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7～10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0174] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9～12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位或第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。

[0175] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的所述正义链和所述反义链的修饰选自下列(ds-1)～(ds-8)之一：

[0176] (ds-1)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7～10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0177] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0178] (ds-2)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7～10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

[0179] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

- [0180] (ds-3)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0181] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0182] (ds-4)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0183] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0184] (ds-5)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0185] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0186] (ds-6)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0187] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;
- [0188] (ds-7)按照5'末端到3'末端的方向,所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸,其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸;

- [0189] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0190] (ds-8)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
- [0191] 所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸。
- [0192] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链和/或所述反义链独立地包含一个或多个硫代磷酸酯核苷酸间键。
- [0193] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链包括位于5'末端的两个连续硫代磷酸酯核苷酸间键。
- [0194] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链包括位于5'端的两个连续硫代磷酸酯核苷酸间键和位于3'端的两个连续硫代磷酸酯核苷酸间键。
- [0195] 本公开的一些具体实施方案中，所述正义链包括位于5'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键；所述反义链包括位于5'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键和位于3'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键。
- [0196] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链或所述反义链包含具有至少1个核苷酸的3'突出端。
- [0197] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含具有至少1个核苷酸的3'突出端。
- [0198] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含具有2个核苷酸的3'突出端。
- [0199] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸都独立地选自经修饰的核苷酸；
- [0200] 其中，所述正义链选自SEQ ID No.887~907中任一条核苷酸序列；和/或所述反义链选自SEQ ID No.908~943中任一条核苷酸序列；
- [0201] 所述正义链：按照5'末端到3'末端方向，

- [0202] SEQ ID No.887: CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm
m
- [0203] SEQ ID No.888: CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUm
mUm
- [0204] SEQ ID No.889: CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmA(moe)AmUmAmUmAmUm
mUm
- [0205] SEQ ID No.890: CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmA(moe)UmAmUmAmUm
mUm
- [0206] SEQ ID No.891: CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmT(mo
e)Um
- [0207] SEQ ID No.892: CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmU
m
- [0208] SEQ ID No.893: CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmA
mUm
- [0209] SEQ ID No.894: CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmT(moe)AmCmUmAmCmA
mUm
- [0210] SEQ ID No.895: CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmA(moe)CmUmAmCmA
mUm
- [0211] SEQ ID No.896: CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmA(mo
e)Um
- [0212] SEQ ID No.897: GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmA
m
- [0213] SEQ ID No.898: GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmA
mAm
- [0214] SEQ ID No.899: GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmC(moe)AmUmAmCmAmA
mAm
- [0215] SEQ ID No.900: GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmA(moe)UmAmCmAmA
mAm

- [0216] SEQ ID No.901: GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmA(moe)Am
- [0217] SEQ ID No.902: CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm
- [0218] SEQ ID No.903: CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm
- [0219] SEQ ID No.904: CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmT(moe)AmAmUmAmAmAmUm
- [0220] SEQ ID No.905: CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmA(moe)AmUmAmAmAmUm
- [0221] SEQ ID No.906: CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmA(moe)Um
- [0222] SEQ ID No.907: AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAmCmAmUmCmUmAmUmAmUm
- [0223] 所述反义链: 按照5'末端到3'末端方向,
- [0224] SEQ ID No.908: AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm
- [0225] SEQ ID No.909: AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm
- [0226] SEQ ID No.910: AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm
- [0227] SEQ ID No.911: AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfUmGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm
- [0228] SEQ ID No.912: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm
- [0229] SEQ ID No.913: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm

- [0230] SEQ ID No.914: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm
- [0231] SEQ ID No.915: AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAfAmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm
- [0232] SEQ ID No.916: UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm
- [0233] SEQ ID No.917: UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm
- [0234] SEQ ID No.918: UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGfCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm
- [0235] SEQ ID No.919: UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm
- [0236] SEQ ID No.920: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm
- [0237] SEQ ID No.921: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm
- [0238] SEQ ID No.922: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGfGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm
- [0239] SEQ ID No.923: AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm
- [0240] SEQ ID No.924: AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAmUfGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm
- [0241] SEQ ID No.925: AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAmAfUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm
- [0242] SEQ ID No.926: AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAmGfGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm
- [0243] SEQ ID No.927: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmUfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm

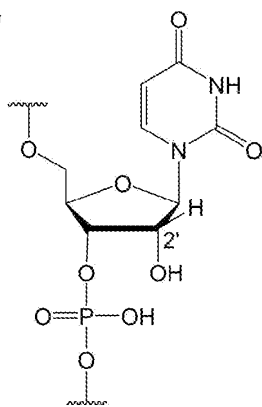
- [0244] SEQ ID No.928: UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmUfAmGfAmAflUmUmU
msCmsUm
- [0245] SEQ ID No.929: UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmUmAmGfA(moe)AflUmU
mUmsCmsUm
- [0246] SEQ ID No.930: UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmUfAmGfA(moe)AflUmU
mUmsCmsUm
- [0247] SEQ ID No.931: AmsAfsUmAmUmAflUmUmCfAmUmGmAmGfCmUfUmCmG
msUmsAm
- [0248] SEQ ID No.932: AmsAfsUmAmUmAflUmUmCmAmUmGfAmGfCmUfUmCmG
msUmsAm
- [0249] SEQ ID No.933: AmsAfsUmAmUmAflUmUmCmAmUmGfAmGfC(moe)UfUmC
mGmsUmsAm
- [0250] SEQ ID No.934: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGmUmGfAmGfUmUmG
msAmsUm
- [0251] SEQ ID No.935: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGfUmGfAmGfUmUmG
msAmsUm
- [0252] SEQ ID No.936: AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGfUmGfA(moe)GfUmU
mGmsAmsUm
- [0253] SEQ ID No.937: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmUmUmUfCmUfCmUmG
msUmsAm
- [0254] SEQ ID No.938: AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmUfUmUfCmUfCmUmG
msUmsAm
- [0255] SEQ ID No.939: UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmUmAmGfAmAflUmUmU
msCmsUm
- [0256] SEQ ID No.940: UmsUfsUmGmUmAflUmGmAfAmGmCmAmAflUmUfCmUmC
msCmsUm
- [0257] SEQ ID No.941: UmsUfsUmGmUmAflUmGmAmAmGmCfAmAflUmUfCmUmC
msCmsUm

[0258] SEQ ID No.942: UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCmAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm

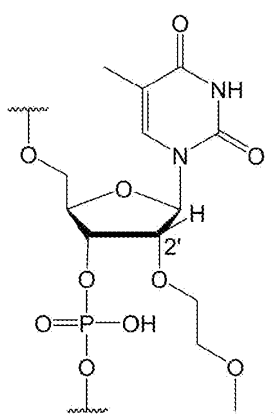
[0259] SEQ ID No.943: UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm

[0260] 其中，C代表胞苷-3'-磷酸酯，G代表鸟苷-3'-磷酸酯，U代表尿苷-3'-磷酸酯，A代表腺苷-3'-磷酸酯，T代表胸苷-3'-磷酸酯；m表示该字母m左侧相邻的一个核苷酸为2'-O-甲基修饰的核苷酸；f表示该字母f的左侧相邻的一个核苷酸为2'-氟代修饰的核苷酸；(moe)表示该组合标识(moe)左侧相邻的一个核苷酸为2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；s表示前后两个核苷酸由硫代磷酸二酯键连接。

[0261] 其中，U的结构式为



T(moe)的结构式为



在本文中，T(moe)看作对U的修饰。

[0262] 特别指出：在本公开的上下文中，由于所有核苷酸均有修饰的序列无法正常通过检验并导致无法生成序列表，因此本公开中所有涉及修饰的序列均无法通过序列表呈现，所有序列以说明书中记载的为准。

[0263] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2246	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2247	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2248	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2249	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm A(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2250	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2251	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2252	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2253	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm A(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2254	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2255	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911

RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912
RX00 2257	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAf UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2259	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2260	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm T(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2261	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2262	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2263	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2264	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm T(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2265	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2266	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2267	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.916
RX00 2268	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2269	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGfC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.918
RX00 2270	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2271	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm C(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2272	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2273	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2274	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2275	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm C(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2276	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2277	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00 2279	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2280	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2281	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUf GmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2282	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm T(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2283	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2284	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2285	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUf GmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2286	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm T(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2287	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm	SEQ ID	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf	SEQ ID

2288	UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	No.906	GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	No.923
RX00 2289	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2290	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2291	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAm UfGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.924
RX00 2292	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAm UfGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.924
RX00 2293	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAf UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2294	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAm AfUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.925
RX00 2295	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGfG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2296	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAm GfGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.926
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0264] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链选自SEQ ID No.887、892、89

7、902和907中的任一条核苷酸序列；和/或

[0265] 所述反义链选自SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中的任一条核苷酸序列。

[0266] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912

RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAf UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfA(moe)AfUmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0267] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAf UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914

[0268] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸选自siRNA。

[0269] 在本公开的第二方面，本公开提供抑制C3基因表达的双链寡核苷酸，所述双链寡核苷酸包括正义链和反义链，且所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸；

- [0270] 其中，所述反义链的第2~19位包含SEQ ID No.908~943任一条序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；
- [0271] 所述正义链包含至少17个核苷酸，且所述正义链和所述反义链互补或基本互补形成双链体区；所述基本互补是指所述正义链和所述反义链在所述双链体区的错配不超过3个核苷酸。
- [0272] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0273] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0274] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条核苷酸序列。
- [0275] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887~907任一条序列中至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0276] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0277] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0278] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条核苷酸序列。
- [0279] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条核苷酸序列，且所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条核苷酸序列。
- [0280] 在本公开的一些可选实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：
- [0281] 具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0282] 具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0283] 具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0284] 具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0285] 具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.889所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0286] 具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0287] 具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0288] 具有如SEQ IDNo.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0289] 具有如SEQ IDNo.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.889所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0290] 具有如SEQ IDNo.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0291] 具有如SEQ IDNo.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0292] 具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0293] 具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0294] 具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，；和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0295] 具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.893所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0296] 具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.894所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0297] 具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0298] 具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0299] 具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.893所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0300] 具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.894所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0301] 具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0302] 有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0303] 具有如SEQ ID No.916所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0304] 具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0305] 具有如SEQ ID No.918所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0306] 具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.898所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0307] 具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.899所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0308] 具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.900所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0309] 具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.901所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0310] 具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，；和具有如SEQ ID No.898所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0311] 具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链；和具有如SEQ IDNo.899所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0312] 具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.900所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0313] 具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.901所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0314] 具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0315] 具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0316] 具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0317] 具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.903所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0318] 具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.904所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0319] 具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0320] 具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0321] 具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.903所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0322] 具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.904所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0323] 具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0324] 具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0325] 具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0326] 具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0327] 具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0328] 具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0329] 具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0330] 具有如SEQ ID No.925所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0331] 具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0332] 具有如SEQ ID No.926所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0333] 具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0334] 具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0335] 具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0336] 具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0337] 具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0338] 具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0339] 具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和 具有如SEQ IDNo.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0340] 具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0341] 具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0342] 具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0343] 具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0344] 具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0345] 具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0346] 具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0347] 具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0348] 具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0349] 具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链。
- [0350] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 908
RX00 2246	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 909
RX00 2247	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 910
RX00 2248	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 909
RX00 2249	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mA(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 889	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 909
RX00 2250	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 909
RX00 2251	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No. 891	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 909
RX00 2252	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 888	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfUm GmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 911
RX00 2253	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mA(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 889	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfUm GmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 911
RX00 2254	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfUm GmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 911
RX00 2255	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mA(moe)UmAmUmAmUmT(moe)Um	SEQ ID No. 891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfUm GmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 911
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 912
RX00 2257	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 913
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 914
RX00 2259	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 893	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 913

RX00 2260	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mT(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 894	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 913
RX00 2261	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 913
RX00 2262	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No. 896	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 913
RX00 2263	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 893	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAfA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 915
RX00 2264	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mT(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 894	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAfA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 915
RX00 2265	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 895	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAfA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 915
RX00 2266	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No. 896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAfA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 915
RX00 2267	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 916
RX00 2268	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 917
RX00 2269	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGfCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 918
RX00 2270	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 898	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 917
RX00 2271	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mC(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 899	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 917
RX00 2272	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 900	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 917
RX00 2273	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmA(moe)Am	SEQ ID No. 901	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCm AmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 917
RX00 2274	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 898	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 919
RX00 2275	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mC(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 899	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 919
RX00 2276	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 900	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 919
RX00 2277	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 901	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 919
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 920
RX00 2279	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 921
RX00 2280	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 922
RX00 2281	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 903	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 921
RX00 2282	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mT(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 904	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 921
RX00 2283	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 921
RX00 2284	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No. 906	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 921
RX00 2285	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 903	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 923
RX00 2286	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mT(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 904	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 923
RX00 2287	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 905	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 923
RX00 2288	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No. 906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 923
RX00 2289	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 910
RX00 2290	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfGm AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 910
RX00 2291	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfG mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 924
RX00	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG	SEQ ID	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfG	SEQ ID

2292	mAmAmUmAmUmAmT(moe)Um	No. 891	GmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	No. 924
RX00 2293	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 914
RX00 2294	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No. 896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAmA fUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 925
RX00 2295	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGfGm UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 922
RX00 2296	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No. 906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAmG fGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 926
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmU fUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No. 907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmU fAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No. 928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No. 907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmU fAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No. 929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No. 907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmU fAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No. 930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmGm AmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUmGf AmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No. 887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUmGf AmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGm UmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGf UmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGf UmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No. 936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmU mUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No. 892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmU fUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No. 938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No. 907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmU mAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No. 939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCm AmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCf AmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCm AmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No. 897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCf AmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 943

- [0351] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0352] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0353] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条核苷酸序列。

- [0354] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0355] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0356] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条核苷酸序列。
- [0357] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927~943中任一条核苷酸序列，且所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条核苷酸序列。
- [0358] 在本公开的一些可选实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：
- [0359] 具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0360] 具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链；和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0361] 具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0362] 具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0363] 具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

- [0364] 具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0365] 具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0366] 具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0367] 具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0368] 具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0369] 具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0370] 具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0371] 具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0372] 具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

- [0373] 具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0374] 具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0375] 具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0376] 具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0377] 具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；
- [0378] 具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链
- [0379] 具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ IDNo.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链。
- [0380] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAf UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUf AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0381] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。

[0382] 在本公开的一些可选实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。

[0383] 在本公开的一些具体实施方案中，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的核苷酸序列。

[0384] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.892所示且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。

- [0385] 在本公开的一些可选实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.892所示且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列。
- [0386] 在本公开的一些具体实施方案中，所述正义链包含SEQ ID No.892所示的核苷酸序列。
- [0387] 在本公开的一些可选实施方案中，所述双链寡核苷酸包括：
- [0388] 具有SEQ ID No.914所示的核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有SEQ ID No.892所示的核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链。
- [0389] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸包括：
- [0390] 具有SEQ ID No.914所示核苷酸序列的反义链，和具有SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链。
- [0391] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸选自siRNA。
- [0392] 在本公开的第三方面，本公开提供了缀合物，所述缀合物包括第一方面和/或第二方面所述的双链寡核苷酸、以及一个或多个基因递送载体。
- [0393] 在本公开的一些可选实施方案中，所述基因递送载体选自脂质、纳米颗粒、聚合物和配体。
- [0394] 在本公开的一些可选实施方案中，所述脂质包括胆固醇或胆固醇衍生物；所述聚合物包括两亲性聚合物或膜活性聚合物；所述配体选自能够与细胞表面受体结合的配体。
- [0395] 在本公开的一些具体实施方案中，所述基因递送载体选自能够与细胞表面受体结合的配体。
- [0396] 在本公开的一些具体实施方案中，所述配体特异性靶向肝组织。
- [0397] 在本公开的一些具体实施方案中，所述配体选自去唾液酸糖蛋白受体配体(ASGPR配体)。所述ASGPR配体和ASGPR的结合能够促进缀合物特异性靶向至肝细胞并将缀合物内吞至肝细胞中。
- [0398] 在本公开的一些具体实施方案中，所述ASGPR配体包含半乳糖或其衍生物。

- [0399] 在本公开的一些可选实施方案中，所述半乳糖或其衍生物包括但不限于半乳糖、半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、N-丙酰基半乳糖胺、N-正丁酰基半乳糖胺或N-异丁酰基半乳糖胺。
- [0400] 在本公开的一些可选实施方案中，所述半乳糖或其衍生物选自N-乙酰基半乳糖胺(N-Acetyl Galactosamine, GalNAc)。
- [0401] 在本公开的一些具体实施方案中，所述ASGPR配体包含N-乙酰基半乳糖胺。
- [0402] 在本公开的一些可选实施方案中，所述配体缀合到所述正义链3'末端、所述正义链5'末端、所述反义链3'末端和/或所述反义链5'末端。
- [0403] 在本公开的一些具体实施方案中，所述配体的个数选自一个，一个所述配体缀合到所述正义链3'末端。
- [0404] 在本公开的一些具体实施方案中，所述双链寡核苷酸选自siRNA。所述缀合物选自siRNA缀合物。
- [0405] 在本公开的一些可选实施方案中，所述缀合物包含如式(101)所示的结构：
- $$\begin{array}{c} (\text{R}_{\text{ligand}})_m \text{---Nu} \\ (101) \end{array}$$
- [0406] 其中，Nu代表所述双链寡核苷酸；
- [0407] 每个所述 R_{ligand} 独立地选自ASGPR配体；
- [0408] 所述m选自1、2、3或4。
- [0409] 在本公开的一些可选实施方案中，当m选自1时，一个 R_{ligand} 缀合到所述正义链3'末端，或一个 R_{ligand} 缀合到所述正义链5'末端，或一个 R_{ligand} 缀合到所述反义链3'末端，或一个 R_{ligand} 缀合到所述反义链5'末端；
- [0410] 当m选自2时，两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端和所述正义链5'末端；或两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端和所述反义链3'末端；或两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端和所述反义链5'末端；或两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链5'末端和所述反义链3'末端；或两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链5'末端和所述反义链5'末端；或两个 R_{ligand} 分别缀合到所述反义链3'末端和所述反义链5'末端；
- [0411] 当m选自3时，三个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端、所述正义链5'末端和所述反义链3'末端；或三个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端、所述正义链5'末端

和所述反义链5'末端；或三个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端、所述反义链3'末端和所述反义链5'末端；或三个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链5'末端、所述反义链3'末端和所述反义链5'末端；

[0412] 当 m 选自4时，四个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'末端、所述正义链5'末端、所述反义链3'末端和所述反义链5'末端。

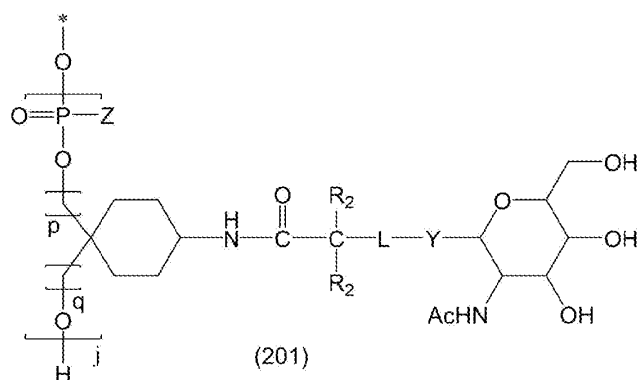
[0413] 在本公开的一些具体实施方案中， m 选自1。

[0414] 在本公开的一些具体实施方案中， m 选自1，一个 R_{ligand} 缀合到所述正义链3'端。

[0415] 在本公开的一些可选实施方案中， m 选自2。

[0416] 在本公开的一些可选实施方案中， m 选自2，两个 R_{ligand} 分别缀合到所述正义链3'端和5'端。

[0417] 在本公开的一些可选实施方案中，每个所述 R_{ligand} 独立地选自如式(201)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



[0418] 其中，*代表所述配体在所述正义链或所述反义链上的缀合位点；

[0419] 所述 j 选自1、2、3或4；

[0420] 每个所述 Z 独立地选自羟基或巯基；

[0421] 每个所述 p 独立地选自1、2或3；

[0422] 每个所述 q 独立地选自1、2或3；

[0423] 每个 R_2 独立地选自H、任选取代的C₁₋₆烷基或任选取代的C₁₋₆烷氧基；

[0424] 每个所述L独立地选自任选取代的C₂₋₂₀亚烷基或 $\text{---R}_{La}\text{---}\left[\text{N}\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---R}_{Lb}\right]_k\text{---}$ R_{La}和R_{Lb}

独立地选自任选取代的C₁₋₁₀亚烷基, k选自1、2、3、4或5;

[0425] 每个Y独立地选自O、S、NH。

[0426] 在本公开的一些可选实施方案中, 所述m选自1、2或3。

[0427] 在本公开的一些具体实施方案中, 所述m选自3。

[0428] 在本公开的一些具体实施方案中, 所述Z选自羟基。

[0429] 在本公开的一些具体实施方案中, 所述p选自1。

[0430] 在本公开的一些具体实施方案中, 所述q选自1。

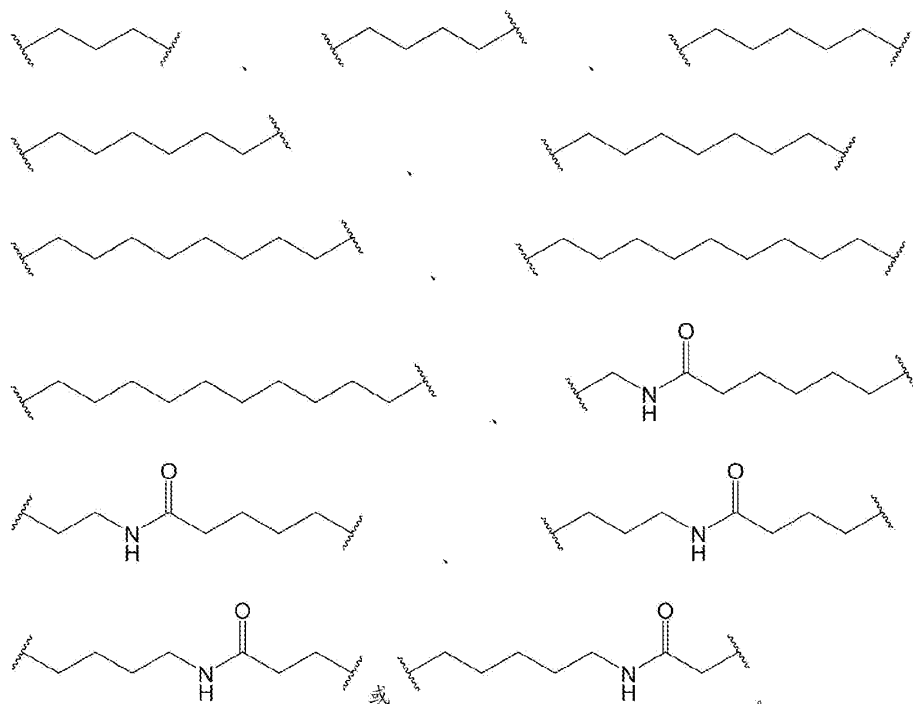
[0431] 在本公开的一些具体实施方案中, 每个R₂都选自H。

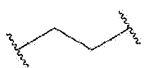
[0432] 在本公开的一些可选实施方案中, 每个所述L独立地选自任选取代C₂₋₁₀亚烷基或 $\text{---R}_{La}\text{---}\left[\text{N}\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---R}_{Lb}\right]_k\text{---}$ 其中, R_{La}和R_{Lb}独立地选自任选取代的C₁₋₁₀亚烷基, k

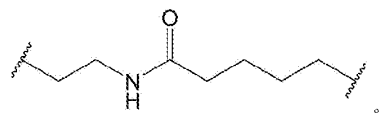
选自1、2或3。

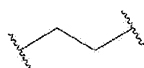
[0433] 在本公开的一些具体实施方案中, k选自1。

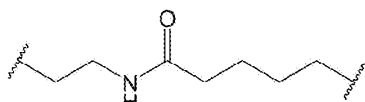
[0434] 在本公开的一些可选实施方案中, 每个L独立地选自 



[0435] 在本公开的一些可选实施方案中，每个L独立地选自  或

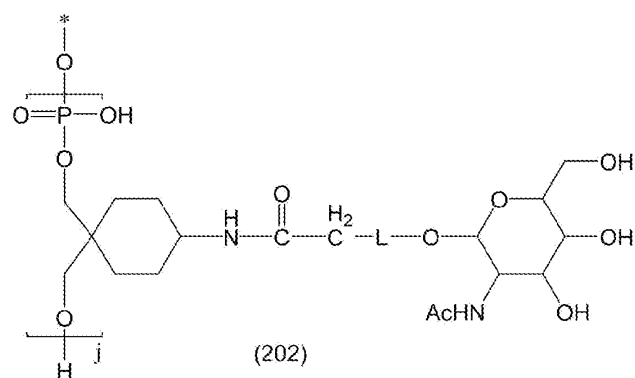


[0436] 在本公开的一些具体实施方案中，L选自 .

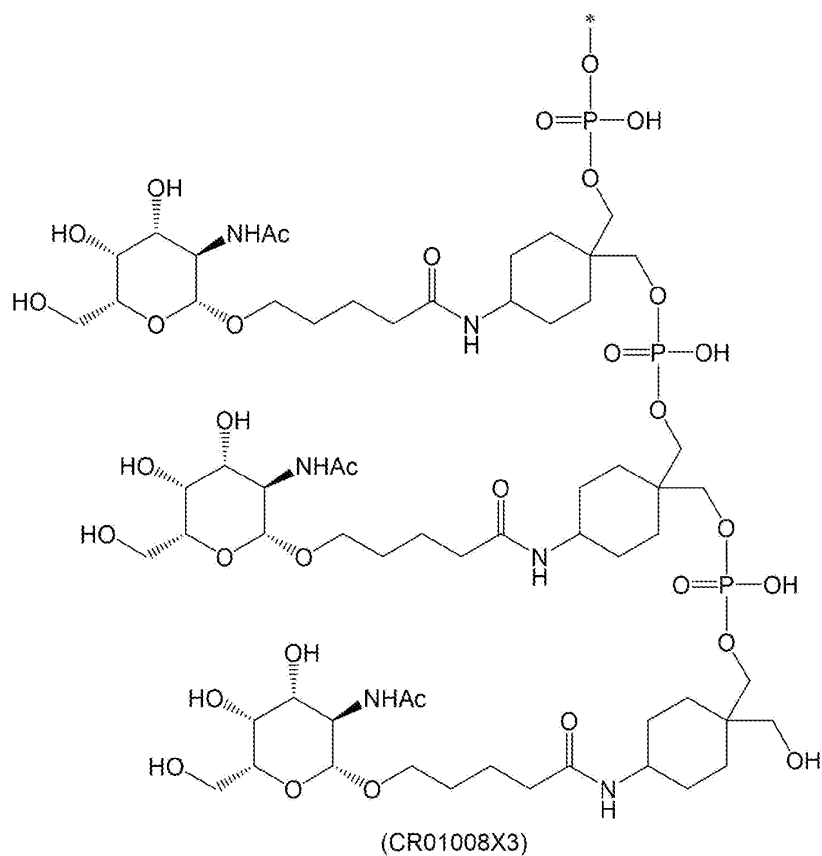
[0437] 在本公开的一些具体实施方案中，L选自 .

[0438] 在本公开的一些具体实施方案中，Y选自O。

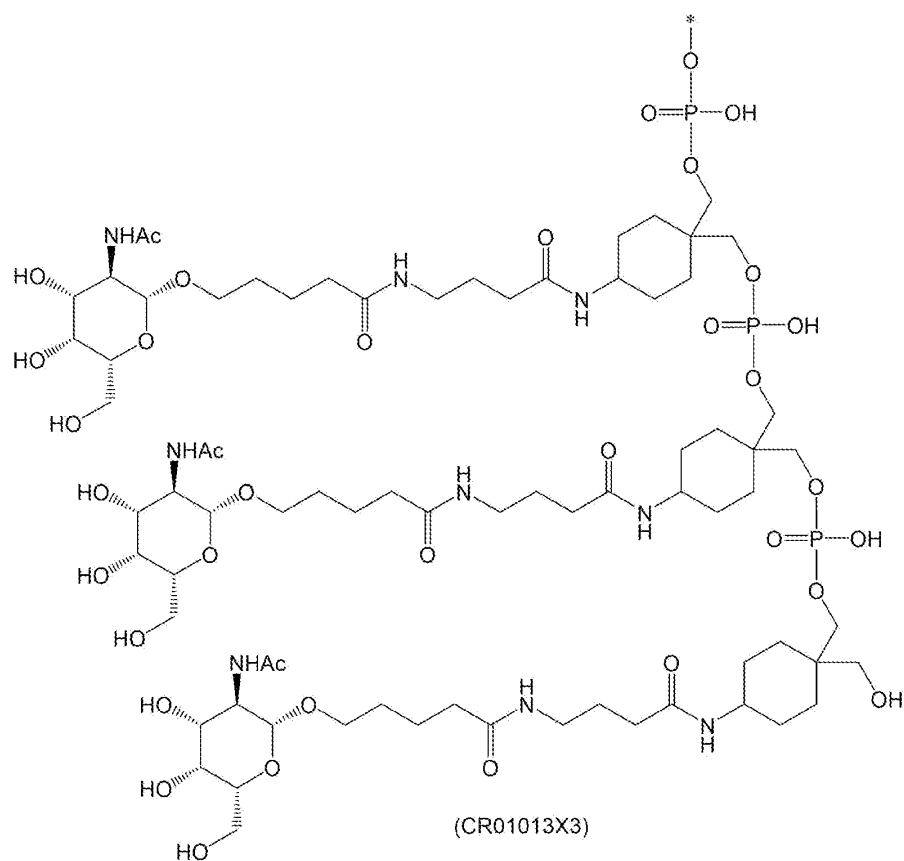
[0439] 在本公开的一些可选实施方案中，每个 R_{ligand} 独立地选自如式(202)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



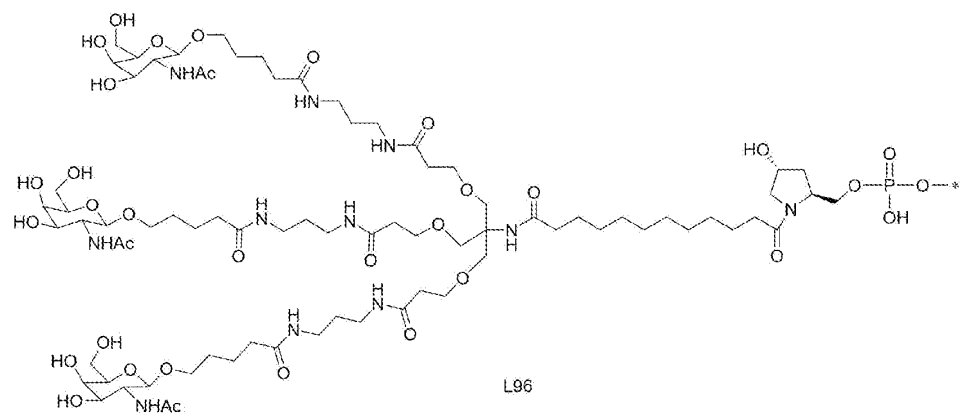
[0440] 在本公开的一些可选实施方案中，每个 R_{ligand} 独立地选自如式(CR01008×3)所示结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



[0441] 在本公开的一些可选实施方案中，每个 R_{ligand} 独立地选自如式(CR01013×3)所示结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



[0442] 在本公开的一些具体实施方案中，每个 R_{ligand} 独立地选自如式L96所示的结构或其药学上可接受的盐：



[0443] 在本公开的一些具体实施方案中，所述缀合物包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2033	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.908
RZ00 2034	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909

RZ00 2036	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2037	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAm(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2038	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890(CR010 08×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2039	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2040	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2041	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAm(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2042	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2043	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2050	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.912
RZ00 2051	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2053	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.893_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2054	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.894_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2055	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2056	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2057	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.893_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2058	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.894_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2059	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2060	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2066	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.916
RZ00 2067	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA fGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2068	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA mGfCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.918

RZ00 2069	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2070	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmC(moe)AmUmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2071	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAm(moe)UmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.900_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2072	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmA(moe)Am (CR01008×3)	SEQ ID No.901_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmCmAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2073	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2074	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmC(moe)AmUmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2075	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAm(moe)UmAmCmAmAmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.900_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2076	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmA(moe)Am (CR01008×3)	SEQ ID No.901_(CR01008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2082	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RZ00 2083	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2084	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RZ00 2085	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2086	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmT(moe)AmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2087	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmA(moe)AmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2088	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmA(moe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2089	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2090	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmT(moe)AmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2091	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmA(moe)AmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2092	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmA(moe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2099	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2100	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910

RZ00 2101	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2102	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAmUfGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2103	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAmUfGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2107	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2108	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAmAfUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.925
RZ00 2112	CmsAmsAmCmUmCmAfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGfGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.922
RZ00 2113	CmsAmsAmCmUmCmAfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAmGfGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.926
RZ00 2115	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.927
RZ00 2116	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfAmAfUmUmUm sCmsUm	SEQ ID No.928
RZ00 2117	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.929
RZ00 2118	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.930
RZ00 2119	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfCmUfUmCmGms UmsAm	SEQ ID No.931
RZ00 2120	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfCmUfUmCmGm sUmsAm	SEQ ID No.932
RZ00 2121	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.933
RZ00 2122	CmsAmsAmCmUmCmAfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfAmGfUmUmGms AmsUm	SEQ ID No.934
RZ00 2123	CmsAmsAmCmUmCmAfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfAmGfUmUmGm sAmsUm	SEQ ID No.935
RZ00 2124	CmsAmsAmCmUmCmAfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.936
RZ00 2125	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfCmUfCmUmGms UmsAm	SEQ ID No.937
RZ00 2126	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfCmUfCmUmGm sUmsAm	SEQ ID No.938
RZ00 2130	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfAmAfUmUmUms CmsUm	SEQ ID No.939

RZ00 2131	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfUmUfCmUmCms CmsUm	SEQ ID No.940
RZ00 2132	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfUmUfCmUmCm sCmsUm	SEQ ID No.941
RZ00 2133	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.942
RZ00 2134	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0444] 示例性的解释，“SEQ ID No.892_(CR01008×3)”表示式(CR01008×3)所示的配体缀合连接到如SEQ ID No.892所示正义链的3'末端。

[0445] 在本公开的一些具体实施方案中，所述缀合物包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2033	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.908
RZ00 2050	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.912
RZ00 2082	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.920
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2115	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.927
RZ00 2116	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfAmAfUmUmUm sCmsUm	SEQ ID No.928
RZ00 2117	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.929
RZ00 2118	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.907_ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.930
RZ00 2119	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfCmUfUmCmGms UmsAm	SEQ ID No.931
RZ00 2120	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfCmUfUmCmGm sUmsAm	SEQ ID No.932
RZ00 2121	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.933
RZ00 2122	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfAmGfUmUmGms AmsUm	SEQ ID No.934
RZ00 2123	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfAmGfUmUmGm sAmsUm	SEQ ID No.935
RZ00 2124	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.936
RZ00 2125	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm	SEQ ID No.892_ (CR01	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfCmUfCmUmGms	SEQ ID No.937

	Um_(CR01008×3)	008×3)	UmsAm	
RZ00 2126	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfCmUfCmUmGm sUmsAm	SEQ ID No.938
RZ00 2130	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfAmAfUmUmUms CmsUm	SEQ ID No.939
RZ00 2131	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfUmUfCmUmCms CmsUm	SEQ ID No.940
RZ00 2132	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfUmUfCmUmCm sCmsUm	SEQ ID No.941
RZ00 2133	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.942
RZ00 2134	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0446] 示例性的解释，“SEQ ID No.892_(CR01008×3)”表示式(CR01008×3)所示的配体缀合连接到如SEQ ID No.892所示正义链的3'末端。

[0447] 在本公开的一些具体实施方案中，所述缀合物包括下列组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914

[0448] 其中，“SEQ ID No.892_(CR01008×3)”表示式(CR01008×3)所示的配体缀合连接到如SEQ ID No.892所示正义链的3'末端。

[0449] 在本公开的第四方面，本公开提供第一方面所述的双链寡核苷酸、和/或第二方面所述的双链寡核苷酸、和/或第三方面所述的缀合物在制备用于缓解、预防和/或治疗C3基因介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0450] 在本公开的一些可选实施方案中，所述C3基因介导的疾病或病症包括但不限于IgA肾病，非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3肾小球病、狼疮性肾炎和/或膜性肾炎。

[0451] 在本公开的第五方面，本公开提供药物组合物，所述药物组合物包括第一方面所述的双链寡核苷酸、和/或第二方面所述的双链寡核苷酸、和/或第三方面所述的缀合物。

[0452] 在本公开的一些可选实施方案中，所述药物组合物还进一步包括一种或多种药学上可接受的辅料或助剂。

- [0453] 在本文中，“药物组合物”可指用于疾病的治疗，也可用于细胞的体外培养实验。用于疾病的治疗时，术语“药物组合物”通常是指单位剂量形式，并且可以通过制药领域中熟知的方法的任何一种进行制备。所有的方法包括使活性成分与构成一种或多种附属成分的辅料相结合的步骤。通常，通过均匀并充分地使活性siRNA与液体辅料、细碎固体辅料或这两者相结合，制备组合物。
- [0454] 在本文中，术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。优选地，本公开所述的“药学上可接受的”是指联邦监管机构或国家政府批准的或美国药典或其他一般认可药典上列举的在动物中、特别是人体中使用的。
- [0455] 在本文中，术语“药学上可接受的辅料”均可包括任何溶剂、固体赋形剂、稀释剂或其他液体赋形剂等等，适合于特有的目标剂型。除了任何常规的辅料与本公开的siRNA不相容的范围，例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用，它们的用途也是本公开所考虑的范围。
- [0456] 除了任何常规的辅料外，与本公开的siRNA不相容的范围，例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用，它们的用途也是本公开所考虑的范围。
- [0457] 本公开的药物组合物包括适于胃肠外施用的制剂。制剂可以方便地以单位剂型形式存在并且可以通过药学领域公知的任何方法来制备。可以与辅料物质组合来制备单剂量形式的活性成分的量一般是产生治疗作用的siRNA的量。
- [0458] 在本公开的第六方面，本公开提供药物，所述药物包括第五方面所述的药物组合物。
- [0459] 在本公开的第七方面，本公开提供药物组合，包括第六方面所述的药物以及其他任意有效成分。
- [0460] 在本公开的第八方面，本公开提供试剂盒，所述试剂盒包括第一方面所述双链寡核苷酸、和/或第二方面所述双链寡核苷酸、和/或第三方面所述缀合物、和/或第五方面所述的药物组合物、和/或第六方面所述的药物、和/或第七方面所述的药物组合。

- [0461] 在本公开的第九方面，本公开提供抑制C3基因表达的方法，其包括向受试者施用第一方面所述的双链寡核苷酸、和/或第二方面所述双链寡核苷酸、和/或第三方面所述的缀合物、和/或第五方面所述的药物组合物、和/或第六方面所述的药物、和/或第七方面所述的药物组合。
- [0462] 在本公开的一些具体实施方案中，在体外抑制细胞中的C3表达的方法，该方法包括将所述细胞接触第一方面所述的双链寡核苷酸、和/或第二方面所述双链寡核苷酸、和/或第三方面所述的缀合物、和/或第五方面所述的药物组合物、和/或第六方面所述的药物、和/或第七方面所述的药物组合。
- [0463] 在本公开的一些可选实施方案中，所述抑制细胞中的C3基因的表达为细胞维持足以获得C3基因的mRNA转录物降解的时间。
- [0464] 更具有实际意义的是，在本公开的第十方面，本公开提供缓解、治疗、和/或预防C3介导的疾病或病症的方法，其包括向受试者施用第一方面所述的双链寡核苷酸、和/或第二方面所述双链寡核苷酸、和/或第三方面所述的缀合物、和/或第五方面所述的药物组合物、和/或第六方面所述的药物、和/或第七方面所述的药物组合。
- [0465] 在本公开的一些具体实施方案中，所述受试者为人。
- [0466] 在本公开的一些具体实施方案中，所述药物以0.01mg/kg至10mg/kg或0.5mg/kg至50mg/kg的剂量施用。
- [0467] 在本公开的一些具体实施方案中，所述药物的施用方式包括皮下施用或静脉施用。
- [0468] 在本公开的一些具体实施方案中，所述C3介导的疾病或病症包括与C3基因表达的mRNA水平相关的疾病。
- [0469] 在本公开的一些具体实施方案中，所述疾病或病症包括IgA肾病，非典型溶血性尿毒症综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3肾小球病、狼疮性肾炎或膜性肾炎。
- [0470] 本公开提供的双链寡核苷酸或其缀合物能够明显抑制HepG2细胞中C3基因mRNA表达；能够明显抑制动物体内C3基因mRNA表达；能明显降低食蟹猴血清中C3基因的蛋白水平，抑制效果可持续到第42天；能明显抑制食蟹猴血清的补体

替代途径，但对于血清补体经典途径无影响；能降低CFA-IgA小鼠C3基因mRNA和蛋白水平；能降低肾组织中C3沉积，能改善有肾组织C3沉积患者的病程；且动物血液学、血生化均未见明显异常。本公开提供的双链寡核苷酸或其缀合物有助于缓解、预防和/或治疗由C3基因介导的疾病或病症。

附图说明

- [0471] 图1示本实施例2中给予本实施例所述siRNA缀合物后，BALB/c-HDI小鼠体内C3 mRNA的抑制活性；
- [0472] 图2示实施例3中HE染色200倍视野下各试验组的组织病理学典型图片；
- [0473] 图3示实施例4中给予本实施例所述siRNA缀合物后，HepG2细胞内C3 mRNA的抑制活性；
- [0474] 图4示实施例5中给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴肝脏中C3 mRNA的抑制活性；
- [0475] 图5示实施例6中给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清中C3蛋白变化水平；
- [0476] 图6示实施例7中给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清补体替代途径活性变化；
- [0477] 图7示实施例7中给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清补体经典途径活性变化；
- [0478] 图8示实施例8中给予本实施例所述siRNA缀合物后，CFA-hIgA小鼠肝脏中目标靶基因的抑制活性；
- [0479] 图9示实施例8中给予本实施例所述siRNA缀合物后，CFA-hIgA小鼠血清中C3蛋白变化水平；
- [0480] 图10示实施例8中给予本实施例所述siRNA缀合物后，CFA-hIgA小鼠肾脏中C3沉积变化。

具体实施方式

- [0481] 本公开公开了抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，

所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本公开。本公开的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本公开内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本公开技术。

[0482] 术语解释

[0483] 在本文中，术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本公开所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

[0484] 在本文中，术语“任选地”、“任选的”或“任选”通常是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，并且该描述包括其中发生该事件或状况的情况，以及其中未发生该事件或状况的情况。

[0485] 在本文中，术语“小干扰RNA(Small interfering RNA; siRNA)”是一个长17到25个核苷酸的双链RNA，包含正义链和反义链。siRNA通过形成沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)，介导RISC途径的RNA转录物靶向切割。具体地，siRNA通过已知的RNA干扰(RNAi)过程指导mRNA序列的特异性降解，抑制mRNA翻译成氨基酸和转化为蛋白质。例如，siRNA可调节(例如抑制)C3在细胞中的表达。

[0486] 在本文中，术语“反义链(或称引导链)”包括与一个靶序列基本上互补的区域，如C3的mRNA。“正义链(或称随从链)”是指含有与在反义链基本上互补的siRNA链。术语“基本上互补”是指完全互补或至少部分互补，例如该反义链与靶序列完全互补或至少部分互补。部分互补的情况下，错配可以存在于分子的内部或末端区域内，其中，最耐受的错配存在于末端区域内，例如在siRNA的5'末端和/或3'末端的5、4、3或2个核苷酸内部。

[0487] 需要说明的是，反义链与mRNA的“至少部分基本上互补”是指反义链具有与感兴趣的mRNA(例如编码C3的mRNA)的一个连续部分基本互补的多核苷酸。或者，如果一种多核苷酸与编码C3的mRNA的部分基本上非间断互补，则该反义链与C3的mRNA的至少一部分互补。

- [0488] 在本文中，术语“靶序列”是指在编码C3基因的转录期间形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分，包括为初级转录产物的RNA加工产物的mRNA。C3可以在细胞内，例如，受试者体内的细胞。
- [0489] 在本文中，术语“基本互补”是指正义链和反义链在双链体区错配不超过3个核苷酸、不超过2个核苷酸或不超过1个核苷酸，例如错配3个核苷酸、2个核苷酸、1个核苷酸或0个核苷酸。
- [0490] 在本文中，术语“核苷酸差异”和术语“核苷酸碱基差异”可以互换使用。一条核苷酸序列与另一条核苷酸序列存在“核苷酸差异”，是指前者与后者相比，相同位置的核苷酸的碱基种类发生了改变，例如，在后者中一条核苷酸碱基为A时，在前者的相同位置处的对应核苷酸碱基为U、C、G或者T的情况下，认定为两条核苷酸序列之间在该位置处存在核苷酸差异。在一些实施方案中，以无碱基核苷酸或其等同物代替原位置的核苷酸时，也可认为在该位置处产生了核苷酸差异。
- [0491] 在本文中，术语“突出端”是指至少一个未配对的核苷酸从双链寡核苷酸双螺旋结构中突出，也是siRNA结构中除双链区以外的核苷酸序列。例如：当正义链和/或反义链中一链的3'端超出另一链5'端、或者当正义链和/或反义链中一链的5'端超出另一链3'端时，即有核苷酸突出端。该突出端可包含至少一个核苷酸、至少两个核苷酸、至少三个核苷酸、至少四个核苷酸、至少五个核苷酸或更多个核苷酸。核苷酸突出端可包含或其组成可为核苷酸/核苷类似物，包括脱氧核苷酸/核苷。该突出端可位于正义链、反义链或其任何组合。此外，突出端的核苷酸可出现在反义或正义链的5'末端、3'末端或两端均出现。
- [0492] 在本文中，术语“DEPC H₂O”是用焦碳酸二乙酯(diethylpyrocarbonate, DEP C)处理过并经高温高压灭菌的超纯水(一级水)。
- [0493] 在本文中，术语“受试者”是指任何被检查、研究或治疗的动物，并非意在本公开受任何特定类型的受试者的限制。在本公开的一些实施方案中，人是优选的受试者，而在其他实施方案中，非人动物是优选的受试者，包括但不限于小鼠、猴、雪貂、牛、绵羊、山羊、猪、鸡、火鸡、狗、猫、马和爬行动物。

- [0494] 在本文中，术语“抑制C3基因的表达”包括任何水平的C3基因的抑制，例如，C3基因表达的至少部分抑制，如抑制至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%。其中，可以基于与C3基因表达相关的任何变量的水平来评价C3基因的表达，例如，C3的mRNA水平或蛋白水平。可以通过与对照水平相比，这些变量中一个或多个的绝对或相对水平的降低来评价抑制。对照水平可以是本领域中利用的任何类型的对照水平，例如，给药前的基线水平，或从未处理或用对照(如，仅用缓冲剂的对照或无活性剂对照)处理的相似受试者、细胞或样品测定的水平。
- [0495] 在本公开中，除非另有说明，本公开所用的siRNA序列均委托昆山奥泰生物技术有限公司合成；本公开所用的PCR引物均委托生工生物工程(上海)股份有限公司合成；本公开所用的肝癌HepG2细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司；本公开所用的实验动物BALB/c小鼠购自浙江维通利华实验动物技术有限公司；本公开所用的CFA-hIgA肾病模型小鼠由北京大学第一医院构建；本公开所用的健康食蟹猴购自广州蓝岛生物技术有限公司。
- [0496] 在本公开中，除非另有说明，本公开碱基组成及修饰含义如下：大写字母A、U、G、C、T分别表示核苷酸的碱基组成，小写字母m表示该字母m左侧相邻的一个核苷酸为2'-O-甲基修饰(又称：2'-甲氧基修饰)的核苷酸；小写字母f表示该字母f左侧相邻的一个核苷酸为2'-氟代修饰的核苷酸；小写字母d表示该字母d左侧相邻的一个核苷酸为2'-脱氧修饰的核糖核酸(又称：脱氧核糖核酸)；(moe)表示该组合标识(moe)左侧相邻的一个核苷酸为2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；小写字母s表示与该字母s左右相邻的两个核苷酸之间为硫代磷酸酯键连接。
- [0497] 在本公开中，除非另有说明，本公开所涉及的体内活性实验的Real-time PCR检测数据均采用 $\Delta\Delta Ct$ 法对各测试组中目标基因mRNA进行相对定量计算，计算方法概述如下：
- [0498] $\Delta Ct(\text{测试组}) = Ct(\text{测试组目标基因}) - Ct(\text{测试组内参基因})$

[0499] $\Delta Ct(\text{对照组}) = Ct(\text{对照组目标基因}) - Ct(\text{对照组内参基因})$

[0500] $\Delta \Delta Ct(\text{测试组}) = \Delta Ct(\text{测试组}) - \Delta Ct(\text{对照组平均})$

[0501] $\Delta \Delta Ct(\text{对照组}) = \Delta Ct(\text{对照组}) - \Delta Ct(\text{对照组平均})$

[0502] 以对照组为基准，对测试组目标基因的mRNA表达水平进行归一化，定义对照组目标基因mRNA剩余表达水平为100%

[0503] 测试组目标基因mRNA相对剩余表达水平 = $2^{-\Delta \Delta Ct(\text{测试组})} \times 100\%$

[0504] 测试组目标基因mRNA抑制率 = $100\% - \text{测试组目标基因mRNA相对表达水平}$

[0505] 本公开所涉及的体内活性实验的不同时间点C3蛋白的检测数据，计算方法概述如下：

$$\text{C3 蛋白的相对剩余表达水平} = \frac{Dx}{\text{Pre-dose}} \times 100\%$$

[0506] 其中，pre-dose代表在给药前的血清中C3蛋白浓度，Dx代表在给药后第x天的血清中C3蛋白浓度。

[0507] 本公开所涉及的体内活性实验的不同时间点CCP和CAP活性的检测数据，计算方法概述如下：

$$\text{CAP 或 CCP 的相对剩余活性} = \frac{Dx}{\text{Pre-dose}} \times 100\%$$

[0508] 其中，pre-dose代表在给药前的血清中CCP活性或CAP活性，Dx代表在给药后第x天的血清中CCP活性或CAP活性。

[0509] 在本公开中，除非另有说明，本公开所用体内活性实验数据均以 $\bar{x} \pm SD (X \pm STD \text{ EV})$ 表示，实验数据均采用GraphPadprism 8.0软件进行制图和分析。

[0510] 在本公开中，除非另有说明，本公开所用试剂的比例均按体积比(v/v)计算。

[0511] 除非另有说明，本公开在化合物的制备中所用试剂均购自北京偶合科技有限公司，其中主要试剂的信息如表1所示。

[0512] 表1主要试剂

试剂名称	缩写	CAS号
氢化铝锂 (LiAlH ₄)	—	16853-85-3
湿钯碳 (负载量10质量%)	Pd/C	—
氢氧化钯碳 (负载量10质量%)	Pd(OH) ₂ /C	—
苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐	HBTU	94790-37-1
2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯	HATU	148893-10-1
4,4'-二甲氧基三苯甲基氯/4,4'-二甲氧基三苯基氯甲烷	DMTrCl	40615-36-9
双(二异丙基氨基)(2-氧基乙氧基)磷	—	102691-36-1
4,5-二氟基咪唑	DCI	1122-28-7
4-二甲氨基吡啶	DMAP	1122-58-3
氨基CPG	H ₂ N-  CPG	—

(Aminoalkyl-CPG, 型号C3006-1000)		
4M盐酸的1,4-二氧六环溶液	—	—
反式-4-(Boc-氨基)环己基甲醛	—	181308-57-6
N-苄氧羰基-4-氨基丁酸		5105-78-2
5-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰氨基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)-2-四氢吡喃基]氧基]戊酸	化合物4	1159408-54-4

- [0513] 其中，CPG代表可控孔径玻璃(Controlled Pore Glass)载体。
- [0514] 除非另有说明，本公开在生物学检测实验中所用试剂耗材和仪器设备均来源于市售产品。其中，主要试剂耗材及其来源如表2所示，主要仪器设备及其来源如表3所示。
- [0515] 表2主要试剂耗材

名称	厂家
Opti-MEM	吉诺生物
MEM 培养基	Gibco
FBS	Gibco
Penicilin-streptomycin	HyClone
Trypsin	Gibco
Power SYBR Green RNA-to-CT™ 1-Step	Thermo Fisher
1 × PBS	中科迈晨(北京)科技有限公司
DMEM培养基	中科迈晨(北京)科技有限公司
Opti-MEM™培养基	Gibco
血清	Sigma
胰酶	中科迈晨(北京)科技有限公司
双抗	BBi
Lipofectamine RNAiMax	Invitrogen
核酸提取或纯化试剂盒	浙江瀚维科技有限责任公司
RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit	Thermo Fisher Scientific
TaqMan Fast Advanced Master Mix	Thermo Fisher Scientific
SYBR Select Master Mix	Thermo Fisher Scientific
瀚维RNA提取试剂盒	浙江瀚维科技有限责任公司
RNA Later	Thermo Fisher Scientific
Ambion® RNA later®	Invitrogen
人补体C3 ELISA试剂盒	Hycult Biotech
WIESLAB® Complement System Alternative Pathway - RUO	IBL America
WIESLAB® Complement System Classical Pathway- RUO	IBL America

[0516] 表3主要仪器设备

名称	生产厂家
全自动核酸提取仪	浙江瀚维科技有限责任公司
高速冷冻离心机	Eppendorf
二氧化碳培养箱	Thermo Fisher Scientific
生物安全柜	上海力申
恒温水浴锅	上海博讯
自动细胞计数仪	上海睿钰
倒置显微镜	奥林巴斯
NANODROP OneC	Thermo Fisher Scientific
梯度PCR扩增仪	Eppendorf
CFX Opus 384	Bio-Rad
LightCycler 480	Roche

凝胶成像仪	上海天能生命科学有限公司
电泳仪	北京六一仪器厂
Tissuelyser II型全自动组织匀浆仪	上海净信实业发展有限公司
实时荧光定量PCR仪	Roche
石蜡切片机	金华益迪
组织脱水机	Leica
全自动生物组织包埋机	金华益迪
自动模块式血液体液分析仪	SYSMEX

[0517] 本公开提供的抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途中所用原料及试剂均可由市场购得。

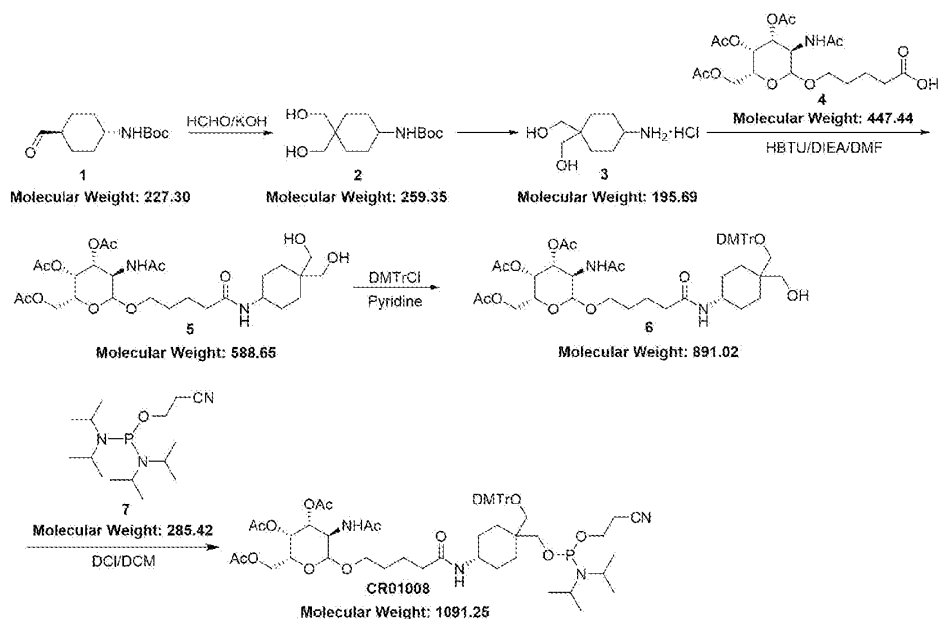
[0518] 下面结合实施例，进一步阐述本公开：

[0519] 化合物的制备

[0520] 制备例1化合物CR01008和化合物CR01008Z的制备

[0521] (1.1)化合物CR01008的合成

[0522] 本制备例中，化合物CR01008的合成路线如下：



[0523] (1.1.1)化合物2的合成

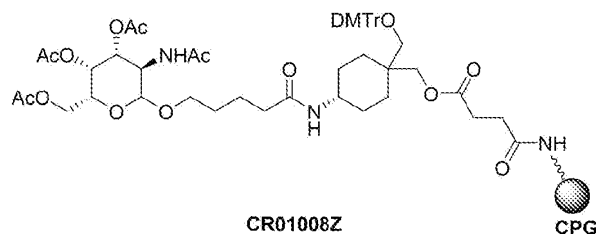
[0524] 将化合物1(反式-4-(Boc-氨基)环己基甲醛，10.0g，1.0eq)和甲醛水溶液(8.9 g，37质量%，2.4eq)溶于33ml甲醇中，滴加13ml浓度为45.3质量%的KOH水溶液，滴加完毕后在25℃下搅拌反应30分钟，升温至60℃并在60℃下回流反应2小时。反应结束后，待反应液冷却至室温后减压蒸干反应液，得到白色固体状的粗品。向粗品中加入少量水打浆，过滤，得到白色固体状的化合物2(9g，收率78.9%)。MS-ESI(m/z)=260[M+H]⁺。

[0525] (1.1.2)化合物3的合成

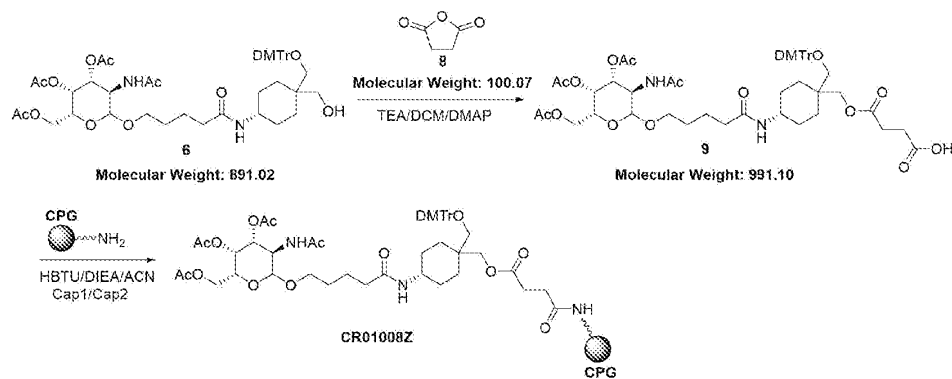
- [0526] 将按照步骤(1.1.1)中制备得到的化合物2(9g, 1eq)溶于70ml的1,4-二氧六环中, 加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(45ml, 4M), 在25℃下搅拌反应1小时。反应结束后, 减压蒸干反应液, 得到白色固体状的化合物3(6.8g, 收率100%)。
- [0527] (1.1.3)化合物5的合成
- [0528] 将按照步骤(1.1.2)中制备得到的化合物3(1.8g, 2.0eq)、化合物4(5-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰氨基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)-2-四氢吡喃基]氧基]戊酸, 2.1g, 1.0eq)和DIEA(N,N-二异丙基乙胺, 3.5g, 6.0eq)溶于15ml的DMF中, 加入HBTU(1.9g, 1.1eq), 在N₂气氛中在25℃下搅拌反应3小时。反应结束后, 减压蒸干反应液, 反向纯化(22体积%乙腈水溶液), 得到白色固体状的化合物5(1.78g, 收率64.4%)。MS-ESI(m/z)=589[M+H]⁺。
- [0529] (1.1.4)化合物6的合成
- [0530] 将按照步骤(1.1.3)中制备得到的化合物5(1.54g, 1.0eq)溶于15ml吡啶中, 用冰水浴将反应体系降温至0℃并在0℃下加入DMTrCl(4,4'-二甲氧基三苯基氯甲烷, 1.32g, 1.5eq), 在25℃下反应3小时, 向反应液中加入15ml甲醇淬灭反应。反应结束后, 减压蒸干反应液, 反向纯化(60体积%乙腈的水溶液), 得到黄色固体状的化合物6(1g, 收率42.7%)。MS-ESI(m/z)=891[M+H]⁺。
- [0531] (1.1.5)化合物CR01008的合成
- [0532] 将按照步骤(1.1.4)中制备得到的化合物6(1.08g, 1.0eq)溶于20ml无水二氯甲烷中, 分别加入DCI(115mg, 0.8eq)和化合物7(双(二异丙基氨基)(2-氰基乙氧基)膦, 732mg, 2.1eq), 氮气置换3次, 在25℃下搅拌反应2小时。反应结束后, 向反应液中加入20ml饱和碳酸氢钠水溶液, 用20ml二氯甲烷萃取3次(3×20ml), 合并有机相, 减压蒸干有机相, 反向纯化(72体积%乙腈水溶液)后真空干燥12小时, 得到白色粉末状的化合物CR01008(1g, 收率76.0%)。MS-ESI(m/z)=1091[M+Na]⁺。
- [0533] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.05(dJ=6.7Hz,6H),1.14(dJ=6.7Hz,6H),1.37 - 1.17(m,5H),1.60 - 1.40(m,6H),1.68 - 1.62(m,1H),1.80(s,3H),1.80(s,3H),1.92(s,3H),2.02(s,5H),2.13(s,3H),2.71(tJ=5.9Hz,2H),2.79(dJ=8.4Hz,1H),2.87(dJ=8.4Hz,1H),3.36(s,1H),3.58 - 3.39(m,3H),3.69 - 3.60(m,2H),3.75(s,7H),3.90(dtJ=11.2,8.8Hz,1H),4.0

5(s,3H),4.51(dJ=8.4Hz,1H),4.99(ddJ=11.3,3.4Hz,1H),5.24(dJ=3.4Hz,1H),5.78(s,1H),6.93-6.87(m,4H),7.35-7.21(m,7H),7.44-7.37(m,2H),7.66(dJ=7.8Hz,1H),7.84(dJ=9.2Hz,1H).

[0534] (1.2)化合物CR01008Z的合成



[0535] 在本制备例中，化合物CR01008Z的合成路线如下：



[0536] (1.2.1)化合物9的合成

[0537] 将按照步骤(1.1.4)中制备得到的化合物6(500mg)溶于10ml二氯甲烷中，加入化合物8(丁二酸酐，112mg)、DMAP(6.8mg)和TEA(226.2mg)，氮气置换3次，在25℃下搅拌反应16小时，flash纯化，得到化合物9(300mg，收率53.6%)。MS-ESI(m/z)=1013[M+Na]⁺。

[0538] (1.2.2)化合物CR01008Z的合成

[0539] 向20ml样品瓶中加入按照步骤(1.2.1)中制备得到的化合物9(50mg、氨基CPG(1.25g，80 μmol/g，0.1mmol)、HBTU(27mg)、DIEA(12mg)，摇床反应16小时。反应结束后，过滤反应液得到滤饼，滤饼先用10ml乙腈洗涤一次(1×10ml)、再经过真空干燥。向20ml样品瓶中加入干燥后的滤饼、DMAP(3mg)、Cap1(10ml，200V)和Cap2(1ml，20V)，摇床反应6小时。反应结束后，过滤反应液得到滤饼，滤

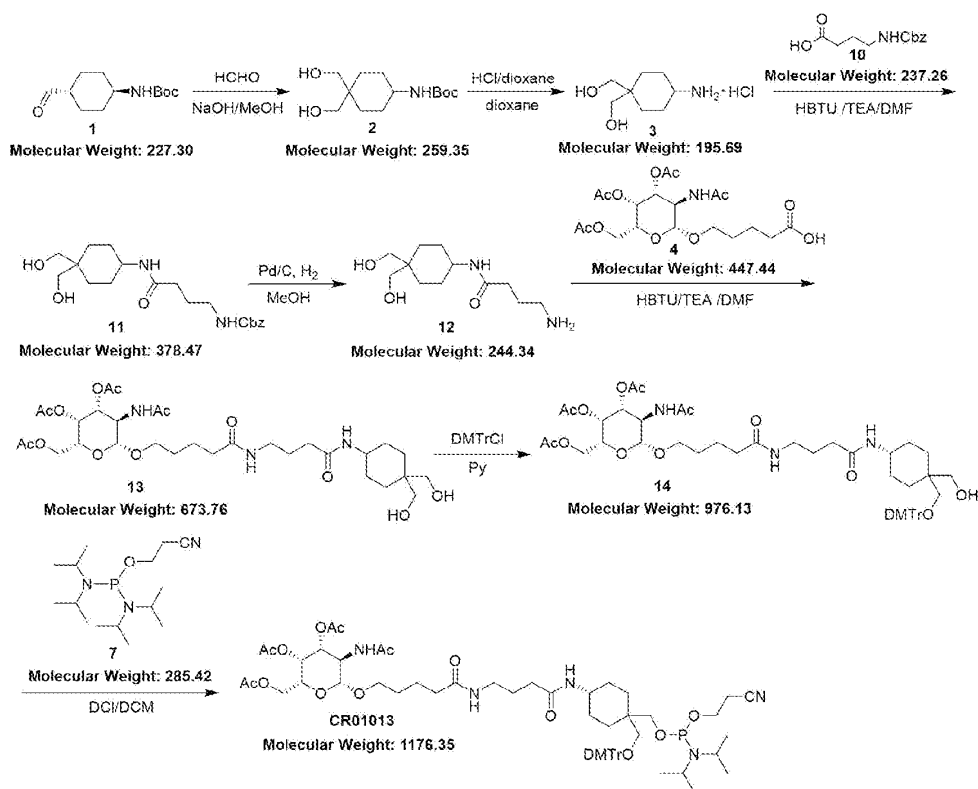
饼先用10ml乙腈洗涤一次(1×10ml)、再经过真空干燥,得到化合物CR01008Z(1.03g, 载量20–30 μ mol/g)。

[0540] 其中, Cap1和Cap2为盖帽试剂, Cap1为20体积% N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液, 吡啶与乙腈的体积比为3:5; Cap2为20体积% 乙酸酐的乙腈溶液。

[0541] 制备例2化合物CR01013和化合物CR01013Z的制备

[0542] (2.1)化合物CR01013的制备

[0543] 在本制备例中, 化合物CR01013的合成路线如下:



[0544] (2.1.1)化合物2的合成

[0545] 将化合物1(反式-4-(Boc-氨基)环己基甲醛, 4.9g)溶于17ml甲醇中, 滴加甲醛水溶液(4.21g, 浓度为37质量%)、氢氧化钠水溶液(6.5ml, 浓度为45.3质量%), 滴加完毕后, 升温至60℃并在60℃下搅拌反应2小时。反应结束后, 待反应液冷却至25℃后减压蒸干反应液, 得到白色固体状的粗品。向粗品中加入少量水打

浆，过滤后干燥，得到白色固体状的化合物2(4.8g，收率85.9%)。ESI-MS(m/z) = 260.2[M+H]⁺。

[0546] (2.1.2)化合物3的合成

[0547] 将按照步骤(2.1.1)中制备得到的化合物2(4.8g)溶于25ml的1,4-二氧六环中，加入盐酸的1,4-二氧六环溶液(25ml，4M)，在25℃下搅拌反应2小时。反应结束后，减压蒸干反应液，得到白色固体状的化合物3(3.6g，收率99.4%)。

[0548] (2.1.3)化合物11的合成

[0549] 将按照步骤(2.1.2)中制备得到的化合物3(3.6g)溶于36ml的DMF中，再加入TEA(5.62g)、化合物10(N-苄氧羰基-4-氨基丁酸，5.28g)、HBTU(8.43g)，在25℃下搅拌反应16小时。反应结束后，将反应液加入到200ml饱和碳酸氢钠水溶液中，用100ml乙酸乙酯萃取三次(3 × 100ml)，合并有机相，有机相先用50ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次(1 × 50ml)、再用无水硫酸钠干燥，减压蒸干有机相，柱色谱正相纯化(洗脱液：二氯甲烷/甲醇 = 10/1，v/v)，得到白色固体状的化合物11(2.3g，收率33.0%)。ESI MS(m/z) = 379.5[M+H]⁺。

[0550] (2.1.4)化合物12的合成

[0551] 将步骤(2.1.3)中制备得到的化合物11(2.3g)溶于23ml甲醇中，加入湿钯碳(230mg，负载量10质量%)，氢气置换三次，反应体系在氢气氛围(15psi)中在25℃下搅拌反应16小时。反应结束后，过滤反应液得到滤液，减压蒸干滤液，得到黄色油状的化合物12(1.48g，收率99.8%)。

[0552] (2.1.5)化合物13的合成

[0553] 将步骤(2.1.4)中制备得到的化合物12(1.48g)溶于15ml的DMF中，加入三乙胺(TEA，1.22g)、化合物4(1.35g)、HBTU(3.45g)，在25℃下搅拌反应16小时。反应结束后，将反应液加入到150ml饱和碳酸氢钠水溶液中，用50ml乙酸乙酯萃取三次(3 × 50ml)，合并有机相，有机相先用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次(1 × 30ml)、再用无水硫酸钠干燥，减压蒸干有机相，柱色谱反相纯化(C18色谱柱，洗脱液：水/乙腈 = 5/1，v/v)，得到白色固体状的化合物13(1.3g收率31.8%)。ESI-MS(m/z): 674.3[M+H]⁺。

[0554] (2.1.6)化合物14的合成

[0555] 将步骤(2.1.5)中制备得到的化合物13(1.1g)溶于11ml吡啶中,用冰水浴将反应体系降温至0°C并在0°C下分批次加入DMTrCl(813mg),反应体系在0°C下搅拌1小时。反应结束后,向反应液中加入甲醇淬灭,蒸出溶剂,柱色谱反相纯化(洗脱液:水/乙腈=1/4, v/v),得到白色固体状的化合物14(800mg,收率50.3%)。ESI-MS(m/z):976.5[M+H]⁺.

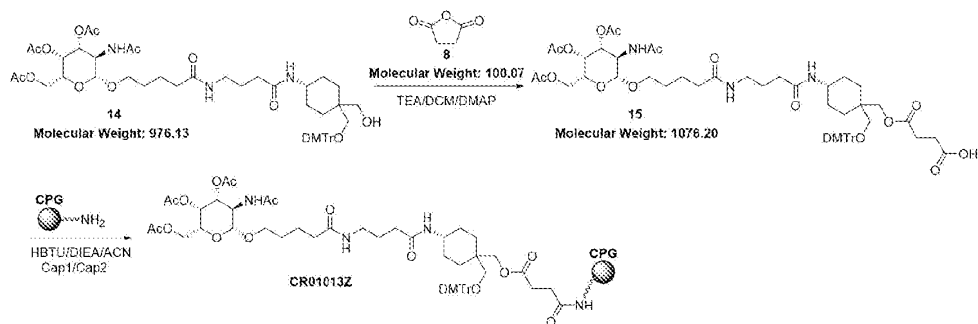
[0556] (2.1.7)化合物CR01013的合成

[0557] 25°C下,将按照步骤(2.1.6)中制备得到的化合物14(550mg)溶于5ml二氯甲烷(DCM)中,加入4,5-二氰基咪唑(DCI, 53.2mg)、化合物7(2-氰乙基N,N,N',N'-四异丙基亚磷酰二胺, 255.4mg),氮气置换三次,氮气氛围中反应体系在25°C下搅拌1小时。反应结束后,反应液先用5ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤二次(2×5ml)、再用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次(1×30ml),分出有机相,用无水硫酸钠干燥,减压蒸干有机相溶剂,柱色谱正相纯化(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=20/1, v/v),得到白色固体状的化合物CR01013(532mg,收率80.4%)。ESI-MS(m/z):1176.7[M+H]⁺.

[0558] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 0.95 - 1.05(dJ=6.7Hz,5H),1.06 - 1.15(qJ=7.6 Hz,8H),1.15 - 1.21(tJ=7.2Hz,14H),1.72 - 1.80(s,3H),1.84 - 1.92(s,3H),1.94 - 2.07(d, J=16.0Hz,7H),2.07 - 2.14(s,3H),2.64 - 2.72(qJ=5.8Hz,2H),2.74 - 2.89(dJ=8.5Hz,2 H),3.35 - 3.56(m,4H),3.57 - 3.70(m,4H),3.71 - 3.77(s,6H),3.81 - 3.93(m,1H),3.96 - 4.09(dJ=6.4Hz,3H),6.82 - 6.97(dJ=8.7Hz,4H),7.17 - 7.27(tJ=8.7Hz,5H),7.27 - 7.34 (tJ=7.6Hz,2H),7.34 - 7.43(dJ=7.5Hz,2H).

[0559] (2.2)化合物CR01013Z的制备

[0560] 在本制备例中,化合物CR01013Z的合成路线如下:



[0561] (2.2.1)化合物15的合成

[0562] 25℃下, 将按照步骤(2.1.6)中制备得到的化合物14(100mg, 0.10mmol)溶于2ml 二氯甲烷中, 加入三乙胺(25.9mg, 0.25mmol), DMAP(1.25mg, 0.01mmol), 化合物8(丁二酸酐, 15.4mg, 0.15mmol), 反应体系在25℃下搅拌16小时。反应结束后, 蒸出反应液中的溶剂, 柱色谱反相纯化(C18色谱柱, 洗脱液: 水/乙腈=2/1, v/v), 得到黄色油状化合物15(110mg, 0.10mmol, 收率100%)。ESI-MS(m/z)=1099.3[M+Na]⁺.

[0563] (2.2.2)化合物CR01013Z的合成

[0564] 将按照步骤(2.2.1)中制备得到的化合物15(50mg, 0.04mmol)溶于10ml乙腈中, 加入HBTU(24.2mg, 0.06mmol)、DIEA(11.0mg, 0.08mmol)、氨基-CPG(1.06g, 负载量80 μmol/g), 反应体系在25℃下搅拌反应16小时。反应结束后, 反应液经过过滤后得到滤饼, 滤饼先依次用50ml二氯甲烷洗涤二次(2×50ml)、50ml乙腈洗涤三次(3×50ml)、50ml乙酸乙酯洗涤一次(1×50ml), 再经过真空干燥。向干燥后的滤饼中加入Cap1(4.8ml)、Cap2(0.54ml)和DMAP(2.59mg), 反应体系在25℃下搅拌反应5小时。反应结束后, 反应液经过过滤后得到滤饼, 滤饼用50ml乙腈洗涤三次(3×50ml), 真空干燥, 得到化合物CR01013Z(900mg, 负载量为20-30 μmol/g)。

[0565] 其中, Cap1和Cap2为盖帽试剂, Cap1为20体积% N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液, 吡啶与乙腈的体积比为3:5; Cap2为20体积% 乙酸酐的乙腈溶液。

[0566] siRNA/siRNA缀合物的制备

[0567] 制备例3siRNA的制备

[0568] (3.1)合成正义链(SS)

[0569] 通过亚磷酰胺核酸固相合成法的方法, 按照3'-5'的方向逐一连接核苷单体。每连接一个核苷单体都包括脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化四步反应。合成条件给定如下:

[0570] 将核苷单体制成浓度为0.1M的核苷单体的乙腈溶液。

- [0571] 每一步的脱保护反应的条件相同。脱保护反应的条件：温度为25℃，反应时间为70秒，脱保护试剂为二氯乙酸的二氯甲烷溶液(3体积%)，二氯乙酸与固相载体上4,4'-二甲氧基三苯甲基保护基的摩尔比为5:1。
- [0572] 每一步偶联反应的条件相同。偶联反应的条件为：温度为25℃，固相载体上连接的核酸序列与核苷单体的摩尔比为1:10，固相载体上连接的核酸序列和偶联试剂的摩尔比为1:65，反应时间为600秒，偶联试剂为浓度为0.5M的5-乙硫基-1H-四氮唑的乙腈溶液，硫代试剂为浓度为0.2M的氢化黄原素的乙腈/吡啶混合溶液(乙腈和吡啶的体积比为1:1)。
- [0573] 每一步盖帽反应的条件均相同。盖帽反应的条件为：温度为25℃；反应时间为2分钟；盖帽试剂溶液为摩尔比为1:1的Cap1和Cap2的混合溶液，Cap1为浓度为20体积%的N-甲基咪唑的吡啶/乙腈混合溶液，吡啶与乙腈的体积比为3:5，Cap2为浓度为20体积%的乙酸酐的乙腈溶液；Cap1盖帽试剂中的N-甲基咪唑、Cap2盖帽试剂中的乙酸酐与固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为1:1:1。
- [0574] 每一步氧化反应的条件相同。氧化反应的条件为：温度为25℃；反应时间为3秒；氧化试剂浓度为0.05M的碘水，碘与偶联反应中固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为30:1；氧化反应在水/吡啶混和溶剂(水和吡啶的体积比为1:9)中进行。硫化反应的条件为：温度为25℃；反应时间为360秒；硫代试剂浓度为0.2M氢化黄原素的吡啶溶液，硫代试剂与偶联反应中固相载体上连接的核酸序列的摩尔比为4:1；硫代反应在水/吡啶混和溶剂(水和吡啶的体积比为1:9)中进行。
- [0575] 待最后一个核苷单体连接完成后，依次对固相载体上连接的核酸序列进行切割、脱保护、纯化、脱盐，随后冻干获得正义链，其中：
- [0576] 切割和脱保护条件如下：将合成的连接有固相载体的核苷酸序列加入到浓度为25质量%的氨水中，氨水用量为0.5ml/ μ mol，在55℃下反应16小时，除去溶剂，真空浓缩至干。在氨水处理后，相对于单链核酸的量，用0.4ml/ μ mol N-甲基吡咯烷酮溶解产品，随后加入0.3ml/ μ mol三乙胺和0.6ml/ μ mol三乙胺三氢氟酸盐，脱除核糖上的2'-O-TBDMS保护。
- [0577] 纯化和脱盐的条件：利用制备型离子色谱纯化柱(Source 15Q)通过NaCl的梯度洗脱，完成核酸的纯化。具体而言为：洗脱剂1为20mM磷酸钠(pH=8.1)，溶剂

为水/乙腈混合溶液(水和乙腈的体积比为9:1);洗脱剂2为1.5M氯化钠, 20mM磷酸钠(pH=8.1), 溶剂为水/乙腈混合溶液(水和乙腈的体积比为9:1);洗脱梯度为洗脱剂1:洗脱剂2=(100:0)-(50:50)。收集产品洗脱液后合并, 采用反向色谱纯化柱进行脱盐, 脱盐条件包括采用葡聚糖凝胶柱进行脱盐, 填料为葡聚糖凝胶G25, 以去离子水洗脱。

[0578] 检测: 使用离子交换色谱(IEX-HPLC)进行纯度检测; 使用液质联用(LC-MS)进行分子量检测, 比较分子量的实测值与理论值, 若实测值和理论值一致, 表明得到siRNA的正义链。

[0579] (3.2)合成反义链(AS)

[0580] 利用通用固相载体合成了反义链。反义链的固相合成方法中的脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化反应条件、切割和脱保护条件、纯化和脱盐的条件与步骤(3.1)合成正义链相同。

[0581] 检测: 使用离子交换色谱(IEX-HPLC)进行纯度检测; 使用液质联用(LC-MS)进行分子量检测, 比较分子量的实测值与理论值, 若实测值和理论值一致, 表明得到siRNA的反义链。

[0582] (3.3)合成siRNA双链

[0583] 将步骤(3.1)中合成的正义链和步骤(3.2)中合成的反义链以等摩尔比混合, 溶于注射用水中并加热至95℃, 缓慢冷却至室温并在室温下保持10分钟, 使正义链和反义链通过氢键形成双链结构, 从而得到具有表4~表7所示正义链和反义链的siRNA。

[0584] 表4 siRNA的序列信息

siRNA编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RN00200 1	GUCCACGACUUCCAGGCA	SEQ ID No.1	UGCCUGGGAAGUCGUGGACAG	SEQ ID No.213
RN00200 2	CCACGACUUCCAGGCAAA	SEQ ID No.2	UUUGCCUGGGAAGUCGUGGAC	SEQ ID No.214
RN00200 3	CACGACUUCCAGGCAAAA	SEQ ID No.3	UUUUGCCUGGGAAGUCGUGGA	SEQ ID No.215
RN00200 4	GUGCUGUCCAGUGAGAAGA	SEQ ID No.4	UCUUCUCACUGGACAGCACUA	SEQ ID No.216
RN00200 5	GCUGUCCAGUGAGAAGACU	SEQ ID No.5	AGUCUUCUCACUGGACAGCAC	SEQ ID No.217
RN00200 6	CAGAGCGGUACCUCUUA	SEQ ID No.6	UGAAGAGGUACCCGCUCUGCA	SEQ ID No.218
RN00200 7	GCGGGUACCUCUUAUCCA	SEQ ID No.7	UGGAUGAAGAGGUACCCGCUC	SEQ ID No.219
RN00200 8	CAGACAGACAAGACCAUCU	SEQ ID No.8	AGAUGGUCUUGUCUGUCUGGA	SEQ ID No.220
RN00200 9	GGAUCUUCACCGUCAACCA	SEQ ID No.9	UGGUUGACGGUGAAGAUAUCCGA	SEQ ID No.221
RN00201 0	CCGUCAACCACAAGCUGCU	SEQ ID No.10	AGCAGCUUGUGGUUGACGGUG	SEQ ID No.222
RN00201 1	CGUCAACCACAAGCUGCUA	SEQ ID No.11	UAGCAGCUUGUGGUUGACGGU	SEQ ID No.223
RN00201 2	CGGUCAAGCAGGACUCCUU	SEQ ID No.12	AAGGAGUCCUGCUUGACCGGG	SEQ ID No.224
RN00201 3	GUCAAGCAGGACUCCUUGU	SEQ ID No.13	ACAAGGAGUCCUGCUUGACCG	SEQ ID No.225
RN00201 4	CAAGCAGGACUCCUUGUCU	SEQ ID No.14	AGACAAGGAGUCCUGCUUGAC	SEQ ID No.226
RN00201 5	CUUGGGACAUUCCGGAACU	SEQ ID No.15	AGUUCGGAUUGUCCCAAGAC	SEQ ID No.227
RN00201 6	GGGACAUUCCGGAACUCGU	SEQ ID No.16	ACGAGUUCGGAUUGUCCCAA	SEQ ID No.228
RN00201 7	CAGUGGAAGAUCCGAGCCU	SEQ ID No.17	AGGCUCGGAUCUCCACUGGC	SEQ ID No.229
RN00201 8	AGUGGAAGAUCCGAGCCUA	SEQ ID No.18	UAGGCUCGGAUCUCCACUGG	SEQ ID No.230
RN00201 9	GGAAGAUCCGAGCCUACUA	SEQ ID No.19	UAGUAGGCUCGGAUCUCCAC	SEQ ID No.231

RN002020	GAAGAUCGAGCCUACUAI	SEQ ID No.20	AUAGUAGGCUCGGAUCUCCA	SEQ ID No.232
RN002021	GAUCCGAGCCUACUAGAA	SEQ ID No.21	UUCAUAGUAGGCUCGGAUCUU	SEQ ID No.233
RN002022	AGUUUGAGGUGAAGGAGUA	SEQ ID No.22	UACUCCUUCACCUCAAACUCA	SEQ ID No.234
RN002023	GCCCAGUUUCGAGGUCAUA	SEQ ID No.23	UAUGACCUCGAAACUGGGCAG	SEQ ID No.235
RN002024	CCAGUUUCGAGGUCAUAGU	SEQ ID No.24	ACUAUGACCUCGAAACUGGGC	SEQ ID No.236
RN002025	CAGUUUCGAGGUCAUAGUG	SEQ ID No.25	CACUAUGACCUCGAAACUGGG	SEQ ID No.237
RN002026	GUUUCGAGGUCAUAGUGGA	SEQ ID No.26	UCCACUAUGACCUCGAAACUG	SEQ ID No.238
RN002027	CGAGGUCAUAGUGGAGCCU	SEQ ID No.27	AGGCUCCACUAUGACCUCGAA	SEQ ID No.239
RN002028	AGUGGAGCCUACAGAGAAA	SEQ ID No.28	UUUCUCUGUAGGCUCCACUAI	SEQ ID No.240
RN002029	CAGAGAAAUUCUACUACAI	SEQ ID No.29	AUGUAGUAGAAUUUCUCUGUA	SEQ ID No.241
RN002030	AAAUUCUACUACAUCAUA	SEQ ID No.30	UAUAGAUGUAGUAGAAUUUCU	SEQ ID No.242
RN002031	GGAACUGCCUUUGUCAUCU	SEQ ID No.31	AGAUGACAAAGGCAGUCCCCU	SEQ ID No.243
RN002032	GAACUGCCUUUGUCAUCUU	SEQ ID No.32	AAGAUGACAAAGGCAGUCCCC	SEQ ID No.244
RN002033	CCUUUGUCAUCUUCGGGAU	SEQ ID No.33	AUCCCGAAGAUGACAAAGGCA	SEQ ID No.245
RN002034	CUGAAUCCCUCAAGCGCAU	SEQ ID No.34	AUGCGCUUGAGGGAUUCAGGC	SEQ ID No.246
RN002035	CAGGCAGUGACAUUGGUGCA	SEQ ID No.35	UGCACCAUGUCACUGCCUGAG	SEQ ID No.247
RN002036	GUGACCUCUCCUACCAGA	SEQ ID No.36	UCUGGUAGGGAGAGGUCACGA	SEQ ID No.248
RN002037	GAAUGCCCUUUGACCUCAU	SEQ ID No.37	AUGAGGUCAAAGGGCAUCCCU	SEQ ID No.249
RN002038	CCUUUGACCUCAUUGGUGUU	SEQ ID No.38	AACACCAUGAGGUCAAAGGGC	SEQ ID No.250
RN002039	GACCUCAUGGUGUUCGUGA	SEQ ID No.39	UCACGAACACCAUGAGGUCAA	SEQ ID No.251
RN002040	CUCAUGGUGUUCGUGACGA	SEQ ID No.40	UCGUCACGAACACCAUGAGGU	SEQ ID No.252
RN002041	UCAUGGUGUUCGUGACGAA	SEQ ID No.41	UUCGUCACGAACACCAUGAGG	SEQ ID No.253
RN002042	CUGUGCAGUCUCUAAACCA	SEQ ID No.42	UGGGUUAAGAGACUGCACAGUG	SEQ ID No.254
RN002043	GCCAGAAGCCCUUGAGCAU	SEQ ID No.43	AUGCUCUAGGGCUUCUGGCUG	SEQ ID No.255
RN002044	CAGAAGCCCUUGAGCAUCA	SEQ ID No.44	UGAUGCUCUAGGGCUUCUGGC	SEQ ID No.256
RN002045	GCAUCACGGUGCGCACGAA	SEQ ID No.45	UUCGUGCGCACCGUGAUGCUC	SEQ ID No.257
RN002046	CGGUGCGCACGAAGAAGCA	SEQ ID No.46	UGCUCUUCGUGCGCACCGUG	SEQ ID No.258
RN002047	CCGUGGGCAACUCCAACAA	SEQ ID No.47	UUGUUGGAGUUGCCACCGUG	SEQ ID No.259
RN002048	CGUGGGCAACUCCAACAUA	SEQ ID No.48	AAUUGUUGGAGUUGCCACCGU	SEQ ID No.260
RN002049	GUGGGCAACUCCAACAUAU	SEQ ID No.49	AAUUGUUGGAGUUGCCACCG	SEQ ID No.261
RN002050	GCAACUCCAACAUAUACCU	SEQ ID No.50	AGGUAAUUGUUGGAGUUGCCC	SEQ ID No.262
RN002051	CUCCAACAUAUACCUCAU	SEQ ID No.51	AUGCAGGUAAUUGUUGGAGUU	SEQ ID No.263
RN00205	GGGGAGACCCUCAACGUCA	SEQ ID	UGACGUUGAGGGUCUCCCCGG	SEQ ID

2		No.52		No.264
RN00205 3	GGGAGACCCUCAACGUCAA	SEQ ID No.53	UUGACGUUGAGGGUCUCCCCG	SEQ ID No.265
RN00205 4	GAGACCCUCAACGUCAACU	SEQ ID No.54	AGUUGACGUUGAGGGUCUCCC	SEQ ID No.266
RN00205 5	CCCUC AACGUCAACUCCU	SEQ ID No.55	AGGAAGUUGACGUUGAGGGUC	SEQ ID No.267
RN00205 6	UCAA CUUCCUCCUGCGAAU	SEQ ID No.56	AUUCGCAGGAGGAAGUUGACG	SEQ ID No.268
RN00205 7	GAGGCCAAGA UCCGCUACU	SEQ ID No.57	AGUAGCGGAUCUUGGCCUCGU	SEQ ID No.269
RN00205 8	AGA UCCGCUACUACACCUA	SEQ ID No.58	UAGGUGUAGUAGCGGAUCUUG	SEQ ID No.270
RN00205 9	CGCUACUACACCUACCUGA	SEQ ID No.59	UCAGGUAGGUGUAGUAGCGGA	SEQ ID No.271
RN00206 0	GCUACUACACCUACCUGAU	SEQ ID No.60	AUCAGGUAGGUGUAGUAGCGG	SEQ ID No.272
RN00206 1	CCGUGUGGGUGGACGUCAA	SEQ ID No.61	UUGACGUCCACCCACACGGAG	SEQ ID No.273
RN00206 2	GGGCUCGCGUGGUGGUA AAA	SEQ ID No.62	UUUUACCACCCAGCGAGCCAC	SEQ ID No.274
RN00206 3	CCCUGAAGAUAGAGGGUGA	SEQ ID No.63	UCACCCUCUAUCUUCAGGGUC	SEQ ID No.275
RN00206 4	CGGGAGAACCCCAUGAGGU	SEQ ID No.64	ACCUCAUGGGGUUCUCCCGCA	SEQ ID No.276
RN00206 5	GGGAGAACCCCAUGAGGUU	SEQ ID No.65	AACCUCAUGGGGUUCUCCCGC	SEQ ID No.277
RN00206 6	GAGAACUCCAUAGAGGUUCU	SEQ ID No.66	AGAACCUCAUGGGGUUCUCCC	SEQ ID No.278
RN00206 7	CUGCUGCAACUACAUCACA	SEQ ID No.67	UGUGAUGUAGUUGCAGCAGUC	SEQ ID No.279
RN00206 8	GGAGUAACCUUGGAGAGGA	SEQ ID No.68	UCCUCAUCCAGGUUACUCCUG	SEQ ID No.280
RN00206 9	GUAACCUUGGAGAGGACAU	SEQ ID No.69	AUGUCCUCAUCCAGGUUACUC	SEQ ID No.281
RN00207 0	GCAGAAGAGAACAUCGUUU	SEQ ID No.70	AAACGAUGUUCUCUUCUGCAA	SEQ ID No.282
RN00207 1	GAGAACAU CGUUUCCCGAA	SEQ ID No.71	UUCGGGAAACGAUGUUCUCUU	SEQ ID No.283
RN00207 2	CCCGAAGUGAGU UCCCGAA	SEQ ID No.72	UCUGGGAACUCACUUCGGGAA	SEQ ID No.284
RN00207 3	CGAAGCUC AUGAAUAUAUU	SEQ ID No.73	AAUAUAUUAUGAGCUUUCGUA	SEQ ID No.285
RN00207 4	GAAGCUC AUGAAUAUAUU	SEQ ID No.74	AAAUAUAUUAUGAGCUUCGU	SEQ ID No.286
RN00207 5	CCCUUCGAGGUCACAGUAA	SEQ ID No.75	UUACUGUGACCUCGAAGGGGU	SEQ ID No.287
RN00207 6	CCUUCGAGGUCACAGUAAU	SEQ ID No.76	AUUACUGUGACCUCGAAGGGG	SEQ ID No.288
RN00207 7	UCACAGUAAUGCAGGACUU	SEQ ID No.77	AAGUCCUGCAUUAUGUGACC	SEQ ID No.289
RN00207 8	CCUGCGGCUACCCUACUCU	SEQ ID No.78	AGAGUAGGGUAGCCGCAGGUC	SEQ ID No.290
RN00207 9	GCGGCUACCCUACUCUGUU	SEQ ID No.79	AACAGAGUAGGGUAGCCGCAG	SEQ ID No.291
RN00208 0	GGCUACCCUACUCUGUUGU	SEQ ID No.80	ACAACAGAGUAGGGUAGCCGC	SEQ ID No.292
RN00208 1	GCUACCCUACUCUGUUGUU	SEQ ID No.81	AACAACAGAGUAGGGUAGCCG	SEQ ID No.293
RN00208 2	ACCCUACUCUGUUGUUCGA	SEQ ID No.82	UCGAACAACAGAGUAGGGUAG	SEQ ID No.294
RN00208 3	CCCUACUCUGUUGUUCGAA	SEQ ID No.83	UUCGAACAACAGAGUAGGGUA	SEQ ID No.295
RN00208 4	CCUACUCUGUUGUUCGAAA	SEQ ID No.84	UUUCGAACAACAGAGUAGGGU	SEQ ID No.296

RN00208 5	CGAAACGAGCAGGUGGAAA	SEQ ID No.85	UUUCCACCUGCUCGUUUUCGAA	SEQ ID No.297
RN00208 6	GAAACGAGCAGGUGGAAAU	SEQ ID No.86	AUUUCCACCUGCUCGUUUUCGA	SEQ ID No.298
RN00208 7	CGAGCAGGUGGAAAUCCGA	SEQ ID No.87	UCGGAUUUCCACCUGCUCGUU	SEQ ID No.299
RN00208 8	CAAUUACCGGCAGAACCAA	SEQ ID No.88	UUGGUUCUGCCGGUAAUUGUA	SEQ ID No.300
RN00208 9	GGGUGGAACUACUCCACAA	SEQ ID No.89	UUGUGGAGUAGUUCACCCUC	SEQ ID No.301
RN00209 0	GGUGGAACUACUCCACAAU	SEQ ID No.90	AUUGUGGAGUAGUUCACCCU	SEQ ID No.302
RN00209 1	GGAACUACUCCACAAUCCA	SEQ ID No.91	UGGAUUGUGGAGUAGUCCAC	SEQ ID No.303
RN00209 2	CGUCACACAGCAGACCGUAA	SEQ ID No.92	UUACGGUCUGCUGGUGACGCC	SEQ ID No.304
RN00209 3	CACCAGCAGACCGUAACCA	SEQ ID No.93	UGGUUACGGUCUGCUGGUGAC	SEQ ID No.305
RN00209 4	GGAAGUCCUGAAGGUCGU	SEQ ID No.94	ACGACCUUCAGGGACUCCUG	SEQ ID No.306
RN00209 5	GUCGUGCCGGAAGGAAUCA	SEQ ID No.95	UGAUUCCUUCGGGCACGACCU	SEQ ID No.307
RN00209 6	CGUGCCGGAAGGAAUCAGA	SEQ ID No.96	UCUGAUUCCUUCGGGCACGAC	SEQ ID No.308
RN00209 7	GUGCCGGAAGGAAUCAGAA	SEQ ID No.97	UUCUGAUUCCUUCGGGCACGA	SEQ ID No.309
RN00209 8	CCGGAAGGAAUCAGAAUGA	SEQ ID No.98	UCAUUCUGAUUCCUUCGGCA	SEQ ID No.310
RN00209 9	CGGAAGGAAUCAGAAUGAA	SEQ ID No.99	UUCAUUCUGAUUCCUUCGGC	SEQ ID No.311
RN00210 0	UGCAGACCUCAGUGACCAA	SEQ ID No.100	UUGGUCACUGAGGUCUGCAGG	SEQ ID No.312
RN00210 1	GACCAGAAUUCUCCUGCAA	SEQ ID No.101	UUGCAGGAGAAUUCUGGUCUC	SEQ ID No.313
RN00210 2	GAACGGCUGAAGCACCUCU	SEQ ID No.102	UGAGGUGCUUCAGCCGUUCCG	SEQ ID No.314
RN00210 3	CGCUGUGCAUUAACCUUGAU	SEQ ID No.103	AUCCAGGUAAUGCACAGCGAU	SEQ ID No.315
RN00210 4	GCAUUAACCUUGAUGAAACG	SEQ ID No.104	CGUUUCAUCCAGGUAAUGCAC	SEQ ID No.316
RN00210 5	CCUUGGAGCUCAUCAAGAA	SEQ ID No.105	UUCUUGAUGAGCUCCAAGGCC	SEQ ID No.317
RN00210 6	GCAGCUGGCCUUCAGACAA	SEQ ID No.106	UUGUCUGAAGGCCAGCUGCUG	SEQ ID No.318
RN00210 7	CCGCCUACGUGGUCAAGGU	SEQ ID No.107	ACCUUGACCACGUAGGCGGUC	SEQ ID No.319
RN00210 8	CCUACGUGGUCAAGGUCUU	SEQ ID No.108	AAGACCUUGACCACGUAGGCG	SEQ ID No.320
RN00210 9	CGUGGUCAAGGUCUUCUCU	SEQ ID No.109	AGAGAAGACCUUGACCACGUA	SEQ ID No.321
RN00211 0	CUCUGGCUGUCAACCUCAU	SEQ ID No.110	AUGAGGUUGACAGCCAGAGAG	SEQ ID No.322
RN00211 1	CUCUGCGGGGCGUUAUU	SEQ ID No.111	AUUUAACAGCCCCGCAGAGGA	SEQ ID No.323
RN00211 2	CUGUUAAAUGGCUGAUCCU	SEQ ID No.112	AGGAUCAGCCAUUUAACAGCC	SEQ ID No.324
RN00211 3	GGAGGAUGCGCCGUGAUA	SEQ ID No.113	UAUCACGGGCGCAUCCUCCUG	SEQ ID No.325
RN00211 4	GGCCUCACGGCCUUUGUU	SEQ ID No.114	AACAAAGGCCGUGAGGGCCAU	SEQ ID No.326
RN00211 5	CUCACGGCCUUUGUUCUA	SEQ ID No.115	UGAGAACAAAGGCCGUGAGGG	SEQ ID No.327
RN00211 6	CCUUUGUUCUAUCUCGCU	SEQ ID No.116	AGCGAGAUGAGAACAAAGGCC	SEQ ID No.328
RN00211	CUUGAAGCCAACUACAUGA	SEQ ID	UCAUGUAGUUGGCUUCAAGGA	SEQ ID

7		No.117		No.329
RN002118	CCAACUACAUGAACCUACA	SEQ ID No.118	UGUAGGUUCAUGUAGUUGGCU	SEQ ID No.330
RN002119	CCUACAGAGAUCCUACACU	SEQ ID No.119	AGUGUAGGAUCUCUGUAGGUU	SEQ ID No.331
RN002120	CUGACCACAGCCAAAGAUUA	SEQ ID No.120	UAUCUUUGGCUGUGGUCAGAA	SEQ ID No.332
RN002121	CCACAGCCAAAGAUUAAGAA	SEQ ID No.121	UUCUUUAUCUUUGGCUGUGGUC	SEQ ID No.333
RN002122	GCCAAAGAUUAAGAACCGCU	SEQ ID No.122	AGCGGUUCUUUAUCUUUGGCUG	SEQ ID No.334
RN002123	GCCACAUCCUAUGCCCUCU	SEQ ID No.123	AGAGGGCAUAGGAUGUGGCCU	SEQ ID No.335
RN002124	CCACAUCCUAUGCCCUCUU	SEQ ID No.124	AAGAGGGCAUAGGAUGUGGCC	SEQ ID No.336
RN002125	GGCCCUACUGCAGCUAAAA	SEQ ID No.125	UUUUAGCUGCAGUAGGGCCAA	SEQ ID No.337
RN002126	CUACUGCAGCUAAAAGACU	SEQ ID No.126	AGUCUUUUAGCUGCAGUAGGG	SEQ ID No.338
RN002127	CAGCUAAAAGACUUUGACU	SEQ ID No.127	AGUCAAAAGUCUUUUAGCUGCA	SEQ ID No.339
RN002128	GCUAAAAGACUUUGACUUU	SEQ ID No.128	AAAGUCAAAAGUCUUUUAGCUG	SEQ ID No.340
RN002129	CCGUCGUGCGUUGGCUCAA	SEQ ID No.129	UUGAGCCAACGCACGACGGGA	SEQ ID No.341
RN002130	CGUCGUGCGUUGGCUCAAU	SEQ ID No.130	AUUGAGCCAACGCACGACGGG	SEQ ID No.342
RN002131	CGUGCGUUGGCUCAAUGAA	SEQ ID No.131	UUCAUUGAGCCAACGCACGAC	SEQ ID No.343
RN002132	CGUUGGCUCAAUGAACAGA	SEQ ID No.132	UCUGUUCAUUGAGCCAACGCA	SEQ ID No.344
RN002133	GGCUCAAUGAACAGAGAUUA	SEQ ID No.133	UAUCUCUGUUCAUUGAGCCAA	SEQ ID No.345
RN002134	CUCAAUGAACAGAGAUACU	SEQ ID No.134	AGUAUCUCUGUUCAUUGAGCC	SEQ ID No.346
RN002135	CCACCUUCAUGGUGUUGCCA	SEQ ID No.135	UGGAACACCAUGAAGGUGGCC	SEQ ID No.347
RN002136	CACCUUCAUGGUGUUGCCA	SEQ ID No.136	UUGGAACACCAUGAAGGUGGC	SEQ ID No.348
RN002137	GGUGUUGCAAGCCUUGGCU	SEQ ID No.137	AGCCAAGGCUUGGAACACCAU	SEQ ID No.349
RN002138	CCGUUCCACUGGGAUUCU	SEQ ID No.138	AGAUUCCACUGGGAUACGGUG	SEQ ID No.350
RN002139	GCCUCCUGCGAUCAGAAGA	SEQ ID No.139	UCUUCUGAUCGCAGGAGGCUG	SEQ ID No.351
RN002140	UGCGAUCAGAAGAGACCAA	SEQ ID No.140	UUGGUCUCUUCUGAUCGCAGG	SEQ ID No.352
RN002141	GAUCAGAAGAGACCAAGGA	SEQ ID No.141	UCCUUGGUCUCUUCUGAUCGC	SEQ ID No.353
RN002142	GUUUCACAGUCACAGCUGA	SEQ ID No.142	UCAGCUGUGACUGUGAAACCC	SEQ ID No.354
RN002143	UGACAAUGUACCAUGCUGAA	SEQ ID No.143	UUAGCAUGGUACAUUGUCACC	SEQ ID No.355
RN002144	GUACCAUGCUGAAGGCCAAA	SEQ ID No.144	UUUGGCCUUAGCAUGGUACA	SEQ ID No.356
RN002145	CAACUCACCGUUAUUAUU	SEQ ID No.145	AUUUAUUACAGGUGAGUUGAU	SEQ ID No.357
RN002146	CCUGUAAUAAAUUCGACCU	SEQ ID No.146	AGGUCGAAUUUAUUACAGGUG	SEQ ID No.358
RN002147	GUAAUAAAUUCGACCUCAA	SEQ ID No.147	UUGAGGUCGAAUUUAUUACAG	SEQ ID No.359
RN002148	CGACCUCAAGGUCACCAUA	SEQ ID No.148	UAUGGUGACCUUGAGGUCGAA	SEQ ID No.360
RN002149	GACCUCAAGGUCACCAUAA	SEQ ID No.149	UUAUGGUGACCUUGAGGUCGA	SEQ ID No.361

RN00215 0	CAAGGUCACCAUAAAACCA	SEQ ID No.150	UGGUUUUAUGGUGACCUUGAG	SEQ ID No.362
RN00215 1	CCAGCACCGGAAACAGAAA	SEQ ID No.151	UUUCUGUUUCCGGUGCUGGUU	SEQ ID No.363
RN00215 2	GCACCGGAAACAGAAAAGA	SEQ ID No.152	UCUUUUUCUGUUUCCGGUGCUG	SEQ ID No.364
RN00215 3	GGCCUCAGGAUGCCAAGAA	SEQ ID No.153	UUCUUGGCAUCCUGAGGCCUC	SEQ ID No.365
RN00215 4	CAGGAUGCCAAGAACACUA	SEQ ID No.154	UAGUGUUCUUGGCAUCCUGAG	SEQ ID No.366
RN00215 5	GAUGCCAAGAACACUAUGA	SEQ ID No.155	UCAUAGUGUUCUUGGCAUCCU	SEQ ID No.367
RN00215 6	CCAAGAACACUAUGAUCCU	SEQ ID No.156	AGGAUCAUAGUGUUCUUGGCA	SEQ ID No.368
RN00215 7	AGAACACUAUGAUCCUUGA	SEQ ID No.157	UCAAGGAUCAUAGUGUUCUUG	SEQ ID No.369
RN00215 8	GAGACCAGGAUGCCACUAU	SEQ ID No.158	AUAGUGGCAUCCUGGUCUCCC	SEQ ID No.370
RN00215 9	CCAGGAUGCCACUAUGUCU	SEQ ID No.159	AGACAUAGUGGCAUCCUGGUC	SEQ ID No.371
RN00216 0	CAGGAUGCCACUAUGUCUA	SEQ ID No.160	UAGACAUAGUGGCAUCCUGGU	SEQ ID No.372
RN00216 1	GGAUGCCACUAUGUCUAUA	SEQ ID No.161	UAUAGACAUAGUGGCAUCCUG	SEQ ID No.373
RN00216 2	GAUGCCACUAUGUCUAUAU	SEQ ID No.162	AUAUAGACAUAGUGGCAUCCU	SEQ ID No.374
RN00216 3	GUUGACAGAUACAUCUCCA	SEQ ID No.163	UGGAGAUGUAUCUGUCAACAC	SEQ ID No.375
RN00216 4	GACAGAUACAUCUCCAAGU	SEQ ID No.164	ACUUGGAGAUGUAUCUGUCAA	SEQ ID No.376
RN00216 5	CAGAUACAUCUCCAAGUAU	SEQ ID No.165	AUACUUGGAGAUGUAUCUGUC	SEQ ID No.377
RN00216 6	AGAUACAUCUCCAAGUAUG	SEQ ID No.166	CAUACUUGGAGAUGUAUCUGU	SEQ ID No.378
RN00216 7	GAUACAUCUCCAAGUAUGA	SEQ ID No.167	UCAUACUUGGAGAUGUAUCUG	SEQ ID No.379
RN00216 8	CCAAGUAUGAGCUGGACAA	SEQ ID No.168	UUGUCCAGCUCAUACUUGGAG	SEQ ID No.380
RN00216 9	GGACAAAGCCUUCUCCGAU	SEQ ID No.169	AUCGGAGAAGGCUUUGUCCAG	SEQ ID No.381
RN00217 0	GACAAAGCCUUCUCCGAUA	SEQ ID No.170	UAUCGGAGAAGGCUUUGUCCA	SEQ ID No.382
RN00217 1	GCCUUCUCCGAUAGGAACA	SEQ ID No.171	UGUUCUUAUCGGAGAAGGCUU	SEQ ID No.383
RN00217 2	CCGAUAGGAACACCCUCAU	SEQ ID No.172	AUGAGGGUGUUCUUAUCGGAG	SEQ ID No.384
RN00217 3	GAUAGGAACACCCUCAUCA	SEQ ID No.173	UGAUGAGGGUGUUCUUAUCGG	SEQ ID No.385
RN00217 4	CUGGACAAGGUCUCACACU	SEQ ID No.174	AGUGUGAGACCUUGUCCAGGU	SEQ ID No.386
RN00217 5	GCUUUCAAAGUUCACCAAU	SEQ ID No.175	AUUGGUGAACUUGAAAGCUA	SEQ ID No.387
RN00217 6	CUUUCAAAGUUCACCAUA	SEQ ID No.176	UAUUGGUGAACUUGAAAGCU	SEQ ID No.388
RN00217 7	CAGUCAAGGUCUACGCCUA	SEQ ID No.177	UAGGCGUAGACCUUGACUGCU	SEQ ID No.389
RN00217 8	GUCAAGGUCUACGCCUAUU	SEQ ID No.178	AAUAGGCGUAGACCUUGACUG	SEQ ID No.390
RN00217 9	AGGUCUACGCCUAUUAACA	SEQ ID No.179	UUGUAAUAGGCGUAGACCUUG	SEQ ID No.391
RN00218 0	GCUGUACCCGGUUCUACCA	SEQ ID No.180	UGGUAGAACCGGGUACAGCUU	SEQ ID No.392
RN00218 1	CUGUACCCGGUUCUACCAU	SEQ ID No.181	AUGGUAGAACCGGGUACAGCU	SEQ ID No.393
RN00218	CCGGAAAAGGAGGAUGGAA	SEQ ID	UUCCAUCCUCCUUUCCCGAU	SEQ ID

2		No.182		No.394
RN00218 3	CGGAAAAGGAGGAUGGAAA	SEQ ID No.183	UUUCCAUCUCCUUUUCGGGA	SEQ ID No.395
RN00218 4	GAGGAUGGAAAGCUGAACA	SEQ ID No.184	UGUUCAGCUUCCAUCUCCU	SEQ ID No.396
RN00218 5	GCCGCUGUGCUGAGGAGAA	SEQ ID No.185	UUCUCCUCAGCACAGCGGCAC	SEQ ID No.397
RN00218 6	CCGCUGUGCUGAGGAGAAU	SEQ ID No.186	AUUCUCCUCAGCACAGCGGCA	SEQ ID No.398
RN00218 7	CGCUGUGCUGAGGAGAAUU	SEQ ID No.187	AAUUCUCCUCAGCACAGCGGC	SEQ ID No.399
RN00218 8	GUGCUGAGGAGAAUUGCUU	SEQ ID No.188	AAGCAAUUCUCCUCAGCACAG	SEQ ID No.400
RN00218 9	GCUGAGGAGAAUUGCUUCA	SEQ ID No.189	UGAAGCAAUUCUCCUCAGCAC	SEQ ID No.401
RN00219 0	GGAGAAUUGCUUCAUACAA	SEQ ID No.190	UUGUAUGAAGCAAUUCUCCUC	SEQ ID No.402
RN00219 1	GAGAAUUGCUUCAUACAAA	SEQ ID No.191	UUUGUAUGAAGCAAUUCUCCU	SEQ ID No.403
RN00219 2	GUGAGCCAGGAGUGGACUA	SEQ ID No.192	UAGUCCACUCCUGGCUCACAG	SEQ ID No.404
RN00219 3	CCAGGAGUGGACUAUGUGU	SEQ ID No.193	ACACAUAGUCCACUCCUGGCU	SEQ ID No.405
RN00219 4	CAGGAGUGGACUAUGUGUA	SEQ ID No.194	UACACAUAGUCCACUCCUGGC	SEQ ID No.406
RN00219 5	GGAGUGGACUAUGUGUACA	SEQ ID No.195	UGUACACAUAGUCCACUCCUG	SEQ ID No.407
RN00219 6	GAGUGGACUAUGUGUACAA	SEQ ID No.196	UUGUACACAUAGUCCACUCCU	SEQ ID No.408
RN00219 7	GUGGACUAUGUGUACAAGA	SEQ ID No.197	UCUUGUACACAUAGUCCACUC	SEQ ID No.409
RN00219 8	CCAAUGACUUUGACGAGUA	SEQ ID No.198	UACUCGUCAAAGUCAUUGGAC	SEQ ID No.410
RN00219 9	GACUUUGACGAGUACAUA	SEQ ID No.199	UGAUGUACUCGUCAAAGUCAU	SEQ ID No.411
RN00220 0	ACUUUGACGAGUACAUAU	SEQ ID No.200	AUGAUGUACUCGUCAAAGUCA	SEQ ID No.412
RN00220 1	GACGAGUACAUAUGGCCA	SEQ ID No.201	UGGCCAUGAUGUACUCGUCAA	SEQ ID No.413
RN00220 2	CAUCAAGUCAGGCUCGGAU	SEQ ID No.202	AUCCGAGCCUGACUUGAUGGU	SEQ ID No.414
RN00220 3	CAGGCUCGGAUGAGGUGCA	SEQ ID No.203	UGCACCUCAUCCGAGCCUGAC	SEQ ID No.415
RN00220 4	GCUCGGAUGAGGUGCAGGU	SEQ ID No.204	ACCUGCACCUCAUCCGAGCCU	SEQ ID No.416
RN00220 5	CGUUCAUCAGCCCAUCAA	SEQ ID No.205	UUGAUGGGGCUGAUGAACGUG	SEQ ID No.417
RN00220 6	GGGGUCUCUCCUCCGAUUU	SEQ ID No.206	AAAUCGGAGGAGAGACCCAC	SEQ ID No.418
RN00220 7	CCGAUUUCUGGGGAGAGAA	SEQ ID No.207	UUCUCUCCCCAGAAUCGGAG	SEQ ID No.419
RN00220 8	CUCAGCUACAUAUCGGGA	SEQ ID No.208	UCCCGAUGAUGUAGCUGAGGU	SEQ ID No.420
RN00220 9	GCUACAUAUCGGAAGGA	SEQ ID No.209	UCCUCCCCGAUGAUGUAGCUG	SEQ ID No.421
RN00221 0	CCGAGGAGGACGAAUGCCA	SEQ ID No.210	UGGCAUUCGUCCUCCUCGGGC	SEQ ID No.422
RN00221 1	CGAGGAGGACGAAUGCCAA	SEQ ID No.211	UUGGCAUUCGUCCUCCUCGGG	SEQ ID No.423
RN00221 2	CUUUGGGUGCCCCAACUGA	SEQ ID No.212	UCAGUUGGGGCACCCAAAGAC	SEQ ID No.424

[0585] 序列表制作软件在制作RNA序列时，要求将U以T表征，因此序列表中无法正确表征本公开的siRNA序列，所有序列以说明书中记载的为准。

[0586] 表5 siRNA的序列信息

siRNA 编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX002 001	GmsUmsCmCmAmCmGfAfCfUmU mCmCmCmAmGmGmCmAm	SEQ ID No.425	UmsGfsCmCmUmGfGmGmAmAmG mUmCmGfUmGfGmAmCmsAmsGm	SEQ ID No.637
RX002 002	CmsCmsAmCmGmAmCfUfUfCmC mCmAmGmGmCmAmAmAm	SEQ ID No.426	UmsUfsUmGmCmCfUmGmGmGmA mAmGmUfCmGfUmGmGmsAmsCm	SEQ ID No.638
RX002 003	CmsAmsCmGmAmCmUfUfCfCmC mAmGmGmCmAmAmAmAm	SEQ ID No.427	UmsUfsUmUmGmCfCmUmGmGmG mAmAmGfUmCfGmUmGmsGmsAm	SEQ ID No.639
RX002 004	GmsUmsGmCmUmGmUfCfCfAmG mUmGmAmGmAmAmGmAm	SEQ ID No.428	UmsCfsUmUmCmUfCmAmCmUmG mGmAmCfAmGfCmAmCmsUmsAm	SEQ ID No.640
RX002 005	GmsCmsUmGmUmCmCfAfGfUmG mAmGmAmAmGmAmCmUm	SEQ ID No.429	AmsGfsUmCmUmUfCmUmCmAmC mUmGmGfAmCfAmGmCmsAmsCm	SEQ ID No.641
RX002 006	CmsAmsGmAmGmCmGfGfGfUmA mCmCmUmCmUmUmCmAm	SEQ ID No.430	UmsGfsAmAmGmAfGmCmUmAmC mCmCmGfCmUfCmUmGmsCmsAm	SEQ ID No.642
RX002 007	GmsCmsGmGmGmUmAfCfCfUmC mUmUmCmAmUmCmCmAm	SEQ ID No.431	UmsGfsGmAmUmGfAmAmGmAmG mGmUmAfCmCfCmGmCmsUmsCm	SEQ ID No.643
RX002 008	CmsAmsGmAmCmAmGfAfCfAmA mGmAmCmCmAmUmCmUm	SEQ ID No.432	AmsGfsAmUmGmGfUmCmUmUmG mUmCmUfGmUfCmUmGmsGmsAm	SEQ ID No.644
RX002 009	GmsGmsAmUmCmUmUfCfAfCmC mGmUmCmAmAmCmCmAm	SEQ ID No.433	UmsGfsGmUmUmGfAmCmGmGmU mGmAmAfGmAfUmCmCmsAmsAm	SEQ ID No.645
RX002 010	CmsCmsGmUmCmAmAfCfCfAmC mAmAmGmCmUmGmCmUm	SEQ ID No.434	AmsGfsCmAmGmCfUmUmGmUmG mGmUmUfGmAfCmGmGmsUmsGm	SEQ ID No.646
RX002 011	CmsGmsUmCmAmAmCfCfAfCmA mAmGmCmUmGmCmUmAm	SEQ ID No.435	UmsAfsGmCmAmGfCmUmUmGmU mGmGmUfUmGfAmCmCmsAmsUm	SEQ ID No.647
RX002 012	CmsGmsGmUmCmAmAfGfCfAmG mGmAmCmUmCmCmUmUm	SEQ ID No.436	AmsAfsGmGmAmGfUmCmCmUmG mCmUmUfGmAfCmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.648
RX002 013	GmsUmsCmAmAmGmCfAfGfGmA mCmUmCmCmUmUmGmUm	SEQ ID No.437	AmsCfsAmAmGmGfAmGmUmCmC mUmGmCfUmUfGmAmCmsCmsGm	SEQ ID No.649
RX002 014	CmsAmsAmGmCmAmGfGfAfCmU mCmCmUmUmGmUmCmUm	SEQ ID No.438	AmsGfsAmCmAmAfGmGmAmGmU mCmCmUfGmCfUmUmCmsAmsCm	SEQ ID No.650
RX002 015	CmsUmsUmGmGmGmAfCfAfUmU mCmCmGmGmAmAmCmUm	SEQ ID No.439	AmsGfsUmUmCmCfGmGmAmAmU mGmUmCfCmCfAmAmGmsAmsCm	SEQ ID No.651
RX002 016	GmsGmsGmAmCmAmUfUfCfCmG mGmAmAmCmUmCmGmUm	SEQ ID No.440	AmsCfsGmAmGmUfUmCmCmGmG mAmAmUfGmUfCmCmCmsAmsAm	SEQ ID No.652
RX002 017	CmsAmsGmUmGmGmAfAfGfAmU mCmCmGmAmGmCmCmUm	SEQ ID No.441	AmsGfsGmCmUmCfGmGmAmUmC mUmUmCfCmAfCmUmGmsGmsCm	SEQ ID No.653
RX002 018	AmsGmsUmGmGmAmAfGfAfUmC mCmGmAmGmCmCmUmAm	SEQ ID No.442	UmsAfsGmGmCmUfCmGmGmAmU mCmUmUfCmCfAmCmUmsGmsGm	SEQ ID No.654
RX002 019	GmsGmsAmAmGmAmUfCfCfGmA mGmCmCmUmAmCmUmAm	SEQ ID No.443	UmsAfsGmUmAmGfGmCmUmCmG mGmAmUfCmUfUmCmCmsAmsCm	SEQ ID No.655
RX002 020	GmsAmsAmGmAmUmCfCfGfAmG mCmCmUmAmCmUmAmUm	SEQ ID No.444	AmsUfsAmGmUmAfGmGmCmUmC mGmGmAfUmCfUmUmCmsCmsAm	SEQ ID No.656
RX002 021	GmsAmsUmCmCmGmAfGfCfCmU mAmCmUmAmUmGmAmAm	SEQ ID No.445	UmsUfsCmAmUmAfGmUmAmGmG mCmUmCfGmGfAmUmCmsUmsUm	SEQ ID No.657
RX002 022	AmsGmsUmUmUmGmAfGfGfUmG mAmAmGmGmAmGmUmAm	SEQ ID No.446	UmsAfsCmUmCmCfUmUmCmAmC mCmUmCfAmAfAmCmUmsCmsAm	SEQ ID No.658
RX002 023	GmsCmsCmCmAmGmUfUfUfCmG mAmGmGmUmCmAmUmAm	SEQ ID No.447	UmsAfsUmGmAmCfCmUmCmGmA mAmAmCfUmGfGmGmCmsAmsGm	SEQ ID No.659
RX002 024	CmsCmsAmGmUmUmUfCfGfAmG mGmUmCmAmUmAmGmUm	SEQ ID No.448	AmsCfsUmAmUmGfAmCmCmUmC mGmAmAfAmCfUmGmGmsGmsCm	SEQ ID No.660
RX002 025	CmsAmsGmUmUmUmCfGfAfGmG mUmCmAmUmAmGmUmGm	SEQ ID No.449	CmsAfsCmUmAmUfGmAmCmCmU mCmGmAfAmAfCmUmGmsGmsGm	SEQ ID No.661
RX002 026	GmsUmsUmUmCmGmAfGfGfUmC mAmUmAmGmUmGmGmAm	SEQ ID No.450	UmsCfsCmAmCmUfAmUmGmAmC mCmUmCfGmAfAmAmCmsUmsGm	SEQ ID No.662
RX002 027	CmsGmsAmGmGmUmCfAfUfAmG mUmGmGmAmGmCmCmUm	SEQ ID No.451	AmsGfsGmCmUmCfCmAmCmUmA mUmGmAfCmCfUmCmGmsAmsAm	SEQ ID No.663
RX002 028	AmsGmsUmGmGmAmGfCfCfUmA mCmAmGmAmGmAmAmAm	SEQ ID No.452	UmsUfsUmCmUmCfUmGmUmAmG mGmCmUfCmCfAmCmUmsAmsUm	SEQ ID No.664
RX002 029	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUmC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.453	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.665
RX002 030	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUmA mCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.454	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmG mUmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.666
RX002	GmsGmsAmAmCmUmGfCfCfUmU	SEQ ID	AmsGfsAmUmGmAfCmAmAmAmG	SEQ ID

031	mUmGmUmCmAmUmCmUm	No.455	mGmCmAfGmUfUmCmCmsCmsUm	No.667
RX002 032	GmsAmsAmCmUmGmCfCfUfUmU mGmUmCmAmUmCmUmUm	SEQ ID No.456	AmsAfsGmAmUmGfAmCmAmAmA mGmGmCfAmGfUmUmCmsCmsCm	SEQ ID No.668
RX002 033	CmsCmsUmUmUmGmUfCfAfUmC mUmUmCmGmGmGmAmUm	SEQ ID No.457	AmsUfsCmCmCmGfAmAmGmAmU mGmAmCfAmAfAmGmGmsCmsAm	SEQ ID No.669
RX002 034	CmsUmsGmAmAmUmCfCfCfUmC mAmAmGmCmGmCmAmUm	SEQ ID No.458	AmsUfsGmCmGmCfUmUmGmAmG mGmGmAfUmUfCmAmGmsGmsCm	SEQ ID No.670
RX002 035	CmsAmsGmGmCmAmGfUfGfAmC mAmUmGmGmUmGmCmAm	SEQ ID No.459	UmsGfsCmAmCmCfAmUmGmUmC mAmCmUfGmCfCmUmGmsAmsGm	SEQ ID No.671
RX002 036	GmsUmsGmAmCmCmUfCfUfUmC mCmUmAmCmCmAmGmAm	SEQ ID No.460	UmsCfsUmGmGmUfAmGmGmGmA mGmAmGfGmUfCmAmCmsGmsAm	SEQ ID No.672
RX002 037	GmsAmsAmUmGmCmCfCfUfUmU mGmAmCmCmUmCmAmUm	SEQ ID No.461	AmsUfsGmAmGmGfUmCmAmAmA mGmGmGfCmAfUmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.673
RX002 038	CmsCmsUmUmUmGmAfCfCfUmC mAmUmGmGmUmGmUmUm	SEQ ID No.462	AmsAfsCmAmCmCfAmUmGmAmG mGmUmCfAmAfAmGmGmsCmsCm	SEQ ID No.674
RX002 039	GmsAmsCmCmUmCmAfUfGfGmU mGmUmUmCmGmUmGmAm	SEQ ID No.463	UmsCfsAmCmGmAfAmCmAmCmC mAmUmGfAmGfGmUmCmsAmsAm	SEQ ID No.675
RX002 040	CmsUmsCmAmUmGmGfUfGfUmU mCmGmUmGmAmCmGmAm	SEQ ID No.464	UmsCfsGmUmCmAfCmGmAmAmC mAmCmCfAmUfGmAmGmsGmsUm	SEQ ID No.676
RX002 041	UmsCmsAmUmGmGmUfGfUfUmC mGmUmGmAmCmGmAmAm	SEQ ID No.465	UmsUfsCmGmUmCfAmCmGmAmA mCmAmCfCmAfUmGmAmsGmsGm	SEQ ID No.677
RX002 042	CmsUmsGmUmGmCmAfGfUfCmU mCmUmAmAmCmCmCmAm	SEQ ID No.466	UmsGfsGmGmUmUfAmGmAmGmA mCmUmGfCmAfCmAmGmsUmsGm	SEQ ID No.678
RX002 043	GmsCmsCmAmGmAmAfGfCfCmC mUmUmGmAmGmCmAmUm	SEQ ID No.467	AmsUfsGmCmUmCfAmAmGmGmG mCmUmUfCmUfGmGmCmsUmsGm	SEQ ID No.679
RX002 044	CmsAmsGmAmAmGmCfCfUfUmU mGmAmGmCmAmUmCmAm	SEQ ID No.468	UmsGfsAmUmGmCfUmCmAmAmG mGmGmCfUmUfCmUmGmsGmsCm	SEQ ID No.680
RX002 045	GmsCmsAmUmCmAmCfGfUfUmG mCmGmCmAmCmGmAmAm	SEQ ID No.469	UmsUfsCmGmUmGfUmCmCmAmC mCmGmUfGmAfUmGmCmsCmsCm	SEQ ID No.681
RX002 046	CmsGmsGmUmGmCmGfCfAfCmG mAmAmGmAmAmGmCmAm	SEQ ID No.470	UmsGfsCmUmUmCfUmUmCmGmU mGmCmGfCmAfCmCmGmsUmsGm	SEQ ID No.682
RX002 047	CmsCmsGmUmGmGmGfCfAfAmC mUmCmCmAmAmCmAmAm	SEQ ID No.471	UmsUfsGmUmUmGfGmAmGmUmU mGmCmCfCmAfCmGmCmsGmsGm	SEQ ID No.683
RX002 048	CmsGmsUmGmGmGmCfAfAfCmU mCmCmAmAmCmAmAmUm	SEQ ID No.472	AmsUfsUmGmUmUfGmGmAmGmU mUmGmCfCmAfCmCmGmsGmsUm	SEQ ID No.684
RX002 049	GmsUmsGmGmGmCmAfAfCfUmC mCmAmAmCmAmAmUmUm	SEQ ID No.473	AmsAfsUmUmGmUfUmGmGmAmG mUmUmGfCmCfCmAmCmsGmsGm	SEQ ID No.685
RX002 050	GmsCmsAmAmCmUmCfCfAfAmC mAmAmUmUmAmCmCmUm	SEQ ID No.474	AmsGfsGmUmAmAfUmUmGmUmU mGmGmAfGmUfUmGmCmsCmsCm	SEQ ID No.686
RX002 051	CmsUmsCmCmAmAmCfAfAfUmU mAmCmCmUmGmCmAmUm	SEQ ID No.475	AmsUfsGmCmAmGfGmUmAmAmU mUmGmUfUmGfGmAmGmsUmsUm	SEQ ID No.687
RX002 052	GmsGmsGmAmGmAmCfCfCfUmU mCmAmAmCmGmUmCmAm	SEQ ID No.476	UmsGfsAmCmGmUfUmGmAmGmG mGmUmCfUmCfCmCmCmsGmsGm	SEQ ID No.688
RX002 053	GmsGmsGmAmGmAmCfCfCfUmC mAmAmCmGmUmCmAmAm	SEQ ID No.477	UmsUfsGmAmCmGfUmUmGmAmG mGmGmUfCmUfCmCmCmsCmsGm	SEQ ID No.689
RX002 054	GmsAmsGmAmCmCmCfUfCfAmA mCmGmUmCmAmAmCmUm	SEQ ID No.478	AmsGfsUmUmGmAfCmGmUmUmG mAmGmGfGmUfCmUmCmsCmsCm	SEQ ID No.690
RX002 055	CmsCmsCmUmCmAmAfCfGfUmC mAmAmCmUmUmCmCmUm	SEQ ID No.479	AmsGfsGmAmAmGfUmUmGmAmC mGmUmUfGmAfGmGmGmsUmsCm	SEQ ID No.691
RX002 056	UmsCmsAmAmCmUmUfCfCfUmC mCmUmGmCmGmAmAmUm	SEQ ID No.480	AmsUfsUmCmGmCfAmGmGmAmG mGmAmAfGmUfUmGmAmsCmsGm	SEQ ID No.692
RX002 057	GmsAmsGmGmCmCmAfAfGfAmU mCmCmGmCmUmAmCmUm	SEQ ID No.481	AmsGfsUmAmGmCfGmGmAmUmC mUmUmGfGmCfCmUmCmsGmsUm	SEQ ID No.693
RX002 058	AmsGmsAmUmCmCmGfCfUfAmC mUmAmCmAmCmCmUmAm	SEQ ID No.482	UmsAfsGmGmUmGfUmAmGmUmA mGmCmGfGmAfUmCmUmsUmsGm	SEQ ID No.694
RX002 059	CmsGmsCmUmAmCmUfAfCfAmC mCmUmAmCmCmUmGmAm	SEQ ID No.483	UmsCfsAmGmGmUfAmGmGmUmG mUmAmGfUmAfGmCmGmsGmsAm	SEQ ID No.695
RX002 060	GmsCmsUmAmCmUmAfCfAfCmC mUmAmCmCmUmGmAmUm	SEQ ID No.484	AmsUfsCmAmGmGfUmAmGmGmU mGmUmAfGmUfAmGmCmsGmsGm	SEQ ID No.696
RX002 061	CmsCmsGmUmGmUmGfGfGfUmG mGmAmCmGmUmCmAmAm	SEQ ID No.485	UmsUfsGmAmCmGfUmCmCmAmC mCmCmAfCmAfCmGmGmsAmsGm	SEQ ID No.697
RX002 062	GmsGmsGmCmUmCmGfCfUfGmG mUmGmGmUmAmAmAmAm	SEQ ID No.486	UmsUfsUmUmAmCfCmAmCmCmA mGmCmGfAmGfCmCmCmsAmsCm	SEQ ID No.698
RX002 063	CmsCmsCmUmGmAmAfGfAfUmA mGmAmGmGmUmGmAm	SEQ ID No.487	UmsCfsAmCmCmCfUmCmUmAmU mCmUmUfCmAfGmGmGmsUmsCm	SEQ ID No.699

RX002 064	CmsGmsGmGmAmGmAfAfCfCmC mCmAmUmGmAmGmGmUm	SEQ ID No.488	AmsCfsCmUmCmAfUmGmGmGmG mUmUmCfUmCfCmCmGmsCmsAm	SEQ ID No.700
RX002 065	GmsGmsGmAmGmAfCfCfCmC mAmUmGmAmGmGmUmUm	SEQ ID No.489	AmsAfsCmCmUmCfAmUmGmGmG mGmUmUfCmUfCmCmCmsGmsCm	SEQ ID No.701
RX002 066	GmsAmsGmAmAmCmCfCfCfAmU mGmAmGmGmUmUmCmUm	SEQ ID No.490	AmsGfsAmAmCmCfUmCmAmUmG mGmGmGfUmUfCmUmCmsCmsCm	SEQ ID No.702
RX002 067	CmsUmsGmCmUmGmCfAfAfCmU mAmCmAmUmCmAmCmAm	SEQ ID No.491	UmsGfsUmGmAmUfGmUmAmGmU mUmGmCfAmGfCmAmGmsUmsCm	SEQ ID No.703
RX002 068	GmsGmsAmGmUmAmAfCfCfUmG mGmAmUmGmAmGmGmAm	SEQ ID No.492	UmsCfsCmUmCmAfUmCmCmAmG mGmUmUfAmCfUmCmCmsUmsGm	SEQ ID No.704
RX002 069	GmsUmsAmAmCmCmUfGfGfAmU mGmAmGmGmAmCmAmUm	SEQ ID No.493	AmsUfsGmUmCmCfUmCmAmUmC mCmAmGfGmUfUmAmCmsUmsCm	SEQ ID No.705
RX002 070	GmsCmsAmGmAmAmGfAfGfAmA mCmAmUmCmGmUmUmUm	SEQ ID No.494	AmsAfsAmCmGmAfUmGmUmUmC mUmCmUfUmCfUmGmCmsAmsAm	SEQ ID No.706
RX002 071	GmsAmsGmAmAmCmAfUfCfGmU mUmUmCmCmCmGmAmAm	SEQ ID No.495	UmsUfsCmGmGmGfAmAmAmCmG mAmUmGfUmUfCmUmCmsUmsUm	SEQ ID No.707
RX002 072	CmsCmsCmGmAmAmGfUfGfAmG mUmUmCmCmCmAmGmAm	SEQ ID No.496	UmsCfsUmGmGmGfAmAmCmUmC mAmCmUfUmCfGmGmCmsAmsAm	SEQ ID No.708
RX002 073	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUmG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.497	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.709
RX002 074	GmsAmsAmGmCmUmCfAfUfGmA mAmUmAmUmAmUmUmUm	SEQ ID No.498	AmsAfsAmUmAmUfAmUmCmA mUmGmAfGmCfUmUmCmsGmsUm	SEQ ID No.710
RX002 075	CmsCmsCmUmUmCmGfAfGfGmU mCmAmCmAmGmUmAmAm	SEQ ID No.499	UmsUfsAmCmUmGfUmGmAmCmC mUmCmGfAmAfGmGmGmsUm	SEQ ID No.711
RX002 076	CmsCmsUmUmCmGmAfGfGfUmC mAmCmAmGmUmAmAmUm	SEQ ID No.500	AmsUfsUmAmCmUfGmUmGmAmC mCmUmCfGmAfAmGmGmsGmsGm	SEQ ID No.712
RX002 077	UmsCmsAmCmAmGmUfAfAfUmG mCmAmGmGmAmCmUmUm	SEQ ID No.501	AmsAfsGmUmCmCfUmGmCmAmU mUmAmCfUmGfUmGmCmsCmsCm	SEQ ID No.713
RX002 078	CmsCmsUmGmCmGmGfCfUfAmC mCmCmUmAmCmUmCmUm	SEQ ID No.502	AmsGfsAmGmUmAfGmGmGmUmA mGmCmCfGmCfAmGmGmsUmsCm	SEQ ID No.714
RX002 079	GmsCmsGmGmCmUmAfCfCfCmU mAmCmUmCmUmGmUmUm	SEQ ID No.503	AmsAfsCmAmGmAfGmUmAmGmG mGmUmAfGmCfCmGmCmsAmsGm	SEQ ID No.715
RX002 080	GmsGmsCmUmAmCmCfCfUfAmC mUmCmUmGmUmUmGmUm	SEQ ID No.504	AmsCfsAmAmCmAfGmAmGmUmA mGmGmGfUmAfGmCmCmsGmsCm	SEQ ID No.716
RX002 081	GmsCmsAmAmCmCmCfUfAfCmU mCmUmGmUmUmGmUmUm	SEQ ID No.505	AmsAfsCmAmAmCfAmGmAmGmU mAmGmGfGmUfAmGmCmsCmsGm	SEQ ID No.717
RX002 082	AmsCmsCmCmUmAmCfUfCfUmG mUmUmGmUmUmCmGmAm	SEQ ID No.506	UmsCfsGmAmAmCfAmAmCmAmG mAmGmUfAmGfGmGmUmsAmsGm	SEQ ID No.718
RX002 083	CmsCmsCmUmAmCmUfCfUfGmU mUmGmUmUmCmGmAmAm	SEQ ID No.507	UmsUfsCmGmAmAfCmAmAmCmA mGmAmGfUmAfGmGmGmsUmsAm	SEQ ID No.719
RX002 084	CmsCmsUmAmCmUmCfUfGfUmU mGmUmUmCmGmAmAmAm	SEQ ID No.508	UmsUfsUmCmGmAfAmCmAmAmC mAmGmAfGmUfAmGmGmsGmsUm	SEQ ID No.720
RX002 085	CmsGmsAmAmAmCmGfAfGfCmA mGmGmUmGmGmAmAmAm	SEQ ID No.509	UmsUfsUmCmCmAfCmCmUmGmC mUmCmGfUmUfUmCmGmsAmsAm	SEQ ID No.721
RX002 086	GmsAmsAmAmCmGmAfGfCfAmG mGmUmGmGmAmAmAmUm	SEQ ID No.510	AmsUfsUmUmCmCfAmCmAmGmG mCmUmCfGmUfUmUmCmsGmsAm	SEQ ID No.722
RX002 087	CmsGmsAmGmCmAmGfGfUfGmG mAmAmAmUmCmCmGmAm	SEQ ID No.511	UmsCfsGmGmAmUfUmUmCmCmA mCmCmUfGmCfUmCmGmsUmsUm	SEQ ID No.723
RX002 088	CmsAmsAmUmUmAmCfCfGfGmC mAmGmAmAmCmCmAmAm	SEQ ID No.512	UmsUfsGmGmUmUfCmUmGmCmC mGmGmUfAmAfUmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.724
RX002 089	GmsGmsGmUmGmGmAfAfCfUmA mCmUmCmCmAmCmAmAm	SEQ ID No.513	UmsUfsGmUmGmGfAmGmUmAmG mUmUmCfCmAfCmCmCmsUmsCm	SEQ ID No.725
RX002 090	GmsGmsUmGmGmAmAfCfUfAmC mUmCmCmAmCmAmAmUm	SEQ ID No.514	AmsUfsUmGmUmGfGmAmGmUmA mGmUmUfCmCfAmCmCmsCmsUm	SEQ ID No.726
RX002 091	GmsGmsAmAmCmUmAfCfUfCmC mAmCmAmAmUmCmCmAm	SEQ ID No.515	UmsGfsGmAmUmUfGmUmGmGmA mGmUmAfGmUfUmCmCmsAmsCm	SEQ ID No.727
RX002 092	CmsGmsUmCmAmCmCfAfGfCmA mGmAmCmCmGmUmAmAm	SEQ ID No.516	UmsUfsAmCmGmGfUmCmUmGmC mUmGmGfUmGfAmCmGmsCmsCm	SEQ ID No.728
RX002 093	CmsAmsCmCmAmGmCfAfGfAmC mCmGmUmAmAmCmCmAm	SEQ ID No.517	UmsGfsGmUmUmAfCmGmGmUmC mUmGmCfUmGfGmUmGmsAmsCm	SEQ ID No.729
RX002 094	GmsGmsAmAmGmUmCfCfCfUmG mAmAmGmGmUmCmGmUm	SEQ ID No.518	AmsCfsGmAmCmCfUmUmCmAmG mGmGmAfCmUfUmCmCmsUmsGm	SEQ ID No.730
RX002 095	GmsUmsCmGmUmGmCfCfGfGmA mAmGmGmAmAmUmCmAm	SEQ ID No.519	UmsGfsAmUmUmCfCmUmUmCmC mGmGmCfAmCfGmAmCmsCmsUm	SEQ ID No.731
RX002	CmsGmsUmGmCmCmGfGfAmG	SEQ ID	UmsCfsUmGmAmUfUmCmCmUmU	SEQ ID

096	mGmAmAmUmCmAmGmAm	No. 520	mCmCmGfGmCfAmCmGmsAmsCm	No. 732
RX002 097	GmsUmsGmCmCmGmGfAfGmG mAmAmUmCmAmGmAmAm	SEQ ID No. 521	UmsUfsCmUmGmAfUmUmCmCmU mUmCmCfGmGfCmAmCmsGmsAm	SEQ ID No. 733
RX002 098	CmsCmsGmGmAmAmGfGfAfAmU mCmAmGmAmAmUmGmAm	SEQ ID No. 522	UmsCfsAmUmUmCfUmGmAmUmU mCmCmUfUmCfCmGmGmsCmsAm	SEQ ID No. 734
RX002 099	CmsGmsGmAmAmGmGfAfAfUmC mAmGmAmAmUmGmAmAm	SEQ ID No. 523	UmsUfsCmAmUmUfCmUmGmAmU mUmCmCfUmUfCmCmGmsGmsCm	SEQ ID No. 735
RX002 100	UmsGmsCmAmGmAmCfCfUfCmA mGmUmGmAmCmCmAmAm	SEQ ID No. 524	UmsUfsGmGmUmCfAmCmUmGmA mGmGmUfCmUfGmCmAmsGmsGm	SEQ ID No. 736
RX002 101	GmsAmsCmCmAmGmAfAfUfUmC mUmCmCmUmGmCmAmAm	SEQ ID No. 525	UmsUfsGmCmAmCfGmAmGmAmA mUmUmCfUmGfGmUmCmsUmsCm	SEQ ID No. 737
RX002 102	GmsAmsAmCmGmGmCfUfGfAmA mGmCmAmCmCmUmCmAm	SEQ ID No. 526	UmsGfsAmGmGmUfGmCmUmUmC mAmGmCfCmGfUmUmCmsCmsGm	SEQ ID No. 738
RX002 103	CmsGmsCmUmGmUmGfCfAfUmU mAmCmCmUmGmGmAmUm	SEQ ID No. 527	AmsUfsCmCmAmGfGmUmAmAmU mGmCmAfCmAfGmCmGmsAmsUm	SEQ ID No. 739
RX002 104	GmsCmsAmUmUmAmCfCfUfGmG mAmUmGmAmAmAmCmGm	SEQ ID No. 528	CmsGfsUmUmUmCfAmUmCmCmA mGmGmUfAmAfUmGmCmsAmsCm	SEQ ID No. 740
RX002 105	CmsCmsUmUmGmGmAfGfCfUmC mAmUmCmAmAmGmAmAm	SEQ ID No. 529	UmsUfsCmUmUmGfAmUmGmAmG mCmUmCfCmAfAmGmCmCmAmC	SEQ ID No. 741
RX002 106	GmsCmsAmGmCmUmGfGfCfCmU mUmCmAmGmAmCmAmAm	SEQ ID No. 530	UmsUfsGmUmCmUfGmAmAmGmG mCmCmAfGmCfUmGmCmsUmsGm	SEQ ID No. 742
RX002 107	CmsCmsGmCmCmUmAfCfGfUmG mGmUmCmAmAmGmGmUm	SEQ ID No. 531	AmsCfsCmUmUmGfAmCmCmAmC mGmUmAfGmGfCmGmGmsUmsCm	SEQ ID No. 743
RX002 108	CmsCmsUmAmCmGmUfGfGfUmC mAmAmGmGmUmCmUmUm	SEQ ID No. 532	AmsAfsGmAmCmCfUmUmGmAmC mCmAmCfGmUfAmGmGmsCmsGm	SEQ ID No. 744
RX002 109	CmsGmsUmGmGmUmCfAfAfGmG mUmCmUmUmCmUmCmUm	SEQ ID No. 533	AmsGfsAmGmAmAfGmAmCmCmU mUmGmAfCmCfAmCmGmsUmsAm	SEQ ID No. 745
RX002 110	CmsUmsCmUmGmGmCfUfGfUmC mAmAmCmCmUmCmAmUm	SEQ ID No. 534	AmsUfsGmAmGmGfUmUmGmAmC mAmGmCfCmAfGmAmGmsAmsGm	SEQ ID No. 746
RX002 111	CmsUmsCmUmGmCmGfGfGfGmC mUmGmUmUmAmAmAmUm	SEQ ID No. 535	AmsUfsUmUmAmAfCmAmGmCmC mCmCmGfCmAfGmAmGmsGmsAm	SEQ ID No. 747
RX002 112	CmsUmsGmUmUmAmAfAfUfGmG mCmUmGmAmUmCmCmUm	SEQ ID No. 536	AmsGfsGmAmUmCfAmGmCmCmA mUmUmUfAmAfCmAmGmsCmsCm	SEQ ID No. 748
RX002 113	GmsGmsAmGmGmAmUfGfCfGmC mCmCmGmUmGmAmUmAm	SEQ ID No. 537	UmsAfsUmCmAmCfGmGmGmCmG mCmAmUfCmCfUmCmCmsUmsGm	SEQ ID No. 749
RX002 114	GmsGmsCmCmCmUmCfAfCfGmG mCmCmUmUmUmGmUmUm	SEQ ID No. 538	AmsAfsCmAmAmAfGmGmCmCmG mUmGmAfGmGfGmCmCmsAmsUm	SEQ ID No. 750
RX002 115	CmsUmsCmAmCmGmGfCfCfUmU mUmGmUmUmCmUmCmAm	SEQ ID No. 539	UmsGfsAmGmAmAfCmAmAmAmG mUmCmCfGmUfGmAmGmsGmsGm	SEQ ID No. 751
RX002 116	CmsCmsUmUmUmGmUfUfCfUmC mAmUmCmUmCmGmCmUm	SEQ ID No. 540	AmsGfsCmGmAmGfAmUmGmAmG mAmAmCfAmAfAmGmGmsCmsCm	SEQ ID No. 752
RX002 117	CmsUmsUmGmAmAmGfCfCfAmA mCmUmAmCmAmUmGmAm	SEQ ID No. 541	UmsCfsAmUmGmUfAmGmUmUmG mGmCmUfUmCfAmAmGmsGmsAm	SEQ ID No. 753
RX002 118	CmsCmsAmAmCmUmAfCfAfUmG mAmAmCmCmUmAmCmAm	SEQ ID No. 542	UmsGfsUmAmGmGfUmUmCmAmU mGmUmAfGmUfUmGmGmsCmsUm	SEQ ID No. 754
RX002 119	CmsCmsUmAmCmAmGfAfGfAmU mCmCmUmAmCmAmCmUm	SEQ ID No. 543	AmsGfsUmGmUmAfGmGmAmUmC mUmCmUfGmUfAmGmGmsUmsUm	SEQ ID No. 755
RX002 120	CmsUmsGmAmCmCmAfCfAfGmC mCmAmAmAmGmAmUmAm	SEQ ID No. 544	UmsAfsUmCmUmUfUmGmGmCmU mGmUmGfGmUfCmAmGmsAmsAm	SEQ ID No. 756
RX002 121	CmsCmsAmCmAmGmCfCfAfAmA mGmAmUmAmAmGmAmAm	SEQ ID No. 545	UmsUfsCmUmUmAfUmCmUmUmU mGmGmCfUmGfUmGmGmsUmsCm	SEQ ID No. 757
RX002 122	GmsCmsCmAmAmAmGfAfUfAmA mGmAmAmCmCmGmCmUm	SEQ ID No. 546	AmsGfsCmGmGmUfUmCmUmUmA mUmCmUfUmUfGmGmCmsUmsGm	SEQ ID No. 758
RX002 123	GmsCmsCmAmCmAmUfCfCfUmA mUmGmCmCmCmUmCmUm	SEQ ID No. 547	AmsGfsAmGmGmGfCmAmUmAmG mGmAmUfGmUfGmGmCmsCmsUm	SEQ ID No. 759
RX002 124	CmsCmsAmCmAmUmCfCfUfAmU mGmCmCmCmUmCmUmUm	SEQ ID No. 548	AmsAfsGmAmGmGfGmCmAmUmA mGmGmAfUmGfUmGmGmsCmsCm	SEQ ID No. 760
RX002 125	GmsGmsCmCmCmUmAfCfUfGmC mAmGmCmUmAmAmAmAm	SEQ ID No. 549	UmsUfsUmUmAmGfCmUmGmCmA mGmUmAfGmGfGmCmCmsAmsAm	SEQ ID No. 761
RX002 126	CmsUmsAmCmUmGmCfAfGfCmU mAmAmAmAmGmAmCmUm	SEQ ID No. 550	AmsGfsUmCmUmUfUmUmAmGmC mUmGmCfAmGfUmAmGmsGmsGm	SEQ ID No. 762
RX002 127	CmsAmsGmCmUmAmAfAfAfGmA mCmUmUmUmGmAmCmUm	SEQ ID No. 551	AmsGfsUmCmAmAfAmGmUmCmU mUmUmUfAmGfCmUmGmsCmsAm	SEQ ID No. 763
RX002 128	GmsCmsUmAmAmAmAfGfAfCmU mUmUmGmAmCmUmUmUm	SEQ ID No. 552	AmsAfsAmGmUmCfAmAmAmGmU mCmUmUfUmUfAmGmCmsUmsGm	SEQ ID No. 764

RX002 129	CmsCmsGmUmCmGmUfGfCfGmU mUmGmGmCmUmCmAmAm	SEQ ID No.553	UmsUfsGmAmGmCfCmAmAmCmG mCmAmCfGmAfCmGmGmsGmsAm	SEQ ID No.765
RX002 130	CmsGmsUmCmGmUmGfCfGfUmU mGmGmCmUmCmAmAmUm	SEQ ID No.554	AmsUfsUmGmAmGfCmCmAmAmC mGmCmAfCmGfAmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.766
RX002 131	CmsGmsUmGmCmGmUfUfGfGmC mUmCmAmAmUmGmAmAm	SEQ ID No.555	UmsUfsCmAmUmUfGmAmGmCmC mAmAmCfGmCfAmCmGmsAmsCm	SEQ ID No.767
RX002 132	CmsGmsUmUmGmGmCfUfCfAmA mUmGmAmAmCmAmGmAm	SEQ ID No.556	UmsCfsUmGmUmUfCmAmUmUmG mAmGmCfCmAfAmCmGmsCmsAm	SEQ ID No.768
RX002 133	GmsGmsCmUmCmAmAfUfGfAmA mCmAmGmAmGmAmUmAm	SEQ ID No.557	UmsAfsUmCmUmCfUmGmUmUmC mAmUmUfGmAfGmCmCmsAmsAm	SEQ ID No.769
RX002 134	CmsUmsCmAmAmUmGfAfAfCmA mGmAmGmAmUmAmCmUm	SEQ ID No.558	AmsGfsUmAmUmCfUmCmUmGmU mUmCmAfUmUfGmAmGmsCmsCm	SEQ ID No.770
RX002 135	CmsCmsAmCmCmUmUfCfAfUmG mGmUmGmUmUmCmCmAm	SEQ ID No.559	UmsGfsGmAmAmCfAmCmCmAmU mGmAmAfGmGfUmGmGmsCmsCm	SEQ ID No.771
RX002 136	CmsAmsCmCmUmUmCfAfUfGmG mUmGmUmUmCmCmAmAm	SEQ ID No.560	UmsUfsGmGmAmAfCmAmCmCmA mUmGmAfAmGfGmUmGmsGmsCm	SEQ ID No.772
RX002 137	GmsGmsUmGmUmUmCfCfAfAmG mCmCmUmUmGmGmCmUm	SEQ ID No.561	AmsGfsCmCmAmAfGmGmCmUmU mGmGmAfAmCfAmCmCmsAmsUm	SEQ ID No.773
RX002 138	CmsCmsGmUmAmUmCfCfAfCmU mGmGmGmAmAmUmCmUm	SEQ ID No.562	AmsGfsAmUmUmCfCmCmAmGmU mGmGmAfUmAfCmGmGmsUmsGm	SEQ ID No.774
RX002 139	GmsCmsCmUmCmCmUfGfCfGmA mUmCmAmGmAmAmGmAm	SEQ ID No.563	UmsCfsUmUmCmUfGmAmUmCmG mCmAmGfGmAfGmGmCmsUmsGm	SEQ ID No.775
RX002 140	UmsGmsCmGmAmUmCfAfGfAmA mGmAmGmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.564	UmsUfsGmGmUmCfUmCmUmUmC mUmGmAfUmCfGmCmCmsGmsGm	SEQ ID No.776
RX002 141	GmsAmsUmCmAmGmAfAfGfAmG mAmCmCmAmAmGmGmAm	SEQ ID No.565	UmsCfsCmUmUmGfGmUmCmUmC mUmUmCfUmGfAmUmCmsGmsCm	SEQ ID No.777
RX002 142	GmsUmsUmUmCmAmCfAfGfUmC mAmCmAmGmCmUmGmAm	SEQ ID No.566	UmsCfsAmGmCmUfGmUmGmAmsC mUmGmUfGmAfAmAmCmsCmsCm	SEQ ID No.778
RX002 143	UmsGmsAmCmAmAmUfGfUfAmC mCmAmUmGmCmUmAmAm	SEQ ID No.567	UmsUfsAmGmCmAfUmGmGmUmA mCmAmUfUmGfUmCmAmsCmsCm	SEQ ID No.779
RX002 144	GmsUmsAmCmCmAmUfGfCfUmA mAmGmGmCmCmAmAmAm	SEQ ID No.568	UmsUfsUmGmGmCfCmUmUmAmG mCmAmUfGmGfUmAmCmsAmsUm	SEQ ID No.780
RX002 145	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUmG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.569	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.781
RX002 146	CmsCmsUmGmUmAmAfUfAfAmA mUmUmCmGmAmCmCmUm	SEQ ID No.570	AmsGfsGmUmCmGfAmAmUmUmU mAmUmUfAmCfAmGmGmsUmsGm	SEQ ID No.782
RX002 147	GmsUmsAmAmUmAmAfAfUfUmC mGmAmCmCmUmCmAmAm	SEQ ID No.571	UmsUfsGmAmGmGfUmCmGmAms mUmUmUfAmUfUmAmCmsAmsGm	SEQ ID No.783
RX002 148	CmsGmsAmCmCmUmCfAfAfGmG mUmCmAmCmCmAmUmAm	SEQ ID No.572	UmsAfsUmGmGmUfGmAmCmCmU mUmGmAfGmGfUmCmGmsAmsAm	SEQ ID No.784
RX002 149	GmsAmsCmCmUmCmAfAfGfGmU mCmAmCmCmAmUmAmAm	SEQ ID No.573	UmsUfsAmUmGmGfUmGmAmsCmC mUmUmGfAmGfGmUmCmsGmsAm	SEQ ID No.785
RX002 150	CmsAmsAmGmGmUmCfAfCfCmA mUmAmAmAmAmCmCmAm	SEQ ID No.574	UmsGfsGmUmUmUfUmAmUmGmG mUmGmAfCmCfUmUmGmsAmsGm	SEQ ID No.786
RX002 151	CmsCmsAmGmCmAmCfCfGfGmA mAmAmCmAmGmAmAmAm	SEQ ID No.575	UmsUfsUmCmUmGfUmUmUmCmC mGmGmUfGmCfUmGmGmsUmsUm	SEQ ID No.787
RX002 152	GmsCmsAmCmCmGmGfAfAfAmC mAmGmAmAmAmAmGmAm	SEQ ID No.576	UmsCfsUmUmUmUfCmUmGmUmU mUmCmCfGmGfUmGmCmsUmsGm	SEQ ID No.788
RX002 153	GmsGmsCmCmUmCmAfGfGfAmU mGmCmCmAmAmGmAmAm	SEQ ID No.577	UmsUfsCmUmUmGfGmCmAmsUmC mCmUmGfAmGfGmCmCmsUmsCm	SEQ ID No.789
RX002 154	CmsAmsGmGmAmUmGfCfCfAmA mGmAmAmCmAmCmUmAm	SEQ ID No.578	UmsAfsGmUmGmUfUmCmUmUmG mGmCmAfUmCfCmUmGmsAmsGm	SEQ ID No.790
RX002 155	GmsAmsUmGmCmCmAfAfGfAmA mCmAmCmUmAmUmGmAm	SEQ ID No.579	UmsCfsAmUmAmGfUmGmUmUmC mUmUmGfGmCfAmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.791
RX002 156	CmsCmsAmAmGmAmAfCfAfCmU mAmUmGmAmUmCmCmUm	SEQ ID No.580	AmsGfsGmAmUmCfAmUmAmGmU mGmUmUfCmUfUmGmGmsCmsAm	SEQ ID No.792
RX002 157	AmsGmsAmAmCmAfUfAfUmG mAmUmCmCmUmUmGmAm	SEQ ID No.581	UmsCfsAmAmGmGfAmUmCmAmU mAmGmUfGmUfUmCmUmsUmsGm	SEQ ID No.793
RX002 158	GmsAmsGmAmCmCmAfGfGfAmU mGmCmCmAmCmUmAmUm	SEQ ID No.582	AmsUfsAmGmUmGfGmCmAmsUmC mCmUmGfGmUfCmUmCmsCmsCm	SEQ ID No.794
RX002 159	CmsCmsAmGmGmAmUfGfCfCmA mCmUmAmUmGmUmCmUm	SEQ ID No.583	AmsGfsAmCmAmsUfAmGmUmGmG mCmAmUfCmCfUmGmGmsUmsCm	SEQ ID No.795
RX002 160	CmsAmsGmGmAmUmGfCfCfAmC mUmAmUmGmUmCmUmAm	SEQ ID No.584	UmsAfsGmAmCmAfUmAmGmUmG mGmCmAfUmCfCmUmGmsGmsUm	SEQ ID No.796
RX002	GmsGmsAmUmGmCmCfAfCfUmA	SEQ ID	UmsAfsUmAmGmAfCmAmUmAmG	SEQ ID

161	mUmGmUmCmUmAmUmAm	No.585	mUmGmGfCmAfUmCmCmsUmsGm	No.797
RX002 162	GmsAmsUmGmCmCmAfCfUfAmU mGmUmCmUmAmUmAmUm	SEQ ID No.586	AmsUfsAmUmAmGfAmCmAmUmA mGmUmGfGmCfAmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.798
RX002 163	GmsUmsUmGmAmCmAfGfAfUmA mCmAmUmCmUmCmCmAm	SEQ ID No.587	UmsGfsGmAmGmAfUmGmUmAmU mCmUmGfUmCfAmAmCmsAmsCm	SEQ ID No.799
RX002 164	GmsAmsCmAmGmAmUfAfCfAmU mCmUmCmCmAmAmGmUm	SEQ ID No.588	AmsCfsUmUmGmGfAmGmAmUmG mUmAmUfCmUfGmUmCmsAmsAm	SEQ ID No.800
RX002 165	CmsGmsGmAmUmAmCfAfUfCmU mCmCmAmAmGmUmAmUm	SEQ ID No.589	AmsUfsAmCmUmUfGmGmAmGmA mUmGmUfAmUfCmUmGmsUmsCm	SEQ ID No.801
RX002 166	AmsGmsAmUmAmCmAfUfCfUmC mCmAmAmGmUmAmUmGm	SEQ ID No.590	CmsAfsUmAmCmUfUmGmGmAmG mAmUmGfUmAfUmCmUmsGmsUm	SEQ ID No.802
RX002 167	GmsAmsUmAmCmAmUfCfUfCmC mAmAmGmUmAmUmGmAm	SEQ ID No.591	UmsCfsAmUmAmCfUmUmGmGmA mGmAmUfGmUfAmUmCmsUmsGm	SEQ ID No.803
RX002 168	CmsCmsAmAmGmUmAfUfGfAmG mCmUmGmGmGmsAmsAm	SEQ ID No.592	UmsUfsGmUmCmCfAmGmCmUmC mAmUmAfCmUfUmGmGmsAmsGm	SEQ ID No.804
RX002 169	GmsGmsAmCmAmAmAfGfCfCmU mUmCmUmCmCmGmAmUm	SEQ ID No.593	AmsUfsCmGmGmAfGmAmAmGmG mCmUmUfUmGfUmCmCmsAmsGm	SEQ ID No.805
RX002 170	GmsAmsCmAmAmAmGfCfCfUmU mCmUmCmCmGmAmUmAm	SEQ ID No.594	UmsAfsUmCmGmGfAmGmAmAmG mGmCmUfUmUfGmUmCmsCmsAm	SEQ ID No.806
RX002 171	GmsCmsCmUmUmCmUfCfCfGmA mUmAmGmGmAmAmCmAm	SEQ ID No.595	UmsGfsUmUmCmCfUmAmUmCmG mGmAmGfAmAfGmGmCmsUmsUm	SEQ ID No.807
RX002 172	CmsCmsGmAmUmAmGfGfAfAmC mAmCmCmCmUmCmAmUm	SEQ ID No.596	AmsUfsGmAmGmGfGmUmGmUmU mCmCmUfAmUfCmGmGmsAmsGm	SEQ ID No.808
RX002 173	GmsAmsUmAmGmGmAfAfCfAmC mCmCmUmCmAmUmCmAm	SEQ ID No.597	UmsGfsAmUmGmAfGmGmGmUmG mUmUmCfCmUfAmUmCmsGmsGm	SEQ ID No.809
RX002 174	CmsUmsGmGmAmCmAfAfGfGmU mCmUmCmAmCmAmCmUm	SEQ ID No.598	AmsGfsUmGmUmGfAmGmAmCmC mUmUmGfUmCfCmAmGmsGmsUm	SEQ ID No.810
RX002 175	GmsCmsUmUmUmCmAfAfGfGmU mUmCmAmCmCmAmAmUm	SEQ ID No.599	AmsUfsUmGmGmUfGmAmAmCmU mUmUmGfAmAfAmGmCmsAmsAm	SEQ ID No.811
RX002 176	CmsUmsUmUmCmAmAfAfGfUmU mCmAmCmCmAmAmUmAm	SEQ ID No.600	UmsAfsUmUmGmGfUmGmAmAmC mUmUmUfGmAfAmAmGmsCmsUm	SEQ ID No.812
RX002 177	CmsAmsGmUmCmAmAfGfGfUmC mUmAmCmGmCmCmUmAm	SEQ ID No.601	UmsAfsGmGmCmGfUmAmGmAmC mCmUmUfGmAfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.813
RX002 178	GmsUmsCmAmAmGmGfUfCfUmA mCmGmCmCmUmAmUmUm	SEQ ID No.602	AmsAfsUmAmGmGfCmGmUmAmGi mAmCmCfUmUfGmAmCmsUmsGm	SEQ ID No.814
RX002 179	AmsGmsGmUmCmUmAfCfGfCmC mUmAmUmUmAmCmAmAm	SEQ ID No.603	UmsUfsGmUmAmAfUmAmGmGmC mGmUmAfGmAfCmCmUmsUmsGm	SEQ ID No.815
RX002 180	GmsCmsUmGmUmAmCfCfCfGmG mUmUmCmUmAmCmCmAm	SEQ ID No.604	UmsGfsGmUmAmGfAmAmCmCmG mGmGmUfAmCfAmGmCmsUmsUm	SEQ ID No.816
RX002 181	CmsUmsGmUmAmCmCfCfGfGmU mUmCmUmAmCmCmAmUm	SEQ ID No.605	AmsUfsGmGmUmAfGmAmAmCmC mGmGmGfUmAfCmAmGmsCmsUm	SEQ ID No.817
RX002 182	CmsCmsGmGmAmAmAfAfGfGmA mGmGmAmUmGmGmAmAm	SEQ ID No.606	UmsUfsCmCmAmUfCmCmUmCmC mUmUmUfUmUfCmGmGmsAmsUm	SEQ ID No.818
RX002 183	CmsGmsGmAmAmAmAfGfGfAmG mGmAmUmGmGmAmAmAm	SEQ ID No.607	UmsUfsUmCmCmAfUmCmCmUmC mCmUmUfUmUfCmCmGmsGmsAm	SEQ ID No.819
RX002 184	GmsAmsGmGmAmUmGfGfAfAmA mGmCmUmGmAmAmCmAm	SEQ ID No.608	UmsGfsUmUmCmAfGmCmUmUmU mCmCmAfUmCfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.820
RX002 185	GmsCmsCmGmCmUmGfUfGfCmU mGmAmGmGmAmGmAmAm	SEQ ID No.609	UmsUfsCmUmCmCfUmCmAmGmC mAmCmAfGmCfGmGmCmsAmsCm	SEQ ID No.821
RX002 186	CmsCmsGmCmUmGmUfGfCfUmG mAmGmGmAmGmAmAmUm	SEQ ID No.610	AmsUfsUmCmUmCfCmUmCmAmG mCmAmCfAmGfCmGmGmsCmsAm	SEQ ID No.822
RX002 187	CmsGmsCmUmGmUmGfCfUfGmA mGmGmAmGmAmAmUmUm	SEQ ID No.611	AmsAfsUmUmCmUfCmCmUmCmA mGmCmAfCmAfGmCmGmsGmsCm	SEQ ID No.823
RX002 188	GmsUmsGmCmUmGmAfGfGfAmG mAmAmUmUmGmCmUmUm	SEQ ID No.612	AmsAfsGmCmAmAfUmUmCmUmC mCmUmCfAmGfCmAmCmsAmsGm	SEQ ID No.824
RX002 189	GmsCmsUmGmAmGmGfAfGfAmA mUmUmGmCmUmUmCmAm	SEQ ID No.613	UmsGfsAmAmGmCfAmAmUmUmC mUmCmCfUmCfAmGmCmsAmsCm	SEQ ID No.825
RX002 190	GmsGmsAmGmAmAmUfUfGfCmU mUmCmAmUmAmCmAmAm	SEQ ID No.614	UmsUfsGmUmAmUfGmAmAmGmC mAmAmUfUmCfUmCmCmsUmsCm	SEQ ID No.826
RX002 191	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUmU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.615	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.827
RX002 192	GmsUmsGmAmGmCmCfAfGfGmA mUmUmGmGmAmCmUmAm	SEQ ID No.616	UmsAfsGmUmCmCfAmCmUmCmC mUmGmGfCmUfCmAmCmsAmsGm	SEQ ID No.828
RX002 193	CmsCmsAmGmGmAmGfUfGfGmA mCmUmAmUmGmUmGmUm	SEQ ID No.617	AmsCfsAmCmAmUfAmGmGmCmC mAmCmUfCmCfUmGmGmsCmsUm	SEQ ID No.829

RX002194	CmsAmsGmGmAmGmUfGfGfAmCmUmAmUmGmUmGmUmAm	SEQ ID No.618	UmsAfsCmAmCmAfUmAmGmUmCmCmAmCfUmCfCmUmGmsGmsCm	SEQ ID No.830
RX002195	GmsGmsAmGmUmGmGfAfCfUmAmUmGmUmGmUmAmCmAm	SEQ ID No.619	UmsGfsUmAmCmAfCmAmUmAmGmUmCmCfAmCfUmCmCmsUmsGm	SEQ ID No.831
RX002196	GmsAmsGmUmGmGmAfCfUfAmUmGmUmGmUmAmCmAmAm	SEQ ID No.620	UmsUfsGmUmAmCfAmCmAmUmAmGmUmCfCmAfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.832
RX002197	GmsUmsGmGmAmCmUfAfUfGmUmGmUmAmCmAmAmGmAm	SEQ ID No.621	UmsCfsUmUmGmUfAmCmAmCmAmmUmAmGfUmCfCmAmCmsUmsCm	SEQ ID No.833
RX002198	CmsCmsAmAmUmGmAfCfUfUmUmGmAmCmGmAmGmUmAm	SEQ ID No.622	UmsAfsCmUmCmGfUmCmAmAmAmGmUmCfAmUfUmGmGmsAmsCm	SEQ ID No.834
RX002199	GmsAmsCmUmUmUmGfAfCfGmAmGmUmAmCmAmUmCmAm	SEQ ID No.623	UmsGfsAmUmGmUfAmCmUmCmGmUmCmAfAmAfGmUmCmsAmsUm	SEQ ID No.835
RX002200	AmsCmsUmUmUmGmAfCfGfAmGmUmAmCmAmUmCmAmUm	SEQ ID No.624	AmsUfsGmAmUmGfUmAmCmUmCmGmUmCfAmAfAmGmUmCmsAm	SEQ ID No.836
RX002201	GmsAmsCmGmAmGmUfAfCfAmUmCmAmUmGmGmCmCmAm	SEQ ID No.625	UmsGfsGmCmCmAfUmGmAmUmGmUmAmCfUmCfGmUmCmsAmsAm	SEQ ID No.837
RX002202	CmsAmsUmCmAmAmGfUfCfAmGmGmCmUmCmGmGmAmUm	SEQ ID No.626	AmsUfsCmCmGmAfGmCmCmUmGmAmCmUfUmGfAmUmGmsGmsUm	SEQ ID No.838
RX002203	CmsAmsGmGmCmUmCfGfGfAmUmGmAmGmGmUmGmCmAm	SEQ ID No.627	UmsGfsCmAmCmCfUmCmAmUmCmCmGmAfGmCfCmUmGmsAmsCm	SEQ ID No.839
RX002204	GmsCmsUmCmGmGmAfUfGfAmGmGmUmGmCmAmGmGmUm	SEQ ID No.628	AmsCfsCmUmGmCfAmCmCmUmCmAmUmCfCmGfAmGmCmsCmsUm	SEQ ID No.840
RX002205	CmsGmsUmUmCmAmUfCfAfGmCmCmCmAmUmCmAmAm	SEQ ID No.629	UmsUfsGmAmUmGfGmGmGmCmUmGmAmUfGmAfAmCmGmsUmsGm	SEQ ID No.841
RX002206	GmsGmsGmGmUmCmUfUfUmCmUmCmCmGmAmUmUmUm	SEQ ID No.630	AmsAfsAmUmCmGfGmAmGmGmAmmGmAmGfAmCfCmCmCmsAmsCm	SEQ ID No.842
RX002207	CmsCmsGmAmUmUmUfCfUfGmGmGmAmGmAmGmAmAm	SEQ ID No.631	UmsUfsCmUmCmUfCmCmCmCmAmmGmAmAfAmUfCmGmGmsAmsGm	SEQ ID No.843
RX002208	CmsUmsCmAmGmCmUfAfCfAmUmCmAmUmCmGmGmAm	SEQ ID No.632	UmsCfsCmCmGmAfUmGmAmUmGmUmAmGfCmUfGmAmGmsGmsUm	SEQ ID No.844
RX002209	GmsCmsUmAmCmAmUfCfAfUmCmGmGmGmAmAmGmGmAm	SEQ ID No.633	UmsCfsCmUmUmCfCmCmGmAmUmGmAmUfGmUfAmGmCmsUmsGm	SEQ ID No.845
RX002210	CmsCmsGmAmGmGmAfGfGfAmCmGmAmAmUmGmCmCmAm	SEQ ID No.634	UmsGfsGmCmAmUfUmCmGmUmCmCmUmCfCmUfCmGmGmsCmCm	SEQ ID No.846
RX002211	CmsGmsAmGmGmAmGfGfAfCmGmAmAmUmGmCmCmAmAm	SEQ ID No.635	UmsUfsGmGmCmAfUmUmCmGmUmCmCmUfCmCfUmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.847
RX002212	CmsUmsUmUmGmGmGfUfGfCmCmCmCmAmAmCmUmGmAm	SEQ ID No.636	UmsCfsAmGmUmUfGmGmGmGmCmAmCmCfCmAfAmAmGmsAmsCm	SEQ ID No.848

[0587] 表6 siRNA的序列信息

siRNA 编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX002213	CmsAmsGmAmCmAmGfAdCfAmAmGmAmCmCmAmUmCmUm	SEQ ID No.849	AmsGfsAmUmGmGfUmCmUmUmGmUmCmUfGmUfCmUmGmsGmsAm	SEQ ID No.644
RX002214	CmsAmsAmGmCmAmGfGdAfCmUmCmCmUmUmGmUmCmUm	SEQ ID No.850	AmsGfsAmCmAmAfGmGmAmGmUmCmCmUfGmCfUmUmGmsAmsCm	SEQ ID No.650
RX002215	CmsAmsGmAmGmAmAfAdUfUmCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.851	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.665
RX002216	UmsCmsAmAmCmUmUfCdCfUmCmCmUmGmCmGmAmAmUm	SEQ ID No.852	AmsUfsUmCmGmCfAmGmGmAmGmGmAmAfGmUfUmGmAmsCmsGm	SEQ ID No.692
RX002217	GmsCmsAmGmAmAmGfAdGfAmAmCmAmUmCmGmUmUmUm	SEQ ID No.853	AmsAfsAmCmGmAfUmGmUmUmCmUmCmUfUmCfUmGmCmsAmsAm	SEQ ID No.706
RX002218	CmsGmsAmAmGmCmUfCdAfUmGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.854	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUmGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.709
RX002219	CmsCmsUmAmCmUmCfTdGfUmUmGmUmUmCmGmAmAmAm	SEQ ID No.855	UmsUfsUmCmGmAfAmCmAmAmCmAmGmAfGmUfAmGmGmsGmsUm	SEQ ID No.720
RX002220	CmsCmsAmAmCmUmAfCdAfUmGmAmAmCmCmUmAmCmAm	SEQ ID No.856	UmsGfsUmAmGmGfUmUmCmAmUmGmUmAfGmUfUmGmGmsCmsUm	SEQ ID No.754
RX002221	CmsAmsGmCmUmAmAfAdAfGmAmCmUmUmUmGmAmCmUm	SEQ ID No.857	AmsGfsUmCmAmAfAmGmUmCmUmUmUmUfAmGfCmUmGmsCmsAm	SEQ ID No.763
RX002222	CmsGmsUmCmGmUmGfCdGfUmUmGmGmCmUmCmAmAmUm	SEQ ID No.858	AmsUfsUmGmAmGfCmCmAmAmCmGmCmAfCmGfAmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.766
RX002223	CmsAmsAmCmUmCmAfCdCfUmGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.859	AmsUfsUmAmUmUfUmAmCmAmGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.781
RX002224	CmsAmsGmAmUmAmCfAdUfCmUmCmCmAmAmGmUmAmUm	SEQ ID No.860	AmsUfsAmCmUmUfGmGmAmGmAmmUmGmUfAmUfCmUmGmsUmsCm	SEQ ID No.801

RX002225	CmsCmsGmAmUmAmGfGdAfAm CmAmCmCmCmUmCmAmUm	SEQ ID No.861	AmsUfsGmAmGmGfGmUmGmUmU mCmCmUfAmUfCmGmGmsAmsGm	SEQ ID No.808
RX002226 (AD570714)	GmsAmsGmCmCmGmUfUmCfUf CfUmAmCmAmAmUmUmAmCm Um	SEQ ID No.862	AmsGfsUmAmAmUfUmGfUfAmGmA mGmAfAmCfGmGmCmUmCmsGmsG m	SEQ ID No.881
RX002227	AmsAmsAmUmUmCmUfAdCfUm AmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.863	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmG mUmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.666
RX002228	CmsUmsCmCmAmAmCfAdAfUm UmAmCmCmUmGmCmAmUm	SEQ ID No.864	AmsUfsGmCmAmGfGmUmAmAmU mUmGmUfUmGfGmAmGmsUmsUm	SEQ ID No.687
RX002229	CmsUmsGmCmUmGmCfAdAfCm UmAmCmAmUmCmAmCmAm	SEQ ID No.865	UmsGfsUmGmAmUfGmUmAmGmU mUmGmCfAmGfCmAmGmsUmsCm	SEQ ID No.703
RX002230	GmsAmsAmGmCmUmCfAdUfGm AmAmUmAmUmAmUmUmUm	SEQ ID No.866	AmsAfsAmUmAmUfAmUmUmCmA mUmGmAfGmCfUmUmCmsGmsUm	SEQ ID No.710
RX002231	CmsCmsUmUmCmGmAfGdGfUm CmAmCmAmGmsUmAmAmUm	SEQ ID No.867	AmsUfsUmAmCmUfGmUmGmAmCm CmUmCfGmAfAmGmGmsGmsGm	SEQ ID No.712
RX002232	CmsCmsGmGmAmAmGfGdAfAm UmCmAmGmAmAmUmGmAm	SEQ ID No.868	UmsCfsAmUmUmCfUmGmAmUmUm CmCmUfUmCfCmGmGmsCmsAm	SEQ ID No.734
RX002233	CmsGmsCmUmGmUmGfCdAfUm UmAmCmCmUmGmGmAmUm	SEQ ID No.869	AmsUfsCmCmAmGfGmUmAmAmUm GmCmAfCmAfGmCmGmsAmsUm	SEQ ID No.739
RX002234	CmsUmsUmGmAmAmGfCdCfAm AmCmUmAmCmAmUmGmAm	SEQ ID No.870	UmsCfsAmUmGmUfAmGmUmUmG mGmCmUfUmCfAmAmGmsUmsGm	SEQ ID No.753
RX002235	CmsUmsAmCmUmGmCfAdGfCm UmAmAmAmAmGmAmCmUm	SEQ ID No.871	AmsGfsUmCmUmUfUmUmAmGmCm UmGmCfAmGfUmAmGmsGmsGm	SEQ ID No.762
RX002236	GmsCmsUmAmAmAmAfGdAfCm UmUmUmGmAmCmUmUmUm	SEQ ID No.872	AmsAfsAmGmUmCfAmAmAmGmU mCmUmUfUmUfAmGmCmsUmsGm	SEQ ID No.764
RX002237	AmsGmsAmAmCmAmCfUdAfUm GmAmUmCmCmUmUmGmAm	SEQ ID No.873	UmsCfsAmAmGmGfAmUmCmAmUm AmGmUfGmUfUmCmUmsUmsGm	SEQ ID No.793
RX002238	GmsAmsUmAmCmAmUfCdUfCm CmAmAmGmUmAmUmGmAm	SEQ ID No.874	UmsCfsAmUmAmCfUmUmGmGmAm GmAmUfGmUfAmUmCmsUmsGm	SEQ ID No.803
RX002239	GmsGmsAmCmAmAmAfGdCfCm UmUmCmUmCmCmGmAmUm	SEQ ID No.875	AmsUfsCmGmGmAfGmAmAmGmG mCmUmUfUmGfUmCmCmsAmsGm	SEQ ID No.805
RX002240	CmsUmsUmUmCmAmAfAdGfUm UmCmAmCmCmAmAmUmAm	SEQ ID No.876	UmsAfsUmUmGmGfUmGmAmAmC mUmUmUfGmAfAmAmGmsCmsUm	SEQ ID No.812
RX002241	CmsAmsGmUmCmAmAfGdGfUm CmUmAmCmGmCmCmUmAm	SEQ ID No.877	UmsAfsGmGmCmGfUmAmGmAmCm CmUmUfGmAfCmUmGmsCmsUm	SEQ ID No.813
RX002242	GmsUmsCmAmAmGmGfUdCfUm AmCmGmCmCmUmAmUmUm	SEQ ID No.878	AmsAfsUmAmGmGfCmGmUmAmG mAmCmCfUmUfGmAmCmsUmsGm	SEQ ID No.814
RX002243	GmsAmsGmAmAmUfGdCfUm UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.879	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.827
RX002244	CmsGmsAmGmGmAmGfGdAfCm GmAmAmUmGmCmCmAmAm	SEQ ID No.880	UmsUfsGmGmCmAfUmUmCmGmUm CmCmUfCmCfUmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.847
RXM02003	AmsGmsAmAmGmAmAfGfAfUf AmUmUmAmUmCmUmCmUm	SEQ ID No.882	AmsGfsAmGmAmUfAmAmUmAmU mCmUmUfCmUfUmCmUmsGmsGm	SEQ ID No.883
RX000001	UmsUmsCmUmCmCmGfAfAfCm GmUmGmUmCmAmCmGmUm	SEQ ID No.884	AmsCfsGmUmGmAfCmAmCmGmUm UmCmGfGmAfGmAmAmsCmsUm	SEQ ID No.886
RX000002	UmsUmsCmUmCmCmGfAdAfCm GmUmGmUmCmAmCmGmUm	SEQ ID No.885	AmsCfsGmUmGmAfCmAmCmGmUm UmCmGfGmAfGmAmAmsCmsUm	SEQ ID No.886

[0588] 表7 siRNA的序列信息

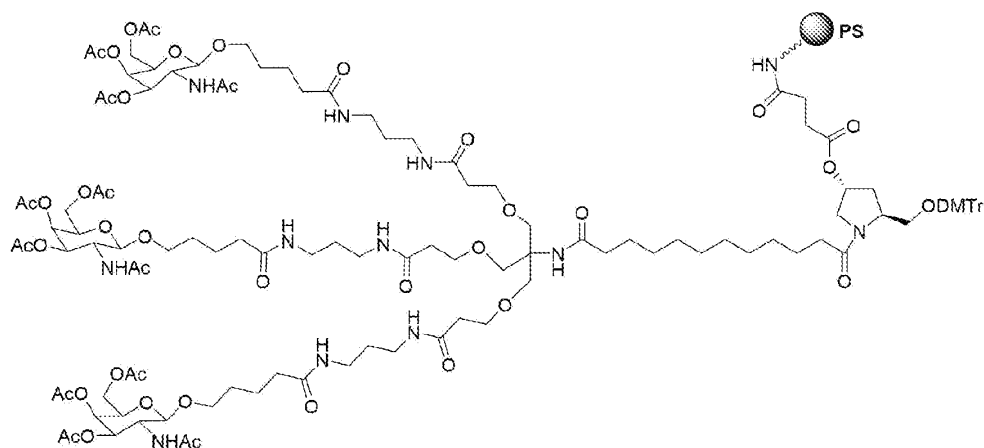
siRNA 编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2246	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2247	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2248	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2249	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm A(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2250	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2251	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909

RX00 2252	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2253	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm A(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2254	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2255	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912
RX00 2257	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2259	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2260	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm T(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2261	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2262	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAfAmU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2263	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUfUf CmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAFA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2264	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm T(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAFA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2265	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAFA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2266	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAFA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2267	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.916
RX00 2268	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2269	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGfC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.918
RX00 2270	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUf CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2271	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm C(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2272	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2273	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAfT(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2274	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCfUf UmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2275	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm C(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2276	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmA(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2277	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAfG mCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00 2279	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2280	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2281	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfUf GmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2282	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm T(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2283	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGm	SEQ ID	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG	SEQ ID

2284	UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	No.906	mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	No.921
RX00 2285	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfUf GmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2286	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm T(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2287	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2288	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAfG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2289	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfUf GmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2290	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2291	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAm UfGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.924
RX00 2292	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAm UfGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.924
RX00 2293	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfU mUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2294	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAm AfUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.925
RX00 2295	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGfG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2296	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAm GfGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.926
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmU mAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfUfGm AmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfUfGm UmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGm GfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmU mUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCm UmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAm CmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmU mAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUm CmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGm CfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0589] 制备例4正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物的制备

[0590] 其中，化合物L96-PS购自凯莱英医药集团(天津)股份有限公司，载量为 120 ± 1
2 μ mol/g(检测方法为：UV/HPLC)。化合物L96-PS的结构式如下：



[0591] 其中，PS代表聚苯乙烯(Polystyrene)树脂固相载体。

[0592] (4.1)正义链的合成：

[0593] 通过亚磷酰胺核酸固相合成法的方法，利用上述连接至固相载体的L96-PS化合物起始循环，按照核苷酸序列按照3'-5'的方向逐一连接核苷单体。每连接一个核苷单体都包括脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化四步反应。合成方法和条件参照制备例3中步骤(3.1)所示的正义链合成方法。

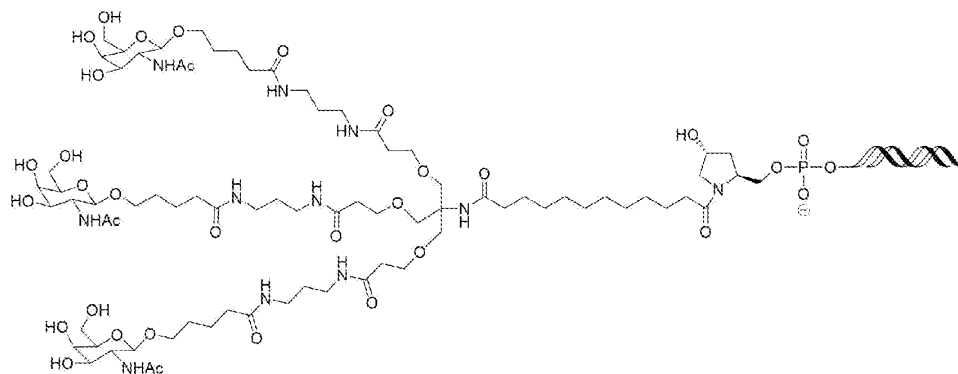
[0594] (4.2)反义链的合成：

[0595] 按照制备例3中步骤(3.2)所示的反义链合成方法合成本制备例中的siRNA反义链。

[0596] (4.3)siRNA缀合物的合成

[0597] 按照制备例3中步骤(3.3)所示方法合成本制备例的siRNA缀合物。

[0598] 其中，正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物的结构式如下所示：



[0599] 其中， 代表siRNA。L96通过磷酸二酯键缀合连接到siRNA的正义链3'末端。

[0600] 表8正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物的序列信息

siRNA缀合物编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ002001	CmsAmsGmAmCmAmGfAdCfAmAmGmAmCmCmAmUmCmUm_L96	SEQ ID No. 849_L96	AmsGfsAmUmGmGfUmCmUmUmGmUmCmUfGmUfCmUmGmsGmsAm	SEQ ID No.644
RZ002002	CmsAmsAmGmCmAmGfGdAfCmU	SEQ ID	AmsGfsAmCmAmAfGmGmAmGmU	SEQ

	mCmCmUmUmGmUmCmUm_L96	No. 850_L96	mCmCmUfGmCfUmUmGmsAmsCm	ID No.650
RZ002003	CmsAmsGmAmGmAmAfAdUfUmC mUmAmCmUmAmCmAmUm_L96	SEQ ID No. 851_L96	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmA mUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.665
RZ002004	UmsCmsAmAmCmUmUfCdCfUmC mCmUmGmCmGmAmAmUm_L96	SEQ ID No. 852_L96	AmsUfsUmCmGmCfAmGmGmAmG mGmAmAfGmUfUmGmAmsCmsGm	SEQ ID No.692
RZ002005	GmsCmsAmGmAmAmGfAdGfAmA mCmAmUmCmGmUmUmUm_L96	SEQ ID No. 853_L96	AmsAfsAmCmGmAfUmGmUmUmC mUmCmUfUmCfUmGmCmsAmsAm	SEQ ID No.706
RZ002006	CmsGmsAmAmGmCmUfCdAfUmG mAmAmUmAmUmAmUmUm_L96	SEQ ID No. 854_L96	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.709
RZ002007	CmsCmsUmAmCmUmCfTdGfUmU mGmUmUmCmGmAmAmAm_L96	SEQ ID No. 855_L96	UmsUfsUmCmGmAfAmCmAmAmC mAmGmAfGmUfAmGmGmsGmsUm	SEQ ID No.720
RZ002008	CmsCmsAmAmCmUmAfCdAfUmG mAmAmCmCmUmAmCmAm_L96	SEQ ID No. 856_L96	UmsGfsUmAmGmGfUmUmCmAmU mGmUmAfGmUfUmGmGmsCmsUm	SEQ ID No.754
RZ002009	CmsAmsGmCmUmAmAfAdAfGmA mCmUmUmUmGmAmCmUm_L96	SEQ ID No. 857_L96	AmsGfsUmCmAmAfAmGmUmCmU mUmUmUfAmGfCmUmGmsCmsAm	SEQ ID No.763
RZ002010	CmsGmsUmCmGmUmGfCdGfUmU mGmGmCmUmCmAmAmUm_L96	SEQ ID No. 858_L96	AmsUfsUmGmAmGfCmCmAmAmC mGmCmAfCmGfAmCmGmsGmsGm	SEQ ID No.766
RZ002011	CmsAmsAmCmUmCmAfCdCfUmG mUmAmAmUmAmAmAmUm_L96	SEQ ID No. 859_L96	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmG mGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.781
RZ002012	CmsAmsGmAmUmAmCfAdUfCmU mCmCmAmAmGmUmAmUm_L96	SEQ ID No. 860_L96	AmsUfsAmCmUmUfGmGmAmGmA mUmGmUfAmUfCmUmGmsUmsCm	SEQ ID No.801
RZ002013	CmsCmsGmAmUmAmGfGdAfAmC mAmCmCmCmUmCmAmUm_L96	SEQ ID No. 861_L96	AmsUfsGmAmGmGfGmUmGmUmU mCmCmUfAmUfCmUmGmsAmsGm	SEQ ID No.808
RZ002014 (AD57071 4)	GmsAmsGmCmCmGmUfUmCfUfCf UmAmCmAmAmUmUmAmCmUm_ L96	SEQ ID No. 862_L96	AmsGfsUmAmAmUfUmGfUfAmGm AmGmAfAmCfGmGmCmUmCmsGm sGm	SEQ ID No.881
RZ002015	AmsAmsAmUmUmCmUfAdCfUmA mCmAmUmCmUmAmUmAm_L96	SEQ ID No. 863_L96	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmG mUmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.666
RZ002016	CmsUmsCmCmAmAmCfAdAfUmU mAmCmCmUmGmCmAmUm_L96	SEQ ID No. 864_L96	AmsUfsGmCmAmGfGmUmAmAmU mUmGmUfUmGfGmAmGmsUmsUm	SEQ ID No.687
RZ002017	CmsUmsGmCmUmGmCfAdAfUmU mAmCmAmUmCmAmCmAm_L96	SEQ ID No. 865_L96	UmsGfsUmGmAmUfGmUmAmGmU mUmGmCfAmGfCmAmGmsUmsCm	SEQ ID No.703
RZ002018	GmsAmsAmGmCmUmCfAdUfGmA mAmUmAmUmAmUmUmUm_L96	SEQ ID No. 866_L96	AmsAfsAmUmAmUfAmUmUmCmA mUmGmAfGmCfUmUmCmsGmsUm	SEQ ID No.710
RZ002019	CmsCmsUmUmCmGmAfGdGfUmC mAmCmAmGmUmAmAmUm_L96	SEQ ID No. 867_L96	AmsUfsUmAmCmUfGmUmGmAmC mCmUmCfGmAfAmGmGmsGmsGm	SEQ ID No.712
RZ002020	CmsCmsGmGmAmAmGfGdAfAmU mCmAmGmAmAmUmGmAm_L96	SEQ ID No. 868_L96	UmsCfsAmUmUmCfUmGmAmUmU mCmCmUfUmCfCmGmGmsCmsAm	SEQ ID No.734
RZ002021	CmsGmsCmUmGmUmGfCdAfUmU mAmCmCmUmGmGmAmUm_L96	SEQ ID No. 869_L96	AmsUfsCmCmAmGfGmUmAmAmU mGmCmAfCmAfGmCmGmsAmsUm	SEQ ID No.739
RZ002022	CmsUmsUmGmAmAmGfCdCfAmA mCmUmAmCmAmUmGmAm_L96	SEQ ID No. 870_L96	UmsCfsAmUmGmUfAmGmUmUmG mGmCmUfUmCfAmAmGmsGmsAm	SEQ ID No.753
RZ002023	CmsUmsAmCmUmGmCfAdGfCmU mAmAmAmAmGmAmCmUm_L96	SEQ ID No. 871_L96	AmsGfsUmCmUmUfUmUmAmGmC mUmGmCfAmGfUmAmGmsGmsGm	SEQ ID No.762

RZ002024	GmsCmsUmAmAmAmAfGdAfCmUmUmUmGmAmCmUmUmUm_L96	SEQ ID No. 872_L96	AmsAfsAmGmUmCfAmAmAmGmUmCmUmUfUmUfAmGmCmsUmsGm	SEQ ID No. 764
RZ002025	AmsGmsAmAmCmAmCfUdAfUmGmAmUmCmCmUmUmGmAm_L96	SEQ ID No. 873_L96	UmsCfsAmAmGmGfAmUmCmAmUmAmGmUfGmUfUmCmUmsUmsGm	SEQ ID No. 793
RZ002026	GmsAmsUmAmCmAmUfCdUfCmCmAmAmGmUmAmUmGmAm_L96	SEQ ID No. 874_L96	UmsCfsAmUmAmCfUmUmGmGmA mGmAmUfGmUfAmUmCmsUmsGm	SEQ ID No. 803
RZ002027	GmsGmsAmCmAmAmAfGdCfCmUmUmCmUmCmCmGmAmUm_L96	SEQ ID No. 875_L96	AmsUfsCmGmGmAfGmAmAmGmGmCmUmUfUmGfUmCmCmsAmsGm	SEQ ID No. 805
RZ002028	CmsUmsUmUmCmAmAfAdGfUmUmCmAmCmCmAmAmUmAm_L96	SEQ ID No. 876_L96	UmsAfsUmUmGmGfUmGmAmAmCmUmUmUfGmAfAmAmGmsCmsUm	SEQ ID No. 812
RZ002029	CmsAmsGmUmCmAmAfGdGfUmCmUmAmCmGmCmCmUmAm_L96	SEQ ID No. 877_L96	UmsAfsGmGmCmGfUmAmGmAmCmCmUmUfGmAfCmUmGmsCmsUm	SEQ ID No. 813
RZ002030	GmsUmsCmAmAmGmGfUdCfUmAmCmGmCmCmUmAmUmUm_L96	SEQ ID No. 878_L96	AmsAfsUmAmGmGfCmGmUmAmGmAmCmCfUmUfGmAmCmsUmsGm	SEQ ID No. 814
RZ002031	GmsAmsGmAmAmUmUfGdCfUmUmCmAmUmAmCmAmAmAm_L96	SEQ ID No. 879_L96	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No. 827
RZ002032	CmsGmsAmGmGmAmGfGdAfCmGmAmAmUmGmCmCmAmAm_L96	SEQ ID No. 880_L96	UmsUfsGmGmCmAfUmUmCmGmUmCmCmUfCmCfUmCmGmsGmsGm	SEQ ID No. 847

[0601] 示例性地解释,“SEQ ID No.849_L96”表示L96载体通过磷酸二酯键缀合连接到如SEQ ID No.849所示正义链的3'末端。

[0602] 表9正义链3'末端缀合L96载体的鼠源siRNA缀合物的序列信息

siRNA缀合物编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZM0203	AmsGmsAmAmGmAmAfGfAfUmUmUmAmUmCmUmCmUm_L96	SEQ ID No.882_L96	AmsGfsAmGmAmUfAmAmUmAmUmCmUmUfCmUfUmCmUmsGmsGm	SEQ ID No.883

[0603] 表10正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物的序列信息

siRNA缀合物编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ000001	UmsUmsCmUmCmCmGfAfAfCmGmUmGmUmCmAmCmGmUm_L96	SEQ ID No.884_L96	AmsCfsGmUmGmAfCmAmCmGmUmUmCmGfGmAfGmAmAmsCmsUm	SEQ ID No.886
RZ000002	UmsUmsCmUmCmCmGfAdAfCmGmUmGmUmCmAmCmGmUm_L96	SEQ ID No.885_L96	AmsCfsGmUmGmAfCmAmCmGmUmUmCmGfGmAfGmAmAmsCmsUm	SEQ ID No.886

[0604] 制备例5正义链3'末端缀合(CR01008×3)载体的siRNA缀合物的合成

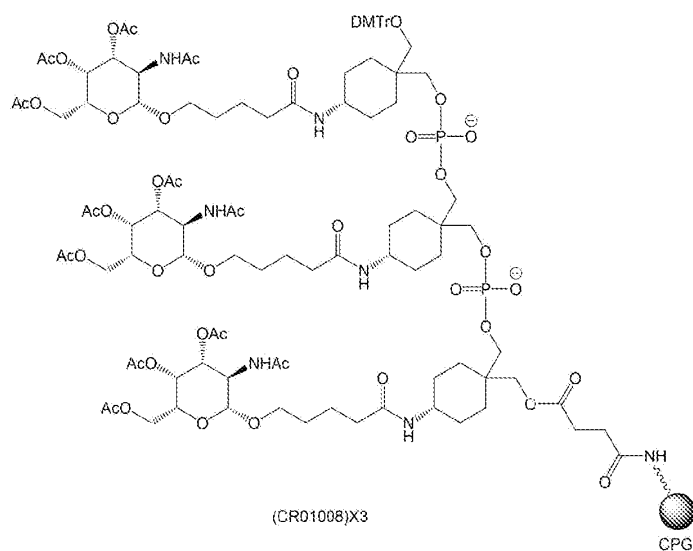
[0605] (5.1)正义链的合成

[0606] 通过亚磷酰胺核酸固相合成法的方法,利用上述连接到固相载体的化合物CR01008Z起始,按照核苷酸序列按照3'-5'的方向循环逐一连接核苷单体(将化合物CR01008看作一个核苷单体)。

[0607] 每连接一个核苷单体都包括脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化四步反应。本制备例正义链的合成中的脱保护、偶联、盖帽、氧化或硫化反应条件、切割和脱保护条件、纯化和脱盐的条件与制备例3步骤(3.1)正义链的合成相同。

[0608] 本步骤中，在正义链的合成过程中合成了三簇CR01008，记为 $(\text{CR01008}) \times 3$ 或 $(\text{CR01008} \times 3)$ 。

[0609] 三簇CR01008的结构式如下：



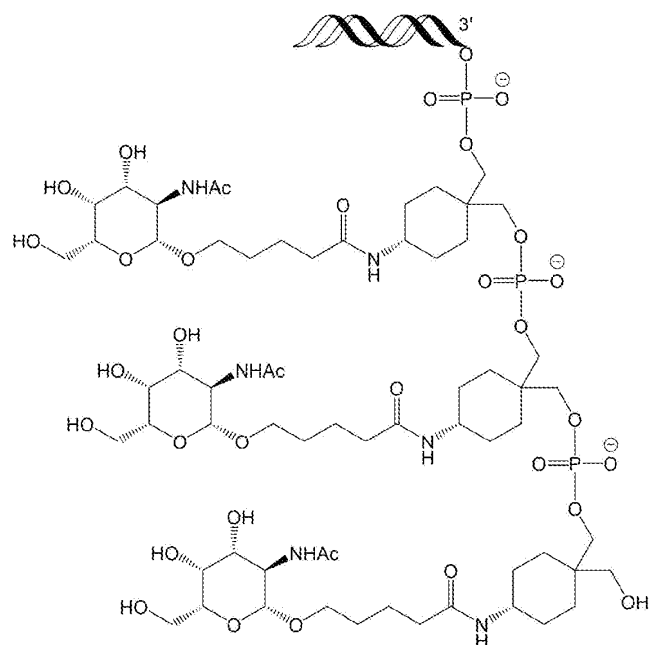
[0610] (5.2)反义链的合成：

[0611] 按照制备例3中步骤(3.2)所示的反义链合成方法合成本制备例的反义链。

[0612] (5.3)siRNA缀合物的合成

[0613] 按照制备例3中步骤(3.3)所示方法合成本制备例的siRNA缀合物。

[0614] 其中，配体为三簇CR01008时，siRNA缀合物的结构式如下所示：



[0615] 其中， 代表siRNA。(CR01018×3)载体缀合到siRNA的正义链3'末端。

[0616] 表11正义链3'末端缀合(CR01008×3)载体的siRNA缀合物的序列信息

siRN A级 合物 编号	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2033	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.908
RZ00 2034	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2036	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2037	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAm(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2038	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890 (CR010 08 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2039	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2040	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2041	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAm(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2042	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2043	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2050	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.912
RZ00 2051	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2053	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.893 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2054	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.894 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2055	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2056	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2057	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.893 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2058	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.894 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2059	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915

RZ00 2060	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2066	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.916
RZ00 2067	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AfGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2068	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am (CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AmGfCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.918
RZ00 2069	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfG fCfUfUmCmAmUmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AfGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2070	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmC(moe)AmUmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AfGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2071	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmA(moe)UmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.900_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AfGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2072	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmA(m oe)Am (CR01008×3)	SEQ ID No.901_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmA AfGmCmAfT(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2073	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfG fCfUfUmCmAmUmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmAfUmUfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2074	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmC(moe)AmUmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmAfUmUfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2075	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmA(moe)UmAmCmAm AmAm (CR01008×3)	SEQ ID No.900_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmAfUmUfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2076	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmA(m oe)Am (CR01008×3)	SEQ ID No.901_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmAfUmUfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2082	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.920
RZ00 2083	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2084	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGfGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.922
RZ00 2085	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCf CfUfGmUmAmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2086	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmT(moe)AmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2087	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2088	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2089	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCf CfUfGmUmAmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2090	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmT(moe)AmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923

RZ00 2091	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2092	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2099	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2100	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2101	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.890_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2102	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.890_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm CmAmUfGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2103	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm CmAmUfGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2107	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2108	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAmAfUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.925
RZ00 2112	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.905_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGfGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.922
RZ00 2113	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.906_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAmGfGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.926
RZ00 2115	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.927
RZ00 2116	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfAmAfUmUmUm sCmsUm	SEQ ID No.928
RZ00 2117	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.929
RZ00 2118	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.930
RZ00 2119	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfCmUfUmCmGms UmsAm	SEQ ID No.931
RZ00 2120	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfCmUfUmCmGm sUmsAm	SEQ ID No.932
RZ00 2121	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.933
RZ00 2122	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m_(CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfAmGfUmUmGms AmsUm	SEQ ID No.934
RZ00 2123	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m_(CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfAmGfUmUmGm sAmsUm	SEQ ID No.935

RZ00 2124	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m_(CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.936
RZ00 2125	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfCmUfCmUmGms UmsAm	SEQ ID No.937
RZ00 2126	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfCmUfCmUmGm sUmsAm	SEQ ID No.938
RZ00 2130	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfAmAfUmUmUms CmsUm	SEQ ID No.939
RZ00 2131	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfUmUfCmUmCms CmsUm	SEQ ID No.940
RZ00 2132	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfUmUfCmUmCm sCmsUm	SEQ ID No.941
RZ00 2133	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.942
RZ00 2134	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.943

[0617] 对于上表示例性地解释,“SEQ ID No.858_(CR01008×3)”表示(CR01008×3)载体缀合连接到如SEQ ID No.858所示正义链的3'末端。

[0618] 生物学检测实验

[0619] 实施例1补体C3(Complement C3, C3)siRNA的体外活性评估

[0620] 本实施例采用肝癌细胞系HepG2中靶基因抑制活性评估方法评价了在同一C3靶点的RX002001至RX002212在细胞中对目标靶基因C3 mRNA(登录号NM_000064.4)的抑制活性。

[0621] 供试品配制:

[0622] 将上述siRNA供试品离心后,按照每管的规格加适量DEPC H₂O溶解,配置成20 μM母液,再进一步用DEPC H₂O将母液进行梯度稀释,稀释成0.04 μM和0.004 μM工作液。以1nM和0.1nM最终双链体浓度进行剂量筛选试验。

[0623] 96孔转染及检测:

[0624] 使用胰蛋白酶消化生长至接近汇合状态的HepG2细胞,将细胞洗涤,制备细胞悬液,用于96孔板铺板。

[0625] 将5 μL 0.4 μM和0.04 μM工作液分散在20 μL Opti-MEM中,形成siRNA混合物,0.2 μL RNAiMAX分散在24.8 μL Opti-MEM中,孵育5分钟后,与每种siR

NA混合物混匀，孵育10分钟，形成转染复合物。将每孔150 μ L细胞悬液(细胞数12000个)加入到转染复合物中，将96孔板放入培养箱中继续培养24h。

[0626] 其中，Mock对照组为将0.2 μ LRNAiMAX分散在24.8 μ L Opti-MEM中，孵育5分钟后，再加入25 μ L Opti-MEM，孵育10分钟，形成转染复合物。将每孔150 μ L细胞悬液(细胞数12000个)加入到转染复合物中，将96孔板放入培养箱中继续培养24h。

[0627] 取出96孔板，裂解细胞，并稀释裂解液。使用一步法qPCR试剂盒(Thermo Fisher公司，Power SYBR GreenRNA-to-CTTM1-Step,4389986)在荧光定量PCR仪(Roche公司，LightCycler480)上检测Hela细胞中目标基因mRNA的表达量。在该实时荧光定量PCR法中，以TATA结合蛋白(TATA-boxbinding protein, TBP)基因作为内参基因，使用针对目标基因的引物和针对TBP内参基因的引物分别对目标基因和TBP内参基因进行检测。检测引物的序列参见表12。

[0628] 表12检测引物的序列

基因		引物类型	引物序列
目标基因	C3	上游引物	5'-AAGCGCATTCGATTGAGGA-3' (SEQ ID No.944)
		下游引物	5'-CCTGAGTGCAAGATGACGGT-3' (SEQ ID No.945)
内参基因	TBP	上游引物	5'-TGCTCACCCACCAACAATTAG-3' (SEQ ID No.946)
		下游引物	5'-TCTGCTCTGACTTTAGCACCTG-3' (SEQ ID No.947)

[0629] 在该实时荧光定量PCR法中，按照实施方式中所述的技术方法采用 $\Delta \Delta$ Ct法对各测试组中目标基因mRNA的表达水平和抑制率进行相对定量计算。

[0630] 表13给予本实施例所述siRNA后，HepG2细胞中目标靶基因的抑制活性

组别	10 nM		1 nM	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV
Mock	100.00	6.32	100.00	6.36
RX002001	88.92	8.70	91.03	7.28
RX002002	32.08	2.72	78.55	4.62
RX002003	97.20	2.38	96.63	0.32
RX002004	59.07	5.59	83.87	8.89
RX002005	21.55	0.46	74.79	5.74
RX002006	21.20	0.45	70.17	0.80
RX002007	53.48	0.17	87.91	2.58
RX002008	16.50	4.86	66.24	7.99
RX002009	47.33	4.79	85.36	4.74
RX002010	33.17	9.10	80.28	8.77
RX002011	19.57	4.56	68.58	5.15
RX002012	36.59	10.84	83.70	7.37
RX002013	69.76	4.67	106.55	5.57
RX002014	13.88	0.59	59.50	4.56
RX002015	59.80	15.93	96.89	4.11
RX002016	34.05	6.58	66.32	11.21
RX002017	71.24	1.86	94.47	4.32
RX002018	40.33	8.05	77.44	3.29
RX002019	60.78	10.67	84.84	3.46
RX002020	21.11	4.79	64.86	0.11
RX002021	17.12	5.23	73.89	12.49
RX002022	53.64	6.29	115.88	7.00
RX002023	72.78	15.69	131.80	4.09
RX002024	16.74	1.82	90.86	16.02
RX002025	28.19	1.01	88.20	4.18
RX002026	35.77	11.82	108.83	23.81
RX002027	85.79	13.68	131.81	29.89
RX002028	14.71	0.96	97.87	10.69
RX002029	5.33	1.17	47.14	6.11
RX002030	8.26	3.42	42.37	9.47
RX002031	28.29	17.54	81.26	22.92
RX002032	47.25	23.91	99.86	0.49
RX002033	40.09	2.62	99.54	10.07

WO 2025/043720

PCT/CN2023/116571

RX002034	24.25	2.73	77.37	2.02
RX002035	79.47	6.23	97.35	6.36
RX002036	86.71	7.78	104.42	36.74
RX002037	27.42	11.56	60.53	15.07
RX002038	35.63	0.17	86.48	7.20
RX002039	109.95	4.31	126.48	6.40
RX002040	90.28	7.95	121.25	8.31
RX002041	19.33	0.38	70.01	7.48
RX002042	63.06	8.01	95.41	11.04
RX002043	32.88	3.00	68.85	5.84
RX002044	18.42	0.42	64.59	4.74
RX002045	15.61	5.58	68.67	12.50
RX002046	71.98	10.89	79.60	1.69
RX002047	71.96	19.85	80.73	6.32
RX002048	28.40	6.35	70.45	8.72
RX002049	15.93	1.55	80.72	23.46
RX002050	21.72	1.08	79.15	2.59
RX002051	9.52	4.02	47.97	19.35
RX002052	63.67	4.94	85.52	2.65
RX002053	30.14	12.56	78.96	7.73
RX002054	81.67	20.07	100.44	8.03
RX002055	21.17	9.45	73.13	13.78
RX002056	10.46	3.33	13.82	3.77
RX002057	71.21	7.89	76.89	1.38
RX002058	79.01	5.74	93.15	2.59
RX002059	92.56	2.80	82.44	3.64
RX002060	26.23	0.94	72.29	6.37
RX002061	21.32	0.38	70.21	9.66
RX002062	73.05	10.94	91.82	15.08
RX002063	43.75	1.22	85.30	1.25
RX002064	95.49	8.57	86.94	9.50
RX002065	74.28	3.03	96.80	4.74
RX002066	70.54	6.10	86.38	13.07
RX002067	18.88	13.32	58.14	14.29
RX002068	24.77	5.04	78.19	8.80
RX002069	64.37	5.25	98.77	10.55
RX002070	6.53	1.20	33.94	10.05
RX002071	74.34	5.22	81.50	14.17
RX002072	83.25	13.81	83.11	1.43
RX002073	5.62	2.25	20.36	8.12
RX002074	7.28	3.89	29.56	5.24
RX002075	86.15	4.64	93.48	3.66
RX002076	10.73	0.28	37.74	3.88
RX002077	29.35	2.49	65.25	4.69
RX002078	83.30	4.35	91.22	2.53
RX002079	25.47	3.44	86.01	22.64
RX002080	86.76	18.29	82.78	2.03
RX002081	29.17	6.20	66.34	0.65

WO 2025/043720

PCT/CN2023/116571

RX002082	37.01	12.34	79.57	3.51
RX002083	40.56	0.53	111.30	38.65
RX002084	7.50	2.02	29.94	1.22
RX002085	78.59	11.51	104.16	4.76
RX002086	11.51	0.11	59.01	22.83
RX002087	26.78	5.00	72.22	5.89
RX002088	59.94	4.40	98.15	0.80
RX002089	95.37	7.01	94.88	9.52
RX002090	92.87	2.88	94.77	3.17
RX002091	73.63	10.31	102.08	1.17
RX002092	27.46	7.01	75.38	6.52
RX002093	82.63	0.81	99.27	6.16
RX002094	43.09	10.08	95.26	11.49
RX002095	91.65	3.22	111.33	2.91
RX002096	61.23	3.40	89.27	5.83
RX002097	41.10	0.77	82.72	9.71
RX002098	12.61	2.35	32.95	1.29
RX002099	43.88	11.55	72.18	1.06
RX002100	42.55	5.41	82.51	5.12
RX002101	50.21	0.16	68.39	5.58
RX002102	40.12	3.67	88.41	11.52
RX002103	11.74	2.96	65.23	1.12
RX002104	62.66	5.52	93.37	10.96
RX002105	23.86	1.68	89.66	5.71
RX002106	21.00	2.60	57.57	2.44
RX002107	73.21	12.09	88.31	2.67
RX002108	16.40	0.42	79.88	14.15
RX002109	18.45	1.10	63.84	10.85
RX002110	18.44	7.13	51.16	1.34
RX002111	77.15	4.66	68.32	3.57
RX002112	56.80	1.62	90.03	7.35
RX002113	68.05	1.89	89.83	16.63
RX002114	90.74	12.71	92.74	6.66
RX002115	41.90	9.50	90.01	3.09
RX002116	33.60	10.84	67.39	10.85
RX002117	14.28	1.21	45.74	1.42
RX002118	7.93	1.94	27.30	2.94
RX002119	23.35	10.29	70.12	12.14
RX002120	65.79	5.21	75.26	5.77
RX002121	24.86	2.43	84.69	40.29
RX002122	20.41	0.37	87.12	9.23
RX002123	14.56	1.61	83.55	33.96
RX002124	35.75	4.49	86.63	18.12
RX002125	19.33	4.28	61.15	10.24
RX002126	14.48	1.51	37.15	21.28
RX002127	15.10	5.36	38.05	6.98
RX002128	13.02	4.30	54.98	15.68
RX002129	72.17	14.29	95.39	20.41

WO 2025/043720

PCT/CN2023/116571

RX002130	12.03	4.38	43.21	3.60
RX002131	84.28	21.12	89.93	8.66
RX002132	77.35	16.18	94.03	24.15
RX002133	43.46	13.55	89.19	24.95
RX002134	27.71	3.21	61.83	6.85
RX002135	37.92	5.37	83.08	15.25
RX002136	60.48	2.86	88.08	10.34
RX002137	39.71	1.88	77.74	16.51
RX002138	20.58	1.78	52.71	6.78
RX002139	92.08	31.70	104.80	27.75
RX002140	50.22	7.36	72.04	4.70
RX002141	72.00	8.92	112.40	10.45
RX002142	22.40	4.18	75.67	11.94
RX002143	17.15	0.13	67.91	9.95
RX002144	18.54	3.25	65.58	3.21
RX002145	7.54	1.73	17.61	0.86
RX002146	57.03	14.65	92.90	0.30
RX002147	66.15	12.67	99.91	6.52
RX002148	18.72	7.22	79.84	16.51
RX002149	108.94	9.95	96.51	0.47
RX002150	15.27	0.02	52.75	13.30
RX002151	41.59	17.34	84.58	21.86
RX002152	79.40	26.60	96.65	16.34
RX002153	108.89	22.61	117.10	4.59
RX002154	15.25	2.92	46.49	2.73
RX002155	59.28	5.90	99.20	8.90
RX002156	11.88	4.97	41.07	3.35
RX002157	10.00	6.13	29.95	7.55
RX002158	31.99	3.18	63.43	12.66
RX002159	15.88	2.97	48.71	1.03
RX002160	35.89	3.10	75.98	17.71
RX002161	25.16	3.56	82.42	3.23
RX002162	27.58	6.60	68.42	1.90
RX002163	40.79	4.46	102.03	1.83
RX002164	21.86	4.29	76.61	1.13
RX002165	10.83	2.25	37.09	2.66
RX002166	49.92	13.14	93.55	0.31
RX002167	13.42	5.35	55.49	14.43
RX002168	71.33	2.68	93.66	0.46
RX002169	12.19	2.98	45.76	15.61
RX002170	14.00	0.75	51.64	5.64
RX002171	92.05	0.00	95.86	9.54
RX002172	10.02	2.64	36.70	0.84
RX002173	33.36	1.25	80.30	9.03
RX002174	69.36	12.40	92.65	21.30
RX002175	16.98	2.49	74.89	6.11
RX002176	10.83	0.88	20.50	1.94
RX002177	9.00	0.25	31.74	2.98

RX002178	14.11	1.31	45.92	3.07
RX002179	18.55	2.96	55.38	4.07
RX002180	102.34	16.65	106.61	7.66
RX002181	89.85	14.69	90.17	3.68
RX002182	100.82	0.99	105.62	4.14
RX002183	65.10	2.87	90.89	12.73
RX002184	38.38	0.88	93.89	3.99
RX002185	86.78	2.84	100.14	2.62
RX002186	25.42	8.44	62.34	5.90
RX002187	22.25	0.15	72.57	14.25
RX002188	30.98	6.83	94.67	13.72
RX002189	72.25	3.89	109.49	8.93
RX002190	13.96	2.92	56.74	9.37
RX002191	7.54	2.97	30.24	10.27
RX002192	101.65	12.26	105.80	8.03
RX002193	67.68	0.33	98.30	2.25
RX002194	76.28	15.10	105.19	6.18
RX002195	36.19	7.80	96.71	0.32
RX002196	32.28	10.34	64.29	5.56
RX002197	52.12	4.85	81.45	3.06
RX002198	47.23	8.21	74.57	8.75
RX002199	57.00	2.61	84.64	4.42
RX002200	46.22	12.82	80.84	7.52
RX002201	87.15	9.24	104.87	5.65
RX002202	19.06	7.03	83.61	7.10
RX002203	68.75	6.73	93.46	12.48
RX002204	78.25	2.30	107.51	7.72
RX002205	41.98	14.13	81.37	0.27
RX002206	101.99	8.65	108.83	9.59
RX002207	92.20	6.77	113.75	7.61
RX002208	78.89	2.19	106.14	1.04
RX002209	60.79	3.28	105.51	17.33
RX002210	52.75	11.21	101.34	0.33
RX002211	14.45	0.09	36.90	7.25
RX002212	109.84	14.32	107.61	7.20

[0631] 实施例2正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物在BALB/c-HDI小鼠体内活性评估

[0632] 本实施例采用BALB/c小鼠尾静脉水动力注射模型评价同一C3靶点siRNA正义链3'末端缀合L96载体缀合物RZ002001-RZ0020032对目标靶基因C3 mRNA的抑制活性，以RZ000001为阴性对照。

[0633] 质粒构建：

[0634] pcDNA-CMV-RG002质粒(ID:NM_000064.4)，由生工生物工程(上海)股份有限公司构建。

- [0635] 小鼠模型构建：
- [0636] BALB/c小鼠水动力注射模型是将pcDNA-CMV-RG002质粒溶液通过小鼠尾静脉高压快速注射进小鼠体内所建立的模型。于试验第3天，小鼠通过尾静脉流体力学5秒内注射10 μ g pcDNA-CMV-RG002，注射体积为小鼠体重的8%。注射用质粒DNA用PBS稀释，溶液在注射前制备，4℃保存。
- [0637] 动物分组、给药及组织样本收集：
- [0638] 将6-7周龄BALB/c小鼠按体重随机分组(均为雌性)，每组5只小鼠。每个测试组给予预定剂量的药物缀合物并增加PBS对照组。所有小鼠根据体重计算给药剂量，采用腹部皮下注射方式单次给药，各药物缀合物以0.1mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，给药体积为给药体积10mL/kg(小鼠体重)，即，每一药物缀合物的给药剂量为1mg(以siRNA计算)/kg(小鼠体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液10mL/kg(小鼠体重)。给药当天记为第0天(记为D0)，给药后的第3天(记为D3)进行质粒注射，第4天(记为D4)处死所有组的5只小鼠。分别对处死小鼠进行大体解剖并收集每只处死小鼠的肝脏组织，将肝脏组织切割成约2 mm³小块，用RNA later保存。
- [0639] 对于每只小鼠，从RNA later中取出适量肝脏组织样本，将肝脏组织样本在TissueLyser II型全自动组织匀浆仪中破碎60s，再用全自动核酸提取仪(购自浙江瀚维科技有限责任公司)及核酸提取试剂盒(购自浙江瀚维科技有限责任公司，GO-MNTR-100)按照总RNA提取的标准操作步骤提取得到总RNA。
- [0640] 对于每只小鼠，分别取1 μ g总RNA，使用反转录试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司，RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit,K1622)并选取Oligo(dT)18逆转录引物，按照反转录试剂盒说明书记载的方法配置20 μ L逆转录体系并完成逆转录反应。反应结束后，向逆转录体系中加入60 μ L RNase-Free水，得到cDNA溶液。接着使用实时荧光定量PCR试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司，TaqMan Fast Advanced Master Mix, 4444557)荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司，CFX Opus 384)上检测动物中目标基因mRNA的表达量。在该实时荧光定量PCR法中，以质粒骨架上Nero基因作为内参基因，使用针对目标基因的引物和针对Nero内参基因的引物分别对目标基因和Nero内参基因进行检测。检测引物的序列参见表14。

[0641] 表14检测引物的序列

基因		引物类型	引物序列	荧光基团
目标基因	C3	上游引物	5'-AGTCTCCTGCTTTAGTGATGC-3' (SEQ ID No.948)	/
		下游引物	5'-GCCTTTGTTCTCATCTCGCT-3' (SEQ ID No.949)	/
		探针引物	5'-CTGTTGACCTGCTCCTCGCAAATATCT-3' (SEQ ID No.950)	5'FAM; 3'MGB
内参基因	Nero	上游引物	5'-CGTTGGCTACCCGTGATATT-3' (SEQ ID No.951)	/
		下游引物	5'-CTCGTCAAGAAGGCGATAGAAG-3' (SEQ ID No.952)	/
		探针引物	5'-CCGCTTCCTCGTGCTTTACGGTAT-3' (SEQ ID No.953)	5'VIC; 3'MGB

[0642] 按照实时荧光定量PCR试剂盒说明书记载的方法配置每个PCR检测孔10 μ L Real-time PCR反应体系，每个反应体系中含有4 μ L上述逆转录反应得到的cDNA溶液、5 μ L TaqManTMFast Advanced Master Mix(2 $\times$)、0.15 μ L 10 μ M上游引物、0.15 μ L 10 μ M下游引物(引物信息见表8)、0.15 μ L 10 μ M探针引物、0.55 μ L RNase-Free H₂O。将配置好的反应体系置于实时荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司，CFX Opus 384)上，使用两步法进行Real-time PCR扩增，扩增程序为50 $^{\circ}$ C2min，然后95 $^{\circ}$ C预变性20s，95 $^{\circ}$ C变性3s，60 $^{\circ}$ C退火和延伸30s，重复变性、退火和延伸的过程40个循环。在该实时荧光定量PCR法中，按照实施方式中所述的技术方法采用 $\Delta\Delta$ Ct法对各测试组中目标基因mRNA的表达水平和抑制率进行相对定量计算。

[0643] 实施例2的结果表明，1mg/kg剂量下，RZ002003、RZ002006、RZ002011、RZ002015和RZ002031能明显抑制小鼠肝脏组织中C3基因mRNA表达(图1，表15)。

[0644] 表15给予本实施例所述siRNA缀合物后，BALB/c-HDI小鼠肝脏组织中C3基因mRNA的抑制活性

组别	1mg/kg	
	%相对剩余表达水平	STDEV
PBS	100.00	21.64
RZ000001	107.29	21.82
RZ002001	71.27	40.59
RZ002002	49.64	13.24
RZ002003	27.97	15.06
RZ002004	47.73	9.78
RZ002005	60.75	11.91
RZ002006	23.39	4.50
RZ002007	40.26	10.97
RZ002008	49.83	7.77
RZ002009	43.55	9.71
RZ002010	57.71	14.87
RZ002011	39.12	16.78
RZ002012	109.83	39.57
RZ002013	90.25	15.70
RZ002015	12.45	3.11
RZ002016	39.26	6.37
RZ002017	75.85	16.85
RZ002018	42.00	16.33
RZ002019	66.95	11.04
RZ002020	91.29	24.69
RZ002021	55.92	17.25
RZ002022	117.15	74.63
RZ002023	33.31	27.44
RZ002024	45.34	13.76
RZ002025	74.24	33.05
RZ002026	68.33	25.03
RZ002027	53.43	13.26
RZ002028	63.89	28.42
RZ002029	58.55	20.98
RZ002030	63.63	19.14
RZ002031	17.91	7.95
RZ002032	67.48	23.43

[0645] 实施例3正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物在ICR小鼠体内毒理评估

[0646] 本实施例采用300mg/kg单次皮下注射给药方式评估L96载体缀合物RZ002003、RZ002006、RZ002011、RZ002015和RZ002031在ICR小鼠的毒性反应的性质、程度。

[0647] 动物分组、给药及组织样本收集：

[0648] 将6-8周龄ICR小鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司)按体重随机分组，每组10只小鼠，雌雄各半。每个测试组给予预定剂量的药物缀合物并增加

PBS对照组。所有小鼠根据体重计算给药剂量，采用腹部皮下注射方式单次给药，各药物缀合物以30mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，给药体积为给药体积10mL/kg(小鼠体重)，即，每一药物缀合物的给药剂量为300mg(以siRNA计算)/kg(小鼠体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液10mL/kg(小鼠体重)，观察14天。给药当天记为第0天(记为D0)，于试验期间首次给药后每天至少进行一次临床观察，每周进行两次体重和摄食量测量；于试验第14天(记为D14)对所有动物进行取血(采样检测前小鼠禁食不少于12小时，不禁水)，进行血液学、血液生化检测。采集血液使用EDTA-K2抗凝，使用自动模块式血液体液分析仪(希森美康XN-10B1)进行血常规检测；采集血液样本(无抗凝)，室温下放置约30min，待血液凝固后4℃条件下2000g离心10min，使用全自动生化分析仪(希森美康BX-4000)进行血生化检测。于试验第14天(记为D14)对所有动物进行解剖，解剖前待解剖小鼠需禁食不禁水至少12h，舒泰50(法国维克有限公司，8G4VA)麻醉，采血后腹主动脉放血实施安乐死，对其进行大体解剖观察；对所有动物的肝脏和肾脏进行组织病理学检查，如图2所示(采用苏木精-伊红染色)。结果显示，各受试物对ICR小鼠的一般状态、体重、摄食大体解剖观察均未见明显影响，与PBS组比较，300mg(以siRNA计算)/kg(小鼠体重)剂量下，RZ002003、RZ002006、RZ002011和RZ002015组动物血液学、血生化均未见明显异常；RZ002031组动物血液学未见明显异常，ALT和AST轻微升高。

- [0649] 实施例4正义链3'末端缀合(CR01008)×3载体的siRNA缀合物的体外活性评估
- [0650] 本实施例采用人肝癌细胞系HepG2中靶基因抑制活性评估方法评价了(CR01008)×3载体siRNA缀合物在细胞中对目标靶基因C3 mRNA的抑制活性。
- [0651] 供试品配制：
- [0652] 将上述每个siRNA供试品离心后，按照每管的规格加适量PBS溶解，配置成20 μM母液，再进一步用PBS将母液进行梯度稀释，稀释成0.5 μM和0.05 μM工作液。以5nM和0.5nM最终双链体浓度进行剂量试验。
- [0653] 96孔转染及检测：
- [0654] 使用胰蛋白酶消化生长至接近汇合状态的HepG2细胞，将细胞洗涤制备细胞悬液，96孔板中每孔加入100 μL细胞悬液，每孔细胞数为12000个细胞，置于37

℃, 5% CO₂培养箱培养。待细胞贴壁24h时, 吸弃96孔板中的DMEM培养基, 每孔加入80 μL Opti-MEM™培养基, 随后将96孔板放入培养箱中继续培养。将1 μL 0.1 μM和0.01 μM工作液分散在9 μL Opti-MEM中, 形成siRNA混合物, 0.3 μL RNAiMAX分散在9.7 μL Opti-MEM中, 与每种siRNA混合物混匀, 形成转染复合物。将转染复合物在室温下孵育10分钟, 然后将转染复合物加入96孔平板中, 20 μL/孔。培养4h后, 每孔补100 μL含20% FBS的DMEM培养基, 96孔板放入培养箱中继续培养24h。其中, Mock对照组: 0.3 μL RNAiMAX分散在9.7 μL Opti-MEM中, 再加入10 μL Opti-MEM, 在室温下孵育10分钟; 然后将其加入96孔平板中, 20 μL/孔。培养4h后, 每孔补100 μL含20% FBS的DMEM培养基, 96孔板放入培养箱中继续培养24h。

[0655] 取出96孔板, 使用全自动核酸提取仪(购自浙江瀚维科技有限责任公司)及核酸提取试剂盒(购自浙江瀚维科技有限责任公司, GO-MNTR-100)按照总RNA提取的标准操作步骤提取得到总RNA。

[0656] 使用反转录试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司, RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, K1622)并选取Oligo(dT)18逆转录引物, 按照反转录试剂盒说明书记载的方法配置20 μL逆转录体系并完成逆转录反应。接着使用实时荧光定量PCR试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司, TaqMan Fast Advanced Master Mix, 4444557)在荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司, CFX Opus384)上检测HepG2细胞中目标基因mRNA的表达量。在该实时荧光定量PCR法中, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)基因作为内参基因, 使用针对目标基因的引物和针对GAPDH内参基因的引物分别对目标基因和GAPDH内参基因进行检测。检测引物的序列参见表16。

[0657] 表16检测引物的序列

基因		引物类型	引物序列	荧光基团
目标基因	C3	上游引物	5'-AGTCTCCTGCTTTAGTGATGC-3' (SEQ ID No.948)	/
		下游引物	5'-GCCTTTGTTCTCATCTCGCT-3' (SEQ ID No.949)	/
		探针引物	5'-CTGTTGACCTGCTCCTCGCAAATATCT-3' (SEQ ID No.951)	5'FAM; 3'MGB
内参基因	GAPDH	上游引物	5'-AAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3' (SEQ ID No.954)	/
		下游引物	5'-CAAAGTGGTCGTTGAGGG-3' (SEQ ID No.955)	/
		探针引物	5'-CAACAGCGACACCCACTC-3' (SEQ ID No.956)	5'VIC; 3'MGB

[0658] 按照实时荧光定量PCR试剂盒说明书记载的方法配置每个PCR检测孔10 μ L Real-time PCR反应体系，每个反应体系中含有4 μ L上述逆转录反应得到的cDNA溶液、5 μ L TaqMan™Fast Advanced Master Mix(2 $\times$)、0.15 μ L 10 μ M上游引物、0.15 μ L 10 μ M下游引物(引物信息见表14)、0.15 μ L 10 μ M探针引物、0.55 μ L RNase-Free H₂O。将配置好的反应体系置于实时荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司，CFX Opus 384)上，使用两步法进行Real-time PCR扩增，扩增程序为50°C 2min，然后95°C预变性20s，95°C变性3s，60°C退火和延伸30s，重复变性、退火和延伸的过程40个循环。在该实时荧光定量PCR法中，按照实施方式中所述的技术方法采用 $\Delta\Delta C_t$ 法对各测试组中目标基因C3 mRNA的表达水平和抑制率进行相对定量计算(图3)。

[0659] 表17给予本实施例所述siRNA缀合物后，HepG2细胞中目标靶基因C3 mRNA的抑制活性

名称	5nM		0.5nM	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV
Mock	100.00	3.12	100.00	3.12
RZ002033	9.16	0.94	31.05	0.71
RZ002034	8.80	0.76	24.48	6.22
RZ002099	7.65	1.92	32.10	1.97
RZ002036	11.98	0.18	24.00	1.03
RZ002037	11.26	0.61	27.13	0.60
RZ002038	9.04	1.21	30.71	0.51
RZ002039	10.98	0.37	36.07	1.88
RZ002040	12.62	0.59	31.73	1.40
RZ002041	10.48	1.47	27.68	6.13
RZ002042	9.07	0.71	26.13	1.61
RZ002043	8.04	0.71	30.68	0.16

RZ002050	17.65	2.29	36.54	2.38
RZ002051	16.27	2.17	27.43	6.32
RZ002106	13.92	1.18	30.03	0.72
RZ002053	14.88	4.01	26.00	0.90
RZ002054	17.8	10.42	28.19	2.16
RZ002055	15.57	2.71	24.53	2.19
RZ002056	16.48	2.71	43.19	1.83
RZ002057	17.52	3.31	40.75	5.49
RZ002058	14.75	0.11	31.72	1.35
RZ002059	11.28	1.47	26.63	4.85
RZ002060	10.28	1.48	25.93	0.70
RZ002066	20.09	9.16	42.86	15.61
RZ002067	16.89	4.88	27.44	1.50
RZ002068	15.99	9.04	38.27	2.66
RZ002069	18.44	5.73	31.22	2.43
RZ002070	16.77	8.10	34.34	1.93
RZ002071	16.24	5.08	32.74	1.91
RZ002072	24.64	4.76	53.87	6.33
RZ002073	34.06	3.25	51.24	0.29
RZ002074	14.91	0.16	44.37	1.31
RZ002075	10.69	0.15	41.05	4.82
RZ002076	10.76	1.08	41.10	1.94
RZ002082	21.93	5.23	28.44	2.52
RZ002083	19.48	8.68	25.39	1.18
RZ002084	15.71	8.17	27.85	2.26
RZ002085	23.27	5.75	33.20	2.55
RZ002086	21.12	8.65	34.10	6.23
RZ002087	21.77	0.85	36.53	3.15
RZ002088	34.48	0.91	69.65	6.92
RZ002089	31.49	5.73	54.13	8.64
RZ002090	14.91	0.03	51.77	15.52
RZ002091	11.73	0.65	36.02	0.00
RZ002092	11.67	1.28	37.72	0.36

[0660] 实施例4的结果表明，5nM和0.5nM剂量下，不同修饰CR01008载体缀合物siRNA均能明显抑制HepG2细胞中C3基因mRNA表达(表17)。

[0661] 实施例5正义链3'末端缀合(CR01008)×3载体的siRNA缀合物在正常食蟹猴体内降mRNA效果评估

[0662] 本实施例评价RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113在食蟹猴体内对目标靶基因C3 mRNA的抑制活性。

- [0663] 动物分组、给药及组织样本收集：
- [0664] 将体重3–5kg的健康食蟹猴进行分组，每组4只，雌雄各半。每个测试组给予预定剂量的药物缀合物并增加PBS对照组。所有动物根据体重计算给药剂量，采用腹部皮下注射方式单次给药，各药物缀合物以9mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，给药体积为给药体积1mL/kg(食蟹猴体重)，即每一药物缀合物的给药剂量为9mg(以siRNA计算)/kg(食蟹猴体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液1mL/kg(食蟹猴体重)。给药当天记为第0天(记为D0)，给药后的第14天(记为D14)对各组食蟹猴进行肝脏活体穿刺，肝穿组织立刻用RNA later保存。
- [0665] 对于每只食蟹猴，从RNA later中取出肝脏组织样本，将肝脏组织样本在Tissue lyser II型全自动组织匀浆仪中破碎60s，再用全自动核酸提取仪(购自浙江瀚维科技有限责任公司)及核酸提取试剂盒(购自浙江瀚维科技有限责任公司，GO-MN TR-100)按照总RNA提取的标准操作步骤提取得到总RNA。
- [0666] 对于每只食蟹猴，分别取1 μ g总RNA，使用反转录试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司，RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, K1622)并选取Oligo(dT)18逆转录引物，按照反转录试剂盒说明书记载的方法配置20 μ L逆转录体系并完成逆转录反应。反应结束后，向逆转录体系中加入60 μ L RNase-Free水，得到cDNA溶液。接着使用实时荧光定量PCR试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司，TaqMan Fast Advanced Master Mix, 4444557)在荧光定量PCR仪(Roche公司，Lightcycler 480II)上检测动物中目标基因mRNA的表达量。在该实时荧光定量PCR法中，以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)基因作为内参基因，使用针对目标基因的引物和针对GAPDH内参基因的引物分别对目标基因和GAPDH内参基因进行检测。检测引物的序列参见表18。
- [0667] 表18检测引物的序列

基因		引物类型	引物序列	荧光基团
目标基因	C3	上游引物	5'-TCCTGCGATCAGAAGAGACC-3' (SEQ ID No.957)	/
		下游引物	5'-GACCTTTGGCCTTAGCATGG-3' (SEQ ID No.958)	/
		探针引物	5'-ACCGACAAGGTGCCTTGGCCT-3' (SEQ ID No.959)	5'FAM; 3'MGB
内参基因	GAPDH	上游引物	5'-TCGTGGAAGGACTCATGACC-3' (SEQ ID No.960)	/
		下游引物	5'-GCAGGGATGATGTTCTGGAG-3' (SEQ ID No.961)	/
		探针引物	5'-CTCCGCGGCCATCACGCCAC-3' (SEQ ID No.962)	5'VIC; 3'MGB

[0668] 按照实时荧光定量PCR试剂盒说明书记载的方法配置每个PCR检测孔10 μ L Real-time PCR反应体系，每个反应体系中含有4 μ L上述逆转录反应得到的cDNA溶液、5 μ L TaqMan™Fast Advanced Master Mix(2 $\times$)、0.15 μ L 10 μ M上游引物、0.15 μ L 10 μ M下游引物(引物信息见表16)、0.15 μ L 10 μ M探针引物、0.55 μ L RNase-Free H₂O。将配置好的反应体系置于实时荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司，CFX Opus 384)上，使用两步法进行Real-time PCR扩增，扩增程序为50℃2min，然后95℃预变性20s，95℃变性3s，60℃退火和延伸30s，重复变性、退火和延伸的过程40个循环。在该实时荧光定量PCR法中，按照实施方式中所述的技术方法采用 $\Delta\Delta$ Ct法对各测试组中目标基因mRNA的表达水平和抑制率进行相对定量计算。

[0669] 实施例5的结果表明，单次给药9mg/kg剂量下，RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113能明显抑制C3基因mRNA表达(表19，图4)。

[0670] 表19给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴肝脏中C3 mRNA变化水平

组别	C3 mRNA水平 (9mg/kg, D14)	
	%相对剩余表达水平	STDEV
PBS	100.00	28.24
RZ002099	15.51	5.60
RZ002101	22.29	12.07
RZ002106	9.86	1.44
RZ002113	12.96	6.94

[0671] 实施例6正义链3'末端缀合(CR01008) $\times$ 3载体的siRNA缀合物在正常食蟹猴体内降C3蛋白效果评估

- [0672] 本实施例采用ELISA法测定(CR01008)×3载体缀合物RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113单次给药后不同时间点食蟹猴血清中C3蛋白的表达。
- [0673] 动物分组、给药及组织样本收集：
- [0674] 将体重3–5kg的健康食蟹猴按照血清C3蛋白水平进行分组，每组4只，雌雄各半。每个测试组给予预定剂量的药物缀合物并增加PBS对照组。所有动物根据体重计算给药剂量，采用腹部皮下注射方式单次给药，各药物缀合物以9mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，给药体积为给药体积1mL/kg(食蟹猴体重)，即每一药物缀合物的给药剂量为9mg(以siRNA计算)/kg(食蟹猴体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液1mL/kg(小鼠体重)。于给药前(记为药前值，pre-dose)、给药当天记为第0天(记为D0)、给药后的第7天(记为D7)、第14天(记为D14)、第21天(记为D21)、第28天(记为D28)、第35天(记为D35)、第42天(记为D42)、第49天(记为D49)、第56天(记为D56)、第63天(记为D63)、第70天(记为D70)、第77天(记为D77)、第84天(记为D84)、第91天(记为D91)、第98天(记为D98)、第105天(记为D105)采集食蟹猴血清，使用人补体C3ELISA试剂盒(HycultBiot ech, HK366-01)进行C3蛋白表达测定。
- [0675] 实施例6的结果表明，单次给药9mg/kg剂量下，RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113均能明显降低食蟹猴血清中C3蛋白水平。其中RZ002106降C3蛋白效果可达90%，观察到D70，仍有80%降蛋白效果；观察到D105仍未恢复到药前值水平(图5，表20)。
- [0676] 表20给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清中C3蛋白变化水平

组别	pre-dose		D7		D14		D21	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV
PBS	100.00	0.00	100.20	6.80	95.70	14.00	104.10	18.10
RZ002099	100.00	0.00	48.57	12.93	27.63	11.82	30.95	14.81
RZ002101	100.00	0.00	47.87	15.67	26.08	8.71	22.75	10.48
RZ002106	100.00	0.00	44.31	6.21	21.03	5.24	11.88	3.48
RZ002113	100.00	0.00	41.55	13.82	21.54	9.85	17.12	8.27
组别	D28		D35		D42		D49	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV

	平		平		水平		平	
PBS	82.90	10.00	79.30	7.90	80.60	4.50	88.10	8.40
RZ002099	24.25	11.70	26.75	8.80	30.29	15.16	37.84	24.22
RZ002101	19.11	6.12	20.99	4.49	23.77	6.44	21.76	4.33
RZ002106	13.34	6.63	12.15	4.03	11.87	4.67	9.01	1.95
RZ002113	16.91	5.24	15.70	5.49	15.73	5.48	14.45	5.65
组别	D56		D63		D70		D77	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV
PBS	79.41	7.84	84.87	17.19	87.71	13.88	103.71	10.45
RZ002099	34.34	26.33	/	/	/	/	/	/
RZ002101	25.18	3.66	/	/	/	/	/	/
RZ002106	9.51	2.59	15.41	5.99	15.17	4.63	24.45	8.90
RZ002113	19.25	8.15	/	/	/	/	/	/
组别	D84		D91		D98		D105	
	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV	%相对剩余表达水平	STDEV
PBS	99.52	15.57	91.57	3.00	95.00	1.80	117.08	9.46
RZ002099	/	/	/	/	/	/	/	/
RZ002101	/	/	/	/	/	/	/	/
RZ002106	38.93	16.88	34.23	13.01	36.06	14.85	36.61	13.59
RZ002113	/	/	/	/	/	/	/	/

[0677] 实施例7正义链3'末端缀合(CR01008)×3载体的siRNA缀合物对正常食蟹猴补体途径活性的影响

[0678] 本实施例评价(CR01008)×3载体(即为(CR01008×3)载体)缀合物RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113单次给药后不同时间点食蟹猴血清中的补体活性。

[0679] 动物分组、给药及组织样本收集：

[0680] 将体重3–5kg的健康食蟹猴进行分组，每组4只，雌雄各半。每个测试组给予预定剂量的药物缀合物并增加PBS对照组。所有动物根据体重计算给药剂量，采用腹部皮下注射方式单次给药，各药物缀合物以9mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，给药体积为给药体积1mL/kg(食蟹猴体重)，即每一药物缀合物的给药剂量为9mg(以siRNA计算)/kg(食蟹猴体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液1mL/kg(食蟹猴体重)。于给药前(记为药前值，pre-dose)，给药当

天记为第0天(记为D0)，给药后的第7天(记为D7)、第14天(记为D14)、第21天(记为D21)、第28天(记为D28)、第35天(记为D35)、第42天(记为D42)、第49天(记为D49)、第56天(记为D56)、第63天(记为D63)、第70天(记为D70)、第77天(记为D77)、第84天(记为D84)、第91天(记为D91)、第98天(记为D98)、第105天(记为D105)采集所有组食蟹猴血清，使用WIESLAB®补体系统替代途径(COMPL AP330 RUO，IBL America)和补体系统经典途径试剂盒(COMPL CP310 RUO，IBL America)进行补体替代途径(Complement System Alternative Pathway，CAP)和补体经典途径(Complement System Classical Pathway，CCP)的活性测定。

[0681] 实施例7的结果表明，单次给药9mg/kg剂量下，RZ002099、RZ002101、RZ002106和RZ002113均能明显抑制食蟹猴血清的补体替代途径，但对于血清补体经典途径无显著影响(图6，图7，表21，表22)。

[0682] 表21给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清CAP活性变化

WO 2025/043720

PCT/CN2023/116571

组别	pre-dose		D7		D14		D21	
	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDEV
PBS	100.00	0.00	88.36	21.09	101.24	11.59	92.70	4.88
RZ00209 9	100.00	0.00	50.06	38.25	37.05	44.75	53.62	38.25
RZ00210 1	100.00	0.00	70.48	21.06	48.03	13.21	35.31	13.64
RZ00210 6	100.00	0.00	70.73	32.47	20.20	13.96	9.87	8.83
RZ00211 3	100.00	0.00	74.86	27.76	32.66	34.63	27.77	27.59
组别	D28		D35		D42		D49	
	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDEV
PBS	83.52	15.70	88.55	8.63	93.52	6.11	85.74	6.29
RZ00209 9	33.90	48.51	65.90	33.90	44.33	42.25	53.30	42.55
RZ00210 1	21.65	17.68	38.20	22.71	35.92	17.57	46.36	15.37
RZ00210 6	10.69	11.51	4.69	4.04	7.55	10.01	9.04	10.40
RZ00211 3	22.33	26.74	21.20	26.92	18.09	22.65	37.16	37.55
组别	D56		D63		D70		D77	
	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDE V	%相对 剩余活 性	STDEV
PBS	87.26	12.82	84.05	13.23	85.94	19.26	90.42	10.01
RZ00209 9	65.11	27.63	/	/	/	/	/	/
RZ00210 1	58.12	17.72	/	/	/	/	/	/
RZ00210 6	8.63	10.62	30.58	30.75	31.67	29.63	66.68	38.17
RZ00211 3	48.77	33.16	/	/	/	/	/	/
组别	D84		D91		D98		D105	
	%相对 剩余活	STDE V	%相对 剩余活	STDE V	%相对 剩余活	STDE V	%相对 剩余活	STDEV

	性		性		性		性	
PBS	82.42	17.05	77.47	18.50	82.48	12.97	91.80	10.47
RZ00209	/	/	/	/	/	/	/	/
RZ00210	/	/	/	/	/	/	/	/
RZ002106	59.91	37.62	63.49	32.68	74.24	36.30	72.33	31.73
RZ002113	/	/	/	/	/	/	/	/

[0683] 表22给予本实施例所述siRNA缀合物后，食蟹猴血清CCP活性变化

组别	pre-dose		D7		D21		D28		D35		D42	
	%相对剩余活性	STDEV	%相对剩余活性	STDEV	%相对剩余活性	STDEV	%相对剩余活性	STDEV	%相对剩余活性	STDEV	%相对剩余活性	STDEV
PBS	100.00	0.00	104.01	11.16	99.79	7.36	104.11	16.23	97.08	6.62	91.57	5.24
RZ002099	100.00	0.00	113.28	16.70	108.76	10.80	109.49	21.92	103.35	3.85	91.43	13.76
RZ002101	100.00	0.00	112.86	9.29	93.61	6.07	108.28	8.23	87.59	6.20	86.39	2.74
RZ002106	100.00	0.00	102.62	8.50	89.24	6.88	91.60	5.93	81.16	3.79	79.86	4.17
RZ002113	100.00	0.00	107.08	6.66	92.17	7.22	104.28	9.25	101.74	11.14	98.14	3.99

[0684] 实施例8正义链3'末端缀合L96载体的siRNA缀合物在CFA-hIgA小鼠体内药效评估

[0685] 本实施例采用完全弗氏佐剂(CFA)诱导IgA人源化小鼠构建IgA肾病小鼠模型。采用QPCR方法检测RZM02003对CFA-IgA小鼠体内小鼠C3 mRNA的抑制效果；采用酶联免疫吸附剂测定法(ELISA)测定不同时间点血清中的小鼠C3蛋白表达水平；采用免疫荧光方法观察肾组织中小鼠C3蛋白沉积和人IgA免疫蛋白沉积；采用过碘酸雪夫氏染色(PAS)染色方法观察肾脏组织病变。

[0686] 动物分组、给药及组织样本收集：

[0687] 将CFA-hIgA模型小鼠进行随机分组，每组3只小鼠。每个测试组给予预定药剂量的药物缀合物并增加PBS对照组。所有小鼠根据体重计算药剂量，给药体积为给药体积10mL/kg(小鼠体重)。采用腹部皮下注射方式进行RZM02003单次给药，药物缀合物以0.9mg(以siRNA计算)/mL的PBS溶液形式给药，即药物缀合物

的给药剂量为9mg(以siRNA计算)/kg(大鼠体重)。PBS对照组给予不含siRNA缀合物的PBS溶液10mL/kg(小鼠体重)。

[0688] 于给药前采用外创手术方法收集造模后每只小鼠的肾尖组织，一部分肾脏组织用10%福尔马林固定液固定，石蜡包埋，切片后进行PAS染色观察给药前肾脏组织病变；一部分肝脏组织用OCT(optimal cutting temperature compound)包埋固定，冰冻切片后进行肾脏组织免疫荧光染色观察给药前肾脏中小鼠C3沉积和人IgA沉积。给药当天记为第0天(记为D0)，于给药后的第14天(记为D14)处死所有组的3只小鼠，给药后第28(记为D28)天处死所有组的3只小鼠，采集所有处死小鼠的血清，使用小鼠补体C3ELISA试剂盒(abcam, 157711)检测血清中C3蛋白表达。分别对处死小鼠进行大体解剖，收集每只处死小鼠的肝脏组织，将肝脏组织切割成约2mm³小块，用RNA later保存。收集每只处死小鼠的肾脏组织，一部分肾脏组织用10%福尔马林固定液固定，石蜡包埋，切片后进行PAS染色观察给药后D14和D28肾脏组织病变；一部分肝脏组织用OCT包埋固定，冰冻切片后进行肾脏组织免疫荧光染色观察给药后D14和D28肾脏中小鼠C3沉积和人IgA沉积。

[0689] 实施例8的结果表明，单次给药9mg/kg剂量下，RZM02003能明显降低CFA-IgA小鼠C3mRNA和蛋白水平，给药后第14天降C3 mRNA和蛋白效果分别可达98%(图8，表23)和78%(图9，表24)；给药后第28天，降C3 mRNA效果仍大于98%(图8，表23)，降C3蛋白效果约为70%(图9，表24)。

[0690] 实施例8的结果表明，单次给药9mg/kg剂量下，RZM02003能降低肾组织中C3沉积(图10)，给药后第14天和第28天均观察到肾组织C3荧光染色明显减少。

[0691] 表23给予本实施例所述siRNA缀合物后，CFA-hIgA小鼠肝脏中C3 mRNA的抑制活性

组别	C3 mRNA	
	%相对剩余表达水平	STDEV
Model PBS (D14)	100.00	15.63
RZM02003(D14)	1.11	1.05
Model PBS (D28)	100.00	8.55
RZM02003(D28)	1.67	0.38

[0692] 表24给予本实施例所述siRNA缀合物后，CFA-hIgA小鼠血清中C3蛋白变化水平

组别	血清C3 蛋白	
	%相对剩余表达水平	STDEV
Model PBS (D14)	100.00	22.24
RZM02003(D14)	21.80	4.17
Model PBS (D28)	100.00	29.70
RZM02003(D28)	30.14	10.12

[0693] 以上对本公开所提供的抑制C3基因表达的双链寡核苷酸、缀合物以及它们的用途进行了详细介绍。本文应用了具体个例对本公开的原理及实施方式进行了阐述，以上实施例的说明只是用于帮助理解本公开的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域技术人员来说，在不脱离本公开原理的前提下，还可以对本公开进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本公开权利要求的保护范围内。

权利要求书

- [权利要求 1] 抑制C3基因表达的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括正义链和反义链；
按照5'末端到3'末端的方向，所述反义链的第2~19位核苷酸包含与C3RNA转录物的互补区域，其中，所述互补区域包含SEQ ID No. 213~424任一条序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列；
所述正义链包含至少17个核苷酸，且所述正义链和所述反义链互补或基本互补形成双链体区；所述基本互补是指所述正义链和所述反义链在所述双链体区的错配不超过3个核苷酸。
- [权利要求 2] 如权利要求1所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述反义链包含SEQ ID No.213~424中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列；
任选地，所述反义链包含SEQ ID No.213~424中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；
任选地，所述反义链选自或包含SEQ ID No.213~424任一条核苷酸序列。
- [权利要求 3] 如权利要求1所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述正义链包含SEQ ID NO.1~212任一条核苷酸序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1、2或3个核苷酸差异的核苷酸序列；
任选地，所述正义链包含SEQ ID NO.1~212任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸差异的核苷酸序列；
任选地，所述正义链包含SEQ ID NO.1~212任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；
任选地，所述正义链选自或包含SEQ ID NO.1~212任一条核苷酸序列。

[权利要求 4]

如权利要求3所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述反义链包含SEQ ID NO.241、242、285、357或403中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；

任选地，所述反义链包含SEQ ID NO.241、242、285、357和403中任一条核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID NO.29、30、73、145和191中任一条且具有0个或1个核苷酸差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID NO.29、30、73、145和191中任一条核苷酸序列；

任选地，所述双链寡核苷酸包含下列中的一组或多组：

具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

具有如SEQ ID NO.242所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.30所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

具有如SEQ ID NO.285所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.73所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

具有如SEQ ID NO.357所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.145所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

具有如SEQ ID NO.403所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.191所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

任选地，所述双链寡核苷酸包含：

具有如SEQ ID NO.241所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的反义链，具有如SEQ ID NO.29所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链。

[权利要求 5]

如权利要求1至4任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自经修饰或未修饰的核苷酸；
任选地，所述双链寡核苷酸中的基本上所有核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸；

任选地，所述双链寡核苷酸中的所有核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸；

任选地，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：

2'-卤代修饰的核苷酸、2'-脱氧修饰的核苷酸、2'-O-任选取代的C₁₋₆烷基修饰的核苷酸、2'-O-(CH₂)_n-O-R₁修饰的核苷酸、2'-氨基修饰的核苷酸、脱碱基核苷酸、或者类核苷酸；所述类核苷酸选自PNA、MNA、BNA、LNA、GNA、TNA或UNA中的一种或多种；

其中，n选自1或2，R₁选自任选取代的C₁₋₆烷基或任选取代的C₁₋₆烷氧基；若R₁含有取代基，所述取代基选自卤素、C₁₋₆烷氧基、羟基或氨基；

任选地，所述2'-卤代修饰的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸；

任选地，所述2'-O-任选取代的C₁₋₆烷基修饰的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

任选地，所述2'-O-(CH₂)_n-O-R₁修饰的核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸、2'-O-乙氧基甲基修饰的核苷酸或2'-O-2,2,2-三氟乙氧基甲基修饰的核苷酸；

任选地，所述2'-O-(CH₂)_n-O-R₁修饰的核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；

任选地，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：

2'-氟修饰的核苷酸、2'-脱氧修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；

任选地，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自下列经修饰的核苷酸：

2'-氟修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸或2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸。

[权利要求 6]

如权利要求5所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸至少含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；

任选地，所述反义链至少含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；所述正义链至多含有一个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸；

任选地，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位中至少三个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第5、12、13、18位中至多一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中的至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸独立地选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

任选地，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8、15位中至少一个核苷酸选自2'-O-甲氧

基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

任选地，按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、14和16位中的至少四个的核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，且第9~12位中任一个核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位或第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；
任选地，所述双链寡核苷酸中的所述正义链和所述反义链的修饰选自下列(ds-1)~(ds-8)之一：

(ds-1)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-2)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-3)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-4)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第8位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-5)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、9、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-6)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、10、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-7)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、11、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

(ds-8)按照5'末端到3'末端的方向，所述正义链中核苷酸序列的第7~10位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

所述反义链中核苷酸序列的第2、6、12、14、16位核苷酸选自2'-氟代修饰的核苷酸，第15位核苷酸选自2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸选自2'-O-甲基修饰的核苷酸；

任选地，所述正义链包含位于5'末端的两个连续硫代磷酸酯核苷酸间键；

所述反义链包含位于5'末端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键和位于3'末端的两个连续硫代磷酸酯核苷酸间键。

[权利要求 7]

如权利要求5所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸都独立地选自经修饰的核苷酸；

其中，所述正义链选自SEQ ID No.887~907中任一条核苷酸序列；和/或所述反义链选自SEQ ID No.908~943中任一条核苷酸序列。

[权利要求 8]

如权利要求7所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2246	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909

RX00 2247	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUfG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.910
RX00 2248	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2249	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAm(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2250	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2251	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUmG mAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.909
RX00 2252	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2253	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAm(moe)AmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.889	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2254	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2255	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe)CmAfU mGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.911
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912
RX00 2257	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2259	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2260	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mT(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2261	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2262	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAm(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.913
RX00 2263	CmsAmsGmAmG(moe)AmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.893	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2264	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mT(moe)AmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.894	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2265	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2266	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmAm(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe)GmAf AmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.915
RX00 2267	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.916
RX00 2268	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2269	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGfC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.918
RX00 2270	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2271	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mC(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2272	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAm(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2273	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAfGmC mAmAft(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.917
RX00 2274	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.898	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2275	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mC(moe)AmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.899	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2276	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAm(moe)UmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.900	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2277	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmAmUmAmCmAmA(moe)Am	SEQ ID No.901	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe)AmAf GmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.919
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG	SEQ ID	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG	SEQ ID

2279	mUmAmAmUmAmAmAmUm	No.902	mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	No.921
RX00 2280	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGfG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2281	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2282	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mT(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2283	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2284	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.921
RX00 2285	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.903	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2286	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mT(moe)AmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.904	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2287	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2288	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.923
RX00 2289	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCfAf UfGmAmAmUmAmAmAmUmUm	SEQ ID No.888	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUfG mAmGfC(moe)UfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.910
RX00 2290	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUfG mAmGfC(moe)UfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.910
RX00 2291	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmA(moe)UmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.890	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUfG UfGmAmGfCmUfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.924
RX00 2292	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmT(moe)Um	SEQ ID No.891	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAfUfG UfGmAmGfCmUfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.924
RX00 2293	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmA(moe)CmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.895	AmsUfsGmUmAmGfUmAmCmAfUfG UmUmUfC(moe)UfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.914
RX00 2294	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.896	AmsUfsGmUmAmGfUmAmCmAfUfG AfUmUmUfCmUfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.925
RX00 2295	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmA(moe)AmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.905	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGfG mUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.922
RX00 2296	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmA(moe)Um	SEQ ID No.906	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe)CmAf GfGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.926
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAm UfUmUfC(moe)UfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGm UfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmG mAmGfCmUfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfCmUfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfG mAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUm GfAmGfC(moe)UfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmG mUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG GfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfG mUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAfGmG GfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UmUmUfCmUfCmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfC mUmAmCmUmAmCmA(moe)Um	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAm UfUmUfCmUfCmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfA mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGm UmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUfUmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC CfAmAfUfUmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941

RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC mAmAfUfUmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfU mCmA(moe)UmAmAmAmUm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmC CfAmAfUfUmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[权利要求 9]

如权利要求7所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述正义链选自 SEQ ID No.887、892、897、902和907中的任一条核苷酸序列；和/或

所述反义链选自SEQ ID No.908、912、914、920、927~943中的任一条核苷酸序列。

[权利要求 10]

如权利要求9所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2245	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmGmAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.908
RX00 2256	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.912
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914
RX00 2278	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGmUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.920
RX00 2297	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmUfUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.927
RX00 2298	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmUfAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.928
RX00 2299	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmUmUmAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.929
RX00 2300	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUmAmGmUfAmGfA(moe)AfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.930
RX00 2301	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfAmUmGmAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.931
RX00 2302	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUmGfAmGfCmUfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.932
RX00 2303	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAfUfGmAmAmUmAmUmAmUmUm	SEQ ID No.887	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCmAmUmGfAmGfC(moe)UfUmCmGmsUmsAm	SEQ ID No.933
RX00 2304	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfAmGmGmUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.934
RX00 2305	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGfUmGfAmGfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.935
RX00 2306	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfUfGmUmAmAmUmAmAmAmUm	SEQ ID No.902	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCmAmGmGfUmGfA(moe)GfUmUmGmsAmsUm	SEQ ID No.936
RX00 2307	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfAmAmUmUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.937
RX00 2308	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAmUfUmUfCmUfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.938
RX00 2309	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCfUfAmCmAmUmCmUmAmUmAm	SEQ ID No.907	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfAmGmUmAmGfAmAfUmUmUmsCmsUm	SEQ ID No.939
RX00 2310	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCmAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.940
RX00 2311	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCfAmAfUmUfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.941
RX00 2312	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfAmGmCmAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.942
RX00 2313	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCfUfUmCmAmUmAmCmAmAmAm	SEQ ID No.897	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAmAmGmCfAmAfU(moe)UfCmUmCmsCmsUm	SEQ ID No.943

[权利要求 11]

如权利要求10所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸选自下列组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RX00 2258	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUfUfCmUmAmCmUmAmCmAmUm	SEQ ID No.892	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGmAmAfUmUmUfC(moe)UfCmUmGmsUmsAm	SEQ ID No.914

[权利要求 12]

抑制C3基因表达的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括正义链和反义链，且所述双链寡核苷酸中的每个核苷酸独立地选自经修饰的核苷酸；

其中，所述反义链的第2~19位包含SEQ ID No.908~943任一条序列中的至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

所述正义链包含至少17个核苷酸，且所述正义链和所述反义链互补或基本互补形成双链体区；所述基本互补是指所述正义链和所述反义链在所述双链体区的错配不超过3个核苷酸。

[权利要求 13] 如权利要求12所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述反义链包含SEQ ID No.908~943中任一条核苷酸序列。

[权利要求 14] 如权利要求12所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述正义链包含SEQ ID No.887~907任一条序列中至少17个连续核苷酸、或与该连续核苷酸之间具有1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID No.887~907中任一条核苷酸序列。

[权利要求 15] 如权利要求12至14任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.889所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.889所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，；和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸差异的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.893所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.894所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.893所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.894所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.916所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.918所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.898所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.899所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.900所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.901所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.898所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链；和具有如SEQ ID No.899所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.900所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.901所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.903所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.904所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.903所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.904所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.925所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.926所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

任选地，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.889所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.909所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.889所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.911所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.893所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.894所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.913所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.893所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.894所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.915所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.916所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.918所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID No.898所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.899所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.900所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.917所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.901所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.898所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.899所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.900所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.919所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.901所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.903所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.904所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.921所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.903所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.904所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.923所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.888所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.910所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.890所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.924所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.891所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列的反义链，具有如SEQ ID No.895所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.925所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.896所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.922所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.905所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.926所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.906所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链。

[权利要求 16]

如权利要求12至14任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述反义链包含SEQ ID No.908、912、914、920、927～943中任一条核苷酸序列。

[权利要求 17]

如权利要求12至14任一项所述的双链寡核苷酸，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；

任选地，所述正义链包含SEQ ID No.887、892、897、902和907中任一条核苷酸序列。

[权利要求 18]

如权利要求16至17任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链；和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链

具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列且与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链；

任选地，所述双链寡核苷酸包括下列的一组或多组：

具有如SEQ ID No.908所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.931所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.932所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.933所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.887所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.912所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.914所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.927所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.937所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.938所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.940所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.941所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.942所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.943所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.897所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.920所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.934所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.935所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.936所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.902所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.928所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.929所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链；

具有如SEQ ID No.930所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链

具有如SEQ ID No.939所示核苷酸序列的反义链，和具有如SEQ ID No.907所示核苷酸序列的正义链。

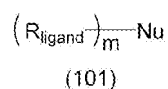
- [权利要求 19] 如权利要求12至14任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；
任选地，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；
任选地，所述反义链包含SEQ ID No.914所示的核苷酸序列。
- [权利要求 20] 如权利要求19所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述正义链包含SEQ ID No.892所示且具有0个、1个、2个或3个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；
任选地，所述正义链包含SEQ ID No.892所示且具有0个或1个核苷酸碱基差异的核苷酸序列；
任选地，所述正义链包含SEQ ID No.892所示的核苷酸序列。
- [权利要求 21] 如权利要求20所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括：
具有SEQ ID No.914所示的核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的反义链，和具有SEQ ID No.892所示的核苷酸序列或与其具有0个或1个核苷酸碱基差异的正义链。
- [权利要求 22] 如权利要求21所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸包括：
具有SEQ ID No.914所示核苷酸序列的反义链，和具有SEQ ID No.892所示核苷酸序列的正义链。
- [权利要求 23] 如权利要求1至22任一项所述的双链寡核苷酸，其特征在于，所述双链寡核苷酸选自siRNA。
- [权利要求 24] 缀合物，其特征在于，所述缀合物包括如权利要求1至23任一项所述的双链寡核苷酸和一个或多个基因递送载体；
任选地，所述基因递送载体选自与细胞表面受体结合的配体；
任选地，所述配体选自去唾液酸糖蛋白受体配体(ASGPR配体)；
任选地，所述ASGPR配体包含半乳糖或其衍生物；

所述半乳糖或其衍生物包括但不限于半乳糖、半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、N-乙酰基半乳糖胺、N-丙酰基半乳糖胺、N-正丁酰基半乳糖胺或N-异丁酰基半乳糖胺；

任选地，所述ASGPR配体的个数选自一个，一个所述ASGPR配体缀合连接到所述双链寡核苷酸的正义链的3'端。

[权利要求 25]

如权利要求24所述的缀合物，其特征在于，所述缀合物包含如式(101)所示的结构：



其中，Nu代表所述双链寡核苷酸；

每个所述 R_{ligand} 独立地选自ASGPR配体；

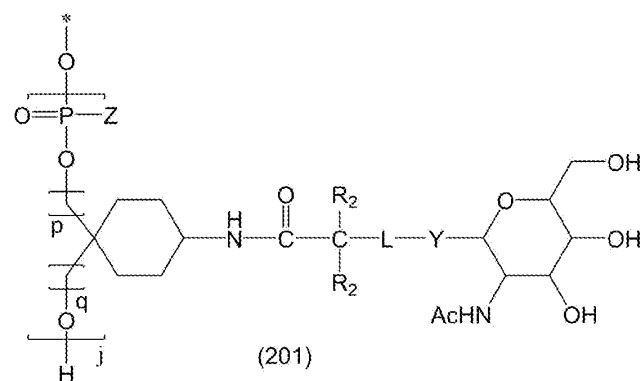
所述m选自1、2、3或4；

任选地，m选自1；

任选地，m选自1；一个所述 R_{ligand} 缀合到所述正义链的3'端。

[权利要求 26]

如权利要求25所述的缀合物，其特征在于，每个所述 R_{ligand} 独立地选自式(201)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



其中，*代表所述配体在所述正义链或所述反义链上的缀合位点；

所述j选自1、2、3或4；

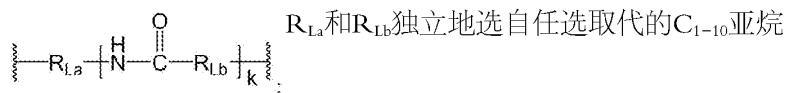
每个所述Z独立地选自羟基或巯基；

每个所述p独立地选自1、2或3；

每个所述q独立地选自1、2或3；

每个 R_2 独立地选自H、任选取代的 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{1-6} 烷氧基；

每个所述L独立地选自任选取代的 C_{2-20} 亚烷基或



基，k选自1、2、3、4或5；

每个Y独立地选自O、S或NH；

任选地，所述m选自1、2或3；

任选地，所述m选自3；

任选地，所述Z选自羟基；

任选地，所述p选自1；

任选地，所述q选自1；

任选地，所述 R_2 选自H；

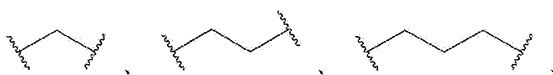
任选地，每个所述L独立地选自任选取代 C_{2-10} 亚烷基或

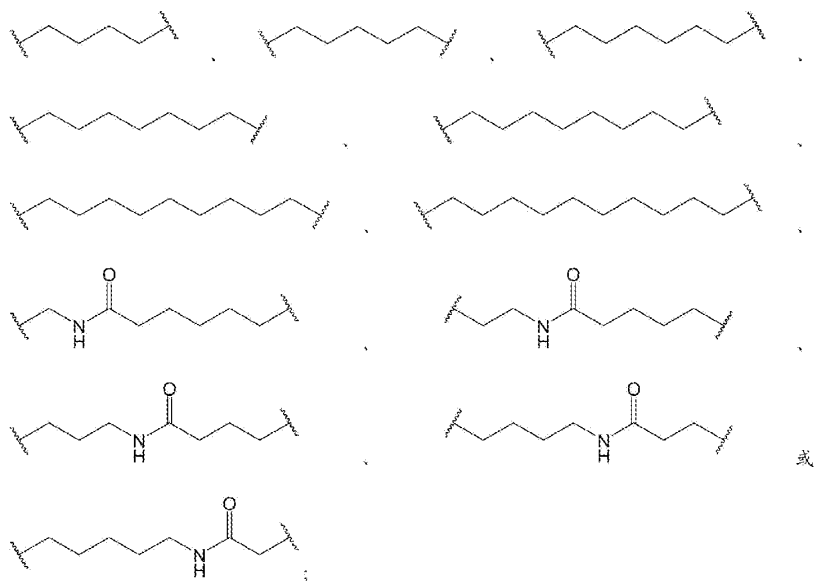


亚烷基，k选自1、2或3；

任选地，k选自1；

任选地，每个L独立地选自

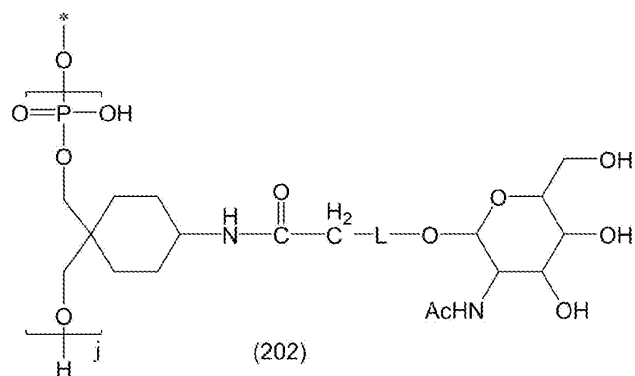




任选地，Y选自O。

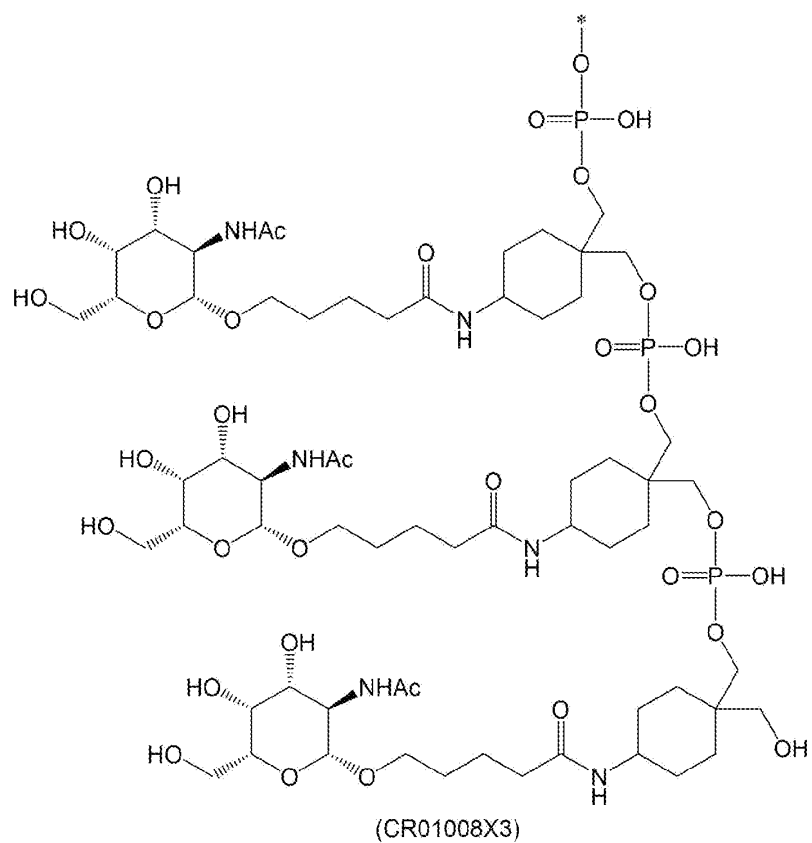
[权利要求 27]

如权利要求26所述的缀合物，其特征在于，每个 R_{ligand} 独立地选自如式(202)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：

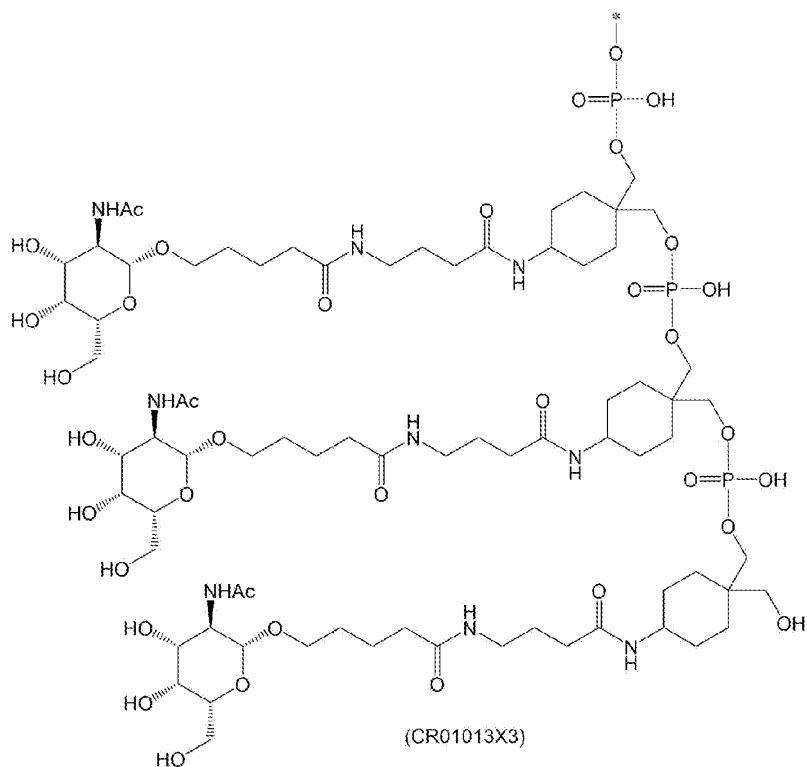


[权利要求 28]

如权利要求25至27任一项所述的缀合物，其特征在于，每个 R_{ligand} 独立地选自如式(CR01008×3)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



任选地，每个Rligand独立地选自如式(CR01013 × 3)所示的结构或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



[权利要求 29]

如权利要求28所述的缀合物，其特征在于，所述缀合物包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2033	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.908
RZ00 2034	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2036	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2037	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmA(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2038	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890(CR010 08×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2039	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AfUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.909
RZ00 2040	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2041	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmA(moe)AmUmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.889_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2042	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmA(moe)UmAmUmAm	SEQ ID No.890_(CR01	AmsAfsUmAmUmAfUmUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm	SEQ ID No.911

	UmUm_(CR01008×3)	008 × 3)	GmsUmsAm	
RZ00 2043	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.891_(CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfUmGmAmGfCmUfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.911
RZ00 2050	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.912
RZ00 2051	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2053	CmsAmsGmAmG(moe)AmAFA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.893_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2054	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.894_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2055	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2056	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AfAmUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.913
RZ00 2057	CmsAmsGmAmG(moe)AmAFA fUfUfCmUmAmCmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.893_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2058	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmT(moe)AmCmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.894_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2059	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm_(CR01008×3)	SEQ ID No.895_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2060	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.896_(CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAfAmUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.915
RZ00 2066	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA mGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.916
RZ00 2067	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2068	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AmGfCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.918
RZ00 2069	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfG fCfUfUmCmAmUmAmCmAm AmAm_(CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2070	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmC(moe)AmUmAmCmAm AmAm_(CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2071	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmA(moe)UmAmCmAm AmAm_(CR01008×3)	SEQ ID No.900_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2072	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmA(m oe)Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.901_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAFA AfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.917
RZ00 2073	GmsAmsGmAmA(moe)UmUfG fCfUfUmCmAmUmAmCmAm AmAm_(CR01008×3)	SEQ ID No.898_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2074	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmC(moe)AmUmAmCmAm AmAm_(CR01008×3)	SEQ ID No.899_(CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmA(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2075	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmA(moe)UmAmCmAm	SEQ ID No.900_(CR01	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmA(moe)UfCmUm	SEQ ID No.919

	AmAm (CR01008×3)	008 × 3)	CmsCmsUm	
RZ00 2076	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmA(m oe)Am (CR01008×3)	SEQ ID No.901 (CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmG(moe) AmAfGmCmAmAfUmUfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.919
RZ00 2082	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.920
RZ00 2083	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2084	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m (CR01008×3)	SEQ ID No.902 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGfGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.922
RZ00 2085	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCf CfUfGmUmAmAmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2086	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmT(moe)AmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2087	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2088	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AfGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.921
RZ00 2089	CmsAmsAmCmT(moe)CmAfCf CfUfGmUmAmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.903 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2090	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmT(moe)AmAmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.904 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2091	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.905 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2092	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmA(mo e)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.906 (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAfGmGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.923
RZ00 2099	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.887 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2100	CmsGmsAmAmG(moe)CmUfCf AfUfGmAmAmUmAmUmAmU mUm (CR01008×3)	SEQ ID No.888 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2101	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.910
RZ00 2102	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmA(moe)UmAmUmAm UmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.890 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2103	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmT(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.891 (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmT(moe) CmAfGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.924
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um (CR01008×3)	SEQ ID No.892 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2107	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmA(moe)CmUmAmCm AmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.895 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2108	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmA(m oe)Um (CR01008×3)	SEQ ID No.896 (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmA(moe) GmAmAfUmUmUfCmUfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.925
RZ00 2112	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmA(moe)AmUmAmAmA	SEQ ID No.905 (CR01	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGfGmUmGfA(moe)GfUmUm	SEQ ID No.922

	mUm ₁ (CR01008×3)	008 × 3)	GmsAmsUm	
RZ00 2113	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCU fGmUmAmAmUmAmAmA(moe) eUm ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.906 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmA(moe) CmAmGfGmUmGfAmGfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.926
RZ00 2115	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.892 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.927
RZ00 2116	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.907 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfAmAfUmUmUm sCmsUm	SEQ ID No.928
RZ00 2117	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.907 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.929
RZ00 2118	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.907 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.930
RZ00 2119	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.887 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfCmUfUmCmGms UmsAm	SEQ ID No.931
RZ00 2120	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.887 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfCmUfUmCmGm sUmsAm	SEQ ID No.932
RZ00 2121	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.887 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.933
RZ00 2122	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.902 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfAmGfUmUmGms AmsUm	SEQ ID No.934
RZ00 2123	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.902 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfAmGfUmUmGm sAmsUm	SEQ ID No.935
RZ00 2124	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCU fGmUmAmAmUmAmAmAmU m ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.902 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.936
RZ00 2125	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.892 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfCmUfCmUmGms UmsAm	SEQ ID No.937
RZ00 2126	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.892 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfCmUfCmUmGm sUmsAm	SEQ ID No.938
RZ00 2130	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.907 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfAmAfUmUmUms CmsUm	SEQ ID No.939
RZ00 2131	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.897 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfUmUfCmUmCms CmsUm	SEQ ID No.940
RZ00 2132	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.897 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfUmUfCmUmCm sCmsUm	SEQ ID No.941
RZ00 2133	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.897 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.942
RZ00 2134	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.897 ₁ (CR01 008 × 3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.943

任选地，所述缀合物包括下列的一组或多组：

组别	正义链(5'-3')		反义链(5'-3')	
RZ00 2033	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.887 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.908
RZ00 2050	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Am ₁ (CR01008×3)	SEQ ID No.892 ₁ (CR01 008 × 3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfC(moe)UfCmUm	SEQ ID No.912

	Um_(CR01008×3)	008×3)	GmsUmsAm	
RZ00 2082	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.920
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914
RZ00 2115	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.927
RZ00 2116	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfAmAfUmUm sCmsUm	SEQ ID No.928
RZ00 2117	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.929
RZ00 2118	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUm AmGmUfAmGfA(moe)AfUmUm UmsCmsUm	SEQ ID No.930
RZ00 2119	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCfA mUmGmAmGfCmUfUmCmGms UmsAm	SEQ ID No.931
RZ00 2120	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfCmUfUmCmGm sUmsAm	SEQ ID No.932
RZ00 2121	CmsGmsAmAmGmCmUfCfAf UfGmAmAmUmAmUmAmUm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.887_(CR01 008×3)	AmsAfsUmAmUmAfUmUmCm AmUmGfAmGfC(moe)UfUmCm GmsUmsAm	SEQ ID No.933
RZ00 2122	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCfA mGmGmUmGfAmGfUmUmGms AmsUm	SEQ ID No.934
RZ00 2123	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfAmGfUmUmGm sAmsUm	SEQ ID No.935
RZ00 2124	CmsAmsAmCmUmCmAfCfCfU fGmUmAmAmUmAmAmAmUm (CR01008×3)	SEQ ID No.902_(CR01 008×3)	AmsUfsUmUmAmUfUmAmCm AmGmGfUmGfA(moe)GfUmUm GmsAmsUm	SEQ ID No.936
RZ00 2125	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGfA mAmUmUmUfCmUmGms UmsAm	SEQ ID No.937
RZ00 2126	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAmUfUmUfCmUfCmUmGm sUmsAm	SEQ ID No.938
RZ00 2130	AmsAmsAmUmUmCmUfAfCf UfAmCmAmUmCmUmAmUm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.907_(CR01 008×3)	UmsAfsUmAmGmAfUmGmUfA mGmUmAmGfAmAfUmUmUms CmsUm	SEQ ID No.939
RZ00 2131	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfUmUfCmUmCms CmsUm	SEQ ID No.940
RZ00 2132	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfUmUfCmUmCm sCmsUm	SEQ ID No.941
RZ00 2133	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAfA mGmCmAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.942
RZ00 2134	GmsAmsGmAmAmUmUfGfCf UfUmCmAmUmAmCmAmAm Am_(CR01008×3)	SEQ ID No.897_(CR01 008×3)	UmsUfsUmGmUmAfUmGmAm AmGmCfAmAfU(moe)UfCmUm CmsCmsUm	SEQ ID No.943

任选地，所述缀合物包括下列组：

组别	正义链(5'-3')	反义链(5'-3')
RZ00 2106	CmsAmsGmAmGmAmAfAfUf UfCmUmAmCmUmAmCmAm Um_(CR01008×3)	SEQ ID No.892_(CR01 008×3)
	AmsUfsGmUmAmGfUmAmGm AmAfUmUmUfC(moe)UfCmUm GmsUmsAm	SEQ ID No.914

	Um_(CR01008×3)	008×3)	GmsUmsAm	
--	----------------	--------	----------	--

- [权利要求 30] 如权利要求1至23任一项所述的双链寡核苷酸或如权利要求24至29任一项所述的缀合物在制备用于缓解、预防和/或治疗C3基因介导的疾病或病症的药物中的用途；
任选地，所述C3基因介导的疾病或病症包括但不限于IgA肾病，非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3肾小球病、狼疮性肾炎和/或膜性肾炎。
- [权利要求 31] 药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括如权利要求1至23任一项所述的双链核苷酸和/或如权利要求24至29任一项所述的缀合物。
- [权利要求 32] 试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包括如权利要求1至23任一项所述的双链寡核苷酸和/或如权利要求24至29任一项所述的缀合物。
- [权利要求 33] 抑制C3基因表达的方法，其特征在于，其包括向受试者施用如权利要求1至23任一项所述的双链寡核苷酸、和/或如权利要求24至29任一项所述的缀合物、和/或如权利要求31所述的药物组合。
- [权利要求 34] 缓解、治疗和/或预防C3介导的疾病或病症的方法，其特征在于，其包括向受试者施用如权利要求1至23任一项所述的双链寡核苷酸、和/或如权利要求24至29任一项所述的缀合物、和/或如权利要求31所述的药物组合；
任选地，所述C3介导的疾病或病症包括与C3基因表达的mRNA水平相关的疾病；
任选地，所述疾病或病症包括IgA肾病，非典型溶血性尿毒症综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3肾小球病、狼疮性肾炎或膜性肾炎。