



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114533900 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 27

(21) 申请号 202111435880.1

(22) 申请日 2016.10.07

(30) 优先权数据

62/239,839 2015.10.09 US

62/331,961 2016.05.04 US

62/331,966 2016.05.04 US

(62) 分案原申请数据

201680057523.7 2016.10.07

(71) 申请人 波涛生命科学有限公司

地址 新加坡新加坡城

(72) 发明人 大卫·查尔斯·唐奈·巴特勒

塞瑟马达范·迪瓦卡拉梅农

克里斯托弗·J·弗朗西斯

玛丽亚·大卫·弗兰克-卡梅涅茨

基

岩本直树 陆根良

苏布拉马尼安·马拉潘 米纳

钱德拉·瓦尔格赛

格雷戈里·L·韦尔迪 杨海林

张敬新

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 张福誉 韩晓帆

(51) Int. Cl.

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 31/7115 (2006.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

权利要求书1页 说明书533页

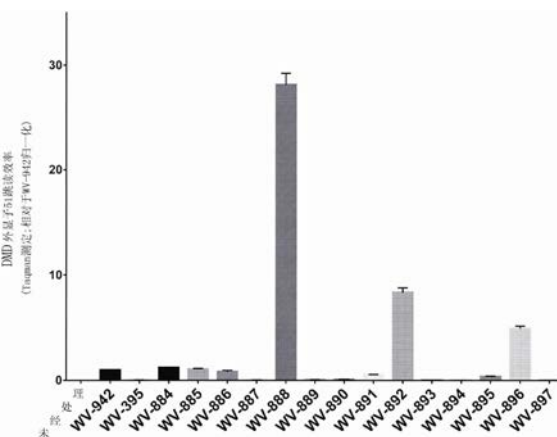
序列表232页 附图67页

(54) 发明名称

寡核苷酸组合物及其方法

(57) 摘要

本公开内容涉及寡核苷酸组合物及其方法，尤其涉及设计的寡核苷酸、组合物及其方法。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸组合物提供改变的转录物剪接。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸组合物具有低毒性。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸组合物提供改善的蛋白质结合谱。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸组合物具有改善的递送。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸组合物具有改善的摄取。在一些实施方案中，本公开内容提供了使用提供的寡核苷酸组合物治疗疾病的方法。



1.寡核苷酸组合物,其包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸:

- 1) 碱基序列;
- 2) 骨架键联样式;
- 3) 骨架手性中心样式;和
- 4) 骨架磷修饰样式,

所述组合物是手性控制的,即与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,其中:

所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

寡核苷酸组合物及其方法

[0001] 本申请是申请号为201680057523.7的发明名称为“寡核苷酸组合物及其方法”的中国专利申请的分案申请,原申请是2016年10月07日提交的PCT国际申请PCT/US2016/056123于2018年04月02日进入中国国家阶段的申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2015年10月9日提交的美国临时申请No.62/239,839、于2016年5月4日提交的美国临时申请No.62/331,961和于2016年5月4日提交的美国临时申请No.62/331,966的优先权,其各自的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本申请涉及寡核苷酸组合物及其方法的领域。

背景技术

[0005] 寡核苷酸可用于治疗、诊断、研究和纳米材料应用。天然核酸(例如,未经修饰DNA或RNA)用于治疗剂的用途可例如由于其对细胞外和细胞内核酸酶的不稳定性和/或其差的细胞渗透性和分布而受到限制。需要新的改进的寡核苷酸和寡核苷酸组合物,例如新的反义和siRNA寡核苷酸和寡核苷酸组合物。

发明内容

[0006] 本公开内容尤其涵盖以下认识:寡核苷酸的结构元件如碱基序列、化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联(internucleotidic linkage)的修饰及其样式)和/或立体化学(例如,骨架手性中心(手性核苷酸间键联)的立体化学和/或其样式)可对寡核苷酸性质具有显著影响,所述性质例如活性、毒性(例如如可由蛋白质结合特征介导)、稳定性、剪接改变能力等。在一些实施方案中,本公开内容示出,包含具有受控的结构元件(例如,受控的化学修饰和/或受控的骨架立体化学样式)之寡核苷酸的寡核苷酸组合物提供了意想不到的性质,包括但不限于某些活性、毒性等。在一些实施方案中,本公开内容示出,寡核苷酸性质(例如,活性、毒性等)可通过化学修饰(例如,糖、碱基、核苷酸间键联等的修饰)、手性结构(例如手性核苷酸间键联的立体化学及其样式等)和/或其组合来调节。

[0007] 特别地,在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改变转录物之剪接的组合物和方法。转录物(例如前mRNA(pre-mRNA))的剪接是许多高等真核生物中转录物执行其生物功能的必需步骤。剪接过程中的缺陷和/或不足可影响生物功能和/或具有病理学后果。例如,许多人遗传病是由引起剪接缺陷的突变引起的,并且许多疾病与不归因于明显突变的剪接缺陷相关。在一些实施方案中,本公开内容认识到,靶向剪接(尤其是通过包含具有本公开内容中所述化学修饰和/或立体化学样式的寡核苷酸的组合物)可有效地校正疾病相关的异常剪接,和/或引入和/或增强产生期望产物(例如,mRNA、蛋白质等)的有益剪接,所述期望产物可修复、恢复或添加新的期望生物功能。例如,在一些实施方案中,包含DMD的突变外显子51可引起移码、提前终止密码子和/或一个或更多个下游外显子缺失。在一些实施

方案中,本公开内容提供了以下组合物和方法,其用于有效地跳读DMD的外显子51以恢复阅读框,使得可产生较短但部分地功能性的肌养蛋白(dystrophin)。在一些实施方案中,本公开内容提供了以下组合物和方法,其用于有效地跳读DMD的突变外显子51以恢复阅读框,使得可产生较短但部分地功能性的肌养蛋白。在一些实施方案中,提供的组合物和方法可改变转录物的剪接以有效地降低不期望剪接产物的水平。例如,在一些实施方案中,通过跳读前mRNA的一个或更多个外显子以产生具有移码和/或提前终止密码子的mRNA,提供的组合物和方法有效地敲低基因;在一些实施方案中,这样的基因是突变基因。本领域普通技术人员理解,提供的技术(寡核苷酸、组合物、方法等)根据本公开内容也可用于其他DMD外显子或者其他转录物(例如US 7,534,879中所述且通过引用并入本文的那些)的一个或更多个外显子的外显子跳读以治疗疾病和/或病症。

[0008] 在一些实施方案中,本公开内容涵盖以下认识:化学修饰、立体化学及其组合可用于改善寡核苷酸组合物的性质,包括但不限于其调节转录物剪接的能力。在一些实施方案中,本公开内容提供了可用于改善通过寡核苷酸的转录物剪接的化学修饰及其样式。

[0009] 本公开内容尤其示出,立体化学可用于调节通过寡核苷酸组合物的转录物剪接。在一些实施方案中,本公开内容提供了化学修饰和立体化学的组合以改善寡核苷酸的性质,例如其改变转录物剪接的能力。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其当与参照条件(例如,不存在该组合物、存在参照组合物(例如,具有相同碱基序列、相同化学修饰等的寡核苷酸的立构无规组合物,另一立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物等)及其组合)相比时提供可递送一种或更多种期望生物效应的改变的剪接,所述期望生物效应例如提高期望蛋白质的产生、通过产生具有移码突变和/或提前终止密码子的mRNA而敲低基因、敲低表达具有移码突变和/或提前终止密码子的mRNA的基因等。在一些实施方案中,与参照条件相比,提供的手性控制的寡核苷酸组合物令人惊讶地有效。在一些实施方案中,期望的生物效应(例如,如通过期望mRNA、蛋白质等的提高水平,不期望mRNA、蛋白质等的降低水平测量的)可增强超过5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。

[0010] 本公开内容认识到提供低毒性寡核苷酸组合物及其方法的挑战。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的毒性的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的免疫应答的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容认识到:由寡核苷酸诱导的多种毒性与补体活化相关。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的补体活化的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的通过旁路途径之补体活化的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的通过经典途径之补体活化的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有降低的药物诱导之血管损伤的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有减轻的注射部位炎症的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,降低的毒性可通过本领域普通技术人员广泛知晓且实践的一种或更多种测定来评价,所述测定例如评价本文中所述的完全活化产物、蛋白质结合等的水平。

[0011] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有增强的hTLR9活性拮抗作用的寡核苷酸。在一些实施方案中,某些疾病(例如,DMD)与炎症(例如肌肉组织中)相关。在一些实施方案中,提供的技术(例如,寡核苷酸、组合物、方法等)提供具有增强的活性(例如,通过DMD的

突变外显子51(或其他外显子,这取决于基因型)的外显子跳读的蛋白质和hTLR9拮抗剂活性,这可有益于与炎症相关的一种或更多种病症和/或疾病。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和/或其组合物提供外显子跳读能力和hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中,包含一个或更多个脂质部分的寡核苷酸(例如,与脂质缀合的寡核苷酸)提供出乎意料地高的外显子跳读效率和hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中,包含预定水平的含有一个或更多个脂质部分的寡核苷酸(例如,与脂质缀合的寡核苷酸)的手性控制的寡核苷酸组合物提供出乎意料地高的外显子跳读效率和hTLR9拮抗剂活性。

[0012] 在一些实施方案中,本公开内容示出,寡核苷酸特性(例如活性、毒性等)可通过化学修饰来调节。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个经修饰糖部分、一个或更多个天然磷酸酯键联、或其组合。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列,包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联,并且包含一个或更多个经修饰糖部分、一个或更多个天然磷酸酯键联,或其组合。例如,在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个经修饰糖部分;在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个经修饰糖部分和一个或更多个天然磷酸酯键联;在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个经修饰糖部分和一个或更多个经修饰核苷酸间键联;在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个经修饰糖部分、一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的,即其中第一多种寡核苷酸的水平是预先确定的,并且第一多种中的寡核苷酸在一个或更多个手性核苷酸间键联处共有共同的立体化学构型。例如,在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50个或更多个手性核苷酸间键联处共有共同的立体化学构型,所述手性核苷酸间键联各自独立地为Rp或Sp;在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在每个手性核苷酸间键联处均共有共同的立体化学构型。在一些实施方案中,将其中组合物中预定水平的寡核苷酸具有共同立体化学构型(独立地为Rp或Sp)的手性核苷酸间键联称为手性控制的核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的组合物中预定水平的寡核苷酸(例如,某些示例性组合物的第一多种寡核苷酸)包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50个或更多个手性控制的核苷酸间键联;在一些实施方案中,至少5个核苷酸间键联是手性控制的;在一些实施方案中,至少10个核苷酸间键联是手性控制的;在一些实施方案中,至少10个核苷酸间键联是手性控制的;在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联都是手性控制的。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰磷酸酯键联且不包含天然磷酸酯键联,并且核心包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在

一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个天然磷酸酯键联和任选地一个或更多个经修饰核苷酸间键联,并且核心包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联,并且核心包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联,并且核心包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联且不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含经修饰糖部分。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有本公开内容中描述的式I的结构。在一些实施方案中,经修饰糖部分是2'-修饰的。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-R¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。如更详细描述,提供的寡核苷酸可包含多于一种类型的糖修饰;在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OR¹修饰二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OMe修饰二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2'-F和2'-OMe修饰二者,以及硫代磷酸酯键联和天然磷酸酯键联二者。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联(例如,硫代磷酸酯键联)是手性控制的。在一些实施方案中,这样的提供的组合物具有较低的毒性。在一些实施方案中,提供的组合物具有较低的补体活化。

[0013] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱(例如降低的有害蛋白质结合和/或提高的有益蛋白质结合)的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改善寡核苷酸组合物之递送的方法,其包括提供具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容示出,通过寡核苷酸组合物的蛋白质结合可通过化学修饰、立体化学或其组合来调节。在一些实施方案中,寡核苷酸组合物的蛋白质结合可通过引入经修饰核苷酸间键联来调节。在一些实施方案中,提高的经修饰核苷酸间键联百分比提供提高的寡核苷酸与某些蛋白质的结合。在一些实施方案中,用天然磷酸酯键联替换一个或更多个经修饰核苷酸间键联提供降低的与某些蛋白质的结合。在一些实施方案中,用经修饰核苷酸间键联替换一个或更多个天然磷酸酯键联提供提高的与某些蛋白质的结合。在一些实施方案中,某些化学修饰提供提高的与某些蛋白质的蛋白质结合。在一些实施方案中,某些化学修饰提供降低的与某些蛋白质的蛋白质结合。在一些实施方案中,相同种类的不同化学修饰提供不同的蛋白质结合。例如,在一些实施方案中,与2'-OMe相比,2'-MOE提供降低的蛋白质结合(至少在某些情况(例如,序列、立体化学等)下)。

[0014] 本公开内容尤其涵盖以下认识:立构无规寡核苷酸制备物包含多种彼此不同的独特化学实体,例如在寡核苷酸链内的各个骨架手性中心的立体化学结构中。在不控制骨架手性中心的立体化学的情况下,立构无规寡核苷酸制备物提供包含未确定水平的寡核苷酸立体异构体的未受控组合物。尽管这些立体异构体可具有相同的碱基序列和/或化学修饰,但是至少由于其不同的骨架立体化学,其是不同的化学实体,并且其可如本文中所示具有不同的性质,例如活性、毒性、分布等。本公开内容尤其提供了手性控制的组合物,其是或者包含目的寡核苷酸的特定立体异构体;与手性未受控的组合物相比,手性控制的组合物包含预定水平的特定寡核苷酸立体异构体。在一些实施方案中,特定的立体异构体可例如通过其碱基序列、其长度、其骨架键联样式和其骨架手性中心样式来限定。如本领域所理解

的,在一些实施方案中,碱基序列可指寡核苷酸中核苷残基的身份和/或修饰状态(例如糖和/或碱基组分的身份和/或修饰状态,相对于标准的天然核苷酸(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶)),和/或指这些残基的杂交特征(即,与特定互补残基杂交的能力)。在一些实施方案中,本公开内容示出,通过在寡核苷酸中包含和/或设置特定手性结构实现的特性改善(例如改善的活性、较低毒性等)可与通过使用化学修饰(例如特定骨架键联、残基修饰等)(例如,通过使用某些类型的经修饰磷酸酯[例如,硫代磷酸酯、经取代硫代磷酸酯等]、糖修饰[例如,2'-修饰等]和/或碱基修饰[例如,甲基化等])实现的那些相当,或者甚至比其更佳。在一些实施方案中,本公开内容示出,包含某些化学修饰(例如,2'-F、2'-OMe、硫代磷酸酯核苷酸间键联、脂质缀合等)的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物显示出出乎意料地高的外显子跳读效率。

[0015] 本公开内容尤其示出,可使用立体化学来调节寡核苷酸组合物的毒性。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其与共有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的对应立构无规(或手性未受控)寡核苷酸组合物相比具有更低的毒性。在一些实施方案中,包含较多Rp手性核苷酸间键联的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物具有更低的毒性。在一些实施方案中,与共有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的其他手性控制寡核苷酸组合物和/或对应立构无规寡核苷酸组合物相比,具有单个Rp手性核苷酸间键联的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物具有提高的毒性。在一些实施方案中,单个Rp手性核苷酸间键联位于序列的中间。在一些实施方案中,在5'端和/或3'端包含一个或更多个Rp手性核苷酸间键联的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物提供更低的毒性。在一些实施方案中,在5'端和/或3'端包含一个或更多个天然磷酸酯键联的寡核苷酸的手性控制寡核苷酸组合物提供更低的毒性。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。

[0016] 本公开内容尤其认识到,在一些实施方案中,可通过优化寡核苷酸的骨架手性中心样式,任选地与调整/优化寡核苷酸的一种或更多种其他特征(例如,化学修饰、修饰样式(例如键联样式、核苷修饰样式、与脂质或其他部分的缀合等))组合来调节寡核苷酸的性质(例如,活性、毒性、分布、药代动力学等)。在一些实施方案中,本公开内容认识到,在一些实施方案中,可通过优化寡核苷酸的骨架手性中心样式,任选地与调节/优化寡核苷酸的一种或更多种其他特征(例如,化学修饰、修饰样式(例如键联样式、核苷修饰样式等))组合来调节寡核苷酸的性质(例如,活性、毒性等)。在一些实施方案中,本公开内容认识到并示出,化学修饰(例如核苷和核苷酸间键联的修饰)可提供增强的性质。在一些实施方案中,本公开内容示出,化学修饰和立体化学的组合可提供出乎意料的极大改善的性质(例如,活性、毒性、分布、药代动力学等)。在一些实施方案中,本公开内容示出,化学修饰和立体化学的组合可提供出乎意料的大大改善的性质(例如,活性、毒性、分布、药代动力学等)。在一些实施方案中,将化学组合(例如糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)与立体化学样式组合以提供具有令人惊讶地增强的性质的寡核苷酸及其组合物,所述性质包括低毒性、更佳的蛋白质结合谱等。在一些实施方案中,提供的包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的,并且第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个糖部分的2'-修饰、一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个手性核苷酸间键联的组合。在一些实施方案中,提供的包含第

一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制的,并且第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个糖部分的2'修饰、一个或更多个天然磷酸酯键联、一个或更多个手性核苷酸间键联的组合,其中5'端和/或3'端核苷酸间键联是手性的。在一些实施方案中,5'端和3'端核苷酸间键联二者都是手性的。在一些实施方案中,5'端和3'端核苷酸间键联二者都是手性的且为Sp。在一些实施方案中,提供的包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物是手性控制,并且第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个糖部分的2'修饰、一个或更多个天然磷酸酯键联、一个或更多个手性核苷酸间键联和(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)m或(Sp)t(Rp)n(Sp)m的立体化学样式的组合,其中m>2。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。

[0017] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含翼区和核心区域。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构,其中核心区域包含不在翼区区域中的一个或更多个糖部分和/或核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构,其中核心区域包含不在翼区区域中的一个或更多个糖部分和核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构,其中核心区域包含不在翼区区域中的一个或更多个糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构,其中核心区域包含不在翼区区域中的一个或更多个核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心区域中的每个糖部分被修饰。示例性糖修饰在本领域中是公知的,包括但不限于本公开内容中描述的那些。在一些实施方案中,核心包含至少一个手性控制的核苷酸间键联(例如,Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和至少一个非手性核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,核心包含至少一个为Sp构型手性控制硫代磷酸酯的核苷酸间键联和至少一个非手性核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,每个翼区区域不包含经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心区域包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,在核心核苷之后的每个核苷酸间键联都是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含至少一个手性控制的核苷酸间键联(例如,Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和至少一个非手性核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,翼区包含至少一个为Sp构型手性控制硫代磷酸酯的核苷酸间键联和至少一个非手性核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,在核心核苷后的每个核苷酸间键联都是经修饰核苷酸间键联。例如,参见WV-1111。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个手性控制的核苷酸间键联(例如,Sp或Rp构型的硫代磷酸酯)和至少一个在键联磷处不是手性的核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个为Sp构型手性控制硫代磷酸酯的核苷酸间键联和至少一个在键联磷处不是手性的核苷酸间键联(例如,磷酸二酯或二硫代磷酸酯)。

[0018] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是嵌段聚体(blockmer)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是交替聚体(altmer)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是包含交替嵌段的交替聚体。在一些实施方案中,可通过化学修饰(包括存在或不存在)来限定嵌段聚体或交替聚体,所述化学修饰例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰、立体化学等。

[0019] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同核苷酸间键联的嵌段。在一些

实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有经修饰核苷酸间键联和天然磷酸酯键联的嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同经修饰核苷酸间键联的嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同核苷酸间键联的交替嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有经修饰核苷酸间键联和天然磷酸酯键联的交替嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同经修饰核苷酸间键联的交替嵌段。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有如本文中所述的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的每个嵌段具有相同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有不同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有不同的长度和/或修饰。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有相同的长度和/或修饰。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有相同的长度。在一些实施方案中,包含经修饰核苷酸间键联的嵌段具有相同的核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'端的第一嵌段(5'嵌段)和3'端的第二嵌段(3'嵌段),其各自独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段和3'嵌段各自独立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段包含4个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段包含5个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段包含6个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段包含7个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'嵌段包含4个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'嵌段包含5个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'嵌段包含6个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'嵌段包含7个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段和3'嵌段各自独立地包含至少4个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段和3'嵌段各自独立地包含至少5个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段和3'嵌段各自独立地包含至少6个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段和3'嵌段各自独立地包含至少7个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,嵌段中的经修饰核苷酸间键联是连续的。在一些实施方案中,5'嵌段的每个键联独立地是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'嵌段的每个键联独立地是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,5'嵌段的每个键联独立地是手性控制的。在一些实施方案中,5'嵌段的每个键联为Sp。在一些实施方案中,3'嵌段的每个键联独立地是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'嵌段的每个键联独立地是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,3'嵌段的每个键联独立地是手性控制的。在一些实施方案中,3'嵌段的每个键联为Sp。

[0020] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有糖修饰的嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个含有一个或更多个2'-F修饰的嵌段(2'-F嵌段)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有连续2'-F修饰的嵌段。在一些实施方案中,嵌段包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的2'-F修饰。在一些实施方案中,嵌段包含4个或更多个2'-F修饰。在一些实施方案中,嵌段包含5个或更多个2'-F修饰。在一些实施方案中,嵌段包含6个或更多个2'-F修饰。在一些实施方案中,嵌段包含7个或更多个2'-F修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个含有一个或更多个2'-OR¹修饰的嵌段(2'-OR¹嵌段)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2'-F嵌

段和2'-OR¹嵌段二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含交替的2'-F嵌段和2'-OR¹嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'端的第一2'-F嵌段和3'端的第二2'-F嵌段,其各自独立地包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的2'-F修饰;在一些实施方案中,其各自独立地包含4个或更多个2'-F修饰;在一些实施方案中,其各自独立地包含5个或更多个2'-F修饰;在一些实施方案中,其各自独立地包含6个或更多个2'-F修饰;在一些实施方案中,其各自独立地包含7个或更多个2'-F修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'嵌段,其中该5'嵌段的每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含3'嵌段,其中该3'嵌段的每个糖部分包含2'-F修饰。在一些实施方案中,这样的提供的寡核苷酸在5' 2'-F嵌段与3' 2'-F嵌段之间包含一个或更多个2'-OR¹嵌段和任选地一个或更多个2'-F嵌段。在一些实施方案中,这样的提供的寡核苷酸在5' 2'-F嵌段与3' 2'-F嵌段之间包含一个或更多个2'-OR¹嵌段和一个或更多个2'-F嵌段(例如,WV-3407、WV-3408等)。

[0021] 在一些实施方案中,嵌段是立体化学嵌段。在一些实施方案中,嵌段是Rp嵌段,其中该嵌段的每个核苷酸间键联为Rp。在一些实施方案中,5'嵌段是Rp嵌段。在一些实施例中,3'嵌段是Rp嵌段。在一些实施方案中,嵌段是Sp嵌段,其中该嵌段的每个核苷酸间键联为Sp。在一些实施方案中,5'嵌段是Sp嵌段。在一些实施方案中,3'嵌段是Sp嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含Rp嵌段和Sp嵌段二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个Rp嵌段但不包含Sp嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个Sp嵌段但不包含Rp嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个P0嵌段,其中每个核苷酸间键联为天然磷酸酯键联。

[0022] 在一些实施方案中,5'嵌段是其中每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,5'嵌段是其中每个核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联并且每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,5'嵌段是其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联并且每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,5'嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,5'嵌段包含5个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,5'嵌段包含6个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,5'嵌段包含7个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,3'嵌段是其中每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,3'嵌段是其中每个核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联并且每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,3'嵌段是其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联并且每个糖部分包含2'-F修饰的Sp嵌段。在一些实施方案中,3'嵌段包含4个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,3'嵌段包含5个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,3'嵌段包含6个或更多个核苷单元。在一些实施方案中,3'嵌段包含7个或更多个核苷单元。

[0023] 在一些实施方案中,在区域或寡核苷酸中某一类型的核苷之后是特定类型的核苷酸间键联,例如天然磷酸酯键联、经修饰核苷酸间键联、Rp手性核苷酸间键联、Sp手性核苷酸间键联等。在一些实施方案中,在A之后是Sp。在一些实施方案中,在A之后是Rp。在一些实施方案中,在A之后是天然磷酸酯键联(P0)。在一些实施方案中,在U之后是Sp。在一些实施方案中,在U之后是Rp。在一些实施方案中,在U之后是天然磷酸酯键联(P0)。在一些实施方案中,在C之后是Sp。在一些实施方案中,在C之后是Rp。在一些实施方案中,在C之后是天然磷酸酯键联(P0)。在一些实施方案中,在G之后是Sp。在一些实施方案中,在G之后是Rp。在一

些实施方案中,在G之后是天然磷酸酯键联(P0)。在一些实施方案中,在C和U之后是Sp。在一些实施方案中,在C和U之后是Rp。在一些实施方案中,在C和U之后是天然磷酸酯键联(P0)。在一些实施方案中,在A和G之后是Sp。在一些实施方案中,在A和G之后是Rp。在一些实施方案中,在A和G之后是天然磷酸酯键联(P0)。例如,参见WV-1111、WV-1112、WV-XXXI等。

[0024] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有经修饰糖部分和未经修饰糖部分的交替嵌段。在一些实施方案中,经修饰糖部分包含2'-修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含交替的2'-OMe修饰糖部分和未经修饰糖部分。例如,参见WV-1112、WV-1113等。

[0025] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同的经修饰糖部分和/或未经修饰糖部分的交替嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同的经修饰糖部分和未经修饰糖部分的交替嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同的经修饰糖部分的交替嵌段。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含含有不同的经修饰糖部分的交替嵌段,其中经修饰糖部分包含不同的2'-修饰。例如,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含分别含有2'-OMe和2'-F的交替嵌段。例如,请参见WV-1712、WV1713、WV-1714等。

[0026] 在一些实施方案中,对区域或寡核苷酸中某一类型的核苷进行修饰,任选地用与另一类型的核苷相比不同的修饰进行修饰。在一些实施方案中,用与另一类型的核苷相比不同的修饰对区域或寡核苷酸中某一类型的核苷进行修饰。例如,在一些实施方案中,嘧啶核苷包含2'-F修饰,并且嘌呤核苷包含2'-OMe修饰。在另一些实施方案中,嘧啶核苷包含2'-OMe修饰,并且嘌呤核苷包含2'-F修饰。在一些实施方案中,G和C具有一种类型的糖修饰,并且A和U具有另一类型的糖修饰。在一些实施方案中,G和C包含2'-OMe修饰,并且A和U包含2'-F修饰。在一些实施方案中,G和C包含2'-F修饰,并且A和U包含2'-OMe修饰。

[0027] 在一些实施方案中,在未经修饰糖部分之后的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,在未经修饰糖部分之后的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,在未经修饰糖部分之后的每个核苷酸间键联都是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,在未经修饰糖部分之后的每个核苷酸间键联都是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,在经修饰糖部分之后的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,在经修饰糖部分之后的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。例如,参见WV-1111、WV1112等。

[0028] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个3'核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联的2'-F修饰的糖部分。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且为Rp。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且为Sp。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个3'核苷酸间键联是天然磷酸酯键联的2'-OR1修饰的糖部分。

[0029] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含重复(Sp)_m(Rp)_n、(Rp)_n(Sp)_m、(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m或(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m单元。在一些实施方案中,重复单元是(Sp)_m(Rp)_n。在一些实施方案中,重复单元是SpRp。在一些实施方案中,重复单元是SpSpRp。在一些实施方案中,重复单元是SpRpRp。在一些实施方案中,重复单元是RpRpSp。在一些实施方案中,重复单元是(Rp)_n(Sp)_m。在一些实施方案中,重复单元是(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m。在一些实施方案中,重复单元是(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m。

[0030] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/

Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Sp)-(全Sp)-(Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Sp)-(全Rp)-(Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp)-(重复(Sp)_m(Rp)_n)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0031] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp/Sp)-(全Rp或全Sp)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Sp)-(全Sp)-(Sp)。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联为Sp。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp)-(全Sp)-(Rp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Sp)-(全Rp)-(Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp/Sp)-(重复(Sp)_m(Rp)_n)-(Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp/Sp)-(重复SpSpRp)-(Rp/Sp)。

[0032] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有低毒性的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的与白蛋白之结合的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,提供的组合物具有低毒性和改善的与某些期望蛋白质的结合。在一些实施方案中,提供的组合物具有低毒性和改善的与某些期望蛋白质的结合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物同时提供相同水平的或极大地强的稳定性和/或活性,例如更佳的靶标切割样式、更佳的靶标切割效率、更佳的靶标特异性等。

[0033] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸:

[0034] 1) 具有与转录物中靶序列互补的共同碱基序列;并且

[0035] 2) 包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联。

[0036] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在该组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0037] 在一些实施方案中,参照条件是不存在组合物。在一些实施方案中,参照条件是存在参照组合物。包含参照多种寡核苷酸的示例参照组合物在本公开内容中广泛地描述。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸相比具有不同的结构元件(化学修饰、立体化学等)。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同化学修饰的寡核苷酸的立构无规制备物。在一些实施方案中,参照组合物是立体异构体的混合物,而提供的组合物是一种立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的化学修饰。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的糖修饰。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基修饰。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸与所提供组合物中第一多种中的寡核苷酸具有相同的立体化学但不同的化学修饰,例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等。

[0038] 示例性剪接系统在本领域中是公知的。在一些实施方案中,剪接系统是体内或体外系统,其包含足以实现相关靶转录物之剪接的组分。在一些实施方案中,剪接系统是剪接体或包含剪接体(例如,其蛋白质和/或RNA组分)。在一些实施方案中,剪接系统是或包含细胞器膜(例如,核膜)和/或细胞器(例如细胞核)。在一些实施方案中,剪接系统是或包含细胞或其群体。在一些实施方案中,剪接系统是组织或包含组织。在一些实施方案中,剪接系统是生物体或包含生物体,例如动物,例如哺乳动物,例如小鼠、大鼠、猴、人等。

[0039] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸:

[0040] 1) 具有与转录物中靶序列互补的共同碱基序列,并且

[0041] 2) 包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联,

[0042] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在该组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0043] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[0044] 1) 碱基序列;

[0045] 2) 骨架键联样式;

[0046] 3) 骨架手性中心样式;和

[0047] 4) 骨架磷修饰样式。

[0048] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[0049] 1) 碱基序列;

[0050] 2) 骨架键联样式;

[0051] 3) 骨架手性中心样式;和

[0052] 4) 骨架磷修饰样式,

[0053] 所述组合物是手性控制的,即与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含该特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,

[0054] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在该组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0055] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和一个或更多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[0056] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0057] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或更多个天然磷酸酯键联,且核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;或者

[0058] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,且核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0059] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和一个或更多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

- [0060] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0061] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0062] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0063] 在一些实施方案中，本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和一个或更多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中：
- [0064] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0065] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0066] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0067] 在一些实施方案中，本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和两个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中：
- [0068] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0069] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0070] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0071] 在一些实施方案中，本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和两个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中：
- [0072] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0073] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；
- [0074] 在核心区域5'端的翼区区域在翼区中包含至少一个其之后是天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联；并且
- [0075] 在核心区域3'端的翼区区域在翼区中包含至少一个其之前是天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联；
- [0076] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0077] 在一些实施方案中，本公开内容提供了包含第一多种含有翼区区域和核心区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中：
- [0078] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0079] 翼区区域具有两个或更多个碱基的长度，并且包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；
- [0080] 翼区区域在核心区域的5'端且在其3'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联，或者翼区区域在核心区域的3'端且在其5'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联；并且
- [0081] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0082] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和两个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[0083] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0084] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联;

[0085] 在核心区域5'端的翼区区域在其3'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联;

[0086] 在核心区域3'端的翼区区域在其5'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联;并且

[0087] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0088] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和一个或更多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[0089] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0090] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或更多个天然磷酸酯键联,且核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;并且

[0091] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,且核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0092] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和一个或更多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[0093] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0094] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联,且核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;并且

[0095] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,且核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0096] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述第一多种寡核苷酸:

[0097] 1) 具有共同的碱基序列;并且

[0098] 2) 包含核心区域和一个或更多个翼区区域;

[0099] 其中:

[0100] 每个翼区区域包含至少一个经修饰糖部分;并且

[0101] 每个核心区域包含至少一个未经修饰糖部分。

[0102] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含通过具有以下来定义的寡核苷酸:

[0103] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0104] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0105] 3) 共同的骨架手性中心样式,所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制备物,即其中所述组合物中预定水平的寡核苷酸具有所述共同的碱基序列和长度、所述共同的骨架键联样式和所述共同的骨架手性中心样式。

[0106] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述特定寡核苷酸类型的特征在于:

[0107] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0108] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0109] 3) 共同的骨架手性中心样式;

[0110] 所述组合物是手性控制的,即其中与具有相同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[0111] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述特定寡核苷酸类型的特征在于:

[0112] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0113] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0114] 3) 共同的骨架手性中心样式;所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制备物,即其中所述组合物中至少约10%的寡核苷酸具有所述共同的碱基序列和长度、所述共同的骨架键联样式和所述共同的骨架手性中心样式。

[0115] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含预定水平的含有共同核心区域和一个或多个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中

[0116] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立且任选地包含一个或多个手性核苷酸间键联;

[0117] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或多个手性核苷酸间键联,并且所述共同的核心区域具有:

[0118] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0119] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0120] 3) 共同的骨架手性中心样式。

[0121] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含第一多种含有核心区域和两个翼区区域的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[0122] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0123] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或多个经修饰核苷酸间键联和一个或多个经修饰糖部分;

[0124] 核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度并且独立地包含一个或多个天然磷酸酯键联。

[0125] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的每个翼区区域独立地包含3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个碱基。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含3个或更多个碱基。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含4个或更多个碱基。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含5个或更多个碱基。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含6个或更多个碱基。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含7个或更多个碱基。在一些实施方案中,翼区中的每个糖部分被修饰。在一些实施方案中,修饰是2'-修饰。在一些实施方案中,每个修饰是2'-修饰。在一些实施方案中,修饰是2'-F。在一些实施方案中,每个修饰是2'-F。在一些实施方案中,修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,每个修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,每个修饰是2'-OMe。在一些实施方案中,每个修饰是2'-OMe。在一些实施方案中,每个修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,每个修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,修饰是LNA糖修饰。在一些实施方案中,每个修饰是LNA糖修饰。在

一些实施方案中,翼区中的每个核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区中的每个核苷酸间键联是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心区域包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个Sp硫代磷酸酯键联。

[0126] 在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸的水平,例如多种寡核苷酸(例如,第一多种寡核苷酸、参照多种寡核苷酸等)的水平是预先确定的。例如,如本领域普通技术人员容易理解的,提供的多种寡核苷酸(例如,第一多种寡核苷酸)的手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的这样的多种寡核苷酸。

[0127] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列并且长度多至30个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列并且长度多至40个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列并且长度多至50个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基的碱基序列并且长度多至30个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基的碱基序列并且长度多至40个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基的碱基序列并且长度多至50个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列的碱基序列并且长度多至30个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列的碱基序列并且长度多至40个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列的碱基序列并且长度多至50个碱基。

[0128] 在一些实施方案中,多种寡核苷酸的共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且寡核苷酸的长度多至30个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且寡核苷酸的长度多至40个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且寡核苷酸的长度多至50个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,并且寡核苷酸的长度多至30个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,并且寡核苷酸的长度多至40个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,并且寡核苷酸的长度多至50个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,并且寡核苷酸的长度多至30个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,并且寡核苷酸的长度多至40个碱基。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,并且寡核苷酸的长度多至50个碱基。

[0129] 在一些实施方案中,多种寡核苷酸的共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个手性控制中心。

[0130] 在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与

UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少一个为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。

[0131] 在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少3个手性控制中心。

[0132] 在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些

实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的至少15个连续碱基,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至30个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至40个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列具有不超过5个错配的序列,寡核苷酸具有多至50个碱基的长度,并且共同的骨架手性中心样式包含至少5个各自为Sp构型的硫代磷酸酯的手性控制中心。在一些实施方案中,错配是当两个序列被最大程度地比对和比较时碱基序列或长度之间的差异。作为一个非限制性实例,如果在一个序列中的特定位置处的碱基与另一个序列中的相应位置处的碱基之间存在差异,则计数为错配。因此,例如,如果一个序列中的位置具有特定碱基(例如,A),而另一个序列上的相应位置具有不同的碱基(例如,G、C或U),则计数为错配。例如,如果一个序列中的位置具有碱基(例如,A),而另一个序列上的相应位置不具有碱基(例如,该位置是包含磷酸酯-糖主链但不包含碱基的无碱基核苷酸)或该位置被跳读,则也计数为错配。在任一序列中(或在有义链或反义链中)的单链缺口可不被计数为错配,例如,如果一个序列包含序列5'-AG-3',而另一个序列包含在A与G之间具有单链缺口的序列5'-AG-3',则不计数为错配。例如,如果一个序列包含C,而另一个序列在相同位置处包含经修饰的C(例如,具有2'-修饰),则碱基修饰通常不被认为是错配,可不计数为错配。

[0133] 在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含:SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、S0S、SS0SS、SSS0SSS、SSSS0SSSS、SSSSS0SSSSS、SSSSSS0SSSSSS、SSSSSSS0SSSSSSS、SSSSSSSS0SSSSSSSS、SSSSSSSSS0SSSSSSSSS、S0S0S0S0S、SS0S0S0S0SS、SSS0S0S0S0SSS、SSSS0S0S0S0SSSS、SSSSS0S0S0S0SSSSS、SSSSSS0S0S0S0SSSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00SS、SSS0S0SS00SSS、SSSS0S0SS00SSSS、SSSSS0S0SS00SSSSS、SSSSSS0S0SS00SSSSS、S0S00S00S、SS0S00S00SS、SSS0S00S00SSS、SSSS0S00S00SSSS、SSSSS0S00S00SSSSS、SSSSSS0S00S00SSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00S0、SSS0S0SS00S0S、SSSS0S0SS00S0SS、SSSSS0S0SS00S0SSS、SSSSSS0S0SS00S0SSSS、S0S00S00S0、SS0S00S00S0S、SSS0S00S00S0S、SSSS0S00S00S0SS、SSSSS0S00S00S0SSS、SSSSSS0S00S00S0SSSS、SS0S0SS00、SSS0S0SS00S、SSSS0S0SS00S、SSSSS0S0SS00SS、SSSSSS0S0SS00SSS、0SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00S、00SSSSSSS0S0SS00SS、00SSSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSSS0S0SS00SSSS、00SSSSSSS0S0SS00SSSSS或00SSSSSSS0S0SS00SSSSSS,其中0为非手性中心并且S为Sp构型的手性中心。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式选自:SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、S0S、SS0SS、SSS0SSS、SSSS0SSSS、SSSSS0SSSSS、SSSSSS0SSSSSS、SSSSSSS0SSSSSSS、SSSSSSSS0SSSSSSSS、SSSSSSSSS0SSSSSSSSS、S0S0S0S0S、SS0S0S0S0SS、SSS0S0S0S0SSS、SSSS0S0S0S0SSSS、SSSSS0S0S0S0SSSSS、SSSSSS0S0S0S0SSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00SS、SSS0S0SS00SSS、SSSS0S0SS00SSSS、SSSSS0S0SS00SSSSS、SSSSSS0S0SS00SSSSS、

SOS00S00S、SS0S00S00SS、SSS0S00S00SSS、SSSS0S00S00SSSS、SSSSS0S00S00SSSSS、SSSSSS0S00S00SSSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00S0、SSS0S0SS00S0S、SSSS0S0SS00S0SS、SSSSS0S0SS00S0SSS、SSSSSS0S0SS00S0SSSS、S0S00S00S0、SS0S00S00S0S、SSS0S00S00S0S、SSSS0S00S00S0SS、SSSSS0S00S00S0SSS、SSSSSS0S00S00S0SSSS、SS0S0SS00、SSS0S0SS00S、SSSS0S0SS00S、SSSSS0S0SS00SS、SSSSSS0S0SS00SSS、0SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00S、00SSSSSS0S0SS00SS、00SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00SSSS、00SSSSSS0S0SS00SSSSS和00SSSSSS0S0SS00SSSSSS,其中0为非手性中心并且S为Sp构型的手性中心。在一些实施方案中,非手性中心是磷酸二酯(天然磷酸酯键联)。在一些实施方案中,Sp构型的手性中心是Sp硫代磷酸酯键联。

[0134] 在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少10个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少11个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少12个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少13个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少14个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少15个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少16个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少17个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少18个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少19个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过19个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过18个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过17个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过16个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过15个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过14个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含14至18个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含13至19个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含12至20个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含11至21个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含0个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含2个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含3个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含4个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含5个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含6个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含7个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含0至7个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1至6个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含2至5个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含3至4个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1至6个磷酸二酯和13至19个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,磷酸二酯任选地为连续的或不连续的。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联任选地为连续的或不连续的。

[0135] 在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少10个硫代磷酸酯键联。在一些

实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少11个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少12个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少13个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少14个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少15个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少16个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少17个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少18个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含至少19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过18个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过17个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过16个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过15个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含不超过14个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含14至18个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含13至19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含12至20个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含11至21个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含0个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含2个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含3个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含4个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含5个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含6个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含7个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含0至7个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1至6个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含2至5个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含3至4个磷酸二酯。在一些实施方案中,共同的骨架键联样式包含1至6个磷酸二酯和13至19个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,磷酸二酯任选地为连续的或不连续的。在一些实施方案中,硫代磷酸酯键联任选地为连续的或不连续的。

[0136] 在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少5个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少6个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少7个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少8个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少9个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少10个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少11个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少12个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少13个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少14个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少15个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少16个 Sp 构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少

17个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少18个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少19个Sp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过8个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过7个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过6个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过5个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过4个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过3个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过2个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过1个Rp构型的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过8个不为手性的核苷酸间键联(作为一个非限制性实例,磷酸二酯)。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过7个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过6个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过5个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过4个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过3个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过2个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含不超过1个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少10个Sp构型的核苷酸间键联和不超过8个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少11个Sp构型的核苷酸间键联和不超过7个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少12个Sp构型的核苷酸间键联和不超过6个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少13个Sp构型的核苷酸间键联和不超过6个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少14个Sp构型的核苷酸间键联和不超过5个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式包含至少15个Sp构型的核苷酸间键联和不超过4个不为手性的核苷酸间键联。在一些实施方案中,Sp构型的核苷酸间键联任选地为连续的或不连续的。在一些实施方案中,Rp构型的核苷酸间键联任选地为连续的或不连续的。在一些实施方案中,不为手性的核苷酸间键联任选地为连续的或不连续的。

[0137] 翼区和核心可通过任何结构元件来限定。在一些实施方案中,翼区和核心通过核苷修饰来限定,其中翼区包含核心区域不具有的核苷修饰。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心结构。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的核心-翼区结构。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,翼区和核心通过糖部分的修饰来限定。在一些实施方案中,翼区和核心通过碱基部分的修饰来限定。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,所述修饰不存在于在核心区域中。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,所述修饰与核心区域中的任何糖修饰不同。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,并且核心区域不具有2'-修饰。在一些实施方案中,当存在两个或更多个翼区时,翼区区域中的每个糖部分具有

相同2'-修饰,但是第一翼区区域中的共同2'-修饰可以与第二翼区区域中的共同2'-修饰相同或不同。在一些实施方案中,翼区和核心通过骨架核苷酸间键联样式来限定。在一些实施方案中,翼区包含不存在于核心中的核苷酸间键联类型和/或核苷酸间键联样式。在一些实施方案中,翼区区域包含经修饰核苷酸间键联和天然磷酸酯键联二者。在一些实施方案中,在翼区的5'-端至核心区域的5'-端处的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,在翼区的3'-端至核心区域的3'-端处的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[0138] 在一些实施方案中,翼区包含至少3个2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少4个2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少5个2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少6个2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少3个连续的2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少4个连续的2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少5个连续的2'-F修饰。在一些实施方案中,翼区包含至少6个连续的2'-F修饰。在一些实施方案中,具有连续的2'-F修饰中之一的每个核苷酸单元的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,具有连续的2'-F修饰中之一的每个核苷酸单元的核苷酸间键联独立地为Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,具有连续的2'-F修饰中之一的每个核苷酸单元的核苷酸间键联是Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含任何2'-F修饰、2'-OR1修饰或2'-OH中的两种或更多种。在一些实施方案中,核心包含任何2'-F修饰、2'-OMe修饰或2'-OH中的两种或更多种。在一些实施方案中,核心包含至少1个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少3个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少4个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少1个2'-F修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-F修饰。在一些实施方案中,核心包含至少3个2'-F修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-F修饰。在一些实施方案中,核心包含至少4个2'-F修饰。在一些实施方案中,核心包含至少1个2'-F修饰和至少1个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少1个2'-F修饰和至少2个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-F修饰和至少1个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心包含至少2个2'-F修饰和至少2个2'-OMe修饰。在一些实施方案中,核心和/或翼区中的2'-F修饰为连续的或不连续的。在一些实施方案中,核心和/或翼区中的2'-OMe修饰为连续的或不连续的。在一些实施方案中,核心和/或翼区中的2'-OH为连续的或不连续的。在一些实施方案中,核心包含一个或更多个天然磷酸酯键联。

[0139] 在一些实施方案中,每个翼区包含至少一个手性核苷酸间键联和至少一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区包含至少一个经修饰糖部分。在一些实施方案中,每个翼区糖部分是经修饰的。在一些实施方案中,通过核心区域中不存在的修饰来修饰翼区糖部分。在一些实施方案中,翼区区域仅具有在其一端或两端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域仅具有在其5'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域仅具有在其3'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域仅具有在其5'-端和3'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在核心的5'-端,并且翼区仅具有在其5'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在核心的5'-端,并且翼区仅具有在其3'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在核心的5'-端,并且翼区仅具有在其5'-端和3'-端二者的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在

核心的3'-端,并且翼区仅具有在其5'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在核心的3'-端,并且翼区仅具有在其3'-端的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区在核心的3'-端,并且翼区仅具有在其5'-端和3'-端二者的经修饰核苷酸间键联。

[0140] 在一些实施方案中,核心区域内的每个核苷酸间键联是经修饰的。在一些实施方案中,核心区域内的每个核苷酸间键联是手性的。在一些实施方案中,核心区域包含 (Sp)^m (Rp)ⁿ、(Rp)ⁿ (Sp)^m、(Np)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m或 (Sp)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域的骨架手性中心样式为 (Sp)^m (Rp)ⁿ、(Rp)ⁿ (Sp)^m、(Np)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m或 (Sp)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m。在一些实施方案中,核心区域包含 (Rp)ⁿ (Sp)^m、(Np)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m或 (Sp)^t (Rp)ⁿ (Sp)^m的骨架手性中心样式,其中 $m > 2$ 。尤其是,在一些实施方案中,这样的样式可提供或增强靶序列(例如,RNA序列)的受控切割。

[0141] 在一些实施方案中,翼区包含至少4个硫代磷酸酯(硫代磷酸酯键联)。在一些实施方案中,翼区包含至少5个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,翼区包含至少6个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少2个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少3个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少4个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少5个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少6个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少2个磷酸二酯(天然磷酸酯键联)。在一些实施方案中,核心包含至少3个磷酸二酯。在一些实施方案中,核心包含至少4个磷酸二酯。在一些实施方案中,核心包含至少5个磷酸二酯。在一些实施方案中,核心包含至少6个磷酸二酯。在一些实施方案中,核心包含至少1个磷酸二酯和至少1个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少1个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少2个磷酸二酯和至少1个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少2个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少2个磷酸二酯和至少3个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少3个磷酸二酯和至少2个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心包含至少3个磷酸二酯和至少3个硫代磷酸酯。在一些实施方案中,核心和/或一个或两个翼区中的磷酸二酯任选地为连续的或不连续的。在一些实施方案中,核心和/或一个或两个翼区中的硫代磷酸酯任选地为连续的或不连续的。

[0142] 在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式。在一些实施方案中,提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,即其中所述组合物包含预定水平的个体寡核苷酸类型的寡核苷酸,其中寡核苷酸类型通过以下限定:

[0143] 1) 碱基序列;

[0144] 2) 骨架键联样式;

[0145] 3) 骨架手性中心样式;和

[0146] 4) 骨架磷修饰样式。

[0147] 如上所述以及在本领域中理解的,在一些实施方案中,寡核苷酸的碱基序列可涉及寡核苷酸中核苷残基(例如,糖和/或碱基组分的,相对于标准天然核苷酸(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶))的身份和/或修饰状态,和/或这样的残基的杂交特征(即,与特定互补残基杂交的能力)。

[0148] 在一些实施方案中,特定寡核苷酸类型可通过以下来限定:

[0149] 1A) 碱基身份;

[0150] 1B) 碱基修饰样式;

[0151] 1C) 糖修饰样式;

[0152] 2) 骨架键联样式;

[0153] 3) 骨架手性中心样式;和

[0154] 4) 骨架磷修饰样式。

[0155] 因此,在一些实施方案中,特定类型的寡核苷酸可共有相同碱基,但是其碱基修饰和/或糖修饰的样式不同。在一些实施方案中,特定类型的寡核苷酸可共有相同碱基和碱基修饰样式(包括例如不存在碱基修饰),但是糖修饰样式不同。

[0156] 在一些实施方案中,特定类型的寡核苷酸是化学上相同的,即其中其具有相同碱基序列(包括长度)、糖和碱基部分的相同化学修饰样式、相同骨架键联样式(例如,天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸三酯键联的样式及其组合)、相同骨架手性中心样式(例如,手性核苷酸间键联的立体化学样式(Rp/Sp))和相同骨架磷修饰样式(例如,核苷酸间磷原子上的修饰的样式,例如-S⁻,和式I的-L-R¹)。

[0157] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含多个(例如,多于5、6、7、8、9或10个)核苷酸间键联的寡核苷酸并且特别是包含多个(例如,多于5、6、7、8、9或10个)手性核苷酸间键联的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,在寡核苷酸的立构无规或外消旋制备物中,以小于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映体选择性形成至少一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于95:5的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于96:4的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于97:3的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于98:2的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于99:1的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸中手性核苷酸间键联的非对映体选择性可通过模型反应测量,例如,在基本上相同或相当条件下形成二聚体,其中二聚体与手性核苷酸间键联具有相同的核苷酸间键联,二聚体的5'-核苷与手性核苷酸间键联的5'-端的核苷相同,并且二聚体的3'-核苷与手性核苷酸间键联的3'-端的核苷相同。

[0158] 本公开内容尤其提供了寡核苷酸组合物和用于优化性质(例如活性、毒性等)的技术。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于降低寡核苷酸及其组合物的毒性的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于降低与施用寡核苷酸及其组合物相关的免疫应答(即,施用寡核苷酸组合物以便降低对组合物中的寡核苷酸的不期望的免疫应答,例如相对于用相当或相同的核苷酸序列的参照核苷酸组合物观察到的那些)的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于降低与施用寡核苷酸及其组合物相关的补体活化的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改善寡核苷酸及其组合物的蛋白质结合谱的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于提高寡核苷酸及其组合物与某些蛋白质之结合的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于提高寡核苷酸及其组合物与某些

蛋白质之结合的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于增强寡核苷酸及其组合物之递送的方法。本公开内容尤其涵盖以下认识:在一些实施方案中,寡核苷酸向其靶标的最佳递送涉及与某些蛋白质结合的寡核苷酸的平衡,使得寡核苷酸可被运送至期望的位置,并且寡核苷酸释放,以便寡核苷酸可从某些蛋白质中适当地释放以执行其期望的功能,例如,与其靶标杂交、切割其靶标、抑制翻译、调节转录物加工等。如本公开内容中所例示的,本公开内容尤其认识到,可以通过化学修饰和/或立体化学来实现寡核苷酸性质的改善。

[0159] 如本文中所述,提供的组合物和方法能够改变转录物的剪接。在一些实施方案中,提供的组合物和方法与选自:不存在所述组合物、存在参照组合物及其组合的参照条件相比提供了改善的转录物剪接模式。改善可以是任何期望的生物功能的改善。在一些实施方案中,例如,在DMD中,改善是由其产生具有改善的生物活性的肌养蛋白蛋白质的mRNA的产生。在另一些实施方案中,例如,改善是STAT3、HNRNP1和/或KDR的下调,以通过强制剪接诱导的无义介导的衰变(forced splicing-induced nonsense-mediated decay, DSD-NMD)减轻肿瘤进展、恶性和血管生成。

[0160] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改变目标转录物之剪接的方法,所述方法包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物,其中与选自不存在所述组合物、存在参照组合物及其组合的参照条件相比,目标转录物的剪接改变。

[0161] 在一些实施方案中,本公开内容提供了从目标转录物产生剪接产物组的方法,所述方法包括以下步骤:

[0162] 使包含所述目标转录物的剪接系统与一定量包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物接触一段时间,并且在足以产生剪接产物组的条件下,所述剪接产物组与在选自:不存在所述组合物、存在参照组合物及其组合的参照条件下产生的组不同。

[0163] 如本领域公知的,许多疾病和/或病症与转录物剪接相关。例如,参见Garcia-Blanco,等,Alternative splicing in disease and therapy, Nat. Biotechnol. 2004年5月;22(5):535-46;Wang,等,Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, Nat. Rev. Genet. 2007年10月;8(10):749-61;Havens,等, Targeting RNA splicing for disease therapy, Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2013年5月-6月;4(3):247-66。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的组合物和方法。

[0164] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向对象施用本文中描述的寡核苷酸组合物。

[0165] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向对象施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸:

[0166] 1) 具有与转录物中的靶序列互补的共同碱基序列;并且

[0167] 2) 包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联,

[0168] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0169] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,所述方法包

括向对象施用包含由如下限定的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物：

- [0170] 1) 碱基序列；
- [0171] 2) 骨架键联样式；
- [0172] 3) 骨架手性中心样式；和
- [0173] 4) 骨架磷修饰样式

[0174] 所述组合物是手性控制的，即与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比，所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸，其中：

[0175] 所述寡核苷酸组合物的特征在于，当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时，所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变，所述参照条件选自：不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0176] 在一些实施方案中，疾病是这样的疾病：其中在施用提供的组合物之后，一个或更多个剪接的转录物修复、恢复或引入新的有益功能。例如，在DMD中，在跳读一个或更多个外显子之后，肌养蛋白的功能可通过截短但（部分地）活性的形式来恢复或部分地恢复。在一些实施方案中，疾病是这样的疾病：其中在施用提供的组合物之后，一个或更多个剪接转录物修复，通过改变基因转录物的剪接来有效地敲减基因。

[0177] 在一些实施方案中，疾病是迪谢内肌营养不良。在一些实施方案中，疾病是脊髓性肌萎缩症。在一些实施方案中，疾病是癌症。

[0178] 在一些实施方案中，本公开内容提供了通过施用包含共同碱基序列的包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法，所述核苷酸序列与目标转录物中的靶序列互补，

[0179] 改善包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸组合物的特征在于，所述寡核苷酸组合物的特征在于，当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时，所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变，所述参照条件选自：不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0180] 在一些实施方案中，本公开内容提供了通过施用包含共同碱基序列的包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法，所述核苷酸序列与目标转录物中的靶序列互补，

[0181] 改善包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸组合物的特征在于，当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时，转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变，所述参照条件选自：不存在所述组合物、存在参照组合物及其组合。

[0182] 在一些实施方案中，共同序列包含选自表A1的序列。在一些实施方案中，共同序列是选自表A1的序列。

[0183] 在一些实施方案中，本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法，改善包括：

[0184] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物，所述寡核苷酸组合物是手性控制的并且其特征相对于相同共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[0185] 在一些实施方案中，本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种

寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0186] 施用其中多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分的寡核苷酸组合物,并且所述组合物的特征在于相对于相同共同核苷酸序列的但缺乏一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[0187] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0188] 施用其中多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰磷酸酯键联的寡核苷酸组合物,

[0189] 其中所述寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一个测定中测试时用其寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联的其他方面相当的参照组合物所观察到的降低的毒性。

[0190] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0191] 施用其中多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分的寡核苷酸组合物,并且所述组合物的特征在于相对于相同共同核苷酸序列的但缺乏一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[0192] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括向对象施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的步骤的方法,每种第一多种寡核苷酸共同碱基序列并且包含经修饰糖部分,其中所述寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一个测定中测试时用包含具有相同共同碱基序列但不具有经修饰糖部分的参照多种寡核苷酸的其他方面相当的参照组合物观察到的降低的毒性。

[0193] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括向对象施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的步骤的方法,每种第一寡核苷酸共同碱基序列并且包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰磷酸酯键联,其中所述寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一个测定中测试时用包含具有相同共同碱基序列但不具有天然磷酸酯键联的参照多种寡核苷酸的其他方面相当的参照组合物观察到的降低的毒性。

[0194] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括向对象施用手性控制的寡核苷酸组合物的步骤的方法,其中所述手性控制的寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一个测定中测试时用包含含有具有相同碱基序列的寡核苷酸的不同手性控制的寡核苷酸组合物或立构无规寡核苷酸组合物的其他方面相当的参照组合物观察到的降低的毒性。

[0195] 在一些实施方案中,降低的毒性是或包括降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性包括降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性是或包括降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性包括通过旁路途经的降低的补体活化。

[0196] 在一些实施方案中,寡核苷酸可引起促炎性应答。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于减轻炎症的组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于降低促炎性应答的组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了使用提供的组合物来减轻注射部位炎症的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了使用提供的组合物来降低药物诱导的血管损伤的方法。

[0197] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物的方法,所述组合物与包含多种寡核苷酸的参照组合物相比显示出减轻的注射部位炎症,

每种多种寡核苷酸还具有共同碱基序列,但所述寡核苷酸与所述第一多种中的寡核苷酸在结构上的区别在于:

[0198] 该参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同;和/或

[0199] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构;和/或

[0200] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[0201] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0202] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸,其特征相对于相同共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物减轻的注射部位炎症。

[0203] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物的方法,所述组合物与包含多种寡核苷酸的参照组合物相比显示出改变的蛋白质结合,每种多种寡核苷酸还具有共同碱基序列,但所述寡核苷酸与所述第一多种中的寡核苷酸在结构上的区别在于:

[0204] 该参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同;和/或

[0205] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构;和/或

[0206] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[0207] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0208] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其特征相对于相同共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物改变的蛋白质结合。

[0209] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物的方法,所述组合物与包含多种寡核苷酸的参照组合物相比显示出改善的递送,每种多种寡核苷酸还具有共同碱基序列,但所述寡核苷酸与所述第一多种寡核苷酸在结构上的区别在于:

[0210] 该参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同;和/或

[0211] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构;和/或

[0212] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[0213] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[0214] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸,其特征相对于相同共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物改善的递送。

[0215] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含选自以下的手性控制的寡核苷酸组合物的组合物:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含选自以下的手性控制的寡核苷

酸组合物的组合物:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528和WV-2530。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545或WV-3546的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-887的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-892的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-896的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-1714的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2444的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2445的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2526的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2527的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2528的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2530的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2531的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2578的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2580的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-2587的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3047的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3152的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3472的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3473的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3507的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3508的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3509的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3510的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3511的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3512的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3513的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3514的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3515的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3545的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了WV-3546的手性控制的寡核苷酸组合物。如本领域技术人员容易理解的,这样的手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545、或WV-3546。

[0216] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含选自以下的寡核苷酸的序列或由所述序列组成:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-

3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含选自以下的寡核苷酸的序列或由其组成:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528和WV-2530。

[0217] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-887的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-892的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-896的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-1714的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2444的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2445的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2526的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2527的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2528的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2530的序列。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-887的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-892的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-896的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-1714的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2444的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2445的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2526的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2527的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2528的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2530的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2531的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2578的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2580的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-2587的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-3047的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-3152的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-3472的序列组成。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列由WV-3473的序列组成。在一些实施方

合的WV-2587的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3047的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3152的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3472的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3473的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3507的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3508的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3509的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3510的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3511的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3512的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3513的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3514的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的WV-3515的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了选自任何表的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了选自任何表格的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸与脂质缀合。

[0220] 在一些实施方案中,寡核苷酸不超过25个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过30个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过35个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过40个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过45个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过50个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过55个碱基长。在一些实施方案中,寡核苷酸不超过60个碱基长。

[0221] 在一些实施方案中,脂质是脂肪酸。在一些实施方案中,寡核苷酸与脂肪酸缀合。在一些实施方案中,脂肪酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含10个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含11个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含12个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含13个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含14个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含15个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含16个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含17个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含18个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含19个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含20个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含21个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含22个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含23个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含24个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含25个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含26个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含27个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含28个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含29个或更多个碳原子。在一些实施方案中,脂肪酸包含30个或更多个碳原子。

[0222] 在一些实施方案中,脂质是硬脂酸或喇叭藻酸(turbinaric acid)。在一些实施方

案中,脂质是硬脂酸。在一些实施方案中,脂质是喇叭藻酸。

[0223] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[0224] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。

[0225] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0226] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经一个或多个 C_{1-4} 脂族基团取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0227] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[0228] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。

[0229] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0230] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经一个或多个 C_{1-4} 脂族基团取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0231] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[0232] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。

[0233] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0234] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经一个或多个 C_{1-4} 脂族基团取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0235] 在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0236] 在一些实施方案中,脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0237] 在一些实施方案中,脂质包含两个或多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或

部分不饱和的脂族链。

[0238] 在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0239] 在一些实施方案中,脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0240] 在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0241] 在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0242] 在一些实施方案中,脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0243] 在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0244] 在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0245] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[0246] 在一些实施方案中,脂质选自:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基(dilinoleyl)。

[0247] 在一些实施方案中,脂质不与寡核苷酸缀合。

[0248] 在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸缀合。

[0249] 在一些实施方案中,脂质用接头与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,接头具有-L-的结构。在一些实施方案中,缀合物具有 $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 的结构。

[0250] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含多种具有以下结构之寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[0251] $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 或 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$,

[0252] 其中:

[0253] A^c 为寡核苷酸链($[H]_b-A^c$ 为寡核苷酸);

[0254] a为1-1000;

[0255] b为1-1000;

[0256] 每个 L^{LD} 独立地为接头部分;并且

[0257] 每个 R^{LD} 独立地为脂质部分或靶向组分。

[0258] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含多种具有以下结构之寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[0259] $A^c-[-L^{LD}-(RL^D)_a]_b$ 或 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$,

[0260] 其中:

[0261] A^c 为寡核苷酸链($[H]_b-A^c$ 为寡核苷酸);

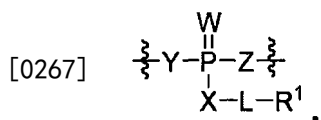
[0262] a为1-1000;

[0263] b为1-1000;

[0264] 每个 L^{LD} 独立地为共价键或任选地经取代的 C_1-C_{80} 饱和或部分不饱和的脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被 T^{LD} 或选自以下的任选地经取代基团替换:
 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

[0265] 每个 R^{LD} 独立地为任选地经取代的 C_1-C_{80} 饱和或部分不饱和的脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换:
 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

[0266] T^{LD} 具有以下结构:



[0268] W为O、S或Se;

[0269] X、Y和Z中的每一个独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ 或L;

[0270] L为共价键或任选地经取代的直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基, 其中L的一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换:
 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

[0271] R^1 为卤素、R或任选地经取代的 C_1-C_{50} 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换:
 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

[0272] 各 R' 独立地为 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-SO_2R$, 或:

[0273] 两个 R' 与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0274] $-Cy-$ 为选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环; 并且

[0275] 各R独立地为氢或选自 C_1-C_6 脂族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地经取代的基团。

[0276] 在一些实施方案中, $[H]_b-Ac$ (其中b为1-1000) 是任一表格的寡核苷酸。在一些实施方案中, $[H]_b-Ac$ 是表2的寡核苷酸。在一些实施方案中, $[H]_b-Ac$ 是表3的寡核苷酸。在一些实施方案中, $[H]_b-Ac$ 是表4的寡核苷酸。在一些实施方案中, $[H]_b-Ac$ 是表4的不包含脂质部分的寡核苷酸。

[0277] 在一些实施方案中, T^{LD} 中的P为 P^* 。在一些实施方案中, 缀合物具有 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-$

R^{LD} 的结构。在一些实施方案中,缀合物具有 $(A^c)_a-L^{LD}-R^{LD}$ 的结构。在一些实施方案中,a为1-100。在一些实施方案中,a为1-50。在一些实施方案中,a为1-40。在一些实施方案中,a为1-30。在一些实施方案中,a为1-20。在一些实施方案中,a为1-15。在一些实施方案中,a为1-10。在一些实施方案中,a为1-9。在一些实施方案中,a为1-8。在一些实施方案中,a为1-7。在一些实施方案中,a为1-6。在一些实施方案中,a为1-5。在一些实施方案中,a为1-4。在一些实施方案中,a为1-3。在一些实施方案中,a为1-2。在一些实施方案中,a为1。在一些实施方案中,a为2。在一些实施方案中,a为3。在一些实施方案中,a为4。在一些实施方案中,a为5。在一些实施方案中,a为6。在一些实施方案中,a为7。在一些实施方案中,a为8。在一些实施方案中,a为9。在一些实施方案中,a为10。在一些实施方案中,a大于10。在一些实施方案中,b为1-100。在一些实施方案中,b为1-50。在一些实施方案中,b为1-40。在一些实施方案中,b为1-30。在一些实施方案中,b为1-20。在一些实施方案中,b为1-15。在一些实施方案中,b为1-10。在一些实施方案中,b为1-9。在一些实施方案中,b为1-8。在一些实施方案中,b为1-7。在一些实施方案中,b为1-6。在一些实施方案中,b为1-5。在一些实施方案中,b为1-4。在一些实施方案中,b为1-3。在一些实施方案中,b为1-2。在一些实施方案中,b为1。在一些实施方案中,b为2。在一些实施方案中,b为3。在一些实施方案中,b为4。在一些实施方案中,b为5。在一些实施方案中,b为6。在一些实施方案中,b为7。在一些实施方案中,b为8。在一些实施方案中,b为9。在一些实施方案中,b为10。在一些实施方案中,b大于10。在一些实施方案中,缀合物具有 $A^c-L^{LD}-R^{LD}$ 的结构。在一些实施方案中, A^c 通过一个或多个其糖、碱基和/或核苷酸间键联部分缀合。在一些实施方案中, A^c 通过其5'-OH (5'-O-) 缀合。在一些实施方案中, A^c 通过其3'-OH (3'-O-) 缀合。在一些实施方案中,在缀合之前, $A^c-(H)_b$ (b为取决于 A^c 的化合价的1-1000的整数) 是如本文中描述的寡核苷酸,例如,任一个表格中描述的寡核苷酸中之一。在一些实施方案中, L^{LD} 为-L-。在一些实施方案中, L^{LD} 包含硫代磷酸酯基团。在一些实施方案中, L^{LD} 为-C(O)NH-- $(CH_2)_6$ -OP(=O)(S⁻)-O-。在一些实施方案中,-C(O)NH端连接至 R^{LD} ,并且-O-端连接至寡核苷酸,例如通过5'-或3'-端。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、或 C_{25} 至 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} 、 C_{50} 、 C_{60} 、 C_{70} 或 C_{80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-70} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-70} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-60} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-60} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-50} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-50} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-40} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-40} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{10-30} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为任选地经取代的 C_{20-30} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{10} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、或 C_{25} 至 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} 、 C_{50} 、 C_{60} 、 C_{70} 或 C_{80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{10-80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{20-80} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{10-70} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{20-70} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{10-60} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{20-60} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{10-50} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的 C_{20-50} 脂族。在一些实施方案中, R^{LD} 为未经取代的

C₁₀₋₄₀脂族。在一些实施方案中,R^{LD}为未经取代的C₂₀₋₄₀脂族。在一些实施方案中,R^{LD}为未经取代的C₁₀₋₃₀脂族。在一些实施方案中,R^{LD}为未经取代的C₂₀₋₃₀脂族。

[0278] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是前述组合物中的任一种,其还包含一种或更多种另外的组分。

[0279] 在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中,改善的性质包括提高的活性(例如,诱导有害外显子的期望跳读的能力提高)、降低的毒性和/或改善的组织分布。在一些实施方案中,组织是肌肉组织。在一些实施方案中,组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或膈。在一些实施方案中,改善的性质包括降低的hTLR9激动剂活性。在一些实施方案中,改善的性质包括hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中,改善的性质包括提高的hTLR9拮抗剂活性。

[0280] 通常来说,本文中所述的寡核苷酸组合物的性质可使用任何合适的测定来评估。不同组合物的相对毒性和/或蛋白质结合特性(例如,立体控制相对于非立体控制的,和/或不同的立体控制组合物)通常理想地在相同测定中确定,在一些实施方案中基本上同时,而在一些实施方案中参照历史结果。

[0281] 本领域技术人员将知晓和/或将容易地能够开发用于特定寡核苷酸组合物的合适的测定。本公开内容提供了某些特定测定的描述,例如其可用于评估寡核苷酸组合物行为的一个或更多个特征,例如补体活化、注射部位炎症、蛋白质结合等。

[0282] 例如,可用于评估寡核苷酸组合物的毒性和/或蛋白质结合特性的某些测定可包括本文中描述和/或例示的任何测定。

[0283] 定义

[0284] 脂族:本文中使用的术语“脂族”或“脂族基团”意指直链(即,非支链)或支链的、经取代或未经取代的、完全饱和或含有一个或更多个不饱和单元的烃链,或者完全饱和或含有一个或更多个不饱和单元但非芳族的、与分子其余部分具有单一连接点的单环烃或者双环或多环烃(在本文中也称为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”)。在一些实施方案中,脂族基团含有1-50个脂族碳原子。除非另有说明,否则脂族基团含有1-10个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在另一些实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在另一些实施方案中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,并且在另一些实施方案中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施方案中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或更多个不饱和单元但非芳族的、与分子的其余部分具有单一连接点的单环或双环C₃-C₁₀烃。在一些实施方案中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或更多个不饱和单元但非芳族的、与分子的其余部分具有单一连接点的单环C₃-C₆烃。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链的、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基及其混合物(hybrid),例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0285] 亚烷基:术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即-(CH₂)_n-,其中n为正整数,优选1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。经取代亚烷基链是其中一个或更多个亚甲基氢原子被取代基替换的聚亚甲基。合适的取代基包括以下对于经取代脂族基团所述的那些。

[0286] 亚烯基:术语“亚烯基”是指二价烯基。经取代亚烯基链是其中一个或更多个氢原

子被取代基替换的含有至少一个双键的聚亚甲基。合适的取代基包括以下对于经取代脂族基团所述的那些。

[0287] 动物:本文中使用的术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的人。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的非人动物。在某些实施方案中,非人动物是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、绵羊、牛、灵长类和/或猪)。在一些实施方案中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类和/或蠕虫。在一些实施方案中,动物可以是转基因动物、基因工程动物(genetically-engineered animal)和/或克隆。

[0288] 大约:除非另有说明或另外根据上下文明显的,否则如本文中使用的关于数值的术语“大约”或“约”通常视为包括在任一方向(大于或小于)落入所述数值的5%、10%、15%或20%的范围内的数值(除非这样的数值将小于0%或超过可能值的100%)。在一些实施方案中,关于剂量使用术语“约”意指 $\pm 5\text{mg/kg/天}$ 。

[0289] 芳基:单独使用或如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”中作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总计5至14个环成员的单环和双环体系,其中体系中的至少一个环是芳族,并且其中体系中的每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在本公开内容的某些实施方案中,“芳基”是指可携带一个或更多个取代基的芳族环体系,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等。在本文中所用的术语“芳基”的范围内也包括其中芳族环与一个或更多个非芳族环稠合的基团,例如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0290] 特征部分:如本文中使用的短语蛋白质或多肽的“特征部分”是含有共同作为蛋白质或多肽的特征的一段连续氨基酸或多段连续氨基酸的集合的部分。每个所述连续段通常将含有至少两个氨基酸。此外,本领域普通技术人员将了解蛋白质的特征通常需要至少5、10、15、20个或更多个氨基酸。一般来说,特征部分是除以上指定的序列特性(sequence identity)之外,也与相关完整蛋白质共有至少一种功能特征的部分。

[0291] 特征序列:“特征序列”是存在于多肽或核酸家族的所有成员中的序列,并且因此可被本领域普通技术人员用于确定所述家族的成员。

[0292] 特征结构元件:术语“特征结构元件”是指存在于多肽、小分子或核酸家族的所有成员中的独特结构元件(例如,核心结构、侧基部分(pendant moiety)的集合、序列元件等),并且因此可被本领域普通技术人员用于确定所述家族的成员。

[0293] 相当的:术语“相当的”在本文中用于描述彼此足够类似以允许比较所获得的结果或所观察到的现象的两组(或更多组)条件或情况。在一些实施方案中,相当的组的条件或情况的特征为多种基本上相同特征和一种或少数不同特征。本领域普通技术人员将理解,条件组在具有以下特征时是彼此相当的:足够数目和类型的基本上相同特征以保证得出以下合理结论:在不同组的条件或情况下获得的结果或观察到的现象的差异是由那些不同特征的变化引起或指示那些不同特征的变化。

[0294] 给药方案:本文中使用的“给药方案”或“治疗方案”是指通常相隔多段时间来各自地向对象施用的一组单位剂量(通常超过一个)。在一些实施方案中,给定治疗剂具有可涉及一个或更多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中,给药方案包含各自彼此相隔相同时长的一段时间的多个剂量;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量和分隔各自剂

量的至少两个不同时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施方案中,给药方案包含第一给药量的第一剂量,之后是一个或更多个不同于所述第一给药量的第二给药量的额外剂量。在一些实施方案中,给药方案包含第一给药量的第一剂量,之后是一个或更多个与所述第一给药量相同的第二给药量的额外剂量。

[0295] 等效剂:本领域普通技术人员在阅读本公开内容时将了解在本公开内容的情况下,可用药剂的范围不限于本文中明确提及或例示的那些。特别地,本领域技术人员将认识到活性剂通常具有由核心和连接的侧基部分组成的结构,并且还将了解所述核心和/或侧基部分的简单变化形式可不显著改变药剂的活性。例如,在一些实施方案中,用具有相当的三维结构和/或化学反应性特征的基团取代一个或更多个侧基部分可产生与母体参照化合物或部分等效的经取代化合物或部分。在一些实施方案中,添加或移除一个或更多个侧基部分可产生与母体参照化合物等效的经取代化合物。在一些实施方案中,例如通过添加或移除少数键(通常不超过5、4、3、2或1个键,并且通常仅单个键)来改变核心结构可产生与母体参照化合物等效的经取代化合物。在许多实施方案中,可使用可易于获得的原料、试剂和常规或提供的合成操作,通过如例如以下所述的一般反应方案中例示的方法,或通过其修改形式来制备等效化合物。在这些反应中,也有可能利用自身已知但未在此提及的变体。

[0296] 等效剂量:术语“等效剂量”在本文中用于比较实现相同生物学结果的不同药学活性剂的剂量。如果两种不同药剂的剂量达到相当的生物学结果水平或程度,那么根据本公开内容,所述剂量被视为彼此“等效”。在一些实施方案中,使用如本文中所述的体外和/或体内测定来确定用于根据本公开内容使用的不同药用剂的等效剂量。在一些实施方案中,用于根据本公开内容使用的一种或更多种溶酶体活化剂在与参照溶酶体活化剂的剂量等效的剂量下使用;在一些这样的实施方案中,用于这样的目的的参照溶酶体活化剂选自:小分子别构活化剂(例如,吡唑并嘧啶)、亚氨基糖(例如,异法戈明(isofagomine))、抗氧化剂(例如,n-乙酰基-半胱氨酸)和细胞运输调控剂(例如,Rab 1a多肽)。

[0297] 杂脂族:术语“杂脂族”是指其中选自C、CH、CH₂或CH₃的一个或更多个单元独立地被杂原子替换的脂族基团。在一些实施方案中,杂脂族基团是杂烷基。在一些实施方案中,杂脂族基团是杂烯基。

[0298] 杂芳基:单独使用或作为例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的较大部分中的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子,优选5、6或9个环原子;具有6、10或14个在环状阵列(cyclic array)中共有的 π 电子;并且除碳原子之外具有1至5个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基(indoliziny)、嘌呤基、茶啉基和蝶啶基。本文中使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”也包括其中杂芳族环与一个或更多个芳基、环脂族或杂环基环稠合的基团,其中连接基团或点在杂芳族环上。非限制性实例包括:吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、

四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,所述术语中的任一个都包含任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地被任选地取代。

[0299] 杂原子:术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷、硼、硒或硅中的一种或更多种(包括氮、硼、硒、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[0300] 杂环:本文中使用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环环”可互换使用,并且是指饱和或部分不饱和并且除碳原子之外具有一个或更多个、优选一至四个如上定义的杂原子的稳定的3至7元单环或7-10元双环杂环部分。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。例如,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)、或+NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0301] 杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接于其侧基,并且任何环原子都可任选地被取代。此类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于:四氢呋喃基、四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、二氧杂环戊烷基(dioxolanyl)、二氮杂茺基(diazepinyl)、氧氮杂茺基(oxazepinyl)、硫氮杂茺基(thiazepinyl)、吗啉基和奎宁环基(quinuclidinyl)。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且也包括其中杂环基与一个或更多个芳基、杂芳基或环脂族环稠合的基团,例如二氢吲哚基、3H-吲哚基、色烷基(chromanyl)、菲啶基或四氢喹啉基,其中连接基团或点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地被任选地取代。

[0302] 腹膜内:如本文中所用的短语“腹膜内施用(intraperitoneal administration)”和“腹膜内施用(administered intraperitoneally)”具有其在本领域中理解的含义,是指向对象的腹膜中施用化合物或组合物。

[0303] 体外:本文中使用的术语“体外”是指事件发生在人工环境中,例如在试管或反应容器中、在细胞培养物中等,而非在生物体(例如,动物、植物和/或微生物)内。

[0304] 体内:本文中使用的术语“体内”是指事件发生在生物体(例如,动物、植物和/或微生物)内。

[0305] 低级烷基:术语“低级烷基”是指C₁₋₄直链或支链烷基。示例性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0306] 低级卤代烷基:术语“低级卤代烷基”是指被一个或更多个卤素原子取代的C₁₋₄直链或支链烷基。

[0307] 任选地经取代:如本文中所述,本公开内容化合物可含有“任选地经取代的”部分。一般来说,术语“经取代”无论前边是否有术语“任选地”,都意指指定部分的一个或更多个氢被合适的取代基替换。除非另有说明,否则“任选地经取代的”基团可在基团的每个可取

代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的超过一个位置可被选自指定组的超过一个取代基取代时,在每个位置处的取代基可相同或不同。本公开内容考虑的取代基组合优选是导致形成稳定的或化学可行的化合物的那些。本文中使用的术语“稳定”是指化合物在经受允许其生产、检测以及在某些实施方案中其回收、纯化以及用于本文中公开的一个或多个目的条件时基本上不改变。

[0308] “任选地经取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可被 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可被 R° 取代; $-CH=CHPh$, 其可被 R° 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可被 R° 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-p(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-OSiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中各 R° 可如下所定义被取代并且独立地为氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环), 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环, 或尽管具有以上定义, 但两个独立出现的 R° 与其间插原子一起形成可如下所定义被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0309] $R^\bullet$ (或由两个独立出现的 $R^\bullet$ 与其间插原子一起形成的环) 上的合适的单价取代基独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中各 $R^\bullet$ 未被取代或当前边有“卤代”时仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。 $R^\bullet$ 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0310] “任选地经取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中各独立出现的 R^* 选自氢, 可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选地经取代的”基团的邻近可取代的碳结合的合适的二价取代基包括: $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 其中各独立出现的 R^* 选自氢, 可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0311] R^* 的脂族基团上的合适的取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中各 $R^\bullet$ 未被取代或当前边有“卤

代”时仅被一个或更多个卤素取代,并且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0312] “任选地经取代的”基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR_2^\dagger$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR_2^\dagger$ 、 $-C(S)NR_2^\dagger$ 、 $-C(NH)NR_2^\dagger$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$;其中各 $R^\dagger$ 独立地为氢、可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族、未被取代的 $-OPh$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管具有以上定义,但两个独立出现的 $R^\dagger$ 与其间插原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0313] $R^\bullet$ 的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR_2^\bullet$ 或 $-NO_2$,其中各 $R^\bullet$ 未被取代或当前边有“卤代”时仅被一个或更多个卤素取代,并且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0314] 经口:本文中使用的短语“经口施用(oral administration)”和“经口施用(administered orally)”具有其在本领域中理解的含义,是指通过口(mouth)来施用化合物或组合物。

[0315] 肠胃外:本文中使用的短语“肠胃外施用(parenteral administration)”和“肠胃外施用(administered parenterally)”具有其在本领域中理解的含义,是指除经肠和表面施用以外的施用模式,通常通过注射来进行,并且包括但不限于:静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下(subcuticular)、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内和胸骨内注射和输注。

[0316] 部分不饱和:本文中使用的术语“部分不饱和”是指环部分包含至少一个双键或三键。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包含如本文中定义的芳基或杂芳基部分。

[0317] 药物组合物:本文中使用的术语“药物组合物”是指与一种或更多种可药用载体一起配制的活性剂。在一些实施方案中,活性剂是以适于在向相关群体施用时显示达到预定治疗作用的统计上显著概率的治疗方案中施用的单位给药量存在。在一些实施方案中,药物组合物可被特别配制来以固体或液体形式施用,所述形式包括适合于以下的那些:经口施用,例如兽用顿服药(drench)(水性或非水性溶剂或混悬剂)、片剂(例如以口含、舌下和全身性吸收为目标的那些)、大丸剂(bolus)、散剂、颗粒剂、用于向舌施用的糊剂;肠胃外施用,例如通过以例如无菌溶液剂或混悬剂、或持续释放制剂形式进行皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;表面施用,例如作为乳膏剂、软膏剂或控制释放贴剂或向皮肤、肺或口腔施用的喷雾剂;阴道内或直肠内,例如作为子宫托(pessary)、乳膏剂或泡沫;舌下;经眼;经皮;或经鼻、经肺以及向其他黏膜表面施用。

[0318] 可药用:本文中使用的短语“可药用”是指在合理医学判断的范围内适用于与人和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应(allergic response)或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0319] 可药用载体:本文中使用的术语“可药用载体”意指涉及将主题化合物自身体的一

个器官或部分携带或运输至身体的另一器官或部分的可药用材料、组合物或载剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料。各载体在可与制剂的其他成分相容和不损伤患者的意义上必须是“可接受的”。可充当可药用载体的材料的一些实例包括:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可豆脂和栓剂蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等张盐水;林格液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;和用于药物制剂中的其他无毒相容性物质。

[0320] 可药用盐:本文中使用的术语“可药用盐”是指适用于药用情况下的此类化合物的盐,即在合理医学判断的范围内适用于与人和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理益处/风险比相称的盐。可药用盐是本领域中公知的。例如,S.M.Berge等在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了可药用盐。在一些实施方案中,可药用盐包括但不限于:无毒酸加成盐,其为氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(例如离子交换)形成的盐。在一些实施方案中,可药用盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等盐。在一些实施方案中,适当时,可药用盐包括使用反荷离子(例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子盐。

[0321] 前药:一般来说,本文中使用的以及如本领域中所理解的术语“前药”是在向生物体施用,在身体中被代谢以递送目标活性(例如,治疗或诊断)剂的实体。通常来说,这样的代谢涉及移除至少一个“前药部分”以形成活性剂。多种形式的“前药”在本领域中是已知的。对于这样的前药部分的实例,参见:

[0322] a) Design of Prodrugs,由H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985)和Methods in Enzymology,42:309-396,由K.Widder等编辑(Academic Press,1985);

[0323] b) Prodrugs and Targeted Delivery,由J.Rautio编辑(Wiley,2011);

[0324] c) A Textbook of Drug Design and Development,由Krogsgaard-Larsen编辑;

[0325] d) Bundgaard,第5章“Design and Application of Prodrugs”,H.Bundgaard,第113-191页(1991);

[0326] e) Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992);

[0327] f) Bundgaard等Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988);和

[0328] g) Kakeya等,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984)。

[0329] 如本文中所述的其他化合物一样,前药可以多种形式中的任一种来提供,例如晶体形式、盐形式等。在一些实施方案中,前药是作为其可药用盐形式提供。

[0330] 保护基:本文中使用的术语“保护基”是本领域中公知的,并且包括详述于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中的那些,该参考文献通过引用整体并入本文。也包括描述于Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry,由Serge L.Beaucage等编辑06/2012中的特别适合于核苷和核苷酸化学的那些保护基,第2章通过引用整体并入本文。合适的氨基保护基包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴代苄酯、氨基甲酸对氯代苄酯、氨基甲酸2,4-二氯代苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-苄基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲硫基苯酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲硫基苯酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷酸基乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基膦基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基硼烷基)苄酯、氨基甲酸5-苯并咪唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苯基氨基硫羰基衍生物、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基羰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘代乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对(对'甲氧基苯基偶氮基)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸

苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮基)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫基苄基氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-苯邻二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲胺、N-亚苄胺、N-对甲氧基亚苄胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙二胺、N-对硝基亚苄胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五烷基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲硫基膦酰胺(Mpt)、二苯硫基膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色烷-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0331] 合适保护的羧酸还包括但不限于：甲硅烷基-、烷基-、烯基-、芳基-和芳基烷基-保护的羧酸。合适的甲硅烷基的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。合适的烷基的实例包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、四氢吡喃-2-基。合适的烯基的实例包括烯丙基。合适的芳基的实例包括任选地经取代的苯基、联苯基或萘基。合适的芳基烷基的实例包括任选地经取代的苄基(例如，对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、0-硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基)以及2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

[0332] 合适的羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基

氧基甲基 (POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧、三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基 (IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基 (DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫基缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三苯甲酸酯(mesitoate))、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷酰二胺、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫代磷酰基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。对于保护1,2-二醇或1,3-二醇,保护基包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-

甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、缩丙酮化合物、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、亚苕基缩醛、对甲氧基亚苕胺缩醛、2,4-二甲氧基亚苕胺缩酮、3,4-二甲氧基亚苕胺缩醛、2-硝基亚苕胺缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基次乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、 α -甲氧基亚苕胺原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)亚苕胺衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二叔丁基亚甲硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚硅氧烷基)衍生物(TIPDS)、四-叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物(TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、乙基硼酸酯和苯基硼酸酯。

[0333] 在一些实施方案中,羟基保护基是乙酰基、叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对氯苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,6-二氯苄基、二苯基甲基、对硝基苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、4,4'-二甲氧基三苯甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、新戊酰基、9-苄基甲基碳酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三苯甲基、单甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)和4,4',4'-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、2-氰基乙基(CE或Cne)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基(TSE)、2-(2-硝基苯基)乙基、2-(4-氰基苯基)乙基、2-(4-硝基苯基)乙基(NPE)、2-(4-硝基苯基磺酰基)乙基、3,5-二氯苯基、2,4-二甲基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-(2-硝基苯基)乙基、丁基硫羰基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基)三苯甲基、二苯基氨基甲酰基、乙酰丙酰基、2-(二溴甲基)苯甲酰基(Dbmb)、2-(异丙基硫基甲氧基甲基)苯甲酰基(Ptmt)、9-苯基吡啶-9-基(pixyl)或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。在一些实施方案中,各羟基保护基独立地选自乙酰基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基和4,4'-二甲氧基三苯甲基。在一些实施方案中,羟基保护基选自三苯甲基、单甲氧基三苄基和4,4'-二甲氧基三苯甲基。

[0334] 在一些实施方案中,磷保护基是在整个寡核苷酸合成期间连接于核苷酸间磷键联的基团。在一些实施方案中,磷保护基连接于核苷酸间硫代磷酸酯键联的硫原子。在一些实施方案中,磷保护基连接于核苷酸间硫代磷酸酯键联的氧原子。在一些实施方案中,磷保护基连接于核苷酸间磷酸酯键联的氧原子。在一些实施方案中,磷保护基是2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苄基、邻硝基苄基、2-(对硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯基乙基、3-(N-叔丁基甲酰氨基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氨基乙基、2-(N-甲酰基,N-甲基)氨基乙基、4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]丁基。

[0335] 蛋白质:本文中使用的术语“蛋白质”是指多肽(即,一串至少两个通过肽键彼此连接的氨基酸)。在一些实施方案中,蛋白质仅包含天然氨基酸。在一些实施方案中,蛋白质包含一个或更多个非天然氨基酸(例如,与邻近氨基酸形成一个或更多个肽键的部分)。在一些实施方案中,蛋白质链中的一个或更多个残基含有非氨基酸部分(例如,聚糖等)。在一些实施方案中,蛋白质包含超过一个例如通过一个或更多个二硫键连接或通过其他手段缔合的多肽链。在一些实施方案中,蛋白质含有L-氨基酸、D-氨基酸或二者;在一些实施方案中,

蛋白质含有一个或更多个本领域中已知的氨基酸修饰或类似物。可用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。术语“肽”通常用于指长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸或小于10个氨基酸的多肽。在一些实施方案中，蛋白质是抗体、抗体片段、其生物活性部分和/或其特征部分。

[0336] 样品：本文中使用的“样品”是特定生物体或由其获得的材料。在一些实施方案中，样品是获得自或来源于如本文中描述的目标来源的生物样品。在一些实施方案中，目标来源包括生物体，例如动物或人。在一些实施方案中，生物样品包括生物组织或流体。在一些实施方案中，生物样品是或包括：骨髓；血液；血细胞；腹水；组织或细针活检样品；含有细胞的体液；自由浮动的核酸；痰；唾液；尿；脑脊液；腹膜液；胸膜液；粪便；淋巴；妇科流体；皮肤拭子；阴道拭子；口腔拭子；鼻拭子；洗涤物或灌洗物，例如导管灌洗物或支气管肺泡灌洗物；抽吸物；刮屑；骨髓标本；组织活检标本；手术标本；粪便；其他体液、分泌物和/或排泄物；和/或由其得到的细胞等。在一些实施方案中，生物样品是或包括从个体获得的细胞。在一些实施方案中，样品是通过任何适当的手段从目标来源直接获得的“初级样品”。例如，在一些实施方案中，初级生物样品是通过选自活检（例如细针抽吸或组织活检）、手术、体液（例如，血液、淋巴、粪便等）收集等的方法获得。在一些实施方案中，如将根据上下文明确的是，术语“样品”是指通过处理（例如，通过移除一种或更多种组分和/或通过添加一种或更多种试剂）初级样品获得的制备物。例如，使用半透膜进行过滤。这样的“经处理的样品”可包括例如从样品提取或通过使初级样品经受诸如扩增或逆转录mRNA、分离和/或纯化某些组分等的技术获得的核酸或蛋白质。在一些实施方案中，样品是生物体。在一些实施方案中，样品是植物。在一些实施方案中，样品是动物。在一些实施方案中，样品是人。在一些实施方案中，样品是除人以外的生物体。

[0337] 立体化学异构体形式：本文中使用的短语“立体化学异构体形式”是指由按照相同键顺序键合的相同原子组成，但具有不可互换的不同三维结构的不同化合物。在本公开内容的一些实施方案中，提供的化学组合物可以是或包括化合物的个体立体化学异构体形式的纯制备物；在一些实施方案中，提供的化学组合物可以是或包括所述化合物的两种或更多种立体化学异构体形式的混合物。在某些实施方案中，这样的混合物含有等量的不同立体化学异构体形式；在某些实施方案中，这样的混合物含有不同量的至少两种不同立体化学异构体形式。在一些实施方案中，化学组合物可含有化合物的所有非对映体和/或对映体。在一些实施方案中，化学组合物可含有化合物的少于所有的非对映体和/或对映体。在一些实施方案中，如果期望本公开内容化合物的特定对映体，则其可例如通过不对称合成，或通过用手性助剂衍生化来制备，其中分离所得非对映体混合物，并且切割辅助基团以提供纯的期望对映体。或者，当分子含有碱性官能团如氨基时，非对映体盐用适当光学活性的酸形成，并且例如通过分级结晶来拆分。

[0338] 对象：本文中使用的术语“对象”或“测试对象”是指根据本公开内容，例如出于实验、诊断、预防和/或治疗目的向其施用提供的化合物或组合物的任何生物体。典型对象包括动物（例如，哺乳动物，如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类和人；昆虫；蠕虫；等）和植物。在一些实施方案中，对象可患有和/或易患有疾病、障碍和/或病症。

[0339] 基本上：本文中使用的术语“基本上”是指表现总体或接近总体范围或程度的目标特征或性质的定性情况。生物领域普通技术人员将理解，如果曾发生，那么生物学和化学现

象很少达到完全和/或进行至完全或者达到或避免绝对结果。因此,术语“基本上”在本文中用于获取许多生物学和/或化学现象中固有的潜在完全性缺乏。

[0340] 患有:“患有”疾病、障碍和/或病症的个体已被诊断有和/或表现出疾病、障碍和/或病症的一种或更多种症状。

[0341] 易患有:“易患有”疾病、障碍和/或病症的个体是发生所述疾病、障碍和/或病症的风险高于公众成员的个体。在一些实施方案中,易患有疾病、障碍和/或病症的个体可尚未被诊断有所述疾病、障碍和/或病症。在一些实施方案中,易患有疾病、障碍和/或病症的个体可表现出所述疾病、障碍和/或病症的症状。在一些实施方案中,易患有疾病、障碍和/或病症的个体可不表现出所述疾病、障碍和/或病症的症状。在一些实施方案中,易患有疾病、障碍和/或病症的个体将发生所述疾病、障碍和/或病症。在一些实施方案中,易患有疾病、障碍和/或病症的个体将不发生所述疾病、障碍和/或病症。

[0342] 全身性:本文中使用的短语“全身性施用(systemic administration)”、“全身施用(administered systemically)”、“外周性施用(peripheral administration)”和“外周施用(administered peripherally)”具有其在本领域中理解的含义,是指施用化合物或组合物以使其进入接受者的系统。

[0343] 互变异构形式:本文中使用的短语“互变异构形式”用于描述有机化合物的能够轻易相互转化的不同异构形式。互变异构体的特征可在于氢原子或质子进行形式迁移,伴有单键和邻近双键的转换。在一些实施方案中,互变异构体可由质子移变互变异构(即,质子重新定位)产生。在一些实施方案中,互变异构体可由价位互变异构(即,成键电子迅速重构)产生。所有此类互变异构形式都旨在包括在本公开内容的范围内。在一些实施方案中,化合物的互变异构形式以彼此动态平衡存在,因此制备单独物质的尝试导致形成混合物。在一些实施方案中,化合物的互变异构形式是可分开以及可分离化合物。在本公开内容的一些实施方案中,可提供是或包括化合物的单一互变异构形式的纯制备物的化学组合物。在本公开内容的一些实施方案中,化学组合物可作为化合物的两种或更多种互变异构形式的混合物形式提供。在某些实施方案中,所述混合物含有等量的不同互变异构形式;在某些实施方案中,所述混合物含有化合物的不同量的至少两种不同互变异构形式。在本公开内容的一些实施方案中,化学组合物可含有化合物的所有互变异构形式。在本公开内容的一些实施方案中,化学组合物可含有化合物的少于所有的互变异构形式。在本公开内容的一些实施方案中,化学组合物可含有化合物的一种或更多种互变异构形式,其数量由于相互转化而随时间变化。在本公开内容的一些实施方案中,互变异构是酮-烯醇互变异构。化学领域技术人员将认识到酮-烯醇互变异构体可使用化学领域中已知的任何适合试剂来“捕获(trapped)”(即,化学改性以使其保持“烯醇”形式),以提供可随后使用本领域中已知的一种或更多种适合技术加以分离的烯醇衍生物。除非另有说明,否则本公开内容涵盖相关化合物的所有互变异构形式,无论呈纯的形式或呈彼此混合。

[0344] 治疗剂:本文中使用的短语“治疗剂”是指当向对象施用时具有治疗作用和/或引起期望生物学和/或药理学作用的任何药剂。在一些实施方案中,治疗剂是可用于减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、障碍和/或病症,延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或更多种症状或特征之发生的任何物质。

[0345] 治疗有效量:本文中使用的术语“治疗有效量”意指物质(例如,治疗剂、组合物和/

或制剂)在作为治疗方案的一部分施用时引起期望生物反应的量。在一些实施方案中,物质的治疗有效量是当向患有或易患有疾病、障碍和/或病症的对象施用时足以治疗、诊断、预防所述疾病、障碍和/或病症和/或延迟其发作的量。如本领域普通技术人员将了解,物质的有效量可根据诸如期望生物终点、待递送的物质、靶细胞或组织等的因素而变化。例如,制剂中的化合物的用以治疗疾病、障碍和/或病症的有效量是减轻、改善、缓和、抑制、预防所述疾病、障碍和/或病症,延迟其发作、减轻其严重性和/或降低其一种或更多种症状或特征之发生的量。在一些实施方案中,治疗有效量是以单次剂量施用;在一些实施方案中,递送治疗有效量需要多个单位剂量。

[0346] 治疗:本文中使用的术语“治疗(treat、treatment或treating)”是指用于部分或完全减轻、改善、缓和、抑制、预防疾病、障碍和/或病症,延迟其发作、减轻其严重性、和/或降低其一种或更多种症状或特征之发生的任何方法。治疗可向未表现出疾病、障碍和/或病症的征象的对象施用。在一些实施方案中,治疗可向仅表现出疾病、障碍和/或病症的早期征象的对象施用例如以达到降低发生与所述疾病、障碍和/或病症相关的病理状况之风险的目的。

[0347] 不饱和:本文中使用的术语“不饱和”意指某一部分(moiety)具有一个或更多个不饱和单元。

[0348] 单位剂量:本文中使用的词语“单位剂量”是指作为单次剂量和/或以药物组合物的物理不连续单元施用的量。在许多实施方案中,单位剂量含有预定量的活性剂。在一些实施方案中,单位剂量含有药剂的整个单次剂量。在一些实施方案中,施用超过一个单位剂量以达到总单次剂量。在一些实施方案中,需要或预期需要施用多个单位剂量以达到预期的作用。单位剂量可以是例如一定体积的含有预定量的一种或更多种治疗剂的液体(例如,可接受的载体)、预定量的一种或更多种呈固体形式的治疗剂、含有预定量的一种或更多种治疗剂的持续释放制剂或药物递送装置等。应了解单位剂量可存在于除治疗剂之外还包含多种组分中的任一种的制剂中。例如,可如下文中所述包含可接受的载体(例如,可药用载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。本领域技术人员应了解,在许多实施方案中,特定治疗剂的合适总日剂量可包括单位剂量的一部分或多个单位剂量,并且可例如由主治医师在合理医学判断的范围内决定。在一些实施方案中,用于任何特定对象或生物体的具体有效剂量水平可取决于多种因素,包括所治疗的障碍和障碍的严重性;所用具体活性化合物的活性;所用具体组合物;对象的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所用具体活性化合物的施用时间和排泄速率;治疗的持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物和/或其他治疗;以及医学领域中公知的类似因素。

[0349] 野生型:本文中使用的术语“野生型”具有其在本领域中理解的含义,是指具有如在自然界中存在于“正常”(与突变、患病、改变等相对)状态或背景下的结构和/或活性的实体。本领域普通技术人员将了解野生型基因和多肽常以多种不同形式(例如等位基因)存在。

[0350] 核酸:术语“核酸”包括任何核苷酸、其类似物及其聚合物。本文中使用的术语“多核苷酸”是指任何长度的聚合形式的核苷酸(核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA))。这些术语是指分子的一级结构,并且因此包括双链和单链DNA以及双链和单链RNA。这些术语包括RNA或DNA的由核苷酸类似物和经修饰多核苷酸(例如但不限于甲基化、受保护的和/

或加帽的核苷酸或多核苷酸)制得的类似物作为等效物。所述术语涵盖多核糖核苷酸或寡核糖核苷酸(RNA)和多脱氧核糖核苷酸或寡脱氧核糖核苷酸(DNA);来源于核苷碱基和/或经修饰核苷碱基的N-糖苷或C-糖苷的RNA或DNA;来源于糖和/或经修饰糖的核酸;以及来源于磷酸酯桥(phosphate bridge)和/或经修饰磷原子桥(在本文中也称为“核苷酸间键联(internucleotide linkage)”)的核酸。该术语涵盖含有核苷碱基、经修饰核苷碱基、糖、经修饰糖、磷酸酯桥或经修饰磷原子桥的任何组合的核酸。实例包括并且不限于含有核糖部分的核酸、含有脱氧核糖部分的核酸、含有核糖和脱氧核糖部分二者的核酸、含有核糖和经修饰核糖部分的核酸。前缀多-是指核酸含有2至约10,000个核苷酸单体单元,并且其中前缀寡-是指含有2至约200个核苷酸单体单元的核酸。

[0351] 核苷酸:本文中使用的术语“核苷酸”是指多核苷酸的由杂环碱基、糖和一个或更多个磷酸酯基团或含磷核苷酸间键联组成的单体单元。天然碱基(鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)和尿嘧啶(U))是嘌呤或嘧啶的衍生物,但应当理解也包括天然和非天然碱基类似物。天然糖是戊糖(五碳糖)脱氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA),但应当理解也包括天然和非天然糖类类似物。核苷酸通过核苷酸间键联连接以形成核酸或多核苷酸。许多核苷酸间键联在本领域中是已知的(例如但不限于磷酸酯、硫代磷酸酯、硼代磷酸酯等)。人工核酸包括PNA(肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、H-膦酸酯、氨基磷酸酯、硼代磷酸酯、甲基膦酸酯、膦酰基乙酸酯、硫代膦酰基乙酸酯和天然核酸的磷酸酯骨架的其他变体,例如本文中描述的那些。

[0352] 核苷:术语“核苷”是指其中核苷碱基或经修饰核苷碱基共价结合于糖或经修饰糖的部分。

[0353] 糖:术语“糖”是指呈闭合和/或打开形式的单糖。糖包括但不限于核糖、脱氧核糖、呋喃戊糖、吡喃戊糖和吡喃己糖部分。本文中使用的该术语也涵盖替代常规糖分子使用的结构类似物,例如二醇,其聚合物形成核酸类似物二醇核酸(“GNA”)的骨架。

[0354] 经修饰糖:术语“经修饰糖”是指可替代糖的部分。经修饰糖模拟糖的空间排列、电子性质或某种其他物理化学性质。

[0355] 核苷碱基:术语“核苷碱基”是指核酸的涉及使一个核酸链以序列特异性方式结合于另一互补链的氢键合中的部分。最常见的天然核苷碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。在一些实施方案中,天然核苷碱基是经修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,天然核苷碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,核苷碱基是“经修饰核苷碱基”,例如除腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)以外的核苷碱基。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶或胸腺嘧啶。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基模拟核苷碱基的空间排列、电子性质或某种其他物理化学性质,并且保留使一个核酸链以序列特异性方式结合于另一核酸链的氢键合的性质。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基可与全部五种天然碱基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤)配对,而基本上不影响解链行为、被细胞内酶的识别或寡核苷酸双链体的活性。

[0356] 手性配体:术语“手性配体”或“手性助剂”是指具有手性并且可并入反应中以使所述反应可以以某一立体选择性进行的部分。

[0357] 缩合试剂:在缩合反应中,术语“缩合试剂”是指使反应性较小的位点活化,并且致

使其更易受另一试剂攻击的试剂。在一些实施方案中,所述另一试剂是亲核试剂。

[0358] 封闭基团:术语“封闭基团”是指掩蔽官能团的反应性的基团。官能团可随后通过移除封闭基团来去掩蔽。在一些实施方案中,封闭基团是保护基。

[0359] 部分:术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分常被认定是包埋在分子中或附接于分子的化学实体。

[0360] 固体支持物:术语“固体支持物”是指使得能够合成核酸的任何支持物。在一些实施方案中,该术语是指不溶于用于执行合成核酸的反应步骤中的介质中,并且被衍生化以包含反应性基团的玻璃或聚合物。在一些实施方案中,固体支持物是高度交联聚苯乙烯(Highly Cross-linked Polystyrene,HCP)或可控孔度玻璃(Controlled Pore Glass,CPG)。在一些实施方案中,固体支持物是可控孔度玻璃(CPG)。在一些实施方案中,固体支持物是可控孔度玻璃(CPG)和高度交联聚苯乙烯(HCP)的混杂支持物。

[0361] 连接部分:术语“连接部分”是指任选地位于末端核苷与固体支持物之间或末端核苷与另一核苷、核苷酸或核酸之间的任何部分。

[0362] DNA分子:“DNA分子”是指脱氧核糖核苷酸(腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或胞嘧啶)的呈其单链形式或双链螺旋形式的聚合物形式。该术语仅指分子的一级和二级结构,并且不将其限于任何特定三级形式。因此,该术语包括尤其存在于线性DNA分子(例如,限制片段)、病毒、质粒和染色体中的双链DNA。在讨论特定双链DNA分子的结构时,在本文中可根据仅沿非转录DNA链(即,具有与mRNA同源的序列的链)以5'至3'方向给出序列的正常惯例来描述序列。

[0363] 编码序列:DNA“编码序列”或“编码区”是当置于适当表达控制序列的控制下时,在体内被转录和翻译成多肽的双链DNA序列。编码序列(“开放阅读框”或“ORF”)的边界通过在5'(氨基)末端的起始密码子和在3'(羧基)末端的翻译终止密码子来确定。编码序列可包括但不限于原核序列、来自真核mRNA的cDNA、来自真核(例如,哺乳动物)DNA的基因组DNA序列,和合成DNA序列。聚腺苷酸化信号和转录终止序列通常位于编码序列的3'。术语“非编码序列”或“非编码区”是指多核苷酸序列的不翻译成氨基酸的区域(例如5'和3'未翻译区域)。

[0364] 阅读框:术语“阅读框”是指双链DNA分子的六个可能的阅读框(在每个方向上有三个)中的一个。所用阅读框决定哪些密码子用于编码DNA分子的编码序列内的氨基酸。

[0365] 反义:本文中使用的“反义”核酸分子包含这样的核苷酸序列:其与编码蛋白质的“有义”核酸互补,例如与双链cDNA分子的编码链互补,与mRNA序列或与基因的编码链互补。因此,反义核酸分子可通过氢键与有义核酸分子缔合。

[0366] 摆动位置:本文中使用的“摆动位置”是指密码子的第三位置。在一些实施方案中,DNA分子中的在密码子的摆动位置内的突变在氨基酸水平上产生沉默或保守性突变。例如,存在四种编码甘氨酸的密码子,即GGU、GGC、GGA和GGG,因此任何摆动位置核苷酸突变成选自A、U、C和G的任何其他核苷酸都不导致编码的蛋白质在氨基酸水平上变化,并且因此是沉默替换。

[0367] 沉默替换:“沉默替换”或“沉默突变”是其中密码子内的核苷酸被修饰,但不导致由所述密码子编码的氨基酸残基变化的替换或突变。实例包括密码子的第三位置中的突变以及某些密码子的第一位置中的突变,例如在密码子“CGG”中,其在突变成AGG时仍然编码

Arg。

[0368] 基因:本文中使用的术语“基因”、“重组基因”和“基因构建体”是指编码蛋白质或其一部分的DNA分子或DNA分子的一部分。DNA分子可含有编码蛋白质的开放阅读框(作为外显子序列),并且还可包括内含子序列。本文中使用的术语“内含子”是指存在于给定基因中的不翻译成蛋白质,并且在一些而非所有情况下存在于外显子之间的DNA序列。如本领域中公知的那样,可期望的是基因可操作地连接于(或其可包含)一个或更多个启动子、增强子、阻遏子和/或其他调控序列以调节基因的活性或表达。

[0369] 互补DNA:本文中使用的“互补DNA”或“cDNA”包括通过由mRNA逆转录合成并且已从其中移除间插序列(内含子)的重组多核苷酸。

[0370] 同源性:“同源性”或“同一性”或“类似性”是指两个核酸分子之间的序列类似性。同源性和同一性可各自通过比较可出于比较目的而比对的各序列中的位置来确定。当所比较的序列中的等效位置由相同碱基占据时,那么分子在那个位置是相同的;当等效位点由相同或类似核酸残基(例如,在空间和/或电子性质方面类似)占据时,那么分子可称为在那个位置是同源的(类似的)。表述为同源性/类似性或同一性百分比是指在由所比较的序列共有的位置处相同或类似核酸数目的函数。“无关”或“非同源”序列与本文中所述的序列共有小于40%同一性、小于35%同一性、小于30%同一性、或小于25%同一性。在比较两个序列时,不存在残基(氨基酸或核酸)或存在额外残基也降低同一性和同源性/类似性。

[0371] 在一些实施方案中,术语“同源性”描述用于鉴定具有类似功能或基序的基因的基于数学的序列类似性比较。本文中所述的核酸序列可用作“查询序列”来针对公开数据库进行搜索,例如以鉴定其他家族成员、相关序列或同源物。在一些实施方案中,这样的搜索可使用Altschul等(1990) J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)进行。在一些实施方案中,BLAST核苷酸搜索可用NBLAST程序(得分=100,字长=12)来进行以获得与本公开内容的核酸分子同源的核苷酸序列。在一些实施方案中,为出于比较目的获得空位比对,可如Altschul等,(1997) Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述利用空位BLAST。当利用BLAST和空位BLAST程序时,可使用相应程序(例如,XBLAST和BLAST)的缺省参数(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0372] 同一性:本文中使用的“同一性”意指当序列被比对以使序列匹配最大化,即考虑空位和插入时,在两个或更多个序列中的相应位置处的相同核苷酸残基的百分比。同一性可易于通过已知方法计算,所述方法包括但不限于Computational Molecular Biology, Lesk, A.M. 编辑, Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W. 编辑, Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, 第I部分, Griffin, A.M. 和 Griffin, H.G. 编辑, Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; 以及 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. 和 Devereux, J. 编辑, M Stockton Press, New York, 1991; 和 Carillo, H. 和 Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988) 中描述的那些。设计用以确定同一性的方法来给出与测试的序列之间的最大匹配。此外,用以确定同一性的方法被编纂在公开可用的电脑程序中。用以确定两个序列之间的同一性的电脑程序方法包括但不限于GCG程序包(Devereux, J. 等, Nucleic Acids Research 12(1):387 (1984))、BLASTP、BLASTN和FASTA(Altschul, S.F. 等,

J.Molec.Biol.215:403-410(1990)以及Altschul等Nuc.Acids Res.25:3389-3402(1997))。BLAST X程序可从NCBI和其他来源公开获得(BLAST Manual,Altschul,S.等,NCBI NLM NIH Bethesda,Md.20894;Altschul,S.等,J.Mol.Biol.215:403-410(1990))。公知的Smith Waterman算法也可用于确定同一性。

[0373] 异源:DNA序列的“异源”区域是较大DNA序列内在自然界中未发现与所述较大序列相关的可鉴定DNA区段。因此,当异源区域编码哺乳动物基因时,所述基因可通常由在来源生物体的基因组中不侧接(flank)哺乳动物基因组DNA的DNA侧接。异源编码序列的另一实例是其中编码序列自身不存在于自然界中的序列(例如,其中基因组编码序列含有内含子的cDNA或具有不同于未经修饰基因的密码子或基序的合成序列)。等位基因变化形式或天然突变事件不产生如本文中所定义的异源DNA区域。

[0374] 转换突变:术语“转换突变”是指DNA序列中的碱基变化,其中嘧啶(胞苷(C)或胸苷(T))被另一嘧啶替换,或嘌呤(腺苷(A)或鸟苷(G))被另一嘌呤替换。

[0375] 颠换突变:术语“颠换突变”是指DNA序列中的碱基变化,其中嘧啶(胞苷(C)或胸苷(T))被嘌呤(腺苷(A)或鸟苷(G))替换,或嘌呤被嘧啶替换。

[0376] 寡核苷酸:术语“寡核苷酸”是指含有核苷碱基、经修饰核苷碱基、糖、经修饰糖、磷酸酯桥或经修饰磷原子桥(在本文中也称为“核苷酸间键联”,其在本文中进一步定义)的任何组合的核苷酸单体的聚合物或寡聚体。

[0377] 寡核苷酸可以是单链或双链的。本文中使用的术语“寡核苷酸链”涵盖单链寡核苷酸。单链寡核苷酸可具有双链区域,并且双链寡核苷酸可具有单链区域。示例性寡核苷酸包括但不限于结构基因、包含控制和终止区域的基因、自我复制性系统(例如病毒或质粒DNA)、单链和双链siRNA和其他RNA干扰试剂(RNAi剂或iRNA剂)、shRNA、反义寡核苷酸、核酶、微小RNA、微小RNA模拟物、超级微小RNA(supermir)、适配体(aptamer)、反义微小RNA(antimer)、微小RNA拮抗剂(antagomir)、U1衔接头(U1 adaptor)、成三链体寡核苷酸(triplex-forming oligonucleotide)、G四链体寡核苷酸(G-quadruplex oligonucleotide)、RNA活化剂、免疫刺激性寡核苷酸和诱饵寡核苷酸(decoy oligonucleotide)。

[0378] 有效诱导RNA干扰的双链和单链寡核苷酸在本文中也称为siRNA、RNAi剂或iRNA剂。在一些实施方案中,这些RNA干扰诱导性寡核苷酸与称为RNAi诱导的沉默复合物(RNAi-induced silencing complex,RISC)的细胞质多蛋白质复合物缔合。在许多实施方案中,单链和双链RNAi剂具有足够长度,以使其可被内源性分子(例如被Dicer)切割,以产生可进入RISC机构并且参与RISC介导的靶序列(例如靶mRNA)切割的较小寡核苷酸。

[0379] 本公开内容的寡核苷酸可具有多种长度。在一些特定实施方案中,寡核苷酸的长度可以是约2至约200个核苷酸。在多个相关实施方案中,单链、双链和三链寡核苷酸的长度可以是约4至约10个核苷酸、约10至约50个核苷酸、约20至约50个核苷酸、约15至约30个核苷酸、约20至约30个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是约9至约39个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少4个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少5个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少6个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少7个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少8个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少9个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的

长度是至少10个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少11个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少12个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少15个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少20个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少25个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少30个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸是长度是至少18个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施方案中,寡核苷酸是长度是至少21个核苷酸的互补链的双链体。

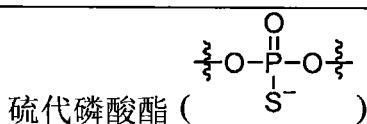
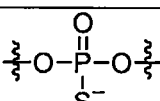
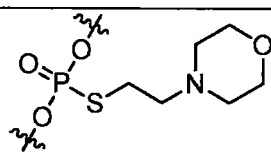
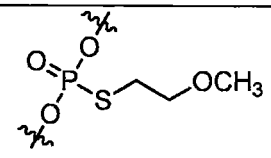
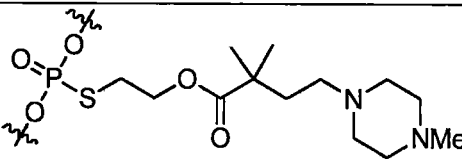
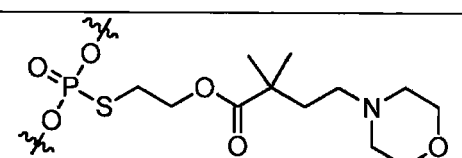
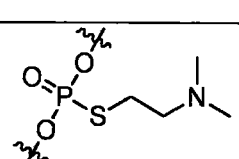
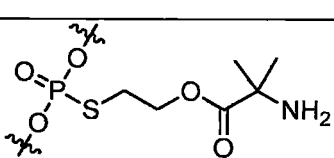
[0380] 核苷酸间键联:本文中使用的短语“核苷酸间键联”一般是指寡核苷酸的核苷酸单元之间的含磷键联,并且可与如以上以及本文中使用的“糖间键联”和“磷原子桥”互L换。在一些实施方案中,核苷酸间键联是如存在于天然DNA和RNA分子中的磷酸二酯键联。在一些实施方案中,核苷酸间键联是“经修饰核苷酸间键联”,其中磷酸二酯键联的各氧原子任选地并独立地被有机或无机部分替换。在一些实施方案中,所述有机或无机部分选自但不限于 $=S$ 、 $=Se$ 、 $=NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SeR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $B(R')_3$ 、 $-S-$ 、 $-Se-$ 和 $-N(R')-$,其中各 R' 独立地如下所定义和描述。在一些实施方案中,核苷酸间键联是磷酸三酯键联、硫代磷酸二酯键联

($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{--}\xi\text{--O--P--O--}\xi\text{--} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$) 或经修饰硫代磷酸三酯键联。本领域普通技术人员应了解,由于在键联中存

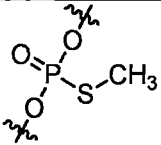
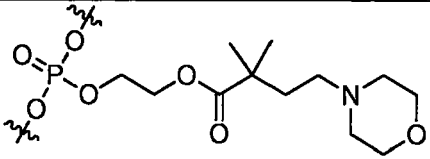
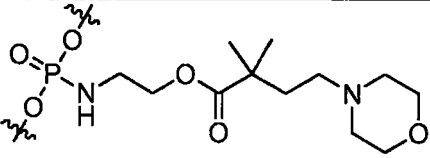
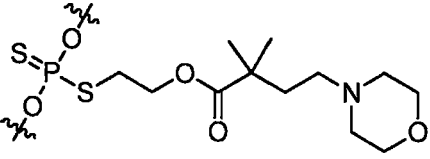
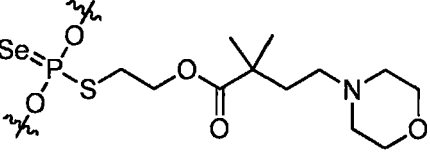
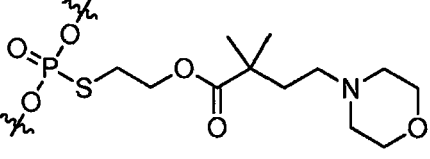
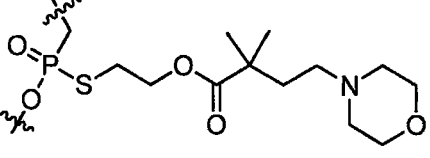
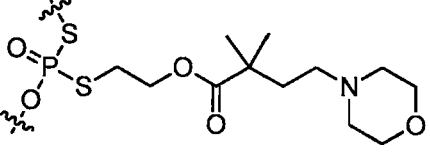
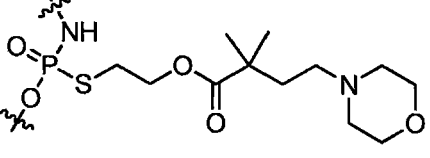
在酸或碱部分,在给定pH下核苷酸间键联可作为阴离子或阳离子存在。

[0381] 除非另有说明,否则当与寡核苷酸序列一起使用时, s 、 $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 、 $s4$ 、 $s5$ 、 $s6$ 和 $s7$ 中的每一个独立地表示如下所示的以下经修饰核苷酸间键联。

[0382]

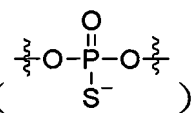
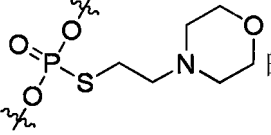
符号	经修饰核苷酸间键联
s	 硫代磷酸酯 ()
s1	
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	

[0383]

s7	
s8	
s9	
s10	
s11	
s12	
s13	
s14	
s15	

s16	
s17	
s18	

[0385] 例如, (Rp, Sp) - ATsCs1GA 具有 1) T 与 C 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键联

( 和 2) C 与 G 之间的具有结构  的硫代磷酸三酯核苷酸间键联

联。除非另有说明, 否则在寡核苷酸序列之前的Rp/Sp符号依次自寡核苷酸序列的5'至3'描述核苷酸间键联中的手性键联磷原子的构型。例如, 在 (Rp, Sp) - ATsCs1GA 中, T 与 C 之间的“s”键联中的磷具有Rp构型, 并且 C 与 G 之间的“s1”键联中的磷具有Sp构型。在一些实施方案中, “全 (Rp)”或“全 (Sp)”用于指示寡核苷酸中的所有手性键联磷原子都分别具有相同Rp或Sp构型。例如, 全- (Rp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC指示寡核苷酸中的所有手性键联磷原子都具有Rp构型; 全- (Sp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC指示寡核苷酸中的所有手性键联磷原子都具有Sp构型。

[0386] 寡核苷酸类型: 本文中使用的短语“寡核苷酸类型”用于定义具有特定碱基序列、骨架键联样式 (即, 核苷酸间键联类型样式, 例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、骨架手性中心样式 (即键联磷立体化学样式 (Rp/Sp)) 和骨架磷修饰样式 (例如, 式 I 中的“-XLR¹”基团样式) 的寡核苷酸。具有常见指定“类型”的寡核苷酸在结构上是彼此相同的。

[0387] 本领域技术人员将了解本公开内容的合成方法在合成寡核苷酸链期间提供控制程度以使寡核苷酸链的各核苷酸单元可提前被设计和/或选择以具有在键联磷处的特定立体化学和/或在键联磷处的特定修饰、和/或特定碱基和/或特定糖。在一些实施方案中, 提前设计和/或选择寡核苷酸链以在键联磷处具有立体中心的特定组合。在一些实施方案中, 设计和/或确定寡核苷酸链以在键联磷处具有修饰的特定组合。在一些实施方案中, 设计和/或选择寡核苷酸链以具有碱基的特定组合。在一些实施方案中, 设计和/或选择寡核苷酸链以具有一种或更多种以上结构特征的特定组合。本公开内容提供了包含多种寡核苷酸分子或由多种寡核苷酸分子组成的组合物 (例如, 手性控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施方案中, 所有所述分子都具有相同类型 (即, 在结构上是彼此相同的)。然而, 在许多实施方案中, 提供的组合物通常以预定相对量包含多种不同类型的寡核苷酸。

[0388] 手性控制: 本文中使用的“手性控制”是指能够控制寡核苷酸链内每个手性键联磷的立体化学符号。短语“手性控制的寡核苷酸”是指关于手性键联磷以单一非对映体形式存

在的寡核苷酸。

[0389] 手性控制的寡核苷酸组合物：本文中使用的短语“手性控制的寡核苷酸组合物”是指含有预定水平的个体寡核苷酸类型的寡核苷酸组合物。例如，在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含超过一种寡核苷酸类型。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸组合物包含多种寡核苷酸类型的混合物。本文中进一步描述示例性手性控制的寡核苷酸组合物。

[0390] 手性纯：本文中使用的短语“手性纯”用于描述手性控制的寡核苷酸组合物，其中所有寡核苷酸都关于键联磷以单一非对映体形式存在。

[0391] 手性均一：本文中使用的短语“手性均一”用于描述寡核苷酸分子或类型，其中所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同立体化学。例如，核苷酸单元都在键联磷处具有R_p立体化学的寡核苷酸是手性均一的。同样，核苷酸单元都在键联磷处具有S_p立体化学的寡核苷酸是手性均一的。

[0392] 预定：预定意指例如与随机发生或达到相反，蓄意地进行选择。本领域普通技术人员在阅读本说明书的情况下将了解，本公开内容提供了允许选择特定寡核苷酸类型来制备提供的组合物和/或包括在提供的组合物中，并且进一步允许精确控制任选地以所选特定相对量进行所选特定类型的制备，以制备提供的组合物的新的且出人意料的技术。此类提供的组合物如本文中所述是“预定的”。因为可含有某些个体寡核苷酸类型的组合物碰巧已通过不能被控制来有意产生特定寡核苷酸类型的过程产生，所以它们不是“预定”组合物。在一些实施方案中，预定组合物是可能再产生（例如，通过重复受控过程）的组合物。

[0393] 键联磷：如本文中所定义，短语“键联磷”用于指示所提及的特定磷原子是核苷酸间键联中存在的磷原子，所述磷原子对应于如存在于天然DNA和RNA中的核苷酸间键联的磷酸二酯的磷原子。在一些实施方案中，键联磷原子在经修饰核苷酸间键联中，其中磷酸二酯键联的各氧原子任选地且独立地被有机或无机部分替换。在一些实施方案中，键联磷原子是式I的P*。在一些实施方案中，键联磷原子是手性的。在一些实施方案中，手性键联磷原子是式I的P*。

[0394] P-修饰：本文中使用的术语“P-修饰”是指在键联磷处的除立体化学修饰以外的任何修饰。在一些实施方案中，P-修饰包括添加、取代或移除共价连接于键联磷的侧基部分。在一些实施方案中，“P-修饰”是-X-L-R¹，其中X、L和R¹各自独立地如本文中以及以下所定义和描述。

[0395] 嵌段聚体 (blockmer)：本文中使用的术语“嵌段聚体”是指表征各个体核苷酸单元的结构特征样式的特征在于存在至少两个在核苷酸间磷键联处共有共同结构特征的连续核苷酸单元的寡核苷酸链。共同结构特征意指在键联磷处的共同立体化学或在键联磷处的共同修饰。在一些实施方案中，至少两个在核苷酸间磷键联处共有共同结构特征的连续核苷酸单元称为“嵌段”。

[0396] 在一些实施方案中，嵌段聚体是“立体嵌段聚体”，例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同立体化学。所述至少两个连续核苷酸单元形成“立体嵌段”。例如，(S_p, S_p)-ATsCs1GA是立体嵌段聚体，因为至少两个连续核苷酸单元Ts和Cs1在键联磷处具有相同立体化学（均是S_p）。在相同寡核苷酸(S_p, S_p)-ATsCs1GA中，TsCs1形成嵌段，并且它是立体嵌段。

二酯。

[0407] 在一些实施方案中,单聚体是“键联单聚体”,例如所有核苷酸单元都在键联磷处具有相同立体化学和相同修饰。例如,全-(Sp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC,其中所有核苷酸间键联都是具有Sp键联磷的硫代磷酸二酯。

[0408] 间隔聚体(gapmer):本文中使用的术语“间隔聚体”是指特征在于寡核苷酸链的至少一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联(例如存在于天然DNA或RNA中的那些)的寡核苷酸链。在一些实施方案中,寡核苷酸链的多于一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如存在于天然DNA或RNA中的那些。例如,全-(Sp)-CAs1GsT,其中C与A之间的核苷酸间键联是磷酸二酯键联。

[0409] 跳读聚体(skipmer):本文中使用的术语“跳读聚体”是指一种类型的间隔聚体,其中寡核苷酸链的每隔一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如存在于天然DNA或RNA中的那些,并且寡核苷酸链的每隔一个核苷酸间磷键联是经修饰核苷酸间键联。例如,全-(Sp)-AsTCs1GAs2TCs3G。

[0410] 出于本公开内容的目的,化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics,第67版,1986-87内封面(inside cover)的CAS版元素周期表来确定。

[0411] 本文中所述的关于本公开内容的化合物和组合物的方法和结构也适用于这些化合物和组合物的可药用酸或碱加成盐和所有立体异构体形式。

附图说明

[0412] 图1.图1示出了在携带 Δ 48-50缺失的源自人DMD患者的成纤维细胞(具有de148-50的DMD细胞)中诱导外显子51跳读的寡核苷酸的相对活性。将结果相对于无规聚体(randomer)WV-942进行标准化。所使用的Taqman测定特异性地检测外显子51跳读的DMD转录物。

[0413] 图2.图2示出了在携带 Δ 48-50缺失的源自人DMD患者的成纤维细胞中诱导外显子51跳读的寡核苷酸的相对活性。将结果相对于未经处理的对照进行标准化。所使用的Taqman测定特异性地检测外显子51跳读的DMD转录物。

[0414] 图3A至3F.图3A至3F示出了在具有或不具有寡核苷酸处理的分化的人DMD成纤维细胞中肌肉分化标志物相对于未经处理的对照的表达。使用对DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1和RYR1具有特异性的Taqman测定。

[0415] 图4.C3a补体活化的示例性时间过程。寡核苷酸浓度:330 μ g/mL;37 $^{\circ}$ C。

[0416] 图5.Bb补体活化的示例性时间过程。寡核苷酸浓度:330 μ g/mL;37 $^{\circ}$ C。

[0417] 图6.示例性白蛋白结合。

[0418] 图7A和7B.多种寡核苷酸的序列和化学性质:WV395和WV884至WV897。后缀.01和.02表示批号。这些包括包含2'-OMe修饰的立体纯(手性纯)寡核苷酸或寡核苷酸组合物。

[0419] 图8A和8B.多种寡核苷酸诱导人肌养蛋白外显子51跳读的能力。8B是数据的汇编,包括三次或更多次重复。对照:WV-942、WV-1714和未经处理的;浓度:10 μ M;持续时间:在分化培养基中4天;处理是剥裸性的(gymnotic)(没有转染试剂);细胞:De1 48-50[来自具有(肌养蛋白缺失外显子48-50)、DL 589.2(肌养蛋白缺失外显子51-55)的患者的原代人成肌细胞]。

[0420] 图9A和9B.包括WV-2095至WV-2109的多种寡核苷酸的翼区上的PS(硫代磷酸酯)和2'-F的组成.WV-2106至WV-2109是半聚体(hemimer)。

[0421] 图10A和10B.多种寡核苷酸诱导肌养蛋白外显子51跳读的能力。图10B示出了WV-1714的附加数据。本实验中的阴性对照WV-1683靶向小鼠外显子23。

[0422] 图11A和11B.多种寡核苷酸的序列和化学性质:WV-1108和WV-2381至WV-2395。这些在翼区中具有PS(硫代磷酸酯)并且在核心中具有PO(磷酸二酯)。

[0423] 图12.多种寡核苷酸诱导肌养蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942(Drisapersen,立构无规)和未经处理的;浓度:10 μ M;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:De1 48-50;处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0424] 图13A和13B.多种寡核苷酸的序列和化学性质:WV-2366至WV-2370。这些在翼区中具有Sp构象的硫代磷酸酯并且在核心中具有PO(磷酸二酯)。

[0425] 图14.多种寡核苷酸诱导肌养蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942和未经处理的;浓度:10 μ M;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:De1 48-50;处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0426] 图15.包括WV-2313至WV-2320和WV-2223至WV-2230的为20聚体或25聚体的多种寡核苷酸的序列和化学性质。

[0427] 图16.包括WV-2313至WV-2320和WV-2223至WV-2230的为20聚体或25聚体的多种寡核苷酸的序列相对于人(H)和小鼠(M)肌养蛋白序列的位置。

[0428] 图17.多种寡核苷酸诱导肌养蛋白外显子51跳读的能力。对照:WV-942和未经处理的;浓度:10 μ M;持续时间:在分化培养基中4天;细胞:De1 48-50;处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0429] 图18.通过活性化合物经由剥裸性递送来递送(未与脂质缀合)的或与脂质缀合的寡核苷酸WV-942(列于表5中)介导的外显子跳读。

[0430] 图19.与将经由剥裸性递送来递送(未与脂质缀合)的或与脂质缀合的寡核苷酸WV-942递送至腓肠肌、心脏和四头肌肌肉组织相关的体内药代动力学(PK)数据。受试品列于表4中。从左至右:WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586和WV-2587。

[0431] 图20.与将经由剥裸性递送来递送(未与脂质缀合)的或与脂质缀合的WV-942递送至腓肠肌、心脏以及四头肌和膈肌肉组织相关的体内药代动力学(PK)数据。从左至右:WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586和WV-2587。

[0432] 图21.不同组织(四头肌和膈)中的脂质缀合物的标准曲线。

[0433] 图22.不同组织(心脏和腓肠肌)中的脂质缀合物的标准曲线。

[0434] 图23.用于与活性化合物缀合的脂质和接头的示例性结构。缩写Oligo:示例性寡核苷酸。

[0435] 图24.图24示出了与WV-942(Drisapersen)相比具有2'-F翼区和PO或Rp核心的立体纯寡核苷酸在跳读人肌养蛋白的外显子51时的效力。处理是10 μ M剥裸性处理。

[0436] 图25.图25示出了与WV-942相比立体纯寡核苷酸在跳读人肌养蛋白的外显子51时的效力。呈现了两种不同剂量(3 μ M和10 μ M)的数据。左下角是具有不同2'-F和2'-OMe修饰样式的立构无规聚体(stereorandomer)。右下角是立体纯寡核苷酸。

[0437] 图26.图26示出了多种寡核苷酸的效力;所显示的是与WV-942相比的倍数变化。呈现了两种不同剂量(3 μ M和10 μ M)的数据。

[0438] 图27A至270.图27A至270示出了寡核苷酸的液相色谱和质谱数据:WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528和WV2530。后缀(01)、(02)、.01和.02表示批号。

[0439] 图28.图28示出了与WV-942相比某些提供的手性控制的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。呈现了三种不同剂量(1 μ M、3 μ M和10 μ M)的数据。跳读效率通常随着浓度的提高而提高。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0440] 图29.图29示出了与WV-942相比某些提供的手性控制的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。呈现了从0.3 μ M至30 μ M的不同剂量的数据。跳读效率通常随着浓度的提高而提高。均含有寡核苷酸-脂质缀合物的WV-3545(通过P0和C6氨基接头与硬脂酸缀合的WV-3473)和WV-3546(通过P0和C6氨基接头与喇叭藻酸缀合的WV-3473)显示出更高的效率。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份地进行,示出了平均数据。

[0441] 图30.图30示出了数个示例性提供的寡核苷酸在测试条件下不具有hTLR9激动剂活性。实验一式三份地进行,示出了平均数据。

[0442] 图31.图31示出了多种提供的寡核苷酸可抵消寡核苷酸ODN2006的hTLR9激动活性(并拮抗hTLR9)。如所示出的,脂质(例如,硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))和寡核苷酸(例如,WV-3473(WV-3545和WV-3546))的缀合物具有显著提高的hTLR9拮抗活性。激动性寡核苷酸ODN2006的浓度保持恒定在0.3 μ M。每种寡核苷酸在5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15和0.075 μ M(从左到右)的递减的浓度下进行测试。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份地进行,示出了平均数据。

[0443] 图32.图32示出了多种寡核苷酸可抵消寡核苷酸ODN2006的hTLR9激动活性(并拮抗hTLR9)。如所示出的,脂质(例如,硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3546))和寡核苷酸(例如,WV-3473(WV-3545和WV-3546))的缀合物具有显著提高的hTLR9拮抗活性。neg:阴性对照(仅缓冲液)。ODN2006c:其中CpG序列被GpC替换的激动性对照。PM0:Eteplirsen。激动性寡核苷酸ODN2006的浓度保持恒定在0.3 μ M。每种寡核苷酸在5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15和0.075 μ M(从左到右)的递减的浓度下进行测试。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。实验一式三份地进行,示出了平均数据。

[0444] 图33.图33示出了与WV-942和PM0(Eteplirsen)相比某些提供的手性控制的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。跳读效率通常随着浓度的提高而提高。呈现了从0.1 μ M至10 μ M的不同剂量的数据。使用DMD del48-50细胞。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0445] 图34.图34示出了与WV-942和PM0(Eteplirsen)相比某些提供的手性控制的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。跳读效率通常随着浓度的提高而提高。呈现了三种不同剂量(1 μ M、3 μ M和10 μ M)的数据。使用DMD del48-50细胞。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。neg:阴性对照。

[0446] 图35.图35示出了某些提供的手性控制的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。跳读效率通常随着浓度的提高而提高。呈现了四种不同剂量

(1 μ M、3 μ M、10 μ M和10 μ M)的数据。使用DMD de148-50细胞。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。

[0447] 图36.图36示出了与WV-942相比某些提供的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。呈现了10 μ M剂量的数据。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。使用DMD de148-50细胞。

[0448] 图37.图37示出了与WV-942相比某些提供的寡核苷酸组合物在跳读人肌养蛋白的外显子51时的示例性跳读效率。呈现了两种剂量(3 μ M(右列)和10 μ M(左列))的数据。处理是剥裸性的(没有转染试剂)。在测试条件下,脂质缀合提高了跳读效率。

[0449] 图38A至38D.图38A至38D示出了寡核苷酸在多种肌肉组织中的示例性分布:腓肠肌(图38A)、三头肌(图38B)、心脏(图38C)和膈(图38D)。

具体实施方式

[0450] 合成寡核苷酸提供在广泛多种应用中可用的分子工具。例如,寡核苷酸可用于治疗、诊断、研究和新纳米材料应用。天然核酸(例如,未经修饰DNA或RNA)的使用例如因其易受内切核酸酶和外切核酸酶影响而受限制。因此,已开发多种合成对应物来避免这些缺点。这些包括含有尤其致使这些分子较不易受降解影响以及改善寡核苷酸的其他性质的化学修饰(例如,碱基修饰、糖修饰、骨架修饰等)的合成寡核苷酸。化学修饰也可导致某些不期望的影响,例如提高的毒性等。从结构观点来看,对核苷酸间磷酸酯键联的修饰引入手性,并且寡核苷酸的某些性质可受形成寡核苷酸的骨架的磷原子的构型影响。例如,体外研究已显示反义核苷酸的性质(例如结合亲和力、与互补RNA的序列特异性结合、对核酸酶的稳定性)尤其受骨架的手性(例如,磷原子的构型)影响。

[0451] 本公开内容尤其涵盖以下认识:寡核苷酸结构元件(例如碱基序列、化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰及其样式)和/或立体化学(例如,骨架手性中心的立体化学(手性核苷酸间键联)和/或其样式))可对寡核苷酸的性质(例如,活性、毒性)具有显著影响,例如可通过蛋白质结合特性、稳定性、剪接改变能力等介导。在一些实施方案中,可通过优化化学修饰(糖、碱基和/或核苷酸键联的修饰)和/或立体化学(骨架手性中心样式)调节寡核苷酸特性。

[0452] 在一些实施方案中,本公开内容示出,包含具有受控的结构元件(例如,受控的化学修饰和/或受控的骨架立体化学样式)之寡核苷酸的寡核苷酸组合物提供了出人意料的性质,包括但不限于本文中所述的那些。在一些实施方案中,提供的包含具有化学修饰(例如,碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等)之寡核苷酸的组合物具有改善的特性,例如改善的剪接改变能力、更低的毒性或改善的蛋白质结合谱,和/或改善的递送等。特别地,在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改变转录物的剪接的组合物和方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于改善转录物之剪接的组合物和方法。在一些实施方案中,通过提供的组合物和方法改变的转录物剪接包括产生具有期望的和/或改善的生物学功能的产物,和/或通过例如修饰剪接产物以使得可抑制或移除不期望的生物学功能来敲减不期望的产物。

[0453] 在一些实施方案中,转录物是前mRNA。在一些实施方案中,剪接产物是成熟RNA。在一些实施方案中,剪接产物是mRNA。在一些实施方案中,改变包括跳读一个或更多个外显子。在一些实施方案中,改善了转录物的剪接,因为与不存在外显子跳读相比,外显子跳读

提高了具有改善的有益活性的mRNA和蛋白质的水平。在一些实施方案中,跳读了引起移码的外显子。在一些实施方案中,跳读了包含不期望突变的外显子。在一些实施方案中,跳读了包含提前终止密码子的外显子。不期望突变可以是造成蛋白质序列变化的突变;其也可以是沉默突变。在一些实施方案中,跳读了包含不期望SNP的外显子。

[0454] 在一些实施方案中,改善了转录物的剪接,因为与不存在外显子跳读相比,外显子跳读降低了具有不期望活性的mRNA和蛋白质的水平。在一些实施方案中,通过跳读一个或更多个外显子的外显子跳读导致提前终止密码子和/或移码突变,从而敲减靶标。

[0455] 阅读框校正通过跳读侧翼为缺失的一个或两个外显子,通过跳读包含无义突变的框内外显子,或通过跳读重复外显子实现。

[0456] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于通过改变剪接(例如,外显子跳读)降低某些不期望重复(例如CAG重复)的组合物和方法(参见,例如Evers等,Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide,PLoS One.2011;6(9):e24308.doi:10.1371/journal.pone.0024308;Mulders,等,Triplicon repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy,Proc Natl Acad Sci U S A.2009 Aug 18;106(33):13915-20;等)。示例性靶标包括但不限于HTT、ATXN3、DMPK、CNBP、AR、C9ORF72(家族性额颞痴呆和肌萎缩侧索硬化的靶标)以及下面列出的那些:

疾病	序列	位置	扩增来源 的亲本	重复数 (正常)	重复数 (突变前)	重复数 (疾病)	体细胞 不稳定性
具有编码TNR的疾病							
DRPLA	CAG	<i>ATN1</i> (外显子5)	P	6-35	35-48	49-88	是
HD	CAG	<i>HTT</i> (外显子1)	P	6-29	29-37	38-180	是
OPMD	GCN	<i>PABPN1</i> (外显子1)	P 和 M	10	12-17	>11	受试组织 (下丘脑) 中 未发现
SCA1	CAG	<i>ATXN1</i> (外显子8)	P	6-39	40	41-83	是
SCA2	CAG	<i>ATXN2</i> (外显子1)	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3 (马查多- 约瑟夫病)	CAG	<i>ATXN3</i> (外显子8)	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	<i>CACNA1A</i> (外显子17)	P	<18	19	20-33	未发现
[0457] SCA7	CAG	<i>ATXN7</i> (外显子3)	P	4-17	28-33	>36 to >460	是
SCA17	CAG	<i>TBP</i> (外显子3)	P > M	25-42	43-48	45-66	是
SMBA	CAG	<i>AR</i> (外显子1)	P	13-31	32-39	40	未发现
具有非编码TNR的疾病							
DM1	CTG	<i>DMPK</i> (3' UTR)	M	5-37	37-50	<50	是
DM2	CCTG	<i>CNBP</i> (内含子1)	不确定	<30	31-74	75- 11,000	是
FRAX-E	GCC	<i>AFF2</i> (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	<i>FXN</i> (内含子1)	隐性 e	5-30	31-100	70- 1,000	是
FXS	CGG	<i>FMR1</i> (5' UTR)	M	6-50	55-200	200- 4,000	是
HDL2	CTG	<i>JPH3</i> (外显子2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	<i>ATXN8OS</i> (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	<i>ATXN10</i> (内含子9)	M和P (M具有 较小变化)	10-29	29-400	400- 4,500	是
SCA12	CAG	<i>PPP2R2B</i> (5' UTR)	M和P (P更 不稳定)	7-28	28-66	66-78	未发现
AFF2, AF4/FMR2家族, 成员2; AR, 雄激素受体; ATN1, 萎缩蛋白1; ATXN, 共济失调蛋白; ATXN8OS, ATXN8相对链 (非蛋白质编码); CACNA1A, 钙通道, 电压依赖性, P/Q型, α 1A亚基; CNBP, CCHC-型锌指核酸结合蛋白; DM, 强直性肌营养不良; DMPK, 强直性肌营养不良蛋白激酶; DRPLA, 齿状红核-苍白球路易体萎缩; FMR1, 脆性X智力低下1; FRAX-E, 智力低下, X连锁, 与FRAXE相关; FRDA, 弗里德赖希共济失调; FXN, 共济蛋白; FXS, 脆性X综合征; FXTAS, 脆性X-相关震颤/共济失调综合征; HD, 亨廷顿病; HDL2, 亨廷顿病样2; HTT, 亨廷顿蛋白; JPH3, 亲联蛋白3; M, 母本; OPMD, 眼咽肌营养不良; P, 父本; PABPN1, 多(A)结合蛋白核1; PPP2R2B, 蛋白磷酸酶2, 调节亚基B; SCA, 脊髓小脑 性共济失调; SMBA, 脊髓肌延髓萎缩; TBP, TATA盒结合蛋白; TNR, 三核苷酸重复。							
[0459]	在一些实施方案中, 提供的组合物中的提供的寡核苷酸 (例如, 第一多种中的寡核						

苷酸) 包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸包含碱基修饰和糖修饰。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸包含碱基修饰和核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸包含糖修饰和核苷酸间修饰。在一些实施方案中, 提供的组合物包含碱基修饰、糖修饰和核苷酸间键联修饰。示例性化学修饰(例如碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰等) 是本领域中公知的, 包括但不限于本公开内容中描述的那些。在一些实施方案中, 经修饰碱基是经取代的A、T、C、G或U。在一些实施方案中, 糖修饰是2' - 修饰。在一些实施方案中, 2' - 修饰是2-F修饰。在一些实施方案中, 2' - 修饰是2' - OR¹。在一些实施方案中, 2' - 修饰是2' - OR¹, 其中R¹是任选地经取代的烷基。在一些实施方案中, 2' - 修饰是2' - OMe。在一些实施方案中, 2' - 修饰是2' - MOE。在一些实施方案中, 经修饰糖部分是桥接的双环或多环环。在一些实施方案中, 经修饰糖部分是具有5-20个环原子的桥接的双环或多环环, 其中一个或更多个环原子任选地且独立地是杂原子。示例性环结构是本领域中公知的, 例如在BNA、LNA等中发现的那些。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联二者。在一些实施方案中, 包含经修饰核苷酸间键联和天然磷酸酯键联二者的寡核苷酸及其组合物提供了改善的性质, 例如活性和毒性等。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。本公开内容尤其涵盖以下认识: 立构无规寡核苷酸制备物包含多种不同化学实体, 其彼此在例如寡核苷酸链内的单个骨架手性中心的立体化学结构中不同。不控制骨架手性中心的立体化学, 立构无规寡核苷酸制备物提供包含未确定水平的寡核苷酸立体异构体的未受控组合物。即使这些立体异构体可具有相同碱基序列, 但是至少由于其不同的骨架立体化学, 其是不同的化学实体, 并且如本文中所证明的, 其可具有不同的性质, 例如活性、毒性等。本公开内容尤其提供了新的组合物, 其是或包含目标寡核苷酸的特定立体异构体。在一些实施方案中, 特定立体异构体可例如通过其碱基序列、其长度、其骨架键联样式和其骨架手性中心样式来定义。如本领域中理解的, 在一些实施方案中, 碱基序列可涉及寡核苷酸中核苷残基的(例如, 糖和/或碱基组分的, 相对于标准天然核苷酸(例如, 腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶)) 身份和/或修饰状态, 和/或这样的残基的杂交特性(即, 与特定互补残基杂交的能力)。在一些实施方案中, 提供的组合物中的寡核苷酸包含例如在翼区区域的糖修饰, 例如2' - 修饰。在一些实施方案中, 提供的组合物中的寡核苷酸包含不具有糖修饰的中间区域, 例如核心区域。在一些实施方案中, 本公开内容提供了寡核苷酸组合物, 其包含预定水平的个体寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述寡核苷酸是化学上相同的, 例如其具有相同碱基序列、相同核苷修饰样式(糖和碱基部分的修饰, 如果有的话)、相同骨架手性中心样式和相同骨架磷修饰样式。本公开内容尤其示出, 特定寡核苷酸的各立体异构体可表现出彼此不同的稳定性和/或活性(例如, 功能和/或毒性特性)。在一些实施方案中, 通过寡核苷酸内特定手性结构的引入和/或定位实现的性质改善比得上或甚至优于通过使用特定骨架键联、残基修饰等(例如, 通过使用某些类型的经修饰磷酸酯[例如, 硫代磷酸酯、经取代硫代磷酸酯等]、糖修饰[例如, 2' - 修饰等]和/或碱基修饰[例如, 甲基化等]) 实现的那些。本公开内容尤其认识到, 在一些实施方案中, 寡核苷酸的性质(例如, 活性、毒性等) 可通过优化寡核苷酸的骨架手性中心样式来调节, 任选地与寡核苷酸的一个或更多个其他特征(例如, 键联样式、核苷修饰样式等) 的调整

和/或优化相组合。如通过本公开内容的多个实例示例的,提供的手性控制的寡核苷酸组合物可表现出改善的性质,例如较低毒性,改善的蛋白质结合谱,改善的递送等。

[0460] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸含有提高水平的一种或更多种同位素。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸例如被一种或更多种元素(例如,氢、碳、氮等)的一种或更多种同位素标记。在一些实施方案中,提供的组合物中的提供的寡核苷酸(例如,第一多种中的寡核苷酸)包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰,其中所述寡核苷酸含有富集水平的氘。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在一个或更多个位置被氘标记(用 ^{-2}H 替换 ^{-1}H)。在一些实施方案中,寡核苷酸的或与寡核苷酸缀合的任何部分(例如,靶向部分、脂质等)的一个或更多个 ^{-1}H 被 ^{-2}H 替换。此类寡核苷酸可用于本文中所述的任何组合物或方法中。

[0461] 在一些实施方案中,可以通过优化立体化学(骨架手性中心样式)和化学修饰(碱基、糖和/或核苷酸间键联的修饰)来调整寡核苷酸性质。本公开内容尤其示出,立体化学可进一步改善包含化学修饰的寡核苷酸的性质。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸包含核苷修饰、手性核苷酸间键联和天然磷酸酯键联。例如,WV-1092 (mG*SmGmCmAmC * SA * SA * SG * SG * SG * SC * SA * SC * RA * SG * SmAmCmUmU * SmC) 包含在其5' - 和3' - 翼区区域中的2' -OMe修饰、磷酸酯和硫代磷酸酯键联,以及在其核心区域中的硫代磷酸酯键联。

[0462] 在一些实施方案中,本公开内容提供了出人意料地极大改善了寡核苷酸的性质的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物提供了出人意料地低毒性。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物提供了出人意料地改善的蛋白质结合谱。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物提供了出人意料地增强的递送。在一些实施方案中,实现某些性质改善(例如更低的毒性、改善的蛋白质结合谱和/或增强的递送等),而没有牺牲其他性质(例如活性、特异性等)。在一些实施方案中,提供的组合物提供了更低的毒性、改善的蛋白质结合谱和/或增强的递送,以及改善的活性、稳定性和/或特异性(例如靶特异性、切割位点特异性等)。示例性的改善的活性(例如增强的切割速率、提高的靶特异性、切割位点特异性等)包括但不限于WO/2014/012081和WO/2015/107425中所述的那些。

[0463] 在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供提高的稳定性。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地提高的活性。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了提高的稳定性。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地低毒性。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地低免疫应答。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地低补体活化。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地低的通过旁路途径的补体活化。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地改善的蛋白质结合谱。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地提高的与某些蛋白质的结合。在一些实施方案中,骨架手性中心样式提供了出人意料地增强的递送。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是 $(\text{Sp})_m(\text{Rp})_n$ 、 $(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 、 $(\text{Np})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 或 $(\text{Sp})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是 $(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 、 $(\text{Np})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 或 $(\text{Sp})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$,其中 $m > 2$ 。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是 $(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 、 $(\text{Np})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$ 或 $(\text{Sp})_t(\text{Rp})_n(\text{Sp})_m$,其中 n 为1, $t > 1$, 并且 $m > 2$ 。在一些实施方案中, $m > 3$ 。在一些实施方案中, $m > 4$ 。在一些实施方案中,

骨架手性中心样式包含一个或更多个非手性天然磷酸酯键联。

[0464] 在一些实施方案中,本公开内容认识到,化学修饰(例如核苷和核苷酸间键联的修饰)可提供增强的性质。在一些实施方案中,本公开内容示出化学修饰和立体化学的组合可以提供人意料的极大改善的性质(例如,生物活性、选择性等)。在一些实施方案中,化学组合(例如糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)与立体化学样式(例如(Rp) n (Sp) m、(Np) t (Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m)组合,以提供具有出人意料地增强的性质的寡核苷酸及其组合物。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的,并且包含以下的组合:一个或更多个糖部分的2' -修饰、一个或更多个天然磷酸酯键联、一个或更多个硫代磷酸酯键联和(Rp) n (Sp) m、(Np) t (Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m的立体化学样式,其中 $m > 2$ 。在一些实施方案中, n 是1, $t > 1$,并且 $m > 2$ 。在一些实施方案中, $m > 3$ 。在一些实施方案中, $m > 4$ 。

[0465] 在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Rp) n (Sp) m、(Sp) t (Rp) n、(Np) t (Rp) n (Sp) m、(Sp) t (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Rp) n (Sp) m、(Sp) t (Rp) n、(Np) t (Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m,并且寡核苷酸包含一个或更多个如本文中所述的2' -修饰。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Rp) n (Sp) m、(Sp) t (Rp) n、(Np) t (Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m,并且寡核苷酸包含一个或更多个如本文中所述的2' -F修饰。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Rp) n (Sp) m、(Sp) t (Rp) n、(Np) t (Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m,并且寡核苷酸包含一个或更多个如本文中所述的2' -OR修饰。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Sp) t (Rp) n。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Np) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Sp) t (Sp) m,其任选地在具有(Sp) t的部分与具有(Sp) m的部分之间具有 n 个非手性磷酸二酯核苷酸间键联和/或立构无规(非手性控制的)手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,之间具有 n 个非手性磷酸二酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,之间具有 n 个立构无规手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,骨架手性中心样式包含或者是(Sp) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中, t 和 m 中的每一个独立地大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于1。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于2。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于2。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于3。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于4。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于5。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于6。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于7。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于8。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于9。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于10。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于11。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于12。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于13。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于14。在一些实施方案中, t 和 m 各自独立地大于15。在一些实施方案中, t 大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中, t 大于1。在一些实施方案中, t 大于2。在一些实施方案中, t 大于2。在一些实施方案中, t 大于3。在一些实施方案中, t 大于4。在一些实施方案中, t 大于5。在一些实施方案中, t 大于6。在一些实施方案中, t 大于7。在一些实施方案中, t 大于8。在一些实施方案中, t 大于9。在一些实施方案中, t 大于10。在一些实施方案中, t 大于11。在一些实施方案中, t 大于12。在一些实施方案中, t 大于13。在一些实施方案中, t 大于14。在一些实施

方案中,t大于15。在一些实施方案中,t是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中,t是1。在一些实施方案中,t是2。在一些实施方案中,t是3。在一些实施方案中,t是4。在一些实施方案中,t是5。在一些实施方案中,t是6。在一些实施方案中,t是7。在一些实施方案中,t是8。在一些实施方案中,t是9。在一些实施方案中,t是10。在一些实施方案中,t是11。在一些实施方案中,t是12。在一些实施方案中,t是13。在一些实施方案中,t是14。在一些实施方案中,t是15。在一些实施方案中,m大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中,m大于1。在一些实施方案中,m大于2。在一些实施方案中,m大于2。在一些实施方案中,m大于3。在一些实施方案中,m大于4。在一些实施方案中,m大于5。在一些实施方案中,m大于6。在一些实施方案中,m大于7。在一些实施方案中,m大于8。在一些实施方案中,m大于9。在一些实施方案中,m大于10。在一些实施方案中,m大于11。在一些实施方案中,m大于12。在一些实施方案中,m大于13。在一些实施方案中,m大于14。在一些实施方案中,m大于15。在一些实施方案中,m是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中,m是1。在一些实施方案中,m是2。在一些实施方案中,m是2。在一些实施方案中,m是3。在一些实施方案中,m是4。在一些实施方案中,m是5。在一些实施方案中,m是6。在一些实施方案中,m是7。在一些实施方案中,m是8。在一些实施方案中,m是9。在一些实施方案中,m是10。在一些实施方案中,m是11。在一些实施方案中,m是12。在一些实施方案中,m是13。在一些实施方案中,m是14。在一些实施方案中,m是15。在一些实施方案中,t=m。在一些实施方案中,n大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些实施方案中,实施方案中,n大于1。在一些实施方案中,n大于2。在一些实施方案中,n大于2。在一些实施方案中,n大于3。在一些实施方案中,n大于4。在一些实施方案中,n大于5。在一些实施方案中,n大于6。在一些实施方案中,n大于7。在一些实施方案中,n大于8。在一些实施方案中,n大于9。在一些实施方案中,n大于10。在一些实施方案中,n大于11。在一些实施方案中,n大于12。在一些实施方案中,n大于13。在一些实施方案中,n大于14。在一些实施方案中,n大于15。在一些实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20.n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是5。在一些实施方案中,n是6。在一些实施方案中,n是7。在一些实施方案中,n是8。在一些实施方案中,n是9。在一些实施方案中,n是10。在一些实施方案中,n是11。在一些实施方案中,n是12。在一些实施方案中,n是13。在一些实施方案中,n是14。在一些实施方案中,n是15。

[illegible]

SSSSSS0S00S00S0SSSS、SS0S0SS00、SSS0S0SS00S、SSSS0S0SS00S、SSSSS0S0SS00SS、SSSSSS0S0SS00SSS、0SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00S、00SSSSSS0S0SS00SS、00SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00SSSS、00SSSSSS0S0SS00SSSSS、和/或00SSSSSS0S0SS00SSSSSS,其中0是非手性核苷酸间键联,并且S是 S_p 手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,非手性中心是磷酸二酯键联。在一些实施方案中, S_p 构型的手性中心是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,共同的骨架手性中心样式选自SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS、SSSSSSS、S0S、SS0SS、SSS0SSS、SSSS0SSSS、SSSSS0SSSSS、SSSSSS0SSSSSS、SSSSSSS0SSSSSSS、SSSSSSSS0SSSSSSSS、S0S0S0S0S、SS0S0S0S0SS、SSS0S0S0S0SSS、SSSS0S0S0S0SSSS、SSSSS0S0S0S0SSSSS、SSSSSS0S0S0S0SSSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00SS、SSS0S0SS00SSS、SSSS0S0SS00SSSS、SSSSS0S0SS00SSSSS、SSSSSS0S0SS00SSSSSS、S0S00S00S、SS0S00S00SS、SSS0S00S00SSS、SSSS0S00S00SSS、SSSSS0S00S00SSSS、SSSSSS0S00S00SSSSS、SSSSSSS0S00S00SSSSSS、S0S0SS00S、SS0S0SS00S0、SSS0S0SS00S0S、SSSS0S0SS00S0SS、SSSSS0S0SS00S0SSS、SSSSSS0S0SS00S0SSSS、S0S00S00S0、SS0S00S00S0S、SSS0S00S00S0S、SSSS0S00S00S0SS、SSSSS0S00S00S0SSS、SSSSSS0S00S00S0SSSS、SS0S0SS00、SSS0S0SS00S、SSSS0S0SS00S、SSSSS0S0SS00SS、SSSSSS0S0SS00SSS、0SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00S、00SSSSSS0S0SS00SS、00SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00SSSS、00SSSSSS0S0SS00SSSSS、和00SSSSSS0S0SS00SSSSSS,其中0是非手性核苷酸间键联,并且S是 S_p 手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,非手性中心是磷酸二酯键联。在一些实施方案中, S_p 构型的手性中心是硫代磷酸酯键联。

[0467] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5'-端区域(例如5'-翼区)包含S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,每个S代表 S_p 硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5'-端区域(例如5'-翼区)包含S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个(5'-端)核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式,其中第一个S代表第一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中第一个S代表第一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中第一个S代表第一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表第一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表第一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个S表示 S_p 硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,在5'-端区域中包含 S_p 核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元独立地含有-F。在一些实施方案中,在5'-端区域中包含 S_p 核苷酸间键联的每个核苷酸单元独立地含有-F。在一些实施方案中,在5'-端区域中包含 S_p 核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元独立地包含糖修饰。在一些实施方案中,在5'-端区域中包含 S_p 核苷酸间键联的每个核苷酸单元独立地包含糖修饰。在一些实施方案中,每个2'-修饰是相同的。在一些实施方案中,糖修饰是2'-修饰。在一些实施方案中,2'-修饰

是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的3'-端区域(例如3'-翼区)包含S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSS立体化学样式。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSS立体化学样式。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式。在一些实施方案中,每个S代表Sp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的3'-端区域(例如3'-翼区)包含S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSS或SSSSSSS立体化学样式,其中最后的S代表提供的寡核苷酸的最后的(3'-端)核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSS立体化学样式,其中最后的S代表最后的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中最后的S代表最后的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中最后的S代表最后的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中最后的S代表最后的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中最后的S代表最后的核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个S表示Sp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,在3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元独立地含有-F。在一些实施方案中,在3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元独立地含有-F。在一些实施方案中,在3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元独立地包含糖修饰。在一些实施方案中,在3'-末端区中包含SP核苷酸间键的每个核苷酸单元独立地包含糖修饰。在一些实施方案中,每个2'-修饰是相同的。在一些实施方案中,糖修饰是2'-修饰。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含如本文中所述的5'-端区域(例如5'-翼区)和3'-端区域(例如3'-翼区)。在一些实施方案中,5'-端区域包含SS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-

端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的每个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元含有-F。在一些实施方案中,5'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中第一个S代表提供的寡核苷酸的第一个核苷酸间键联,3'-端区域包含SSSSSSS立体化学样式,其中在5'-端区域或3'-端区域中包含Sp核苷酸间键联的一个或更多个核苷酸单元包含2'-F糖修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸还包含在5'-端区域与3'-端区域之间的中间区域(例如,核心区域),其包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸还包含在5'-端区域与3'-端区域之间的中间区域(例如,核心区域),其包含一个或更多个天然磷

酸酯键联和一个或多个核苷酸间键联。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个糖部分,其中每个糖部分独立地包含2'-OR¹修饰。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个不包含2'-F修饰的糖部分。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个Sp核苷酸间键联和一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个Rp核苷酸间键联和一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,中间区域包含一个或多个Rp核苷酸间键联和一个或多个Sp核苷酸间键联。

[illegible]

[illegible]

核苷酸单元的最后的核苷酸单元是寡核苷酸的最后的核苷酸单元。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在3'-端区域中包含八个或更多个含有-F的连续的核苷酸单元,其中连续的核苷酸单元的最后的核苷酸单元是寡核苷酸的最后的核苷酸单元。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在3'-端区域中包含九个或更多个含有-F的连续的核苷酸单元,其中连续的核苷酸单元的最后的核苷酸单元是寡核苷酸的最后的核苷酸单元。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在3'-端区域中包含十个或更多个含有-F的连续的核苷酸单元,其中连续的核苷酸单元的最后的核苷酸单元是寡核苷酸的最后的核苷酸单元。在一些实施方案中,含有-F的核苷酸单元包含含有-F的糖部分。在一些实施方案中,每个含有-F的核苷酸单元包含含有-F的糖部分。在一些实施方案中,含有-F的核苷酸单元包含2'-F修饰的糖部分。在一些实施方案中,每个含有-F的核苷酸单元包含2'-F修饰的糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含如本文中所述的5'-端区域和3'-端区域二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个手性经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

[0469] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸可以与转录物结合,并改变转录物的剪接样式。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸提供了外显子的外显子跳读,其效率大于在一个或更多个合适条件下相当的寡核苷酸,例如,如图35、36、37、38等中所述。在一些实施方案中,跳读效率比一个或更多个合适条件下相当的寡核苷酸(例如,如图35、36、37、38等中所述)高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%,或为其2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50或更多倍。

[0470] 在一些实施方案中,本公开内容示出2'-F修饰尤其可改善外显子跳读效率。在一些实施方案中,本公开内容示出5'-端和3'-端的Sp核苷酸间键联尤其可改善寡核苷酸稳定性。在一些实施方案中,本公开内容示出天然磷酸酯键联和/或Rp核苷酸间键联尤其可改善从系统中移除寡核苷酸。如本领域普通技术人员所理解的,根据本公开内容,可利用本领域已知的多种测定来评估这些性质。

[illegible]

SSSSSS0S00S00S0SSSS、SS0S0SS00、SSS0S0SS00S、SSSS0S0SS00S、SSSSS0S0SS00SS、SSSSSS0S0SS00SSS、0SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00S、00SSSSSS0S0SS00SS、00SSSSSS0S0SS00SSS、00SSSSSS0S0SS00SSSS、00SSSSSS0S0SS00SSSSS、和/或00SSSSSS0S0SS00SSSSSS,其中0是非手性核苷酸间键联,并且S是Sp核苷酸间键联。在一些实施方案中,多种寡核苷酸共有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU碱基序列或者UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的15个连续的碱基或者由其组成的共同的碱基序列,长度为40个碱基或更少,具有包含SSSSS的共同的骨架手性中心样式,其中S为Sp构型的硫代磷酸酯键联,并且还包含以下一种或更多种:Rp构型的硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些实施方案中,多种寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU碱基序列或者UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的15个连续的碱基或者由其组成的寡核苷酸的共同的碱基序列,长度为40个碱基或更少,具有包含SSSSS序列的共同的骨架手性中心样式,其中S为Sp构型的硫代磷酸酯键联,并且还包含以下一种或更多种:Rp构型的硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些实施方案中,多种寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU碱基序列或者UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的15个连续的碱基或者由其组成的寡核苷酸的共同的碱基序列,长度为40个碱基或更少,具有包含4个Sp构型的硫代磷酸酯的共同的骨架手性中心样式,其中所述4个Sp构型的硫代磷酸酯可以是连续的或不连续的,并且还包含以下一种或更多种:Rp构型的硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。在一些实施方案中,多种寡核苷酸具有包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU碱基序列或者UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的15个连续的碱基或者由其组成的寡核苷酸的共同的碱基序列,长度为40个碱基或更少,具有包含5个Sp构型的硫代磷酸酯的共同的骨架手性中心样式,其中所述5个Sp构型的硫代磷酸酯可以是连续的或不连续的,并且还包含以下2种或更多种:Rp构型的硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯。

[0472] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含3个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含4个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含6个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含7个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含8个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含9个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含10个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含11个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含12个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含13个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含14个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含16个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含17个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含18个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含19个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含21个或更多个经修饰糖

部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含22个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含23个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含24个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分包含2'-修饰。在一些实施方案中,经修饰糖部分包含2'-修饰。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OMe。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,2'-修饰是LNA糖修饰。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-修饰。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中至少一个是2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-OR¹。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR¹。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR¹。

[0473] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的10%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的15%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的20%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的45%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的50%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的55%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的60%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的65%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的70%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的75%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的80%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的85%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的90%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的95%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的每个糖部分被修饰。在一些实施方案中,经修饰糖部分包含2'-修饰。在一些实施方案中,经修饰糖部分包含2'-修饰。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OMe。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,2'-修饰是LNA糖修饰。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-修饰。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中至少一个是2'-F。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-OR¹。在一些实施方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR¹。在一些实施

方案中,每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基,并且其中至少一个是2'-F,并且至少一个是2'-OR¹。

[0474] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含三个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含四个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含五个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含六个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含七个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含八个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含九个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含十个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含11个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含12个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含13个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含14个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含16个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含17个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含18个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含19个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含21个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含22个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含23个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含24个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含35个或更多个2'-F。

[0475] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含三个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含四个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含五个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含六个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含七个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含八个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含九个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含十个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含11个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含12个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含13个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含14个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含16个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含17个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含18个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含19个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含21个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含22个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含23个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含24个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含35个2'-F。

[0476] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸

酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。

[0479] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含交替的2'-F修饰的糖部分和2'-OR¹修饰的糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含交替的2'-F修饰的糖部分和2'-OMe修饰的糖部分,例如[(2'-F)(2'-OMe)]_x、[(2'-OMe)(2'-F)]_x等,其中x是1-50。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含至少两对交替的2'-F修饰和2'-OMe修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联,例如[(PO)(PS)]_x、[(PS)(PO)]_x等,其中x是1-50。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含至少两对交替的磷酸二酯和硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0480] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0481] 提供的寡核苷酸可包含多种数量的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含7个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含8个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含9个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含10个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个天然磷酸酯键联。

[0482] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的10%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的15%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的20%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区的45%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区的

经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的45%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的50%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的55%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的60%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的65%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的70%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的75%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的80%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的85%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的90%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的95%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的每个核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[0485] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0486] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0487] 第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分,或者包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0488] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含3个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含4个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含6个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含7个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含8个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含9个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含10个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个经修饰糖部分。

[0489] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的10%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的15%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的20%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的45%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的50%或更多的糖部分被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核

提供的寡核苷酸包含22个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含23个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含24个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个连续的2'-F。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含35个连续的2'-F。

[0494] 在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之后是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之前是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-修饰的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,包含2'-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。

[0495] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0496] 提供的寡核苷酸可包含多种数量的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含7个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含8个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含9个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含10个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个天然磷酸酯键联。

[0497] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的10%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的15%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的20%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的45%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的50%或更多的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案

供的寡核苷酸包含不超过约20个未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约15个未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约10个未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约5个未经修饰糖部分。

[0502] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约95%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约90%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约85%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约80%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约70%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约60%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约50%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约40%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约30%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约20%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约10%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不超过约5%的未经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸的每个糖部分独立地被修饰。

[0503] 在一些实施方案中,提供的组合物改变转录物剪接,从而抑制不期望的靶和/或生物学功能。在一些实施方案中,在这种情况下,提供的组合物还可在杂交后诱导转录物的切割。

[0504] 在一些实施方案中,提供的组合物改变转录物剪接,从而增强期望的靶和/或生物学功能。在一些实施方案中,通过引入化学修饰、立体化学和/或其组合,提供的组合物有效地抑制或防止在接触后切割靶转录物。

[0505] 在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含两个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含三个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含四个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含五个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含十个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含约15或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含约20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含约25或更多个经修饰糖部分。

[0506] 在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约5%的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约10%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约20%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约30%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约40%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约50%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约60%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约70%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约80%或更多的糖部分是经修饰糖部分。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约85%或更多的

实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约80%的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约85%的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约90%的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸中约95%的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[0512] 在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约9个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约8个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约7个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约6个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约4个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约3个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约2个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约95%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约90%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约85%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约80%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约70%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约60%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约50%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约40%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约30%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10%的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5%的天然磷酸酯键联。

[0513] 在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸不包含DNA核苷酸。DNA核苷酸是其中糖部分是未经修饰的DNA糖部分,并且核苷酸间键联是天然磷酸酯键联的核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过2个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过3个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过4个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过5个DNA核苷酸。在一些实施方案中,

第一多种寡核苷酸包含不超过6个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过7个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过8个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过9个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过10个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过11个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过12个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过13个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过14个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过15个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过20个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过25个DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸包含不超过30个DNA核苷酸。

[0514] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过2个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过3个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过4个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过5个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过6个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过7个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过8个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过9个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过10个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过11个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过12个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过13个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过14个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过15个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过20个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过25个连续的DNA核苷酸。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含不超过30个连续的DNA核苷酸。

[0515] 在一些实施方案中,与参照条件相比,提供的手性控制的寡核苷酸组合物是出人意料地有效的。在一些实施方案中,期望的生物学效应(例如,通过提高的期望的mRNA、蛋白质等的水平,降低的不期望的mRNA、蛋白质等的水平测量)可增强超过5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些实施方案中,通过与参照条件相比期望mRNA水平的提高来测量变化。在一些实施方案中,通过与参照条件相比不期望mRNA水平的降低来测量变化。在一些实施方案中,参照条件是不存在寡核苷酸治疗。在一些实施方案中,参照条件是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立构无规组合物。

[0516] 在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过2倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过3倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过4倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过5倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过6倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过7倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过8倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过9倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过10倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过11倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过12倍。在一些实施方案中,期望的生物

学效应增强超过13倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过14倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过15倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过20倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过25倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过30倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过35倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过40倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过45倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过50倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过60倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过70倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过80倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过90倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过100倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过200倍。在一些实施方案中,期望的生物学效应增强超过500倍。

[0517] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个翼区区域和一个核心区域。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-翼区-核心-翼区-3'结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-翼区-核心-翼区-3'间隔聚体结构。在一些实施方案中,两个翼区区域相同。在一些实施方案中,两个翼区区域不同。在一些实施方案中,两个翼区区域在化学修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在2'-修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在核苷酸间键联修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架手性中心样式中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架键联样式中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架键联样式类型中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架磷修饰样式中是相同的。

[0518] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个翼区和一个核心区域。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-翼区-核心-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-翼区-核心-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-核心-翼区-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-核心-翼区-3'半聚体结构。

[0519] 翼区区域可与核心区域有差异,即其中翼区区域包含与核心区域不同的结构特征。例如,在一些实施方案中,翼区区域与核心区域的不同之处在于其具有不同的糖修饰、碱基修饰、核苷酸间键联、核苷酸间键联立体化学等。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域不同之处在于其具有糖的不同2'-修饰。

[0520] 在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。

[0521] 在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为

是核心区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。

[0522] 在一些实施方案中,翼区区域包含2个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含3个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含4个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含5个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含6个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含7个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含8个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含9个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含10个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含11个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含12个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含13个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含14个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含15个或更多个核苷。

[0523] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个翼区和一个核心区域。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-翼区-核心-翼区-3'结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-翼区-核心-翼区-3'间隔聚体结构。在一些实施方案中,两个翼区区域相同。在一些实施方案中,两个翼区区域不同。在一些实施方案中,两个翼区区域区域在化学修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在2'-修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在核苷酸间键联修饰中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架手性中心样式中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架键联样式中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架键联样式类型中相同。在一些实施方案中,两个翼区区域在骨架磷修饰样式中是相同的。

[0524] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个翼区和一个核心区域。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-翼区-核心-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-翼区-核心-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5'-核心-翼区-3'半聚体结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有5'-核心-翼区-3'半聚体结构。

[0525] 翼区区域可与核心区域有差异,即其中翼区区域包含与核心区域不同的结构特征。例如,在一些实施方案中,翼区区域与核心区域的不同之处在于其具有不同的糖修饰、碱基修饰、核苷酸间键联、核苷酸间键联立体化学等。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域不同之处在于其具有糖的不同的2'-修饰。

[0526] 在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。

[0527] 在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区

区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是翼区区域的一部分。在一些实施方案中,翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,5'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。在一些实施方案中,3'-翼区区域与核心区域之间的核苷酸间键联被认为是核心区域的一部分。

[0528] 在一些实施方案中,翼区区域包含2个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含3个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含4个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含5个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含6个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含7个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含8个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含9个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含10个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含11个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含12个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含13个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含14个或更多个核苷。在一些实施方案中,翼区区域包含15个或更多个核苷。

[0529] 在一些实施方案中,翼区区域包含2个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含3个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含4个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含5个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含6个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含7个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含8个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含9个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含10个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含11个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含12个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含13个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含14个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含15个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0530] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,所述寡核苷酸:

[0531] 1) 具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列;并且

[0532] 2) 包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联。

[0533] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0534] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸:

[0535] 1) 碱基序列;

[0536] 2) 骨架键联样式;

[0537] 3) 骨架手性中心样式;以及

[0538] 4) 骨架磷修饰样式,

[0539] 所述组合物是手性控制的,即其中与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消

旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,

[0540] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[0541] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0542] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0543] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选的一个或更多个天然磷酸酯键联,并且所述核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;或者

[0544] 每个翼区独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0545] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0546] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0547] 每个翼区独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选的一个或更多个天然磷酸酯键联,并且所述核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0548] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0549] 所述第一多种寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0550] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0551] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0552] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0553] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选的一个或更多个天然磷酸酯键联,并且所述核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;并且

[0554] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0555] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0556] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[0557] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联,并且所述核心区域独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联;并且

[0558] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[0559] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

- [0560] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0561] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选的一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0562] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0563] 在一些实施方案中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含含有核心区域和一个或更多个翼区区域的第一多种寡核苷酸，其中：
- [0564] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0565] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0566] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0567] 在一些实施方案中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含含有核心区域和两个翼区区域的第一多种寡核苷酸，其中：
- [0568] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0569] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；并且
- [0570] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0571] 在一些实施方案中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含含有核心区域和两个翼区区域的第一多种寡核苷酸，其中：
- [0572] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0573] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；
- [0574] 所述核心区域的5'-端的翼区区域在翼区中包含至少一个经修饰核苷酸间键联，之后是天然磷酸酯键联；并且
- [0575] 所述核心区域的3'-端的翼区区域在翼区中包含至少一个经修饰核苷酸间键联，之前是天然磷酸酯键联；
- [0576] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [0577] 在一些实施方案中，本公开内容提供了寡核苷酸组合物，其包含含有翼区区域和核心区域的第一多种寡核苷酸，其中：
- [0578] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列；
- [0579] 所述翼区区域具有两个或更多个碱基的长度，并且包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联；
- [0580] 所述翼区位于所述核心区域的5'-端，并且包含在其3'-端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联，或者所述翼区位于所述核心区域的3'-端，并且包含在其5'-端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联；并且
- [0581] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度，并且独立地包含一个或更多

个经修饰核苷酸间键联。

[0582] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含含有核心区域和两个翼区区域的第一多种寡核苷酸,其中:

[0583] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0584] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联;

[0585] 所述核心区域的5'-端的翼区区域包含在其3'-端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联;

[0586] 所述核心区域的3'-端的翼区区域包含在其5'-端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联;并且

[0587] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0588] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0589] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0590] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有-F的核苷酸单元。

[0591] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0592] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0593] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有-F的连续的核苷酸单元。

[0594] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0595] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0596] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元。

[0597] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0598] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0599] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[0600] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0601] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0602] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联,以及2、3、4、5、6、7、8、

9、10或更多个天然磷酸酯键联。

[0603] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0604] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0605] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个手性控制的经修饰核苷酸间键联。

[0606] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0607] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0608] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个手性控制的经修饰核苷酸间键联,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个天然磷酸酯键联。

[0609] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0610] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0611] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联;以及任选的3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元。

[0612] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0613] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0614] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联;以及3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元。

[0615] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0616] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0617] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的第二个核苷酸单元是所述寡核苷酸的第二个核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联;以及3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的最后核苷酸单元是所述寡核苷酸的最后核苷酸单元。

[0618] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其中:

[0619] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0620] 所述第一多种中的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联。

[0621] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0622] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0623] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联;以及3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元。

[0624] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0625] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0626] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的第二个核苷酸单元是所述寡核苷酸的第二个核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联;以及3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的最后核苷酸单元是所述寡核苷酸的最后核苷酸单元。

[0627] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0628] 第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0629] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:5'-端区域,所述5'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的第二个核苷酸单元是所述寡核苷酸的第二个核苷酸单元,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰核苷酸间键联,2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联;3'-端区域,所述3'-端区域包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰的糖部分的连续的核苷酸单元,其中所述连续的核苷酸单元的最后核苷酸单元是所述寡核苷酸的最后核苷酸单元,以及2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-OR¹修饰的糖部分,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆脂族。

[0630] 在一些实施方案中,5'-端区域包含2个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含3个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含4个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含5个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域

包含6个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含7个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含8个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含9个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,5'-端区域包含10个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-末端区包含2个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含3个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含4个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含5个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含6个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含7个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含8个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含9个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。在一些实施方案中,3'-端区域包含10个或更多个含有2'-F的连续的核苷酸单元。

[0631] 在一些实施方案中,每个连续的核苷酸单元独立地之前是/之后是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个连续的核苷酸单元独立地之前是/之后是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个连续的核苷酸单元独立地之前是/之后是手性控制的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个连续的核苷酸单元独立地之前是/之后是手性控制的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[0632] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0633] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0634] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的5'-端区域,包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的3'-端区域,以及在5'-端区域与3'-端区域之间的包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0635] 在一些实施方案中,5'-端区域包含2个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含3个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含4个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含5个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含6个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含7个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含8个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含9个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端区域包含10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含2个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含3个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含4个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含5个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含6个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含7个或

更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含8个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含9个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端区域包含10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联。

[0636] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0637] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0638] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:包含4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的5'-端区域,包含4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的3'-端区域,以及在5'-端区域与3'-端区域之间的包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0639] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0640] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0641] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:包含5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的5'-端区域,包含5、6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的3'-端区域,以及在5'-端区域与3'-端区域之间的包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0642] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0643] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[0644] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:包含6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的5'-端区域,包含6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的3'-端区域,以及在5'-端区域与3'-端区域之间的包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0645] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其中:

[0646] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

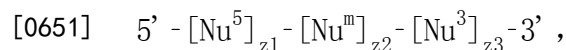
[0647] 所述第一多种中的寡核苷酸包含:包含6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的5'-端区域,包含6、7、8、9、10个或更多个连续的Sp修饰的核苷酸间键联的3'-端区域,以及在5'-端区域与3'-端区域之间的包含3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联的中间区域。

[0648] 在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[0649] 如在本公开内容中证明了,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。在一些实施方案中,期望的剪接产物提高10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%,或者2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、

29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000倍或更多。在一些实施方案中,在参照条件下不存在期望的剪接参照(例如,不能通过定量PCR可靠地检测到)。在一些实施方案中,如本公开内容所示例的,提供的组合物中的多种寡核苷酸(例如第一多种寡核苷酸)的水平是预先确定的。

[0650] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其各自具有以下结构:



[0652] 其中:

[0653] 每个 Nu^5 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

[0654] 每个 Nu^3 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

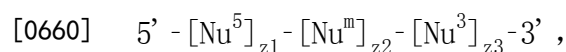
[0655] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;

[0656] 每个 Nu^F 独立地是含有-F的核苷酸单元;

[0657] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;并且

[0658] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元。

[0659] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其各自具有以下结构:



[0661] 其中:

[0662] 每个 Nu^5 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

[0663] 每个 Nu^3 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

[0664] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;

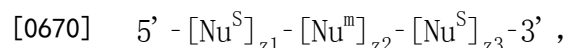
[0665] 每个 Nu^F 独立地是含有-F的核苷酸单元;

[0666] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;

[0667] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元;并且

[0668] 所述第一多种寡核苷酸在结构上是相同的。

[0669] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,所述寡核苷酸各自具有以下结构:



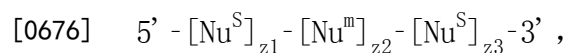
[0671] 其中:

[0672] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;

[0673] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;并且

[0674] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元。

[0675] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其各自具有以下结构:



[0677] 其中:

[0678] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;

[0679] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;

[0680] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元;并且

[0681] 所述第一多种寡核苷酸在结构上是相同的。

[0682] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其各自具有以下结构:

[0683] $5' - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z1} - [\text{Nu}^{\text{m}}]_{z2} - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z3} - 3'$,

[0684] 其中:

[0685] 每个 Nu^{F} 独立地是含有-F的核苷酸单元;

[0686] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;并且

[0687] 每个 Nu^{m} 独立地是核苷酸单元。

[0688] 在一些实施方案中,提供了寡核苷酸组合物,其包含第一多种寡核苷酸,其各自具有以下结构:

[0689] $5' - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z1} - [\text{Nu}^{\text{m}}]_{z2} - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z3} - 3'$,

[0690] 其中:

[0691] 每个 Nu^{F} 独立地是含有-F的核苷酸单元;

[0692] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0-100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;

[0693] 每个 Nu^{m} 独立地是核苷酸单元;并且

[0694] 所述第一多种寡核苷酸在结构上是相同的。

[0695] 在一些实施方案中, A^{c} 是 $5' - [\text{Nu}^5]_{z1} - [\text{Nu}^{\text{m}}]_{z2} - [\text{Nu}^3]_{z3} - 3'$ 。在一些实施方案中, A^{c} 是 $5' - [\text{Nu}^{\text{S}}]_{z1} - [\text{Nu}^{\text{m}}]_{z2} - [\text{Nu}^{\text{S}}]_{z3} - 3'$ 。在一些实施方案中, A^{c} 是 $5' - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z1} - [\text{Nu}^{\text{m}}]_{z2} - [\text{Nu}^{\text{F}}]_{z3} - 3'$ 。

[0696] 在一些实施方案中,至少一个 Nu^5 是 Nu^{S} 。在一些实施方案中,至少一个 Nu^3 是 Nu^{S} 。在一些实施方案中,至少一个 Nu^5 是 Nu^{S} ,并且至少一个 Nu^3 是 Nu^{S} 。在一些实施方案中, Nu^5 和 Nu^3 各自独立地是 Nu^{S} 。在一些实施方案中,至少一个 Nu^5 是 Nu^{F} 。在一些实施方案中,至少一个 Nu^3 是 Nu^{F} 。在一些实施方案中,至少一个 Nu^5 是 Nu^{F} ,并且至少一个 Nu^3 是 Nu^{S} 。在一些实施方案中, Nu^5 和 Nu^3 各自独立地是 Nu^{F} 。

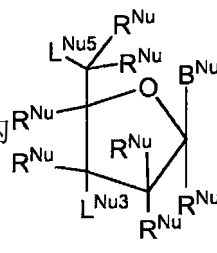
[0697] 在一些实施方案中, Nu^{S} 包含具有式I结构的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含具有式I-a结构的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且是 Sp 。在一些实施方案中,每个经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且是 Sp 。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且是 Rp 。在一些实施方案中,每个经修饰核苷酸间键联是手性控制的并且是 Rp 。在一些实施方案中,每个 Nu^{S} 包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个 Nu^{S} 包含手性控制的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个 Nu^{S} 包含手性控制的 Sp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个 Nu^{S} 包含手性控制的 Rp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{S} 含有-F。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含含有-F的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'-F糖部分。在一些实施方案中,每个 Nu^{S} 包含2'-F糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含经修饰糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'- R^1 修饰的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'- OR^1 修饰的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'- OR^1 修饰的糖部分,其中 R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'-MOE修饰的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含2'-OMe修饰的糖部分。

[0698] 在一些实施方案中, Nu^{F} 包含含有 -F 的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含 2' -F 糖部分。在一些实施方案中, 每个 Nu^{F} 包含 2' -F 糖部分。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含式 I 的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{S} 包含具有式 I-a 结构的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含手性控制的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含手性控制的 Sp 修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含手性控制的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 包含手性控制的 Sp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{F} 是 2' -F 硫代磷酸酯单元。在一些实施方案中, Nu^{F} 是手性控制的 2' -F 硫代磷酸酯单元。在一些实施方案中, Nu^{F} 是手性控制的 Sp 2' -F 硫代磷酸酯单元。在一些实施方案中, 每个 Nu^{F} 是手性控制的 Sp 2' -F 硫代磷酸酯单元。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联具有式 I 的结构。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联具有式 I-a 的结构。

[0699] 在一些实施方案中, Nu^{u} 包含经修饰糖部分。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含 2' -经修饰糖部分。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含 2' - OR^1 修饰的糖部分。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含 2' -F 修饰的糖部分。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' - OR^1 修饰的糖部分。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' - OR^1 修饰的糖部, 其中 R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' -F 修饰的糖部分。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' - OR^1 修饰的糖部分, 并且至少一个 Nu^{u} 包含 2' -F 修饰的糖部分。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' - OR^1 修饰的糖部分, 并且至少一个 Nu^{u} 包含 2' -F 修饰的糖部分, 其中 R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含 2' -OMe 修饰的糖部分, 并且至少一个 Nu^{u} 包含 2' -F 修饰的糖部分。

[0700] 在一些实施方案中, Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的 Sp 修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的 Rp 修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的 Sp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, Nu^{u} 包含手性控制的 Rp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的 Sp 修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的 Rp 修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的 Sp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 至少一个 Nu^{u} 包含天然磷酸酯键联, 并且至少一个 Nu^{u} 包含手性控制的 Rp 硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联具有式 I 的结构。在一些实施方案中, 经修饰核苷酸间键联具有式 I-a 的结构。

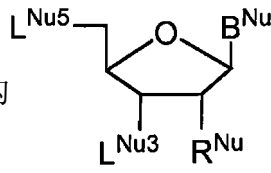
[0701] 在一些实施方案中, Nu^{S} 、 Nu^{F} 和 Nu^{m} 各自独立地具有结构



其中 B^{Nu} 是

任选地经取代的核苷碱基;每个 R^{Nu} 独立地是 R^1 、 R' 、 $-\text{L}-\text{R}^1$ 或 $-\text{L}-\text{R}'$,其中 R^1 、 R' 和 L 各自独立地如所定义和描述; L^{Nu5} 是共价键,或者如果在寡核苷酸的5'-端,则为 R^{Nu} ;并且 L^{Nu3} 是具有式I结构的核苷酸间键联,或者如果在寡核苷酸的3'-端,则为 R^{Nu} 。在一些实施方案中, Nu^{S} 、 Nu^{F}

和 Nu^{m} 各自独立地具有结构



在一些实施方案中, B^{Nu} 是任选地经取代的

A、T、C、G和U。在一些实施方案中,两个 R^{Nu} 基团与其间插原子一起形成环体系。在一些实施方案中, $2'-\text{R}^{\text{Nu}}$ 是 $2'-\text{OR}^1$,在一些实施方案中是 $2'-\text{Ome}$ 、 $2'-\text{MOE}$ 等。在一些实施方案中, $2'-\text{R}^{\text{Nu}}$ 是 $2'-\text{F}$ 。在一些实施方案中, L^{Nu5} 是共价键。在一些实施方案中, L^{Nu5} 是5'-OH或被保护的5'-OH。在一些实施方案中, L^{Nu3} 具有式I的结构。在一些实施方案中, L^{Nu3} 是3'-OH或被保护的3'-OH。

[0702] 在一些实施方案中, z_1 不为0。在一些实施方案中, z_3 不为0。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 不为零。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、50或更多。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为15或更大。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为16或更大。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为17或更大。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为18或更大。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为19或更大。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 之和为20或更大。

[0703] 在一些实施方案中, z_1 是1。在一些实施方案中, z_1 是2。在一些实施方案中, z_1 是3。在一些实施方案中, z_1 是4。在一些实施方案中, z_1 是5。在一些实施方案中, z_1 是6。在一些实施方案中, z_1 是7。在一些实施方案中, z_1 是8。在一些实施方案中, z_1 是0。在一些实施方案中, z_1 是10。在一些实施方案中, z_1 是1或更大。在一些实施方案中, z_1 是2或更大。在一些实施方案中, z_1 是3或更大。在一些实施方案中, z_1 是4或更大。在一些实施方案中, z_1 是5或更大。在一些实施方案中, z_1 是6或更大。在一些实施方案中, z_1 是7或更大。在一些实施方案中, z_1 是8或更大。在一些实施方案中, z_1 是0或更大。在一些实施方案中, z_1 是10或更大。

[0704] 在一些实施方案中, z_2 是0。在一些实施方案中, z_2 是1。在一些实施方案中, z_2 是2。在一些实施方案中, z_2 是3。在一些实施方案中, z_2 是4。在一些实施方案中, z_2 是5。在一些实施方案中, z_2 是6。在一些实施方案中, z_2 是7。在一些实施方案中, z_2 是8。在一些实施方案中, z_2 是0。在一些实施方案中, z_2 是10。在一些实施方案中, z_2 是1或更大。在一些实施方案中, z_2 是2或更大。在一些实施方案中, z_2 是3或更大。在一些实施方案中, z_2 是4或更大。在一些实施方案中, z_2 是5或更大。在一些实施方案中, z_2 是6或更大。在一些实施方案中, z_2 是7或更大。在一些实施方案中, z_2 是8或更大。在一些实施方案中, z_2 是0或更大。在一些实施方案中, z_2 是10或更大。

[0705] 在一些实施方案中, z_3 是0。在一些实施方案中, z_3 是1。在一些实施方案中, z_3 是2。在一些实施方案中, z_3 是3。在一些实施方案中, z_3 是4。在一些实施方案中, z_3 是5。在一些实

实施方案中, z_3 是6。在一些实施方案中, z_3 是7。在一些实施方案中, z_3 是8。在一些实施方案中, z_3 是0。在一些实施方案中, z_3 是10。在一些实施方案中, z_3 是1或更大。在一些实施方案中, z_3 是2或更大。在一些实施方案中, z_3 是3或更大。在一些实施方案中, z_3 是4或更大。在一些实施方案中, z_3 是5或更大。在一些实施方案中, z_3 是6或更大。在一些实施方案中, z_3 是7或更大。在一些实施方案中, z_3 是8或更大。在一些实施方案中, z_3 是0或更大。在一些实施方案中, z_3 是10或更大。

[0706] 在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是2或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是3或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是4或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是5或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是6或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是7或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是8或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是9或更大。在一些实施方案中, z_1 和 z_3 各自独立地是10或更大。在一些实施方案中, z_1 等于 z_3 。

[0707] 在一些实施方案中, $[\text{Nu}^5]_{z_1}$ 是5' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_1}$ 是5' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_1}$ 是5' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是核心。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^3]_{z_3}$ 是3' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_3}$ 是3' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_3}$ 是3' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^5]_{z_1}$ 是5' -翼区, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是核心, 并且 $[\text{Nu}^3]_{z_3}$ 是5' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_1}$ 是5' -翼区, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是核心, 并且 $[\text{Nu}^S]_{z_3}$ 是5' -翼区。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_1}$ 是5' -翼区, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是核心, 并且 $[\text{Nu}^F]_{z_3}$ 是5' -翼区。

[0708] 在一些实施方案中, $[\text{Nu}^5]_{z_1}$ 是5' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_1}$ 是5' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_1}$ 是5' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是中间区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^3]_{z_3}$ 是3' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_3}$ 是3' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_3}$ 是3' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^5]_{z_1}$ 是5' -端区域, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是中间区域, 并且 $[\text{Nu}^3]_{z_3}$ 是5' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^S]_{z_1}$ 是5' -端区域, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是中间区域, 并且 $[\text{Nu}^S]_{z_3}$ 是5' -端区域。在一些实施方案中, $[\text{Nu}^F]_{z_1}$ 是5' -端区域, $[\text{Nu}^m]_{z_2}$ 是中间区域, 并且 $[\text{Nu}^F]_{z_3}$ 是5' -端区域。

[0709] 示例性组合物是 WV-1497 ($\text{mG} \cdot \text{mGmCmAmC} \cdot \text{A} \cdot \text{A} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{G} \cdot \text{mAmCmUmU} \cdot \text{mC}$), 其中核心区域是 $\text{A} \cdot \text{A} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{G}$, 核心区域的5' 端的翼区区域是 $\text{mG} \cdot \text{mGmCmAmC}$, 并且核心区域的3' 端的翼区区域是 $\text{mAmCmUmU} \cdot \text{mC}$ 。在一些实施方案中, 翼区区域包含在其3' -端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, 核心区域的5' -端的翼区区域包含在其3' -端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联。例如, 在 WV-1497 中, $\text{mG} \cdot \text{mGmCmAmC}$ 是核心区域 ($\text{A} \cdot \text{A} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{G}$) 的5' -端的翼区区域, 并且其包含在其3' -端的两个核苷 ($\text{mG} \cdot \text{mGmCmAmC}$) 之间的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, 翼区区域包含在其5' -端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中, 核心区域的3' -端的翼区区域包含在其5' -端的两个核苷之间的经修饰核苷酸间键联。例如, 在 WV-1497 中, $\text{mAmCmUmU} \cdot \text{mC}$ 是核心区域 ($\text{A} \cdot \text{A} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{G} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{C} \cdot \text{A} \cdot \text{G}$) 的3' 端的翼区区域, 并且其包含在其5' -端的两个核苷 ($\text{mAmCmUmU} \cdot \text{mC}$) 之间的经修饰核苷酸间键联。WV-3507 是示例性寡核苷酸, 其包含含有连续的 Sp 2' -F 硫代磷酸核苷酸单元的5' -端区域和3' -端区域 (也被认为是 WV-3507 的环), 以及含有天然磷酸酯键联和2' -OMe 糖修饰的中间 (也被认为是 WV-3507 的核心区域)。

[0710] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸具有两个翼区和一个核心区域。在一些实施方案中,两个翼区区域相同。在一些实施方案中,两个翼区区域不同。

[0711] 在一些实施方案中,翼区区域包含2个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含3个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含4个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含5个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含6个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含7个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含8个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含9个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含10个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含11个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含12个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含13个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含14个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含15个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含2个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联或经修饰核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联或经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联或经修饰核苷酸间键联独立地具有式I的结构。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联或经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,翼区区域包含3个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含4个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含5个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含6个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含7个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含8个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含9个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含10个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含11个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含12个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含13个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含14个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含15个或连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域中的每个核苷酸间键联独立地是经修饰核苷酸间键联。

[0712] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的10%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的15%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的20%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域的45%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域的50%或更多的核苷酸间键联是经修

饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的25%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的30%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的35%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的40%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的45%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的50%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的55%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的60%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的65%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的70%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的75%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的80%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的85%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的90%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的95%或更多的核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的每个核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[0717] 在一些实施方案中,本公开内容提供手性控制的寡核苷酸组合物,其包含通过具有以下来定义的第一多种寡核苷酸:

[0718] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0719] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0720] 3) 共同的骨架手性中心样式,所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制备物,其中所述组合物中预定水平的寡核苷酸具有所述共同的碱基序列和长度、所述共同的骨架键联样式和所述共同的骨架手性中心样式。

[0721] 在一些实施方案中,共同的碱基序列和长度可称为共同碱基序列。在一些实施方案中,具有共同碱基序列的寡核苷酸可具有相同的核苷修饰(例如,糖修饰、碱基修饰等)样式。在一些实施方案中,核苷修饰样式可由位置和修饰的组合来表示。例如,对于WV-1092,核苷键联样式为从5'-端到3'-端 $5 \times 2' - \text{OMe}$ (糖部分上的 $2' - \text{OMe}$ 修饰)-DNA(糖部分上没有 $2' -$ 修饰)- $5 \times 2' - \text{OMe}$ 。在一些实施方案中,骨架键联样式包含每个核苷酸间键联的位置和类型(例如,磷酸酯、硫代磷酸酯、经取代硫代磷酸酯等)。例如,对于WV-1092,骨架键联样式是 $1 \times \text{PS}$ (硫代磷酸酯)- $3 \times \text{PO}$ (磷酸酯)- $11 \times \text{PS}-3 \times \text{PO}-1 \times \text{PS}$ 。寡核苷酸的骨架手性中心样式可通过从5'到3'键联磷立体化学(Rp/Sp)的组合指示。例如,WV-1092具有样式 $1\text{S}-3\text{PO}$ (磷酸酯)- $8\text{S}-1\text{R}-2\text{S}-3\text{PO}-1\text{S}$ 。在一些实施方案中,可省略所有非手性键联(例如,PO)。如上例示,可例如从骨架键联样式中获得非手性键联的位置。

[0722] 在一些实施方案中,本公开内容提供手性控制的寡核苷酸组合物,其包含通过具有以下来定义的第一多种寡核苷酸:

[0723] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0724] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0725] 3) 共同的骨架手性中心样式;

[0726] 所述组合物是手性控制的,即与具有相同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外

消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[0727] 如本领域普通技术人员理解的,寡核苷酸的立构无规或外消旋制备物通过核苷酸单体的非立体选择性和/或低立体选择性偶联制备,通常不使用任何手性助剂、手性修饰试剂和/或手性催化剂。在一些实施方案中,在寡核苷酸的基本上外消旋(或手性未控制)的制备物中,全部或大部分偶联步骤不是手性控制的,即其中偶联步骤不是特别地进行以提供增强的立体选择性。寡核苷酸的示例性的基本上外消旋制备物是通过用二硫化四乙基秋兰姆(tetraethylthiuram disulfide)或(TETD)或者3H-1,2-苯二硫醇-3-酮1,1-二氧化物(BDTD)的从常用的亚磷酰胺寡核苷酸合成对亚磷酸三酯用于硫化(本领域中公知的过程)的硫代磷酸酯寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,寡核苷酸的基本上外消旋的制备物提供了基本上外消旋的寡核苷酸组合物(或手性未控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施方案中,至少一个核苷酸单体偶联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少两个核苷酸单体偶联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少三个核苷酸单体偶联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少四个核苷酸单体偶联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少五个核苷酸单体偶联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,核苷酸单体的每个偶联独立地非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,在立构无规或外消旋制备物中,至少一个核苷酸键联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少两个核苷酸键联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少三个核苷酸键联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少四个核苷酸键联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,至少五个核苷酸键联的非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,每个核苷酸间键联独立地非对映体选择性小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约60:40。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约70:30。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约80:20。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约91:9。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约92:8。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约93:7。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约94:6。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约95:5。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约96:4。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约97:3。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约98:2。在一些实施方案中,非对映体选择性小于约99:1。在一些实施方案中,至少一个偶联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少两个偶联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少三个偶联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少四个偶联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少五个偶联的非对映体

选择性小于约90:10。在一些实施方案中,每个偶联独立地非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少一个核苷酸间键联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少两个核苷酸间键联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少三个核苷酸间键联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少四个核苷酸间键联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,至少五个核苷酸间键联的非对映体选择性小于约90:10。在一些实施方案中,每个核苷酸间键联独立地非对映体选择性小于约90:10。

[0728] 在一些实施方案中,手性控制的核苷酸间键联(例如,手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸的那些)的非对映体选择性为90:10或更高。在一些实施方案中,每个手性控制的核苷酸间键联(例如,手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸的那些)的非对映体选择性为90:10或更高。在一些实施方案中,选择性为91:9或更高。在一些实施方案中,选择性为92:8或更高。在一些实施方案中,选择性为97:3或更高。在一些实施方案中,选择性为94:6或更高。在一些实施方案中,选择性为95:5或更高。在一些实施方案中,选择性为96:4或更高。在一些实施方案中,选择性为97:3或更高。在一些实施方案中,选择性为98:2或更高。在一些实施方案中,选择性为99:1或更高。

[0729] 如本领域普通技术人员所理解的,在一些实施方案中,偶联或键联的非对映体选择性可通过在相同或相当的条件下的二聚体形成的非对映体选择性来评估,其中二聚体具有相同的5'-和3'-核苷和核苷酸间键联。例如, WV-1092 mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC中下划线的偶联或键联的非对映体选择性可通过在相同或相当的条件(例如,单体、手性助剂、溶剂、活化剂、温度等)下两个G部分的偶联来评估。

[0730] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制(和/或离体化学纯)的寡核苷酸组合物,其包含通过具有以下来定义的第一多种寡核苷酸:

[0731] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0732] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0733] 3) 共同的骨架手性中心样式,所述组合物是单一寡核苷酸的基本上纯的制备物,即其中所述组合物中至少约10%的寡核苷酸具有所述共同的碱基序列和长度、所述共同的骨架键联样式和所述共同的骨架手性中心样式。

[0734] 在一些实施方案中,本公开内容提供了第一多种寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,即其中与相同寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含单一寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了第一多种寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,即其中与相同寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含单一寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述寡核苷酸共有以下:

[0735] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0736] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0737] 3) 共同的骨架手性中心样式。

[0738] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其包含特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸,所述寡核苷酸的特征在于:

[0739] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0740] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0741] 3) 共同的骨架手性中心样式;

[0742] 所述组合物是手性控制的,即其中与具有相同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[0743] 在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同碱基修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同核苷修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有相同结构。

[0744] 在一些实施方案中,寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同糖修饰样式。在一些实施方案中,寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同碱基修饰样式。在一些实施方案中,寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同核苷修饰样式。在一些实施方案中,寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[0745] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸类型的基本上纯的制备物,即其中组合物中不是所述寡核苷酸类型的寡核苷酸是来自所述寡核苷酸类型的制备过程的杂质,在一些情况下,在某些纯化操作之后。

[0746] 在一些实施方案中,组合物中至少约20%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约25%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约30%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约35%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约40%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约45%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约50%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约55%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约60%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约65%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约70%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约75%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约80%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约85%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约90%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约92%的寡核苷酸具

有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约94%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约95%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中至少约91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,组合物中大于约99%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物的纯度可表示为组合物中具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸的百分比。

[0747] 在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同核苷修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同糖修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同碱基修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式和共同核苷修饰样式。在一些实施方案中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸是相同的。

[0748] 在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有共同骨架磷修饰样式。在一些实施方案中,共同碱基序列是寡核苷酸类型的碱基序列。在一些实施方案中,提供的组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,即其中所述组合物包含预定水平的个体寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸,其中寡核苷酸类型通过以下定义:

- [0749] 1) 碱基序列;
[0750] 2) 骨架键联样式;
[0751] 3) 骨架手性中心样式;和
[0752] 4) 骨架磷修饰样式。

[0753] 如上所述以及在本领域中理解的,在一些实施方案中,寡核苷酸的碱基序列可涉及寡核苷酸中核苷残基的身份和/或修饰状态(例如,糖和/或碱基组分的,相对于标准天然核苷酸(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶)),和/或这样的残基的杂交特性(即,与特定互补残基杂交的能力)。

[0754] 在一些实施方案中,特定寡核苷酸类型可通过以下来定义:

- [0755] 1A) 碱基身份;
[0756] 1B) 碱基修饰样式;
[0757] 1C) 糖修饰样式;
[0758] 2) 骨架键联样式;
[0759] 3) 骨架手性中心样式;和

[0760] 4) 骨架磷修饰样式。

[0761] 因此, 在一些实施方案中, 特定类型的寡核苷酸可共有相同碱基, 但是其碱基修饰和/或糖修饰的样式不同。在一些实施方案中, 特定类型的寡核苷酸可共有相同碱基和碱基修饰样式 (包括例如不存在碱基修饰), 但是糖修饰样式不同。

[0762] 在一些实施方案中, 特定类型的寡核苷酸是相同的, 即其中其具有相同碱基序列 (包括长度)、糖和碱基部分的相同化学修饰样式、相同骨架键联样式 (例如, 天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸三酯键联的样式及其组合)、相同骨架手性中心样式 (例如, 手性核苷酸间键联的立体化学样式 (R_p/S_p)) 和相同骨架磷修饰样式 (例如, 核苷酸间磷原子上的修饰样式, 例如 $-S^-$, 和式 I 的 $-L-R^1$)。

[0763] 在一些实施方案中, 寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物的纯度表示为组合物中所述寡核苷酸类型的寡核苷酸的百分比。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 10% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 20% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 30% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 40% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 50% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 60% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 70% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 80% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 90% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 92% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 94% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 95% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 96% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 97% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 98% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物中至少约 99% 的寡核苷酸为相同寡核苷酸类型。

[0764] 在一些实施方案中, 手性控制的寡核苷酸组合物的纯度可通过其制备过程中每个偶联步骤的立体选择性来控制。在一些实施方案中, 偶联步骤具有 60% 的立体选择性 (例如, 非对映体选择性) (由偶联步骤形成的 60% 新核苷酸间键联具有预期的立体化学)。在这样的偶联步骤后, 形成的新核苷酸间键联可指具有 60% 纯度。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 60% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 70% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 80% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 85% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 90% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 91% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 92% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 93% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 94% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每个偶联步骤具有至少 95% 的立体选择性。在一些实施方案中, 每

个偶联步骤具有至少96%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少97%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少98%的立体选择性。在一些实施方案中每个偶联步骤具有至少99%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有至少99.5%的立体选择性。在一些实施方案中,每个偶联步骤具有几乎100%的立体选择性。在一些实施方案中,偶联步骤具有几乎100%的立体选择性,即其中通过分析方法(例如,NMR、HPLC等),来自偶联步骤的所有可检测产物具有预期的立体选择性。在一些实施方案中,寡核苷酸中手性核苷酸间键联的立体选择性可通过模型反应来测量,所述模型反应例如在基本上相同或相当的条件下形成二聚体,其中二聚体与手性核苷酸间键联具有相同的核苷酸间键联,二聚体的5'-核苷与手性核苷酸间键联的5'-端的核苷相同,并且二聚体的3'-核苷与手性核苷酸间键联的3'-端的核苷相同(例如,对于fU*SfU*SfC*SfU,通过fU*SfC的二聚体)。如本领域普通技术人员所理解的,制剂中具有n个核苷酸间键联的特定类型的寡核苷酸的百分比可作为 $SE^1*SE^2*SE^3*\dots SE^n$ 计算,其中 SE^1 、 SE^2 、 SE^3 、...、 SE^n 独立地为第一、第二、第三、...、和第n手性核苷酸间键联的立体选择性。I

[0765] 在一些实施方案中,在提供的组合物中,至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的具有特定寡核苷酸类型(通过1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式限定)的碱基序列的寡核苷酸是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,百分比至少为0.5%。在一些实施方案中,百分比至少为1%。在一些实施方案中,百分比至少为2%。在一些实施方案中,百分比至少为3%。在一些实施方案中,百分比至少为4%。在一些实施方案中,百分比至少为5%。在一些实施方案中,百分比至少为6%。在一些实施方案中,百分比至少为7%。在一些实施方案中,百分比至少为8%。在一些实施方案中,百分比至少为9%。在一些实施方案中,百分比至少为10%。在一些实施方案中,百分比至少为20%。在一些实施方案中,百分比至少为30%。在一些实施方案中,百分比至少为40%。在一些实施方案中,百分比至少为50%。在一些实施方案中,百分比至少为60%。在一些实施方案中,百分比至少为70%。在一些实施方案中,百分比至少为75%。在一些实施方案中,百分比至少为80%。在一些实施方案中,百分比至少为81%。在一些实施方案中,百分比至少为82%。在一些实施方案中,百分比至少为83%。在一些实施方案中,百分比至少为84%。在一些实施方案中,百分比至少为85%。在一些实施方案中,百分比至少为86%。在一些实施方案中,百分比至少为87%。在一些实施方案中,百分比至少为88%。在一些实施方案中,百分比至少为89%。在一些实施方案中,百分比至少为90%。在一些实施方案中,百分比至少为91%。在一些实施方案中,百分比至少为92%。在一些实施方案中,百分比至少为93%。在一些实施方案中,百分比至少为94%。在一些实施方案中,百分比至少为95%。在一些实施方案中,百分比至少为96%。在一些实施方案中,百分比至少为97%。在一些实施方案中,百分比至少为98%。在一些实施方案中,百分比至少为99%。

[0766] 在一些实施方案中,与寡核苷酸的立构无规制备物(特定类型的寡核苷酸的分数的通常被认为是具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸的 $1/2^n$,其中n为手性核苷酸间键联的数目,并且具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式但不是特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的分数的通常被认为是具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸的 $[1 - (1/2^n)]$)相比,手性控制的寡核苷酸组合中特定类型的寡核苷酸富集至少5倍(特定类型的寡核苷酸的分数为具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸的 $5 * (1/2^n)$,其中n为手性核苷酸间键联的数目;或者具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式但不是特定寡核苷酸类型的寡核苷酸不超过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸的 $[1 - (1/2^n)]/5$)。在一些实施方案中,富集至少20倍。在一些实施方案中,富集至少30倍。在一些实施方案中,富集至少40倍。在一些实施方案中,富集至少50倍。在一些实施方案中,富集至少60倍。在一些实施方案中,富集至少70倍。在一些实施方案中,富集至少80倍。在一些实施方案中,富集至少90倍。在一些实施方案中,富集至少100倍。在一些实施方案中,富集至少200倍。在一些实施方案中,富集至少300倍。在一些实施方案中,富集至少400倍。在一些实施方案中,富集至少500倍。在一些实施方案中,富集至少600倍。在一些实施方案中,富集至少700倍。在一些实施方案中,富集至少800倍。在一些实施方案中,富集至少900倍。在一些实施方案中,富集至少1,000倍。在一些实施方案中,富集至少2,000倍。在一些实施方案中,富集至少4,000倍。在一些实施方案中,富集至少8,000倍。在一些实施方案中,富集至少10,000倍。在一些实施方案中,富集至少20,000倍。在一些实施方案中,富集至少 $(1.5)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 $(1.6)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 $(1.7)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 $(1.1)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 $(1.8)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 $(1.9)^n$ 。在一些实施方案中,富集至少 2^n 。在一些实施方案中,富集至少 3^n 。在一些实施方案中,富集至少 4^n 。在一些实施方案中,富集至少 5^n 。在一些实施方案中,富集至少 6^n 。在一些实施方案中,富集至少 7^n 。在一些实施方案中,富集至少 8^n 。在一些实施方案中,富集至少 9^n 。在一些实施方案中,富集至少 10^n 。在一些实施方案中,富集至少 15^n 。在一些实施方案中,富集至少 20^n 。在一些实施方案中,富集至少 25^n 。在一些实施方案中,富集至少 30^n 。在一些实施方案中,富集至少 40^n 。在一些实施方案中,富集至少 50^n 。在一些实施方案中,富集至少为 100^n 。在一些实施方案中,富集通过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的分数的升高来测量。在一些实施方案中,富集通过具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸中具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式但不是特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的分数的降低来测量。

[0767] 本公开内容尤其认识到,寡核苷酸结构元件(例如,化学修饰、骨架键联、骨架手性中心和/或骨架磷修饰的样式)的组合可提供出人意料地改善的性质,例如生物活性。

[0768] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸组合,其包含预定水平的第一多种寡核苷酸,其包含一个或更多个翼区区域和共同的核心区域,其中:

[0769] 每个翼区区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立且任选地包含一个或更多个手性核苷酸间键联;并且

[0770] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或更多个手性核苷酸间键联,并且所述共同的核心区域具有:

[0771] 1) 共同的碱基序列和长度;

[0772] 2) 共同的骨架键联样式;和

[0773] 3) 共同的骨架手性中心样式,其中脂质任选地且独立地与所述多种中的一种或更多种寡核苷酸缀合。

[0774] 在一些实施方案中,翼区区域包含不在核心区域中的结构特征。在一些实施方案中,翼区和核心可通过任何结构元件来限定,例如碱基修饰(例如,甲基化/非甲基化、1位甲基化/2位甲基化,等)、糖修饰(例如,经修饰/未经修饰、2'-修饰/其他类型的修饰、一种类型的2'-修饰/另一种类型的2'-修饰,等)、骨架键联类型(例如,磷酸酯/硫代磷酸酯、硫代磷酸酯/经取代硫代磷酸酯,等)、骨架手性中心立体化学(例如,全Sp/全Rp、(SPRp)重复/全Rp,等)、骨架磷修饰类型(例如,s1/s2、s1/s3,等)等。

[0775] 在一些实施方案中,翼区和核心通过核苷修饰来限定,其中翼区包含核心区域不具有的核苷修饰。在一些实施方案中,翼区和核心通过糖修饰来限定,其中翼区包含核心区域不具有的糖修饰。在一些实施方案中,糖修饰是2'-修饰。在一些实施方案中,糖修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,糖修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,糖修饰是2'-OMe。本公开内容描述了另一些示例性糖修饰。在一些实施方案中,翼区和核心通过核苷酸间键联限定,其中翼区包含核心区域不具有的核苷酸间键联类型(例如,天然磷酸酯键联、经修饰核苷酸间键联等)。在一些实施方案中,翼区和核心通过核苷酸间键联限定,其中翼区具有不同于核心的骨架键联样式。

[0776] 在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有翼区-核心结构(半聚体)。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心结构。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核心-翼区结构(另一种半聚体)。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的核心-翼区结构。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构(间隔聚体)。在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸具有核苷修饰的翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,翼区和核心通过糖部分的修饰限定。在一些实施方案中,翼区和核心通过碱基部分的修饰限定。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,其未见于核心区域中。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,其与核心区域中的任何糖修饰不同。在一些实施方案中,核心区域不具有糖修饰。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,并且核心区域不具有2'-修饰。在一些实施方案中,当存在两个或更多个翼区时,每个翼区通过其自身修饰限定。在一些实施方案中,每个翼区具有其自身特征糖修饰。在一些实施方案中,每个翼区具有使其与核心相区分的特征糖修饰。在一些实施方案中,每个翼区糖部分具有相同的修饰。在一些实施方案中,每个翼区糖部分具有相同2'-修饰。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,但是第一翼区区域中的共同2'-修饰可与第二翼区区域中的共同2'-修饰相同或不同。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,并且第一翼区区域中的共同2'-修饰可与第二翼区区域中的共同2'-修饰相同。在一些实施方案中,翼区区域中的每个糖部分具有相同2'-修饰,而第一翼区区域中的共同2'-修饰可与第二翼区区域中的共同2'-修饰不同。

[0777] 在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是反义寡核苷酸(例如,chiromersen)。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是siRNA寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物是可以是以下的寡核苷酸:反义寡核苷酸、微小RNA拮抗剂(antagomir)、微小RNA(microRNA)、前微小RNA(pre-microRN)、反义微小RNA(antimir)、超微小RNA(supermir)、核酶(ribozyme)、U1衔接头(U1 adaptor)、RNA活化剂、RNAi剂、诱饵寡核苷酸(decoy oligonucleotide)、成三链体寡核苷酸(triplex forming oligonucleotide)、适配体(aptamer)或佐剂(adjuvant)。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是反义寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是微小RNA拮抗剂寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是微小RNA寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是前微小RNA寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是反义微小RNA寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是超微小RNA寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是核酶寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是U1衔接头寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是RNA活化剂寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是RNAi剂寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是诱饵寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是成三链体寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是适配体寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是佐剂寡核苷酸的组合物。

[0778] 在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是包含一个或更多个经修饰骨架键联、碱基和/或糖的寡核苷酸的制备物。

[0779] 在一些实施方案中,提供的核苷酸包含一个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的核苷酸包含两个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的核苷酸包含三个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的核苷酸包含四个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的核苷酸包含五个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含5个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含6个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含7个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含8个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含9个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含10个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含11个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含12个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含13个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含14个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含15个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,

提供的寡核苷酸类型包含16个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含17个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含18个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含19个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含20个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含21个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含22个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含23个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含24个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型包含25个或更多个手性的经修饰磷酸酯键联。

[0780] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%手性的经修饰磷酸酯键联。示例性手性的经修饰磷酸酯键联在上文和本文中描述。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的Sp构型的手性的经修饰磷酸酯键联。

[0781] 在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约80%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约85%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约90%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有大于约91%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约92%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约93%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约94%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约95%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约96%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约97%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约98%的立体化学纯度。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物具有大于约99%的立体化学纯度。

[0782] 在一些实施方案中,这种提供的纯度可以是部分手性控制的组合物中一个或更多个核苷酸间键联的。

[0783] 在一些实施方案中,手性的经修饰磷酸酯键联是手性硫代磷酸酯键联,即硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,所有手性的经修饰磷酸酯键联是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联为Sp构象。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的至少约10%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联为Sp构象。在一

一些实施方案中,每个核苷酸间键联独立地是手性硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中,每个核苷酸间键联独立地是手性硫代磷酸二酯键联,并且仅一个是Rp。

[0787] 在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是包含一个或更多个经修饰碱基的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是不包含经修饰碱基的寡核苷酸的制备物。示例性的这种经修饰碱基在上文和本文中描述。

[0788] 在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少两个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少三个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少四个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少五个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少六个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少七个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少八个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少九个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少十个天然磷酸酯键联。

[0789] 在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含两个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含三个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含四个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含五个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含六个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含七个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含八个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含九个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含十个天然磷酸酯键联。

[0790] 在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少两个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少三个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少四个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少五个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少六个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少七个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少八个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少九个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含至少十个连续天然磷酸酯键联。

[0791] 在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含两个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含三个连续天然磷酸酯键联。在一些

实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含四个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含五个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含六个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含七个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含八个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含九个连续天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含十个连续天然磷酸酯键联。

[0792] 在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少8个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少9个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少10个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少11个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少12个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少13个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少14个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少15个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少16个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少17个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少18个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少19个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少20个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少21个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少22个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少23个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少24个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少25个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。在一些实施方案中,提供的手性控制(和/或立体化学纯)的制备物是具有至少30、35、40、45、50、55、60、65、70或75个碱基之共同碱基序列的寡核苷酸的制备物。

[0793] 在一些实施方案中,提供的组合物包含含有在糖部分修饰的一个或更多个残基的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物包含含有在糖部分的2'位修饰(在本文中也称为“2'-修饰”)的一个或更多个残基的寡核苷酸。这种修饰的实例在上文和本文中描述,并且包括但不限于2'-OMe、2'-MOE、2'-LNA、2'-F、FRNA、FANA、S-cEt等。在一些实施方案中,提供的组合物包含含有一个或更多个2'-修饰之残基的寡核苷酸。例如,在一些实施方案中,

提供的寡核苷酸包含一个或更多个为2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)修饰残基的残基。在一些实施方案中,提供的组合物包含不含有任何2'-修饰的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物是不含任何2'-MOE残基的寡核苷酸。即,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸不是MOE-修饰的。另外的示例性糖修饰在本公开内容中描述。

[0794] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区区域-核心或核心-翼区(半聚体,在本文中也分别通常表示为X-Y或Y-X)的一般基序。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有翼区-核心-翼区(间隔聚体,在本文中也通常表示为X-Y-X)的一般基序。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个具有特定修饰的残基,所述修饰不存在于核心“Y”部分中。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个具有特定核苷修饰的残基,所述修饰不存在于核心“Y”部分中。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个具有特定碱基修饰的残基,所述修饰不存在于核心“Y”部分中。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个具有特定糖修饰的残基,所述修饰不存在于核心“Y”部分中。示例性糖修饰是本领域中公知的。在一些实施方案中,糖修饰是选自US9006198中所描述的那些修饰,所述糖修饰通过引用并入本文。另外的示例性糖修饰在本公开内容中描述。在一些实施方案中,每个翼区区域包含一个或更多个具有2'修饰的残基,所述2'-修饰不存在于核心部分中。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹,其中R¹如本公开内容中定义和描述。

[0795] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序,或者表示为Y-X的核心-翼区基序,其中“X”部分的残基是特定类型的糖修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的糖修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序,其中每个“X”部分的残基是特定类型的糖修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的糖修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序,或者表示为Y-X的核心-翼区基序,其中“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序,其中“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为Y-X的核心-翼区基序,其中“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序,其中每个“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是相同特定类型的2'-修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y的翼区-核心基序,其中“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为Y-X的核心-翼区基序,其中“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序,其中每个“X”部分的残基是特定类型的2'-修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。例如,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序,其中每个“X”

部分的残基是2'-MOE修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基不是2'-MOE修饰残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有表示为X-Y-X的翼区-核心-翼区基序,其中每个“X”部分的残基是2'-MOE修饰残基,并且核心“Y”部分中的残基是2'-脱氧核糖核苷。相关领域技术人员将承认,上文和本文中描述的所有这样的2'-修饰均考虑在这样的X-Y、Y-X和/或X-Y-X基序的情况下。

[0796] 在一些实施方案中,翼区具有一个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有两个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有三个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有四个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有五个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有六个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有七个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有八个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有九个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有十个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有11个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有12个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有13个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有14个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有15个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有16个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有17个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有18个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有19个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有十个或更多个碱基的长度。

[0797] 在一些实施方案中,翼区具有一个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有两个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有三个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有四个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有五个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有六个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有七个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有八个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有九个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有十个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有11个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有12个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有13个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有14个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有15个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有16个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有17个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有18个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有19个碱基的长度。在一些实施方案中,翼区具有十个碱基的长度。

[0798] 在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个手性核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个手性核苷酸间键联和两个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个手性核苷酸间键联和两个或更多个天然磷酸酯键联,其中两个或更多个天然磷酸酯键联是连续的。在一些实施方案中,翼区不包含手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个翼区键联是天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区不包含磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区独立地是手性核苷酸间键联。

[0799] 在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施

联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少11个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少12个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少13个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少14个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少15个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少16个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少17个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少18个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少19个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含至少20个连续的天然磷酸酯键联。

[0807] 在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含一个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含两个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含三个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含四个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含五个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含六个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含七个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含八个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含九个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含十个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含11个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含12个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含13个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含14个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含15个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含16个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含17个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含18个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含19个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个翼区区域独立地包含20个连续的天然磷酸酯键联。

[0808] 在一些实施方案中,翼区在核心的5'-端(5'-端翼区)。在一些实施方案中,翼区在核心的3'-端(3'-端翼区)。例如,在WV-1092(mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC)中,mG*SmGmCmAmC是5'-端翼区,*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*S是核心,mAmCmUmU*SmC是3'-端翼区。

[0809] 在一些实施方案中,5'-端翼区包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端翼区包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个翼区独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯核苷酸间键联。例如,WV-1092具有包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯核苷酸间键联的5'-端翼区,以及包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯核苷酸间键联的3'-端翼区。

[0810] 在一些实施方案中,5'-端翼区包含经修饰核苷酸间键联,其具有在5'-端翼区中的经修饰核苷酸间键联之后(3'-端)的连接两个或更多个核苷的一个或更多个天然磷酸酯

键联。例如,5'-端翼区 $mG*SmGmCmAmC$ 包含经修饰核苷酸间键联 ($mG*SmG$), 其具有在5'-端翼区中的经修饰核苷酸间键联之后的连接四个核苷 ($mGmCmAmC$) 的三个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在5'-端翼区中之后是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联和/或之后是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联(例如, $mG*SmG*SmCmAmC$ 中的 $mG*SmG$ 和 $mG*SmC$)。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在5'-端翼区中之后是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在5'-端翼区中之后是一个或多个连续天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在其3'-端的两个核苷之间的天然磷酸酯键联。例如,5'-端翼区 $mG*SmGmCmAmC$ 具有在3'-端的两个核苷 ($mG*SmGmCmAmC$) 之间的天然磷酸酯键联。

[0811] 在一些实施方案中,3'-端翼区包含经修饰核苷酸间键联,其具有在3'-端翼区中的经修饰核苷酸间键联之前(5'-端)的连接两个或多个核苷的一个或多个天然磷酸酯键联。例如,3'-端翼区 $mAmCmUmU*SmC$ 包含经修饰核苷酸间键联 ($mU*SmC$), 其具有在3'-端翼区中的经修饰核苷酸间键联之前的连接四个核苷 ($mAmCmUmU$) 的三个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在3'-端翼区中之前是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联和/或之前是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联(例如, $mAmCmU*SmU*SmC$ 中的 $mU*SmU$ 和 $mU*SmC$)。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在3'-端翼区中之前是一个或多个天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在3'-端翼区中之前是一个或多个连续天然磷酸酯键联的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在其5'-端的两个核苷之间的天然磷酸酯键联。例如,具有结构 $mAmCmUmU*SmC$ 的3'-端翼区具有在5'-端的两个核苷 ($mAmCmUmU*SmC$) 之间的天然磷酸酯键联。

[0812] 在一些实施方案中,一个或多个是一个。在一些实施方案中,一个或多个是两个。在一些实施方案中,一个或多个是三个。在一些实施方案中,一个或多个是四个。在一些实施方案中,一个或多个是五个。在一些实施方案中,一个或多个是六个。在一些实施方案中,一个或多个是七个。在一些实施方案中,一个或多个是八个。在一些实施方案中,一个或多个是九个。在一些实施方案中,一个或多个是十个。在一些实施方案中,一个或多个是至少一个。在一些实施方案中,一个或多个是至少两个。在一些实施方案中,一个或多个是至少三个。在一些实施方案中,一个或多个是至少四个。在一些实施方案中,一个或多个是至少五个。在一些实施方案中,一个或多个是至少六个。在一些实施方案中,一个或多个是至少七个。在一些实施方案中,一个或多个是至少八个。在一些实施方案中,一个或多个是至少九个。在一些实施方案中,一个或多个是至少十个。

[0813] 在一些实施方案中,翼区包含仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端翼区包含仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在翼区的5'-端的仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-端翼区区域包含在翼区的5'-端的仅一个手性核苷酸间键联,并且所述手性核苷酸间键联是 R_p 。在一些实施方案中,5'-端翼区包含在翼区的5'-端的仅一个手性核苷酸间键联,并且所述手性核苷酸间键联是 S_p 。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在翼区的3'-端的仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案

中,3'-端翼区包含在翼区的3'-端的仅一个手性核苷酸间键联,并且所述手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,3'-端翼区包含在翼区的3'-端的仅一个手性核苷酸间键联,并且所述手性核苷酸间键联是Sp。

[0814] 在一些实施方案中,翼区包含两个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区中的所有磷酸酯键联是连续的,并且翼区中任意两个磷酸酯键联之间没有非磷酸酯键联。

[0815] 在一些实施方案中,当描述键联(例如,键联化学、键联立体化学等)时,连接翼区和核心的键联被认为是核心的一部分。例如,在WV-1092mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC中,下划线键联可被认为是核心(粗体)的一部分,其5'-翼区(在糖部分上具有2'-OMe)在其5'-端具有一个单独Sp硫代磷酸酯键联,其3'-翼区(在糖部分上具有2'-OMe)在其3'-端具有一个Sp硫代磷酸酯键联,并且其核心在糖上不具有2'-修饰。

[0816] 在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的5'-核苷酸间键联是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的5'-核苷酸间键联是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的5'-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的5'-核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的5'-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个5'-核苷酸间键联是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个5'-核苷酸间键联是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个5'-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个5'-核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个5'-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0817] 在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的3'-核苷酸间键联是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的3'-核苷酸间键联是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的3'-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。连接至没有2'-修饰的糖部分的3'-核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的3'-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个3'-核苷酸间键联是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个3'-核苷酸间键联是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个3'-核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个3'-核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个3'-核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0818] 在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的两种核苷酸间键联均是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的两种核苷酸间键联均是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的两种核苷酸间键联均是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的两种核苷酸间键联均是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的两种核苷酸

间键联均是硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个核苷酸间键联是经修饰键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个核苷酸间键联是具有式I结构的键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个核苷酸间键联是经取代硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,连接至没有2'-修饰的糖部分的每个核苷酸间键联是硫代磷酸三酯键联。

[0819] 在一些实施方案中,没有2'-修饰的糖部分是存在于天然DNA核苷中的糖部分。

[0820] 在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,5'-端翼区包含仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,5'-端翼区包含在翼区的5'-端的仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,3'-端翼区包含仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,3'-端翼区包含在翼区的3'-端的仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,每个翼区包含仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于翼区-核心-翼区结构,每个翼区包含仅一个手性核苷酸间键联,其中5'-端翼区包含在其5'-端的仅一个手性核苷酸间键联;并且3'-端翼区包含在其3'-端的仅一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,5'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,5'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,3'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,3'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区二者中仅有的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区二者中仅有的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,5'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Sp,并且3'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,5'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Rp并且3'-翼区中仅有的手性核苷酸间键联是Sp。

[0821] 在一些实施方案中,翼区包含两个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区包含仅两个手性核苷酸间键联,以及一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含仅两个手性核苷酸间键联,以及两个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含仅两个手性核苷酸间键联,以及两个或更多个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含仅两个手性核苷酸间键联,以及两个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,翼区包含仅两个手性核苷酸间键联,以及三个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,(核心的)5'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其5'-端且另一个在其3'-端),以及之间的一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,(核心的)5'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其5'-端且另一个在其3'-端),以及之间的两个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,(核心的)3'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其3'-端且另一个在其3'-端),以及之间的一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,(核心的)3'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其3'-端且另一个在其3'-端),以及之间的两个或更多个天然磷酸酯键联。

[0822] 在一些实施方案中,5'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其5'-端且另一个在其3'-端),以及之间的一个或更多个天然磷酸酯键联,并且3'-翼区包含在其3'-端的仅一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,(核心的)5'-翼区包含仅两个手性核苷酸间键联(一个在其5'-端且另一个在其3'-端),以及之间的两个或更多个天然磷酸酯键联,并且

3'-翼区包含在其3'-端的仅一个核苷酸间键联。在一些实施方案中,每个手性核苷酸间键联独立地具有其自身的立体化学。在一些实施方案中,5'-翼区的两个手性核苷酸间键联均具有相同的立体化学。在一些实施方案中,5'-翼区的两个手性核苷酸间键联均具有不同的立体化学。在一些实施方案中,5'-翼区中的两个手性核苷酸间键联均是Rp。在一些实施方案中,5'-翼区中的两个手性核苷酸间键联均是Sp。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区中的手性核苷酸间键联具有相同的立体化学。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区中的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区中的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,5'-翼区和3'-翼区中的手性核苷酸间键联具有不同的立体化学。

[0823] 在一些实施方案中,手性的经修饰磷酸酯键联是手性硫代磷酸酯键联,即硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域包含至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,所有手性的经修饰磷酸酯键联为手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。

[0824] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约1个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。

[0825] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。

是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。

[0826] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0827] 在一些实施方案中,翼区区域的小于约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的小于约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域具有仅一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区区域具有仅一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键联,其中所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0828] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约1个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0829] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联

是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0830] 在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含两个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含三个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含四个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含五个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含六个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含七个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含八个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含九个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含十个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含11个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含12个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含13个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含14个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含16个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含17个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含18个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含19个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含21个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含22个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含23个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含24个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含25个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含30个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含35个或更多个经修饰糖部分。

[0831] 在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含两个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含三个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含四个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含五个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含六个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含七个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含八个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含九个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含十个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含11个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含12个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含13个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含14个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含15个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含16个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含17个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含18个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含19个

的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含九个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含十个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含11个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含12个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含13个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含14个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含15个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含16个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含17个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含18个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含19个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含20个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含21个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含22个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含23个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含24个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含25个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含30个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含35个或更多个连续的2'-F。

[0835] 在一些实施方案中,翼区包含一个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含两个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含三个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含四个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含五个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含六个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含七个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含八个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含九个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含十个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含11个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含12个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含13个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含14个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含15个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含16个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含17个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含18个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含19个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含20个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含21个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含22个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含23个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含24个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含25个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含30个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含35个连续的2'-F。

[0836] 在一些实施方案中,用提供的寡核苷酸进行的体外研究是将核酸剥裸引入到细胞中(没有转染试剂)进行的。在一些实施方案中,实验数据显示2'-修饰的效果不依赖于将寡核苷酸引入细胞的方式。在一些实施方案中,例如,完全2'-F修饰的一些寡核苷酸在转染时(用转染试剂)具有更高的效力,特别是在低浓度下。

[0837] 在一些实施方案中,核心区域具有一个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有两个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有三个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有四个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有五个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有六个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有七个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有八个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有九个或更多个碱基的长度。在一些实施方案中,核心区域具有十个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或更多个碱基的长度。在某些

实施方案中,核心区域具有11个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有12个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有13个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有14个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有15个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有16个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有17个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有18个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有19个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有20个或更多个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有多于20个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有2个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有3个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有4个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有5个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有6个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有7个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有8个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有9个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有10个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有11个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有12个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有13个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有14个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有15个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有16个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有17个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有18个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有19个碱基的长度。在某些实施方案中,核心区域具有20个碱基的长度。

[0838] 在一些实施方案中,核心包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个核心键联是经修饰核苷酸间键联。

[0839] 在一些实施方案中,核心包含至少一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少两个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少三个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少四个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少五个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少六个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少七个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少八个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少九个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少十个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少两个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少三个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少四个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少五个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少六个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少七个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少八个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少九个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少十个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少11个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少12个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少13个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少14个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少15个经修饰核苷酸间键联。在一些实施

方案中,核心包含至少16个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少17个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少18个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少19个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少20个经修饰核苷酸间键联。

[0840] 在一些实施方案中,核心包含一个或更多个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心独立地包含一个或更多个手性核苷酸间键联和一个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,每个核心键联是手性核苷酸间键联。

[0841] 在一些实施方案中,核心包含至少一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含至少两个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少三个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少四个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少五个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少六个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少七个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少八个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少九个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少十个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少11个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少12个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少13个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少14个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少15个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少16个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少17个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少18个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少19个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含至少20个手性核苷酸间键联。

[0842] 在一些实施方案中,核心包含一个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,核心包含两个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含三个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含四个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含五个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含六个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含七个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含八个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含九个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含十个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含11个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含12个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含13个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含14个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含15个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含16个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含17个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含18个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含19个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心包含20个手性核苷酸间键联。

[0843] 在一些实施方案中,核心区域具有包含 $(Sp)_m(Rp)_n$ 、 $(Rp)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ 或 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ 的骨架手性中心样式,其中 m 、 n 、 t 和 Wp 各自独立地如本公开内容所定义和描述。在一些实施方案中,核心区域具有包含 $(Sp)_m(Rp)_n$ 、 $(Rp)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ 或 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ 的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域具有包含

(Sp)_m(Rp)_n的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Sp)_m(Rp)_n的骨架手性中心样式,其中 $m > 2$,并且 $n = 1$ 。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中 $m > 2$,并且 $n = 1$ 。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中 $m > 2$,并且 $n = 1$ 。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中 $t > 2$, $m > 2$,并且 $n = 1$ 。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中 $m > 2$,并且 $n = 1$ 。在一些实施方案中,核心区域具有包含(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中 $t > 2$, $m > 2$,并且 $n = 1$ 。本公开内容尤其示出,在一些实施方案中,这样的样式可提供和/或增强靶序列(例如RNA序列)的受控切割,改善切割速率、选择性等。示例性骨架手性中心样式在本公开内容中描述。

[0844] 在一些实施方案中,核心区域中至少60%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少65%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少66%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少67%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少70%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少75%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少80%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少85%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少90%的手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,核心区域中至少95%的手性核苷酸间键联是Sp。

[0845] 在一些实施方案中,核心区域中的每个手性核苷酸间键联是Sp。

[0846] 在一些实施方案中,至少1个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少2个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少3个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少4个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少5个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少6个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少7个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少8个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少9个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少10个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少11个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少12个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少13个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少14个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少15个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少16个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少17个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少18个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少19个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少20个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少21个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,至少两个核心区域核苷酸间键联是Sp。在一些实施方案中,Sp核苷酸间键联是连续的。

[0847] 在一些实施方案中,核心区域中至少60%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少65%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少66%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少67%的手性核苷酸

间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少70%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少75%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少80%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中至少85%的手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,核心区域中的每个手性核苷酸间键联是Rp。

[0848] 在一些实施方案中,至少1个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少2个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少3个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少4个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少5个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少6个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少7个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少8个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少9个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少10个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少11个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少12个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少13个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少14个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少15个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少16个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少17个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少18个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少19个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少20个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少21个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,至少两个核心区域核苷酸间键联是Rp。在一些实施方案中,Rp核苷酸间键联是连续的。

[0849] 在一些实施方案中,核心包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含两个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含三个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含四个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含五个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含六个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含七个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含八个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含九个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含十个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含11个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含12个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含13个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含14个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含16个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含17个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含18个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含19个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含21个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含22个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含23个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含24个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含25个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含30个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含35个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OMe。

[0850] 在一些实施方案中,核心包含一个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案

中,核心包含两个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含三个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含四个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含五个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含六个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含七个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含八个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含九个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含十个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含11个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含12个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含13个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含14个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含15个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含16个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含17个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含18个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含19个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含20个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含21个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含22个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含23个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含24个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含25个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含30个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,核心包含35个或更多个2'-经修饰糖部分。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OMe。

[0851] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约1个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0852] 在一些实施方案中,翼区区域的至少约2个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约3个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约4个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约5个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约6个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约7个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约8个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,翼区区域的至少约9个连续的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0853] 在一些实施方案中,翼区包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含两个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,翼区包含三个或更多个经修饰糖

的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含25个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含30个或更多个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含35个或更多个连续的2'-F。

[0858] 在一些实施方案中,翼区包含一个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含两个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含三个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含四个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含五个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含六个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含七个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含八个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含九个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含十个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含11个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含12个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含13个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含14个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含15个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含16个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含17个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含18个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含19个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含20个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含21个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含22个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含23个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含24个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含25个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含30个连续的2'-F。在一些实施方案中,翼区包含35个连续的2'-F。

[0859] 在一些实施方案中,翼区-核心-翼区(即,X-Y-X)基序在数值上表示为例如5-10-4,意味着核心的5'-端的翼区为5个碱基长度,核心区域为10个碱基长度,并且核心的3'-端的翼区区域为4个碱基长度。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序为例如以下中的任一个:2-16-2、3-14-3、4-12-4、5-10-5、2-9-6、3-9-3、3-9-4、3-9-5、4-7-4、4-9-3、4-9-4、4-9-5、4-10-5、4-11-4、4-11-5、5-7-5、5-8-6、8-7-5、7-7-6、5-9-3、5-9-5、5-10-4、5-10-5、6-7-6、6-8-5和6-9-2等。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序为5-10-5。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序为7-7-6。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序为8-7-5。

[0860] 在一些实施方案中,翼区-核心基序为5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。在一些实施方案中,核心-翼区基序为5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等。

[0861] 在一些实施方案中,提供的这种翼区-核心-翼区(即,X-Y-X)基序的寡核苷酸的核苷酸间键联全部是手性的经修饰磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的这种翼区-核心-翼区(即,X-Y-X)基序的寡核苷酸的核苷酸间键联全部是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的这种翼区-核心-翼区基序的寡核苷酸的核苷酸间键联是至少约10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%或90%手性的经修饰磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的这种翼区-核心-翼区基序的寡核苷酸的手性寡核苷酸的核苷酸间键联是至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的这种翼区-核心-翼区基序的寡核苷酸的手性寡核苷酸的核苷酸间键联是至少约10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%或90%的Sp构象的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0862] 在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的每个翼区区域任选地包含手性的经修饰磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的每个翼区区域任选地包含手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的每个翼区

区域包含手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的两个翼区区域具有相同的核苷酸间键联立体化学。在一些实施方案中,两个翼区区域具有不同的核苷酸间键联立体化学。在一些实施方案中,翼区中的每个核苷酸间键联独立地为手性核苷酸间键联。

[0863] 在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域任选地包含手性的经修饰磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域任选地包含手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键联立体化学的重复样式。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $(Sp)_mRp$ 或 $Rp(Sp)_m$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $(Sp)_mRp$ 或 $Rp(Sp)_m$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $(Sp)_mRp$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $Rp(Sp)_m$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $(Sp)_mRp$ 或 $Rp(Sp)_m$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $(Sp)_mRp$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是 $Rp(Sp)_m$, 其中 m 是 1-50。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是包含至少 33% S 构象的核苷酸间键联的基序。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是包含至少 50% S 构象的核苷酸间键联的基序。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是包含至少 66% S 构象的核苷酸间键联的基序。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是选自 $RpRpSp$ 和 $SpSpRp$ 的重复三联体基序。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是重复的 $RpRpSp$ 。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域具有核苷酸间键联立体化学的重复样式,其中所述重复样式是重复的 $SpSpRp$ 。

[0864] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Sp)_mRp$ 或 $Rp(Sp)_m$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $Rp(Sp)_m$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Sp)_mRp$ 。在一些实施方案中, m 是 2。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核

心区域的骨架手性中心样式包含 $(Rp)_2Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $RpSpRp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $SpRpRp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Sp)_2Rp$ 。

[0865] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Sp)mRp$ 或 $Rp(Sp)m$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $Rp(Sp)m$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Sp)mRp$ 。在一些实施方案中, m 是 2。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Rp)_2Rp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $RpSpRp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $SpRpRp(Sp)_2$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Sp)_2Rp$ 。

[0866] 如本文中限定的, m 是 1-50。在一些实施方案中, m 是 1。在一些实施方案中, m 是 2 至 50。在一些实施方案中, m 是 2、3、4、5、6、7 或 8。在一些实施方案中, m 是 3、4、5、6、7 或 8。在一些实施方案中, m 是 4、5、6、7 或 8。在一些实施方案中, m 是 5、6、7 或 8。在一些实施方案中, m 是 6、7 或 8。在一些实施方案中, m 是 7 或 8。在一些实施方案中, m 是 2。在一些实施方案中, m 是 3。在一些实施方案中, m 是 4。在一些实施方案中, m 是 5。在一些实施方案中, m 是 6。在一些实施方案中, m 是 7。在一些实施方案中, m 是 8。在一些实施方案中, m 是 9。在一些实施方案中, m 是 10。在一些实施方案中, m 是 11。在一些实施方案中, m 是 12。在一些实施方案中, m 是 13。在一些实施方案中, m 是 14。在一些实施方案中, m 是 15。在一些实施方案中, m 是 16。在一些实施方案中, m 是 17。在一些实施方案中, m 是 18。在一些实施方案中, m 是 19。在一些实施方案中, m 是 20。在一些实施方案中, m 是 21。在一些实施方案中, m 是 22。在一些实施方案中, m 是 23。在一些实施方案中, m 是 24。在一些实施方案中, m 是 25。在一些实施方案中, m 大于 25。

[0867] 在一些实施方案中,重复样式是 $(Sp)m(Rp)n$, 其中 n 是 1-10, 并且 m 独立地如上文所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Sp)m(Rp)n$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Sp)m(Rp)n$ 。在一些实施方案中,重复样式是 $(Rp)n(Sp)m$, 其中 n 是 1-10, 并且 m 独立地如上文所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 $(Rp)n(Sp)m$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 $(Rp)n(Sp)m$ 。在一些实施方案中, $(Rp)n(Sp)m$ 是 $(Rp)(Sp)_2$ 。在一些实施方案

中, (Sp) n (Rp) m是 (Sp)₂ (Rp)。

[0868] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 (Sp) m (Rp) n (Sp) t。在一些实施方案中,重复样式是 (Sp) m (Rp) n (Sp) t,其中n是1-10,t是1-50,并且m独立地如上文中所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 (Sp) m (Rp) n (Sp) t。在一些实施方案中,重复样式是 (Sp) t (Rp) n (Sp) m,其中n是1-10,t是1-50,并且m独立地如上文中所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 (Sp) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 (Sp) t (Rp) n (Sp) m。

[0869] 在一些实施方案中,重复样式是 (Np) t (Rp) n (Sp) m,其中n是1-10,t是1-50,Np独立地是Rp或Sp,并且m独立地如上文中所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 (Np) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 (Np) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,重复样式是 (Np) m (Rp) n (Sp) t,其中n是1-10,t是1-50,Np独立地是Rp或Sp,并且m独立地如上文中所定义以及本文中所描述。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心样式包含 (Np) m (Rp) n (Sp) t。在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物,其在核心区域的骨架手性中心样式包含 (Np) m (Rp) n (Sp) t。在一些实施方案中,Np是Rp。在一些实施方案中,Np是Sp。在一些实施方案中,全部Np相同。在一些实施方案中,全部Np是Sp。在一些实施方案中,至少一个Np不同于其他Np。在一些实施方案中,t是2。

[0870] 如本文中限定的,n是1-10。在一些实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,n是3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,n是4、5、6、7或8。在一些实施方案中,n是5、6、7或8。在一些实施方案中,n是6、7或8。在一些实施方案中,n是7或8。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是5。在一些实施方案中,n是6。在一些实施方案中,n是7。在一些实施方案中,n是8。在一些实施方案中,n是9。在一些实施方案中,n是10。

[0871] 如本文中限定的,t是1-50。在一些实施方案中,t是1。在一些实施方案中,t是2至50。在一些实施方案中,t是2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,t是3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,t是4、5、6、7或8。在一些实施方案中,t是5、6、7或8。在一些实施方案中,t是6、7或8。在一些实施方案中,t是7或8。在一些实施方案中,t是2。在一些实施方案中,t是3。在一些实施方案中,t是4。在一些实施方案中,t是5。在一些实施方案中,t是6。在一些实施方案中,t是7。在一些实施方案中,t是8。在一些实施方案中,t是9。在一些实施方案中,t是10。在一些实施方案中,t是11。在一些实施方案中,t是12。在一些实施方案中,t是13。在一些实施方案中,t是14。在一些实施方案中,t是15。在一些实施方案中,t是16。在一些实施方案中,t是17。在一些实施方案中,t是18。在一些实施方案中,t是19。在一些实施方案中,t是20。在一些实施方案中,t是21。在一些实施方案中,t是22。在一些实施方案中,t是23。在一些实施

方案中,t是24。在一些实施方案中,t是25。在一些实施方案中,t大于25。

[0872] 在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于2。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于3。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于4。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于5。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于6。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于7。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于8。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于9。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于10。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于11。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于12。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于13。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于14。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于15。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于16。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于17。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于18。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于19。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于20。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于21。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于22。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于23。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于24。在一些实施方案中,m和t中的至少一个大于25。

[0873] 在一些实施方案中,m和t中的每一个大于2。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于3。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于4。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于5。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于6。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于7。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于8。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于9。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于10。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于11。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于12。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于13。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于14。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于15。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于16。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于17。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于18。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于19。在一些实施方案中,m和t中的每一个大于20。

[0874] 在一些实施方案中,m和t之和大于3。在一些实施方案中,m和t之和大于4。在一些实施方案中,m和t之和大于5。在一些实施方案中,m和t之和大于6。在一些实施方案中,m和t之和大于7。在一些实施方案中,m和t之和大于8。在一些实施方案中,m和t之和大于9。在一些实施方案中,m和t之和大于10。在一些实施方案中,m和t之和大于11。在一些实施方案中,m和t之和大于12。在一些实施方案中,m和t之和大于13。在一些实施方案中,m和t之和大于14。在一些实施方案中,m和t之和大于15。在一些实施方案中,m和t之和大于16。在一些实施方案中,m和t之和大于17。在一些实施方案中,m和t之和大于18。在一些实施方案中,m和t之和大于19。在一些实施方案中,m和t之和大于20。在一些实施方案中,m和t之和大于21。在一些实施方案中,m和t之和大于22。在一些实施方案中,m和t之和大于23。在一些实施方案中,m和t之和大于24。在一些实施方案中,m和t之和大于25。

[0875] 在一些实施方案中, n 是 1, 并且 m 和 t 中的至少一个大于 1。在一些实施方案中, n 是 1, 并且 m 和 t 各自独立地大于 1。在一些实施方案中, $m > n$ 并且 $t > n$ 。在一些实施方案中, $(Sp)_m (Rp)_n (Sp)_t$ 是 $(Sp)_2 Rp (Sp)_2$ 。在一些实施方案中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2 Rp (Sp)_2$ 。在一些实施方案中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $Sp Rp (Sp)_2$ 。在一些实施方案中, $(Np)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Np)_t Rp (Sp)_m$ 。在一些实施方案中, $(Np)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Np)_2 Rp (Sp)_m$ 。在一些实施方案中,

(Np) t (Rp) n (Sp) m是(Rp)₂Rp (Sp) m。在一些实施方案中,(Np) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₂Rp (Sp) m。在一些实施方案中,(Np) t (Rp) n (Sp) m是RpSpRp (Sp) m。在一些实施方案中,(Np) t (Rp) n (Sp) m是SpRpRp (Sp) m。

[0876] 在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是SpRpSpSp。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₂Rp (Sp)₂。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₃Rp (Sp)₃。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₄Rp (Sp)₄。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp) tRp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是SpRp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₂Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₃Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₄Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) t (Rp) n (Sp) m是(Sp)₅Rp (Sp)₅。

[0877] 在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₂Rp (Sp)₂。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₃Rp (Sp)₃。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₄Rp (Sp)₄。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp) mRp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₂Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₃Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₄Rp (Sp)₅。在一些实施方案中,(Sp) m (Rp) n (Sp) t是(Sp)₅Rp (Sp)₅。

[0878] 在一些实施方案中,核心区域包含至少一个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少一个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含至少一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含仅一个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域基序包含至少两个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少两个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少两个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含至少三个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少三个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含至少三个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少三个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,翼区-核心-翼区基序的核心区域包含至少4、5、6、7、8、9或10个Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0879] 在一些实施方案中,翼区区域包含与核心区域不同的糖部分的2'-修饰。在一些实施方案中,翼区区域包含与核心区域不同的相同类型的2'-修饰。在一些实施方案中,翼区区域包含核心区域不存在的2'-F。在一些实施方案中,翼区区域包含核心区域不存在的2'-F样式。在一些实施方案中,翼区区域包含与核心区域不同的2'-F的水平。在一些实施方案中,水平是绝对的,如通过2'-F修饰的数量测量的。在一些实施方案中,水平是相对的,如通过2'-F修饰的百分比测量的。在一些实施方案中,翼区与核心区域的不同之处在于其包含较少的核心区域中存在的2'-修饰,如通过这样的2'-修饰的数量和/或百分比测量的。在一些实施方案中,翼区包含较少的核心区域中的2'-OR¹修饰。在一些实施方案中,翼区包含较

少的核心区域中的2'-OMe修饰。在一些实施方案中,翼区与核心区域的不同之处在于其包含较少的核心区域中存在的未经修饰糖部分,如通过这样的2'-修饰的数量和/或百分比测量的。

[0880] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含核心区域和两个或更多个翼区区域,例如,提供的寡核苷酸可包含翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,每个翼区区域包含与核心区域不同的糖部分的2'-修饰。在一些实施方案中,每个翼区区域包含与核心区域不同的相同类型的2'-修饰。在一些实施方案中,每个翼区区域包含核心区域不存在的2'-F。在一些实施方案中,每个翼区区域包含核心区域不存在的2'-F样式。在一些实施方案中,每个翼区包括与核心区域不同的2'-F的水平。在一些实施方案中,水平是绝对的,如通过2'-F修饰的数量测量的。在一些实施方案中,水平是相对的,如通过2'-F修饰的百分比测量的。在一些实施方案中,每翼区与核心区域的不同之处在于其包含较少的核心区域中存在的2'-修饰,如通过这样的2'-修饰的数量和/或百分比测量的。在一些实施方案中,每个翼区包含较少的核心区域中的2'-OR¹修饰。在一些实施方案中,每个翼区包含较少的核心区域中的2'-OMe修饰。在一些实施方案中,每个翼区与核心区域的不同之处在于其包含较少的核心区域中存在的未经修饰糖部分,如通过这样的2'-修饰的数量和/或百分比测量的。

[0881] 在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-OR¹-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-F-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-OMe-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中核心区域中的残基是2'-脱氧核苷残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中所有核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-修饰残基,核心区域中的残基是2'-脱氧核苷残基,并且核心区域中的所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-OR¹-修饰残基,核心区域中的残基是2'-脱氧核苷残基,并且核心区域中的所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-MOE-修饰残基,核心区域中的残基是2'-脱氧核苷残基,并且核心区域中的所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个翼区区域中的残基是2'-OMe-修饰残基,核心区域中的残基是2'-脱氧核苷残基,并且核心区域中的所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯键联。

[0882] 在一些实施方案中,“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心基序是这样的基序,其中“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,核心-翼区基序是这样的基序,其中“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是这样的基序,其中每个“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个

“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中核心“Y”区域中的残基是2'-脱氧核苷残基。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中所有核苷酸间键联是硫代磷酸酯核苷酸间键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在某些实施方案中,翼区-核心-翼区基序是5-10-5基序,其中每个“X”翼区区域的残基不是2'-MOE-修饰残基,核心“Y”区域中的残基是2'-脱氧核苷,并且所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0883] 在一些实施方案中,手性的经修饰磷酸酯键联是手性硫代磷酸酯键联,即硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域包括至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,所有手性的经修饰磷酸酯键联为手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Sp构象。

[0884] 在一些实施方案中,核心区域的至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的至少约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。

[0885] 在一些实施方案中,核心区域的小于约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约10%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约20%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约

30%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约40%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约50%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约60%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约70%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约80%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约90%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域的小于约95%的手性硫代磷酸酯核苷酸间键联是Rp构象。在一些实施方案中,核心区域具有一个仅Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施方案中,核心区域仅具有一个Rp手性硫代磷酸酯核苷酸间键联,其中所有核苷酸间键联是手性硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[0886] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是包含交替嵌段的交替聚体。在一些实施方案中,嵌段聚体或交替聚体可通过化学修饰(包括存在或不存在)(例如,碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰、立体化学等)来定义。嵌段和/或交替单元的示例性化学修饰、立体化学及其样式包括但不限于本公开内容中描述的那些,例如对于翼区、核心、寡核苷酸等描述的那些。在一些实施方案中,嵌段聚体包含..SS..RR..SS..RR..样式。在一些实施方案中,交替聚体包含SRSRSRSR样式。

[0887] 在一些实施方案中,例如翼区、核心、嵌段的骨架手性中心样式包含一个或更多个(Rp) p (Sp) x (Rp) q (Sp) y,其中p、x、q、y各自独立地为0-50, $p+q>0$ 且 $x+y>0$ 。

[0888] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含重复的(Sp) m (Rp) n、(Rp) n (Sp) m、(Rp) n (Sp) m或(Sp) t (Rp) n (Sp) m单元。在一些实施方案中,重复单元是(Sp) m (Rp) n。在一些实施方案中,重复单元是SpRp。在一些实施方案中,重复单元是SpSpRp。在一些实施方案中,重复单元是SpRpRp。在一些实施方案中,重复单元是RpRpSp。在一些实施方案中,重复单元是(Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,重复单元是(Np) t (Rp) n (Sp) m。在一些实施方案中,重复单元是(Sp) t (Rp) n (Sp) m。

[0889] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) x - (全Rp或全Sp) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) - (全Rp或全Sp) - (Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp) x - (全Sp) - (Rp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp) - (全Sp) - (Rp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Sp) x - (全Rp) - (Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Sp) - (全Rp) - (Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) x - (重复(Sp) m (Rp) n) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) - (重复(Sp) m (Rp) n) - (Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) x - (重复SpSpRp) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式包含(Rp/Sp) - (重复SpSpRp) - (Rp/Sp)。

[0890] 在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp/Sp) x - (全Rp或全Sp) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp/Sp) - (全Rp或全Sp) - (Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp) x - (全Sp) - (Rp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是(Rp) - (全Sp) - (Rp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样

式是 (Sp) x - (全Rp) - (Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是 (Sp) - (全Rp) - (Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是 (Rp/Sp) x - (重复 (Sp) m (Rp) n) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是 (Rp/Sp) - (重复 (Sp) m (Rp) n) - (Rp/Sp)。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是 (Rp/Sp) x - (重复 SpSpRp) - (Rp/Sp) y。在一些实施方案中,提供的骨架手性中心样式是 (Rp/Sp) - (重复 SpSpRp) - (Rp/Sp)。

[0891] 本领域普通技术人员理解,靶转录物的多个区域可通过提供的组合物和方法来靶向。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列包含外显子序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子和外显子序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列包含跨越剪接位点的序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列包含存在于以下或包含以下的序列:5' 剪接位点、分支点序列 (BPS)、聚嘧啶区 (polypyrimidine tact) (py区)、3' 剪接位点、内含子剪接沉默子 (ISS)、外显子剪接沉默子 (ESS)、内含子剪接增强子 (ISE) 和/或外显子剪接增强子。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列是内含子序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列是外显子序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列是跨越剪接位点的序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列是存在于以下或包含以下的序列:5' 剪接位点、分支点序列 (BPS)、聚嘧啶区 (py区)、3' 剪接位点、内含子剪接沉默子 (ISS)、外显子剪接沉默子 (ESS)、内含子剪接增强子 (ISE) 和/或外显子剪接增强子。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的碱基序列存在于分支点序列 (BPS)、聚嘧啶区 (py区)、内含子剪接沉默子 (ISS)、外显子剪接沉默子 (ESS)、内含子剪接增强子 (ISE) 和/或外显子剪接增强子中的序列。

[0892] 如本领域普通技术人员理解的,提供的寡核苷酸和组合物尤其可靶向大量核酸聚合物。例如,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和组合物可靶向核酸序列之转录物,其中寡核苷酸的共同碱基序列(例如,寡核苷酸类型的碱基序列)包含或是与转录物的序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列是与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或是与靶标的序列100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含与靶标的序列100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列是与靶标的序列100%互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列包含或是与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列包含与靶标的序列互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列是与靶标的序列%互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列包含或是与靶标的序列100%互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列包含与靶标的序列100%互补的序列。在一些实施方案中,核心中的共同碱基序列是与靶标的序列100%互补的序列。

[0893] 在一些实施方案中,如本公开内容中所述,提供的寡核苷酸和组合物可提供新切割样式、更高切割速率、更高切割度、更高切割选择性等。在一些实施方案中,提供的组合物可选择性抑制(例如,切割)来自靶核酸序列的转录物,所述靶核酸序列在对象或群体中存在一种或更多种相似序列,所述靶序列和相似序列各自包含相对于所述相似序列限定所述靶序列的特异性核苷酸特征序列元件。在一些实施方案中,例如,靶序列是基因的野生型等位基因或拷贝,且相似序列是具有非常类似的碱基序列(例如,具有SNP、突变等的序列)的

序列；在一些实施方案中，相对于相似序列限定靶序列的特征序列元件：例如，当靶序列是在rs362307具有T（相应DNA中为U，非引起疾病的等位基因中为C）的引起亨廷顿病的等位基因时，特征序列包含该SNP。

[0894] 在一些实施方案中，相似序列与靶序列具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性。在一些实施方案中，靶序列是核酸序列的包含一个或更多个突变和/或SNP的引起疾病的拷贝，而相似序列是不引起疾病的拷贝（野生型）。在一些实施方案中，靶序列包含突变，其中相似序列是相应野生型序列，在一些实施方案中，靶序列是突变等位基因，而相似序列是野生型等位基因。在一些实施方案中，靶序列包含与引起疾病之等位基因相关的SNP，而相似序列包含不与引起疾病之等位基因相关的相同SNP。在一些实施方案中，与提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性。在一些实施方案中，与提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域相差小于5个、小于4个、小于3个、小于2个或仅1个碱基对。在一些实施方案中，与提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域相差仅在于突变位点或SNP位点。在一些实施方案中，与提供的寡核苷酸组合物的共同碱基序列互补的靶序列区域与相似序列的相应区域相差仅在于SNP位点。

[0895] 在一些实施方案中，共同碱基序列包含或者是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，共同碱基序列包含与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，共同碱基序列包含或者是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中，共同碱基序列包含与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列包含或者是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列包含与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列包含或者是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列包含与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列是与特征序列元件100%互补的序列。

[0896] 在一些实施方案中，特征序列元件包含或者是突变。在一些实施方案中，特征序列元件包含突变。在一些实施方案中，特征序列元件是突变。在一些实施方案中，特征序列元件包含或者是点突变。在一些实施方案中，特征序列元件包含点突变。在一些实施方案中，特征序列元件是点突变。在一些实施方案中，特征序列元件包含或者是SNP。在一些实施方案中，特征序列元件包含SNP。在一些实施方案中，特征序列元件是SNP。

[0897] 在一些实施方案中，共同碱基序列与靶序列100%匹配，其不与靶序列的相似序列100%匹配。例如，在一些实施方案中，共同碱基序列与靶核酸序列的引起疾病的拷贝或等位基因中的突变匹配，但是不与突变位点的非引起疾病的拷贝或等位基因匹配；在另一些实施方案中，共同碱基序列与靶核酸序列的引起疾病的等位基因中的SNP匹配，但是不与相

应位点的非引起疾病的等位基因匹配。在一些实施方案中，核心中的共同碱基序列与靶序列100%匹配，其不与靶序列的相似序列100%匹配。例如，在WV-1092中，其共同碱基序列（及其核心中的其共同碱基序列）与在rs362307处的引起疾病的U匹配，但是不与非引起疾病的（野生型）C匹配。

[0898] 本公开内容尤其认识到，碱基序列可对寡核苷酸性质具有影响。在一些实施方案中，当具有碱基序列的寡核苷酸被用于抑制靶标（例如，通过涉及RNase H的途径）时，碱基序列可对靶标的切割样式具有影响；例如，具有不同序列的结构上相似（全部硫代磷酸酯键联，全部立构无规）的寡核苷酸可具有不同的切割样式。在一些实施方案中，非立构无规寡核苷酸组合物（例如，本公开内容中提供的某些寡核苷酸组合物）的共同碱基序列是这样的碱基序列，当将其应用于DNA寡核苷酸组合物（例如，ONT-415）或立构无规全-硫代磷酸酯寡核苷酸组合物（例如，WV-905）时，DNA（DNA切割样式）和/或立构无规全-硫代磷酸酯寡（立构无规切割样式）组合物的切割样式具有在特征序列元件内或附近的切割位点。在一些实施方案中，内或附近的切割位点在与共同序列的核心区域互补的序列内。在一些实施方案中，内或附近的切割位点在与共同序列的核心区域100%互补的序列内。

[0899] 在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在特征序列元件内或附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在特征序列元件内具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在特征序列元件附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在特征序列元件的突变或SNP附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在突变附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在SNP附近具有切割位点的碱基序列。

[0900] 在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在特征序列元件内或附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在特征序列元件内具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在特征序列元件附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在特征序列元件的突变或SNP附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在突变附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其立构无规切割样式中在SNP附近具有切割位点的碱基序列。

[0901] 在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA和/或立构无规切割样式中在特征序列元件的突变附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA和/或立构无规切割样式中在突变附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，共同碱基序列是在其DNA切割样式中在突变附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，突变附近的切割位点在突变处，即切割位点在突变核苷酸的核苷酸间键联处（例如，如果突变在靶序列GGGACGTCTT的A处，则切割在A与C之间）。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离突变0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸间键联的切割位点，其中0意指突变位点处的切割（例如，如果突变在靶序列GGGACGTCTT中的A处，则对于距离0个核苷酸间键联，切割在A与C之间；距离突变1个核苷酸间键联的切割位点在突变5'的G与A之间，或者突变3'的C与G

之间)。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变0个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的5' 四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变五个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离突变的3' 五个核苷酸间键联的切割位点。

[0902] 在一些实施方案中,共同碱基序列是在其DNA和/或立构无规切割样式中在特征序列元件的SNP附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中,共同碱基序列是在其DNA和/或立构无规切割样式中在SNP附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中,共同

碱基序列是在其DNA切割样式中在SNP附近具有切割位点的碱基序列。在一些实施方案中，SNP附近的切割位点在SNP处，即切割位点在SNP处核苷酸的核苷酸间键联处（例如，对于靶标WV-905 G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C，其包含rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC (rs362307, 粗体)，切割在粗体rU与紧接其后的具有下划线的rG之间)。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸间键联的切割位点，其中0意指SNP位点处的切割（例如，对于靶标WV-905 G*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*C，其包含rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC (rs362307, 粗体)，对于距离0个核苷酸间键联，切割在粗体rU与紧接其后的具有下划线的rG之间；距离SNP 1个核苷酸间键联的切割位点在SNP的5' 的rG与rU之间（下划线：rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC），或在SNP的3' 端的rG与rC之间（下划线rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrC））。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0、1、2、3、4或5个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0、1、2、3或4个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0、1、2或3个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0、1或2个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 0或1个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP 0个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 一个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 两个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的5' 三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP的3' 三个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中，附近的切割位点是距离SNP四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方

案中,附近的切割位点是距离SNP的5' 四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离SNP的3' 四个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离SNP五个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离SNP的5' 五个核苷酸间键联的切割位点。在一些实施方案中,附近的切割位点是距离SNP的3' 五个核苷酸间键联的切割位点。例如,WV-905序列的立构无规切割样式具有以下切割位点:SNP处(CUGU与GCCC之间),距离两个核苷酸间键联(GUCU与GUGC之间,以及GUGC与CCUU之间),距离三个核苷酸间键联(UGCC与CUUG之间);距离四个核苷酸间键联(GCCC与UUGU之间,以及AAGU与CUGU之间),以及距离五个核苷酸间键联(CCCU与UGUG之间)。

[0903] 在一些实施方案中,特征序列元件内或附近(例如,突变、SNP等附近)的切割位点是DNA和/或立构无规切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,特征序列元件内或附近的切割位点是DNA切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,特征序列元件内或附近的切割位点是立构无规切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,突变附近的切割位点是DNA切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,突变附近的切割位点是立构无规切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,SNP附近的切割位点是DNA切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,SNP附近的切割位点是立构无规切割样式的主要切割位点。在一些实施方案中,主要切割位点在与共同序列的核心区域互补的序列内。在一些实施方案中,主要切割位点在与共同序列的核心区域100%互补的序列内。

[0904] 在一些实施方案中,主要切割位点是具有最多或者第二、第三、第四或第五多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有最多或者第二、第三或第四多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有最多或者第二或第三多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有最多或者第二多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有最多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有第二多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有第三多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有第四多切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是具有第五多切割的位点。

[0905] 在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于5%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于10%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于15%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于20%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于25%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于30%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于35%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于40%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于45%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于50%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于55%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于60%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于65%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于70%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于75%的

切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于80%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于85%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于90%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于91%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于92%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于93%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于94%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于95%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于96%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于97%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于98%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生大于99%的切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中发生100%的切割的位点。

[0906] 在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于5%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于10%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于15%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于20%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于25%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于30%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于35%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于40%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于45%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于50%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于55%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于60%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于65%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于70%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于75%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于80%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于85%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于90%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于91%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于92%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于93%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于94%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于95%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于96%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于97%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于98%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中大于99%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,主要切割位点是其中100%的靶标被切割的位点。在一些实施方案中,切割样式可不具有主要切割位点,因为没有位点达到绝对切割阈值水平。

[0907] 如本领域普通技术人员所理解的,提供的寡核苷酸组合和方法具有如本领域普

通技术人员已知的多种用途。用于评估提供的组合物、及其性质和用途的方法也是本领域普通技术人员广泛知晓和实践的。示例性质、用途和/或方法包括但不限于W0/2014/012081和W0/2015/107425中描述的那些。

[0908] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与核酸序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与核酸序列100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与引起疾病的核酸序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与引起疾病的核酸序列100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与引起疾病的核酸序列的特征序列元件互补的序列,所述特征序列区分引起疾病的核酸序列和非引起疾病的核酸序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与引起疾病的核酸序列的特征序列元件100%互补的序列,所述特征序列区分引起疾病的核酸序列和非引起疾病的核酸序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与疾病相关核酸序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与疾病相关核酸序列100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与疾病相关核酸序列的特征序列元件互补的序列,所述特征序列区分疾病相关核酸序列和非疾病相关核酸序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与疾病相关核酸序列的特征序列元件100%互补的序列,所述特征序列区分疾病相关核酸序列和非疾病相关核酸序列。

[0909] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与基因互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与基因100%互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与基因的特征序列元件互补的序列,所述特征序列区分所述基因和与所述基因具有同源性的相似序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与基因的特征序列元件100%互补的序列,所述特征序列区分所述基因和与所述基因具有同源性的相似序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与靶基因的特征序列元件互补的序列,所述特征序列包含不存在于基因的其他拷贝(例如,基因的野生型拷贝、基因的其他突变体拷贝等)中的突变。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与靶基因的特征序列元件100%互补的序列,所述特征序列包含不存在于基因的其他拷贝(例如,基因的野生型拷贝、基因的其他突变体拷贝等)中的突变。

[0910] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与含SNP的序列互补的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含或者是与含SNP的序列互补的序列,并且共同碱基序列与疾病相关的SNP 100%互补。例如,在一些实施方案中,共同碱基序列与亨廷顿病相关(或引起亨廷顿病)的等位基因100%互补。在一些实施方案中,共同碱基序列是WV-1092的碱基序列,其与许多亨廷顿病患者中在rs362307处的引起疾病的等位基因100%互补。在一些实施方案中,SNP是rs362307。在一些实施方案中,SNP是rs7685686。在一些实施方案中,SNP是rs362268。在一些实施方案中,SNP是rs362306。在一些实施方案中,其他示例性SNP位点可以是本公开内容中公开的任何亨廷顿位点。

[0911] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列,其中所述存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,在共同碱基序列中,一个或更多个U被T替换,反之亦然。

[0912] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中的序列,其中所述存在于GCCTCAGTCTGCTTCGCACC中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是GCCTCAGTCTGCTTCGCACC。

[0913] 在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列,其中所述共同碱基序列包含存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGGCACAAGGGCACAGACTT。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是GCACAAGGGCACAGACTTCC。在一些实施方案中,共同碱基序列是CACAAGGGCACAGACTTCCA。在一些实施方案中,共同碱基序列是ACAAGGGCACAGACTTCCAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAAGGGCACAGACTTCCAAA。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列,其中所述存在于GAGCAGCTGCAACCTGGCAA中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAGCAGCTGCAACCTGGCAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是AGCAGCTGCAACCTGGCAAC。在一些实施方案中,共同碱基序列是GCAGCTGCAACCTGGCAACA。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAGCTGCAACCTGGCAACAA。在一些实施方案中,共同碱基序列是AGCTGCAACCTGGCAACAAC。在一些实施方案中,共同碱基序列是GCTGCAACCTGGCAACAACC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中的序列,其中所述共同碱基序列包含存在于GGGCCAACAGCCAGCCTGCA中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGGCCAACAGCCAGCCTGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGGCCAACAGCCAGCCTGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGCCAACAGCCAGCCTGCAG。在一些实施方案中,共同碱基序列是GCCAACAGCCAGCCTGCAGG。在一些实施方案中,共同碱基序列是CCAACAGCCAGCCTGCAGGA。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAACAGCCAGCCTGCAGGAG。在一些实施方案中,共同碱基序列是AACAGCCAGCCTGCAGGAGG。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于ATTAATAAATTGTCATCACC中的序列。在一些实施方案中,共同碱基序列包含存在于ATTAATAAATTGTCATCACC中的序列,其中所述共同碱基序列包含存在于ATTAATAAATTGTCATCACC中的序列包含至少15个核苷酸。在一些实施方案中,共同碱基序列是ATTAATAAATTGTCATCACC。在一些实施方案中,共同碱基序列是ATTAATAAATTGTCATCACC。在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列包含CAAGGAAGAUGGCAU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGGAAGAUGGCAUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含GGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含GAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含CAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUU。在

一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含CAAGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGGAAGAUGGCAUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAAGGAAGAUGGCAU。在一些实施方案中,共同碱基序列是AGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAAGGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGGAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AGGAAGAUGGCAUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含CAAGGAAGAUGGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGGAAGAUGGCAU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含GGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列包含GAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列包含AAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,共同碱基序列是AGGAAGAUGGCAUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGC。在一些实施方案中,共同碱基序列是CAAGGAAGAUGGCA。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGGAAGAUGGCAU。在一些实施方案中,共同碱基序列是GGAAGAUGGCAUUU。在一些实施方案中,共同碱基序列是GAAGAUGGCAUUUC。在一些实施方案中,共同碱基序列是AAGAUGGCAUUUCU。

[0914] 在一些实施方案中,手性核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,提供的组合物的单一寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联独立地具有式I的结构。在一些实施方案中,提供的组合物的单一寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[0915] 在一些实施方案中,本公开内容的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,本公开内容的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰碱基部分。如本领域普通技术人员知晓以及本公开内容中描述的,可向糖和/或部分引入多种修饰。例如,在一些实施方案中,修饰是US9006198、W02014/012081和W0/2015/107425中描述的修饰,其各自的糖修饰和碱基修饰通过引用并入本文。

[0916] 在一些实施方案中,糖修饰是2'-修饰。常用的2'-修饰包括但不限于2'-OR¹,其中R¹不是氢。在一些实施方案中,修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的脂族。在一些实施方案中,修饰是2'-OMe。在一些实施方案中,修饰是2'-O-MOE。在一些实施方案中,本公开内容示出特定手性纯核苷酸间键联的引入和/或定位可提供稳定性改善,所述改善比得上或优于使用经修饰骨架键联、碱基和/或糖实现的那些。在一些实施方案中,提供的组合物的提供的单一核苷酸在糖上没有修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的提供的单一核苷酸在糖的2'-位没有修饰(即,2'-位的两个基团是-H/-H或-H/-OH)。在一些实施方案中,提供的组合物的提供的单一核苷酸不具有任何2'-MOE修饰。

[0917] 在一些实施方案中,2'-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的另一个碳。在一些实施方案中,2'-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的4'-碳。在一些实施方案中,2'-修饰是S-cEt。在一些实施方案中,经修饰糖部分是LNA部分。

[0918] 在一些实施方案中,2'-修饰是-F。在一些实施方案中,2'-修饰是FANA。在一些实施方案中,2'-修饰是FRNA。

[0919] 在一些实施方案中,糖修饰是5'-修饰,例如R-5'-Me、S-5'-Me等。

[0920] 在一些实施方案中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施方案中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[0921] 在一些实施方案中,糖修饰用另一环状或非环状部分替换糖部分。这样的部分的实例是本领域中公知的,包括但不限于用于吗啉代(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等的那些。

[0922] 在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约25%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约30%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约35%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约40%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约45%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约50%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约55%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约60%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约65%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约70%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约75%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约80%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约85%的其核苷酸间键联是Sp构型。在一些实施方案中,提供的组合物的单一核苷酸中至少约90%的其核苷酸间键联是Sp构型。

[0923] 在一些实施方案中,提供的组合物中的寡核苷酸不是选自以下寡核苷酸: $T_k T_k {}^m C_k AGT {}^m CATGA {}^m CT_k T {}^m C_k {}^m C_k$,其中每个其后是下标“k”的核苷表示(S)-cEt修饰,R是Rp硫代磷酸酯键联,S是Sp硫代磷酸酯键联,每个 ${}^m C$ 是5-甲基胞嘧啶修饰的核苷酸,并且所有核苷酸间键联是具有选自以下的立体化学样式的硫代磷酸酯(PS):RSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、RRSSRSRRRR、RRSRSSRRSS、RRSRSSRRRR、RSRRRRRSRR、SSRSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSSRSS、RRRSSRRSRS、SRRSSRRSRS、RRRRRSRRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRR和SSSSSSSSSS。

[0924] 在一些实施方案中,提供的组合物中的单一寡核苷酸不是选自以下寡核苷酸: $T_k T_k {}^m C_k AGT {}^m CATGA {}^m CTT_k {}^m C_k {}^m C_k$,其中每个其后是下标“k”的核苷表示(S)-cEt修饰,R是Rp硫代磷酸酯键联,S是Sp硫代磷酸酯键联,每个 ${}^m C$ 是5-甲基胞嘧啶修饰的核苷酸,并且所有核心核苷酸间键联是具有选自以下的立体化学样式的硫代磷酸酯(PS):RSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSSRSR、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSSRRRR、RSRRSRRSRR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、RRSSRSRRRR、RRSRSSRRSS、RRSRSSRRRR、RSRRRRRSRR、

SSRSSRRRS、RSSRSRSR、RSRSRSSS、RRSSRRRS、SRRSSRRS、RRRSRSTR、SSSSRRRSR、RRRRRRRR和SSSSSSSS。

[0925] 手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物

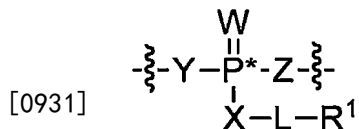
[0926] 本公开内容提供了具有高粗纯度和高非对映体纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有高粗纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有高非对映体纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。

[0927] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是寡核苷酸类型的基本上纯的制备物,即其中组合物中不是所述寡核苷酸类型的寡核苷酸是来自所述寡核苷酸类型的制备过程的杂质,在一些情况下,在某些纯化操作之后。

[0928] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含一个或更多个关于手性键联磷是非对映体纯的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含一种或更多种具有式I结构的非对映体纯核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含一种或更多种关于手性键联磷是非对映体纯的核苷酸间键联以及一个或更多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含一种或更多种具有式I结构的非对映体纯核苷酸间键联以及一个或更多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含一个或更多个具有式I-c结构的非对映体纯核苷酸间键联以及一个或更多个磷酸二酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,这样的寡核苷酸通过使用如本申请中所述的立体选择性寡核苷酸合成来制备以形成预设计的关于手性键联磷是非对映体纯的核苷酸间键联。例如,在一种示例性寡核苷酸 (Rp/Sp,Rp/Sp,Rp/Sp,Rp,Rp,Sp,Sp,Sp,Sp,SpSp,Sp,Sp,Sp,Rp,Rp,Rp,Rp) -d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGs1Cs1As1CsC]中,前三个核苷酸间键联使用传统寡核苷酸合成方法构建,并且非对映体纯核苷酸间键联在如本申请中所述的立体化学控制下构建。以下进一步描述示例性核苷酸间键联,其包括具有式I结构的那些。

[0929] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P-修饰。在某些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰。在某些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联。在某些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸二酯核苷酸间键联。在某些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸三酯核苷酸间键联。在某些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[0930] 在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸具有式I结构:



(I)

[0932] 其中各变量如下所定义和描述。在一些实施方案中,式I的键联是手性的。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个式I经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个式I经修饰核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的个体式I核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个式I经修饰核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的个体式I核苷酸间键联具有相对于彼此不同的-X-L-R¹。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个式I经修饰核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的个体式I核苷酸间键联具有相对于彼此不同的X。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个式I经修饰核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的个体式I核苷酸间键联具有相对于彼此不同的-L-R¹。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是提供的组合物中的特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是提供的组合物中具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸。

[0933] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是手性控制的寡核苷酸组合物中的特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,并且手性控制的寡核苷酸为该类型。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是提供的组合物中的寡核苷酸,所述组合物包含预定水平的具有共同的碱基序列、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式的多种寡核苷酸,并且手性控制的寡核苷酸共有共同的碱基序列、共同的骨架键联样式和共同的骨架手性中心样式。

[0934] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P-修饰。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学,并且其中所述手性控制的寡核苷酸的至少一部分结构的特征在于具有交替立体化学的重复样式。

[0935] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的P-修饰,即其中其在其-XLR¹部分中具有不同X原子,和/或其中其在其-XLR¹部分中具有不同L基团,和/或其中其在其-XLR¹部分中具有不同R¹原子。

[0936] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个个体核苷酸间键联具有相对于彼此不同的立体化学和/或不同的P-修饰,并且所述寡核苷酸具有由下式表示的结构:



[0938] 其中:

[0939] R^B各自独立地表示在键联磷处具有R构型的核苷酸单元的嵌段;

[0940] S^B 各自独立地表示在键联磷处具有S构型的核苷酸单元的嵌段；

[0941] n_1 - n_y 各自是零或整数，其中要求至少一个奇数 n 和至少一个偶数 n 必须是非零以使寡核苷酸包含至少两个相对于彼此具有不同立体化学的个体核苷酸间键联；并且

[0942] 其中 n_1 - n_y 的总和在2与200之间，并且在一些实施方案中，在选自2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更高的下限与选自5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190和200的上限之间，所述上限大于所述下限。

[0943] 在一些这样的实施方案中，各 n 具有相同值；在一些实施方案中，各偶数 n 与各其他偶数 n 具有相同值；在一些实施方案中，各奇数 n 与各其他奇数 n 具有相同值；在一些实施方案中，至少两个偶数 n 具有彼此不同的值；在一些实施方案中，至少两个奇数 n 具有彼此不同的值。

[0944] 在一些实施方案中，至少两个邻近 n 彼此相等，以使提供的寡核苷酸包含具有相等长度的S立体化学键联和R立体化学键联的邻近嵌段。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸包含具有相等长度的S和R立体化学键联的重复嵌段。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸包含S和R立体化学键联的重复嵌段，其中至少两个这样的嵌段具有彼此不同的长度；在一些这样的实施方案中，各S立体化学嵌段具有相同长度，并且具有不同于各R立体化学长度的长度，所述各R立体化学长度可任选地是彼此相同的长度。

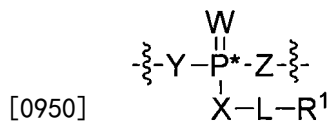
[0945] 在一些实施方案中，至少两个跳读邻近 n 彼此相等，以使提供的寡核苷酸包含至少两个具有第一立体化学的键联嵌段，其在长度方面彼此相等，并且由具有另一立体化学的键联嵌段分隔，所述分隔嵌段与具有第一立体化学的嵌段可具有相同长度或不同长度。

[0946] 在一些实施方案中，与提供的寡核苷酸的末端的键联嵌段相关的 n 具有相同长度。在一些实施方案中，提供的寡核苷酸具有相同键联立体化学的末端嵌段。在一些这样的实施方案中，末端嵌段是由具有其他键联立体化学的中间嵌段彼此分隔。

[0947] 在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体跳读聚体。在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是间隔聚体。

[0948] 在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸具有任何上述样式，并且还包含P-修饰样式。例如，在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体跳读聚体和P-修饰跳读聚体。在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体嵌段聚体和P-修饰交替聚体。在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是立体交替聚体和P-修饰嵌段聚体。

[0949] 在一些实施方案中，提供的式 $[S^B n_1 R^B n_2 S^B n_3 R^B n_4 \dots S^B n_x R^B n_y]$ 寡核苷酸是手性控制的寡核苷酸，其包含一个或更多个独立地具有式I结构的经修饰核苷酸间键联：



(I)

[0951] 其中:

[0952] P*是不对称磷原子,并且是Rp或Sp;

[0953] W是O、S或Se;

[0954] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R¹)-或L;

[0955] L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0956] R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂族,其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0957] 各R'独立地是-R-、-C(O)R-、-CO₂R或-SO₂R,或:

[0958] 两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0959] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环;

[0960] 各R独立地是氢或选自C₁-C₆脂族、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团;并且

[0961] - $\text{--}\text{--}$ -各自独立地表示与核苷的连接。

[0962] 在一些实施方案中,L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-;

[0963] R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂族,其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-;

[0964] 每个R'独立地是-R-、-C(O)R-、-CO₂R或-SO₂R,或:

[0965] 同一氮上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,或

[0966] 同一碳上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0967] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基或亚杂环基的任选地经取代的二价环;

[0968] 各R独立地是氢或选自C₁-C₆脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团;并且

[0969] $\sim$ 各自独立地表示与核苷的连接。

[0970] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸间磷键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸三酯键联。本文中进一步描述了这样的经修饰核苷酸间磷键联的实例。

[0971] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含不同核苷酸间磷键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少五个硫代磷酸三酯键联。本文中进一步描述了这样的经修饰核苷酸间磷键联的实例。

[0972] 在一些实施方案中,硫代磷酸三酯键联包含例如用于控制反应的立体选择性的手性助剂。在一些实施方案中,硫代磷酸三酯键联不包含手性助剂。在一些实施方案中,有意维持硫代磷酸三酯键联直至向对象施用,和/或在向对象施用期间有意维持硫代磷酸三酯键联。

[0973] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸连接于固体支持物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸从固体支持物切割。

[0974] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续的经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续的硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[0975] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是P-修饰嵌段聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是键联嵌段聚体。

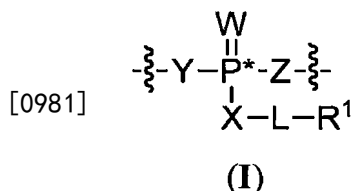
[0976] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是P-修饰交替聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是键联交替聚体。

[0977] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是单聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是P-修饰单聚体。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是键联单聚体。

[0978] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是间隔聚体。

[0979] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是跳读聚体。

[0980] 在一些实施方案中,本公开内容提供了寡核苷酸,其包含一个或更多个独立地具有式I结构的经修饰核苷酸间键联:



[0982] 其中:

[0983] P*是不对称磷原子,并且是Rp或Sp;

[0984] W是O、S或Se;

[0985] X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R¹)-或L;

[0986] L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0987] R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂族,其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-;

[0988] 各R'独立地是-R-、-C(O)R-、-CO₂R或-SO₂R,或:

[0989] 两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0990] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环;

[0991] 各R独立地是氢或选自C₁-C₆脂族、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团;并且

[0992] -ξ-各自独立地表示与核苷的连接。

[0993] 在一些实施方案中,L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-;

[0994] R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂族,其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-;

[0995] 各R'独立地是-R-、-C(O)R-、-CO₂R或-SO₂R,或:

[0996] 同一氮上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,或

[0997] 同一碳上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[0998] -Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基或亚杂环基的任选地经取代的二价环；

[0999] 各R独立地是氢或选自C₁-C₆脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团；并且

[1000] $\text{---}\{\}$ 各自独立地表示与核苷的连接。

[1001] 在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸三酯键联。本文中进一步描述了这样的经修饰核苷酸间磷键联的实例。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中，手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个硫代磷酸三酯键联。

[1002] 在一些实施方案中，P*是不对称磷原子，并且是R_p或S_p。在一些实施方案中，P*是R_p。在另一些实施方案中，P*是S_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或更多个式I核苷酸间键联，其中各P*独立地是R_p或S_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或更多个式I核苷酸间键联，其中各P*是R_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含一个或更多个式I核苷酸间键联，其中各P*是S_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中P*是R_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中P*是S_p。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中P*是R_p，以及至少一个式I核苷酸间键联，其中P*是S_p。

[1003] 在一些实施方案中，W是O、S或Se。在一些实施方案中，W是O。在一些实施方案中，W是S。在一些实施方案中，W是Se。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中W是O。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中W是S。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中W是Se。

[1004] 在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中W是O。在一些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联，其中W是S。

[1005] 在一些实施方案中，各R独立地是氢或选自C₁-C₆脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团。

[1006] 在一些实施方案中，R是氢。在一些实施方案中，R是选自C₁-C₆脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团。

[1007] 在一些实施方案中，R是任选地经取代的C₁-C₆脂族。在一些实施方案中，R是任选地经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R是任选地经取代的直链或支链己基。在一些实施

方案中,R是任选地经取代的直链或支链戊基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的直链或支链丁基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的直链或支链丙基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的甲基。

[1008] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中,R是经取代的苯基。在一些实施方案中,R是苯基。

[1009] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的碳环基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的C₃-C₁₀碳环基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的单环碳环基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环庚基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的双环碳环基。

[1010] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的芳基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的双环芳基环。

[1011] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的杂芳基。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫或氧的杂原子的任选地经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫或氧的杂原子的未经取代的5-6元单环杂芳基环。

[1012] 在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元单环杂芳基环。

[1013] 在一些实施方案中,R是具有1个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中,R选自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[1014] 在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个氮原子和选自硫或氧的另外的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例性R基团包括任选地经取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、𫓧唑基或异𫓧唑基。

[1015] 在一些实施方案中,R是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在另一些实施方案中,R是具有1-2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个氮的任选地经取代的6元杂芳基环。示例性R基团包括任选地经取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1016] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在另一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的吲哚基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在某些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-

稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的苯并𫔪唑基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的吡啶基。在某些实施方案中,R是具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1017] 在某些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在另一些实施方案中,R是具有1个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的喹啉基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的异喹啉基。根据一个方面,R是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中,R是喹啉或喹啉。

[1018] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的杂环基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。

[1019] 在一些实施方案中,R是任选地经取代的杂环基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的6元部分不饱和杂环。

[1020] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中,R是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、𫔪唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二𫔪烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、𫔪唑啉酮基、𫔪嗪酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂环戊烷酮基、二𫔪烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、𫔪唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢噻吩基或四氢噻喃基。在一些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元饱和或部分不饱和杂环。

[1021] 在某些实施方案中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施方案中,R是任选地经取代的四氢吡啶基、二氢噻唑

基、二氢𪔤唑基或𪔤唑啉基。

[1022] 在一些实施方案中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中,R是任选地经取代的二氢𪔤唑基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的异二氢𪔤唑基。在一些实施方案中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢𪔤啉。在一些实施方案中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢异𪔤啉。

[1023] 在一些实施方案中,各R'独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R或-SO₂R,或:

[1024] 同一氮上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,或

[1025] 同一碳上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[1026] 在一些实施方案中,R'是-R、-C(O)R、-CO₂R或-SO₂R,其中R如上所定义和如本文中所述。

[1027] 在一些实施方案中,R'是-R,其中R如以上以及本文中所定义和描述。在一些实施方案中,R'是氢。

[1028] 在一些实施方案中,R'是-C(O)R,其中R如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,R'是-CO₂R,其中R如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,R'是-SO₂R,其中R如上所定义和如本文中所述。

[1029] 在一些实施方案中,同一氮上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环。在一些实施方案中,同一碳上的两个R'与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[1030] 在一些实施方案中,-Cy-是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基或亚杂环基的任选地经取代的二价环。

[1031] 在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚苯基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚碳环基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚芳基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚杂芳基。在一些实施方案中,-Cy-是任选地经取代的亚杂环基。

[1032] 在一些实施方案中,X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R¹)-或L,其中L和R¹各自独立地如上所定义和如下所述。

[1033] 在一些实施方案中,X是-O-。在一些实施方案中,X是-S-。在一些实施方案中,X是-O-或-S-。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-O-。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-S-。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-O-;以及至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-S-。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-O-;以及至少一个式I核苷酸间键联,其中X是-S-;以及至少一个式I核苷酸间键联,其中L是任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[1034] 在一些实施方案中,X是-N(-L-R¹)-。在一些实施方案中,X是-N(R¹)-。在一些实施方案中,X是-N(R')-。在一些实施方案中,X是-N(R)-。在一些实施方案中,X是-NH-。

[1035] 在一些实施方案中,X是L。在一些实施方案中,X是共价键。在一些实施方案中,X是或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中,X是任选地经取代的C₁-C₁₀亚烷基或C₁-C₁₀亚烯基。在一些实施方案中,X是亚甲基。

[1036] 在一些实施方案中,Y是-O-。在一些实施方案中,Y是-S-。

[1037] 在一些实施方案中,Y是-N(-L-R¹)-。在一些实施方案中,Y是-N(R¹)-。在一些实施方案中,Y是-N(R')-。在一些实施方案中,Y是-N(R)-。在一些实施方案中,Y是-NH-。

[1038] 在一些实施方案中,Y是L。在一些实施方案中,Y是共价键。在一些实施方案中,Y是或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中,Y是任选地经取代的C₁-C₁₀亚烷基或C₁-C₁₀亚烯基。在一些实施方案中,Y是亚甲基。

[1039] 在一些实施方案中,Z是-O-。在一些实施方案中,Z是-S-。

[1040] 在一些实施方案中,Z是-N(-L-R¹)-。在一些实施方案中,Z是-N(R¹)-。在一些实施方案中,Z是-N(R')-。在一些实施方案中,Z是-N(R)-。在一些实施方案中,Z是-NH-。

[1041] 在一些实施方案中,Z是L。在一些实施方案中,Z是共价键。在一些实施方案中,Z是或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。在一些实施方案中,Z是任选地经取代的C₁-C₁₀亚烷基或C₁-C₁₀亚烯基。在一些实施方案中,Z是亚甲基。

[1042] 在一些实施方案中,L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[1043] 在一些实施方案中,L是共价键。在一些实施方案中,L是任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-

或 $-C(=O)O-$ 。

[1044] 在一些实施方案中,L具有-L¹-V-的结构,其中:

[1045] L¹是选自以下的任选地经取代的基团:

The structures shown are: 1. A vinyl group (CH₂=CH-). 2. A 3-mercaptopropyl group (HS-(CH₂)₃-). 3. A 2,2-dimethyl-1-propylthio group (HS-C(CH₃)₂-CH₂-). 4. A 2,2-dimethyl-2-butylthio group (HS-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-). 5. A 2,2-dimethyl-3-butylthio group (HS-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-). 6. A 2-phenylethylthio group (HS-CH₂-CH₂-C₆H₅). 7. A 2-benzoylthio group (HS-C(=O)-C₆H₅). 8. A 2-benzylthio group (HS-CH₂-CH₂-C₆H₅). 9. A 2-benzoylthio group (HS-C(=O)-C₆H₅). 10. A 2-benzylthio group (HS-CH₂-CH₂-C₆H₅).

C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、亚碳环基、亚芳基、C₁-C₆亚杂烷基、亚杂环基和亚杂芳基；

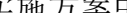
[1046] V选自-O-、-S-、-NR'-、C(R')₂、-S-S-、-B-S-S-C-、或选自以下的任选地经取代的基团：C₁-C₆亚烷基、亚芳基、C₁-C₆亚杂烷基、亚杂环基和亚杂芳基；

[1047] A是=O、=S、=NR' 或=C(R')₂;

[1048] B和C各自独立地是-O-、-S-、-NR'-、-C(R')₂-或选自以下的任选地经取代的基团：C₁-C₆亚烷基、亚碳环基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基；并且

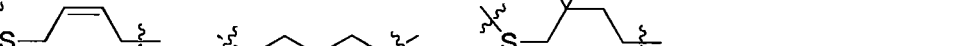
[1049] 各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

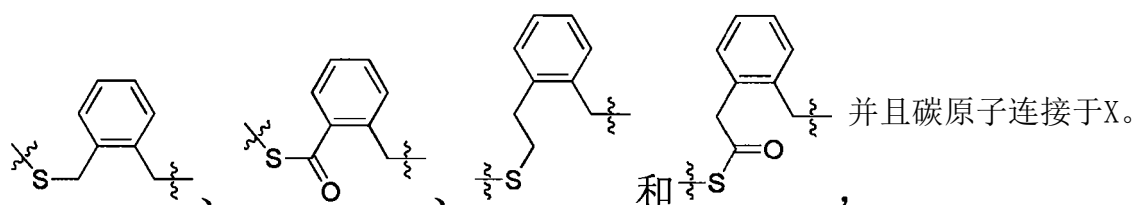
[1050] 在一些实施方案中, L¹是 。

[1051] 在一些实施方案中， L^1 是其中环Cy' 是任选地经取代的亚芳基、亚碳环基、亚杂芳基或亚杂环基。在一些实施方案中， L^1 是任选地经取代的在一些实施方

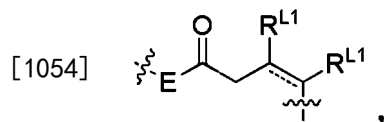
案中, L^1 是 

[1052] 在一些实施方案中, L^1 连接于 X。在一些实施方案中, L^1 是选自以下的任选地经取代

的基团:  并且硫原子连接于V。在一些实施方案中,L¹是选自以下的任选地经取代的基团:



[1053] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



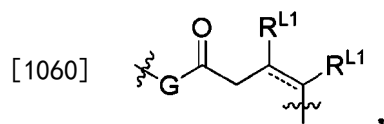
[1055] 其中:

[1056] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1057] -----是单键或双键;

[1058] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂芳基或杂环;并且各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1059] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



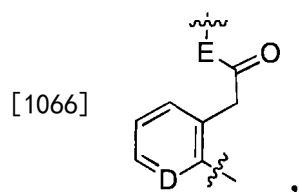
[1061] 其中:

[1062] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1063] -----是单键或双键;并且

[1064] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀ 碳环、杂芳基或杂环。

[1065] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



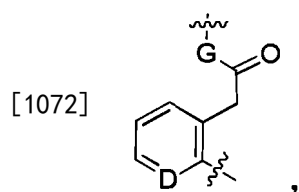
[1067] 其中:

[1068] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1069] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1070] 各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1071] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

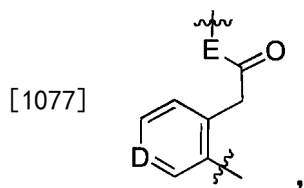


[1073] 其中:

[1074] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1075] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-。

[1076] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



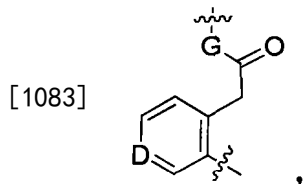
[1078] 其中:

[1079] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1080] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1081] 各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1082] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

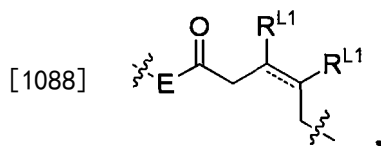


[1084] 其中:

[1085] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1086] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-。

[1087] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1089] 其中:

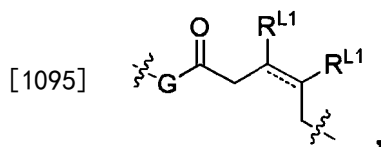
[1090] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1091] -----是单键或双键;

[1092] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀碳环、杂芳基或杂环;

[1093] 并且各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1094] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1096] 其中:

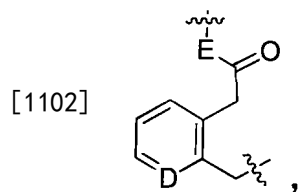
[1097] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1098] -----是单键或双键;

[1099] 两个 R^{L1} 与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、 C_3 - C_{10} 碳环、杂芳基或杂环；

[1100] 并且各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1101] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



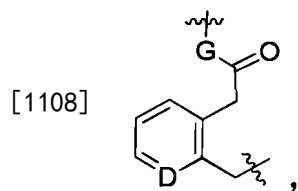
[1103] 其中:

[1104] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1105] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1106] 各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1107] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



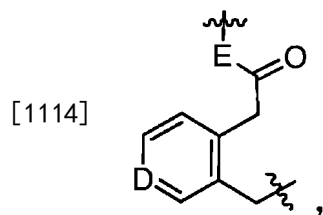
[1109] 其中:

[1110] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1111] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1112] 各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1113] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1115] 其中:

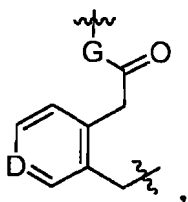
[1116] E是-O-、-S-、-NR'-或-C(R')₂-;

[1117] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1118] 各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1119] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1120]



[1121] 其中:

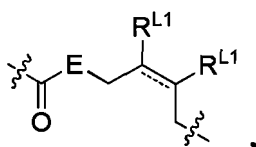
[1122] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1123] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1124] 各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1125] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1126]



[1127] 其中:

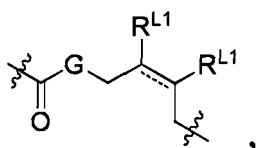
[1128] E是-O-、-S-、-NR' -或-C(R')₂-;

[1129] -----是单键或双键;

[1130] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀碳环、杂芳基或杂环;并且各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1131] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1132]



[1133] 其中:

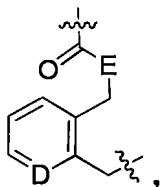
[1134] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1135] -----是单键或双键;

[1136] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀碳环、杂芳基或杂环;并且各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1137] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1138]



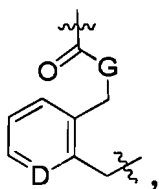
[1139] 其中:

[1140] E是-O-、-S-、-NR' -或-C(R')₂-;[1141] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1142] 各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1143] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1144]



[1145] 其中:

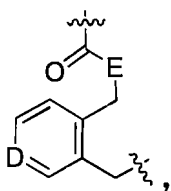
[1146] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1147] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1148] R' 如上所定义和如本文中所述。

[1149] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1150]



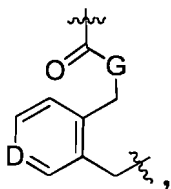
[1151] 其中:

[1152] E是-O-、-S-、-NR' -或-C(R')₂-;[1153] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1154] 各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1155] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1156]



[1157] 其中:

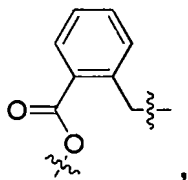
[1158] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1159] D是=N-、=C(F)-、=C(Cl)-、=C(Br)-、=C(I)-、=C(CN)-、=C(NO₂)-、=C(CO₂-(C₁-C₆脂族))-或=C(CF₃)-;并且

[1160] R' 如上所定义和如本文中所述。

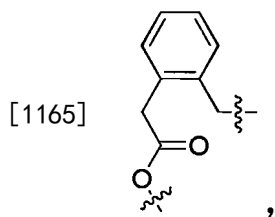
[1161] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

[1162]



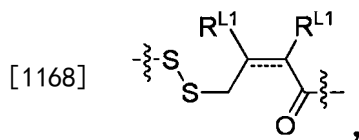
[1163] 其中苯基环任选地被取代。在一些实施方案中,苯基环未被取代。在一些实施方案中,苯基环被取代。

[1164] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1166] 其中苯基环任选地被取代。在一些实施方案中,苯基环未被取代。在一些实施方案中,苯基环被取代。

[1167] 在一些实施方案中,L具有以下结构:

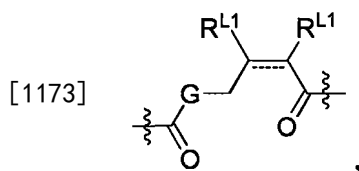


[1169] 其中:

[1170] -----是单键或双键;并且

[1171] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀碳环、杂芳基或杂环。

[1172] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1174] 其中:

[1175] G是-O-、-S-或-NR' ;

[1176] -----是单键或双键;并且

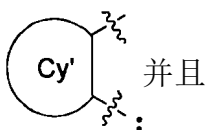
[1177] 两个R^{L1}与其所结合的两个碳原子一起形成任选地经取代的芳基、C₃-C₁₀碳环、杂芳基或杂环。

[1178] 在一些实施方案中,E是-O-、-S-、-NR' -或-C(R')₂-,其中各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,E是-O-、-S-或-NR' -。在一些实施方案中,E是-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中,E是-O-。在一些实施方案中,E是-S-。在一些实施方案中,E是-NH-。

[1179] 在一些实施方案中,G是-O-、-S-或-NR' ,其中各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,G是-O-、-S-或-NH-。在一些实施方案中,G是-O-。在一些实施方案中,G是-S-。在一些实施方案中,G是-NH-。

[1180] 在一些实施方案中,L是-L³-G-,其中:

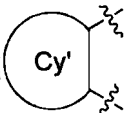
[1181] L³是任选地经取代的C₁-C₅亚烷基或亚烯基,其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换:-O-、-S-、-N(R') -、-C(O) -、-C(S) -、-C(NR') -、-S(O) -、-S(O)₂ -或

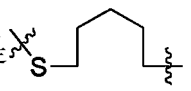


[1182] 其中G、R' 和环Cy' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。

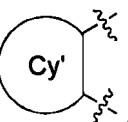
[1183] 在一些实施方案中, L是 $-L^3-S-$, 其中 L^3 如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, L是 $-L^3-O-$, 其中 L^3 如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, L是 $-L^3-N(R')$ -, 其中 L^3 和 R' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, L是 $-L^3-NH-$, 其中 L^3 和 R' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。

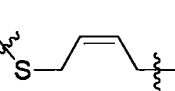
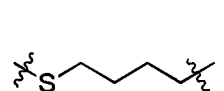
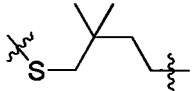
[1184] 在一些实施方案中, L^3 是任选地经取代的 C_5 亚烷基或亚烯基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S$

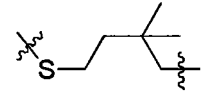
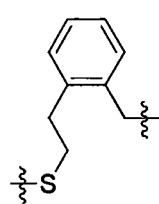
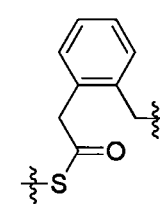
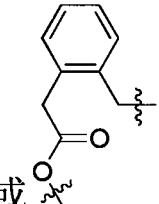
$(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或  并且 R' 和环 Cy' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些

实施方案中, L^3 是任选地经取代的 C_5 亚烷基。在一些实施方案中, $-L^3-G-$ 是 。

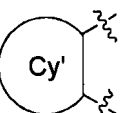
[1185] 在一些实施方案中, L^3 是任选地经取代的 C_4 亚烷基或亚烯基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S$

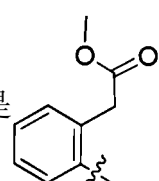
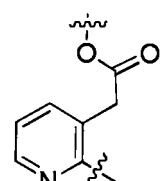
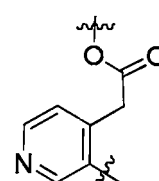
$(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或  并且 R' 和 Cy' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。

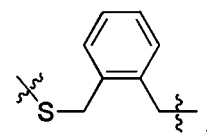
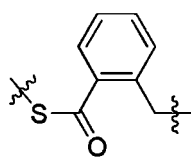
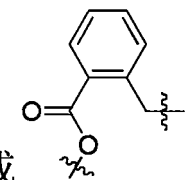
[1186] 在一些实施方案中, $-L^3-G-$ 是 、、、

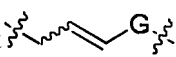
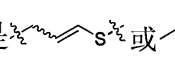
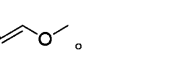
、、或 。

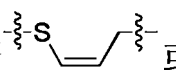
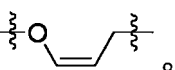
[1187] 在一些实施方案中, L^3 是任选地经取代的 C_3 亚烷基或亚烯基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S$

$(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或  并且 R' 和 Cy' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。

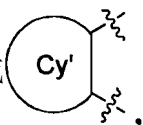
[1188] 在一些实施方案中, $-L^3-G-$ 是 、、、

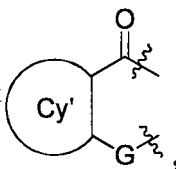
、或 。

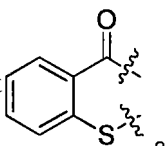
[1189] 在一些实施方案中, L是 。在一些实施方案中, L是 或 。

在一些实施方案中, L是 或 。

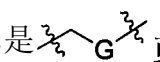
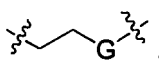
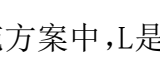
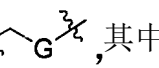
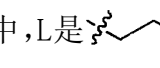
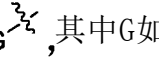
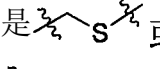
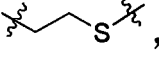
[1190] 在一些实施方案中, L^3 是任选地经取代的 C_2 亚烷基或亚烯基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S$

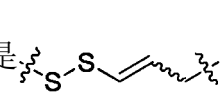
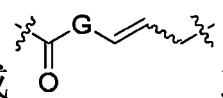
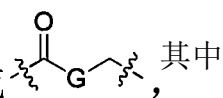
$(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或  并且 R' 和 Cy' 各自独立地如上所定义和如本文中所述。

[1191] 在一些实施方案中, $-L^3-G-$ 是  其中 G 和 Cy' 各自独立地如上所定义和

如本文中所述。在一些实施方案中, L 是 。

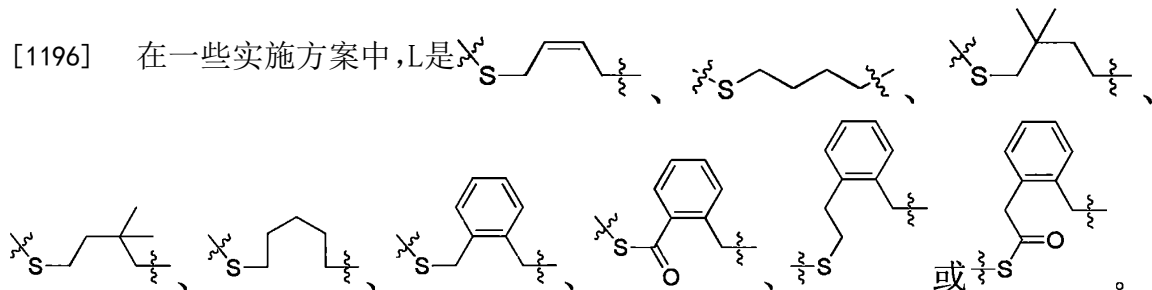
[1192] 在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是任选地经取代的 C_1-C_2 亚烷基; 并且 G 如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是任选地经取代的 C_1-C_2 亚烷基; G 如上所定义和如本文中所述; 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是任选地经取代的亚甲基; G 如上所定义和如本文中所述; 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是亚甲基; G 如上所定义和如本文中所述; 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是任选地经取代的 $-(CH_2)_2-$; G 如上所定义和如本文中所述; 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 $-L^4-G-$, 其中 L^4 是 $-(CH_2)_2-$; G 如上所定义和如本文中所述; 并且 G 连接于 R^1 。

[1193] 在一些实施方案中, L 是  或 , 其中 G 如上所定义和如本文中所述, 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 , 其中 G 如上所定义和如本文中所述, 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是 , 其中 G 如上所定义和如本文中所述, 并且 G 连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是  或 , 其中硫原子连接于 R^1 。在一些实施方案中, L 是  或 , 其中氧原子连接于 R^1 。

[1194] 在一些实施方案中, L 是  或  或 , 其中 G 如上所定义和如本文中所述。

[1195] 在一些实施方案中, L 是 $-S-R^{L3}-$ 或 $-S-C(O)-R^{L3}-$, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的直链或支链 C_1-C_9 亚烷基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 其中 R' 和 $-Cy-$ 各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, L 是 $-S-R^{L3}-$ 或 $-S-C(O)-R^{L3}-$, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的 C_1-C_6 亚烷基。在一些实施方案中, L 是 $-S-R^{L3}-$ 或 $-S-C(O)-R^{L3}-$, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的 C_1-C_6 亚烯基。在一些实施方案中, L 是 $-S-R^{L3}-$ 或 $-S-C$

(O) -R^{L3}-, 其中R^{L3}是任选地经取代的C₁-C₆亚烷基, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的C₁-C₆亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。在一些实施方案中, R^{L3}是任选地经取代的-S-(C₁-C₆亚烯基)-、-S-(C₁-C₆亚烷基)-、-S-(C₁-C₆亚烷基)-亚芳基-(C₁-C₆亚烷基)-、-S-CO-亚芳基-(C₁-C₆亚烷基)-或-S-CO-(C₁-C₆亚烷基)-亚芳基-(C₁-C₆亚烷基)-。



[1197] 在一些实施方案中, L是

[1198] 在一些实施方案中, 以上以及本文中所述的L实施方案中的硫原子连接于X。在一些实施方案中, 以上以及本文中所述的L实施方案中的硫原子连接于R¹。

[1199] 在一些实施方案中, R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂族, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-, 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₁₀脂族, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-, 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1200] 在一些实施方案中, R¹是氢。在一些实施方案中, R¹是卤素。在一些实施方案中, R¹是-F。在一些实施方案中, R¹是-Cl。在一些实施方案中, R¹是-Br。在一些实施方案中, R¹是-I。

[1201] 在一些实施方案中, R¹是R, 其中R如上所定义和如本文中所述。

[1202] 在一些实施方案中, R¹是氢。在一些实施方案中, R¹是选自以下的任选地经取代的基团: C₁-C₅₀脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基。

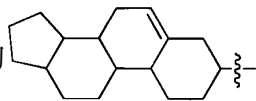
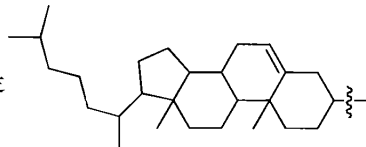
[1203] 在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的C₁-C₅₀脂族。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的C₁-C₁₀脂族。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的C₁-C₆脂族。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的直链或支链己基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的直链或支链戊基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的直链或支链丁基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的直链或支链丙基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的乙基。在一些实施方案中, R¹是任选地经取代的甲

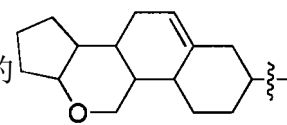
基。

[1204] 在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 是经取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 是苯基。

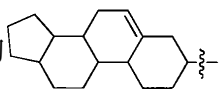
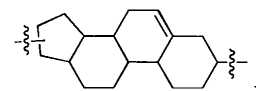
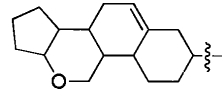
[1205] 在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的碳环基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的 C_3 - C_{10} 碳环基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的单环碳环基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的环庚基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的环己基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的环戊基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的环丁基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的环丙基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的双环碳环基。

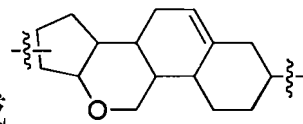
[1206] 在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_{50} 多环烃。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_{50} 多环烃, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, R^1

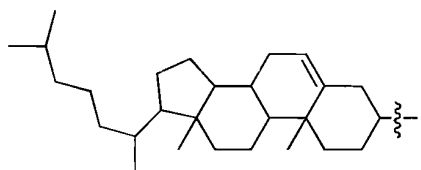
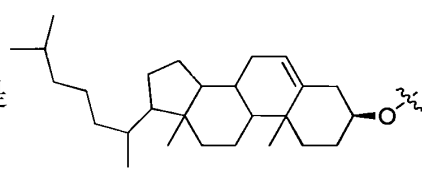
是任选地经取代的 。在一些实施方案中, R^1 是 。

在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的 。

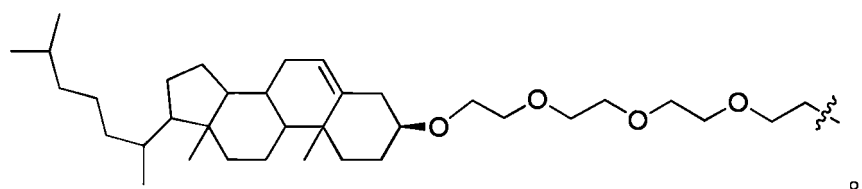
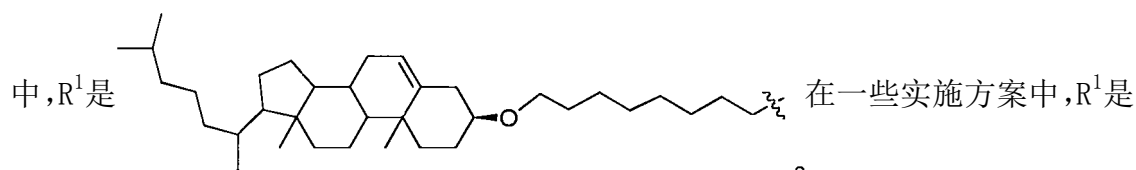
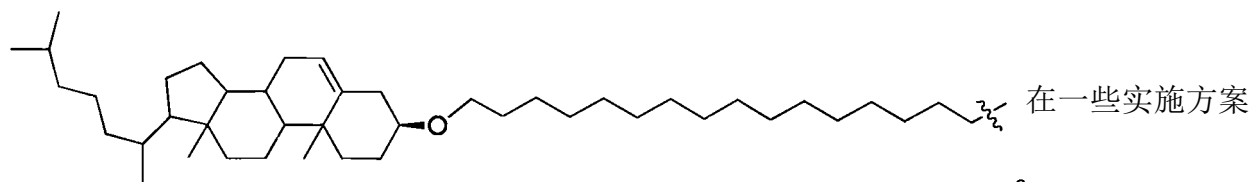
[1207] 在一些实施方案中, R^1 是包含一个或更多个任选地经取代的多环烃部分的任选地经取代的 C_1 - C_{50} 脂族。在一些实施方案中, R^1 是包含一个或更多个任选地经取代的多环烃部分的任选地经取代的 C_1 - C_{50} 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, R^1

是包含一个或更多个任选地经取代的 、、

或  的任选地经取代的 C_1 - C_{50} 脂族。在一些实施方案中, R^1 是

。在一些实施方案中, R^1 是 。

在一些实施方案中, R^1 是



[1208] 在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的芳基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的双环芳基环。

[1209] 在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个独立地选自氮、硫或氧的杂原子的任选地经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个独立地选自氮、硫或氧的杂原子的未经取代的5-6元单环杂芳基环。

[1210] 在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元单环杂芳基环。

[1211] 在一些实施方案中, R^1 是具有1个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 选自吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[1212] 在一些实施方案中, R^1 是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在某些实施方案中, R^1 是具有1个氮原子和选自硫或氧的另外的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例性 R^1 基团包括任选地经取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1213] 在一些实施方案中, R^1 是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在另一些实施方案中, R^1 是具有1-2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是具有2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在某些实施方案中, R^1 是具有1个氮的任选地经取代的6元杂芳基环。示例性 R^1 基团包括任选地经取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1214] 在某些实施方案中, R^1 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在另一些实施方案中, R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施方案中, R^1 是具有1个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的吲哚基。在一些实施方案中, R^1 是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]

辛烷基。在某些实施方案中， R^1 是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的苯并𫔪唑基。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的吡啶基。在某些实施方案中， R^1 是具有3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

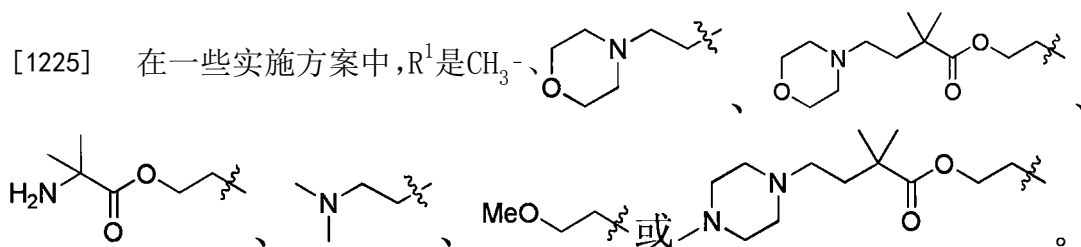
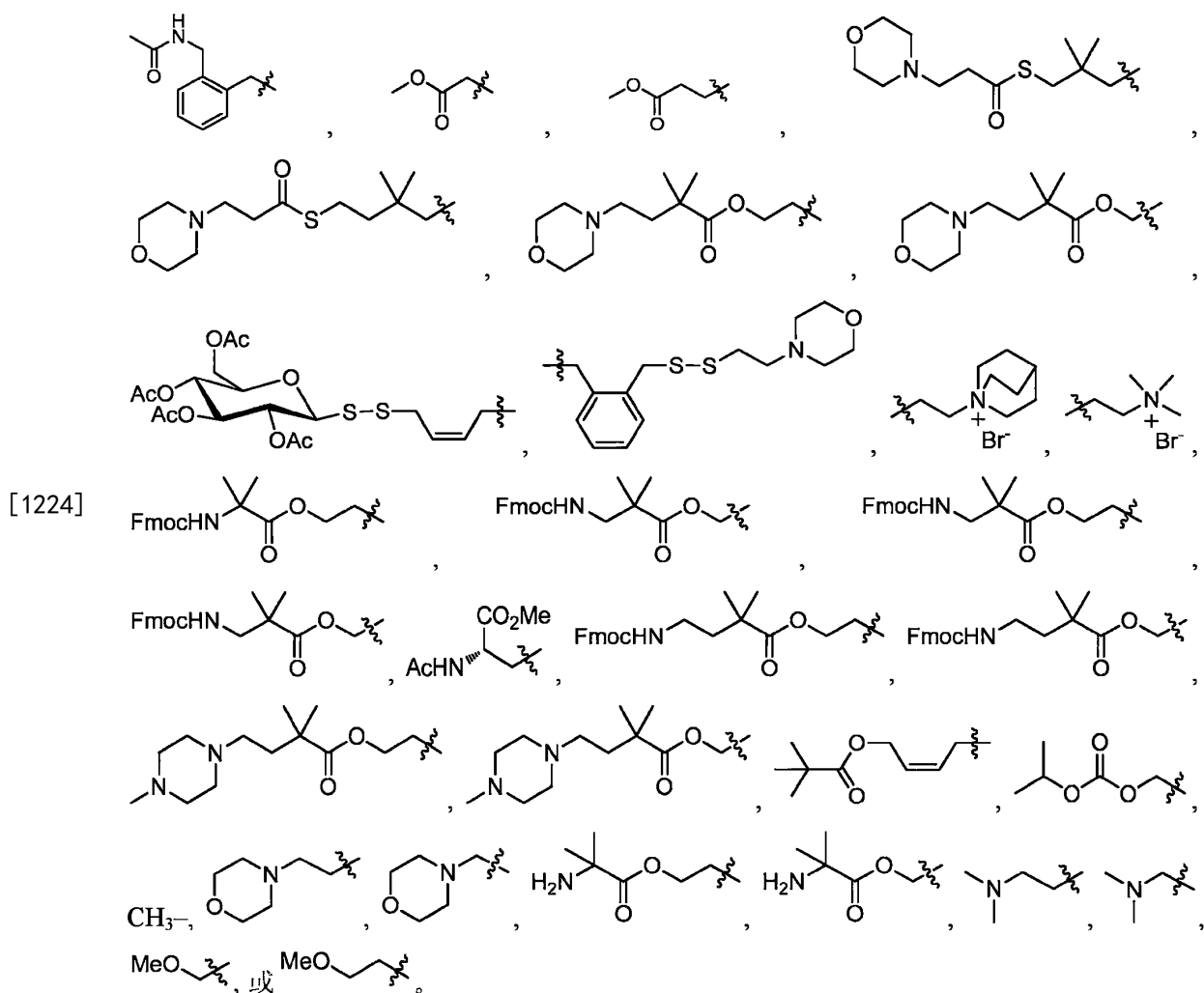
[1215] 在某些实施方案中， R^1 是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在另一些实施方案中， R^1 是具有1个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的喹啉基。在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的异喹啉基。根据一个方面， R^1 是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施方案中， R^1 是喹唑啉或喹喔啉。

[1216] 在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的杂环基。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-7元饱和或部分不饱和杂环。

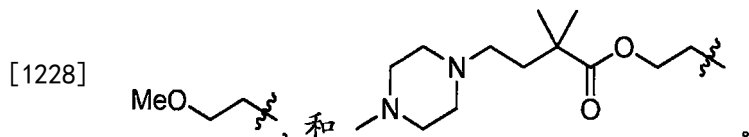
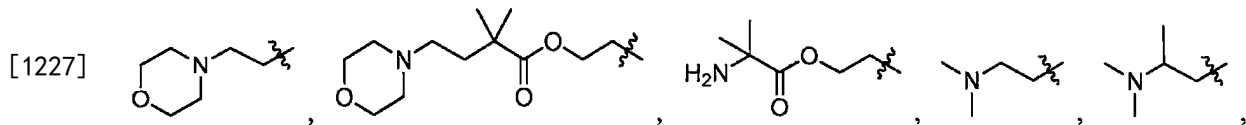
[1217] 在一些实施方案中， R^1 是任选地经取代的杂环基。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施方案中， R^1 是具有2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和杂环。在一些实施方案中， R^1 是具有2个氧原子的任选地经取代的6元部分不饱和杂环。

[1218] 在某些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环。在某些实施方案中， R^1 是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、硫杂环庚烷基、二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、𫔪唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二𫔪烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二氧杂环庚烷基、氧杂氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢噻喃酮基、硫杂环庚烷酮基、𫔪唑啉酮基、𫔪嗪酮基、氧杂氮杂环庚烷酮基、二氧杂环戊烷酮基、二𫔪烷酮基、二氧杂环庚烷酮基、氧硫杂啉酮基、氧硫杂环己烷酮基、氧硫杂环庚烷酮基、噻唑烷酮基、噻嗪烷酮基、硫杂氮杂环庚烷酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚烷酮基、咪唑烷二酮基、𫔪唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧环戊烷二酮基、氧杂硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢噻吩基或四氢噻喃基。在一些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元饱和或部分不饱和杂环。

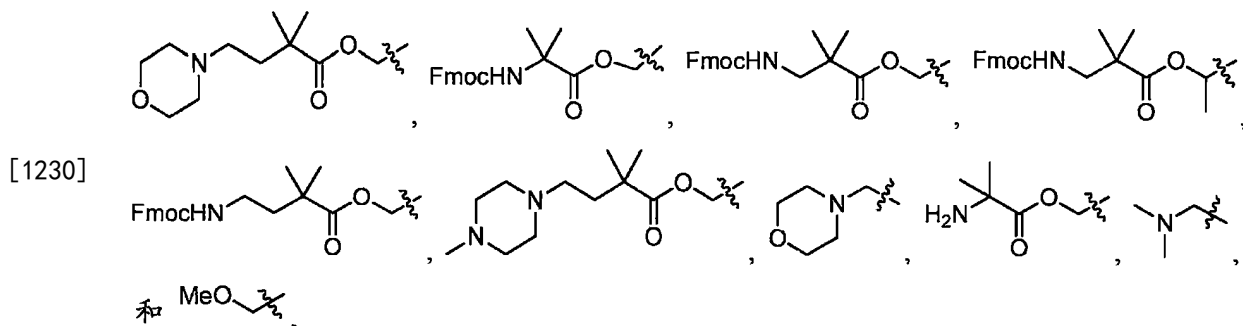
[1219] 在某些实施方案中， R^1 是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取



[1226] 在一些实施方案中, R¹包含连接于L的末端任选地经取代的-(CH₂)₂-部分。以下描述此类R¹基团的实例:



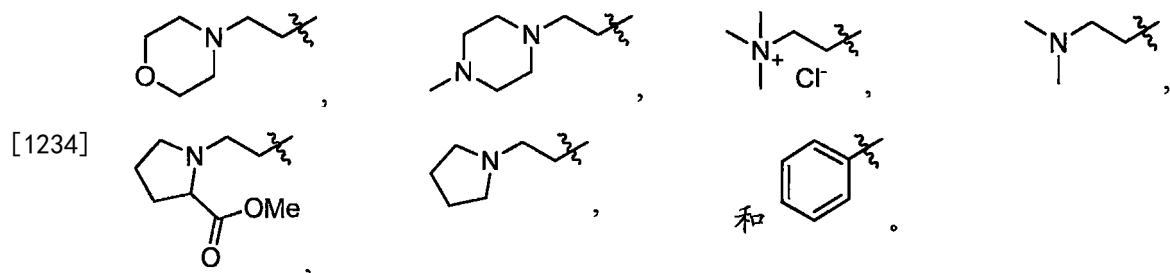
[1229] 在一些实施方案中, R¹包含连接于L的末端任选地经取代的-(CH₂)-部分。以下描述示例性此类R¹基团:



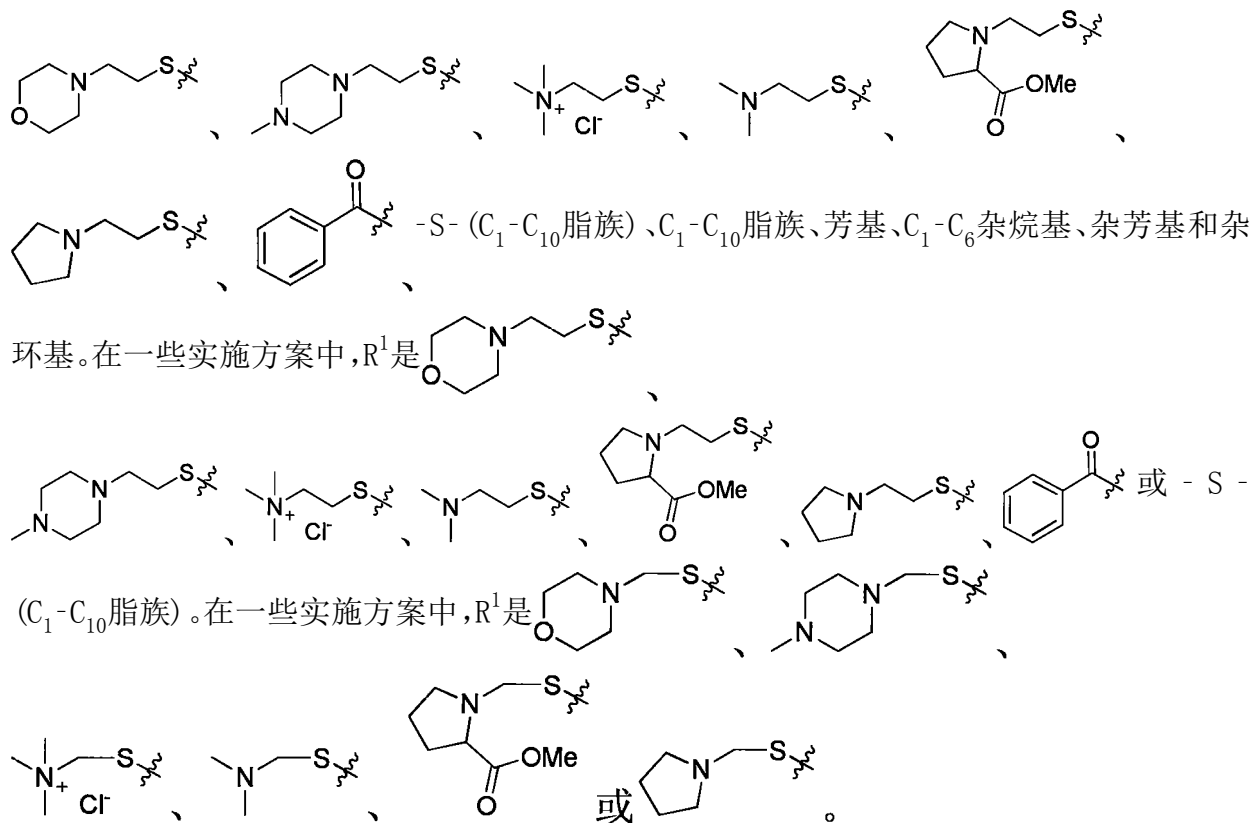
[1231] 在一些实施方案中, R^1 是 $-S-R^{L2}$, 其中 R^{L2} 是任选地经取代的 C_1-C_9 脂族, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 并且 R' 和 $-Cy-$ 各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, R^1 是 $-S-R^{L2}$, 其中硫原子与 L 基团中的硫原子连接。

[1232] 在一些实施方案中, R^1 是 $-C(O)-R^{L2}$, 其中 R^{L2} 是任选地经取代的 C_1-C_9 脂族, 其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$, 并且 R' 和 $-Cy-$ 各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中, R^1 是 $-C(O)-R^{L2}$, 其中羰基与 L 基团中的 G 连接。在一些实施方案中, R^1 是 $-C(O)-R^{L2}$, 其中羰基与 L 基团中的硫原子连接。

[1233] 在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 烷基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 烯基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 炔基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: -Cy- 或 -C(O)-。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: -Cy-。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的亚杂环基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的亚芳基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的亚杂芳基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_3 - C_{10} 亚碳环基。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中两个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: -Cy- 或 -C(O)-。在一些实施方案中, R^{L2} 是任选地经取代的 C_1 - C_9 脂族, 其中两个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: -Cy- 或 -C(O)-。以下描述示例性 R^{L2} 基团:

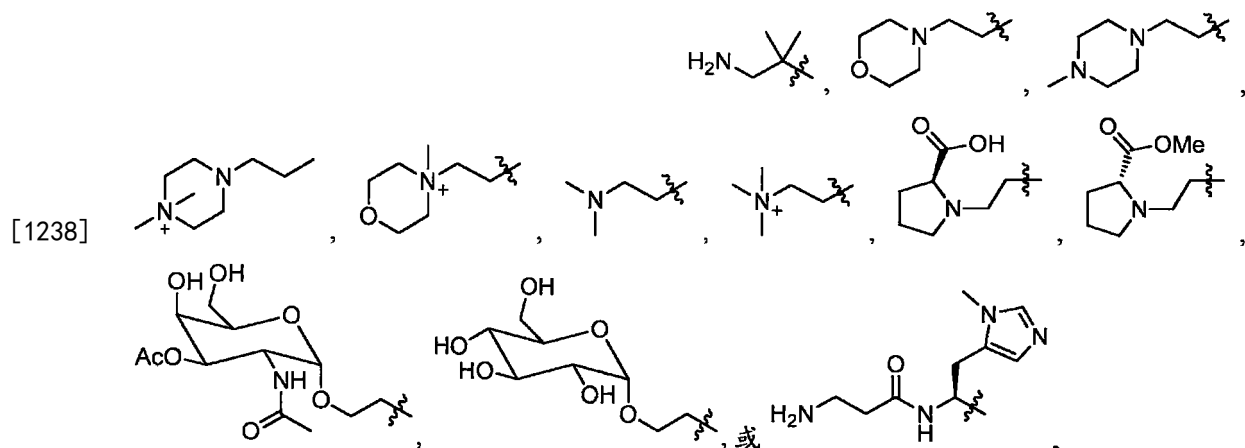


[1235] 在一些实施方案中, R^1 是氢或选自以下的任选地经取代的基团:



[1236] 在一些实施方案中, R^1 是选自以下的任选地经取代的基团: $-S-(C_1-C_6 \text{ 脂族})$ 、 C_1-C_{10} 脂族、 C_1-C_6 杂脂族、芳基、杂环基和杂芳基。

[1237] 在一些实施方案中, R^1 是



[1239] 在一些实施方案中, 以上以及本文中所述的 R^1 实施方案中的硫原子与以上以及本文中所述的 L 实施方案中的硫原子、G、E 或 $-C(O)-$ 部分连接。在一些实施方案中, 以上以及本

文中所述的 R^1 实施方案中的-C(O)-部分与以上以及本文中所述的L实施方案中的硫原子、G、E或-C(O)-部分连接。

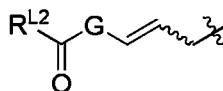
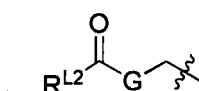
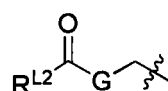
[1240] 在一些实施方案中，-L- R^1 是以上以及本文中所述的L实施方案和 R^1 实施方案的任何组合。

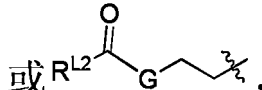
[1241] 在一些实施方案中，-L- R^1 是-L³-G- R^1 ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1242] 在一些实施方案中，-L- R^1 是-L⁴-G- R^1 ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1243] 在一些实施方案中，-L- R^1 是-L³-G-S- R^{L2} ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

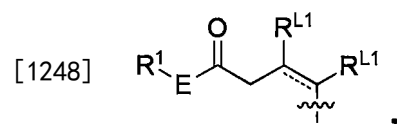
[1244] 在一些实施方案中，-L- R^1 是-L³-G-C(O)- R^{L2} ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1245] 在一些实施方案中，-L- R^1 是 、、、

或 ，其中 R^{L2} 是任选地经取代的C₁-C₉脂族，其中一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换：任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-，并且各G独立地如上所定义和如本文中所述。

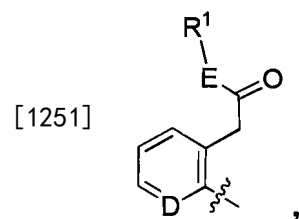
[1246] 在一些实施方案中，-L- R^1 是-L^{L3}-S-S- R^{L2} ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中，-L- R^1 是-R^{L3}-C(O)-S-S- R^{L2} ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1247] 在一些实施方案中，-L- R^1 具有以下结构：



[1249] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

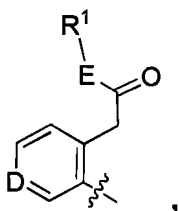
[1250] 在一些实施方案中，-L- R^1 具有以下结构：



[1252] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1253] 在一些实施方案中，-L- R^1 具有以下结构：

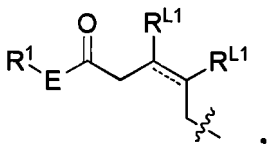
[1254]



[1255] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1256] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

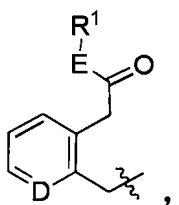
[1257]



[1258] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1259] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

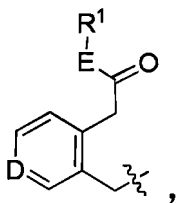
[1260]



[1261] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1262] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

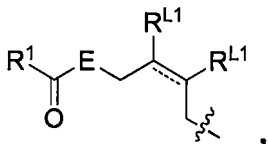
[1263]



[1264] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1265] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

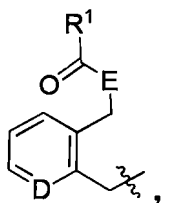
[1266]



[1267] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1268] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

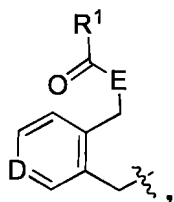
[1269]



[1270] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1271] 在一些实施方案中，-L-R¹具有以下结构：

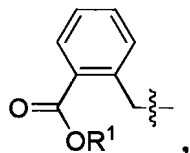
[1272]



[1273] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1274] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

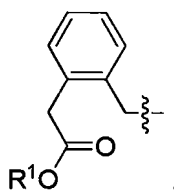
[1275]



[1276] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1277] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

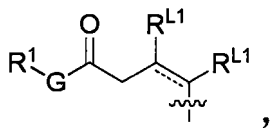
[1278]



[1279] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1280] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

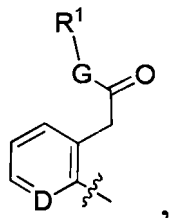
[1281]



[1282] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1283] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

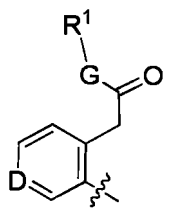
[1284]



[1285] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1286] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

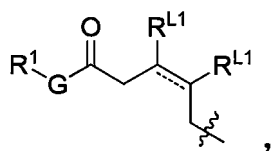
[1287]



[1288] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1289] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

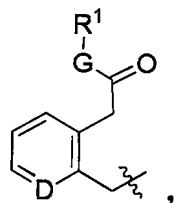
[1290]



[1291] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1292] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

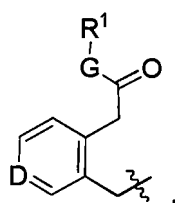
[1293]



[1294] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1295] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

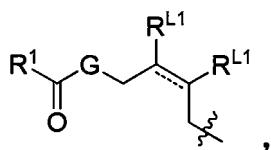
[1296]



[1297] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1298] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

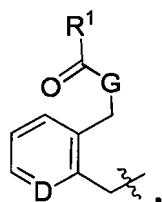
[1299]



[1300] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1301] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

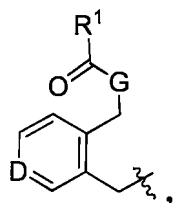
[1302]



[1303] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

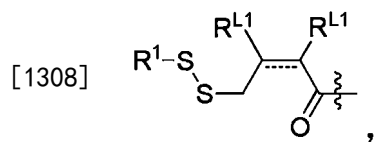
[1304] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:

[1305]



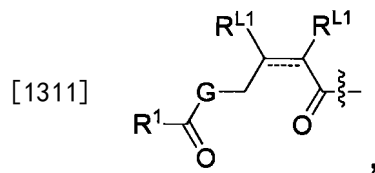
[1306] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1307] 在一些实施方案中, -L-R¹具有以下结构:



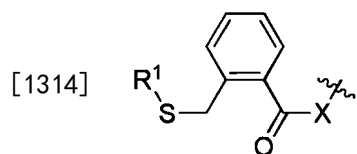
[1309] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1310] 在一些实施方案中,L具有以下结构:



[1312] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1313] 在一些实施方案中,-X-L-R¹具有以下结构:

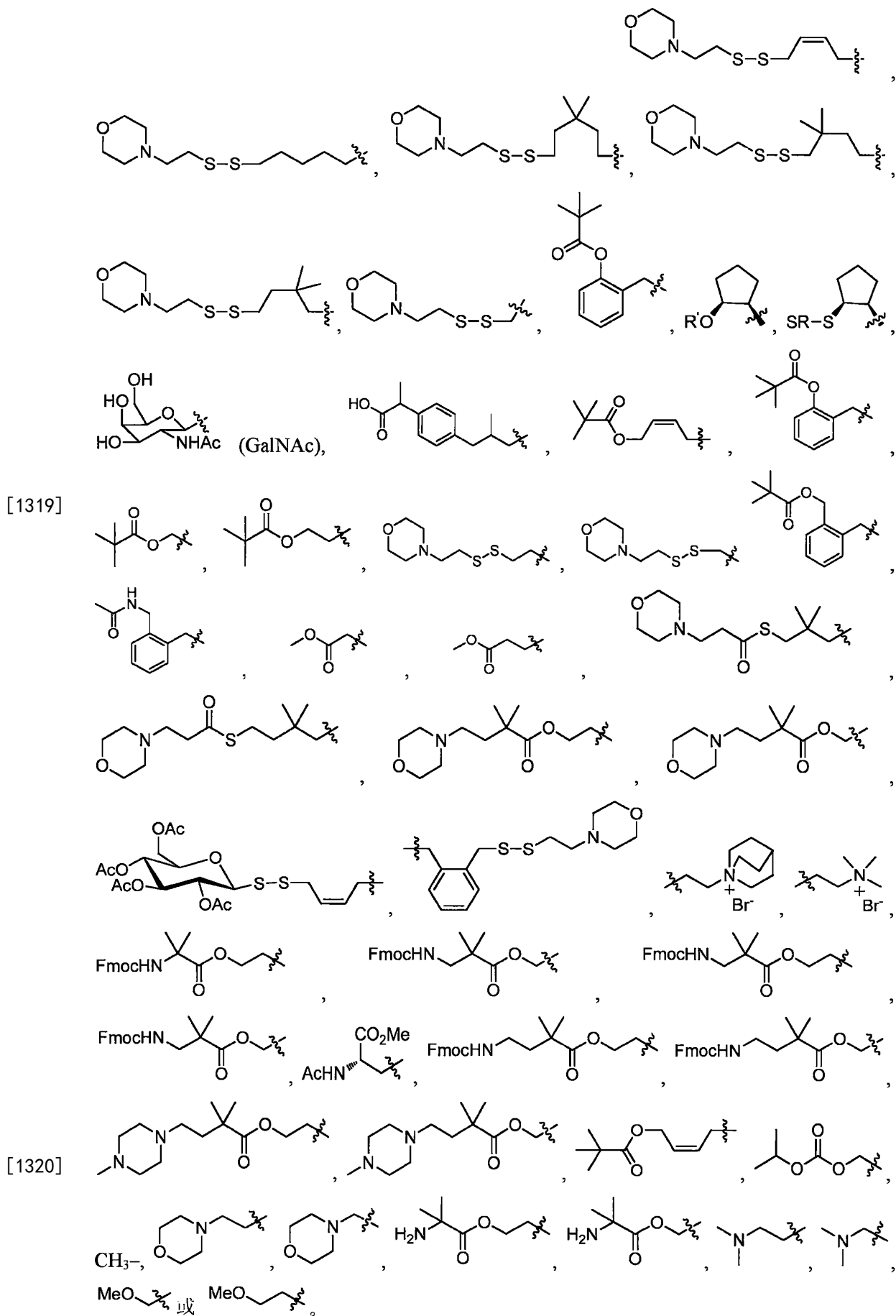


[1315] 其中:

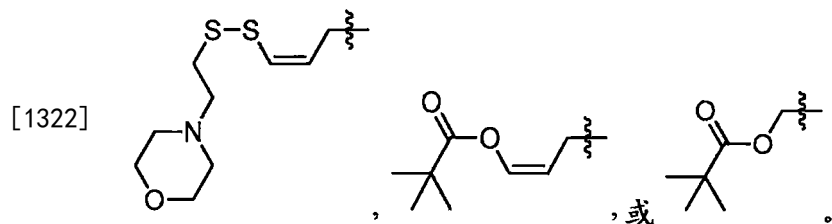
[1316] 苯基环任选地被取代,并且

[1317] R¹和X各自独立地如上所定义和如本文中所述。

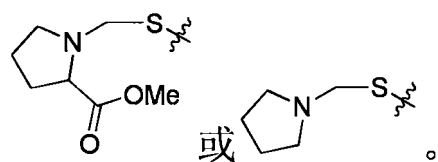
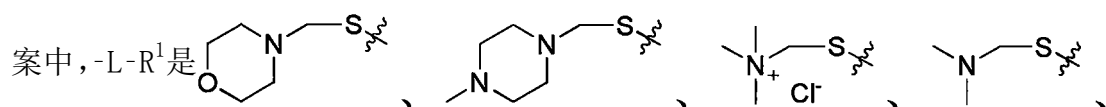
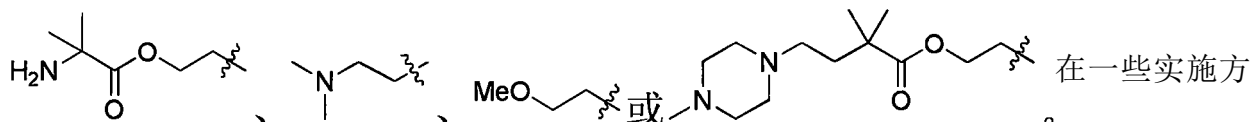
[1318] 在一些实施方案中,-L-R¹是



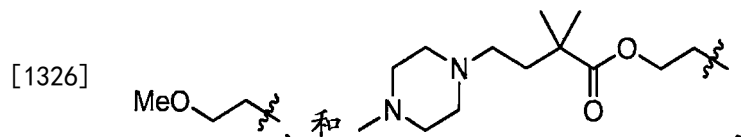
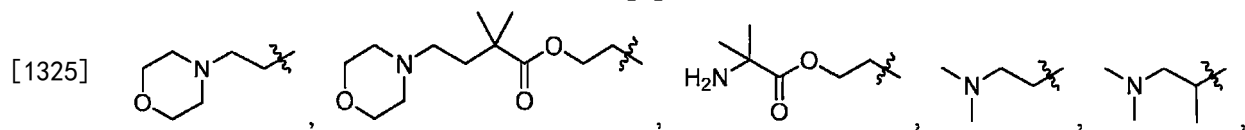
[1321] 在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是:



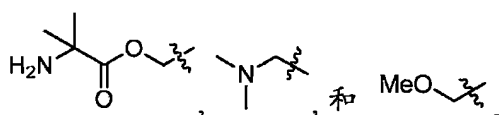
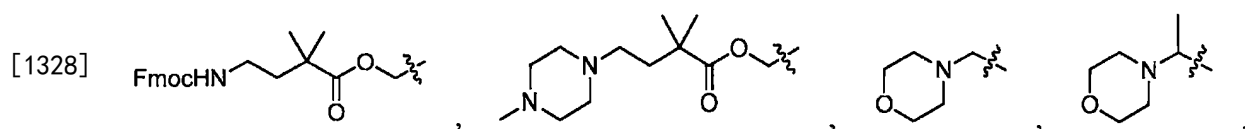
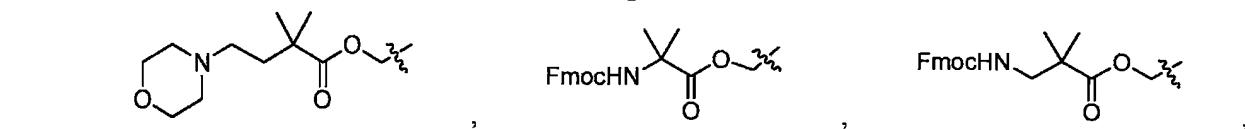
[1323] 在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是 CH_3- 、、



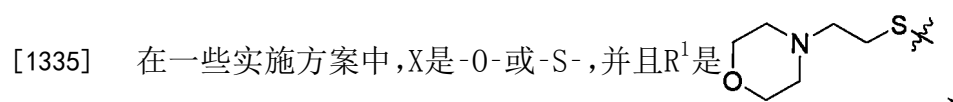
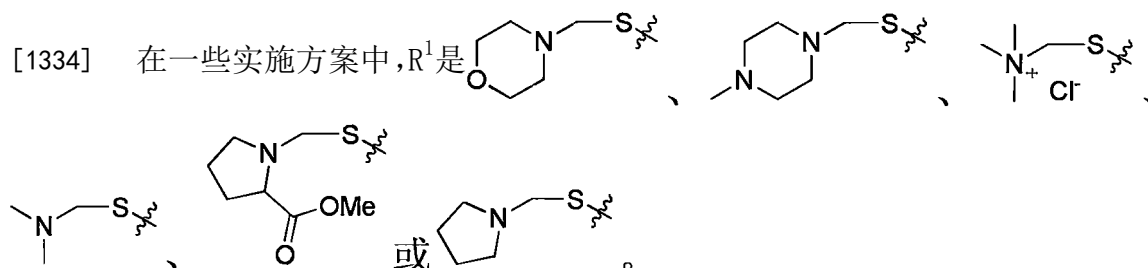
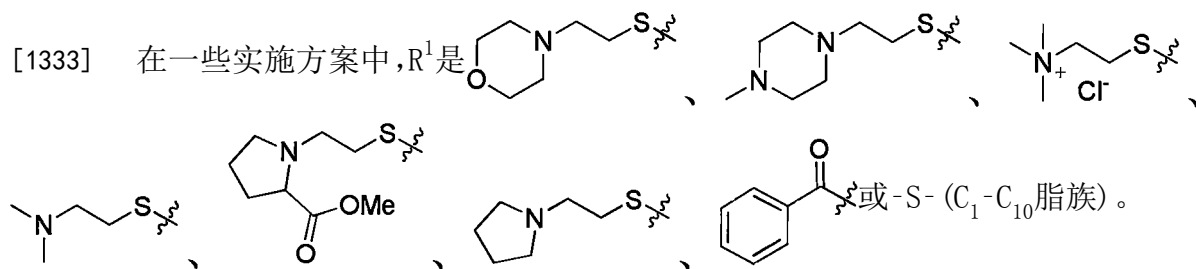
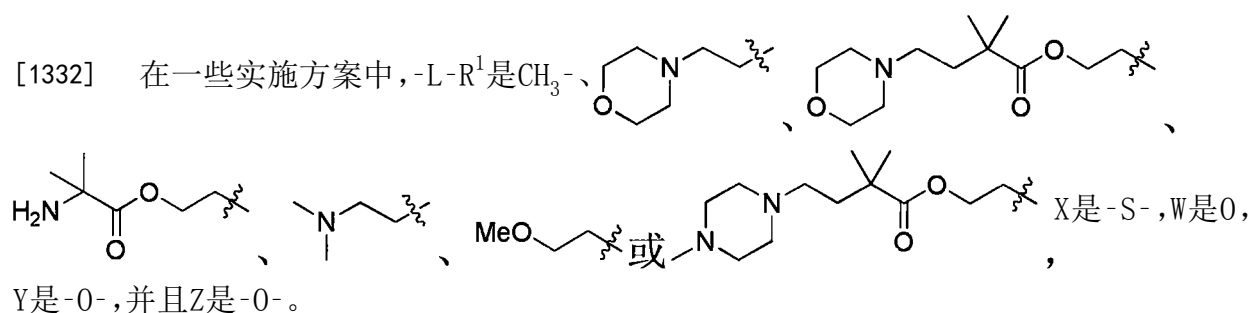
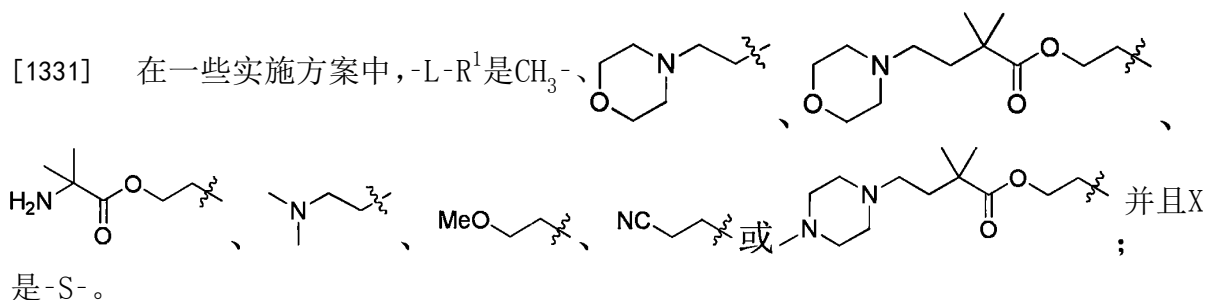
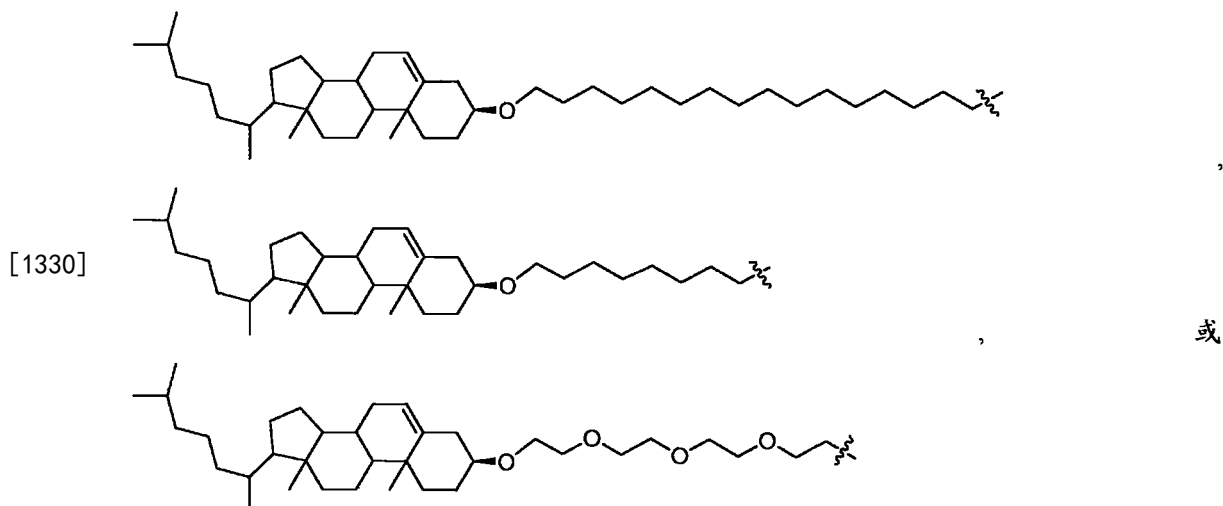
[1324] 在一些实施方案中, $-L-R^1$ 包含连接于X的末端任选地经取代的 $-(CH_2)_2-$ 部分。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 包含连接于X的末端 $-(CH_2)_2-$ 部分。以下描述此类 $-L-R^1$ 部分的实例:

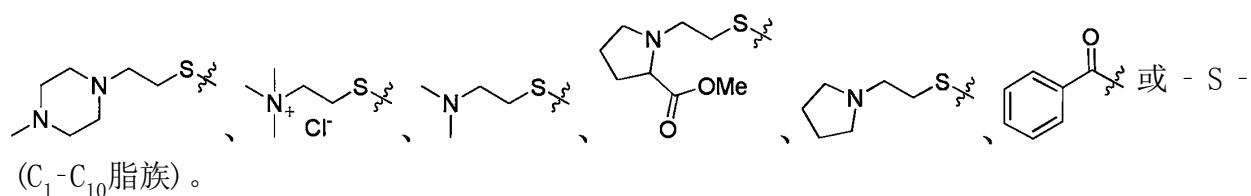


[1327] 在一些实施方案中, $-L-R^1$ 包含连接于X的末端任选地经取代的 $-(CH_2)_2-$ 部分。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 包含连接于X的末端 $-(CH_2)_2-$ 部分。以下描述此类 $-L-R^1$ 部分的实例:

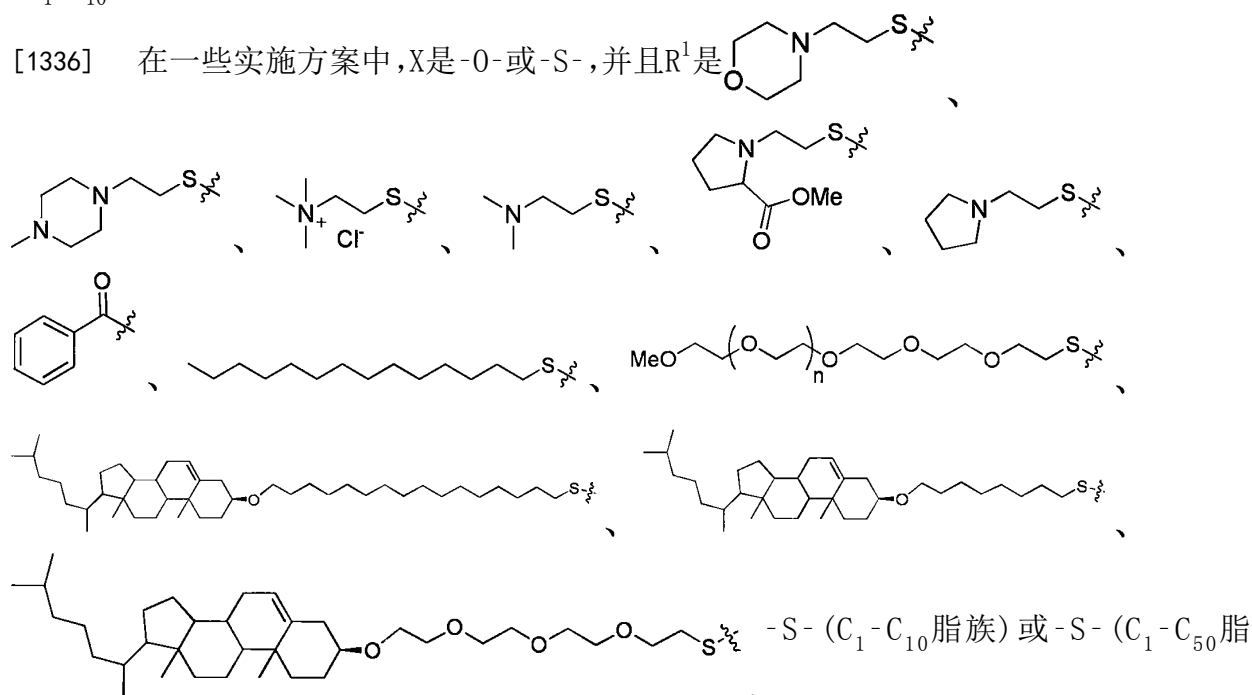


[1329] 在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是





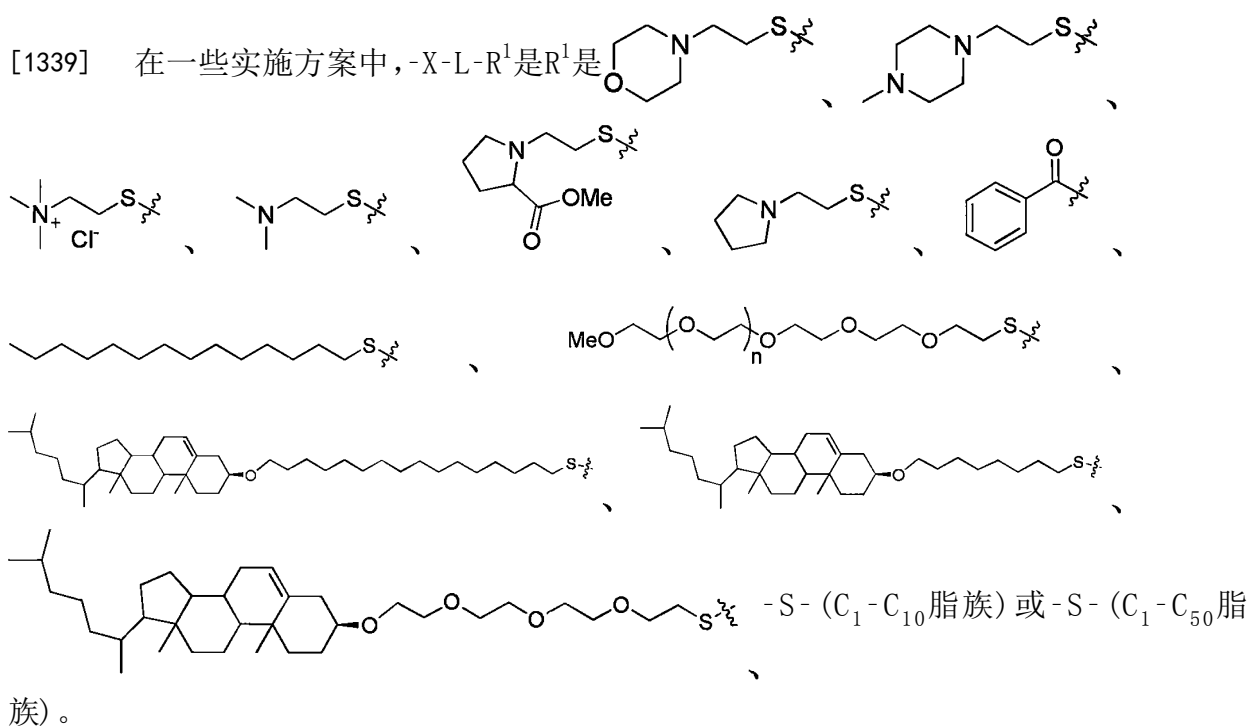
[1336] 在一些实施方案中,X是-O-或-S-,并且R¹是



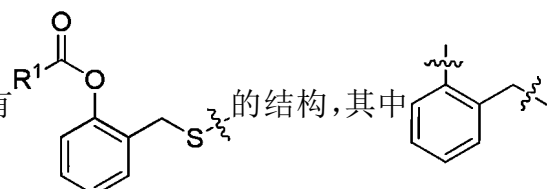
族)。

[1337] 在一些实施方案中,L是共价键,并且-L-R¹是R¹。

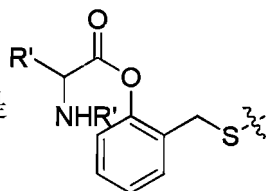
[1338] 在一些实施方案中,-L-R¹不是氢。



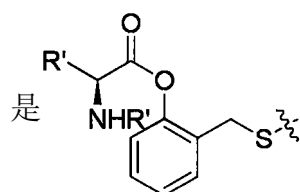
[1340] 在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 具有



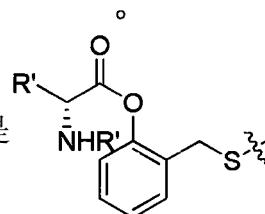
地被取代。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是



在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是



在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是



在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是

中, $-X-L-R^1$ 具有 $R^1-Y'-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 的结构, 其中 X' 是 O 或 S, Y' 是 -O-、-S- 或 -NR'-, 并且

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ 部分任选地被取代。在一些实施方案中, Y' 是 -O-、-S- 或 -NH-。在一些实施方案中,

$R^1-Y'-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 是 $R^1-Y'-C(=X')-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-S-$ 。在一些实施方案中, $R^1-Y'-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 是

$R^1-Y'-C(=X')-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-S-$ 。在一些实施方案中, $R^1-Y'-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 是 $R^1-Y'-C(=X')-CH_2-CH_2-S-$ 。在一些实施方案中,

$-X-L-R^1$ 具有 $R^1-O-N(R')-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 的结构, 其中 X' 是 O 或 S, 并且 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 部分任选地被取代。在一些实施方案中,

$R^1-O-N(R')-C(=X')-CH_2-CH_2-CH_2-S-$ 是 $R^1-O-N(R')-C(=X')-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-S-$ 。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是

$R^1-Y'-C(=X')-CH=CH-CH_2-S-$, 其中 $-CH=CH-CH_2-$ 任选地被取代。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是

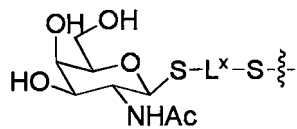
$R^1-Y'-C(=X')-CH=CH-CH_2-S-$, 其中 $-CH=CH-CH_2-$ 被取代。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是

$R^1-Y'-C(=X')-CH=CH-CH_2-S-$, 其中 $-CH=CH-CH_2-$ 未被取代。

[1341] 在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是 $R^1-C(O)-S-L^X-S-$, 其中 L^X 是选自以下的任选地经取代的基团: $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ 和 $-CH=CH-$ 。在一些实施方案中,

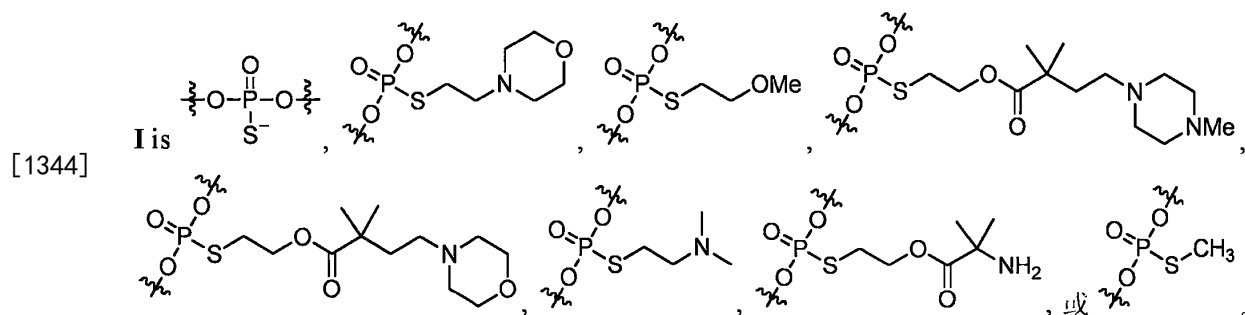
L^X 是 $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH=CH-$ 和 $-CH=CH-$ 。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是 $(CH_3)_3C-S-S-L^X-S-$ 。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是 $R^1-C(=X')-Y'-C(R)_2-S-L^X-S-$ 。

在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是 $R-C(=X')-Y'-CH_2-S-L^x-S-$ 。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是

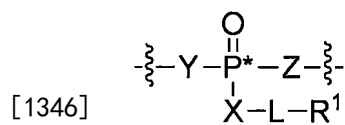


[1342] 如本领域技术人员将了解, 本文中所述的许多 $-X-L-R^1$ 基团是可切割的, 并且在向对象施用之后可转化成 $-X^-$ 。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是可切割的。在一些实施方案中, $-X-L-R^1$ 是 $-S-L-R^1$, 并且在向对象施用之后转化成 $-S^-$ 。在一些实施方案中, 转化是由对象的酶促进。如本领域技术人员所了解, 确定 $-S-L-R^1$ 基团在施用之后是否转化成 $-S^-$ 的方法在本领域中是公知并实施的, 包括用于研究药物代谢和药动力学的那些。

[1343] 在一些实施方案中, 具有式 I 结构的核苷酸间键联是



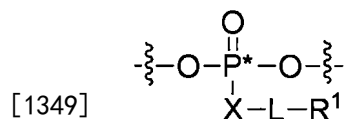
[1345] 在一些实施方案中, 式 I 核苷酸间键联具有式 I-a 结构:



(I-a)

[1347] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

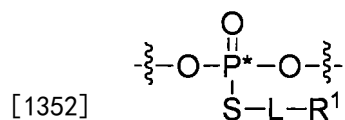
[1348] 在一些实施方案中, 式 I 核苷酸间键联具有式 I-b 结构:



(I-b)

[1350] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1351] 在一些实施方案中, 式 I 核苷酸间键联是具有式 I-c 结构的硫代磷酸三酯键联:

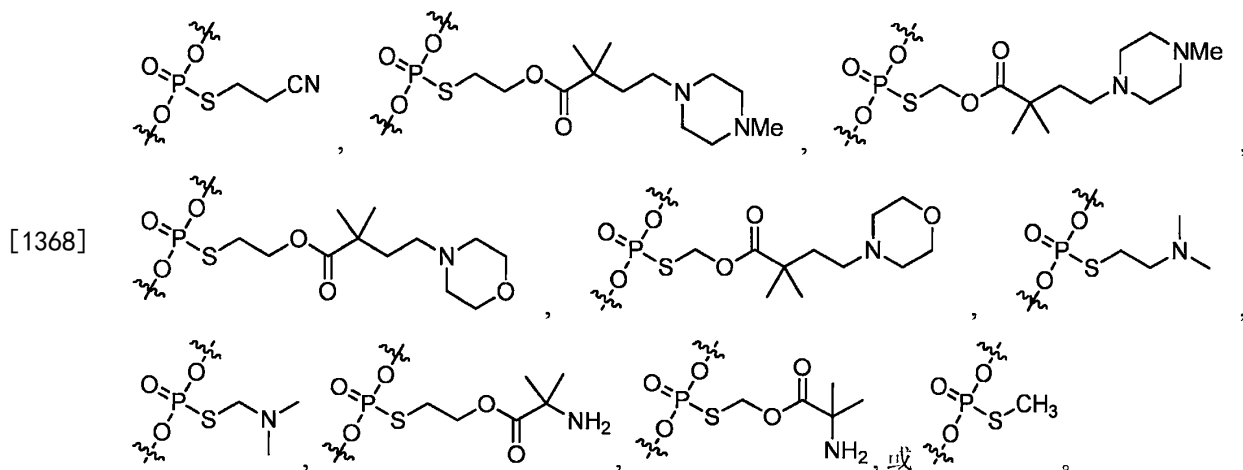


(I-c)

[1353] 其中:

[1354] P^* 是不对称磷原子, 并且是 R_p 或 S_p ;

[1355] L 是共价键或任选地经取代的直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基, 其中 L 的一个或多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv$



[1369] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或更多个磷酸二酯键联和一个或更多个具有式I-a、I-b或I-c的经修饰核苷酸间键联。

[1370] 在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有I的结构。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有I-a的结构。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有I-b的结构。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联具有I-c的结构。

[1371] 在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。具有式I的结构的核苷酸间键联的实例是本领域中公知的,包括但不限于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中描述的那些,其各自通过引用并入本文。

[1372] 核苷酸间键联的非限制性实例还包括本领域中描述的那些,包括但不限于以下任意中描述的那些:Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143, Jones等 J. Org. Chem. 1993, 58, 2983, Koshkin等. 1998 Tetrahedron 54:3607-3630, Lauritsen等. 2002 Chem. Comm. 5:530-531, Lauritsen等. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13:253-256, Mesmaeker等. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226, Petersen等. 2003 TRENDS Biotech. 21:74-81, Schultz等. 1996 Nucleic Acids Res. 24:2966, Ts'o等. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220, 以及 Vasseur等. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006。

[1373] 提供的技术的寡核苷酸可以具有多种长度。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含15个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含16个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含17个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含18个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含19个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含20个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含21个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含22个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含23个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含24个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含25个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含26个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含27个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含28个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含29个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含31个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含32个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含33个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含34个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含35个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含36个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含37个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含38个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含39个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含40个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含41个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含42个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含43个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含44个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含45个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含46个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含47个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含48个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含49个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含50个或更多个碱基。

包含26个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含27个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含28个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含29个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含30个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含40个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含50个或更多个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是15聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是16聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是17聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是18聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是19聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是20聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是21聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是22聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是23聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是24聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是25聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是26聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是27聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是28聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是29聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是30聚体。

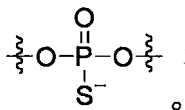
[1374] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少五个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。

[1375] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中一个或更多个U被T替换。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于50%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于60%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于70%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于80%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于90%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU具有大于95%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内

容提供了包含存在于UCAAGGAAGAUGGCAUUCU中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸具有本文中所述的骨架键联样式、骨架手性中心样式和/或骨架磷修饰样式。

[1376] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中一个或更多个T被U替换。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于50%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于60%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于70%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于80%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于90%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中所述序列与GGCACAAGGGCACAGACTTC具有大于95%同一性。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸。

[1377] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I-c结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联是

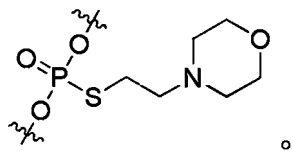


的序列的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中

至少一个核苷酸间键联是



存在于GGCACAAGGGCACAGACTTC中的序列的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是

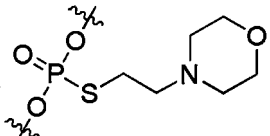


[1378] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I - c 结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I - c 结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,

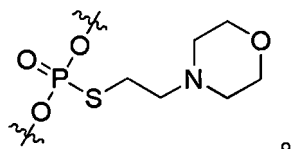
其中至少一个核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含

序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 。

在一些实施方案中,本公开内容提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核

苷酸,其中至少一个核苷酸间键联是  在一些实施方案中,本公开内容

提供了包含序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是



[1379] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个核苷酸间键联具有式I - c 结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联具有式I - c 结构。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核

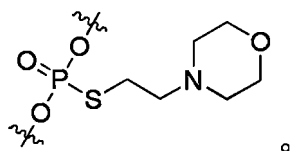
苷酸,其中至少一个核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有

序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 。

在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核

苷酸,其中至少一个核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---S---} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ 在一些实施方案中,本公开内容

提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各核苷酸间键联是



[1380] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个键联磷是Rp。本领域普通技术人员了解的是在其中手性控制的寡核苷酸包含RNA序列的某些实施方案中,各T独立地并任选地被U替换。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各键联磷是Rp。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个键联磷是Sp。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各键联磷是Sp。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是立体嵌段聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是P-修饰嵌段聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是键联嵌段聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是立体交替聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是P-修饰交替聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是键联交替聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是单聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是P-修饰单聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是键联单聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是间隔聚体。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是跳读聚体。

[1381] 在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各胞嘧啶任选地并独立地被5-甲基胞嘧啶替换。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中至少一个胞嘧啶任选地并独立地被5-甲基胞嘧啶替换。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有序列GGCACAAGGGCACAGACTTC的手性控制的寡核苷酸,其中各胞嘧啶任选地并独立地被5-甲基胞嘧啶替换。

[1382] 在一些实施方案中,设计手性控制的寡核苷酸以使一个或更多个核苷酸包含在某些条件下倾向于“自动释放”的磷修饰。即,在某些条件下,设计特定磷修饰以使其自寡核苷酸自切割以提供例如磷酸二酯,例如存在于天然DNA和RNA中的那些。在一些实施方案中,所述磷修饰具有结构-O-L-R¹,其中L和R¹各自独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,自动释放基团包括吗啉代基团(morpholino group)。在一些实施方案中,自动释放基团的特征在于能够将试剂递送至核苷酸间磷接头中,所述试剂有助于对磷原子的进一步修饰,例如脱硫。在一些实施方案中,试剂是水,并且进一步的修饰是水解以形成如存在于天然DNA和RNA中的磷酸二酯。

[1383] 在一些实施方案中,设计手性控制的寡核苷酸以使通过在磷处的一个或更多个特定修饰来改进所得药物性质。在本领域中公知的是某些寡核苷酸由核酸酶迅速降解,并且表现穿过细胞质细胞膜的不良细胞摄取(Poijarvi-Virta等,Curr.Med.Chem. (2006),13(28):3441-65;Wagner等,Med.Res.Rev. (2000),20(6):417-51;Peyrottes等,Mini Rev.Med.Chem. (2004),4(4):395-408;Gosselin等,(1996),43(1):196-208;Bologna等,(2002),Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41)。例如,Vives等(Nucleic Acids Research(1999),27(20):4071-76)发现叔丁基SATE前寡核苷酸显示出相对于母体寡核苷酸显著提高的细胞渗透。

[1384] 在一些实施方案中,在键联磷处的修饰的特征在于其能够通过一种或更多种酯酶、核酸酶和/或细胞色素P450酶(包括但不限于下表1中所列的那些)转化成磷酸二酯,例如天然DNA和RNA中存在的那些。

[1385] 表1. 示例性酶。

[1386]

家族	基因
CYP1	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	CYP8A1 (前列环素合酶), CYP8B1 (胆汁酸生物合成)
CYP11	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	CYP27A1 (胆汁酸生物合成), CYP27B1 (维生素D3 1- α 羟化酶, 活化维生素D3), CYP27C1 (未知功能)
CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1 (羊毛甾醇14- α 脱甲基酶)

[1387] 在一些实施方案中,在磷处的修饰产生特征在于充当前药的P-修饰部分,例如在移除之前,P-修饰部分有助于寡核苷酸递送至期望位置。例如,在一些实施方案中,P-修饰部分由键联磷处的PEG化产生。相关领域技术人员将了解多种PEG链长度是可用的,并且对链长度的选择将部分地由PEG化寻求达到的结果所决定。例如,在一些实施方案中,实现PEG化以降低RES摄取,并且延长寡核苷酸的体内循环寿命。

[1388] 在一些实施方案中,根据本公开内容使用的PEG化试剂的分子量为约300g/mol至约100,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂的分子量为约300g/mol至约10,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂的分子量为约300g/mol至约5,000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂的分子量为约500g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂的分子量为约1000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试剂的分子量为约3000g/mol。在一些实施方案中,PEG化试

剂的分子量为约5000g/mol。

[1389] 在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG500。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG1000。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG3000。在某些实施方案中,PEG化试剂是PEG5000。

[1390] 在一些实施方案中,P-修饰部分的特征在于其充当PK增强剂,例如脂质、PEG化脂质等。

[1391] 在一些实施方案中,P-修饰部分的特征在于其充当促进细胞进入和/或内体逃逸(endosomal escape)的试剂,例如膜破坏性脂质或肽。

[1392] 在一些实施方案中,P-修饰部分的特征在于其充当靶向剂。在一些实施方案中,P-修饰部分是或包含靶向剂。本文中使用的短语“靶向剂”是以下实体:其与目标有效载荷(payload)(例如,与寡核苷酸或寡核苷酸组合物)缔合,并且还与目标靶标位点相互作用以使当与所述靶向剂缔合时,所述目标有效载荷靶向所述目标靶标位点的程度基本上大于当所述目标有效载荷不与所述靶向剂缔合时,在另外的相当条件下观察到的程度。靶向剂可以是或包含多种化学部分中的任一种,所述部分包括例如小分子部分、核酸、多肽、碳水化合物等。靶向剂由Adarsh等“Organelle Specific Targeted Drug Delivery-A Review,” International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011,第895页进一步描述。

[1393] 所述靶向剂的实例包括但不限于蛋白质(例如转铁蛋白)、寡肽(例如,环状和无环含RGD的寡肽)、抗体(单克隆和多克隆抗体,例如IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗体)、糖/碳水化合物(例如,单糖和/或寡糖(甘露糖、甘露糖-6-磷酸、半乳糖等))、维生素(例如,叶酸盐)或其他小生物分子。在一些实施方案中,靶向部分是类固醇分子(例如,胆汁酸,包括胆酸、脱氧胆酸、脱氢胆酸;可的松(cortisone);地高辛(digoxigenin);睾酮(testosterone);胆固醇;阳离子类固醇,例如具有在可的松环的3位通过双键连接的三甲基氨基甲基酰胺基团的可的松等)。在一些实施方案中,靶向部分是亲脂性分子(例如,脂环族烃、饱和和不饱和脂肪酸、蜡、萜烯和聚脂环族烃,例如金刚烷胺和巴克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene))。在一些实施方案中,亲脂性分子是类萜,例如维生素A、视黄酸、视黄醛或脱氢视黄醛。在一些实施方案中,靶向部分是肽。

[1394] 在一些实施方案中,P-修饰部分是式-X-L-R¹靶向剂,其中X、L和R¹各自如上式I中所定义。

[1395] 在一些实施方案中,P-修饰部分的特征在于其有助于细胞特异性递送。

[1396] 在一些实施方案中,P-修饰部分的特征在于其属于一个或更多个上述种类。例如,在一些实施方案中,P-修饰部分充当PK增强剂和靶向配体。在一些实施方案中,P-修饰部分充当前药和内体逃逸试剂。相关领域技术人员将认识到众多其他这样的组合是可能的,并且被本公开内容考虑。

[1397] 在一些实施方案中,碳环基、芳基、杂芳基或杂环基或者其二价或多价基团为C₃-C₃₀碳环基、芳基、杂芳基或杂环基或者其二价或多价基团。

[1398] 核苷碱基

[1399] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸中存在的核苷碱基是天然核苷碱基或来自于天然核苷碱基的经修饰核苷碱基。实例包括但不限于它们的相应氨基由酰基保护基保护的

尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤；2-氟尿嘧啶、2-氟胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、2,6-二氨基嘌呤、氮杂胞嘧啶、嘧啶类似物(例如假异胞嘧啶和假尿嘧啶)和另一些经修饰核苷碱基,例如8-取代的嘌呤、黄嘌呤或次黄嘌呤(后两种是天然降解产物)。示例性经修饰核苷碱基公开于Chiu和Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048; Limbach等Nucleic Acid Research, 1994, 22, 2183-2196以及Revankar和Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, 第7卷, 313中。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基是经取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤的功能性取代,例如尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤的氢键合和/或碱基配对方面。在一些实施方案中,核苷碱基是任选地经取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施方案中,核苷碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。

[1400] 在一些实施方案中,经修饰碱基是任选地经取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基独立地是通过一种或多种修饰进行修饰的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶,其中:

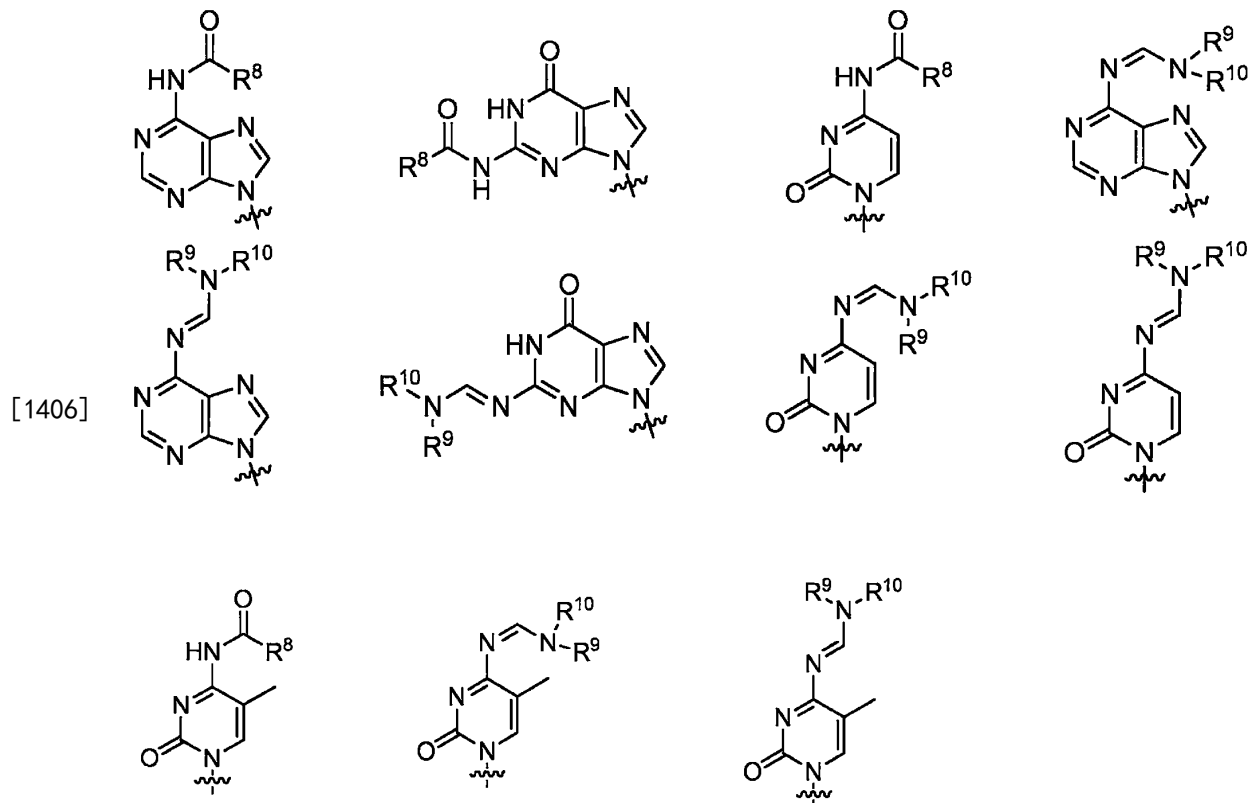
[1401] (1) 核苷碱基被一个或多个任选地经取代基团修饰,所述基团独立地选自酰基、卤素、氨基、叠氮化物、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环基、杂芳基、羧基、羟基、生物素、亲和素、链霉亲和素、经取代甲硅烷基、及其组合;

[1402] (2) 核苷碱基的一个或多个原子独立地被选自碳、氮或硫的不同原子替换;

[1403] (3) 核苷碱基中的一个或多个双键独立地氢化;或

[1404] (4) 一个或多个芳基或杂芳基环独立地插入到核苷碱基中。

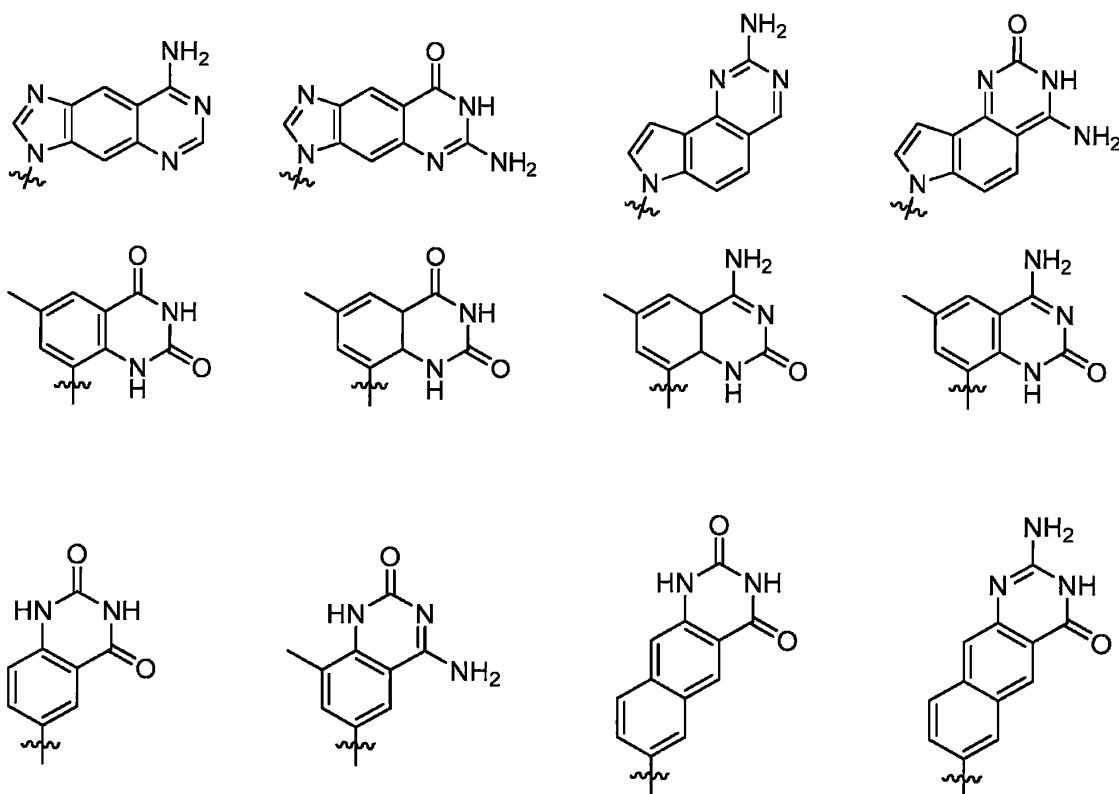
[1405] 以下通式所示化合物也被考虑作为经修饰核苷碱基:



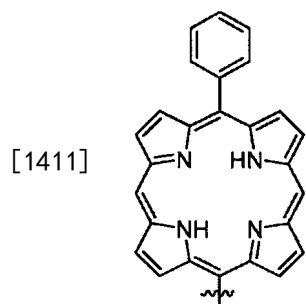
[1407] 其中R⁸是选自具有1至15个碳原子的脂族、芳基、芳烷基、芳基氧基烷基、碳环基、

杂环基或杂芳基的任选地经取代的直链或支链基团,仅作为实例,包括甲基、异丙基、苯基、苄基或苯氧基甲基;并且 R^9 和 R^{10} 各自独立地是选自直链或支链脂族、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基的任选地经取代的基团。

[1408] 经修饰核苷碱基也包括尺寸扩大的核苷碱基,其中已添加一个或多个芳基环(例如苯基环)。Glen Research目录(www.glenresearch.com);Krueger AT等, Acc.Chem.Res.,2007,40,141-150;Kool,ET,Acc.Chem.Res.,2002,35,936-943;Benner S.A.等,Nat.Rev.Genet.,2005,6,553-543;Romesberg,F.E.等,Curr.Opin.Chem.Biol.,2003,7,723-733;Hirao,I.,Curr.Opin.Chem.Biol.,2006,10,622-627中所述的核酸碱基替换被考虑作为可用于合成本文中所述的核酸。以下显示这些尺寸扩大的核苷碱基的一些实例:

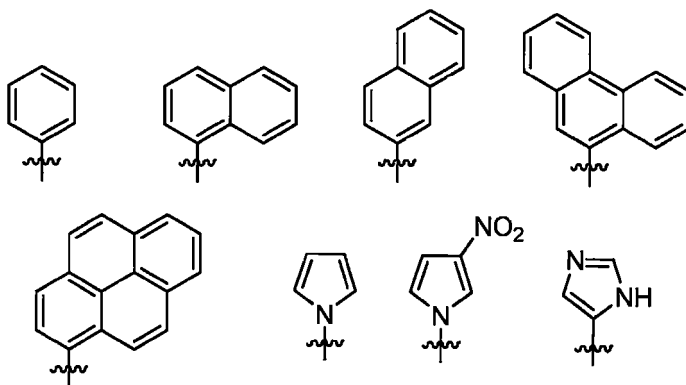


[1410] 在本文中,经修饰核苷碱基也涵盖不被视为核苷碱基、而是其他部分的结构,例如但不限于咕啉或卟啉源性环。卟啉源性碱基替换已描述于Morales-Rojas,H和Kool,ET, Org.Lett.,2002,4,4377-4380中。以下显示可用作碱基替换物的卟啉源性环的一个实例:



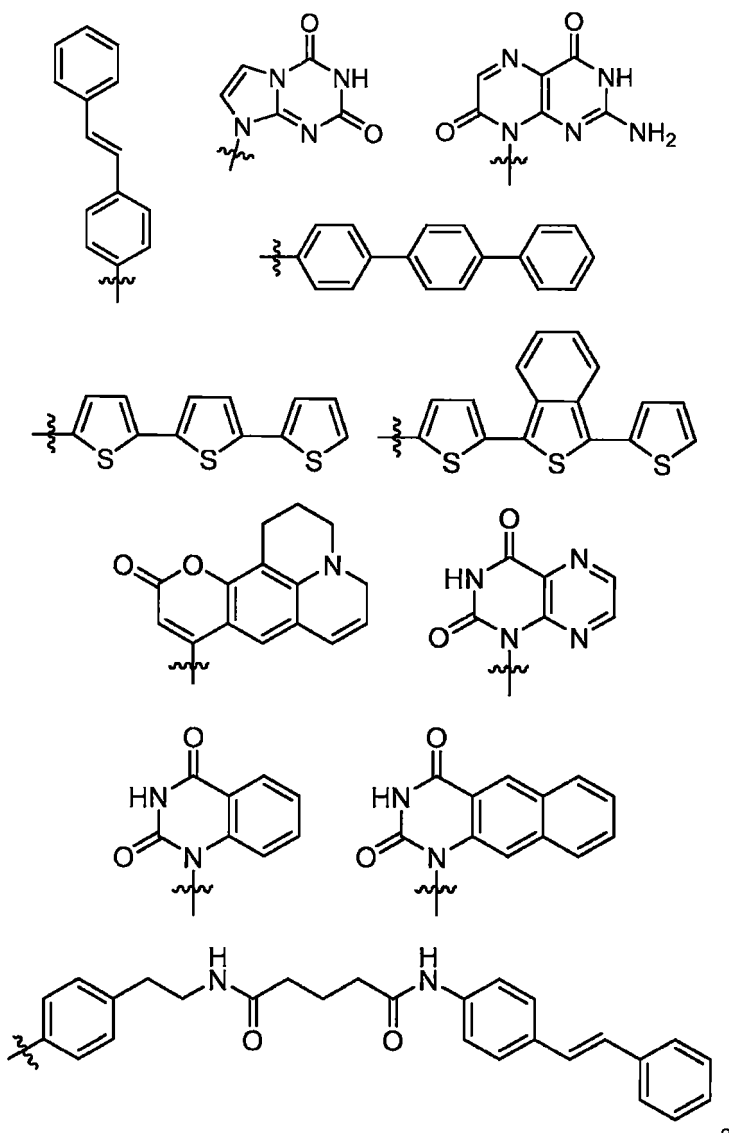
[1412] 在一些实施方案中,经修饰核苷碱基具有任选地经取代的任一以下结构:

[1413]



[1414] 在一些实施方案中,经修饰核苷碱基具有荧光性。这样的荧光性经修饰核苷碱基的实例包括菲、芘、芪、异黄嘌呤、异黄蝶呤(isozanthopterin)、三联苯、三噻吩、苯并三噻吩、香豆素、无水茶碱(lumazine)、栓系的芪、苯并尿嘧啶和萘并尿嘧啶,如下所示:

[1415]



[1416] 在一些实施方案中,经修饰核苷碱基未被取代。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基被取代。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基被取代以使其含有例如连接于荧光部分、生物素或亲和素部分或其他蛋白质或肽的杂原子、烷基或连接部分。在一些实施方案中,经修饰核苷碱基是在最经典意义上不是核苷碱基、但与核苷碱基起类似作用的“通用碱基”。所

述通用碱基的一个代表性实例是3-硝基吡咯。

[1417] 在一些实施方案中,其他核苷也可用于本文中公开的方法中,并且包括并入与经修饰糖共价结合的经修饰核苷碱基或核苷碱基的核苷。并入有经修饰核苷碱基的核苷的一些实例包括4-乙酰胞苷;5-(羧基羟甲基)尿苷;2'-O-甲基胞苷;5-羧基甲基氨基甲基-2-硫代尿苷;5-羧基甲基氨基甲基尿苷;二氢尿苷;2'-O-甲基假尿苷; β ,D-半乳糖基Q核苷;2'-O-甲基鸟苷; N^6 -异戊烯基腺苷;1-甲基腺苷;1-甲基假尿苷;1-甲基鸟苷;1-甲基肌苷;2,2-二甲基鸟苷;2-甲基腺苷;2-甲基鸟苷; N^7 -甲基鸟苷;3-甲基-胞苷;5-甲基胞苷;5-羟甲基胞苷;5-甲酰基胞嘧啶;5-羧基胞嘧啶; N^6 -甲基腺苷;7-甲基鸟苷;5-甲基氨基乙基尿苷;5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿苷; β ,D-甘露糖基Q核苷;5-甲氧基羰基甲基尿苷;5-甲氧基尿苷;2-甲硫基- N^6 -异戊烯基腺苷; N -(9- β ,D-呋喃核糖基-2-甲基硫代嘌呤-6-基)氨基甲酰基)苏氨酸; N -(9- β ,D-呋喃核糖基嘌呤-6-基)- N -甲基氨基甲酰基)苏氨酸;尿苷-5-氧基乙酸甲酯;尿苷-5-氧基乙酸(v);假尿苷;Q核苷;2-硫代胞苷;5-甲基-2-硫代尿苷;2-硫代尿苷;4-硫代尿苷;5-甲基尿苷;2'-O-甲基-5-甲基尿苷;和2'-O-甲基尿苷。

[1418] 在一些实施方案中,核苷包括在6'位具有(R)或(S)手性的6'-修饰的双环核苷类似物,并且包括美国专利No.7,399,845中所述的类似物。在另一些实施方案中,核苷包括在5'位具有(R)或(S)手性的5'-修饰的双环核苷类似物,并且包括美国专利申请公布No.20070287831中所述的类似物。

[1419] 在一些实施方案中,核苷碱基或经修饰核苷碱基包含一种或更多种生物分子结合部分,例如抗体、抗体片段、生物素、亲和素、链霉亲和素、受体配体或螯合部分。在另一些实施方案中,核苷碱基或经修饰核苷碱基是5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。在一些实施方案中,核苷碱基或经修饰核苷碱基通过用荧光或生物分子结合部分取代来修饰。在一些实施方案中,核苷碱基或经修饰核苷碱基上的取代基是荧光部分。在一些实施方案中,核苷碱基或经修饰核苷碱基上的取代基是生物素或亲和素。

[1420] 教导了某些以上指示的经修饰核苷碱基以及另一些经修饰核苷碱基的制备的代表性美国专利包括但不限于以上记述的美国专利No.3,687,808以及美国专利No.4,845,205;No.5,130,30;No.5,134,066;No.5,175,273;No.5,367,066;No.5,432,272;No.5,457,187;No.5,457,191;No.5,459,255;No.5,484,908;No.5,502,177;No.5,525,711;No.5,552,540;No.5,587,469;No.5,594,121;No.5,596,091;No.5,614,617;No.5,681,941;No.5,750,692;No.6,015,886;No.6,147,200;No.6,166,197;No.6,222,025;No.6,235,887;No.6,380,368;No.6,528,640;No.6,639,062;No.6,617,438;No.7,045,610;No.7,427,672;和No.7,495,088,其各自的经修饰核苷碱基、糖和核苷酸间键联通过引用并入本文。

[1421] 在一些实施方案中,碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,其中一个或更多个-NH₂独立地并任选地被-C(-L-R¹)₃替换,一个或更多个-NH-独立地并任选地被-C(-L-R¹)₂-替换,一个或更多个=N-独立地并任选地被-C(-L-R¹)-替换,一个或更多个=CH-独立地并任选地被=N-替换,并且一个或更多个=O独立地并任选地被=S、=N(-L-R¹)或=C(-L-R¹)₂替换,其中两个或更多个-L-R¹与其间插原子一起形成具有0-10个杂原子环原子的3-30元双环或多环。在一些实施方案中,经修饰碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,其中一个或更多个-NH₂独立地并任选地被-C(-L-R¹)₃替换,一个或更多个-NH-独立地并任选地被-C(-

$L-R^1$)-替换,一个或更多个=N-独立地并任选地被-C($-L-R^1$)-替换,一个或更多个=CH-独立地并任选地被=N-替换,并且一个或更多个=O独立地并任选地被=S、=N($-L-R^1$)或=C($-L-R^1$)-替换,其中两个或更多个-L- R^1 与其间插原子一起形成具有0-10个杂原子的3-30元双环或多环,其中经修饰碱基不同于天然A、T、C、G和U。在一些实施方案中,碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U。在一些实施方案中,经修饰碱基是经取代A、T、C、G或U,其中经修饰碱基不同于天然A、T、C、G和U。

[1422] 在一些实施方案中,经修饰核苷酸或核苷酸类似物是以下任何中描述的任何经修饰核苷酸或核苷酸类似物:Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrix等. 1997 Chem. Eur. J. 3:110; Hyrup等. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5; Jepsen等. 2004 Oligo. 14:130-146; Jones等. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumi等. 2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273; Koshkin等. 1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Kumar等. 1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222; Lauritsen等. 2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsen等. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaeker等. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Morita等. 2001 Nucl. Acids Res. Suppl. 1:241-242; Morita等. 2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:73-76; Morita等. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:11-2226; Nielsen等. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsen等. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1:3423-3433; Obika等. 1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8; Obika等. 1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404; Pallan等. 2012 Chem. Comm. 48:8195-8197; Petersen等. 2003 TRENDS Biotech. 21:74-81; Rajwanshi等. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz等. 1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Seth等. 2009 J. Med. Chem. 52:10-13; Seth等. 2010 J. Med. Chem. 53:8309-8318; Seth等. 2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581; Seth等. 2012 Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:296-299; Seth等. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; 等. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh等. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh等. 1998 J. Org. Chem. 63:10035-39; Singh等. 1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o等. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot等. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338; Vasseur等. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; WO 20070900071; WO 20070900071; 或 WO 2016/079181。

[1423] 示例性核苷碱基描述在US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598中,其各自通过引用并入本文。

[1424] 糖

[1425] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含除天然糖部分以外的一个或更多个经修饰糖部分。

[1426] 最常见的天然核苷酸包含连接于核苷碱基腺苷(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)和胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)的核糖。还考虑经修饰核苷酸,其中核苷酸中的磷酸酯基团或键联磷可连接于糖或经修饰糖的多个位置。作为非限制性实例,磷酸酯基团或键联磷可连接于糖

或经修饰糖的2'、3'、4'或5'羟基部分。在这种情况下,还考虑并入有如本文中所述的经修饰核苷碱基的核苷酸。在一些实施方案中,根据本公开内容的方法使用包含未保护的-OH部分的核苷酸或经修饰核苷酸。

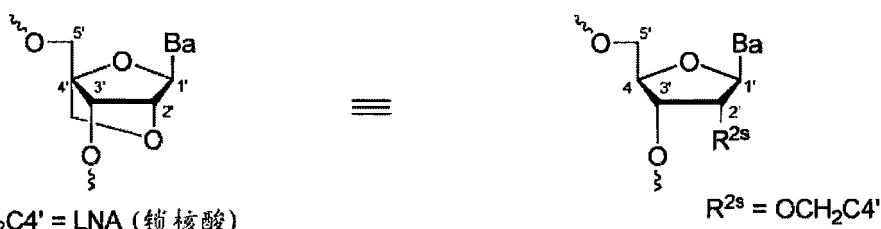
[1427] 另一些经修饰糖也可并入提供的寡核苷酸内。在一些实施方案中,经修饰糖在2'位含有一个或更多个包括以下中一种的取代基:-F、-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'或-N(R')₂,其中各R'独立地如上所定义和如本文中所述;-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-N(C₁-C₁₀烷基)₂;-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)或-N(C₂-C₁₀烯基)₂;-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)或-N(C₂-C₁₀炔基)₂;或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)或-N(C₁-C₁₀烷基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是经取代的或未经取代的。取代基的实例包括并不限于-O(CH₂)_nOCH₃和-O(CH₂)_nNH₂(其中n是1至约10)、MOE、DMAOE、DMAEOE。本文中考虑WO 2001/088198;以及Martin等,Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504中所述的经修饰糖。在一些实施方案中,经修饰糖包含一个或更多个选自以下的基团:经取代甲硅烷基、RNA切割基团、报道基团、荧光标记、嵌入剂、用于改进核酸的药动学性质的基团、用于改进核酸的药效学性质的基团、或具有类似性质的其他取代基。在一些实施方案中,修饰是在糖或经修饰糖的2'、3'、4'、5'或6'位中的一个或更多个处进行,包括3'末端核苷酸上的糖的3'位或在5'末端核苷酸的5'位中。在一些实施方案中,RNA包含在2'位具有2'-OH或2'-OR¹的糖,其中OR¹是任选地经取代烷基,包括2'-OMe。

[1428] 在一些实施方案中,2'-修饰是2'-F。

[1429] 在一些实施方案中,核糖的2'-OH被包括以下中一种的取代基替换:-H、-F;-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'或-N(R')₂,其中各R'独立地如上所定义和如本文中所述;-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-N(C₁-C₁₀烷基)₂;-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)或-N(C₂-C₁₀烯基)₂;-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)或-N(C₂-C₁₀炔基)₂;或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)或-N(C₁-C₁₀烷基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是经取代的或未经取代的。在一些实施方案中,2'-OH被-H替换(脱氧核糖)。在一些实施方案中,2'-OH被-F替换。在一些实施方案中,2'-OH被-OR'替换。在一些实施方案中,2'-OH被-OMe替换。在一些实施方案中,2'-OH被-OCH₂CH₂OMe替换。

[1430] 经修饰糖还包括锁核酸(LNA)。在一些实施方案中,糖碳原子上的两个取代基一起形成二价部分。在一些实施方案中,两个取代基在两个不同的糖碳原子上。在一些实施方案中,形成的二价部分具有本文中定义的-L-结构。在一些实施方案中,-L-是-O-CH₂-,其中-CH₂-任选地被取代。在一些实施方案中,-L-是-O-CH₂-。在一些实施方案中,-L-是-O-CH(Et)-。在一些实施方案中,-L-在糖部分的C2与C4之间。在一些实施方案中,锁核酸具有以下指示的结构。指示了具有以下结构的锁核酸,其中Ba表示如本文中所述的核苷碱基或经修饰核苷碱基,并且其中R^{2s}是-OCH₂C4'-。

[1431]

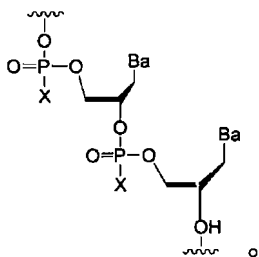


[1432] 在一些实施方案中,经修饰糖是ENA,例如Seth等,J Am Chem Soc.2010年10月27日;132(42):14942-14950中所述的那些。在一些实施方案中,经修饰糖是存在于XNA(异核酸)中的那些中的任一种,例如阿拉伯糖、失水己糖醇、苏糖、2' 氟阿拉伯糖或环己烯。

[1433] 经修饰糖包括糖模拟物,例如替代呋喃戊糖基糖的环丁基或环戊基部分。教导了此类经修饰糖结构的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利No.:4,981,957;5,118,800;5,319,080;和5,359,044。考虑的一些经修饰糖包括其中核糖环内的氧原子被氮、硫、硒或碳替换的糖。在一些实施方案中,经修饰糖是经修饰核糖,其中核糖环内的氧原子被氮替换,并且其中氮任选地被烷基(例如,甲基、乙基、异丙基等)取代。

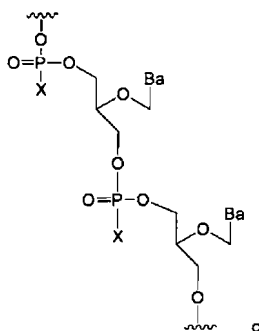
[1434] 经修饰糖的非限制性实例包括形成甘油核酸(glycerol nucleic acid,GNA)类似物的甘油。以下显示GNA类似物的一个实例,并且描述于Zhang,R等,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,5846-5847;Zhang L等,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,4174-4175以及Tsai CH等,PNAS,2007,14598-14603中($\text{X}=\text{O}^-$):

[1435]

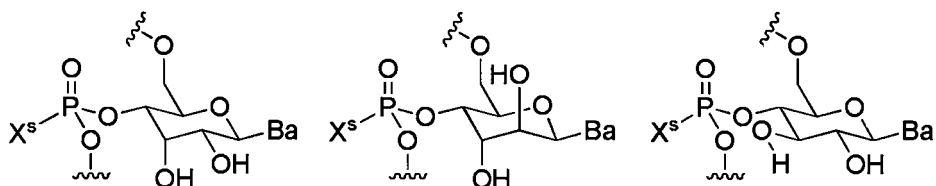


[1436] GNA衍生类似物的另一实例,即基于甲酰基甘油的混合缩醛胺的柔性核酸(flexible nucleic acid,FNA),描述于Joyce GF等,PNAS,1987,84,4398-4402以及Heuberger BD和Switzer C,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,412-413中,并且如下所示:

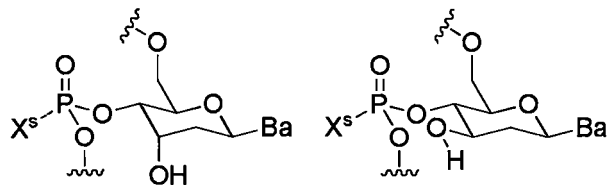
[1437]



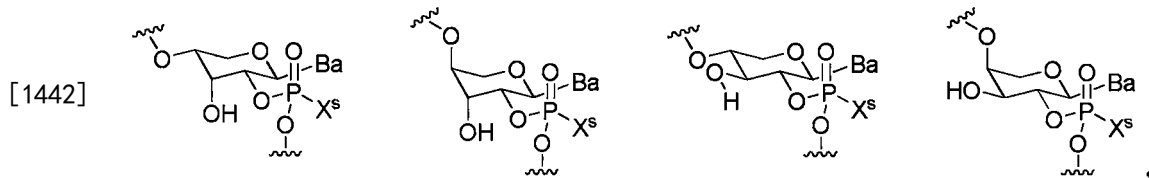
[1438] 经修饰糖的另外的非限制性实例包括吡喃己糖基(6'至4')、吡喃戊糖基(4'至2')、吡喃戊糖基(4'至3')或呋喃丁糖基(3'至2')糖。在一些实施方案中,吡喃己糖基(6'至4')糖具有任一下式:



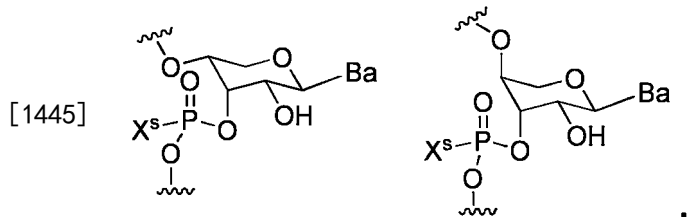
[1439]

[1440] 其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”，并且Ba如本文中所定义。

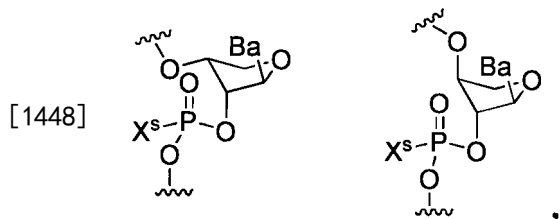
[1441] 在一些实施方案中，吡喃戊糖基(4'至2')糖具有任一下式：

[1443] 其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”，并且Ba如本文中所定义。

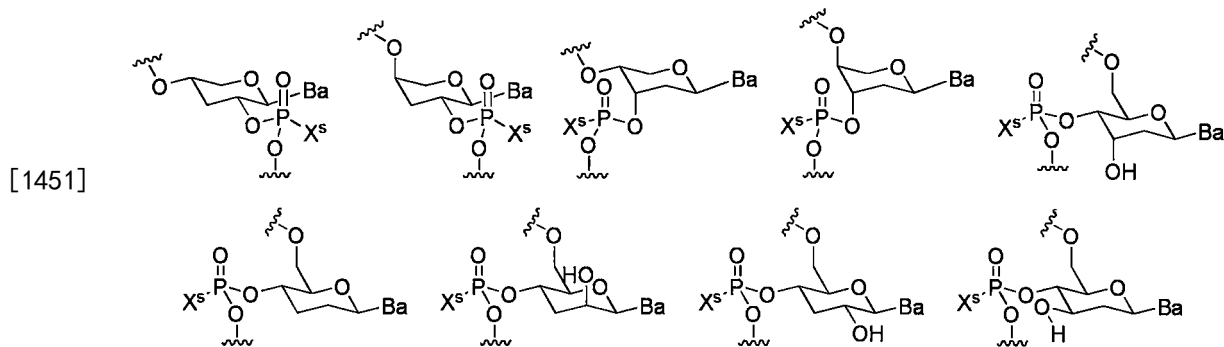
[1444] 在一些实施方案中，吡喃戊糖基(4'至3')糖具有任一下式：

[1446] 其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”，并且Ba如本文中所定义。

[1447] 在一些实施方案中，呋喃丁糖基(3'至2')糖具有任一下式：

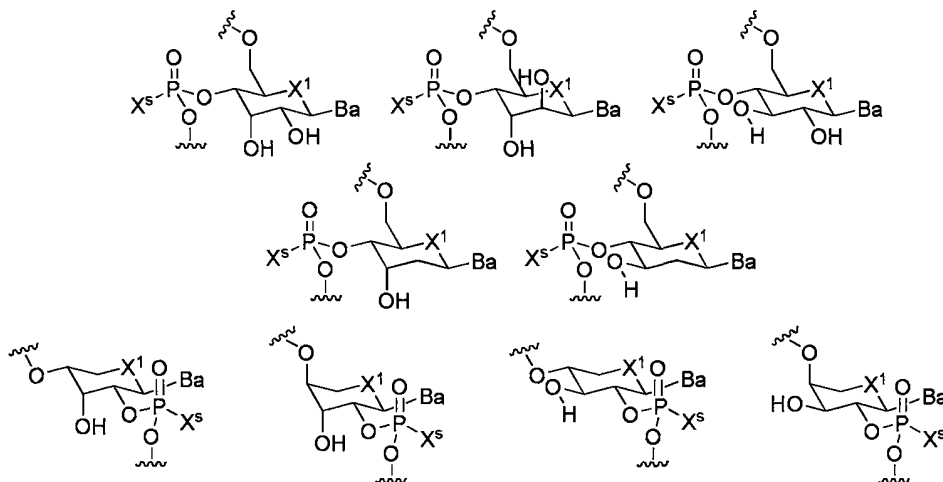
[1449] 其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”，并且Ba如本文中所定义。

[1450] 在一些实施方案中，经修饰糖具有任一下式：

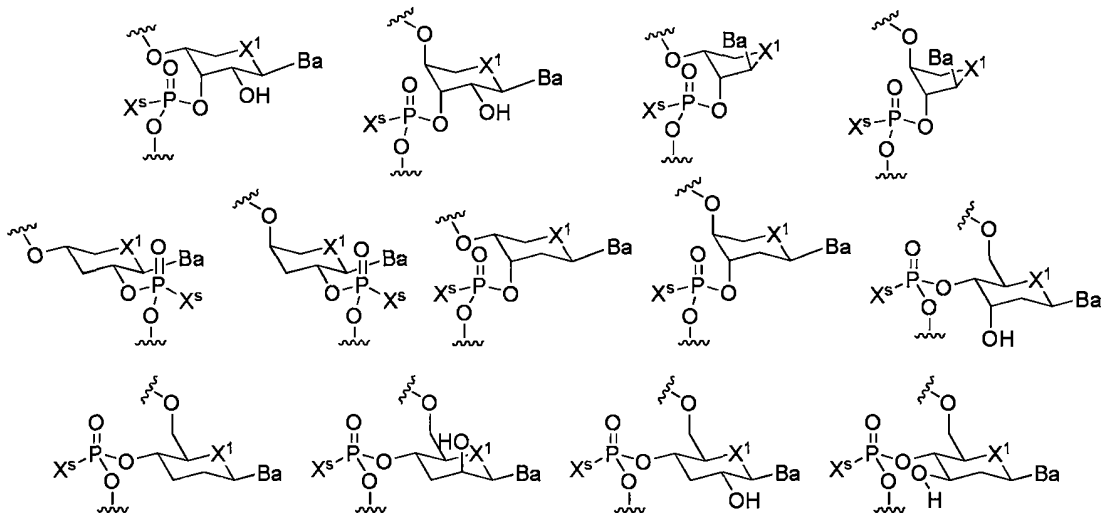
[1452] 其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”，并且Ba如本文中所定义。

[1453] 在一些实施方案中,糖部分中的一个或多个羟基任选地并独立地被以下替换: 卤素、R'、-N(R')₂、-OR' 或 -SR', 其中各R' 独立地如上所定义和如本文中所述。

[1454] 在一些实施方案中,糖模拟物如下举例说明,其中X^s对应于本文中所述的P-修饰基团“-XLR¹”,Ba如本文中所定义,并且X¹选自-S-、-Se-、-CH₂-、-NMe-、-NEt-或-NiPr-。



[1455]



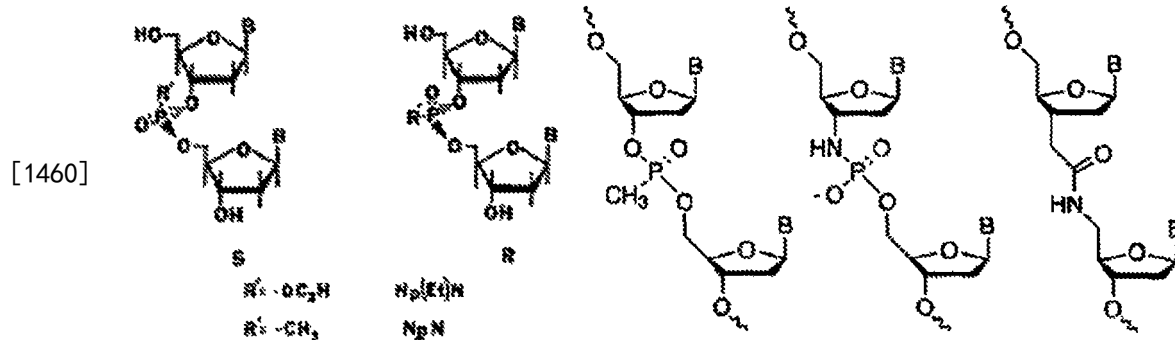
[1456] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物中至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多(例如,55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多)(包括端值)的糖被修饰。在一些实施方案中,仅嘌呤残基被修饰(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或50%或更多[例如,55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基被修饰)。在一些实施方案中,仅嘧啶残基被修饰(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、

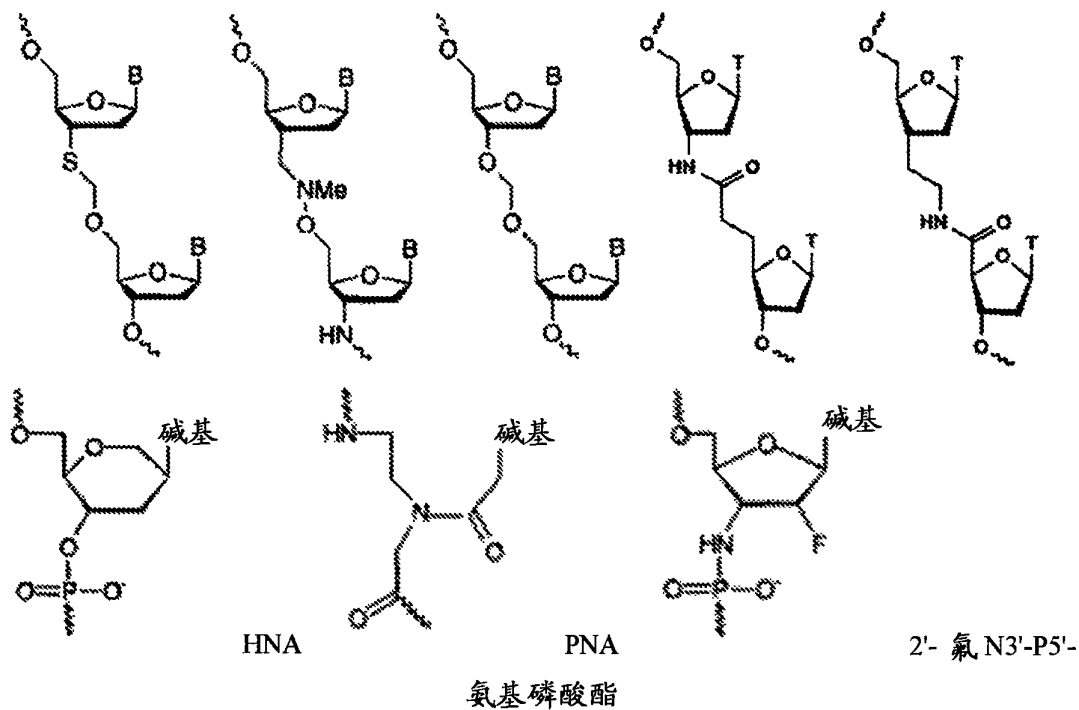
41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或50%或更多[例如,55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基被修饰)。在一些实施方案中,嘌呤残基和嘧啶残基二者均被修饰。

[1457] 经修饰糖和糖模拟物可通过本领域中已知的方法来制备,包括但不限于:A.Eschenmoser, *Science* (1999), 284:2118; M.Bohringer等, *Helv.Chim.Acta* (1992), 75:1416-1477; M.Egli等, *J.Am.Chem.Soc.* (2006), 128(33):10847-56; A.Eschenmoser in *Chemical Synthesis:Gnosis to Prognosis*, C.Chatgililoglu和V.Sniekus编, (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), 第293页; K.-U.Schoning等, *Science* (2000), 290:1347-1351; A.Eschenmoser等, *Helv.Chim.Acta* (1992), 75:218; J.Hunziker等, *Helv.Chim.Acta* (1993), 76:259; G.Otting等, *Helv.Chim.Acta* (1993), 76:2701; K.Groebke等, *Helv.Chim.Acta* (1998), 81:375; 以及A.Eschenmoser, *Science* (1999), 284:2118。关于2'修饰的修饰可见于Verma, S.等 *Annu.Rev.Biochem.* 1998, 67, 99-134以及其中所有参考文献中。对核糖的特定修饰可见于以下参考文献中: 2'-氟 (Kawasaki等, *J.Med.Chem.*, 1993, 36, 831-841)、2'-MOE (Martin, P. *Helv.Chim.Acta* 1996, 79, 1930-1938)、“LNA”(Wengel, *J.Acc.Chem.Res.* 1999, 32, 301-310)。在一些实施方案中,经修饰糖是通过引用并入本文中的PCT公布No.WO2012/030683中所述,和/或本文中所述的。在一些实施方案中,经修饰糖是以下任一个中描述的任何经修饰糖: Gryaznov, S; Chen, J.-K. *J.Am.Chem.Soc.* 1994, 116, 3143; Hendrix等. 1997 *Chem.Eur.J.* 3:110; Hyrup等. 1996 *Bioorg.Med.Chem.* 4:5; Jepsen等. 2004 *Oligo.* 14:130-146; Jones等. *J.Org.Chem.* 1993, 58, 2983; Koizumi等. 2003 *Nuc.Acids Res.* 12:3267-3273; Koshkin等. 1998 *Tetrahedron* 54:3607-3630; Kumar等. 1998 *Bioo.Med.Chem.Lett.* 8:2219-2222; Lauritsen等. 2002 *Chem.Comm.* 5:530-531; Lauritsen等. 2003 *Bioo.Med.Chem.Lett.* 13:253-256; Mesmaeker等. *Angew.Chem.*, Int.Ed.Engl. 1994, 33, 226; Morita等. 2001 *Nucl.Acids Res.Supp.* 1:241-242; Morita等. 2002 *Bioo.Med.Chem.Lett.* 12:73-76; Morita等. 2003 *Bioo.Med.Chem.Lett.* 2211-2226; Nielsen等. 1997 *Chem.Soc.Rev.* 73; Nielsen等. 1997 *J.Chem.Soc.Perkins Transl.* 1:3423-3433; Obika等. 1997 *Tetrahedron Lett.* 38(50):8735-8; Obika等. 1998 *Tetrahedron Lett.* 39:5401-5404; Pallan等. 2012 *Chem.Comm.* 48:8195-8197; Petersen等. 2003 *TRENDS Biotech.* 21:74-81; Rajwanshi等. 1999 *Chem.Comm.* 1395-1396; Schultz等. 1996 *Nucleic Acids Res.* 24:2966; Seth等. 2009 *J.Med.Chem.* 52:10-13; Seth等. 2010 *J.Med.Chem.* 53:8309-8318; Seth等. 2010 *J.Org.Chem.* 75:1569-1581; Seth等. 2012 *Bioo.Med.Chem.Lett.* 22:296-299; Seth等. 2012 *Mol.Ther-Nuc.Acids.* 1, e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; 等. *From Nucleic Acids Symposium Series* (2008), 52(1), 553-554; Singh等. 1998 *Chem.Comm.* 1247-1248; Singh等. 1998 *J.Org.Chem.* 63:10035-39; Singh等. 1998 *J.Org.Chem.* 63:6078-6079; Sorensen 2003 *Chem.Comm.* 2130-2131; Ts'o等. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1988, 507, 220; Van Aerschot等. 1995 *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 34:1338; Vasseur等. *J.Am.Chem.Soc.* 1992, 114, 4006; WO 20070900071; WO 20070900071; 或WO 2016/079181。

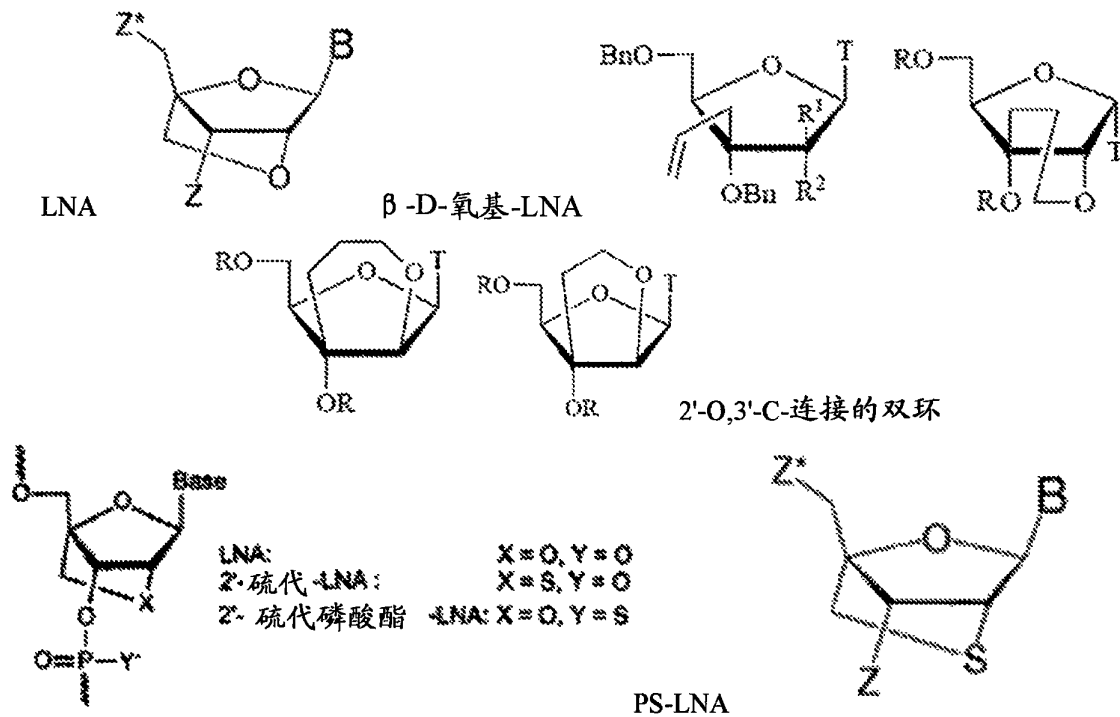
[1458] 在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代戊糖或己糖部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代戊糖部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代己糖部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代核糖或己糖醇部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代核糖部分。在一些实施方案中,经修饰糖部分是任选地经取代己糖醇部分。

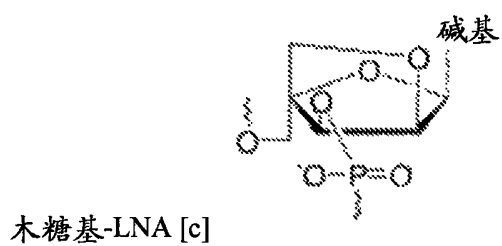
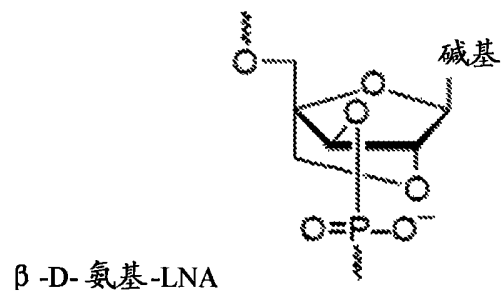
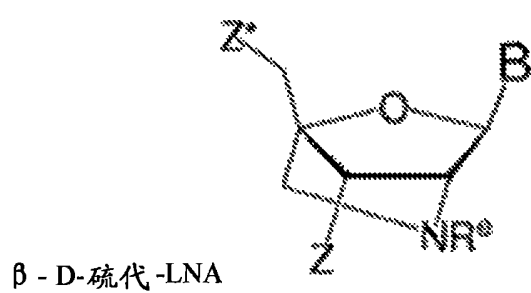
[1459] 在一些实施方案中,示例性经修饰核苷酸间键联和/或糖选自例如以下那些:



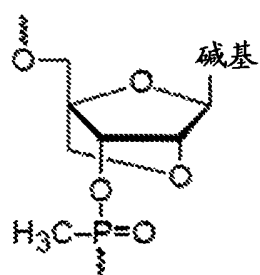
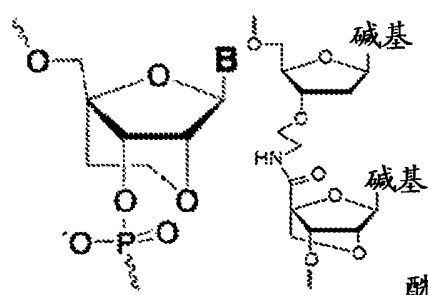
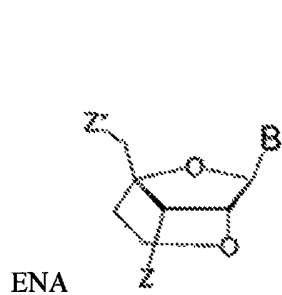


[1461]

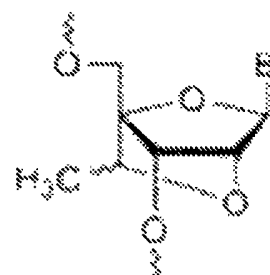




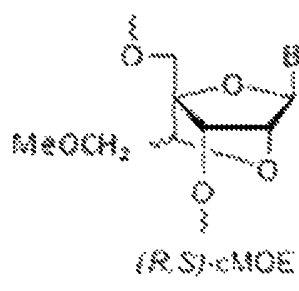
[1462]



甲基膦酸酯-LNA



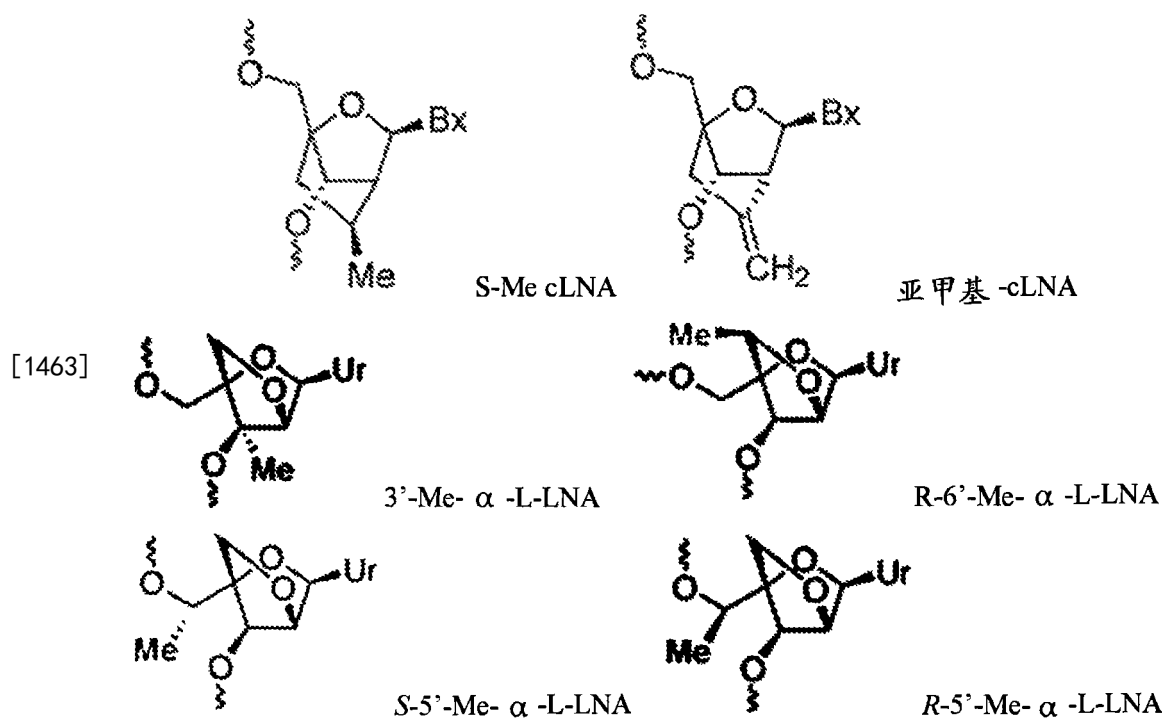
(R, S)-cEt



(R, S)-cMOE



(R, S)-5'-Me-LNA



[1464] 在一些实施方案中, R^1 是所定义和描述的 R 。在一些实施方案中, R^2 是 R 。在一些实施方案中, R^e 是 R 。在一些实施方案中, R^e 是 H 、 CH_3 、 Bn 、 $COCF_3$ 、苯甲酰基、苄基、苊-1-基羰基、苊-1-基甲基、2-氨基乙基。在一些实施方案中, 示例性经修饰核苷酸间键联和/或糖选自以下中描述的那些: Ts'o 等. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1988**, 507, 220; Gryaznov, S.; Chen, J. - K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3143; Mesmaeker 等. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 226; Jones 等. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2983; Vasseur 等. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4006; Van Aerschot 等. **1995** *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34:1338; Hendrix 等. **1997** *Chem. Eur. J.* 3: 110; Koshkin 等. **1998** *Tetrahedron* 54:3607-3630; Hyrup 等. **1996** *Bioorg. Med. Chem.* 4:5; Nielsen 等. **1997** *Chem. Soc. Rev.* 73; Schultz 等. **1996** *Nucleic Acids Res.* 24:2966; Obika 等. **1997** *Tetrahedron Lett.* 38 (50):8735-8; Obika 等. **1998** *Tetrahedron Lett.* 39:5401-5404; Singh 等. **1998** *Chem. Comm.* 1247-1248; Kumar 等. **1998** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:2219-2222; Nielsen 等. **1997** *J. Chem. Soc. Perkins Transl.* 1:3423-3433; Singh 等. **1998** *J. Org. Chem.* 63:6078-6079; Seth 等. **2010** *J. Org. Chem.* 75:1569-1581; Singh 等. **1998** *J. Org. Chem.* 63:10035-39; Sorensen **2003** *Chem. Comm.* 2130-2131; Petersen 等. **2003** *TRENDS Biotech.* 21:74-81; Rajwanshi 等. **1999** *Chem. Commun.* 1395-1396; Jepsen 等. **2004** *Oligo.* 14:130-146; Morita 等. **2001** *Nucl. Acids Res. Suppl.* 1:241-242; Morita 等. **2002** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:73-76; Morita 等. **2003** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2211-2226; Koizumi 等. **2003** *Nucl. Acids Res.* 12:3267-3273; Lauritsen 等. **2002** *Chem. Comm.* 5:530-531; Lauritsen 等. **2003** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13:253-256; WO 20070900071; Seth 等., *Nucleic Acids Symposium Series* (2008), 52 (1), 553-554; Seth 等. **2009** *J. Med. Chem.* 52: 10-13; Seth 等. **2012** *Mol. Ther-Nuc. Acids.* 1, e47; Pallan 等. **2012** *Chem. Comm.* 48:8195-8197; Seth 等. **2010** *J. Med. Chem.* 53:8309-8318; Seth 等. **2012** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22: 296-299; WO 2016/079181; US 6,326,199; US 6,066,500; 和 US 6,440,739, 其各自的碱基和糖修饰通过引用并入本文。

[1465] 寡核苷酸

[1466] 在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸和寡核苷酸组合物。例如,在一些实施方案中,提供的组合物含有预定水平的一种或更多种个体寡核苷酸类型,其中寡核苷酸类型由以下定义:1) 碱基序列;2) 骨架键联样式;3) 骨架手性中心样式;和4) 骨架P-修饰样式。在一些实施方案中,特定寡核苷酸类型可通过以下定义:1A) 碱基身份;1B) 碱基修饰样式;1C) 糖修饰样式;2) 骨架键联样式;3) 骨架手性中心样式;以及4) 骨架P-修饰样式。在一些实施方案中,同一寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[1467] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是单聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是P-修饰单聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是具有构型Rp的立体单聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是具有构型Sp的立体单聚体。

[1468] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是交替聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是P-修饰交替聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是立体交替聚体。

[1469] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是嵌段聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是P-修饰嵌段聚体。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是立体嵌段聚体。

[1470] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是间隔聚体。

[1471] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是跳读聚体。

[1472] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是半聚体。在一些实施方案中,半聚体是这样的寡核苷酸,其中5'-端或3'-端包含具有寡核苷酸的其余部分不具有的结构特征的序列。在一些实施方案中,5'-端或3'-端具有或包含2至20个核苷酸。在一些实施方案中,结构特征是碱基修饰。在一些实施方案中,结构特征是糖修饰。在一些实施方案中,结构特征是P-修饰。在一些实施方案中,结构特征是手性核苷酸间键联的立体化学。在一些实施方案中,结构特征是或包含碱基修饰、糖修饰、P-修饰或手性核苷酸间键联的立体化学,或者其组合。在一些实施方案中,半聚体是这样的寡核苷酸,其中5'-端序列的各糖部分共有共同修饰。在一些实施方案中,半聚体是这样的寡核苷酸,其中3'-端序列的各糖部分共有共同修饰。在一些实施方案中,5'或3'端序列的共同糖修饰不被寡核苷酸中任意其他糖部分共有。在一些实施方案中,示例性半聚体是这样的寡核苷酸,其在一端包含经修饰或未经修饰的2'-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷、 β -D-核糖核苷或 β -D-脱氧核糖核苷(例如2'-MOE修饰的核苷、以及LNATM或ENATM二环糖修饰的核苷),并且在另一端包含具有不同糖部分的核苷(例如经修饰或未经修饰的2'-O-烷基糖修饰的核苷、双环糖修饰的核苷或天然核苷)的序列。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、间隔聚体、半聚体和跳读聚体中的一种或更多种的组合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是单聚体、交替聚体、嵌段聚体、间隔聚体和跳读聚体中的一种或更多种的组合。例如,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是交替聚体和间隔聚体二者。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是间隔聚体和跳读聚体二者。化学和合成领域的技术人员将认识到,样式的多种其他组合可供使用并且仅受根据本公开内容方法合成提供的寡核苷酸所需的组成部分的商业可得性和合成可及性的限制。在一些实施方案中,半聚体结构提供了有利益处。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是5'-半聚体,其在5'-端序列中包含经修饰糖部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是5'-半聚体,其在5'-端序列中包含经修饰2'-糖部分。

[1473] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的核苷酸。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷酸。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的核苷。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个经修饰核苷。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的LNA。

[1474] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的核苷碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的天然核苷碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的经修饰核苷碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个5-甲基胞苷;5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞嘧啶或5-羧基胞嘧啶。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个5-甲基胞苷。

[1475] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的糖。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个存在于天然DNA和RNA中的任选地经取代的糖。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的核糖或脱氧核糖。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的核糖或脱氧核糖,其中核糖或脱氧核糖部分的一个或更多个羟基任选地并独立地被以下替换:卤素、 R' 、 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 或 $-SR'$, 其中各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被以下取代:卤素、 R' 、 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 或 $-SR'$, 其中各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被卤素取代。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被一个或更多个-F取代。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被 $-OR'$ 取代,其中各 R' 独立地如上所定义和如本文中所述。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被 $-OR'$ 取代,其中各 R' 独立地是任选地经取代的 C_1-C_6 脂族。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被 $-OR'$ 取代,其中各 R' 独立地是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或更多个任选地经取代的脱氧核糖,其中脱氧核糖的2' 位任选地并独立地被 $-O$ -甲氧基乙基取代。

[1476] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是单链寡核苷酸。

[1477] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是杂合的寡核苷酸链。在某些实施方案中,提供的寡核苷酸是部分杂交的寡核苷酸链。在某些实施方案中,提供的寡核苷酸是完全杂合的寡核苷酸链。在某些实施方案中,提供的寡核苷酸是双链寡核苷酸。在某些实施方案中,提供的寡核苷酸是三链寡核苷酸(例如,三链体)。

[1478] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是嵌合的。例如,在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是DNA-RNA嵌合体、DNA-LNA嵌合体等。

[1479] 在一些实施方案中,包含W02012/030683中描述的寡核苷酸的任一结构都可根据本公开内容方法来修饰以提供其手性控制的变体。例如,在一些实施方案中,手性控制的变体包含在任何一个或更多个键联磷处的立体化学修饰和/或在任何一个或更多个键联磷处的P-修饰。例如,在一些实施方案中,预先选择W02012/030683的寡核苷酸的特定核苷酸单元以在该核苷酸单元的键联磷处进行立体化学修饰,和/或在该核苷酸单元的键联磷处进行P-修饰。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸具有图中描述的任一结构。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是图中描述的任一结构的变体(例如,经修饰形式)。W02012/030683的相关公开内容通过引用整体并入本文。

[1480] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是治疗剂。

[1481] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是反义寡核苷酸。

[1482] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是抗基因寡核苷酸。

[1483] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是诱饵寡核苷酸。

[1484] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是DNA疫苗的一部分。

[1485] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是免疫调节性寡核苷酸,例如免疫刺激性寡核苷酸和免疫抑制性寡核苷酸。

[1486] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是佐剂。

[1487] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是适配体。

[1488] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是核酶。

[1489] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是脱氧核酶(DNA酶(DNAzyme或DNA酶))。

[1490] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是siRNA。

[1491] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是微小RNA或miRNA。

[1492] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是ncRNA(非编码RNA),包括长非编码RNA(lncRNA)和小非编码RNA,例如piwi相互作用性RNA(piRNA)。

[1493] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸与结构RNA(例如,tRNA)互补。

[1494] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是核酸类似物,例如GNA、LNA、PNA、TNA和吗啉代。

[1495] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是P-修饰的前药。

[1496] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸是引物。在一些实施方案中,引物用于基于聚合酶的链反应(即,PCR)以扩增核酸。在一些实施方案中,引物用于PCR的任何已知变化形式,例如逆转录PCR(RT-PCR)和实时PCR。

[1497] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸被表征为能够调节RNase H活化。例如,在一些实施方案中,RNase H活化通过立体控制的硫代磷酸酯核酸类似物的存在来调节,其中天然DNA/RNA比Rp立体异构体更易受影响或同样易受影响,所述Rp立体异构体继而又比相应Sp立体异构体更易受影响。

[1498] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸被表征为能够间接或直接提高或降低蛋白质的活性或者抑制或促进蛋白质的表达。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的特征在于其可用于控制细胞增殖、病毒复制和/或任何其他细胞信号传导过程。

[1499] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度是约2至约200个核苷酸单元。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度是约2至约180个核苷酸单元。在一些实施方案中,提供

是约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸单元。

[1502] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少2个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少3个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少4个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少5个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少6个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少7个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少8个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少9个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少10个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少11个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少12个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少13个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少14个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少15个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少16个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少17个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少18个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少19个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少20个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少21个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少22个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少23个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少24个核苷酸单元。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少25个核苷酸单元。在另一些实施方案中,寡核苷酸的长度是至少30个核苷酸单元。在另一些实施方案中,寡核苷酸是长度是至少18个核苷酸单元的互补链的双链体。在另一些实施方案中,寡核苷酸是长度是至少21个核苷酸单元的互补链的双链体。

[1503] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5'末端和/或3'末端被修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的5'末端和/或3'末端被末端帽部分修饰。在本文中以及在本领域中广泛描述了包括末端帽部分的此类修饰的实例,例如但不限于美国专利申请公布US 2009/0023675A1中所述的那些。

[1504] 在一些实施方案中,特征在于1)共同的碱基序列和长度、2)共同的骨架键联样式和3)共同的骨架手性中心样式的寡核苷酸类型的寡核苷酸具有相同化学结构。例如,其具有相同的碱基序列、相同核苷修饰样式、相同的骨架键联样式(即,核苷酸间键联类型样式,例如,磷酸酯、硫代磷酸酯等)、相同的骨架手性中心样式(即,键联磷立体化学样式(Rp/Sp))、和相同的骨架磷修饰样式(例如,式I中“-XLR¹”基团样式)。

[1505] 示例性寡核苷酸和组合物

[1506] 在一些实施方案中,本公开内容提供了可用于本领域中已知的多个目的的寡核苷酸和/或寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的性质(例如,活性、毒性等)的寡核苷酸组合物。非限制性的示例性组合物在下面列出。

[1507]

	表2A. 示例性寡核苷酸和组合物
WV-459	m5C*m5C*G*T*m5C*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C*A*m5C*G*m5C*A
WV-485	m5C*Sm5C*SG*ST*Sm5C*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*Sm5C*RA*SG*Sm5C*SA*Sm5C*SG*Sm5C*SA
WV-458	m5Ceo*m5Ceo*Geo*Teo*m5Ceo*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C*Aeo*m5Ceo*Geo*m5Ceo*Aeo
WV-486	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*SA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-487	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-488	m5Ceo*Rm5Ceo*RGeo*RTeo*Rm5Ceo*RG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Rm5Ceo*RGeo*Rm5Ceo*RAeo

[1508]

ONT-83	Geo*Teo*m5Ceo*m5Ceo*m5Ceo*T*G*A*A*G*A*T*G*T*m5C*Aeo*Aeo*Teo*Geo*m5Ceo
ONT-82	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-84	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*ST*Sm5C*SAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
ONT-85	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*S T*Sm5C*SAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-86	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
WV-917	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mU*mU*mC
WV-1085	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmC*SmU*SmU*SmC
WV-1086	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmC*RmU*RmU*RmC
WV-1087	mGmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmUmC
WV-1091	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*RmC
WV-1092	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC
WV-1510	G*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SC
WV-1511	G*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*C
WV-1497	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC
WV-1655	Geo*Geom5CeoAeom5Ceo*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*Aeom5CeoTeoTeo*m5Ceo

[1509]

	表 3A. 示例性寡核苷酸和组合物的简述。
WV-459	全 DNA, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立构无规
WV-485	全 DNA, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp
WV-458	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立构无规
WV-486	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯
WV-487	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp
WV-488	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp 以及 Rp 翼区
ONT-83	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立构无规

[1510]

ONT-82	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯
ONT-84	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, 立体纯
ONT-85	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, Rp 翼区
ONT-86	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 每个胞苷是 5-甲基化的, Sp 翼区
WV-917	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe), 间隔聚体, 立构无规
WV-1085	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp
WV-1086	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp 以及 Rp 翼区
WV-1087	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp, PO 翼区
WV-1091	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp, 每一端具有一个 Rp 的 PO 翼区
WV-1092	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp, 每一端具有一个 Rp 的 PO 翼区
WV-1510	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA) 间隔聚体, 立体纯, 一个 DNA 中 Rp, 每一端具有一个 Sp 的 PO 翼区
WV-1511	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA)间隔聚体, 立构无规
WV-1497	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe)间隔聚体, 立构无规, 每一端具有一个 PS 的 PO 翼区
WV-1655	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE)间隔聚体, 立构无规, 每一端具有一个 PS 的 PO 翼区

[1511] 在一些实施方案中,*仅表示立构无规硫代磷酸酯键联;*S表示Sp硫代磷酸酯键联;*R表示Rp硫代磷酸酯键联;所有未标记键联是天然磷酸酯键联;碱基前面的m表示2'-OMe, 碱基后面的eo表示2'-MOE。

[1512]

	表2B. 示例性寡核苷酸和组合物
WV-942	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
ONT-395	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-884	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-885	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU
WV-886	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU

[1513]

WV-887	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*m G*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-888	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*S mG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-889	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*Rm G*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-890	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*S mG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
WV-891	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*Rm G*SmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-892	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*R mG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-893	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*Sm G*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-894	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*Rm G*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-895	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*S mG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-896	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*R mG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-897	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*Sm G*SmC*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU

[1514]

	表 3B. 示例性寡核苷酸和组合物的简述
WV-942	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: 全立构无规 PS 键联
ONT-395	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: 全 Sp PS 键联
WV-884	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: 全 Rp PS 键联
WV-885	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: (SpRp) ₉ Sp
WV-886	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Rp ₃ Sp ₁₃ Rp ₃
WV-887	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Sp ₃ Rp ₁₃ Sp ₃
WV-888	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-889	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Sp ₅ (RpRpSp) ₃ Sp ₅

[1515]

WV-890	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Rp ₃ Sp ₂ Rp ₂ SpRp ₃ SpRp ₂ Sp ₂ Rp ₃
WV-891	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: Sp ₃ Rp ₂ Sp ₂ RpSp ₃ RpSp ₂ Rp ₂ Sp ₃
WV-892	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: SpRp ₁₇ Sp
WV-893	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: RpSp ₁₇ Rp
WV-894	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: A 和 U 为 Sp, G 和 C 为 Rp
WV-895	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: G 和 C 为 Sp, A 和 U 为 Rp
WV-896	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-897	全-2'OMe 核苷; PS 立体化学: A 和 G 为 Sp, C 和 U 为 Rp

[1516]

	表2C. 示例性寡核苷酸和组合物
WV-1107	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T
WV-1108	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmCmU
WV-1109	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA*RT*RT*R T*RC*RT
WV-1110	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC *ST
WV-1111	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*ST
WV-1112	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmUmUmCm U
WV-1113	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*SmUC*Sm U
WV-1114	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT*SmCm U
WV-1115	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*Sm U
WV-1116	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST*SC*Sm U
WV-1117	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*Sm U
WV-1118	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC* SmU
WV-1119	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*Sm U
WV-1120	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU
WV-1131	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T
WV-1132	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU
WV-1133	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU

[1517]

WV-1134	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU
WV-1135	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU
WV-1136	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU
WV-1137	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU
WV-1138	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU
WV-1139	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU
WV-1140	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU

[1518]

	表 3C. 示例性寡核苷酸和组合物的简述。
WV-1107	全-DNA 核苷; 骨架化学: 全立构无规 PS 键联
WV-1108	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: 全 PO 键联
WV-1109	全-DNA 核苷; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-1110	全-DNA 核苷; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-1111	核苷化学: (DNA) ₅ -(2'OMe) ₉ -(DNA) ₆ ; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1112	核苷化学: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe)-(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ 核苷; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1113	核苷化学{(DNA)-(2'OMe)} ₁₀ ; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1114	核苷化学{(2'OMe)-(DNA)} ₉ -(2'OMe) ₂ ; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1115	核苷化学{(DNA) ₂ -(2'OMe) ₂ } ₂ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₂ -(DNA) ₂ -(2'OMe); 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1116	核苷化学: (DNA) ₃ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₃ -(2'OMe) 核苷; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1117	核苷化学: (DNA) ₄ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₄ -(2'OMe) 核苷; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1118	核苷化学{(DNA) ₃ -(2'OMe)} ₅ ; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS
WV-1119	核苷化学: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₅ -(2'OMe) ₅ -(DNA) ₅ -(2'OMe) 核苷; 骨架化学: 2'OMe 为 PO, DNA 为 Sp-PS

[1519]

WV-1120	核苷化学：(DNA) ₂ -(2'OMe) ₈ -(DNA)-(2'OMe) ₂ -(DNA)-(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe) 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为 Sp-PS
WV-1131	核苷化学：(DNA) ₅ -(2'OMe) ₉ -(DNA) ₆ ；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1132	核苷化学：(2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe)-(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1133	核苷化学{(DNA)-(2'OMe)} ₁₀ ；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1134	核苷化学{(2'OMe)-(DNA)} ₉ -(2'OMe) ₂ ；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1135	核苷化学{(DNA) ₂ -(2'OMe) ₂ } ₂ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₂ -(DNA) ₂ -(2'OMe)；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1136	核苷化学：(DNA) ₃ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₃ -(2'OMe) 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1137	核苷化学：(DNA) ₄ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₄ -(2'OMe) 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1138	核苷化学{(DNA) ₃ -(2'OMe)} ₅ ；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1139	核苷化学：(2'OMe) ₄ -(DNA) ₅ -(2'OMe) ₅ -(DNA) ₅ -(2'OMe) 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS
WV-1140	核苷化学：(DNA) ₂ -(2'OMe) ₈ -(DNA)-(2'OMe) ₂ -(DNA)-(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe) 核苷；骨架化学：2'OMe 为 PO，DNA 为立构无规 PS

[1520]

	表2D. 示例性寡核苷酸和组合物
WV-1709	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1710	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1711	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*fG*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1712	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*fG*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*fU
WV-1713	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1714	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1715	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU
WV-1716	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU

[1521]

	表3D. 示例性寡核苷酸和组合物的简述。
WV-1709	全-2' F核苷; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1710	核苷化学: 嘧啶为2' F, 嘌呤为2' OMe; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1711	核苷化学: 嘧啶为2' OMe, 嘌呤为2' F; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1712	核苷化学: {(2' OMe) - (2' F)} ₁₀ ; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1713	核苷化学: (2' OMe) ₆ - (2' F) ₈ - (2' OMe) ₆ ; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1714	核苷化学: (2' F) ₆ - (2' OMe) ₈ - (2' F) ₆ ; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1715	核苷化学: G和C为2' F, A和U为2' OMe; 骨架化学: 全立构无规PS键联
WV-1716	核苷化学: A和U为2' F, G和C为2' OMe; 骨架化学: 全立构无规PS键联

[1522]

	表2E. 示例性寡核苷酸和组合物
WV-XXX1	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmCmU
WV-XXX2	mUmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmCmU
WV-XXX3	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX4	mU*RmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX5	mU*RmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX6	mU*SmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX7	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XXX8	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*RmU*SmC*SmU
WV-XXX9	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*RmU*SmU*RmC*RmU
WV-XX10	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmCmU
WV-XX11	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX12	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX13	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmU*SmGmGmC*SmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU

[1523]

WV-XX14	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*S mU*SmU*SmC*SmU
WV-XX15	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*RmU* RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX16	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*R mG*RmC*RA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX17	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*Sm G*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX18	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*Rm G*RmC*RA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX19	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*S mG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX20	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*SmG*SmA*RmU*SmG*S mG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX21	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*R mG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX22	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX23	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*Rf A*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX24	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RfA* RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX25	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RfA *RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX26	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SfA *RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX27	fU*SfC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SfU*SmG*SmG*S fC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX28	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*Rm G*RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX29	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SfU*RmG*SmG *SfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX30	fU*SfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*RmG *RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX31	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*SmG*RmG *RfC*SmA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX32	mU*SmC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SmU*SfG*SfG*SmC*Sf A*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX33	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC *RfA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX34	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SmU*RfG*SfG*SmC* RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX35	mU*SmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC* RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX36	mU*SmC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*SfG*RfG*RmC* SfA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU

[1524]

WV-XX37	mU*SfC*SmA*SfA*SmG*SfG*SmA*SfA*SmG*SfA*SmU*SfG*SmG*SfC*SmA*SfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX38	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*R fU*RmC*RfU
WV-XX39	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*SmA*SfA*RmG*SfA*SmU*RfG*SmG*SfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*RfU
WV-XX40	mU*SfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*SfU
WV-XX41	mU*SfC*SmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*SfG*RmG*RfC*SmA*RfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX42	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX43	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX44	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX45	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX46	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX47	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX48	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RfC*RfU
WV-XX49	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX50	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX51	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX52	mU*SfC*SmA*SmA*SfG*SfG*SmA*SmA*SfG*SmA*SmU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SfC*SmU
WV-XX53	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RfC*RmU
WV-XX54	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*SmA*SmA*RfG*SmA*SmU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*RmU
WV-XX55	mU*SfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*SmU
WV-XX56	mU*SfC*SmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SfC*SmU
WV-XX57	fU*SmC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*SfA*SmG*SfA*SfU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU
WV-XX58	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RmC*RfU
WV-XX59	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*SfA*SfA*RmG*SfA*SfU*RmG*SmG*SmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*RfU

[1525]

WV-XX60	fU*SmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*SfU
WV-XX61	fU*SmC*SfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SmC*SfU

[1526]

	表 3E. 示例性寡核苷酸和组合物的简述。
WV-XXX1	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: (PO) ₅ (SpSpRp) ₃ (PO) ₅
WV-XXX2	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: (PO) ₅ (RpRpSp) ₃ (PO) ₅
WV-XXX3	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp(PO) ₄ (SpSpRp) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XXX4	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp(PO) ₄ (RpRpSp) ₃ (PO) ₄ Rp
WV-XXX5	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp(PO) ₄ (SpSpRp) ₃ (PO) ₄ Rp
WV-XXX6	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp(PO) ₄ (RpRpSp) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XXX7	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp ₅ (SpSpRp) ₃ Sp ₅
WV-XXX8	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: SpRp(SpSpRp) ₅ Sp ₂
WV-XXX9	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: RpSp(RpRpSp) ₅ Rp ₂
WV-XX10	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: (PO) ₅ (SpSpPO) ₃ (PO) ₅
WV-XX11	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp(PO) ₄ (SpSpPO) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XX12	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp(PO) ₁₇ Sp
WV-XX13	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 PO
WV-XX14	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp ₅ (PO) ₉ Sp ₅
WV-XX15	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp ₅ (PO) ₉ Rp ₅
WV-XX16	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp ₅ Rp ₉ Sp ₅
WV-XX17	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp ₅ Sp ₉ Rp ₅
WV-XX18	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Sp ₁₀ Rp ₉
WV-XX19	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp ₁₀ Sp ₉
WV-XX20	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp ₄ (SpSpRp) ₃ Rp ₆
WV-XX21	全-2'OMe 核苷; 骨架化学: Rp ₆ (SpSpRp) ₃ Rp ₄
WV-XX22	全-2'F 核苷; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX23	全-2'F 核苷; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX24	全-2'F 核苷; 骨架化学: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX25	全-2'F 核苷; 骨架化学: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX26	全-2'F 核苷; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX27	核苷化学: 嘧啶为 2'F, 嘌呤为 2'OMe; 骨架化学: 全 Sp PS 键联

[1527]

WV-XX28	核苷化学: 嘧啶为 2'F, 嘌呤为 2'OMe; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX29	核苷化学: 嘧啶为 2'F, 嘌呤为 2'OMe; 骨架化学: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX30	核苷化学: 嘧啶为 2'F, 嘌呤为 2'OMe; 骨架化学: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX31	核苷化学: 嘧啶为 2'F, 嘌呤为 2'OMe; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX32	核苷化学: 嘧啶为 2'OMe, 嘌呤为 2'F; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX33	核苷化学: 嘧啶为 2'OMe, 嘌呤为 2'F; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX34	核苷化学: 嘧啶为 2'OMe, 嘌呤为 2'F; 骨架化学: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX35	核苷化学: 嘧啶为 2'OMe, 嘌呤为 2'F; 骨架化学: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX36	核苷化学: 嘧啶为 2'OMe, 嘌呤为 2'F; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX37	核苷化学: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX38	核苷化学: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX39	核苷化学: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; 骨架化学: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX40	核苷化学: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; 骨架化学: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX41	核苷化学: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX42	核苷化学: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX43	核苷化学: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX44	核苷化学: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; 骨架化学: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX45	核苷化学: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; 骨架化学: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX46	核苷化学: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX47	核苷化学: $(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX48	核苷化学: $(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX49	核苷化学: $(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$; 骨架化学: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX50	核苷化学: $(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$; 骨架化学: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX51	核苷化学: $(2'F)_6-(2'OMe)_8-(2'F)_6$; 骨架化学: : C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX52	核苷化学: G 和 C 为 2'F, A 和 U 为 2'OMe; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX53	核苷化学: G 和 C 为 2'F, A 和 U 为 2'OMe; 骨架化学: 全 Rp PS 键联

[1528]

WV-XX54	核苷化学: G 和 C 为 2'F, A 和 U 为 2'OMe; 骨架化学: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX55	核苷化学: G 和 C 为 2'F, A 和 U 为 2'OMe; 骨架化学: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX56	核苷化学: G 和 C 为 2'F, A 和 U 为 2'OMe; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp
WV-XX57	核苷化学: A 和 U 为 2'F, G 和 C 为 2'OMe; 骨架化学: 全 Sp PS 键联
WV-XX58	核苷化学: A 和 U 为 2'F, G 和 C 为 2'OMe; 骨架化学: 全 Rp PS 键联
WV-XX59	核苷化学: A 和 U 为 2'F, G 和 C 为 2'OMe; 骨架化学: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX60	核苷化学: A 和 U 为 2'F, G 和 C 为 2'OMe; 骨架化学: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX61	核苷化学: A 和 U 为 2'F, G 和 C 为 2'OMe; 骨架化学: C 和 U 为 Sp, A 和 G 为 Rp

[1529] 表4. 示例性寡核苷酸

[1530]

WAVE ID	碱基序列	描述	立体化学 ¹	注释	靶标/程序
ONT-395	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmA* SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmC*SmA*SmU *SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSSS SSSSSS	PRO051 (Drispersen) 的手性形式	DMD
WV-942	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	PRO051 (Drispersen)	DMD
WV-943	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU* mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子23对照	DMD
WV-2165	CUCCAAACAU AAGGAAGAUG GCAUUUCUAG	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC* mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mC*mU*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	etepirsen-全-2' Ome 30聚体	DMD
WV-2179	ACCAGAGUAA CAGUCUGAGU AGGAG	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU* mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2180	CACCAGAGUA ACAGUCUGAG UAGGA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG* mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2181	UCACCAGAGU AACAGUCUGA GUAGG	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA* mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2182	GUCACCAGAG UACAGUCUG AGUAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mA* mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG* mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2183	GUUGUGUCAC CAGAGUAACA GUCUG	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA* mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2184	GGUUGUGUCA CCAGAGUAAC AGUCU	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	AGGUUGUGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mU*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD

[1531]

2185	ACCAGAGUAA CAGUC	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mA* mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2186	CAGUUGUGU CACCAGAGUA ACAGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2187	ACAGGUUGUG UCACCAGAGU AACAG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG* mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2188	CCACAGGUUG UGUCACCAGA GUAA	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2189	ACCACAGGUU GUGUCACCAG AGUAA	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU* mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2190	AACCACAGGU UGUGUACCA GAGUA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU* mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2191	UAACCACAGG UUGUGUCACC AGAGU	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2192	GUAACCACAG GUUGUGUCAC CAGAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2193	AGUAACCACA GGUUGUGUCA CCAGA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2194	UAGUAACCAC AGGUUGUGUC ACCAG	mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2195	UUAGUAACCA CAGGUUGUGU CACCA	mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2196	CUUAGUAACC	mC*mU*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mC*mU*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基

[1532]

2196	ACAGGUUGUG UCACC	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mG* mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2197	CCUAGUAAC CACAGGUUGU GUCAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU* mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2198	UCCUAGUAA CCACAGGUUG UGUCA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2199	GUUCCUUG UAACACACAGG UUGUG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2200	AGUUCCUUA GUACACACAG GUUGU	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2201	CAGUUUCCU AGUAACACACA GGUUG	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2202	GCAGUUUCCU UAGUAACCAC AGGUU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2203	GGCAGUUUCC UUAGUAACCA CAGGU	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC* mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2204	UGGCAGUUUC CUUAGUAACC ACAGG	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2205	AUGGCAGUUU CCUAGUAAC CACAG	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2206	AGAUGGCAGU UUCUUAAGUA ACCAC	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV-	GAGAUGGCAG	mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基

[1533]

2207	UUUCCUUAGU AACCA	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2208	GGAGAUGGCA GUUCCUUAG UAACC	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2209	UGGAGAUGGC AGUUCCCUA GUAAC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC* mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2210	UUGGAGAUAG CAGUUCCUU AGUAA	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2211	UUUGGAGAU GCAGUUCCU UAGUA	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2212	AGUUUGGAGA UGGCAGUUUC CUUAG	mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2213	UAGUUUGGAG AUGGCAGUU CCUUA	mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2214	CUAGUUUGGA GAUGGCAGUU UCCUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU* mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2215	UCUAGUUUGG AGAUGGCAGU UUCUU	mU*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2216	UUCUAGUUUG GAGAUGGCAG UUUCC	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG* mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV- 2217	CAUUUCUAGU UUGGAGAUAG CAGUU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	GCAUUUCUAG	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基	DMD

[1534]

2218	UUUGGAGAUG GCAGU	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2219	AUGGCAUUC UAGUUUGGAG AUGGC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2220	GAAGAUGGCA UUUCUAGUU GGAGA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU* mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2221	AGGAAGAUGG CAUUUCUAGU UUGGA	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2222	AAGGAAGAUG GCAUUUCUAG UUUGG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2223	CAAGGAAGAU GGCAUUUCUA GUUUG	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA* mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2224	CAUCAAGGAA GAUGGCAUUU CUAGU	mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2225	ACAUCAAGGA AGAUGGCAUU UCUAG	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2226	AACAUCAAGG AAGAUGGCAU UUCUA	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU* mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2227	CAACAUCAAG GAAGAUGGCA UUUCU	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2228	CUCCAACAUC AAGGAAGAUG GCAUU	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC* mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV-	ACCUCCAACA	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA* mC*mA*mA	XXXXXXXXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基

[1535]

2229	UCAAGGAAGA UGGCA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2230	GUACCUCCAA CAUCAAGGAA GAUGG	mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA* mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2231	AGGUACCUCC AACAUCAAGG AAGAU	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2232	AGAGCAGGUA CCUCCAACAU CAAGG	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2233	CAGAGCAGGU ACCUCCAACA UCAAG	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA* mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2234	CUGCCAGAGC AGGUACCUCC AACAU	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC* mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2235	UCUGCCAGAG CAGGUACCUC CAACA	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC* mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2236	AUCUGCCAGA GCAGGUACCU CCAAC	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU* mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2237	AAUCUGCCAG AGCAGGUACC UCCAA	mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC* mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2238	AAAUUCGCCA GAGCAGGUAC CUCCA	mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC* mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2239	GAAAUUCGCC AGAGCAGGUA CCUCC	mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV-	UGAAAUUCUGC	mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*	XXXXXXXXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD

[1536]

2240	CAGAGCAGGU ACCUC	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2241	UUGAAAUCUG CCAGAGCAGG UACCU	mU*mU*mG*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG* mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2242	CCCGGUUGAA AUCUGCCAGA GCAGG	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2243	CCAAGCCCCG UUGAAAUCUG CCAGA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2244	UCCAAGCCCCG GUUGAAAUCU GCCAG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA*mA*mU*mC*mU* mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2245	GUCCAAGCCCC GGUUGAAAUC UGCCA	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mU*mC* mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2246	UCUGUCCAAG CCCGGUUGAA AUCUG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2247	UUCUGUCCAA GCCCGGUUGA AAUCU	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA* mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2248	GUUCUGUCCA AGCCCGGUUG AAAU	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG* mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2249	AGUUCUGUCC AAGCCCCGUU GAAAU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC* mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU* mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV- 2250	AAGUUCUGUC CAAGCCCCGU UGAAA	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC* mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU* mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD
WV-	UAAGUUCUGU	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU* mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXX	25-聚体2'-0甲基 DMD

[1537]

2251	CCAAGCCCGG UUGAA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2252	GUAAGUUCUG UCCAAGCCCG GUUGA	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2253	GGUAAGUUCU GUCCAAGCCC GGUUG	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2254	CGGUAAGUUC UGUCCAAGCC CGGUU	mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2255	UCGGUAAGUU CUGUCCAAGC CCGGU	mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU* mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC* mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2256	GUCGGUAAGU UCUGUCCAAG CCCCG	mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU* mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2257	AGUCGGUAAG UUCUGUCCAA GCCCC	mA*mG*mU*mC*mC*mG*mU*mA*mA*mG* mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2258	CAGUCGGUAA GUUCUGUCCA AGCCC	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA* mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2259	AAAGCCAGUC GGUAAGUUCU GUCCA	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC* mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2260	GAAAGCCAGU CGGUAAGUUC UGUCC	mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU* mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2261	GUCACCCACC AUCACCCUCU GUGAU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC* mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU* mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2262	GGUCACCCAC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC* mG*mG*mU*mC*mC*mC*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基

[1538]

2262	CAUCACCCUC UGUGA	mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC* mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2263	AAGUCACCC ACCAUCACCC UCUGU	mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2264	CAAGGUCACC CACCAUCACCC UCUG	mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2265	UCAAGGUCAC CCACCAUCACC CUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2266	CUCAAGGUCA CCCACCAUCAC CCUC	mC*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2267	CUUGAUCAG CAGAGAAAGC CAGUC	mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mC*mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC* mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2268	AUAACUUGAU CAAGCAGAGA AAGCC	mA*mU*mA*mA*mC*mU*mU*mG*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG*mA* mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD 25-聚体2'-0甲基
WV- 2273	AGUAACAGUC UGAGUAGGAG	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC* mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV- 2274	GAGUAACAGU CUGAGUAGGA	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU* mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV- 2275	AGAGUAACAG UCUGAGUAGG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG* mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV- 2276	CAGAGUAACA GUCUGAGUAG	mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA* mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV- 2277	GUCACCCAGAG UAACAGUCUG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV- 2278	UGUACCCAGA GUAACAGUCU	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基
WV-	GUGUCACCCAG	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mG*mU*mC*mA*mG*mU*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXX	DMD 20-聚体2'-0甲基

[1539]

2279	AGUAAACAGUC	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	UGUGUCACCA	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*	XXXXXXXXXXXX		
2280	GAGUAAACAGU	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	UUGUGUCACC	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXXXX		
2281	AGAGUAAACAG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	GGUUGUGUCA	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*	XXXXXXXXXXXX		
2282	CCAGAGUAAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	AGGUUGUGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*	XXXXXXXXXXXX		
2283	ACCAGAGUAA	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	CAGGUUGUGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXXXX		
2284	CACCAGAGUA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	ACAGGUUGUG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*	XXXXXXXXXXXX		
2285	UACCCAGAGU	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	CACAGGUUGU	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXXXX		
2286	GUCACCAGAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	CCACAGGUUG	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*	XXXXXXXXXXXX		
2287	UGUCACCAGA	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	ACCACAGGUU	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*	XXXXXXXXXXXX		
2288	GUGUCACCAG	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	AACCACAGGU	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*	XXXXXXXXXXXX		
2289	UGUGUCACCA	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	UAACCACAGG	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*	XXXXXXXXXXXX		
2290	UUGUGUCACC	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	GUAAACCACAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXXXX		
2291	GUUGUGUCAC	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	AGUAAACCACA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*	XXXXXXXXXXXX		
2292	GGUUGUGUCA	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	CUUAGUAACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXXXX		
2293	ACAGGUUGUG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	CCUUAGUAAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*	XXXXXXXXXXXX		
2294	CACAGGUUGU	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	UCCUUAGUAA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*	XXXXXXXXXXXX		
2295	CCACAGGUUG	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD

[1540]

WV-2296	UUCCUUAGUA	mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2297	ACCACAGGUU	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2298	UUUCCUUAGU	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2299	AACCACAGGU	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2300	GUUUCCUUAG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2301	UAACCACAGG	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2302	AGUUUCCUUA	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2303	GUAACCACAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2304	GCAGUUUCCU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2305	UAGUAACCAC	mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2306	GGCAGUUUCC	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2307	UUAGUAACCA	mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2308	UGGCAGUUUC	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2309	CUUAGUAACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2310	AUGGCAGUUU	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2311	CCUAGUA AAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2312	GAUGGCAGUU	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2313	UCCUAGUAA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mU*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2314	AGAUGGCAGU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2315	UUCCUUAGUA	mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2316	GGAGAU GGCA	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2317	GUUUCCUUAG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2318	UGGAGAU GGC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2319	AGUUUCCUUA	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2320	UUGGAGAU GG	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2321	CAGUUUCCUU	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2322	UUUGGAGAU G	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2323	GCAGUUUCCU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2324	GUUUGGAGAU	mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2325	GGCAGUUUCC	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2326	CUAGUUUUGGA	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2327	GAUGGCAGUU	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2328	UCUAGUUUGG	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*m	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD

[1541]

2312	AGAUGGCAGU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2313	AUUUCUAGUU	mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2314	UGGAGAUUGC	mU*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2315	UGGCAUUUCU	mU*mG*mG*mC*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2316	AGUUUGGAGA	mA*mG*mU*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2317	GAUGGCAUUU	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2318	CUAGUUUGGA	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2319	AGAUGGCAUU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2320	UCUAGUUUGG	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2321	AAGAUGGCAU	mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2322	UUCUAGUUUG	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2323	AGGAAGAUGG	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2324	CAUUUCUAGU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2325	AAGGAAGAUG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2326	GCAUUUCUAG	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2327	CAAGGAAGAU	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2328	GGCAUUUCUA	mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2329	UCAAGGAAGA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2330	UGGCAUUUCU	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2331	ACAUCAAGGA	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2332	AGAUGGCAUU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2333	CAACAUCUAA	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2334	GAAGAUGGCA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2335	UCCAACAUCU	mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2336	AGGAAGAUGG	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2337	CCUCCAACAUCU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2338	CAAGGAAGAU	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2339	AGGUACCUCC	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2340	AACAUCUAAAG	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2341	CAGGUACCUCC	mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2342	CAACAUCUAA	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2343	AGAGCAGGUA	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2344	CCUCCAACAUCU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD

[1542]

WV-2329	CAGAGCAGGU ACCUCCAACA	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2330	CCAGAGCAGG UACCUCCAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG* mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2331	GCCAGAGCAG GUACCUCCAA	mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mC*mA*mG* mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2332	UGCCAGAGCA GGUACCUCCA	mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA* mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2333	CUGCCAGAGC AGGUACCUCC	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC* mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2334	UCUGCCAGAG CAGGUACCUCC	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2335	AUCUGCCAGA GCAGGUACCU	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2336	UUGAAAUCUG CCAGAGCAGG	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2337	CCCGGUUGAA AUCUGCCAGA	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2338	GCCCGGUUGA AAUCUGCCAG	mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA* mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2339	AGCCCGGUUG AAUCUGCCCA	mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG* mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2340	CCAAGCCCGG UUGAAAUCUG	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2341	UCCAAGCCCG GUUGAAAUUCU	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2342	GUCCAAGCCC GGUUGAAAUUC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2343	UGUCCAAAGCC CGGUUGAAAU	mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2344	CUGUCCAAGC CCGUUGAAAU	mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC* mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-	UCUGUCCAAG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD

[1543]

2345	CCCGGUUGAA	mC*mC*mC*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2346	UUCUGUCCAA	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2347	GCCCGGUUGA	mG*mC*mC*mC*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2348	GUUCUGUCCA	mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2349	AGCCCGGUUG	mA*mG*mC*mC*mC*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2350	AGUUCUGUCC	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2351	AAGCCCGGUU	mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2352	CAAGCCCGGU	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2353	UAAAGUUCUG	mC*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mC*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2354	CCAAGCCCGG	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2355	GUAAGUUCUG	mC*mC*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2356	UCCAAGCCCG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2357	GGUAAAGUUCU	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2358	GUCCAAGCC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mU*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2359	CAGUCGGUAA	mC*mA*mG*mU*mU*mC*mG*mU*mU*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2360	GUUCUGUCCA	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2361	CCAGUCGGUA	mC*mC*mA*mG*mU*mU*mC*mG*mU*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2362	AGUUCUGUCC	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2363	CCACCAUCACC	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2364	CUCUGUGAU	mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2365	CCCACCAUCAC	mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2366	CCUCUGUGA	mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2367	CACCCACCAUC	mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2368	ACCCUCUGU	mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2369	UCACCCACCA	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2370	UCACCCUCUG	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2371	GUCACCCACC	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2372	AUCACCCUCU	mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2373	GGUCACCCAC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2374	CAUCACCCUC	mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2375	UCAAGCAGAG	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2376	AAAGCCAGUC	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD

[1544]

WV-2362	UUGAUC AAGC AGAGAAAGCC	mU*mU*mG*mA*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-聚体2'-0甲基	DMD
WV-2625	CAAGAAAGAU GGCAUUUCUA GUUUG	mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA* mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	基于WV-2223 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2627	GCAAGAAAGA UGGCAUUUCU	mG*mC*mA*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-942 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2628	GCAAGAAAGA UGGCAUUUCU	fG*fc*fa*fa*fa*fG*mA*mA*mG*mA*mA*mU* G*mG*mC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-1714 匹配小鼠靶序列	DMD
WV-2095	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51:5F-100Me-4F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2096	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* *mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51:4F-120Me-4F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2097	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* *mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51:3F-140Me-4F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2098	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* U*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51:2F-160Me-4F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2099	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51:1F-180Me-4F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2100	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* G*mG*mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXX	外显子51: 6F-80Me-6F 5PS-1P0 7PS-1P0-5PS	DMD 外显子51
WV-2101	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* *mG*mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXX	外显子51: 6F-80Me-6F 4PS-1P0-7PS-1P0-4PS	DMD 外显子51
WV-2102	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* mG*mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXX	外显子51: 6F-80Me-6F 3PS-1P0-7PS-1P0-3PS	DMD 外显子51
WV-2103	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* G*mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXOXXXXX XXXXOXXXXX	外显子51: 6F-80Me-6F 2PS-1P0-7PS-1P0-2PS	DMD 外显子51
WV-2104	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* G*mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	XOXXXXOXXXX XXXXOXXXXX	外显子51: 6F-80Me-6F 1PS-1P0-7PS-1P0-1PS	DMD 外显子51
WV-2105	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU* *mCfa*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXOXXXX XXXXOXXXXO	外显子51: 6F-80Me-6F 6P0-7PS-6P0	DMD 外显子51

[1545]

WV-2106	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	外显子51: 10F-100Me 全-PS	DMD 外显子51
WV-2107	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	外显子51: 100Me-10F 全-PS	DMD 外显子51
WV-2108	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	外显子51: 6F-140Me 全-PS	DMD 外显子51
WV-2109	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	外显子51: 140Me-6F 全-PS	DMD 外显子51
WV-884	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmC*RmA* *RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*R mU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRR RRRRRRRR	全-R; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-885	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA *RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*Sm U*RmU*SmU*RmC*SmU	SRSRSRSRSR SRSRSR	(SR) 9S; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-886	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA *SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*Sm U*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRR SSSSRR	R3S13R3; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-887	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA *RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*R mU*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRRRRRR RRRRRRSS	S3R13S3; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-888	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA *RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*Rm U*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRR SRRRRR	R5 (SSR) 3R5; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-889	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA* SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSRRRRRR RSSSSS	S5 (RRS) 3S5; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-890	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA *SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*RmC*RmA*S mU*SmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRR SRRSSRRR	R3S2R2SR3SR2S2R3; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-891	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA* RmG*SmA*SmU*SmG*RmG*SmC*SmA*Rm U*RmU*SmU*SmC*SmU	SSSRRRRRRR SSRRSSS	S3R2S2SR3SR2S2S3; 2'-0Me寡聚体	肌养蛋白
WV-	UCAAAGGAAGA	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA	SRRRRRRRRR	SR17S; 2'-0Me	肌养蛋白

[1546]

892	UGGCAUUUCU	*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU	RRRRRRRRS	嵌合寡聚体	
WV-893	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU	RSSSSSSSSSSS SSSSSR	RS17R; 2'-OMe 嵌合寡聚体	肌养蛋白
WV-894	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU	SRSSRRSSRRSR RRSSSSSR	GC (R) 和AU (S) 2'-OMe 寡聚体	肌养蛋白
WV-895	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU	RSRRSSRRRRRS SSRRRRRS	GC (S) 和AU (R) 2'-OMe 寡聚体	肌养蛋白
WV-896	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU	SSRRRRRRRRRS RRSRSSSS	GA (R) 和CU (S) 2'-OMe 寡聚体	肌养蛋白
WV-897	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU	RRSSSSSSSSRS SRSRRRR	GA (S) 和CU (R) 2'-OMe 寡聚体	肌养蛋白
WV-1678	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	全2'-F修饰	外显子23
WV-1679	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*fC*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*fU*fC*fC*mG*mG*fC*fU*fU*mA*fC*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-F嘧啶; 2'-OMe嘌呤	外显子23
WV-1680	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*mU*mC*fG*fG*mC*mU*fA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-F嘧啶; 2'-OMe嘧啶	外显子23
WV-1681	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*fG*mC*fC*mA*fA*mA*fC*mC*fU*mC*fG*mG*fC*mU*fU*mA*fC*mC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	交替的2'-OMe/2'F	外显子23
WV-1682	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG*fC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-OMe/2'F/2'-OMe 间隔聚体	外显子23
WV-1683	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*mA*mC*mC*mU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-F/2'-OMe/2'-F 间隔聚体	外显子23
WV-1684	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*mU*fC*fG*fG*fC*mU*mU*mA*fC*fC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-F (C; G); 2'-OMe (U; A)	外显子23
WV-1685	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*fA*fA*fA*mC*mC*fU*mC*mG*mG*mC*fU*fU*fA*mC*mC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	2'-F (U; A); 2'-OMe (C; G)	外显子23

[1547]

WV-1709	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG *fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1710	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU *mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1711	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG* fG*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1712	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*f G*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1713	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*f G*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1714	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*m G*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1715	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU *fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1716	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mG*fA*fU*m G*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	外显子51
WV-1093	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*G*C*C*A*A*A*C*C*T*C*G*C*T*T*A* C*C*T	全PS外显子23的立构 无规DNA形式: WV943的类似物	外显子23
WV-1094	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mGmGmCmCmAmAmCmCmUmCmGmGm CmUmUmAmCmCmU	WV943的全P0形式 WV943的类似物	外显子23
WV-1095	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*RG*RC*RC*RA*RA*RA*RC*RC*RT*RC* RG*RG*RC*RT*RT*RA*RC*RC*RT	外显子23的全Rp DNA形式: WV943的类似物	外显子23
WV-1096	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SA*SA*SC*ST*SC*SG *SG*SC*ST*ST*SA*SC*SC*ST	外显子23的全Sp DNA形式: WV943的类似物	外显子23
WV-1097	GGCCAAACCU CGGCTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SmAmAmCmCmUmCmGm GmCT*ST*SA*SC*SC*ST	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1098	GGCCAAACCTC GGCTTACCU	mGmGmCmCmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SG*S mGC*ST*ST*SmAmCmCmU	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23

[1548]

WV-1099	GGCCAAACCU CGGCTUACCU	G*SmGC*SmCA*SmAA*SmCC*SmUC*SmGG*SmCT*SmUA*SmCC*SmU	SOSOSOSOS OSOSOSOS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1100	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	mGG*SmCC*SmAA*SmAC*SmCmU GC*SmUT*SmAC*SmCmU	OSOSOSOSOS SOSOSOSO	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1101	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*SG*SmCmCA*SA*SmAmCC*ST*SC*SmG mGC*ST*SmUmAC*SC*SmU	SSOOSOOSSSO OSSOOSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1102	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	G*SG*SC*SmCmAmAA*SC*SmCmUmCG*SG*SmCmUmUA*SC*SC*SmU	SSSOOOSSOOO SSOOOSSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1103	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	G*SG*SC*SC*SmAmAmAmCC*ST*SC*SmG mGmCmUT*SA*SC*SC*SmU	SSSSOOOOSSSO OOOSSSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1104	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*SG*SC*SmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SmG G*SC*ST*SmUA*SC*SC*SmU	SSSOSSSOSSSO SSSOSSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1105	GGCCAAACCU CGGCTTACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SC*SC*SmUmCmGm GmCT*ST*SA*SC*SC*SmU	OOOOSSSSOO OOOSSSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子23
WV-1121	GGCCAAACCU CGGCTTACCT	G*G*C*C*A*mAmAmCmCmUmCmGmGmCT *T*A*C*C*T	XXXXXXOOOOO OOOOXXXXXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1097的类似物	外显子23
WV-1122	GGCCAAACCTC GGCTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*mCC*T*C*G*mGC*T*T *mAmCmCmU	OOOOXXXXXXX XXOXXXXOOO	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1098的类似物	外显子23
WV-1123	GGCCAAACCU CGGCTUACCU	G*mGC*mCA*mAA*mCC*mUC*mGG*mCT* mUA*mCC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1099的类似物	外显子23

[1549]

WV-1124	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	mGG*mCC*mAA*mAC*mCT*mCG*mGC*mU T*mAC*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1100的类似物	外显子23
WV-1125	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*G*mCmCA*A*mAmCmCT*C*mGmGC*T* mUmAC*C*mU	XXO0XXO00X XOOXXO0XX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1101的类似物	外显子23
WV-1126	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	G*G*C*mCmAmAA*C*mCmUmCG*G*mCm UmUA*C*C*mU	XXXO000XXX OXXO000XXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1102的类似物	外显子23
WV-1127	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	G*G*C*C*mAmAmAmCC*T*C*mGmGmCmU T*A*C*C*mU	XXXO0000XXX XO0000XXXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1103的类似物	外显子23
WV-1128	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*G*C*mCA*A*A*mCC*T*C*mGG*C*T*mU A*C*C*mU	XXXOXXXOXXX XOXXXOXXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1104的类似物	外显子23
WV-1129	GGCCAAACCTC CGGCTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*C*C*mUmCmGmGmCT *T*A*C*C*mU	O000XXXXXXO O000XXXXXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1105的类似物	外显子23
WV-1130	GGCCAAACCTC CGGCTTACCU	G*G*mCmCmAmAmAmCmCmUC*mGmGC* mUT*A*C*C*mU	XXO00000000 XOOXOXOXXX	外显子23的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1106的类似物	外显子23
WV-1141	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mAmAmCmCmUmCm GmGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXO0000 O000XXXXXX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1097的类似物	外显子23
WV-	GGCCAAACCTC	mGmGmCmCmCA*A*mA*mA*mCmC*mU*mC*m	O000XXXXOXX	外显子23的立构无规	外显子23

[1550]

1142	CGGCUUACCU	G*mGmC*mU*mU*mAmCmCmU	XXOXXXXXO	2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1098的类似物	
WV- 1143	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mGmC*mCmA*mAmA*mCmC*mUmC*m GmG*mCmU*mUmA*mCmC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1099的类似物	外显子23
WV- 1144	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mGmG*mCmC*mAmA*mAmC*mCmU*mCm G*mGmC*mUmU*mAmC*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1100的类似物	外显子23
WV- 1145	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mCmCmA*mA*mAmCmCmU*mC*m GmGmC*mU*mUmAmC*mC*mU	XXOXXXXXO XOXXXXXOX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1101的类似物	外显子23
WV- 1146	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mCmAmAmA*mC*mCmUmCm G*mG*mCmUmUmA*mC*mC*mU	XXXXOXXXXO OXXXXOXXXX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1102的类似物	外显子23
WV- 1147	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mAmAmAmC*mU*mC* mGmGmCmUmU*mA*mC*mC*mU	XXXXOXXXXO XOXXXXXOX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1103的类似物	外显子23
WV- 1148	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mCmA*mA*mA*mCmC*mU*m C*mGmG*mC*mU*mUmA*mC*mC*mU	XXXXOXXXXO XOXXXXXOX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1104的类似物	外显子23
WV- 1149	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mGmGmCmCmA*mA*mA*mC*mC*mUmCm GmGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	OXXXXOXXXX OXXXXOXXXX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1105的类似物	外显子23
WV- 1150	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mCmCmA*mAmAmCmCmUmC*mGm GmC*mUmU*mA*mC*mC*mU	XXXXOXXXXO XOXXXXXOX	外显子23的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1106的类似物	外显子23

[1551]

WV-2733	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC *mU*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mA*mC*mC *mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	WV1106 的类似物 全-OMe全-PS	外显子23
WV-2734	GGCCAAACCU CGGCUUACCU GAAAU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC *mU*mC*mG*mG*mC*mC*mU*mU*mA*mC*mC *mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX	全-OMe全-PS	外显子23
WV-1106	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	G*SG*SmCmCmAmAmCmCmCmCmCmCmCmC C*SmUT*SA*SC*SC*SmU	SSOOOOOOOO OOSOSSSS	外显子23的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 943的类似物	外显子51
WV-1107	TCAAGGAAGA TGGCATTTCT	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T *T*C*T	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	全PS外显子51的立构 无规DNA形式: WV942的类似物	外显子51
WV-1108	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmG mCmAmUmUmUmCmU	OOOOOOOOOO OOOOOOOOO	WV942的全P0形式	外显子51
WV-1109	TCAAGGAAGA TGGCATTTCT	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT* RG*RG*RC*RA*RT*RT*RT*RC*RT	RRRRRRRRRR RRRRRRRR	外显子51的全Rp DNA形式: WV942的类似物	外显子51
WV-1110	TCAAGGAAGA TGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG *SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSSSSSSSS SSSSSS	外显子51的全Rp DNA形式: WV942的类似物	外显子51
WV-1111	TCAAGGAAGA UGGCATTTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SmGmAmAmGmAmUmGm GmCA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSOOOOOO OOOSSSSS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1112	UCAAGGAAGA TGGCATUUCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*S mGC*SA*ST*SmUmUmCmU	OOOSSSSOSSS OSSSOO	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1113	TCAAGGAAGA TGGCAUTUCU	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG *SmCA*SmUT*SmUC*SmU	SOSOSOSOS OSOSOS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1114	UCAAGGAAGA UGGCAUTUCU	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*S mGC*SmAT*SmUT*SmCmU	OSOSOSOSOS SOSOSO	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式:	外显子51

[1552]

WV-1115	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*SmU	SSOOSOOSSSO OSSOOS	942的类似物 外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1116	TCAAGGAAGA UGGCAUUTC	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*S G*SmCmAmUT*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSSO SSOOOS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1117	TCAAGGAAGA TGGCATTTTCU	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSSO OOOS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1118	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSSO SSSO	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1119	UCAAGGAAGA UGGCAUUTC	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*SC*SmU	OOOSOOSSSO OOOS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1120	TCAAGGAAGA TGGCATTTTCU	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU	SSOOOOOOOOS OOS	外显子51的立体纯 DNA/2' OMe嵌合形式: 942的类似物	外显子51
WV-1131	TCAAGGAAGA UGGCAUUTC	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T	XXXXXOOOOO OOOXXXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1111的类似物	外显子51
WV-1132	UCAAGGAAGA TGGCAUUTC	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmUmCmU	OOOXXXXXX XXOXXXXO	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1112的类似物	外显子51
WV-1133	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXO	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1113的类似物	外显子51
WV-1134	UCAAGGAAGA UGGCAUUTC	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式:	外显子51

[1553]

WV-1135	TCAAGGAAGA TGGCAUUTCU	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A* mUmUT*C*mU	XXOXXOXXX XOXXOXXX	WV1114的类似物 外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1115的类似物	外显子51
WV-1136	TCAAGGAAGA UGGCAUUTCU	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCm AmUT*T*C*mU	XXXOXXXO OXXXOXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1116的类似物	外显子51
WV-1137	TCAAGGAAGA TGGCAUUTCU	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCm AT*T*T*C*mU	XXXOXXXOXXX XOXXXOXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1117的类似物	外显子51
WV-1138	TCAAGGAAGA TGGCAUUTCU	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*m UT*T*C*mU	XXXOXXXOXXX XOXXXOXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1118的类似物	外显子51
WV-1139	UCAAGGAAGA UGGCAUUTCU	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmC A*T*T*T*C*mU	OXXXOXXXO OXXXOXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1119的类似物	外显子51
WV-1140	TCAAGGAAGA TGGCAUUTCU	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC* mAT*T*T*C*mU	XXOXXXOXXX XOXXOXXX	外显子51的立构无规 DNA/2' OMe嵌合形式: WV1120的类似物	外显子51
WV-1151	UCAAGGAAGA UGGCAUUTCU	mU*mC*mA*A*mG*mGmAmAmGmAmUm GmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXOXXXO OXXXOXXX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1111的类似物	外显子51
WV-1152	UCAAGGAAGA UGGCAUUTCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mAmG*mA*mU* mG*mGmC*mA*mU*mU*mUmUmCmU	OXXXOXXXO XXOXXXO	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1112的类似物	外显子51

[1554]

WV-1153	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mCmA*mAmG*mGmA*mAmG*mAmU* mGmG*mCmA*mUmU*mUmC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOXO	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1113的类似物	外显子51
WV-1154	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmC*mAmA*mGmG*mAmA*mGmA*mUm G*mGmC*mAmU*mUmU*mUmCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXOX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1114的类似物	外显子51
WV-1155	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmG*mG*mAmAmG*mA*mU* mGmGmC*mA*mUmU*mUmC*mU	XXOOXXOOXX XOOXXOOXX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1115的类似物	外显子51
WV-1156	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmA*mA*mGmA*Um G*mG*mCmA*UmU*mUmC*mU	XXXOOOXXOO OXXOOOXX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1116的类似物	外显子51
WV-1157	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmA*UmU*mU* mGmGmCmA*UmU*mUmU*mUmC*mU	XXXXOOOXX XOOOXX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1117的类似物	外显子51
WV-1158	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmG*mG*mA*mAmG*mA*m U*mGmG*mC*mA*mUmU*mUmC*mU	XXXOXXOXOX XOXOXOXOX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1118的类似物	外显子51
WV-1159	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmCmA*UmU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* GmGmCmA*UmU*mUmU*mUmC*mU	OOOXXXXXX OOOXXXXXX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1119的类似物	外显子51
WV-1160	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmA*UmU*mU*mU* mGmC*mAmU*mUmU*mUmC*mU	XXOOOXXXX XOOXOXOX	外显子51的立构无规 2' OMe P0/PS嵌合形式: WV1120的类似物	外显子51

[1555]

WV-1687	AGAAAGGCAAGCAUCCUUGA	rArGrArArArUrGrCrArUrCrCrUrCrCrUrGrA	OOOOOOOOOO OOOOOOOOOO	RNA	外显子51
WV-2363	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmC*RmA*RmG*RmU*RmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRR RRRRRRSS	外显子51: 2S-15R-2S	外显子51
WV-2364	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmU*SmC*SmU	SSSSRRRRRRR RRRRSSSS	外显子51: 4S-11R-4S	外显子51
WV-2365	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmU*SmC*SmU	SSSSRRRRRRR RRSSSSS	外显子51: 5S-9R-5S	外显子51
WV-2366	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmC*SmU	SOOOOOOOOO OOOOOOOOOS	外显子51: 1S-17P0-1S	外显子51
WV-2367	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU	SSOOOOOOOOO OOOOOOOOS	外显子51: 2S-15P0-2S	外显子51
WV-2368	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*SmU	SSSOOOOOOOO OOOOSSS	外显子51: 3S-13P0-3S	外显子51
WV-2369	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmC*SmU	SSSSOOOOOOO OOOOSSSS	外显子51: 4S-11P0-4S	外显子51
WV-2370	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSOOOOOO OOOSSSSS	外显子51: 5S-9P0-5S	外显子51
WV-2381	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmC*mU	XOOOOOOOOO OOOOOOOOX	外显子51: 1PS-17P0-1PS 立构无规	外显子51
WV-2382	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU	XXOOOOOOOOO OOOOOOOOXX	外显子51: 2PS-15P0-2PS 立构无规	外显子51
WV-2383	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*mC*mU	XXXOOOOOOOO OOOOOOOXXX	外显子51: 3PS-13P0-3PS 立构无规	外显子51
WV-2384	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*mC*mU	XXXXXXOOOOO OOOOOXXXXX	外显子51: 4PS-11P0-4PS 立构无规	外显子51
WV-2385	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*mU*mC*mU	XXXXXXOOOOO OOOOXXXXXX	外显子51: 5PS-9P0-5PS 立构无规	外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	tU*fc*fa*fa*fg*fg*mAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmC*mU	XXXXXXXOOOO 6F-8OMe-6F 6PS-7PO-		外显子51

[1556]

2432	UGGCAUUUCU	mC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	OOOXXXXXX	6PS	外显子51
WV-2433	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mGmAmAmGmAmUmGmG mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	5F-10OMe-5F 5PS- 9PO-5PS	外显子51
WV-2434	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mGmAmAmGmAmUmGmG mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	4F-12OMe-4F 4PS- 11PO-4PS	外显子51
WV-2435	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mGmAmAmGmAmUmGmG mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	3F-14OMe-3F 3PS- 13PO-3PS	外显子51
WV-2436	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mGmAmAmGmAmUmGmG mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	2F-16OMe-2F 2PS- 15PO-2PS	外显子51
WV-2437	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mGmAmAmGmAmUmGmG mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	1F-18OMe-1F 1PS- 17PO-1PS	外显子51
WV-2438	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*fG*fG*fG*fG*fG*fG mGmGmC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7PO- 6Sp	外显子51
WV-2439	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA mGmGmCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp- 9PO-5Sp	外显子51
WV-2440	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA GmGmCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp- 11PO-4Sp	外显子51
WV-2441	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA mGmCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	3F-14OMe-3F 3Sp- 13PO-3Sp	外显子51
WV-2442	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA GmCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	2F-16OMe-2F 2Sp- 15PO-2Sp	外显子51
WV-2443	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA mCmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSOOOOO OOSSSSS	1F-18OMe-1F 1Sp- 17PO-1Sp	外显子51
WV-2444	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA RmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSRRRRR RSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7Rp- 6Sp	外显子51
WV-2445	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA *RmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSRRRRR RRSSSS	5F-10OMe-5F 5Sp- 9Rp-5Sp	外显子51
WV-2446	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA G*RmA*fU*fU*fU*fU*fU*fU	SSSSSSRRRRR RRRRSSSS	4F-12OMe-4F 4Sp- 11Rp-4Sp	外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*fC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA	SSSSSSRRRRR	3F-14OMe-3F 3Sp-	外显子51

[1557]

2447	UGGCAUUUCU	mG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU *RmU*SfU*SfC*SfU	RRRRRSSS	13Rp-3Sp	
WV- 2448	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*Rm U*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRR RRRRRSSS	2F-16OMe-2F 2Sp- 15Rp-2Sp	外显子51
WV- 2449	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmC*RmA*Rm U*RmU*RmU*RmC*SfU	SRRRRRRRRR RRRRRRRS	1F-18OMe-1F 1Sp- 17Rp-1Sp	外显子51
WV- 2526	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*RmG*R mA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSSRRRR SSSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5Rp- 7Sp	外显子51
WV- 2527	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*R mA*RmU*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSSSRRRS SSSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3Rp- 8Sp	外显子51
WV- 2528	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*Sm A*RmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSSSSRRSSS SSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1Rp- 9Sp	外显子51
WV- 2529	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SmGmAm UmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOO SSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5PO- 7Sp	外显子51
WV- 2530	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*SmGmA mUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOS SSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3PO- 8Sp	外显子51
WV- 2531	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfG*Sm AmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*S fU	SSSSSSSSSOSSS SSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1PO- 9Sp	外显子51
WV- 2532	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*mG*mA *mU*mG*mG*fc*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSXXXX XXSSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7PS- 6Sp	外显子51
WV- 2533	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRR RSSSSSSS	全-0Me 6Sp-7Rp-6Sp	外显子51
WV- 2534	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRR SSSSSSS	全-0Me 7Sp-5Rp-7Sp	外显子51
WV- 2535	UCAAGGAAGA	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRRRS	全-0Me 8Sp-3Rp-8Sp	外显子51

[1558]

2535	UGGCAUUUCU	SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSS		
WV- 2536	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*RmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSS SSSSSS	全-0Me 9Sp-1Rp-9Sp	外显子51
WV- 2537	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*mA*mU*mG*mG*mC*SmA*SmU*SmU*S mU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSS XXSSSSSSS	全-0Me 6Sp-7PS-6Sp	外显子51
WV- 2538	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC *mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	具有C6氨基接头的 Drisapersen	外显子51
WV- 2578	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod013L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和月桂酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2579	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod014L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和豆蔻酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2580	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和棕榈酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2581	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和硬脂酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2582	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod016L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和油酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2583	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod017L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和亚油酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2584	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod018L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	具有C6和 α -亚麻酸的 Drisapersen	外显子51
WV- 2585	UCAAGGAAGA	Mod019L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mC*mA*mU*mU*mU*mC mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU	OXXXXXXXXXXXX	具有C6和 γ -亚麻酸的	外显子51

[1559]

2585	UGGCAUUUCU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXXXXX	Drispersen	
WV- 2586	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	具有C6和IDHA的 Drispersen	外显子51
WV- 2587	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	具有C6和喇叭藻酸的 Drispersen	外显子51
WV- 2588	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod021*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	具有二亚油基的 Drispersen	外显子51
WV- 2660	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mGmGmC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	全-0Me 6PS-7P0-6PS	外显子51
WV- 2661	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mGmGmC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	全-0Me 7PS-5P0-7PS	外显子51
WV- 2662	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU UmG*mG*mC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX	全-0Me 8PS-3P0-8PS	外显子51
WV- 2663	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	全-0Me 9PS 1P0-9PS	外显子51
WV- 2664	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*Sm mAmUmGmGmC*SmA*SmU*SmU*SmU*Sm	SSSSSSSOOOOO OOSSSSSS	全-0Me 6Sp-7P0-6Sp	外显子51
WV- 2665	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*Sm GmAmUmGmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*	SSSSSSSOOOOO SSSSSSSS	全-0Me 7Sp-5P0-7Sp	外显子51
WV- 2666	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*Sm SmGmAmUmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*	SSSSSSSSSOOOO SSSSSSSS	全-0Me 8Sp-3P0-8Sp	外显子51
WV- 2667	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*Sm SmG*SmAmUmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*	SSSSSSSSSOSSSS SSSSSS	全-0Me 9Sp-1P0-9Sp	外显子51
WV- 2668	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mAmGmAmUmGmG *fC*fA*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	7F-6OMe-7F 7PS-5PO-7PS	外显子51

[1560]

[illegible]

[1561]

WV-2748	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*SfA*RfA*RmG* RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSRRRRSR SSSSSS		外显子51
WV-2749	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAm UmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOO SSSSSS		外显子51
WV-2750	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*R mA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSRRRRRR SSSSSS		外显子51
WV-2791	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SmA*RmA*Rm G*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SfA*SfU*Sf U*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRR RSSSSS		外显子51
WV-2792	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*Rm G*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU *SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRR SSSSSS		外显子51
WV-2793	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG *RmA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*S mU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRRS SSSSSS		外显子51
WV-2794	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG* SmA*RmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU *SmC*SmU	SSSSSSSSRRSSS SSSSSS		外显子51
WV-2795	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG mAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC *SmU	SSSSSSSSSOOOS SSSSSS	WV-887与WV-2444的 杂交体; 0甲基, Sp和F, Sp (翼区上), 以及 0甲基, P0 (核心中)	外显子51
WV-2796	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG* SmAmU*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*S mC*SmU	SSSSSSSSSOSSS SSSSSS	WV-887与WV-2444的 杂交体; 0甲基, Sp和F, Sp (翼区上), 以及 0甲基, P0 (核心中)	外显子51

[1562]

WV-2797	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*mG *mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2526的无规聚体	DMD
WV-2798	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*mG *fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2527的无规聚体	DMD
WV-2799	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG*f G*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2528的无规聚体	DMD
WV-2800	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*m G*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2750的无规聚体	DMD
WV-2801	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU *mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2791的无规聚体	DMD
WV-2802	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU *mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2792的无规聚体	DMD
WV-2803	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2793的无规聚体	DMD
WV-2804	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*f G*fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2794的无规聚体	DMD
WV-2805	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU *fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXX	基于WV-2795的无规聚体	DMD
WV-2806	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mU*fG *fG*fC*fA*fU*fU*fU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2796的无规聚体	DMD
WV-2807	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod024L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	全-0Me 全-PS TriGlcNAc缀合的 WV942 C6 PS	外显子51
WV-2808	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod026L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	全-0Me 全-PS 三 α 甘露糖缀合的 WV942 C6 PS	外显子51
WV-2812	UCAAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mA*mG* mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-1714, 中央的BrdU	DMD 外显子51
WV-2813	UCAAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mA*mA*mG* *fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2528和WV-2799 的无规聚体, 中央的BrdU	DMD 外显子51
WV-	UCAAAGGAAGA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*	XXXXXXXXXXXX	基于WV-942, 中央的BrdU	DMD

[1563]

2814	TGGCAUUUCU	BrdU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX		外显子51
WV-3017	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SmGmA BrdUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf U	SSSSSSSSSOOOS SSSSSSS	基于WV-2530, 中央的BrdU	外显子51
WV-3018	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mGmABrdUmG*f G*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX OXXXXXXXX	基于WV-2530, 无规聚体, 中央的BrdU	外显子51
WV-3019	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SmAmGmABrd UmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOO000 OOSSSSS	基于WV-2438, 中间的BrdU	外显子51
WV-3020	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmGmABrdUmGm GmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX OOOXXXXXX	基于WV-2438, 无规聚体, 中间的BrdU	外显子51
WV-3022	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SmAmAmG mAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSOO00 OOOSSSSS	基于WV-2438; C6 PS; 支持物上; 用于缀合	DMD
WV-3023	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SmA mAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	OXSSSSSSSO00 OOOSSSSS	基于WV-2438; 与硬脂酸C6 PS缀合	DMD
WV-3024	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SmA mAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*S fC*SfU	OXSSSSSSSO00 OOOSSSSS	基于WV-2438; 与DHA C6 PS缀合	DMD
WV-3025	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*S mGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	XSSSSSSSSO00 SSSSSSSS	基于WV-2530; C6 PS; 在支持物上; 用于缀合	DMD
WV-3026	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA *SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSO0 OSSSSSSS	基于WV-2530; 与硬脂酸C6 PS缀合	DMD
WV-3027	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA *SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU *SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSSO0 OSSSSSSS	基于WV-2530; 与DHA C6 PS缀合	DMD
WV-3028	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmA mUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSO00 SSSSSSS	基于WV-2529, 将第8与第9之间的P0 转变成PS	DMD

[1564]

WV-3029	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma* mU*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	基于WV-1714; 立构无规; C6 PS; 在支持物上.	DMD
WV-3030	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* G*ma*ma*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	基于WV-1714; 立构无规; 与硬脂酸C6 PS级合	DMD
WV-3031	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* G*ma*ma*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	基于WV-1714; 立构无规; 与DHA C6 PS级合	DMD
WV-3032	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* G*ma*ma*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	基于WV 1714; 立构无规; 与喇叭藻酸C6 PS级合	DMD
WV-3033	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* G*ma*ma*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	基于WV-1714; 立构无规; 与 γ -亚麻酸 C6 PS级合	DMD
WV-3034	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma* mG*fg*fc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX	基于WV-2530; 立构无规; C6 PS; 在支持物上	DMD
WV-3035	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* mAmUmG*fg*fc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX X	基于WV-2530; 立构无规; 与硬脂酸C6 PS级合	DMD
WV-3036	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* mAmUmG*fg*fc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX X	基于WV-2530; 立构无规; 与DHA C6 PS级合	DMD
WV-3037	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* mAmUmG*fg*fc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX X	基于WV-2530; 立构无规; 与喇叭藻酸C6 PS级合	DMD
WV-3038	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg* mAmUmG*fg*fc*fa*fu*fu*fu*fc*fu	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX X	基于WV-2530; 立构无规; 与 γ -亚麻酸C6 PS级合	DMD

[1565]

WV-3039	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAmAmGmA*mUmGm GmC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	WV-2737的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3040	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAmAmG*mA*mU*mG mGmC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XOOXXXXXXXX	WV-2738的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3041	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAmA*mG*mA*mU*m G*mGmC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXOXXXXXXXX	WV-2739的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3042	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mA*mA*mGmAmUmG* mG*mC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXX	WV-2740的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3043	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mA*mAmGmAmUmGm G*mC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXX	WV-2741的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3044	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mA*mA*mGmAmUmG* mG*mC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXX	WV-2742的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3045	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mA*mAmGmAmUmGm G*mC*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXX	WV-2743的无规聚体; 基于WV-2438;具有 核心中的Rp/P0	DMD 外显子51
WV-3046	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAmAmGmAfU*mGmG *fc*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XOXXXXXXXX	WV-2745的无规聚体; 基于 WV-2444; 核心中的 Sp/P0; 具有核心中的 额外fU fC	DMD 外显子51
WV-3047	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fg*fg*mA*mA*mG*mA*fU*m G*mG*fc*fa*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	WV-2746的无规聚体; 基于 WV-2444; 核心中的 Sp/P0; 具有核心中的 额外fU fC	DMD 外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*fc*fa*fa*mG*mG*fAfAmGmAfU*mGmG	XXXXXXXXXXXX	WV-2747的无规聚体;	DMD

[1566]

3048	UGGCAUUUCU	*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXX	基于 WV-2444; 核心中的Sp/P0; 具有左翼区上的mGmG, 具有核心中的额外fA fA fU fC	外显子51
WV-3049	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	WV-2748的无规聚体; 基于 WV-2444; 核心中的Sp/P0; 具有左翼区上的mGmG, 具有核心中的额外fA fA fU fC	DMD 外显子51
WV-3050	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	WV-2745/2746的无规聚体的全PS形式; 基于WV-2444; 具有核心中的额外fU fC	DMD 外显子51
WV-3051	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	WV-2747/2748的无规聚体的全PS形式; 基于WV-2444; 核心中的Sp/P0; 具有左翼区上的mGmG, 具有核心中的额外fA fA fU fC	DMD 外显子51
WV-3052	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mGmAmUmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX OXXXXXXXXX	基于WV-2530; 所有2' F G替换为2' Ome G	DMD 外显子51
WV-3053	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*mG*mA*mA*mA*mGmAfUmG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX OXXXXXXXXX	基于WV-2107; 5' 上的四个2' -F; 3' 上的7个2' -F; 中央的2' F U	DMD 外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*fC*fA*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*mG*mA*fU*m	XXXXXXXXXX	全PS; 基于WV-2530/	DMD

[1567]

3054	UGGCAUUUCU	G*mG*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX	2529; 所有 2' F G 替换为 2' Ome G	外显子51
WV-3055	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fu* mG*mG*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	全PS; 基于WV-2107; 5' 上的四个 2' -F; 3' 上的 7 个 2' -F; 中央的 2' F U	DMD 外显子51
WV-3056	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*fAfAmGmA*fu*mGm G*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-2747; 具有中央 A与U之间的额外PS	DMD 外显子51
WV-3057	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*fa*fa*mG*mA*fu*m G*mG*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	全PS形式; 基于WV-2747; 具有中央 A与U之间的额外PS	DMD 外显子51
WV-3058	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*fa*fa*mG*fa*fu*mG *mG*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	基于WV-1716; 全部mC转变为fC	DMD 外显子51
WV-3059	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*fa*fa*mGmAmUmGm G*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXXXX	基于WV-2529的无规聚体; 具有全部G为mG; 具有A与G之间的额外PS	DMD 外显子51
WV-3060	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*fa*fa*mGmAfU*mGm G*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XOXXXXXXXXXX	无规聚体; 核心中的 Sp/P0; 具有左翼区上 的mGmG, 具有核心中的 额外fA fA fu fc	DMD 外显子51
WV-3061	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*fc*fa*fa*mG*mG*mA*mA*mGmAfU*m GmG*fc*fa*fu*fu*fu*fu*fc*fu	XXXXXXXXXXXX XOXXXXXXXXXX	基于WV-2107; 5' 上的 四个 2' -F; 3' 上的 7 个 2' -F; 中央的 2' F U	DMD 外显子51
WV-3070	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*Sfc*Sfa*Sfa*SfG*SfG*SfG*SmAmAmGmAmU .mGmGmC*Sfa*Sfu*Sfu*Sfu*Sfu*Sfc*Sfu	SSSSSSOOOOD OOSSSSSS	基于WV-2438, 具有 核苷酸11后的 PS2	外显子51
WV-3071	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fu*Sfc*Sfa*Sfa*SfG*SfG*SfG*SmAmA.mGmA.m UmG:mGmC*Sfa*Sfu*Sfu*Sfu*Sfu*Sfc*Sfu	SSSSSSODODO DOSSSSSS	基于WV-2438, 具有 核苷酸8、10、12后的	外显子51

[1568]

WV-3072	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmG:mAm U:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODOD ODSSSSSS	PS2 基于WV-2438, 具有 核苷酸7、9、11、13后 的PS2	外显子51
WV-3073	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA:mAmGmAm U:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODOD ODSSSSSS	基于WV-2438, 具有 核苷酸7、10、13后的PS2	外显子51
WV-3074	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:mAmAmGmAmU:mG mGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOODOO OOSSSSS	基于WV-2438, 具有 核苷酸11后的 PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为 fG-PS2	外显子51
WV-3075	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*mG:mG:mAmAmGmAmU:m GmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOODOO OOSSSSS	基于WV-2438, 具有 核苷酸11后的 PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为mG PS2	外显子51
WV-3076	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAm U:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOODO SSSSSSS	基于WV-2749, 具有 核苷酸11后的 PS2	外显子51
WV-3077	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SmAmGmAmU:m GmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOODO OSSSSSS	基于WV-2749, 具有 核苷酸11后的 PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为 fG-PS2	外显子51
WV-3078	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SmAmGmAmU: mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOODO OSSSSSS	基于WV-2749, 具有 核苷酸11后的 PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为mG-PS2	外显子51
WV-3079	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmA mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOODS SSSSSSS	基于WV-2530, 具有 核苷酸11后的 PS2	外显子51
WV-3080	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA :mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf U	SSSSSSSSDDDS SSSSSSS	基于WV-2530, 具有 核苷酸9、10、11后的PS2	外显子51
WV-3081	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDODS SSSSSSS	基于WV-2530, 具有 核苷酸9、11后的PS2	外显子51

[1569]

WV-3082	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SfA*SmGmAmU: mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOOD SSSSSSSS	基于WV-2530, 具有 核苷酸11后的 PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为fG PS2	外显子51
WV-3083	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SfA*SmGmAmU: :mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOOD SSSSSSSS	基于WV-2530, 具有 核苷酸11后的PS2; 5' 翼区上的两个SfG*转变 为mG-PS2	外显子51
WV-3084	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 P0和硬脂酸的 WV942	外显子51
WV-3085	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 P0和γ-亚麻酸 的WV942	外显子51
WV-3086	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 P0和喇叭藻酸的 WV942	外显子51
WV-3087	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 PS2 和硬脂酸 的WV942	外显子51
WV-3088	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 PS2和γ-亚麻酸 的WV942	外显子51
WV-3089	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6 PS2和喇叭藻酸 的WV942	外显子51
WV-3113	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:mAmAmGmAmU:m GmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOOD OOSSSSSS	WV-3074的变体。在 WV-3074中具有无规聚体 PS	外显子51
WV-3114	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:mAmAmGmAmU: mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDOOOOD OOSSSSSS	WV-3075的变体。 在WV-3075中具有无规 聚体PS	外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SmAmGmAmU:	SSSSDDSSOOD	WV-3077的变体。	外显子51

[1570]

3115	UGGCAUUUCU	mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSS	在WV-3077中具有无规 聚体PS	
WV- 3116	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fa*SmAmGmAmU: .mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOOD OSSSSSSS	WV-3078的变体。 在WV-3078中具有 无规聚体PS	外显子51
WV- 3117	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fa*SfA*SmGmAmU: mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODS SSSSSSSS	WV-3082的变体。 在WV-3082中具有 无规聚体PS	外显子51
WV- 3118	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fa*SfA*SmGmAm U:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODS SSSSSSSS	WV-3083的变体。 在WV-3083中具有 无规聚体PS	外显子51
WV- 3120	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*Sm AmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf U	SSSSSSSSSOOS SSSSSSSS	9F-3OMe-8F 9Sp-2PO- 8Sp	外显子51
WV- 3121	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*fG*fG*fa*fa*fG*mAmUmG*fG *fc*fa*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXO OXXXXXXX	9F-3OMe-8F 9PS-2PO- 8PS, WV-3120的无规 聚体形式	外显子51
WV- 3152	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAfa*SmGfa*S mUfG*SmGfc*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSOS OSSSSSS	WV-2438修饰	DMD
WV- 3153	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfa* SmUfG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf U	SSSSSSSSSOOS SSSSSSSS	WV-2529修饰	DMD
WV- 3357	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU	OXXXXXXX XXXXXXX	具有C6 P0接头的WV942	外显子51
WV- 3358	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG *SmAmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*S fc*SfU	OSSSSSSSSSS SSSSSSSS	具有C6 P0接头的WV2531	外显子51
WV- 3359	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod013L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OXXXXXXX XXXXXXX X	具有C6胺P0接头、 月桂酸的WV942	外显子51
WV- 3360	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA* SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfC*SfA*SfU*Sf SfA	OOSSSSSSSSS SSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 月桂酸的WV2531	外显子51

[1571]

	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	U*SfU*SfC*SfU Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 豆蔻酸的WV2531	外显子51
WV-3361					
WV-3362	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 棕榈酸的WV2531	外显子51
WV-3363	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 硬脂酸的WV2531	外显子51
WV-3364	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 喇叭藻酸的WV2531	外显子51
WV-3365	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU	OSSSSSSSSSSO SSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 单磺酰胺的WV2531	外显子51
WV-3366	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU	OSSSSSSSSSSO SSSSSSSS	具有C6胺P0接头、 三磺酰胺的WV2531	外显子51
WV-3463	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSOSO OSSSSS	修饰WV-3152, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3464	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfA	SSSSSSOOSOSO SSSSSS	修饰WV-3153, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3465	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfA	SSSSSSSSSSO SSSSSS	修饰WV-3151, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3466	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfA	SSSSSSSSSOOSO SSSSSS	修饰WV-3028, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3467	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfA	SSSSSSSSSSO SSSSSS	修饰WV-3120, 中间的2' f-U和Sp	外显子51

[1572]

WV-3468	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAmGmAfU* SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSXOOOOS OSSSSSS	修饰WV-3046, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3469	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG* SmA*SfU*SmG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSSSS SSSSSS	修饰WV-3047, 中间的2' f-U和Sp	外显子51
WV-3470	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfa*S fUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOS OSSSSS	中间U上的2' F; WV-3152上修饰	DMD
WV-3471	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfa*S fUmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOO OSSSSS	中间U上的2' F; WV-3152上修饰	DMD
WV-3472	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfa*S fU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSS	中间U上的2' F; WV-3152上修饰	DMD
WV-3473	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmA* SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSS	中间U上的2' F; WV-3152上修饰	DMD
WV-3506	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfafU *SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOOS OSSSSS	WV-3472上修饰;除了fA (第10个nt)与fU (第11个nt)之间的P0接头	外显子51
WV-3507	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmAf U*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOOS OSSSSS	WV-3473上修饰;除了fA (第10个nt)与fU (第11个nt)之间的P0接头	外显子51
WV-3508	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfa*S fU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOOS OSOSSS	WV-3472上修饰;除了fA (第15个nt)与fU (第16个nt)之间的P0接头	外显子51
WV-3509	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmA* SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOOS OSOSSS	WV-3473上修饰;除了fA (第15个nt)与fU (第16个nt)之间的P0接头	外显子51
WV-3510	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGfafU *SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOOS OSSSSS	WV-3472上修饰; 除了第15个nt上的mA	外显子51

[1573]

WV-3511	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSO OSSSSS	WV-3473上修饰; 除了第15个nt上的mA	外显子51
WV-3512	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfAfU *SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSO OSOSSS	WV-3472上修饰; 除了fA (第10个nt)与fU (第11个 nt)之间的P0接头; 第15nt上的mA, 以及mA (第15个nt)与fU (第16个 nt)之间的P0	外显子51
WV-3513	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSO OSOSSS	WV-3472上修饰; 除了mA (第10个nt)与fU (第11 个nt)之间的P0接头; 第15nt上的mA, 以及mA (第15个nt)与fU (第16个nt)之间的P0	外显子51
WV-3514	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfAfU *SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSO OSOSSS	WV-3472上修饰; 除了fA (第10个nt)与fU (第11 个nt)之间的P0接头; fA (第15个nt)与fU (第16个nt)之间的P0	外显子51
WV-3515	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOSO OSOSSS	WV-3472上修饰; 除了mA (第10个nt)与fU (第11 个nt)之间的P0接头; fA (第15个nt)与fU (第16个nt)之间的P0	外显子51
WV-3516	UCAAGGAAGA	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mG fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX OXOXXXXXX	WV-3152的无规聚体形式	外显子51
WV-	UCAAGGAAGA	Mod030fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*m	OXOXXXXXXOXO	具有P0接头、月桂酸	外显子51

[1574]

[illegible]

[1575]

		C*SfU			
WV-3552	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473, 喇叭藻酸, C6 PS接头	外显子51
WV-3553	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473, 棕榈酸, C6 PS接头	外显子51
WV-3554	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OOSSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	WV-3473, 豆蔻酸, C6 P0接头	外显子51
WV-3555	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod030*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOSOS OOSSSSSSS	WV-3473, 月桂酸PS接头	外显子51
WV-3556	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod032*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOSOS OOSSSSSSS	WV-3473, 棕榈酸PS接头	外显子51
WV-3557	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOSOS OOSSSSSSS	WV-3473, 硬脂酸PS接头	外显子51
WV-3558	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod033*fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAfa*mAfa*mGfA*Ufg*mGfc*fa*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXOXO XOXOXXXXXX	具有PS接头, 硬脂酸接头	外显子51
WV-3559	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAfa*mGfA*mUfg*mGfc*fa*fU*fU*fU*fc*fU	OOXXXXXXOX OXOXOXXXXX X	具有C6胺P0接头, 喇叭藻酸	外显子51
WV-3560	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*fU*fc*fa*fa*fg*fg*mAfa*mGfA*mUfg*mGfc*fa*fU*fU*fU*fc*fU	OOXXXXXXOX OXOXOXXXXX X	具有C6胺PS接头, 喇叭藻酸	外显子51
WV-3753	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSSOSOS OOSSSSSSS	WV 3473, C6 PS接头	外显子51
WV-3754	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*fA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSOSOS OOSSSSSSS	WV-3473, C6 P0接头	外显子51

[1576]

WV-3812	GCCAAACUGGG AGCUGGAGCG CACCAACCAG	rGrCrCrArArCrUrGrGrGrArGrCrUrGrGrArGrCrGrCrArCrArArCrCrArG	00000000000 00000000000 00000000000	互补RNA MSTN	MSTN
WV-3820	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mAFA*mGFA*mUF G*mGFC*FA*FU*FU*FC*FU	XXXXXXXXXX XOXOXXXXXX	WV-3516, C6 PS接头	外显子51
WV-3821	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001FU*FC*FA*FA*FG*FG*mAFA*mGFA*mUF *mGFC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXX XOXOXXXXXX	WV-3516, C6 PS接头	外显子51
WV-3855	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mAFA*mG FA*mUFG*mGFC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXX OXXOXXXXXX X	WV-3516, C6 PS接头, 硬脂酸	外显子51
WV-3856	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001FU*FC*FA*FA*FG*FG*mAFA*mG A*mUFG*mGFC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXX OXXOXXXXXX X	WV-3516, C6 P0接头, 硬脂酸	外显子51
WV-3975	CCUCCUGA AGGUUCCUC	FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*GmAFA*mGmGfU *FU*FC*FC*FU*FC*FC	XXXXXXXXXX XOOXXXXXX	阴性对照	NA
WV-3976	CCUCCUGA AGGUUCCUC	L001FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*GmAFA*mG mGfU*FU*FC*FC*FU*FC*FC	OXXXXXXX OXXOXXXXXX	阴性对照	NA
WV-3977	CCUCCUGA AGGUUCCUC	Mod020L001FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*GmA FA*mGmGfU*FU*FC*FC*FU*FC*FC	OXXXXXXX OXXOXXXXXX X	阴性对照	NA
WV-3978	CCUCCUGA AGGUUCCUC	FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*GmAFA*mGmGfU U*FU*FC*FC*FU*FC*FC	XXXXXXXXXX XOOXXXXXX	阴性对照	NA
WV-3979	CCUCCUGA AGGUUCCUC	L001FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*GmAFA*m GmGfU*FU*FC*FC*FU*FC*FC	OXXXXXXX OXXOXXXXXX	阴性对照	NA
WV-3980	CCUCCUGA AGGUUCCUC	Mod020L001FC*FC*FU*FU*FC*FC*mCFU*mGm AFA*mGmGfU*FU*FC*FC*FU*FC*FC	OXXXXXXX OXXOXXXXXX X	阴性对照	NA
WV-4106	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*SFA*SF FA*SmGmA*SFU*SmGmGFC*SFU*SFU*SF U*SF*SFU	OXSXSXSXSXS SOXSXSXSXS	WV-3473, C6 PS接头, 硬脂酸	外显子51
WV-4107	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*SFU*SF*FA*FA*FG*FG*SFA*SF AFA*SmGmA*SFU*SmGmGFC*SFU*SFU*SF SFU*SF*SFU	OXSXSXSXSXS SOXSXSXSXS	WV-3473, Sp立体纯C6 接头, 硬脂酸	DMD

[1577]

WV-4191	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001 * SfU * SfC * SfA * SfA * SfA * SfG * SfG * SmAfa * SmGmA * SfU * SmGmGfC * SfA * SfU * SfU * SfU * SfC * SfC * SfU	SSSSSSSOSOS SOSSSSSSS	WV-3473, C6和Sp 立体纯接头	DMD
WV-4231	UCAAGGAAG AUGGCAUUU C	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmA *SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfC	SSSSSSSOSOSS OOSSSS	基于WV-3473, 3' 上n-1	DMD
WV-4232	UCAAGGAAG AUGGCAUUU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmA *SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU	SSSSSSSOSOSS OOSSSS	基于WV-3473, 3' 上n-2	DMD
WV-4233	CAAGGAAGA UGGCAUUUC U	fC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfa*SmGmA*SfU *SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSS OSSSSS	基于WV-3473, 5' 上n-1	DMD
WV-4610	GGCCAAAACC UCGGCUUAC CU	Mod020L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA* mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA *mC*mC*mU	OXXXXXXX XXXXXXX XXX	WV-943, C6接头和P0, 喇叭藻酸	DMD 小鼠 外显子23
WV-4611	GGCCAAAACC UCGGCUUAC CU	Mod015L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA* mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA *mC*mC*mU	OXXXXXXX XXXXXXX XXX	WV-943, C6接头和 P0, 硬脂酸	DMD 小鼠 外显子23
WV-4614	UUCUGUAAG GUUUUAUG UG	fU*fU*fC*fU*fG*fU*mA*mA*mG*mG*mU* mU*mU*mU*fU*fA*fU*fG*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-4615	AUUUCUGUA AGGUUUUA UG	fA*fU*fU*fU*fC*fU*mG*mU*mA*mA*mG* mG*mU*mU*fU*fU*fU*fA*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-4616	CCAUUUCUG UAAGGUUUU UA	fC*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU*mG*mU*mA* mA*mG*mG*fU*fU*fU*fU*fU*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-4617	AUCCAUUUC UGUAAGGUU UU	fA*fU*fC*fC*fA*fU*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mA*mA*fG*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-4618	CAUCCAUUU CUGUAAGGU UU	fC*fA*fU*fC*fC*fA*mU*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mA*fA*fG*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-	CCAUCCAUU	fC*fC*fA*fU*fC*fC*mA*mU*mU*mU*mC* mC	XXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1578]

4619	UCUGUAAAGG UU	mU*mG*mU*fA*fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4620	GCCAUCCAU UUCUGUAAG GU	fG*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mG*fU*fA*fA*fG*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4621	AGCCAUCCA UUUCUGUAA GG	fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU*fG*fU*fA*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4622	CAGCCAUCC AUUCUGUA AG	fC*fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU* mU*mU*mC*fU*fG*fU*fA*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4623	UCAGCCAU CAUUCUGU AA	fU*fC*fA*fG*fC*fC*mA*mU*mC*mC*mA* mU*mU*mU*fC*fU*fG*fU*fA*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4624	UUCAGCCAU CCAUUCUG UA	fU*fU*fC*fA*fG*fC*fC*mA*mU*mC*mC* mA*mU*mU*fU*fC*fU*fG*fU*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4625	CUUCAGCCA UCCAUUUCU GU	fC*fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mC*mA*mU*mC* mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4626	ACUUCAGCC AUCCAUUUC UG	fA*fC*fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mC*mA*mU* mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4627	AACUUCAGC CAUCCAUUU CU	fA*fA*fC*fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mC*mA* mU*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4628	CAACUUCAG CCAUCCAUU UC	fC*fA*fA*fC*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mC* mA*mU*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4629	UCAACUUCA GCCAUCCAU UU	fU*fC*fA*fA*fC*fU*fU*mC*mA*mG*mC* mC*mA*mU*fC*fC*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4630	AUCAACUUC	fA*fU*fC*fA*fA*fC*fU*fU*mC*mA*mG* mC*mA*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1579]

4630	AGCCAUCCA UU	mC*mC*mA*fU*fc*fc*fa*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4631	CAUCAACUU CAGCCAUC AU	fc*fa*fU*fc*fa*fa*mC*mU*mU*mC*mA* mG*mC*mC*fa*fU*fc*fc*fa*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4632	ACAUCAACU UCAGCCAUC CA	fa*fc*fa*fU*fc*fa*fa*mA*mC*mU*mU*mC* mA*mG*mC*fc*fa*fU*fc*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4633	AACAUC AAC UUCAGCCAU CC	fa*fa*fc*fa*fU*fc*fa*fa*mA*mC*mU*mU* mC*mA*mG*fc*fc*fa*fU*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4634	GAAACAUC AACUUCAGC CA	fg*fa*fa*fa*fa*fa*fa*fa*mA*mU*mC*mA*mA* mC*mU*mU*fc*fa*fa*fg*fc*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4635	CAGGAA AAC AUCAACUUC AG	fc*fa*fg*fg*fa*fa*fa*fa*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*fc*fc*fU*fc*fa*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4636	UUUCAGGAA AACAUC AAC UU	fU*fU*fU*fc*fa*fg*fg*fa*fa*mA*mA*mA*mA* mC*mA*mU*fc*fa*fa*fa*fc*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4637	CUCUUUCAG GAAACAUC AA	fc*fU*fc*fU*fU*fU*fc*mC*mA*mG*mG*mA* mA*mA*mA*fc*fa*fa*fU*fc*fa*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4638	UUCUCUUU CAGGAA AAC AU	fU*fU*fc*fc*fU*fc*fU*fU*mU*mU*mU*mC*mA* mG*mG*mA*fa*fa*fa*fa*fc*fa*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4639	GCCAUUCCU CUUUCAGGA AA	fg*fc*fc*fa*fU*fU*fU*mC*mC*mU*mC*mU* mU*mU*mC*fa*fg*fg*fa*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4640	GGCCAUIUC UCUUCAGG AA	fg*fg*fc*fc*fa*fU*fU*mU*mC*mC*mU*mC* mU*mU*mU*fc*fa*fg*fg*fa*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4640	AGGCCAUUC	fa*fg*fg*fc*fc*fa*fU*fU*mU*mC*mC*mU* mU*mU*mU*fc*fa*fa*fa*fa*fa*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1580]

4641	CUCUUUCAG GA	mC*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX X		
WV- 4642	CAGGCCAUU CCUCUUUCA GG	fC*fA*fG*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC*mC* mU*mC*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4643	GCAGGCCAU UCCUCUUUC AG	fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU*mC* mC*mU*mC*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4644	GGCAGGCCA UUCUCUUUC CA	fG*fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU* mC*mC*mU*fC*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4645	GGCAGGCC AUUCCUUUC UC	fG*fG*fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU* mU*mC*mC*fU*fC*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4646	AGGCAGGC CAUCCUUUC UU	fA*fG*fG*fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA* mU*mU*mC*fC*fU*fC*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4647	CAGGCAGGC CCAUUCCUC UU	fC*fA*fG*fG*fG*fC*fC*mA*mG*mG*mC*mC* mA*mU*mU*fC*fC*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4648	CCAGGCAGC GCCAUUCCU CU	fC*fC*fA*fG*fG*fG*fC*mC*mA*mG*mG*mC* mC*mA*mU*fU*fC*fC*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4649	CCCAGGCAG GGCCAUUCC UC	fC*fC*fC*fA*fG*fG*fG*fC*mC*mA*mG*mG* mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4650	CCCCAGGC AGGCCAUUC CU	fC*fC*fC*fC*fA*fG*fG*fG*fC*mC*mA*mG* mG*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4651	CCCCAGGC AGGCCAUUC C	fC*fC*fC*fC*fC*fA*mG*mG*mG*mC*mA* mG*mG*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-	UCCCCCAGG	fU*fC*fC*fC*fC*fC*mA*mG*mG*mG*mC*	XXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1581]

4652	GCAGGCCAU UC	mA*mG*mG*fc*fc*fa*fu*fu*fc	XXXXXXXXXX X		
WV- 4653	AUCCCCAG GGCAGGCCA UU	fa*fu*fc*fc*fc*fc*mC*mA*mG*mG*mG* mC*mA*mG*fg*fc*fc*fa*fu*fu	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4654	CAUCCCCCAG GGCAGGCCA U	fc*fa*fu*fc*fc*fc*fc*mC*mC*mA*mG*mG* mG*mC*mA*fg*fg*fc*fc*fa*fu	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4655	GCAUCCCCCA GGCAGGCC A	fg*fc*fa*fu*fc*fc*fc*mC*mC*mC*mA*mG* mG*mG*mC*fa*fg*fg*fc*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4656	AGCAUCCCC AGGCAGGC C	fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc*mC*mC*mC*mC*mA* mG*mG*mG*fc*fa*fg*fg*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4657	CAGCAUCCCC CAGGCAGG C	fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc*mC*mC*mC*mC* mA*mG*mG*fg*fc*fa*fg*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4658	UCAGCAUCC CCCAGGCCA GG	fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc*mC*mC*mC* mC*mA*mG*fg*fg*fc*fc*fa*fg*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4659	UUCAGCAUC CCCCAGGC AG	fu*fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc*mC*mC* mC*mC*mA*fg*fg*fg*fc*fa*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4660	UUUCAGCAU CCCCCAGGC A	fu*fu*fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc*mC* mC*mC*mC*fa*fg*fg*fg*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4661	AUUUCAGCA UCCCCCAGG GC	fa*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc*fc* mC*mC*mC*fc*fa*fg*fg*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4662	GAUUUCAGC AUCCCCCAG GG	fg*fa*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu*fc* mC*mC*mC*fc*fa*fg*fg*fg*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4663	GGAUUUCAG	fg*fg*fa*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fc*fa*fu* mC*mC*mA*mG*mC*mA*	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1582]

4663	CAUCCCCCAG G	mU*mC*mC*fc*fc*fa*fg*fg	XXXXXXXXXX X		
WV- 4664	AGGAUUUCA GCAUCCCCCA G	fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU*mC*mA*mG*mC* mA*mU*mC*fc*fc*fc*fa*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4665	CAGGAUUUC AGCAUCCCC A	fc*fa*fg*fg*fa*fu*mU*mC*mA*mG* mC*mA*mU*fc*fc*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4666	UCAGGAUUU CAGCAUCCCC C	fu*fc*fa*fg*fg*fa*mU*mU*mC*mA* mG*mC*mA*fu*fc*fc*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4667	UUCAGGAUU UCAGCAUCC CC	fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*mU*mU*mU*mC* mA*mG*mC*fa*fu*fc*fc*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4668	UUUCAGGAU UUCAGCAUC CC	fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*mU*mU*mU* mC*mA*mG*fc*fa*fu*fc*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4669	UUUCAGGA UUUCAGCAU CC	fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*mU*mU* mU*mC*mA*fg*fc*fa*fu*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4670	UUUUUCAGG AUUUCAGCA UC	fu*fu*fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa* mU*mU*mC*fa*fg*fc*fa*fu*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4671	UUUUUCAG GAUUUCAGC AU	fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg* mU*mU*mU*fc*fa*fg*fc*fa*fu	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4672	GUUUUUUCA GGAUUUCAG CA	fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg* mA*mU*mU*fu*fc*fa*fg*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4673	UGUUUUUUC AGGAUUUCA GC	fu*fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mG*mA*mU*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-	CUGUUUUUU	fc*fu*fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1583]

4674	CAGGAUUUC AG	mG*mG*mA*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX X		
WV- 4675	GCUGUUUUU UCAGGAUUU CA	fG*fC*fU*fG*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mC* mA*mG*mG*fA*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4676	AGCUGUUUU UUCAGGAUU UC	fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU* mC*mA*mG*fG*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4677	GAGCUGUUU UUUCAGGAU UU	fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU*mU* mU*mC*mA*fG*fG*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4678	UGAGCUGUU UUUUCAGGA UU	fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4679	UUAGCUGU UUUUUCAGG AU	fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU*mU* mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4680	UUUGAGCUG UUUUUUCAG GA	fU*fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU*mU* mU*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4681	GUUUGAGCU GUUUUUUCA GG	fG*fU*fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*mU* mU*mU*mU*fU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4682	UUGUUUGAG CUGUUUUUU CA	fU*fU*fG*fU*fU*fU*fU*mG*mA*mG*mC*mU* mG*mU*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4683	CAUUGUUUG AGCUGUUUU UU	fC*fA*fU*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU* mC*mU*mG*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4684	GCAUUGUUU GAGCUGUUU UU	fG*fC*fA*fU*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU* mG*mC*mU*fG*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4685	UGCAUUGUU	fU*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mG*mU*mU*mU* mG*mU*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1584]

4685	UGAGCUGUU UU	mA*mG*mC*fU*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4686	CUGCAUUGU UUGAGCUGU UU	fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mG*mU*mU*mU* mG*mA*mG*fC*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4687	UCUGCAUUG UUUGAGCUG UU	fU*fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mU*mG*mU*mU* mU*mG*mA*fG*fC*fU*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4688	CUCUGCAUU GUUUGAGCU GU	fC*fU*fC*fU*fG*fC*mA*mU*mU*mG*mU* mU*mU*mG*fA*fG*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4689	ACUCUGCAU UGUUGAGC UG	fA*fC*fU*fC*fU*fG*fC*mA*mU*mU*mG* mU*mU*mU*fG*fA*fG*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4690	UACUCUGCA UUGUUUGAG CU	fU*fA*fC*fU*fC*fU*fU*mG*mC*mA*mU*mU* mG*mU*mU*fU*fG*fA*fG*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4691	UUACUCUGC AUUGUUUGA GC	fU*fU*fA*fC*fU*fC*fU*fU*mU*mG*mC*mA*mU* mU*mG*mU*fU*fU*fG*fA*fG*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4692	CUUACUCUG CAUUGUUUG AG	fC*fU*fU*fA*fC*fU*fU*mC*mU*mG*mC*mA* mU*mU*mG*fU*fU*fU*fU*fG*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4693	UCUUACUCU GCAUUGUUU GA	fU*fC*fU*fU*fA*fC*fU*mU*mC*mU*mG*mC* mA*mU*mU*fG*fU*fU*fU*fG*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4694	AUCUUACUC UGCAUUGUU UG	fA*fU*fC*fU*fU*fA*fC*mC*mU*mC*mU*mG* mC*mA*mU*fU*fG*fU*fU*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4695	AAUCUUACU CUGCAUUGU UU	fA*fA*fU*fC*fU*fU*fU*mA*mC*mU*mC*mU* mG*mC*mA*fU*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV- 4696	CAAAUCUUA	fC*fA*fA*fA*fU*fC*fU*mU*mU*mA*mC*mU*	XXXXXXXXXX	DMD 小鼠外显子23	DMD

[1585]

4696	CUCUGCAUUGU	mC*mU*mG*fC*fA*fU*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX X		
WV-4697	GAUACAAU CUUACUCUG CA	fG*fA*fU*fA*fC*fA*mA*mU*mC*mU* mU*mA*mC*fU*fC*fU*fG*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD 小鼠外显子23	DMD
WV-2735	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C* C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	无规聚体	靶标 Malat1
WV-3521	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod030Geo*Geo*Geo*Teo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	OXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	基于WV-2735; 具有P0 接头, 月桂酸	靶标 Malat1
WV-3522	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod031Geo*Geo*Geo*Teo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	OXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	基于WV-2735; 具有P0 接头, 豆蔻酸	靶标 Malat1
WV-3523	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod032Geo*Geo*Geo*Teo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	OXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	基于WV-2735; 具有P0 接头, 棕榈酸	靶标 Malat1
WV-3524	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod033Geo*Geo*Geo*Teo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	OXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	基于WV-2735; 具有P0 接头, 硬脂酸	靶标 Malat1

[1586] ¹包括连接Mod和C6氨基接头的氨基的-C(O)- (记作O) 以及连接C6氨基接头和寡核苷酸链的磷酸酯或硫代磷酸酯键联 (记作X (立构无规)、S (Sp) 或R (Sp))。

[1587] 缩写

[1588] 2\' : 2\'

[1589] 5Ceo:5-甲基2\'-甲氧基乙基C

[1590] C6:C6氨基接头 (L001, -NH- (CH₂)₆-), 其中-NH-连接至Mod (通过C (O) -) 或-H, 并且-(CH₂)₆-通过例如以下连接至寡核苷酸链的5\'-端: 磷酸二酯 (在表中示出为O或P0)、硫代磷酸酯 (在表中, 如果硫代磷酸酯不是手性控制的, 示出为*; 如果是手性控制的并且具有Sp构型, 示出为*S、S或Sp; 并且如果是手性控制的并且具有Rp构型, 示出为*R、R或Rp), 或二硫代磷酸酯 (在表中示出为PS2或:). 许多也称为C6接头C6胺接头)

[1591] eo:2\'-MOE

[1592] 外显子: 肌养蛋白的外显子

[1593] F,f:2\'-F

[1594] Lauric (Mod013) 中、Myristic (Mod014) 中、Palmitic (Mod005) 中、Stearic (Mod015) 中、Oleic (Mod016) 中、Linoleic (Mod017) 中、alpha-Linoleic (Mod018) 中、gamma-Linolenic (Mod019) 中、DHA (Mod006) 中、Turbinaric (Mod020) 中、Dilinoic (Mod021) 中、TriGlcNAc (Mod024) 中、TrialphaMannose (Mod026)、MonoSulfonamide (Mod 027) 中、TriSulfonamide (Mod029) 中、Lauric (Mod030) 中、Myristic (Mod031) 中、Palmitic (Mod032) 和Stearic (Mod033) 中: 月桂酸 (用于Mod013)、豆蔻酸 (用于Mod014)、棕榈酸 (用于Mod005)、硬脂酸 (用于Mod015)、油酸 (用于Mod016)、亚油酸 (用于Mod017)、α-亚麻酸 (用于Mod018)、γ-亚麻酸 (用于Mod019)、二十二碳六烯酸 (用于Mod006)、喇叭藻酸 (用于Mod020)、二亚油基醇 (用于Mod021)、TriGlcNAc的酸 (用于Mod024)、三α甘露醇的酸 (用于Mod026)、单磺酰胺的酸 (用于Mod 027)、三磺酰胺的酸 (用于Mod029)、月桂醇 (用于Mod030)、硬脂醇 (用于Mod031)、棕榈醇 (用于Mod032) 和硬脂醇 (用于Mod033), 分别通过酰胺基、C6氨基接头、磷酸二酯接头 (P0) 和/或硫代磷酸酯接头 (PS) 与寡核苷酸链缀合: Mod013 (月桂酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod014 (豆蔻酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod005 (棕榈酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod015 (硬脂酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod016 (油酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod017 (亚油酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod018 (α-亚麻酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod019 (γ-亚麻酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod006 (DHA, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod020 (喇叭藻酸, 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod021 (醇 (见下文), 具有P0或PS)、Mod024 (酸 (见下文), 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod026 (酸 (见下文), 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod027 (酸 (见下文), 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod029 (酸 (见下文), 具有C6氨基接头和P0或PS)、Mod030 (月桂醇, 具有P0或PS)、Mod031 (豆蔻醇, 具有P0或PS)、Mod032 (棕榈醇, 具有P0或PS) 和Mod033 (硬脂醇, 具有P0或PS), 在表格中指出了每个寡核苷酸的P0或PS (例如, WV-3473 月桂酸通过酰胺基、C6和P0: 与WV-3473的寡核苷酸链缀合: Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (描述), 00SSSSSS0S0SS00SSSSSS (立体化学), 和/或WV-3473, 月桂酸, C6P0接头 (注释); [1595] WV-3557硬脂醇通过PS与WV-3473的寡核苷酸链缀合: Mod033*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (描述), XSSSSSS0S0SS00SSSSSS (立体化学), 和/或WV-3473, Stearic PS (注释); 以及 [1596] WV-4106硬脂酸通过酰胺基、C6和PS: 与WV-3473的寡核苷酸链缀合: Mod015L001*

fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (描述),
OXSSSSSSOSOSS00SSSSSS (立体化学), 和/或WV-3473, C6PS接头, 硬脂酸 (注释))。

[1597] 下面列出了用于缀合的部分和示例性试剂 (其许多是先前已知的和市售的, 或者可以根据本公开内容使用已知技术容易地制备、例如月桂酸 (用于Mod013)、豆蔻酸 (用于Mod014)、棕榈酸 (用于Mod005)、硬脂酸 (用于Mod015)、油酸 (用于Mod016)、亚油酸 (用于Mod017)、 α -亚麻酸 (用于Mod018)、 γ -亚麻酸 (用于Mod019)、二十二碳六烯酸 (用于Mod006)、喇叭藻酸 (用于Mod020)、二亚油基醇 (用于Mod021)、月桂醇 (用于Mod030)、豆蔻醇 (用于Mod031)、棕榈醇 (用于Mod032)、硬脂醇 (用于Mod033) 等)

[1598] m: 2'-OMe

[1599] NA: 不适用; 该术语通常用于阴性对照

[1600] OMe: 2'-OMe

[1601] O、PO: 磷酸二酯 (磷酸酯), 或者当与Mod和L001一起使用时, 是指-C(O)- (连接Mod和L001, 例如

[1602] Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU (描述)、00SSSSSSOSOSS00SSSSSS (立体化学) 和/或WV-3473、月桂酸、C6PO接头 (注释)。注意第二个0

[1603] 00SSSSSSOSOSS00SSSSSS (立体化学) 表示连接L001和寡核苷酸链的5'-O-的磷酸二酯接头

[1604] Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU)

[1605] *,PS: 硫代磷酸酯

[1606] PS2、.: 二硫代磷酸酯 (例如, WV-3078, 其中冒号(:) 指示二硫代磷酸酯)

[1607] *R、R、Rp:Rp构象的硫代磷酸酯

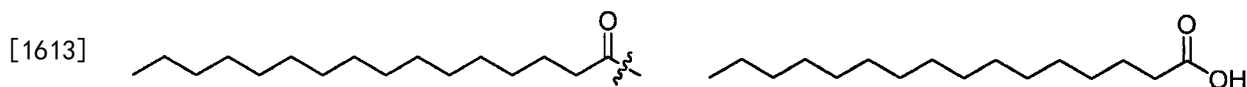
[1608] *S、S、Sp:Sp构象的硫代磷酸酯

[1609] WV、WV-: WV-

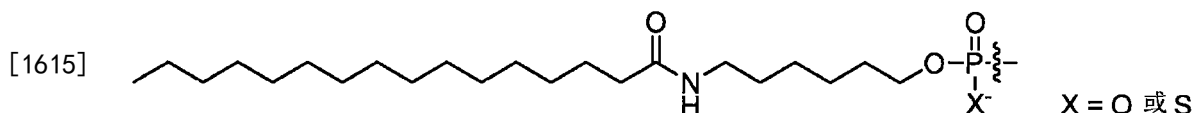
[1610] X: 硫代磷酸酯立构无规

[1611] 根据本公开内容, 用于缀合以制备包含这样的部分的提供的寡核苷酸 (例如表1-4中的示例性寡核苷酸) 的示例性部分 (例如, 脂质部分、靶向组分等) 和示例性制备试剂 (例如, 酸、醇等) 包括以下:

[1612] Mod005 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和棕榈酸:

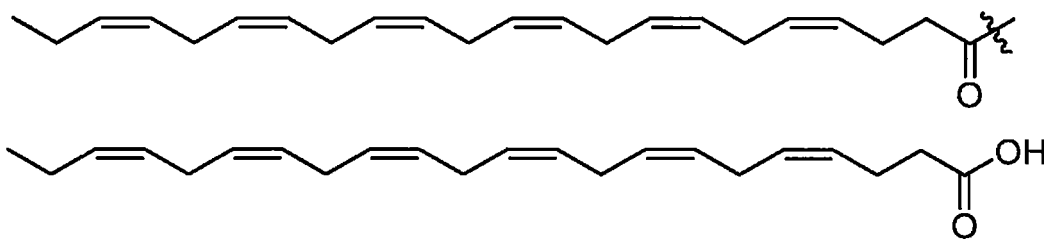


[1614] Mod005L001 (利用PO或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-)



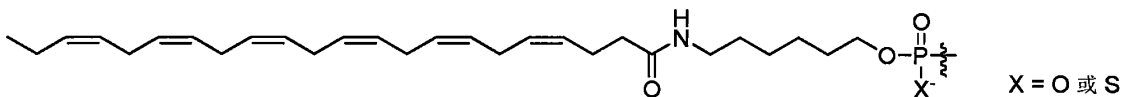
[1616] Mod006 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和DHA

[1617]



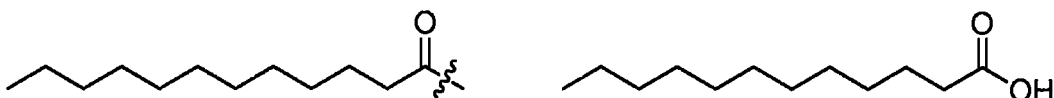
[1618] Mod006L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

[1619]



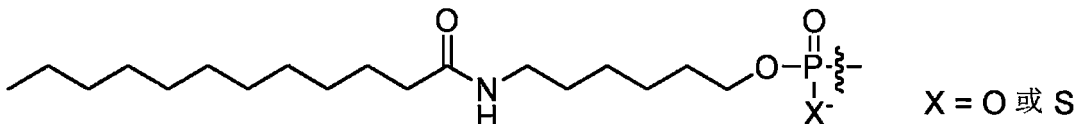
[1620] Mod013 (利用-C (O) -连接至L001的-NH-) 和月桂酸

[1621]



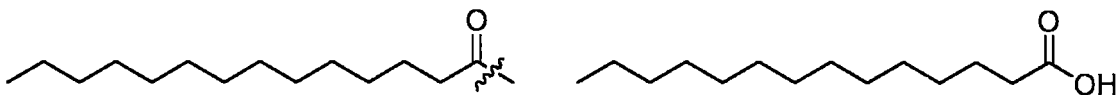
[1622] Mod013L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

[1623]



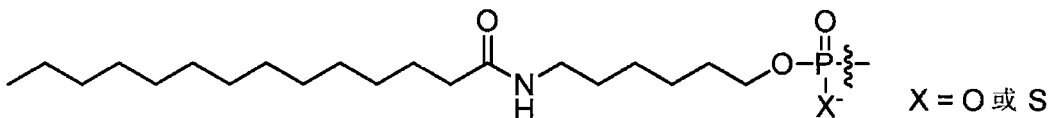
[1624] Mod014 (利用-C (O) -连接至L001的-NH-) 和豆蔻酸

[1625]



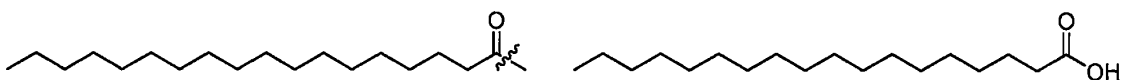
[1626] Mod014L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

[1627]



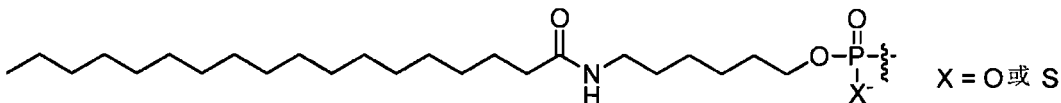
[1628] Mod015 (利用-C (O) -连接至L001的-NH-) 和硬脂酸

[1629]



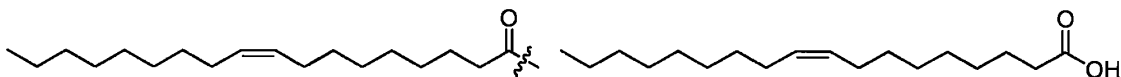
[1630] Mod015L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

[1631]



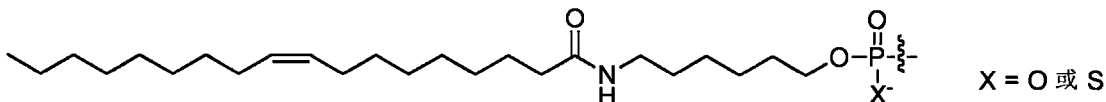
[1632] Mod016 (利用-C (O) -连接至L001的-NH-) 和油酸

[1633]



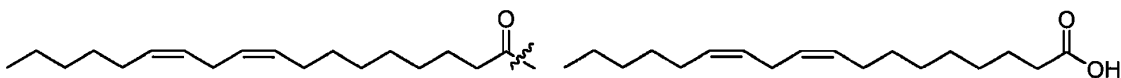
[1634] Mod016L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

[1635]

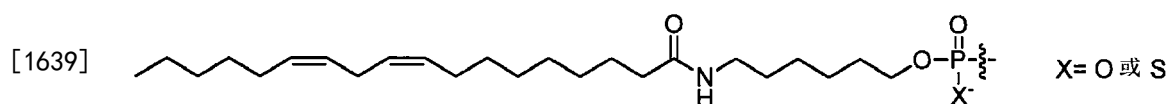


[1636] Mod017 (利用-C (O) -连接至L001的-NH-) 和亚油酸

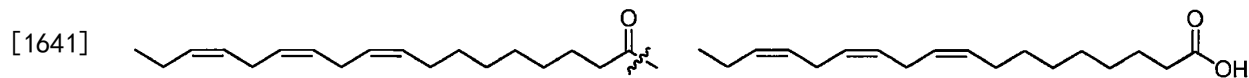
[1637]



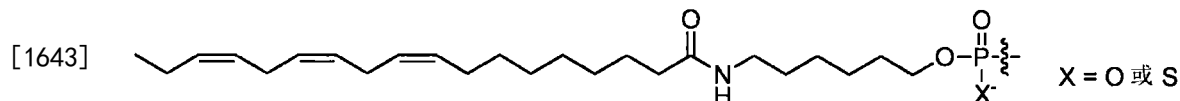
[1638] Mod017L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)



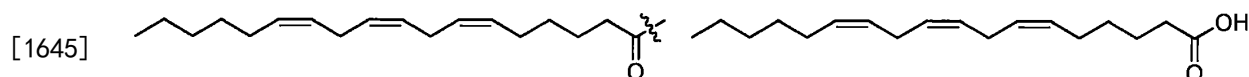
[1640] Mod018 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和 α -亚麻酸



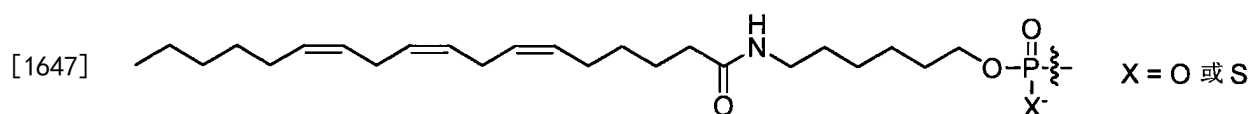
[1642] Mod018L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-)



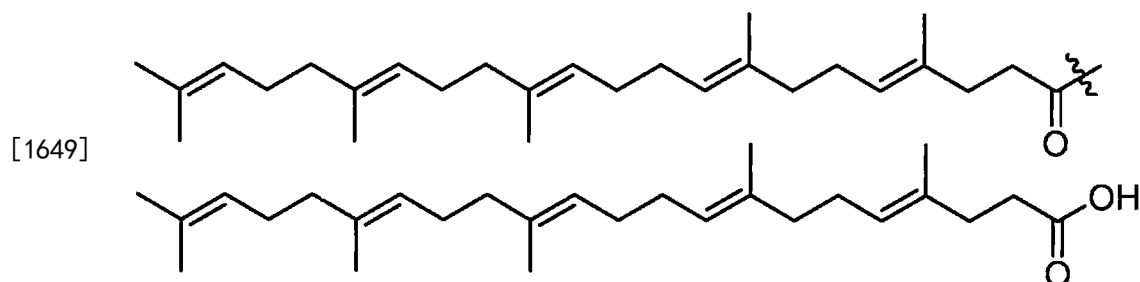
[1644] Mod019 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和 γ -亚麻酸



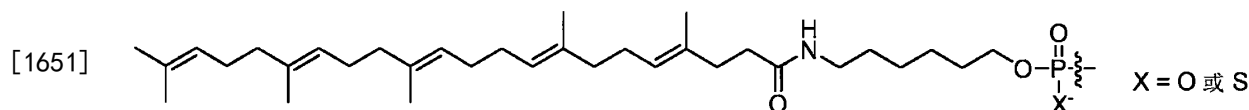
[1646] Mod019L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-)



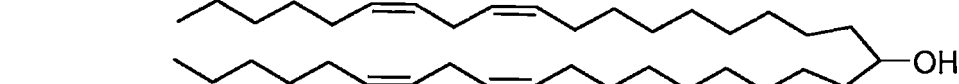
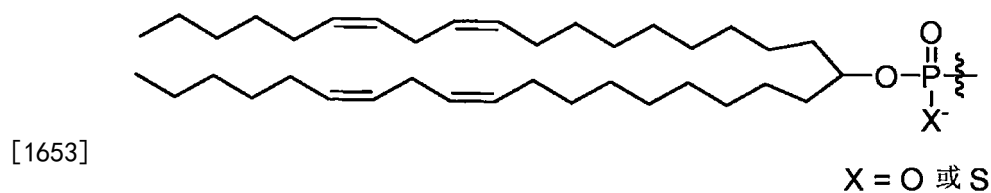
[1648] Mod020 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和喇叭藻酸



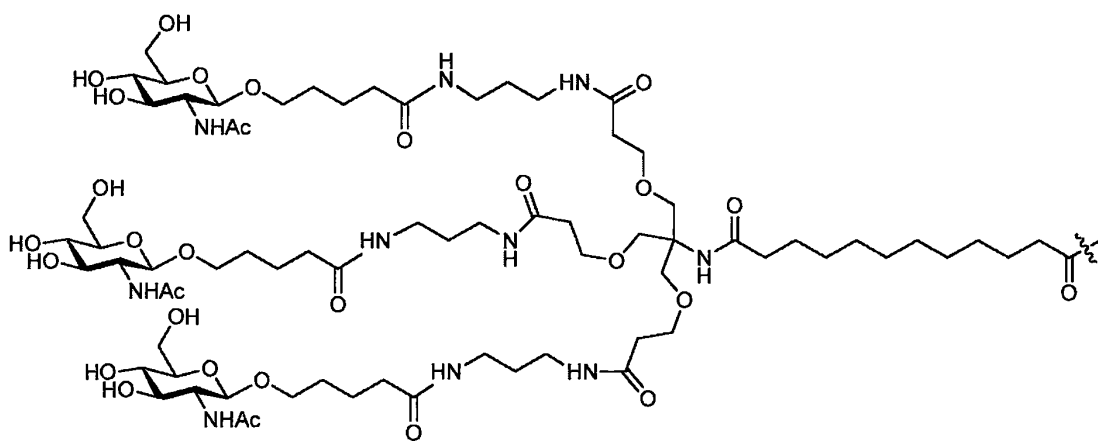
[1650] Mod020L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-)



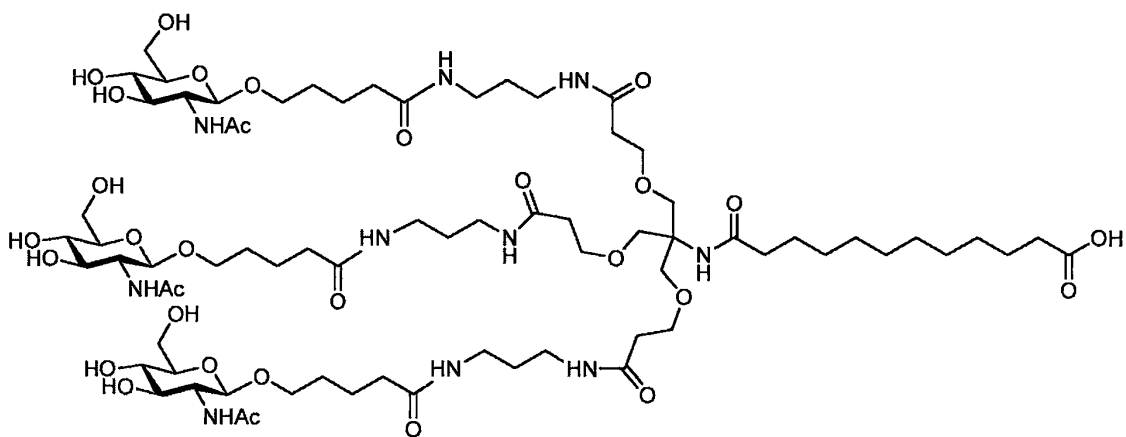
[1652] Mod021 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-) 和醇



[1654] Mod024 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和酸

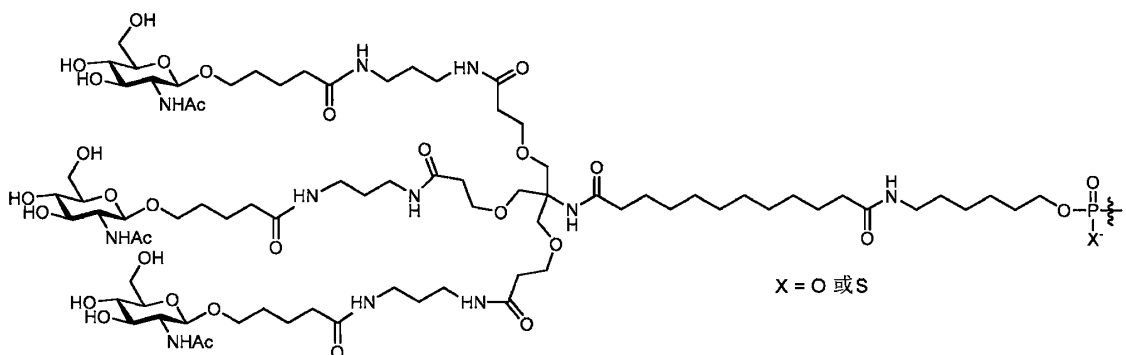


[1655]

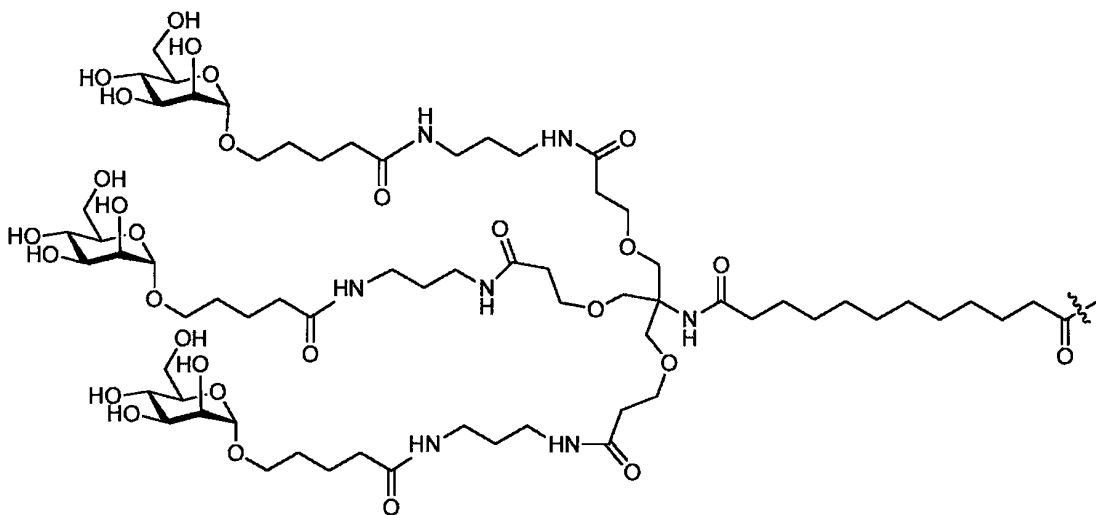


[1656] Mod024L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-)

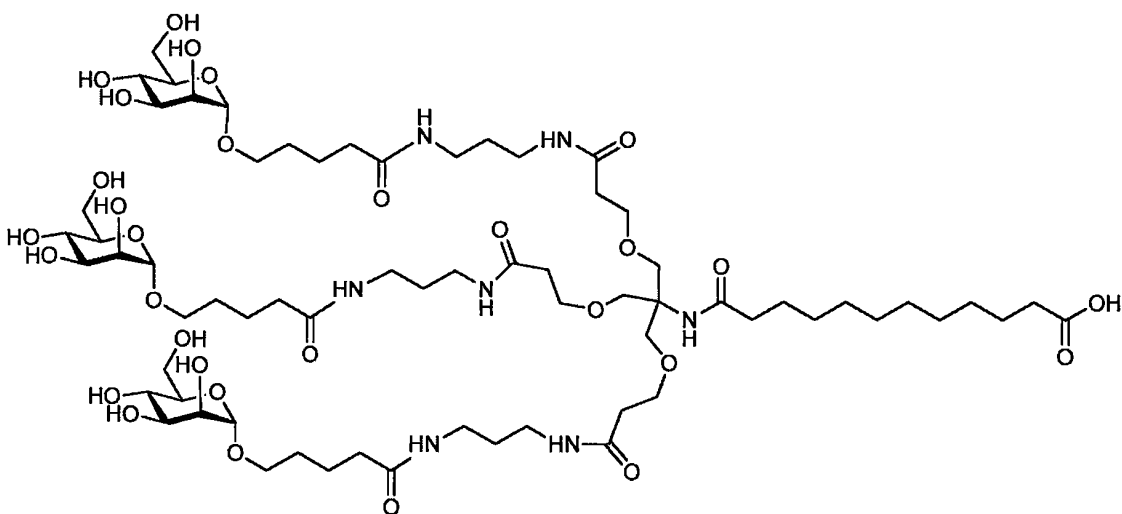
[1657]



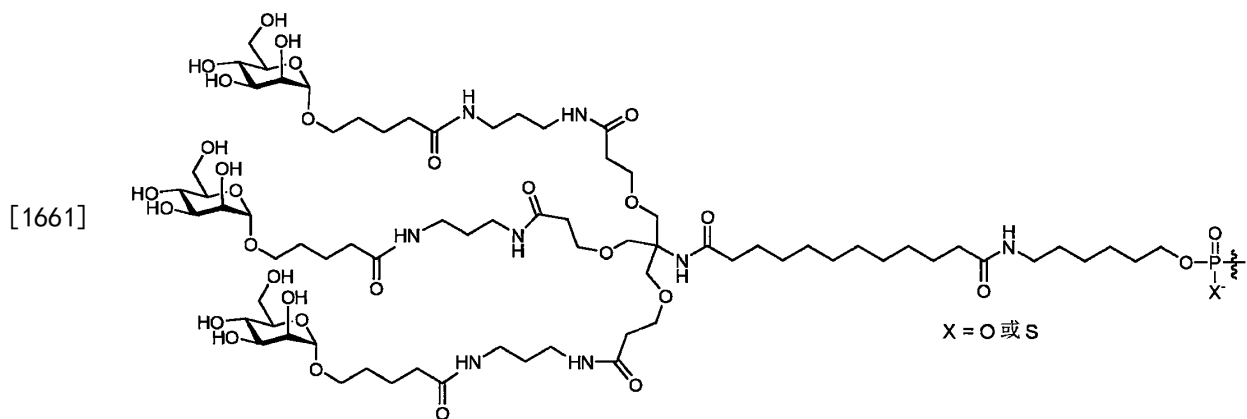
[1658] Mod026 (利用-C(O)-连接至L001的-NH-) 和酸



[1659]



[1660] Mod026L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)



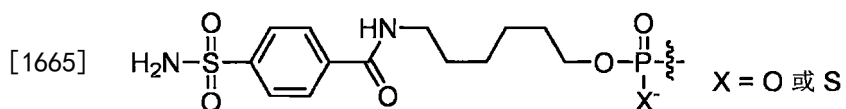
[1661]

[1662] Mod027 (利用-C(=O)-连接至L001的-NH-) 和酸



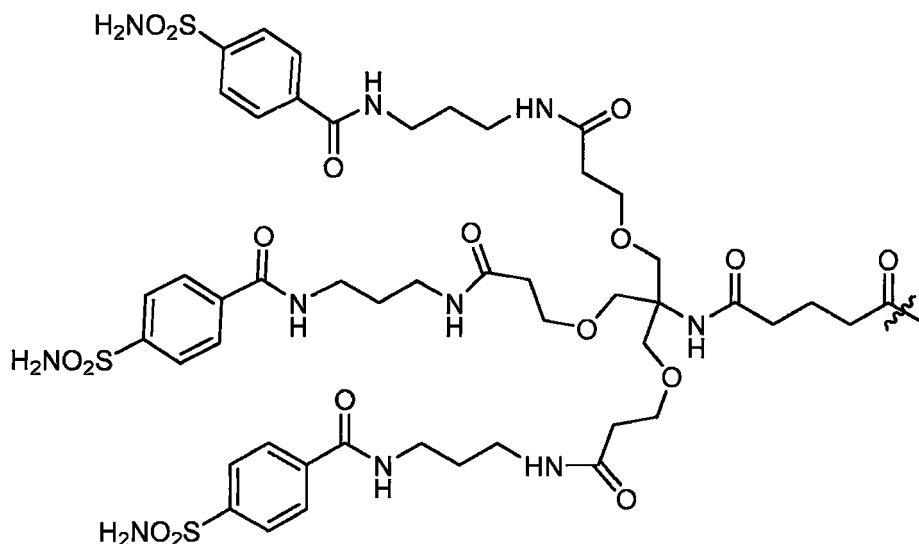
[1663]

[1664] Mod027L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -0-)

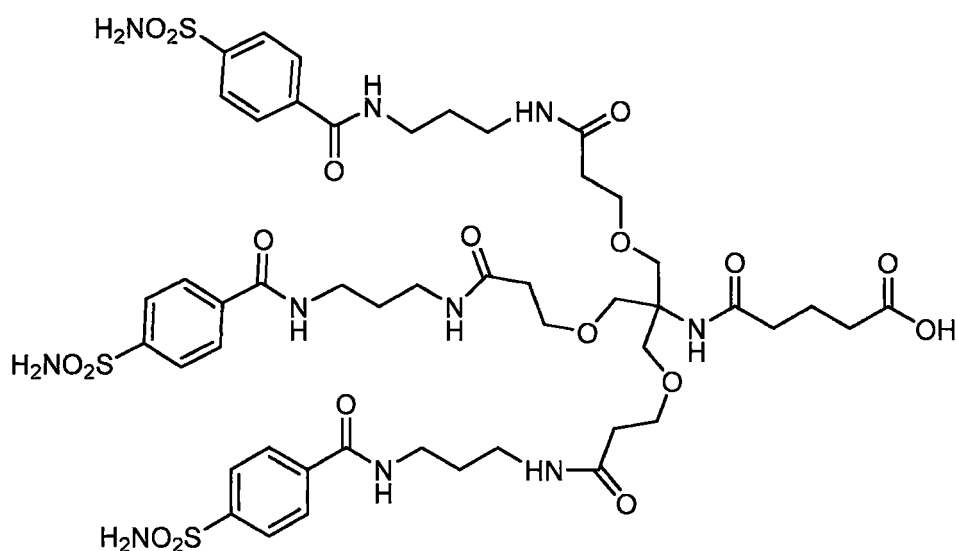


[1665]

[1666] Mod029 (利用-C(=O)-连接至L001的-NH-) 和酸

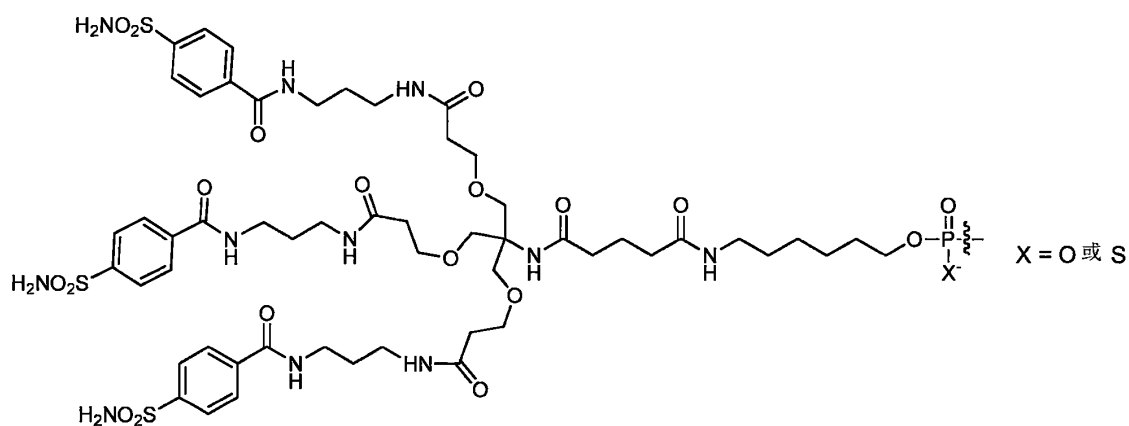


[1667]



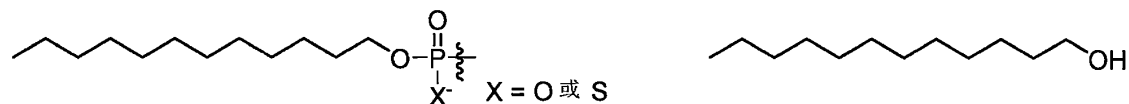
[1668] Mod029L001 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-))

[1669]

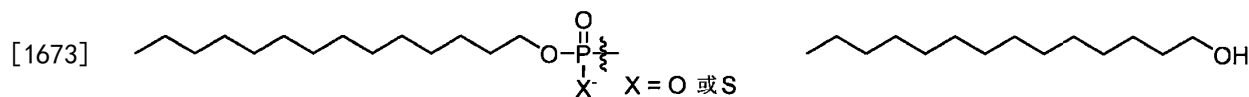


[1670] Mod030 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5'-O-) 和月桂醇

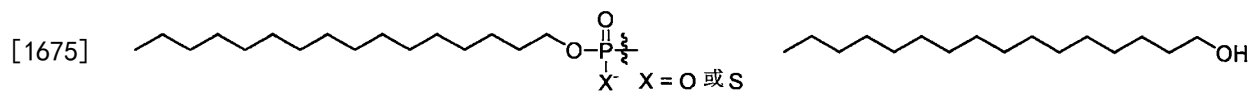
[1671]



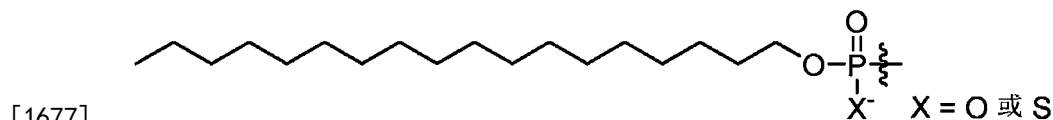
[1672] Mod031 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -O-) 和豆蔻醇



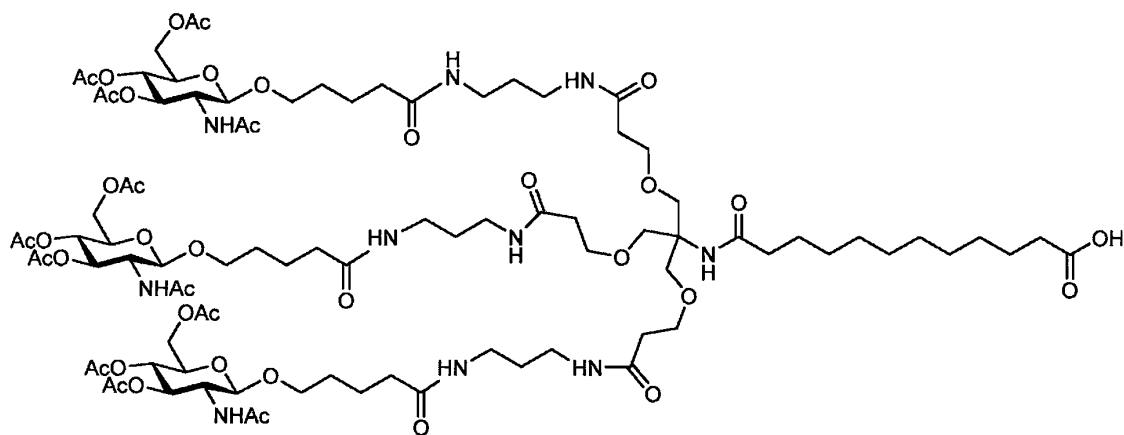
[1674] Mod032 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -O-) 和棕榈醇



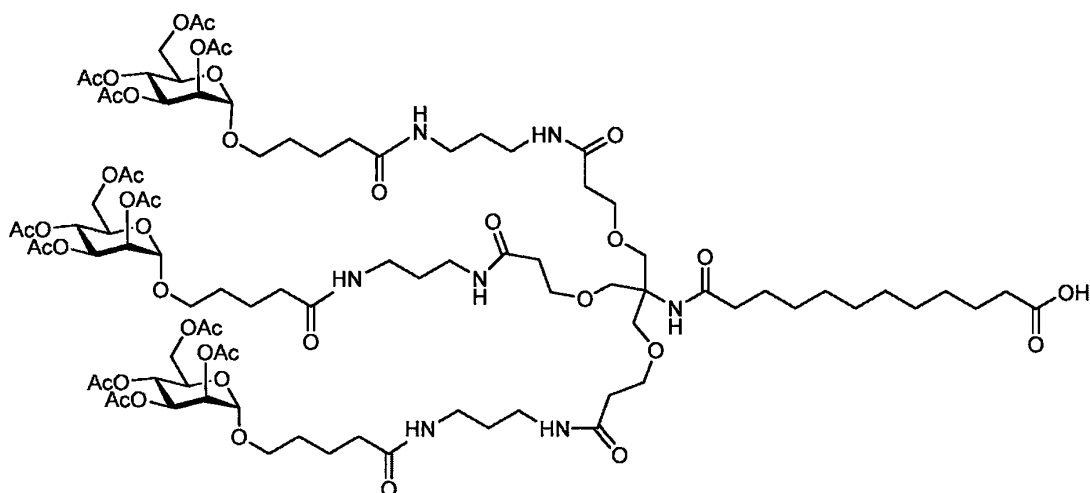
[1676] Mod033 (利用P0或PS连接至寡核苷酸链的5' -O-) 和棕榈醇硬脂醇



[1678] 在一些实施方案中,对于Mod024和/或Mod 026,在与寡核苷酸链缀合之前和/或期间将羟基任选地保护为AcO-,并且例如在寡核苷酸切割和/或脱保护期间将羟基脱保护:

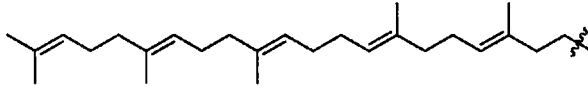
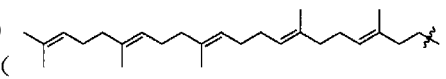
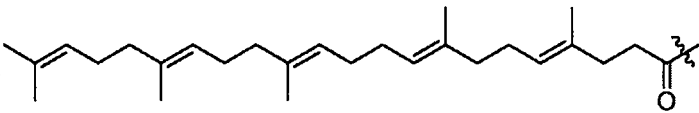


[1679]



[1680] 申请人注意到上表中给出的是呈现提供的寡核苷酸的结构示例性方式,例如 WV-3546

[1681] (Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU) 可呈现为通过 -C(O)-(O₈SSSSSSO₈SSSSSS) 与 -NH-(CH₂)₆- 的 -NH- 连

接的脂质部分 (Mod020, ) , 其中 $-(\text{CH}_2)_6-$ 通过磷酸二酯键联 (00SSSSSS0S0SS00SSSSSS) 连接至寡核苷酸链的 5' -端。本领域普通技术人员理解, 提供的寡核苷酸可以以许多不同方式呈现为脂质、接头和寡核苷酸链单元的组合, 其中在每一种方式中, 单元的组合提供了相同的寡核苷酸。例如, 可以认为 WV-3546 具有结构 [1682] $\text{A}^c - [-\text{L}^{\text{LD}} - (\text{R}^{\text{LD}})_{\text{a}}]_{\text{b}}$, 其中 a 为 1, b 为 1, 并且具有通过接头 $\text{L}^{\text{LD}} (-\text{C}(\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_6 - \text{OP} (= \text{O}) (\text{OH}) - \text{O}-)$ 连接至其寡核苷酸链 (A^c) 部分的脂质部分 R^{LD} () , 其中 $-\text{C}(\text{O}) -$ 连接至 R^{LD} , 且 $-\text{O}-$ 连接至 A^c (作为寡核苷酸链的 5' -O-); 许多替代方式中的一种是其中 R^{LD} 是 , 并且 L^{LD} 是 $-\text{NH} - (\text{CH}_2)_6 - \text{OP} (= \text{O}) (\text{OH}) - \text{O}-$, 其中 $-\text{NH}-$ 连接至 R^{LD} , $-\text{O}-$ 连接至 A^c (作为寡核苷酸链的 5' -O-)。

[1683] 根据本公开内容, 使用多种方法制备和表征寡核苷酸。以下呈现了示例性 MS 数据:

[1684] 表 6. 示例性 MS 数据

[1685]

WAVE ID	计算质量	实测质量
WV-2531	6767.90000	6766.3
WV-3152	6743.77000	6742.8
WV-3472	6720.78472	6720.8
WV-3473	6732.82024	6735
WV-3507	6716.75464	6717.3
WV-3508	6704.71912	6706
WV-3509	6716.75464	6718
WV-3510	6716.75464	6717.6
WV-3511	6728.79016	6731
WV-3512	6700.68904	6702
WV-3513	6712.72456	6713
WV-3514	6688.65352	6688.9
WV-3515	6700.68904	6701.2
WV-3545	7178.43622	7178
WV-3546	7294.59604	7295

[1686] *WV-2531 和 WV-3152 的计算质量和实测质量数据是针对钠加合物。

[1687] 在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸组合物是表 2 中列出的寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸组合物是表 2A-2E 中列出的寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中, 提供的寡核苷酸组合物是表 2B-2E 中列出的寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中, 提供的组合物是 WV-1092 的组合物。在一些实施方案中, 提供的组合物是 WV-888 的组合物。在一些实施方案中, 提供的组合物是 WV-892 的组合物。在一些实施方案中, 提供的组合物是 WV-942 的组合物。在一些实施方案中, 第一多种寡核苷酸是表 2 中的多种寡核苷酸。在一些实施方

案中,第一多种寡核苷酸是表2A-2E中的多种寡核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是表2B-2E中的多种寡核苷酸。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是多种WV-1092。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是多种WV-888。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是多种WV-892。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是多种WV-896。在一些实施方案中,第一多种寡核苷酸是表4中的多种寡核苷酸。

[1688] 在一些实施方案中,化学修饰样式包含选自表3的样式。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3的样式。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3的样式,其中数字(通常为下标)独立且任选地改变。在一些实施方案中,化学修饰样式包含选自表3A-3E的样式。在一些实施方案中,化学修饰样式包含选自表3B-3E的样式。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3A-3E的样式。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3B-3E的样式。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3A-3E的样式,其中数字(通常为下标)独立且任选地改变。在一些实施方案中,提供的立体化学样式包含选自表3B-3E的样式,其中数字(通常为下标)独立地且任选地改变。

[1689] 在一些实施方案中,化学修饰样式选自表3。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3,其中数字(通常为下标)独立且任选地改变。在一些实施方案中,化学修饰样式选自表3A-3E。在一些实施方案中,化学修饰样式选自表3B-3E。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3A-3E。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3B-3E。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3A-3E,其中数字(通常为下标)独立地且任选地改变。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表3B-3E,其中数字(通常为下标)独立且任选地改变。

[1690] 在一些实施方案中,化学修饰样式选自表4。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表4。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表4,其中数字(通常为下标)独立且任选地改变。在一些实施方案中,化学修饰样式选自表4。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表4。在一些实施方案中,提供的立体化学样式选自表4,其中数字(通常为下标)独立并且可选地改变。

[1691] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是表2-4中列出的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是表2中列出的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是表3中列出的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是表4中列出的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容涉及与表2-4中列出的任何寡核苷酸相关的组合物或方法。在一些实施方案中,本公开内容涉及与表2中列出的任何寡核苷酸相关的组合物或方法。在一些实施方案中,本公开内容涉及与表3中列出的任何寡核苷酸相关的组合物或方法。在一些实施方案中,本公开内容涉及与表4中列出的任何寡核苷酸相关的组合物或方法。在一些实施方案中,活性化合物是表2-4中列出的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,活性化合物是表2中列出的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,活性化合物是表3中列出的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,活性化合物是表4中列出的任何寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物包含预定水平的表2-4中列出的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物包含预定水平的表2中列出的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物包含预定水平的表3中列出的寡核苷酸。在一些实施方案

中,提供的组合物包含预定水平的表4中列出的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的示例性质例如在图1至38等中示出。

[1692] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,寡核苷酸包含以下任意一种或更多种:碱基序列(包括长度);糖和碱基部分的化学修饰样式;骨架键联样式;天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯三酯键的样式及其组合;骨架手性中心样式;手性核苷酸间键联的立体化学样式(Rp/Sp);骨架磷修饰样式;核苷酸间磷原子上的修饰样式,例如式I的-S⁻和-L-R¹。

[1693] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含多种提供的寡核苷酸(例如,手性控制的寡核苷酸组合物)或由其组成的组合物。在一些实施方案中,所有这样提供的寡核苷酸是相同类型的,即全部具有相同的碱基序列、骨架键联样式(即,核苷酸间键联类型的样式,例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)、骨架手性中心样式(即键联磷立体化学样式(Rp/Sp))和骨架磷修饰样式(例如式I中“-XLR¹”基团的样式)。在一些实施方案中,相同类型的所有寡核苷酸是相同的。然而,在许多实施方案中,提供的组合物包含通常预定相对量的多种寡核苷酸类型。

[1694] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含一种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。化学和医学领域的技术人员将认识到,提供的组合物中提供的寡核苷酸的一种或更多种类型的中的每一种类型的选择和量将取决于该组合物的预期用途。也就是说,相关领域技术人员将设计提供的手性控制的寡核苷酸组合物,使得其中包含的提供的寡核苷酸的量和类型导致组合物作为整体具有某些期望的特征(例如,生物学期望的、治疗上合意的等)。

[1695] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含两种或更多种提供的

寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含三种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含四种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含五种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含六种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含七种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含八种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含九种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含十种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含十五种或更多种提供的寡核苷酸类型的组合。

[1696] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物是一定量的Rp构型的手性均匀米泊美生(mipomersen)和一定量的Sp构型的手性均匀米泊美生的组合。

[1697] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物是一定量的Rp构型的手性均匀米泊美生,一定量的Sp构型的手性均匀米泊美生,以及定量的一种或更多种期望非对映体形式的手性纯米泊美生的组合。

[1698] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸类型选自WO/2014/012081和WO/2015/107425中描述的那些,其各自的寡核苷酸、寡核苷酸类型、寡核苷酸组合物及其方法通过引用并入本文。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含选自WO/2014/012081和WO/2015/107425中描述的寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[1699] 在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含本文中公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由所述序列组成。

[1700] 在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2中公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含表3中公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含表4中公开的任何手性控制的寡核苷酸组合物的序列或由所述序列组成。

[1701] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物是手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方

案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,本公开内容涉及与任何寡核苷酸相关的组合物或方法,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表2-4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表2中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表3中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,活性化合物是任何寡核苷酸,其中寡核苷酸的序列包含表4中列出的寡核苷酸的序列或由所述序列组成。在一些实施方案中,寡核苷酸包括以下任何一种或更多种:碱基序列(包括长度);糖和碱基部分的化学修饰样式;骨架键联样式;天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯三酯键的样式及其组合;骨架手性中心样式;手性核苷酸间键联的立体化学样式(Rp/Sp);骨架磷修饰样式;核苷酸间磷原子上的修饰样式,例如式I的-S⁻和-L-R¹。

[1702] 在一些实验中,提供的寡核苷酸提供了出人意料的高活性,例如当与Drisapersen和/或Eteplirsén相比时。例如,与Drisapersen和/或Eteplirsén相比,WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528和WV-2530等的手性控制的寡核苷酸组合物各自表现出优异(在一些实施方案中,高许多倍)的介导肌养蛋白中的外显子的跳读的能力。

[1703] 在一些实施方案中,本公开内容涉及包含选自以下的手性控制的寡核苷酸组合物的组合物:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。在一些实施方案中,本公开内容涉及包含手性控制的寡核苷酸组合物的组合物,其中寡核苷酸的序列包含选自以下的寡核苷酸的序列或有所述序列组成:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。

[1704] 在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-887的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-892的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-896的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-1714的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2444的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2445的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2526的序列。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的

[illegible]

[1705] 在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过25个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过30个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过35个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过40个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过45个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过50个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过55个碱基。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度不超过60个碱基。

[1706] 在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-887的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-892的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-896的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-1714的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-2444的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸的序列由WV-2445的序列组成。在一些实施方案中，本公开内容涉及手性控制的寡核

[illegible]

[1707] 在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-887的序列或由WV-887的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-892的序列或由WV-892的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-896的序列或由WV-896的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-1714的序列或由WV-1714的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2444的序列或由WV-2444的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方案中,本公开内容涉及手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2445的序列或由WV-2445的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。在一些实施方

[illegible]

[1708] 在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸的缀合改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中,性质是提高的活性(例如提高诱导有害外显子的期望跳读的能力)、降低的毒性或改善的组织分布。在一些实施方案中,脂质缀合改善活性。在一些实施方案中,脂质缀合降低毒性。在一些实施方案中,脂质缀合降低hTLR9激动剂活性。在一些实施方案中,脂质缀合提高hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中,脂质缀合改善向一个或更多个靶组织的递送。在一些实施方案中,组织是肌肉组织。在一些实施方案中,组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或膈。

[1709] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过25个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过30个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过35个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过40个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过45个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过50个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过55个碱基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的长度不超过60个碱基。在一些实施方案中,用T替换U,反之亦然。

[1710] 在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被

一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在多个实施方案中,脂质选自:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施方案中,脂质不与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸缀合。

[1711] 在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸的缀合出人意料地改善了寡核苷酸的至少一种性质。在一些实施方案中,性质是提高的活性(例如,提高诱导有害外显子的期望跳读的能力)、降低的毒性或改善的组织分布。在一些实施方案中,组织是肌肉组织。在一些实施方案中,组织是骨骼肌、腓肠肌、三头肌、心脏或膈。在一些实施方案中,包含脂质部分的寡核苷酸形成例如胶束。在一些实施方案中,例如在一个或更多个图中示出了示例性改善的性质。

[1712] 在一些实施方案中,当在小鼠中测定示例性寡核苷酸时,通过尾静脉以例如10mg/kg、30mg/kg等的测试量将受试寡核苷酸(例如WV-3473、WV-3545、WV-3546、WV-942等)静脉内注射到雄性C57BL/10ScSndmdmdx小鼠(4-5周龄)中。在一些实施方案中,在测试时间,例如在注射后第2天、第7天和/或第14天等,收获组织,在一些实施方案中,在液氮中新鲜冷冻并储存在-80℃直至分析。

[1713] 根据本公开内容,可使用多种测定来评估寡核苷酸水平。在一些实施方案中,使用受试品系列稀释物作为标准曲线,使用杂交-ELISA定量组织中的寡核苷酸水平:例如,在一个示例程序中,用50 μ l的2.5%NaHCO₃(Gibco,25080-094)中的500nM捕获探针在37℃下包被马来酸酐活化的96孔板(Pierce 15110)2小时。然后将板用PBST(PBS+0.1%Tween-20)洗涤3次,并在37℃用5%脱脂乳-PBST封闭1小时。受试品寡核苷酸连续稀释到基质中。将该标准品与原始样品一起用裂解缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)稀释,使得所有样品中的寡核苷酸量小于100ng/mL。将20 μ l稀释的样品与180 μ l在PBST中稀释的333nM检测探针混合,然后在PCR仪中变性(65℃,10分钟,95℃,15分钟,4℃ ∞)。将50 μ l变性的样品一式三份地分布在经封闭的ELISA板中,并在4℃孵育过夜。PBST洗涤3次后,添加PBST中1:2000链霉亲和素-AP,每孔50 μ l,并在室温下孵育1小时。在用PBST充分清洗后,添加100 μ l AttoPhos(Promega S1000),在室温下避光孵育10分钟,并在平板读数器(Molecular Device,M5)荧光通道上读取:Ex435nm,Em555nm。样品中的寡核苷酸根据标准曲线通过4-参数回归计算。

[1714] 如本公开内容中描述和证明的,在一些实施方案中,脂质缀合改善了向组织的递送。在一些实施方案中,脂质缀合改善了向肌肉的递送。在一些实施方案中,脂质缀合包括与脂肪酸缀合。在一些实施方案中,寡核苷酸与喇叭藻酸缀合。在一些实施方案中,与喇叭藻酸的缀合在改善向肌肉的寡核苷酸递送中特别有效。

[1715] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸(例如WV-3473)在血浆和组织匀浆物二者中是稳定的。

[1716] 用于制备寡核苷酸和组合物的示例性方法

[1717] 用于制备提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合物的方法是本领域中公知的,包括但不限于W0/2010/064146、W0/2011/005761、W0/2013/012758、W0/2014/010250、US2013/0178612、W0/2014/012081、W0/2015/107425、PCT/US2016/043542和PCT/US2016/043598,其各自的方法和试剂通过引用并入本文。

[1718] 本公开内容尤其提供了用于制备包含一种或更多种特定核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸和手性控制的组合物的方法。在一些实施方案中,本文中使用的短语“寡核苷酸类型”定义了具有特定碱基序列、骨架键联样式、骨架手性中心样式和骨架磷修饰样式(例如,“-XLR¹”基团)的寡核苷酸。具有常见指定“类型”的寡核苷酸在结构上关于碱基序列、骨架键联样式、骨架手性中心样式和骨架磷修饰样式是彼此相同的。在一些实施方案中,寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[1719] 在一些实施方案中,本公开内容中提供的手性控制的寡核苷酸具有不同于相应立构无规寡核苷酸混合物的性质。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸具有不同于立构无规寡核苷酸混合物的亲脂性。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸具有不同的HPLC保留时间。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸可具有显著不同于相应立构无规寡核苷酸混合物的峰保留时间。在如本领域中一般所实施来使用HPLC纯化寡核苷酸期间,某些手性控制的寡核苷酸即使不完全损失,也将大部分损失。在如本领域中一般所实施来使用HPLC纯化寡核苷酸期间,某些手性控制的寡核苷酸即使不完全损失,也将大部分损失。一个后果是立构无规寡核苷酸混合物的某些非对映体(某些手性控制的寡核苷酸)在测定中未被测试。另一后果是在各批次之间由于不可避免的仪器和人为误差,推定“纯”立构无规寡核苷酸将具有不一致组成,因为组合物中的非对映体及其相对量和绝对量在各批次之间不同。本公开内容中提供的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物克服了此类问题,因为手性控制的寡核苷酸是以手性控制的方式作为单一非对映体合成,并且手性控制的寡核苷酸组合物包含预定水平的一种或更多种个体寡核苷酸类型。

[1720] 化学和合成领域技术人员将了解本公开内容的合成方法在合成提供的寡核苷酸的各步骤期间提供了控制程度,以使寡核苷酸的各核苷酸单元可提前被设计和/或选择以具有在键联磷处的特定立体化学和/或在键联磷、和/或特定碱基和/或特定糖处的特定修饰。在一些实施方案中,提前设计和/或选择提供的寡核苷酸以具有在核苷酸间键联的键联磷处的立体中心的特定组合。

[1721] 在一些实施方案中,使用本公开内容方法制备的提供的寡核苷酸被设计和/或确定为具有键联磷修饰的特定组合。在一些实施方案中,使用本公开内容方法制备的提供的寡核苷酸被设计和/或确定为具有碱基的特定组合。在一些实施方案中,使用本公开内容方法制备的提供的寡核苷酸被设计和/或确定为具有糖的特定组合。在一些实施方案中,使用

本公开内容方法制备的提供的寡核苷酸被设计和/或确定为具有一种或更多种以上结构特征的特定组合。

[1722] 本公开内容方法表现出高度手性控制。例如,本公开内容方法有助于控制提供的寡核苷酸内的每一单个键联磷的立体化学构型。在一些实施方案中,本公开内容方法提供了寡核苷酸,其包含一个或更多个独立地具有式I结构的经修饰核苷酸间键联。

[1723] 在一些实施方案中,本公开内容方法提供了寡核苷酸,其是米泊美生单聚体。在一些实施方案中,本公开内容方法提供了寡核苷酸,其是具有构型Rp的米泊美生单聚体。在一些实施方案中,本公开内容方法提供了寡核苷酸,其是具有构型Sp的米泊美生单聚体。

[1724] 在一些实施方案中,本公开内容方法提供了手性控制的寡核苷酸组合物,即含有预定水平的个体寡核苷酸类型的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物包含超过一种寡核苷酸类型。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物包含多种寡核苷酸类型。本文中描述了根据本公开内容制备的示例性手性控制的寡核苷酸组合物。

[1725] 在一些实施方案中,本公开内容方法提供了关于键联磷的构型是手性纯的米泊美生组合物。也就是说,在一些实施方案中,本公开内容方法提供了米泊美生组合物,其中米泊美生关于键联磷的构型以单一非对映体形式存在于组合物中。

[1726] 在一些实施方案中,本公开内容方法提供了关于键联磷的构型是手性均一的米泊美生组合物。也就是说,在一些实施方案中,本公开内容方法提供了米泊美生组合物,其中所有核苷酸单元关于键联磷的构型都具有相同立体化学,例如所有核苷酸单元在键联磷处都具有Rp构型,或所有核苷酸单元在键联磷处都具有Sp构型。

[1727] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过50%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约55%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约60%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约65%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约70%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约75%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约80%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约85%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约90%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约91%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约92%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约93%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约94%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约95%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约96%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约97%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约98%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99.5%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99.6%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99.7%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99.8%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过约99.9%。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸的纯度超过至少约99%。

[1728] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是被设计为包含单一寡核苷酸类型的组合物。在某些实施方案中,所述组合物是约50%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约50%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约50%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约55%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约60%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约65%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约70%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约75%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约80%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约85%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约90%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约91%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约92%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约93%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约94%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约95%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约96%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约97%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约98%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99.5%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99.6%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99.7%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99.8%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是约99.9%非对映体纯。在一些实施方案中,所述组合物是至少约99%非对映体纯。

[1729] 本公开内容尤其认识到了寡核苷酸的立体选择性(而不是立构无规或外消旋)制备物的挑战。本公开内容尤其提供了用于包含多个(例如,多于5、6、7、8、9或10个)核苷酸键联的寡核苷酸并且特别是包含多个(例如,多于5、6、7、8、9或10个)手性核苷酸键联的寡核苷酸的立体选择性制备物的试剂和方法。在一些实施方案中,在寡核苷酸的立构无规或外消旋制备物中,以小于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映体选择性形成至少一个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于90:10、95:5、96:4、97:3或98:2的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于95:5的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于96:4的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于97:3的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于98:2的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,对于寡核苷酸的立体选择性或手性控制的制备物,以大于99:1的非对映体选择性形成每个手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,手性核苷酸间键联的非对映体选择性可通过模型反应测量,例如,在基本上相同或相当条件下形成二聚体,其中二聚体与手性核苷酸间键联具有相同的核苷酸间键联,二聚体的5'-核苷酸与手性核苷酸间键联的5'-端的核苷相同,并且二聚体的3'-核苷酸与手性核苷酸间键联的3'-端的核苷相同。

[1730] 在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物是被设计为包含多种寡核苷酸类型的组合物。在一些实施方案中,本公开内容方法允许产生手性控制的寡核苷酸文库以使预先选择量的任何一种或更多种手性控制的寡核苷酸类型可与任何一种或更多种其他手性控制的寡核苷酸类型混合以产生手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,预先

选择量的寡核苷酸类型是具有任一上述非对映体纯度的组合物。

[1731] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于制备手性控制的寡核苷酸的方法,其包括以下步骤:

[1732] (1) 偶联;

[1733] (2) 加帽;

[1734] (3) 修饰;

[1735] (4) 去封闭;以及

[1736] (5) 重复步骤(1) - (4) 直至达到期望的长度。

[1737] 当描述提供的方法时,词语“循环”具有其如本领域普通技术人员所理解的普通含义。在一些实施方案中,一轮步骤(1) - (4) 称为循环。

[1738] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其包括以下步骤:

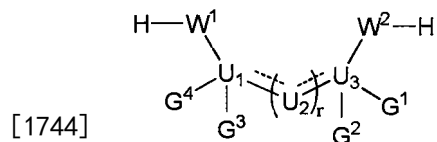
[1739] (a) 提供一定量的第一手性控制的寡核苷酸;以及

[1740] (b) 任选地提供一定量的一种或更多种其他手性控制的寡核苷酸。

[1741] 在一些实施方案中,第一手性控制的寡核苷酸是如本文中所述的寡核苷酸类型。在一些实施方案中,一种或更多种其他手性控制的寡核苷酸是一种或更多种如本文中所述的寡核苷酸类型。

[1742] 相关化学和合成领域技术人员将认识到当使用本公开内容方法合成时,提供的寡核苷酸的结构变化和立体化学构型具有一定程度的通用性和控制性。例如,在第一循环完成之后,随后循环可使用为该随后循环个体地选择的核苷酸单元来进行,在一些实施方案中,所述核苷酸单元包含不同于第一循环核苷碱基和/或糖的核苷碱基和/或糖。同样,随后循环的偶联步骤中使用的手性助剂可不同于第一循环中使用的手性助剂,以使第二循环产生具有不同立体化学构型的磷键联。在一些实施方案中,新形成的核苷酸间键联中的键联磷的立体化学通过使用立体化学纯亚磷酰胺来控制。另外,随后循环的修饰步骤中使用的修饰试剂可不同于第一循环或先前循环中使用的修饰试剂。这个迭代装配方法的累积作用是使得提供的寡核苷酸的各组分可在结构上和构型上被高度定制。这个方法的另一优势是加帽步骤使“n-1”杂质的形成最少化,所述杂质否则将使得分离提供的寡核苷酸极具挑战,并且尤其是分离长度较长的寡核苷酸。

[1743] 在一些实施方案中,用于制备手性控制的寡核苷酸的方法的示例性循环举例说明于本公开内容所述的示例性方案中。在一些实施方案中,用于制备手性控制的寡核苷酸的方法的示例性循环举例说明于方案I中。在一些实施方案中,○表示固体支持物以及任选地一部分连接于固体支持物的增长的手性控制的寡核苷酸。例示的手性助剂具有式3-I的结构:

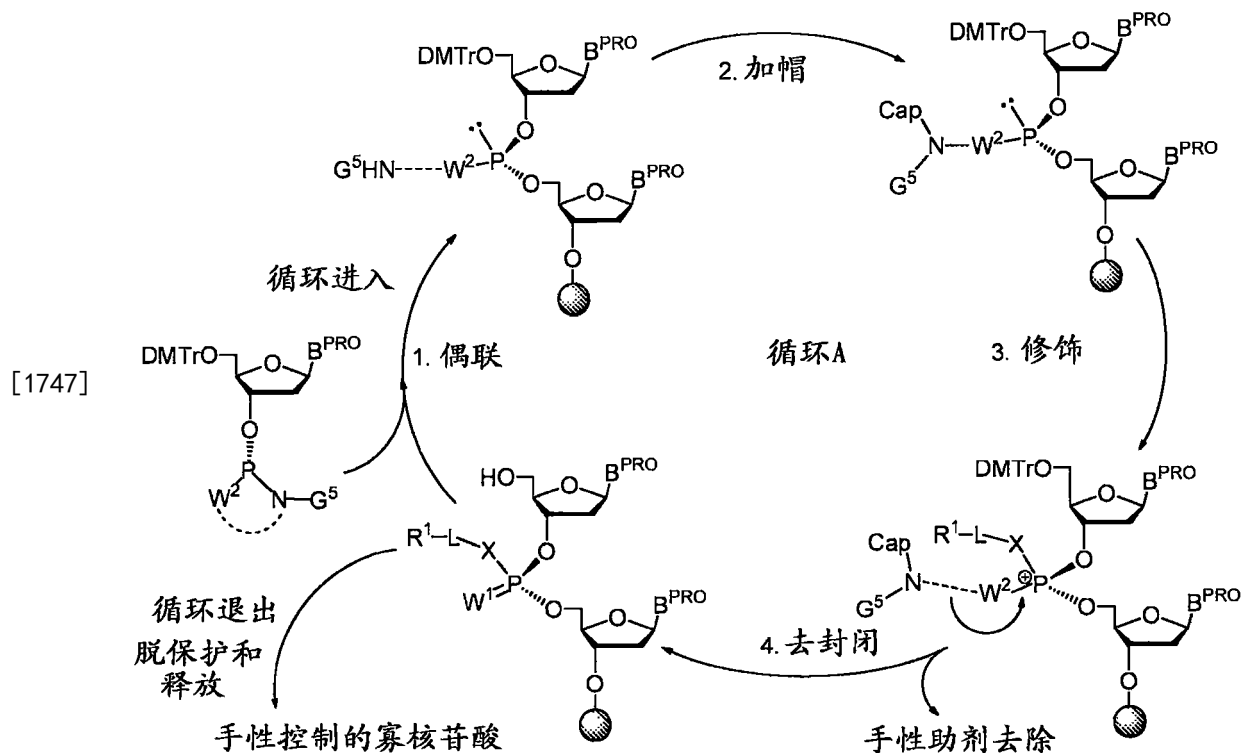


式 3-I

[1745] 以下对其进一步描述。“帽”是通过加帽步骤引至氮原子的任何化学部分,并且在

一些实施方案中,是氨基保护基。本领域普通技术人员了解在第一循环中,在开始时可仅有一个核苷连接于固体支持物,并且可任选地在去封闭之前进行循环退出。如本领域技术人员所了解, B^{PRO} 是寡核苷酸合成中使用的受保护碱基。以下进一步描述方案I的上述循环的各步骤。

[1746] 方案I.合成手性控制的寡核苷酸。



[1748] 在固体支持物上合成

[1749] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的合成在固相上进行。在一些实施方案中,保护固体支持物上存在的反应性基团。在一些实施方案中,未保护固体支持物上存在的反应性基团。在寡核苷酸合成期间,在若干合成循环中用多种试剂处理固体支持物以实现用个体核苷酸单元逐步延长增长的寡核苷酸链。在链末端的直接连接于固体支持物的核苷单元称为本文中使用的“第一核苷”。第一核苷通过接头部分结合于固体支持物,所述接头部分即在CPG、聚合物或其他固体支持物与核苷之间具有共价键的二价基团。接头在被进行以装配寡核苷酸链的合成循环期间保持完整,并且在链装配之后被切割以从支持物释放寡核苷酸。

[1750] 用于固相核酸合成的固体支持物包括例如美国专利4,659,774、5,141,813、4,458,066;Caruthers美国专利号4,415,732、4,458,066、4,500,707、4,668,777、4,973,679和5,132,418;Andrus等美国专利号5,047,524、5,262,530;以及Koster美国专利号4,725,677(再颁布为RE34,069)中所述的支持物。在一些实施方案中,固相是有机聚合物支持物。在一些实施方案中,固相是无机聚合物支持物。在一些实施方案中,有机聚合物支持物是聚苯乙烯、氨基甲基聚苯乙烯、聚乙二醇-聚苯乙烯接枝共聚物、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、高度交联聚合物(HCP)、或其他合成聚合物、碳水化合物(例如纤维素和淀粉或其他聚合碳水化合物)、或其他有机聚合物和任何共聚物、复合材料或以上无机或有机材料的组合。在一些实施方案中,无机聚合物支持物是二氧化硅、氧化铝、作为硅胶支持物的

可控聚合玻璃 (CPG)、或氨基丙基CPG。其他可用固体支持物包括氟固体支持物 (参见例如 W0/2005/070859)、长链烷基胺 (LCAA) 可控孔度玻璃 (CPG) 固体支持物 (参见例如 S.P.Adams, K.S.Kavka, E.J.Wykes, S.B.Holder 和 G.R.Galluppi, J.Am.Chem.Soc., 1983, 105, 661-663; G.R.Gough, M.J.Bruden 和 P.T.Gilham, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4177-4180)。膜支持物和聚合物膜 (参见例如 Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, 第21章第157-162页, 1994 Roger Epton 编以及美国专利号 4,923,901) 也可用于合成核酸。一旦形成, 膜即可被化学官能化以用于核酸合成中。除官能团连接于膜之外, 使用连接于膜的接头或间隔子基团也用于一些实施方案中以使膜与合成的链之间的空间位阻最小化。

[1751] 其他合适的固体支持物包括本领域中公知适用于固相方法中的那些, 包括例如以 PrimerTM 200 支持物销售的玻璃、可控孔度玻璃 (CPG)、草酰基-可控孔度玻璃 (参见例如 Alul 等, Nucleic Acid Research, 1991, 19, 1527)、TentaGel 支持物-一种氨基聚乙二醇衍生生化支持物 (参见例如 Wright 等, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3373) 和 Poros-聚苯乙烯/二乙烯苯共聚物。

[1752] 表面活化的聚合物已被示出用于在多种固体支持物介质上合成天然和经修饰核酸和蛋白质。固体支持物材料可以是在孔隙率方面适合地均一、具有足够胺含量和足够柔性以经受任何伴随操作而不丧失完整性的任何聚合物。合适的所选材料的实例包括尼龙、聚丙烯、聚酯、聚四氟乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯和硝酸纤维素。视研究者的设计而定, 其他材料可充当固体支持物。考虑到一些设计, 可选择例如包镀金属 (特别是金或铂) (参见例如美国公布 No.20010055761)。在寡核苷酸合成的一个实施方案中, 例如使核苷锚定于用羟基或氨基残基官能化的固体支持物。或者, 固体支持物被衍生化以提供酸不稳定性三烷氧基三苯甲基, 例如三甲氧基三苯甲基 (TMT)。在不受理论束缚下, 预期存在三烷氧基三苯甲基保护基将允许在通常在 DNA 合成仪上使用的条件下进行初始脱三苯甲基化。为用氨水较快释放溶液中的寡核苷酸材料, 任选地将二乙醇酸酯接头引于支持物上。

[1753] 在一些实施方案中, 作为替代地自 5' 至 3' 方向合成提供的寡核苷酸。在一些实施方案中, 核酸通过增长的核酸的 5' 末端连接于固体支持物, 由此呈现出其 3' 基团用于反应, 即使用 5'-核苷亚磷酰胺或在酶促反应中 (例如使用核苷 5'-三磷酸进行连接和聚合)。当考虑 5' 至 3' 合成时, 本公开内容的迭代步骤保持不变 (即加帽和在手性磷上修饰)。

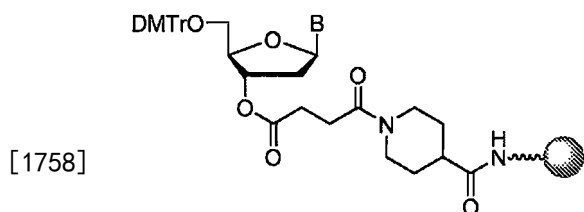
[1754] 连接部分

[1755] 连接部分或接头任选地用于使固体支持物连接于包含游离亲核部分的化合物。合适的接头是已知的, 例如用于在固相合成技术中使固体支持物连接于初始核苷分子的官能团 (例如, 羟基) 的短分子。在一些实施方案中, 连接部分是琥珀酰胺酸接头或琥珀酸酯接头 ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$) 或草酰基接头 ($-\text{CO}-\text{CO}-$)。在一些实施方案中, 连接部分和核苷通过酯键键合在一起。在一些实施方案中, 连接部分和核苷通过酰胺键键合在一起。在一些实施方案中, 连接部分使核苷连接于另一核苷酸或核酸。合适的接头公开于例如 Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach, Ekstein, F. 编, IRL Press, N.Y., 1991, 第1章以及 Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis, Pon, R.T., Curr.Prot.Nucleic Acid Chem., 2000, 3.1.1-3.1.28 中。

[1756] 接头部分用于使包含游离亲核部分的化合物连接于另一核苷、核苷酸或核酸。在

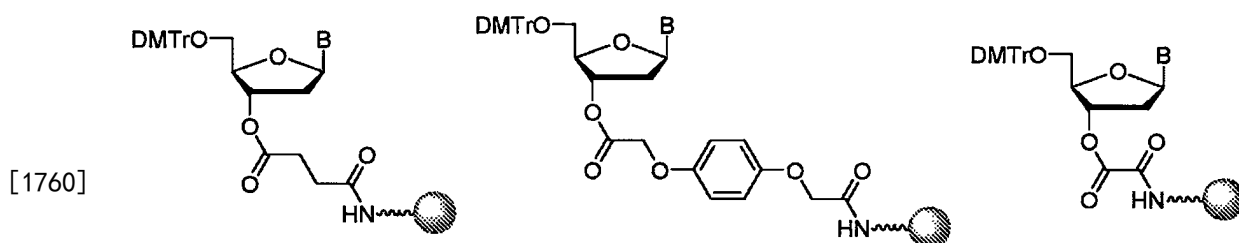
一些实施方案中,连接部分是磷酸二酯键联。在一些实施方案中,连接部分是H-磷酸酯部分。在一些实施方案中,连接部分是如本文中所述的经修饰磷键联。在一些实施方案中,通用接头(UnyLinker)用于使寡核苷酸连接于固体支持物(Ravikumar等,Org.Process Res.Dev.,2008,12(3),399-410)。在一些实施方案中,使用其他通用接头(Pon,R.T.,Curr.Prot.Nucleic Acid Chem.,2000,3.1.1-3.1.28)。在一些实施方案中,使用多种正交接头(如二硫化物接头)(Pon,R.T.,Curr.Prot.Nucleic Acid Chem.,2000,3.1.1-3.1.28)。

[1757] 本公开内容尤其认识到,可选择或设计与寡核苷酸合成中使用的反应条件设置相容的接头。在一些实施方案中,为了避免寡核苷酸降解和避免脱硫,在脱保护之前选择性除去辅助基团。在一些实施方案中,可通过F⁻离子选择性除去DPSE基团。在一些实施方案中,本公开内容提供了在DPSE脱保护条件(例如,MeCN中0.1M TBAF,THF或MeCN中0.5M HF-Et₃N等)下稳定的接头。在一些实施方案中,提供的接头是SP接头。在一些实施方案中,本公开内容示出SP接头在DPSE脱保护条件(例如,MeCN中0.1M TBAF,THF或MeCN中0.5M HF-Et₃N等)下稳定;其还在例如无水碱性条件(例如,MeCN中0.1M DBU)下稳定。



琥珀酰基-哌啶 (SP) 接头

[1759] 在一些实施方案中,示例性接头是



琥珀酰基接头

Q 接头

草酰基接头

[1761] 在一些实施方案中,琥珀酰基接头、Q接头和草酰基接头在使用F⁻的一个或更多个DPSE脱保护条件下不稳定。

[1762] 一般性条件-用于合成的溶剂

[1763] 提供的寡核苷酸的合成通常在非质子性有机溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂是腈溶剂,例如乙腈。在一些实施方案中,溶剂是碱性胺溶剂,例如吡啶。在一些实施方案中,溶剂是醚溶剂,例如四氢呋喃。在一些实施方案中,溶剂是卤化烃,例如二氯甲烷。在一些实施方案中,使用溶剂的混合物。在某些实施方案中,溶剂是任何一种或更多种上述类别的溶剂的混合物。

[1764] 在一些实施方案中,当非质子性有机溶剂不是碱性时,反应步骤中存在碱。在其中存在碱的一些实施方案中,所述碱是胺碱,例如吡啶、喹啉或N,N-二甲基苯胺。示例性的其

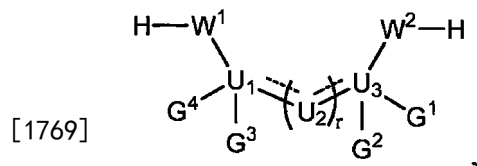
他胺碱包括吡咯烷、哌啶、N-甲基吡咯烷、吡啶、喹啉、N,N-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 或N,N-二甲基苯胺。

[1765] 在一些实施方案中,碱不是胺碱。

[1766] 在一些实施方案中,非质子性有机溶剂是无水的。在一些实施方案中,无水非质子性有机溶剂是新鲜蒸馏的。在一些实施方案中,新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是碱性胺溶剂,例如吡啶。在一些实施方案中,新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是醚溶剂,例如四氢呋喃。在一些实施方案中,新鲜蒸馏的无水非质子性有机溶剂是腈溶剂,例如乙腈。

[1767] 手性试剂/手性助剂

[1768] 在一些实施方案中,手性试剂用于在手性控制的寡核苷酸的生产中赋予立体选择性。可根据本公开内容的方法使用许多不同的手性试剂,其被本领域技术人员以及在本文中也称为手性助剂。这样的手性试剂的实例描述于本文中以及上面提到的Wada I、II和III中。在某些实施方案中,手性试剂由Wada I描述。在一些实施方案中,用于根据本公开内容的方法使用的手性试剂具有下式3-I:



式 3-I

[1770] 其中W¹和W²是-O-、-S-或-NG⁵-中的任一种,U₁和U₃是碳原子,其通过单键、双键或三键与U₂(如果存在的话)键合或与彼此(如果r是0的话)键合。U₂是-C-、-CG⁸-、-CG⁸G⁸-、-NG⁸-、N-、-O-或-S-,其中r是0至5的整数,并且不超过两个杂原子相邻。当任一个U₂是C时,必须在作为C的U₂的第二次出现时或者与U₁或U₃中的一个之间形成三键。类似地,当任一个U₂是CG⁸时,必须在作为-CG⁸-或N-的U₂的第二次出现时或者与U₁或U₃中的一个之间形成双键。

[1771] 在一些实施方案中,-U₁(G³G⁴)-(U₂)_r-U₃(G¹G²)-是-CG³G⁴-CG¹G²-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³=CG¹-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-C≡C-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³=CG⁸-CG¹G²-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³G⁴-O-CG¹G²-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³G⁴-NG⁸-CG¹G²-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³G⁴-N-CG²-。在一些实施方案中,-U₁-(U₂)_r-U₃-是-CG³G⁴-N=C G⁸-CG¹G²-。

[1772] 如本文中所定义,G¹、G²、G³、G⁴、G⁵和G⁸独立地是氢,或者选自烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代的基团;或者G¹、G²、G³、G⁴和G⁵中的两个是G⁶(一起形成任选地经取代的饱和、部分不饱和或不饱和的多至约20个环原子的碳环或含杂原子的环,其为单环或多环且为稠合或非稠合的)。在一些实施方案中,如此形成的环被氧代、硫代、烷基、烯基、炔基、杂芳基或芳基部分取代。在一些实施方案中,当由两个G⁶一起形成的环被取代时,其被足够大的部分取代以在反应期间赋予立体选择性。

[1773] 在一些实施方案中,由两个G⁶一起形成的环是任选地经取代的环戊基、吡咯基、环丙基、环己烯基、环戊烯基、四氢吡喃基或哌嗪基。在一些实施方案中,由两个G⁶一起形成的环是任选地经取代的环戊基、吡咯基、环丙基、环己烯基、环戊烯基、四氢吡喃基、吡咯烷基或哌嗪基。

[1774] 在一些实施方案中,G¹是任选地经取代苯基。在一些实施方案中,G¹是苯基。在一些

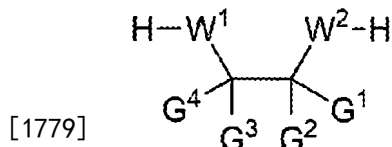
实施方案中, G^2 是甲基或氢。在一些实施方案中, G^1 是任选地经取代苯基,并且 G^2 是甲基。在一些实施方案中, G^1 是苯基,并且 G^2 是甲基。

[1775] 在一些实施方案中, r 是0。

[1776] 在一些实施方案中, W^1 是 $-NG^5-$ 。在一些实施方案中, G^3 和 G^4 中的一个与 G^5 一起形成任选地经取代吡咯烷基环。在一些实施方案中, G^3 和 G^4 中的一个与 G^5 一起形成吡咯烷基环。

[1777] 在一些实施方案中, W^2 是 $-O-$ 。

[1778] 在一些实施方案中,手性试剂是式3-AA的化合物:



式 3-AA

[1780] 其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1781] 在式3AA的一些实施方案中, W^1 和 W^2 独立地是 $-NG^5-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$; G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 独立地是氢,或者选自烷基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代的基团;或者 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 中的两个是 G^6 (一起形成任选地经取代的饱和、部分不饱和或不饱和的多至约20个环原子的碳环或含杂原子的环,其为单环或多环、稠合或非稠合的),并且 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 或 G^5 中不超过四个是 G^6 。类似于式3-I的化合物, G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 或 G^5 中的任一种任选地被氧代、硫代、烷基、烯基、炔基、杂芳基或芳基部分取代。在一些实施方案中,这样的取代诱导手性控制的寡核苷酸生产中的立体选择性。

[1782] 在一些实施方案中,提供的手性试剂具有的结构。在一些实施方案中,

提供的手性试剂具有的结构。在一些实施方案中,提供的手性试剂具有

的结构。在一些实施方案中,提供的手性试剂具有的结构。在一些实

施方案中,提供的手性试剂具有的结构。在一些实施方案中,提供的手性试剂

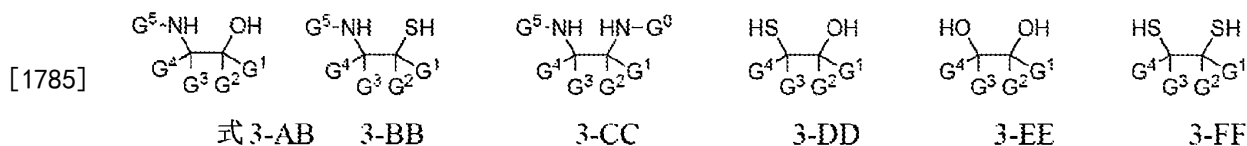
具有的结构。在一些实施方案中,提供的手性试剂具有的结构。在一

些实施方案中,提供的手性试剂具有的结构。

[1783] 在一些实施方案中, W^1 是 $-NG^5$, W^2 是O, G^1 和 G^3 各自独立地是氢或者选自 C_{1-10} 脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代基团, G^2 是 $-C(R)_2Si(R)_3$,并且 G^4 和 G^5 一起形成任选地经取代的饱和、部分不饱和或不饱和的多至约20个环原子的含杂原子的环,其为单环或多环、稠合或非稠合的。在一些实施方案中,每个R独立地是氢,或者选自 C_{1-6} 脂族、碳环、芳基、杂芳基和杂环基的任选地经取代基团。在一些实施方案中, G^2 是 $-C(R)_2Si(R)_3$,其中 $-C(R)_2-$ 是

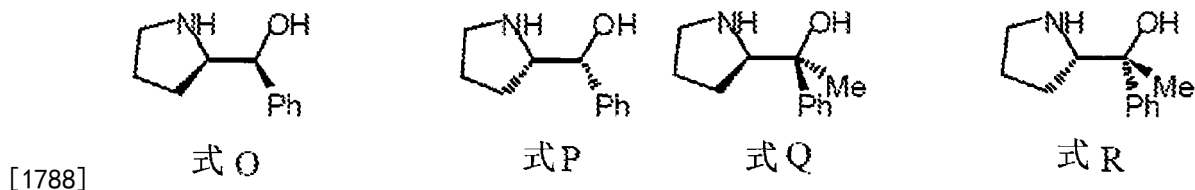
任选地经取代-CH₂-, 并且-Si(R)₃的每个R独立地是选自C₁₋₁₀脂族、杂环基、杂芳基和芳基的是任选地经取代的基团。在一些实施方案中,-Si(R)₃的至少一个R独立地是任选地经取代的C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,-Si(R)₃的至少一个R独立地是任选地经取代苯基。在一些实施方案中,-Si(R)₃的一个R独立地是任选地经取代苯基,并且另外两个R各自独立地是任选地经取代的C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,-Si(R)₃的一个R独立地是任选地经取代的C₁₋₁₀烷基,并且另外两个R各自独立地是任选地经取代苯基。在一些实施方案中,G²是任选地经取代-CH₂Si(Ph)(Me)₂。在一些实施方案中,G²是任选地经取代-CH₂Si(Me)(Ph)₂。在一些实施方案中,G²是-CH₂Si(Me)(Ph)₂。在一些实施方案中,G⁴和G⁵一起形成含一个氮原子(G⁵与其连接)的任选地经取代的饱和5-6元环。在一些实施方案中,G⁴和G⁵一起形成含一个氮原子的任选地经取代的饱和5元环。在一些实施方案中,G¹是氢。在一些实施方案中,G³是氢。在一些实施方案中,G¹和G³二者是氢。

[1784] 在一些实施方案中,手性试剂具有下式之一:



[1786] 在一些实施方案中,手性试剂是氨基醇。在一些实施方案中,手性试剂是氨基硫醇。在一些实施方案中,手性试剂是氨基酚。在一些实施方案中,手性试剂是(S)-和(R)-2-甲基氨基-1-苯基乙醇、(1R,2S)-麻黄碱或(1R,2S)-2-甲基氨基-1,2-二苯基乙醇。

[1787] 在本公开内容的一些实施方案中,手性试剂是下式之一的化合物:



DPSE

[1789] 如本文中所示出的,当用于制备手性核苷酸间键联时,为了获得立体选择性,通常使用立体化学纯的手性试剂。本公开内容尤其提供了立体化学纯的手性试剂,其包括具有所描述结构的那些。

[1790] 手性试剂(例如由式Q或其立体异构体式R表示的异构体)的选择允许特异性控制键联磷处的手性。因此,可在每个合成循环中选择Rp或Sp构型,从而允许控制手性控制的寡核苷酸的整体三维结构。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸具有全Rp立构中心。在本公开内容的一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸具有全Sp立体中心。在本公开内容的一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸中的键联磷各自独立地是Rp或Sp。在本公开内容的一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸中的键联磷各自独立地是Rp或Sp,并且至少一个是Rp并且至少一个是Sp。在一些实施方案中,进行Rp或Sp中心的选择以赋予手性控制的寡核苷酸的特异性三维超结构。在本文中进一步详细描述了此类选择的实例。

[1791] 在一些实施方案中,选择根据本公开内容使用的手性试剂在上述循环中特定步骤

中被移除的能力。例如,在一些实施方案中,期望在修饰键联磷的步骤期间移除手性试剂。在一些实施方案中,期望在修饰键联磷的步骤之前移除手性试剂。在一些实施方案中,期望在修饰键联磷的步骤之后移除手性试剂。在一些实施方案中,期望在第一偶联步骤发生之后但在第二偶联步骤发生之前移除手性试剂,使得在第二偶联(并且同样地对于其他后续偶联步骤)期间在增长的寡核苷酸上不存在手性试剂。在一些实施方案中,在键联磷的修饰之后但在随后的循环开始之前发生的“去封闭”反应期间移除手性试剂。本文中描述了用于移除的示例性方法和试剂。

[1792] 在一些实施方案中,如方案I所示,当进行修饰和/或去封闭步骤时实现手性助剂的移除。将手性助剂移除与其他转化(例如,修饰和去封闭)组合可以是有益的。本领域普通技术人员将理解,节省的步骤/转化可提高合成的总体效率,例如在产率和产物纯度方面,尤其是对于较长的寡核苷酸。方案I举例说明了在修饰和/或去封闭期间移除手性助剂的一个实例。

[1793] 在一些实施方案中,根据本公开内容的方法使用的手性试剂的特征在于其在一定条件下可移除。例如,在一些实施方案中,根据其在酸性条件下被移除的能力来选择手性试剂。在某些实施方案中,根据其在弱酸条件下被移除的能力来选择手性试剂。在某些实施方案中,根据其被通过E1消除反应移除的能力(例如,由于在酸性条件下在手性试剂上形成阳离子中间物导致手性试剂从寡核苷酸上切割,所以发生移除)来选择手性试剂。在一些实施方案中,手性试剂的特征在于其具有被认为能够适应或促进E1消除反应的结构。相关领域的技术人员将会理解哪些结构可被考虑为倾向于发生这样的消除反应。

[1794] 在一些实施方案中,根据其被亲和试剂移除的能力来选择手性试剂。在一些实施方案中,根据其被胺亲核试剂移除的能力来选择手性试剂。在一些实施方案中,根据其被胺以外的亲核试剂移除的能力来选择手性试剂。

[1795] 在一些实施方案中,根据其被碱移除的能力来选择手性试剂。在一些实施方案中,根据其被胺移除的能力来选择手性试剂。在一些实施方案中,根据其被胺以外的碱移除的能力来选择手性试剂。

[1796] 另一些手性助剂及其用途可见于例如:Wada I (JP4348077、W02005/014609、W02005/092909)、Wada II (W02010/064146)、Wada III (W02012/039448)、Chiral Control (W02010/064146),等。

[1797] 活化

[1798] 用第一活化试剂处理非手性H-磷酸酯部分以形成第一中间体。在一个实施方案中,在缩合步骤期间将第一活化试剂添加至反应混合物。第一活化试剂的使用取决于反应条件,例如用于反应的溶剂。第一活化试剂的实例是光气、氯甲酸三氯甲酯、双(三氯甲基)碳酸酯(BTC)、草酰氯、 Ph_3PCl_2 、 $(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$ 、N,N'-双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BopCl)、1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)或3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP)。

[1799] 非手性H-磷酸酯部分的实例是以上方案中所示的化合物。DBU表示1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。 H^+DBU 可以是例如铵离子、烷基铵离子、杂芳族亚铵离子或杂环亚铵

离子,其中任一个是伯、仲、叔或季或单价金属离子。

[1800] 与手性试剂反应

[1801] 在第一活化步骤之后,活化的非手性H-磷酸酯部分与式(Z-I)或(Z-I')所示手性试剂反应以形成式(Z-Va)、(Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb')的手性中间体。

[1802] 立体特异性缩合步骤

[1803] 用第二活化试剂和核苷处理式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))的手性中间体以形成缩合中间体。核苷可在固体支持物上。第二活化试剂的实例是4,5-二氰基咪唑(DCI)、4,5-二氯咪唑、1-苯基咪唑鎓三氟甲磺酸盐(PhIMT)、苯并咪唑鎓三氟甲磺酸盐(BIT)、苯并三唑、3-硝基-1,2,4-三唑(NT)、四唑、5-乙基硫基四唑(ETT)、5-苄基硫代四唑(BTT)、5-(4-硝基苯基)四唑、N-氰基甲基吡咯烷鎓三氟甲磺酸盐(CMPT)、N-氰基甲基哌啶鎓三氟甲磺酸盐、N-氰基甲基二甲基铵三氟甲磺酸盐。式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))的手性中间体可作为单体分离。通常来说,Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')或(Z-Vb'))的手性中间体未分离,并且在同一锅中经受与核苷或经修饰核苷的反应以提供作为缩合中间体的手性亚磷酸酯化合物。在另一些实施方案中,当方法是通过固相合成进行时,过滤包含化合物的固体支持物以去除副产物、杂质和/或试剂。

[1804] 加帽步骤

[1805] 如果最终核酸大于二聚体,那么未反应的-OH部分用封闭基团加帽,并且化合物中的手性助剂也可用封闭基团加帽以形成加帽的缩合中间体。如果最终核酸是二聚体,那么加帽步骤不必要。

[1806] 修饰步骤

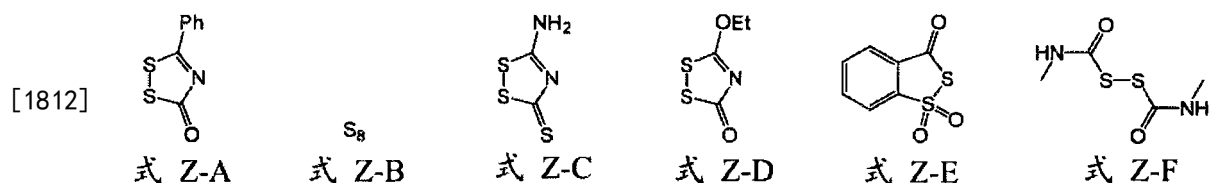
[1807] 化合物通过与亲电子试剂反应来修饰。可对加帽的缩合中间体进行修饰步骤。在一些实施方案中,修饰步骤使用硫亲电子试剂、硒亲电子试剂或硼酸化剂来进行。修饰步骤的实例是氧化和硫化步骤。

[1808] 在方法的一些实施方案中,硫亲电子试剂是具下式之一的化合物:

[1809] S_8 (式Z-B)、 $Z^{z1}-S-S-Z^{z2}$ 或 $Z^{z1}-S-V^z-Z^{z2}$;

[1810] 其中 Z^{z1} 和 Z^{z2} 独立地是烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基,或 Z^{z1} 和 Z^{z2} 一起形成可经取代或未经取代的3至8元脂环族环或杂环; V^z 是 SO_2 、O或 NR^f ;并且 R^f 是氢、烷基、烯基、炔基或芳基。

[1811] 在方法的一些实施方案中,硫亲电子试剂是下式Z-A、Z-B、Z-C、Z-D、Z-E或Z-F的化合物:



[1813] 在一些实施方案中,硫化试剂是3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮。

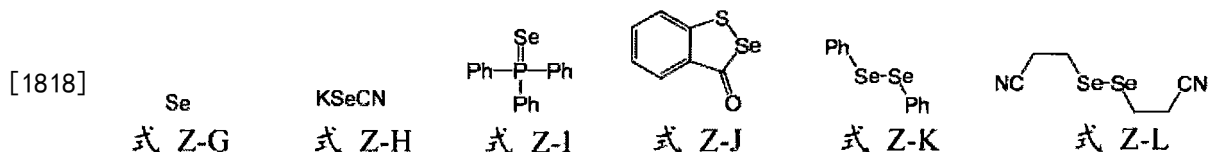
[1814] 在一些实施方案中,硒亲电子试剂是具下式之一的化合物:

[1815] Se (式Z-G)、 $Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}$ 或 $Z^{z3}-Se-V^z-Z^{z4}$;

[1816] 其中 Z^{z3} 和 Z^{z4} 独立地是烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环烷基、芳

基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基,或 Z^{z3} 和 Z^{z4} 一起形成可经取代或未经取代的3至8元脂环族环或杂环; V^z 是 SO_2 、S、O或 NR^f ;并且 R^f 是氢、烷基、烯基、炔基或芳基。

[1817] 在一些实施方案中,硒亲电子试剂是式Z-G、Z-H、Z-I、Z-J、Z-K或Z-L的化合物。



[1819] 在一些实施方案中,硼酸化剂是硼烷-N,N-二异丙基乙胺(BH_3 DIPEA)、硼烷-吡啶(BH_3 Py)、硼烷-2-氯吡啶(BH_3 CPy)、硼烷-苯胺(BH_3 An)、硼烷-四氢呋喃(BH_3 THF)或硼烷-二甲基硫化物(BH_3Me_2S)。

[1820] 在一些实施方案中,在修饰步骤之后,手性辅助基团从增长的寡核苷酸链脱落。在一些实施方案中,在修饰步骤之后,手性辅助基团保持连接至核苷酸间磷原子。

[1821] 在方法的一些实施方案中,修饰步骤是氧化步骤。在方法的一些实施方案中,修饰步骤是使用如本申请中在以上所述的类似条件的氧化步骤。在一些实施方案中,氧化步骤如例如JP 2010-265304 A和W02010/064146中所公开。

[1822] 链延长循环和脱保护步骤

[1823] 将加帽的缩合中间体去封闭以在增长的核酸链的5'末端移除封闭基团来提供化合物。任选地使化合物再进入链延长循环以形成缩合中间体、加帽缩合中间体、经修饰加帽缩合中间体和5'-脱保护的经修饰加帽中间体。在至少一轮链延长循环之后,通过移除手性助剂配体和其他保护基(例如,核苷碱基、经修饰核苷碱基、糖和经修饰糖保护基)来进一步将5'-脱保护的经修饰加帽中间体去封闭,以提供核酸。在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是来自如本文中所述的先前链延长循环的中间体。在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是由其他已知核酸合成方法获得的中间体。在其中使用固体支持物的一些实施方案中,随后从固体支持物切割磷原子修饰的核酸。在某些实施方案中,出于纯化目的使核酸连接在固体支持物上并随后在纯化之后从固体支持物切割。

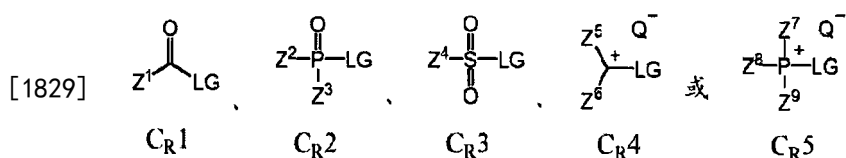
[1824] 在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是由其他已知核酸合成方法获得的中间体。在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是由如本申请中所述的其他已知核酸合成方法获得的中间体。在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是由包括一个或更多个在方案I中举例说明的循环的其他已知核酸合成方法获得的中间体。在另一些实施方案中,包含5'-OH部分的核苷是由包含一个或更多个在方案I-b、I-c或I-d中举例说明的循环的其他已知核酸合成方法获得的中间体。

[1825] 在一些实施方案中,本公开内容提供了使用稳定的并且可商购获得的材料作为原料的寡核苷酸合成方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于使用非手性原料产生立体控制的磷原子修饰的寡核苷酸衍生物的寡核苷酸合成方法。

[1826] 在一些实施方案中,本公开内容方法在脱保护步骤下不导致降解。此外,该方法不需要特殊加帽试剂来产生磷原子修饰的寡核苷酸衍生物。

[1827] 缩合试剂

[1828] 可用于根据本公开内容方法的缩合试剂(C_R)具有以下任一通式:



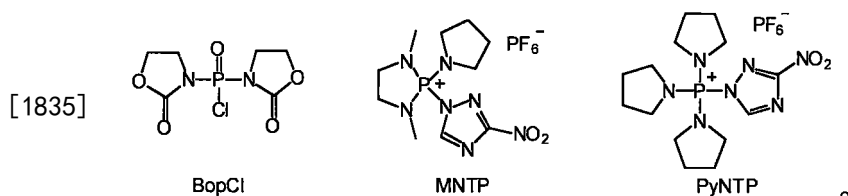
[1830] 其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 独立地是选自烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基或杂芳基氧基的任选地经取代的基团,或其中 Z^2 和 Z^3 、 Z^5 和 Z^6 、 Z^7 和 Z^8 、 Z^8 和 Z^9 、 Z^9 和 Z^7 、或 Z^7 和 Z^8 和 Z^9 中的任一项一起形成3至20元脂环环或杂环; Q^- 是反荷阴离子;并且LG是离去基团。

[1831] 在一些实施方案中,缩合试剂 C_{R} 的反荷离子是 Cl^- 、 Br^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 TfO^- 、 Tf_2N^- 、 AsF_6^- 、 ClO_4^- 或 SbF_6^- ,其中Tf是 CF_3SO_2 。在一些实施方案中,缩合试剂 C_{R} 的离去基团是F、Cl、Br、I、3-硝基-1,2,4-三唑、咪唑、烷基三唑、四唑、五氟苯或1-羟基苯并三唑。

[1832] 根据本公开内容方法使用的缩合试剂的实例包括但不限于五氟苯甲酰氯、羰基二咪唑(CDI)、1-均三甲苯磺酰基-3-硝基三唑(MSNT)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI-HCl)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、N,N'-双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯(BopCl)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、DIPCDI; N,N'-双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰溴(BopBr)、1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)、3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP)、溴代三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(PyBrOP); O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU); 以及四甲基氟甲脒六氟磷酸盐(TFFH)。在某些实施方案中,缩合试剂 C_{R} 的反荷离子是 Cl^- 、 Br^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 TfO^- 、 Tf_2N^- 、 AsF_6^- 、 ClO_4^- 或 SbF_6^- ,其中Tf是 CF_3SO_2 。

[1833] 在一些实施方案中,缩合试剂是1-(2,4,6-三异丙基苯磺酰基)-5-(吡啶-2-基)四唑化物、新戊酰氯、溴三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐、N,N'-双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯(BopCl)或2-氯-5,5-二甲基-2-氧代-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷。在某一实施方案中,缩合试剂是N,N'-双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯(BopCl)。在一些实施方案中,缩合试剂选自WO/2006/066260中所描述的那些。

[1834] 在一些实施方案中,缩合试剂是1,3-二甲基-2-(3-硝基-1,2,4-三唑-1-基)-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎓六氟磷酸盐(MNTP)或3-硝基-1,2,4-三唑-1-基-三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐(PyNTP):



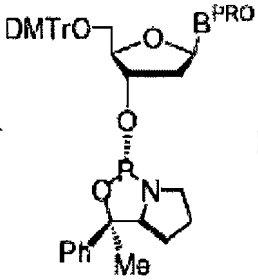
[1836] 核苷偶联配偶体的碱基和糖的选择

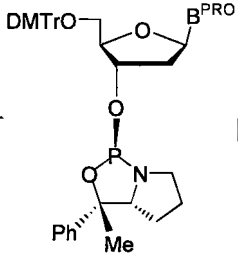
[1837] 如本文中所述,用于根据本公开内容方法使用的核苷偶联配偶体可彼此相同,或可彼此不同。在一些实施方案中,用于合成提供的寡核苷酸的核苷偶联配偶体彼此具有相

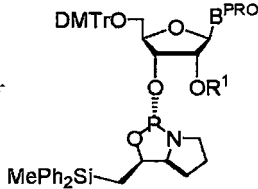
同的结构和/或立体化学构型。在一些实施方案中,用于合成提供的寡核苷酸的各核苷偶联配偶体与寡核苷酸的某些其他核苷偶联配偶体不具有相同的结构和/或立体化学构型。本文中描述了用于根据本公开内容方法使用的示例性核苷碱基和糖。相关化学和合成领域技术人员将认识到本文中所述的核苷碱基和糖的任何组合均考虑用于根据本公开内容方法。

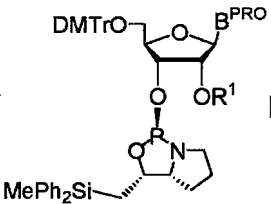
[1838] 偶联步骤:

[1839] 用于根据本公开内容使用的示例性偶联操作以及手性试剂和缩合试剂尤其概述于Wada I (JP4348077、W02005/014609、W02005/092909)、Wada II (W02010/064146)、Wada III (W02012/039448) 和Chiral Control (W02010/064146) 中。用于根据本公开内容使用的手性核苷偶联配偶体在本文中也称为“Wada亚酰胺化物”。在一些实施方案中,偶联配偶体

具有  的结构,其中B^{PRO}是受保护的核苷碱基。在一些实施方案中,偶联配

偶体具有  的结构,其中B^{PRO}是受保护的核苷碱基。在一些实施方案中,偶联

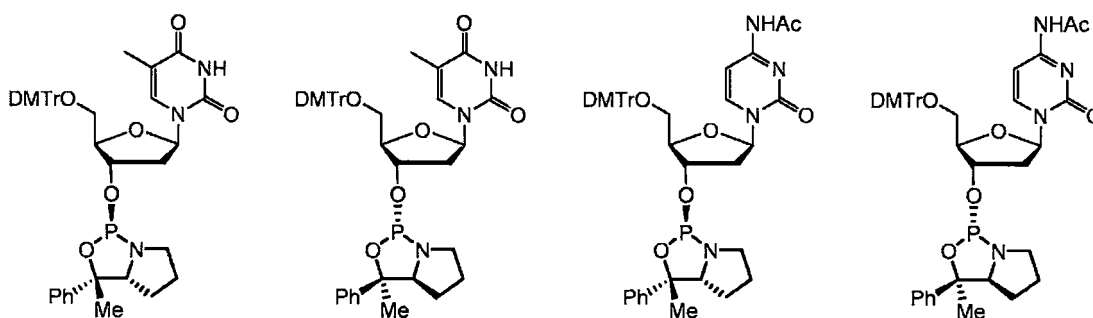
配偶体具有  的结构,其中B^{PRO}是受保护的核苷碱基,并且R¹如本文中所定

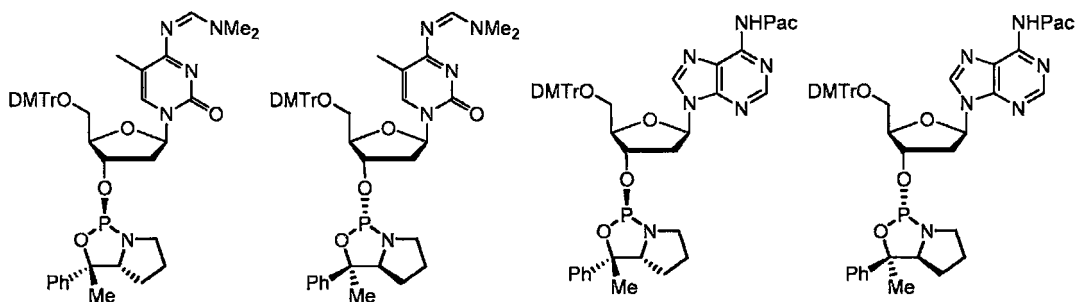
义和描述。在一些实施方案中,偶联配偶体具有  的结构,其中B^{PRO}是受保

护的核苷碱基,并且R¹如本文中所定义和描述。在一些实施方案中,R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R¹是Me。

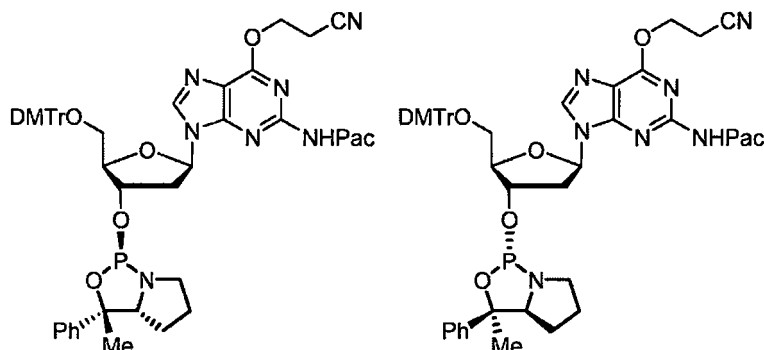
[1840] 以下描述作为偶联配偶体的示例性手性亚磷酰胺:

[1841]





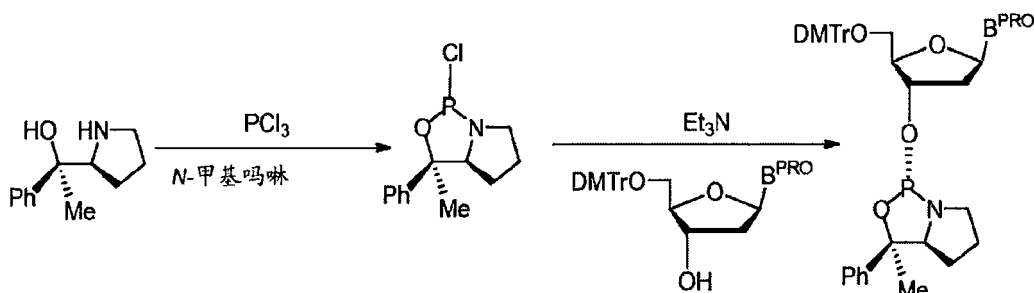
[1842]



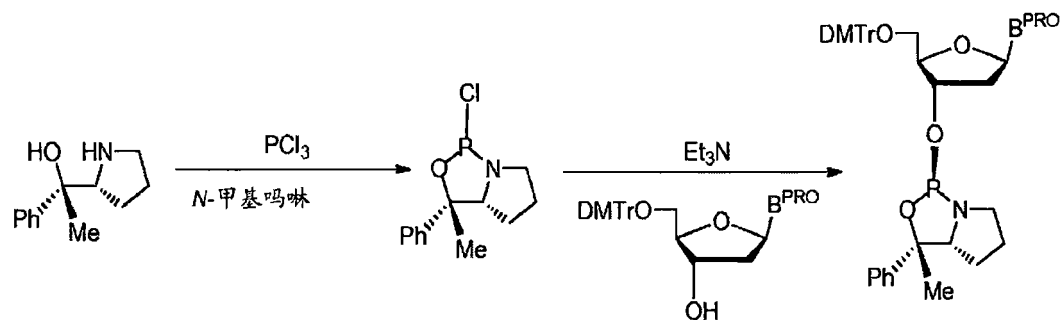
[1843] 另一些实例描述于Chiral Control (W02010/064146) 中。

[1844] 以下方案II中描述一种用于合成偶联配偶体的方法。

[1845] 方案II. 偶联配偶体的示例性合成。



[1846]



[1847] 在一些实施方案中,偶联步骤包括使寡核苷酸的核苷酸单元的游离羟基与核苷偶联配偶体在合适的条件下反应以实现偶联。在一些实施方案中,偶联步骤之前是去封闭步骤。例如,在一些实施方案中,增长的寡核苷酸的5' 羟基被封闭(即,受保护),并且必须去封闭以随后与核苷偶联配偶体反应。

[1848] 一旦增长的寡核苷酸的适当羟基已被去封闭,将支持物洗涤并干燥以为递送包含手性试剂的溶液和包含活化剂的溶液做准备。在一些实施方案中,手性试剂和活化剂同时递送。在一些实施方案中,共递送包括递送一定量的在溶液中的手性试剂(例如,亚磷酰胺溶液)和一定量的在例如腈溶剂(例如,乙腈)的极性非质子溶剂中之溶液中的活化剂(例

如,CMPT溶液)。

[1849] 在一些实施方案中,偶联步骤提供粗制产物组合物,其中手性亚磷酸酯产物以非对映体过量>95%存在。在一些实施方案中,手性亚磷酸酯产物以非对映体过量>96%存在。在一些实施方案中,手性亚磷酸酯产物以非对映体过量>97%存在。在一些实施方案中,手性亚磷酸酯产物以非对映体过量>98%存在。在一些实施方案中,手性亚磷酸酯产物以非对映体过量>99%存在。

[1850] 加帽步骤:

[1851] 提供的用于制备手性控制的寡核苷酸的方法包括加帽步骤。在一些实施方案中,加帽步骤是单一步骤。在一些实施方案中,加帽步骤是两个步骤。在一些实施方案中,加帽步骤多于两个步骤。

[1852] 在一些实施方案中,加帽步骤包括对手性助剂的游离胺加帽以及对任何残余未反应的5' 羟基加帽的步骤。在一些实施方案中,手性助剂的游离胺和未反应的5' 羟基用相同加帽基团来加帽。在一些实施方案中,手性助剂的游离胺和未反应的5' 羟基用不同加帽基团来加帽。在某些实施方案中,用不同加帽基团加帽允许在合成寡核苷酸期间移除一个加帽基团的选择性超过移除另一加帽基团。在一些实施方案中,这两个基团的加帽同时发生。在一些实施方案中,这两个基团的加帽迭代发生。

[1853] 在某些实施方案中,加帽迭代发生,并且包括对游离胺加帽的第一步骤,继之是对游离5' 羟基加帽的第二步骤,其中游离胺和5' 羟基二者均用相同加帽基团加帽。例如,在一些实施方案中,手性助剂的游离胺使用酸酐(例如,苯氧基乙酸酐,即Pac₂O)加帽,随后用相同酸酐对5' 羟基加帽。在某些实施方案中,用相同酸酐对5' 羟基加帽发生在不同条件下(例如,在一种或更多种其他试剂存在下)。在一些实施方案中,对5' 羟基加帽在胺碱存在下在醚溶剂中(例如,THF中的NMI(N-甲基咪唑))发生。短语“加帽基团”在本文中可与短语“保护基”和“封闭基团”互换使用。

[1854] 在一些实施方案中,胺加帽基团的特征在于其有效地对胺加帽,使得其防止中间亚磷酸酯物质重排和/或分解。在一些实施方案中,选择能够保护手性助剂的胺以防止核苷酸间键联磷的分子内切割的加帽基团。

[1855] 在一些实施方案中,5' 羟基加帽基团的特征在于其有效地对羟基加帽,使得其防止出现由于未能在第一循环中反应,但接着在一个或更多个随后循环中反应的寡核苷酸链的反应而产生“短聚体”,例如“n-m”(m和n是整数,并且m<n;n是所靶向寡核苷酸中碱基的数目)杂质。存在所述短聚体(尤其是“n-1”)对粗制寡核苷酸的纯度具有有害影响,并且使得寡核苷酸的最终纯化变得繁重,并且通常是低产率的。

[1856] 在一些实施方案中,特定帽是基于其促进在特定条件下的特定类型反应的趋势来选择。例如,在一些实施方案中,选择能够促进E1消除反应的加帽基团,所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。在一些实施方案中,选择能够促进E2消除反应的加帽基团,所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。在一些实施方案中,选择能够促进β-消除反应的加帽基团,所述反应从增长的寡核苷酸上切割帽和/或助剂。

[1857] 修饰步骤:

[1858] 本文中使用的短语“修饰步骤”和“P-修饰步骤”可互换使用,并且一般是指用于安置经修饰核苷酸间键联的任何一个或更多个步骤。在一些实施方案中,经修饰核苷酸间键

联具有式I结构。本公开内容的P-修饰步骤发生在装配提供的寡核苷酸期间而非在提供的寡核苷酸装配完成之后。因此,提供的寡核苷酸的各核苷酸单元可在安置核苷酸单元所处的循环期间在键联磷处被个体地修饰。

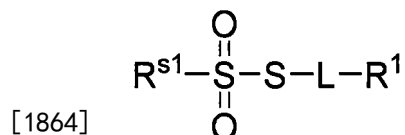
[1859] 在一些实施方案中,合适的P-修饰试剂是硫亲电子试剂、硒亲电子试剂、氧亲电子试剂、硼酸化试剂或叠氮化物试剂。

[1860] 例如,在一些实施方案中,硒试剂是元素硒、硒盐或取代的二硒化物。在一些实施方案中,氧亲电子试剂是元素氧、过氧化物或经取代过氧化物。在一些实施方案中,硼酸化试剂是硼烷-胺(例如,N,N-二异丙基乙胺($\text{BH}_3 \cdot \text{DIPEA}$))、硼烷-吡啶($\text{BH}_3 \cdot \text{Py}$)、硼烷-2-氯吡啶($\text{BH}_3 \cdot \text{CPy}$)、硼烷-苯胺($\text{BH}_3 \cdot \text{An}$))、硼烷-醚试剂(例如,硼烷-四氢呋喃($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$))、硼烷-二烷基硫化物试剂(例如, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$)、苯胺-氰基硼烷或三苯基膦-烷氧羰基硼烷。在一些实施方案中,叠氮化物试剂是/包含能够经受随后还原以提供胺基团的叠氮化物基团。

[1861] 在一些实施方案中,P-修饰试剂是如本文中所述的硫化试剂。在一些实施方案中,修饰步骤包括使磷硫化以提供硫代磷酸酯键联或硫代磷酸三酯键联。在一些实施方案中,修饰步骤提供具有式I核苷酸间键联的寡核苷酸。

[1862] 在一些实施方案中,本公开内容提供了硫化试剂及其制备和使用方法。

[1863] 在一些实施方案中,所述硫化试剂是硫代磺酸酯试剂。在一些实施方案中,硫代磺酸酯试剂具有式S-I结构:



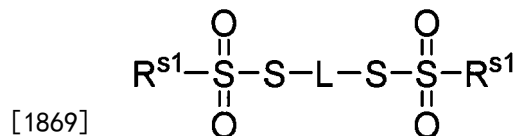
S-I

[1865] 其中:

[1866] $\text{R}^{\text{S}1}$ 是R;并且

[1867] R、L和 R^1 各自独立地如以上以及本文中所定义和描述。

[1868] 在一些实施方案中,硫化试剂是双(硫代磺酸酯)试剂。在一些实施方案中,双(硫代磺酸酯)试剂具有式S-II结构:

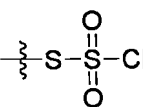


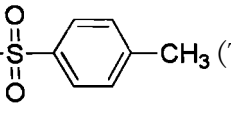
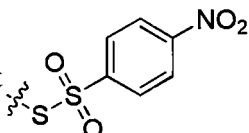
S-II

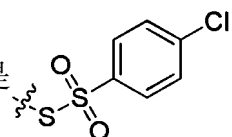
[1870] 其中 $\text{R}^{\text{S}1}$ 和L各自独立地如以上以及本文中所定义和描述。

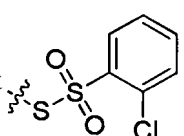
[1871] 如以上所一般定义, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是R,其中R如以上以及本文中所定义和描述。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是任选地经取代的脂族、芳基、杂环基或杂芳基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是任选地经取代的烷基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是任选地经取代的烷基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是甲基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是氰基甲基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是硝基甲基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是任选地经取代的芳基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是苯基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是对硝基苯基。在一些实施方案中, $\text{R}^{\text{S}1}$ 是对甲

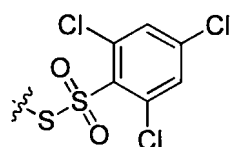
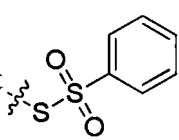
基苯基。在一些实施方案中, R^{s1} 是对氯苯基。在一些实施方案中, R^{s1} 是邻氯苯基。在一些实施方案中, R^{s1} 是 2,4,6-三氯苯基。在一些实施方案中, R^{s1} 是五氟苯基。在一些实施方案中, R^{s1} 是任选地经取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{s1} 是任选地经取代的杂芳基。

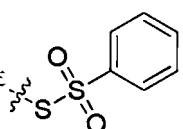
[1872] 在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (MTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S$

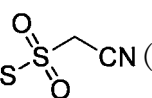
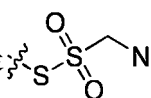
$(O)_2S-$ 是  (TTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是 

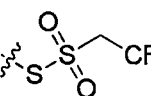
(NO_2 PheTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (p-ClPheTS)。在一些实施方案中,

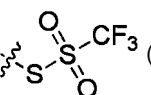
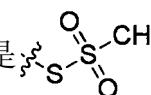
案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (o-ClPheTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是

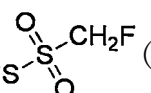
 (2,4,6-TriClPheTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是 

(PheTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (PFPhETS)。在一些实施方案中,

$R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-CNMTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-

NO_2 MTS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-CF₃MTS)。在一些实施方案中,

$R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-CF₃TS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-

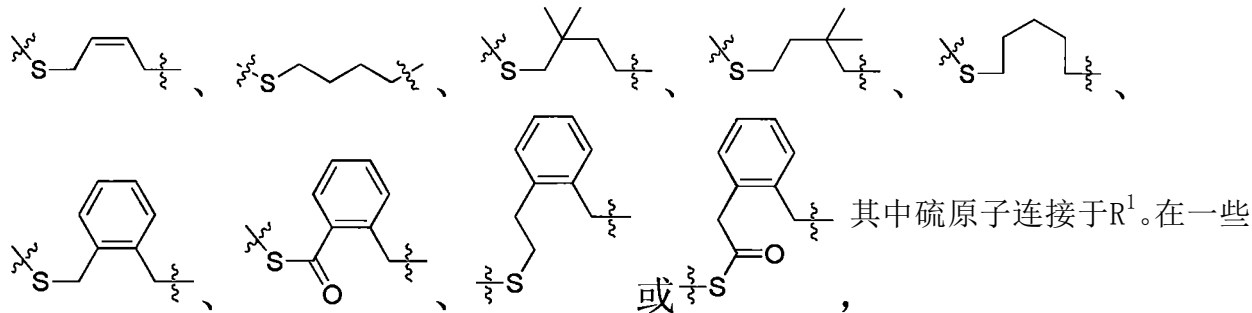
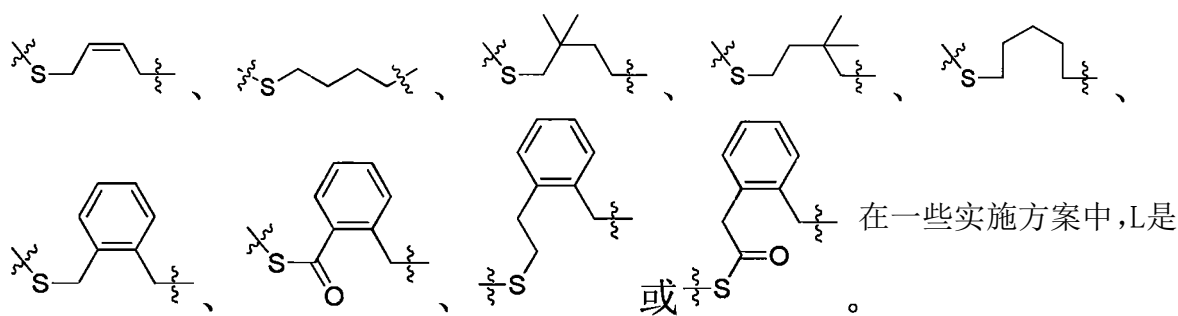
CHF₂TS)。在一些实施方案中, $R^{s1}-S(O)_2S-$ 是  (a-CH₂F₂TS)。

[1873] 在一些实施方案中, 硫化试剂具有 S-I 或 S-II 的结构, 其中 L 是 -S-R^{L3}- 或 -S-C(O)-R^{L3}-。在一些实施方案中, L 是 -S-R^{L3}- 或 -S-C(O)-R^{L3}-, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烷基。在一些实施方案中, L 是 -S-R^{L3}- 或 -S-C(O)-R^{L3}-, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烯基。在一些实施方案中, L 是 -S-R^{L3}- 或 -S-C(O)-R^{L3}-, 其中 R^{L3} 是任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烷基, 其中一个或更多个亚甲基单元任选地并独立地被以下替换: 任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烯基、亚芳基或亚杂芳基。在一些实施方案中, R^{L3} 是任选地经取代的 -S-(C₁-C₆ 亚烯基)-、-S-(C₁-C₆ 亚烷基)-、-S-(C₁-C₆ 亚烷基)-亚芳基-(C₁-C₆ 亚烷基)-、-S-CO-亚芳基-(C₁-C₆ 亚烷基)-或-S-CO-(C₁-C₆ 亚烷基)-亚芳基-(C₁-C₆ 亚烷基)-。在一些实施方案中, 硫化试剂具有 S-I 或 S-II 的结构, 其中 L 是 -S-R^{L3}- 或 -S-C(O)-R^{L3}-, 并且硫原子连接于 R¹。

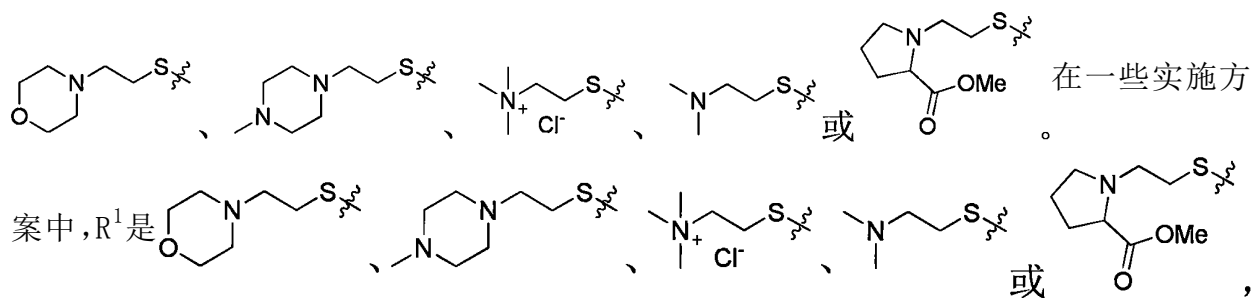
[1874] 在一些实施方案中, 硫化试剂具有 S-I 或 S-II 的结构, 其中 L 是亚烷基、亚烯基、亚

芳基或亚杂芳基。

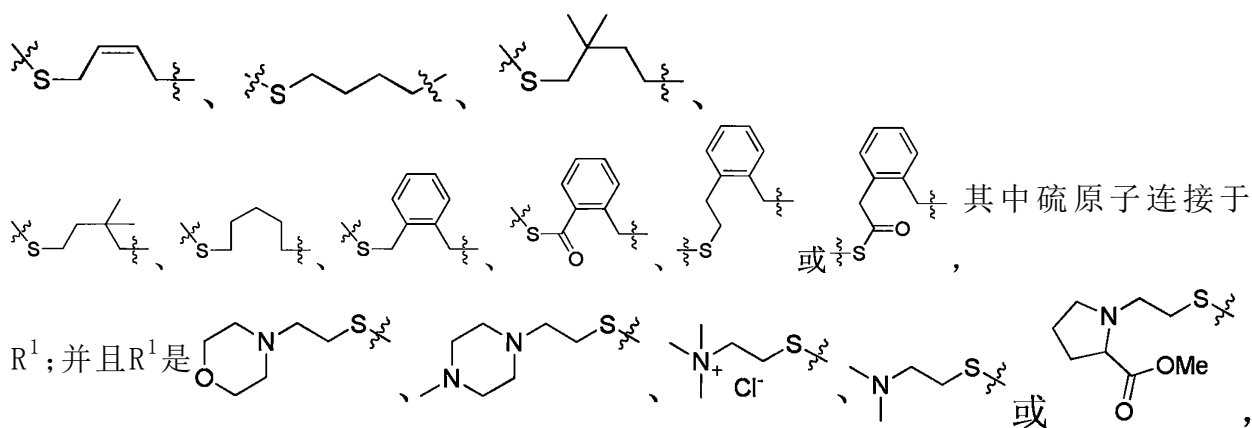
[1875] 在一些实施方案中,硫化试剂具有S-I或S-II的结构,其中L是



实施方案中,硫化试剂具有S-I或S-II的结构,其中R¹是



其中硫原子连接于L。在一些实施方案中,硫化试剂具有S-I或S-II的结构,其中L是



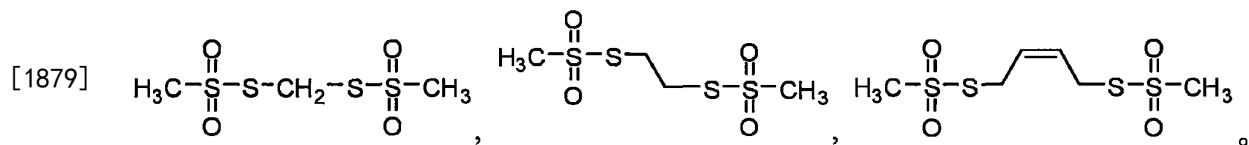
其中硫原子连接于L。

[1876] 在一些实施方案中,硫化试剂具有S-I或S-II的结构,其中R¹是-S-R^{L2},其中R^{L2}如以上以及本文中所定义和描述。在一些实施方案中,R^{L2}是选自以下的任选地经取代的基团:-S-(C₁-C₆亚烷基)-杂环基、-S-(C₁-C₆亚烯基)-杂环基、-S-(C₁-C₆亚烷基)-N(R')₂、-S-(C₁-C₆亚烷基)-N(R')₃,其中各R'如上所定义和如本文中所述。

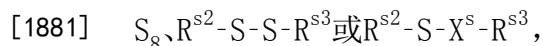
[1877] 在一些实施方案中,-L-R¹是-R^{L3}-S-S-R^{L2},其中各变量独立地如上所定义和如本文

中所述。在一些实施方案中， $-L-R^1$ 是 $-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}$ ，其中各变量独立地如上所定义和如本文中所述。

[1878] 以下描述示例性的式S-II双(硫代磺酸酯)试剂：



[1880] 在一些实施方案中，硫化试剂是具有下式中的一种的化合物：



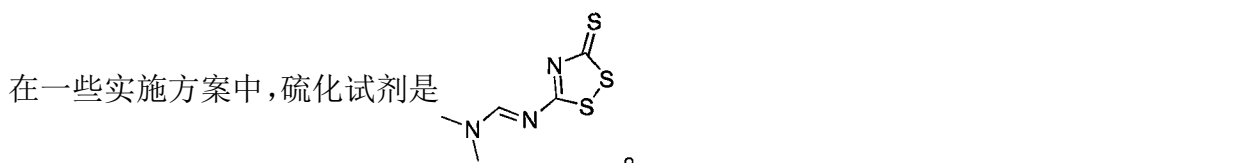
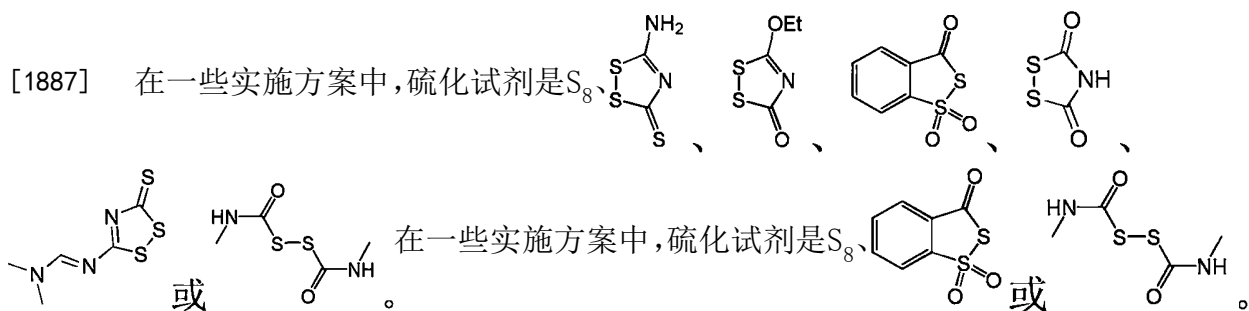
[1882] 其中：

[1883] R^{s2} 和 R^{s3} 各自独立地是选自以下的任选地经取代的基团：脂族、氨基烷基、碳环基、杂环基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基；或

[1884] R^{s2} 和 R^{s3} 与其所结合的原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环；

[1885] X^s 是 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R')$ ；并且

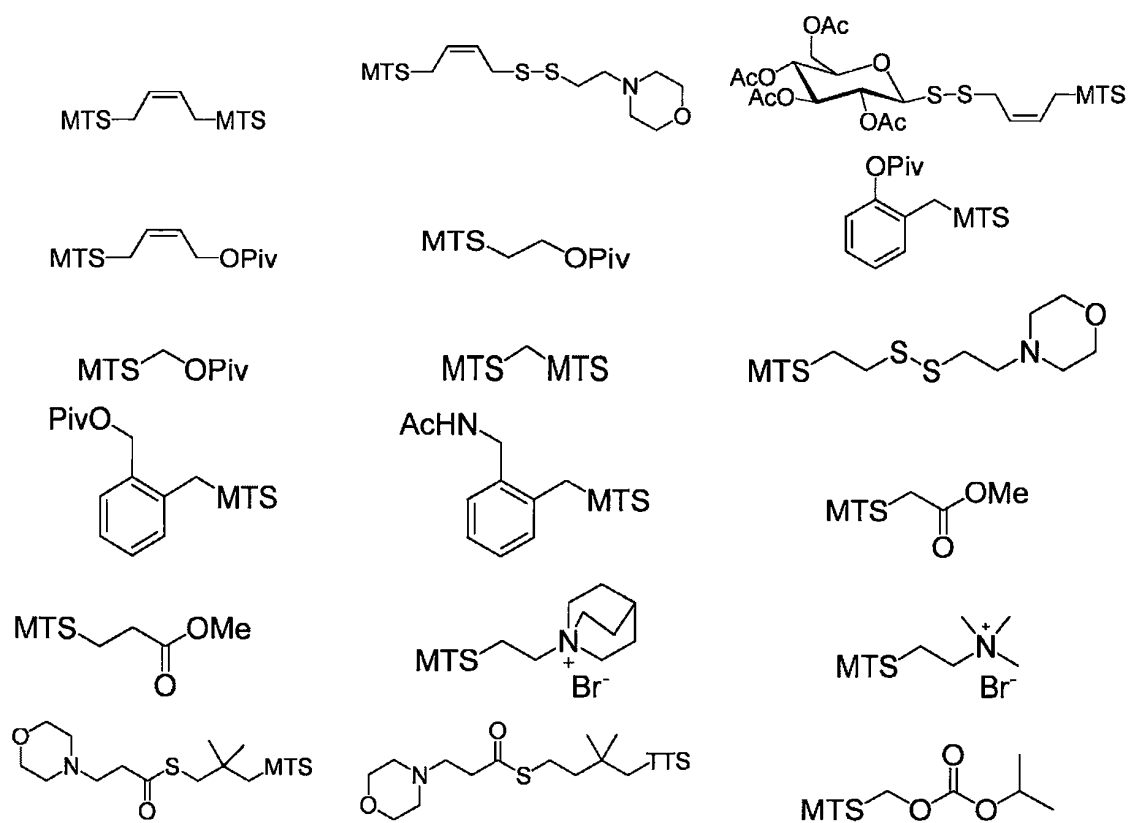
[1886] R' 如以上以及本文中所定义和描述。

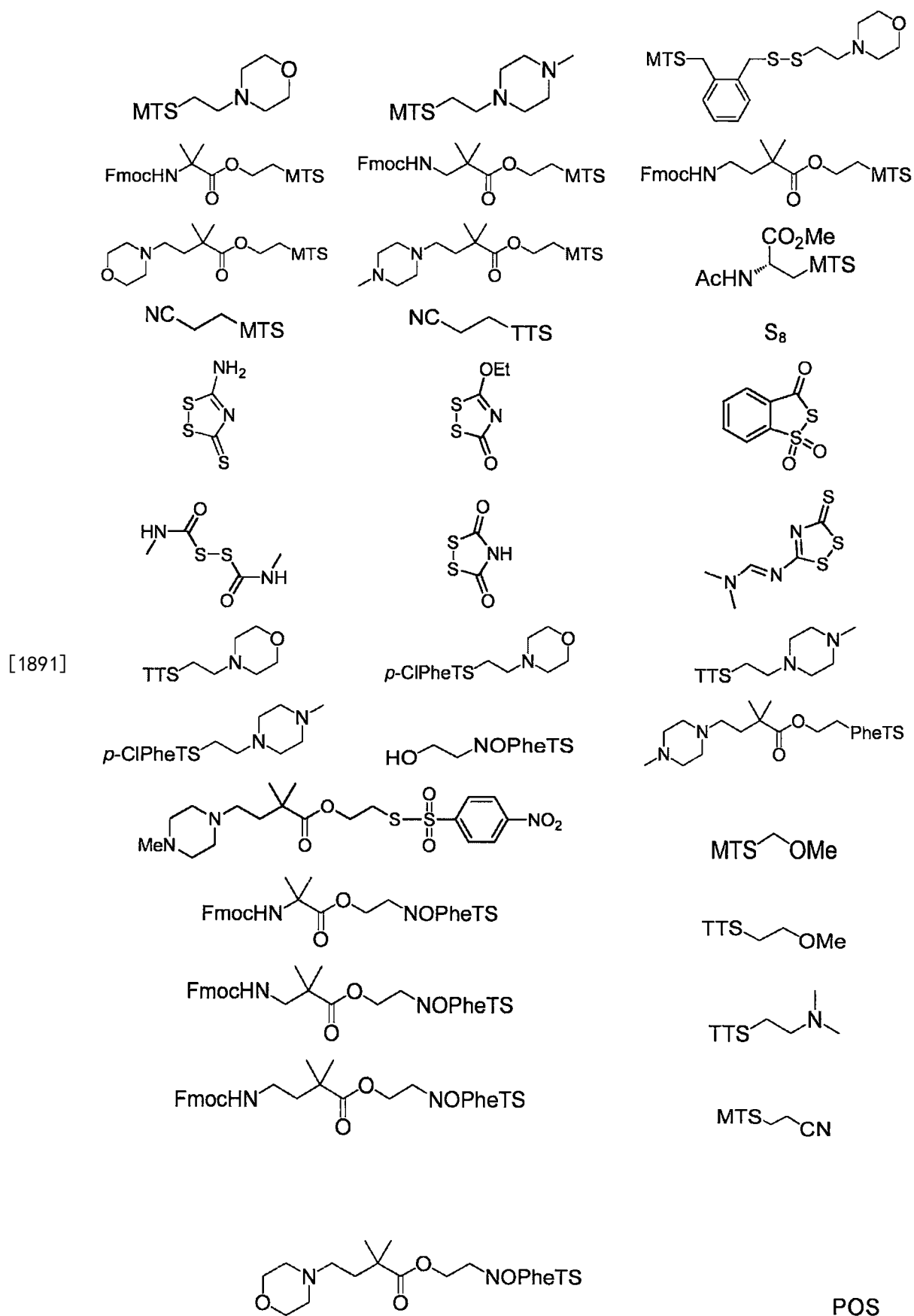


[1888] 下表5中描述示例性硫化试剂。

[1889] 表5. 示例性硫化试剂。

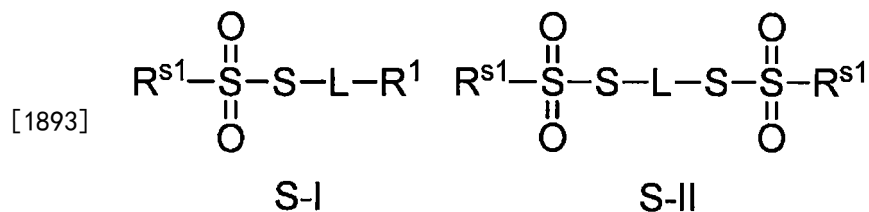
[1890]





[1892] 在一些实施方案中,提供的硫化试剂用于修饰H-膦酸酯。例如,在一些实施方案中,H-膦酸酯寡核苷酸使用例如Wada I或Wada II的方法合成,并且使用式S-I或S-II硫化

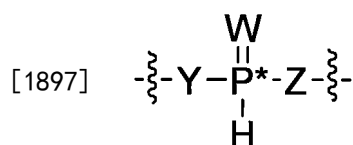
试剂修饰:



[1894] 其中 $\text{R}^{\text{S}1}$ 、L和 R^1 各自如以上以及本文中所述和定义。

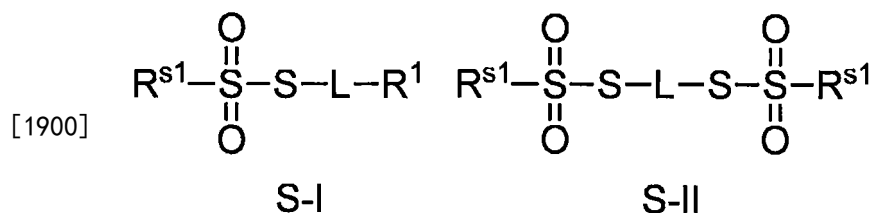
[1895] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于合成硫代磷酸三酯的方法,其包括以下步骤:

[1896] i) 使具有以下结构的H-膦酸酯:



[1898] 其中W、Y和Z各自如以上以及本文中所述和定义,与甲硅烷基化试剂反应以提供甲硅烷基氧基膦酸酯;以及

[1899] ii) 使所述甲硅烷基氧基膦酸酯与具有结构S-I或S-II的硫化试剂:



[1901] 反应以提供硫代磷酸三酯。

[1902] 在一些实施方案中,替代硫化试剂使用硒亲电子试剂以引入对核苷酸间键联的修饰。在一些实施方案中,硒亲电子试剂是具有下式中的一种的化合物:

[1903] Se 、 $\text{R}^{\text{S}2}-\text{Se}-\text{Se}-\text{R}^{\text{S}3}$ 或 $\text{R}^{\text{S}2}-\text{Se}-\text{X}^{\text{S}}-\text{R}^{\text{S}3}$,

[1904] 其中:

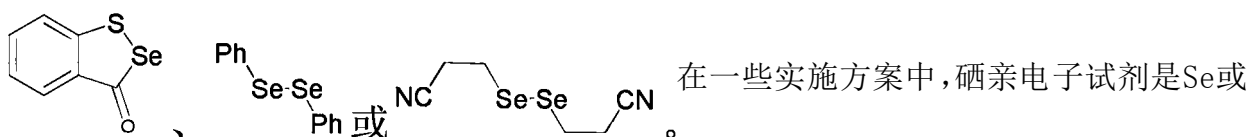
[1905] $\text{R}^{\text{S}2}$ 和 $\text{R}^{\text{S}3}$ 各自独立地是选自以下的任选地经取代的基团:脂族、氨基烷基、碳环基、杂环基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、酰基、酰胺、酰亚胺或硫羰基;或

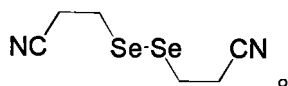
[1906] $\text{R}^{\text{S}2}$ 和 $\text{R}^{\text{S}3}$ 与其所结合的原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环;

[1907] X^{S} 是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}')-$;并且

[1908] R' 如以上以及本文中所定义和描述。

[1909] 在另一些实施方案中,硒亲电子试剂是化合物 Se 、 KSeCN 、 $\text{Ph}-\text{P}(\text{Se})(\text{Ph})_2$ 、





[1910] 在一些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于:与单一硫原子(例如, $-S^-$ 或 $=S$)相反,在硫化期间转移至磷的部分是经取代的硫(例如, $-SR$)。

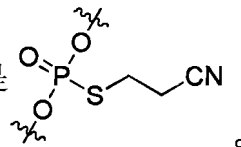
[1911] 在一些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于试剂的活性可通过用某一吸电子或供电子基团修饰该试剂来调谐。

[1912] 在一些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于其是结晶的。在一些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于其具有高度结晶性。在某些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于试剂易于通过例如重结晶纯化。在某些实施方案中,用于根据本公开内容使用的硫化试剂的特征在于其基本上不含含硫杂质。在一些实施方案中,基本上不含含硫杂质的硫化试剂表现出提高效率。

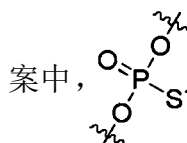
[1913] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酯键联。为了合成所述手性控制的寡核苷酸,将一个或更多个修饰步骤任选地替换成氧化步骤以安置相应磷酸二酯键联。在一些实施方案中,氧化步骤以类似于普通寡核苷酸合成的方式进行。在一些实施方案中,氧化步骤包括使用 I_2 。在一些实施方案中,氧化步骤包括使用 I_2 和吡啶。在一些实施方案中,氧化步骤包括使用含0.02M I_2 的THF/吡啶/水(70:20:10-v/v/v)共溶剂系统。方案I-c中描述示例性循环。

[1914] 在一些实施方案中,硫代磷酸酯通过硫化试剂(例如,3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮)经硫化直接形成。在一些实施方案中,在直接安置硫代磷酸酯后,手性辅助基团保持连接于核苷酸间磷原子。在一些实施方案中,需要额外的脱保护步骤以除去手性助剂(例如,对于DPSE型手性助剂,使用TBAF、 $HF-Et_3N$ 等)。

[1915] 在一些实施方案中,使用硫代磷酸酯前体来合成包含硫代磷酸酯键联的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,这样的硫代磷酸酯前体是



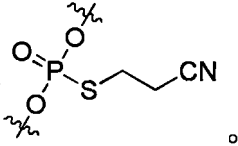
的寡核苷酸。在一些实施方案中,这样的硫代磷酸酯前体是

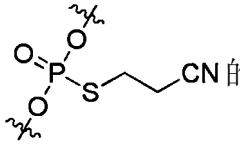
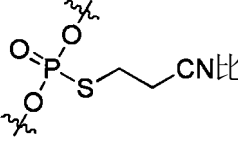


案中,在循环退出之后在标准脱保护/释放操作期间被转化成硫代磷酸二酯

键联。以下进一步描述实例。

[1916] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酯键联和一个或更多个硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸包含一个或更多个磷酸二酯键联和一个或更多个硫代磷酸二酯键联,其中至少一个磷酸二酯键联当自3'至5'合成时安置在所有硫代磷酸二酯键联之后。为了合成所述手性控制的寡核苷酸,在一些实施方案中,将一个或更多个修饰步骤任选地替换成氧化步骤以安置相应磷酸二酯键联,并且安置各硫代磷酸二酯键联的硫代磷酸酯前体。在一些实施方案中,硫代磷酸酯前体在达成期望寡核苷酸长度之后被转化成硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中,在循环退出期间的脱保护/释放步骤或在循环退出之后使硫代磷酸酯前体转化成硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中,硫代磷酸酯前体的特征在于其能够通过 β -消除路径来移除。在

一些实施方案中,硫代磷酸酯前体是  如本领域普通技术人员所了解,在合

成期间使用例如  的硫代磷酸酯前体的一个益处是在某些条件下  比硫代磷酸酯更稳定。

[1917] 在一些实施方案中,硫代磷酸酯前体是如本文中所述的磷保护基,例如2-氰基乙基(CE或Cne)、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苄基、邻硝基苄基、2-(对硝基苯基)乙基(NPE或Npe)、2-苯基乙基、3-(N-叔丁基甲酰氨基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲基硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]氨基乙基、2-(N-甲酰基,N-甲基)氨基乙基、4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]丁基。以下进一步描述实例。

[1918] 如上所指示,在一些实施方案中,硫化发生在从增长的寡核苷酸上切割手性试剂的条件下。在一些实施方案中,硫化发生在不从增长的寡核苷酸上切割手性试剂的条件下。

[1919] 在一些实施方案中,将硫化试剂溶解于合适的溶剂中,并递送至柱中。在某些实施方案中,溶剂是极性非质子溶剂,例如腈溶剂。在一些实施方案中,溶剂是乙腈。在一些实施方案中,硫化试剂的溶液通过在腈溶剂(例如,乙腈)中混合硫化试剂(例如,如本文中所述的硫代磺酸酯衍生物)与BSTFA(N,0-双-三甲基甲硅烷基-三氟乙酰胺)来制备。在一些实施方案中,不包括BSTFA。例如,本公开内容人已发现反应性相对更大的通式 $R^{s2}-S-S(O)_2-R^{s3}$ 硫化试剂经常可在不存在BSTFA的情况下成功参与硫化反应。仅给出一个实例,发明人已示出当 R^{s2} 是对硝基苯基,并且 R^{s3} 是甲基时,那么不需要BSTFA。鉴于本公开内容,本领域技术人员将易于能够确定不需要BSTFA的其他情况和/或硫化试剂。

[1920] 在一些实施方案中,硫化步骤在室温下进行。在一些实施方案中,硫化步骤在较低温度(例如约0℃、约5℃、约10℃或约15℃)下进行。在一些实施方案中,硫化步骤在大于约20℃的高温下进行。

[1921] 在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约120分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约90分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约60分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约30分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约25分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约20分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约15分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约1分钟至约10分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约5分钟至约60分钟。

[1922] 在一些实施方案中,硫化反应运行约5分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约10分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约15分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约20分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约25分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约30分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约35分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约

40分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约45分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约50分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约55分钟。在一些实施方案中,硫化反应运行约60分钟。

[1923] 出人意料地发现根据本公开内容方法制备的某些硫化修饰产物出人意料地稳定。在一些实施方案中,出人意料地稳定的产物是硫代磷酸三酯。在一些实施方案中,出人意料地稳定的产物是包含一个或更多个具有式I-c结构的核苷酸间键联的手性控制的寡核苷酸。

[1924] 相关领域技术人员将认识到本文中所述的硫化方法和本文中所述的硫化试剂也可用于修饰H-磷酸酯寡核苷酸,例如Wada II (W02010/064146) 中所述的那些的背景下。

[1925] 在一些实施方案中,硫化反应的逐步硫化效率为至少约80%、85%、90%、95%、96%、97%或98%。在一些实施方案中,硫化反应提供纯度是至少98%的粗制二核苷酸产物组合物。在一些实施方案中,硫化反应提供纯度是至少90%的粗制四核苷酸产物组合物。在一些实施方案中,硫化反应提供纯度是至少70%的粗制十二核苷酸产物组合物。在一些实施方案中,硫化反应提供纯度是至少50%的粗制二十核苷酸产物组合物。

[1926] 一旦修饰键联磷的步骤完成,寡核苷酸即经受另一去封闭步骤以为再进入循环做准备。在一些实施方案中,手性助剂在硫化之后保持完整,并且在随后去封闭步骤期间去封闭,所述去封闭步骤必须发生在再进入循环之前。重复去封闭、偶联、加帽和修饰的过程直至增长的寡核苷酸达到期望长度,此时寡核苷酸可立刻从固体支持物切割,或出于纯化目的保持连接于支持物并随后切割。在一些实施方案中,一个或更多个保护基存在于一个或更多个核苷酸碱基上,并且从支持物切割寡核苷酸并且碱基脱保护发生在单一步骤中。在一些实施方案中,一个或更多个保护基存在于一个或更多个核苷酸碱基上,并且从支持物切割寡核苷酸并且碱基脱保护发生在多于一个步骤中。在一些实施方案中,脱保护以及从支持物切割发生在使用例如一种或更多种胺碱的碱性条件下。在某些实施方案中,所述一种或更多种胺碱包括丙胺。在某些实施方案中,一种或更多种胺碱包括吡啶。

[1927] 在一些实施方案中,从支持物切割和/或脱保护在约30℃至约90℃的高温下发生。在一些实施方案中,从支持物切割和/或脱保护在约40℃至约80℃的高温下发生。在一些实施方案中,从支持物切割和/或脱保护在约50℃至约70℃的高温下发生。在一些实施方案中,从支持物切割和/或脱保护在约60℃的高温下发生。在一些实施方案中,从支持物切割和/或脱保护在环境温度下发生。

[1928] 示例性纯化操作在本文中描述和/或是相关领域中公知的。

[1929] 值得注意的是,在各循环期间从增长的寡核苷酸上移除手性助剂至少因以下原因而有益:(1) 当在磷上安置潜在敏感性官能团时,助剂将不必在寡核苷酸合成结束时在单独步骤中移除;以及(2) 倾向于经受副反应和/或受随后化学过程干扰的不稳定磷-助剂中间体得以避免。因此,在各循环期间移除手性助剂使得总合成更高效。

[1930] 尽管以上描述了在循环的背景下的去封闭步骤,但以下包括另一些一般件方法。

[1931] 去封闭步骤

[1932] 在一些实施方案中,偶联步骤之前是去封闭步骤。例如,在一些实施方案中,增长的寡核苷酸的5' 羟基被封闭(即,受保护),并且必须被去封闭以随后与核苷偶联配偶体反应。

[1933] 在一些实施方案中,使用酸化来移除封闭基团。在一些实施方案中,酸是布朗斯特(Brønsted)酸或路易斯(Lewis)酸。可用的布朗斯特酸是在有机溶剂或水(在80%乙酸的情况下)中,pKa(25℃,在水中)值为-0.6(三氟乙酸)至4.76(乙酸)的羧酸、烷基磺酸、芳基磺酸、磷酸及其衍生物、膦酸及其衍生物、烷基膦酸及其衍生物、芳基膦酸及其衍生物、次膦酸、二烷基次膦酸和二芳基次膦酸。酸化步骤中使用的酸的浓度(1%至80%)取决于酸的酸性。必须考虑酸强度,因为强酸条件将导致脱嘌呤/脱嘧啶,其中嘌呤基或嘧啶基碱基被从核糖环和/或其他糖环上切割。在一些实施方案中,酸选自 $R^{a1}COOH$ 、 $R^{a1}SO_3H$ 、 $R^{a3}SO_3H$ 、



基或芳基,并且 R^{a3} 是任选地经取代的烷基或芳基。

[1934] 在一些实施方案中,酸化通过路易斯酸在有机溶剂中实现。此类可用的路易斯酸的实例是 $Zn(X^a)_2$,其中 X^a 是Cl、Br、I或 CF_3SO_3 。

[1935] 在一些实施方案中,酸化步骤包括添加从缩合中间体有效移除封闭基团而不移除嘌呤部分的一定量的布朗斯特酸或路易斯酸。

[1936] 可用于酸化步骤中的酸还包括但不限于有机溶剂中的10%磷酸、有机溶剂中的10%盐酸、有机溶剂中的1%三氟乙酸、有机溶剂中的3%二氯乙酸或三氯乙酸或水中的80%乙酸。选择该步骤中使用的任何布朗斯特酸或路易斯酸的浓度以使酸浓度不超过导致从糖部分切割核苷碱基的浓度。

[1937] 在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的1%三氟乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的约0.1%至约8%三氟乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的3%二氯乙酸或三氯乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的约0.1%至约10%二氯乙酸或三氯乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的3%三氯乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的约0.1%至约10%三氯乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加有机溶剂中的约0.1%至约10%三氯乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加水中的80%乙酸。在一些实施方案中,酸化包括添加水中的约50%至约90%、或约50%至约80%、约50%至约70%、约50%至约60%、约70%至约90%乙酸。在一些实施方案中,酸化包括进一步向酸性溶剂中添加阳离子清除剂。在某些实施方案中,阳离子清除剂可以是三乙基硅烷或三异丙基硅烷。在一些实施方案中,封闭基团通过包括添加有机溶剂中的1%三氟乙酸的酸化来去封闭。在一些实施方案中,封闭基团是通过包括添加有机溶剂中的3%二氯乙酸的酸化来去封闭。在一些实施方案中,封闭基团是通过包括添加有机溶剂中的3%三氯乙酸的酸化来去封闭。在一些实施方案中,封闭基团是通过包括添加二氯甲烷中的3%三氯乙酸的酸化来去封闭。

[1938] 在某些实施方案中,本公开内容方法用合成仪完成,并且使增长的寡核苷酸的羟基去封闭的步骤包括递送一定量的溶剂至合成仪柱中,所述柱含有寡核苷酸所连接的固体支持物。在一些实施方案中,溶剂是卤化溶剂(例如,二氯甲烷)。在某些实施方案中,溶剂包含一定量的酸。在一些实施方案中,溶剂包含一定量的有机酸,例如三氯乙酸。在某些实施方案中,酸以约1%至约20%w/v的量存在。在某些实施方案中,酸以约1%至约10%w/v的量存在。在某些实施方案中,酸以约1%至约5%w/v的量存在。在某些实施方案中,酸以约1至约3%w/v的量存在。在某些实施方案中,酸以约3%w/v的量存在。本文中进一步描述了用于

将羟基去封闭的方法。在一些实施方案中,酸以3%w/v存在于二氯甲烷中。

[1939] 在一些实施方案中,手性助剂在去封闭步骤之前移除。在一些实施方案中,手性助剂在去封闭步骤期间移除。

[1940] 在一些实施方案中,循环退出在去封闭步骤之前进行。在一些实施方案中,循环退出在去封闭步骤之后进行。

[1941] 用于移除封闭基团/保护基的一般性条件

[1942] 位于核苷碱基或糖部分上的官能团(例如羟基或氨基部分)通常在合成期间用封闭(保护)基团(部分)封闭,并且随后去封闭。一般来说,封闭基团致使分子的化学官能基对特定反应条件呈惰性,并且可稍后从分子中的所述官能团移除而基本上不损害分子的其余部分(参见例如Green和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1991)。例如,氨基可用氮封闭基团封闭,所述封闭基团例如苯二甲酰亚氨基、9-苄基甲氧基羰基(FMOC)、三苯基甲基亚磺酰基、*t*-BOC、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTTr)、4-甲氧基三苯甲基(MMTr)、9-苯基黄嘌呤-9-基(Pixyl)、三苯甲基(Tr)或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。羧基可被保护为乙酰基。羟基可被保护,例如四氢吡喃基(THP)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(Ctmp)、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基(Fpmp)、1-(2-氯乙氧基)乙基、3-甲氧基-1,5-二甲氧甲酰基戊-3-基(MDP)、双(2-乙酰氧基乙氧基)甲基(ACE)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)、1-(2-氰基乙氧基)乙基(CEE)、2-氰基乙氧基甲基(CEM)、[4-(*N*-二氯乙酰基-*N*-甲基氨基)苄基氧基]甲基、2-氰基乙基(CN)、新戊酰氧基甲基(PivOM)、乙酰丙酰氧基甲基(ALE)。已描述了其他代表性羟基封闭基团(参见例如Beaucage等, *Tetrahedron*, 1992, 46, 2223)。在一些实施方案中,羟基封闭基团是酸不稳定性基团,例如三苯甲基、单甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、三甲氧基三苯甲基、9-苯基黄嘌呤-9-基(Pixyl)和9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)。化学官能团也可通过以前体形式包含它们来封闭。因此,叠氮基可被视为胺的封闭形式,因为叠氮基易于转化成胺。核酸合成中利用的其他代表性保护基是已知的(参见例如Agrawal等编, *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Humana Press, New Jersey, 1994, 第26卷, 第1-72页)。

[1943] 多种方法是已知的,并且用于从核酸上移除封闭基团。在一些实施方案中,移除所有封闭基团。在一些实施方案中,移除一部分封闭基团。在一些实施方案中,可调整反应条件以选择性移除某些封闭基团。

[1944] 在一些实施方案中,如果存在,那么核苷碱基封闭基团可在提供的寡核苷酸装配之后用酸性试剂切割。在某一实施方案中,如果存在,那么核苷碱基封闭基团可在既不是酸性也不是碱性的条件下切割,例如可用氟化物盐或氢氟酸络合物切割。在一些实施方案中,如果存在,那么核苷碱基封闭基团可在提供的寡核苷酸装配之后在碱或碱性溶剂存在下切割。在某些实施方案中,一个或更多个核苷碱基封闭基团的特征在于其可在提供的寡核苷酸装配之后在碱或碱性溶剂存在下切割,但对在提供的寡核苷酸装配期间发生的一个或更多个早先脱保护步骤的特定条件稳定。

[1945] 在一些实施方案中,不需要核苷碱基的封闭基团。在一些实施方案中,需要核苷碱基的封闭基团。在一些实施方案中,某些核苷碱基需要一个或更多个封闭基团,而另一些核苷碱基不需要一个或更多个封闭基团。

[1946] 在一些实施方案中,寡核苷酸在合成之后从固体支持物切割。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用丙胺。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用吡啶中的20%丙胺。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用无水吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用极性非质子溶剂,例如乙腈、NMP、DMSO、砒和/或卢剔啶。在一些实施方案中,从固体支持物切割包括使用溶剂(例如,极性非质子溶剂)和一种或更多种伯胺(例如,C₁₋₁₀胺)、和/或甲氧基胺、肼和纯无水氨中的一种或更多种。

[1947] 在一些实施方案中,将寡核苷酸脱保护包括使用丙胺。在一些实施方案中,将寡核苷酸脱保护包括使用吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,将寡核苷酸脱保护包括使用吡啶中的20%丙胺。在一些实施方案中,将寡核苷酸脱保护包括使用无水吡啶中的丙胺。在一些实施方案中,将寡核苷酸脱保护包括使用无水吡啶中的20%丙胺。

[1948] 在一些实施方案中,寡核苷酸在切割期间脱保护。

[1949] 在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在约室温下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在高温下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在高于约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在约30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在约40-80℃下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在约50-70℃下进行。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护在约60℃下进行。

[1950] 在一些实施方案中,进行从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约0.1-5小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约3-10小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约5-15小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约10-20小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约15-25小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约20-40小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约2小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约5小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约10小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约15小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约18小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护进行约24小时。

[1951] 在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在室温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在室温下进行约5-48小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在室温下

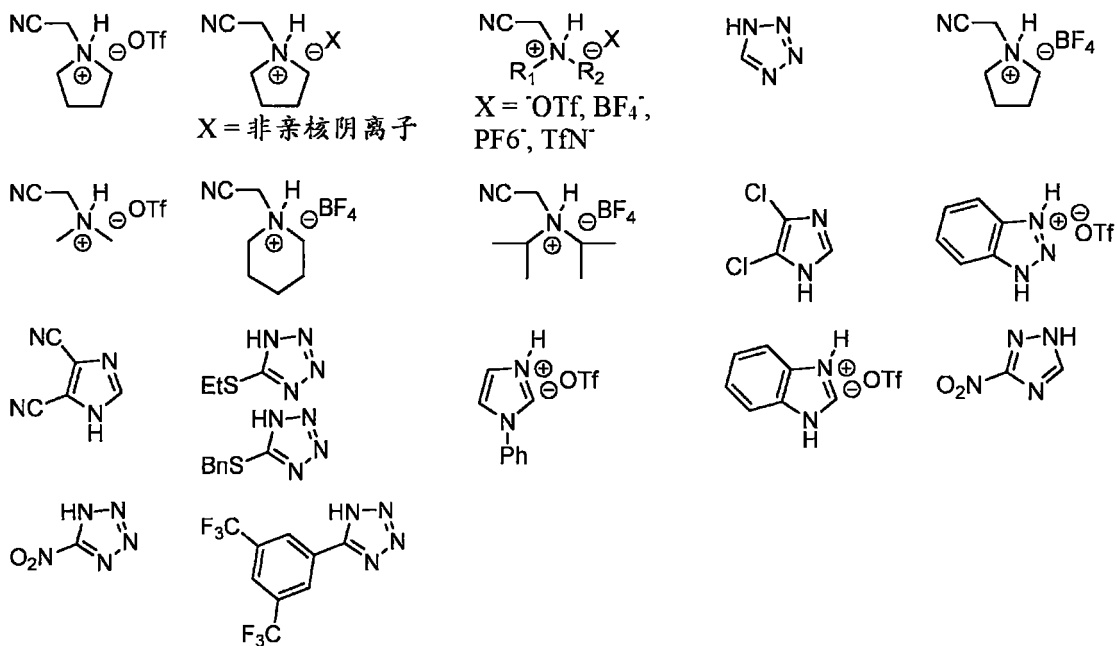
进行约10-24小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在室温下进行约18小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在高温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在高温下进行约0.5-5小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在约60°C下进行约0.5-5小时。在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护是在约60°C下进行约2小时。

[1952] 在一些实施方案中,从固体支持物切割寡核苷酸或将寡核苷酸脱保护包括使用丙胺,并且在室温或高温下进行超过0.1小时、1小时、2小时、5小时、10小时、15小时、20小时、24小时、30小时或40小时。示例性条件是吡啶中的20%丙胺在室温下约18小时,以及吡啶中的20%丙胺在60°C下约18小时。

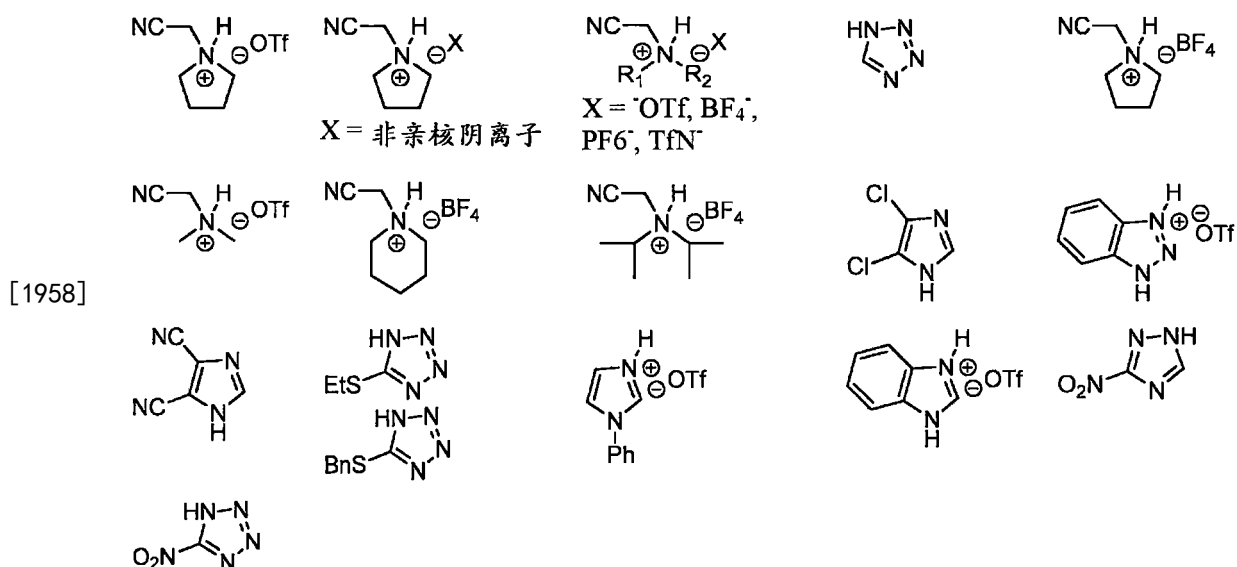
[1953] 在一些实施方案中,在从固体支持物上切割之前,如果仍然连接于核苷酸间磷原子,则进行除去手性辅助基团的步骤。在一些实施方案中,例如,在寡核苷酸合成循环期间,一个或更多个DPSE型手性辅助基团保持连接于核苷酸间磷原子。用于除去剩余的手性辅助基团的合适条件是本领域中公知的,例如在Wada I、Wada II、Wada III、Chiral Control等中所述的那些。在一些实施方案中,除去DPSE型手性助剂的条件是TBAF或HF-Et₃N,例如MeCN中0.1M TBAF,THF或MeCN中0.5M HF-Et₃N等。在一些实施方案中,本公开内容认识到在除去手性辅助基团的过程中可切割接头。在一些实施方案中,本公开内容提供了在手性辅助基团去除期间提供更好的稳定性的接头(例如SP接头)。本公开内容提供的某些接头尤其提供了改善的产率和/或纯度。

[1954] 在一些实施方案中,活化剂是“Wada”活化剂,即所述活化剂来自以上引用的Wada I、II或III文件中的任一个。

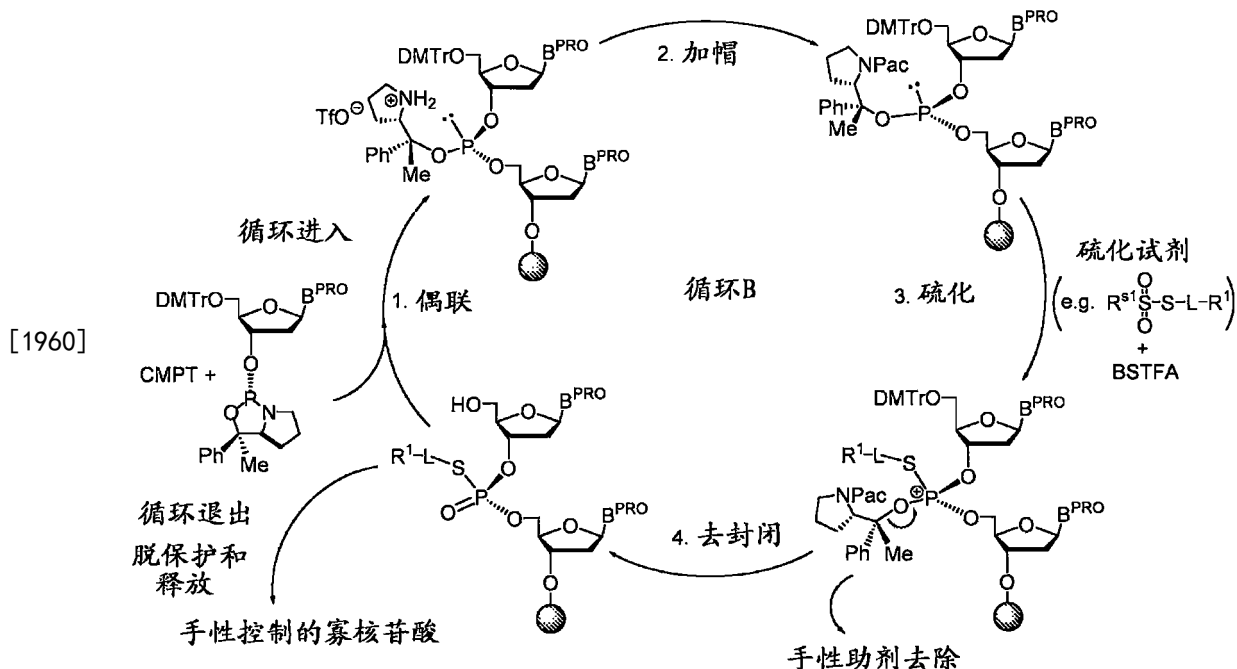
[1955] 以下描述示例性活化基团:



[1957] 在一些实施方案中,活化试剂选自

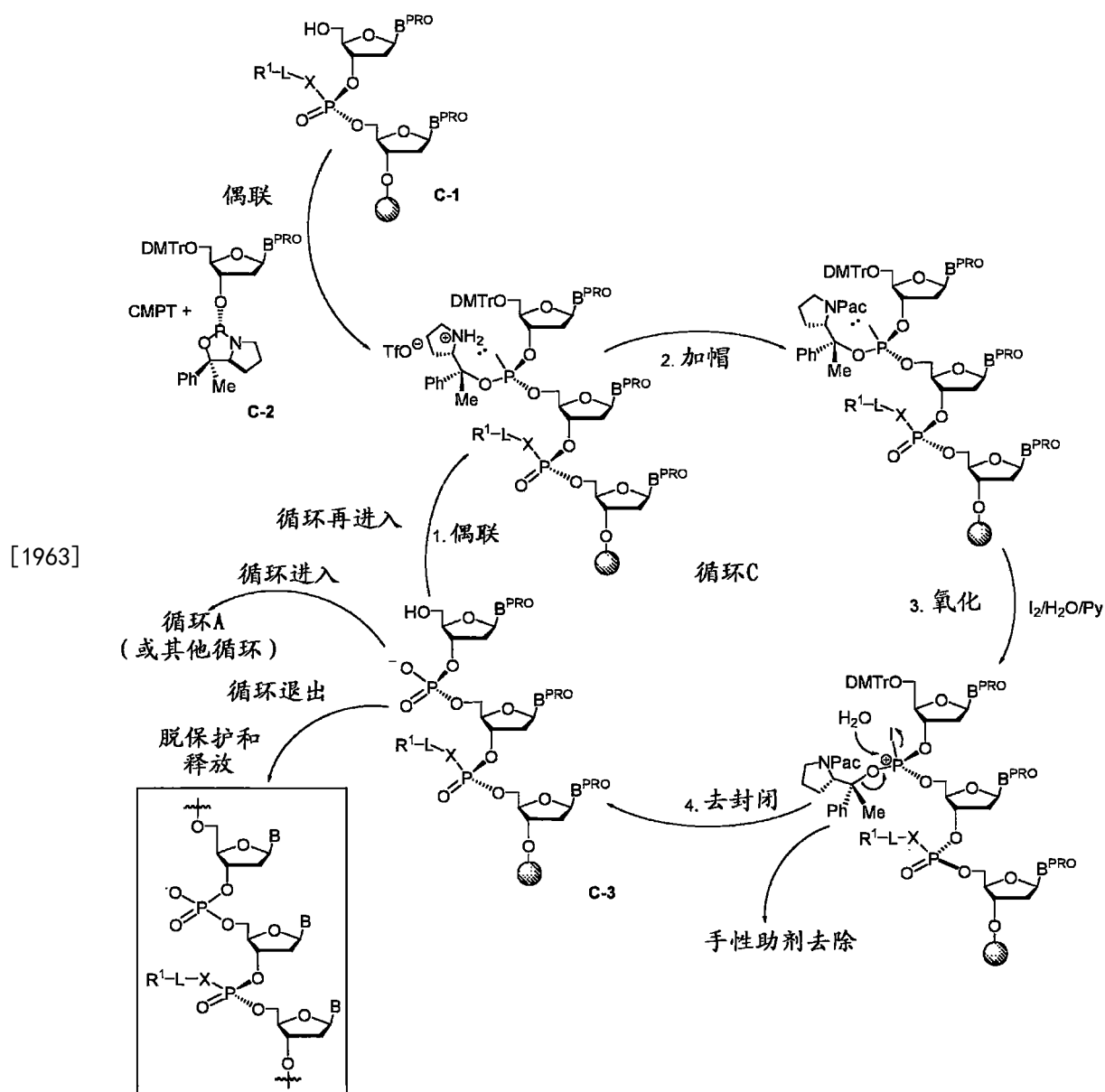


[1959] 在一些实施方案中,方案I-b中描述示例性循环。方案I-b.安置硫代磷酸酯键联。



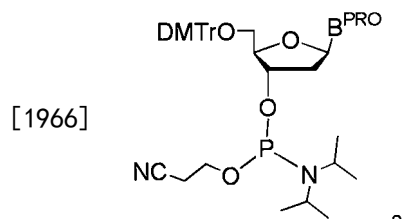
[1961] 在一些实施方案中,在方案I-c中举例说明了示例性循环。

[1962] 方案I-c.在手性控制的寡核苷酸中安置磷酸二酯键联和经修饰核苷酸间键联二者。



[1964] 在方案I-c中,使固体支持物上的寡核苷酸(或核苷酸或具有经修饰核苷酸间键联的寡核苷酸)(C-1)与亚磷酸胺C-2偶联。在偶联和加帽之后,进行氧化步骤。在去封闭之后,形成磷酸二酯键联。循环产物C-3可再进入循环C以安置更多磷酸二酯键联,或进入其他循环以安置其他类型的核苷酸间键联,或去到循环出口。

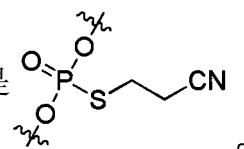
[1965] 在一些实施方案中,在方案I-c中,可替代C-2使用非手性纯亚磷酸胺。在一些实施方案中,使用DMTr保护的 β -氰基乙基亚磷酸胺。在一些实施方案中,所用亚磷酸胺具有以下结构:



[1967] 在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体提高寡核苷酸在合成期间的稳定性。在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体改进手性控制的寡核苷酸合成的效率。在一些

实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体改进手性控制的寡核苷酸合成的产率。在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体改进手性控制的寡核苷酸合成的产物纯度。

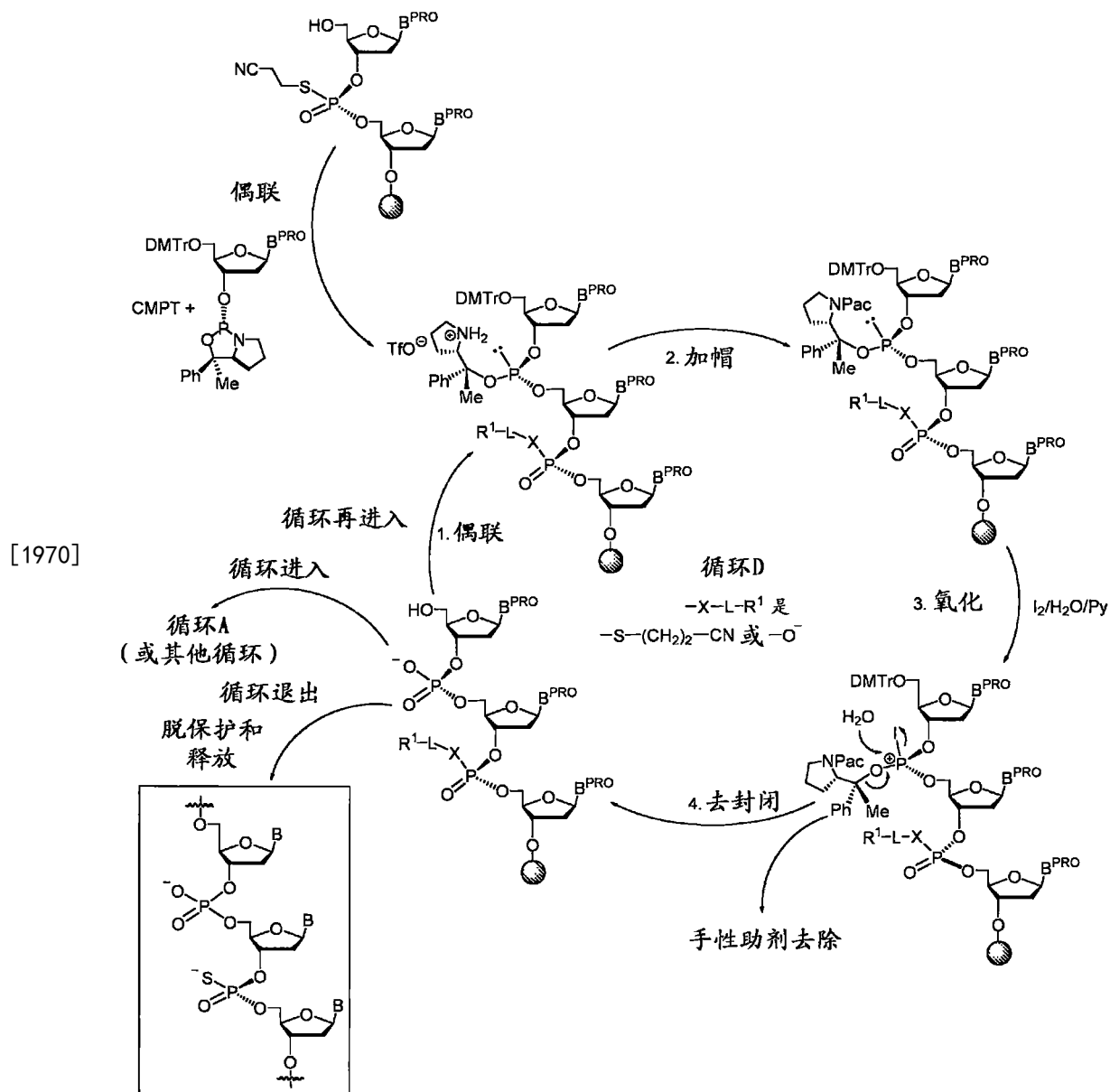
[1968] 在一些实施方案中,以上提及的方法中的硫代磷酸二酯前体是



在一些实施方案中, 在脱保护/释放期间转化成硫代磷酸二酯键联。在一些

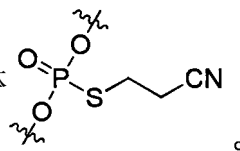
实施方案中,方案I-d中描述示例性循环。以下描述更多实例。

[1969] 方案I-d. 手性控制的寡核苷酸合成中的硫代磷酸二酯前体。



[1971] 如方案I-d中所举例说明,硫代磷酸酯键联与磷酸二酯键联二者均可并入同一手性控制的寡核苷酸中。如本领域普通技术人员所了解,使用如上所述的循环,提供的方法不需要硫代磷酸二酯和磷酸二酯是连续的(在其之间可形成其他核苷酸间键联)。在方案I-d

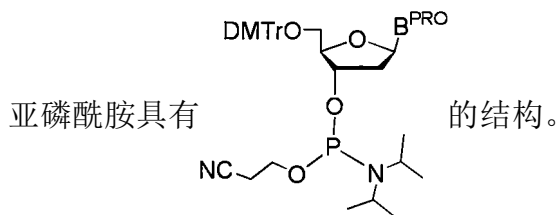
中,替代硫代磷酸二酯键联而安置硫代磷酸二酯前体



在一些实施方案中,

这样的替代提供在某些步骤(例如氧化步骤)期间的提高的合成效率。在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体通常改进手性控制的寡核苷酸在合成和/或储存期间的稳定性。在循环退出之后,在脱保护/释放期间,硫代磷酸二酯前体转化成硫代磷酸二酯键联。在一些实施方案中,使用硫代磷酸二酯前体是有益的,甚至当磷酸二酯键联不存在于手性控制的寡核苷酸中,或在合成期间不需要氧化步骤时。

[1972] 如方案I-c中,在一些实施方案中,非手性纯亚磷酰胺可用于包含氧化步骤的循环。在一些实施方案中,使用DMTr保护的 β -氰基乙基亚磷酰胺。在一些实施方案中,所用



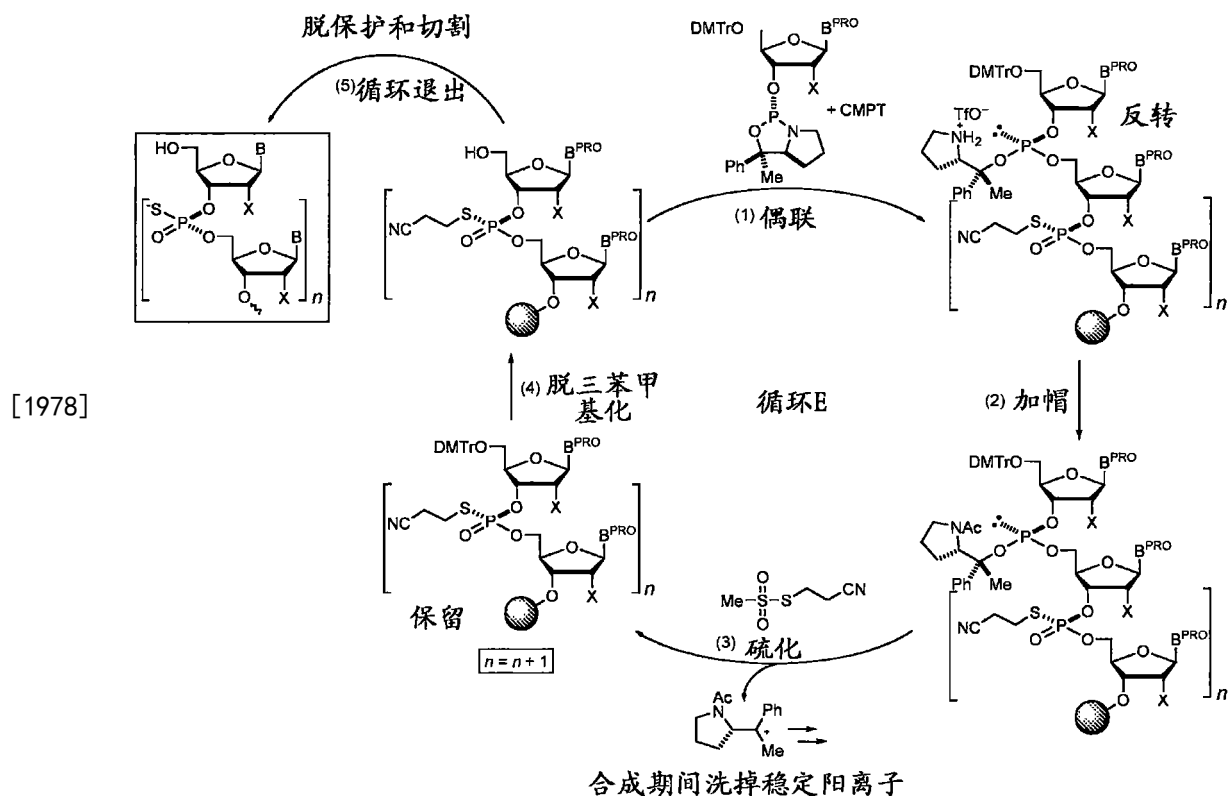
[1973] 在一些实施方案中,本公开内容方法提供富含特定寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。

[1974] 在一些实施方案中,至少约10%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约20%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约30%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约40%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约50%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约60%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约70%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约80%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约90%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约95%的提供的粗制组合物具有特定寡核苷酸类型。

[1975] 在一些实施方案中,至少约1%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约2%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约3%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约4%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约5%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约10%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约20%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约30%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约40%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约50%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约60%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约70%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约80%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约90%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。在一些实施方案中,至少约95%的提供的组合物具有特定寡核苷酸类型。

[1976] 在一些实施方案中,以下方案I-e中描述了示例性循环。

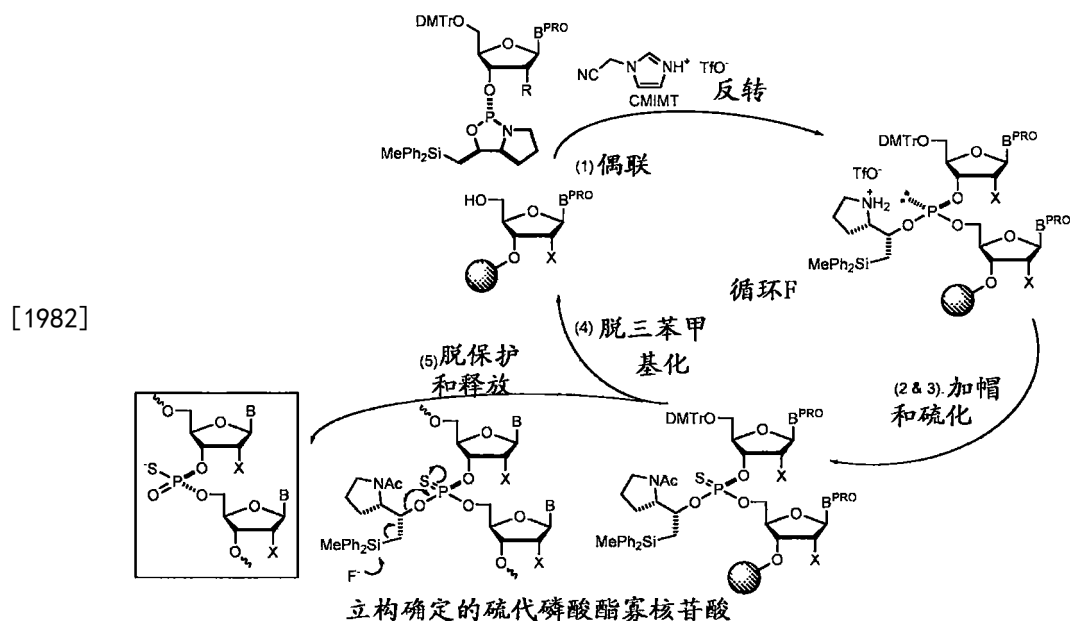
[1977] 方案I-e.使用PhMe手性助剂的示例性循环。



[1979] 在一些实施方案中,X是H或2'-修饰。在一些实施方案中,X是H或-OR¹,其中R¹不是氢。在一些实施方案中,X是H或-OR¹,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,X是H。在一些实施方案中,X是-OMe。在一些实施方案中,X是-OCH₂CH₂OCH₃。在一些实施方案中,X是-F。

[1980] 在一些实施方案中,以下方案I-f中描述了示例性循环。

[1981] 方案I-e.使用DPSE手性助剂的示例性循环。

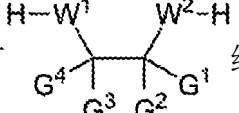


[1983] 在一些实施方案中,X是H或2'-修饰。在一些实施方案中,X是H或-OR¹,其中R¹不是

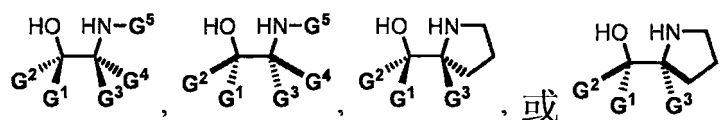
氢。在一些实施方案中, X是H或-OR¹, 其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, X是H。在一些实施方案中, X是-OMe。在一些实施方案中, X是-OCH₂CH₂OCH₃。在一些实施方案中, X是-F。

[1984] 本领域技术人员理解, 不同类型的循环可组合以提供对寡核苷酸的化学修饰和立体化学的完全控制。在一些实施方案中, 例如, 寡核苷酸合成过程可包括一个或更多个循环A-F。在一些实施方案中, 提供的方法包括至少一个使用DPSE型手性助剂的循环。

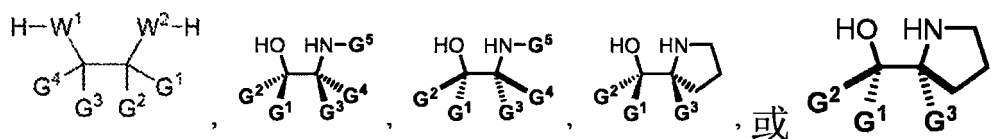
[1985] 在一些实施方案中, 本公开内容提供了用于制备提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合

物的方法。在一些实施方案中, 提供了方法, 其包括提供具有  结构的提供的

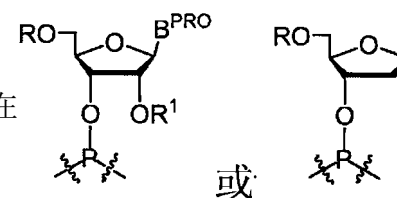
手性试剂, 其中W¹是-NG⁵, W²是O, G¹和G³各自独立地是氢或选自C₁₋₁₀脂族基、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代基团, G²是-C(R)₂Si(R)₃, 并且G⁴和G⁵一起形成任选地经取代的饱和、部分不饱和或不饱和的多至约20个环原子的含杂原子的环, 其为单环或多环、稠合或非稠合的, 其中每个R独立地是氢, 或者选自C₁-C₆脂族基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地经取代的基团。在一些实施方案中, 提供的手性试剂具有以下结构:

 在一些实施方案中, 提供的方法包括

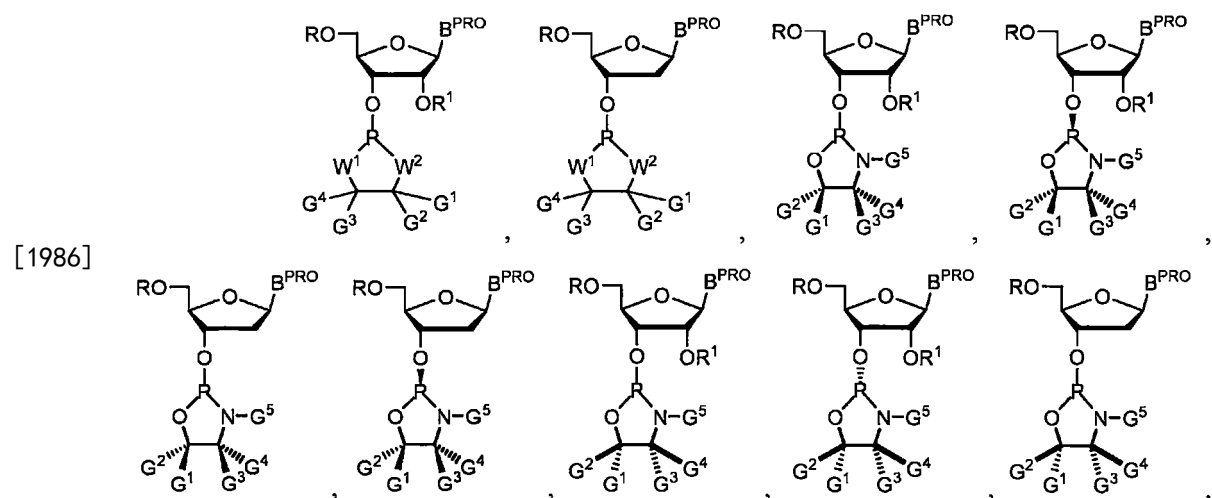
提供亚磷酰胺, 其包含来自具有以下结构的手性试剂的部分:

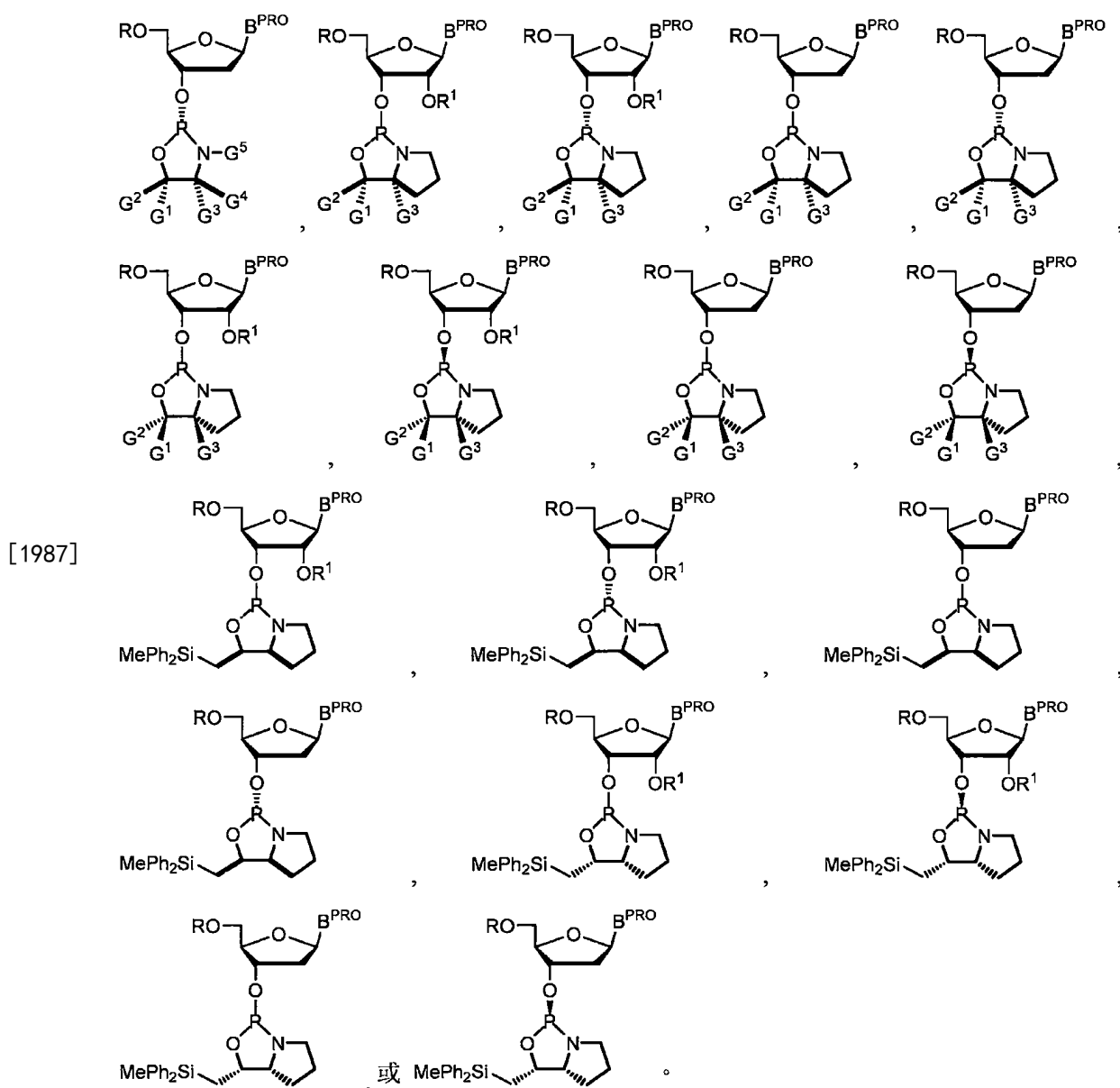
 其中 -W¹H 和 -W²H

或者羟基和氨基与亚磷酰胺的磷原子形成键。在一些实施方案中, -W¹H 和 -W²H 或者羟基和氨基与例如在

 中的亚磷酰胺的磷原子形成键。在一些实施方案中, 亚磷酰胺具有以下结构:

案中, 亚磷酰胺具有以下结构:

[1986] 



[1988] 在一些实施方案中,R是保护基。在一些实施方案中,R是DMTr。在一些实施方案中, G^2 是 $-C(R)_2Si(R)_3$,其中 $-C(R)_2-$ 是任选地经取代 $-CH_2-$,并且 $-Si(R)_3$ 的每个R独立地是选自 C_{1-10} 脂族基、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代基团。在一些实施方案中, $-Si(R)_3$ 的至少一个R独立地是任选地经取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, $-Si(R)_3$ 的至少一个R独立地是任选地经取代的苯基。一些实施方案中, $-Si(R)_3$ 的一个R独立地是任选地经取代的苯基,并且其余两个R的每一个独立地是任选地经取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, $-Si(R)_3$ 的一个R独立地是任选地经取代的 C_{1-10} 烷基,并且其余两个R的每一个独立地是任选地经取代的苯基。在一些实施方案中, G^2 是任选地经取代 $-CH_2Si(Ph)(Me)_2$ 。在一些实施方案中, G^2 是任选地经取代 $-CH_2Si(Me)(Ph)_2$ 。在一些实施方案中, G^2 是 $-CH_2Si(Me)(Ph)_2$ 。在一些实施方案中, G^4 和 G^5 一起形成含有一个氮原子(与 G^5 连接)的任选地经取代的饱和5-6元环。在一些实施方案中, G^4 和 G^5 一起形成含有一个氮原子的任选地经取代的饱和5元环。在一些实施方案中, G^1 是氢。在一些实施方案中, G^3 是氢。在一些实施方案中, G^1 和 G^3 二者均是氢。在一些实施方案中, G^1 和 G^3 二者均是氢, G^2 是 $-C(R)_2Si(R)_3$,其中 $-C(R)_2-$ 是任选地经取代-

CH_2^- , 并且 $-\text{Si}(\text{R})_3$ 的每个 R 独立地是选自 C_{1-10} 脂族、杂环基、杂芳基和芳基的任选地经取代的基团, 并且 G^4 和 G^5 一起形成含有一个氮原子的任选地经取代的饱和 5 元环。在一些实施方案中, 提供的方法还包括提供含氟试剂。在一些实施方案中, 在合成后, 提供的含氟试剂从寡核苷酸中去除手性试剂或由手性试剂形成的产物。根据本公开内容, 可使用多种已知的含氟试剂, 包括用于去除 $-\text{SiR}_3$ 基团的那些 F^- 源, 例如 TBAF、 $\text{HF}_3\text{-Et}_3\text{N}$ 等。在一些实施方案中, 与传统方法 (例如浓氨) 相比, 含氟试剂提供了更好的结果, 例如较短的处理时间、较低的温度、较少的脱硫等。在一些实施方案中, 对于某些含氟试剂, 本公开内容提供了用于改善结果的接头, 例如在去除手性试剂 (或在寡核苷酸合成期间从其形成的产物) 期间较少从支持物上切割寡核苷酸。在一些实施方案中, 提供的接头是 SP 接头。在一些实施方案中, 本公开示出可使用 HF-碱基复合物 (例如 HF-NR_3) 来在去除手性试剂 (或在寡核苷酸合成期间从其形成的产物) 期间控制切割。在一些实施方案中, HF-NR_3 是 HF-NEt_3 。在一些实施方案中, HF-NR_3 使得能够使用传统接头, 例如琥珀酰基接头。

[1989] 在一些实施方案中, 本公开内容包括用于制备针对选择的靶序列的寡核苷酸组合物的方法, 所述方法包括制备提供的寡核苷酸组合物, 所述寡核苷酸组合物包含第一多种寡核苷酸, 其各自具有与靶序列互补的碱基序列。在一些实施方案中, 提供的方法还包括提供可药用载体。

[1990] 如本领域普通技术人员所理解的, 根据本公开内容, 提供的寡核苷酸还可使用提供的试剂和方法通过已知溶液相合成来制备。

[1991] 生物应用和实例性用途

[1992] 如本文中所述, 提供的组合物和方法能够改变转录物的剪接。在一些实施方案中, 与参照样式相比, 提供的组合物和方法提供改善的转录物剪接样式, 参照样式是来自选自以下的参照条件的样式: 不存在所述组合物, 存在参照组合物组合物, 及其组合。改善可以是任何期望的生物学功能的改善。在一些实施方案中, 例如在 DMD 中, 改善是产生具有改善的生物活性的肌养蛋白的 mRNA 的产生。在一些其他实施方案中, 例如, 改善是 STAT3、HNRNPH1 和/或 KDR 的下调, 以通过强制剪接诱导的无义介导的衰变 (splicing-induced nonsense-mediated decay, DSD-NMD) 来减轻肿瘤进展、恶性肿瘤和血管生成。

[1993] 在一些实施方案中, 本公开内容了提供用于改变靶转录物之剪接的方法, 其包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物, 其中所述靶转录物之剪接与选自自由以下的参照条件相比发生改变: 不存在所述组合物, 存在参照组合物, 及其组合。

[1994] 在一些实施方案中, 本公开内容提供了从靶转录物产生一组剪接产物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[1995] 使包含靶转录物的剪接系统与一定量的包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物在足以产生与在选自以下的参照条件下产生的组不同的剪接产物组的条件下接触一定时间: 不存在所述组合物, 存在参照组合物, 及其组合。

[1996] 如本领域中公知的, 许多疾病和/或病症与转录剪接相关。例如, 参见 Garcia-Blanco 等, Alternative splicing in disease and therapy, Nat Biotechnol. 2004 May; 22(5):535-46; Wang 等, Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, Nat Rev Genet. 2007 Oct; 8(10):749-61; Havens 等, Targeting RNA splicing for disease therapy, Wiley Interdiscip Rev RNA. 2013 May-Jun; 4(3):

247-66;Perez等,Antisense mediated splicing modulation for inherited metabolic diseases:challenges for delivery,Nucleic Acid Ther.2014 Feb;24(1):48-56;等。另外的示例性靶标和/或疾病描述在以下中:Xiong等,The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease,Science.2015 Jan 9;347(6218):1254806.doi:10.1126/science.1254806。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的组合物和方法,包括但不限于本公开内容中引用的参考文献中描述的那些。

[1997] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向对象施用本文中所述的寡核苷酸组合物。

[1998] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向对象施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸:

[1999] 1) 具有与转录物中的靶序列互补的共同碱基序列;并且

[2000] 2) 包含一个或多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联,

[2001] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2002] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向对象施用包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[2003] 1) 碱基序列;

[2004] 2) 骨架键联样式;

[2005] 3) 骨架手性中心样式;和

[2006] 4) 骨架磷修饰样式,

[2007] 所述组合物是手性控制的,即其中与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,其中:

[2008] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2009] 在一些实施方案中,疾病是其中在施用提供的组合物后,一种或更多种剪接转录物修复、恢复或引入新的有益功能的疾病。例如,在DMD中,在跳读一个或多个外显子后,肌养蛋白的功能可通过截短但(部分地)活性形式恢复或部分恢复。其他实例包括但不限于表ES1、ES2或ES3中列出的那些。在一些实施方案中,靶标是表ES3中列出的具有“异常剪接校正”的靶标。

[2010] 在一些实施方案中,疾病是这样的疾病:其中在施用提供的组合物后,一种或更多种剪接转录物修复,通过改变基因转录物的剪接有效敲低基因。实例包括但不限于表ES1、ES2或ES3中列出的那些。在一些实施方案中,靶标是表ES3中列出的具有“有害基因表达敲低”的靶标。

[2011] 在一些实施方案中,疾病是迪谢内肌营养不良。在一些实施方案中,疾病是脊髓性肌萎缩症。在一些实施方案中,疾病是癌症。

[2012] 在一些实施方案中,本公开内容提供了通过施用组合物来治疗疾病的方法,所述

组合物包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸,其包含核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补的共同碱基序列,

[2013] 所包括的改善使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物,所述立体控制的寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2014] 在一些实施方案中,本公开内容提供了通过施用组合物来治疗疾病的方法,所述组合物包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸,其包含核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补的共同碱基序列,

[2015] 所包括的改善使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物,所述立体控制的寡核苷酸组合物的特征在于,当其在转录剪接系统中与转录物接触时,转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2016] 在一些实施方案中,多种寡核苷酸的共同序列包含选自表ES1的序列。在一些实施方案中,共同序列是选自表ES1的序列。在一些实施方案中,共同序列是存在于选自表ES1、ES2和ES3的任何基因的转录物中的序列。

[2017] 可治疗的示例性疾病包括但不限于表ES2和ES3中描述的那些疾病。在一些实施方案中,疾病是迪谢内肌营养不良。在一些实施方案中,疾病是脊髓性肌萎缩症。在一些实施方案中,疾病是癌症。

[2018] 对于迪谢内肌营养不良症,用于跳读的示例性突变和/或合适的DMD外显子是本领域中公知的,包括但不限于美国专利No.8,759,507、美国专利No.US 8,486,907和其中引用的参考文献中描述的那些。在一些实施方案中,一个或更多个跳读的外显子选自外显子2、29、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51和53。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子2。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子29。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子40。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子41。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子42。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子43。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子44。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子45。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子46。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子47。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子48。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子49。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子50。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子51。在一些实施方案中,跳读了DMD的外显子53。在一些实施方案中,跳读的外显子是其引入降低了DMD的期望功能的任何外显子。在一些实施方案中,跳读的外显子是其跳读提高了DMD的期望功能的任何外显子。

[2019] 在一些实施方案中,对于DMD转录物的外显子跳读或对于治疗DMD,提供的多种寡核苷酸的序列包含选自表ES1的DMD序列。在一些实施方案中,序列包含美国专利No.8,759,507的SEQ ID No.1-30中的一个。在一些实施方案中,序列包含美国专利No.US 8,486,907的SEQ ID No.1-211中的一个。在一些实施方案中,对于DMD转录物的外显子跳读或对于治疗DMD,提供的多种寡核苷酸的序列是选自表ES1的DMD序列。在一些实施方案中,序列是美国专利No.8,759,507的SEQ ID No.1-30中的一个。在一些实施方案中,序列是美国专利No.US 8,486,907的SEQ ID No.1-211中的一个。在一些实施方案中,序列包含

UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。在一些实施方案中,序列包含CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG。在一些实施方案中,序列是CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG。在一些实施方案中,序列选自表2B。在一些实施方案中,序列选自表2C。在一些实施方案中,序列选自表2D。在一些实施方案中,序列选自表2E。在一些实施方案中,序列是以下中描述的序列:Kemaladewi等,Dual exon skipping in myostatin and dystrophin for Duchenne muscular dystrophy,BMC Med Genomics.2011 Apr 20;4:36.doi:10.1186/1755-8794-4-36;或Malerba等,Dual Myostatin and dystrophin Exon Skipping by Morpholino Nucleic Acid Oligomers Conjugated to a Cell-penetrating Peptide Is a Promising Therapeutic Strategy for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy,Mol Ther Nucleic Acids.2012 Dec 18;1:e62.doi:10.1038/mtna.2012.54。

[2020] 在一些实施方案中,疾病治疗包括通过改变其转录物剪接来敲低基因功能。示例性疾病和靶基因包括但不限于表ES3中列出的那些,特别是标记有“敲低有害基因表达”的那些。

[2021] 表ES1. 示例性序列

cccauuuugugaauguuuucuuu	TAGATAGCTATATAT
uuguguaauuaaccauuuugug	ATAGATAGCTATATA
Uauccucugaaugucgcauc	TATAGATAGCTATAT
gguaauccucugaaugucgc	ATATAGATAGCTATA
Gagccuuuuuucuuuuug	GATATAGATAGCTAT
Uccuuucgucucugggcuc	ATAGATAGCTAT
[2022] Cuccucuuucuuucucgc	AGATATAGATAGCTA
Cuucgaaacugagcaauuu	TATAGATAGCTA
cuugugagacaugagug	TAGATATAGATAGCT
cagagacuccucuuugcu	ATATAGATAGCT
ugcugcugucuuucuuugcu	ATAGATATAGATAGC
Uuguuaacuuiuuucccauu	GATATAGATAGC
cgccgccauuucucaacag	TATAGATATAGATAG
	AGATATAGATAG
	ATATAGATATAGATA
	TAGATATAGATA
	TATATAGATATAGAT
	ATAGATATAGAT

[2023]

TATAGATATAGA	TTTGGATTGTTGCTA
ATATAGATATAG	TGATTTTGTCTA
ATAGCTATATAGATA	TTGATTTTGTCT
AAAAAATAGCTATAT	TTTTTGATTTTGTCT
GTTAAAAAAATAGC	TTTGATTTTGTCT
AGGAAGTTAAAAAA	CTTTTGATTTTGTCT
AATAAGGAAGTTAA	TTTTGATTTTGT
AGGAAAATAAGGAA	TTTTTGATTTTG
GTGTAAGGAAAATAA	CTTCTTTTGATTTT
ATTTTGTCTAAAACC	CTTTTGATTTT
GATTTTGTCTAAAAC	TCTTTTGATTT
TTTGTCTAAAA	CCTTCCTTCTTTTG
TGATTTTGTCTAAAA	GAGCACCTTCCTTCT
ATTTTGTCTAAA	AATGTGAGCACCTTC
TTGATTTTGTCTAAA	TAAGGAATGTGAGCA
GATTTTGTCTAA	AATTAAAGGAATGTGAGC
TTTGATTTTGTCTAA	TTAAGGAATGTGAGC
TTTGATTTTGTCTAA	TAATTAAAGGAATGTGAG
TTTGATTTTGTCTAA	TTTAAGGAATGTGAG

[2024]

	TTAATTTAAGGA
AAGGAATGTGAG	CTTAATTTAAGG
TTAATTTAAGGAATGTGA	CCTTAATTTAAG
ATTTAAGGAATGTGA	TGCTGGCAGACTTAC
TAAGGAATGTGA	CATAATGCTGGCAGA
CTTAATTTAAGGAATGTG	TCATAATGCTGGCAG
AATTTAAGGAATGTG	TTCATAATGCTGGCA
TTAAGGAATGTG	TTTCATAATGCTGGC
TAATTTAAGGAATGT	ATTCACTTTCATAATGCTGG
CCTTAATTTAAGGAATGT	CTTTCATAATGCTGG
TTTAAGGAATGT	TCATAATGCTGG
TTAATTTAAGGAATG	ACTTTCATAATGCTG
ATTTAAGGAATG	TTCATAATGCTG
CTTAATTTAAGGAAT	CACTTTCATAATGCT
AATTTAAGGAAT	TTTCATAATGCT
OCTTAATTTAAGGAA	TCACTTTCATAATGC
TAATTTAAGGAA	GTTTCATAATGC
TCCTTAATTTAAGGA	TTCACTTTCATAATG
	ACTTTCATAATG
	ATTCACTTTCATAAT

[2025]

CACTTTCATAAT

GATTCAC TTT CATAA

TCACTTTCATAA

TTCAC TTT CATA

ATTCAC TTT CAT

AGTAAGATTCAC TTT

ACAAAAGTAAGATTC

GTTTTACAAAAGTAA

ATAAAGTTTTACAAA

AAACCATAAAGTTTT

TCCACAAACCATAAA

ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
 ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG

CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG
 CAC TTT CAT AAT GCT GG

TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG
 TTT CAT AAT GCT GG

- [2027] 美国专利No.8,759,507的SEQ ID No 1-30;
[2028] 美国专利No.8,486,907的SEQ ID No 1-211
[2029] 表ES2, 示例性序列

[2030]

疾病	序列	位置	扩增来源 的亲本	重复数 (正常)	重复数 (突变前)	重复数 (疾病)	体细胞 不稳定性
具有编码TNR的疾病							
DRPLA	CAG	ATN1 (外显子5)	P	6-35	35-48	49-88	是
HD	CAG	HTT (外显子1)	P	6-29	29-37	38-180	是
OPMD	GCN	PABPN1 (外显子1)	P 和 M	10	12-17	>11	受试组织 (下丘脑) 中 未发现
SCA1	CAG	ATXN1 (外显子8)	P	6-39	40	41-83	是
SCA2	CAG	ATXN2 (外显子1)	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3 (马查多 约瑟夫病)	CAG	ATXN3 (外显子8)	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	CACNA1A (外显子47)	P	<18	19	20-33	未发现
SCA7	CAG	ATXN7 (外显子3)	P	4-17	28-33	>36 to >460	是
SCA17	CAG	(外显子3)	P > M	25-42	43-48	45-66	是
SMBA	CAG	AR (外显子1)	P	13-31	32-39	40	未发现
具有非编码TNR的疾病							
DM1	CTG	DMPK (3' UTR)	M	5-37	37-60	<50	是
DM2	CCTG	CNBP (内含子1)	不确定	<30	31-74	75- 11,000	是
FRAXE	GCC	AFF2 (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	FXN (内含子1)	隐性	5-30	31-100	70- 1,000	是
FXS	CGG	FMR1 (5' UTR)	M	6-50	55-200	200- 4,000	是
HDL2	CTG	JPH3 (外显子2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	ATXN8OS (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	ATXN10 (内含子9)	M和P (M具有 较小变化)	10-29	29-400	400- 4,500	是
SCA12	CAG	PPP2R2B (5' UTR)	M和P (P更 不稳定)	7-28	28-66	66-78	未发现

AFF2, AF4/FMR2家族, 成员2; AR, 雄激素受体; ATN1, 萎缩蛋白1; ATXN, 共济失调蛋白; ATXN8OS, ATXN8相对链 (非蛋白质编码); CACNA1A, 钙通道, 电压依赖性, P/Q型, $\alpha 1A$ 亚基; CNBP, CCHC-型锌指核酸结合蛋白; DM, 强直性肌营养不良; DMPK, 强直性肌营养不良蛋白激酶; DRPLA, 齿状红核-苍白球路易体萎缩; FMR1, 脆性X智力低下1; FRAX-E, 智力低下, X连锁, 与FRAXE相关; FRDA, 弗里德赖希共济失调; FXN, 共济蛋白; FXS, 脆性X综合征; FXTAS, 脆性X-相关震颤/共济失调综合征; HD, 亨廷顿病; HDL2, 亨廷顿病样2; HTT, 亨廷顿蛋白; JPH3, 亲联蛋白3; M, 母本; OPMD, 眼咽肌营养不良; P, 父本; PABPN1, 多(A)结合蛋白核1; PPP2R2B, 蛋白磷酸酶2, 调节亚基B; SCA, 脊髓小脑性共济失调; SMBA, 脊髓肌延髓萎缩; TBP, TATA盒结合蛋白; TNR, 三核苷酸重复。

[2031]

表ES3

	共济失调毛细血管扩张	ATM
	β -地中海贫血症	HBB
	癌症	BRCA2
	CDG1A ²	PMM2
	先天性肾上腺功能不全	CYP11A
	囊性纤维化	CTR
巴尔得-别德综合征	BBS1	DMD
β -地中海贫血症	HBB	FKTN
癌症	BRCA1	GHR
	PTCH1	PTS
	CTR	LMNA
囊性纤维化	DMD	MLC1 ²
迪谢内肌营养不良	F7	MUT
因子VII缺陷	IKBKAP	ISCU
家族性自主神经功能异常	FANCC	CLC1
范科尼贫血	F9	NF1
血友病A	PCCA	NPC1
丙酸血症	RHO	PCCB
色素性视网膜炎	RPGR	USH1C
	阿尔茨海默病/FTDP-17 Tau蛋白病	MAPT
	癌症	BCL2L1
		FGFR1
		MCL1
		MDM2
		Multiple
	FGF8	PKM
无纤维蛋白原血症	BRCA1	MST1R
癌症	PCCA	USP5
丙酸血症	NF1	SMN2
神经纤维瘤病	GRP143	
1型眼白化病		
阿尔茨海默病	BACE1	
癌症	CDKN1A	
	ERBB2	
	FLT1	
	HNRNP1	
	KDR	
	MYC	
	多重	
	PHB	
	SRA1	
	STAT3	
	TERT	
	WT1	迪谢内肌营养不良
	APOB	DMD
FHSL/动脉粥样硬化 ²	CD40	
免疫应答	TNFRSF1B	
炎症疾病	IL5RA	
	TNFRSS2	营养不良型大疱性表皮松懈
流感病毒	MSTN	COL7A1
肌肉消耗疾病	ATXN1	DYSF
1型脊髓小脑性共济失调		

[2034]

基因	影响	疾病	变体位置	对剪接/蛋白质的影响
改变疾病表型				
<i>CFTR</i>	顺式	囊性纤维化	<i>CFTR</i> 内含子 8 中的 (TG) _n 和 Tn 多态性	影响外显子 9 跳读的量
<i>MCAD</i>	顺式	中链乙酰-CoA 脱氢酶缺陷	外显子 5 中的 ESS	阻止引起疾病之 ESE 突变的影响
<i>SCN1A</i>	顺式	对于抗癫痫剂的敏感性	新生替选外显子的 5' 剪接位点	提高的新生替选外显子的使用
<i>CFTR</i>	顺式和反式	囊性纤维化	内含子 19 中的点突变产生了可变剪接的 84 核苷酸外显子	包含隐蔽外显子的可变水平影响严重程度
<i>IKBKAP</i>	反式	家族性自主神经异常	n/a	突变体 5' 剪接位点的识别中的组织特异性差异
<i>Scn8a</i>	顺式和反式	神经障碍(小鼠)	外显子 3 的 5' 剪接位点中的 4-bp 缺失	通过 <i>Scnm1</i> 改变的 5' 剪切位点突变
与疾病易感性相关				
<i>IRF5</i>	顺式	系统性红斑狼疮 (SLE)	替选启动子之间的一个 SNP 产生了 5' 剪切位点	SNP 产生了 5' 剪切位点和新的第一外显子
<i>CTLA4</i>	顺式	自身免疫病	3' UTR 中的两个 SNP (外显子 4)	提高的外显子 3 跳读; 降低的可溶性同种型

[2035]

NCAM1	顺式	双相障碍	两个 SNP，一个在替选外显子簇中	降低的分泌型剪接变体表达
ERBB4	顺式	精神分裂症	内含子 12 中的一个 SNP 和外显子 3 附近的 SNP 分别与外显子 16 和 26 的剪接相关	提高的外显子 16 和 26 的使用
OLR1	顺式	心肌梗死	六个 SNP，三个在内含子 4 中，两个在内含子 5 中，一个在外显子 6 中的 3' UTR 中	外显子 5 跳读导致具有降低的凋亡作用同种型
OAS1	顺式	I 型糖尿病	内含子 6 AG→AA 变体使 3' 剪接位点平移 1 个核苷酸，改变了阅读框	SNP 使剪接位点移动 1 个核苷酸，导致更长的蛋白质
TNNT2	顺式	心脏肥大	5-bp 缺失影响内含子 3 剪接位点	导致 E4 跳读（小基因分析）
GPRA	顺式	哮喘	替选位点远端的三个 SNP	提高的两个末端外显子更远端的使用
MAPT	顺式	Tau 蛋白病	238-bp 插入到内含子 9 中	增强的外显子 10 包含
PTPRC (CD45)	顺式	改变的免疫功能	A138G 多态性外显子 6	增强的外显子 6 跳读
PTPRC (CD45)	顺式	多发性硬化	C77G 多态性外显子 4	增强的外显子 4 包含
LDLR	顺式	升高的胆固醇	C688T 多态性外显子 12	增强的外显子 12 跳读

[2036]

SFRS8	反式	哮喘	n/a	未报道

[2037]

剪接因子 ^a	OMIM 数 ^b	疾病相关 ^c
CUG 三联体重复, RNA-结合蛋白 1; CUGBP1 (CUGBP; NAB50; BRUNOL2)	601074	强直性肌营养不良 (DM)
CUG 三联体重复, RNA-结合蛋白 2; CUGBP2 (ETR3)	602538	强直性肌营养不良 (DM)

[2038]

FUS-相互作用蛋白 1; FUSIP1(TASR(1 或 2); SRp38; SRRp40; N SSR)	605221	白血病和肉瘤
融合, 来源于 12-16 易位, 恶性脂肪肉瘤; FUS (TLS)	137070	脂肪肉瘤, 急性髓性白血病 (AML)
糖原合酶激酶 3-BETA; GSK3B (GSK-3β)	605004	阿尔茨海默病 (AD)
羟甲基戊二酸单酰辅酶 A1a (HMGA1a) (HMG-I)	600701	阿尔茨海默病 (AD)
盲肌样蛋白 1; MBNL1 (MBNL)	606516	强直性肌营养不良 (DM)
盲肌样蛋白 2; MBNL2 (MBLL)	607327	强直性肌营养不良 (DM)
盲肌样蛋白 3; MBNL3 (MBXL)	300413	强直性肌营养不良 (DM)
神经肿瘤腹部抗原 1; NOVA1 (Ri Ag)	602157	副肿瘤综合征
前体 mRNA 加工因子 3, 酿酒酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>), PRPF3 的同源物 (PRP3; HPRP3)	607301	视网膜色素变性
前体 mRNA 加工因子 31, 酿酒酵母, PRPF31 的同源物 (PRP31)	606419	视网膜色素变性
前体 mRNA 加工因子 8, 酿酒酵母, PRPF8 的同源物 (PRP8 PRPC8 U5 snRNP 特异性蛋白, 220-K; p220)	607300	视网膜色素变性
RNA 结合基序蛋白, Y 染色体, 家族 1, 成员 A1; RBMY1A1(RBMY; RBM1; RBM2; YRRM1; YRRM2)	400006	无精子症

[2039]

剪接因子 HCC1 (HCC1.3; HCC1.4)	604739	肝细胞性肝癌
剪接因子, 富含脯氨酸和谷氨酰胺的 SFPQ (PSF)	605199	乳头状肾细胞癌
运动神经元存活 1, 端粒的: SMN1(SMN; SMNT; T-BCD541)	600354	脊髓性肌萎缩
运动神经元存活 2, 着丝粒的, SMN2(SMNC; C-BCD541)	601627	脊髓性肌萎缩
肿瘤蛋白 p73 样: TP73L P(63)	603273	海-韦综合征 (Hay-Wells syndrome)

[2040]

疾病	人靶基因	基因缺陷	治疗方式	方法
癌症	BRCA1	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
癌症	PTCH1	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
迪谢内肌营养不良	DMD	剪接位点突变	ASO	异常剪接的校正
共济失调毛细血管扩张	ATM	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
β -地中海贫血	HBB	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
癌症	BRCA2	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
CDG1A	PMM2	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
先天性肾上腺功能不全	CYP11A	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
囊性纤维化	CFTR	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
迪谢内肌营养不良	DMD	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
福山型先天性肌营养不良(FCMD)	FKTN	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
生长激素不敏感	GHR	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
HPABH4A	PTS	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
哈钦森-吉尔福德早衰(HGPS)	LMNA	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正

[2041]

MLC1	MLC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
甲基丙二酸尿症	MUT	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
伴随乳酸性酸中毒的肌病	ISCU	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
强直性营养不良	CLC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
神经纤维瘤病	NF1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
C 型尼曼-皮克病	NPC1	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
丙酸血症	PCCB	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
乌谢尔综合征	USH1C	隐蔽剪接位点	ASO	异常剪接的校正
无纤维蛋白原血症	FGB	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
癌症	BRCA1	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
丙酸血症	PCCA	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
1 型眼白化病	GRP143	调节序列突变	ASO	异常剪接的校正
阿尔茨海默病 /FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	BCL2L1	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	FGFR1	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MCL1	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MDM2	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	PKM	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	MST1R	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
癌症	USP5	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的选择性剪接	ASO	异常剪接的校正
阿尔茨海默病	BACE1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低

[2042]

癌症	ERBB2	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	FLT1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	HNRNPH1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	KDR	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	SRA1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	STAT3	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	TERT	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
癌症	WT1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
<u>FHBL/动脉粥样硬化</u>	APOB	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
免疫应答	CD40	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
炎症性疾病	TNFRSF1B	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
炎症性疾病	IL5RA	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
流感病毒	TMPRSS2	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
肌肉消耗疾病	MSTN	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
1 型脊髓小脑性共济失调	ATXN1	有害基因表达	ASO	有害基因表达的敲低
迪谢内肌营养不良	DMD	RNA 框重构	ASO	RNA 框重构
营养不良型大疱性表皮松解	COL7A1	RNA 框重构	ASO	RNA 框重构
三好氏肌病	DYSF	RNA 框重构	ASO	RNA 框重构

[2043]

β-地中海贫血	HBB	剪接位点突变
阿尔茨海默病 /FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的选择性剪接
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的选择性剪接
营养不良型大疱性表皮 松解	COL7A1	RNA 框重构
家族性自主神经功能异 常	IKBKAP	剪接位点突变
囊性纤维化	CFTR	隐蔽剪接位点
神经纤维瘤病	NF1	调节序列突变
阿尔茨海默病 /FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	失调的选择性剪接
癌症	多重	失调的选择性剪接
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的选择性剪接
癌症	CDKN1A	有害基因表达
癌症	MYC	有害基因表达
癌症	多重	有害基因表达
癌症	PHB	有害基因表达
迪谢内肌营养不良	DMD	RNA 框重构
囊性纤维化	CFTR	剪接位点突变
因子 VII 缺陷	F7	剪接位点突变
范科尼贫血	FANCC	剪接位点突变
血友病 A	F9	剪接位点突变
丙酸血症	PCCA	剪接位点突变
视网膜色素变性	RHO	剪接位点突变
视网膜色素变性	RPGR	剪接位点突变
脊髓性肌萎缩	SMN2	失调的选择性剪接
巴尔得-别德尔综合征	BBS1	剪接位点突变

[2044]

[2045]

疾病	人靶基因	治疗	阶段
巴尔得-别德尔综合征	BBS1	U1/U6 snRNA*	患者细胞
β -地中海贫血	HBB	PTM	小基因
癌症	BRCA1	ASO	小基因
癌症	PTCH1	ASO	小基因
囊性纤维化	CFTR	U1 snRNA*	小基因
迪谢内肌营养不良	DMD	ASO	犬模型
因子 VII 缺陷	F7	U1 snRNA*	小基因
家族性自主神经功能异常	IKBKAP	SM	患者
范科尼贫血	FANCC	U1 snRNA*	患者细胞
血友病 A	F9	U1 snRNA*	小基因
丙酸血症	PCCA	U1 snRNA*	患者细胞
视网膜色素变性	RHO	U1 snRNA*	小基因
视网膜色素变性	RPGR	U1 snRNA*	患者细胞
共济失调毛细血管扩张	ATM	ASO	患者细胞
β -地中海贫血	HBB	ASO	小鼠模型
癌症	BRCA2	ASO	小基因
CDG1A	PMM2	ASO	患者细胞
先天性肾上腺功能不全	CYP11A	ASO	小基因
囊性纤维化	CFTR	ASO	细胞系
囊性纤维化	CFTR	SM	患者细胞
迪谢内肌营养不良	DMD	ASO	患者细胞
福山型先天性肌营养不良 (FCMD)	FKTN	ASO	小鼠模型
生长激素不敏感	GHR	ASO	小基因
HPABH4A	PTS	ASO	患者细胞

[2046]

哈钦森-吉尔福德早衰 (HGPS)	LMNA	ASO	小鼠模型
MLC1	MLC1	ASO	小基因
甲基丙二酸尿症	MUT	ASO	患者细胞
伴随乳酸性酸中毒的肌病	ISCU	ASO	患者细胞
强直性营养不良	CLC1	ASO	小鼠模型
神经纤维瘤病	NF1	ASO	患者细胞
C 型尼曼-皮克病	NPC1	ASO	患者细胞
丙酸血症	PCCB	ASO	患者细胞
乌谢尔综合征	USH1C	ASO	小鼠模型
无纤维蛋白原血症	FGB	ASO	小基因
癌症	BRCA1	ASO	体外
丙酸血症	PCCA	ASO	患者细胞
神经纤维瘤病	NF1	SM	患者细胞
1 型眼白化病	GRP143	ASO	患者细胞
阿尔茨海默病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	ASO	细胞系
阿尔茨海默病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	PTM	小基因
阿尔茨海默病/FTDP-17 Tau 蛋白病	MAPT	SM	细胞系
癌症	BCL2L1	ASO	小鼠模型
癌症	FGFR1	ASO	细胞系
癌症	MCL1	ASO	细胞系
癌症	MDM2	ASO	细胞系
癌症	多重	SM	细胞系
癌症	PKM	ASO	细胞系
癌症	MST1R	ASO	细胞系
癌症	USP5	ASO	细胞系

[2047]

脊髓性肌萎缩	SMN2	ASO	临床
脊髓性肌萎缩	SMN2	SM	临床试验
脊髓性肌萎缩	SMN2	U1 snRNA*	小基因
脊髓性肌萎缩	SMN2	PTM	小鼠模型
阿尔茨海默病	BACE1	ASO	细胞系
癌症	CDKN1A	SM	细胞系
癌症	ERBB2	ASO	细胞系
癌症	FLT1	ASO	小鼠模型
癌症	HNRNPH1	ASO	患者细胞
癌症	KDR	ASO	小鼠模型
癌症	MYC	SM	细胞系
癌症	多重	SM	I 期临床试验， E7107
癌症	PHB	SM	细胞系
癌症	SRA1	ASO	细胞系
癌症	STAT3	ASO	小鼠模型
癌症	TERT	ASO	细胞系
癌症	WT1	ASO	细胞系
FHBL/动脉粥样硬化	APOB	ASO	细胞系
免疫应答	CD40	ASO	细胞系
炎症性疾病	TNFRSF1B	ASO	小鼠模型
炎症性疾病	IL5RA	ASO	细胞系
流感病毒	TMPRSS2	ASO	细胞系
肌肉消耗疾病	MSTN	ASO	小鼠模型
1 型脊髓小脑性共济失调	ATXN1	ASO	细胞系
迪谢内肌营养不良	DMD	ASO	临床
迪谢内肌营养不良	DMD	SM	细胞系
营养不良型大疱性表皮松解	COL7A1	ASO	外植体
营养不良型大疱性表皮松解	COL7A1	PTM	患者细胞
三好氏肌病	DYSF	ASO	患者细胞

[2048]

[2049] 在一些实施方案中，与在改变靶转录物之剪接中具有相当的效果的在其他方面相

当的参照寡核苷酸组合物相比,提供的寡核苷酸组合物以更低的剂量和/或频率施用。在一些实施方案中,与在改变靶转录物之剪接中具有相当的效果的在其他方面相当的立构无规参照寡核苷酸组合物相比,立体控制的寡核苷酸组合物以更低的剂量和/或频率施用。由于其较低的毒性,如果期望,提供的组合物也可以以更高剂量/频率施用。

[2050] 在一些实施方案中,本公开内容认识到寡核苷酸及其组合物的性质(例如活性、毒性等)可通过化学修饰和/或立体化学来优化。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于通过化学修饰和立体化学来优化寡核苷酸性质的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有低毒性的寡核苷酸和组合物及其方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有低毒性和增强的活性(例如,靶标抑制效率、特异性、切割速率、切割样式等)的寡核苷酸和组合物及其方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸和组合物及其方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱和增强的活性的寡核苷酸和组合物及其方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的递送和增强的活性的寡核苷酸和组合物及其方法。

[2051] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法具有低毒性(例如当与参照组合物相比时)。如本领域中公知的,当施用于例如细胞、组织、生物体等时,寡核苷酸可诱导毒性。在一些实施方案中,寡核苷酸可诱导不期望的免疫应答。在一些实施方案中,寡核苷酸可诱导补体活化。在一些实施方案中,寡核苷酸可诱导补体旁途径活化。在一些实施方案中,寡核苷酸可诱导炎症。补体系统尤其具有强的可破坏细胞的溶细胞活性,并因此应被调节以降低潜在的损伤。在一些实施方案中,寡核苷酸诱导的血管损伤是用于例如药物用途的寡核苷酸开发中的反复挑战。在一些实施方案中,当施用高剂量的寡核苷酸时,炎症的主要来源涉及旁路补体级联的活化。在一些实施方案中,补体活化是与含硫代磷酸酯的寡核苷酸相关的常见挑战,并且也具有硫代磷酸酯的一些序列诱导天然免疫细胞活化的潜力。在一些实施方案中,细胞因子释放与寡核苷酸的施用相关。例如,在一些实施方案中,观察到白细胞介素-6(IL-6)单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和/或白细胞介素-12(IL-12)的提高。参见例如Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. Toxicol Pathol., 43: 78-89, 2015; 以及 Engelhardt 等, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. Toxicol Pathol. 43: 935-944, 2015。

[2052] 通过控制化学修饰和/或立体化学,本公开内容提供了改善的寡核苷酸组合物和方法。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含化学修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含碱基修饰、糖修饰、核苷酸间键联修饰或其任何组合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含碱基修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含糖修饰。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含糖部分上的2'-修饰。在一些实施方案中,本公开内容示出2'-修饰可降低毒性。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰核苷酸间键联和一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,本公开内容示出一个或多个天然磷酸酯键联并入到包含一个或多个经修饰核苷酸间键联的寡核苷酸中可降低毒性。可将天然磷酸酯键联并入到寡核苷酸的多个位置。在一些实施方案中,将天然磷酸酯键联并入

翼区区域,或靠近5'-端或3'-端的区域。在一些实施方案中,将天然磷酸酯键联并入寡核苷酸的中间。在一些实施方案中,将天然磷酸酯键联并入核心区域。在一些实施方案中,本公开内容示出单独的或与化学修饰组合的立体化学可调节毒性。在一些实施方案中,本公开内容示出单独的或与化学修饰组合的立体化学可调节免疫应答。在一些实施方案中,本公开内容示出单独的或与化学修饰组合的立体化学可调节补体活化。出人意料地发现,个体立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物与相应的立构无规组合物和/或另一个体立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物相比可具有显着的不同的毒性谱,例如补体活化。在一些实施方案中,本公开内容示出单独的或与化学修饰组合的立体化学可通过旁路途径调节补体活化。在本公开内容中广泛描述了示例性化学修饰、立体化学及其样式,并且其可组合使用。本公开内容中还广泛地描述了示例性组合物和方法。本领域普通技术人员理解,与参照组合物相比,本文中所述的方法和组合物可用于提高或降低免疫应答,包括补体活化。

[2053] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2054] 施用包含第一多种寡核苷酸的提供的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸组合物的特征在于相对于相同的共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[2055] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2056] 施用包含第一多种寡核苷酸的提供的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸组合物是手性控制的并且特征在于相对于相同的共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[2057] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2058] 施用寡核苷酸组合物,其中所述多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述组合物的特征在于相对于相同的共同核苷酸序列但缺少一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[2059] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2060] 施用寡核苷酸组合物,其中所述多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰磷酸酯键联;

[2061] 其中所述寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一种测定中测试时,与对于寡核苷酸包含较少天然磷酸酯键联的在其他方面相当的参照组合物所观察到的相比降低的毒性。

[2062] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2063] 施用寡核苷酸组合物,其中所述多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰磷酸酯键联;

[2064] 其中所述寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一种测定中测试时,与对于寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联的在其他方面相当的参照组合物所观察到的相比降低的毒性。

[2065] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,所述寡核苷酸具有共同的核苷酸序列,改善包括:

[2066] 施用寡核苷酸组合物,其中所述多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰

糖部分,并且所述组合物的特征在于相对于相同的共同核苷酸序列但缺少一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个的参照寡核苷酸组合物降低的毒性。

[2067] 在一些实施方案中,本公开内容提供了方法,其包括向对象施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的步骤,所述寡核苷酸中的每一种具有共同的碱基序列并且包含经修饰糖部分,其中寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一种测定中测试时,与对于包含具有相同的共同核苷酸序列但不具有经修饰糖部分的参照多种寡核苷酸的在其他方面相当的参照组合物所观察到的相比降低的毒性。

[2068] 在一些实施方案中,本公开内容提供了方法,其包括向对象施用含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的步骤,所述寡核苷酸中的每一种具有共同的碱基序列并且包含一个或更多个天然磷酸酯键联和一个或更多个经修饰磷酸酯键联,其中寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一种测定中测试时,与对于包含具有相同的共同核苷酸序列但不具有天然磷酸酯键联的参照多种寡核苷酸的在其他方面相当的参照组合物所观察到的相比降低的毒性。

[2069] 在一些实施方案中,本公开内容提供了方法,其包括向对象施用手性控制的寡核苷酸组合物的步骤,其中所述手性控制的寡核苷酸组合物的特征在于当在至少一种测定中测试时,与对于包含不同的手性控制的寡核苷酸组合物的在其他方面相当的参照组合物或包含具有相同碱基序列的寡核苷酸的立构无规寡核苷酸组合物所观察到的相比降低的毒性。

[2070] 在一些实施方案中,降低的毒性是或包含降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性包含降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性是或包含降低的补体活化。在一些实施方案中,降低的毒性包含降低的通过旁路途径的补体活化。在一些实施方案中,可通过测量补体活化的水平来评估毒性。在一些实施方案中,在检测补体活化后其水平变化的蛋白质的测定中观察到改变的补体活化。在一些实施方案中,在检测一种或更多种完全活化相关产物的存在、绝对水平和或相对水平的测定中观察到改变的补体活化。在一些实施方案中,在血清中观察到补体活化。在一些实施方案中,在人血清中观察到补体活化。在一些实施方案中,在灵长类血清中观察到补体活化。在一些实施方案中,在猴血清中观察到补体活化。

[2071] 在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过60分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过50分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过40分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过30分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过25分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过20分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过15分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过10分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过9分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过8分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过7分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过6分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过5分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过4分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过3分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过2分钟

测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过1分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过30秒测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过20秒测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过10秒测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后不超过5秒测量补体活化。

[2072] 在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后5分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后10分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后15分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后20分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后25分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后30分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后35分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后40分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后45分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后50分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后55分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后60分钟测量补体活化。在一些实施方案中,在施用寡核苷酸后的多个时间点(例如,在选自施用寡核苷酸后5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、110和120分钟的两个或更多时间点)测量补体活化。

[2073] 在一些实施方案中,补体活化降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施方案中,补体活化降低至少5%。在一些实施方案中,补体活化降低至少10%。在一些实施方案中,补体活化降低至少15%。在一些实施方案中,补体活化降低至少20%。在一些实施方案中,补体活化降低至少25%。在一些实施方案中,补体活化降低至少30%。在一些实施方案中,补体活化降低至少35%。在一些实施方案中,补体活化降低至少40%。在一些实施方案中,补体活化降低至少45%。在一些实施方案中,补体活化降低至少50%。在一些实施方案中,补体活化降低至少55%。在一些实施方案中,补体活化降低至少60%。在一些实施方案中,补体活化降低至少65%。在一些实施方案中,补体活化降低至少70%。在一些实施方案中,补体活化降低至少75%。在一些实施方案中,补体活化降低至少80%。在一些实施方案中,补体活化降低至少85%。在一些实施方案中,补体活化降低至少90%。在一些实施方案中,补体活化降低至少95%。在一些实施方案中,补体活化降低至少96%。在一些实施方案中,补体活化降低至少97%。在一些实施方案中,补体活化降低至少98%。在一些实施方案中,补体活化降低至少99%。在一些实施方案中,将补体活化降低至与阴性对照(例如,水、不诱导补体活化的缓冲液等)相同的水平。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法降低注射部位炎症。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法降低诱导的血管损伤。

[2074] 可用于评价毒性的标志物是本领域中公知的,例如CH50(总补体)、补体裂解产物(例如,Bb、C3a、C5a等)、MCP-1和CRP、纤维蛋白原、触珠蛋白、球蛋白、蛋白尿、白蛋白尿、血管生成素-2、内皮素-1、E选择素(Eselectin)、血小板反应蛋白-1、血管内皮生长因子 α 、钙调蛋白-1、金属蛋白酶1的组织抑制剂、脂质运载蛋白(lipocalin)2、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞化学引诱物1、 α -1酸性糖蛋白1、总一氧化氮、冯·维勒布兰德因子(Von Willebrands factor)、细胞间黏附分子(ICAM)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、白细胞介素、单核细胞趋化蛋白-1、血清淀粉样蛋白A、CRP、纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制剂-1、小窝蛋白、基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-3和MMP-9)、血管内皮生长因子、血栓调节蛋白、E-

选择素、P-选择素、补体途径分析和其他炎症标志物(即,CRP、MCP-1、MMP-3和/或其他细胞因子或趋化因子)、内皮活化标志物(例如,VCAM)等。例如,参见Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. Toxicol Pathol., 43:78-89, 2015; Engelhardt, 等, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. Toxicol Pathol. 43: 935-944, 2015; 等。在一些实施方案中,标志物是补体途径中的蛋白质。在一些实施方案中,标志物是旁路补体途径中的蛋白质。在一些实施方案中,标志物是补体活化期间产生的蛋白质。在一些实施方案中,标志物是在通过旁路途径的补体活化期间产生的蛋白质。在一些实施方案中,标志物选自C3a、Bb、C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8和C9。在一些实施方案中,标志物选自C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8和C9。在一些实施方案中,标志物选自C3a、C4a、C5a和Bb。在一些实施方案中,标志物是C3a或Bb。在一些实施方案中,标志物是C3a。在一些实施方案中,标志物是Bb。

[2075] 示例性测定是本领域中公知的,包括但不限于本公开内容和以下中描述的那些: US2002/0082227; Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. Toxicol Pathol., 43:78-89, 2015; Engelhardt等, Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. Toxicol Pathol. 43:935-944, 2015; 等。

[2076] 本公开内容示出个体立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物可具有不同的补体活化谱。在一些实施方案中,具有全部硫代磷酸酯键联和中间的单个Rp的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物可表现出相对高的补体活化。如本公开内容中提供的,可以使用多种方法来降低这些寡核苷酸的相对高的补体活化,包括但不限于引入一个或更多个天然磷酸酯键联。例如,参见图4和5。

[2077] 由于其改善的性质,例如低毒性,高活性等,提供的寡核苷酸及其组合物特别地可用于治疗多种疾病。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和/或方法特别地可用于降低参与补体系统的靶标。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和/或方法特别地可用于通过降低补体系统中靶标的水平来降低补体活化,因为与参照寡核苷酸、组合物和/或方法相比,提供的寡核苷酸、组合物和/或方法仅诱导低(如果有的话)补体活化。在一些实施方案中,参与补体系统的靶标是C1、C1a、C1r、C1s、C1q、MASP-1、MASP-2、C3、C3-转化酶、C3a、C3b、C3aR、C4b、C5、C5a、C5aR、因子B、因子D、凝血酶、纤溶酶、激肽释放酶或因子XIIa。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸,组合物和/或方法可提供改善的相关疾病(例如神经炎症和神经变性、肌肉炎症、脱髓鞘、血管炎和肾炎)的治疗。在一些实施方案中,疾病是与补体相关的罕见疾病;例如,参见Reis等, Applying complement therapeutics to rare diseases, Clinical Immunology (2015), doi:10.1016/j.clim.2015.08.009。在一些实施方案中,本公开内容提供了靶向C5的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,提供的组合物是靶向C5的siRNA组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供靶向因子B的寡核苷酸的组

合物。在一些实施方案中,本公开内容提供靶向因子B组合物和方法,其用于治疗狼疮性肾炎。靶向因子B的示例性碱基序列包括但不限于以下中描述的那些:Grossman等. Inhibition of the alternative complement pathway by antisense oligonucleotides targeting complement factor B improves lupus nephritis in mice. Immunobiology. 2015 Aug 10. pii: S0171-2985(15) 30041-3. doi: 10.1016/j.imbio.2015.08.001。

[2078] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于调节寡核苷酸的蛋白质结合性质的方法,例如通过调节寡核苷酸的化学修饰和/或立体化学。在本公开内容中广泛描述了示例性化学修饰、立体化学及其组合。在一些实施方案中,本公开内容提供了具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸及其组合物。

[2079] 在一些实施方案中,本公开内容提供了方法,其包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物,所述组合物与包含多种寡核苷酸的参照组合物相比表现出改变的蛋白质结合,每种多种寡核苷酸还具有共同碱基序列,但所述寡核苷酸与所述第一多种中的寡核苷酸在结构上的区别在于:

[2080] 该参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同;和/或

[2081] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构;和/或

[2082] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[2083] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[2084] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其特征在于相对于相同的共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物改变的蛋白质结合。

[2085] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和组合物提高有益的蛋白质结合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和组合物降低有害的蛋白质结合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和组合物提高有益的蛋白质结合并降低有害的蛋白质结合。

[2086] 在一些实施方案中,改善的蛋白质结合谱降低提供的寡核苷酸和组合物的毒性并改善活性。在一些实施方案中,降低的与补体途径负调节物的结合有助于降低补体活化。在一些实施方案中,降低的与某些蛋白质的结合与较低毒性和/或较好活性相关。在一些实施方案中,提高的与某些蛋白质的结合有助于较低毒性和/或较好活性。

[2087] 寡核苷酸与多种蛋白质(例如,血清蛋白、硫酸肝素结合蛋白、细胞内蛋白等)的结合可使用本公开内容中提供的寡核苷酸、组合物和方法调节。示例性蛋白质包括但不限于白蛋白、补体因子H、因子IX、ApoE、凝血酶、因子VIIIa、肝素辅因子II、 α -2巨球蛋白、成纤维细胞生长因子1、成纤维细胞生长因子2、肝细胞生长因子/分散因子、血管内皮生长因子、高迁移率族蛋白B1、亲环蛋白B、IL-8 (CXCL8)、血小板因子4 (CXCL4)、基质细胞衍生因子-1 (CXCL12)、单核细胞趋化蛋白-1 (CCL2)、成纤维细胞生长因子受体1、神经毡蛋白-1、晚期糖基化终产物的受体、受体蛋白质酪氨酸磷酸酶 σ 、Slit-2、ROBO1、凝血酶、抗凝血酶、蛋白C抑制剂、淀粉样前体蛋白1、血小板反应蛋白-1、膜联蛋白A2、PDGF BB、PC4/Sub1、RNF163/ZNF9、Ku70、Ku80、TCP1- α 、TCP1- β 、TCP1- ϵ 、TCP1- γ 、TCP1- θ 、TCP1- δ 、HSP90-AA1、HSP90-AB、HSP70-5/GRP78、HSPA1L、HSC70、ACTB、TBBB2C、波形蛋白、CArG结合因子、DHX30、EIF2S2、

EIF4H、GRSF1、hnRNP D1L、hnRNPA1、hnRNPA2、hnRNPH1、hnRNPK、hnRNPQ、hnRNPU、hnRNPUL、ILF2、ILF3、KHSRP、La/SSB、NCL、NPM1、P54nrb、PSF、PSPC1、RHA、YBX1、ACLY、VARS、ANXA2、NDKA、胸苷酸激酶、JKBP1δ6、SHMT2、LRPPRC、NARS、ATAD3A、KCTD12、CD4、GP120、aMb2 (Mac-1)、VDAC-1、Ago2 PAZ结构域、RAGE、AIM2、DHX36、DHX9、DDX41、IFI16、RIG-I、MDA5、LRRFIP1、DLM-1/ZBP1、TREX1、层黏连蛋白和纤连蛋白。在一些实施方案中,多种寡核苷酸或寡核苷酸组合物可同时调节与多种蛋白质的结合,包括维持与一组蛋白质相同的结合水平,降低与另一组蛋白质的结合水平和/或提高与又一组蛋白质的结合水平。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了提高的与一种或更多种血清蛋白的结合。在一些实施方案中,血清蛋白是白蛋白。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了降低的与一种或更多种硫酸肝素结合蛋白的结合。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了降低的与一种或更多种因子H的结合。

[2088] 在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过10%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过20%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过30%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过40%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过50%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过60%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过70%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过75%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过80%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过85%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过90%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过91%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过92%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过93%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过94%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过95%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过96%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过97%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过98%。在一些实施方案中,蛋白质结合降低超过99%。

[2089] 在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过10%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过20%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过30%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过40%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过50%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过60%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过70%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过80%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过90%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过100%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过150%。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过2倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过3倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过4倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过5倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过6倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过7倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过8倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过9倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过10倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过15倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过20倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过25倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过30倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过35倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过40倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过45倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过50倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过60倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过70倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过80倍。在一些实施方案中,蛋白质结合提高超过90倍。在一些实施方案

中,蛋白质结合提高超过100倍。

[2090] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于评估蛋白质结合的测定。在一些实施方案中,可通过与白蛋白结合来评估蛋白质结合。在一些实施方案中,可通过与BSA结合来评估蛋白质结合。在一些实施方案中,可在体外评估蛋白质结合。其他合适的测定法是本领域中公知的。

[2091] 本公开内容广泛描述了可改善蛋白质结合谱的化学修饰、立体化学及其组合。在一些实施方案中,较多经修饰核苷酸间键联可提高蛋白质结合。在一些实施方案中,较多硫代磷酸酯键联可提高蛋白质结合。在一些实施方案中,较少经修饰核苷酸间键联可降低蛋白质结合。在一些实施方案中,较少硫代磷酸酯键联可降低蛋白质结合。在一些实施方案中,较多Sp手性核苷酸间键联提高蛋白质结合。在一些实施方案中,较少Sp手性核苷酸间键联降低蛋白质结合。在一些实施方案中,较多经修饰碱基提高蛋白质结合。在一些实施方案中,较少经修饰碱基降低蛋白质结合。在一些实施方案中,一种类型的糖修饰相对于另一种可提高蛋白质结合。在一些实施方案中,当与2'-OMe相比时,提高的2'-MOE含量降低蛋白质结合。本公开内容提供了化学修饰和/或立体化学样式的许多组合以改善蛋白质结合谱。在一些实施方案中,本公开内容提供了化学修饰和/或立体化学样式的多种组合以改善蛋白质结合谱,同时提供较低毒性和/或较好活性。具有这些修饰、立体化学或其组合的示例性寡核苷酸和组合物在本文中描述于本公开内容中。

[2092] 将寡核苷酸递送至靶标可受益于改善的蛋白质结合谱。在一些实施方案中,改善的与某些蛋白质的结合特性有利于将寡核苷酸运输至靶细胞、组织、器官或生物体。在一些实施方案中,改善的与某些蛋白质的结合特性促进寡核苷酸从蛋白质和其他分子的释放,使得它们可以执行其生物学功能,包括与靶核酸序列杂交、抑制靶核酸序列的功能、切割靶核酸序列等。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的寡核苷酸摄取。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的寡核苷酸摄取。

[2093] 在一些实施方案中,本公开内容提供了方法,其包括施用包含第一多种寡核苷酸的组合物,所述组合物与包含多种寡核苷酸的参照组合物相比表现出改善的递送,每种多种寡核苷酸还具有所述共同的碱基序列但与第一多种寡核苷酸在结构上的区别在于:

[2094] 该参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同;和/或

[2095] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构;和/或

[2096] 该参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[2097] 在一些实施方案中,本公开内容提供了施用包含具有共同核苷酸序列的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物的方法,改善包括:

[2098] 施用包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其特征在于相对于相同的共同核苷酸序列的参照寡核苷酸组合物改善的递送。

[2099] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的全身递送。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸、组合物和方法提供了改善的细胞质递送。在一些实施方案中,改善的递送是向细胞群体递送。在一些实施方案中,改善的递送是向组织递送。在一些实施方案中,改善的递送是向器官递送。在一些实施方案中,改善的递送是向生物体递送。在本公开内容中广泛描述了提供改善递送的示例性结构元件(例如,化学修饰、立体化学、

其组合等)、寡核苷酸、组合物和方法。

[2100] 在一些实施方案中,本公开内容提供了通过与本公开内容提供的组合物接触来降低细胞、组织和/或生物体中的靶核酸水平而没有低毒性的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了通过与本公开内容提供的组合物接触来降低细胞、组织和/或生物体中的靶核酸水平而与参照组合物相比没有较低毒性的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了通过与本公开内容提供的组合物接触来降低细胞、组织和/或生物体中的靶核酸水平而没有显著补体活化的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了通过与本公开内容提供的组合物接触来降低细胞、组织和/或生物体中的靶核酸水平并且与参照组合物相比具有较低补体活化的方法。

[2101] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于鉴定和/或表征具有改善的性质(例如毒性、活性等)的寡核苷酸组合物的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于鉴定和/或表征与参照组合物相比具有较低毒性的寡核苷酸组合物的方法。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于鉴定和/或表征与参照组合物相比具有改善的蛋白质结合谱的寡核苷酸组合物的方法。

[2102] 在一些实施方案中,本公开内容提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2103] 提供包含第一多种寡核苷酸的至少一种组合物;以及

[2104] 相对于参照组合物评估毒性。

[2105] 在一些实施方案中,本公开内容提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2106] 提供包含第一多种寡核苷酸的至少一种组合物;以及

[2107] 相对于参照组合物评估补体活化。

[2108] 在一些实施方案中,本公开内容提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2109] 提供包含第一多种寡核苷酸的至少一种组合物;以及

[2110] 相对于参照组合物评估蛋白质结合谱。

[2111] 在一些实施方案中,本公开内容提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2112] 提供包含第一多种寡核苷酸的至少一种组合物;以及

[2113] 相对于参照组合物评估递送。

[2114] 在一些实施方案中,本公开内容提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

[2115] 提供包含第一多种寡核苷酸的至少一种组合物;以及

[2116] 相对于参照组合物评估细胞摄取。

[2117] 在一些实施方案中,将提供的寡核苷酸组合物的性质与参照寡核苷酸组合物进行比较。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸。

[2118] 在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是立体随机寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是所有核苷酸间键是硫代磷酸酯的寡核苷酸的立构无规组合物。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是具有全部磷酸酯键的DNA寡核苷酸组合

物。

[2119] 在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰样式的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性未控制(或立构无规)组合物。

[2120] 在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列但不同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、核苷酸间键联修饰但不同糖修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,参照组合物具有更少的2'-修饰的糖修饰。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、糖修饰但不同核苷酸间键联修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,参照组合物具有更多的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案中,参照组合物具有更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物包含不具有天然磷酸酯键联的寡核苷酸。

[2121] 在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由与参照组合物相比之组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。

[2122] 在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但缺少与参照组合物相比之寡核苷酸组合物的寡核苷酸中的一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但不具有经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同化学修饰样式的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是另一立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物。

[2123] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物的参照寡核苷酸组合物是缺少提供的组合物中的脂质的相当的组合物。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是立构无规寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是所有核苷酸间键联均为硫代磷酸酯的寡核苷酸的立构无规组合物。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物是具有全部磷酸酯键联的DNA寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰样式的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性未控制(或立构无规)组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列但具有不同化学修饰的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、核苷酸间键联修饰但不同糖修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,参照组合物具有更少的2'-修饰的糖修饰。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同碱基序列、碱基修饰、糖修饰但不同核苷酸间键联修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,参照组合物具有更多的核苷酸间键联修饰。在一些实施方案

中,参照组合物具有更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物包含不具有天然磷酸酯键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由与参照组合物相比之组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中,参照组合物是包含参照多种寡核苷酸的组合物,其中参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但缺少与参照组合物相比之寡核苷酸组合物的寡核苷酸中的一个或更多个经修饰糖部分中的至少一个。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但不具有经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照寡核苷酸组合物包含参照多种寡核苷酸,所述参照多种寡核苷酸具有相同的共同核苷酸序列,但不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物是具有相同化学修饰样式的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物是另一立体异构体的手性控制的寡核苷酸组合物。

[2124] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含参照多种寡核苷酸并不都具有的一个或更多个结构元件(例如,修饰、立体化学、样式等)。这样的结构元件可以是本公开内容中描述的任一种。

[2125] 在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在5'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸比3'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区区域中包含比参照组合物的相应寡核苷酸区域更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在每个翼区中包含比参照组合物的相应寡核苷酸区域更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp手性核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在5'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在3'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更多的经修饰碱基。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在5'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在3'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更多的甲基化碱基。在一些

实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在5'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在3'-端区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中,参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同结构。在一些实施方案中,参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。在一些实施方案中,参照组合物是共有碱基序列的基本上外消旋的寡核苷酸制备物。在一些实施方案中,参照组合物是另一种寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸仅包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰糖部分,其中修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多经修饰糖部分,修饰是2'-OR1。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更少的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更多的Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的甲基化碱基。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多2'-MOE修饰。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸在5'-端和/或3'-端包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸在对应于第一多种寡核苷酸的翼区的区域中包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在相应的翼区区域包含较少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个这种天然磷酸酯键联位置处包含经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个这种天然磷酸酯键联位置处包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸不包含翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含5'-端翼区区域,所述翼区区域包含在其3'-端的两个核苷之间的天然磷酸酯键联,并且参照多种中的寡核苷酸在相同位置处不具有天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,第一多种中的寡核苷酸包含3'-端翼区区域,所述翼区区域包含在其5'-端的两个核苷之间的天然磷酸酯键联,并且参照多种中的寡核苷酸在相同位置处不具有天然磷酸酯键联。在

一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在5'-端区域包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在3'-端区域包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在每个翼区区域中包含比参照组合物的寡核苷酸更少的2'-MOE修饰。在一些实施方案中,参照多种中的个体寡核苷酸在立体化学结构上彼此不同。在一些实施方案中,参照多种中的至少一些寡核苷酸具有与由组合物的多种寡核苷酸表示的结构不同的结构。在一些实施方案中,参照多种中的至少一些寡核苷酸不包含翼区区域和核心区域。在一些实施方案中,参照组合物是共有碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物。在一些实施方案中,参照组合物是另一寡核苷酸类型的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸仅包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的经修饰糖部分,其中修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的经修饰糖部分。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的经修饰糖部分,修饰是2'-OR¹。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更少的硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更少的Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多的Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸具有翼区,并且在翼区中包含更多的Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的甲基化碱基。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更多2'-MOE修饰。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸在5'-端和/或3'-端包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸在对应于第一多种中的寡核苷酸翼的区域中包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在相应的翼区区域包含更少的天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个这种天然磷酸酯键联位置处包含经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸在翼区中包含天然磷酸酯键联,并且参照组合物的寡核苷酸在翼区中的一个或多个这种天然磷酸酯键联位置处包含硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸不包含天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照组合物的寡核苷酸不包含翼区-核心-翼区结构。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含5'-末端翼区区域,所述翼区区域在其3'-末端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联,并且参照多种中的寡核苷酸在相同位置处不具有天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含3'端翼区区域,所述翼区区域在其5'-末端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联,并且参照多种中的寡核苷酸在相同

位置处不具有天然磷酸酯键联。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸包含较少的含有-F的核苷酸单元。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸包含更少的2'-F修饰的糖部分。在一些实施方案中,参照多种中的寡核苷酸包含更少的手性控制的经修饰核苷酸间键联。

[2126] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物具有仅一种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物包含两种或更多种寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施方案中,使用这样的组合物,提供的方法可靶向超过一个靶标。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物包含靶向两个或更多个靶标的两种或更多种寡核苷酸类型。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物包含靶向两个或更多个错配的两种或更多种寡核苷酸类型。在一些实施方案中,单一寡核苷酸类型靶向两个或更多个靶标,例如突变。在一些实施方案中,一种寡核苷酸类型的寡核苷酸的靶区域包含两个或更多个“靶位点”,例如两个突变或SNP。

[2127] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸任选地包含经修饰碱基或糖。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰碱基或糖。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰碱基。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰碱基和糖。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰碱基。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物中的寡核苷酸包含经修饰糖。寡核苷酸的经修饰碱基和糖是本领域中公知的,包括但不限于本公开内容中所述的那些。在一些实施方案中,经修饰碱基是5-mC。在一些实施方案中,经修饰糖是2'-修饰的糖。寡核苷酸糖的合适的2'-修饰是本领域普通技术人员公知的。在一些实施方案中,2'-修饰包括但不限于2'-OR¹,其中R¹不是氢。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-OR¹,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆脂族。在一些实施方案中,2'-修饰是2'-MOE。在一些实施方案中,修饰是2'-卤素。在一些实施方案中,修饰是2'-F。在一些实施方案中,经修饰碱基或糖可进一步提高手性控制的寡核苷酸组合物的活性、稳定和/或选择性,所述组合物的共同的骨架手性中心样式提供了出人意料的活性、稳定性和/或选择性。

[2128] 在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何经修饰糖。在一些实施方案中,提供的手性控制的寡核苷酸组合物不具有任何2'-修饰的糖。在一些实施方案中,本公开内容出人意料地发现通过使用手性控制的寡核苷酸组合物,经修饰糖不是稳定性、活性和/或控制切割样式所需要的。另外,在一些实施方案中,本公开内容出人意料地发现,不具有经修饰糖的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物在稳定性、活性、周转和/或控制切割样式方面具有更好的特性。例如,在一些实施方案中,出人意料地发现,与具有经修饰糖的寡核苷酸的组合物相比,不具有经修饰糖的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物从切割产物中解离得快得多,并且提供了显著提高的周转。

[2129] 如本文中详细讨论的,本公开内容尤其提供了手性控制的寡核苷酸组合物,其意指所述组合物含有至少一种类型的多种寡核苷酸。特定“类型”的各寡核苷酸分子包含预先选择的(例如,预先确定的)关于以下的结构元件:(1) 碱基序列;(2) 骨架键联样式;(3) 骨架

手性中心样式;和(4)骨架P-修饰部分样式。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物含有在单一合成过程中制备的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的组合物含有在单一寡核苷酸分子内具有超过一种手性构型的寡核苷酸(例如,其中沿寡核苷酸的不同残基具有不同立体化学);在一些这样的实施方案中,此类寡核苷酸可在单一合成过程中获得,而无需次级缀合步骤来产生具有超过一种手性构型的个体寡核苷酸分子。

[2130] 如本文中提供的寡核苷酸组合物可用于调节许多细胞过程和机构(包括但不限于转录、翻译、免疫应答、表观遗传等)的试剂。此外,如本文中提供的寡核苷酸组合物可出于研究和/或诊断目的用作试剂。本领域普通技术人员将容易认识到本文中的本公开内容公开内容不限于特定用途,而是可适用于其中期望使用合成寡核苷酸的任何情况。提供的组合物尤其可用于多种治疗、诊断、农业和/或研究应用中。

[2131] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物包含一种或更多种如本文中详述的结构修饰的寡核苷酸和/或其残基。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物包含含有一种或更多种核酸类似物的寡核苷酸。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物包含含有一种或更多种包括但不限于以下的人工核酸或残基的寡核苷酸:肽核酸(peptide nucleic acid,PNA)、吗啉代和锁核酸(locked nucleic acid,LNA)、糖基核酸(glycon nucleic acid,GNA)、苏糖核酸(threose nucleic acid,TNA)、异核酸(Xeno nucleic acid,XNA)及其任何组合。

[2132] 在任何实施方案中,本公开内容可用于基于寡核苷酸来调节基因表达、免疫应答等。因此,本公开内容的含有预定类型的寡核苷酸(即,其是手性控制的,并且任选地是手性纯的)的立体确定的寡核苷酸组合物可替代常规立构无规或手性不纯对应物加以使用。在一些实施方案中,提供的组合物显示增强的预期作用和/或降低的不期望的副作用。以下明确讨论本公开内容的生物学和临床/治疗应用的某些实施方案。

[2133] 多种给药方案可用于施用提供的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,施用多个相隔时间段的单位剂量。在一些实施方案中,给定组合物具有推荐的给药方案,其可涉及一个或更多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,其各自彼此相隔时长相同的时间段;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,并且各剂量相隔至少两种不同时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量都具有相同单位给药量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施方案中,给药方案包含以第一给药量施用的第一剂量,继之以一个或更多个以不同于所述第一给药量的第二给药量施用的其他剂量。在一些实施方案中,给药方案包含以第一给药量施用的第一剂量,继之以一个或更多个以与所述第一给药(或其他先前给药)量相同或不同的第二(或随后)给药量施用的其他剂量。在一些实施方案中,给药方案包含施用至少一个单位剂量至少一天。在一些实施方案中,给药方案包含经过至少一天(并且有时超过一天)的时间段施用超过一个剂量。在一些实施方案中,给药方案包含经过至少一周的时间段施用多个剂量。在一些实施方案中,时间段是至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周或更久(例如,约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或更久)。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续超过一周。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、

34、35、36、37、38、39、40周或更久(例如,约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或更久)。在一些实施方案中,给药方案包含每两周施用一个剂量,持续超过两周时间段。在一些实施方案中,给药方案包含每两周施用一个剂量,经过2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周或更久(例如,约45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100周或更久)的时间段。在一些实施方案中,给药方案包含每个月施用一个剂量,持续一个月。在一些实施方案中,给药方案包含每个月施用一个剂量,持续超过一个月。在一些实施方案中,给药方案包含每个月施用一个剂量,持续2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更久。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续约10周。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续约20周。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续约30周。在一些实施方案中,给药方案包含每周施用一个剂量,持续26周。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物根据不同于用于具有相同序列的手性未控制的(例如,立构无规的)寡核苷酸组合物和/或具有相同序列的不同手性控制的寡核苷酸组合物的给药方案的给药方案施用。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物根据相较于具有相同序列的手性未控制的(例如,立构无规的)寡核苷酸组合物的给药方案减量的给药方案施用,其中其经过给定时间单位达到较低总暴露水平,涉及一个或更多个较低单位剂量,和/或经过给定时间单位包含较小数目的剂量。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物根据延续的时间段长于具有相同序列的手性未控制的(例如,立构无规的)寡核苷酸组合物的给药方案所延续的时间段的给药方案施用。不希望受到理论的限制,申请人注意到在一些实施方案中,较短给药方案和/或剂量之间的较长时间段可归因于手性控制的寡核苷酸组合物的改进的稳定性、生物利用度和/或效力。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸组合物相较于相应手性未控制的寡核苷酸组合物具有更长给药方案。在一些实施方案中,相较于相应手性未控制的寡核苷酸组合物,手性控制的寡核苷酸组合物在至少两个剂量之间的时间段较短。不希望受到理论的限制,申请人注意到在一些实施方案中,较长给药方案和/或剂量之间的较短时间段可归因于手性控制的寡核苷酸组合物的改进的安全性。

[2134] 在一些实施方案中,由于其低毒性,提供的寡核苷酸和组合物可以以较高剂量和/或较高频率施用。在一些实施方案中,由于其改善的递送(和其他性质),提供的组合物可以以较低剂量和/或较低频率施用以实现生物学效应,例如临床疗效。

[2135] 单次剂量可包含多个量的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量可含有如由应用所期望的合适的多个量的某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300mg或更多(例如约350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000mg或更多)某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约1mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约5mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约10mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约15mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约20mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约50mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约100mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂

量含有约150mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约200mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约250mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,单次剂量含有约300mg某类型的手性控制的寡核苷酸。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸以单次剂量和/或以总剂量在低于手性未控制的寡核苷酸的量下施用。在一些实施方案中,由于效力改进,手性控制的寡核苷酸是以单次剂量和/或以总剂量在低于手性未控制的寡核苷酸的量下施用。在一些实施方案中,手性控制的寡核苷酸是以单次剂量和/或以总剂量在高于手性未控制的寡核苷酸的量下施用。在一些实施方案中,归因于安全性改进,手性控制的寡核苷酸以单次剂量和/或以总剂量在高于手性未控制的寡核苷酸的量下施用。

[2136] 生物活性寡核苷酸

[2137] 本文中使用的提供的寡核苷酸组合物可包含单链和/或多链寡核苷酸。在一些实施方案中,单链寡核苷酸含有可在相关条件下杂交以使(如所用)甚至单链寡核苷酸可具有至少部分双链特征的自身互补部分。在一些实施方案中,提供的组合物中包含的寡核苷酸是单链、双链或三链。在一些实施方案中,提供的组合物中包含的寡核苷酸在寡核苷酸内包含单链部分和多链部分。在一些实施方案中,如上所指示,各单链寡核苷酸可具有双链区域和单链区域。

[2138] 在一些实施方案中,提供的组合物包含一种或更多种完全或部分互补于以下的链的寡核苷酸:结构基因、基因控制和/或终止区域、和/或自我复制系统(例如病毒或质粒DNA)。在一些实施方案中,提供的组合物包含一种或更多种是或充当以下的寡核苷酸: siRNA或其他RNA干扰试剂(RNAi剂或iRNA剂)、shRNA、反义寡核苷酸、自切割RNA、核酶、其片段和/或其变体(例如肽基转移酶23S rRNA、RNase P、I组和II组内含子、GIR1分支核酶、先导酶(Leadzyme)、发夹核酶、锤头核酶、HDV核酶、哺乳动物CPEB3核酶、VS核酶、glmS核酶、CoTC核酶等)、微小RNA、微小RNA模拟物、超级微小RNA、适配体、反义微小RNA、微小RNA拮抗剂、U1衔接头、成三链体寡核苷酸、RNA活化剂、长非编码RNA、短非编码RNA(例如,piRNA)、免疫调节性寡核苷酸(例如免疫刺激性寡核苷酸、免疫抑制性寡核苷酸)、GNA、LNA、ENA、PNA、TNA、吗啉代、G四链体(RNA和DNA)、抗病毒寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[2139] 在一些实施方案中,提供的组合物包含一种或更多种杂合(例如,嵌合)寡核苷酸。在本公开内容的情况下,术语“杂合”广泛指代寡核苷酸的混合结构组分。杂合寡核苷酸可指例如(1)在单一分子内具有混合类别的核苷酸(例如部分DNA和部分RNA)的寡核苷酸分子(例如,DNA-RNA);(2)不同类别的核酸的互补对,以使DNA:RNA碱基配对发生在分子内或分子间;或这二者;(3)具有两个或更多个种类的骨架或核苷酸间键联的寡核苷酸。

[2140] 在一些实施方案中,提供的组合物包含一种或更多种在单一分子内包含多于一种类别的核酸残基的寡核苷酸。例如,在本文中所述的任何实施方案中,寡核苷酸可包含DNA部分和RNA部分。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含未经修饰部分和经修饰部分。

[2141] 提供的寡核苷酸组合物可包含含有例如如本文中所述的多种修饰中的任一种的寡核苷酸。在一些实施方案中,例如根据预期用途来选择特定修饰。在一些实施方案中,期望的是修饰双链寡核苷酸(或单链寡核苷酸的双链部分)的一个或两个链。在一些实施方案中,两个链(或部分)包含不同修饰。在一些实施方案中,两个链包含相同修饰。本领域技术人员将了解由本公开内容方法所能够达到的修饰程度和类型允许进行众多修饰排列。本文

中描述了此类修饰的实例,并且不旨在是限制性的。

[2142] 本文中使用的短语“反义链”是指基本上或100%互补于目标靶序列的寡核苷酸。短语“反义链”包括由两个单独链形成的寡核苷酸和能够形成发夹或哑铃型结构的单分子寡核苷酸二者的反义区域。术语“反义链”与“引导链”在本文中可互换使用。

[2143] 短语“有义链”是指完全或部分与例如信使RNA或DNA序列的靶序列具有相同核苷酸序列的寡核苷酸。术语“有义链”与“随从链”在本文中可互换使用。

[2144] “靶序列”意指表达或活性待调节的任何核酸序列。靶核酸可以是DNA或RNA,例如内源性DNA或RNA、病毒DNA或病毒RNA,或由基因、病毒、细菌、真菌、哺乳动物或植物编码的其他RNA。在一些实施方案中,靶序列与疾病或病症相关。如在本公开内容中举例说明的,在一些实施方案中,靶序列是或包含DMD基因的一部分;在一些实施方案中,靶序列是或包含DMD前mRNA的一部分;在一些实施方案中,靶序列是或包含DMD mRNA的一部分;在一些实施方案中,靶序列是DMD基因的一部分;在一些实施方案中,靶序列是DMD前mRNA的一部分;在一些实施方案中,靶序列是DMD mRNA的一部分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸与靶序列杂合。

[2145] “可特异性杂合”和“互补”意指核酸可通过传统沃森-克里克(Watson-Crick)类型或其他非传统类型与另一核酸序列形成氢键。关于本公开内容的核酸分子,核酸分子与其互补序列的结合自由能足以使核酸的相关功能发生,例如RNAi活性。确定核酸分子的结合自由能是本领域中公知的(参见例如Turner等,1987,CSH Symp.Quant.Biol.LIT第123-133页;Freier等,1986,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 83:9373-9377;Turner等,1987,J.Am.Chem.Soc.109:3783-3785)。

[2146] 互补性百分比指示核酸分子中可与第二核酸序列形成氢键(例如,沃森-克里克碱基配对)的连续残基的百分比(例如,10个中的5、6、7、8、9、10个是50%、60%、70%、80%、90%和100%互补的)。“完全互补”或100%互补性意指核酸序列的所有连续残基都将与第二核酸序列中的相同数目的连续残基形成氢键。小于完全互补是指其中两个链的一些而非所有核苷单元可彼此形成氢键的情形。“基本上互补”是指除了被选择为非互补性的多核苷酸链区域(例如突出部分)之外,多核苷酸链表现出90%或更高的互补性。特异性结合需要足够的互补性程度以避免寡聚体化合物与非靶序列在期望特异性结合的条件下(例如在体内测定或治疗性治疗情况下的生理条件下,或在体外测定的情况下在进行测定所处的条件下)发生非特异性结合。在一些实施方案中,非靶序列与相应靶序列有至少5个核苷酸差异。

[2147] 当用作治疗剂时,提供的寡核苷酸作为药物组合物施用。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的提供的寡核苷酸或其可药用盐以及至少一种选自可药用稀释剂、可药用赋形剂和可药用载体的可药用非活性成分。在另一实施方案中,药物组合物配制成用于静脉内注射、经口施用、口含施用(buccal administration)、吸入、经鼻施用、表面施用、经眼施用或经耳施用。在另一些实施方案中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊剂、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬剂、凝胶剂、胶体、分散体、混悬剂、溶液剂、乳剂、软膏剂、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

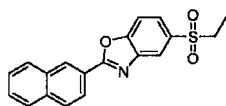
[2148] 药物组合物

[2149] 当用作治疗剂时,本文中所述的提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物作为药物组合物施用。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的提供的寡核苷酸或其可药用盐

以及至少一种选自可药用稀释剂、可药用赋形剂和可药用载体的可药用非活性成分。在一些实施方案中,在提供的组合物中,提供的寡核苷酸可作为盐、优选可药用盐(例如,钠盐、铵盐等)存在。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸的盐包含两种或更多种阳离子,例如在一些实施方案中,多至寡核苷酸中带负电的酸性基团(例如,磷酸酯、硫代磷酸酯等)的数量。在一些实施方案中,药物组合物配制成用于静脉内注射、经口施用、口含施用、吸入、经鼻施用、表面施用、经眼施用或经耳施用。在一些实施方案中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊剂、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬剂、凝胶剂、胶体、分散体、混悬剂、溶液剂、乳剂、软膏剂、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。

[2150] 在一些实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,其包含与可药用赋形剂混合的手性控制的寡核苷酸或其组合物。本领域技术人员将认识到药物组合物包含上述手性控制的寡核苷酸的可药用盐或其组合物。

[2151] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于例如与其他治疗剂和/或医疗程序的组合治疗的技术(例如,组合物、方法等)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸和/或组合物可与一种或更多种其他治疗剂一起使用。在一些实施方案中,提供的组合物包含提供的寡核苷酸和一种或更多种其他治疗剂。在一些实施方案中,当与组合物中提供的寡核苷酸相比时,所述一种或更多种其他治疗剂可具有一种或更多种不同的靶标,和/或一种或更多种针对靶标的不同机制。在一些实施方案中,治疗剂是寡核苷酸。在一些实施方案中,治疗剂是小分子药物。在一些实施方案中,治疗剂是蛋白质。在一些实施方案中,治疗剂是抗体。根据本公开内容可使用多种治疗剂。例如,用于DMD的寡核苷酸可与一种或更多种调节肌营养相关蛋白(utrophin)产生的治疗剂(肌营养相关蛋白调节剂)一起使用。在一些实施方案中,肌营养相关蛋白调节剂促进肌营养相关蛋白的产生。在一些实施方案中,肌营养相关蛋白调节剂是依珠曲米(ezutromid)。在一些实施方案中,肌营养相关蛋白调节剂是



或其可药用盐。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸或其组合物在一种或更多种其他治疗剂和/或医疗程序之前、与其同时或之后施用。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸或其组合物与一种或更多种其他治疗剂和/或医疗程序同时施用。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸或其组合物在一种或更多种其他治疗剂和/或医疗程序之前施用。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸或其组合物在一种或更多种其他治疗剂和/或医疗程序之后施用。在一些实施方案中,提供组合物包含一种或更多种其他治疗剂。

[2152] 多种超分子纳米载体可用于递送核酸。示例性纳米载体包括但不限于脂质体、阳离子聚合物复合物和多种聚合物。核酸与多种聚阳离子复合是用于细胞内递送的另一种方法;这包括使用PEG化聚阳离子、聚乙烯胺(polyethyleneamine, PEI)复合物、阳离子嵌段共聚物和树枝状聚合物。包括PEI和聚酰氨基胺树枝状聚合物的数种阳离子纳米载体有助于从内体释放内含物。其他方法包括使用聚合物纳米粒、聚合物胶束、量子点和脂质复合物(lipoplex)。在一些实施方案中,寡核苷酸与另一分子缀合。

[2153] 除本文中所述的示例性递送策略之外,另一些核酸递送策略也是已知的。

[2154] 在治疗和/或诊断应用中,本公开内容化合物可配制成用于多种施用模式,包括全身性和表面或局部施用。技术和制剂通常可见于Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (第20版2000)中。

[2155] 提供的寡核苷酸及其组合物在广泛剂量范围内有效。例如,在治疗成人时,每天约0.01至约1000mg、约0.5至约100mg、约1至约50mg和约5至约100mg的剂量是可使用的剂量的实例。准确剂量将取决于施用途径、所施用化合物所采用的形式、待治疗的对象、待治疗对象的体重以及主治医师的偏好和经验。

[2156] 可药用盐通常是本领域普通技术人员公知的,并且可例如包括但不限于:乙酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐(carnsylate)、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰胺基苯肿酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinatate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、苹果酸盐、马来酸盐、杏仁酸盐(mandelate)、甲磺酸盐、黏酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐(恩波酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐(teoclolate)。其他可药用盐可见于例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第20版2000)中。优选可药用盐包括例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、扑酸盐(恩波酸盐)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

[2157] 如本领域技术人员所理解的,寡核苷酸可配制成多种盐,用于例如药物用途。在一些实施方案中,盐是金属阳离子盐和/或铵盐。在一些实施方案中,盐是寡核苷酸的金属阳离子盐。在一些实施方案中,盐是寡核苷酸的铵盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施方案中,盐是寡核苷酸的钠盐。在一些实施方案中,可药用盐在适当时包括可在提供的寡核苷酸内与反离子如氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、磺酸根、硫代磷酸根等形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。如本领域技术人员所理解的,寡核苷酸的盐可包含多于一个阳离子,例如钠离子,因为寡核苷酸内可存在多于一个的阴离子。

[2158] 根据所治疗的特定病症,所述药剂可配制成液体或固体剂型,并且全身性或局部施用。药剂可例如以本领域技术人员所知的定时或持续低释放形式递送。用于配制和施用的技术可见于Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第20版2000)。合适的途径可包括经口、口含、通过吸入喷雾剂、舌下、经直肠、经皮、经阴道、经黏膜、经鼻或经肠施用;肠胃外递送,包括肌内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接室内、静脉内、关节内、胸骨内、滑膜内、肝内、病变内、颅内、腹膜内、鼻内或眼内注射或其他递送模式。

[2159] 对于注射,本公开内容的药剂可在水溶液中(例如在生理上相容的缓冲液(例如汉克液(Hank's solution)、林格液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液)中)配制和稀释。对于这样的经黏膜施用,适合于待渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。所述渗透剂是本领域中公知的。

[2160] 使用可药用惰性载体来将本文中公开的用于实施本公开内容的化合物配制成适于全身性施用的剂量在本公开内容的范围内。在适当选择载体和适合制造实践下,可肠胃外施用(例如通过静脉内注射)来施用本公开内容的组合物,特别是配制成溶液的那些。

[2161] 使用本领域中公知的可药用载体,可容易地将化合物配制成适于经口施用的剂量。这样的载体使得本公开内容化合物能够配制成供待治疗的对象(例如,患者)经口摄入

的片剂、丸剂、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂等。

[2162] 对于经鼻或吸入递送,本公开内容的药剂也可通过本领域技术人员已知的方法来配制,并且可包括例如但不限于溶解、稀释或分散物质(例如,盐水、防腐剂(例如苯甲醇)、吸收促进剂和氟碳化合物)的实例。

[2163] 在某些实施方案中,将寡核苷酸和组合物递送至CNS。在某些实施方案中,将寡核苷酸和组合物递送至脑脊液。在某些实施方案中,将寡核苷酸和组合物施用至脑实质。在某些实施方案中,通过鞘内施用或脑室内施用将寡核苷酸和组合物递送至动物/对象。本文中描述的寡核苷酸和组合物在中枢神经系统内的广泛分布可通过实质内施用、鞘内施用或脑室内施用来实现。

[2164] 在某些实施方案中,肠胃外施用是通过例如注射器、泵等注射。在某些实施方案中,注射是推注。在某些实施方案中,将注射剂直接施用至组织,例如纹状体、尾状核、皮质、海马和小脑。

[2165] 在某些实施方案中,特异性地定位药剂的方法(例如通过推注)将中位有效浓度(EC₅₀)降低20、25、30、35、40、45或50倍。在某些实施方案中,药剂在如本文中进一步描述的反义化合物中。在某些实施例中,靶组织是脑组织。在某些实施方案中,靶组织是纹状体组织。在某些实施方案中,降低EC₅₀是期望的,因为其降低了在有此需要的患者中达到药理学结果所需的剂量。

[2166] 在某些实施方案中,通过每月、每两个月、每90天、每3个月、每6个月一次,每年两次或每年一次注射或输注来递送反义寡核苷酸。

[2167] 适用于本公开内容中的药物组合物包括其中以有效量包含活性成分以实现其预期目的的组合物。确定有效量完全在本领域技术人员的能力范围内,尤其鉴于本文中提供的详细公开内容。

[2168] 除活性成分之外,这些药物组合物可含有有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的合适的可药用载体(包括赋形剂和助剂)。被配制来供经口施用的制剂可呈片剂、糖衣丸剂、胶囊剂或溶液剂的形式。

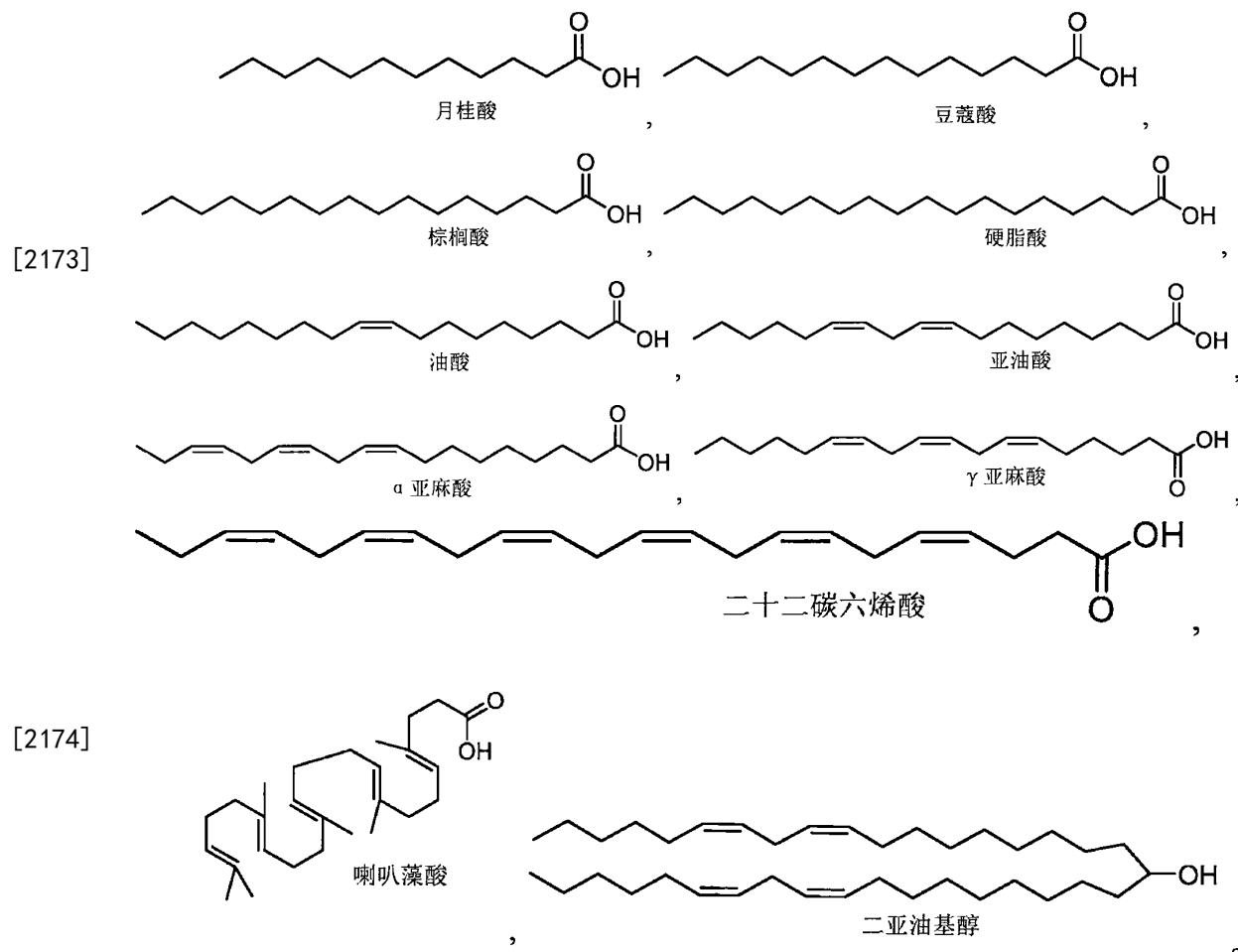
[2169] 供经口使用的药物制剂可通过以下方式来获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,以及必要时在添加合适助剂之后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸核心。合适的赋形剂特别是填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)。必要时,可添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或者藻酸或其盐(例如藻酸钠)。

[2170] 糖衣丸核心具有合适的包衣。出于这个目的,可使用浓缩糖溶液,其可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液和适合有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可添加至片剂或糖衣丸包衣中以鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[2171] 可经口使用的药物制剂包括由明胶制得的推入-配合型胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制得的软质密封胶囊。推入-配合型胶囊可含有与填充剂(例如乳糖)、黏合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或混悬于适合液体(例如脂肪

油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG))中。此外,可添加稳定剂。

[2172] 可通过将活性化合物与脂质组合来获得组合物。在一些实施方案中,脂质与活性化合物缀合。在一些实施方案中,脂质不与活性化合物缀合。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和脂族链,其任选地被一个或多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在多个实施方案中,脂质选自:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施方案中,脂质具有以下任何结构:



[2175] 在多个实施方案中,活性化合物是本文中所述的任何寡核苷酸或其他核酸。在多个实施方案中,活性化合物是能够介导肌养蛋白中外显子跳读的寡核苷酸。在多个实施方案中,活性化合物是能够介导肌养蛋白中外显子51跳读的寡核苷酸。在多个实施方案中,活性化合物是包含表2-4中列出的任何核酸的任何序列或由所述序列组成的序列的核酸。在多个实施方案中,活性化合物是包含表2中列出的任何核酸的任何序列或由所述序列组成的序列的核酸。在多个实施方案中,活性化合物是包含表3中列出的任何核酸的任何序列或由所述序列组成的序列的核酸。在多个实施方案中,活性化合物是包含表4中列出的任何核酸的任何序列或由所述序列组成的序列的核酸。在多个实施方案中,组合物包含脂质和活性化合物,并且还包含选自以下的其他组分:其他脂质、靶向化合物或部分。在一些实施方案中,脂质包括但不限于:氨基脂质;两亲性脂质;阴离子脂质;载脂蛋白;阳离子脂质;低分子量阳离子脂质;阳离子脂质,例如CLinDMA和DLinDMA;可电离的阳离子脂质;遮掩组分;辅助脂质;脂肽;中性脂质;中性两性离子脂质;疏水性小分子;疏水性维生素;PEG-脂质;用一

种或更多种亲水性聚合物修饰的不带电的脂质；磷脂；磷脂，例如1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺；隐形脂质 (stealth lipid)；甾醇；胆固醇；和靶向脂质；以及本文中描述的本领域中报道的任何其他脂质。在一些实施方案中，组合物包含脂质和能够介导其他脂质的至少一种功能的其他脂质的一部分。在一些实施方案中，靶向化合物或部分能够将化合物 (例如，包含脂质和活性化合物的组合物) 靶向至特定细胞或组织或者细胞或组织的亚类。在一些实施方案中，靶向部分被设计成利用特定靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分的细胞或组织特异性表达；在一些实施方案中，靶向部分是将组合物靶向至细胞或组织和/或与靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分结合的配体 (例如，小分子、抗体、肽、蛋白质、碳水化合物、适配体等)。

[2176] 如图20中所示，用于制备用于递送活性化合物的组合物的某些示例性脂质允许 (例如，不阻止或干扰) 活性化合物的功能。脂质的非限制性实例包括：月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸 (顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2177] 测试活性化合物寡核苷酸WV-942在人DMD (迪谢内肌营养不良) 成肌肉细胞中的生物学活性。在不存在外显子51跳读的情况下，由于移码突变，蛋白质被严重截短，导致过早的终止密码子。具有与Drisapersen (也称为Kyndrisa、PRO051和GSK2402968) 相同的序列和化学的寡核苷酸WV-942旨在允许外显子51跳读，从而允许产生缺少外显子51的经框校正的肌养蛋白转录物。如在本公开内容中示出的，当与WV-942相比时，提供的寡核苷酸可提供了出人意料的更高的跳读效率。

[2178] 如本公开内容所述，脂质缀合 (例如与脂肪酸缀合) 可改善寡核苷酸的一种或更多种性质。在一个示例性实验中，将成肌肉细胞用裸WV-942 (未与任何脂质缀合) 或与以下数种脂质中的任一种缀合的WV-942处理：月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸 (顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基 (下表5中列出)。

[2179] 表5. 与活性化合物寡核苷酸WV-942缀合的脂质

[2180]

寡核苷酸	缀合的酸
WV-942	-
WV-2578	月桂酸
WV-2579	豆蔻酸
WV-2580	棕榈酸
WV-2581	硬脂酸
WV-2582	油酸

[2181]

WV-2583	亚油酸
WV-2584	α -亚麻酸
WV-2585	γ -亚麻酸
WV-2586	顺式-DHA
WV-2587	喇叭藻酸
WV-2588	二亚油基

[2182] 在一些实施方案中, 示例性结果证明制备包含活性化合物WV-942和多种脂质(月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基)中的任一种的组合物不妨碍药剂的生物学活性; 事实上, 在数种情况下, 添加脂质后, 生物活性提高了数倍。

[2183] 图29和37包含另外的示例性数据, 显示与脂质缀合可提高跳读效率。图29显示当将立体纯寡核苷酸WV-3473与硬脂酸(制备WV-3545)或喇叭藻酸(制备WV-3546)缀合时获得了提高的跳读效率。WV-3473是5'-fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3', 其中*S是Sp构型的硫代磷酸酯键联, f是2'-F, 并且m是2'-OMe, 具有磷酸二酯键, 其中未指出核苷酸间键联; WV-3545是5'-Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3', 其与WV-3473相

同,只是Mod015L001指示具有C6P0接头的硬脂酸;WV-3546是5'-Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfC*SfU-3',其与WV-3473相同,只是Mod020L001代表具有C6 P0接头的喇叭藻酸。图37显示与脂质的缀合提高了WV-942 (Drisapersen)的跳读效率。WV-2578至WV-2587代表分别缀合至以下多种脂质(此处为脂肪酸)的WV-942:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、DHA酸和喇叭藻酸。

[2184] 在一些实施方案中,用于递送活性化合物的组合物能够根据需要将活性化合物靶向特定的细胞或组织。在一些实施方案中,用于递送活性化合物的组合物能够将活性化合物靶向肌肉细胞或组织。在一些实施方案中,本公开内容涉及与递送活性化合物相关的组合物和方法,其中所述组合物包含活性化合物和脂质。在至肌肉细胞或组织的多个实施方案中,脂质选自:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。如图19至23所示,制备了包含活性化合物(WV-942)和脂质的示例性组合物,并且这些组合物能够将活性化合物递送至靶细胞和组织,例如肌肉细胞和组织。使用的示例性脂质包括硬脂酸、油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA、喇叭藻酸和二亚油酸。在这些图中,“TBD”表示特定组合物对于递送有效,但数值结果超出标准范围,因此最终结果仍有待确定;然而,图中指示为“TBD”的组合物在递送活性化合物时是有效的。

[2185] 如图19所示:包含活性化合物和以下物质中的任一种的组合物能够将活性化合物递送至腓肠肌组织:硬脂酸、油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下物质中的任何一种的组合物能够将活性化合物递送至心肌组织:硬脂酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下物质中的任何一种的组合物能够将活性化合物递送至股四头肌组织:硬脂酸、油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。如图20中所示:包含活性化合物和以下物质中的任一种的组合物将活性化合物递送至腓肠肌组织:硬脂酸、油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下物质中的任一种的组合物能够将活性化合物递送至心肌组织:硬脂酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。包含活性化合物和以下物质中的任一种的组合物能够将活性化合物递送至膈肌组织:二亚油基、硬脂酸、油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、顺式-DHA或喇叭藻酸。

[2186] 因此:包含活性化合物和选自以下的脂质的组合物能够将活性化合物递送至肝外细胞和组织(例如,肌肉细胞和组织):月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[2187] 根据待治疗或预防的特定病症或疾病病况,通常被施用来治疗或预防该病症的其他治疗剂可与本公开内容的寡核苷酸一起施用。例如,化学治疗剂或其他抗增殖剂(anti-proliferative agent)可与本公开内容的寡核苷酸组合来治疗增殖性疾病和癌症。已知化学治疗剂的实例包括但不限于:阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、拓扑替康、泰素、干扰素和铂衍生物。

[2188] 脂质

[2189] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物还包含一种或更多种脂质。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸与脂质的缀合可介导出人意料的极大改善的性质(例如,活性、

毒性、分布、药代动力学等)。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有 $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 的结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$ 的结构。在一些实施方案中, L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} 与 R^{LD} 的组合或 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或多个脂质部分

[2190] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸不介导免疫应答。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在例如图30的条件下不具有hTLR9激动剂活性。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有hTLR9拮抗剂活性。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸在例如图31的条件下抵抗hTLR9激动剂活性。在一些实施方案中,本公开内容提供了与脂质缀合的寡核苷酸,当与相同的非缀合寡核苷酸相比时,所述缀合物示出hTLR9出乎意料地更高的拮抗剂活性。例如,包含与硬脂酸(WV-3545)或喇叭藻酸(WV-3473)缀合的WV-3473的寡核苷酸WV-3545和WV-3546显示出出人意料高的拮抗ODN2006的hTLR9激动活性的活性,程度远高于未缀合的WV-3473。例如参见图30至32。

[2191] 在一些实施方案中,脂质与提供的寡核苷酸的缀合改善了分布和/或药代动力学。在一些实施方案中,脂质与提供的寡核苷酸的缀合改善了选自以下的药代动力学的一种或更多种测量: C_{max} ,施用后药物的峰血浆浓度; t_{max} ,达到 C_{max} 的时间; C_{min} ,施用下一剂量之前药物达到的最低(低谷)浓度;消除半衰期,药物浓度达到其原始值一半所需的时间;消除速率常数,药物从体内去除的速率;曲线下面积,浓度-时间曲线的积分(单剂量后或稳态中);以及清除率,每单位时间清除药物的血浆体积。不受任何特定理论的约束,本公开内容指出药物动力学特征(例如半衰期)的优化可与最大化相区分。在一些实施方案中,通常可期望特定药物具有足以实现其期望功能的半衰期,但是足够短以使脱靶效应和其他毒性最小化。在一些实施方案中,优化的半衰期足够长以允许活性,同时使毒性最小化;延长或最大化的半衰期可以是不希望的。本公开内容尤其表明与脂质的缀合可改善生物活性剂的半衰期。图38A至38D显示了多种肌肉组织中寡核苷酸(包括与脂质缀合的一些)的分布。测试的肌肉包括:腓肠肌(图38A);三头肌(图38B);心脏(图38C);和膈(图38D)。对照寡核苷酸WV-942相当于Drisapersen,其具有不期望的长半衰期,这可导致毒性。将裸的或与脂质缀合(硬脂酸,WV-3545;喇叭藻酸,WV-3546)的测试寡核苷酸WV-3473施用于动物。在一些测定中,与脂质的缀合改善了寡核苷酸的半衰期,而没有将其延长至不期望的长度。参见例如图38C,其显示以38mg/kg施用的硬脂酸或喇叭藻酸与寡核苷酸的缀合提高了心脏组织的分布,特别是在第3天和第8天,但没有提高至WV-942的水平,已知后者具有不期望的长半衰期。

[2192] 在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物还包含一种或更多种脂质。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物还包含一种或更多种脂肪酸。在一些实施方案中,脂质与组合物中提供的寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,两个或多个相同或不同的脂质可通过相同或不同的化学和/或位置与一个寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,组合物可包含本文中公开的寡核苷酸(作为非限制性实例:手性控制的寡核苷酸组合物;或手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含本文中公开的任何寡核苷酸的序列、由所述序列组成或者是所述序列;或手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含表8或本文中任何其他表格中公开的任何寡核苷酸的序列、由所述序列组成或者是所述序列;等)和脂质。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含本文中公开的任何寡核苷酸的碱基序列、骨架键联样式、骨架手性中心样式和/或化学修饰样式(例如,碱基修饰、糖修饰等),并且与脂质

缀合。在一些实施方案中,提供的组合物包含本文中公开的寡核苷酸和脂质,其中脂质与寡核苷酸缀合。

[2193] 在一些实施方案中,本公开内容提供了包含寡核苷酸和脂质的组合物。许多脂质可用于根据本公开内容提供的技术中。

[2194] 在一些实施方案中,脂质包含 R^{LD} 基团,其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中:

[2195] 各 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-SO_2R$,或:

[2196] 两个 R' 与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[2197] $-Cy-$ 是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环;并且

[2198] 各 R 独立地是氢或选自 C_1 - C_6 脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团。

[2199] 在一些实施方案中,脂质包含 R^{LD} 基团,其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中:

[2200] 各 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-SO_2R$,或:

[2201] 两个 R' 与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[2202] $-Cy-$ 是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环;并且

[2203] 各 R 独立地是氢或选自 C_1 - C_6 脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团。

[2204] 在一些实施方案中,脂质包含 R^{LD} 基团,其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$,其中:

[2205] 各 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-SO_2R$,或:

[2206] 两个 R' 与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环;

[2207] $-Cy-$ 是选自亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环;并且

[2208] 各 R 独立地是氢或选自 C_1 - C_6 脂族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经

取代的基团。

[2209] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是由碳和氢原子组成的烃基团。

[2210] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是由碳和氢原子组成的烃基团。

[2211] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 和 $-Cy-$ 。在一些实施方案中, R^{LD} 是由碳和氢原子组成的烃基团。

[2212] R^{LD} 的脂族基可以是多种合适的长度。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{80} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{75} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{70} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{65} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{60} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{50} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{40} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{35} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{30} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{25} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{24} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{23} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{21} 。在一些实施方案中, 其为 C_{12} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{13} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{14} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{15} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{16} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{17} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{18} - C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} - C_{20} 。在一些实施方案中, 范围的下限是 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 或 C_{18} 。在一些实施方案中, 范围的上限是 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} 、 C_{50} 、 C_{55} 或 C_{60} 。在一些实施方案中, 其为 C_{10} 。在一些实施方案中, 其为 C_{11} 。在一些实施方案中, 其为 C_{12} 。在一些实施方案中, 其为 C_{13} 。在一些实施方案中, 其为 C_{14} 。在一些实施方案中, 其为 C_{15} 。在一些实施方案中, 其为 C_{16} 。在一些实施方案中, 其为 C_{17} 。在一些实施方案中, 其为 C_{18} 。在一些实施方案中, 其为 C_{19} 。在一些实施方案中, 其为 C_{20} 。在一些实施方案中, 其为 C_{21} 。在一些实施方案中, 其为 C_{22} 。在一些实施方案中, 其为 C_{23} 。在一些实施方案中, 其为 C_{24} 。在一些实施方案中, 其为 C_{25} 。在一些实施方案中, 其为 C_{30} 。在一些实施方案中, 其为 C_{35} 。在一些实施方案中, 其为 C_{40} 。在一些实施方案中, 其为 C_{45} 。在一些实施方案中, 其为 C_{50} 。在一些实施方案中, 其为 C_{55} 。在一些实施方案中, 其为 C_{60} 。

[2213] 在一些实施方案中, 脂质包含不多于一个 R^{LD} 基团。在一些实施方案中, 脂质包含两个或更多个 R^{LD} 基团。

[2214] 在一些实施方案中,脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合,作为包含 R^{LD} 基团的部分。在一些实施方案中,脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合,作为包含不多于一个 R^{LD} 基团的部分。在一些实施方案中,脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合,作为 R^{LD} 基团。在一些实施方案中,脂质任选地通过接头与生物活性剂缀合,作为包含两个或更多个 R^{LD} 基团的部分。

[2215] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族链。

[2216] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2217] 在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。

[2218] 在一些实施方案中, R^{LD} 是未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2219] 在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2220] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。

[2221] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2222] 在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。

[2223] 在一些实施方案中, R^{LD} 是未经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2224] 在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部

分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2225] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族链。

[2226] 在一些实施方案中, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2227] 在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个 C_{1-2} 脂族基团取代。在一些实施方案中, R^{LD} 是 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。在一些实施方案中,脂质包含 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链,其任选地被一个或更多个甲基取代。

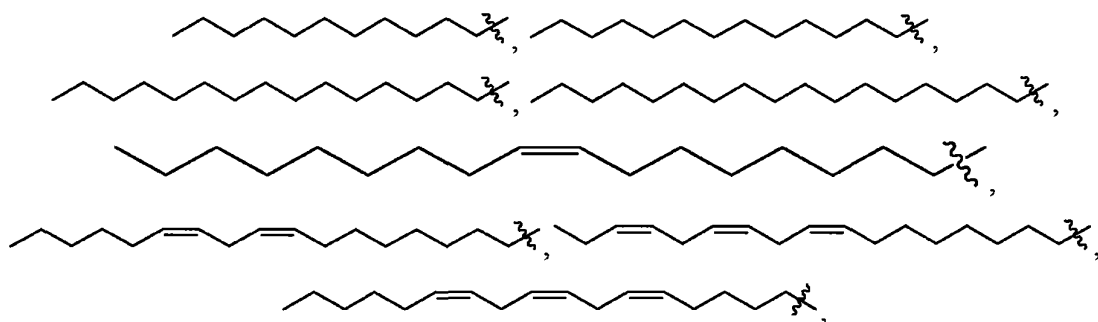
[2228] 在一些实施方案中, R^{LD} 是未经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[2229] 在一些实施方案中,脂质包含不多于一个任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。在一些实施方案中,脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

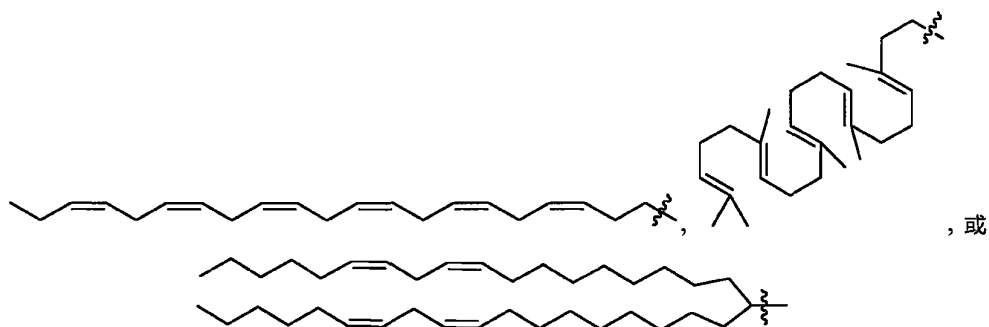
[2230] 在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{10} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{10} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{11} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{11} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{12} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{12} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{13} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{13} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{14} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{14} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{15} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{15} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{16} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{16} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{17} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{17} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{18} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{18} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{19} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{19} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{20} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{20} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{21} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{21} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{22} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{22} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{23} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{23} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{24} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{24} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施

方案中, R^{LD} 是或包含 C_{25} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{25} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{26} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{26} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{27} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{27} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{28} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{28} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{29} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{29} 部分不饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{30} 饱和直链脂族链。在一些实施方案中, R^{LD} 是或包含 C_{30} 部分不饱和直链脂族链。

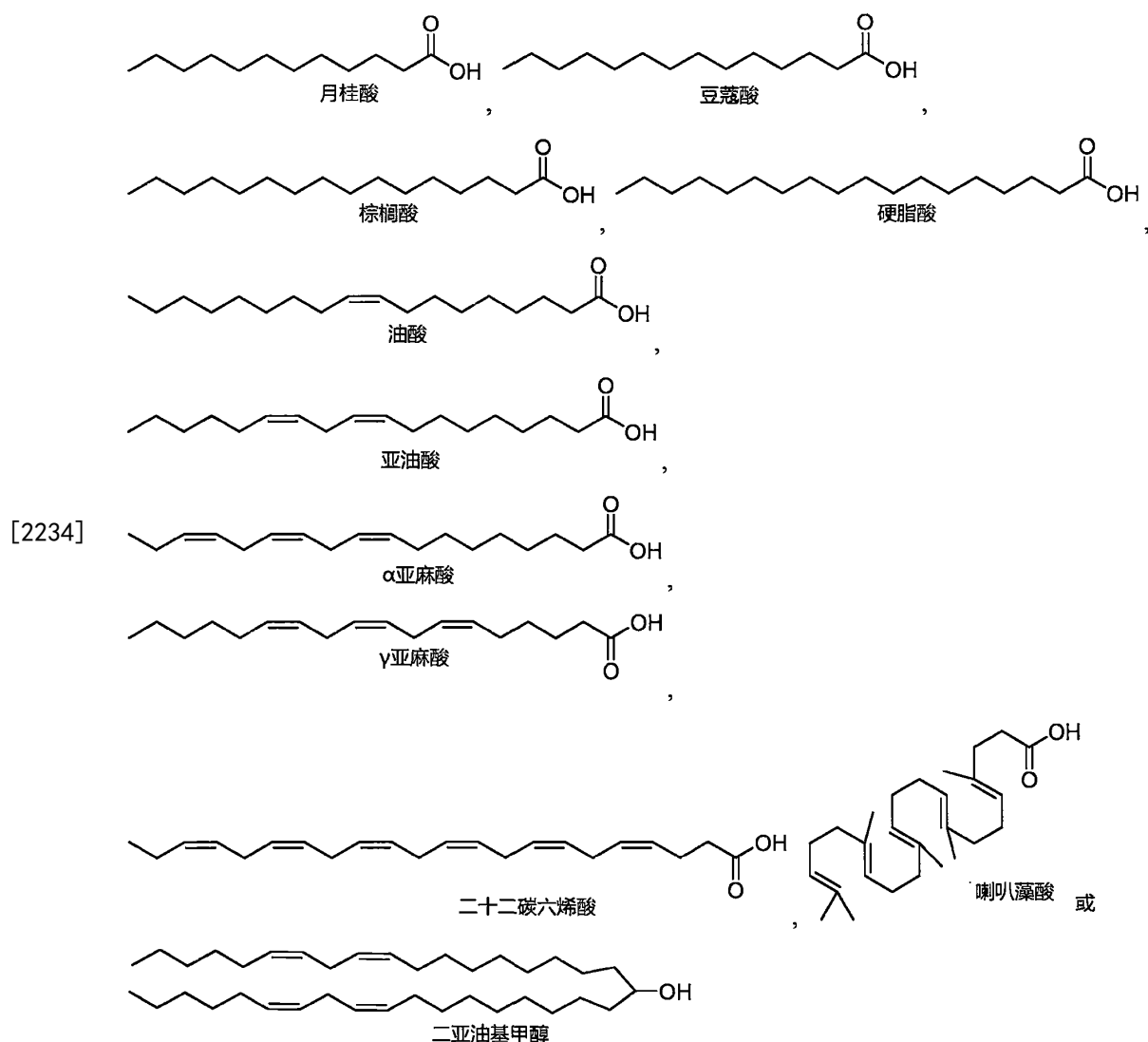
[2231] 在一些实施方案中, 脂质具有 $R^{LD}-OH$ 的结构。在一些实施方案中, 脂质具有 $R^{LD}-C(O)OH$ 的结构。在一些实施方案中, R^{LD} 是



[2232]



[2233] 包含这样的 R^D 基团的示例性寡核苷酸示出在例如表4中。在一些实施方案中, 脂质是月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸 (DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基。在一些实施方案中, 脂质是月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸 (DHA或顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施方案中, 脂质具有以下结构:



[2235] 包含与这些脂质缀合的示例性寡核苷酸在例如表4中示出。

[2236] 在一些实施方案中,脂质是以下中的任一种、包含以下中的任一种或由以下中的任一种组成:至少部分疏水性或两亲性分子、磷脂、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、脂溶性维生素、甾醇、脂肪和蜡。在一些实施方案中,脂质是以下中的任一种:脂肪酸、甘油脂质、甘油磷脂、鞘脂、甾醇脂质、异戊烯醇脂质 (prenol lipid)、糖脂、聚酮化合物 (polyketide) 和其他分子。

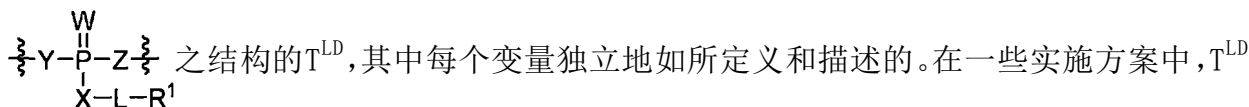
[2237] 根据本公开内容,可通过多种类型的方法将脂质引入到提供的技术中。在一些实施方案中,脂质与提供的寡核苷酸物理混合以形成提供的组合物。在一些实施方案中,脂质与寡核苷酸化学缀合。

[2238] 在一些实施方案中,提供的组合物包含两种或更多种脂质。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两个或更多个缀合的脂质。在一些实施方案中,所述两个或更多个缀合的脂质是相同的。在一些实施方案中,所述两个或更多个缀合的脂质是不同的。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸组合物包含不多于一种脂质。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合脂质。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的脂质。

[2239] 脂质可任选地通过接头与寡核苷酸缀合。根据本公开内容,可使用本领域中的多

种类型的接头。在一些实施方案中,接头包含磷酸酯基团,其可例如通过与寡核苷酸合成中使用的相似的化学过程来用于使脂质缀合。在一些实施方案中,接头包含酰胺、酯或醚基团。

[2240] 在一些实施方案中,接头具有 $-L^{LD}-$ 的结构。在一些实施方案中, L^{LD} 是具有



具有式I的结构。在一些实施方案中, T^{LD} 与寡核苷酸链的5'-O-形成硫代磷酸酯键联(-OP(O)(S⁻)O-)。在一些实施方案中, T^{LD} 与寡核苷酸链的5'-O-形成Sp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, T^{LD} 与寡核苷酸链的5'-O-形成Rp硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, T^{LD} 与寡核苷酸链的5'-O-形成磷酸酯键联(-OP(O)(O⁻)O-)。在一些实施方案中, T^{LD} 与寡核苷酸链的5'-O-形成二硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中, L^{LD} 是 $-L-T^{LD}-$ 。在一些实施方案中,Y连接至-L-并且-Z-是共价键,使得P直接连接至寡核苷酸链的羟基。在一些实施方案中,P连接至5'-端羟基(5'-O-)以形成磷酸基团(天然磷酸酯键联)或硫代磷酸酯基团(硫代磷酸酯键联)。在一些实施方案中,硫代磷酸酯键联是手性控制的并且可以是Rp或Sp。除非另外指明,否则接头中的手性中心(例如, T^{LD} 中的P)可以是立构无规的或手性控制的,并且它们不被认为是骨架手性中心的一部分,例如用于确定组合物是否是手性控制的。在一些实施方案中, L^{LD} 是 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-T^{LD}-$ 。在一些实施方案中, L^{LD} 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-T^{LD}-$ 。

[2241] 在一些实施方案中,接头具有-L-的结构。在一些实施方案中,在与寡核苷酸缀合后,脂质形成具有 $-L-R^{LD}$ 之结构的部分,其中L和 R^{LD} 各自独立地如本文中所定义和描述。

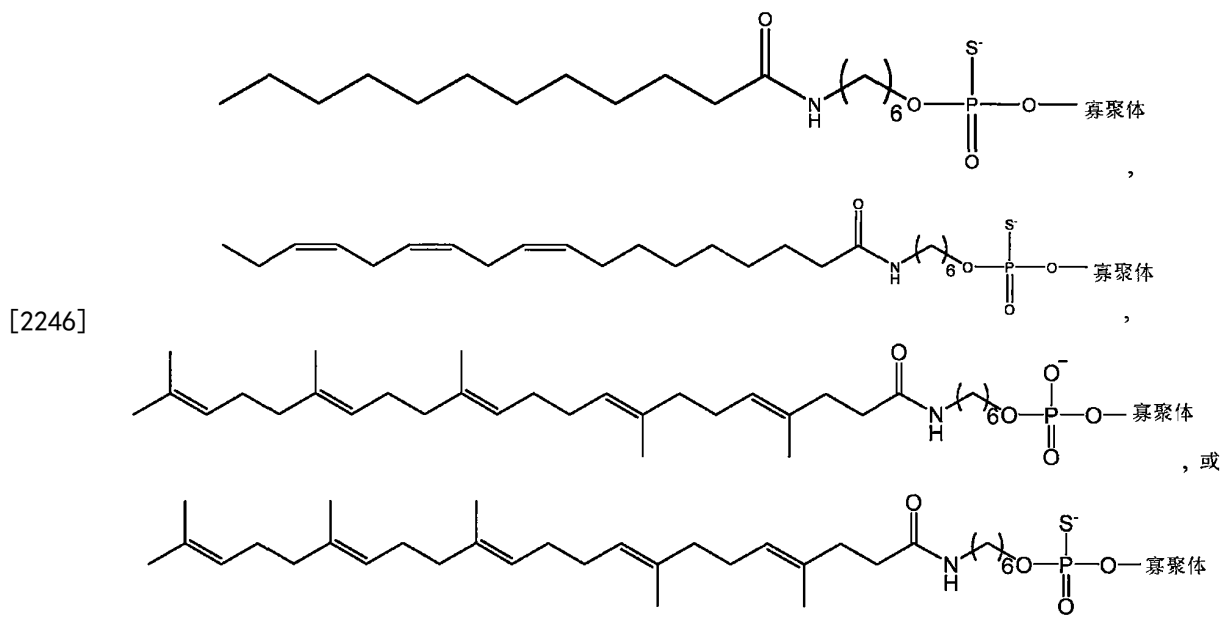
[2242] 在一些实施方案中,-L-包含二价脂族链。在一些实施方案中,-L-包含磷酸酯基团。在一些实施方案中,-L-包含硫代磷酸酯基团。在一些实施方案中,-L-具有 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{OP}(=\text{O})(\text{S}^-)-$ 的结构。在一些实施方案中,-L-具有 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{OP}(=\text{O})(\text{O}^-)-$ 的结构。

[2243] 脂质可任选地通过接头在多个合适的位置与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,脂质通过5'-OH基团缀合。在一些实施方案中,脂质通过3'-OH基团缀合。在一些实施方案中,脂质通过一个或更多个糖部分缀合。在一些实施方案中,脂质通过一个或更多个碱基缀合。在一些实施方案中,通过一个或更多个核苷酸间键联引入脂质。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含多个缀合脂质,它们独立地通过其5'-OH、3'-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联缀合。

[2244] 在一些实施方案中,接头是连接组合物个两部分的;作为非限制性实例,接头将活性化合与脂质物理连接。合适的接头的非限制性实例包括:不带电荷接头;带电荷接头;包含烷基的接头;包含磷酸酯的接头;支链接头;无支链接头;包含至少一个切割基团的接头;包含至少一个氧化还原切割基团的接头;包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头;包含至少一个酸切割基团的接头;包含至少一个基于酯的切割基团的接头;包含至少一个基于肽的切割基团的接头。

[2245] 在一些实施方案中,脂质任选地通过接头部分与活性化合物缀合。本领域普通技术人员理解,根据本公开内容,多种技术可用于使脂质与活性化合物缀合。例如,对于包含羧基的脂质,此类脂质可通过羧基缀合。在一些实施方案中,脂质通过具有-L-之结构的接头缀合,其中L如式I中所定义和描述。在一些实施方案中,L包含磷酸二酯或经修饰磷酸二

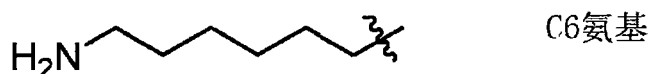
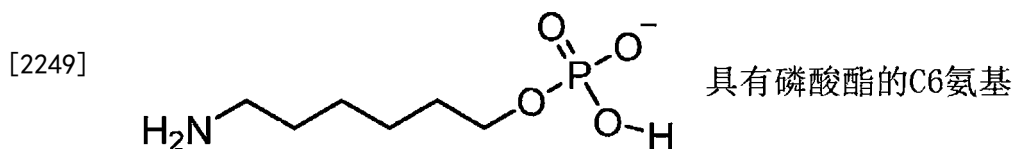
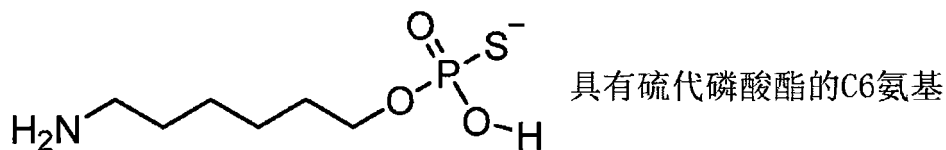
酯部分。在一些实施方案中,通过脂质缀合形成的化合物具有 $(R^{LD}-L)_x$ - (活性化合物) 的结构,其中x是1或大于1的整数,并且 R^{LD} 和L各自独立地如本文中所定义和描述。在一些实施方案中,x是1。在一些实施方案中,x大于1。在一些实施方案中,x是1至50。在一些实施方案中,活性化合物是寡核苷酸。例如,在一些实施方案中,缀合物具有以下结构:



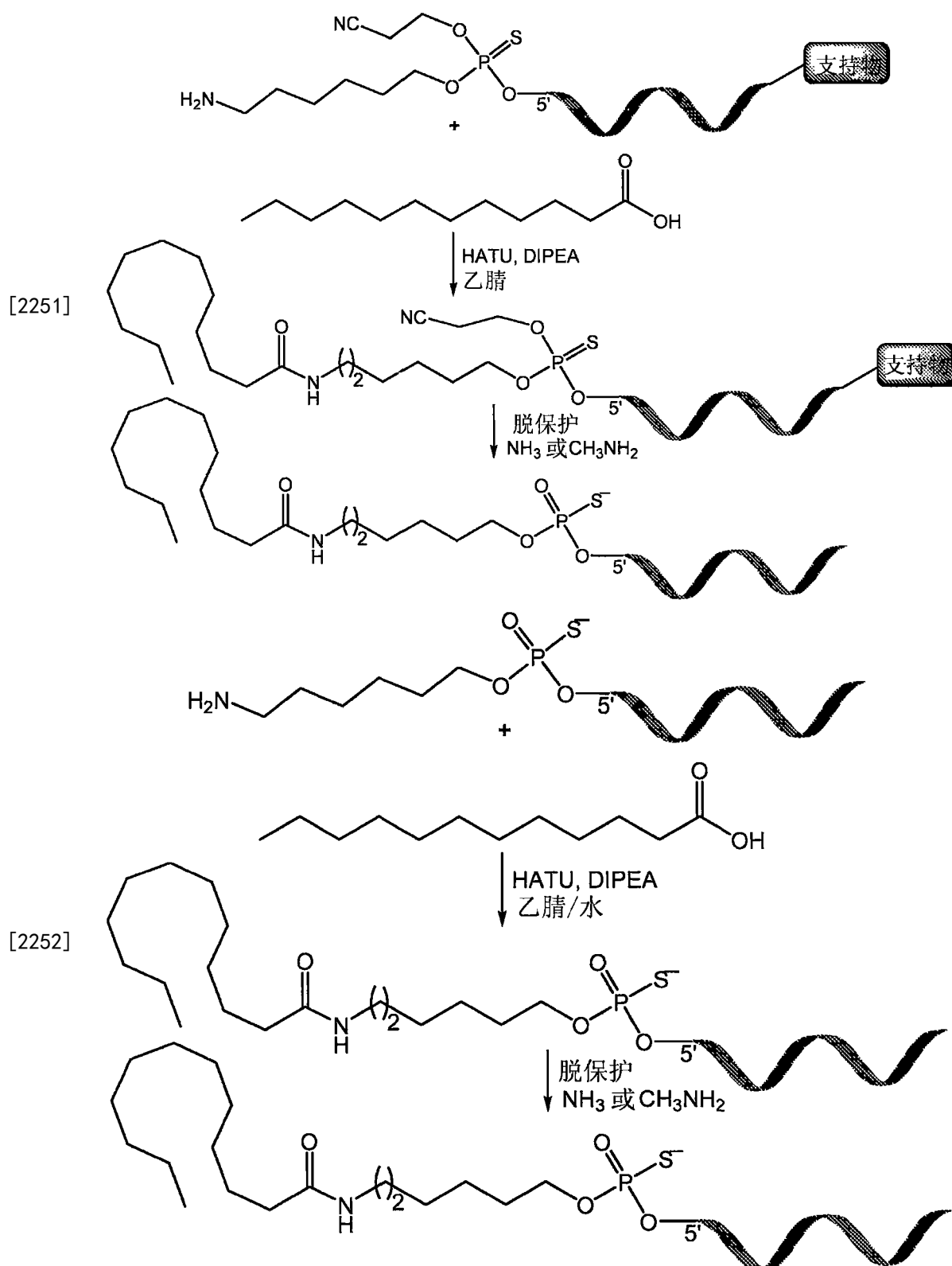
[2247] 在一些实施方案中,接头选自:不带电荷接头;带电荷接头;包含烷基的接头;包含磷酸酯的接头;支链接头;无支链接头;包含至少一个切割基团的接头;包含至少一个氧化还原切割基团的接头;包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头;包含至少一个酸切割基团的接头;包含至少一个基于酯的切割基团的接头;以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。在一些实施方案中,接头具有 $-L^{LD}$ -的结构。在一些实施方案中,接头具有 $-L$ -的结构。在一些实施方案中,接头包含式I的键联。在一些实施方案中,接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-L^I$ -,其中 L^I 具有如本文所述的式I结构。在一些实施方案中,接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SR^1)-O-$ 。在一些实施方案中, R^1 是-H,并且接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SH)-O-$,在一些条件(例如某些pH)下,是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(S^-)-O-$ 。在一些实施方案中,接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$ 。在一些实施方案中, R^1 是-H,并且接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SH)-O-$,在一些条件(例如某些pH)下,是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(S^-)-O-$ 。在一些实施方案中,接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(OR^1)-O-$,其中 R^1 是 $-CH_2CH_2CN$ 。在一些实施方案中,接头是 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$,其中 R^1 是 $-CH_2CH_2CN$ 。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸与接头偶联并形成H-接头-寡核苷酸的结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸与脂质缀合并形成脂质-接头-寡核苷酸的结构,例如 $R^{LD}-L^{LD}$ -寡核苷酸的结构。在一些实施方案中,接头的-O-端与寡核苷酸连接。在一些实施方案中,接头的-O-末端与5'-端寡核苷酸连接(-O-是5'-OH中的氧)。

[2248] 在一些实施方案中,接头包含P0(磷酸二酯键联)、PS(硫代磷酸酯键联)或PS2(二硫代磷酸酯键联)。下面示出包括PS接头的非限制性实例。在一些实施方案中,接头是 $-O-P(O)(OH)-O-$ [磷酸二酯]、 $-O-P(O)(SH)-O-$ [硫代磷酸酯]或 $-O-P(S)(SH)-O-$ [二硫代磷酸酯]。在一些实施方案中,接头包含C6氨基部分 $(-NH-(CH_2)_6-)$,其如下所示。在一些实施方案中,接头包含与P0、PS或PS2结合的C6氨基。在一些实施方案中,接头是与P0、PS或PS2结合的

C6氨基。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(OH)-$ 。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(OH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(OH)-$ 连接至寡核苷酸链。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(OH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(OH)-$ 连接至寡核苷酸链的5'-0-。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(OH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(OH)-$ 连接至寡核苷酸链的3'-0-。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(SH)-$ 。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链的5'-0-。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(O)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链的3'-0-。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(S)(SH)-$ 。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(S)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(S)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(S)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(S)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链的5'-0-。在一些实施方案中,接头(例如 L^{LD} 或L)是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(S)(SH)-$,其中 $-C(O)-$ 连接至脂质部分并且 $-P(S)(SH)-$ 连接至寡核苷酸链的3'-0-。如本领域普通技术人员所理解的,在某些pH下, $-P(O)(OH)-$ 、 $-P(O)(SH)-$ 、 $-P(S)(SH)-$ 分别可作为 $-P(O)(O^-)-$ 、 $-P(O)(S^-)-$ 、 $-P(S)(S^-)-$ 存在。在一些实施方案中,脂质部分是 R^{LD} 。



[2250] 根据本公开内容,多种化学和接头可用于缀合。例如,可使用如下所述化学在固相或不溶相上通过接头使脂质、靶向组分等与寡核苷酸缀合,以制备某些提供的寡核苷酸,例如表4中描述的那些(WV-2538、WV-2733、WV-2734、WV-2578至WV-2588、WV-2807、WV-2808、WV-3022至WV-3027、WV-3029至WV-3038、WV-3084至WV-3089、WV-3357至WV-3366、WV-3517、WV-3520、WV-3543至WV-3560、WV-3753、WV-3754、WV-3820、WV-3821、WV-3855、WV-3856、WV-3976、WV-3977、WV-3979、WV-3980、WV-4106、WV-4107等)：



[2253] 在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含寡核苷酸和含有 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和之脂族链的脂质的组合物相关的组合物和方法,其中脂质与生物活性剂缀合。在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含寡核苷酸和含有 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和之脂族链的脂质的组合物相关的组合物和方法,所述脂族链任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代,其中脂质与生物活性剂缀合。

[2254] 在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含寡核苷酸和含有 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和之脂族链的脂质的组合物相关的组合物和方法,其中脂质不与生物活性剂缀合。在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含寡核苷酸和含有 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和之脂族链的脂质的组合物相关的组合物和方法,所述脂族链任选地被一个或多个 C_{1-4} 脂族基团取代,其中脂质不与生物活性剂缀合。

[2255] 在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基;其中脂质不与生物活性剂缀合。在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基;其中脂质不与生物活性剂缀合。

[2256] 在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂缀合。在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂缀合。

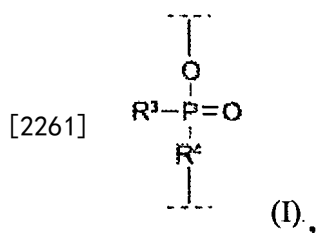
[2257] 在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂直接缀合(在脂质与生物活性剂之间没有设置接头)。在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂直接缀合(在脂质与生物活性剂之间没有设置接头)。

[2258] 在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸、花生四烯酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂间接缀合(在脂质与生物活性剂之间设置有接头)。在一些实施方案中,组合物包含寡核苷酸和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基;其中脂质与生物活性剂间接缀合(在脂质与生物活性剂之间设置有接头)。

[2259] 接头是连接组合物的两个部分的部分;作为非限制性实例,接头将寡核苷酸与脂质物理连接。合适的接头的非限制性实例包括:不带电荷接头;带电荷接头;包含烷基的接头;包含磷酸酯的接头;支链接头;无支链接头;包含至少一个切割基团的接头;包含至少一个氧化还原切割基团的接头;包含至少一个基于磷酸酯的切割基团的接头;包含至少一个酸切割基团的接头;包含至少一个基于酯的切割基团的接头;以及包含至少一个基于肽的切割基团的接头。在一些实施方案中,接头是不带电荷接头或带电荷接头。在一些实施方案中,接头包含烷基。

[2260] 在一些实施方案中,接头包含磷酸酯。在多个实施方案中,磷酸酯也可通过用氮(桥联氨基磷酸酯)、硫(桥联硫代磷酸酯)和碳(桥联亚甲基磷酸酯)替换桥氧(即将磷酸酯连接至核苷的氧)来修饰。替换可发生在任一连接氧或两个连接氧处。在一些实施方案中,桥氧是核苷的3'-氧,用碳进行替换。在一些实施方案中,桥氧是核苷的5'-氧,用氮进行替

换。在多个实施方案中,包含磷酸酯的接头包含以下任一种或更多种:二硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、硼烷磷酸酯或式(I)化合物:



[2262] 其中 R^3 选自 OH 、 SH 、 NH_2 、 BH_3 、 CH_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{6-10} 芳基-氧基,其中 C_{1-6} 烷氧基和 C_{6-10} 芳基未经取代或者任选地独立地被1至3个独立地选自卤素、羟基和 NH_2 的基团取代;并且 R^4 选自 O 、 S 、 NH 或 CH_2 。

[2263] 在一些实施方案中,接头包含:直连键;或原子,例如氧或硫;单元,例如 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH ;或原子的链,例如经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环烷基、杂环烯基、杂环炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基,其中一个或更多个亚甲基可被 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、可切割连接基团、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂环基中断或终止,其中 R^1 是氢、酰基、脂族或经取代脂族。

[2264] 在一些实施方案中,接头是分支接头。在一些实施方案中,分支接头的分支点可以是至少三价的,但可以是四价的、五价的或六价的原子,或者呈现此类多价的基团。在一些实施方案中,分支点是 $-\text{N}$ 、 $-\text{N}(\text{Q})$ 、 $-\text{C}$ 、 $-\text{O}-\text{C}$ 、 $-\text{S}-\text{C}$ 、 $-\text{SS}-\text{C}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q})$ 、 $-\text{C}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{Q})$ 、 $-\text{C}$ 、 $-\text{N}(\text{Q})\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}$ 或 $-\text{N}(\text{Q})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}$;其中每次出现的 Q 独立地是 H 或任选地经取代烷基。在另一些实施方案中,分支点是甘油或甘油衍生物。

[2265] 在一个实施方案中,接头包含至少一个可切割连接基团。

[2266] 作为非限制性实例,可切割连接基团可在细胞外足够稳定,但在进入靶细胞后被切割以释放接头保持在一起的两个部分。作为非限制性实例,与在对象的血液中或在第二参照条件(其可例如被选择以模拟或代表存在于血液或血清中的条件)下相比,可切割连接基团在靶细胞中或在第一参照条件(其可例如被选择以模拟或代表细胞内条件)下以快至少10倍或更高、至少100倍被切割。可切割连接基团对切割剂(例如,pH、氧化还原电位或存在降解分子)敏感。通常来说,与血清或血液中相比,切割剂在细胞内更普遍或者以更高水平或活性存在。这样的降解剂的实例包括:选择用于特定底物或不具有底物特异性的氧化还原剂,包括例如存在于细胞中的氧化或还原酶或还原剂(例如硫醇),其可通过还原降解氧化还原可切割连接基团;酯酶;可产生酸性环境的内体或试剂,例如导致pH为5或更低的那些;可通过充当一般酸、肽酶(其可以是底物特异性的)和磷酸酶来水解或降解酸可切割

连接基团的酶。

[2267] 作为非限制性实例,可切割连接基团(例如二硫键)可对pH敏感。人血清的pH为7.4,而平均细胞内pH略低,为约7.1-7.3。内体具有更酸性的pH,为5.5-6.0,而溶酶体具有约5.0的甚至更酸性的pH。一些接头将具有在期望pH下被切割的可切割连接基团,从而将阳离子脂质从细胞内的配体释放,或释放到细胞的期望区室中。

[2268] 作为非限制性实例,接头可包含可被特定酶切割的可切割连接基团。整合到接头中的可切割连接基团的类型可取决于待靶向的细胞。例如,肝靶向配体可通过包含酯基的接头与阳离子脂质连接。肝细胞富含酯酶,并因此与不富含酯酶的细胞类型相比,接头在肝细胞中将被更高效地切割。其他富含酯酶的细胞类型包括肺、肾皮质和睾丸的细胞。

[2269] 作为非限制性实例,接头可包含肽键,当靶向富含肽酶的细胞类型(例如肝细胞和滑膜细胞)时,可以使用肽键。

[2270] 作为非限制性实例,候选可切割连接基团的适合性可通过测试降解剂(或条件)切割候选连接基团的能力来评价。还将期望的是,还测试候选可切割连接基团在血液中或当与其他非靶组织接触时抵抗切割的能力。因此,可确定第一条件与第二条件之间对切割的相对易感性,其中第一条件选择为指示靶细胞中的切割,且第二条件选择为指示其他组织或生物流体(例如,血液或血清)中的切割。评价可在无细胞系统、细胞、细胞培养物、器官或组织培养物或整体动物中进行。可以可用的是在无细胞或培养条件下进行初始评价,并通过对整体动物的进一步评价来证实。作为非限制性实例,与血液或血清(或在选择用于模拟细胞外条件的体外条件下)相比,可用的候选化合物在细胞中(或在选择用于模拟细胞内条件的体外条件下)以快至少2、4、10或100倍被切割。

[2271] 在一些实施方案中,接头包含氧化还原可切割连接基团。作为非限制性实例,一类可切割连接基团是氧化还原可切割连接基团,其在还原或氧化时被切割。还原可切割连接基团的非限制性实例是二硫化物连接基团(-S-S-)。为了确定候选可切割连接基团是否是合适的“还原可切割连接基团”或例如适用于特定的寡核苷酸部分和特定的靶向剂,可参考本文中所述的方法。作为非限制性实例,可通过使用本领域已知的试剂用二硫苏糖醇(DTT)或其他还原剂孵育来评价候选物,所述试剂模拟可在细胞(例如,靶细胞)中观察到的切割速率。也可在选择用于模拟血液或血清条件的条件下评价候选物。作为非限制性实例,候选化合物在血液中被切割至多10%。作为非限制性实例,与血液(或在选择用于模拟细胞外条件的体外条件下)相比,可用的候选化合物在细胞中(或在选择用于模拟细胞内条件的体外条件下)以快至少2、4、10或100倍降解。候选化合物的切割速率可使用标准酶动力学测定在选择用于模拟细胞内介质的条件下确定,并与选择用于模拟细胞外介质的条件进行比较。

[2272] 在一些实施方案中,接头包含基于磷酸酯的可切割连接基团,其被降解或水解磷酸酯基团的试剂切割。细胞中切割磷酸酯基团的试剂的实例是细胞中的酶(例如磷酸酶)。基于磷酸酯的连接基团的实例是-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。另外的非限制性实例是-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-

S-、-O-P(S)(H)-S-。另外的非限制性实例是-O-P(O)(OH)-O-。在多个实施方案中,Rk是以下任一种:OH、SH、NH₂、BH₃、CH₃、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀烷基、C₁₋₆烷氧基和C₆₋₁₀芳基-氧基,其中C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基未被取代,或任选地独立地被独立地选自卤素、羟基和NH₂的1至3个基团取代;并且R⁴选自O、S、NH或CH₂。

[2273] 在一些实施方案中,接头包含酸可切割连接基团,其为在酸性条件下被切割的连接基团。作为非限制性实例,酸可切割连接基团在pH为约6.5或更低(例如,约6.0、5.5、5.0或更低)的酸性环境下被切割或者被可充当一般酸的试剂(例如酶)切割。在细胞中,特定的低pH细胞器(例如内体和溶酶体)可为酸可切割连接基团提供切割环境。酸可切割连接基团的实例包括但不限于脞、酯和氨基酸酯。酸可切割基团可具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。在另一个非限制性实例中,当连接到酯的氧(烷氧基)的碳是芳基、经取代烷基或叔烷基(例如二甲基戊基或叔丁基)时。

[2274] 在一些实施方案中,接头包含基于酯的连接基团。作为非限制性实例,基于酯的可切割连接基团被细胞中的酶(例如酯酶和酰胺酶)切割。基于酯的可切割连接基团的实例包括但不限于亚烷基、亚烯基和亚炔基的酯。酯可切割连接基团具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。可使用类似于上述那些来评价这些候选物。

[2275] 在一些实施方案中,接头包含基于肽的切割基团。基于肽的可切割连接基团被细胞中的酶(例如肽酶和蛋白酶)切割。基于肽的可切割连接基团是在氨基酸之间形成以产生寡肽(例如,二肽、三肽等)和多肽的肽键。作为非限制性实例,基于肽的可切割连接基团不包含酰胺基团(-C(O)NH-)。酰胺基团可在任何亚烷基、亚烯基或亚炔基之间形成。肽键是在氨基酸之间形成以产生肽和蛋白质的特殊类型的酰胺键。作为非限制性实例,基于肽的可切割基团可限于在产生肽和蛋白质的氨基酸之间形成的肽键(即,酰胺键),并且不包含整个酰胺官能团。作为非限制性实例,基于肽的可切割连接基团可具有通式-NHCHR^AC(O)NHCHR^BC(O)-,其中R^A和R^B是两个相邻氨基酸的R基团。可使用类似于上述的方法来评价这些候选物。

[2276] 可使用本领域中报道的任何接头,作为非限制性实例,包括以下中描述的那些:美国专利申请No.20150265708。

[2277] 在一些实施方案中,根据本公开内容,使用的本领域已知的任何方法将脂质与寡核苷酸缀合。

[2278] 在实施例中提供了用于将脂质与寡核苷酸缀合的方法的非限制性实例。例如,可使用C6 P0接头将脂质(例如,硬脂酸或喇叭藻酸)与寡核苷酸(例如,WV-3473)缀合,以产生WV-3545,5'-Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3',其中Mod015L001基于硬脂酸和C6P0接头;以及WV-3546,5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGmA*fU*mGmGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3',其中Mod020L001基于喇叭藻酸和C6 P0接头;WV-3856,5'-Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3',其中Mod015L001基于硬脂酸和C6 P0接头;以及WV-3559,5'-Mod020L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU-3',其中Mod020L001基于喇叭藻酸和C6 P0接头。这些寡核苷酸在多种体外测定中是有效的。

[2279] 靶向组分

[2280] 在一些实施方案中,提供的组合物还包含靶向组分或部分。靶向组分可与脂质或

生物活性剂缀合或不缀合。在一些实施方案中,靶向组分与生物活性剂缀合。在一些实施方案中,生物活性剂与脂质和靶向组分二者缀合。如本文中所述,在一些实施方案中,生物活性剂是提供的寡核苷酸。因此,在一些实施方案中,除了脂质和寡核苷酸外,提供的寡核苷酸组合物还包含靶要素。可根据本公开内容使用多种靶向组分,例如脂质、抗体、肽、碳水化合物等。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有 $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 的结构。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸具有 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$ 的结构。在一些实施方案中, L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} 与 R^{LD} 的组合或 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或更多个靶向组分。

[2281] 根据本公开内容,靶向组分可通过多种类型方法引入到提供的技术中。在一些实施方案中,靶向组分与提供的寡核苷酸物理混合以形成提供的组合物。在一些实施方案中,靶向组分与寡核苷酸化学缀合。

[2282] 在一些实施方案中,提供的组合物包含两种或更多种靶向组分。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含两种或更多种缀合的靶向组分。在一些实施方案中,两种或更多种缀合的靶向组分是相同的。在一些实施方案中,两种或更多种缀合的靶向组分是不同的。在一些实施方案中,提供的寡核苷酸包含不多于一种靶向组分。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含不同类型的缀合的靶向组分。在一些实施方案中,提供的组合物的寡核苷酸包含相同类型的靶向组分。

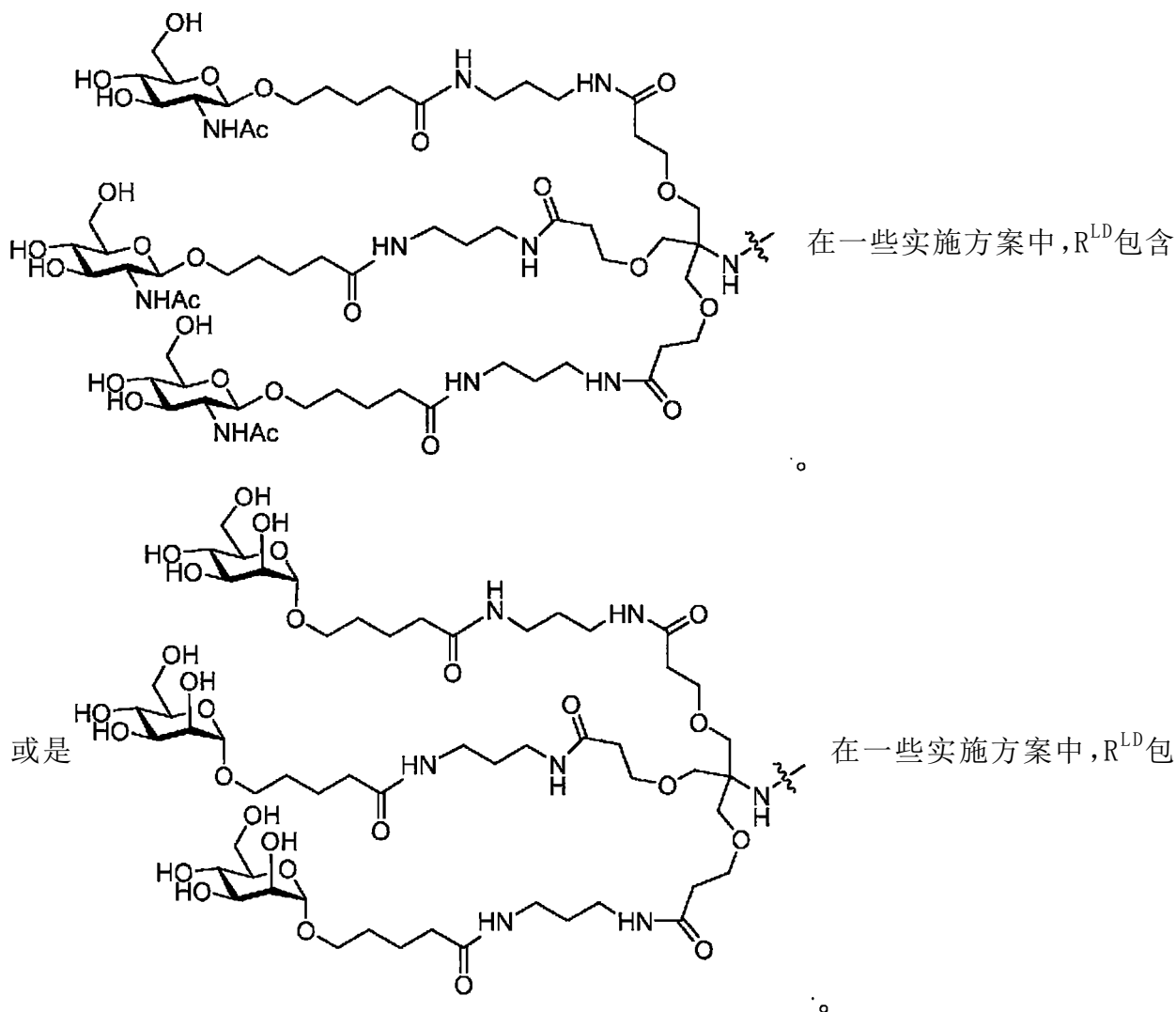
[2283] 靶向组分可任选地通过接头与寡核苷酸缀合。根据本公开内容,可使用本领域中的多种类型的接头。在一些实施方案中,接头包含磷酸酯基团,其可例如通过与寡核苷酸合成中使用的相似的化学过程来用于缀合靶向组分。在一些实施方案中,接头包含酰胺、酯或醚基团。在一些实施方案中,接头具有 $-L-$ 的结构。与脂质相比,靶向组分可通过相同或不同的接头缀合。

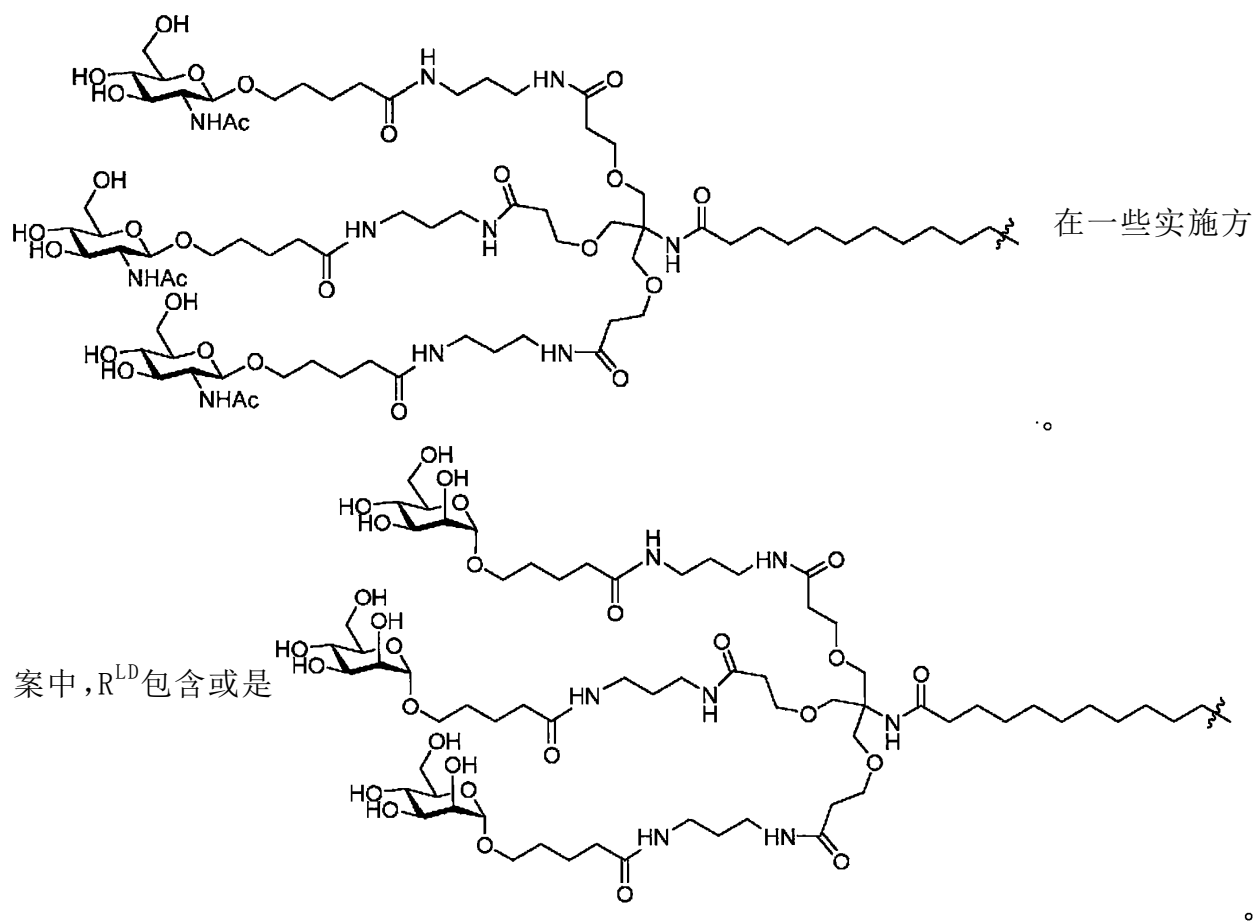
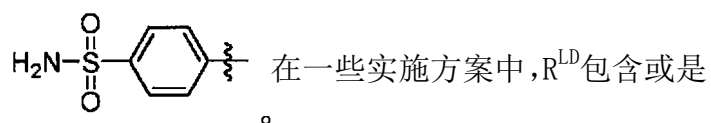
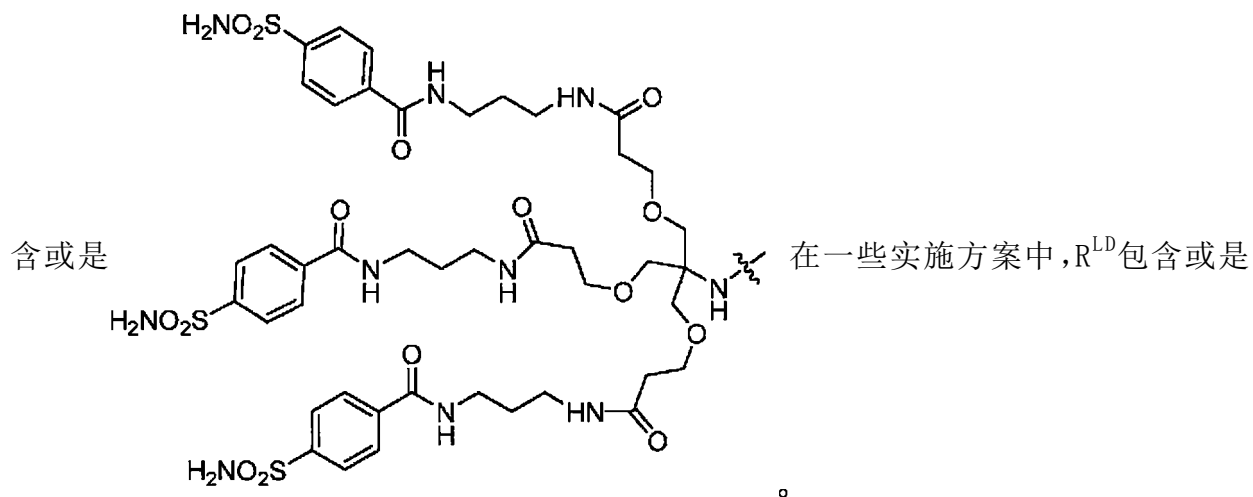
[2284] 靶向组分可任选地通过接头在多个合适的位置与寡核苷酸缀合。在一些实施方案中,靶向组分通过5'-OH基团缀合。在一些实施方案中,靶向组分通过3'-OH基团缀合。在一些实施方案中,靶向组分通过一个或更多个糖部分缀合。在一些实施方案中,靶向组分通过一个或更多个碱基缀合。在一些实施方案中,靶向组分通过一个或更多个核苷酸间键联引入。在一些实施方案中,寡核苷酸可包含多个缀合的靶向组分,它们独立地通过其5'-OH、3'-OH、糖部分、碱基部分和/或核苷酸间键联缀合。靶向组分和脂质可以在相同、相邻和/或分开的位置缀合。在一些实施方案中,靶向组分在寡核苷酸的一端缀合,并且脂质在另一端缀合。

[2285] 在一些实施方案中,靶向组分与靶细胞表面上的蛋白质相互作用。在一些实施方案中,这种相互作用有助于向靶细胞中内化。在一些实施方案中,靶向组分包含糖部分。在一些实施方案中,靶向组分包含多肽部分。在一些实施方案中,靶向组分包含抗体。在一些实施方案中,靶向组分是抗体。在一些实施方案中,靶向组分包含抑制剂。在一些实施方案中,靶向组分是来自小分子抑制剂的部分。在一些实施方案中,抑制剂是靶细胞表面上的蛋白质的抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是在靶细胞表面上表达的碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中,碳酸酐酶是I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV或XVI。在一些实施方案中,碳酸酐酶与膜结合。在一些实施方案中,碳酸酐酶是IV、IX、XII或XIV。在一些实施方案中,抑制剂用于IV、IX、XII和/或XIV。在一些实施方案中,抑制剂是碳酸酐酶III抑制剂。在一些实施方案中,抑制

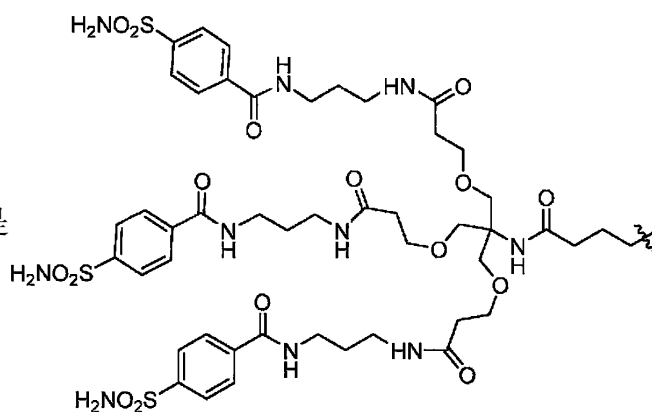
剂是碳酸酐酶IV抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是碳酸酐酶IX抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是碳酸酐酶XII抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂是碳酸酐酶XIV抑制剂。在一些实施方案中,抑制剂包含或是磺酰胺(例如,Supuran,CT.Nature Rev Drug Discover 2008,7,168-181中描述的那些,所述磺酰胺通过引用并入本文)。在一些实施方案中,抑制剂是磺酰胺。在一些实施方案中,靶细胞是肌肉细胞。

[2286] 在一些实施方案中,靶向组分是本公开内容中定义和描述的 R^{LD} 。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含 R^{LD} 的寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含含有 R^{LD} 的寡核苷酸的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含含有 R^{LD} 的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,本公开内容提供了包含 R^{LD} 的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中, R^{LD} 包含或是



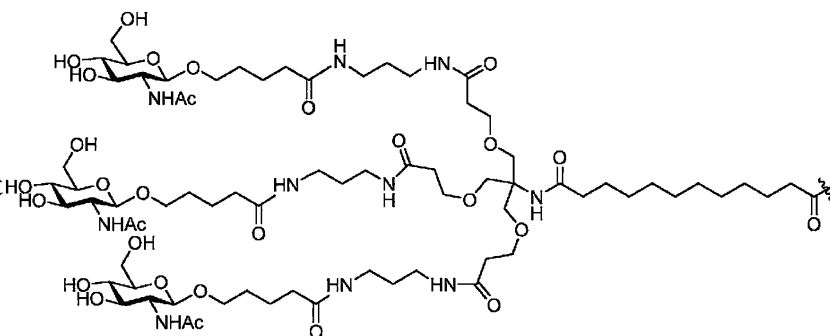


在一些实施方案中, R^{LD} 包含或是



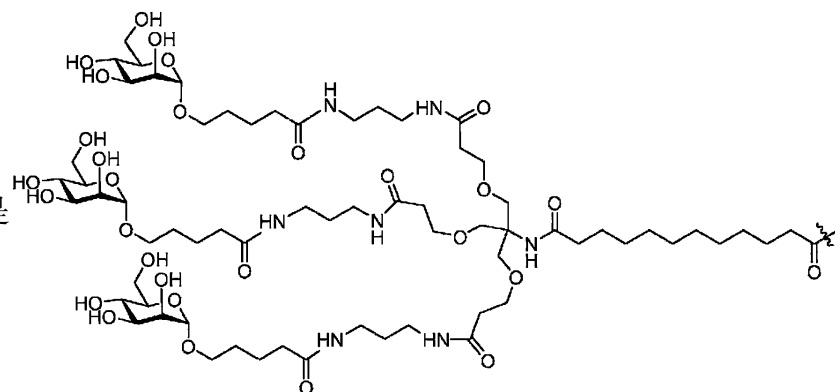
在一些实

施方案中, R^{LD} 包含或是

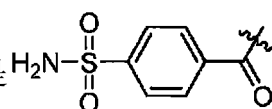


在一

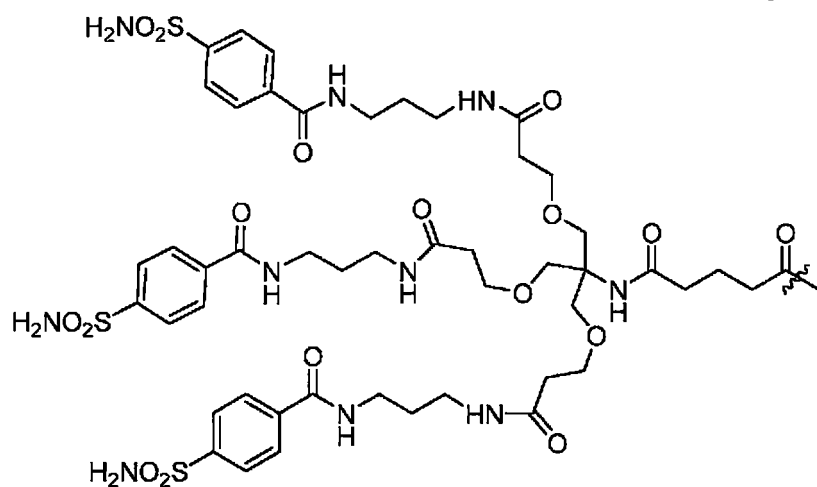
些实施方案中, R^{LD} 包含或是



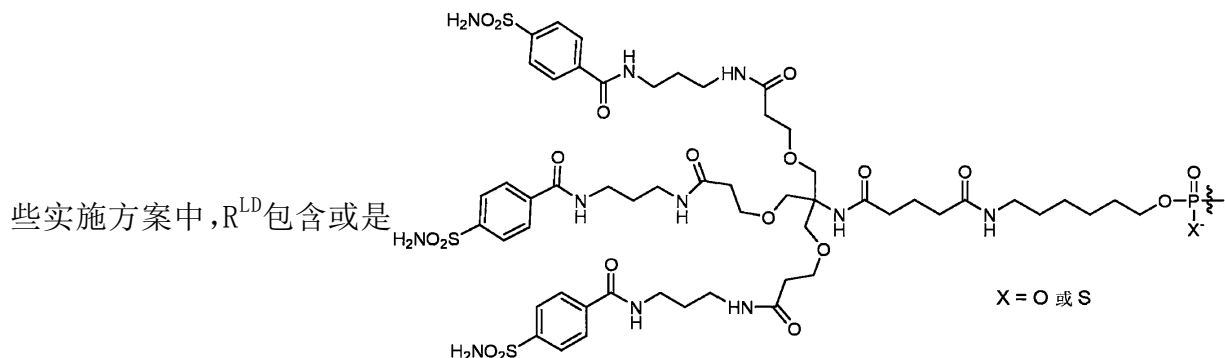
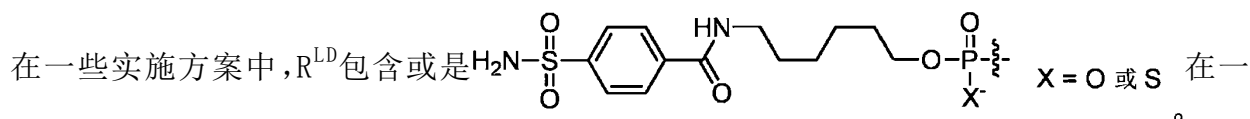
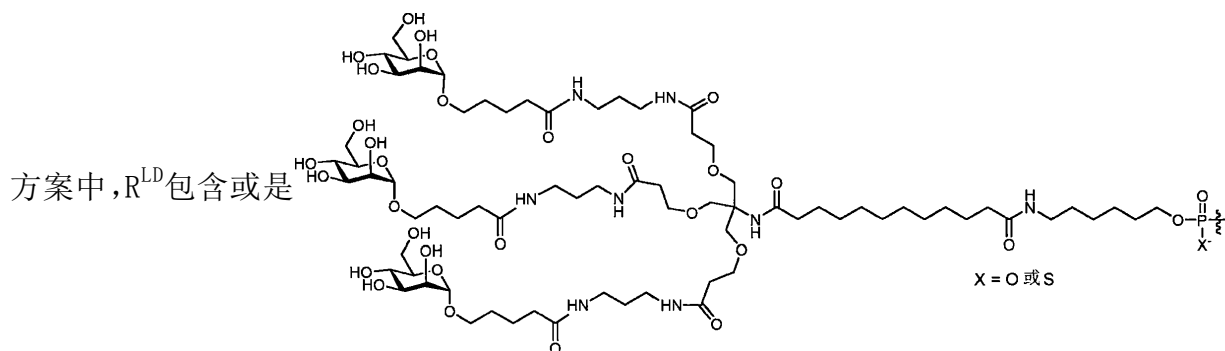
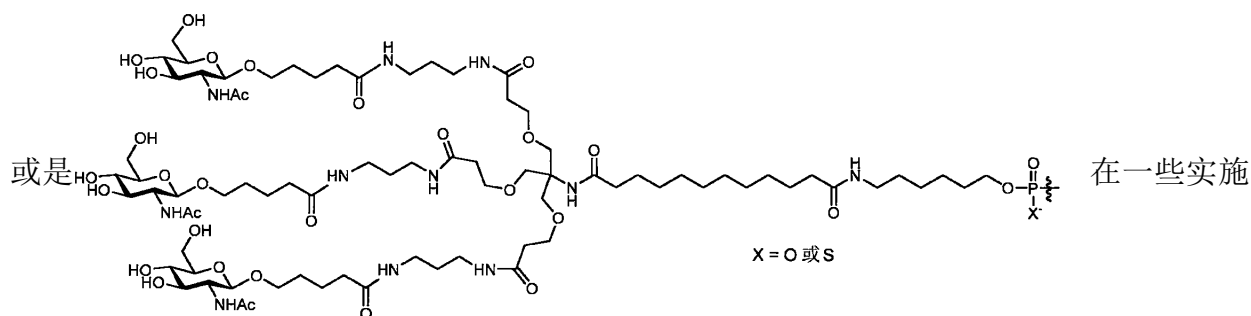
在一些实施方案中, R^{LD} 包含或是



在一些实施方案中, R^{LD} 包含或是



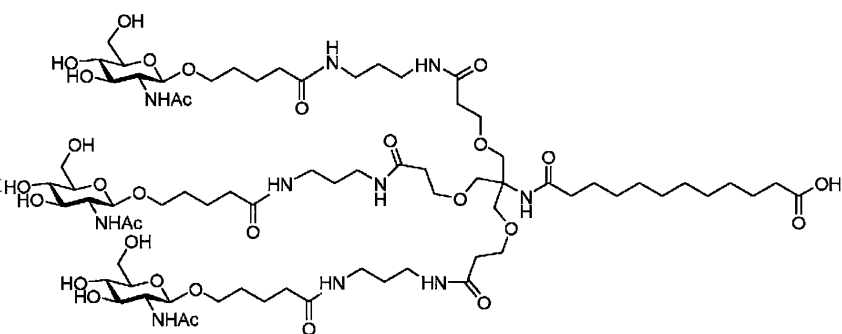
在一些实施方案中, R^{LD} 包含



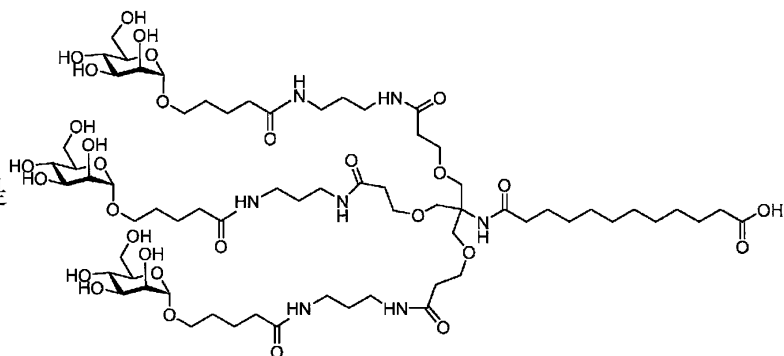
在一些实施方案中, R^{LD} 是包含或者是脂质部分的靶向组分。在一些实施方案中, X是O。在一些实施方案中, X是S。

[2287] 在一些实施方案中, 本公开内容提供用于将多种部分与寡核苷酸链缀合的技术(例如, 试剂、方法等)。在一些实施方案中, 本公开内容提供了用于将靶向组分与寡核苷酸链缀合的技术。在一些实施方案中, 本公开内容提供了包含用于缀合的靶向组分的酸, 例如 $R^{LD}-COOH$ 。在一些实施方案中, 本公开内容提供了用于缀合的接头, 例如 L^{LD} 。本领域普通技术人员理解, 根据本公开内容, 许多已知和广泛实践的技术可用于与寡核苷酸链缀合。在一

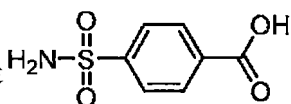
些实施方案中,提供的酸是



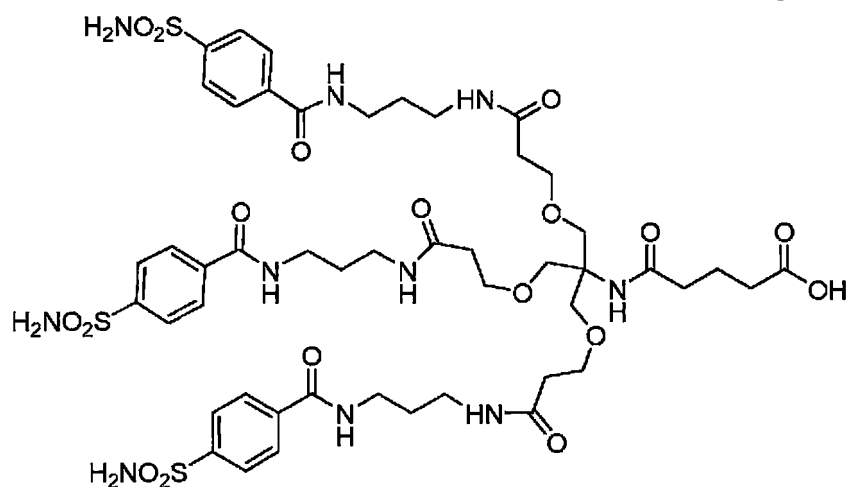
在一些实施方案中,提供的酸是



在一些实施方案中,提供的酸是



在一些实施方案中,提供的酸是



在一些实施方案中,提供的

酸是脂肪酸,其可提供脂质部分作为靶向组分。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于制备这样的酸的方法和试剂。

[2288] 在一些实施方案中,提供的化合物(例如试剂、产物(例如,寡核苷酸、亚酰胺(amidite)等)等)为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的纯度。在一些实施方案中,纯度至少为50%。在一些实施方案中,纯度至少为75%。在一些实施方案中,纯度至少为80%。在一些实施方案中,纯度至少为85%。在一些实施方案中,纯度至少为90%。在一些实施方案中,纯度至少为95%。在一些实施方案中,纯度至少为96%。在一些实施方案中,纯度至少为97%。在一些实施方案中,纯度至少为98%。在一些实施方案中,纯度至少为99%。

[2289] 示例性用途

[2290] 在一些实施方案中,本公开内容涵盖包含脂质和生物活性剂的组合物的用途。在一些实施方案中,本公开内容提供了用于将生物活性剂递送至靶位置的方法,其包括施用提供的组合物。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到细胞中。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到肌肉细胞中。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到组织内的细胞中。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到器官内的细胞中。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到对象内的细胞中,包括向对象施用提供的组合物。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到细胞质中。在一些实施方案中,提供的方法将生物活性剂递送到核中。

[2291] 在一些实施方案中,本公开内容涉及与将生物活性剂递送至肌肉细胞或组织,或哺乳动物(例如,人对象)中的肌肉细胞或组织相关的方法,所述方法涉及包含生物剂和脂质的组合物的用途。选自以下的任一种或更多种额外组分:多核苷酸、染料、嵌入剂(例如吡啶)、交联剂(例如补骨脂素(psoralene)或丝裂霉素C)、卟啉(例如,TPPC4、得克萨卟啉(texaphyrin)或噻卟啉(Sapphyrin))、多环芳烃(例如,吩噻或二氢吩噻)、人工内切核酸酶、螯合剂、EDTA、烷化剂、磷酸酯、氨基、巯基、PEG(例如,PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、聚氨基、烷基、经取代烷基、放射性标记的标记物、酶、半抗原(例如生物素)、转运/吸收促进剂(例如,阿司匹林、维生素E或叶酸)、合成的核糖核酸酶、蛋白质(例如,糖蛋白)、肽(例如,对共配体具有特异性亲和力的分子)、或抗体(例如,抗体)、激素、激素受体、非肽物质(non-peptidic species)、脂质、凝集素、碳水化合物、维生素、辅因子或药物。在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含生物活性剂和包含C₁₀-C₆₀直链、饱和或部分不饱和脂族链之脂质的组合物相关的组合物或方法。在一些实施方案中,本公开内容涉及与包含生物活性剂和包含C₁₀-C₆₀直链、饱和或部分不饱和脂族链之脂质的组合物相关的组合物或方法,所述脂族链任选地被一个或多个C₁₋₄脂族基团取代。在一些实施方案中,本公开内容提供了手性控制的寡核苷酸组合物和选自以下的脂质:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基,其中所述组合物适于将所述寡核苷酸递送至肌肉细胞或组织,或者哺乳动物(例如,人对象)中的肌肉细胞或组织。在一些实施方案中,生物活性剂是包含一个或多个手性核苷酸间键联的寡核苷酸,并且提供的组合物是寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施方案中,生物活性剂是包含一个或多个手性核苷酸间键联的寡核苷酸,并且提供的组合物是寡核苷酸的非手性控制的寡核苷酸组合物。

[2292] 在一些实施方案中,本公开内容涉及将生物活性剂递送至细胞或组织的方法,其中所述方法包括以下步骤:提供包含生物活性剂和脂质的组合物;以及使细胞或组织与组合物接触;在一些实施方案中,本公开内容涉及向对象施用生物活性剂的方法,其中所述方法包括以下步骤:提供包含生物活性剂和脂质的组合物;以及向对象施用该组合物。在一些实施方案中,脂质包含C₁₀-C₆₀直链、饱和或部分不饱和脂族链。在一些实施方案中,脂质包含C₁₀-C₆₀直链、饱和或部分不饱和脂族链,其任选地被一个或多个C₁₋₄脂族基团取代。在多个实施方案中,脂质选自:月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。在一些实施方案中,生物活性剂选自以下:小分子、肽、蛋白质、CRISPR-Cas系统的组分、碳水化合物、治疗剂、化学治疗

剂、疫苗、核酸和脂质。在一些实施方案中,核酸是寡核苷酸、反义寡核苷酸、RNAi剂、miRNA、免疫调节性核酸、适配体、Piwi相互作用RNA(piRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、核酶、mRNA、lncRNA、ncRNA、微小RNA拮抗剂(例如,miRNA、lncRNA、ncRNA或其他核酸的拮抗剂)、质粒、载体、或其一部分。在一些实施方案中,提供的组合物是包含一个或更多个手性核苷酸间键联的核酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在多个实施方案中,肝外细胞或组织是肌肉细胞或组织。在多个实施方案中,肌肉相关障碍是肌肉减少症、肌肉运动障碍、肌肉消耗相关障碍(muscle wasting-related disorder)、肌肉退化、肌无力、肌营养不良、迪谢内肌营养不良、心力衰竭、呼吸障碍、营养不良和疾病引起的骨骼肌变性、与受损的胰岛素依赖性信号传导相关的肌肉相关疾病、肌萎缩侧索硬化、脊髓肌萎缩和脊髓损伤、缺血性肌肉疾病。在一些实施方案中,本公开内容涉及向对象中的肌肉细胞或组织施用核酸(作为非限制性实例,寡核苷酸或立体限定的寡核苷酸)的方法,其中所述对象患有肌肉相关疾病或障碍,其中所述方法包括以下步骤:提供包含脂质和核酸的组合物,以及向对象施用治疗有效量的组合物。

[2293] 在一些实施方案中,生物活性剂是寡核苷酸,其序列是或包含与细胞核酸中的靶元件基本上互补的元件。在一些实施方案中,靶元件是或包含与肌肉疾病、障碍或病症相关的序列元件。在一些实施方案中,肌肉疾病、障碍或病症是DMD。在一些实施方案中,细胞核酸是或包含转录物。在一些实施方案中,细胞核酸是或包含初级转录物。在一些实施方案中,细胞核酸是或包含基因组核酸。本公开内容涵盖以下认识:某些脂质和其他化合物可用于将生物活性剂递送至例如哺乳动物或人对象中的细胞和组织。许多用于递送这些试剂的技术可不能靶向期望的细胞或组织。

[2294] 将生物活性剂递送至肝外组织仍然困难。Juliano报道,尽管临床水平有所提高,但体内寡核苷酸的有效递送仍然是主要挑战,尤其是在肝外部位。Juliano 2016 Nucl.Acids Res.Doi:10.1093/nar/gkw236。Lou还报道,将siRNA递送到肝脏以外的器官仍然是将该技术用于许多疾病的最大障碍。Lou 2014 SciBX 7(48);doi:10.1038/scibx.2014.1394。

[2295] 本公开内容涵盖某些出人意料的发现,包括某些脂质和其他化合物在将生物活性剂递送至特定细胞和组织(包括肝外的细胞和组织,作为非限制性实例,肌肉细胞和组织)中特别有效。

[2296] 在一些实施方案中,提供的组合物改变转录物剪接,从而抑制不期望的靶标和/或生物学功能。在一些实施方案中,在这种情况下,提供的组合物还可在杂合后诱导转录物的切割。

[2297] 在一些实施方案中,提供的组合物改变转录物剪接,从而增强期望的靶标和/或生物学功能。在一些实施方案中,通过引入化学修饰、立体化学和/或其组合,提供的组合物有效地抑制或防止在接触后切割靶转录物。

[2298] 在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含两个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含三个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含四个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含五个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的

每种寡核苷酸包含十个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含约15个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含约20个或更多个经修饰糖部分。在一些实施方案中,多种中的每种寡核苷酸包含约25个或更多个经修饰糖部分。

[2299] 示例性实施方案

[2300] 在一些实施方案中,本公开内容提供了以下示例性实施方案

[2301] 1. 包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[2302] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[2303] 所述第一多种中的寡核苷酸包含5'端区、3'端区和介于所述5'端区和所述3'端区之间的中间区,所述5'端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联,所述3'端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联,所述中间区包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联。

[2304] 2. 包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:

[2305] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[2306] 所述第一多种中的寡核苷酸包含5'端区、3'端区和介于所述5'端区和所述3'端区之间的中间区,所述5'端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联,所述3'端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联,所述中间区包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2307] 3. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含各自具有以下结构的第一多种寡核苷酸:

[2308] $5' - [\text{Nu}^5]_{z1} - [\text{Nu}^m]_{z2} - [\text{Nu}^3]_{z3} - 3'$,

[2309] 其中:

[2310] 每个 Nu^5 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

[2311] 每个 Nu^3 独立地是核苷酸单元,并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;

[2312] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;

[2313] 每个 Nu^F 独立地是包含-F的核苷酸单元;

[2314] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0至100,其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;

[2315] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元;并且

[2316] 其中至少2、3、4、5、6、7、8、9、10个连续的 Nu^5 和至少2、3、4、5、6、7、8、9、10个连续的 Nu^3 是 Nu^S 、并且至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个 Nu^m 包含天然磷酸酯键联或Rp核苷酸间键联。

[2317] 4. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含各自具有 $5' - [\text{Nu}^S]_{z1} - [\text{Nu}^m]_{z2} - [\text{Nu}^3]_{z3} - 3'$ 之结构的第一多种寡核苷酸。

[2318] 5. 根据前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5'端连续经修饰核苷酸间键联中的第一个是所述寡核苷酸的第一个核苷酸间键联。

[2319] 6. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中3'端连续经修饰核苷酸间键联中的最后一个所述寡核苷酸的最后一个核苷酸间键联。

[2320] 7. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5'端包含2个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2321] 8. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中5'端包含3个或更多个连续的经修

饰核苷酸间键联。

[2322] 9. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含4个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2323] 10. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含5个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2324] 11. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' -端包含6个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2325] 12. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' -端包含7个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2326] 13. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含8个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2327] 14. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中3' 端包含2个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2328] 15. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中3' 端包含3个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2329] 16. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含4个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2330] 17. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含5个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2331] 18. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含6个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2332] 19. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含7个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2333] 20. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端包含8个或更多个连续的经修饰核苷酸间键联。

[2334] 21. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个5' 端和3' 端连续经修饰核苷酸间键联独立地具有式I的结构。

[2335] 22. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个5' 端连续经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[2336] 23. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个3' 端连续经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[2337] 24. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个5' 端连续经修饰核苷酸间键联是Sp。

[2338] 25. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个3' 端连续经修饰核苷酸间键联是Sp。

[2339] 26. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含1个或更多个天然磷酸酯键联。

[2340] 27. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含2个或更多个天然磷酸酯键联。

[2341] 28. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含3个或更多个天然磷酸酯键联。

[2342] 29. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含4个或更多个天然磷酸酯键联。

[2343] 30. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含5个或更多个天然磷酸酯键联。

[2344] 31. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含6个或更多个天然磷酸酯键联。

[2345] 32. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含7个或更多个天然磷酸酯键联。

[2346] 33. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含8个或更多个天然磷酸酯键联。

[2347] 34. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含1个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2348] 35. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含2个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2349] 36. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含3个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2350] 37. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含4个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2351] 38. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含5个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2352] 39. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含6个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2353] 40. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含7个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2354] 41. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含8个或更多个Rp核苷酸间键联。

[2355] 42. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含1个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2356] 43. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含2个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2357] 44. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含3个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2358] 45. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含4个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2359] 46. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含5个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2360] 47. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含6个或更多个Sp核苷酸间键联。

苷酸间键联。

[2361] 48. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含7个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2362] 49. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含8个或更多个Sp核苷酸间键联。

[2363] 50. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸独立地包含含有-F的核苷酸单元。

[2364] 51. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含1个或更多个含有-F的核苷单元。

[2365] 52. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含2个或更多个含有-F的核苷单元。

[2366] 53. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含3个或更多个含有-F的核苷单元。

[2367] 54. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含4个或更多个含有-F的核苷单元。

[2368] 55. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含5个或更多个含有-F的核苷单元。

[2369] 56. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含6个或更多个含有-F的核苷单元。

[2370] 57. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含8个或更多个含有-F的核苷单元。

[2371] 58. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含9个或更多个含有-F的核苷单元。

[2372] 59. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含10个或更多个含有-F的核苷单元。

[2373] 60. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中包含5' 端连续经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元包含含有-F的核苷单元。

[2374] 61. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中包含5' 端连续经修饰核苷酸间键联的每个核苷酸单元独立地包含含有-F的核苷单元。

[2375] 62. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中包含3' 端连续经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元包含含有-F的核苷单元。

[2376] 63. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中包含3' 端连续经修饰核苷酸间键联的每个核苷酸单元独立地包含含有-F的核苷单元。

[2377] 64. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述中间区包含一个或更多个包含含有-F的核苷单元的核苷酸单元。

[2378] 65. 实施方案64所述的组合物, 其中所述核苷酸单元中的一个或更多个包含天然磷酸酯键联。

[2379] 66. 实施方案64或65所述的组合物, 其中所述核苷酸单元中的一个或更多个包含经修饰核苷酸间键联。

- [2380] 67. 包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物, 其中:
- [2381] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;
- [2382] 所述第一多种中的寡核苷酸包含一个或更多个含有-F的核苷单元。
- [2383] 68. 实施方案67所述的组合物, 其中所述组合物包含各自具有以下结构的第一多种寡核苷酸:
- [2384] $5' - [\text{Nu}^5]_{z1} - [\text{Nu}^m]_{z2} - [\text{Nu}^3]_{z3} - 3'$,
- [2385] 其中:
- [2386] 每个 Nu^5 独立地是核苷酸单元, 并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;
- [2387] 每个 Nu^3 独立地是核苷酸单元, 并且至少一个是 Nu^S 或 Nu^F ;
- [2388] 每个 Nu^S 独立地是包含经修饰核苷酸间键联的核苷酸单元;
- [2389] 每个 Nu^F 独立地是包含-F的核苷酸单元;
- [2390] $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 各自独立地是0至100, 其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 中的至少一个不为0;
- [2391] 每个 Nu^m 独立地是核苷酸单元; 并且
- [2392] 其中 Nu^5 、 Nu^3 和 Nu^m 中的至少一个是 Nu^F 。
- [2393] 69. 实施方案68所述的组合物, 其中至少一个 Nu^5 和至少一个 Nu^3 是 Nu^F 。
- [2394] 70. 实施方案67至69中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含各自具有 $5' - [\text{Nu}^F]_{z1} - [\text{Nu}^m]_{z2} - [\text{Nu}^F]_{z3} - 3'$ 之结构的第一多种寡核苷酸。
- [2395] 71. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^S 独立地包含具有式I结构的经修饰核苷酸间键联。
- [2396] 72. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^S 包含硫代磷酸酯键联。
- [2397] 73. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含手性控制的经修饰核苷酸间键联。
- [2398] 74. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含手性控制的 Sp 经修饰核苷酸间键联。
- [2399] 75. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^S 包含经修饰糖部分。
- [2400] 76. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^S 包含 $2' - \text{F}$ 糖部分。
- [2401] 77. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含 $2' - \text{F}$ 糖部分。
- [2402] 78. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含式I的经修饰核苷酸间键联。
- [2403] 79. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含硫代磷酸酯键联。
- [2404] 80. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含手性控制的经修饰核苷酸间键联。
- [2405] 81. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个 Nu^F 包含手性控制的 Sp 经修饰核苷酸间键联。
- [2406] 82. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2' - \text{F}$ 修饰的糖部分。
- [2407] 83. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2' - \text{OR}^1$ 修饰的糖部分, 其中 R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。
- [2408] 84. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含天然磷酸酯键

联。

[2409] 85. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含经修饰核苷酸间键联。

[2410] 86. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含手性控制的 Sp 经修饰核苷酸间键联。

[2411] 87. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含手性控制的 Rp 经修饰核苷酸间键联。

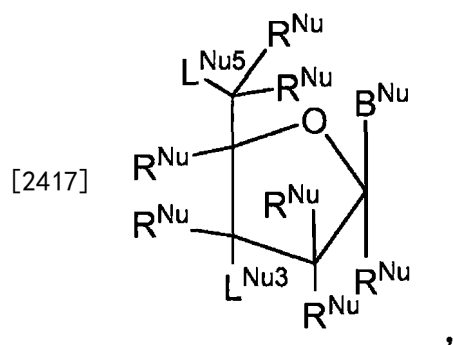
[2412] 88. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2'-\text{OR}^1$ 修饰的糖部分, 其中 R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基和天然磷酸酯键联。

[2413] 89. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2'-\text{F}$ 修饰的糖部分和经修饰核苷酸间键联。

[2414] 90. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2'-\text{F}$ 修饰的糖部分和手性控制的 Sp 经修饰核苷酸间键联。

[2415] 91. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 Nu^m 包含 $2'-\text{F}$ 修饰的糖部分和手性控制的 Rp 经修饰核苷酸间键联。

[2416] 92. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 Nu^S 、 Nu^F 和 Nu^m 各自独立地具有以下结构:



[2418] 其中:

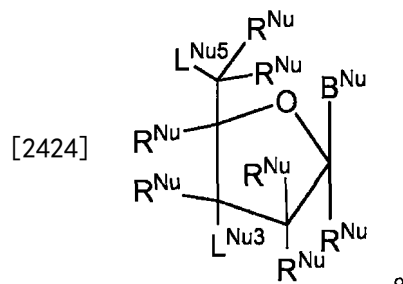
[2419] B^{Nu} 是任选地经取代的核苷碱基;

[2420] 每个 R^{Nu} 独立地是 R^1 、 R' 、 $-\text{L}-\text{R}^1$ 或 $-\text{L}-\text{R}'$, 其中 R^1 、 R' 和 L 各自独立地如所限定和描述;

[2421] $\text{L}^{\text{Nu}5}$ 是共价键, 或者如果在寡核苷酸的5'端, 则是 R^{Nu} ; 并且

[2422] $\text{L}^{\text{Nu}3}$ 是具有式I结构的核苷酸间键联, 或者如果在寡核苷酸的3'端, 则是 R^{Nu} 。

[2423] 93. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 Nu^S 、 Nu^F 和 Nu^m 各自独立地具有以下结构:



[2425] 94. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 B^{Nu} 是任选地经取代的A、T、C、G和U;

- [2426] 95. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个 Nu^{S} 、 Nu^{F} 和 Nu^{M} 中, 两个 R^{Nu} 基团与其间插原子一起形成环体系。
- [2427] 96. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个 Nu^{S} 、 Nu^{F} 和 Nu^{M} 中, $2'-\text{R}^{\text{Nu}}$ 是 $2'-\text{OR}^1$ 。
- [2428] 97. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个 Nu^{S} 、 Nu^{F} 和 Nu^{M} 中, $2'-\text{R}^{\text{Nu}}$ 是 $2'-\text{F}$ 。
- [2429] 98. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 L^{Nu5} 是 $5'-\text{OH}$ 、被保护的 $5'-\text{OH}$ 、或 $-\text{O}-$ 、或共价键。
- [2430] 99. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 L^{Nu3} 具有式I结构、 $3'-\text{OH}$ 或被保护的 $3'-\text{OH}$ 。
- [2431] 100. 根据前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 的总和为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、50或更大。
- [2432] 101. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z1$ 为4或更大。
- [2433] 102. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z1$ 为5或更大。
- [2434] 103. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z1$ 为6或更大。
- [2435] 104. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z2$ 为4或更大。
- [2436] 105. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z2$ 为5或更大。
- [2437] 106. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z2$ 为6或更大。
- [2438] 107. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z3$ 为4或更大。
- [2439] 108. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z3$ 为5或更大。
- [2440] 109. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z3$ 为6或更大。
- [2441] 110. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $z1$ 等于 $z3$ 。
- [2442] 111. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $[\text{Nu}^5]_{z1}$ 、 $[\text{Nu}^{\text{S}}]_{z1}$ 或 $[\text{Nu}^{\text{F}}]_{z1}$ 是 $5'$ 翼区或 $5'$ 端区。
- [2443] 112. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $[\text{Nu}^5]_{z3}$ 、 $[\text{Nu}^{\text{S}}]_{z3}$ 或 $[\text{Nu}^{\text{F}}]_{z3}$ 是 $3'$ 翼区或 $3'$ 端区。
- [2444] 113. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 $[\text{Nu}^{\text{M}}]_{z2}$ 是核心或中间区。
- [2445] 114. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含2个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。
- [2446] 115. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含3个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。
- [2447] 116. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含4个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。
- [2448] 117. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含5个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。
- [2449] 118. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含6个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。
- [2450] 119. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含7个或更多个含有 $-\text{F}$ 的核苷单元。

[2451] 120. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含8个或更多个含有-F的核苷单元。

[2452] 121. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含9个或更多个含有-F的核苷单元。

[2453] 122. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含10个或更多个含有-F的核苷单元。

[2454] 123. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2455] 124. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有2个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2456] 125. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有3个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2457] 126. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有4个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2458] 127. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有5个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2459] 128. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有6个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2460] 129. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有7个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2461] 130. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有8个或更多个含有-F的核苷单元的5' 端区。

[2462] 131. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端连续核苷单元中的第一个核苷单元是寡核苷酸的第一个核苷单元。

[2463] 132. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个各自含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2464] 133. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有2个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2465] 134. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有3个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2466] 135. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有4个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2467] 136. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有5个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2468] 137. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有6个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2469] 138. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一种包含含有7个或更多个含有-F的核苷单元的3' 端区。

[2470] 139. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸中的每一

种包含含有8个或更多个含有-F的核苷单元的3'端区。

[2471] 140. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中3'端连续核苷单元中的最后一个核苷单元是寡核苷酸的最后一个核苷单元。

[2472] 141. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述含有-F的核苷单元是连续的。

[2473] 142. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述含有-F的核苷单元包含2'-F修饰的糖部分。

[2474] 143. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中包含-F的核苷酸单元包含经修饰核苷酸间键联。

[2475] 144. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个包含-F的核苷酸单元如果其包含核苷酸间键联的话则包含经修饰核苷酸间键联。

[2476] 145. 实施方案143至144中任一项所述的组合物, 其中所述经修饰核苷酸间键联是手性的。

[2477] 146. 实施方案143至144中任一项所述的组合物, 其中所述经修饰核苷酸间键联是手性控制的。

[2478] 147. 实施方案143至146中任一项所述的组合物, 其中所述经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

[2479] 148. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含2个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2480] 149. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含3个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2481] 150. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含4个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2482] 151. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含5个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2483] 152. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含6个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2484] 153. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含7个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2485] 154. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含8个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2486] 155. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含9个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2487] 156. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含10个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2488] 157. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含11个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2489] 158. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含12个或更多个经修饰核苷酸间键联。

- [2490] 159. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含13个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2491] 160. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含14个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2492] 161. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含15个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2493] 162. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含16个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2494] 163. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含17个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2495] 164. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含18个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2496] 165. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含19个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2497] 166. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含20个或更多个经修饰核苷酸间键联。
- [2498] 167. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含2个或更多个天然磷酸酯键联。
- [2499] 168. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含3个或更多个天然磷酸酯键联。
- [2500] 169. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含4个或更多个天然磷酸酯键联。
- [2501] 170. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含5个或更多个天然磷酸酯键联。
- [2502] 171. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸包含6个或更多个天然磷酸酯键联。
- [2503] 172. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个经修饰核苷酸间键联独立地具有式I结构。
- [2504] 173. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个经修饰核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。
- [2505] 174. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸的每个手性经修饰核苷酸间键联独立地是手性控制的。
- [2506] 175. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物是手性控制的, 即其中所述第一多种中的寡核苷酸具有由以下限定的相同寡核苷酸类型:
- [2507] 1) 碱基序列;
- [2508] 2) 骨架键联样式;
- [2509] 3) 骨架手性中心样式; 和
- [2510] 4) 骨架磷修饰样式。
- [2511] 176. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含一个或更多个

2'-OR¹糖修饰。

[2512] 177. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含两个或更多个2'-OR¹糖修饰。

[2513] 178. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含三个或更多个2'-OR¹糖修饰。

[2514] 179. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含四个或更多个2'-OR¹糖修饰。

[2515] 180. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含五个或更多个2'-OR¹糖修饰。

[2516] 181. 实施方案176至180中任一项所述的组合物, 其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆脂族。

[2517] 182. 实施方案176至180中任一项所述的组合物, 其中R¹是甲基。

[2518] 183. 实施方案176至182中任一项所述的组合物, 其中包含2'-OR¹糖修饰的核苷酸单元具有天然磷酸酯键联。

[2519] 184. 实施方案176至183中任一项所述的组合物, 其中包含2'-OR¹糖修饰的每个核苷酸单元具有天然磷酸酯键联。

[2520] 185. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸与转录物中的靶序列杂交。

[2521] 186. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述碱基序列与转录物中的靶序列互补。

[2522] 187. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2523] 188. 包含第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物, 所述第一多种寡核苷酸:

[2524] 1) 具有与转录物中靶序列互补的共同碱基序列; 并且

[2525] 2) 包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联,

[2526] 所述寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2527] 189. 寡核苷酸组合物, 其包含特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定:

[2528] 1) 碱基序列;

[2529] 2) 骨架键联样式;

[2530] 3) 骨架手性中心样式; 和

[2531] 4) 骨架磷修饰样式,

[2532] 所述组合物是手性控制的, 即其中与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比, 所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 其中:

[2533] 所述寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所

述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[2534] 190. 实施方案188或189所述的寡核苷酸组合物, 其中所述第一多种寡核苷酸的水平是预先确定的。

[2535] 191. 实施方案2所述的寡核苷酸组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联。

[2536] 192. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含两个或更多个经修饰糖部分。

[2537] 193. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含三个或更多个经修饰糖部分。

[2538] 194. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含四个或更多个经修饰糖部分。

[2539] 195. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含五个或更多个经修饰糖部分。

[2540] 196. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含十个或更多个经修饰糖部分。

[2541] 197. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含约15个或更多个经修饰糖部分。

[2542] 198. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含约20或更多个经修饰糖部分。

[2543] 199. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含约25个或更多个经修饰糖部分。

[2544] 200. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约5%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2545] 201. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约10%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2546] 202. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约20%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2547] 203. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约30%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2548] 204. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约40%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2549] 205. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约50%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2550] 206. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约60%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2551] 207. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约70%或更多糖部分是经修饰糖部分。

[2552] 208. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约80%或更多糖部分是经修饰糖部分。

- [2553] 209. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约85%或更多糖部分是经修饰糖部分。
- [2554] 210. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约90%或更多糖部分是经修饰糖部分。
- [2555] 211. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约95%或更多糖部分是经修饰糖部分。
- [2556] 212. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个连续的未经修饰糖部分。
- [2557] 213. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个连续的未经修饰糖部分。
- [2558] 214. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个连续的未经修饰糖部分。
- [2559] 215. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个连续的未经修饰糖部分。
- [2560] 216. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约9个连续的未经修饰糖部分。
- [2561] 217. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约8个连续的未经修饰糖部分。
- [2562] 218. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约7个连续的未经修饰糖部分。
- [2563] 219. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约6个连续的未经修饰糖部分。
- [2564] 220. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个连续的未经修饰糖部分。
- [2565] 221. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约4个连续的未经修饰糖部分。
- [2566] 222. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约3个连续的未经修饰糖部分。
- [2567] 223. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约2个连续的未经修饰糖部分。
- [2568] 224. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个的未经修饰糖部分。
- [2569] 225. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个的未经修饰糖部分。
- [2570] 226. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个的未经修饰糖部分。
- [2571] 227. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个的未经修饰糖部分。
- [2572] 228. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸

包含不超过约5个的未经修饰糖部分。

[2573] 229. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约95%的未经修饰糖部分。

[2574] 230. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约90%的未经修饰糖部分。

[2575] 231. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约85%的未经修饰糖部分。

[2576] 232. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约80%的未经修饰糖部分。

[2577] 233. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约70%的未经修饰糖部分。

[2578] 234. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约60%的未经修饰糖部分。

[2579] 235. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约50%的未经修饰糖部分。

[2580] 236. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约40%的未经修饰糖部分。

[2581] 237. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约30%的未经修饰糖部分。

[2582] 238. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20%的未经修饰糖部分。

[2583] 239. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10%的未经修饰糖部分。

[2584] 240. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5%的未经修饰糖部分。

[2585] 241. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含双环糖修饰。

[2586] 242. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含具有连接两个环碳原子的-L-或-O-L-桥的双环糖修饰。

[2587] 243. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含具有4'-CH(CH₃)-O-2' 桥的双环糖修饰。

[2588] 244. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含吗啉代部分。

[2589] 245. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸是吗啉代寡核苷酸。

[2590] 246. 实施方案1至243中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分具有2'-修饰。

[2591] 247. 实施方案1至243中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-OR¹。

[2592] 248. 实施方案1至243中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-OR¹, 其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。

[2593] 249. 实施方案1至243中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其

中2'-修饰是2'-MOE。

[2594] 250. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,其中2'-修饰是2'-OMe。

[2595] 251. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,其中2'-修饰是S-cEt。

[2596] 252. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,其中2'-修饰是FANA。

[2597] 253. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,其中2'-修饰是FRNA。

[2598] 254. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,其中2'-修饰是2'-F。

[2599] 255. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,并且所述2'-修饰是2'-OR¹或2'-F,其中R¹不是氢。

[2600] 256. 实施方案1至243中任一项所述的组合物,其中经修饰糖部分包含2'-修饰,并且所述2'-修饰是2'-OR¹或2'-F,其中R¹不是任选地经取代的C₁₋₆烷基。

[2601] 257. 实施方案255至256中任一项所述的组合物,其中2'-OR¹是2'-OMe。

[2602] 258. 实施方案255至257中任一项所述的组合物,其中2'-修饰是2'-F。

[2603] 259. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含两个或更多个糖修饰。

[2604] 260. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含三个或更多个糖修饰。

[2605] 261. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述糖修饰是连续的。

[2606] 262. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸的每个糖部分被独立地修饰。

[2607] 263. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含两个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2608] 264. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含三个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2609] 265. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含四个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2610] 266. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含五个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2611] 267. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含十个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2612] 268. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含约15个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2613] 269. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含约20个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2614] 270. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸

包含约25个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2615] 271. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约5%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2616] 272. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约10%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2617] 273. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约20%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2618] 274. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约30%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2619] 275. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约40%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2620] 276. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约50%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2621] 277. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约60%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2622] 278. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约70%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2623] 279. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约80%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2624] 280. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约85%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2625] 281. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约90%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2626] 282. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸中的约95%核苷酸间键联是经修饰核苷酸间键联。

[2627] 283. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个连续的天然磷酸酯键联。

[2628] 284. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个连续的天然磷酸酯键联。

[2629] 285. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个连续的天然磷酸酯键联。

[2630] 286. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个连续的天然磷酸酯键联。

[2631] 287. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约9个连续的天然磷酸酯键联。

[2632] 288. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约8个连续的天然磷酸酯键联。

[2633] 289. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约7个连续的天然磷酸酯键联。

- [2634] 290. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约6个连续的天然磷酸酯键联。
- [2635] 291. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个连续的天然磷酸酯键联。
- [2636] 292. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约4个连续的天然磷酸酯键联。
- [2637] 293. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约3个连续的天然磷酸酯键联。
- [2638] 294. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约2个连续的天然磷酸酯键联。
- [2639] 295. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个连续的DNA核苷酸。
- [2640] 296. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约9个连续的DNA核苷酸。
- [2641] 297. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约8个连续的DNA核苷酸。
- [2642] 298. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约7个连续的DNA核苷酸。
- [2643] 299. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约6个连续的DNA核苷酸。
- [2644] 300. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个连续的DNA核苷酸。
- [2645] 301. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约4个连续的DNA核苷酸。
- [2646] 302. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约3个连续的DNA核苷酸。
- [2647] 303. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约2个连续的DNA核苷酸。
- [2648] 304. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约25个天然磷酸酯键联。
- [2649] 305. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个天然磷酸酯键联。
- [2650] 306. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个天然磷酸酯键联。
- [2651] 307. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个天然磷酸酯键联。
- [2652] 308. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个天然磷酸酯键联。
- [2653] 309. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸

包含不超过约25个DNA核苷酸。

[2654] 310. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20个DNA核苷酸。

[2655] 311. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约15个DNA核苷酸。

[2656] 312. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10个DNA核苷酸。

[2657] 313. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5个DNA核苷酸。

[2658] 314. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约95%的天然磷酸酯键联。

[2659] 315. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约90%的天然磷酸酯键联。

[2660] 316. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约85%的天然磷酸酯键联。

[2661] 317. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约80%的天然磷酸酯键联。

[2662] 318. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约70%的天然磷酸酯键联。

[2663] 319. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约60%的天然磷酸酯键联。

[2664] 320. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约50%的天然磷酸酯键联。

[2665] 321. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约40%的天然磷酸酯键联。

[2666] 322. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约30%的天然磷酸酯键联。

[2667] 323. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约20%的天然磷酸酯键联。

[2668] 324. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约10%的天然磷酸酯键联。

[2669] 325. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸包含不超过约5%的天然磷酸酯键联。

[2670] 326. 寡核苷酸组合物,其包含第一多种含有核心区域和一个或多个翼区区域的寡核苷酸,其中:

[2671] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

[2672] 每个翼区区域独立地包含一个或多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或多个天然磷酸酯键联,并且所述核心区域独立地包含一个或多个经修饰核苷酸间键联;或者

[2673] 每个翼区区域独立地包含一个或更多个经修饰糖部分,并且所述核心区域包含一个或更多个未经修饰糖部分。

[2674] 327. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含核心区域和一个或更多个翼区区域,其中:

[2675] 所述第一多种中的寡核苷酸具有相同的碱基序列;

[2676] 每个翼区独立地具有两个或更多个碱基的长度,并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联和任选地一个或更多个天然磷酸酯键联;并且

[2677] 所述核心区域独立地具有两个或更多个碱基的长度并且独立地包含一个或更多个经修饰核苷酸间键联。

[2678] 328. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中与所述核心相比,翼区具有相同或更低百分比的经修饰核苷酸间键联。

[2679] 329. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中与所述核心相比,每个翼区独立地具有相同或更低百分比的经修饰核苷酸间键联。

[2680] 330. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中与所述核心相比,翼区具有更低百分比的经修饰核苷酸间键联。

[2681] 331. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区具有一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2682] 332. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地具有一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2683] 333. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在所述核心5'的翼区在其5'端具有经修饰核苷酸间键联。

[2684] 334. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在所述核心3'的翼区在其3'端具有经修饰核苷酸间键联。

[2685] 335. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之后是一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2686] 336. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在核心5'的翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之后是一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2687] 337. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在核心5'的翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之后是两个或更多个连续的天然磷酸酯键联。

[2688] 338. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之前是一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2689] 339. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在核心3'的翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之前是一个或更多个天然磷酸酯键联。

[2690] 340. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中在核心3'的翼区在所述翼区中包含经修饰核苷酸间键联,之前是两个或更多个连续的天然磷酸酯键联。

[2691] 341. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区在所述核心的5'端并且在其3'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联。

[2692] 342. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区在所述核心的3'端并且在其5'端的两个核苷之间包含天然磷酸酯键联;

[2693] 343. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约10%的寡核苷酸。

[2694] 344. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约20%的寡核苷酸。

[2695] 345. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约30%的寡核苷酸。

[2696] 346. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约60%的寡核苷酸。

[2697] 347. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约70%的寡核苷酸。

[2698] 348. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约80%的寡核苷酸。

[2699] 349. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约85%的寡核苷酸。

[2700] 350. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约90%的寡核苷酸。

[2701] 351. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种包含所述组合物中至少约95%的寡核苷酸。

[2702] 352. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其包含第一多种由以下限定的特定寡核苷酸类型的寡核苷酸:

[2703] 1) 碱基序列;

[2704] 2) 骨架键联样式;

[2705] 3) 骨架手性中心样式; 和

[2706] 4) 骨架磷修饰样式。

[2707] 353. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸, 其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的碱基修饰样式和糖修饰样式。

[2708] 354. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸, 其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸在结构上相同。

[2709] 355. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸包含核心区域和两个翼区区域。

[2710] 356. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸包含不多于两个翼区区域和不多于一个核心区域。

[2711] 357. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸具有翼区-核心-翼区结构。

[2712] 358. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸是具有翼区-核心-翼区结构的间隔聚体。

[2713] 359. 实施方案1至282中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸包含不多于一个翼区区域和不多于一个核心区域。

[2714] 360. 实施方案1至282中任一项所述的组合物,其中第一多种寡核苷酸是具有翼区-核心结构的半聚体。

[2715] 361. 实施方案1至282中任一项所述的组合物,其中第一多种寡核苷酸是具有核心-翼区结构的半聚体。

[2716] 362. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区包含手性核苷酸间键联。

[2717] 363. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区包含不超过20%的手性核苷酸间键联。

[2718] 364. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含手性核苷酸间键联。

[2719] 365. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含不超过20%的手性核苷酸间键联。

[2720] 366. 实施方案1至326和359至363中任一项所述的组合物,其中在所述核心的5'端的翼区在该翼区的5'端包含手性核苷酸间键联。

[2721] 367. 实施方案1至326和359至363中任一项所述的组合物,其中所述核心的3'端的翼区在该翼区的3'端包含手性核苷酸间键联。

[2722] 368. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区具有仅一个手性核苷酸间键联,并且该翼区的其他核苷酸间键联中的每一个都是天然磷酸键联($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{O} \end{array}$)。

[2723] 369. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述手性核苷酸间键联具有式I结构。

[2724] 370. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联具有式I结构,并且其中X是S,并且Y和Z是O。

[2725] 371. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

[2726] 372. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联是Sp。

[2727] 373. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个手性核苷酸间键联都是Sp。

[2728] 374. 实施方案1至372中任一项所述的组合物,其中手性核苷酸间键联是Rp。

[2729] 375. 实施方案1至371中任一项所述的组合物,其中每个手性核苷酸间键联都是Rp。

[2730] 376. 实施方案1至374中任一项所述的组合物,其中翼区包含Sp硫代磷酸酯键联。

[2731] 377. 实施方案1至374中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含Sp硫代磷酸酯键联。

[2732] 378. 实施方案1至360、362至374和376至377中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且该翼区具有Sp硫代磷酸酯键联。

[2733] 379. 实施方案1至360、362至374和376至378中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且该翼区在翼区的5'端具有Sp硫代磷酸酯键联。

[2734] 380. 实施方案1至360、362至374和376至379中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,该翼区在翼区的5'端具有Sp硫代磷酸酯键联,并且该翼区的其他核苷酸

间键联中的每一个都是天然磷酸酯键联($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$)。

[2735] 381. 实施方案1至359、361至374和376至377中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且该翼区在其3'端具有Sp硫代磷酸酯键联。

[2736] 382. 实施方案1至359、361至374、376至377和381中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且该翼区在翼区的3'端具有Sp硫代磷酸酯键联。

[2737] 383. 实施方案1至359、361至374、376至377和381至382中任一项所述的组合物,其中一个翼区在共同核心的3'端,该翼区在翼区的3'端具有Sp硫代磷酸酯键联,并且该翼区的其他核苷酸间键联中的每一个都是天然磷酸酯键联($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$)。

[2738] 384. 实施方案1至372和374至383中任一项所述的组合物,其中翼区包含Rp硫代磷酸酯键联。

[2739] 385. 实施方案1至372和374至383中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含Rp硫代磷酸酯键联。

[2740] 386. 实施方案1至360、362至372和374至385中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且该翼区具有Rp硫代磷酸酯键联。

[2741] 387. 实施方案1至360、362至372和374至386中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且该翼区在翼区的5'端具有Rp硫代磷酸酯键联。

[2742] 388. 实施方案1至360、362至372和374至387中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,该翼区在翼区的5'端具有Rp硫代磷酸酯键联,并且该翼区的其他核苷酸间键联中的每一个都是天然磷酸酯键联($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$)。

[2743] 389. 实施方案1至359、361至372和374至385中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且该翼区具有Rp硫代磷酸酯。

[2744] 390. 实施方案1至359、361至372和374至385中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且该翼区在翼区的3'端具有Rp硫代磷酸酯键联。

[2745] 391. 实施方案1至359、361至372和374至385中任一项所述的组合物,其中一个翼区在共同核心的3'端,该翼区在翼区的3'端具有Rp硫代磷酸酯键联,并且该翼区的其他核苷酸间键联中的每一个都是天然磷酸酯键联($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---O---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$)。

[2746] 392. 实施方案1至371中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且其5'端核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[2747] 393. 实施方案1至371中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且其5'端核苷酸间键联是Sp手性核苷酸间键联。

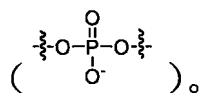
[2748] 394. 实施方案1至371中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的5'端,并且其5'端核苷酸间键联是Rp手性核苷酸间键联。

[2749] 395. 实施方案1至371和392至394中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且其3'端核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

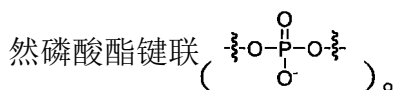
[2750] 396. 实施方案1至371和392至394中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且其3'端核苷酸间键联是Sp手性核苷酸间键联。

[2751] 397. 实施方案1至371和392至394中任一项所述的组合物,其中翼区在核心的3'端,并且其3'端核苷酸间键联是Rp手性核苷酸间键联。

[2752] 398. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区独立地包含天然磷酸酯键联

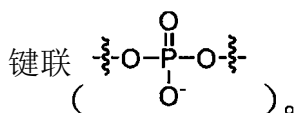


[2753] 399. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区独立地包含两个或更多个天然磷酸酯键联



[2754] 400. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区独立地包含两个或更多个天然磷酸酯键联,并且翼区中的所有天然磷酸酯键联都是连续的。

[2755] 401. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含天然磷酸酯



[2756] 402. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含两个或更多个天然磷酸酯键联。

[2757] 403. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含三个或更多个天然磷酸酯键联。

[2758] 404. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含四个或更多个天然磷酸酯键联。

[2759] 405. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含五个或更多个天然磷酸酯键联。

[2760] 406. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含两个或更多个天然磷酸酯键联,并且翼区中的所有天然磷酸酯键联都是连续的。

[2761] 407. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含三个或更多个天然磷酸酯键联,并且翼区中的所有天然磷酸酯键联都是连续的。

[2762] 408. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含四个或更多个天然磷酸酯键联,并且翼区中的所有天然磷酸酯键联都是连续的。

[2763] 409. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个翼区独立地包含五个或更多个天然磷酸酯键联,并且翼区中的所有天然磷酸酯键联都是连续的。

[2764] 410. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区中至少5%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2765] 411. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区中至少10%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2766] 412. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区中至少20%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2767] 413. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中翼区中至少30%的核苷酸间键联

是天然磷酸酯键联。

[2768] 414. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少40%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2769] 415. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少50%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2770] 416. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少60%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2771] 417. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少70%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2772] 418. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少80%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2773] 419. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少90%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2774] 420. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中至少95%的核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2775] 421. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少5%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2776] 422. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少10%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2777] 423. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少20%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2778] 424. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少30%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2779] 425. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少40%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2780] 426. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少50%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2781] 427. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少60%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2782] 428. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少70%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2783] 429. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少80%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2784] 430. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少90%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2785] 431. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中至少95%的核苷酸间键联独立地是天然磷酸酯键联。

[2786] 432. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过15个经修饰的磷酸酯键联。

[2787] 433. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过10个经修饰的磷酸酯键联。

[2788] 434. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过9个经修饰的磷酸酯键联。

[2789] 435. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过8个经修饰的磷酸酯键联。

[2790] 436. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过7个经修饰的磷酸酯键联。

[2791] 437. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过6个经修饰的磷酸酯键联。

[2792] 438. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过5个经修饰的磷酸酯键联。

[2793] 439. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过4个经修饰的磷酸酯键联。

[2794] 440. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过3个经修饰的磷酸酯键联。

[2795] 441. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过2个经修饰的磷酸酯键联。

[2796] 442. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过1个经修饰的磷酸酯键联。

[2797] 443. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过15个经修饰的磷酸酯键联。

[2798] 444. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过10个经修饰的磷酸酯键联。

[2799] 445. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过9个经修饰的磷酸酯键联。

[2800] 446. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过8个经修饰的磷酸酯键联。

[2801] 447. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过7个经修饰的磷酸酯键联。

[2802] 448. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过6个经修饰的磷酸酯键联。

[2803] 449. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过5个经修饰的磷酸酯键联。

[2804] 450. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过4个经修饰的磷酸酯键联。

[2805] 451. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过3个经修饰的磷酸酯键联。

[2806] 452. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过2个

经修饰的磷酸酯键联。

[2807] 453. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过1个经修饰的磷酸酯键联。

[2808] 454. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含少于100%的经修饰磷酸酯键联。

[2809] 455. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过95%的经修饰磷酸酯键联。

[2810] 456. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过90%的经修饰磷酸酯键联。

[2811] 457. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过80%的经修饰磷酸酯键联。

[2812] 458. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过70%的经修饰磷酸酯键联。

[2813] 459. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过60%的经修饰磷酸酯键联。

[2814] 460. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过50%的经修饰磷酸酯键联。

[2815] 461. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过40%的经修饰磷酸酯键联。

[2816] 462. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过30%的经修饰磷酸酯键联。

[2817] 463. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过20%的经修饰磷酸酯键联。

[2818] 464. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含不超过10%的经修饰磷酸酯键联。

[2819] 465. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含少于100%的经修饰磷酸酯键联。

[2820] 466. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过95%的经修饰磷酸酯键联。

[2821] 467. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过90%的经修饰磷酸酯键联。

[2822] 468. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过80%的经修饰磷酸酯键联。

[2823] 469. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过70%的经修饰磷酸酯键联。

[2824] 470. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过60%的经修饰磷酸酯键联。

[2825] 471. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过50%的经修饰磷酸酯键联。

[2826] 472. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过40%的经修饰磷酸酯键联。

[2827] 473. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过30%的经修饰磷酸酯键联。

[2828] 474. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过20%的经修饰磷酸酯键联。

[2829] 475. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含不超过10%的经修饰磷酸酯键联。

[2830] 476. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区区域的核苷酸间键联独立地选自天然磷酸酯键联和具有式I结构的经修饰磷酸酯键联。

[2831] 477. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区区域的核苷酸间键联独立地选自天然磷酸酯键联和硫代磷酸酯键联。

[2832] 478. 实施方案1至361中任一项所述的组合物, 其中翼区中的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2833] 479. 实施方案1至361中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。

[2834] 480. 实施方案1至361中任一项所述的组合物, 其中翼区中的每个核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[2835] 481. 实施方案1至361中任一项所述的组合物, 其中每个翼区中的每个核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[2836] 482. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为3个或更多个碱基。

[2837] 483. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为4个或更多个碱基。

[2838] 484. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为5个或更多个碱基。

[2839] 485. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为6个或更多个碱基。

[2840] 486. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为7个或更多个碱基。

[2841] 487. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为8个或更多个碱基。

[2842] 488. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为9个或更多个碱基。

[2843] 489. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一个翼区的长度为10个或更多个碱基。

[2844] 490. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为3个或更多个碱基。

[2845] 491. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为4个或更多个碱基。

- [2846] 492. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为5个或更多个碱基。
- [2847] 493. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为6个或更多个碱基。
- [2848] 494. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为7个或更多个碱基。
- [2849] 495. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为8个或更多个碱基。
- [2850] 496. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为9个或更多个碱基。
- [2851] 497. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区的长度独立地为10个或更多个碱基。
- [2852] 498. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为3个碱基。
- [2853] 499. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为4个碱基。
- [2854] 500. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为5个碱基。
- [2855] 501. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为6个碱基。
- [2856] 502. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为7个碱基。
- [2857] 503. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为8个碱基。
- [2858] 504. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为9个碱基。
- [2859] 505. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为10个碱基。
- [2860] 506. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为11个碱基。
- [2861] 507. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为12个碱基。
- [2862] 508. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为13个碱基。
- [2863] 509. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为14个碱基。
- [2864] 510. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中翼区的长度为15个碱基。
- [2865] 511. 实施方案1至482中任一项所述的组合物, 其中每个翼区具有相同的长度。
- [2866] 512. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中通过相对于核心的糖修饰来限定翼区。
- [2867] 513. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区独立地包含经修饰糖部分。
- [2868] 514. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区糖部分独立地是经修饰糖部分。
- [2869] 515. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含高亲和力糖修饰。
- [2870] 516. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分具有2'-修饰。
- [2871] 517. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含双环糖修饰。
- [2872] 518. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含具有连接两个环碳原子的-L-或-O-L-桥的双环糖修饰。
- [2873] 519. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含具有4'-CH

(CH₃)₂-O-2' 桥的双环糖修饰。

[2874] 520. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-OR¹。

[2875] 521. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-OR¹, 其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。

[2876] 522. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-MOE。

[2877] 523. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是2'-OMe。

[2878] 524. 实施方案1至519中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是S-cEt。

[2879] 525. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是FANA。

[2880] 526. 实施方案1至516中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分包含2'-修饰, 其中2'-修饰是FRNA。

[2881] 527. 实施方案1至515中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分具有5'-修饰。

[2882] 528. 实施方案1至515中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分是R-5'-Me-DNA。

[2883] 529. 实施方案1至515中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分是S-5'-Me-DNA。

[2884] 530. 实施方案1至515中任一项所述的组合物, 其中经修饰糖部分是FHNA。

[2885] 531. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个翼区糖部分是经修饰的。

[2886] 532. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区中的所有经修饰翼区糖部分具有相同的修饰。

[2887] 533. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所有的经修饰翼区糖部分具有相同的修饰。

[2888] 534. 实施方案1至531中任一项所述的组合物, 其中至少一个经修饰翼区糖部分不同于另一经修饰翼区糖部分。

[2889] 535. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含经修饰碱基。

[2890] 536. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中翼区包含2S-dT。

[2891] 537. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为5个或更多个碱基。

[2892] 538. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为6个或更多个碱基。

[2893] 539. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为7个或更多个碱基。

[2894] 540. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为8个或更多个碱基。

[2895] 541. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为9个或更多个碱基。

[2896] 542. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为10个或更多个

碱基。

[2897] 543. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为11个或更多个碱基。

[2898] 544. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为12个或更多个碱基。

[2899] 545. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为13个或更多个碱基。

[2900] 546. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为14个或更多个碱基。

[2901] 547. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为15个或更多个碱基。

[2902] 548. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为5个碱基。

[2903] 549. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为6个碱基。

[2904] 550. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为7个碱基。

[2905] 551. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为8个碱基。

[2906] 552. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为9个碱基。

[2907] 553. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为10个碱基。

[2908] 554. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为11个碱基。

[2909] 555. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为12个碱基。

[2910] 556. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为13个碱基。

[2911] 557. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为14个碱基。

[2912] 558. 1至536中任一项所述的组合物, 其中核心区域的长度为15个碱基。

[2913] 559. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域不具有任何2'-修饰。

[2914] 560. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个核心糖部分未经修饰。

[2915] 561. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个糖部分是天然DNA糖部分。

[2916] 562. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域包含手性核苷酸间键联。

[2917] 563. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。

[2918] 564. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个核苷酸间键联是具有式I结构的手性核苷酸间键联。

[2919] 565. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个核苷酸间键联是具有式I结构的手性核苷酸间键联, 并且其中X是S, 并且Y和Z是O。

[2920] 566. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个核苷酸间键联是具有式I结构的手性核苷酸间键联, 并且其中一个-L-R¹不是-H。

[2921] 567. 实施方案1至565中任一项所述的组合物, 其中核心区域的每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

[2922] 568. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中核心区域具有包含(Sp)^m(Rp)ⁿ的

骨架手性中心样式,其中m为1至50,并且n为1至10。

[2923] 569.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含(Sp)_m(Rp)_n的骨架手性中心样式,其中m为1至50,n为1至10,并且m>n。

[2924] 570.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含(Sp)_m(Rp)_n的骨架手性中心样式,其中m为2、3、4、5、6、7或8,并且n为1。

[2925] 571.实施方案1至567中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中m为1至50并且n为1至10。

[2926] 572.实施方案1至567和571中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含Rp(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中m为2、3、4、5、6、7或8。

[2927] 573.实施方案1至567和571至572中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含Rp(Sp)₂的骨架手性中心样式。

[2928] 574.实施方案1至567中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中t为1至10,n为1至10,m为1至50,并且每个Np是独立的Rp或Sp。

[2929] 575.实施方案1至567和574中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m的骨架手性中心样式,其中t为1至10,n为1至10,m为1至50。

[2930] 576.实施方案1至567和574至575中任一项所述的组合物,其中n为1。

[2931] 577.实施方案1至567和574至576中任一项所述的组合物,其中t为2、3、4、5、6、7或8。

[2932] 578.实施方案1至567和574至577中任一项所述的组合物,其中m为2、3、4、5、6、7或8。

[2933] 579.实施方案1至567和574至578中任一项所述的组合物,其中t和m中的至少一个大于5。

[2934] 580.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含SpSpRpSpSp的骨架手性中心样式。

[2935] 581.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中50%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[2936] 582.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中60%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[2937] 583.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中70%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[2938] 584.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中80%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[2939] 585.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中90%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[2940] 586.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域中的每个核苷酸间键联都是手性的,核心区域仅具有一个Rp,并且核心区域中其他核苷酸间键联中的每一个都是Sp。

[2941] 587.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心中的每个碱基部分均未经修

饰。

[2942] 588. 实施方案1至586中任一项所述的组合物,其中所述核心区域包含经修饰碱基。

[2943] 589. 实施方案1至586中任一项所述的组合物,其中所述核心区域包含经修饰碱基,其中经修饰碱基是经取代的A、T、C或G。

[2944] 590. 实施方案1至587中任一项所述的组合物,其中核心区域中的每个碱基部分独立地选自A、T、C和G。

[2945] 591. 实施方案1至586中任一项所述的组合物,其中核心区域是其磷酸酯键联独立地被硫代磷酸酯键联替代的DNA序列。

[2946] 592. 实施方案326至591中任一项所述的组合物,其中5' -翼区区域是实施方案1至325中任一项的5' 端区。

[2947] 593. 实施方案326至592中任一项所述的组合物,其中3' -翼区区域是实施方案1至325中任一项的3' 端区。

[2948] 594. 实施方案326至593中任一项所述的组合物,其中核心区域是实施方案1至325中任一项的中间区。

[2949] 595. 实施方案1至325中任一项所述的组合物,其中5' 端区是实施方案326至591中任一项的5' -翼区区域。

[2950] 596. 实施方案1至325和595中任一项所述的组合物,其中3' 端区是实施方案326至591中任一项的3' -翼区区域。

[2951] 597. 实施方案1至325和595至596中任一项所述的组合物,其中中间区是实施方案326至591中任一项的核心区域。

[2952] 598. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸是单链的。

[2953] 599. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸是反义寡核苷酸、微小RNA拮抗剂、微小RNA、前微小RNA、反义微小RNA、超微小RNA、核酶、U1衔接头、RNA活化剂、RNAi剂、诱饵寡核苷酸、成三链体寡核苷酸、适配体或佐剂。

[2954] 600. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸是反义寡核苷酸。

[2955] 601. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于10个碱基。

[2956] 602. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于11个碱基。

[2957] 603. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于12个碱基。

[2958] 604. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于13个碱基。

[2959] 605. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于14个碱基。

[2960] 606. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于15个碱基。

[2961] 607. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度大于16个碱

基。

[2962] 608. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于17个碱基。

[2963] 609. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于18个碱基。

[2964] 610. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于19个碱基。

[2965] 611. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于20个碱基。

[2966] 612. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于21个碱基。

[2967] 613. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于22个碱基。

[2968] 614. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于23个碱基。

[2969] 615. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于24个碱基。

[2970] 616. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度大于25个碱基。

[2971] 617. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约200个碱基。

[2972] 618. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约150个碱基。

[2973] 619. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约100个碱基。

[2974] 620. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约50个碱基。

[2975] 621. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约40个碱基。

[2976] 622. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度小于约30个碱基。

[2977] 623. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度为10个碱基。

[2978] 624. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度为11个碱基。

[2979] 625. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度为12个碱基。

[2980] 626. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸的长度为13个碱基。

- [2981] 627. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为14个碱基。
- [2982] 628. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为15个碱基。
- [2983] 629. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为16个碱基。
- [2984] 630. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为17个碱基。
- [2985] 631. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为18个碱基。
- [2986] 632. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为19个碱基。
- [2987] 633. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为20个碱基。
- [2988] 634. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为21个碱基。
- [2989] 635. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为22个碱基。
- [2990] 636. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为23个碱基。
- [2991] 637. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为24个碱基。
- [2992] 638. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的长度为25个碱基。
- [2993] 639. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含 $(Sp)_m$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为1至50。
- [2994] 640. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含一个或更多个 $(Rp)_p (Sp)_x (Rp)_q (Sp)_y$ 的骨架手性中心样式,其中 p, x, q, y 各自独立地为0至50, $p+q > 0$ 并且 $x+y > 0$ 。
- [2995] 641. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含 $(Sp)_m (Rp)_n$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为1至50,并且 n 为1至10。
- [2996] 642. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含一个或更多个 $(Sp)_m (Rp)_n$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为1至50, n 为1至10,并且 $m > n$ 。
- [2997] 643. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含一个或更多个 $(Sp)_m (Rp)_n$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为2、3、4、5、6、7或8,并且 n 为1。
- [2998] 644. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含一个或更多个 $(Sp)_m (Rp)_n$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为2并且 n 为1。
- [2999] 645. 实施方案1至640中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含一个或更多个 $(Rp)_n (Sp)_m$ 的骨架手性中心样式,其中 m 为1至50并且 n 为1至10。

- [3000] 646. 实施方案1至640和645中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含Rp (Sp) m的骨架手性中心样式,其中m为2、3、4、5、6、7或8。
- [3001] 647. 实施方案1至640和645至646中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含Rp (Sp) 2的骨架手性中心样式。
- [3002] 648. 实施方案1至640中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含 (Np) t (Rp) n (Sp) m的骨架手性中心样式,其中t为1至10,n为1至10,m为1至50,并且每个Np是独立的Rp或Sp。
- [3003] 649. 实施方案1至640和648中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸具有包含 (Sp) t (Rp) n (Sp) m的骨架手性中心样式,其中t为1至10,n为1至10,m为1至50。
- [3004] 650. 实施方案1至649中任一项所述的组合物,其中n为1。
- [3005] 651. 实施方案1至640和648至649中任一项所述的组合物,其中t为2、3、4、5、6、7或8。
- [3006] 652. 实施方案1至650中任一项所述的组合物,其中m为2、3、4、5、6、7或8。
- [3007] 653. 实施方案1至640和649至651中任一项所述的组合物,其中t和m中的至少一个大于5。
- [3008] 654. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于3。
- [3009] 655. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于4。
- [3010] 656. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于5。
- [3011] 657. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于6。
- [3012] 658. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于7。
- [3013] 659. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于8。
- [3014] 660. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于9。
- [3015] 661. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中m大于10。
- [3016] 662. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中核心区域具有包含SpSpRpSpSp的骨架手性中心样式。
- [3017] 663. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其包含一个或更多个 (Sp) m (Rp) n。
- [3018] 664. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其包含两个或更多个交替 (Sp) m (Rp) n。
- [3019] 665. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其包含两个或更多个交替 (Sp) 2 (Rp) 。
- [3020] 666. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸中50%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。
- [3021] 667. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸中60%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。
- [3022] 668. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸中70%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。
- [3023] 669. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸中80%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。
- [3024] 670. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中第一多种中的寡核苷酸中90%或更多的手性核苷酸间键联具有Sp构型。

[3025] 671. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸中的每个核苷酸间键联都是手性的, 核心区域仅具有一个Rp, 并且第一多种中的寡核苷酸中其他核苷酸间键联中的每一个都是Sp。

[3026] 672. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中5' 端核苷酸间键联具有Rp构型。

[3027] 673. 实施方案1至673中任一项所述的组合物, 其中5' 端核苷酸间键联具有Sp构型。

[3028] 674. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中3' 端核苷酸间键联具有Sp构型。

[3029] 675. 实施方案1至674中任一项所述的组合物, 其中3' 端核苷酸间键联具有Sp构型。

[3030] 676. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸是嵌段聚体。

[3031] 677. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸是交替聚体。

[3032] 678. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸类型不是:

[3033] (Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp) -d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] 或 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp) -Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R- (SSR) 3-5R), 其中带下划线的核苷酸是2' -O-MOE修饰的。

[3034] 679. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸:

[3035] (Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp) -d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] 或 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp) -Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R- (SSR) 3-5R), 其中带下划线的核苷酸是2' -O-MOE修饰的。

[3036] 680. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸:

[3037]	ONT-106	(Rp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9 有义
	ONT-107	(Sp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9 有义
	ONT-108	(Rp)- AAGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义
	ONT-109	(Sp)- AAGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义
	ONT-110	(Rp, Rp)- asAGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义
	ONT-111	(Sp, Rp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义
	ONT-112	(Sp, Sp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义
	ONT-113	(Rp, Sp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 反义

[3038] 其中小写字母代表2' OMe RNA残基; 大写字母代表2' OH RNA残基; 并且粗体“s”表示硫代磷酸酯部分; 和

[3039]	PCSK9 (1)	(全 (Sp))- ususcsusAsGsAscscsusGsusususGscsusudTsdT
	PCSK9 (2)	(全 (Rp))- ususcsusAsGsAscscsusGsusususGscsusudTsdT
	PCSK9 (3)	(全 (Sp))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuudTsdT
	PCSK9 (4)	(全 (Rp))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuudTsdT
	PCSK9 (5)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-ususcsusAsGsAscscsusGsusususGscsusudTsdT
	PCSK9 (6)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-ususcsusAsGsAscscsusGsusususGscsusudTsdT

[3040] 其中小写字母代表2' -OMe RNA残基;大写字母代表RNA残基;d=2' -脱氧残基;并且“s”表示硫代磷酸酯部分;和

[3041]	PCSK9 (7)	(全 (Rp))- AsAsGscsAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (8)	(全 (Sp))- AsAsGscsAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (9)	(全 (Rp))- AsAGcAAAAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (10)	(全 (Sp))- AsAGcAAAAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT

[3042]	PCSK9 (11)	(全 (Rp))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
	PCSK9 (12)	(全 (Sp))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
	PCSK9 (13)	(全 (Rp))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (14)	(全 (Sp))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (15)	(全 (Rp))- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (16)	(全 (Sp))- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (17)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
	PCSK9 (18)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT

[3043] 其中小写字母代表2' -OMe RNA残基;大写字母代表RNA残基;d=2' -脱氧残基;“s”表示硫代磷酸酯部分;和

[3044]	PCSK9 (19)	(全 (Rp))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
	PCSK9 (20)	(全 (Sp))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
	PCSK9 (21)	(全 (Rp))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
	PCSK9 (22)	(全 (Sp))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
	PCSK9 (23)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
	PCSK9 (24)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT

[3045] 其中小写字母代表2' -OMe RNA残基;大写字母代表2' -F RNA残基;d=2' -脱氧残

基;并且“s”表示硫代磷酸酯部分;和

[3046]	PCSK9 (25)	(全 (Rp))- asAfgsCfsasAfsasAfsasAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT
	PCSK9 (26)	(全 (Sp))- asAfgsCfsasAfsasAfsasAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT
	PCSK9 (27)	(全 (Rp))- asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT
	PCSK9 (28)	(全 (Sp))- asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT
	PCSK9 (29)	(全 (Rp))- asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsuAfsuAfsadTsdT
	PCSK9 (30)	(全 (Sp))- asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsuAfsuAfsadTsdT
	PCSK9 (31)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-
[3047]		asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT
	PCSK9 (32)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)- asAfgCfaAfaAfcAfsasGfsusCfsusAfsasAfsadTsdT

[3048] 681. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸:

[3049] 682. $d[A_R C_S A_R C_S A_R C_S A_R C_S]$ 、 $d[C_S C_S C_S C_R C_R C_S C_S C_S C_S]$ 、 $d[C_S C_S C_S C_S C_S C_S C_R C_R C_S C_S]$ 和 $[C_S C_S C_S C_S C_S C_S C_R C_R C_S C_S]$;其中R是Rp硫代磷酸酯键联,并且S是Sp硫代磷酸酯键联。

[3050] 683. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸: $GGA_R T_S G_R T_S T_R {}^m C_S TCGA$ 、 $GGA_R T_R G_S T_S T_R {}^m C_R TCGA$ 、 $GGA_S T_S G_R T_R T_S {}^m C_S TCGA$,其中R是Rp硫代磷酸酯键联,S是Sp硫代磷酸酯键联,所有的其他键联都是PO,并且每个 ${}^m C$ 是5-甲基胞嘧啶修饰的核苷。

[3051] 684. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸: $T_k T_k {}^m C_k AGT {}^m CATGA {}^m CT_k T {}^m C_k {}^m C_k$,其中每个其后是下标“k”的核苷表示(S)-cEt修饰,R是Rp硫代磷酸酯键联,S是Sp硫代磷酸酯键联,每个 ${}^m C$ 是5-甲基胞嘧啶修饰的核苷,并且所有核苷间键联是具有选自以下的立体化学样式的硫代磷酸酯(PS):

[3052] RSSRSRRRS, RSSSSSSSS, SRRSRSSSR, SRSRSSR, RRRSSSRSS, RRRSRSSSR, RRRSSSRSSR, SRSSSRSSS, SSRRSSRSR, SSSSSSRSS, RRRSSRRSR, RRRSSSSRS, SRRSRSSSR, RSSRSRRR, RSRRRSRR, RRSRSRSR, SSRRRRSR, RSRRSRSSR, RRSRSRRR, RRSRSRRS, RRSRSRRR, RSRRRSRR, SSRRSSRR, RSSRSRSR, RSRRSRSS, RRRSSRSR, SRRSSRSR, RRRRSRRR, SSSRRRRR, RRRRRRRR和SSSSSSSSS。

[3053] 685. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸不是选自以下的寡核苷酸: $T_k T_k {}^m C_k AGT {}^m CATGA {}^m CTT_k {}^m C_k {}^m C_k$,其中每个其后是下标“k”的核苷表示(S)-cEt修饰,R是Rp硫代磷酸酯键联,S是Sp硫代磷酸酯键联,每个 ${}^m C$ 是5-甲基胞嘧啶修饰的核苷,并且带下划线的核心中的所有核苷间键联是具有选自以下的立体化学样式的硫代磷酸酯(PS):

[3054] RSSRSRRRS, RSSSSSSSS, SRRSRSSSR, SRSRSSR, RRRSSSRSS, RRRSRSSSR, RRRSSSRSSR, SRSSSRSSS, SSRRSSRSR, SSSSSSRSS, RRRSSRRSR, RRRSSSSRS, SRRSRSSSR, RSSRSRRR, RSRRRSRR, RRSRSRSR, SSRRRRSR, RSRRSRSSR, RRSRSRRR, RRSRSRRS, RRSRSRRR, RSRRRSRR, SSRRSSRR, RSSRSRSR, RSRRSRSS, RRRSSRSR, SRRSSRSR, RRRRSRRR, SSSRRRRR, RRRRRRRR和SSSSSSSSS。

[3055] 686. 实施方案684或685所述的组合物,其中包含(S)-cEt修饰的每个核苷酸的每

个硫代磷酸酯部分是立构无规的。

[3056] 687. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含两个或更多个天然磷酸酯键联。

[3057] 688. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含三个或更多个天然磷酸酯键联。

[3058] 689. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含四个或更多个天然磷酸酯键联。

[3059] 690. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含五个或更多个天然磷酸酯键联。

[3060] 691. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含六个或更多个天然磷酸酯键联。

[3061] 692. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含七个或更多个天然磷酸酯键联。

[3062] 693. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含八个或更多个天然磷酸酯键联。

[3063] 694. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含九个或更多个天然磷酸酯键联。

[3064] 695. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含十个或更多个天然磷酸酯键联。

[3065] 696. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含两个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3066] 697. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含三个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3067] 698. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含四个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3068] 699. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含五个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3069] 700. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含六个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3070] 701. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含七个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3071] 702. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含八个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3072] 703. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含九个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3073] 704. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸包含十个或更多个经修饰的磷酸酯键联。

[3074] 705. 实施方案696至704中任一项所述的组合物, 其中每个经修饰的磷酸酯键联是硫代磷酸酯键联。

[3075] 706. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸包含经修饰碱基。

[3076] 707. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种寡核苷酸包含经修饰碱基, 其中经修饰碱基是经取代的A、T、C、U或G。

[3077] 708. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸中的每个碱基部分独立地选自A、T、C、U、5-MeC和G。

[3078] 709. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个手性核苷酸间键联以大于90:10的非对映体选择性形成。

[3079] 710. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于90:10的非对映体选择性形成。

[3080] 711. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于95:5的非对映体选择性形成。

[3081] 712. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于96:4的非对映体选择性形成。

[3082] 713. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于97:3的非对映体选择性形成。

[3083] 714. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于98:2的非对映体选择性形成。

[3084] 715. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中每个手性核苷酸间键联以大于98:2的非对映体选择性形成。

[3085] 716. 实施方案710至715中任一项所述的组合物, 其中形成手性核苷酸间键联的非对映体选择性通过形成包含该手性核苷酸间键联和在该手性核苷酸间键联两侧的核苷的二聚体寡核苷酸来测量。

[3086] 717. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的碱基序列是或包含选自表ES3的序列。

[3087] 718. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的碱基序列是或包含选自表ES1的序列。

[3088] 719. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的碱基序列是或包含选自表1至4的序列。

[3089] 720. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的碱基序列是或包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。

[3090] 721. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中第一多种中的寡核苷酸的碱基序列是或包含与肌养蛋白前mRNA中序列互补的序列, 所述序列包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷碱基。

[3091] 722. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 所述寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合, 其中转录物是前mRNA, 并且剪接产物是mRNA。

[3092] 723. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一种或更多种剪接产物的相对水

平改变。

[3093] 724. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一种或更多种剪接产物的水平提高。

[3094] 725. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中一种或更多种剪接产物的水平降低。

[3095] 726. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中与在参照条件下所观察到的相比, 由所述转录物编码的多肽的水平 and/或活性降低。

[3096] 727. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中由所述转录物编码的多肽的截短形式的水平提高。

[3097] 728. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中由所述转录物编码的多肽的截短形式的水平降低。

[3098] 729. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中由所述转录物编码的多肽的延长形式的水平提高。

[3099] 730. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中由所述转录物编码的多肽的延长形式的水平降低。

[3100] 731. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中由所述转录物编码的多肽的两种或更多种不同剪接形式的相对水平和/或绝对水平被调节。

[3101] 732. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是或包含存在于靶转录物的内含子中的序列。

[3102] 733. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是存在于靶转录物的内含子中的序列。

[3103] 734. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是或包含存在于靶转录物的外显子中的序列。

[3104] 735. 实施方案1至732中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是存在于靶转录物的外显子中的序列。

[3105] 736. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是或包含含有靶转录物之剪接位点的序列。

[3106] 737. 实施方案1至732中任一项所述的组合物, 其中所述第一多种中的寡核苷酸的共同碱基序列是包含靶转录物之剪接位点的序列。

[3107] 738. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述靶转录物是肌养蛋白前mRNA。

[3108] 739. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述靶转录物是肌养蛋白前mRNA, 并且所述第一多种中的寡核苷酸提高所述肌养蛋白前mRNA的其中外显子被跳读的剪接产物的水平。

[3109] 740. 实施方案739所述的组合物, 其中外显子51、53、45、50、44、52、55或8被跳读。

[3110] 741. 实施方案739所述的组合物, 其中外显子51被跳读。

[3111] 742. 实施方案1至737中任一项所述的组合物, 其中所述靶转录物是MSTN前mRNA。

[3112] 743. 实施方案742所述的组合物, 其中所述靶转录物是MSTN前mRNA, 并且所述第一多种中的寡核苷酸提高所述MSTN前mRNA的其中外显子被跳读的剪接产物的水平。

[3113] 744. 实施方案743所述的组合物,其中MSTN的外显子2被跳读。

[3114] 745. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸具有预定水平并且包含一个或更多个手性控制的核苷酸间键联,并且所述参照条件是不存在所述组合物。

[3115] 746. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸具有预定水平并且包含一个或更多个手性控制的核苷酸间键联,并且所述参照条件是不存在所述组合物和存在参照组合物。

[3116] 747. 实施方案746所述的组合物,其中参照组合物包含参照多种寡核苷酸,其中所述参照多种中的寡核苷酸与所述第一多种中的寡核苷酸的不同之处仅在于所述参照多种中的寡核苷酸不包含手性控制的核苷酸间键联。

[3117] 748. 实施方案745至746中任一项所述的组合物,其中所述组合物是手性控制的。

[3118] 749. 实施方案745至746中任一项所述的组合物,其中所述组合物是手性控制的,并且所述参照组合物与所述组合物的不同之处仅在于所述参照组合物不是手性控制的。

[3119] 750. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸包含选自表1至4的寡核苷酸的碱基修饰样式。

[3120] 751. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸包含选自表1至4的寡核苷酸的糖修饰样式。

[3121] 752. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸包含选自表1至4的寡核苷酸的核苷酸间键联修饰样式。

[3122] 753. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸包含选自表1至4的寡核苷酸的核苷酸间键联立体化学样式。

[3123] 754. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其还包含一种或更多种脂质。

[3124] 755. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其还包含一种或更多种脂质,其中至少一种脂质与寡核苷酸缀合。

[3125] 756. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的一种或更多种寡核苷酸与一种或更多种脂质缀合。

[3126] 757. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的每种寡核苷酸独立地与一种或更多种脂质缀合。

[3127] 758. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述第一多种中的寡核苷酸是WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545或WV-3546的寡核苷酸。

[3128] 759. WV-887的手性控制的寡核苷酸组合物。

[3129] 760. WV-892的手性控制的寡核苷酸组合物。

[3130] 761. WV-896的手性控制的寡核苷酸组合物。

[3131] 762. WV-1714的手性控制的寡核苷酸组合物。

[3132] 763. WV-2444的手性控制的寡核苷酸组合物。

[3133] 764. WV-2445的手性控制的寡核苷酸组合物。

- [3134] 765.WV-2526的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3135] 766.WV-2527的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3136] 767.WV-2528的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3137] 768.WV-2530的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3138] 769.WV-2531的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3139] 770.WV-2578的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3140] 771.WV-2580的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3141] 772.WV-2587的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3142] 773.WV-3047的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3143] 774.WV-3152的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3144] 775.WV-3472的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3145] 776.WV-3473的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3146] 777.WV-3507的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3147] 778.WV-3508的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3148] 779.WV-3509的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3149] 780.WV-3510的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3150] 781.WV-3511的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3151] 782.WV-3512的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3152] 783.WV-3513的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3153] 784.WV-3514的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3154] 785.WV-3515的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3155] 786.WV-3545的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3156] 787.WV-3546的手性控制的寡核苷酸组合物。
- [3157] 788.组合物,其包含选自以下的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。
- [3158] 789.组合物,其包含寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸的序列包含选自以下的寡核苷酸的序列或由其组成:WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545和WV-3546。
- [3159] 790.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-887的序列。
- [3160] 791.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-892的序列。
- [3161] 792.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-896的序列。
- [3162] 793.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-1714的序列。
- [3163] 794.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2444的序列。
- [3164] 795.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2445的序列。
- [3165] 796.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-2526的序列。

- [3166] 797. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2527的序列。
- [3167] 798. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2528的序列。
- [3168] 799. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2530的序列。
- [3169] 800. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2531的序列。
- [3170] 801. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2578的序列。
- [3171] 802. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2580的序列。
- [3172] 803. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2587的序列。
- [3173] 804. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3047的序列。
- [3174] 805. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3152的序列。
- [3175] 806. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3472的序列。
- [3176] 807. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3473的序列。
- [3177] 808. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3507的序列。
- [3178] 809. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3508的序列。
- [3179] 810. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3509的序列。
- [3180] 811. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3510的序列。
- [3181] 812. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3511的序列。
- [3182] 813. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3512的序列。
- [3183] 814. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3513的序列。
- [3184] 815. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3514的序列。
- [3185] 816. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3515的序列。
- [3186] 817. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3545的序列。
- [3187] 818. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-3546的序列。
- [3188] 819. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-887的序列组成。
- [3189] 820. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-892的序列组成。
- [3190] 821. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-896的序列组成。
- [3191] 822. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-1714的序列组成。
- [3192] 823. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2444的序列组成。
- [3193] 824. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2445的序列组成。
- [3194] 825. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2526的序列组成。
- [3195] 826. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2527的序列组成。
- [3196] 827. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2528的序列组成。
- [3197] 828. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2530的序列组成。
- [3198] 829. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2531的序列组成。
- [3199] 830. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2578的序列组成。
- [3200] 831. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2580的序列组成。
- [3201] 832. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-2587的序列组成。
- [3202] 833. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3047的序列组成。
- [3203] 834. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3152的序列组成。
- [3204] 835. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3472的序列组成。

- [3205] 836. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3473的序列组成。
- [3206] 837. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3507的序列组成。
- [3207] 838. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3508的序列组成。
- [3208] 839. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3509的序列组成。
- [3209] 840. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3510的序列组成。
- [3210] 841. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3511的序列组成。
- [3211] 842. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3512的序列组成。
- [3212] 843. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3513的序列组成。
- [3213] 844. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3514的序列组成。
- [3214] 845. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3515的序列组成。
- [3215] 846. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3545的序列组成。
- [3216] 847. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列由WV-3546的序列组成。
- [3217] 848. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-887的序列或由WV-887的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3218] 849. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-892的序列或由WV-892的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3219] 850. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-896的序列或由WV-896的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3220] 851. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-1714的序列或由WV-1714的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3221] 852. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2444的序列或由WV-2444的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3222] 853. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2445的序列或由WV-2445的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3223] 854. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2526的序列或由WV-2526的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3224] 855. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2527的序列或由WV-2527的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3225] 856. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2528的序列或由WV-2528的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3226] 857. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2530的序列或由WV-2530的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3227] 858. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2531的序列或由WV-2531的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3228] 859. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2578的序列或由WV-2578的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3229] 860. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2580的序列或由WV-2580的序列组成, 其中所述组合物还包含脂质。
- [3230] 861. 手性控制的寡核苷酸组合物, 其中寡核苷酸的序列包含WV-2587的序列或由

WV-2587的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3231] 862.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3047的序列或由WV-3047的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3232] 863.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3152的序列或由WV-3152的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3233] 864.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3472的序列或由WV-3472的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3234] 865.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3473的序列或由WV-3473的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3235] 866.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3507的序列或由WV-3507的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3236] 867.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3508的序列或由WV-3508的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3237] 868.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3509的序列或由WV-3509的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3238] 869.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3510的序列或由WV-3510的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3239] 870.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3511的序列或由WV-3511的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3240] 871.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3512的序列或由WV-3512的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3241] 872.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3513的序列或由WV-3513的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3242] 873.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3514的序列或由WV-3514的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3243] 874.手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含WV-3515的序列或由WV-3515的序列组成,其中所述组合物还包含脂质。

[3244] 875.实施方案789至874中任一项所述的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的序列包含以下任意一种或更多种:碱基序列(包括长度)、对糖和碱基部分的化学修饰样式、骨架键联样式(例如,天然磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯三酯键联的样式、及其组合)、骨架手性中心样式(例如,手性核苷酸间键联的立体化学(R_p/S_p)样式)和骨架磷修饰样式(例如,核苷酸间磷原子上的修饰样式,例如-S⁻,和式I的-L-R¹)。

[3245] 876.前述实施方案中任一项所述的组合物,其中所述脂质包含任选地经取代的C₁₀-C₈₀饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-和-C(O)O-,其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[3246] 877. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族链。

[3247] 878. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3248] 879. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链, 其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。

[3249] 880. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$, 其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[3250] 881. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族链。

[3251] 882. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3252] 883. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链, 其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。

[3253] 884. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和的脂族基团, 其中一个或更多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$, 其中每个变量独立地如本文中所定义和描述。

[3254] 885. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族链。

[3255] 886. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3256] 887. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链, 其任选地被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代。

[3257] 888. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{80} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3258] 889. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3259] 890. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3260] 891. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{60}

直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3261] 892. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3262] 893. 实施方案1至891中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3263] 894. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3264] 895. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含不超过一个任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3265] 896. 实施方案1至894中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含两个或更多个任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3266] 897. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3267] 898. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含任选被一个或更多个 C_{1-4} 脂族基团取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3268] 899. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质包含未经取代的 C_{10} - C_{40} 直链、饱和或部分不饱和的脂族链。

[3269] 900. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质具有结构 R^{LD} -COOH或 R^{LD} -OH。

[3270] 901. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质选自: 月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[3271] 902. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质未与所述寡核苷酸缀合。

[3272] 903. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质与所述寡核苷酸缀合。

[3273] 904. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质通过接头与所述寡核苷酸缀合。

[3274] 905. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质用接头与所述寡核苷酸缀合, 其中所述接头是 $-L^{LD}$ 。

[3275] 906. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质用接头与所述寡核苷酸缀合, 其中所述接头是 $-NH-(CH_2)_6-$ 。

[3276] 907. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质用接头与所述寡核苷酸缀合, 其中所述接头是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(O^-)-$ 。

[3277] 908. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述脂质用接头与所述寡核苷酸缀合, 其中所述接头是 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(S^-)-$ 。

[3278] 909. 实施方案907或908所述的组合物, 其中所述脂质是通过形成酰胺基 $-C(O)-NH-$ 而与接头连接的脂肪酸, 并且所述寡核苷酸通过在其5'-OH或3'-OH与接头的 $-P(O)(O^-)-$ 或 $-P(O)(S^-)-$ 之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键联而与接头连接。

[3279] 910. 实施方案907或908所述的组合物, 其中所述脂质是通过形成酰胺基 $-C(O)-$

NH-而与接头连接的脂肪酸,并且所述寡核苷酸通过在其5'-OH与接头的-P(O)(O⁻)-或-P(O)(S⁻)-之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键联而与接头连接。

[3280] 911.实施方案907或908所述的组合物,其中所述脂质是通过形成酰胺基团-C(O)-NH-而与接头连接的脂肪酸,并且所述寡核苷酸通过在其3'-OH与接头的-P(O)(O⁻)-或-P(O)(S⁻)-之间形成磷酸酯或硫代磷酸酯键联而与接头连接。

[3281] 912.前述实施方案中任一项所述的组合物,其还包含一个或更多个靶向组分。

[3282] 913.寡核苷酸组合物,其包含具有以下结构的多种寡核苷酸:

[3283] $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 或 $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$,

[3284] 其中:

[3285] A^c 是寡核苷酸链($[H]_b - A^c$ 是寡核苷酸);

[3286] a 为1至1000;

[3287] b 为1至1000;

[3288] 每个 L^{LD} 独立地是接头部分;并且

[3289] 每个 R^{LD} 独立地是脂质部分或靶向组分。

[3290] 914.寡核苷酸组合物,其包含具有以下结构的多种寡核苷酸:

[3291] $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 或 $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$,

[3292] 其中:

[3293] A^c 是寡核苷酸链($[H]_b - A^c$ 是寡核苷酸);

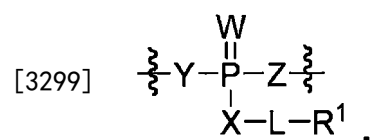
[3294] a 为1至1000;

[3295] b 为1至1000;

[3296] 每个 L^{LD} 独立地是共价键或任选地经取代的 C_1-C_{80} 饱和或部分饱和脂族基团,其中一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被 T^{LD} 或选自以下的任选地经取代的基团替换:
 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$;

[3297] 每个 R^{LD} 独立地是任选地经取代的 C_1-C_{80} 饱和或部分饱和脂族基团,其中一个或更多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换: C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$;

[3298] T^{LD} 具有以下结构:



[3300] W 是O、S或Se;

[3301] X 、 Y 和 Z 各自独立地是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ 或 L ;

[3302] L 是共价键或任选地经取代的直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基,其中 L 的一个或更多个亚

甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$ ；

[3303] R^1 是卤素、 R 或任选地经取代的 C_1-C_{50} 脂族基，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$ ；

[3304] 每个 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 或 $-SO_2R$ ，或者：

[3305] 两个 R' 与其间插原子一起形成任选地经取代的芳基、碳环、杂环或杂芳基环；

[3306] $-Cy-$ 是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环；并且

[3307] 每个 R 独立地是氢或者选自 C_1-C_6 脂族基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基的任选地经取代的基团。

[3308] 915.实施方案1至912中任一项所述的组合物，其中所述组合物是实施方案913至914中任一项所述的组合物。

[3309] 916.实施方案913至915中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸或寡核苷酸具有 $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 的结构。

[3310] 917.实施方案913至915中任一项所述的组合物，其中所述寡核苷酸或寡核苷酸具有 $[(A^c)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$ 的结构。

[3311] 918.实施方案913至917中任一项所述的组合物，其中 L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} 与 R^{LD} 的组合或 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或多个脂质部分。

[3312] 919.实施方案913至917中任一项所述的组合物，其中 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或多个脂质部分。

[3313] 920.实施方案913至918中任一项所述的组合物，其中 RL^D 包含一个或多个脂质部分。

[3314] 921.实施方案913至917中任一项所述的组合物，其中 L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} 与 R^{LD} 的组合或 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或多个靶向组分。

[3315] 922.实施方案913至917中任一项所述的组合物，其中 $[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 包含一个或多个靶向组分。

[3316] 923.实施方案913至918中任一项所述的组合物，其中 R^{LD} 包含一个或多个靶向组分。

[3317] 924.实施方案913至923中任一项所述的组合物，其中 b 为1。

[3318] 925.实施方案913至924中任一项所述的组合物，其中 a 为1。

[3319] 926.实施方案913至925中任一项所述的组合物，其中 A^c 包含一个或多个经修饰碱基、糖或核苷酸间键联部分。

[3320] 927.实施方案913至925中任一项所述的组合物，其中 A^c 包含一个或多个手性核苷酸间键联。

[3321] 928. 实施方案913至925中任一项所述的组合物, 其中 A^c 包含一个或更多个手性核苷酸间键联, 并且 A_c 的每个手性核苷酸间键联是手性控制的。

[3322] 929. 实施方案913至925中任一项所述的组合物, 其中具有 $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 或 $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$ 的结构寡核苷酸具有由以下限定的特定类型: A^c 的1) 碱基序列; 2) 骨架键联样式; 3) 骨架手性中心样式; 和4) 骨架磷修饰样式。

[3323] 930. 实施方案913至925中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸链。

[3324] 931. 实施方案913至929中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是通过核苷碱基与 L^{LD} 连接的前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[3325] 932. 实施方案913至929中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是通过核苷酸间键联与 L^{LD} 连接的前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[3326] 933. 实施方案913至929中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是通过糖部分与 L^{LD} 连接的前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[3327] 934. 实施方案913至929中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是通过糖部分的羟基(-O-)与 L^{LD} 连接的前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[3328] 935. 实施方案913至925中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是通过其5'-O-与 L^{LD} 连接的前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸。

[3329] 936. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是任一表格中描述的寡核苷酸。

[3330] 937. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-887 ($[H]_b - A^c$ 是WV-887)。

[3331] 938. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-892 ($[H]_b - A^c$ 是WV-892)。

[3332] 939. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-896 ($[H]_b - A^c$ 是WV-896)。

[3333] 940. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-1714 ($[H]_b - A^c$ 是WV-1714)。

[3334] 941. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2444 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2444)。

[3335] 942. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2445 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2445)。

[3336] 943. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2526 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2526)。

[3337] 944. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2527 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2527)。

[3338] 945. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2528 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2528)。

[3339] 946. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中 A^c 是与 L^{LD} 和 R^{LD} 连接的WV-2530 ($[H]_b - A^c$ 是WV-2530)。

- [3340] 947. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2531 ([H]_b-A^c是WV-2531)。
- [3341] 948. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2578 ([H]_b-A^c是WV-2578)。
- [3342] 949. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2580 ([H]_b-A^c是WV-2580)。
- [3343] 950. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-2587 ([H]_b-A^c是WV-2587)。
- [3344] 951. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3047 ([H]_b-A^c是WV-3047)。
- [3345] 952. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3152 ([H]_b-A^c是WV-3152)。
- [3346] 953. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3472 ([H]_b-A^c是WV-3472)。
- [3347] 954. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3473 ([H]_b-A^c是WV-3473)。
- [3348] 955. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3507 ([H]_b-A^c是WV-3507)。
- [3349] 956. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3508 ([H]_b-A^c是WV-3508)。
- [3350] 957. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3509 ([H]_b-A^c是WV-3509)。
- [3351] 958. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3510 ([H]_b-A^c是WV-3510)。
- [3352] 959. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3511 ([H]_b-A^c是WV-3511)。
- [3353] 960. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3512 ([H]_b-A^c是WV-3512)。
- [3354] 961. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3513 ([H]_b-A^c是WV-3513)。
- [3355] 962. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3514 ([H]_b-A^c是WV-3514)。
- [3356] 963. 实施方案913至935中任一项所述的组合物, 其中A^c是与L^{LD}和R^{LD}连接的WV-3515 ([H]_b-A^c是WV-3515)。
- [3357] 964. 实施方案913至963中任一项所述的组合物, 其中L^{LD}是任选地经取代的C₁-C₁₀饱和或部分饱和脂族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被T^{LD}或选自以下的任选地经取代的基团替换: C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N

(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-或-C(O)O-。

[3358] 965. 实施方案913至963中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是任选地经取代的C₁-C₁₀饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团或T^{LD}替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-和-C(O)O-,其中W是O或S,Y和Z各自独立地是-O-、-S-或-L-。

[3359] 966. 实施方案913至963中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是任选地经取代的C₁-C₁₀饱和或部分不饱和脂族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团或T^{LD}替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-和-C(O)O-,其中W是O或S,X和Y各自独立地是-O-、-S-或-L-,并且Z是共价键。

[3360] 967. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}与A^c的羟基连接。

[3361] 968. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}与A^c的5'-OH连接。

[3362] 969. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}与A^c的3'-OH连接。

[3363] 970. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个R'独立地是-R、C(O)R、-CO₂R或-SO₂R,或者:

[3364] 两个R'与其间插原子一起形成具有0至10个杂原子的任选地经取代的C₃-C₁₄单环、双环或多环的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[3365] 971. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中-Cy-是选自以下的任选取代二价环:具有0至10个杂原子的C₃-C₁₄单环、双环或多环的亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基。

[3366] 972. 前述实施方案中任一项所述的组合物,其中每个R独立地是氢或选自以下的任选地经取代的基团:C₁-C₆脂族基,和具有0至10个杂原子的C₃-C₁₄单环、双环或多环的芳基、碳环、杂环或杂芳基环。

[3367] 973. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是T^{LD}。

[3368] 974. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是-NH-(CH₂)₆-T^{LD}。

[3369] 975. 实施方案913至965中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是-C(O)-NH-(CH₂)₆-T^{LD}。

[3370] 976. 实施方案975所述的组合物,其中-C(O)-与-R^{LD}连接。

[3371] 977. 实施方案913至976中任一项所述的组合物,其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-连接。

[3372] 978. 实施方案913至977中任一项所述的组合物,其中T^{LD}与A^c的5'-O-连接。

[3373] 979. 实施方案913至977中任一项所述的组合物,其中T^{LD}与A^c的3'-O-连接。

[3374] 980. 实施方案913至979中任一项所述的组合物,其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-形成硫代磷酸酯键联。

[3375] 981. 实施方案980所述的组合物,其中硫代磷酸酯键联是手性控制的并且是Sp。

[3376] 982. 实施方案980所述的组合物,其中硫代磷酸酯键联是手性控制的并且是Rp。

[3377] 983. 实施方案913至979中任一项所述的组合物,其中T^{LD}与A^c的5'-O-或3'-O-形成磷酸酯键联。

[3378] 984. 实施方案913至963中任一项所述的组合物,其中L^{LD}是共价键。

[3379] 985. 前述实施方案中任一项所述的组合物, R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 C_1 - C_6 杂脂族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

[3380] 986. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被 $-C(O)-$ 替换。

[3381] 987. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被 $-C(O)-$ 替换。

[3382] 988. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选且独立地被 $-C(O)-$ 替换。

[3383] 989. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 包含 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30 个或多个碳原子。

[3384] 990. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 R^{LD} 包含或者是靶向组分。

[3385] 991. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一种 R^{LD} 是靶向组分。

[3386] 992. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 R^{LD} 包含脂质部分。

[3387] 993. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中至少一个 R^{LD} 是脂质部分。

[3388] 994. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{80} 饱和或部分不饱和脂族基团。

[3389] 995. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{60} 饱和或部分不饱和脂族基团。

[3390] 996. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是任选地经取代的 C_{10} - C_{40} 饱和或部分不饱和脂族基团。

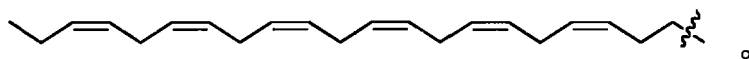
[3391] 997. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是未经取代的直链或支链 C_{10} - C_{80} 脂族基团。

[3392] 998. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是未经取代的直链或支链 C_{10} - C_{60} 脂族基团。

[3393] 999. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是未经取代的直链或支链 C_{10} - C_{40} 脂族基团。

[3394] 1000. 实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是棕榈酰基。

[3395] 1001. 前述实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是

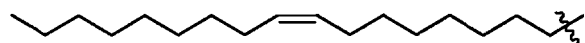


[3396] 1002. 实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是月桂基。

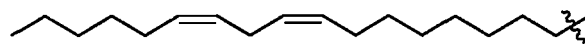
[3397] 1003. 实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是豆蔻基。

[3398] 1004. 实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是硬脂酰基。

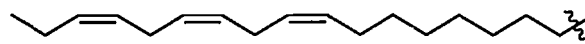
[3399] 1005. 实施方案 913 至 999 中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



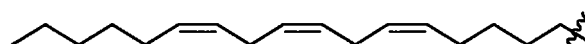
[3400] 1006. 实施方案913至999中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



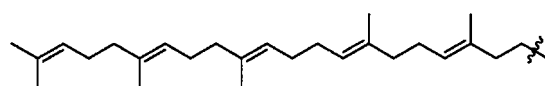
[3401] 1007. 实施方案913至999中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



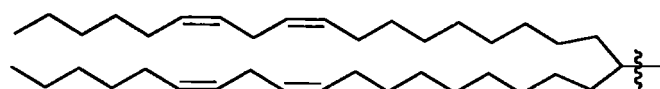
[3402] 1008. 实施方案913至999中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



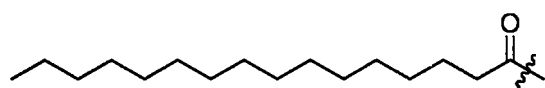
[3403] 1009. 实施方案913至999中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



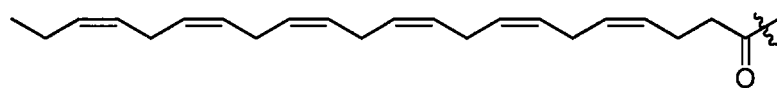
[3404] 1010. 实施方案913至999中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



[3405] 1011. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



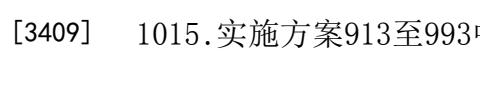
[3406] 1012. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



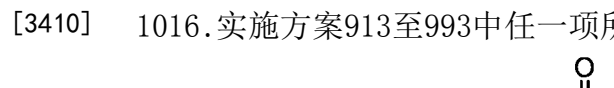
[3407] 1013. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



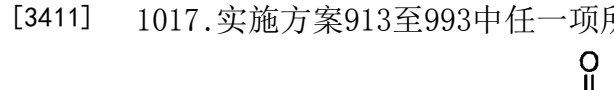
[3408] 1014. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



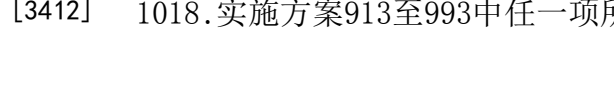
[3409] 1015. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



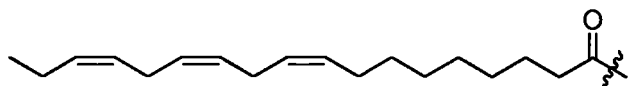
[3410] 1016. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



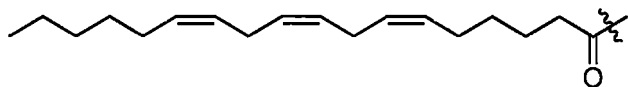
[3411] 1017. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



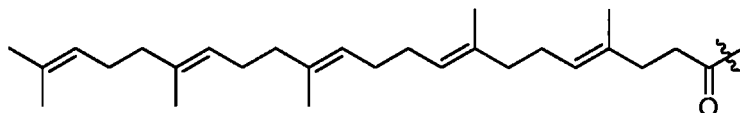
[3412] 1018. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



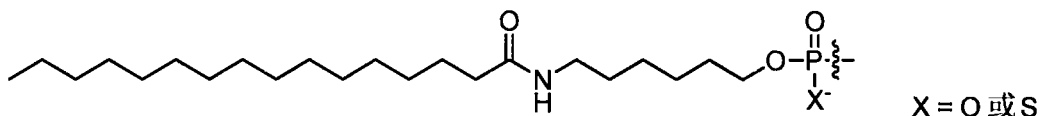
[3413] 1019. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



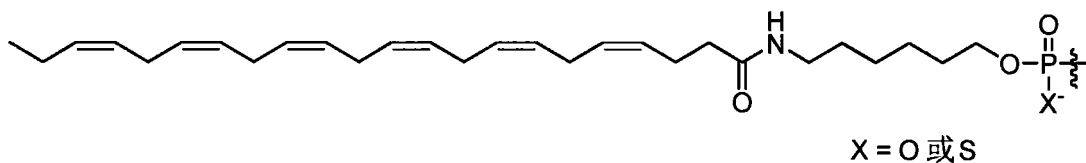
[3414] 1020. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



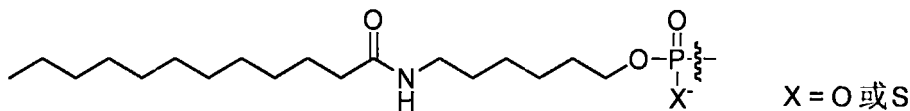
[3415] 1021. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



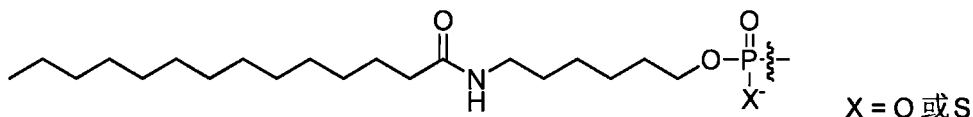
[3416] 1022. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



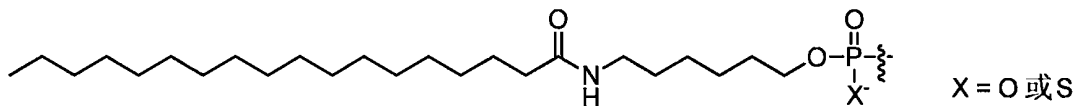
[3417] 1023. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



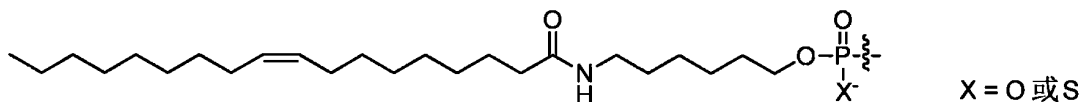
[3418] 1024. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



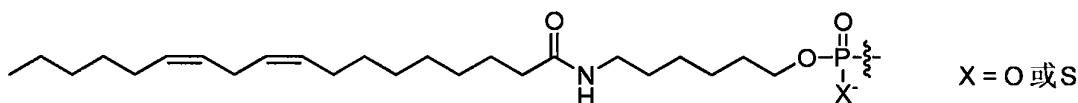
[3419] 1025. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



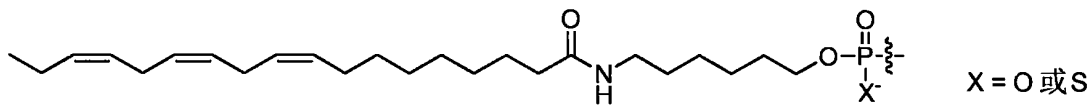
[3420] 1026. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



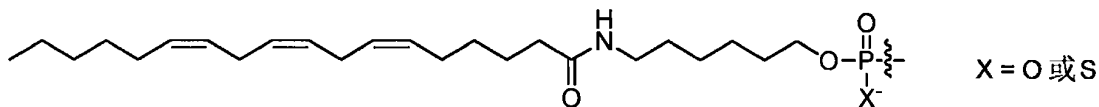
[3421] 1027. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中R^{LD}是



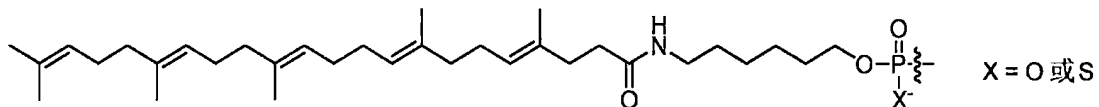
[3422] 1028. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



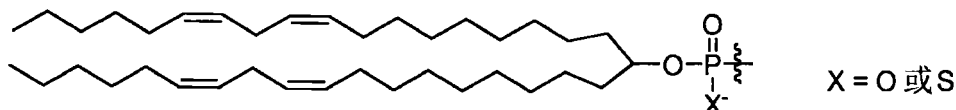
[3423] 1029. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



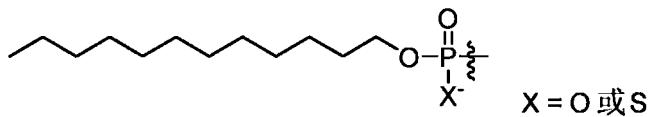
[3424] 1030. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



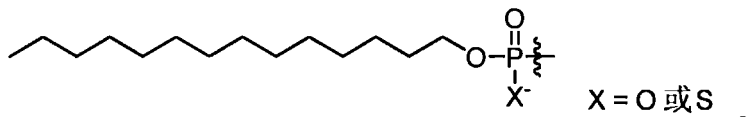
[3425] 1031. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



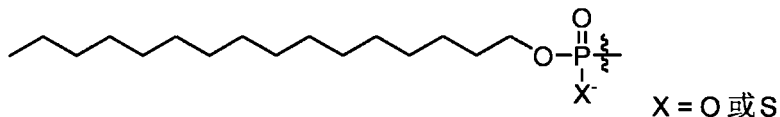
[3426] 1032. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



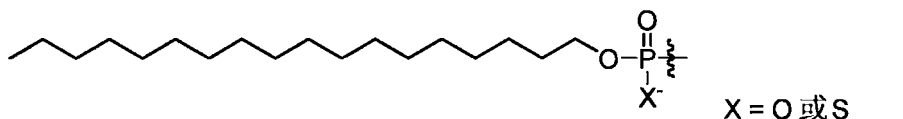
[3427] 1033. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



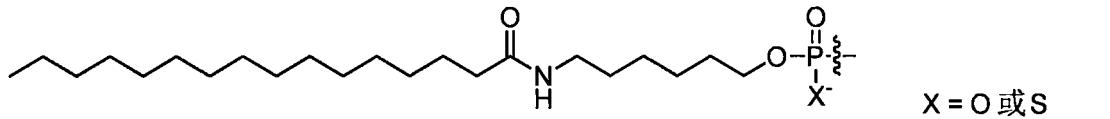
[3428] 1034. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



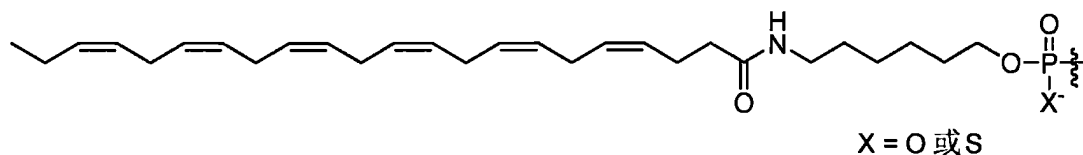
[3429] 1035. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



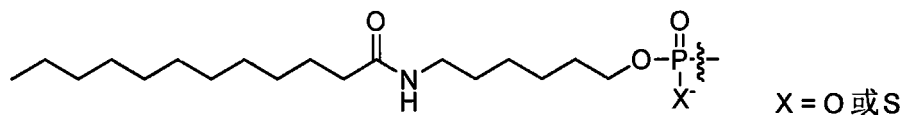
[3430] 1036. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



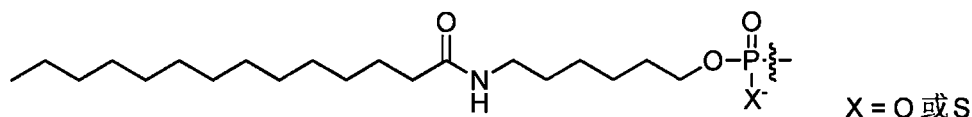
[3431] 1037. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



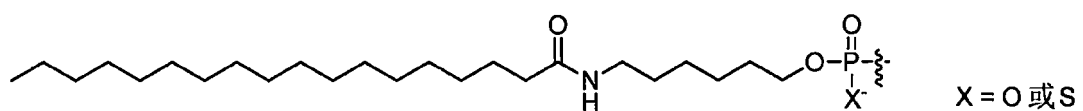
[3432] 1038. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



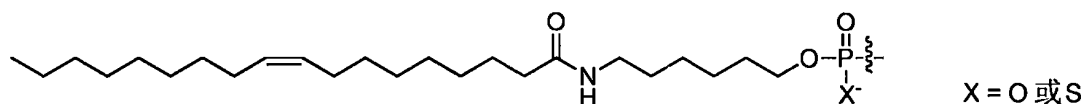
[3433] 1039. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



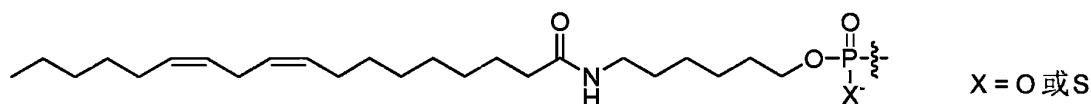
[3434] 1040. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



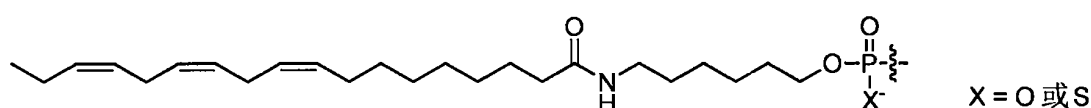
[3435] 1041. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



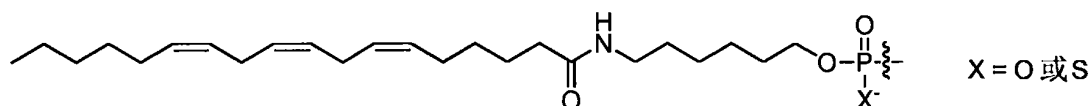
[3436] 1042. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



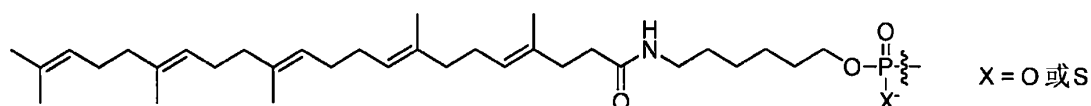
[3437] 1043. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



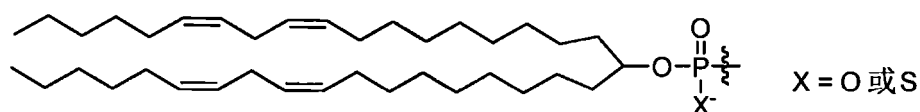
[3438] 1044. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



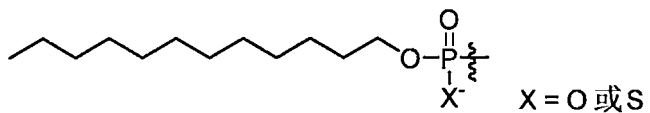
[3439] 1045. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



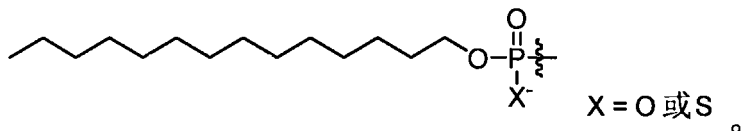
[3440] 1046. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ 是



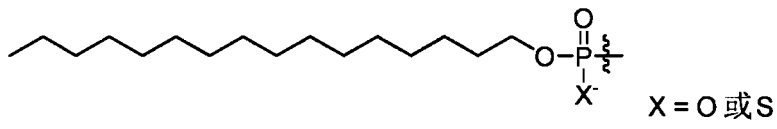
[3441] 1047. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



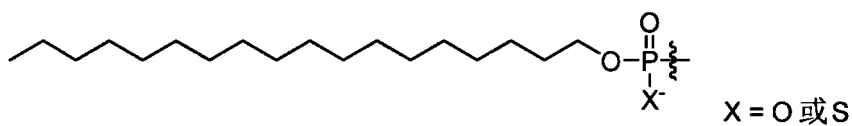
[3442] 1048. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



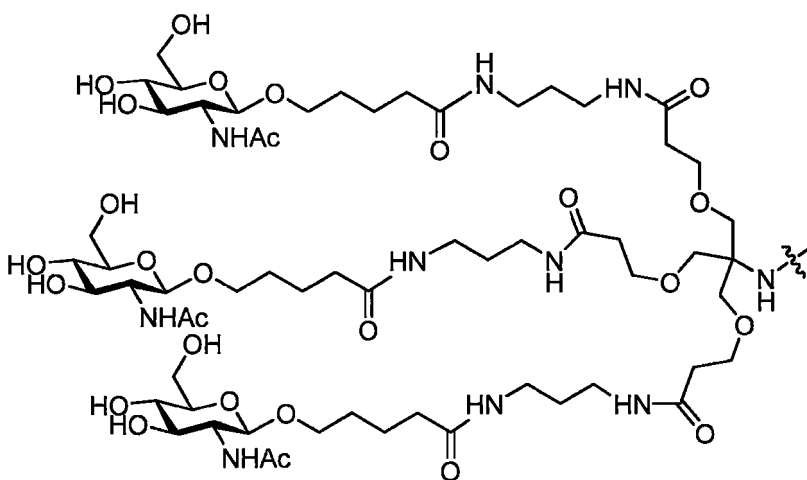
[3443] 1049. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



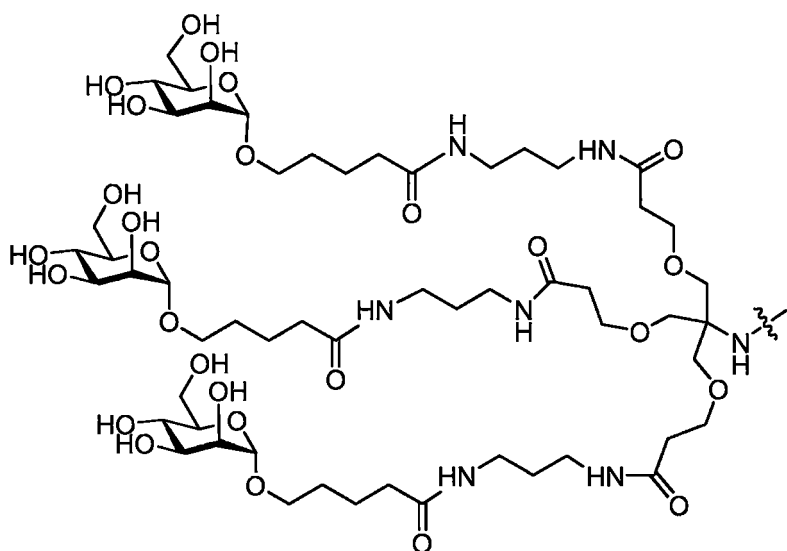
[3444] 1050. 实施方案913至993中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



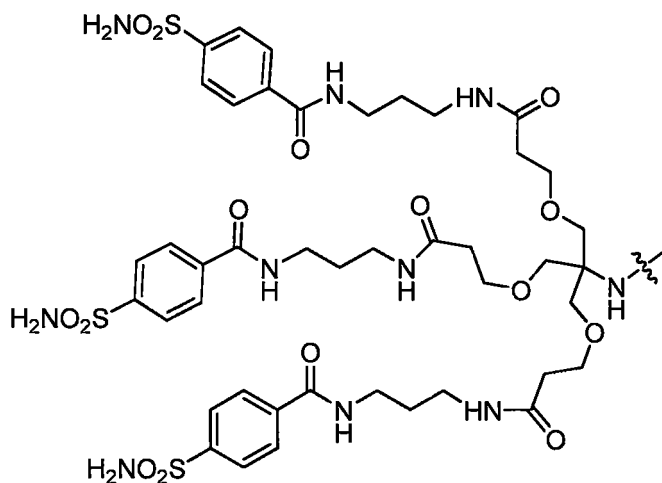
[3445] 1051. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



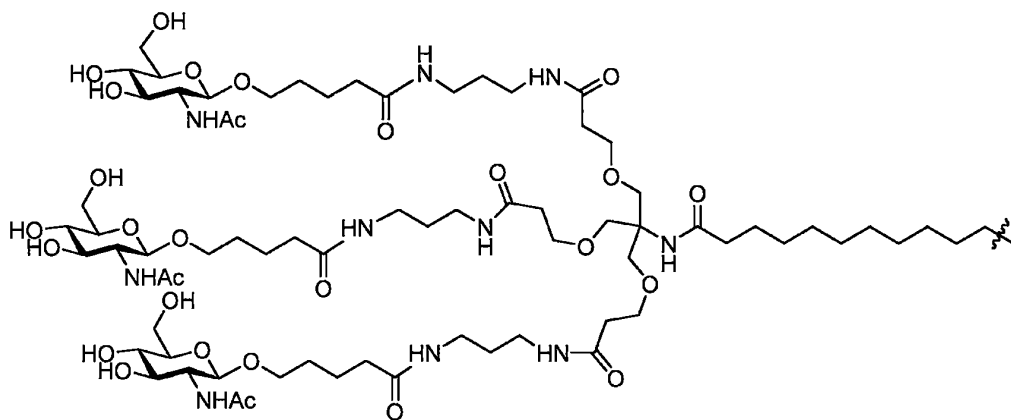
[3446] 1052. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



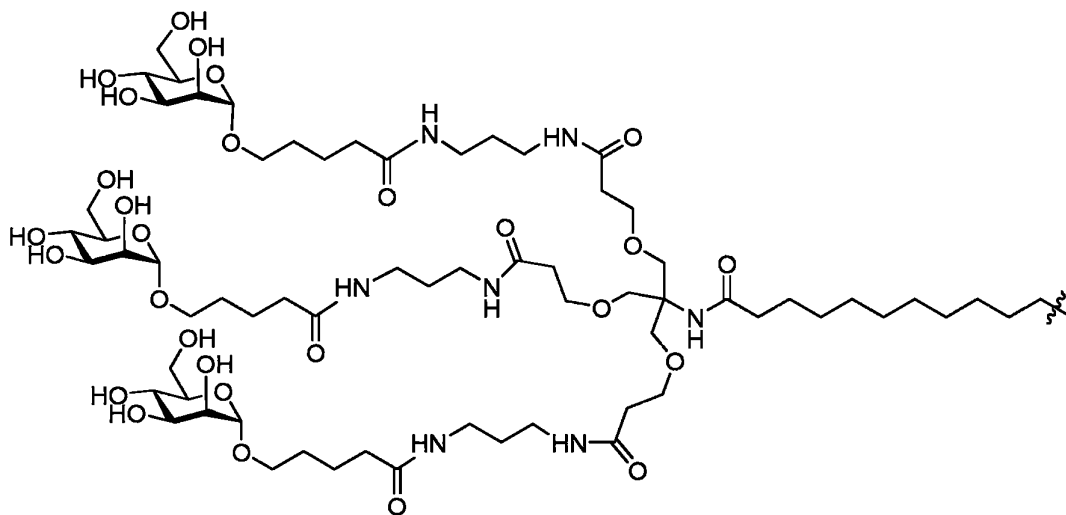
[3447] 1053. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



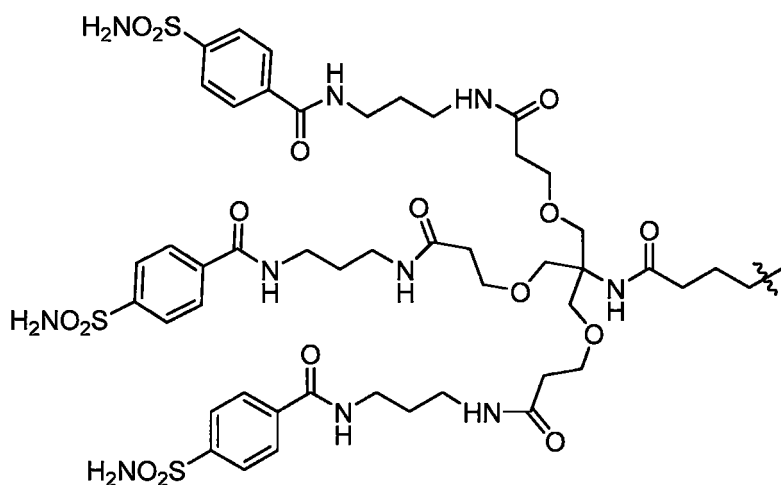
[3448] 1054. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



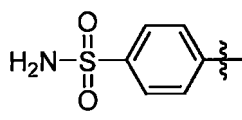
[3449] 1055. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



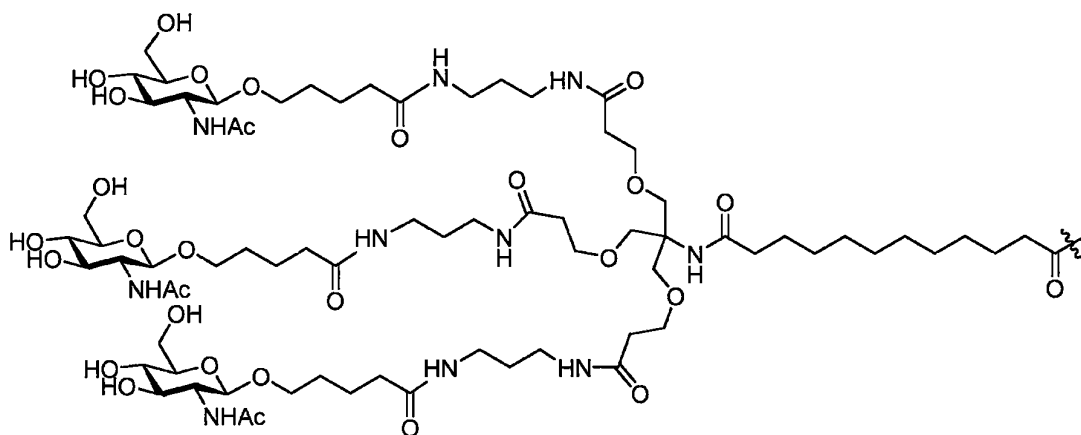
[3450] 1056. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



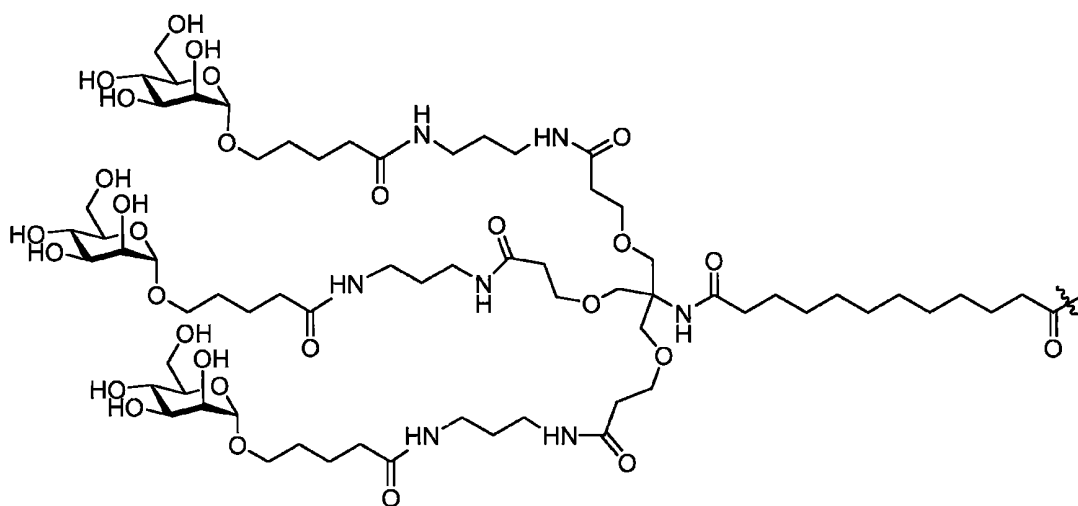
[3451] 1057. 实施方案913至985和990至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



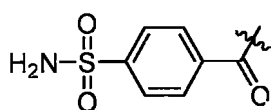
[3452] 1058. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



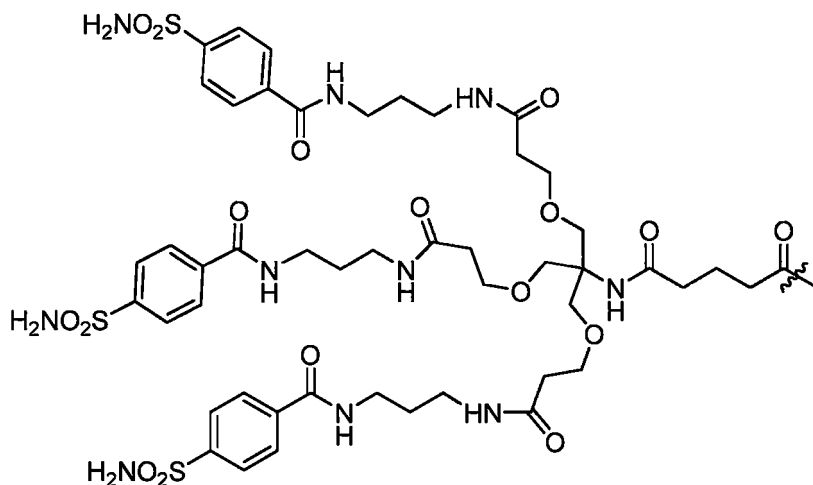
[3453] 1059. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



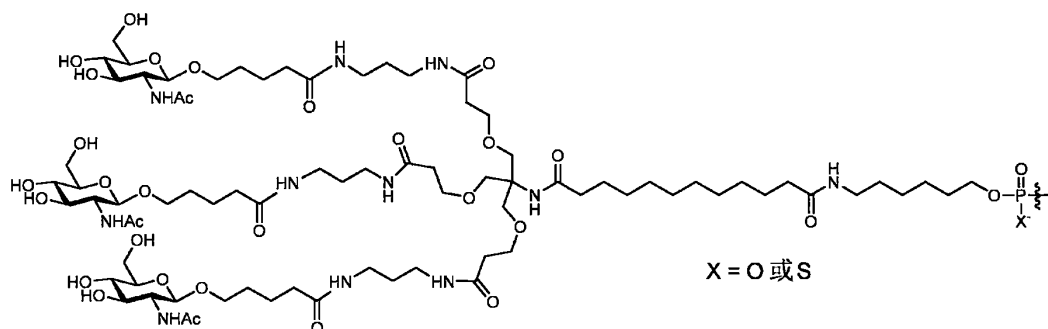
[3454] 1060. 实施方案913至985和990至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



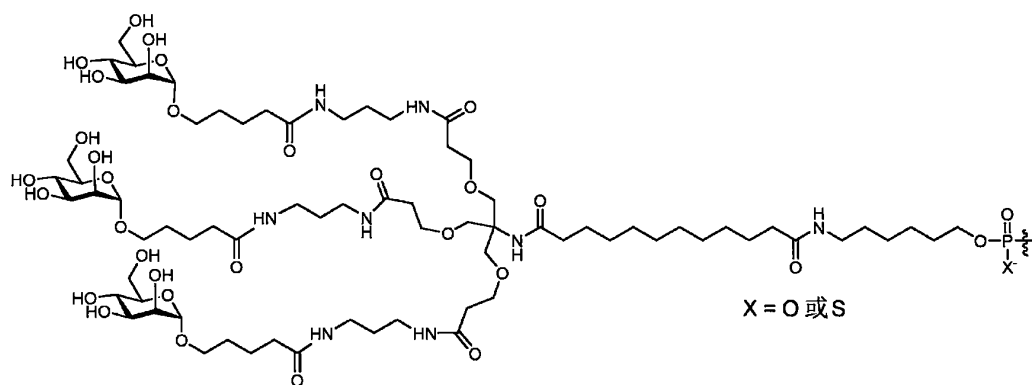
[3455] 1061. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



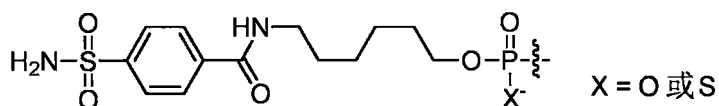
[3456] 1062. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



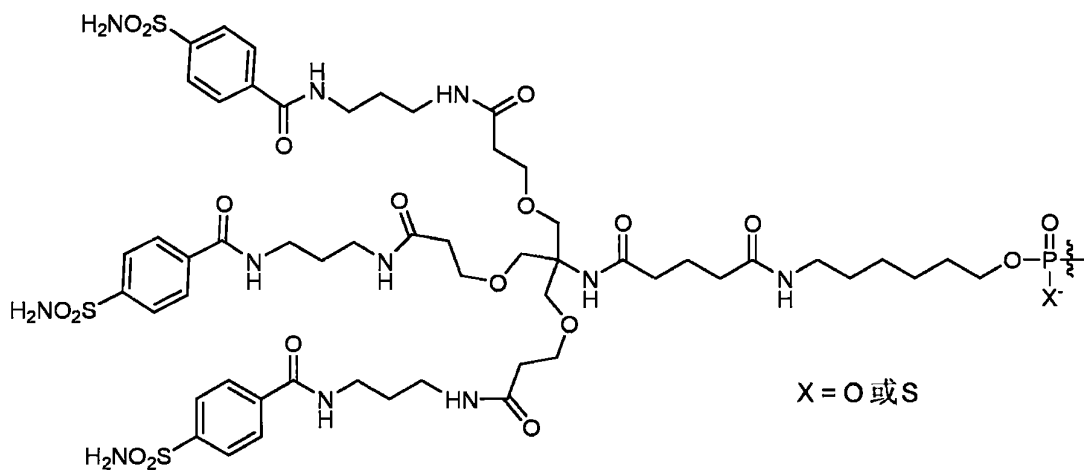
[3457] 1063. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



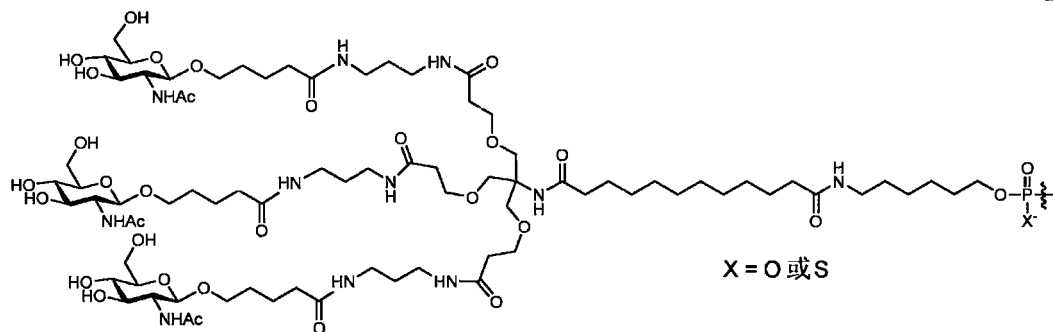
[3458] 1064. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



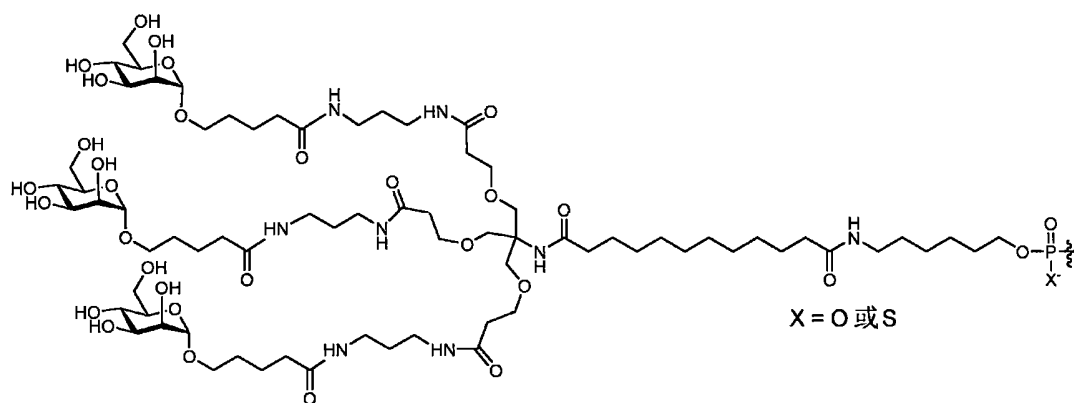
[3459] 1065. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 R^{LD} 是



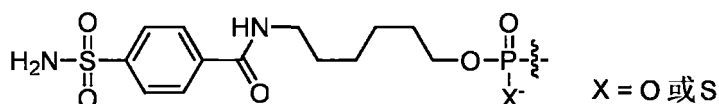
[3460] 1066. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



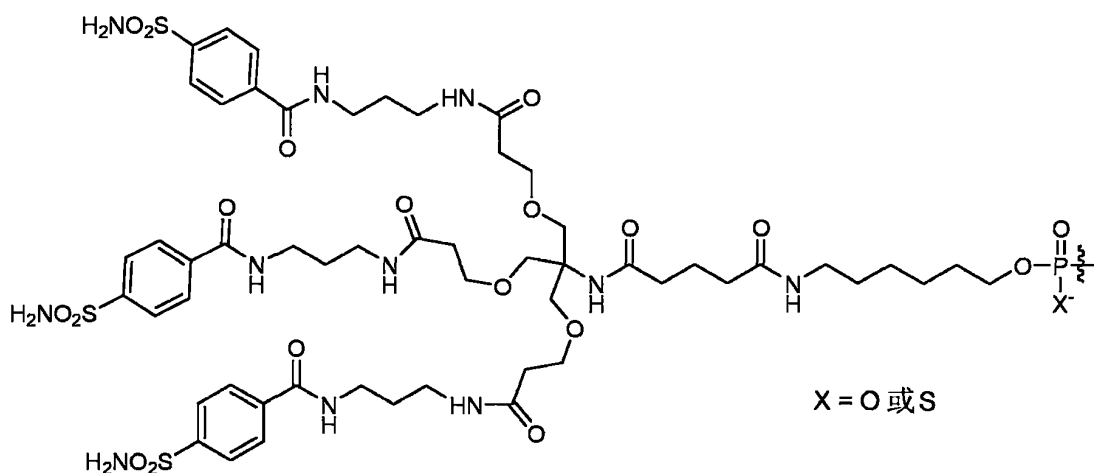
[3461] 1067. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



[3462] 1068. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 $-[L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



[3463] 1069. 实施方案913至991中任一项所述的组合物, 其中 $-[L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ 是



[3464] 1070. 实施方案1021至1050和1062至1069中任一项所述的组合物, 其中X是O。

[3465] 1071. 实施方案1021至1050和1062至1069中任一项所述的组合物, 其中X是S。

[3466] 1072. 实施方案1070所述的组合物, 其中 $-O-P(=O)(X^-)-$ 与 A^c 的 $5'-O-$ 连接以形成磷酸酯键联。

[3467] 1073. 实施方案1070所述的组合物, 其中 $-O-P(=O)(X^-)-$ 与 A^c 的 $3'-O-$ 连接以形成磷酸酯键联。

[3468] 1074. 实施方案1071所述的组合物, 其中 $-O-P(=O)(X^-)-$ 与 A^c 的 $5'-O-$ 连接以形成硫代磷酸酯键联。

[3469] 1075. 实施方案1071所述的组合物, 其中 $-O-P(=O)(X^-)-$ 与 A^c 的 $3'-O-$ 连接以形成硫代磷酸酯键联。

[3470] 1076. 实施方案1074或1075所述的组合物, 其中所述硫代磷酸酯键联是手性控制的。

[3471] 1077. 实施方案1074或1075所述的组合物, 其中所述硫代磷酸酯键联是手性控制的并且是 Sp 。

[3472] 1078. 实施方案1074或1075所述的组合物, 其中所述硫代磷酸酯键联是手性控制

的并且是Rp。

[3473] 1079. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型的碱基序列的至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的寡核苷酸是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3474] 1080. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型之碱基序列的寡核苷酸中至少10%是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3475] 1081. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的寡核苷酸是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3476] 1082. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型之碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸中至少10%是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3477] 1083. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型的碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的至少0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%的寡核苷酸是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3478] 1084. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中具有特定寡核苷酸类型之碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸中至少10%是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸, 所述特定寡核苷酸类型由以下限定: 1) 碱基序列、2) 骨架键联样式、3) 骨架手性中心样式和4) 骨架磷修饰样式。

[3479] 1085. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物是包含一种或更多种所述寡核苷酸的可药用盐的药物组合物。

[3480] 1086. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物是包含一种或更多种所述寡核苷酸的可药用钠盐的药物组合物。

[3481] 1087. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物还包含一种或更多种其他治疗剂。

[3482] 1088. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物还包含一种或更多种肌营养相关蛋白调节剂。

[3483] 1089. 前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中所述组合物还包含依珠曲米。

[3484] 1090. 用于改变靶转录物之剪接的方法, 其包括施用前述实施方案中任一项所述的组合物, 其中与参照条件相比, 所述靶转录物之剪接改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3485] 1091. 由靶转录物产生剪接产物组的方法, 所述方法包括以下步骤:

[3486] 在足以产生不同于在参照条件下所产生的组的剪接产物组的量、时间和条件下使包含所述靶转录物的剪接系统与前述实施方案之一所述的寡核苷酸组合物接触, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3487] 1092. 用于治疗疾病的方法, 其包括向对象施用前述实施方案中任一项所述的组合物。

[3488] 1093. 实施方案1092所述的方法, 其中所述疾病选自表ES3。

[3489] 1094. 前述实施方案中任一项的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良。

[3490] 1095. 前述实施方案中任一项的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良, 并且肌养蛋白的一个或更多个外显子被跳读。

[3491] 1096. 实施方案1092所述的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良, MSTN的一个或更多个外显子被跳读。

[3492] 1097. 实施方案1095至1096所述的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良, 并且肌养蛋白的外显子51、53、45、50、44、52、55和8中的一个或更多个被跳读。

[3493] 1098. 实施方案1095至1096所述的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良, 并且肌养蛋白的外显子51被跳读。

[3494] 1099. 实施方案1095至1096所述的方法, 其中所述疾病是迪谢内肌营养不良, 并且MSTN的外显子2被跳读。

[3495] 1100. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其包括肌营养相关蛋白调节。

[3496] 1101. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其包括提供和/或施用肌营养相关蛋白调节剂。

[3497] 1102. 实施方案1101所述的方法, 其中所述肌营养相关蛋白调节剂是依珠曲米。

[3498] 1103. 在通过施用包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法中, 核苷酸序列与所述靶转录物中的靶序列互补,

[3499] 改进包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物, 所述立体控制的寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3500] 1104. 在通过使转录物与前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸组合物接触来改变特定靶转录物的转录物剪接的方法, 所述寡核苷酸组合物包含共有共同碱基序列的第一多种寡核苷酸, 核苷酸序列与所述靶转录物中的靶序列互补,

[3501] 改进包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为所述寡核苷酸组合物, 所述立体控制的寡核苷酸组合物的特征在于, 当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时, 转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变, 所述参照条件选自: 不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3502] 1105. 实施方案1103或1104所述的方法, 其中所述共同碱基序列包含选自表ES1的

序列。

[3503] 1106. 实施方案1103或1104所述的方法, 其中所述共同碱基序列是选自表ES1的序列。

[3504] 1107. 实施方案1103或1104所述的方法, 其中所述共同碱基序列是选自表1至4的序列。

[3505] 1108. 实施方案1103或1104所述的方法, 其中所述共同碱基序列是UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。

[3506] 1109. 实施方案1103或1104所述的方法, 其中所述共同碱基序列是CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG。

[3507] 1110. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中所述改进包括以低于在改变所述靶转录物之剪接方面具有相当的作用的在其他方面相当的立构无规参照寡核苷酸组合物的剂量和/或频率施用立体控制的寡核苷酸组合物。

[3508] 1111. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中与在其他方面相当的立构无规参照寡核苷酸组合物的相当的给药相比, 包含第一多种寡核苷酸的所述组合物显示出降低的副作用。

[3509] 1112. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中所述转录物是前体mRNA, 并且剪接产物是mRNA。

[3510] 1113. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一种或更多种剪接产品的相对水平改变。

[3511] 1114. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一种或更多种剪接产物的水平提高。

[3512] 1115. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一种或更多种剪接产物的水平降低。

[3513] 1116. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中与在参照条件下所观察到的相比, 由所述转录物编码的多肽的水平和/或活性降低。

[3514] 1117. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一个或更多个外显子被跳读, 使得由所述转录物编码的多肽的截短形式的水平提高。

[3515] 1118. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一个或更多个外显子被跳读, 使得由所述转录物编码的多肽的截短形式的水平降低。

[3516] 1119. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一个或更多个外显子被跳读, 使得由所述转录物编码的多肽的延长形式的水平提高。

[3517] 1120. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中一个或更多个外显子被跳读, 使得由所述转录物编码的多肽的延长形式的水平降低。

[3518] 1121. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中跳读的外显子包含一个或更多个提前终止密码子。

[3519] 1122. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中跳读的外显子包含移码突变。

[3520] 1123. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中跳读的外显子不包含突变。

[3521] 1124. 前述实施方案中任一项所述的方法, 其中改变的剪接包括提高具有较不扩展的重复的mRNA的水平。

[3522] 1125. 实施方案1114所述的方法, 其中所述靶转录物是选自表ES2的转录物, 和/或所述疾病是选自表ES2的疾病。

[3523] 1126. 实施方案1114所述的方法, 其中所述靶转录物是肌养蛋白的转录物。

[3524] 1127. 鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[3525] 提供至少一种前述实施方案中任一项所述的组合物;

[3526] 相对于参照组合物评估转录物的剪接样式。

[3527] 1128. 用于制备针对选定靶序列的寡核苷酸组合物的方法, 所述方法包括以下步骤:

[3528] 制备包含前述实施方案中任一项所述的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物, 所述寡核苷酸各自具有与所述靶序列互补的碱基序列。

[3529] 1129. 用于降低hTLR9激动剂活性的方法, 其包括使所述寡核苷酸与一种或更多种脂质缀合。

[3530] 1130. 用于提高hTLR9拮抗剂活性的方法, 其包括使所述寡核苷酸与一种或更多种脂质缀合。

[3531] 1131. 实施方案1129或1130所述的方法, 其中所述缀合提供实施方案913至1089中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

[3532] 1132. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其包含3、4、5、6、7、8、9或更多个2'-F。

[3533] 1133. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其包含3个或更多个2'-F。

[3534] 1134. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[3535] 1135. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其包含3个或更多个连续的2'-F。

[3536] 1136. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端的10个核苷酸中包含3、4、5、6、7、8、9或更多个连续的2'-F。

[3537] 1137. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端的10个核苷酸中包含3个或更多个连续的2'-F。

[3538] 1138. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端的10个核苷酸中包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

[3539] 1139. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端的10个核苷酸中包含3个或更多个2'-F。

[3540] 1140. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[3541] 1141. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在5'端包含3个或更多个连续的2'-F。

[3542] 1142. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式, 其在3'端的10个核苷酸中包含3、4、5、6、7、8、9或更多个连续的2'-F。

[3543] 1143. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸共有

共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含3个或更多个连续的2'-F。

[3544] 1144.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含3、4、5、6、7、8、9或更多个2'-F。

[3545] 1145.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含3个或更多个2'-F。

[3546] 1146.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3端包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[3547] 1147.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端包含3个或更多个连续的2'-F。

[3548] 1148.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在5'端的10个核苷酸中包含5个或更多个连续的2'-F。

[3549] 1149.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含5个或更多个2'-F。

[3550] 1150.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在5'端的10个核苷酸中包含6个或更多个连续的2'-F。

[3551] 1151.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含6个或更多个2'-F。

[3552] 1152.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在5'端包含7个或更多个连续的2'-F。

[3553] 1153.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端包含7个或更多个连续的2'-F。

[3554] 1154.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其包含5'端的3个或更多个连续2'-F,3'端的3个或更多个连续2'-F,以及在5'端2'-F与3'端2'-F修饰之间的3个或更多个2'-OR。

[3555] 1155.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其包含5'端的3个或更多个2'-F,3'端的3个或更多个2'-F,以及在5'端2'-F与3'端2'-F修饰之间的3个或更多个2'-OR。

[3556] 1156.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在5'端的10个核苷酸中包含5个或更多个2'-F。

[3557] 1157.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在5'端包含3个或更多个连续的2'-F。

[3558] 1158.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含7个或更多个2'-F。

[3559] 1159.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端的10个核苷酸中包含5个或更多个连续的2'-F。

[3560] 1160.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸共有共同的糖修饰样式,其在3'端包含7个或更多个连续的2'-F。

[3561] 1161.前述实施方案中任一项所述的组合物或方法,其中所述多种寡核苷酸包含5'-翼区-核心-翼区-3'结构,其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷,并且所述核心区

域独立地包含3至10个核苷。

[3562] 1162. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述多种寡核苷酸包含5'-翼区-核心-3'或5'-核心-翼区-3'结构, 其中每个翼区区域独立地包含3至10个核苷, 并且所述核心区域独立地包含3至10个核苷。

[3563] 1163. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个2'-F。

[3564] 1164. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含3个或更多个2'-F。

[3565] 1165. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含5个或更多个2'-F。

[3566] 1166. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含3、4、5、6、7、8、9个或更多个连续的2'-F。

[3567] 1167. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含3个或更多个连续的2'-F。

[3568] 1168. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含5个或更多个连续的2'-F。

[3569] 1169. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域包含10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多2'-F。

[3570] 1170. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中5'-翼区区域的每个糖包含2'-F。

[3571] 1171. 前述实施方案中任一项所述的组合物或方法, 其中所述脂质选自: 月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺式-DHA)、喇叭藻酸和二亚油基。

[3572] 1172. 前述实施方案中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

[3573] 1173. 任一表格中描述的寡核苷酸或其盐。

[3574] 1174. 表4中描述的寡核苷酸或其盐。

[3575] 1175. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-887。

[3576] 1176. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-892。

[3577] 1177. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-896。

[3578] 1178. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-1714。

[3579] 1179. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2444。

[3580] 1180. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2445。

[3581] 1181. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2526。

[3582] 1182. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2527。

[3583] 1183. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2528。

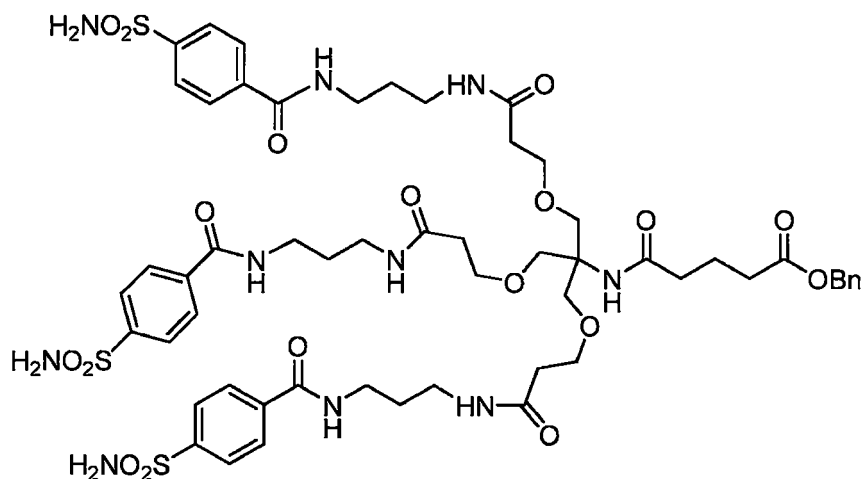
[3584] 1184. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2530。

[3585] 1185. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2531。

[3586] 1186. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2578。

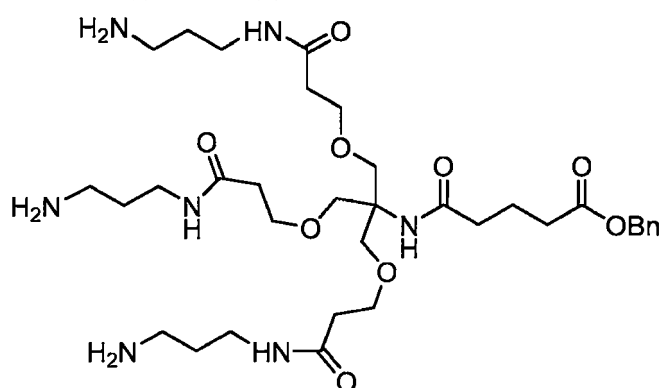
[3587] 1187. 实施方案1173或1174所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是WV-2580。

[3610]



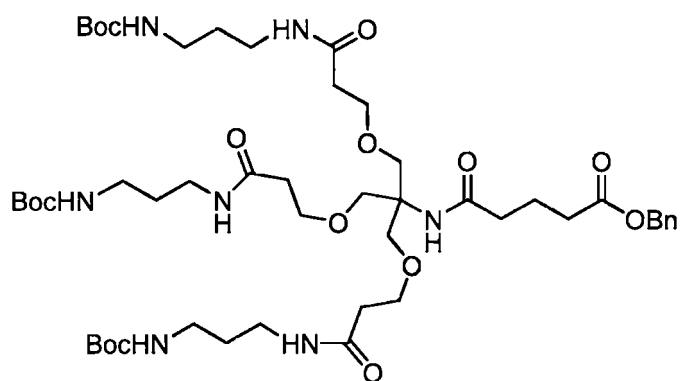
[3611] 1209. 具有以下结构的化合物或其盐:

[3612]

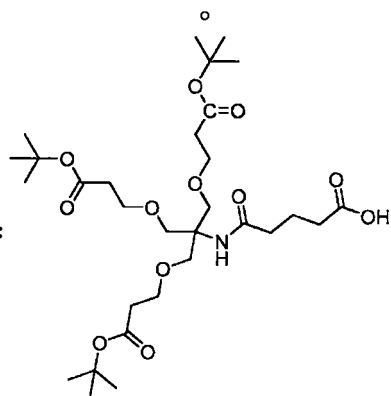


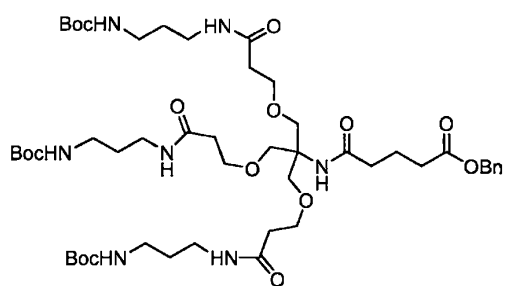
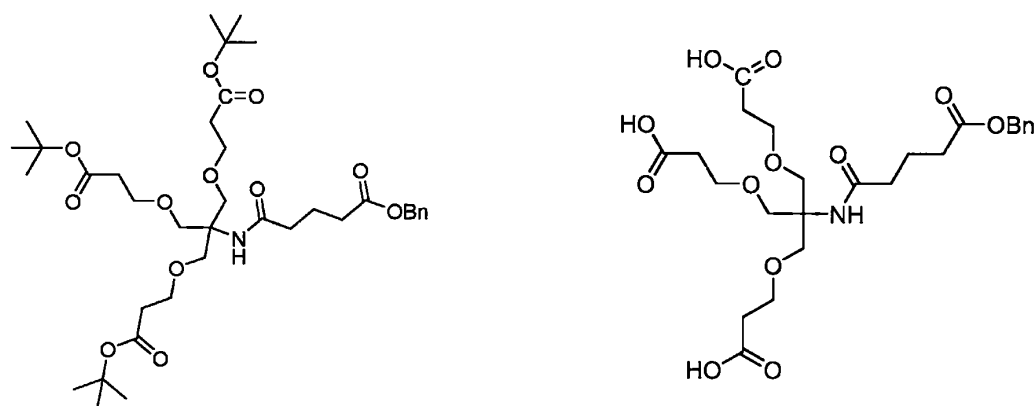
[3613] 1210. 具有以下结构的化合物或其盐:

[3614]

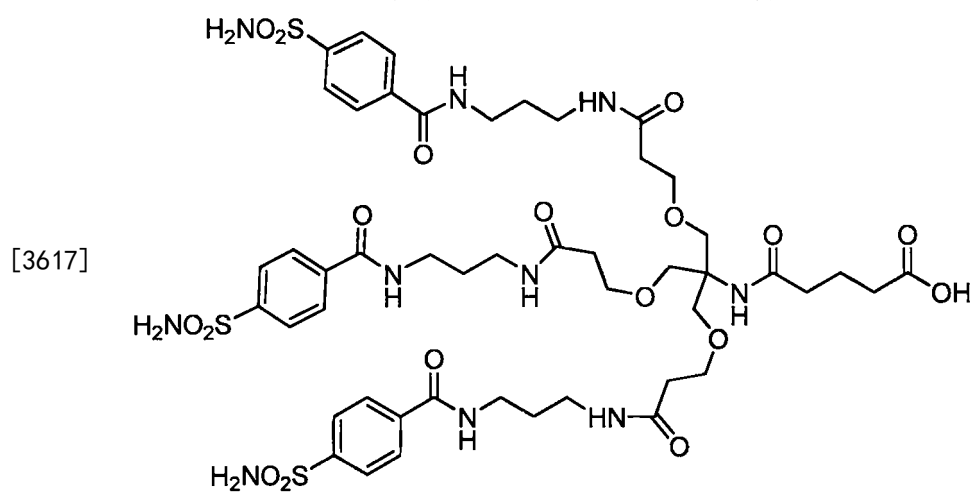


[3615] 1211. 具有以下结构的化合物或其盐:



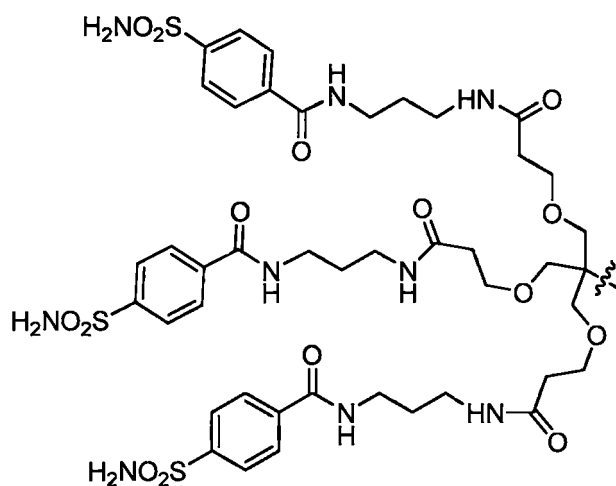


[3616] 1212. 化合物, 其是寡核苷酸与以下或其盐的缀合物:



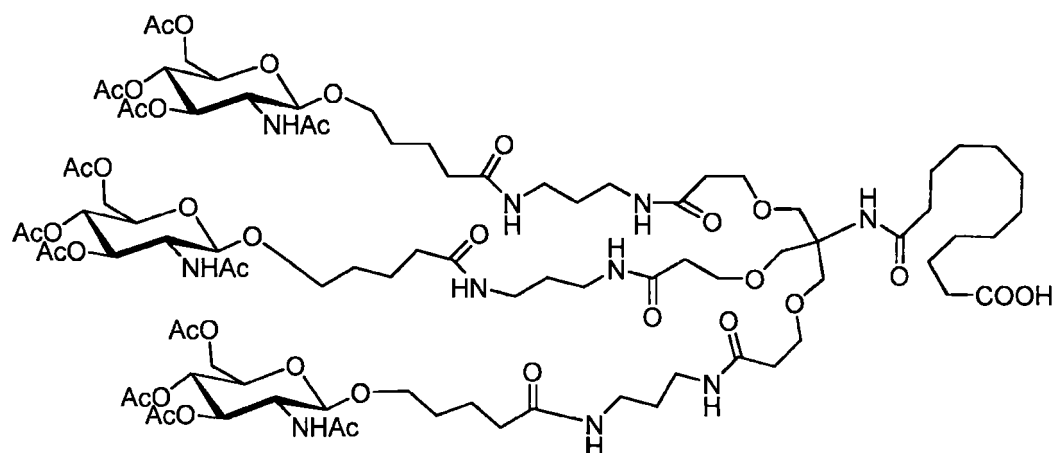
[3618] 1213. 化合物, 其是包含以下或其盐的寡核苷酸:

[3619]



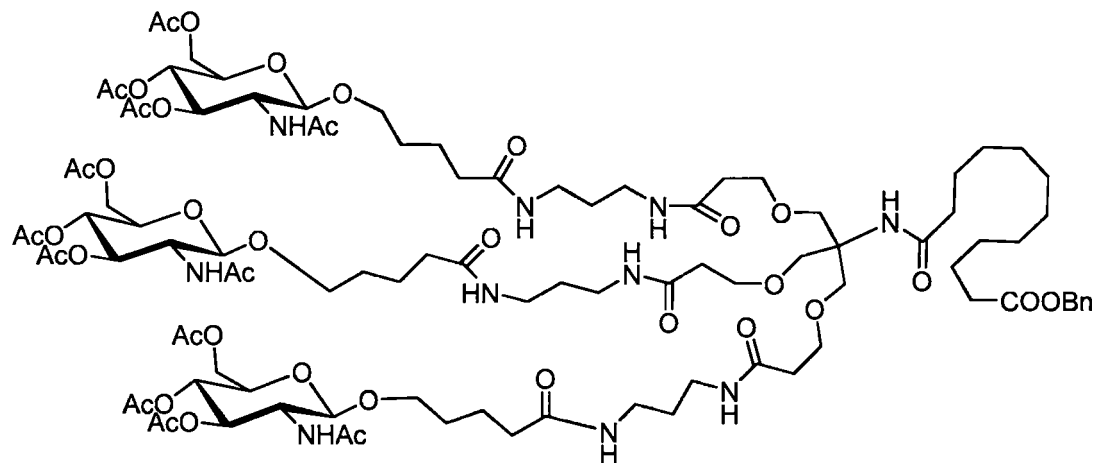
[3620] 1214. 具有以下结构的化合物或其盐:

[3621]

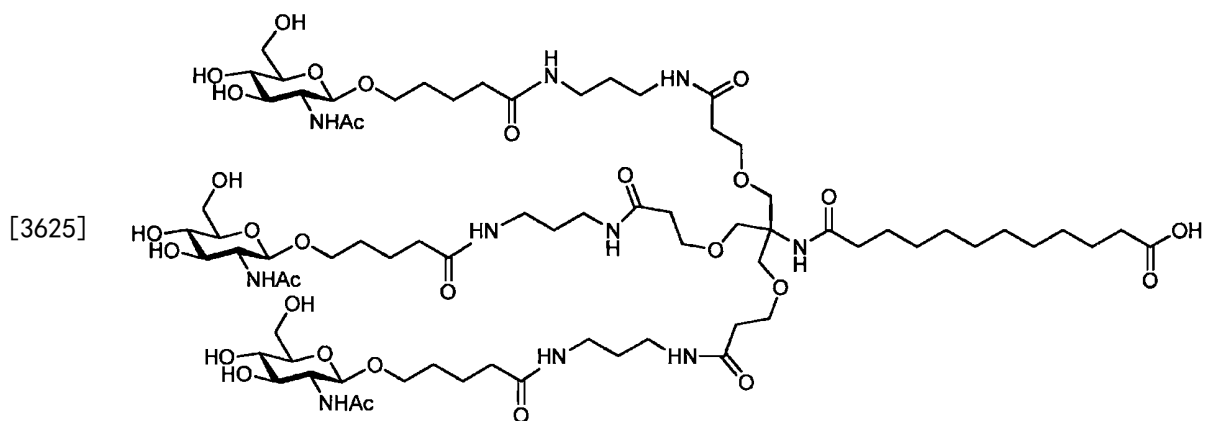


[3622] 1215. 具有以下结构的化合物或其盐:

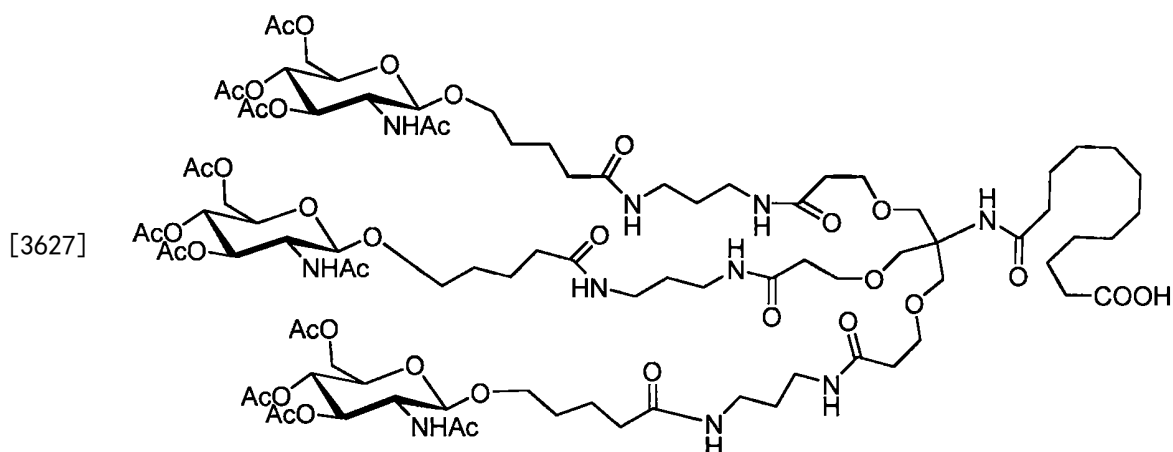
[3623]



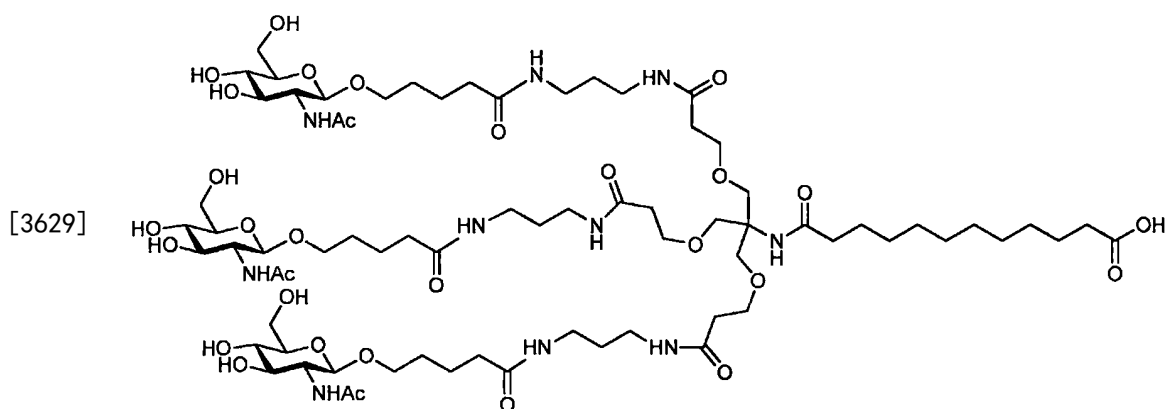
[3624] 1216. 具有以下结构的化合物或其盐:



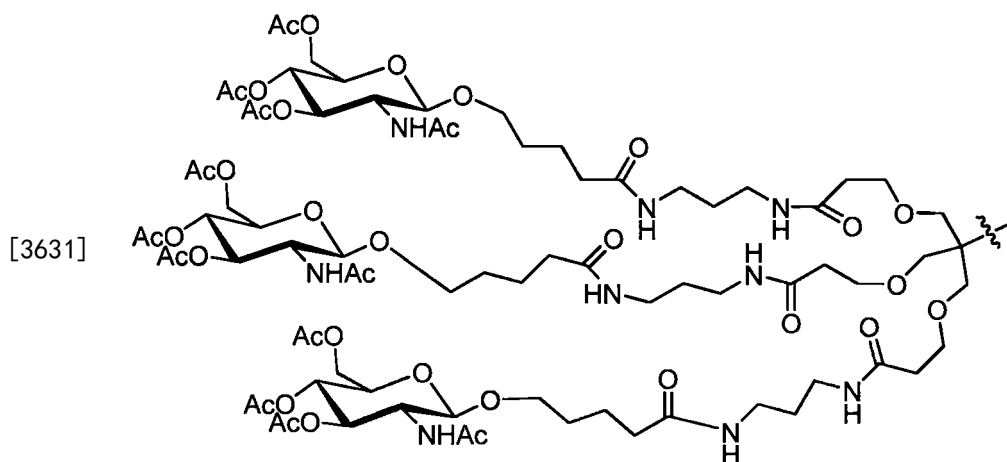
[3626] 1217. 化合物, 其是寡核苷酸与以下或其盐的缀合物:



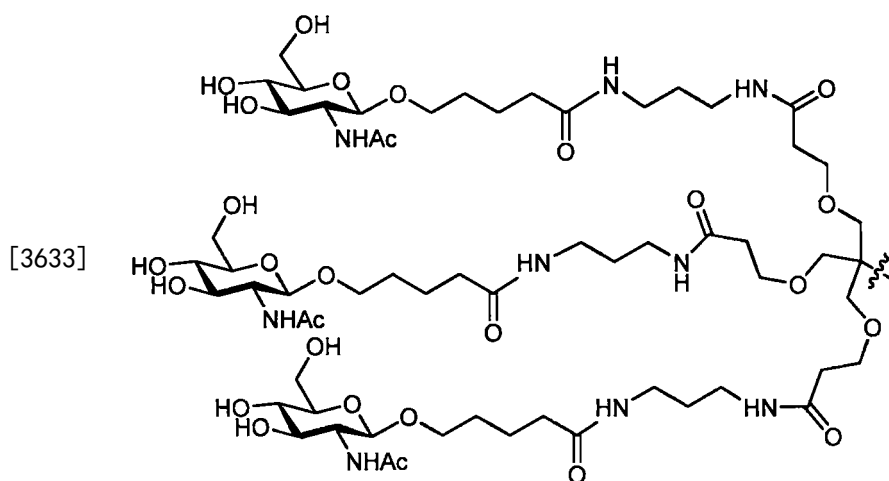
[3628] 1218. 化合物, 其是寡核苷酸与以下或其盐的缀合物:



[3630] 1219. 化合物, 其是包含以下的寡核苷酸或其盐:



[3632] 1220. 化合物, 其是包含以下的寡核苷酸或其盐:



[3634] 1221. 实施方案1175至1220中任一项所述的化合物, 其中所述化合物的纯度为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%或99%。

[3635] 1222. 实施方案1175至1221中任一项所述的化合物, 其中所述化合物的纯度为至少90%。

[3636] 1223. 组合物, 其包含实施方案1175至1222中任一项所述的化合物。

[3637] 实施例

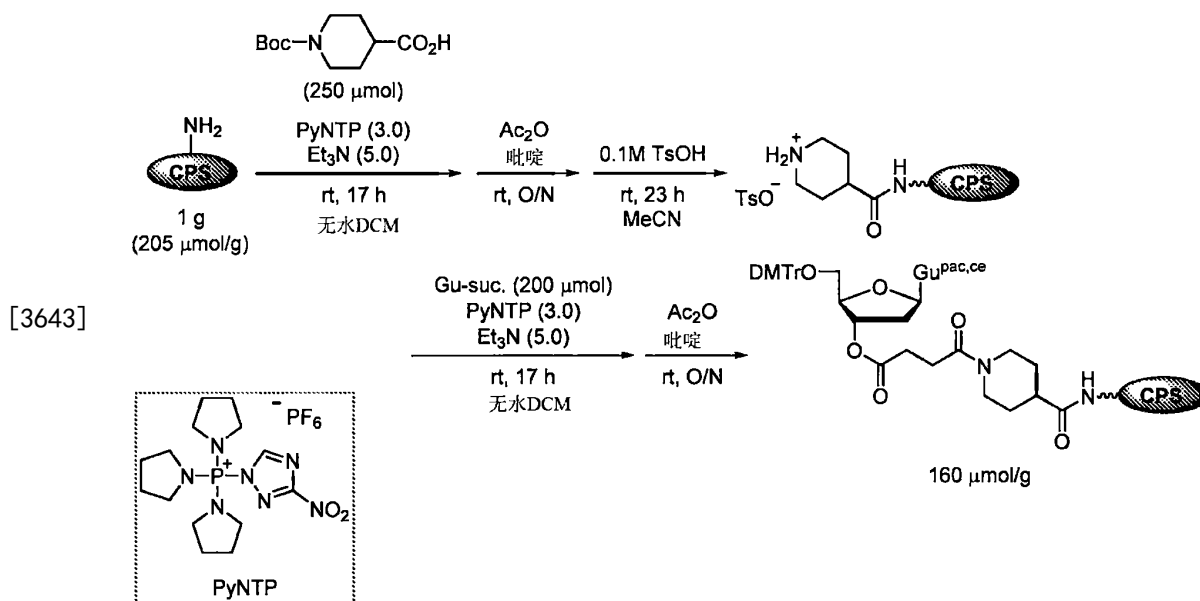
[3638] 上述是对本公开内容的某些非限制性实施方案的描述。因此, 应理解, 本文中描述的本公开内容的实施方案仅是对本公开内容的原理的应用进行举例说明。本文中提及对所举例说明实施方案的细节并非旨在限制权利要求的范围。

[3639] 用于制备提供的寡核苷酸和寡核苷酸组合物的方法是本领域中公知的, 包括但不限于W0/2010/064146、W0/2011/005761、W0/2013/012758、W0/2014/010250、US2013/0178612、W0/2014/012081和W0/2015/107425中描述的那些方法, 其各自的方法和试剂通过引用并入本文。申请人在此描述用于制备提供的寡核苷酸的示例性方法。

[3640] 通过下面描述的实施例将更全面地理解本公开内容的这些和其他实施方案的功能和优势。以下实施例旨在举例说明本公开内容的益处, 而并非例示本公开内容的全部范围。

[3641] 实施例1:接头的示例性制备。

[3642] 在一些实施方案中,按照以下方案制备SP接头:



[3644] 实施例2:用于制备寡核苷酸和组合物的示例性方法。

[3645] 缩写

[3646] AMA:H₂O中浓NH₃-40%MeNH₂ (1:1, v/v)

[3647] CMIMT:N-氰甲基咪唑鎓三氟甲磺酸盐

[3648] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[3649] DCA:二氯乙酸

[3650] DCM:二氯甲烷,CH₂Cl₂

[3651] DMTr:4,4'-二甲氧基三苯甲基

[3652] DVB:二乙烯基苯

[3653] HCP:高度交联聚苯乙烯(含50%DVB,非溶胀性聚苯乙烯)

[3654] MeIm:N-甲基咪唑

[3655] MQ:从“Milli-Q Reference”获得的水

[3656] PhIMT:N-苯基咪唑鎓三氟甲磺酸盐

[3657] POS:3-苯基-1,2,4-二噻唑啉-5-酮

[3658] PS200:引物支持物(primer support) 200,可从GE Healthcare商购

[3659] PS5G:引物支持物5G,可从GE Healthcare商购

[3660] TBAF:四丁基氟化铵

[3661] TBHP:叔丁基过氧化氢

[3662] TEAA:乙酸三乙铵

[3663] 用于合成手性控制的寡核苷酸组合物的通用操作 (1μmol规模):

[3664] 可使用多种类型的固体支持物(具有不同的核苷载量)、接头、活化剂等。在一些实施方案中,固体支持物是HCP。在一些实施方案中,固体支持物是PS5G。在一些实施方案中,固体支持物是PS200。在一些实施方案中,固体支持物是CPG。在一些实施方案中,在通过使用DPSE型化学制备手性控制的寡核苷酸组合物期间,使用SP接头。在一些实施方案中,使用

CMIMT。

[3665] 下面描述了用于合成寡核苷酸的示例性操作 (1 μ mol 规模)。

[3666] 在一些实施方案中,根据下文所示的循环在HCP聚苯乙烯固体支持物上进行寡核苷酸的自动化固相合成。在合成之后,将树脂用例如MeCN (1mL) 中的0.1M TBAF在室温下处理2小时 (30分钟通常是足够的),用MeCN洗涤,干燥,并在45℃下添加AMA (1mL) 30分钟。将混合物冷却至室温,并通过膜过滤除去树脂。将滤液减压浓缩至约1mL。将残余物用1mL的H₂O稀释并通过AEX-HPLC和RP-UPLC-MS分析。

	步骤	操作	试剂和溶剂	体积	等待时间
	1	脱三苯甲基化	甲苯中3% DCA	10 mL	65秒
[3667]	2	偶联	^t PrCN中0.15 M单体* + MeCN中0.5 M CMIMT	0.5 mL	5 分钟
	3	加帽	20% Ac ₂ O、MeCN中30% 2,6-卢剔啶+ MeCN中20% MeIm	1.2 mL	60秒
	4	氧化或硫化	DCM-癸烷中1.1 M TBHP 或MeCN中0.1 M POS	1.0 mL	300 秒

[3668] *单体溶解于异丁腈中

[3669] 示例性分析条件:

[3670] 1) RP-UPLC-MS

[3671] ❖系统:Waters,Aquity UPLC I-Class,Xevo G2-ToF

[3672] ❖柱:Waters,BEH C18,1.7 μ m,2.1 $\times$ 150mm

[3673] ❖温度和流量:55℃,0.3mL/分钟

[3674] ❖缓冲液:A:0.1M TEAA;B:MeCN

[3675] ❖梯度:%B:1-30%/30分钟

[3676] 2) AEX-HPLC

[3677] ❖系统:Waters,Alliance e2695

[3678] ❖柱:Thermo,DNAPac PA-200,4 $\times$ 250mm

[3679] ❖温度和流量:50℃,1mL/分钟

[3680] ❖缓冲液:A:20mM NaOH;B:A+1M NaClO₄

[3681] ❖梯度:%B:10-50%/30分钟

[3682] 用于纯化寡核苷酸的示例性操作 (1 μ mol 规模):在一些实施方案中,根据以下示例性条件通过AEX-MPLC来纯化粗制寡聚体:

[3683] ❖系统:AKTA Purifier-10

[3684] ❖柱:TOHSOH,DNA STAT,4.6 $\times$ 100mm

[3685] ❖温度和流量:60℃,0.5mL/分钟

[3686] ◆缓冲液:A:20mM Tris-HCl (pH 9.0)+20%MeCN,B:A+1.5M NaCl

[3687] ◆梯度:%B:20-70%/25CV (2%/CV)

[3688] 通过分析型AEX-HPLC分析所有级分,收集纯度大于80%的含寡核苷酸级分,并使用以下所示条件通过Sep-Pak Plus tC18 (WAT036800) 脱盐:

[3689] 1.用15mL MeCN使Sep-Pak Plus条件化。

[3690] 2.用15mL 50%MeCN/MQ润洗柱体。

[3691] 3.用30mL MQ平衡柱体。

[3692] 4.加载样品,并用40mL MQ洗涤。

[3693] 5.用10mL 50%MeCN/MQ洗脱手性寡聚体。

[3694] 将洗脱的样品减压蒸发以除去MeCN并冻干。将产物溶解在MQ (1mL) 中,通过0.2 μ m 网状注射器过滤器过滤并分析。在通过UV吸光度计算产率后,将制备物再次冻干。

[3695] 在一些实施方案中,异-丁腈(也称为异丁腈、2-甲基丙腈、2-甲基丙腈、异丙基氰或IBN)可用于制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,例如作为溶剂或助溶剂以溶解手性亚磷酰胺。在一些实施方案中,溶剂包含IBN或是IBN。在一些实施方案中,溶剂包含IBN和ACN(乙腈)。在一些实施方案中,溶剂是IBN与ACN的混合物。在一些实施方案中,IBN的性质可在合成循环的偶联步骤期间提供改善的溶解性和/或增强的反应性(例如,与乙腈(也称为CAN)相比)。在一些实施方案中,这种改善可允许与为了溶解于MeCN中所需的那些相比亚酰胺溶解需要较低的温度,以及能够实现一定范围的IBN溶液浓度,可使得偶联时间更短、偶联更高效且产生的废料更少。在一些实施方案中,合成循环的偶联步骤可在异丁腈和乙腈的混合物中进行。在一些实施方案中,本公开内容提供了制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其中所述方法包括使已溶解于包含异丁腈的溶剂中的手性亚磷酰胺与核苷酸或寡核苷酸偶联的步骤。在一些实施方案中,本公开内容提供了制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其中所述方法包括在包含异丁腈的溶剂中使核苷酸或寡核苷酸与手性亚磷酰胺偶联的步骤。在一些实施方案中,本公开内容提供了制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其中所述方法包括在包含异丁腈和乙腈的溶剂中使核苷酸或寡核苷酸与手性亚磷酰胺偶联的步骤。在多个实施方案中,手性亚磷酰胺可溶解在包含具有以下结构的化合物的溶剂中:R-CN,其中R任选地是烷基、经取代的烷基、环烷基或芳基。在一些实施方案中,式R-CN的化合物选自丁腈、丙腈、戊腈或庚基氰。在一些实施方案中,本公开内容提供了制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其中所述方法包括使已溶解在包含式R-CN化合物的溶剂中的手性亚磷酰胺与核苷酸或寡核苷酸偶联的步骤。在一些实施方案中,本公开内容提供了制备手性控制的寡核苷酸组合物的方法,其中该方法包括在包含一种或更多种式R-CN化合物的溶剂中使核苷酸或寡核苷酸与手性亚磷酰胺偶联的步骤。在多个实施方案中,核苷酸是经修饰的或未经修饰的。

[3696] 示例性方法、条件和试剂描述于例如JP 2002-33436、W02005/092909、W02010/064146、W02012/039448、W02011/108682、W02014/010250、W02014/010780、W02014/012081、W02015/107425等中,并且可用于制备提供的寡核苷酸和/或组合物。

[3697] 提供的组合物尤其表现出改善的特性,包括改善的稳定性和活性。例如,提供的寡核苷酸组合物提供了提高的切割速率、提高的选择性、增强的切割样式、改变的转录物剪接等。

[3698] 实施例3:提供的组合物和方法改变剪接。

[3699] 提供的组合物尤其表现出改善的特性,包括改善的稳定性和活性。例如,提供的寡核苷酸组合物提供了提高的切割速率、提高的选择性、增强的切割样式、改变的转录物剪接等。在一些实施方案中,提供的组合物和方法在改变转录物的剪接方面特别有效,使得有益的剪接产物(例如mRNA)可以以更高水平产生以提高、修复、恢复和/或添加期望的有益生物功能。例如,在一些实施方案中,提供的组合物和方法可用于跳读DMD的致病外显子51以提供与外显子51未被跳读时相比生物活性改善的mRNA和蛋白质。

[3700] 用于评估转录物剪接的测定是本领域公知的并且由本领域普通技术人员广泛实施。例如,为了评估外显子51的跳读效率,可使用多种测定,例如巢式PCR、qPCR、定量RT-PCR等。在一些实施方案中,测定是巢式PCR。下面描述了巢式PCR的示例性方案。

[3701] 对于巢式PCR,使用来自Invitrogen的Superscript III One-step RT-PCR试剂盒对RNA进行逆转录。使用例如用于巢式PCR的两组引物依次扩增所得cDNA。在琼脂糖凝胶上检测PCR产物并使其可视化,并且显示提供的组合物可有效地提供外显子51的跳读以产生期望的mRNA剪接变体。

[3702] 在一些实施方案中,用于评估剪接的测定是Taqman测定。在一些实施方案中,用于评估剪接的测定是Taqman定量RT-PCR测定。下面介绍示例性操作。

[3703] 用于DMD跳读的Taqman测定的操作:首先使用来自ThermoFisher Scientific的High-Capacity RNA-to-cDNA™试剂盒按照供应商提供的方案将总细胞RNA逆转录为cDNA。使用来自ThermoFisher Scientific的**TaqMan®**PreAmp Master Mix根据供应商提供的方案将cDNA中跳读和未跳读的转录物预扩增14个循环。扩增程序是:95℃10分钟,然后14个以下循环:95℃持续15秒和60℃持续4分钟。然后,用LightCycler系统(Roche)将预扩增的cDNA分析40个循环。条件为:95℃10分钟,然后是40个以下循环:95℃持续15秒和60℃持续1分钟。每个反应包含5μL的预扩增cDNA、0.5μL针对跳读或未跳读DMD转录物的Taqman测定物、0.5μL针对内源性对照的Taqman测定物、4μL水和10μL Taqman通用PCR主混合物,总体积为20μL。使用LightCycler程序分析数据以计算Ct值。内源性对照包括HRPT1、GAPDH以及肌肉分化标志物,例如MyoD、结蛋白、成肌蛋白(myogenin) 0、肌营养相关蛋白、肌球蛋白重链、DMD本身等。示例性方法还描述于Anthony等, Exon skipping quantification by quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction in Duchenne muscular dystrophy patients treated with the antisense oligomer eteplirsén, Hum Gene Ther Methods. 2012年10月;23(5):336-45中。

[3704] 定制TaqMan测定物由Life Technologies合成。以下是示例性序列:未跳读(外显子51)

[3705] 正向:GTGATGGTGGGTGACCTTGAG

[3706] 反向:TTTGGGCAGCGTAATGAG

[3707] 探针:CAAGCAGAAGGCAACAA

[3708] 跳读(外显子51)

[3709] 正向:TGAAAATAAGCTCAAGCAGACAAATC

[3710] 反向:GACGCCTCTGTTCCAAATCC

[3711] 探针:CAGTGGATAAAGGCAACA

[3712] 以下提供了示例性数据:

[3713]	序列ID	与WV-942相比的倍数变化
	WV-942	1.00
	ONT-395	0.03
	WV-884	1.22
	WV-885	1.07
	WV-886	0.83
	WV-887	0.04
	WV-888	28.11
	WV-889	0.05
	WV-890	0.08
	WV-891	0.56
	WV-892	8.33
	WV-893	0.03
	WV-894	0.01
	WV-895	0.37
	WV-896	4.89
	WV-897	0.01

[3714] 如附图中以上所示,提供的组合物和方法可将转录物的剪接改变为出乎意料的水准。例如,WV-888令人惊讶地使DMD外显子51跳读提高几乎30倍!包括另外改善活性的另外数据示于附图中。

[3715] 实施例4.用于评估跳读的示例性测定。

[3716] 可使用多种测定来评估根据本公开内容的提供的寡核苷酸和组合物的特性。本实施例描述了一个这样的实例。

[3717] 细胞处理和RNA提取:在37°C和5%CO₂下,将来自缺失DMD外显子48-50的患者的原代人成肌细胞接种到用基质胶(BD Biosciences)以60×10³个细胞/孔的密度预包被的12孔板中的肌细胞增殖培养基(PromoCell GmbH,Heidelberg,Germany)中。次日,用含有10μM待测试寡核苷酸的肌肉分化培养基(含有5%马血清的DMEM)代替增殖培养基。使细胞分化4天。然后,从每孔中移除分化培养基并用500μL Trizol代替。用300μL酚/氯仿提取总RNA,用250μL异丙醇沉淀,用800μL 75%乙醇洗涤,并最终溶解于50μL无RNA酶的水中。

[3718] 用于DMD跳读的巢式PCR和Taqman测定的操作:首先使用来自ThermoFisher Scientific的High-Capacity RNA-to-cDNA™试剂盒按照供应商提供的方案将总细胞RNA逆转录成cDNA。对于巢式PCR,使用用于巢式PCR的两组引物依次扩增所得cDNA。在琼脂糖凝胶上检测PCR产物并使其可视化。对于Taqman测定,上述实施例中描述了示例性操作。

[3719] 如附图中的示例性数据所示出的,提供的寡核苷酸和组合物提供了大大改善的特性,包括出乎意料地高的跳读效率。

[3720] 实施例5.提供的组合物和方法具有低毒性。

[3721] 提供的组合物尤其具有低毒性。在一些实施方案中,提供的组合物具有低补体活化,如本文中所示出。

[3722] 在食蟹猴 (*Cynomolgus monkey*) 血清中体外测量寡核苷酸对补体活化的作用。第三补体组分C3是补体活化的经典途径、旁路途径和凝集素途径的中心。在补体活化期间, C3被蛋白水解切割, 导致过敏毒性肽C3a的释放。在旁路途径活化之后, 因子B被补体因子D切割, 产生非催化性链Ba和催化性亚基Bb。活性亚基Bb是与C3b缔合形成旁路途径C3转化酶的丝氨酸蛋白酶。

[3723] 合并来自3只单独雄性食蟹猴的血清并使用该合并物。C3a和Bb补体活化的时间过程如下测量: 在37°C下在食蟹猴血清中以330ug/mL的终浓度孵育寡核苷酸 (1:10比例, V/V) 并在指定的时间点取等份试样。具体地, 将9.24μL的10mg/mL寡核苷酸贮存液添加至270.76 μL合并血清, 在37°C下孵育。在指定的时间点, 取出20μL等份试样并通过添加2.2μL的18mg/mL EDTA (Sigma-Aldrich) 来立即终止反应。

[3724] 对于剂量响应曲线, 从1mg/mL开始制备寡核苷酸在水中的6个1/3系列稀释液 (10倍浓缩)。然后, 将2μL的经稀释寡核苷酸溶液添加至18μL食蟹猴血清并在37°C下孵育。40分钟后, 通过添加2.2μL的18mg/mL EDTA (Sigma-Aldrich) 来立即终止反应。使用来自 (Quidel, San Diego, CA) 的MicroVue C3a Plus和Bb Plus Enzyme Immunoassays以1:3000 (C3a) 和1:40 (Bb) 的稀释度测量C3a和Bb。

[3725] 图4至5中提供了示例性结果, 其示出: 与参照组合物相比, 提供的组合物具有显著更低的毒性。

[3726] 实施例6. 示例性蛋白质结合测定。

[3727] 将寡核苷酸在蒸馏水中稀释至100μM以制备贮存溶液。将人血清白蛋白 (无脂肪酸, 无球蛋白, Sigma-Aldrich A3782) 用PBST (1×PBS+0.1% Tween) 稀释至5mg/mL。将寡核苷酸100倍稀释于PBST或5mg/mL白蛋白溶液中以制备1μM工作溶液。寡核苷酸-PBST样品提供对超滤后寡核苷酸回收效率的评估, 并且用于归一化白蛋白结合溶液的流出物 (flow-through) 中的寡核苷酸浓度。将1μM工作溶液在37°C下孵育半小时。将100μL蛋白质/1μM寡核苷酸复合物放入超滤管 (Amicon Ultra 50kDa截止值, 再生纤维素) 中, 并以9,000×g离心3分钟。收集流出物并测定寡核苷酸的存在。

[3728] 为了检测单链寡核苷酸, 使用OliGreen染料。稀释缓冲液是TE。每种寡核苷酸已制作其自身的标准曲线。将寡核苷酸稀释至0.5μM (由100μM贮存液稀释200×), 然后一式两份地制备7种1:1系列稀释液。将20μL的每种经稀释寡核苷酸标准物添加至UV透明半区96孔板。将包括原始1μM寡核苷酸/PBST和1μM寡核苷酸/蛋白质在内的所有超滤流出物样品以4倍稀释度开始以1:1连续稀释。将20μL每个样品连同其各自的标准物一起添加。将Quant-iT OliGreen染料 (Life Technologies, 07582) 稀释200倍以制备工作溶液。将20μL OliGreen工作溶液与每种寡核苷酸样品混合并在室温下孵育。使用荧光微板阅读器对板进行读取 (激发=480nm; 发射=520nm)。

[3729] 根据寡核苷酸自身的标准曲线计算寡核苷酸的浓度。以 $R_{\text{oligo}} = C_{\text{P-FT}} / C_{\text{P-orig}}$ (R_{oligo} 是游离寡核苷酸的回收率; $C_{\text{P-FT}}$ 是PBST-流出物的浓度; $C_{\text{P-orig}}$ 是PBST原始工作贮存液的浓度) 计算游离寡核苷酸的回收率。将白蛋白结合的寡核苷酸浓度标准化为 $C_{\text{A-UB}} = C_{\text{A-FT}} / R_{\text{oligo}}$ ($C_{\text{A-UB}}$ 是归一化的白蛋白未结合的寡聚体浓度; $C_{\text{A-FT}}$ 是经白蛋白处理样品中流出物中寡核苷酸的测量浓度)。白蛋白样品中未结合的游离寡核苷酸的百分比计算为 $P_{\text{A-UB}} = 100 * C_{\text{A-UB}} / C_{\text{A-orig}}$ ($P_{\text{A-UB}}$ 是白蛋白样品中未结合的游离寡核苷酸的百分比; $C_{\text{A-orig}}$ 是白蛋白原始工作贮

存液的浓度)。%结合的 $=100-P_{A-UB}$ 。

[3730] 示例性结果在图6中提供。

[3731] 实施例7.用于测量TLR9激动剂和拮抗剂活性的示例性测定。

[3732] 可使用多种测定来测定根据本公开内容的提供的组合物的TLR9活性。在一种示例性人TLR9报道测定中,从Invivogen (San Diego, CA, USA) 获得稳定过表达人TLR9基因和NF- κ B可诱导型分泌性胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 的HEK-Blue™ TLR9细胞。将指定浓度的寡核苷酸在水中以20mL的终体积平板接种到96孔板中。在SEAP检测介质中,向每个孔中添加180mL体积的 4×10^4 HEK-Blue TLR9细胞。在某些实验中,在存在或不存在不同浓度的TLR9激动剂(例如,寡核苷酸ODN2006)的情况下添加寡核苷酸,并继续培养16小时。在处理结束时,在655nm处测量OD。结果表示为相对于经磷酸缓冲盐水(PBS)处理细胞的NF- κ B活化的倍数变化。

[3733] 实施例8.提供的寡核苷酸和组合物的示例性体内递送

[3734] 示例性体内寡核苷酸处理:在第1天,以10mg/mL的浓度向5周龄mdx小鼠静脉内或皮下以5mL/kg给药。在第4天(或其他期望的时期),对所有动物进行终末血液和组织收集。将血浆等分到聚丙烯管中并储存在-70°C。对于组织收集,通过CO2窒息对所有动物实施安乐死,并使用PBS灌注。还收集以下组织:肝、肾、脾、心脏、胸膈、腓肠肌、四头肌和三头肌。将组织快速冷冻(在液氮中)并储存在-70°C。

[3735] 示例性操作:在向5周龄C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J雄性小鼠(Jackson Laboratory, Stock#001801)进行单次皮下施用后测试对照寡核苷酸WV-942和待测试寡核苷酸(例如,WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586、WV-2587等)的体内生物分布。在适应期间和整个研究中,在18°C至26°C和30%至70%湿度下将动物以每个笼2只饲养在聚碳酸酯笼中。壳体包括BetaChip®和Enviro-Dri接触衬垫(contact bedding)。标准食料和水不限量供应。该研究符合动物福利法案最终规则(Final Rules of the Animal Welfare Act regulations)(联邦法规汇编第9篇(Code of Federal Regulations, Title 9))、实验室动物福利办公室关于人性化护理和使用实验室动物的公共卫生服务政策(Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals from the Office of Laboratory Animal Welfare)和国家研究委员会针对护理和使用实验室动物的指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals from the National Research Council)的所有适用章节。本研究中涉及护理或使用动物的方案 and 任何修正或操作在启动这样的操作之前已经由测试设施机构动物护理和使用委员会(Testing Facility Institutional Animal Care and Use Committee)审查和批准。以下是一个示例性研究设计(动物数目(雄性):3只):

[3736]

组	受试物质	剂量, mg/kg	给药途径/给 药日	受试物浓度, mg/ml	剂量体 积, ml/kg	终止日
1	PBS	-	SC, 第 1 天	0	5	第 3 天
2	WV-942	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
3	WV-2588	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
4	WV-2581	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
5	WV-2582	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
6	WV-2584	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
7	WV-2585	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
8	WV-2586	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天
9	WV-2587	50	SC, 第 1 天	10	5	第 3 天

[3737] 在第1天皮下注射后48小时(+1小时)通过CO₂窒息对动物实施安乐死。使用PBS灌注所有动物。用PBS简单润洗以下收集的组织(肝、肾2×、脾、心脏、胸隔、腓肠肌、四头肌和三头肌),轻轻吸干,在聚丙烯管中快速冷冻(液体N₂),并储存在-70℃直到处理用于进一步分析。

[3738] 寡核苷酸量化:简言之,将每份小鼠组织称重并在组织裂解缓冲液中裂解。

[3739] 检测ASO的杂交测定:夹心

[3740] 方法:

[3741] 探针:捕获探针:/5AmMC12/A+GA+AA+TG+CC+A;检测探针:T+CT+TC+CT+TG+A/3Bio/

[3742] 板:在37℃下用2.5%NaHCO₃中500nM的经稀释捕获探针包被Pierce®胺结合马来酸酐96孔板至少1小时(或4℃过夜)。在用PBST(1×PBS+0.1%Tween-20)洗涤后,在37℃下在5%无脂乳/PBST中封闭>1小时。

[3743] 组织样品制备:称量组织片,向组织中添加4体积的裂解缓冲液以达到0.2g组织/mL组织裂解缓冲液(IGEPAL 0.5%、100mM NaCl、5mM EDTA、10mM Tris pH8、蛋白酶K 300μg/mL)。通过Bullet Blender(NextAdvance)产生匀浆物。

[3744] 标准曲线:以10至50μg/mL(50至250μg/g组织)将受试物稀释到未经处理的空白组织匀浆物(基质)中。将标准品用基质进一步以1:1连续稀释8个点以形成标准曲线系列。

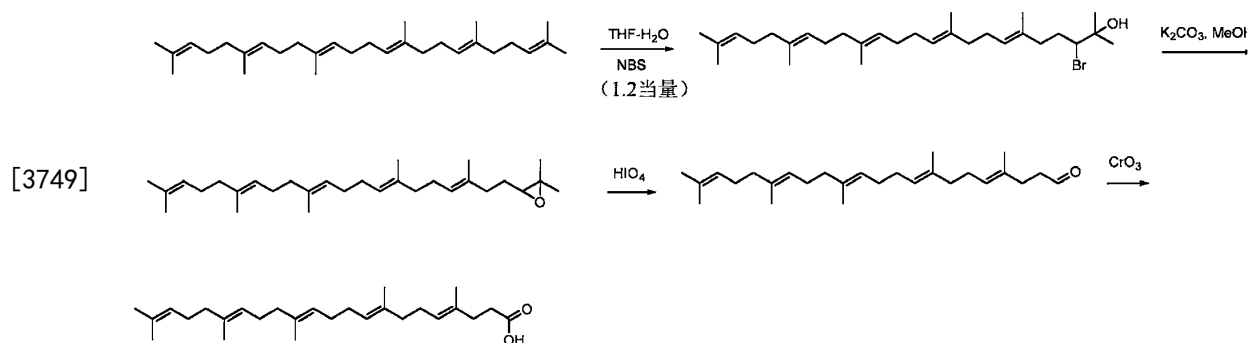
[3745] 杂交-ELISA:用杂交缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM

DTT) 稀释标准曲线样品、经处理的组织匀浆物100至500倍。将20 μ L的经稀释组织样品与180 μ L经在PBST中以333nM稀释的检测探针混合。使用以下条件使样品变性:65 $^{\circ}$ C, 10分钟;95 $^{\circ}$ C, 15分钟;4 $^{\circ}$ C, ∞ 。将50 μ L/孔变性样品添加到经包被的96孔中。在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。用PBST将板洗涤3次。添加在PBST中1:2000稀释的链霉亲和素-AP。在室温下孵育1小时。在Molecular Device洗板机上用PBST将板洗涤5次 $\times$ 2个循环。添加100 μ L/孔AttoPhos底物。孵育10分钟,在Molecular Device M5的荧光通道中读板:Ex435nm, Em555nm。在20分钟时再读一遍。通过使用线性曲线拟合或4-参数曲线拟合针对标准曲线计算寡核苷酸浓度。

[3746] 附图中提供了示例性测试结果,表明提供的寡核苷酸具有改善的特性(例如,分布、代谢等)。

[3747] 实施例9:喇叭藻酸的示例性合成。

[3748] 许多类型的酸(例如脂肪酸)是本领域中公知的,并且可根据本公开内容使用以并入不同类型的修饰。本领域普通技术人员认识到,多种脂质(例如,脂肪酸)可商购获得,和/或可使用公知和实践的技术(例如,试剂、方法等)来制备,包括本公开内容中举例说明的那些。本实施例描述了喇叭藻酸的制备。



[3750] 合成喇叭藻酸:(4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-五甲基二十二碳-4,8,12,16,20-五烯酸。喇叭藻酸先前已在例如Asari等1989 J.Nat.Prod.52:1167-1169中描述。

[3751] 2-羟基-3-溴角鲨烯.向角鲨烯(30.03g,73.1mmol)在THF(210mL)中的溶液添加水(35mL),并随后在氩气下滴加少量THF以获得澄清溶液。在0 $^{\circ}$ C下分批添加N-溴代琥珀酰亚胺(15.62g,88mmol),将反应混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟并在室温下搅拌3小时。减压除去溶剂,添加盐水(500mL)并用EtOAc(100mL $\times$ 5)萃取。经无水硫酸钠干燥有机层并浓缩,得到残余物,将其通过ISCO(220g金硅胶柱体)纯化,用己烷至己烷中50%EtOAc洗脱(产物在己烷中10%至20%EtOAc下出来),得到作为淡黄色油状物的2-羟基-3-溴角鲨烯(9.92g,19.54mmol,26.7%产率)。

[3752] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.24-5.05(m,5H),3.98(dd,J=11.3,1.9Hz,1H),2.35-2.32(m,1H),2.16-1.90(m,18H),1.85-1.70(m,1H),1.67(d,J=1.4Hz,3H),1.60(bs,15H),1.34(s,3H),1.32(s,3H).MS(ESI),551.1和553.3(M+HCOO) $^-$ 。

[3753] 2,2-二甲基-3-((3E,7E,11E,15E)-3,7,12,16,20-五甲基二十一碳-3,7,11,15,19-五烯-1-基)环氧乙烷.向2-羟基-3-溴角鲨烯(9.72g,19.15mmol)在MeOH(360mL)中的溶液添加K₂CO₃(5.29g,38.3mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时,过滤,并随后减压浓缩。然后,添加300mL EtOAc,并过滤,浓缩,得到作为无色油状物的2,3-氧化角鲨烯(8.38g,19.64mmol,100%产率)。

[3754] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.20-5.04(m,5H),2.70(t,J=7.0Hz,1H),2.20-1.95

(m, 20H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (bs, 15H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) .

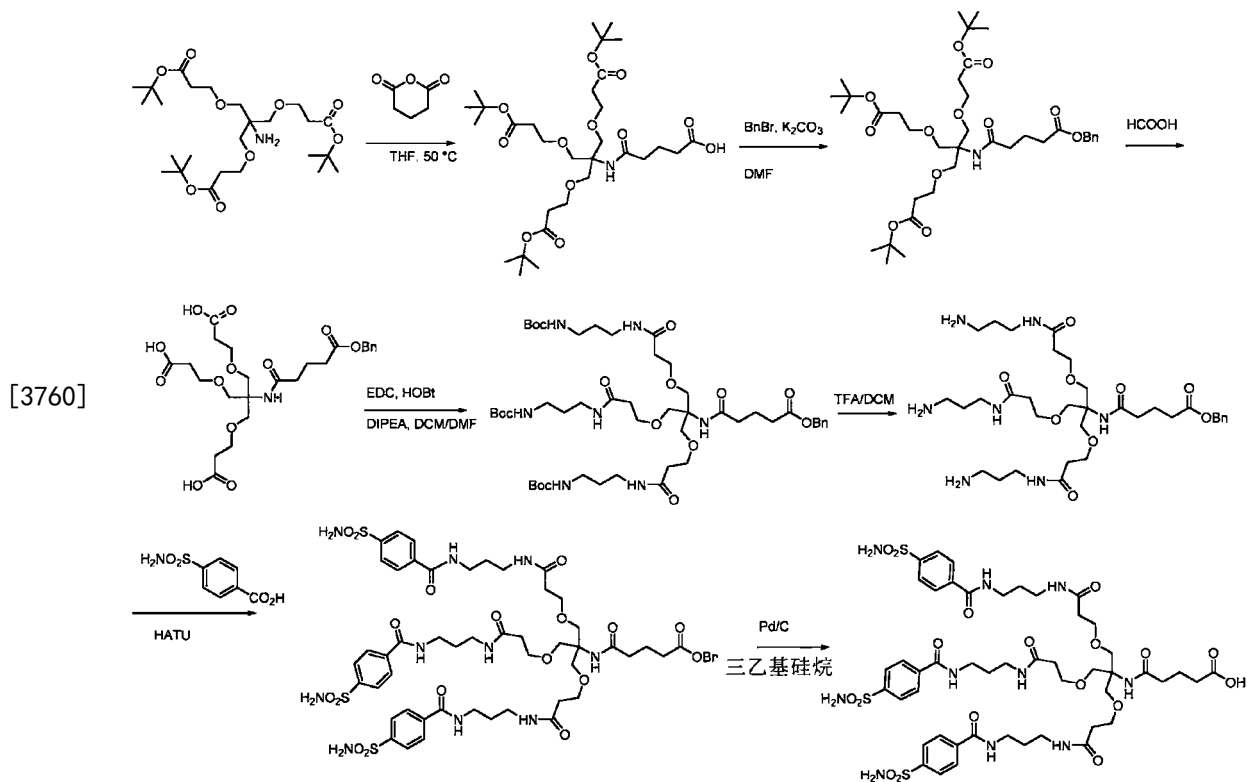
[3755] (4E, 8E, 12E, 16E) -4, 8, 13, 17, 21-五甲基二十二碳-4, 8, 12, 16, 20-五烯醛. 在0℃下向高碘酸 (7.79g, 34.2mmol) 在水 (28mL) 中的溶液添加2, 3-氧化角鲨烯 (8.10g, 18.98mmol) 的二氧六环 (65mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加水 (150mL) 并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到残余物, 将其通过ISCO (120g金硅胶柱体) 纯化, 用己烷至己烷中10%EtOAc洗脱 (产物在己烷中5%至7%EtOAc下出来), 得到作为无色油状物的 (4E, 8E, 12E, 16E) -4, 8, 13, 17, 21-五甲基二十二碳-4, 8, 12, 16, 20-五烯醛 (5.80g, 15.08mmol, 79%产率)。

[3756] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.74 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.18-5.04 (m, 5H), 2.50 (td, J=7.5, 2.0Hz, 2H), 2.31 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.13-1.92 (m, 16H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (bs, 12H) .

[3757] 喇叭藻酸. 在0℃下将硫酸 (8.2mL), 之后重铬酸钠二水合物 (4.42g, 14.82mmol) 添加至HPLC水 (80mL)。在0℃下, 将上述铬酸溶液滴加至 (4Z, 8Z, 12E, 16E) -4, 8, 13, 17, 21-五甲基二十二碳-4, 8, 12, 16, 20-五烯醛 (5.70g, 14.82mmol) 在乙醚 (115mL) 中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。2小时后, TLC显示反应完成 (3:1己烷/EtOAc)。用EtOAc (300mL) 稀释反应混合物, 用盐水 (100mL×4) 洗涤, 无水干燥, 浓缩, 得到残余物, 将其通过ISCO (80g硅胶柱体) 纯化, 用DCM至DCM中5%MeOH洗脱, 得到作为无色油状物的喇叭藻酸 (5.00g, 84%产率)。

[3758] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.18-5.07 (m, 5H), 2.44 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.13-1.93 (m, 16H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (bs, 15H); MS (ESI), 399.3 (M-H)⁻ .

[3759] 实施例10: 1, 7, 14-三氧代-12, 12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2, 6, 13-三氮杂十八烷-18-酸的示例性合成。



[3761] 步骤1:将3,3'-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙烷酸二叔丁酯(4.0g,7.91mmol)和二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(0.903g,7.91mmol)在THF(40mL)中的溶液在50℃下搅拌3小时,并在rt下搅拌3小时。LC-MS显示期望的产物。蒸发溶剂以得到5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧化-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸,其无需纯化直接用于下一步骤。

[3762] 步骤2:向5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧化-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸(4.90g,7.91mmol)和(溴甲基)苯(1.623g,9.49mmol)在DMF中的溶液添加无水 K_2CO_3 (3.27g,23.73mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时,并在室温下过夜。减压蒸发溶剂。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩得到残余物,将其通过ISCO纯化,用己烷中10%EtOAc至己烷中50%EtOAc洗脱以得到作为无色油状物的3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰氨基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.43g,7.65mmol,97%产率)。

[3763] MHz,氯仿-d) δ 7.41-7.28(m,5H),6.10(s,1H),5.12(s,2H),3.72-3.60(m,12H),2.50-2.38(m,8H),2.22(t,J=7.3Hz,2H),1.95(p,J=7.4Hz,2H),1.45(s,27H);MS(ESI),710.5(M+H)⁺。

[3764] 步骤3:将3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰氨基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯(5.43g,7.65mmol)在甲酸(50mL)中的溶液在室温下搅拌48小时。LC-MS显示反应未完成。减压蒸发溶剂。将粗制产物重新溶解于甲酸(50mL)中并在室温下搅拌6小时。LC-MS显示反应完成。减压蒸发溶剂,在减压下与甲苯(3X)共蒸发,真空干燥以得到作为白色固体的3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰氨基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯。

基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.22g,7.79mmol,100%产率)。

[3765] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 3H), 7.41-7.27 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.55 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 2.40 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.08 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.70 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H); MS (ESI), 542.3 (M+H) $^+$.

[3766] 步骤4: 在0℃下, 向3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰氨基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸(4.10g,7.57mmol)和HOBt(4.60g,34.1mmol)在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的溶液添加(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.94g,34.1mmol)、EDAC HCl盐(6.53g,34.1mmol)和DIPEA(10.55mL,60.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌20小时。LC-MS显示反应未完成。向反应混合物中添加EDAC HCl盐(2.0g)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂以得到残余物,将其溶解于EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10%柠檬酸(2X)和水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩以得到残余物,将其通过ISCO(80g金柱)纯化,用DCM至DCM中30%MeOH洗脱以得到作为白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苄酯5(6.99g,6.92mmol,91%产率)。

[3767] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 7.35 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 5H), 6.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.22 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 12H), 3.29 (q, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 3.14 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2.43 (dt, $J=27.0, 6.7\text{Hz}$, 8H), 2.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.96 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.43 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 27H); MS (ESI): 1011.5 (M+H) $^+$.

[3768] 步骤5: 向15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四烷基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苄酯(1.84g,1.821mmol)在DCM(40mL)中的溶液添加2,2,2-三氟乙酸(7.02mL,91mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂以得到作为无色油状物的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苄酯。

[3769] MS (ESI), 710.6 (M+H) $^+$.

[3770] 步骤6: 向4-氨磺酰基苯甲酸(1.466g,7.28mmol)在DCM(40mL)中的溶液添加HATU(2.77g,7.28mmol),之后添加DMF(4.0mL)中的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苄酯(1.293g,1.821mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。减压蒸发溶剂以得到残余物,将其通过ISCO(40g金柱)纯化,用DCM至DCM中50%MeOH洗脱以得到1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八烷-18-酸苄酯(0.36g,0.286mmol,16%产率)。

[3771] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 7.96-7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.50 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 3.48 (s, 6H), 3.23 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 3.06 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.29 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.24 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 2.06 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.57 (m, 8H).

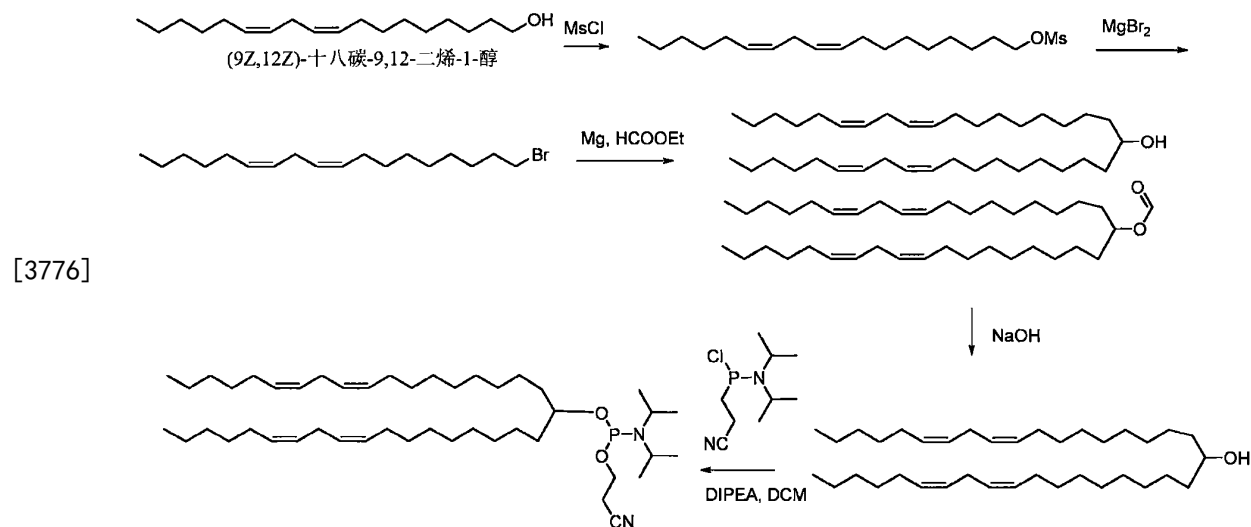
[3772] 步骤7: 向用Ar冲刷的圆底烧瓶中添加10%Pd/C(80mg,0.286mmol)和EtOAc

(15mL)。添加1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八烷-18-酸苄酯(360mg)在甲醇(15mL)中的溶液,随后滴加二乙基(甲基)硅烷(0.585g,5.72mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS显示反应完成。将反应物用EtOAc稀释,并通过硅藻土(celite)过滤,用EtOAc中的20%MeOH洗涤,并减压浓缩以得到作为白色固体的1,7,14-三氧代-12,12-双((3-氧代-3-((3-(4-氨磺酰基苯甲酰氨基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(4-氨磺酰基苯基)-10-氧杂-2,6,13-三氮杂十八烷-18-酸(360mg,100%产率)。

[3773] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 3H), 7.94-7.81 (m, 15H), 7.44 (s, 6H), 7.04 (s, 1H), 3.50 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 3.48 (s, 6H), 3.23 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 3.06 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.24 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 2.14 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.05 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.57 (m, 8H); MS (ESI), 1170.4 (M+H) $^+$ 。

[3774] 实施例11. 由月桂醇示例性合成2-氰基乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺和亚酰胺。

[3775] 如本领域普通技术人员所理解的,根据本公开内容使用本领域中已知的技术可将多种醇转化成亚磷酰胺并与寡核苷酸链缀合。本实施例举例说明了可用于例如制备包含Mod021的寡核苷酸的2-氰基乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺的制备。



[3777] (9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基甲磺酸酯(或亚油醇甲磺酸酯)的合成.在0℃下向亚油醇(23.31mL,75mmol)和三乙胺(13.60mL,98mmol)在DCM(150mL)中的溶液滴加甲磺酰氯(6.39mL,83mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释,用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。浓缩溶剂以得到作为淡黄色油状物的亚油醇甲磺酸酯(26.17g,100%产率)。不经进一步纯化,将产物直接用于下一步骤。

[3778] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 5.30-5.41 (m, 4H), 4.22 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.05 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 4H), 1.74 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.43-1.25 (m, 16H), 0.89 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[3779] 亚油酰溴的合成.在氩气下,向亚油醇甲磺酸酯(26g,75mmol)在醚(800mL)中的溶液添加溴化镁乙醚合物(58.5g,226mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。使用TLC来监

测反应进程。如果没有完成,再向反应混合物中添加溴化镁乙醚合物(14.5g),并将反应混合物在室温下搅拌22小时。TLC显示反应完成(9/1己烷/EtOAc)。过滤反应混合物,用醚(200mL)、己烷(100mL)洗涤,并减压浓缩以得到残余物,将其通过ISCO(200g金硅胶柱体)纯化,用己烷至己烷中10%EtOAc洗脱以得到作为无色油状物的亚油酰溴(22.8g,69.2mmol,92%产率)。

[3780] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 5.42-5.31(m,4H),3.41(t,J=6.9Hz,2H),2.77(t,J=6.6Hz,2H),2.05(q,J=6.9Hz,4H),1.85(p,J=6.9Hz,2H),1.43-1.25(m,16H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[3781] 二亚油基甲醇的合成.向RB烧瓶中Mg(0.897g,36.9mmol)和醚(20mL)的悬浮液滴加醚(25mL)中的亚油酰溴(10.0g,30.4mmol),同时通过在水中冷却RB烧瓶来使反应保持在轻微回流下。将反应混合物在35℃下搅拌1小时。在0℃下向上述反应混合物滴加醚(30mL)中的甲酸乙酯(1.013g,13.68mmol)持续10分钟,并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物在冰浴中冷却,用水(30mL)淬灭,用10% H_2SO_4 (150mL)处理直至溶液变均匀并且将层分离。用醚(200mL $\times$ 2)萃取水层。减压蒸发溶剂以得到残余物,将其重新溶解于THF(50mL)和1N NaOH(30mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌5小时。使用TLC来监测反应进程。如果未完成,则向反应混合物添加1.5g NaOH,并将反应混合物在40℃下连续搅拌过夜。将反应混合物用醚(2 $\times$)萃取,经无水硫酸钠干燥,并浓缩以得到残余物,将其通过ISCO(120g金硅胶柱体)纯化,用己烷至己烷中10%EtOAc洗脱以得到作为无色油状物的二亚油基甲醇(5.16g,9.76mmol,71.3%产率)。

[3782] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 5.41-5.30(m,8H),3.58(s,1H),2.77(t,J=6.7Hz,4H),2.05(q,J=6.9Hz,8H),1.49-1.25(m,40H),0.89(t,J=6.8Hz,6H)。

[3783] 2-氰基乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺的合成.在室温下向二亚油基甲醇(2.5g,4.73mmol)在无水二氯甲烷(30mL)中的溶液添加DIPEA(4.12mL,23.63mmol)和3-(氯(二异丙基氨基)膦基)丙腈(1.180mL,5.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加EtOAc(300mL),用饱和碳酸氢钠洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩以得到残余物,将其通过ISCO(40g金硅胶柱体)纯化,用己烷至含有5%TEA的己烷中5%EtOAc洗脱以得到作为无色油状物的2-氰基乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺(2.97g,4.07mmol,86%产率)。

[3784] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 5.30-5.41(m,8H),3.85-3.72(m,3H),3.59(dp,J=10.2,6.8Hz,2H),2.77(t,J=6.8Hz,4H),2.61(t,J=6.6Hz,2H),2.05(q,J=7.1Hz,8H),1.60-1.46(m,4H),1.42-1.27(m,36H),1.18(dd,J=6.8,3.0Hz,12H),0.89(t,J=6.8Hz,6H)。 ^{31}P NMR(202MHz,氯仿-d) δ 147.68。

[3785] 由月桂醇合成亚酰胺.在氩气氛下,在室温下,向月桂醇(5.2g,28mmol)在60mL无水DCM中的溶液添加DIPEA(18g,140mmol)并搅拌5分钟。向该溶液滴加2-氰基乙基N,N-二异丙基氯亚磷酰胺(7.9g,33.5mmol)并搅拌4小时。减压蒸发反应混合物中的溶剂,用300mL乙酸乙酯稀释,用饱和 NaHCO_3 洗涤,并经无水硫酸钠干燥。除去溶剂并使用ISCO经硅胶(80g普通二氧化硅,含有5%三乙胺的己烷中0至30%乙酸乙酯)进行柱色谱得到产物。所得产物的重量:3.8g(35%)。

[3786] ^1H NMR (500MHz; CDCl_3): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H). ^{31}P NMR (202.4MHz; CDCl_3): δ 147.2 (s).

[3787] 将产物用于使用寡核苷酸合成化学通过与寡核苷酸链的5'-OH反应来掺入Mod030.对Mod031、Mod032和Mod033采用类似的操作。

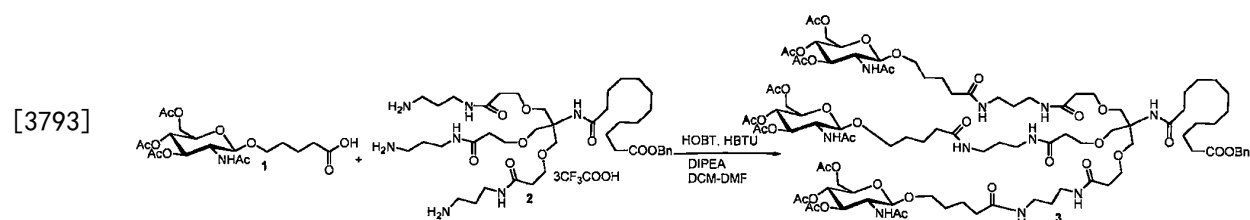
[3788] 实施例12.用于Mod030至Mod033的亚酰胺的示例性合成

[3789] 在氩气氛下,在室温下,向月桂醇 (5.2g, 28mmol) 在60mL无水DCM中的溶液添加DIPEA (18g, 140mmol) 并搅拌5分钟.向该溶液滴加2-氰基乙基N,N-二异丙基氯亚磷酰胺 (7.9g, 33.5mmol) 并搅拌4小时.减压蒸发反应混合物中的溶剂,用300mL乙酸乙酯稀释,用饱和 NaHCO_3 洗涤,并经无水硫酸钠干燥.除去溶剂并使用ISCO经硅胶 (80g普通二氧化硅,含有5%三乙胺的己烷中0至30%乙酸乙酯) 进行柱色谱得到产物.所得产物的重量:3.8g (35%).

[3790] ^1H NMR (500MHz; CDCl_3): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H). ^{31}P NMR (202.4MHz; CDCl_3): δ 147.2 (s).

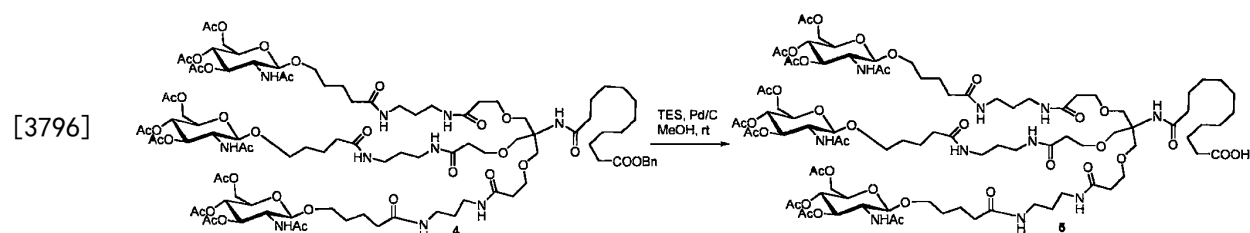
[3791] 使用相同的操作制备Mod031、Mod032和Mod033的亚酰胺.这些亚酰胺用作合成循环中的最后一个亚酰胺以制备包含Mod030至Mod033的寡核苷酸。

[3792] 实施例13.用于Mod024的酸的示例性制备



[3794] 在氮气下,在室温下,在无水DMF-DCM混合物 (11+15mL) 中搅拌GlucNAc酸1 (WO 2014/025805A1) (1.88g, 4.2mmol) 和HOBt (0.73g, 5.4mmol) 10分钟.在10°C下添加HBTU (2.05g, 5.4mmol), 然后添加DIPEA (2.17g, 16.8mmol).向该溶液添加三胺盐2 (WO 2014/025805 A1) (1.38g, 1.2mmol) 并搅拌过夜.在真空下除去溶剂并将残余物溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中.向该溶液添加100mL饱和氯化铵、饱和氯化钠、饱和碳酸氢钠和水的混合物 (1:1:1:1).乙酸乙酯层最初混浊.在彻底摇动后,各层分离.用乙酸乙酯萃取 (x2) 水层.将合并的有机级分用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥.减压除去溶剂,得到490mg粗制产物.将该产物用ISCO机通过CC纯化.洗脱剂是DCM-甲醇 (DCM中0至20%甲醇).所得产物的量为1.26g (50%).

[3795] LC-MS (+模式): 1768 (M-1GlucNAc), 1438 (M-2 GlucNAc), 1108 (M-3 GlucNAc), 1049 (M/2+1).



[3797] 在氩气氛下,向苄酯4 (0.25g,0.119mmol) 在7mL无水甲醇中的溶液添加10%Pd/C (50mg),然后滴加1.5mL (9.4mmol) 三乙基硅烷 (TES)。开始剧烈反应并将RM搅拌3小时。对产物的LC-MS分析指示反应完成。经硅藻土过滤RM,并在真空下除去溶剂。将粗制产物用醚-甲醇 (3:1) 混合物研磨 (X3) 并真空下干燥。将该产物5用于与寡核苷酸链缀合而无需进一步纯化,并且在缀合之后,例如在寡核苷酸的切割和/或脱保护期间对羟基脱保护以掺入Mod024。如果需要,可利用多种方案将5中的羟基脱保护以提供具有脱保护羟基的酸。

[3798] ^1H NMR (500MHz, DMSO- D_6): δ 7.90 (3H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.14 (3H, dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31 (d, 3H, $J=9\text{Hz}$), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97 (s, 9H), 1.92 (s, 9H), 1.86 (s, 9H), 1.71 (s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (br s, 12H) .

[3799] Mod026使用类似的策略掺入。

[3800] 实施例14. 缀合-制备具有氨基的寡核苷酸链的示例性操作。

[3801] 如本领域普通技术人员所理解的,可使用多种技术(例如,接头、方法、官能团等)来制备根据本公开内容的提供的寡核苷酸,包括包含脂质部分和/或靶向组分的那些。以下是用于制备具有氨基以用于掺入多种部分(例如,脂质部分、靶向成分等)的寡核苷酸的示例性操作。

[3802] “支持物上”缀合策略

[3803] 使用MMT-氨基C6 CE亚磷酰胺 (ChemGenes Corporation 目录号CLP-1563或Glen Research 目录号10-1906) 进行用于“支持物上”缀合的5'-氨基修饰的寡核苷酸的制备,所述亚磷酰胺作为最后的亚磷酰胺添加并使用寡核苷酸合成化学与固体支持物上寡核苷酸链的5'-OH偶联。在偶联后,根据寡核苷酸合成化学,如果期望的话,使用例如叔丁基氢过氧化物(例如,20:80癸烷/二氯甲烷中1.1M)、 I_2 (例如,在吡啶/水、THF/吡啶/水等中) 等将新形成的键联任选地氧化以提供磷酸二酯键联。当期望硫代磷酸酯键联时,使用PolyOrg Sulfa (例如,乙腈中0.1M) 或DDTT (例如吡啶中0.1M) 用于硫化。然后,用去封闭剂(例如,二氯甲烷中3%三氯乙酸、甲苯中3%二氯乙酸等) 在寡核苷酸在支持物上时除去MMT保护基,直至不再观察到黄色。然后,偶联多种化合物(例如,脂肪酸、糖酸等),并任选地随后从支持物上切割、脱保护和/或纯化。

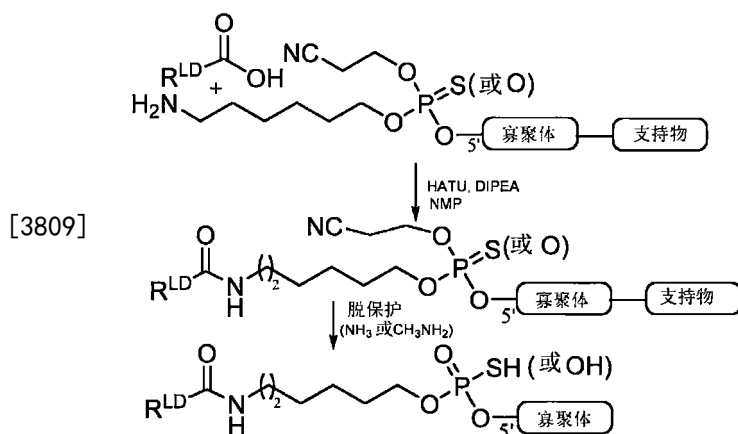
[3804] “溶液中”缀合策略

[3805] 使用TFA-氨基C6CED亚磷酰胺 (ChemGenes Corporation 目录号CLP-1553或Glen Research 目录号10-1916) 进行用于“溶液中”缀合策略的5'-氨基修饰的寡核苷酸的制备,所述亚磷酰胺作为最后的亚磷酰胺添加并使用寡核苷酸合成化学与固体支持物上寡核苷酸链的5'-OH偶联。在偶联后,根据寡核苷酸合成化学,如果期望的话,使用例如叔丁基氢过氧化物(例如,20:80癸烷/二氯甲烷中1.1M)、 I_2 (例如,在吡啶/水、THF/吡啶/水等中) 等将新形成的键联任选地氧化以提供磷酸二酯键联。当期望硫代磷酸酯键联时,使用PolyOrg Sulfa (例如乙腈中0.1M) 或DDTT (例如吡啶中0.1M) 用于硫化。然后,将胺修饰的寡核苷酸从支持物上切下,脱保护并纯化以提供具有游离氨基的用于缀合的产物。通常来说,TFA基团在寡核苷酸的切割和脱保护期间被除去。然后,将寡核苷酸用于缀合。

[3806] 实施例15. 用于固体支持物上缀合的示例性操作

[3807] 如本领域普通技术人员所理解的,可利用许多公知和实践的技术(例如试剂、方法等)来制备根据本公开内容的提供的寡核苷酸组合物(包括包含脂质部分的那些)。在本实施例和下面的实施例中提供了两种示例性方案用于举例说明脂质、靶向组分等与寡核苷酸的缀合。在一些实施方案中, $R^{LD}-COOH$ 是如本文中所述的脂肪酸(制备的和/或可商购获得的)以提供 R^{LD} ,如在提供的寡核苷酸(例如表4中的某些示例性寡核苷酸)中所示的。在一些实施方案中, $R^{LD}-COOH$ 是如本文中所述的包含靶向组分的酸(制备的和/或可商购获得的)以提供如提供的寡核苷酸(例如表4中的某些示例性寡核苷酸)中所示的 R^{LD} 。

[3808] 用于固体支持物上缀合的示例性操作:



[3810] 在一种示例性操作中,将脂质酸($1\mu mol$, 1当量)、HATU(0.9当量)、二异丙基乙胺(10当量)和NMP($500\mu l$)的混合物在3mL塑料小瓶中在室温下充分摇动10分钟。将该活化的酸移液到含有固体支持物上寡核苷酸(例如,参见上述实施例)($0.09\mu mol$, 0.9当量)的塑料小瓶中。将小瓶的内容物充分混合并充分摇动12小时。此后,小心除去上清液NMP。用乙腈($1mL \times 3$)洗涤固体支持物并在speed vac中干燥。添加氢氧化铵和甲胺(AMA)的1:1混合物($1mL$)并在间歇摇动下于 $35^\circ C$ 下加热1小时。1小时后,将CPG转移到小过滤柱体中,过滤,用DMSO($500\mu l \times 2$)洗涤并用水($1mL \times 3$)洗涤。合并滤液和洗涤液,并使用水稀释至10mL。将该溶液冷却至 $0^\circ C$ 并用冰醋酸中和直至溶液的pH达到7.5。(或者,可将经干燥的固体支持物用35% NH_4OH 在 $60^\circ C$ 下处理12小时,冷却,过滤并用冰醋酸中和。对于在2'位包含氟基团的寡聚体,对35%氢氧化铵与乙醇的混合物(3:1)使用不超过 $40^\circ C$ 的温度)。通过UV光谱仪、反相HPLC和LC-MS分析粗制产物。通过RP-HPLC纯化粗制产物。在HPLC纯化后,通过RP-HPLC和LC-MS分析每个级分。合并纯级分并在真空下(speed vac)除去溶剂。将残余物溶解于水中并在C-18柱体上脱盐(三乙基铵离子被钠离子替代)。在speed vac上除去溶剂,将残余物通过离心过滤器(Millipore的Amicon Ultra-15)过滤,冻干并分析。

[3811] 例如,对于WV-2578的合成,将月桂酸($11.01mg$, $0.0549mmol$)、HATU($19mg$, $0.050mmol$)和二异丙基乙基胺($18\mu L$, $0.1mmol$)的混合物溶解于 $500\mu L$ 的无水NMP中并充分摇动5分钟。将该活化的酸移液到含有固体支持物上寡核苷酸($70.5mg$, $0.005mmol$)的塑料小瓶中。将小瓶的内容物充分混合并充分摇动12小时。此后,小心除去上清液NMP。用乙腈($1mL \times 3$)洗涤固体支持物并在speed vac中干燥。添加氢氧化铵与甲胺(AMA)的1:1混合物($1mL$)并在间歇摇动下于 $35^\circ C$ 下加热1小时。1小时后,将CPG转移到小过滤柱体中,过滤,用DMSO($500\mu L \times 2$)洗涤并用水($1mL \times 3$)洗涤。合并滤液和洗涤液并使用水稀释至10mL。将该溶液冷却至 $0^\circ C$ 并用冰醋酸中和直至溶液的pH达到7.5。通过RP-HPLC纯化粗制产物。在HPLC

纯化后,通过RP-HPLC和LC-MS分析每个级分。合并纯级分并在真空下(speed vac)除去溶剂。将残余物溶解于水中并在C-18柱体上脱盐(三乙基铵离子被钠离子替代)。在speed vac上除去溶剂,将残余物通过离心过滤器(Millipore的Amicon Ultra-15)过滤,冻干并分析。计算的WV2578的平均质量:7355,测定(去卷积质量):7358。另外的实例包括:

[3812]	实例*	CPG (5 μ mol)	酸 (55 μ mol)
	1	70.5	月硅酸 (MW=200.32) 11.01mg
	2	70.5	豆蔻酸 (MW=228.38) 12.56mg
	3	70.5	棕榈酸 (MW=256.26) 14.1mg
	4	70.5	硬脂酸 (MW=284.27) 15.63mg
	5	70.5	油酸 (MW=282.47) 15.53g
	6	70.5	亚麻酸 (MW=280.45) 15.4mg
	7	70.5	α -亚麻酸 (MW=278.44) 15.3mg
	8	70.5	γ -亚麻酸 (MW=278.44) 15.3mg
	9	70.5	顺式-DHA (MW=328.24) 18.05mg
	10	70.5	喇叭藻酸 (MW=400.36) 22mg

[3813] *HATU (50 μ mol, MW=379.24, 19mg)、DIPEA (MW=129, d=0.726, 100 μ mol, 18 μ L)、NMP (500 μ L)。示例性产物包括(纯化后脂质缀合物的总OD和量):

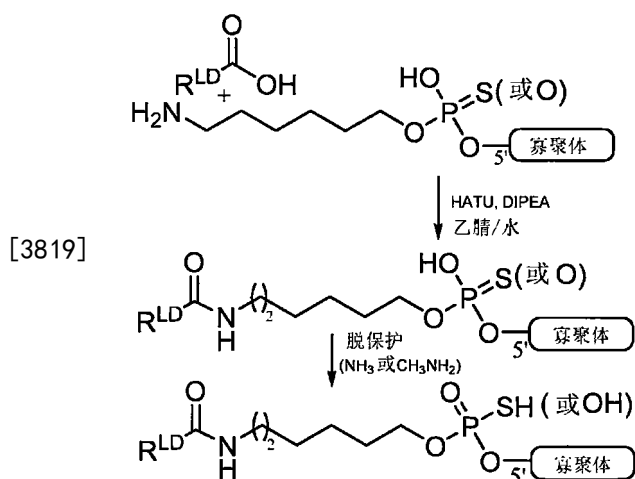
[3814]	寡核苷酸	缀合的酸	总OD	量(μ mol)	量(mg)
	WV2578	月硅酸	287	1.40	9.79
	WV2579	豆蔻酸	331	1.62	11.29
	WV2580	棕榈酸	268	1.31	9.14
	WV2581	硬脂酸	265	1.30	9.04
	WV2582	油酸	262	1.28	8.94
	WV2583	亚油酸	120	0.59	4.09
	WV2584	α -亚麻酸	285	1.39	9.72
	WV2585	γ -亚麻酸	297	1.45	10.13
	WV2586	顺式DHA	274	1.34	9.35
	WV2587	喇叭藻酸	186	0.91	6.35
	WV2588	二亚油基*	345	1.69	11.77

[3815] *在固体支持物上合成;最后的循环使用2-氰基乙基((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基)二异丙基亚磷酰胺。

[3816] 实施例16.用于在溶液中缀合的示例性操作。

[3817] 在一些实施方案中,在溶液相中制备提供的寡核苷酸。

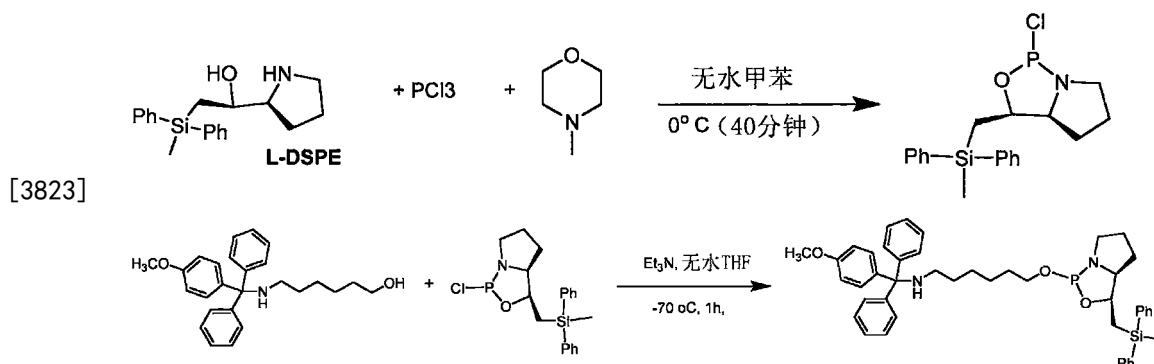
[3818] 用于液相中缀合的示例性操作:



[3820] 在一种示例性操作中,将脂质酸(1当量)、HATU(1当量)和DIPEA(10当量)的混合物在无水AcCN(10mL)中充分混合并保持10分钟。将该活化的酸添加至水(5mL)中的寡核苷酸(5 μ mol)并在旋涡上充分混合。将该反应摇动1小时。1小时后,通过LC-MS检测反应的完成(通常反应在1小时内完成;如果未完成,可添加更多的酸-HATU复合物以驱使反应完成)。在speed vac上真空除去乙腈和水。将所得固体用35%氢氧化铵(15mL)处理并在60℃下摇动12小时;对于2' 氟寡核苷酸,使用35%氢氧化铵和乙醇的3:1混合物用于脱保护)。12小时后,真空除去溶剂并用水(15mL)稀释,通过LC-MS和RP-HPLC分析。然后,将粗制产物通过RP-HPLC纯化并脱盐。

[3821] 例如,对于WV-3546的合成,在40mL塑料小瓶中,将喇叭藻酸(7mg,0.0174mmol)、HATU(6.27mg,0.0165mmol)和DIPEA(22.2mg,0.172mmol)在无水AcCN(10mL)中充分混合并保持5分钟。将该活化的酸添加至3.77mL水中的寡核苷酸(80mg,0.0117mmol)并在旋涡上充分混合。将该反应摇动2小时。2小时后,通过LC-MS检测反应的完成(反应完成)。在speed vac上真空除去乙腈和水。将所得固体用氨:乙醇混合物(3:1,15mL)处理并在40℃下摇动12小时。12小时后,真空除去溶剂,并用水(约15mL)稀释并通过LC-MS分析。将粗制产物通过RP-HPLC(水-乙腈体系中的50mM三乙基乙酸铵(0至70%乙腈,在45分钟内),X Bridge制备型C8(19x250mm柱))纯化。计算的WV3546的平均质量:7295。实测质量(去卷积质量):7295。

[3822] 实施例17.MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺的示例性合成。



[3824] 氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷(chlorooxazaphospholidine)的制备:通过在旋转蒸发器中在35℃下与无水甲苯(150mL)共沸蒸发来干燥L-DPSE(37.1g,119mmol)并在高真空下静置过夜。然后,在氩气下将溶解于无水甲苯(150mL)中的该经干燥L-DPSE(37.1g)和4-甲基吗啉(26.4mL,24.31g,240mmol)的溶液添加至通过插管置于三颈圆底烧瓶中的三氯化磷

(16.51g, 10.49mL, 120mmol) 在无水甲苯 (110mL) 中的冰冷溶液 (开始温度: 0.6℃, 最高温度: 14℃, 25分钟添加), 并将反应混合物在 0℃ 下搅拌 40 分钟。此后, 使用立体过滤管 (Chemglass: 过滤管, 24/40 Inner Joints, 80mm OD Medium Frit, Airfree, Schlenk) 在氩气下真空过滤沉淀的白色固体。在氩气下在低温 (25℃) 下通过旋转蒸发仪除去溶剂, 然后真空干燥过夜 (约 15 小时), 并将所得油性氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷用于下一步骤。

[3825] MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺: 首先将 6-(单甲氧基三苯甲基氨基)己-1-醇 (7.0g, 17.97mmol) 通过经无水甲苯 (50ml) 共沸蒸发而干燥并真空干燥过夜。然后, 将经干燥的 6-(单甲氧基三苯甲基氨基)己-1-醇溶解于无水 THF (80mL) 中并添加三乙胺 (9.0g, 90mmol), 然后将反应溶液冷却至 -70℃。在 10 分钟内向该冷却溶液添加溶解于无水 THF (50mL) 中的氯代氧杂氮杂磷杂环戊烷 (6.76g, 17.97mmol)。在反应混合物缓慢升温至室温 (约 1 小时) 后, TLC 显示起始材料完全转化。然后, 使用装配的过滤管在真空/氩气下小心过滤反应混合物以除去沉淀的固体, 并用 THF (80mL) 洗涤。将溶液在 25℃ 下蒸发, 并将所得油性残余物溶解在具有 5% TEA 的己烷-CH₂Cl₂ 混合物中, 并使用 ISCO Combi-Flash 系统 220g 二氧化硅柱 (其用 3CV MeOH 预先失活, 然后用乙酸乙酯 (5% TEA) 平衡 3CV) 用己烷-EtOAc 混合物 (5% TEA) 纯化。收集纯级分并浓缩, 干燥过夜以得到作为无色油性液体的 MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺。产率: 8.0g (62%)。MS: 算得: 728.38; 通过 LCMS 分析在 +Ve 离子模式下实测:

[3826] m/z: 729.54 (M⁺离子), 747.50 (M⁺+18, H₂O)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.43 (m, 8H), 7.41-7.31 (m, 6H), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.17 (t, J=7.2Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.82 (dt, J=8.7, 5.7Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.54 (qt, J=11.0, 5.2Hz, 2H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 3H), 2.11 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.26 (q, J=9.9, 8.0Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.1Hz, 2H), 0.67 (s, 3H)。¹³C NMR (500MHz, CDCl₃): δ 157.87, 146.73, 146.67, 138.63, 136.89, 136.43, 134.71, 134.57, 134.48, 129.88, 129.46, 129.42, 128.66, 128.05, 127.96, 127.87, 127.81, 126.17, 113.13, 78.14, 78.07, 77.48, 77.43, 77.22, 76.97, 70.45, 68.03, 68.01, 63.50, 63.40, 55.22, 47.46, 47.17, 46.40, 43.69, 34.79, 31.34, 31.07, 27.19, 27.09, 26.04, 25.98, 17.60, 11.78, -3.17。³¹P-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 154.27 (92.18%), 157.68 (3.56%), 146.35 (4.26%)。

[3827] 实施例 18.WV-4107 的示例性制备。

[3828] 使用提供的寡核苷酸技术在所有保护基和助剂在固体支持物上并保留在固体支持物上的情况下使用用于 WV-3473 的条件制备寡核苷酸 (如果切割和脱保护的话, 将提供 WV-3473)。在一种示例性操作中, 使用 DPSE 化学和 GE 引物支持物 5G (2.1g), 以及以下循环:

步骤	操作	试剂和溶剂	每个循环 的体积	等待时间
1	脱三苯甲基化	甲苯中3% DCA	约150 mL	约6分钟
2	偶联	MeCN中0.175 M单体或MeCN中20% 异丁腈+ MeCN中0.6 M CMIMT	21 mL	8分钟
3	加帽	20% Ac ₂ O、MeCN中30% 2,6-卢剔啶+ MeCN中20% MeIm	23 mL	1.5分钟
4	氧化或硫化	DCM-癸烷中1.1 M TBHP或	44 mL或	2分钟或6
		MeCN中0.1 M POS	39 mL	分钟

[3830] 在最后一个循环之后,出于QC或其他目的,可将一部分寡核苷酸切割并脱保护。在一种示例性操作中,将支持物上的寡核苷酸用6个柱体积的乙腈中20%二乙胺洗涤15分钟,然后用乙腈洗涤。将支持物干燥,并随后在50℃下在3:1二甲基甲酰胺/水中的1M三乙胺氢氟化物中孵育1至1.5小时。将样品过滤,并用乙腈洗涤并干燥。然后,将支持物在40℃下在3:1氢氧化铵/乙醇中孵育过夜。

[3831] 对于WV-4107的制备,在最后一个循环之后,使用甲苯中的3%二氯乙酸除去DMT保护基。在偶联步骤期间,以8分钟的接触时间添加MMT-C6-氨基DPSE-L亚酰胺(异丁腈中0.175M)和CMIMT活化剂(乙腈中0.6M)。活化剂的百分比体积为55%。用乙腈和20/30/50乙酸酐/2,6-卢剔啶/乙腈中的20%1-甲基咪唑进行加帽。使用乙腈中的0.1M PolyOrg Sulfa用于硫化。

[3832] 然后,用去封闭试剂(甲苯中的3%二氯乙酸)在寡核苷酸在支持物上时除去MMT保护基,直至不再观察到黄色,提供WV-4191。然后,使用上述操作使硬脂酸与胺偶联。将支持物上的寡核苷酸用乙腈中的20%二乙胺在室温下洗涤30分钟,然后用乙腈洗涤。将支持物干燥,并随后在50℃下在3:1二甲基甲酰胺/水中的1M三乙胺氢氟化物中孵育1至1.5小时。将样品过滤,并用乙腈洗涤并干燥。然后,将支持物在40℃下在3:1氢氧化铵/乙醇中孵育过夜。使用RP-HPLC进一步纯化粗制产物以提供WV-4107。

[3833] 实施例19.具有Mod021的寡核苷酸的示例性制备。

[3834] 使用用于WV-942的循环条件利用标准氰基乙基亚磷酸酰胺化学以10μmol的规模合成寡核苷酸,并与保护基一起保留在支持物上(如果切割和脱保护的话,将提供WV-942)。使用二氯甲烷中的3%三氯乙酸除去DMT保护基。然后,在合成器上将脂质亚酰胺添加至寡核苷酸的5'端。在偶联步骤期间,以例如5分钟的接触时间添加等体积的脂质亚酰胺(例如,异丁腈中0.1M)和5-乙硫基四唑(例如,乙腈中0.5M)。偶联步骤任选地重复第二次。使用吡啶中的0.1M DDTT进行硫化。使用AMA条件(氢氧化铵/40%甲胺水溶液1:1v/v)将寡核苷酸切

割并脱保护以提供WV-2588。

[3835] 实施例20. 具有Mod030、Mod031、Mod032和Mod033的寡核苷酸的示例性制备。

[3836] 与WV-2735一样使用氰基乙基亚磷酰胺化学合成寡核苷酸,并与其上保护基一起保留在支持物上(如果切割和脱保护的话,将提供WV-2735)。使用二氯甲烷中的3%三氯乙酸除去5'-DMT保护基。然后,用合成器将脂质亚酰胺添加至寡核苷酸的5'端。在偶联步骤期间,以10分钟的接触时间添加等体积的脂质亚酰胺(异丁腈或二氯甲烷中的0.1M)和5-乙硫基四唑(乙腈中的0.5M)。再次重复偶联步骤。使用THF/吡啶/水中的0.02M I_2 进行氧化。将寡核苷酸在乙腈洗涤中用20%二乙胺脱保护,然后用乙腈洗涤。将寡核苷酸从支持物上切割并在50°C下在氢氧化铵中进一步脱保护过夜。

[3837] 在多种化学分析(例如UV、HPLC-MS等(例如MS数据,参见表6))和生物学测定(例如本文中所述的那些)中表征产物寡核苷酸。按照类似的操作和/或使用本领域中公知和实践的技术,根据本公开内容制备并表征或者可容易地制备并表征其他示例性的提供的寡核苷酸。

[3838] 等价方案

[3839] 已描述了本公开内容的一些举例说明性实施方案,对于本领域技术人员应明显的是,前述仅是举例说明性的而非限制性的,仅通过举例的方式呈现。许多修改和其他举例说明性实施方案在本领域普通技术人员的能力范围内,并且被考虑落入本公开内容的范围内。特别地,尽管本文中呈现的许多实例涉及方法动作或系统要素的特定组合,但应理解那些动作和那些要素可以以其他方式组合以实现相同目标。仅结合一个实施方案讨论的动作、要素和特征不旨在排除在其他实施方案中的类似作用。此外,对于所附权利要求中记载的一个或更多个手段加功能限制,手段不旨在限于本文中公开的用于执行所记载功能的手段,而是旨在在范围方面涵盖目前已知或以后开发的用于执行所记载功能的任何手段。

[3840] 在权利要求中使用顺序术语(例如“第一”、“第二”、“第三”等)来修饰权利要求要素时本身并不意味一个权利要求要素相对于另一个的任何优先、居先或次序或者执行方法的动作所依的时序,而是仅用作标记来区分具有某名称的一个权利要求要素与具有相同名称的另一要素(如果不使用顺序术语)以区分所述权利要求要素。类似地,使用a)、b)等或i)、ii)等本身并不意味权利要求中的步骤的任何优先、居先或次序。类似地,在说明书中使用这些术语本身并不意味任何需要的优先、居先或次序。

[3841] 前述书面说明书被认为足以使得本领域技术人员能够实施本发明。本公开内容在范围方面不受提供的实施例限制,因为实施例旨在作为对本发明的一个方面的单一举例说明,并且其他功能等价实施方案也在本发明的范围内。除本文中所示和所述的那些修改之外,根据先前描述,本发明的多种修改对于本领域技术人员将变得明显,并且落入所附权利要求的范围内。本发明的优势和目标未必被本发明的各实施方案所涵盖。

[3842] 本申请母案申请的原始权利要求在此并入本说明书:

[3843] 1. 寡核苷酸组合物,其包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸:

[3844] 1) 碱基序列;

[3845] 2) 骨架键联样式;

[3846] 3) 骨架手性中心样式;和

[3847] 4) 骨架磷修饰样式,

[3848] 所述组合物是手性控制的,即与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,其中:

[3849] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与转录物接触时,所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3850] 2. 权利要求1所述的组合物,其中所述参照条件是不存在所述组合物,并且所述骨架手性中心样式包含至少两个独立地选自Rp和Sp的手性控制中心。

[3851] 3. 权利要求2所述的组合物,其中所述骨架键联样式包含一个或更多个选自磷酸二酯、硫代磷酸酯和二硫代磷酸酯键联的骨架键联。

[3852] 4. 权利要求3所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸各自还包含一个或更多个糖修饰。

[3853] 5. 权利要求4所述的组合物,其中所述糖修饰包含一个或更多个选自以下的修饰: 2'-O-甲基、2'-MOE、2'-F、吗啉代和双环糖部分。

[3854] 6. 权利要求5所述的组合物,其中所述糖修饰包含一个或更多个2'-F糖部分。

[3855] 7. 权利要求6所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸各自包含:

[3856] 1) 5' 端区,其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰糖部分的核苷单元;

[3857] 2) 3' 端区,其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰糖部分的核苷单元;和

[3858] 3) 在所述5' 端区与所述3' 区之间的中间区,其包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有磷酸二酯键联的核苷酸单元。

[3859] 8. 权利要求7所述的组合物,其中所述5' 端区包含1个或更多个不含2'-F修饰糖部分的核苷单元;所述3' 端区包含1个或更多个不含2'-F修饰糖部分的核苷单元;和/或所述中间区包含1个或更多个不含磷酸二酯键联的核苷酸单元。

[3860] 9. 权利要求7所述的组合物,其中5' 端的所述1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联的核苷单元中的第一个是所述寡核苷酸从5' 端开始的第一个、第二个、第三个、第四个或第五个核苷单元,并且3' 端的所述1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个含有2'-F修饰糖部分和经修饰核苷酸间键联的核苷单元中的最后一个是所述寡核苷酸的最后一个、倒数第二个、倒数第三个、倒数第四个或倒数第五个核苷单元。

[3861] 10. 权利要求9所述的组合物,其中所述5' 端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的含有2'-F修饰糖部分的核苷单元,并且所述3' 端区包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的含有2'-F修饰糖部分的核苷单元。

[3862] 11. 权利要求10所述的组合物,其中包含所述5' 端区或所述3' 端区中所述2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的含有2'-F修饰糖部分的核苷单元中的核苷单元和核苷酸间键联的每个核苷酸单元包含经修饰核苷酸间键联,并且所述中间区包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个各自独立地包含磷酸二酯键联和2'-OR¹修饰糖部分的核苷酸单元,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。

[3863] 12. 权利要求2所述的组合物,其中所述碱基序列包含与肌养蛋白基因的长度为20个碱基之部分或其互补物具有不超过5个错配的序列,长度为不超过50个碱基,所述骨架手性中心样式包含至少三个独立地为Rp或Sp的手性控制中心,并且所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸能够介导肌养蛋白基因的外显子的跳读。

[3864] 13. 权利要求12所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸能够介导肌养蛋白基因的外显子51的跳读。

[3865] 14. 权利要求4所述的组合物,其中所述碱基序列包含与以下序列具有不超过5个错配的序列:UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU。

[3866] 15. 权利要求4所述的组合物,其中所述碱基序列包含UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列。

[3867] 16. 权利要求4所述的组合物,其中所述碱基序列由UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU的碱基序列组成。

[3868] 17. 权利要求1所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是:

[3869] WV-2530:

[3870] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3871] WV-2531:

[3872] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3873] WV-3152:

[3874] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SmUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU

[3875] WV-3472:

[3876] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3877] WV-3473:

[3878] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3879] WV-3507:

[3880] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3881] WV-3508:

[3882] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3883] WV-3509:

[3884] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3885] WV-3510:

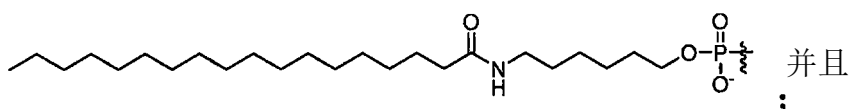
[3886] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3887] WV-3511:

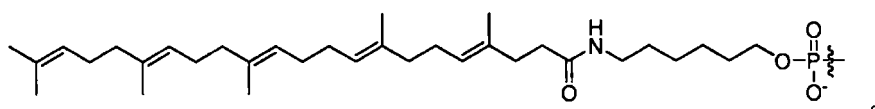
[3888] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;

[3889] WV-3512:

- [3890] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;
 [3891] WV-3513;
 [3892] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;
 [3893] WV-3514;
 [3894] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;
 [3895] WV-3515;
 [3896] fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU;
 [3897] WV-3545;
 [3898] Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU;或
 [3899] WV-3546;
 [3900] Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU,
 [3901] 其中:
 [3902] f是2'-F修饰;
 [3903] m是2'-OME-;
 [3904] *是硫代磷酸酯;
 [3905] *S是Sp构象的硫代磷酸酯;
 [3906] *R是Sp构象的硫代磷酸酯;
 [3907] Mod015L0001是与寡核苷酸链的5'端-O-连接的



- [3908] Mod020L0001是与寡核苷酸链的5'端-O-连接的



- [3909] 18. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-2530的寡核苷酸。
 [3910] 19. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-2531的寡核苷酸。
 [3911] 20. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3152的寡核苷酸。
 [3912] 21. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3472的寡核苷酸。
 [3913] 22. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3473的寡核苷酸。
 [3914] 23. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3507的寡核苷酸。
 [3915] 24. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3508

的寡核苷酸。

[3916] 25. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3509的寡核苷酸。

[3917] 26. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3510的寡核苷酸。

[3918] 27. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3511的寡核苷酸。

[3919] 28. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3512的寡核苷酸。

[3920] 29. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3513的寡核苷酸。

[3921] 30. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3514的寡核苷酸。

[3922] 31. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3515的寡核苷酸。

[3923] 32. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3545的寡核苷酸。

[3924] 33. 权利要求17所述的组合物,其中所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸是WV-3546的寡核苷酸。

[3925] 34. 权利要求1至32中任一项所述的组合物,其中具有所述特定寡核苷酸类型之碱基序列的寡核苷酸中至少10%是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[3926] 35. 权利要求1至32中任一项所述的组合物,其中具有所述特定寡核苷酸类型之碱基序列、骨架键联样式和骨架磷修饰样式的寡核苷酸中至少10%是所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[3927] 36. 用于改变靶转录物之剪接的方法,其包括施用包含通过以下定义的特定寡核苷酸类型的第一多种寡核苷酸的寡核苷酸组合物:

[3928] 1) 碱基序列;

[3929] 2) 骨架键联样式;

[3930] 3) 骨架手性中心样式;和

[3931] 4) 骨架磷修饰样式,所述组合物是手性控制的,即与具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋的制备物相比,所述组合物富含所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,其中:

[3932] 所述寡核苷酸组合物的特征在于,当使其在转录物剪接系统中与所述靶转录物接触时,所述转录物的剪接与参照条件下所观察到的相比发生改变,所述参照条件选自:不存在所述组合物、存在参照组合物、及其组合。

[3933] 37. 权利要求36所述的方法,与不存在所述组合物相比,所述靶转录物的剪接改变。

[3934] 38. 权利要求37所述的方法,其中所述靶转录物是肌养蛋白的前mRNA,并且其中所述改变为:与不存在所述组合物相比,一个或更多个外显子以提高的水平跳读。

[3935] 39. 权利要求38所述的方法,与不存在所述组合物相比,肌养蛋白的外显子51以提高的水平跳读。

[3936] 40. 实施方案1至1223中任一项所述的组合物、寡核苷酸、方法或化合物。

[3937] 41. 权利要求36所述的方法,其中所述寡核苷酸组合物是权利要求1至35或40中任一项所述的组合物。

[3938] 42. 用于治疗迪谢内肌营养不良的方法,其包括向易患迪谢内肌营养不良或患有迪谢内肌营养不良的对象施用权利要求1至35或40中任一项所述的组合物。

	<110> 波涛生命科学有限公司	
	<120> 寡核苷酸组合物及其方法	
	<130> 2010581-0311	
	<140> PCT/US2016/056123	
	<141> 2016-10-07	
	<150> 62/331,966	
	<151> 2016-05-04	
	<150> 62/331,961	
	<151> 2016-05-04	
	<150> 62/239,839	
	<151> 2015-10-09	
	<160> 1324	
	<170> PatentIn version 3.5	
	<210> 1	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1	
	gcctcagtct gcttcgcacc	20
[0001]	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 2	
	gcctcagtct gcttcgcacc	20
	<210> 3	
	<211> 13	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 3	
	aatcgatcga tcg	13
	<210> 4	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 4	
	gcctcagtct gcttcgcacc	20

[0002]	<210> 5 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 5 gcctcagtct gcttcgcacc	20
	<210> 6 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 6 ggcacaaggg cacagacuuc	20
	<210> 7 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 7 ggcacaaggg cacagacuuc	20
	<210> 8 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 8 aagggcacag	10
	<210> 9 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 9 gggacgtctt	10
	<210> 10 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 10 ggcacaaggg cacagacttc	20

	<210> 11 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 11 uuuggaaguc ugugcccuug ugccc	25
	<210> 12 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 12 gcctcagtct gcttcgcacc	20
[0003]	<210> 13 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 13 gagcagctgc aacctggcaa	20
	<210> 14 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 14 gggcacaagg gcacagactt	20
	<210> 15 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 15 gcacaagggc acagacttcc	20
	<210> 16 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0004]	<400> 16 cacaaggcca cagacttcca	20
	<210> 17 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 17 acaaggcac agacttcaa	20
	<210> 18 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 18 caagggcaca gacttccaaa	20
	<210> 19 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 19 agcagctgca acctggcaac	20
	<210> 20 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 20 gcagctgcaa cctggcaaca	20
	<210> 21 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 21 cagctgcaac ctggcaaca	20
	<210> 22 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 22 cagctgcaac ctggcaaca	20
	<210> 23 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

寡核苷酸

	<400> 22 agctgcaacc tggcaacaac	20
	<210> 23 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 23 gctgcaacct ggcaacaacc	20
	<210> 24 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 24 ggccaacag ccagcctgca	20
	<210> 25 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
[0005]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 25 ggccaacagc cagcctgcag	20
	<210> 26 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 26 gccaacagcc agcctgcagg	20
	<210> 27 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 27 ccaacagcca gcctgcagga	20
	<210> 28 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

[0006]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	28	
		caacagccag cctgcaggag	20
	<210>	29	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	29	
		aacagccagc ctgcaggagg	20
	<210>	30	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	30	
		attaataaat tgtcatcacc	20
	<210>	31	
	<211>	16	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	31	
		ttcagtcatg acttcc	16
	<210>	32	
	<211>	16	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	32	
		ttcagtcatg acttcc	16
	<210>	33	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	33	
		gcctcagtct gcttcgcacc	20
	<210>	34	
	<211>	20	
	<212>	DNA	

[0007]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 34	
	ggcacaaggg cacagacttc	20
	<210> 35	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 35	
	ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 36	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 36	
	ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 37	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 37	
	ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 38	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 38	
	ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 39	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 39	
	ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 40	

	<211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 40 ccgtcgccct tcagcacgca	20
	<210> 41 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 41 gtccctgaag atgtcaatgc	20
	<210> 42 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 42 gtccctgaag atgtcaatgc	20
[0008]	<210> 43 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 43 gtccctgaag atgtcaatgc	20
	<210> 44 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 44 gtccctgaag atgtcaatgc	20
	<210> 45 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 45 gtccctgaag atgtcaatgc	20

[0009]	<210> 46		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 46		
	ggcacaaggg cacagacuuc	20	
	<210> 47		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 47		
	ggcacaaggg cacagacuuc	20	
	<210> 48		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 48		
	ggcacaaggg cacagacuuc	20	
	<210> 49		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 49		
	ggcacaaggg cacagacuuc	20	
	<210> 50		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 50		
	ggcacaaggg cacagacuuc	20	
	<210> 51		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 51		

	ggcacaaggg cacagacuuc	20
	<210> 52 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 52 ggcacaaggg cacagacuuc	20
	<210> 53 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 53 ggcacaaggg cacagacttc	20
	<210> 54 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0010]	<400> 54 ucaaggaaga uggcuuuuc	20
	<210> 55 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 55 tcaaggaaga tggcatttct	20
	<210> 56 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 56 tcaaggaaga uggcatttct	20
	<210> 57 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

[0011]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	57 ucaaggaaga tggcatuucu	20
	<210>	58	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	58 tcaaggaaga tggcautucu	20
	<210>	59	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	59 ucaaggaaga uggcatutcu	20
	<210>	60	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	60 tcaaggaaga tggcautcu	20
	<210>	61	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	

	<400> 61 tcaaggaaga uggcauttcu	20
	<210> 62 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 62 tcaaggaaga tggcatttcu	20
	<210> 63 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 63 tcaaggaaga tggcauttcu	20
[0012]	<210> 64 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 64 ucaaggaaga uggcatttcu	20
	<210> 65 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 65 ggccaaacct cggttacct	20
	<210> 66 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成	

寡核苷酸		
[0013]	<400> 66 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 67 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 67 ggccaaaccu cggttacct	20
	<210> 68 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 68 ggccaaacct cggttaccu	20
	<210> 69 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 69 ggccaaaccu cggtuaccu	20
	<210> 70 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 70 ggccaaacct cggtuaccu	20
	<210> 71 <211> 20	

	<212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 71 ggccaaacct cggtuaccu	20
	<210> 72 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 72 ggccaaaccu cgcttaccu	20
	<210> 73 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
[0014]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 73 ggccaaaccu cgcutaccu	20
	<210> 74 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 74 agaaaugcca ucuuccuuga	20
	<210> 75 <211> 30 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 75 cuccaacauc aaggaagaug gcuuuucuaag	30
	<210> 76	

	<211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 76 accagaguaa cagucugagu aggag	25
	<210> 77 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 77 caccagagua acagucugag uagga	25
	<210> 78 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 78 ucaccagagu aacagucuga guagg	25
[0015]	<210> 79 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 79 gucaccagag uaacagucug aguag	25
	<210> 80 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 80 guugugucac cagaguaaca gucug	25
	<210> 81 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 81 gguuguguca ccagaguaac agucu	25

[0016]	<210> 82		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 82		
	agguuguguc accagaguaa caguc	25	
	<210> 83		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 83		
	cagguugugu caccagagua acagu	25	
	<210> 84		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 84		
	acagguugug ucaccagagu aacag	25	
	<210> 85		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 85		
	ccacagguug ugucaccaga guaac	25	
	<210> 86		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 86		
	accacagguu gugucaccag aguaa	25	
	<210> 87		
	<211> 25		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 87		

	aaccacaggu ugugucacca gagua	25
	<210> 88 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 88 uaaccacagg uugugucacc agagu	25
	<210> 89 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 89 guaaccacag guugugucac cagag	25
	<210> 90 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
[0017]	<400> 90 aguaaccaca gguuguguca ccaga	25
	<210> 91 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 91 uaguaaccac agguuguguc accag	25
	<210> 92 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 92 uuaguaacca cagguugugu cacca	25
	<210> 93 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0018]	<400> 93 cuuaguaacc acagguugug ucacc	25
	<210> 94 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 94 ccuuaguaac cacagguugu gucac	25
	<210> 95 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 95 uccuuaguua ccacagguug uguca	25
	<210> 96 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 96 guuuuccuug uaaccacagg uuug	25
[0019]	<210> 97 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 97 aguuuccuua guaaccacag guugu	25
	<210> 98 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 98 caguuuuccuu aguaaccaca gguug	25
	<210> 99 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

[0019]	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 99 gcaguuuccu uaguaaccac agguu	25
	<210> 100 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 100 ggcaguuucc uuaguaacca caggu	25
	<210> 101 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 101 uggcaguuuc cuuaguaacc acagg	25
	<210> 102 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 102 auggcaguuu ccuuaguaac cacag	25
	<210> 103 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0020]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 103 agauggcagu uuuccuuagua accac	25
	<210> 104 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 104 gagauggcag uuuccuuagu aacca	25
	<210> 105 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 105 ggagauaggca guuuccuuag uaacc	25
	<210> 106 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 106 uggagauaggc aguuuccuua guaac	25
	<210> 107 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 107 uuggagauagg caguuuuccuu aguaa	25
	<210> 108 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0020]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 108 uuuggagauag gcaguuuuccu uagua	25
	<210> 109 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 109 aguuuaggaga uggcaguuuuc cuuag	25
	<210> 110 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 110 uaguuuaggag auggcaguuuu ccuua	25
	<210> 111 <211> 25	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 111 cuaguuugga gauggcaguu uccuu	25
	<210> 112 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 112 ucuaguuugg agauggcagu uuccu	25
	<210> 113 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 113 uucuaguuug gagauggcag uuucc	25
[0021]	<210> 114 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 114 cauuucuagu uuggagaugg caguu	25
	<210> 115 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 115 gcauuucuag uuuggagaug gcagu	25
	<210> 116 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 116 auggcauuuc uaguuggag auggc	25

[0022]	<210> 117	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 117	
	gaagauggca uuucuaguuu ggaga	25
	<210> 118	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 118	
	aggaagugg cauuucuagu uugga	25
	<210> 119	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 119	
	aaggaagaug gcuuucuag uuugg	25
	<210> 120	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 120	
	caaggaagau ggcauuucua guuug	25
	<210> 121	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 121	
	caucaaggaa gauggcauuu cuagu	25
	<210> 122	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 122	
	acaucaaggga agauggcauu ucuag	25

	<210> 123 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 123 aacaucaagg aagauggcau uuucua	25
	<210> 124 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 124 caacaucaag gaagauggca uuucu	25
[0023]	<210> 125 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 125 cuccaacauc aaggaagaug gcauu	25
	<210> 126 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 126 accuccaaca ucaaggaaga uggca	25
	<210> 127 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 127 guaccuccaa caucaaggaa gaugg	25
	<210> 128 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0024]	<400> 128 agguaccucc aacaucaagg aagau	25
	<210> 129 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 129 agagcaggua ccuccaacaau caagg	25
	<210> 130 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 130 cagagcaggu accuccaaca ucaag	25
	<210> 131 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 131 cugccagagc agguaccucc aacau	25
	<210> 132 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 132 ucugccagag cagguaccuc caaca	25
	<210> 133 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 133 aucugccaga gcagguaccu ccaac	25
	<210> 134 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 134 aucugccaga gcagguaccu ccaac	25
	<210> 135 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

	寡核苷酸	
	<400> 134 aaucugccag agcagguacc uccaa	25
	<210> 135 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 135 aaaucugcca gagcagguac cucca	25
	<210> 136 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 136 gaaaucugcc agagcaggua ccucc	25
	<210> 137 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0025]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 137 ugaaaucugc cagagcaggu accuc	25
	<210> 138 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 138 uugaaaucug ccagagcagg uaccu	25
	<210> 139 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 139 cccggugaa aucugccaga gcagg	25
	<210> 140 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

[0026]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	140	
		ccaagcccgg uugaaucug ccaga	25
	<210>	141	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	141	
		uccaagcccg guugaaau cu gccag	25
	<210>	142	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	142	
		guccaagccc gguugaaau cu ugcca	25
	<210>	143	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	143	
		ucuguccaag cccgguugaa aucug	25
	<210>	144	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	144	
		uucuguccaa gcccgguuga aauc u	25
	<210>	145	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	145	
		guucugucca agcccgguug aaauc	25
	<210>	146	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>		
	<220>		
	<223>		

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 146 aguucugucc aagcccgguu gaaau	25
	<210> 147 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 147 aaguucuguc caagcccgg ugaau	25
	<210> 148 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 148 uaaguucugu ccaagcccgg uugaa	25
[0027]	<210> 149 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 149 guaaguucug uccaagcccg guuga	25
	<210> 150 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 150 gguaaguucu guccaagccc gguug	25
	<210> 151 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 151 cgguuaguu uuccaagcc cgguu	25
	<210> 152	

	<211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 152 ucgguaaguu cuguccaagc ccggu	25
	<210> 153 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 153 gucgguaagu ucuguccaag cccgg	25
	<210> 154 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 154 agucgguaag uucuguccaa gcccg	25
[0028]	<210> 155 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 155 cagucgguaa guucugucca agccc	25
	<210> 156 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 156 aaagccaguc gguaaguucu gucca	25
	<210> 157 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 157 gaaagccagu cgguaguuc ugucc	25

[0029]	<210> 158	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 158	
	gucacccacc aucacccucu gugau	25
	<210> 159	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 159	
	ggucacccac caucacccuc uguga	25
	<210> 160	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 160	
	aaggucaccc accaucaccc ucugu	25
	<210> 161	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 161	
	caaggucacc caccaucacc cucug	25
	<210> 162	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 162	
	ucaaggucac ccaccaucac ccucu	25
	<210> 163	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 163	

	cucaagguca cccaccauca cccuc	25
	<210> 164 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 164 cuugaucaag cagagaaagc caguc	25
	<210> 165 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 165 auaacuugau caagcagaga aagcc	25
	<210> 166 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0030]	<400> 166 aguaacaguc ugaguaggag	20
	<210> 167 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 167 gaguaacagu cugaguagga	20
	<210> 168 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 168 agaguaacag ucugaguagg	20
	<210> 169 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0031]	<400> 169 cagaguaaca gucugaguag	20
	<210> 170 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 170 gucaccagag uaacagucug	20
	<210> 171 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 171 ugucaccaga guaacagucu	20
	<210> 172 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 172 gugucaccag aguaacaguc	20
	<210> 173 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 173 ugugucacca gaguaacagu	20
	<210> 174 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 174 uugugucacc agaguaacag	20
	<210> 175 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

[0032]	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 175 gguuguguca ccagaguaac	20
	<210> 176 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 176 agguuguguc accagaguaa	20
	<210> 177 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 177 cagguugugu caccagagua	20
	<210> 178 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 178 acagguugug ucaccagagu	20
	<210> 179 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 179 cacagguugu gucaccagag	20
	<210> 180 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 180 ccacagguug ugucaccaga	20
	<210> 181 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 181 accacagguu gugucaccag	20
	<210> 182 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 182 aaccacaggu ugugucacca	20
	<210> 183 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 183 uaaccacagg uugugucacc	20
	<210> 184 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0033]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 184 guaaccacag guugugucac	20
	<210> 185 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 185 aguaaccaca gguuguguca	20
	<210> 186 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 186 cuuaguaacc acagguugug	20
	<210> 187 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 187 ccuuaguaac cacagguugu	20
	<210> 188 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 188 uccuuaguaa ccacagguug	20
	<210> 189 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 189 uuccuuagua accacagguu	20
[0034]	<210> 190 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 190 uuuccuuagu aaccacaggu	20
	<210> 191 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 191 guuuccuuag uaaccacagg	20
	<210> 192 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 192 aguuccuua guaaccacag	20

[0035]	<210> 193		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 193		
	gcaguuuccu uaguaaccac	20	
	<210> 194		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 194		
	ggcaguuucc uuaguaacca	20	
	<210> 195		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 195		
	uggcaguuuc cuuaguaacc	20	
	<210> 196		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 196		
	auggcaguuu ccuuaguaac	20	
	<210> 197		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 197		
	gauggcaguu uccuuaguaa	20	
	<210> 198		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 198		
	agauggcagu uuccuuagua	20	

	<210> 199 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 199 ggagauaggc guuuccuuag	20
	<210> 200 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 200 uggagauaggc aguuuccuua	20
[0036]	<210> 201 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 201 uuggagauagg caguuccuu	20
	<210> 202 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 202 uuuggagau ggcaguuccu	20
	<210> 203 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 203 guuuggagau ggcaguucc	20
	<210> 204 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0037]	<400> 204 cuaguuuugga gauggcaguu	20
	<210> 205 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 205 ucuaguuuugg agauggcagu	20
	<210> 206 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 206 auuucuaguu uggagauggc	20
	<210> 207 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 207 uggcauuucu aguuuggaga	20
	<210> 208 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 208 gauggcauuu cuaguuuugga	20
	<210> 209 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 209 agauggcauu ucuaguuuugg	20
	<210> 210 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<400> 210 aagauggcau uucuaguug	20
	<210> 211 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 211 aggaagaugg cauuucuagu	20
	<210> 212 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 212 aaggaagaug gcuuuucuag	20
	<210> 213 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0038]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 213 caaggaagau ggcauuucua	20
	<210> 214 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 214 acaucaagga agauggcauu	20
	<210> 215 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 215 caacaucaag gaagauggca	20
	<210> 216 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0039]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	216 uccaacauca aggaagaugg	20
	<210>	217	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	217 ccuccaacauc caaggaagau	20
	<210>	218	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	218 agguaccucc aacaucagg	20
	<210>	219	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	219 cagguaccuc caacaucag	20
	<210>	220	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	220 agagcaggua ccuccaacauc	20
	<210>	221	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	221 cagagcaggu accuccaaca	20
	<210>	222	
	<211>	20	
	<212>	RNA	

[0040]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 222	
	ccagagcagg uaccuccaac	20
	<210> 223	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 223	
[0040]	gccagagcag guaccuccaa	20
	<210> 224	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 224	
	ugccagagca gguaccucca	20
	<210> 225	
	<211> 20	
	<212> RNA	
[0040]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 225	
	cugccagagc agguaccucc	20
	<210> 226	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 226	
[0040]	ucugccagag cagguaccuc	20
	<210> 227	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 227	
	aucugccaga gcagguaccu	20
	<210> 228	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 228 uugaaaucug ccagagcagg	20
	<210> 229 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 229 cccggguugaa aucugccaga	20
	<210> 230 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 230 gccccguuga aaucugccag	20
[0041]	<210> 231 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 231 agccccguug aaucugcca	20
	<210> 232 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 232 ccaagcccgg uugaaaucug	20
	<210> 233 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 233 uccaagcccg guugaaucu	20

[0042]	<210> 234		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 234		
	guccaagccc gguugaauc	20	
	<210> 235		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 235		
	uguccaagcc cguugaaau	20	
	<210> 236		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 236		
	cuguccaagc ccguugaaa	20	
	<210> 237		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 237		
	ucuguccaag cccguugaa	20	
	<210> 238		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 238		
	uucuguccaa gcccguuga	20	
	<210> 239		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 239		

	guucugucca agcccggug	20
	<210> 240 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 240 aguucugucc aagcccgguu	20
	<210> 241 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 241 aaguucuguc caagcccgg	20
	<210> 242 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
[0043]	<400> 242 uaaguucugu ccaagcccgg	20
	<210> 243 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 243 guaaguucug uccaagccc	20
	<210> 244 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 244 gguaaguucu guccaagccc	20
	<210> 245 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	<400> 245 cagucgguaa guucugucca	20
	<210> 246 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 246 ccagucggua aguucugucc	20
	<210> 247 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 247 ccaccaucac ccucugau	20
	<210> 248 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0044]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 248 cccaccauca ccucuguga	20
	<210> 249 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 249 caccaccau caccucugu	20
	<210> 250 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 250 ucacccacca ucaccucug	20
	<210> 251 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 251 gucacccacc aucacccucu	20
	<210> 252 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 252 ggucacccac caucaccuc	20
	<210> 253 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 253 ucaagcagag aaagccaguc	20
[0045]	<210> 254 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 254 uugaucaagc agagaaagcc	20
	<210> 255 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 255 caaagaagau ggcauuucua guuug	25
	<210> 256 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 256 gcaaagaaga uggcauuucu	20
	<210> 257 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 257 ggccaaaccu cgccuuaccu gaaau	25
	<210> 258 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 258 ucaaggaaga tggcauuucu	20
	<210> 259 <211> 30 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 259 gccaacuggg agcuggagcg caccaaccag	30
[0046]	<210> 260 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 260 ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 261 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 261 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 262 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 262 ucaaggaaga uggcauuucu	20

	<210> 263 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 263 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 264 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 264 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0047]	<210> 265 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 265 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 266 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 266 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 267 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 267 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 268 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0048]	<400> 268 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 269 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 269 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 270 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 270 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 271 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 271 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 272 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 272 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 273 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 273 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 274 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 274 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 275 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

寡核苷酸		
	<400> 274 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 275 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 275 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 276 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 276 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 277 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
[0049]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 277 tcaaggaaga tggcatttct	20
	<210> 278 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 278 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 279 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 279 tcaaggaaga tggcatttct	20
	<210> 280 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 280		
	tcaaggaaga tggcatttct	20	
	<210> 281		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 281		
	tcaaggaaga uggcatttct	20	
	<210> 282		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
[0050]	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 282		
	ucaaggaaga tggcatuucu	20	
	<210> 283		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 283		
	tcaaggaaga tggcautucu	20	
	<210> 284		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 284		
	ucaaggaaga uggcatutcu	20	

[0051]	<210> 285		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 285		
	tcaaggaaga tggcautcu	20	
	<210> 286		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 286		
	tcaaggaaga uggcauttcu	20	
	<210> 287		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 287		
	tcaaggaaga tggcatttcu	20	
	<210> 288		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 288		
	tcaaggaaga tggcauttcu	20	
	<210> 289		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		

[0052]	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	289	
		ucaaggaaga uggcatttcu	20
	<210>	290	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	290	
		tcaaggaaga tggcatttcu	20
	<210>	291	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	291	
		tcaaggaaga uggcatttct	20
	<210>	292	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	292	
		ucaaggaaga tggcatuucu	20
	<210>	293	
	<211>	20	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>		
	<223>	组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	293	
		tcaaggaaga tggcautucu	20

[0053]	<210> 294		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 294		
	ucaaggaaga uggcatttcu	20	
	<210> 295		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 295		
	tcaaggaaga tggcauttcu	20	
	<210> 296		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 296		
	tcaaggaaga uggcatttcu	20	
	<210> 297		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 297		
	tcaaggaaga tggcatttcu	20	
	<210> 298		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 298		
	tcaaggaaga tggcatttcu	20	

	寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 298	
	tcaaggaaga tggcatttcu	20
	<210> 299	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 299	
	ucaaggaaga uggcatttcu	20
	<210> 300	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0054]	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 300	
	tcaaggaaga tggcatttcu	20
	<210> 301	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 301	
	ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 302	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 302	
	ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 303	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 303 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 304 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 304 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 305 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 305 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 306 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0055]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 306 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 307 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 307 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 308 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 308 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 309 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 309 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 310 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 310 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 311 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 311 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 312 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0056]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 312 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 313 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 313 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 314 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 314 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 315 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 315 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 316 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 316 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 317 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 317 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0057]	<210> 318 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 318 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 319 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 319 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 320 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 320 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0058]	<210> 321		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 321		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 322		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 322		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 323		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 323		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 324		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 324		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 325		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 325		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 326		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 326		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	

	<210> 327 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 327 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 328 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 328 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0059]	<210> 329 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 329 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 330 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 330 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 331 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 331 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 332 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0060]	<400> 332 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 333 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 333 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 334 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 334 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 335 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 335 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 336 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 336 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 337 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 337 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 338 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<400> 338 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 339 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 339 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 340 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 340 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 341 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0061]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 341 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 342 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 342 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 343 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 343 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 344 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0062]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	344 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	345	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	345 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	346	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	346 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	347	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	347 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	348	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	348 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	349	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	349 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	350	
	<211>	20	
	<212>	RNA	

[0063]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 350	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 351	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 351	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 352	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 352	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 353	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 353	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 354	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 354	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 355	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 355	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 356	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 356 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 357 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 357 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 358 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 358 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0064]	<210> 359 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 359 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 360 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 360 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 361 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 361 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0065]	<210> 362	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 362	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 363	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 363	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 364	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 364	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 365	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 365	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 366	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 366	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 367	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 367	

	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 368 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 368 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 369 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 369 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 370 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 370 ggccaaacct cggttacct	20
[0066]	<210> 371 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 371 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 372 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 372 ggccaaacct cggttacct	20
	<210> 373 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	<400> 373 ggccaaacct cggttacct	20
	<210> 374 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 374 ggccaaaccu cggttacct	20
	<210> 375 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 375 ggccaaacct cggttaccu	20
[0067]	<210> 376 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 376 ggccaaaccu cggtuaccu	20
	<210> 377 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 377 ggccaaacct cgcutaccu	20
	<210> 378 <211> 20 <212> DNA	

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 378 ggccaaacct cggtuaccu	20
	<210> 379	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 379 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 380	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0068]	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 380 ggccaaacct cggcutaccu	20
	<210> 381	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 381 ggccaaacct cggtuaccu	20
	<210> 382	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 382 ggccaaaccu cggttaccu	20

	<210> 383 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 383 ggccaaaccu cggcutaccu	20
	<210> 384 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 384 ggccaaaccu cggcttacct	20
[0069]	<210> 385 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 385 ggccaaacct cggcttaccu	20
	<210> 386 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 386 ggccaaaccu cggctuaccu	20
	<210> 387 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 387 ggccaaacct cggcutaccu	20
	<210> 388 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 388 ggccaaacct cggctuaccu	20
	<210> 389 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 389 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
[0070]	<210> 390 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 390 ggccaaacct cggcutaccu	20
	<210> 391 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 391 ggccaaacct cggctuaccu	20
	<210> 392	

	<211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 392 ggccaaaccu cggttaccu	20
	<210> 393 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 393 ggccaaaccu cggcutaccu	20
[0071]	<210> 394 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 394 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 395 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 395 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 396 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 396 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 397 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 397 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 398 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 398 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 399 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 399 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 400 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0072]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 400 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 401 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 401 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 402 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 402 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 403 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 403 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 404 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 404 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 405 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 405 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0073]	<210> 406 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 406 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 407 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 407 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 408 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 408 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0074]	<210> 409		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 409		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 410		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 410		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 411		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 411		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 412		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 412		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 413		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 413		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 414		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 414		
	ggccaaaccu cggcuuaccu	20	

	<210> 415 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 415 ggccaaaccu cgguuaccu	20
	<210> 416 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 416 ggccaaaccu cgguuaccu	20
[0075]	<210> 417 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 417 ggccaaaccu cgguuaccu	20
	<210> 418 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 418 ggccaaaccu cgguuaccu	20
	<210> 419 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 419 ggccaaaccu cgguuaccu	20
	<210> 420 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0076]	<400> 420 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 421 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 421 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 422 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 422 agaaaugcca ucuuccuuga	20
	<210> 423 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 423 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 424 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 424 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 425 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 425 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 426 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 426 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210> 427 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

寡核苷酸		
[0077]	<400> 426 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 427 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 427 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 428 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 428 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 429 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 429 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 430 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 430 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 431 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 431 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 432 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0078]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	432	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	433	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	433	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	434	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	434	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	435	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	435	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	436	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	436	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	437	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	437	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	438	
	<211>	30	
	<212>	RNA	

[0079]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 438	
	cuccaacauc aaggaagaug gcuuuucua	30
	<210> 439	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 439	
	accagaguaa cagucugagu aggag	25
	<210> 440	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 440	
	caccagagua acagucugag uagga	25
	<210> 441	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 441	
	ucaccagagu aacagucuga guagg	25
	<210> 442	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 442	
	gucaccagag uaacagucug aguag	25
	<210> 443	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 443	
	guugugucac cagaguaaca gucug	25
	<210> 444	

	<211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 444 gguuguguca ccagaguaac agucu	25
	<210> 445 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 445 agguuguguc accagaguaa caguc	25
	<210> 446 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 446 cagguugugu caccagagua acagu	25
[0080]	<210> 447 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 447 acagguugug ucaccagagu aacag	25
	<210> 448 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 448 ccacagguug ugucaccaga guaac	25
	<210> 449 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 449 accacagguu gugucaccag aguaa	25

[0081]	<210> 450	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 450	
	aaccacaggu ugugucacca gagua	25
	<210> 451	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 451	
	uaaccacagg uuugucacc agagu	25
	<210> 452	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 452	
	guaaccacag guugugucac cagag	25
	<210> 453	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 453	
	aguaaccaca gguuguguca ccaga	25
	<210> 454	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 454	
	uaguaaccac agguuguguc accag	25
	<210> 455	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 455	

	uuaguaacca cagguugugu cacca	25
	<210> 456 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 456 cuuaguaacc acagguugug ucacc	25
	<210> 457 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 457 ccuuaguaac cacagguugu gucac	25
	<210> 458 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0082]	<400> 458 uccuuaguaa ccacagguug uguca	25
	<210> 459 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 459 guuuuccuag uaaccacagg uuug	25
	<210> 460 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 460 aguuuccuua guaaccacag guugu	25
	<210> 461 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0083]	<400> 461 caguuuccuu aguaaccaca gguug	25
	<210> 462	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 462 gcaguuuccu uaguaaccac agguu	25
	<210> 463	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 463 ggcaguuucc uuaguaacca caggu	25
	<210> 464	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 464 uggcaguuuc cuuaguaacc acagg	25
	<210> 465	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 465 auggcaguuu ccuuaguaac cacag	25
	<210> 466	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 466 agauggcagu uuccuuagua accac	25
	<210> 467	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 467 gagauggcag uuuccuuagu aacca	25
	<210> 468 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 468 ggagauggca guuuccuuag uaacc	25
	<210> 469 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 469 uggagauggc aguuuccuua guaac	25
	<210> 470 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0084]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 470 uuggagaugg caguuccuu aguaa	25
	<210> 471 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 471 uuuggagaug gcaguuccu uagua	25
	<210> 472 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 472 aguuggaga uggcaguuc cuuag	25
	<210> 473 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 473 uaguuuggag auggcaguuu ccuua	25
	<210> 474 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 474 cuaguuugga gauggcaguu uccuu	25
	<210> 475 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 475 ucuaguuugg agauggcagu uuccu	25
	<210> 476 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0085]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 476 uucuaguuug gagauggcag uuucc	25
	<210> 477 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 477 cauuucuagu uuggagaugg caguu	25
	<210> 478 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 478 gcuuuucuag uuuggagaug gcagu	25
	<210> 479 <211> 25	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 479 auggc <u>auuuc</u> u <u>aguu</u> ggag auggc	25
	<210> 480 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 480 gaagauggca uu <u>cu</u> aguuu ggaga	25
	<210> 481 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 481 aggaagugg cau <u>uu</u> cuagu uugga	25
[0086]	<210> 482 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 482 aaggaagaug gca <u>uuu</u> cuag uuugg	25
	<210> 483 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 483 caaggaagau ggca <u>uuu</u> cua guuug	25
	<210> 484 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 484 caucaaggaa gauggca <u>uuu</u> cuagu	25

[0087]	<210> 485	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 485	
	acaucaagga agauggcauu ucuag	25
	<210> 486	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 486	
	aacaucaagg aagauggcau uuua	25
	<210> 487	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 487	
	caacaucaag gaagauggca uuua	25
	<210> 488	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 488	
	cuccaacauc aaggaagaug gcauu	25
	<210> 489	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 489	
	accuccaaca ucaaggaaga uggca	25
	<210> 490	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 490	
	guaccuccaa caucaaggaa gaugg	25

	<210> 491 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 491 agguaccucc aacaucaagg aagau	25
	<210> 492 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 492 agagcaggua ccuccaaca caagg	25
[0088]	<210> 493 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 493 cagagcaggu accuccaaca ucaag	25
	<210> 494 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 494 cugccagagc agguaccucc aacau	25
	<210> 495 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 495 ucugccagag cagguaccuc caaca	25
	<210> 496 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0089]	<400> 496 aucugccaga gcagguaccu ccaac	25
	<210> 497 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 497 aaucugccag agcagguacc uccaa	25
	<210> 498 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 498 aaaucugcca gagcagguac cucca	25
	<210> 499 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 499 gaaaucugcc agagcaggua ccucc	25
	<210> 500 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 500 ugaaaucugc cagagcaggu accuc	25
	<210> 501 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 501 uugaaaucug ccagagcagg uaccu	25
	<210> 502 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 502 uugaaaucug ccagagcagg uaccu	25
	<210> 503 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

寡核苷酸

	<400> 502 cccggguugaa aucugccaga gcagg	25
	<210> 503 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 503 ccaagcccgg uugaaaucug ccaga	25
	<210> 504 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 504 uccaagcccg guugaaaucu gccag	25
	<210> 505 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
[0090]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 505 guccaagccc gguugaaauc ugcca	25
	<210> 506 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 506 ucuguccaag cccggguugaa aucug	25
	<210> 507 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 507 uucuguccaa gcccgguuga aaucu	25
	<210> 508 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	

[0091]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	508 guucugucca agcccggug aaauc	25
	<210>	509	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	509 aguucugucc aagcccgguu gaaau	25
	<210>	510	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	510 aaguucuguc caagcccgg ugaau	25
	<210>	511	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	511 uaaguucugu ccaagcccgg uugaa	25
	<210>	512	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	512 guaaguucug uccaagcccg guuga	25
	<210>	513	
	<211>	25	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	513 gguuaguuu guccaagccc gguug	25
	<210>	514	
	<211>	25	
	<212>	RNA	

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 514 cgguaaguuc uguccaagcc cgguu	25
	<210> 515 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 515 ucgguaaguu cuguccaagc ccggu	25
	<210> 516 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 516 gucguaagu ucuguccaag cccgg	25
[0092]	<210> 517 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 517 agucguaag uucuguccaa gcccg	25
	<210> 518 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 518 cagucgguaa guucugucca agccc	25
	<210> 519 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 519 aaagccaguc gguaaguucu gucca	25
	<210> 520	

	<211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 520 gaaagccagu cgguaaguuc ugucc	25
	<210> 521 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 521 gucacccacc aucaccucug gugau	25
	<210> 522 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 522 ggucacccac caucaccuc uguga	25
[0093]	<210> 523 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 523 aaggucacc accaucacc ucugu	25
	<210> 524 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 524 caaggucacc caccaucacc cucug	25
	<210> 525 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 525 ucaaggucac ccaccaucac ccucu	25

[0094]	<210> 526	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 526	
	cucaagguca cccaccauca cccuc	25
	<210> 527	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 527	
	cuugaucaag cagagaaagc caguc	25
	<210> 528	
	<211> 25	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 528	
	auaacuugau caagcagaga aagcc	25
	<210> 529	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 529	
	aguaacaguc ugaguaggag	20
	<210> 530	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 530	
	gaguaacagu cugaguagga	20
	<210> 531	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 531	

	agaguaacag ucugaguagg	20
	<210> 532 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 532 cagaguaaca gucugaguag	20
	<210> 533 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 533 gucaccagag uaacagucug	20
	<210> 534 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0095]	<400> 534 ugucaccaga gaaacagucu	20
	<210> 535 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 535 gugucaccag aguaacaguc	20
	<210> 536 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 536 ugugucacca gaguaacagu	20
	<210> 537 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	<400> 537 uugugucacc agaguaacag	20
	<210> 538 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 538 gguuguguca ccagaguaac	20
	<210> 539 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 539 agguuguguc accagaguaa	20
	<210> 540 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0096]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 540 cagguugugu caccagagua	20
	<210> 541 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 541 acagguugug ucaccagagu	20
	<210> 542 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 542 cacagguugu guccaccagag	20
	<210> 543 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 543 ccacagguug ugucaccaga	20
	<210> 544 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 544 accacagguu gugucaccag	20
	<210> 545 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 545 aaccacaggu ugugacca	20
[0097]	<210> 546 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 546 uaaccacagg uuugucacc	20
	<210> 547 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 547 guaaccacag guugugucac	20
	<210> 548 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 548 aguaaccaca gguuguguca	20
	<210> 549 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 549 cuuaguaacc acagguugug	20
	<210> 550 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 550 ccuuaguaac cacagguugu	20
	<210> 551 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 551 uccuuaguaa ccacagguug	20
[0098]	<210> 552 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 552 uuccuuagua accacagguu	20
	<210> 553 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 553 uuuccuuagu aaccacaggu	20
	<210> 554 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 554 guuuccuuag uaaccacagg	20
	<210> 555 <211> 20	

	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 555	
	aguuuccua guaaccacag	20
	<210> 556	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 556	
	gcaguuuccu uaguaaccac	20
	<210> 557	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 557	
	ggcaguuucc uuaguaacca	20
[0099]	<210> 558	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 558	
	uggcaguuuc cuuaguaacc	20
	<210> 559	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 559	
	auggcaguuu ccuaguaac	20
	<210> 560	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 560	
	gauggcaguu uccuaguuaa	20

[0100]

<210> 561	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 561	
agauggcagu uuccuuagua	20
<210> 562	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 562	
ggagauggca guuuccuag	20
<210> 563	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 563	
uggagauggc aguuuccuua	20
<210> 564	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 564	
uuggagaugg caguuuuccu	20
<210> 565	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 565	
uuuggagaug gcaguuuuccu	20
<210> 566	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
<400> 566	
guuuggagau ggcaguucc	20

	<210> 567 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 567 cuaguuugga gauggcaguu	20
	<210> 568 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 568 ucuaguuugg agauggcagu	20
[0101]	<210> 569 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 569 auuucuaguu uggagauggc	20
	<210> 570 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 570 uggcauuucu aguuuggaga	20
	<210> 571 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 571 gauggcauuu cuaguuugga	20
	<210> 572 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0102]	<400> 572 agauggcauu ucuaguuugg	20
	<210> 573 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 573 aagauggcau uucuaguuug	20
	<210> 574 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 574 aggaagaugg cauuucuagu	20
	<210> 575 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 575 aaggaagaug gcuuuucuag	20
	<210> 576 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 576 caaggaagau ggcauuucua	20
	<210> 577 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 577 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 578 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<400> 578 acaucaagga agauggcauu	20
	<210> 579 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 579 caacaucaag gaagauggca	20
	<210> 580 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 580 uccaacauga aggaagaugg	20
	<210> 581 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0103]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 581 ccuccaaca caaggaagau	20
	<210> 582 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 582 agguaccucc aacaucaagg	20
	<210> 583 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 583 cagguaccuc caacaucaag	20
	<210> 584 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0104]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	584 agagcaggua ccuccaaca	20
	<210>	585	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	585 cagagcaggu accuccaaca	20
	<210>	586	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	586 ccagagcagg uaccuccaac	20
	<210>	587	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	587 gccagagcag guaccuccaa	20
	<210>	588	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	588 ugccagagca gguaccucca	20
	<210>	589	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	589 cugccagagc agguaccucc	20
	<210>	590	
	<211>	20	
	<212>	RNA	

[0105]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 590	
	ucugccagag cagguaccuc	20
	<210> 591	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 591	
[0105]	aucugccaga gcagguaccu	20
	<210> 592	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 592	
	uugaaucug ccagagcagg	20
	<210> 593	
	<211> 20	
	<212> RNA	
[0105]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 593	
	cccgguugaa aucugccaga	20
	<210> 594	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 594	
[0105]	gcccgguuga aaucugccag	20
	<210> 595	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 595	
	agcccgguug aaaucugcca	20
	<210> 596	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 596 ccaagcccgg uugaaucug	20
	<210> 597 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 597 uccaagcccg guugaauc	20
	<210> 598 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 598 guccaagccc gguugaauc	20
[0106]	<210> 599 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 599 uguccaagcc cggugaaau	20
	<210> 600 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 600 cuguccaagc ccgguugaaa	20
	<210> 601 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 601 ucuguccaag cccgguugaa	20

[0107]	<210> 602		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 602		
	uucuguccaa gcccgguuga	20	
	<210> 603		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 603		
	guucugucca agcccgguug	20	
	<210> 604		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 604		
	aguucugucc aagcccgguu	20	
	<210> 605		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 605		
	aaguucuguc caagcccggu	20	
	<210> 606		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 606		
	uaaguucugu ccaagcccg	20	
	<210> 607		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 607		

	guaaguucug uccaagcccg	20
	<210> 608 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 608 gguaaguucu guccaagccc	20
	<210> 609 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 609 cagucgguaa guucugucca	20
	<210> 610 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0108]	<400> 610 ccagucggua aguucugucc	20
	<210> 611 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 611 ccaccaucac ccucugugau	20
	<210> 612 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 612 cccaccauca ccucuguga	20
	<210> 613 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	<400> 613 caccaccacau caccucugu	20
	<210> 614 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 614 ucaccaccca ucaccucug	20
	<210> 615 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 615 gucaccacc aucaccucu	20
	<210> 616 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0109]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 616 ggucaccac cauaccuc	20
	<210> 617 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 617 ucaagcagag aaagccaguc	20
	<210> 618 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 618 uugaucaagc agagaaagcc	20
	<210> 619 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 619 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 620 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 620 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 621 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 621 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0110]	<210> 622 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 622 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 623 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 623 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 624 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 624 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 625 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 625 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 626 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 626 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 627 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 627 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 628 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0111]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 628 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 629 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 629 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 630 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 630 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 631 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 631 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 632 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 632 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 633 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 633 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0112]	<210> 634 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 634 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 635 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 635 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 636 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 636 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0113]	<210> 637	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 637	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 638	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 638	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 639	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 639	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 640	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 640	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 641	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 641	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 642	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 642	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 643	
	<211> 20	

	<210> 643 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 643 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 644 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 644 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0114]	<210> 645 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 645 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 646 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 646 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 647 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 647 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 648 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0115]	<400> 648 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 649 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 649 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 650 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 650 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 651 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 651 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 652 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 652 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 653 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 653 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 654 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 654 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 655 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	寡核苷酸	
	<400> 654 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 655 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 655 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 656 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 656 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 657 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0116]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 657 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 658 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 658 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 659 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 659 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 660 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0117]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	660	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	661	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	661	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	662	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	662	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	663	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	663	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	664	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	664	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	665	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	665	
		ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	666	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>		
	<220>		
	<223>		

[0118]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 666	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 667	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 667	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 668	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 668	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 669	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 669	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 670	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 670	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 671	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 671	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 672	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 672 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 673 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 673 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 674 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 674 caaagaagau ggcauuucua guuug	25
[0119]	<210> 675 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 675 gcaaagaaga uggcauuucu	20
	<210> 676 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 676 gcaaagaaga uggcauuucu	20
	<210> 677 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 677 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0120]	<210> 678		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 678		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 679		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 679		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 680		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 680		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 681		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 681		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 682		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 682		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 683		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 683		

	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 684 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 684 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 685 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 685 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 686 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0121]	<400> 686 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 687 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 687 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 688 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 688 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 689 <211> 25 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	<400> 689 ggccaaaccu cggcuuaccu gaaau	25
	<210> 690 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 690 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 691 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 691 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 692 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0122]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 692 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 693 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 693 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 694 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 694 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 695 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 695 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 696 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 696 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 697 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 697 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0123]	<210> 698 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 698 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 699 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 699 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 700 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 700 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 701 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 701 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 702 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 702 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 703 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 703 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 704 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0124]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 704 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 705 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 705 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 706 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 706 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 707 <211> 20	

	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 707	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 708	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 708	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 709	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 709	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0125]	<210> 710	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 710	
	ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 711	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 711	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 712	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 712	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0126]	<210> 713		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 713		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 714		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 714		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 715		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 715		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 716		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 716		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 717		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 717		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 718		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 718		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	

	<210> 719 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 719 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 720 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 720 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0127]	<210> 721 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 721 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 722 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 722 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 723 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 723 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 724 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0128]	<400> 724 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 725 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 725 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 726 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 726 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 727 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 727 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 728 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 728 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 729 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 729 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 730 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 730 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 731 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

寡核苷酸		
	<400> 730 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 731 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 731 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 732 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 732 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 733 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0129]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 733 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 734 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 734 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 735 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 735 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 736 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0130]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	736 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	737	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	737 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	738	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	738 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	739	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	739 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	740	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	740 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	741	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	741 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210>	742	
	<211>	20	
	<212>	RNA	

[0131]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 742	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 743	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 743	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 744	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 744	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 745	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 745	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 746	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 746	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 747	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 747	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 748	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 748 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 749 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 749 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 750 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 750 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0132]	<210> 751 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 751 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 752 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 752 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 753 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 753 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0133]	<210> 754	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 754	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 755	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 755	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 756	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 756	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 757	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 757	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 758	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 758	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 759	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 759	

	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 760 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 760 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 761 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 761 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 762 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 762 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0134]	<210> 763 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 763 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 764 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 764 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 765 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0135]	<400> 765 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 766 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 766 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 767 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 767 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 768 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 768 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 769 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 769 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 770 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 770 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 771 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 771 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 772 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 772 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 773 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 773 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 774 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0136]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 774 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 775 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 775 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 776 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 776 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 777 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 777 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 778 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 778 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 779 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 779 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 780 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0137]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 780 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 781 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 781 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 782 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 782 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 783 <211> 20	

	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 783	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 784	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 784	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 785	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 785	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0138]	<210> 786	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 786	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 787	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 787	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 788	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 788	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0139]	<210> 789		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 789		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 790		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 790		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 791		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 791		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 792		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 792		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 793		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 793		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	
	<210> 794		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 794		
	ucaaggaaga uggcauuucu	20	

	<210> 795 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 795 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 796 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 796 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0140]	<210> 797 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 797 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 798 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 798 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 799 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 799 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 800 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0141]	<400> 800 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 801 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 801 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 802 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 802 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 803 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 803 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 804 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 804 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 805 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 805 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 806 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 806 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 807 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	寡核苷酸	
	<400> 806 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 807 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 807 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 808 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 808 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 809 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0142]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 809 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 810 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 810 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 811 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 811 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 812 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0143]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	812 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	813	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	813 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	814	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
[0143]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	814 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	815	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	815 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	816	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
[0143]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	816 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	817	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	817 ucaaggaaga uggcuuuucu	20
	<210>	818	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>		

[0144]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 818	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 819	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 819	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 820	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 820	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 821	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 821	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 822	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 822	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 823	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 823	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 824	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 824 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 825 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 825 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 826 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 826 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0145]	<210> 827 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 827 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 828 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 828 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 829 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 829 ucaaggaaga uggcauuucu	20

[0146]	<210> 830	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 830	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 831	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 831	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 832	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 832	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 833	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 833	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 834	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 834	
	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 835	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 835	

	ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 836 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 836 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 837 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 837 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 838 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 838 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0147]	<210> 839 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 839 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 840 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 840 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 841 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0148]	<400> 841 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 842 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 842 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 843 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 843 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 844 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 844 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 845 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 845 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 846 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 846 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 847 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 847 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 848 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 848 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 849 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 849 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0149]	<210> 850 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 850 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 851 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 851 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 852 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 852 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 853 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 853 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 854 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 854 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 855 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 855 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 856 <211> 30 <212> RNA <213> 人工序列	
[0150]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 856 gccaacuggg agcuggagcg caccaaccag	30
	<210> 857 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 857 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 858 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 858 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 859 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 859 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 860 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 860 ucaaggaaga uggcauuucu	20
	<210> 861 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 861 ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0151]	<210> 862 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 862 ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 863 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 863 ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 864 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 864 ccuucccuga agguuccucc	20

[0152]	<210> 865	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 865	
	ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 866	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 866	
	ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 867	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 867	
	ccuucccuga agguuccucc	20
	<210> 868	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 868	
	ucaaggaaga uggaauuucu	20
	<210> 869	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 869	
	ucaaggaaga uggaauuucu	20
	<210> 870	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 870	
	ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag	30

	<210> 871 <211> 24 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 871 cccauuuugu gaauguuuuc uuuu	24
	<210> 872 <211> 22 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 872 uuguguauuu acccauuuug ug	22
[0153]	<210> 873 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 873 uauccucuga augucgcauc	20
	<210> 874 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 874 gguuauccuc ugaaugucgc	20
	<210> 875 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 875 gagccuuuuu ucuucuuug	19
	<210> 876 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0154]	<400> 876 uccuuucguc ucugggcuc	19
	<210> 877 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 877 cuccucuuuc uucuuucgc	19
	<210> 878 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 878 cuucgaaacu gagcaauuu	20
	<210> 879 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 879 cuugugagac augagug	17
	<210> 880 <211> 18 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 880 cagagacucc ucuugcuu	18
	<210> 881 <211> 18 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 881 ugcugcuguc ucuugcu	18
	<210> 882 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<400> 882 uuguuaacuu uuucccauu	19
	<210> 883 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 883 cgccgccauu ucucaacag	19
	<210> 884 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 884 tagatagcta tatat	15
	<210> 885 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
[0155]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 885 atagatagct atata	15
	<210> 886 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 886 tatagatagc tatat	15
	<210> 887 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 887 atatagatag ctata	15
	<210> 888 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	

[0156]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	888 gatatagata gctat	15
	<210>	889	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	889 atagatagct at	12
	<210>	890	
	<211>	15	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	890 agatatagat agcta	15
	<210>	891	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	891 tatagatagc ta	12
	<210>	892	
	<211>	15	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	892 tagatataga tagct	15
	<210>	893	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	893 atatagatag ct	12
	<210>	894	
	<211>	15	
	<212>	DNA	

[0157]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 894 atagatatag atagc	15
	<210> 895	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 895 gatatagata gc	12
	<210> 896	
[0157]	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 896 tatagatata gatag	15
	<210> 897	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0157]	<400> 897 agatatagat ag	12
	<210> 898	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 898 atatagatat agata	15
	<210> 899	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
[0157]	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 899 tagatataga ta	12
	<210> 900	

	<211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 900 tatatagata tagat	15
	<210> 901 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 901 atagatatag at	12
	<210> 902 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 902 tatagatatata ga	12
[0158]	<210> 903 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 903 atatagatat ag	12
	<210> 904 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 904 atagctatat agata	15
	<210> 905 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 905 aaaaaatagc tatat	15

[0159]	<210> 906		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 906		
	gttaaaaaaa atagc	15	
	<210> 907		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 907		
	aggaagttaa aaaaa	15	
	<210> 908		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 908		
	aataaaggaa gttaa	15	
	<210> 909		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 909		
	aggaaaataa aggaa	15	
	<210> 910		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 910		
	gtgtaaggaa aataa	15	
	<210> 911		
	<211> 15		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 911		

	attttgtcta aaacc	15
	<210> 912 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 912 gattttgtct aaaac	15
	<210> 913 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 913 ttttgtctaa aa	12
[0160]	<210> 914 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 914 tgattttgtc taaaa	15
	<210> 915 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 915 attttgtcta aa	12
	<210> 916 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 916 ttgattttgt ctaaa	15
	<210> 917 <211> 13 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	<400> 917 gatttttgtc taa	13
	<210> 918 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 918 tttgattttg tctaa	15
	<210> 919 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 919 ttttgatttt gtctaa	16
	<210> 920 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
[0161]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 920 ttttgatttt gtcta	15
	<210> 921 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 921 tgattttgtc ta	12
	<210> 922 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 922 ttgattttgt ct	12
	<210> 923 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 923 tttttgattt tgtct	15
	<210> 924 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 924 tttgattttg tc	12
	<210> 925 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 925 ctttttgatt ttgtc	15
[0162]	<210> 926 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 926 ttttgatttt gt	12
	<210> 927 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 927 tttttgattt tg	12
	<210> 928 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 928 cttctttttg atttt	15
	<210> 929 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 929 ctttttgatt tt	12
	<210> 930 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 930 tctttttgat tt	12
	<210> 931 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 931 ccttccttct ttttg	15
[0163]	<210> 932 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 932 gagcaccttc cttct	15
	<210> 933 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 933 aatgtgagca ccttc	15
	<210> 934 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 934 taaggaatgt gagca	15
	<210> 935 <211> 18	

	<212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 935 aatttaagga atgtgagc	18
	<210> 936 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 936 ttaaggaaatg tgagc	15
	<210> 937 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 937 taatttaagg aatgtgag	18
[0164]	<210> 938 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 938 tttaaggaat gtgag	15
	<210> 939 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 939 aaggaaatgtg ag	12
	<210> 940 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 940 ttaatttaag gaatgtga	18

[0165]	<210> 941	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 941	
	atttaaggaa tgtga	15
	<210> 942	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 942	
	taaggaaatgt ga	12
	<210> 943	
	<211> 18	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 943	
	cttaatttaa ggaatgtg	18
	<210> 944	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 944	
	aattttaagga atgtg	15
	<210> 945	
	<211> 12	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 945	
	ttaaggaaatg tg	12
	<210> 946	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 946	
	taattttaagg aatgt	15

	<210> 947 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 947 ccttaattta aggaatgt	18
	<210> 948 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 948 tttaaggaat gt	12
[0166]	<210> 949 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 949 ttaatttaag gaatg	15
	<210> 950 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 950 atttaaggaa tg	12
	<210> 951 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 951 cttaatttaa ggaat	15
	<210> 952 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0167]	<400> 952 aatttaagga at	12
	<210> 953 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 953 ccttaattta aggaa	15
	<210> 954 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 954 taatttaagg aa	12
	<210> 955 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 955 tccttaattt aagga	15
	<210> 956 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 956 ttaatttaag ga	12
	<210> 957 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 957 cttaatttaa gg	12
	<210> 958 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<400> 958 ccttaattta ag	12
	<210> 959 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 959 tgctggcaga cttac	15
	<210> 960 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 960 cataatgctg gcaga	15
	<210> 961 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
[0168]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 961 tcataatgct ggacg	15
	<210> 962 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 962 ttcataatgc tggca	15
	<210> 963 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成 寡核苷酸	
	<400> 963 tttcataatg ctggc	15
	<210> 964 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	

[0169]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	964	
		attcactttc ataatgctgg	20
	<210>	965	
	<211>	15	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	965	
		ctttcataat gctgg	15
	<210>	966	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	966	
		tcataatgct gg	12
	<210>	967	
	<211>	15	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	967	
		actttcataa tgctg	15
	<210>	968	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	968	
		ttcataatgc tg	12
	<210>	969	
	<211>	15	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	969	
		cactttcata atgct	15
	<210>	970	
	<211>	12	
	<212>	DNA	
	<213>		
	<220>		
	<223>		

	<213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 970 tttcataatg ct	12
	<210> 971 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 971 tcactttcat aatgc	15
	<210> 972 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 972 gtttcataat gc	12
[0170]	<210> 973 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 973 ttcactttca taatg	15
	<210> 974 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 974 actttcataa tg	12
	<210> 975 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 975 attcactttc ataata	15
	<210> 976	

	<211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 976 cactttcata at	12
	<210> 977 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 977 gattcacttt cataa	15
	<210> 978 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 978 tcactttcat aa	12
[0171]	<210> 979 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 979 ttcactttca ta	12
	<210> 980 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 980 attcactttc at	12
	<210> 981 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 981 agtaagattc acttt	15

[0172]	<210> 982	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 982	
	acaaaagtaa gattc	15
	<210> 983	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 983	
	gttttacaaa agtaa	15
	<210> 984	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 984	
	ataaaagttaa acaaa	15
	<210> 985	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 985	
	aaaccataaa gtttt	15
	<210> 986	
	<211> 15	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 986	
	tccacaaacc ataaa	15
	<210> 987	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 987	

	attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 988 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 988 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 989 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 989 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 990 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0173]	<400> 990 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 991 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 991 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 992 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 992 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 993 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0174]	<400> 993 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 994 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 994 attcactttc ataatgctgg	20
	<210> 995 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 995 cactttcata atgctgg	17
	<210> 996 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 996 cactttcata atgctgg	17
	<210> 997 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 997 cactttcata atgctgg	17
	<210> 998 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 998 cactttcata atgctgg	17
	<210> 999 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 999 cactttcata atgctgg	17
	<210> 1000 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1000 cactttcata atgctgg	17
	<210> 1001 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1001 cactttcata atgctgg	17
[0175]	<210> 1002 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1002 cactttcata atgctgg	17
	<210> 1003 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1003 cactttcata atgctgg	17
	<210> 1004 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1004 cactttcata atgctgg	17
	<210> 1005 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1005 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1006 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1006 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1007 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1007 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1008 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	
[0176]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1008 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1009 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1009 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1010 <211> 14 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1010 tttcataatg ctgg	14
	<210> 1011 <211> 14	

	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1011	
	tttcataatg ctgg	14
	<210> 1012	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1012	
	aatgctggca g	11
	<210> 1013	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1013	
	aatgctggca g	11
[0177]	<210> 1014	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1014	
	aatgctggca g	11
	<210> 1015	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1015	
	aatgctggca g	11
	<210> 1016	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1016	
	aatgctggca g	11

[0178]	<210> 1017	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1017	
	aatgctggca g	11
	<210> 1018	
	<211> 11	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1018	
	aatgctggca g	11
	<210> 1019	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1019	
	gctggcag	8
	<210> 1020	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1020	
	gctggcag	8
	<210> 1021	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1021	
	gctggcag	8
	<210> 1022	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1022	
	gctggcag	8

	<210> 1023 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1023 gctggcag	8
	<210> 1024 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1024 gctggcag	8
[0179]	<210> 1025 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1025 gctggcag	8
	<210> 1026 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1026 gctggcag	8
	<210> 1027 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1027 gctggcag	8
	<210> 1028 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0180]	<400> 1028 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1029 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1029 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1030 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1030 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1031 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1031 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1032 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1032 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1033 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1033 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1034 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1034 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1035 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	

	寡核苷酸	
	<400> 1034 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1035 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1035 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1036 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1036 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1037 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
[0181]	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1037 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1038 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1038 ctagtatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1039 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1039 ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1040 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	

[0182]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1040	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1041	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1041	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1042	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1042	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1043	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1043	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1044	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1044	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1045	
	<211>	21	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1045	
		ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210>	1046	
	<211>	21	
	<212>	DNA	

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1046 ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1047	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1047 ccagcatttc ctgcaaatga g	21
	<210> 1048	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1048 atgccagcat ttctgcaaa tgaga	25
[0183]	<210> 1049	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1049 atgccagcat ttctgcaaa tgaga	25
	<210> 1050	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1050 atgccagcat ttctgcaaa tgaga	25
	<210> 1051	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1051 atgccagcat ttctgcaaa tgaga	25
	<210> 1052	

	<211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1052 atgccagcat ttcttgcaaa tgaga	25
	<210> 1053 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1053 atgccagcat ttcttgcaaa tgaga	25
	<210> 1054 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1054 atgccagcat ttcttgcaaa tgaga	25
[0184]	<210> 1055 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1055 atgccagcat ttcttgcaaa tgaga	25
	<210> 1056 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1056 gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1057 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1057 gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25

[0185]	<210> 1058	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1058	
	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1059	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1059	
	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1060	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1060	
	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1061	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1061	
	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1062	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1062	
	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1063	
	<211> 25	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1063	

	gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1064 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1064 gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1065 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1065 gctctatgcc agcatttcct gcaaa	25
	<210> 1066 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0186]	<400> 1066 gtgatggtgg gtgacctga g	21
	<210> 1067 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1067 tttgggcagc ggtaatgag	19
	<210> 1068 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1068 caagcagaag gcaacaa	17
	<210> 1069 <211> 26 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0187]	<400> 1069 tgaaaataag ctcaagcaga caaatc	26
	<210> 1070 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1070 gacgcctctg ttccaaatcc	20
	<210> 1071 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1071 cagtgataa aggcaaca	18
	<210> 1072 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1072 cagtctgctt cg	12
	<210> 1073 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1073 gcctcagtct gcttcgcacc	20
	<210> 1074 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1074 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1075 <211> 21	

	<212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1075 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1076 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1076 aagcaaaaca ggucuagaat t	21
[0188]	<210> 1077 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1077 aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1078 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1078 aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1079 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220>	

	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1079 agcaaaacag gucuagaatt	20
	<210> 1080 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1080 agcaaaacag gucuagaatt	20
	<210> 1081 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
[0189]	<400> 1081 agcaaaacag gucuagaatt	20
	<210> 1082 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1082 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1083 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1083 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1084	

[0190]	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1084	
	uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1085	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1085	
	uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1086	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1086	
	uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1087	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1087	
	uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1088	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1088		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1089		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1089		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1090		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
[0191]	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1090		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1091		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1091		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1092		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1092		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	

[0192]	<210> 1093	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1093	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1094	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1094	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1095	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1095	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1096	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1096	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1097	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1097	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21

	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1097		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1098		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1098		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1099		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
[0193]	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1099		
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21	
	<210> 1100		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1100		
	uucuagaccu guuuugcuut t	21	
	<210> 1101		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸		
	<220>		
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸		
	<400> 1101		
	uucuagaccu guuuugcuut t	21	

	<210> 1102 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1102 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1103 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1103 uucuagaccu guuuugcuut t	21
[0194]	<210> 1104 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1104 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1105 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸 <400> 1105 uucuagaccu guuuugcuut t	21
	<210> 1106 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1106	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1107	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1107	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1108	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
[0195]	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1108	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1109	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1109	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21
	<210> 1110	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<220>	
	<223> 组合的DNA/RNA分子的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1110	
	aagcaaaaca ggucuagaat t	21

	<210> 1111 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1111 aagcaaaaca ggucuagaat t 21
	<210> 1112 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1112 aagcaaaaca ggucuagaat t 21
[0196]	<210> 1113 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <220> <223> 组合的DNA/RNA分子的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1113 aagcaaaaca ggucuagaat t 21
	<210> 1114 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1114 acacacacac 10
	<210> 1115 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸 <400> 1115

	cccccccccc	10
	<210> 1116 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1116 cccccccccc	10
	<210> 1117 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1117 cccccccccc	10
[0197]	<210> 1118 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1118 ggatgttctc ga	12
	<210> 1119 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1119 ggatgttctc ga	12
	<210> 1120 <211> 12 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1120 ggatgttctc ga	12
	<210> 1121 <211> 60 <212> DNA <213> 小家鼠 (Mus musculus) <400> 1121 gtggttacta aggaaactgt catctccaaa ctagaaatgc catcttcttt gctgttggag	60

[0198]	<210> 1122		
	<211> 60		
	<212> DNA		
	<213> 智人 (Homo sapiens)		
	<400> 1122		
	gtggttacta aggaaactgc catctccaaa ctagaaatgc catcttcctt gatgttggag	60	
	<210> 1123		
	<211> 19		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1123		
	ucaaggaaga uggcauuuc	19	
	<210> 1124		
	<211> 18		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1124		
	ucaaggaaga uggcauuu	18	
	<210> 1125		
	<211> 19		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1125		
	caaggaagau ggcauuucu	19	
	<210> 1126		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1126		
	ggccaaaccu cgccuuaccu	20	
	<210> 1127		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1127		
	uucuguaagg uuuuuuugug	20	
	<210> 1128		

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1128 auuucuguaa gguuuuuuag	20
	<210> 1129 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1129 ccaauuucugu aagguuuuuu	20
	<210> 1130 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1130 auccaauuucu guaagguuuu	20
[0199]	<210> 1131 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1131 cauccauuuc uguaagguuu	20
	<210> 1132 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1132 ccauccauuu cuguaagguu	20
	<210> 1133 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1133 gccauccauu ucuguaaggu	20

[0200]	<210> 1134		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1134		
	agccauccau uucuguaag	20	
	<210> 1135		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1135		
	cagccaucca uuucuguaag	20	
	<210> 1136		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1136		
	ucagccaucc auuucuguaa	20	
	<210> 1137		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1137		
	uucagccauc cauuucugua	20	
	<210> 1138		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1138		
	cuucagccau ccauuucugu	20	
	<210> 1139		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1139		

	acuucagcca uccaauuucug	20
	<210> 1140 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1140 aacuucagcc auccauuuc	20
	<210> 1141 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1141 caacuucagc cauccauuuc	20
	<210> 1142 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
[0201]	<400> 1142 ucaacuucag ccauccauuu	20
	<210> 1143 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1143 aucaacuuc gccauccau	20
	<210> 1144 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1144 caucaacuuc agccauccau	20
	<210> 1145 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	<400> 1145 acaucaacuu cagccaacca	20
	<210> 1146 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1146 aacaucaacu ucagccaucc	20
	<210> 1147 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1147 gaaaacaucu acuucagcca	20
	<210> 1148 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0202]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1148 caggaaaaca ucaacuucag	20
	<210> 1149 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1149 uuucaggaaa acaucaacuu	20
	<210> 1150 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1150 cucuuucagg aaaacaucua	20
	<210> 1151 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1151 uuccucuuuc aggaaaacau	20
	<210> 1152 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1152 gccauuccuc uuucaggaaa	20
	<210> 1153 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1153 ggccauuccu cuuucaggaa	20
[0203]	<210> 1154 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1154 aggccauucc ucuuucagga	20
	<210> 1155 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1155 caggccauuc cucuuucagg	20
	<210> 1156 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1156 gcaggccauu ccucuuucag	20
	<210> 1157 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1157 ggcaggccau uccucuuuca	20
	<210> 1158 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1158 gggcaggcca uuccucuuuc	20
	<210> 1159 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1159 agggcaggcc auuccucuuu	20
[0204]	<210> 1160 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1160 cagggcaggc cauuccucuu	20
	<210> 1161 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1161 ccagggcagg ccauuccucu	20
	<210> 1162 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1162 cccagggcag gccauuccuc	20
	<210> 1163 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1163 ccccagggca ggccauuccu	20
	<210> 1164 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1164 ccccagggc aggccauucc	20
	<210> 1165 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1165 ucccccaggg caggccauuc	20
[0205]	<210> 1166 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1166 auccccaggg gcaggccauu	20
	<210> 1167 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1167 caucccccag ggcaggccau	20
	<210> 1168 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1168 gcauccccca gggcaggcca	20

[0206]	<210> 1169		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1169		
	agcaucuccc agggcaggcc	20	
	<210> 1170		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1170		
	cagcaucucc cagggcaggc	20	
	<210> 1171		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1171		
	ucagcaucc ccagggcagg	20	
	<210> 1172		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1172		
	uucagcaucc cccagggcag	20	
	<210> 1173		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1173		
	uuucagcauc ccccagggca	20	
	<210> 1174		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1174		
	auuucagcau ccccagggc	20	

	<210> 1175 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1175 gauuucagca uccccaggg	20
	<210> 1176 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1176 ggauuucagc auccccagg	20
[0207]	<210> 1177 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1177 aggauuucag caucccccag	20
	<210> 1178 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1178 caggauuuca gcauccccca	20
	<210> 1179 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1179 ucaggauuuc agcauccccc	20
	<210> 1180 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0208]	<400> 1180 uucaggauuu cagcaucucc	20
	<210> 1181 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1181 uuucaggauu ucagcaucucc	20
	<210> 1182 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1182 uuuucaggau uucagcaucc	20
	<210> 1183 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1183 uuuuucagga uuucagcauc	20
	<210> 1184 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1184 uuuuuucagg auuucagcau	20
	<210> 1185 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1185 guuuuuucag gauuucagca	20
	<210> 1186 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

寡核苷酸		
	<400> 1186 uguuuuuuca ggauuucagc	20
	<210> 1187 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1187 cuguuuuuuc aggauuucag	20
	<210> 1188 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1188 gcuguuuuuu caggauuuc	20
	<210> 1189 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0209]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1189 agcuguuuuu ucaggauuuc	20
	<210> 1190 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1190 gagcuguuuu uucaggauuu	20
	<210> 1191 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1191 ugagcuguuu uuucaggauu	20
	<210> 1192 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

[0210]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1192 uugagcuguu uuuucaggau	20
	<210>	1193	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1193 uuugagcugu uuuuucagga	20
	<210>	1194	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1194 guuugagcug uuuuuucagg	20
	<210>	1195	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1195 uuguuugagc uguuuuuuca	20
	<210>	1196	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1196 cauuguuuga gcuguuuuuu	20
	<210>	1197	
	<211>	20	
	<212>	RNA	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400>	1197 gcauuguuug agcuguuuuu	20
	<210>	1198	
	<211>	20	
	<212>	RNA	

[0211]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1198 ugcauuguuu gagcuguuuu	20
	<210> 1199	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1199 cugcauuguu ugagcuguuu	20
	<210> 1200	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1200 ucugcauugu uuagagcuguu	20
	<210> 1201	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1201 cucugcauug uuugagcugu	20
	<210> 1202	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1202 acucugcauu guuugagcug	20
	<210> 1203	
	<211> 20	
	<212> RNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1203 uacucugcau uguuugagcu	20
	<210> 1204	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1204 uuacucugca uuguuugagc	20
	<210> 1205 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1205 cuuacucugc auuguuugag	20
	<210> 1206 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1206 ucuuacucug cauuguuuga	20
[0212]	<210> 1207 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1207 aucuuacucu gcuuuguuug	20
	<210> 1208 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1208 aaucuuacuc ugcauguuuu	20
	<210> 1209 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1209 caaaucuuac ucugcauguu	20

[0213]	<210> 1210		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1210		
	gauacaaauc uuacucugca	20	
	<210> 1211		
	<211> 20		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1211		
	gggtcagctg ccaatgctag	20	
	<210> 1212		
	<211> 15		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1212		
	ucaaggaaga uggca	15	
	<210> 1213		
	<211> 15		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1213		
	caaggaagau ggcau	15	
	<210> 1214		
	<211> 15		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1214		
	aaggaagau gcauu	15	
	<210> 1215		
	<211> 15		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1215		

	aggaagaugg cauuu	15
	<210> 1216 <211> 15 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1216 ggaagauggc auuuc	15
	<210> 1217 <211> 15 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1217 gaagauggca uuucu	15
	<210> 1218 <211> 18 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1218 caaggaagau ggcauuuc	18
[0214]	<210> 1219 <211> 18 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1219 aaggaagaug gcauuuc	18
	<210> 1220 <211> 16 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1220 aaggaagaug gcauuu	16
	<210> 1221 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

	<400> 1221 caaggaagau ggcuuu	17
	<210> 1222 <211> 17 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1222 aaggaagaug gcuuuc	17
	<210> 1223 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1223 aggaagaugg cauu	14
	<210> 1224 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
[0215]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1224 ucaaggaaga uggc	14
	<210> 1225 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1225 caaggaagau ggca	14
	<210> 1226 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1226 aaggaagaug gc au	14
	<210> 1227 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1227 ggaagauggc auuu	14
	<210> 1228 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1228 gaagauggca uuuc	14
	<210> 1229 <211> 14 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1229 aagauggcau uuuc	14
	<210> 1230 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0216]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1230 ucaaggaaga uggcauuuc	20
	<210> 1231 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1231 ucaaggaaga uggcauuuc	19
	<210> 1232 <211> 18 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1232 ucaaggaaga uggcauuu	18
	<210> 1233 <211> 19 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1233 caaggaagau ggcauuucu	19
	<210> 1234 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1234 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 1235 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1235 ggccaaaccu cggcuuaccu	20
	<210> 1236 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0217]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1236 uucuguaagg uuuuuuugug	20
	<210> 1237 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1237 auuucuguuaa gguuuuuuug	20
	<210> 1238 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1238 ccauuucugu aagguuuuuu	20
	<210> 1239 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1239 auccauuuu guaaaguuuu	20
	<210> 1240 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1240 cauccauuuc uguaaguuu	20
	<210> 1241 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1241 ccauccauuu cuguaaguu	20
[0218]	<210> 1242 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1242 gccauccauu ucuguaaggu	20
	<210> 1243 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1243 agccauccau uuucuguaag	20
	<210> 1244 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1244 cagccaucca uuucuguaag	20

[0219]	<210> 1245		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1245		
	ucagccaucc auuucuguaa	20	
	<210> 1246		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1246		
	uucagccauc cauuucugua	20	
	<210> 1247		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1247		
	cuucagccau ccauuucugu	20	
	<210> 1248		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1248		
	acuucagcca uccaauucug	20	
	<210> 1249		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1249		
	aacuucagcc auccaauuucu	20	
	<210> 1250		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1250		
	caacuucagc cauccauuuc	20	

	<210> 1251 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1251 ucaacuucag ccauccauuu	20
	<210> 1252 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1252 aucaacuca gccauccauu	20
[0220]	<210> 1253 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1253 caucaacuuc agccauccau	20
	<210> 1254 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1254 acaucaacu cagccaucca	20
	<210> 1255 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1255 aacaucacu ucagccaucc	20
	<210> 1256 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	

[0221]	<400> 1256 gaaaacauca acuucagcca	20
	<210> 1257 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1257 caggaaaaca ucaacuucag	20
	<210> 1258 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1258 uuucaggaaa acaucaacuu	20
	<210> 1259 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1259 cucuucaggg aaaacaucaa	20
	<210> 1260 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1260 uuccucuuc aggaaaacau	20
	<210> 1261 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1261 gccauuccuc uuucaggaaa	20
	<210> 1262 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

寡核苷酸		
	<400> 1262 ggccauuccu cuuucaggaa	20
	<210> 1263 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1263 aggccauucc uuuucagga	20
	<210> 1264 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1264 caggccauuc cuuuucagg	20
	<210> 1265 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0222]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1265 gcaggccauu ccuuuucag	20
	<210> 1266 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1266 ggcaggccau uccuuuuca	20
	<210> 1267 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1267 gggcaggcca uuccuuuuc	20
	<210> 1268 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1268 agggcaggcc auuccucuuu	20
	<210> 1269 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1269 cagggcaggc cauuccucuu	20
	<210> 1270 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1270 ccagggcagg ccauuccucu	20
[0223]	<210> 1271 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1271 cccagggcag gccauuccuc	20
	<210> 1272 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1272 ccccagggca ggccauuccu	20
	<210> 1273 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1273 ccccagggc aggccauucc	20
	<210> 1274 <211> 20 <212> RNA	

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1274 ucccccaggg caggccaauuc	20
	<210> 1275 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1275 auccccaggg gcaggccaau	20
	<210> 1276 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1276 caucccccag ggaggccaau	20
[0224]	<210> 1277 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1277 gcauccccca gggcaggcca	20
	<210> 1278 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1278 agcauccccc agggcaggcc	20
	<210> 1279 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1279 cagcaucccc cagggcaggc	20
	<210> 1280	

	<211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1280 ucagcaucc ccagggcagg	20
	<210> 1281 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1281 uucagcaucc cccagggcag	20
	<210> 1282 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1282 uuucagcauc ccccagggca	20
[0225]	<210> 1283 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1283 auuucagcau ccccagggc	20
	<210> 1284 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1284 gauuucagca uccccagg	20
	<210> 1285 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1285 ggauuucagc auccccagg	20

[0226]	<210> 1286		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1286		
	aggauuucag caucccccag	20	
	<210> 1287		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1287		
	caggauuuca gcauccccca	20	
	<210> 1288		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1288		
	ucaggauuuc agcauccccc	20	
	<210> 1289		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1289		
	uucaggauuu cagcaucccc	20	
	<210> 1290		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1290		
	uuucaggauu ucagcauccc	20	
	<210> 1291		
	<211> 20		
	<212> RNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸		
	<400> 1291		

	uuuucaggau uucagcaucc	20
	<210> 1292 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1292 uuuuucagga uuucagcauc	20
	<210> 1293 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1293 uuuuuucagg auuucagcau	20
	<210> 1294 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
[0227]	<400> 1294 guuuuuucag gauuucagca	20
	<210> 1295 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1295 uguuuuuuc ggaauucagc	20
	<210> 1296 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1296 cuguuuuuuc aggauuucag	20
	<210> 1297 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	

[0228]	<400> 1297 gcuguuuuuu caggauuuca	20
	<210> 1298 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1298 agcuguuuuu ucaggauuuc	20
	<210> 1299 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1299 gagcuguuuuu uucaggauuu	20
	<210> 1300 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1300 ugagcuguuu uuucaggauu	20
	<210> 1301 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1301 uugagcuguu uuuucaggau	20
	<210> 1302 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1302 uuugagcugu uuuuucagga	20
	<210> 1303 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220>	

	<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1303 guuugagcug uuuuuucagg	20
	<210> 1304 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1304 uuguuugagc uguuuuuuca	20
	<210> 1305 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1305 cauuguuuga gcuguuuuuu	20
[0229]	<210> 1306 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1306 gcauuguuug agcuguuuuu	20
	<210> 1307 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1307 ugcauuguuu gagcuguuuu	20
	<210> 1308 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸 <400> 1308 cugcauuguu ugagcuguuu	20
	<210> 1309 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	

	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1309 ucugcauugu uugagcuguu	20
	<210> 1310 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1310 cucugcauug uuugagcugu	20
	<210> 1311 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1311 acucugcauu guuugagcug	20
	<210> 1312 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
[0230]	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1312 uacucugcau uguuuagcgu	20
	<210> 1313 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1313 uuacucugca uuguuugagc	20
	<210> 1314 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
	<400> 1314 cuuacucugc auuguuugag	20
	<210> 1315 <211> 20	

	<212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1315 ucuuacucug cauuguuuga	20
	<210> 1316 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1316 aucuuacucu gcuuuguug	20
	<210> 1317 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1317 aaucuuacuc ugcauuuuu	20
[0231]	<210> 1318 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1318 caaaucuuac ucugcauugu	20
	<210> 1319 <211> 20 <212> RNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1319 gauacaaauc uuacucugca	20
	<210> 1320 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1320 gggtcagctg ccaatgctag	20

[0232]	<210> 1321	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1321	
	gggtcagctg ccaatgctag	20
	<210> 1322	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1322	
	gggtcagctg ccaatgctag	20
	<210> 1323	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1323	
	gggtcagctg ccaatgctag	20
	<210> 1324	
	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 1324	
	gggtcagctg ccaatgctag	20

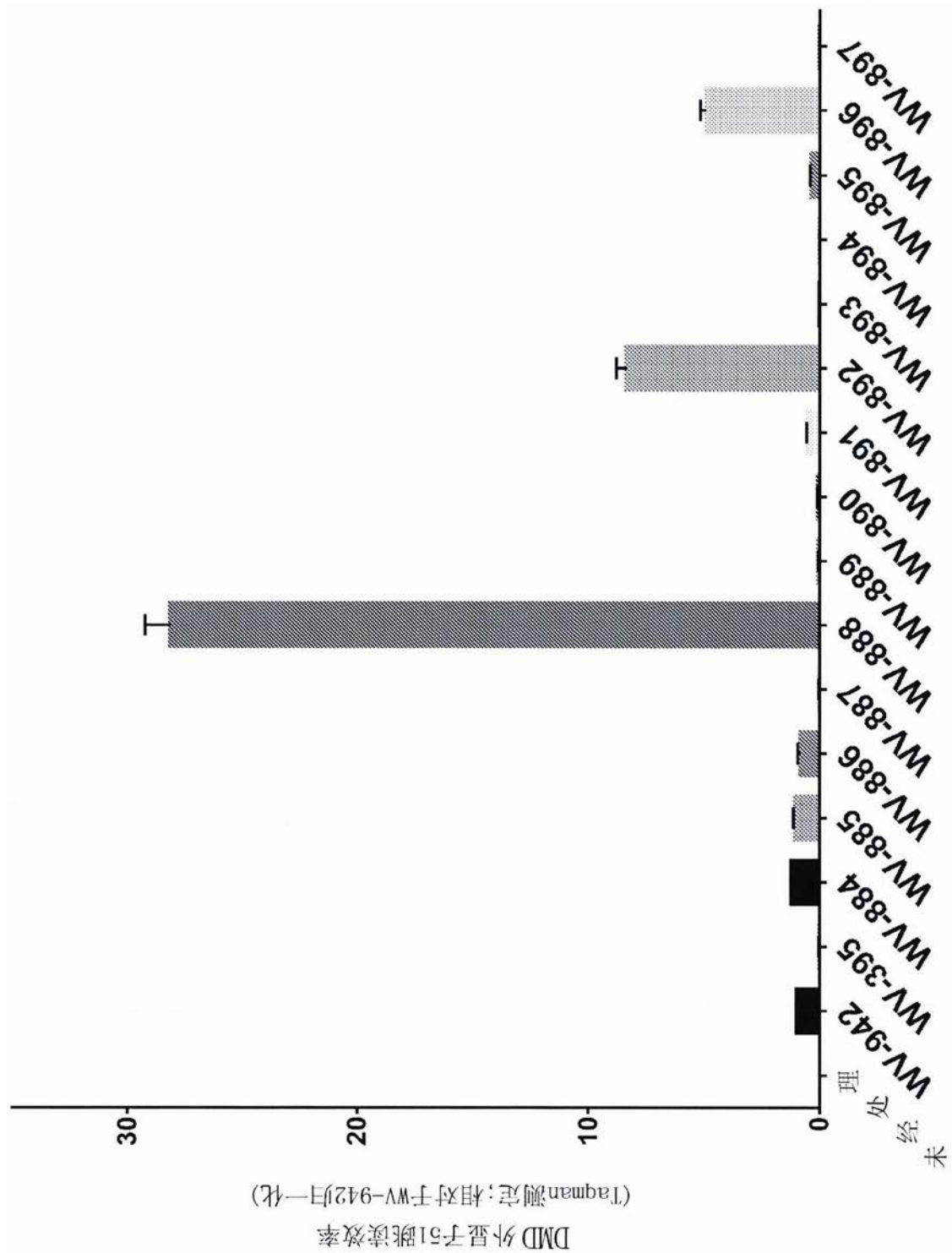


图1

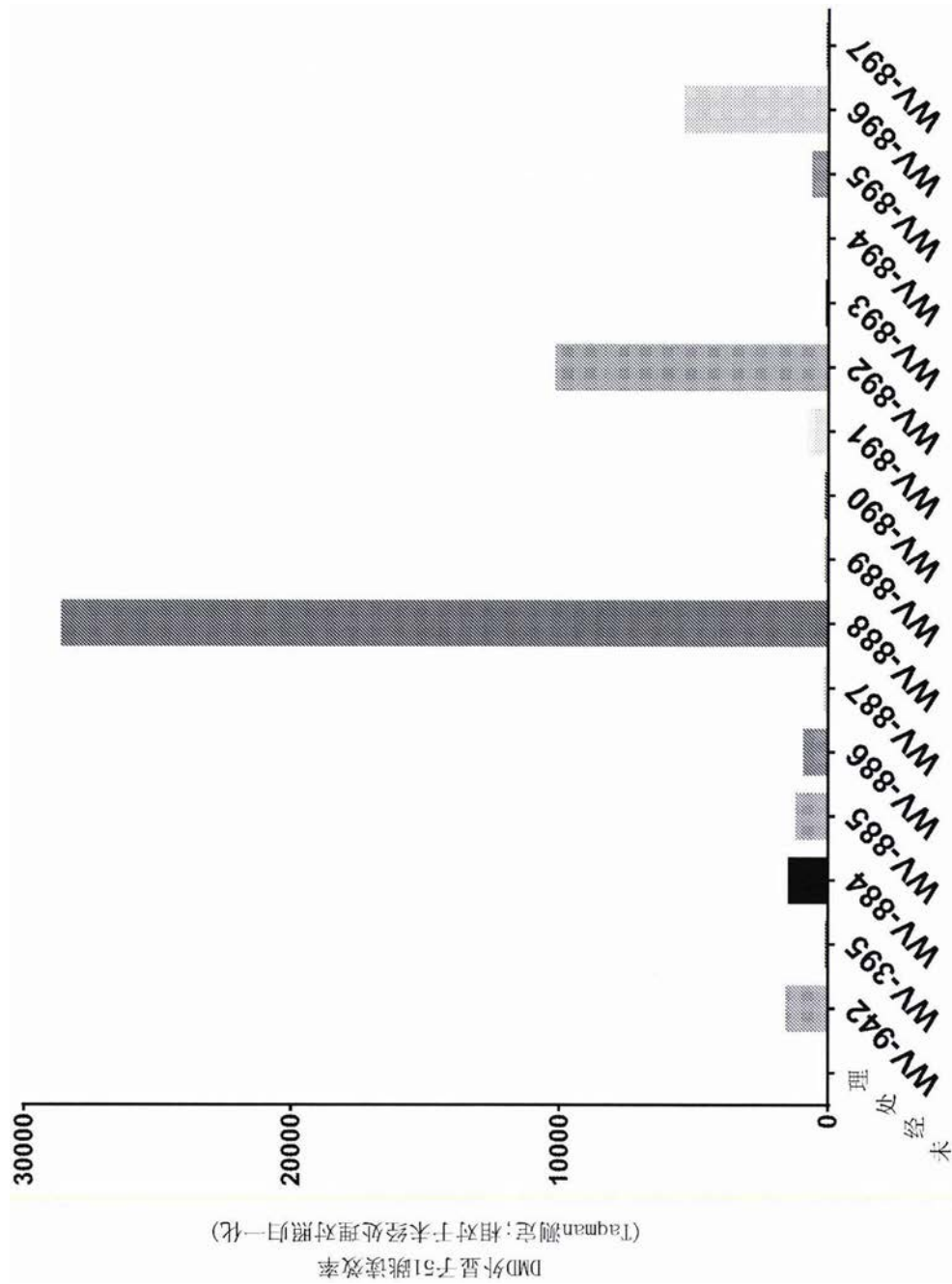


图2

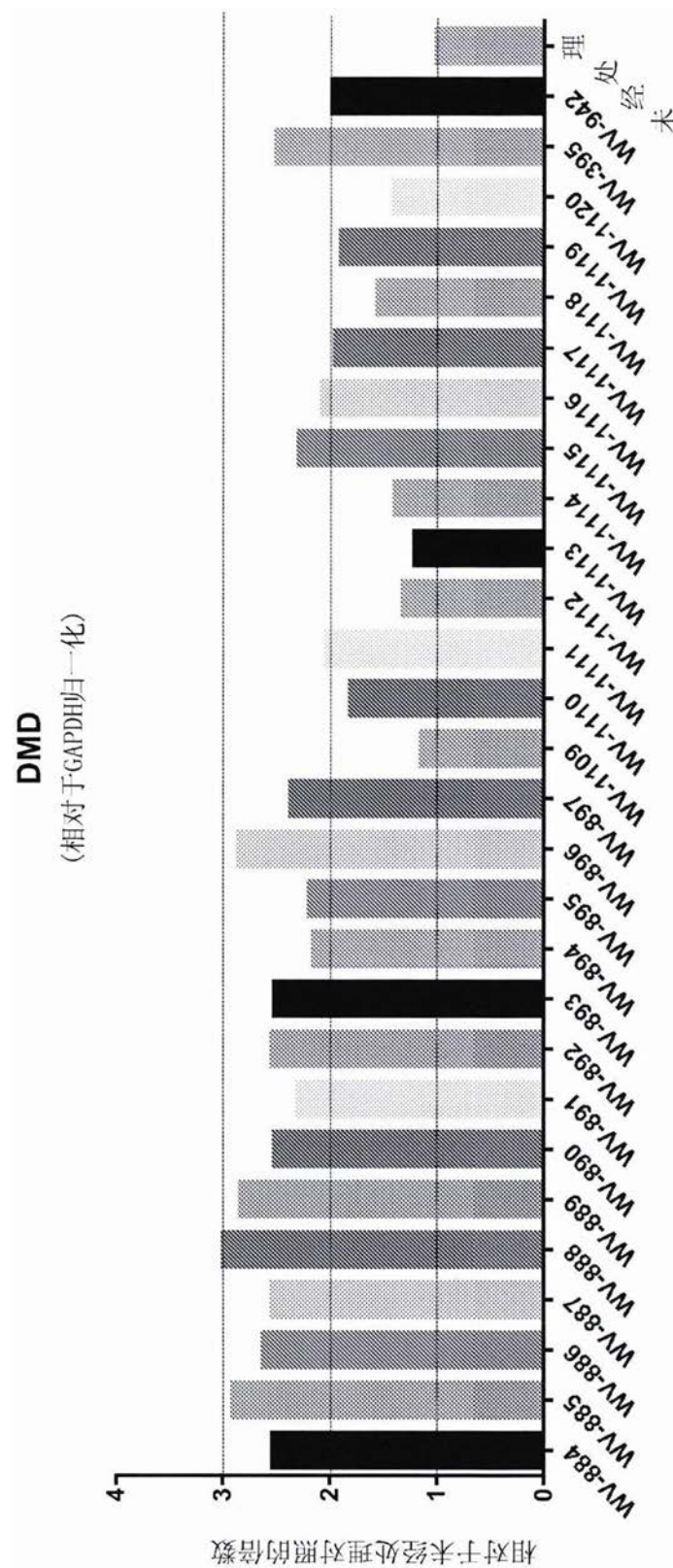


图3A

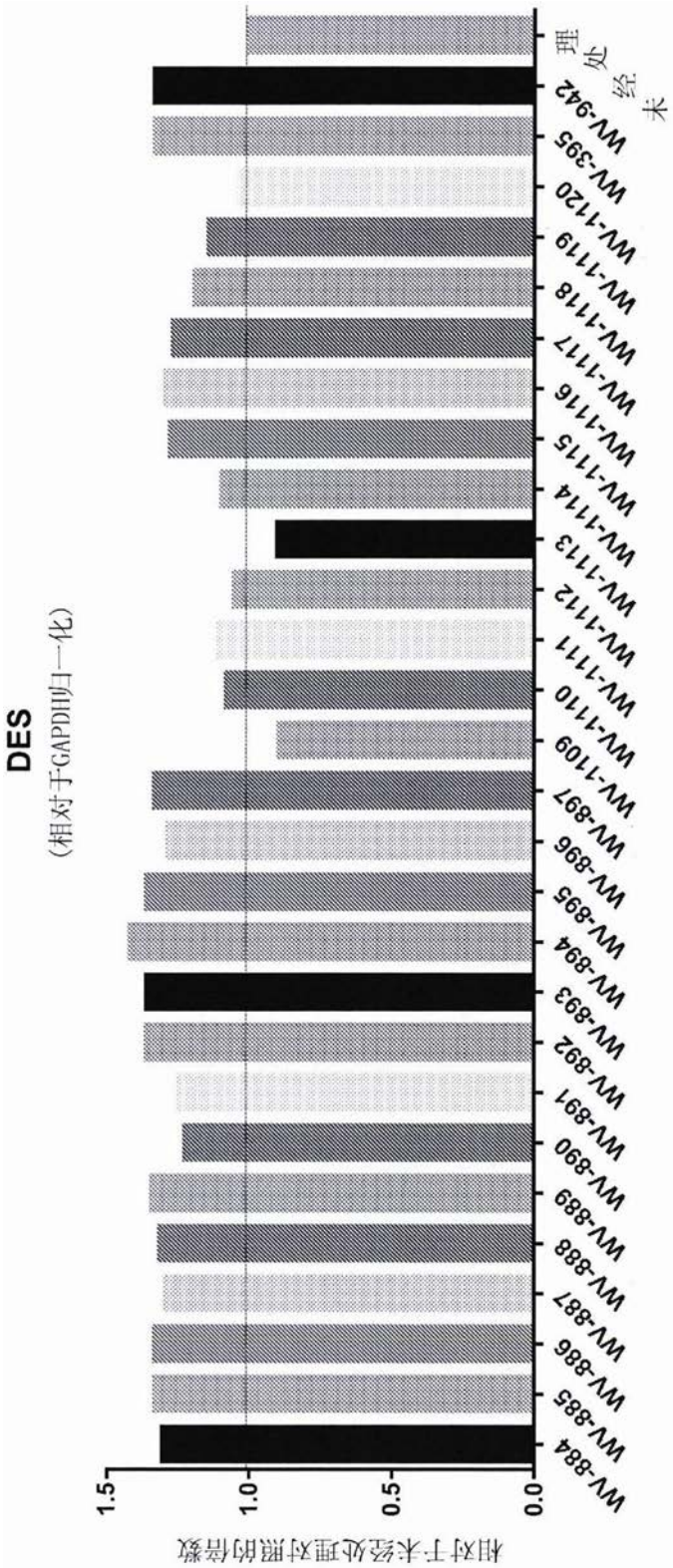


图3B

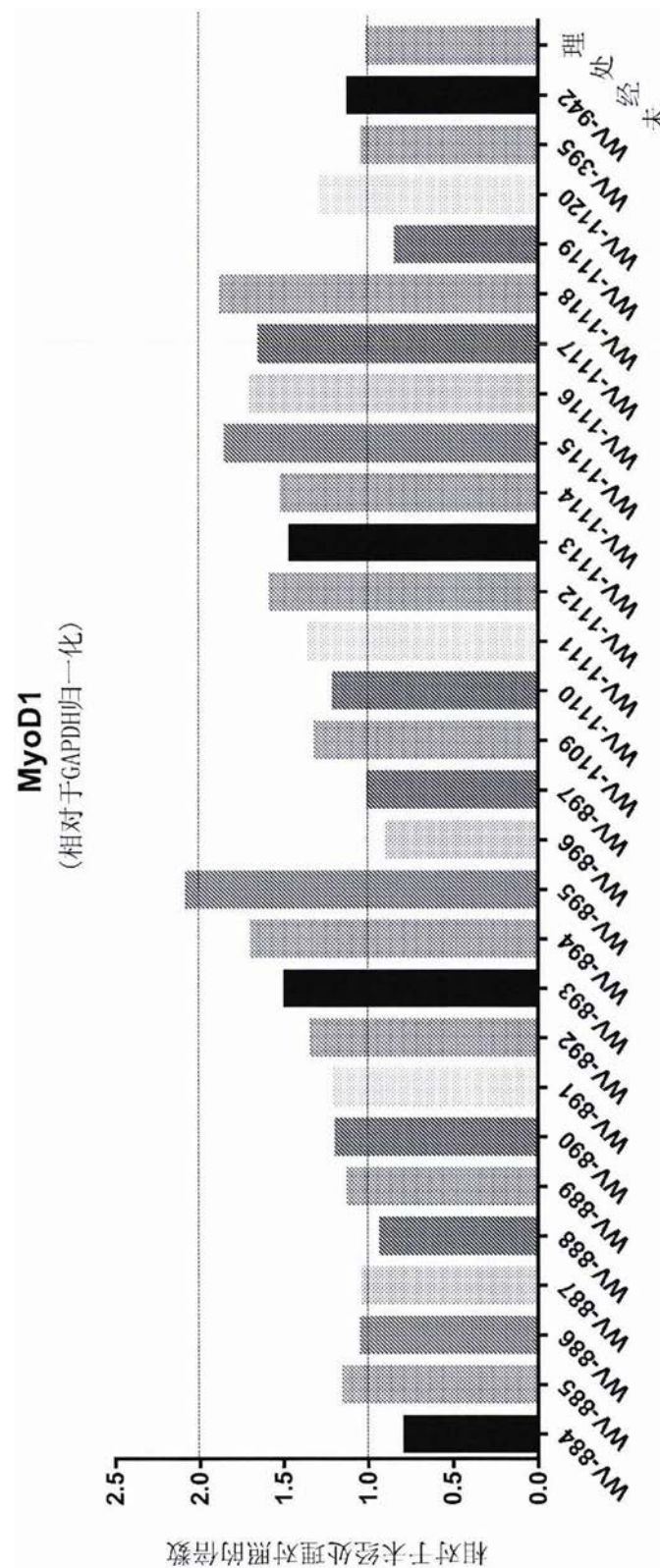


图3C

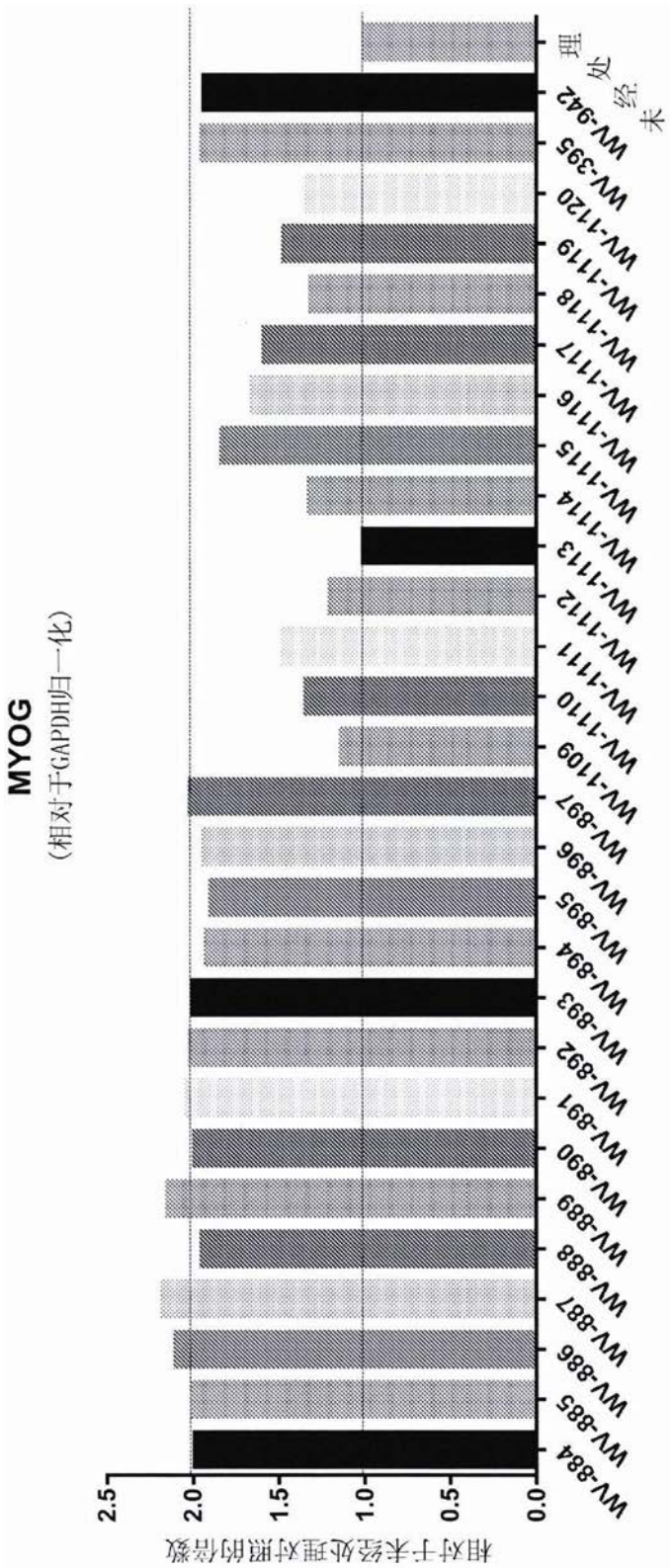


图3D

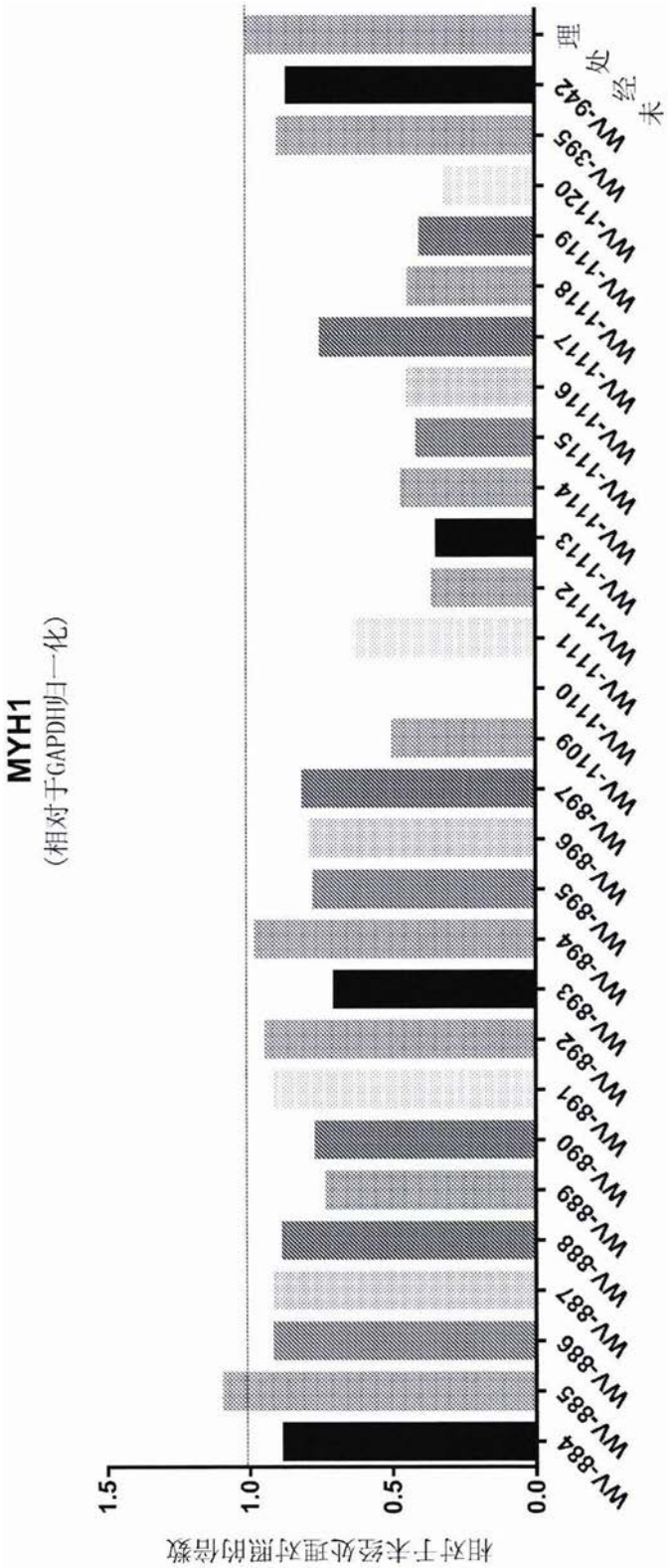


图3E

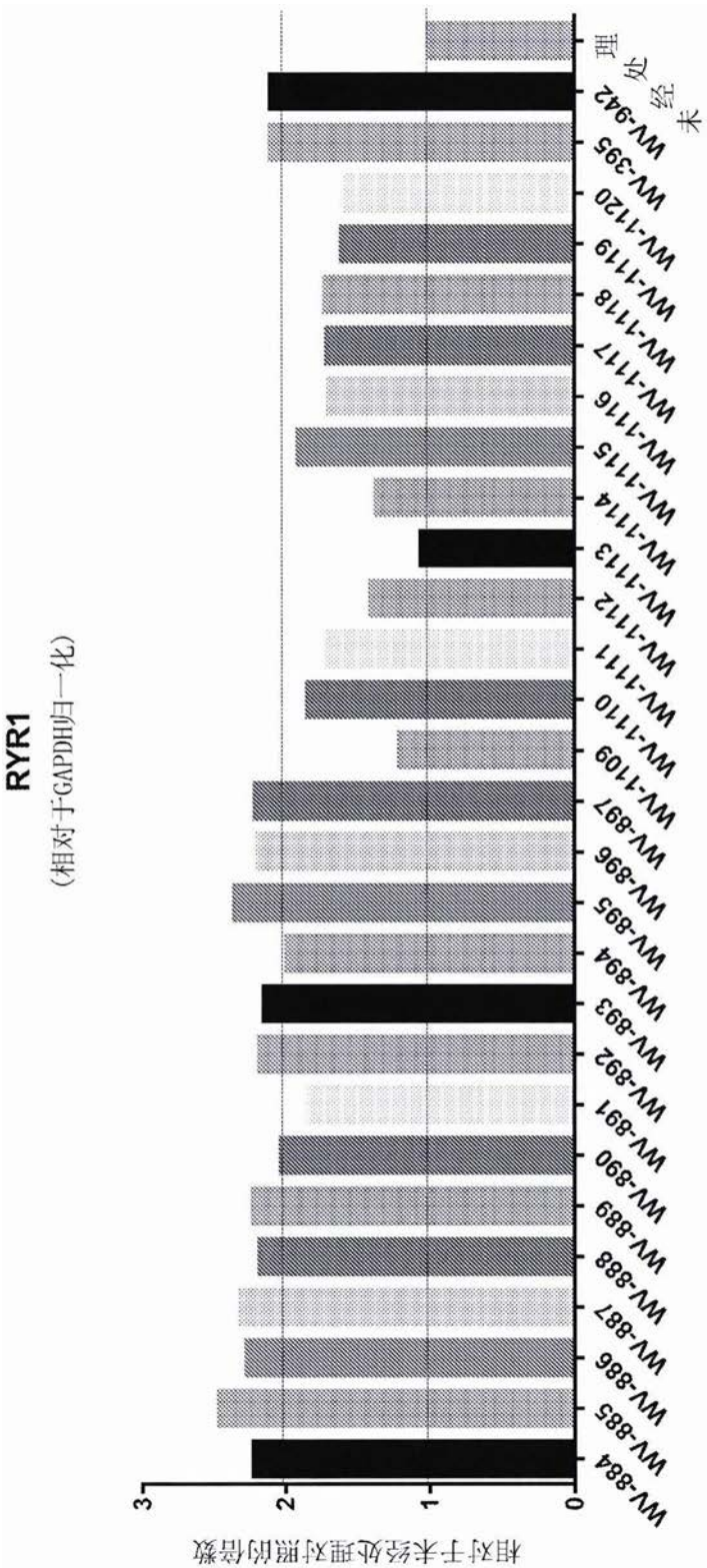


图3F

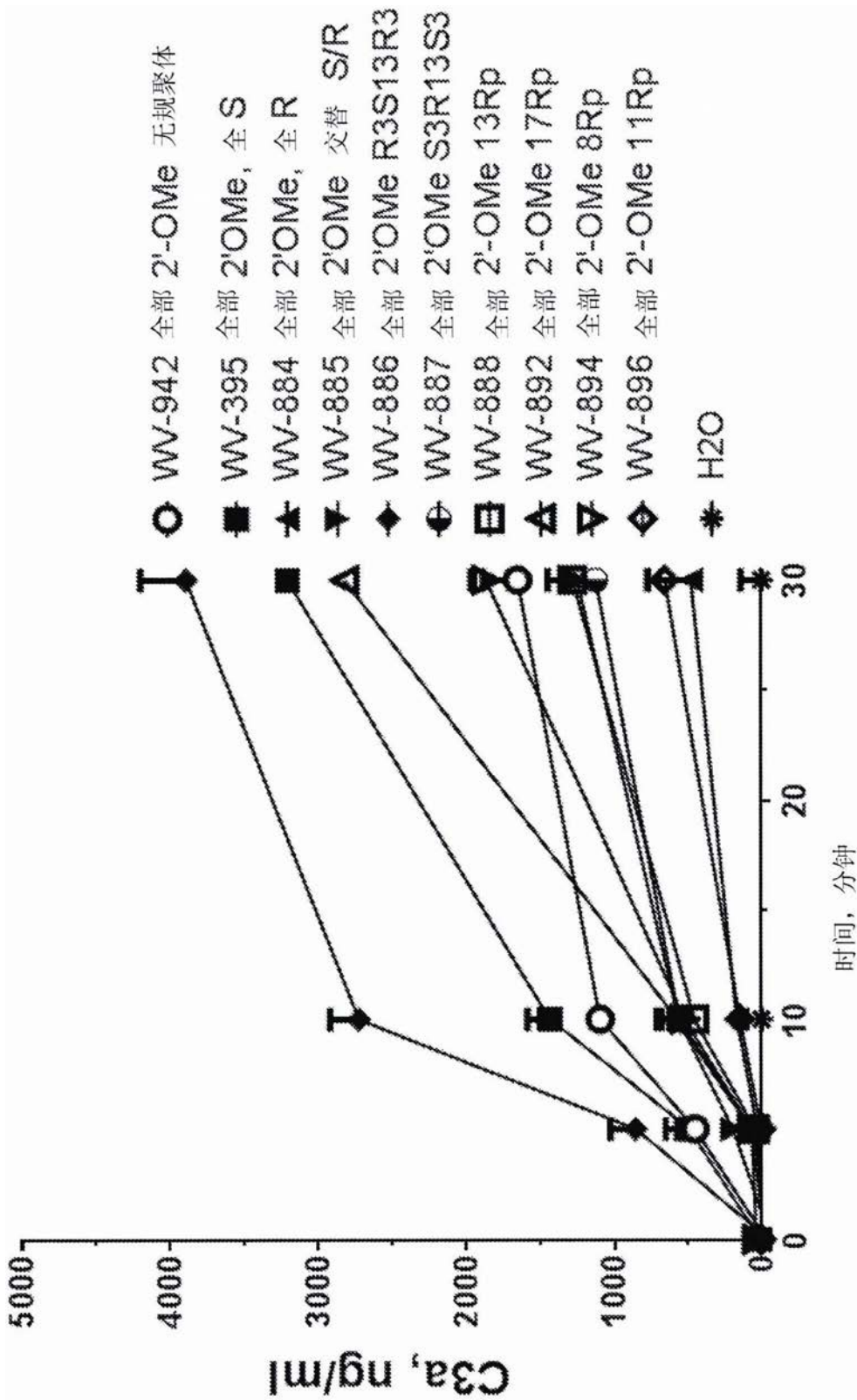


图4

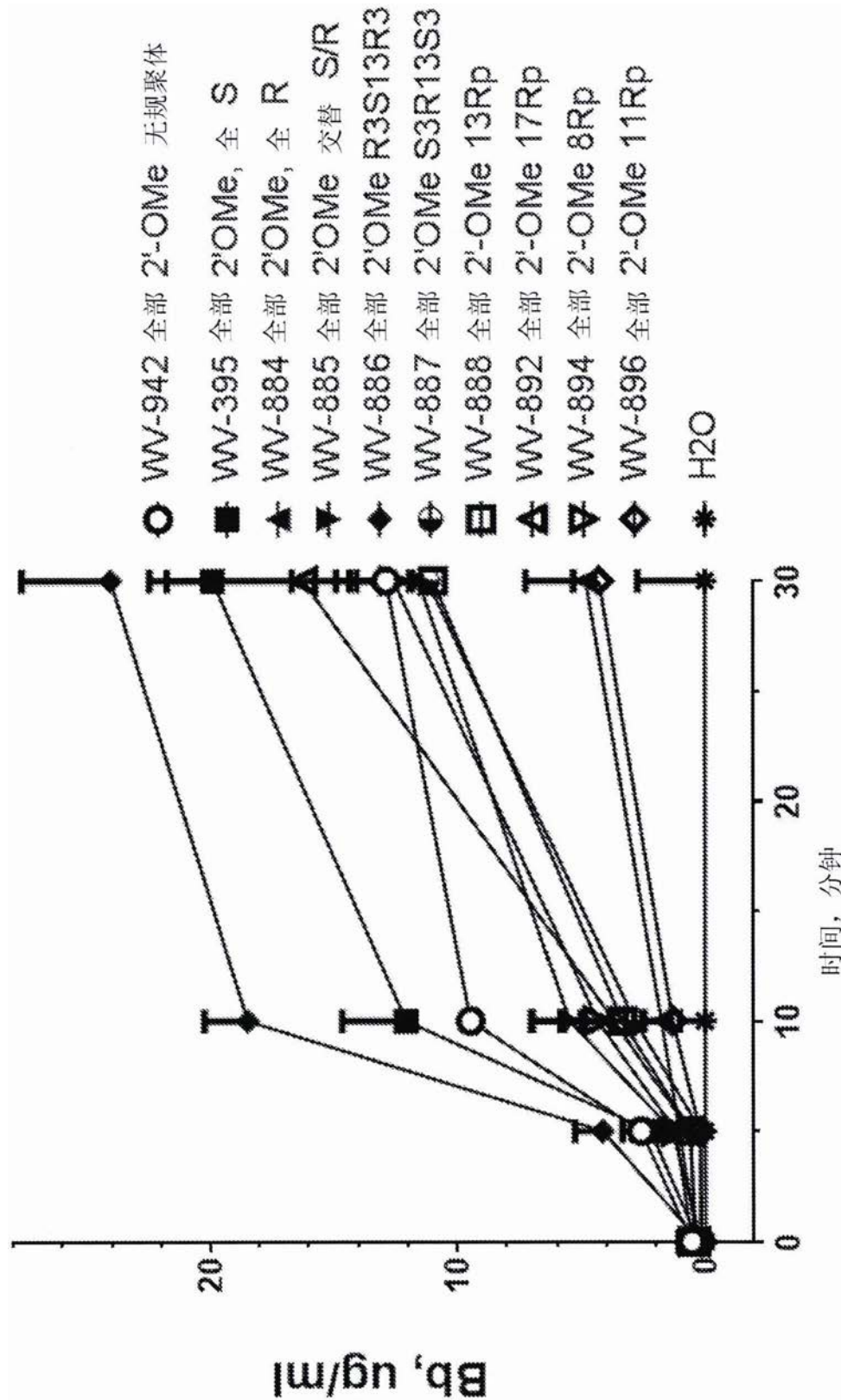


图5

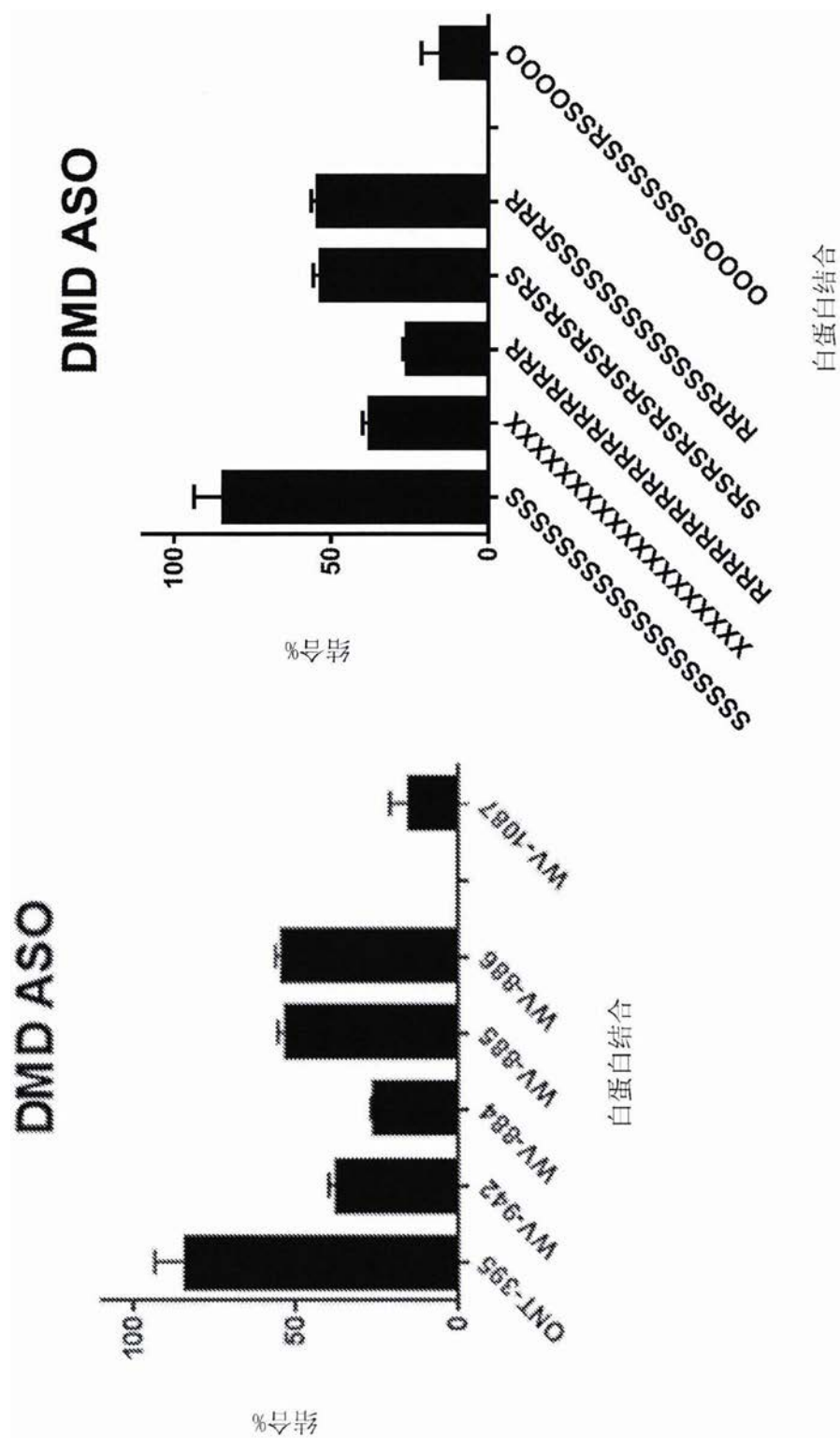


图6

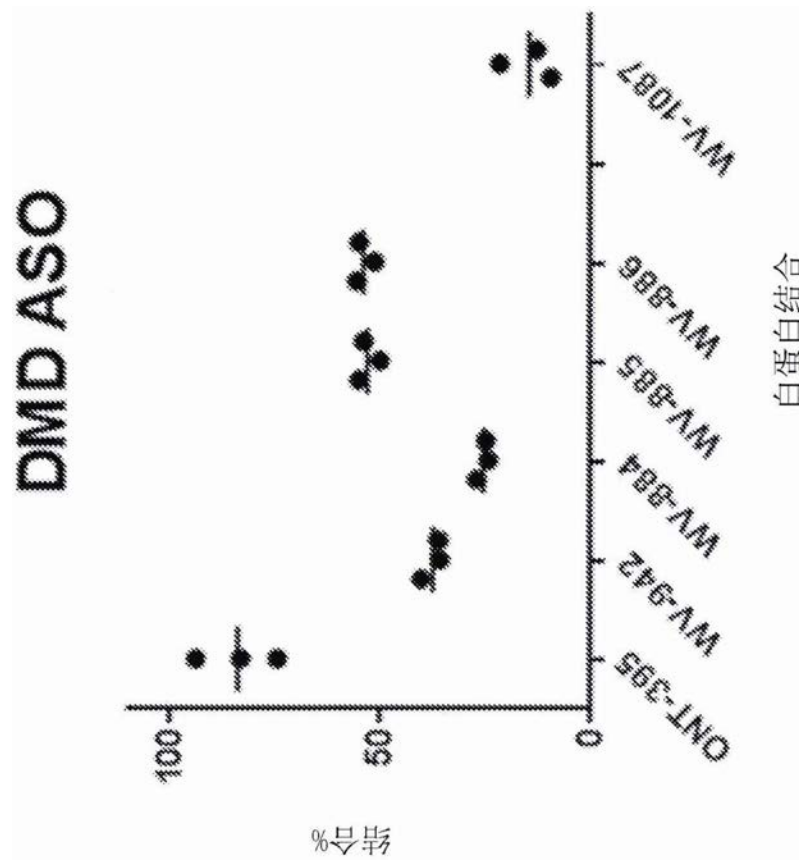


图6(续)

WV395.02	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV884.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV885.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV886.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV887.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV888.02	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV889.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV890.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV891.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV892.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV893.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV894.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV895.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV896.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV897.01	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU

图7A

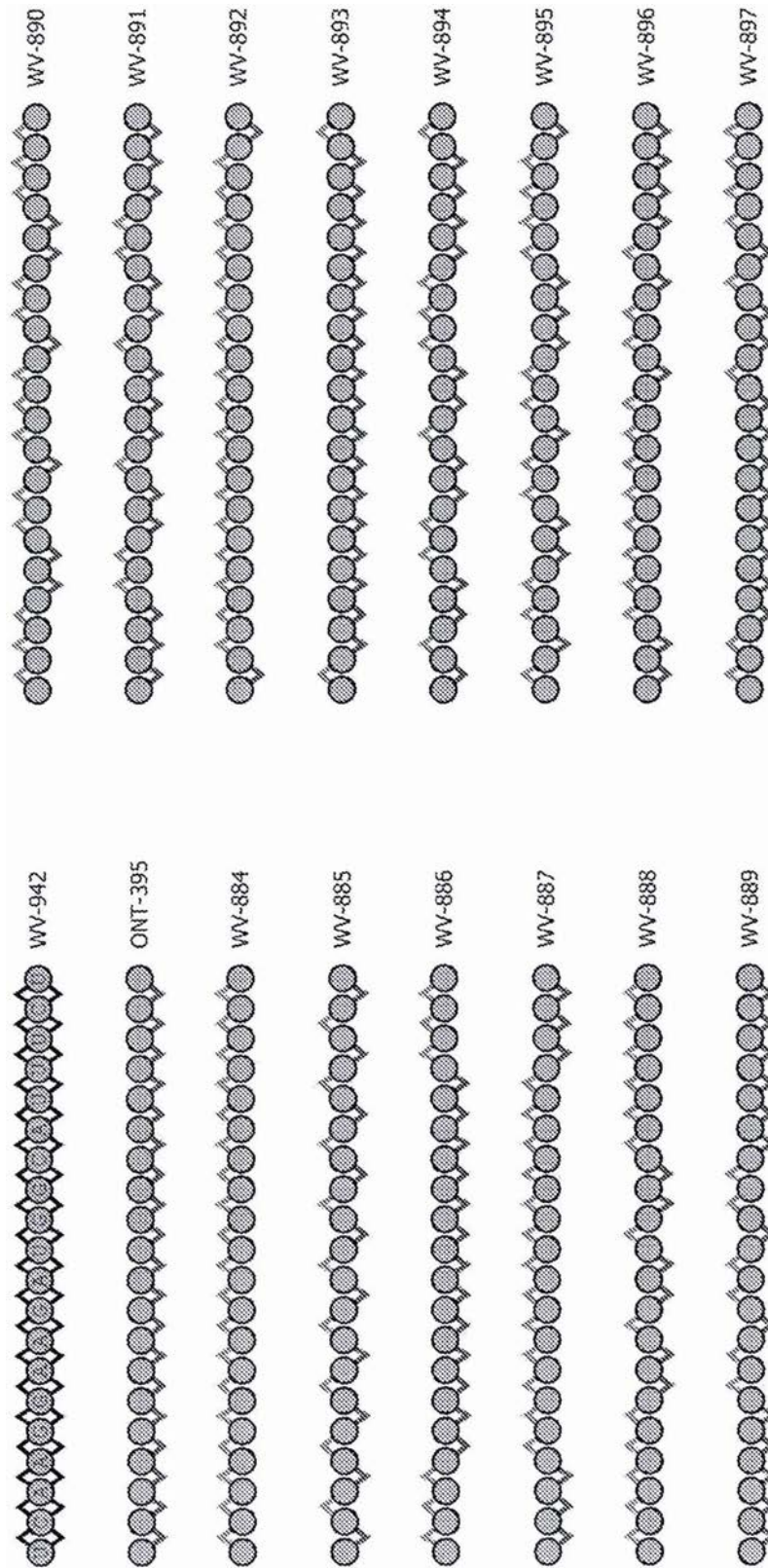


图7B

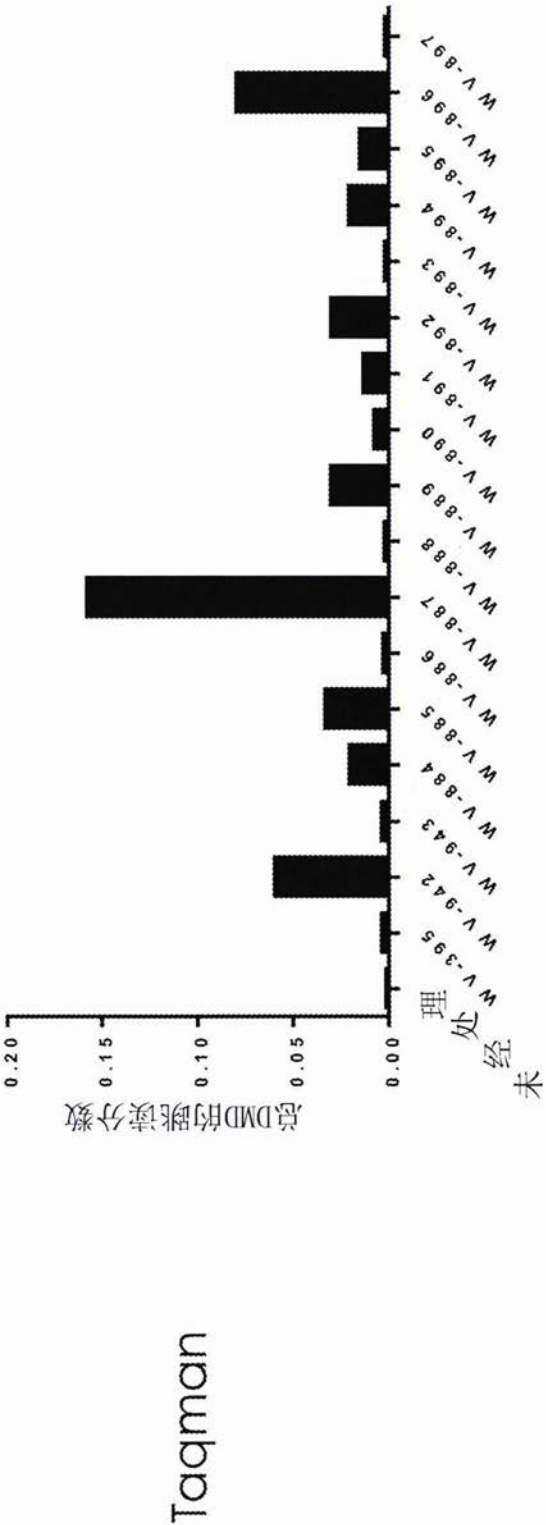


图8A

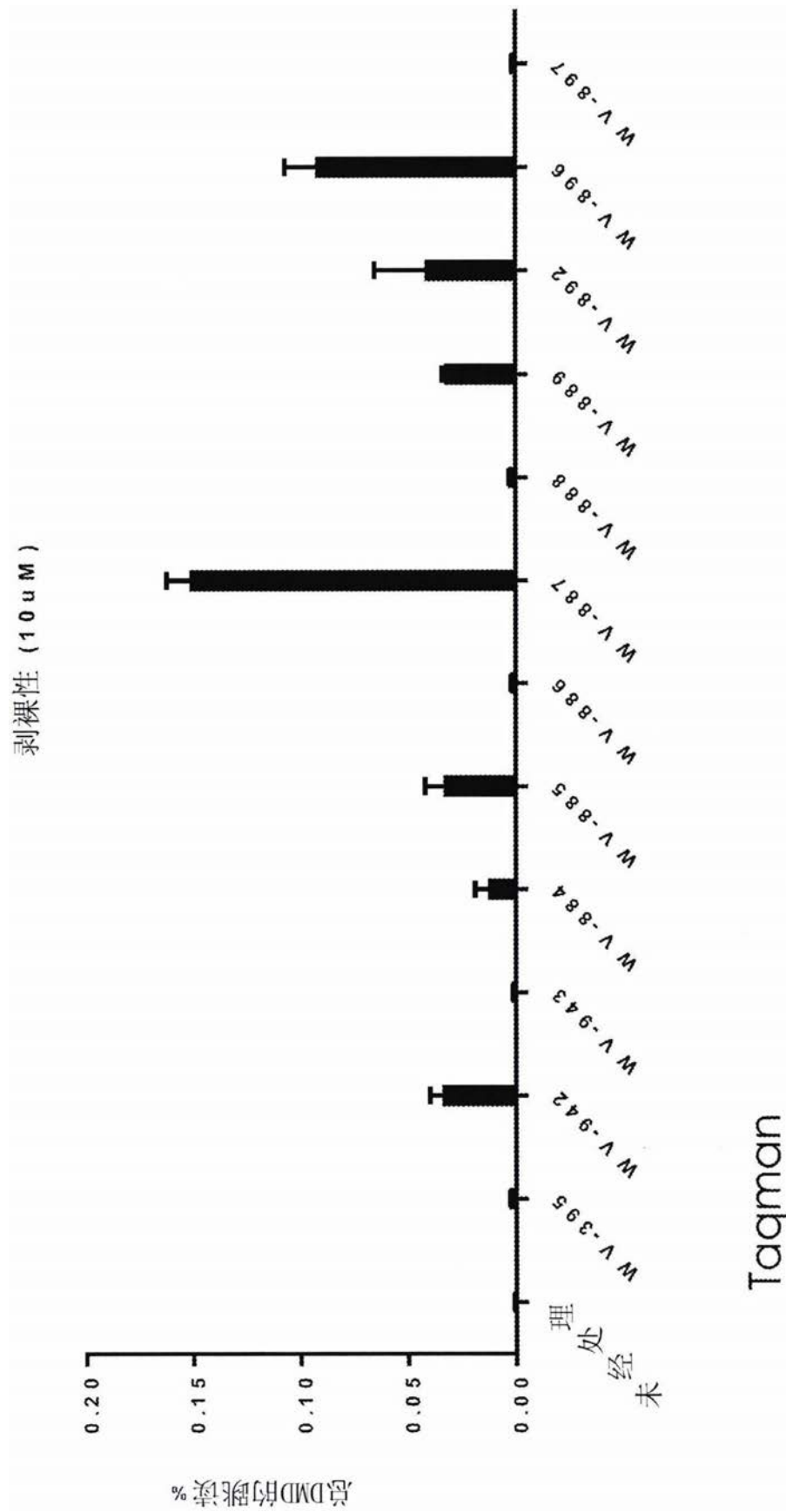


图8B

2' F的不同#	WV-2095	fU*fc*fa*fa*fg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2096	fU*fc*fa*fa*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*mu*fu*fu*fc*fu
	WV-2097	fU*fc*fa*ma*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*mu*fu*fu*fc*fu
	WV-2098	fU*fc*ma*ma*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*mu*mu*mu*fc*fu
	WV-2099	fU*mc*ma*ma*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*mu*mu*mu*mc*fu
2' F的PS的不同#	WV-2100	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2101	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2102	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2103	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2104	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2105	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
半聚体	WV-2106	fU*fc*fa*fa*fg*fg*fa*fa*fg*fa*mu*mg*mg*mc*ma*mu*mu*mu*mc*mu
	WV-2107	mu*mc*ma*ma*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu
	WV-2108	fU*fc*fa*fa*fg*fg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*ma*mu*mu*mu*mc*mu
	WV-2109	mu*mc*ma*ma*mg*mg*ma*ma*mg*ma*mu*mg*mg*mc*fa*fu*fu*fu*fc*fu

图9A

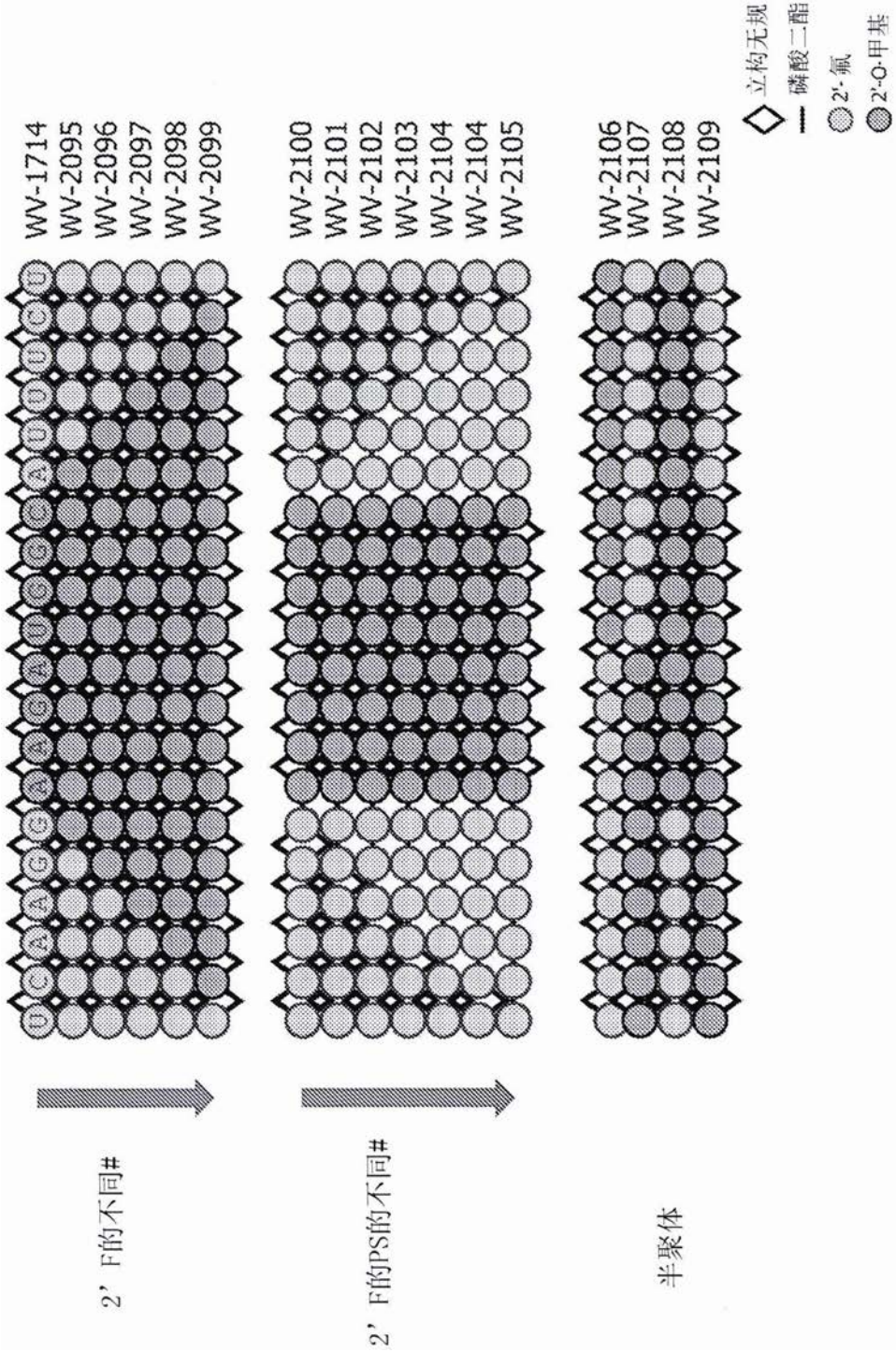


图9B

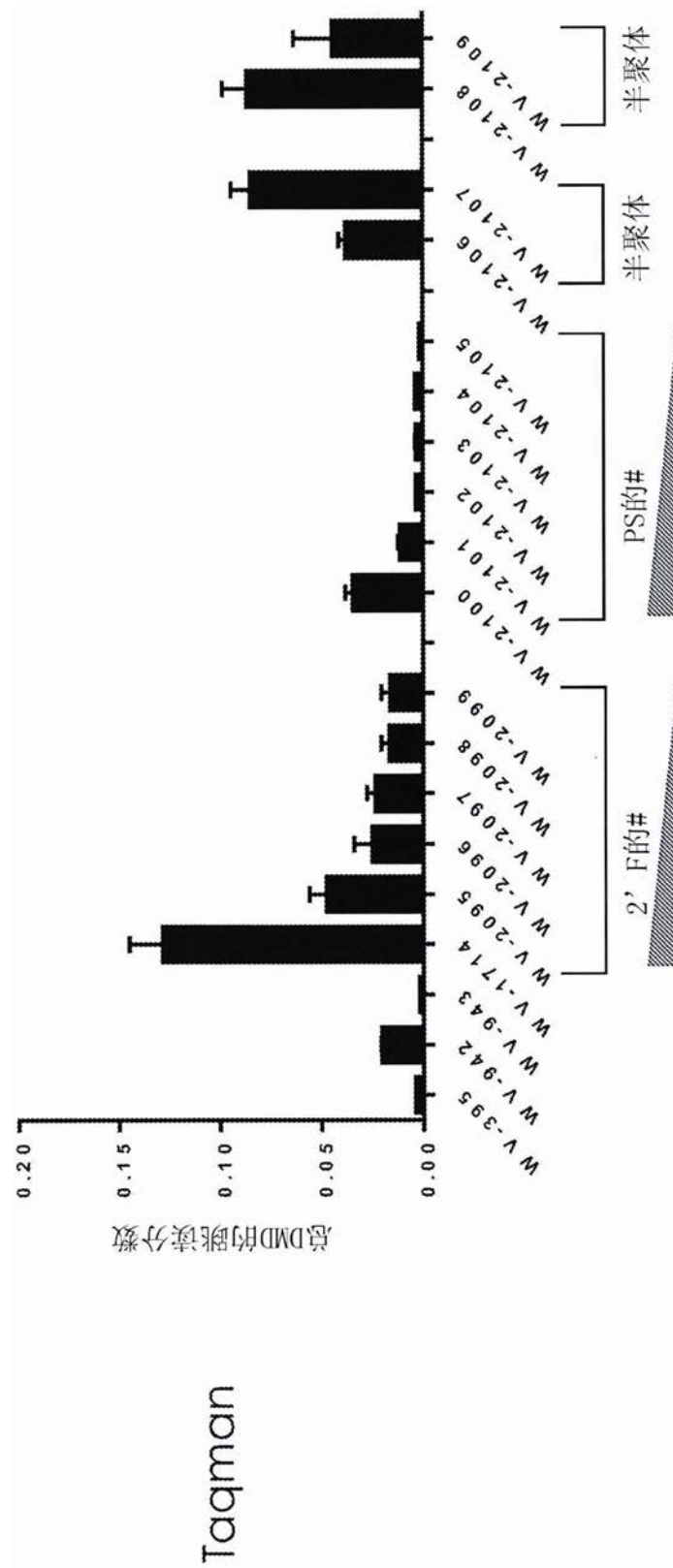


图10A

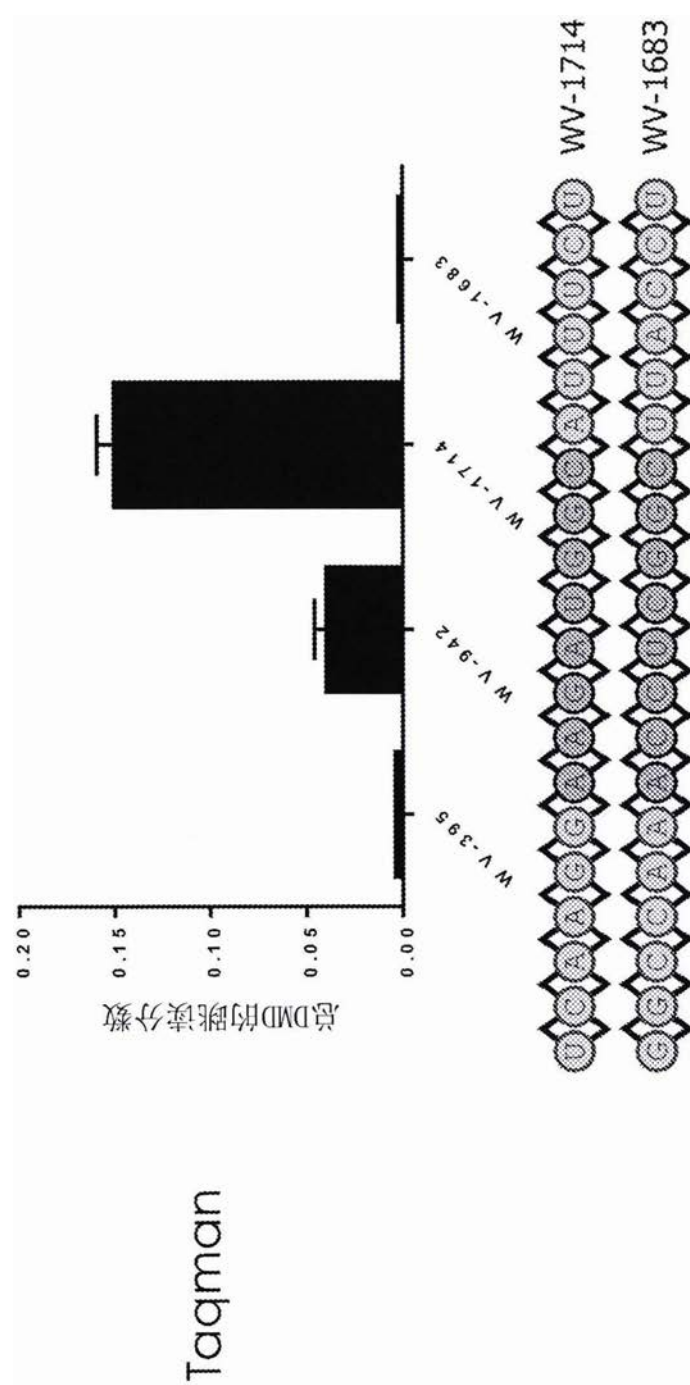


图10B

WV-1108	$mUmCmA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA mUmUmUmCmU$
WV-2381	$mU^*mCmA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA mUmUmUmC^*mU$
WV-2382	$mU^*mC^*mA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA mUmUmUmU^*mC^*mU$
WV-2383	$mU^*mC^*mA^*mA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA mUmUmU^*mC^*mU$
WV-2384	$mU^*mC^*mA^*mA^*mA^*mA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA mU^*mU^*mC^*mU$
WV-2385	$mU^*mC^*mA^*mA^*mA^*mA^*mA mGmAmAmGmAmUmGmGmCmA^*mU^*mU^*mC^*mU$

图11A

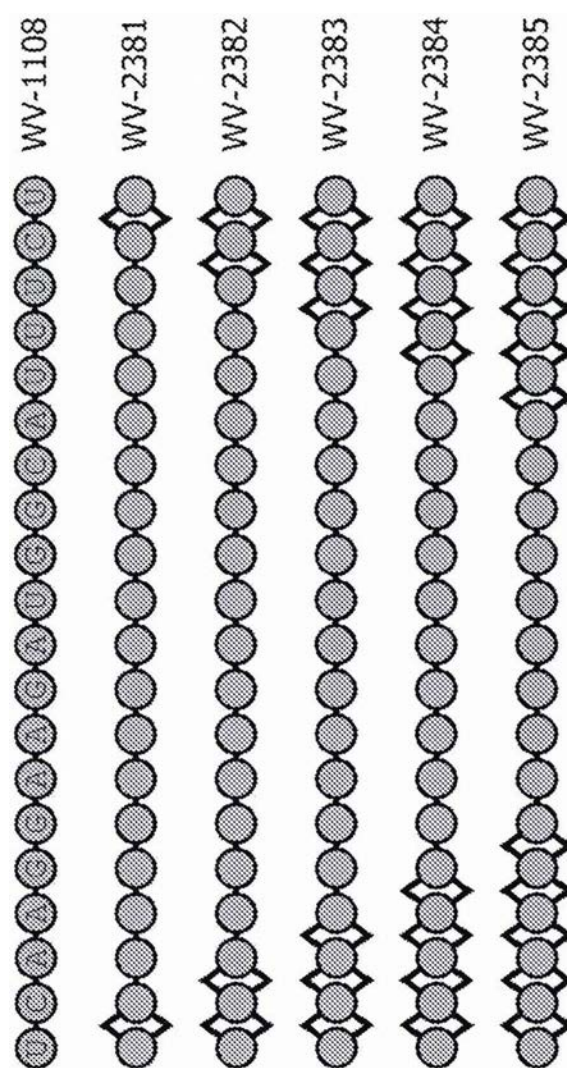


图11B

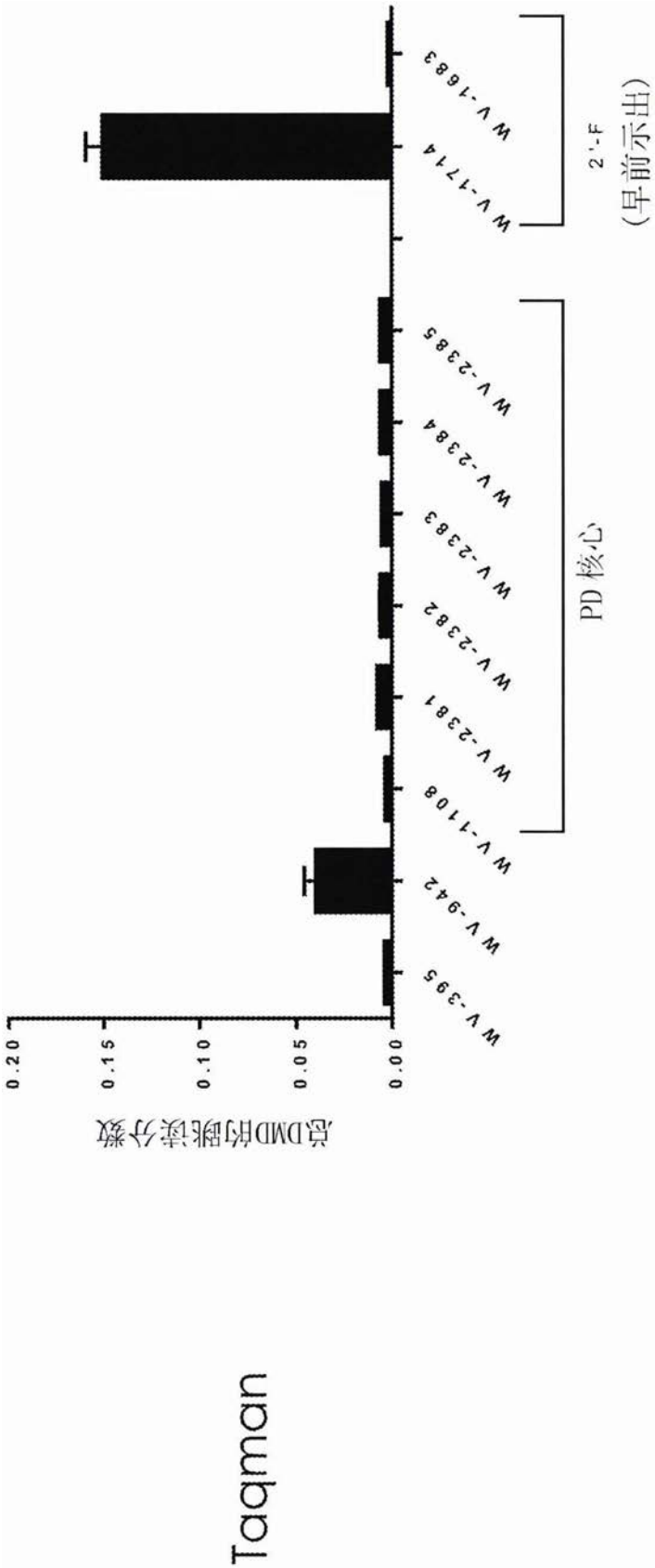


图12

WV-2366	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-2367	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmU*SmC*SmU
WV-2368	mU*SmC*SmA*SmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmU*SmU*SmC*SmU
WV-2369	mU*SmC*SmA*SmA*SmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-2370	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU

图13A

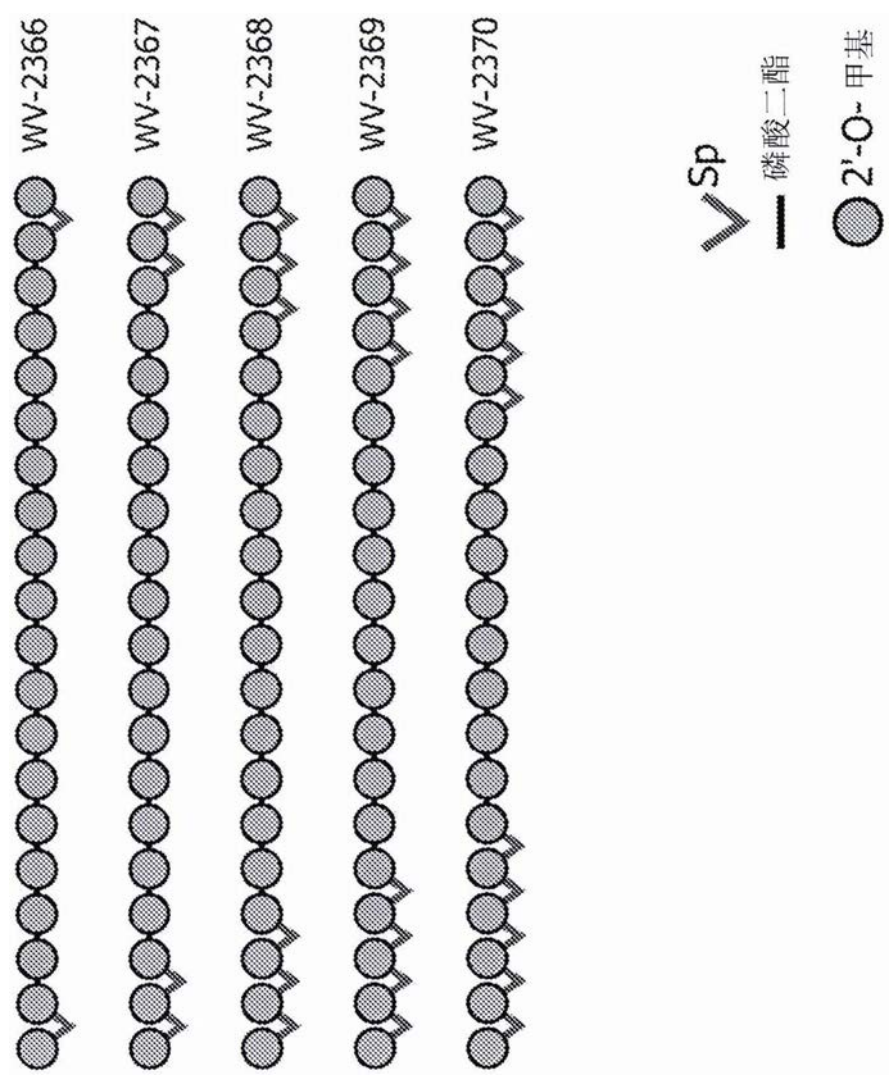


图13B

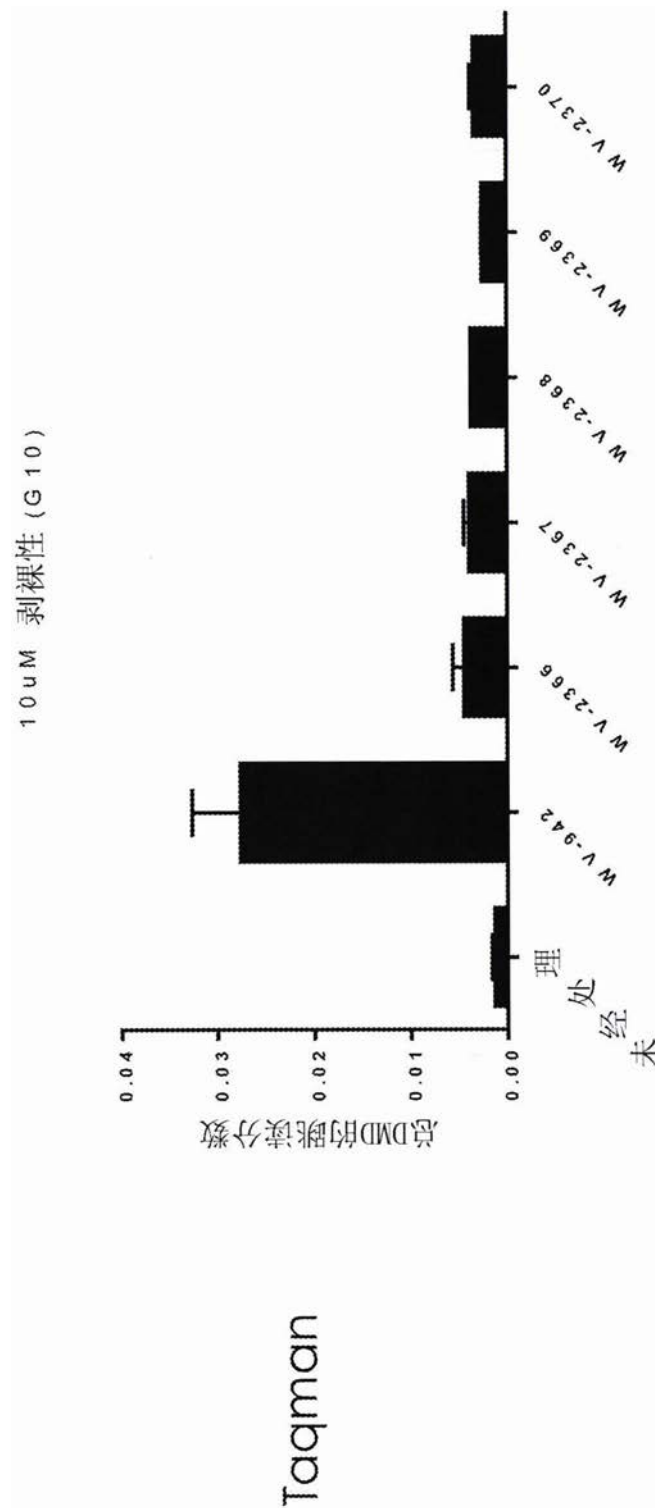


图14

WV-2223	mC*mA*mA* mG*mG*mA* mA*mG*mA* mU*mG*mg* mC*mA*mA* mU*mU*mc* mU*mA*mg* mU*mU*ml* mG
WV-2224	mC*mA*ml* mC*mA*mA* mG*mg*mA* mA*mg*mA* ml*mg*mg* mC*mA*ml* ml*ml*ml* mC* ml*mA*mg* mlU
WV-2225	mA*mc*mA* ml*ml*ml* mA*mg*mg* mA*mA*mg* mA*ml*mg* mg*mc*mA* ml*ml*ml* mc*ml*mA* mg
WV-2226	mA*mA*mc* mA*ml*ml* mA*mA*mg* mg*mg*mA* mg*mg*ml* mg*mg*mg* mA*ml*ml* ml*ml*ml* mA
WV-2227	mc*mA*mA* mc*mA*ml* mc*mA*mA* mg*mg*mA* mA*mg*mg* ml*mg*mg* mc*mA*ml* ml*ml*ml* mlU
WV-2228	mc*ml*mc* mc*mA*mA* mc*mA*ml* mc*mA*mA* mg*mg*mA* mA*mg*mg* ml*mg*mg* mc*mA*ml* mlU
WV-2229	mA*mc*mc* ml*ml*ml* mA*mA*mc* mA*ml*ml* mA*mA*mg* mg*mA*mA* mg*mg*ml* mg*mg*mc* mA
WV-2230	mg*ml*mA* mc*mc*ml* mc*mc*mA* mA*mc*mA* ml*mc*mA* mA*mg*mg* mA*mA*mg* mA*ml*ml* mg
WV-2313	mA*ml*ml* ml*ml*ml* mA*mg*ml* ml*ml*ml* mg*mA*mg* mA*ml*mg* mg*mc
WV-2314	ml*mg*mg* mc*mA*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*mg* ml*ml*ml* mg*mg*mA* mg*mg
WV-2315	mg*mA*ml* mg*mg*mc* mA*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* mA*mg*ml* ml*ml*ml* mg*mg
WV-2316	mA*mg*mA* ml*mg*mg* mc*mA*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* mg*mg
WV-2317	mA*mA*mg* mA*ml*mg* mg*mc*mA* ml*ml*ml* mc*ml*ml* mg*ml*ml* ml*ml*ml* mg
WV-2318	mA*mg*mg* mA*mA*mg* mA*ml*ml* mg*mc*mA* ml*ml*ml* mc*ml*ml* ml*ml*ml* mg*ml
WV-2319	mA*mA*mg* mg*mg*mA* mg*mg*ml* mg*mg*mc* mA*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* mA*mg
WV-2320	mc*mA*mA* mg*mg*mA* mA*mg*mg* ml*mg*mg* mc*mA*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* ml*ml*ml* mA

图15

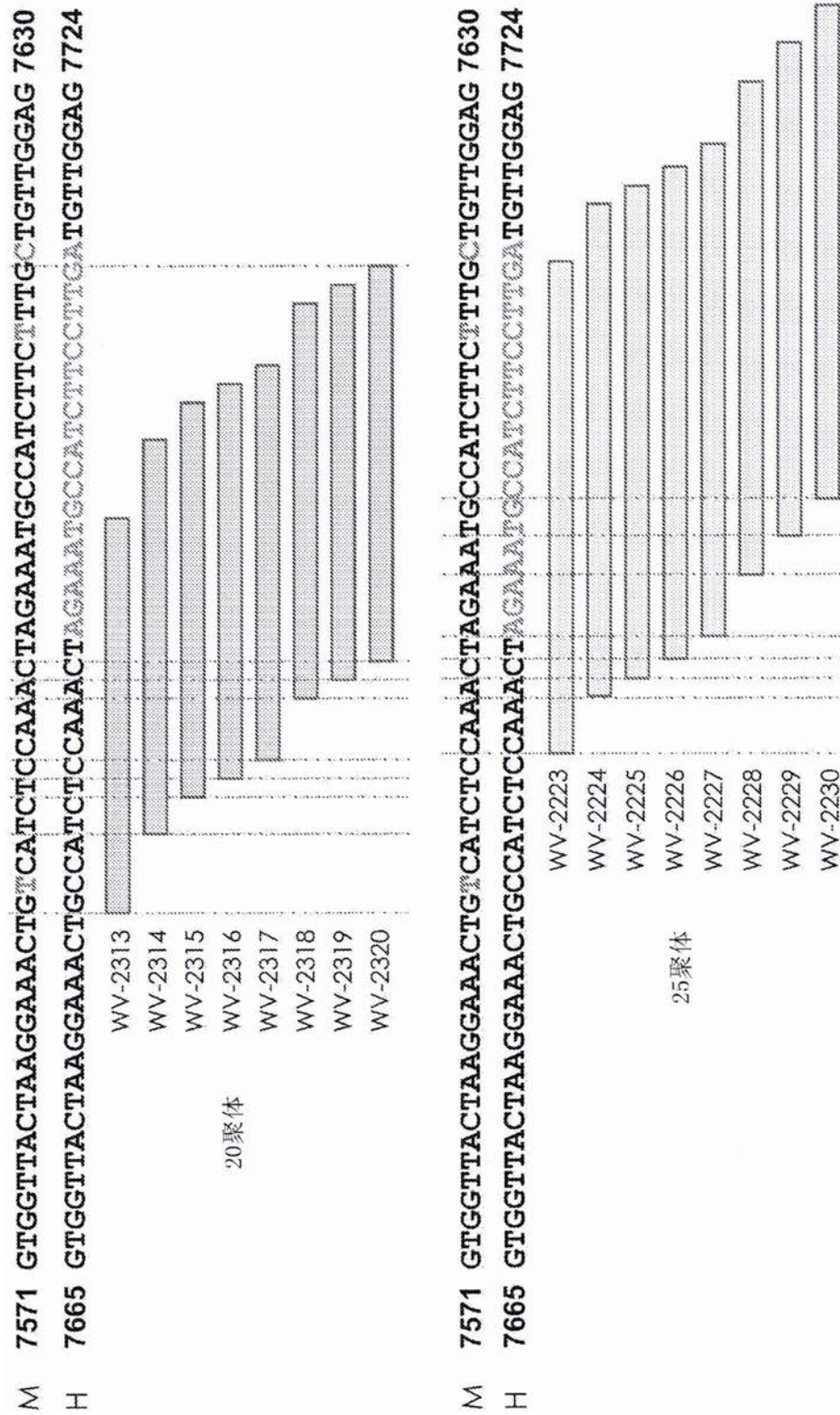


图16

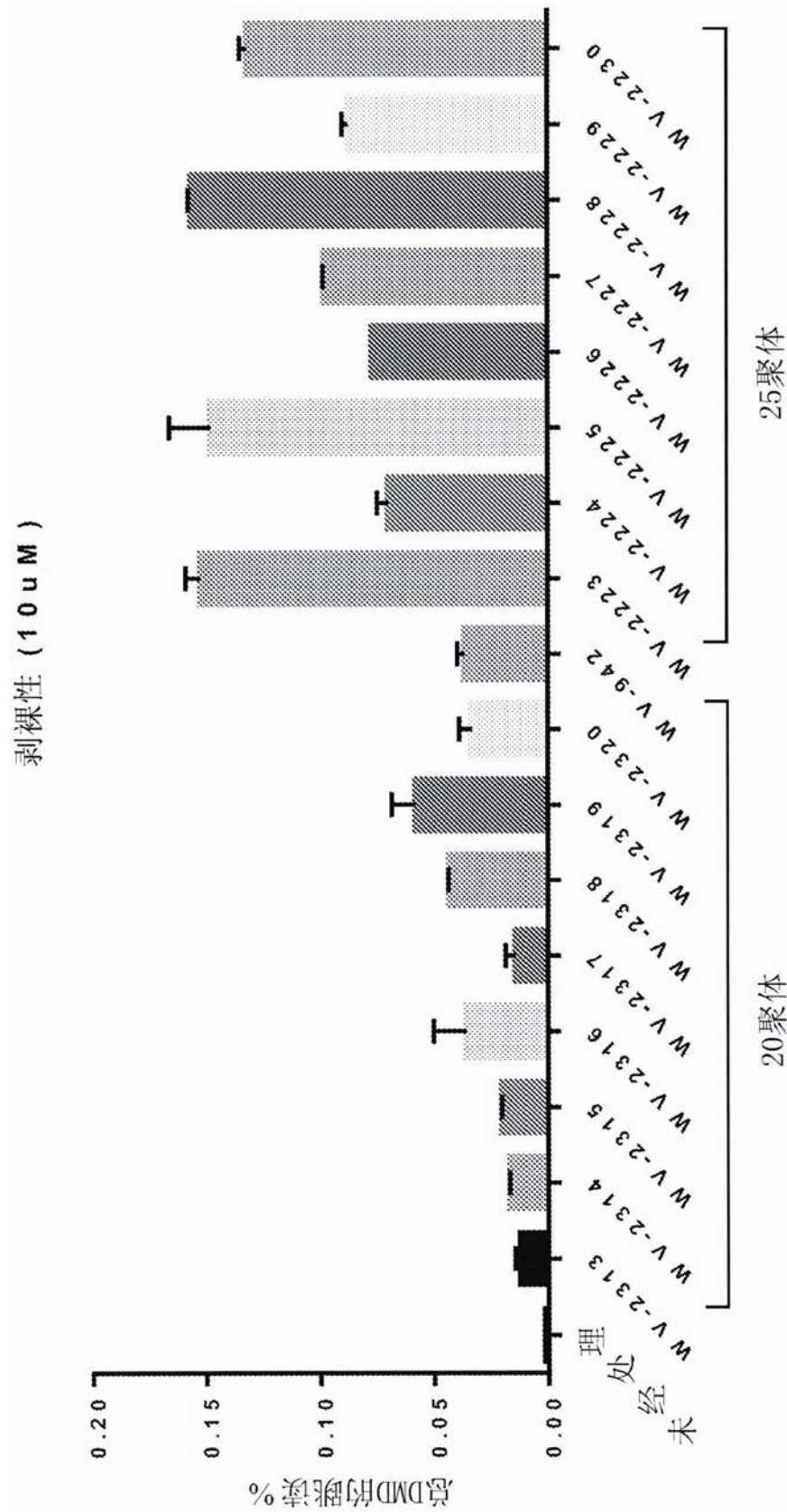


图17

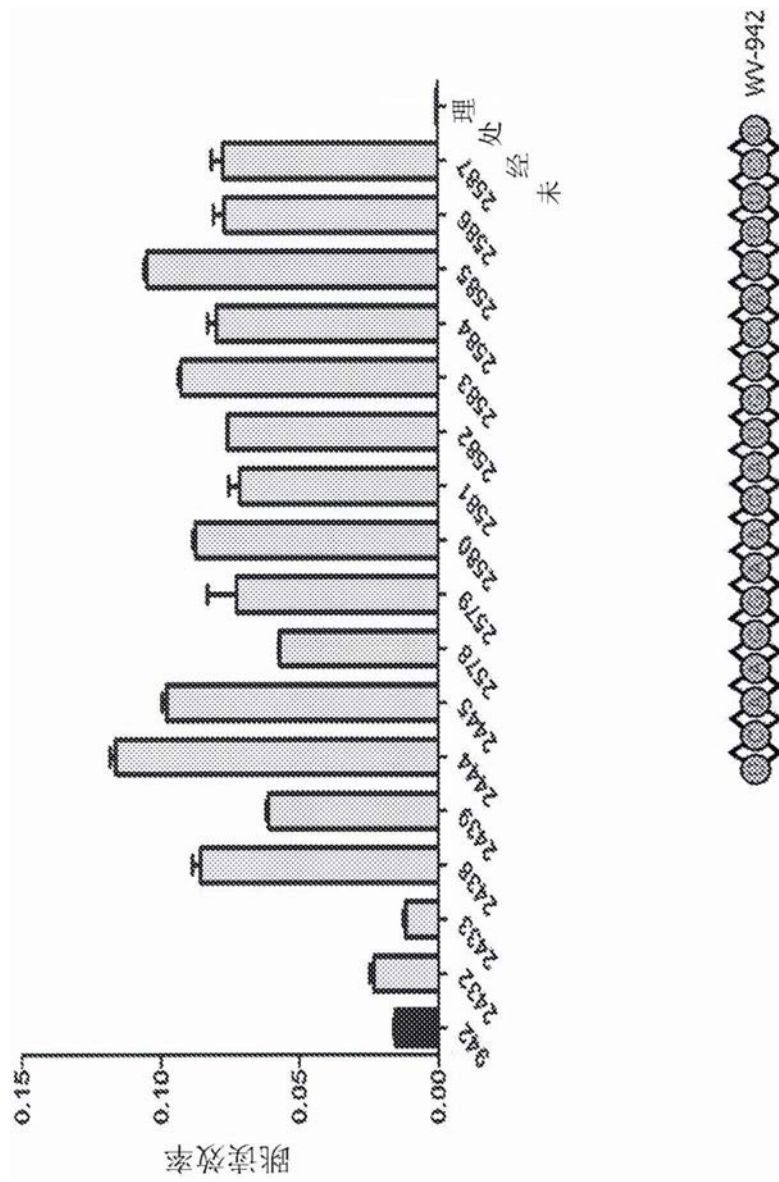


图18

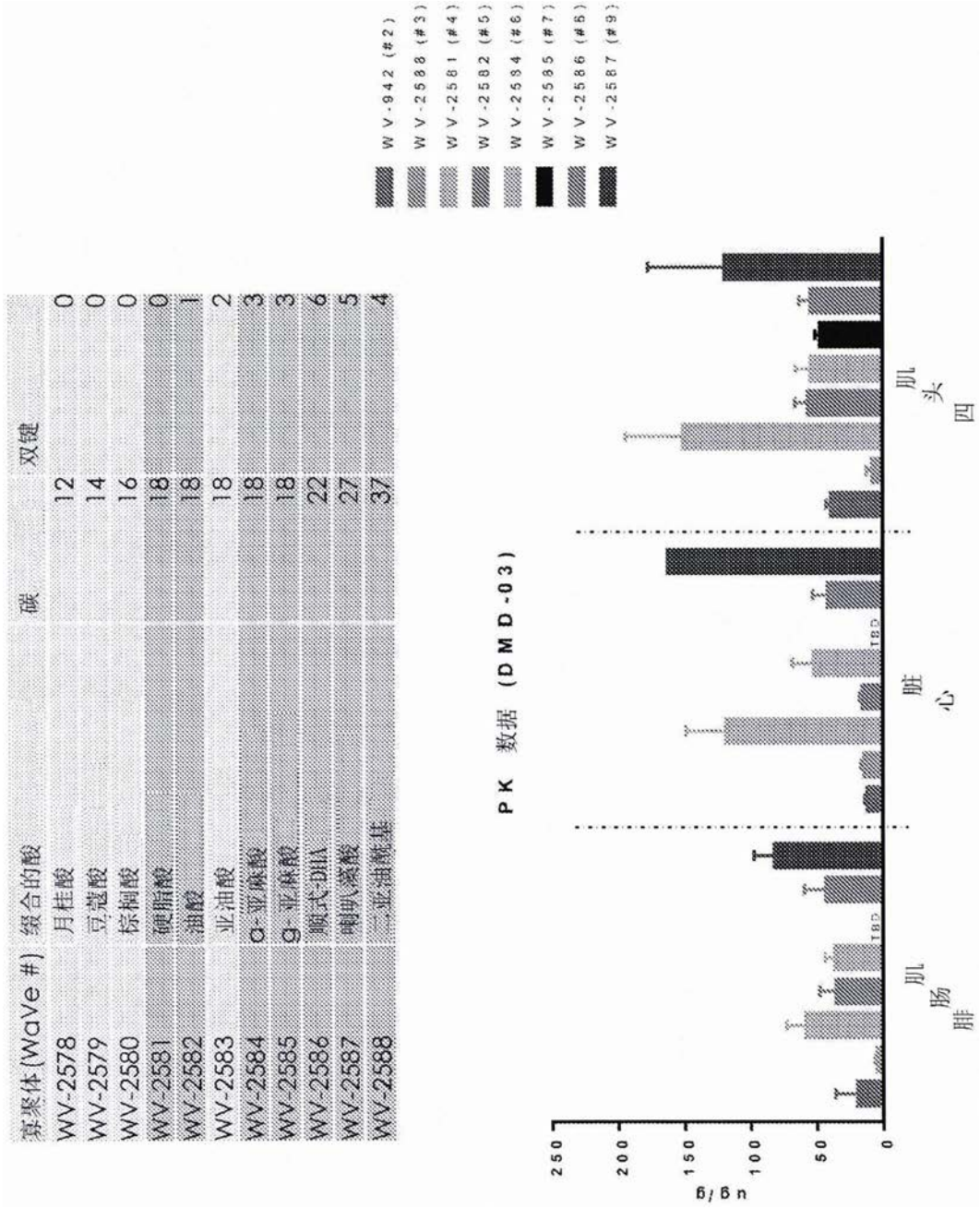


图19

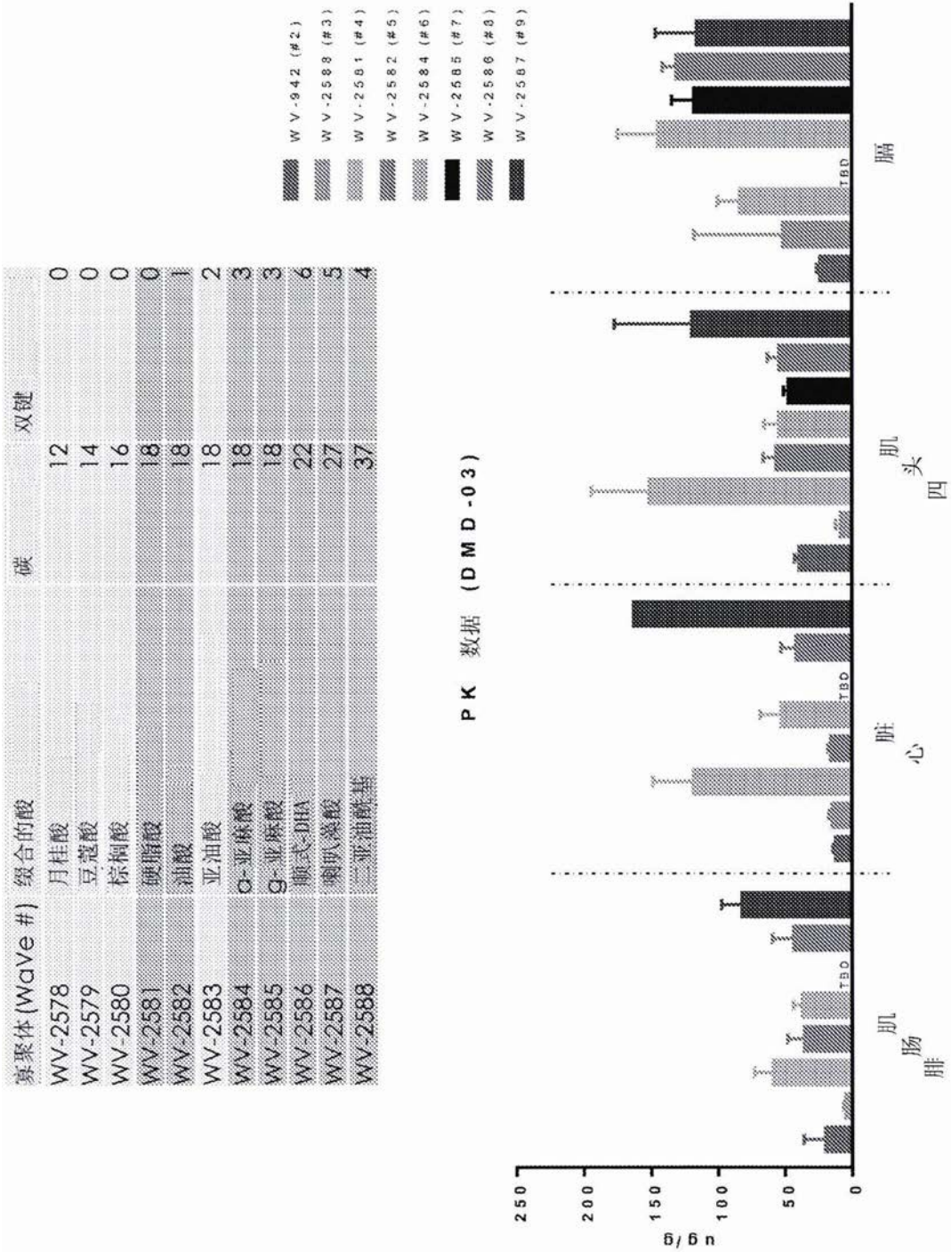


图20

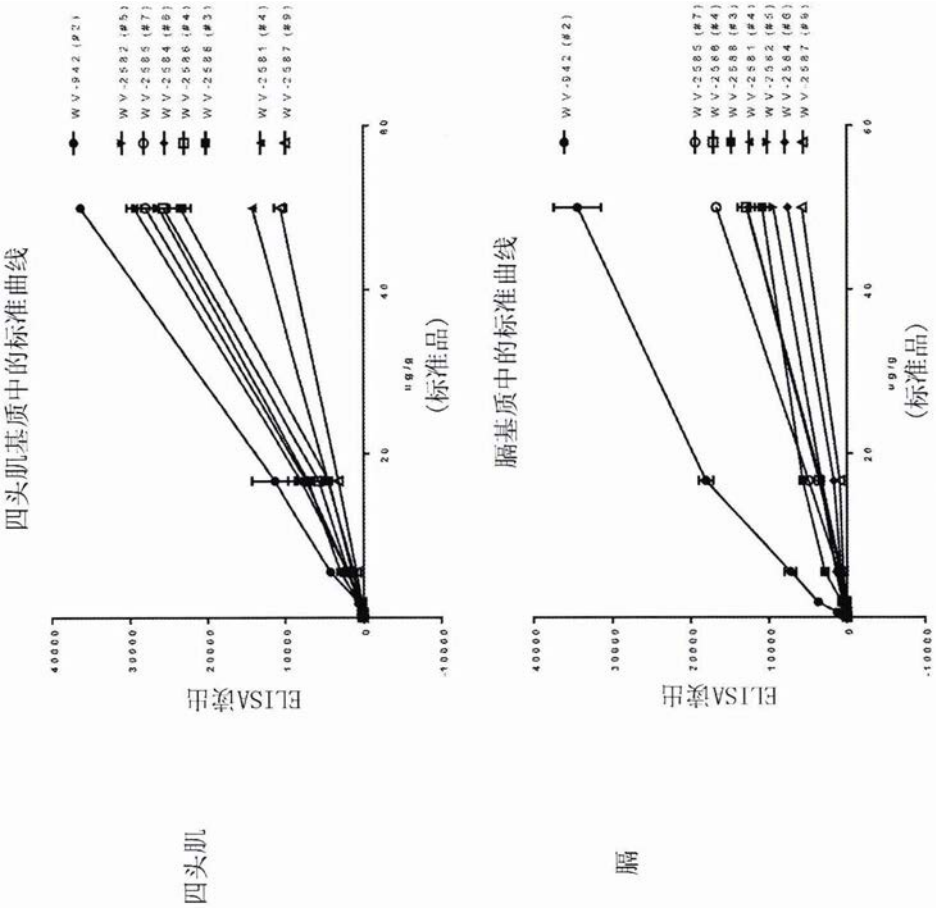


图21

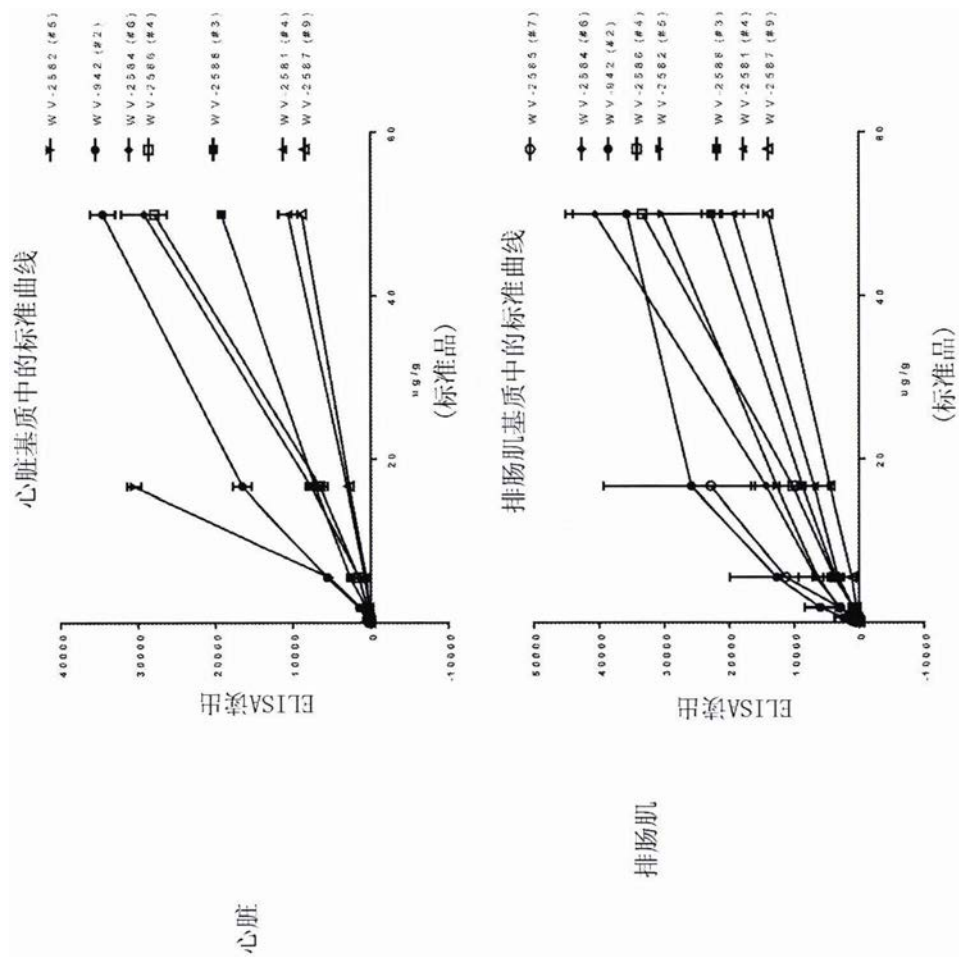


图22

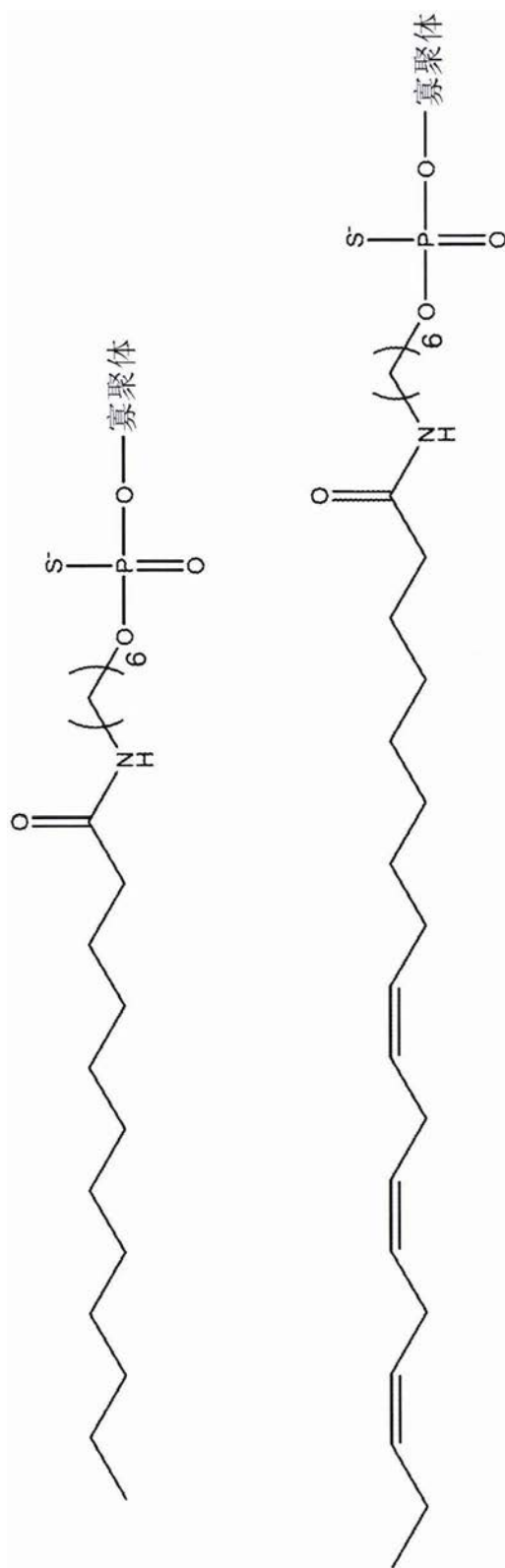


图23

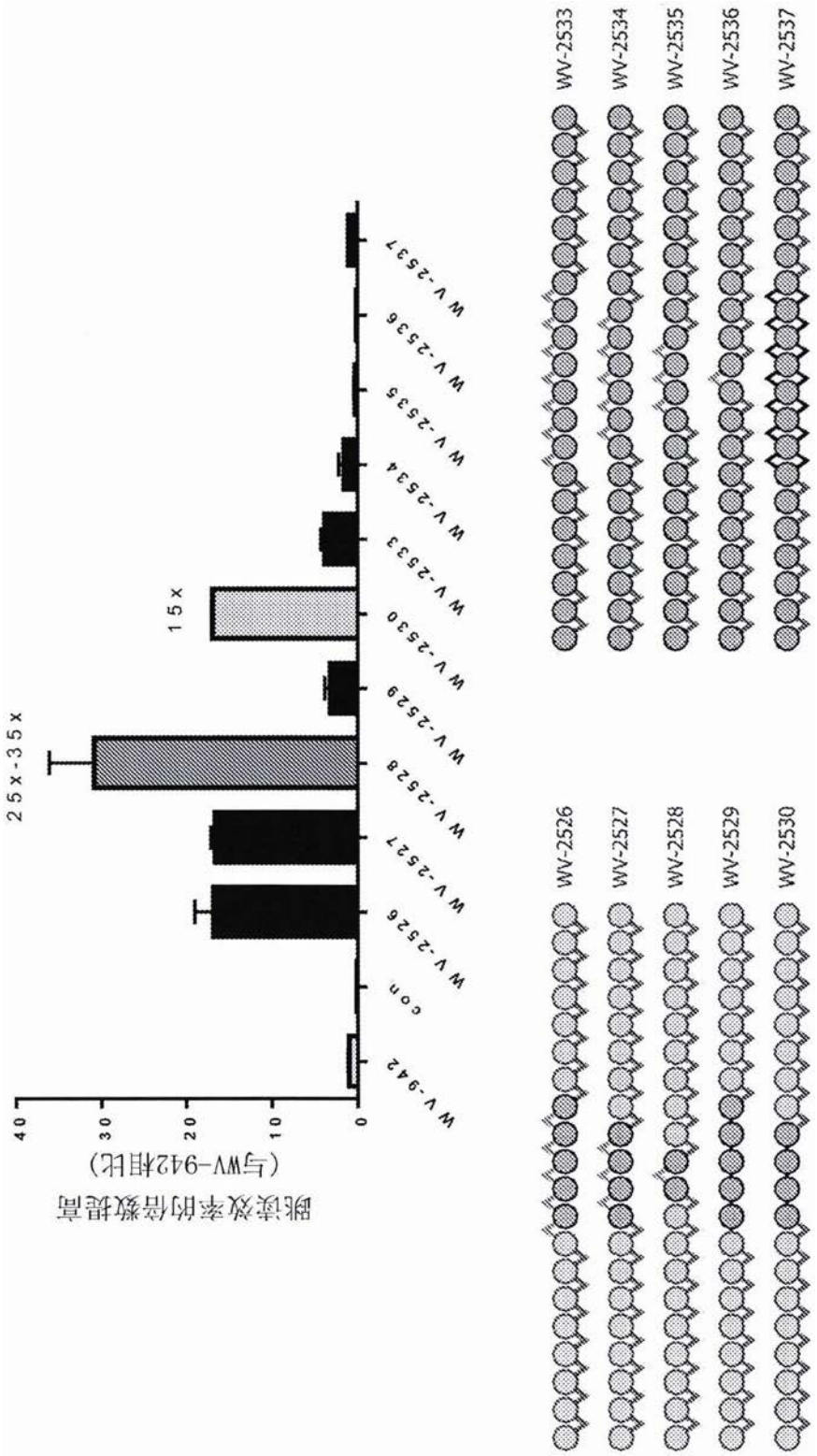


图24

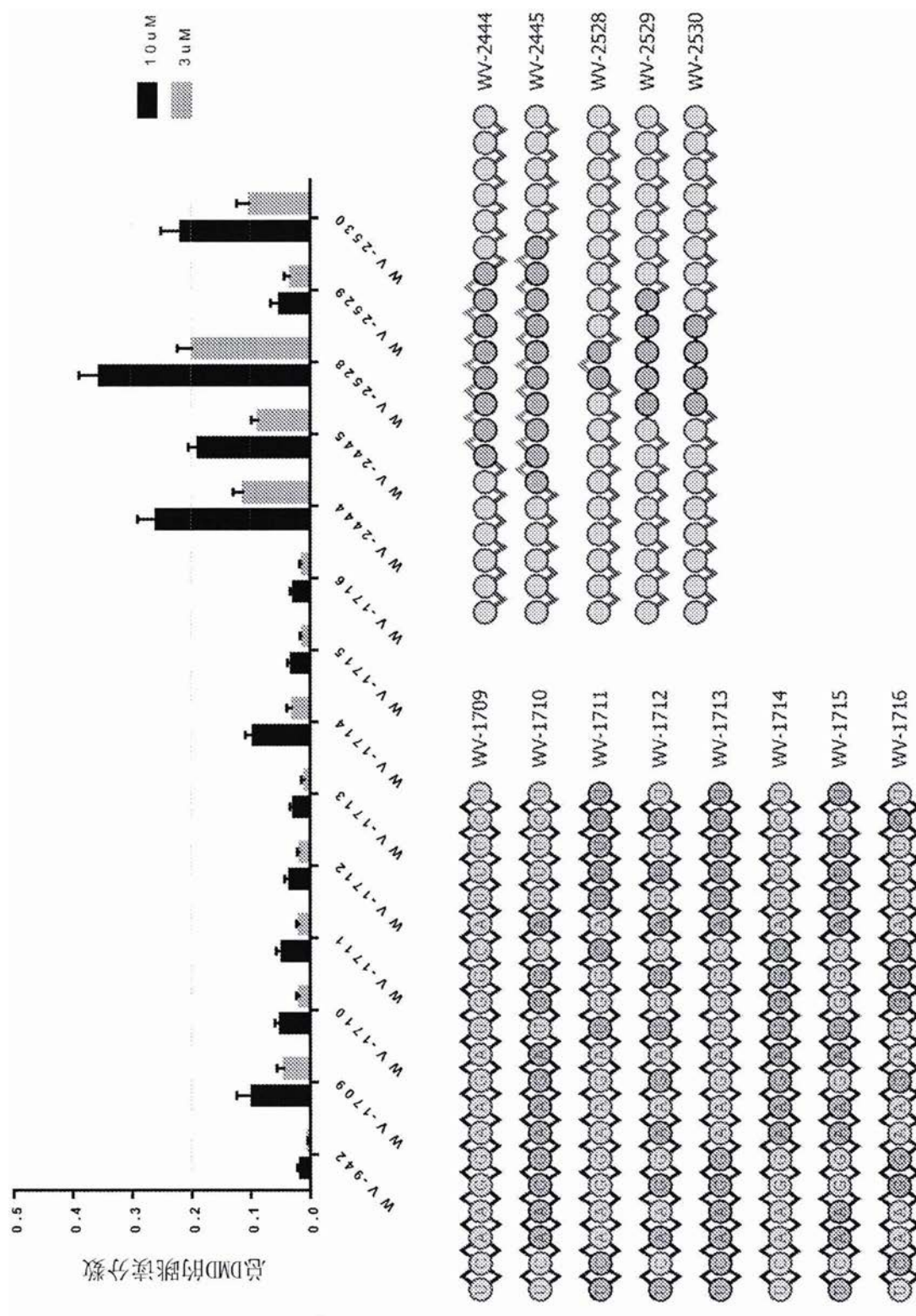


图25

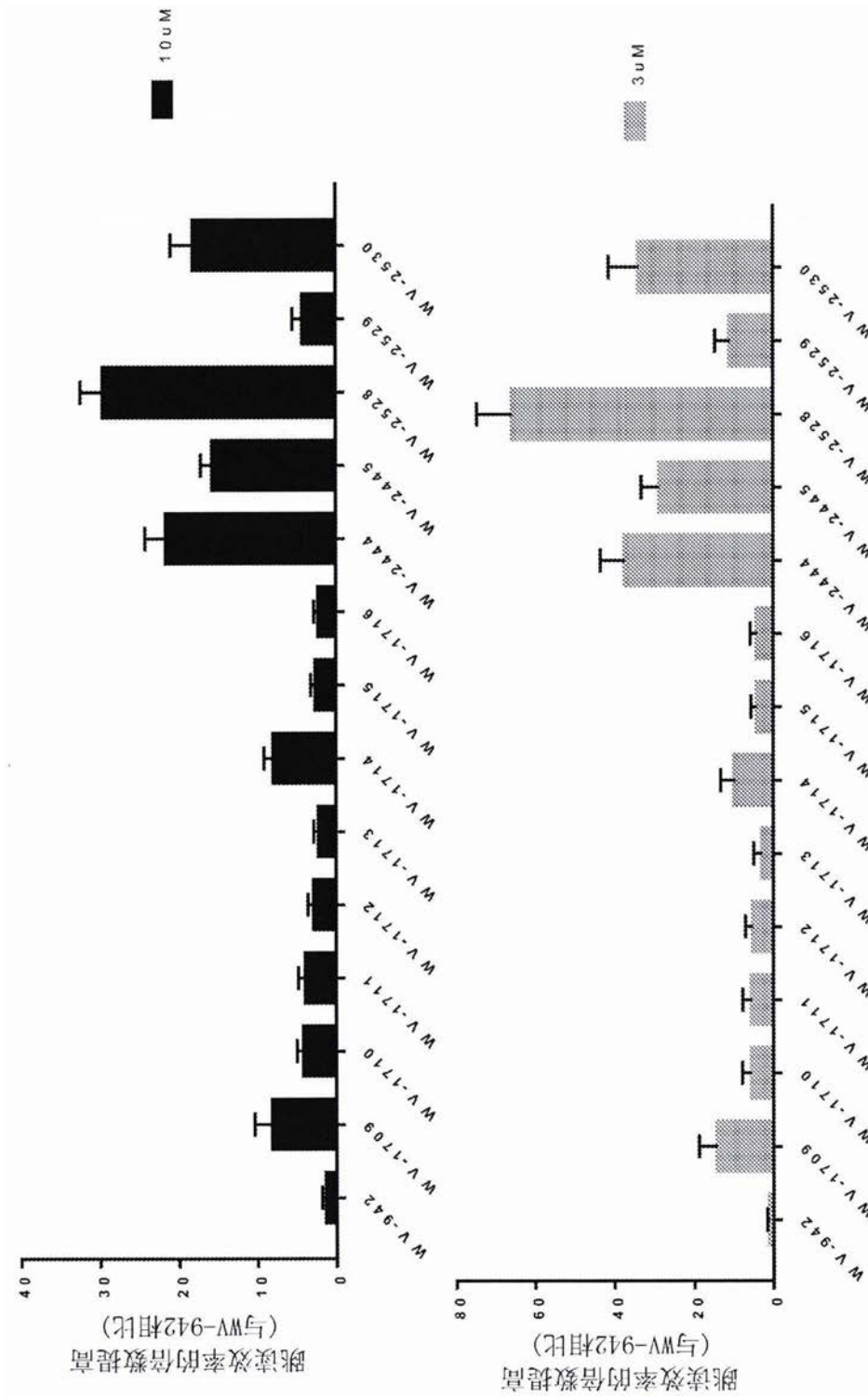


图26

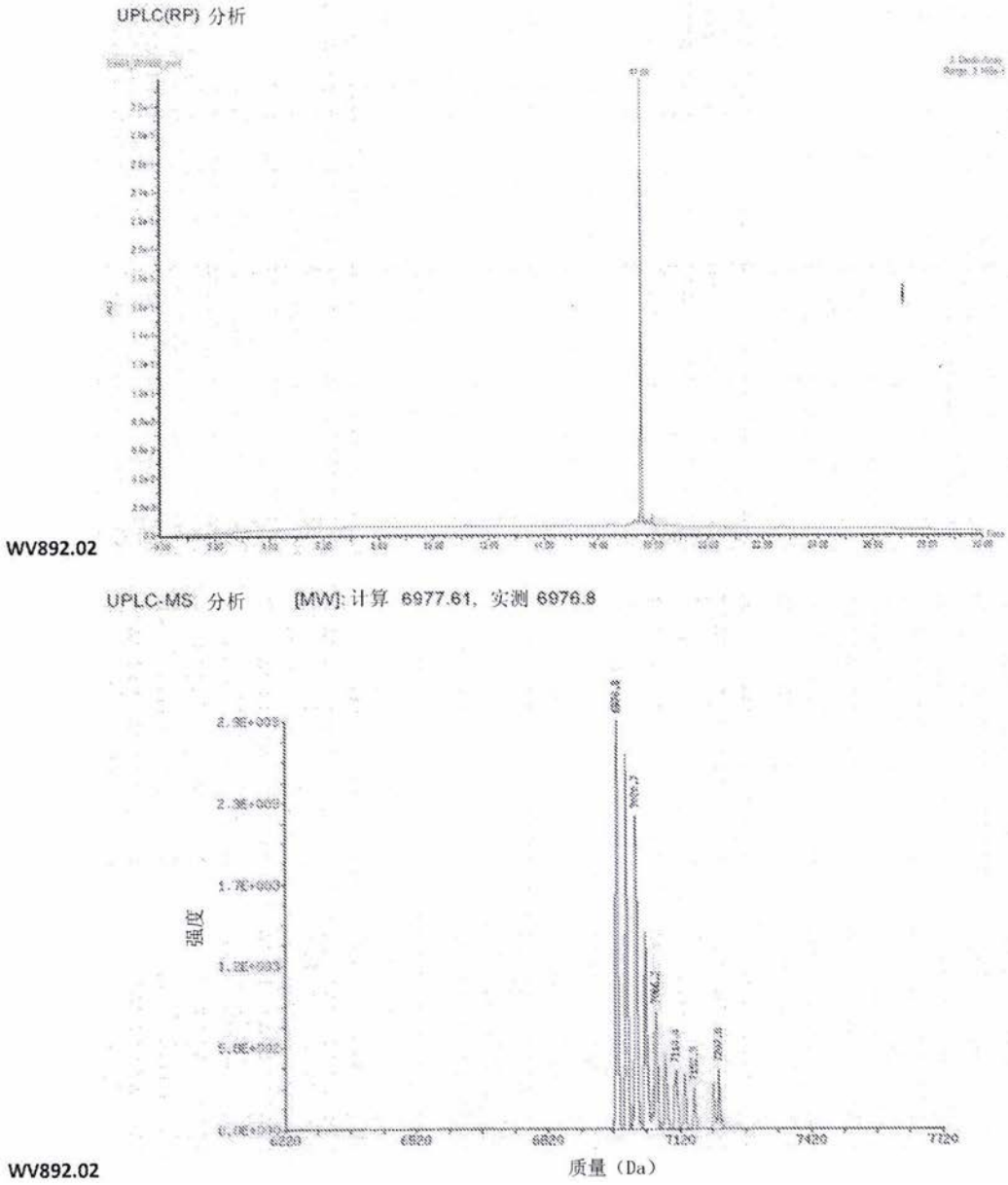


图27B

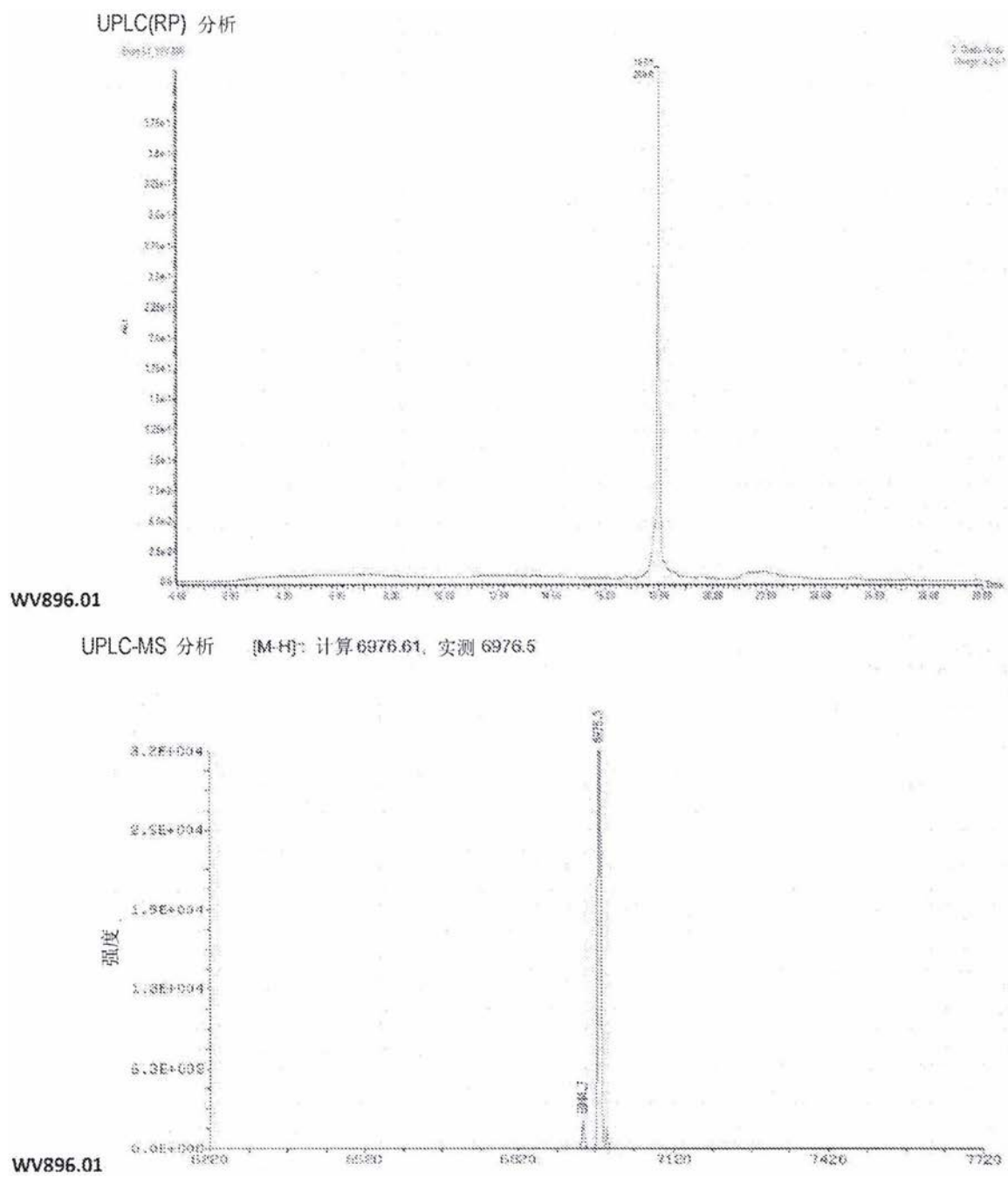


图27C

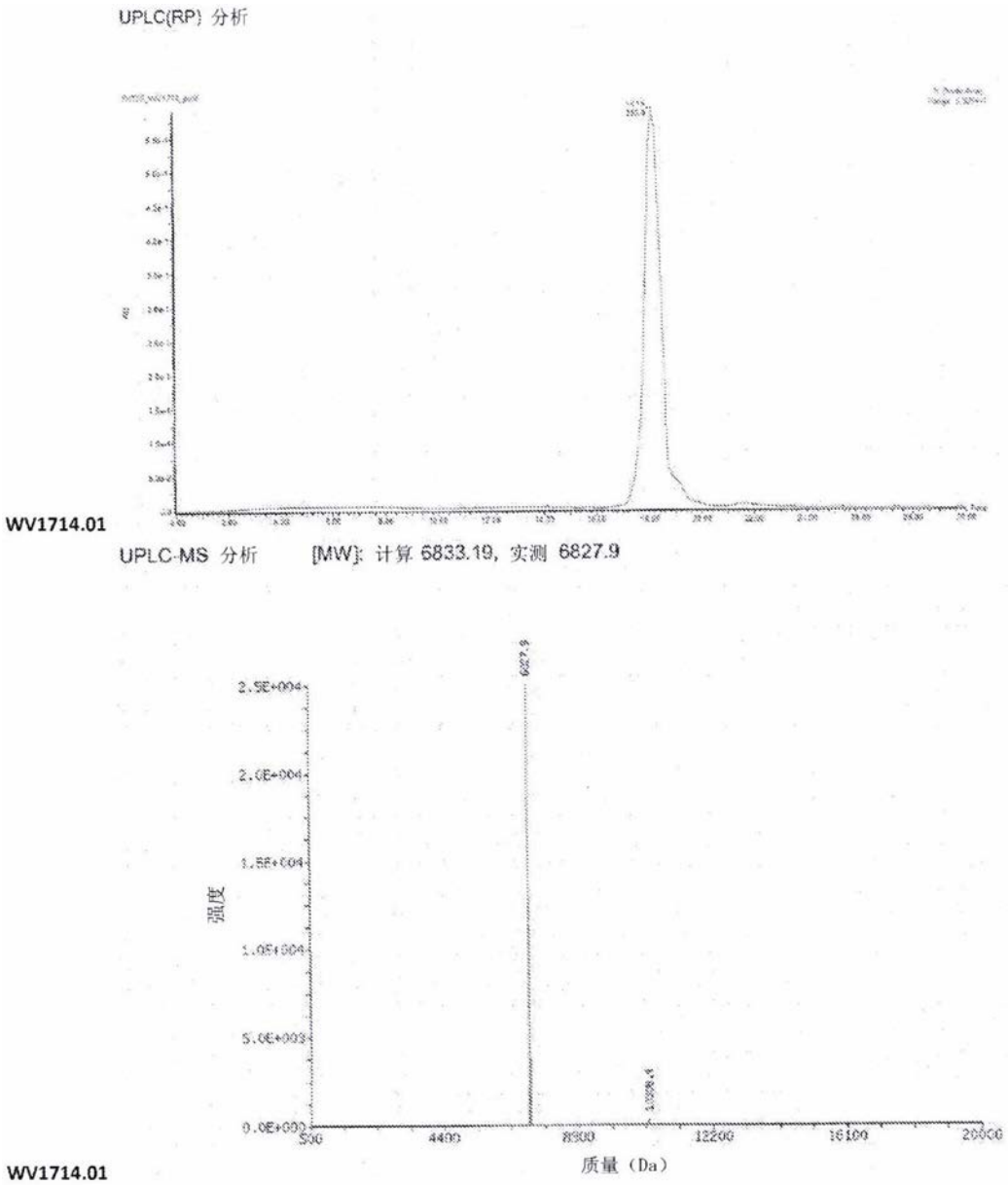


图27D

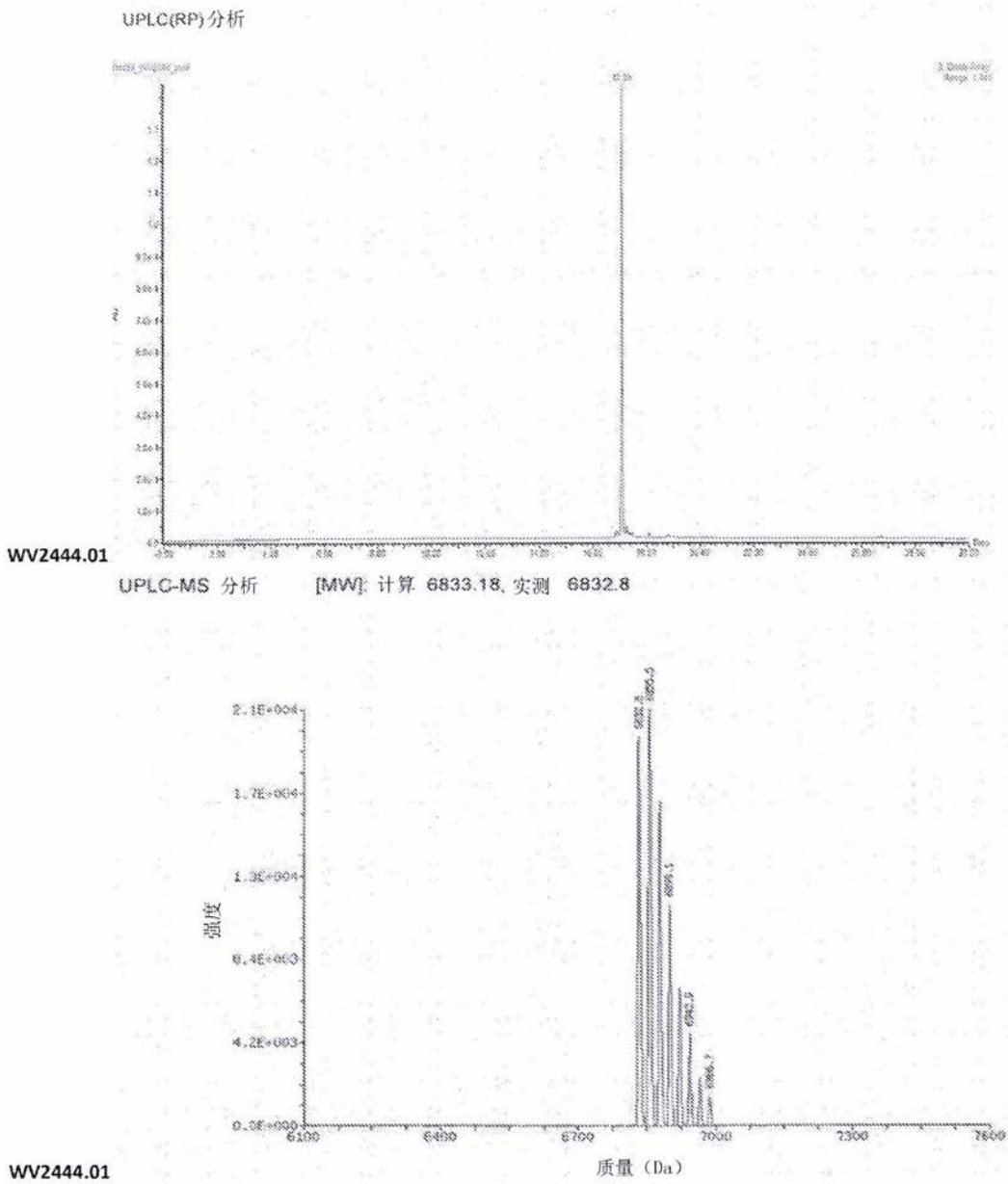


图27E

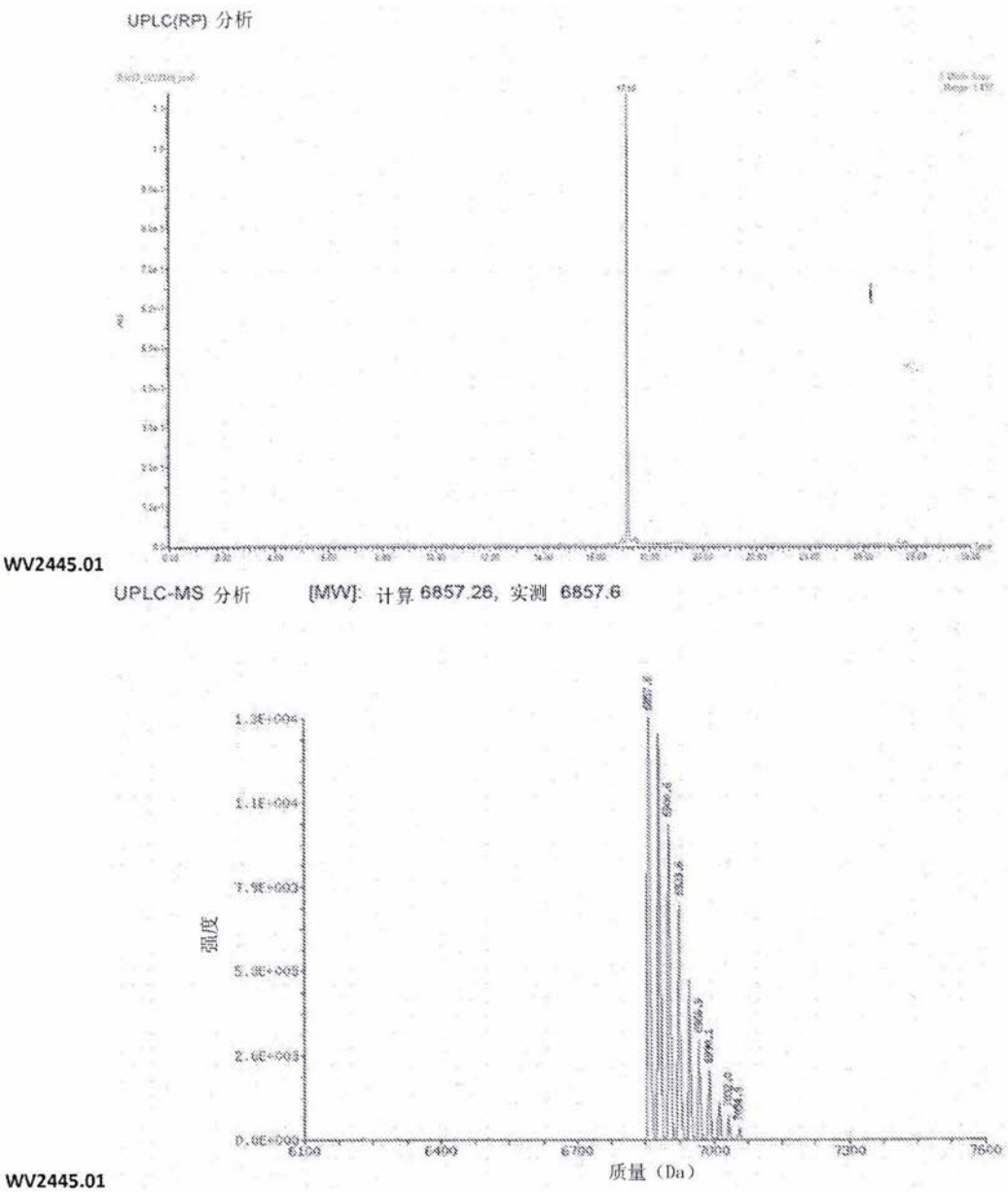


图27F

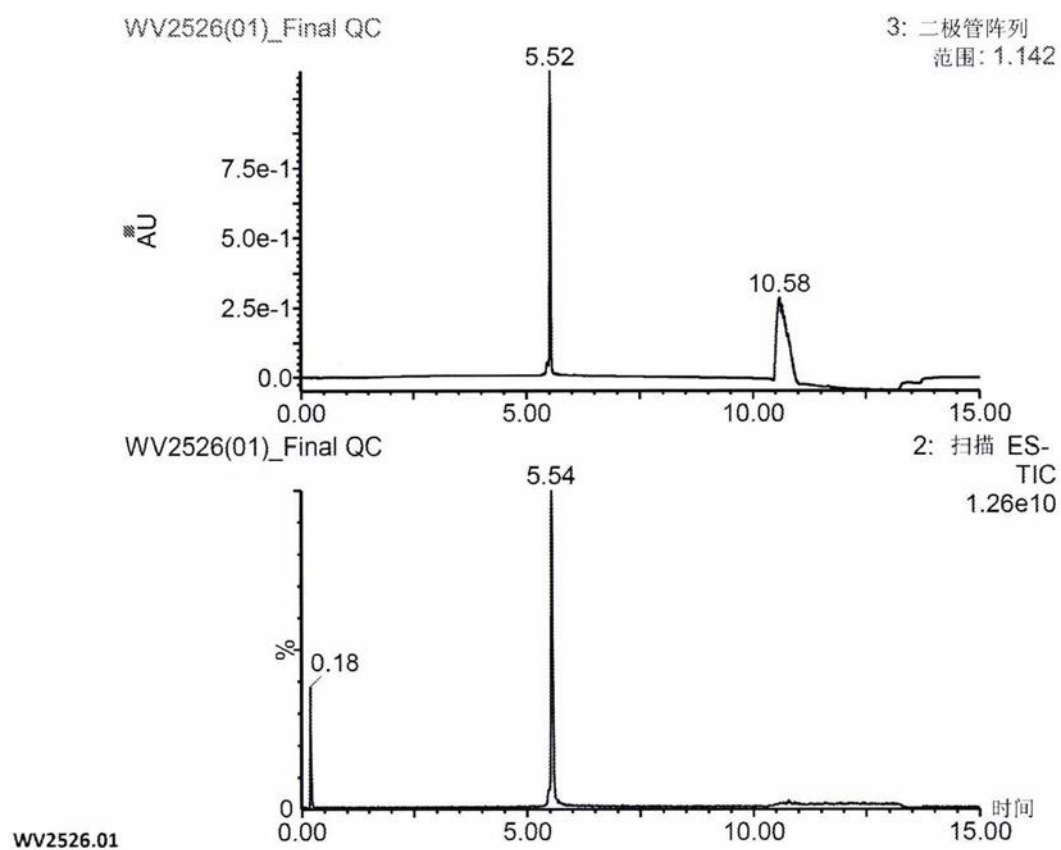


图27G

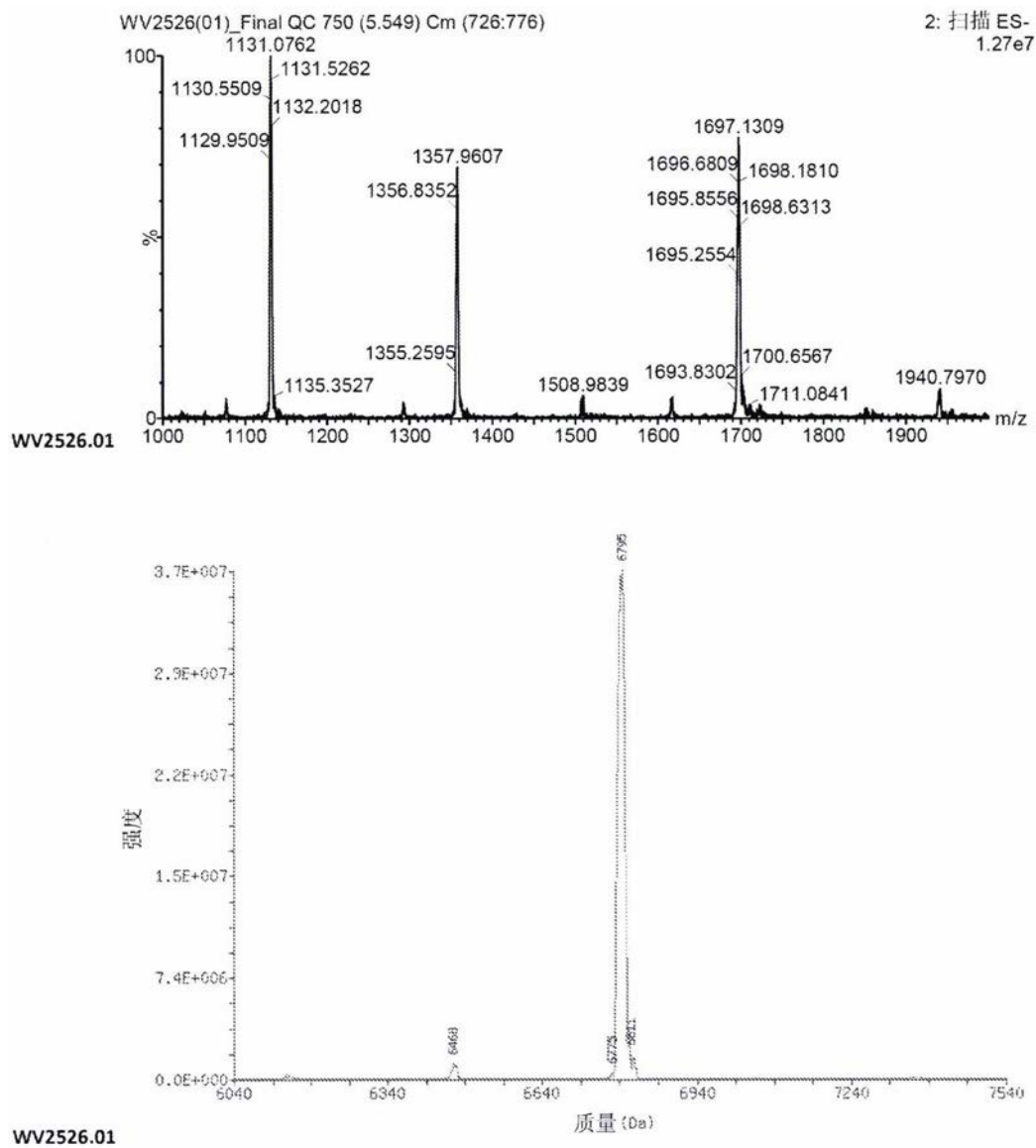


图27H

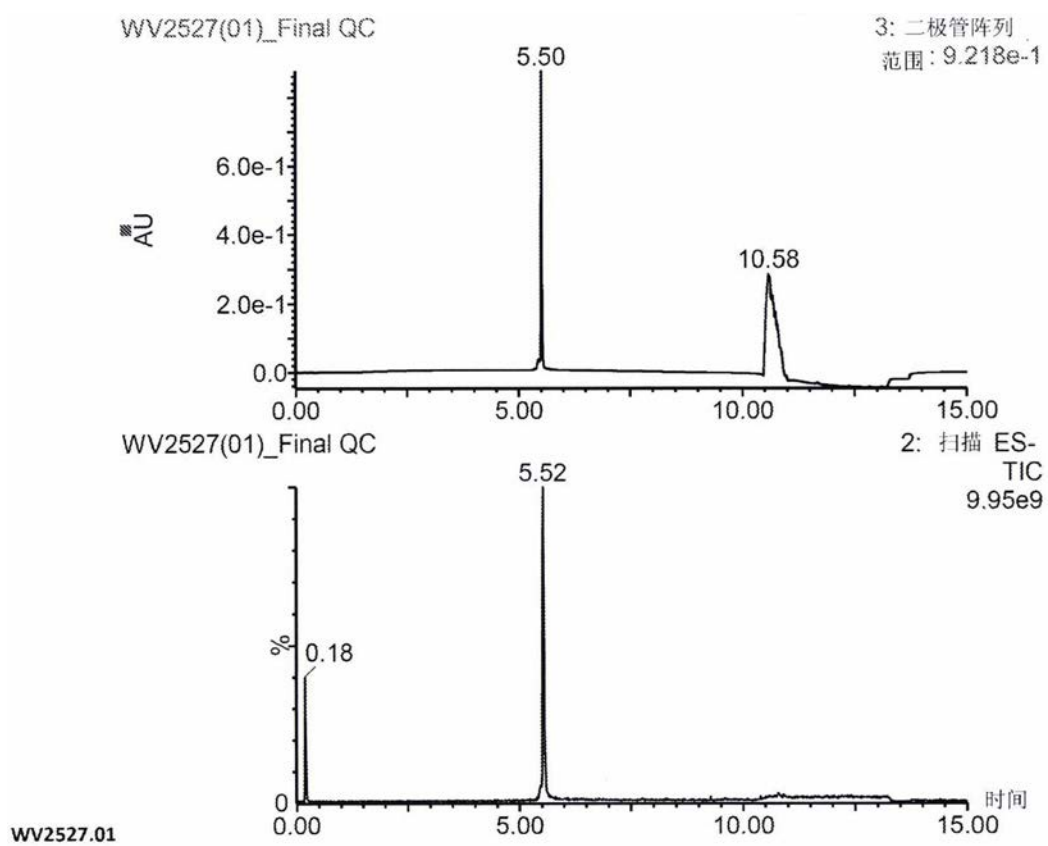


图27I

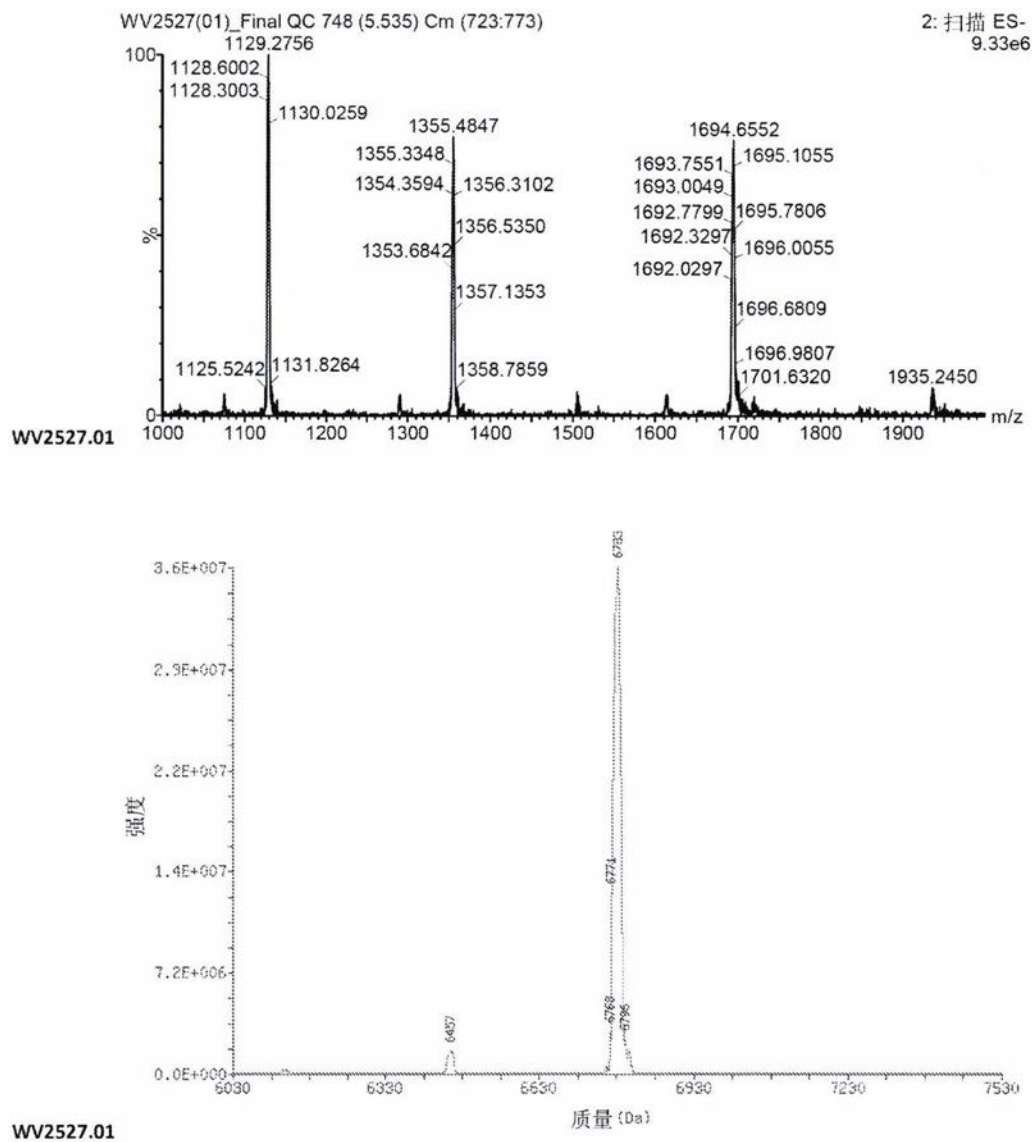


图27J

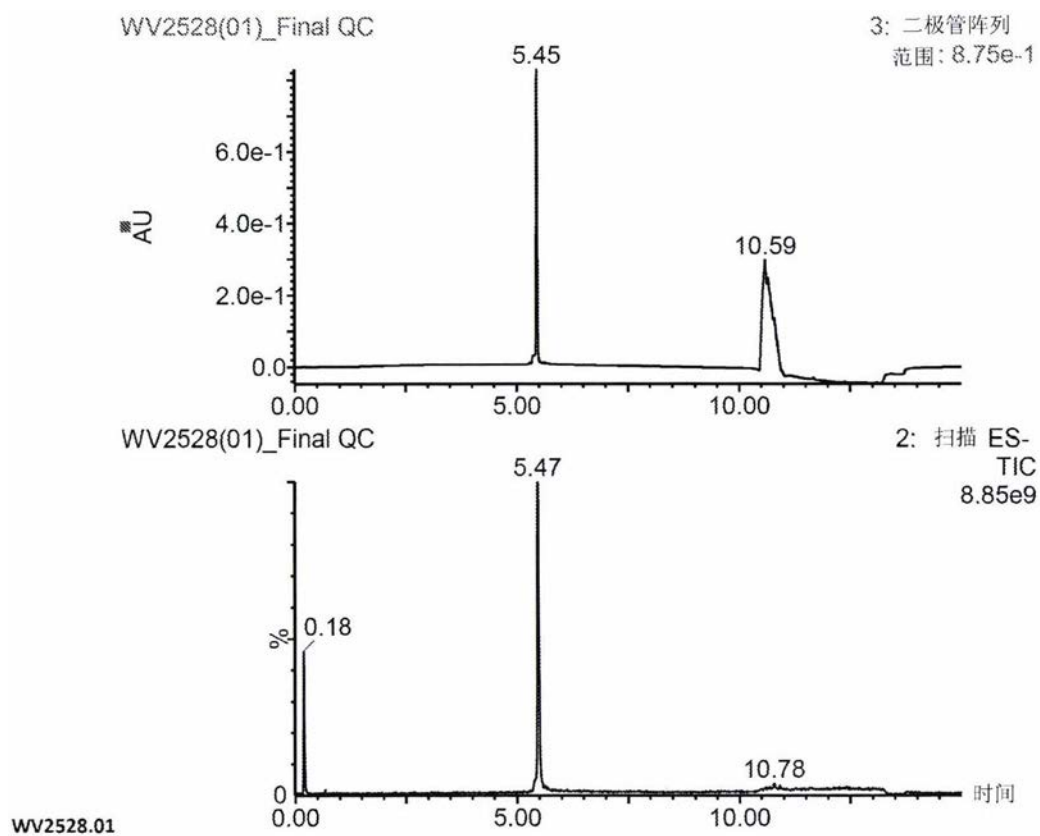


图27K

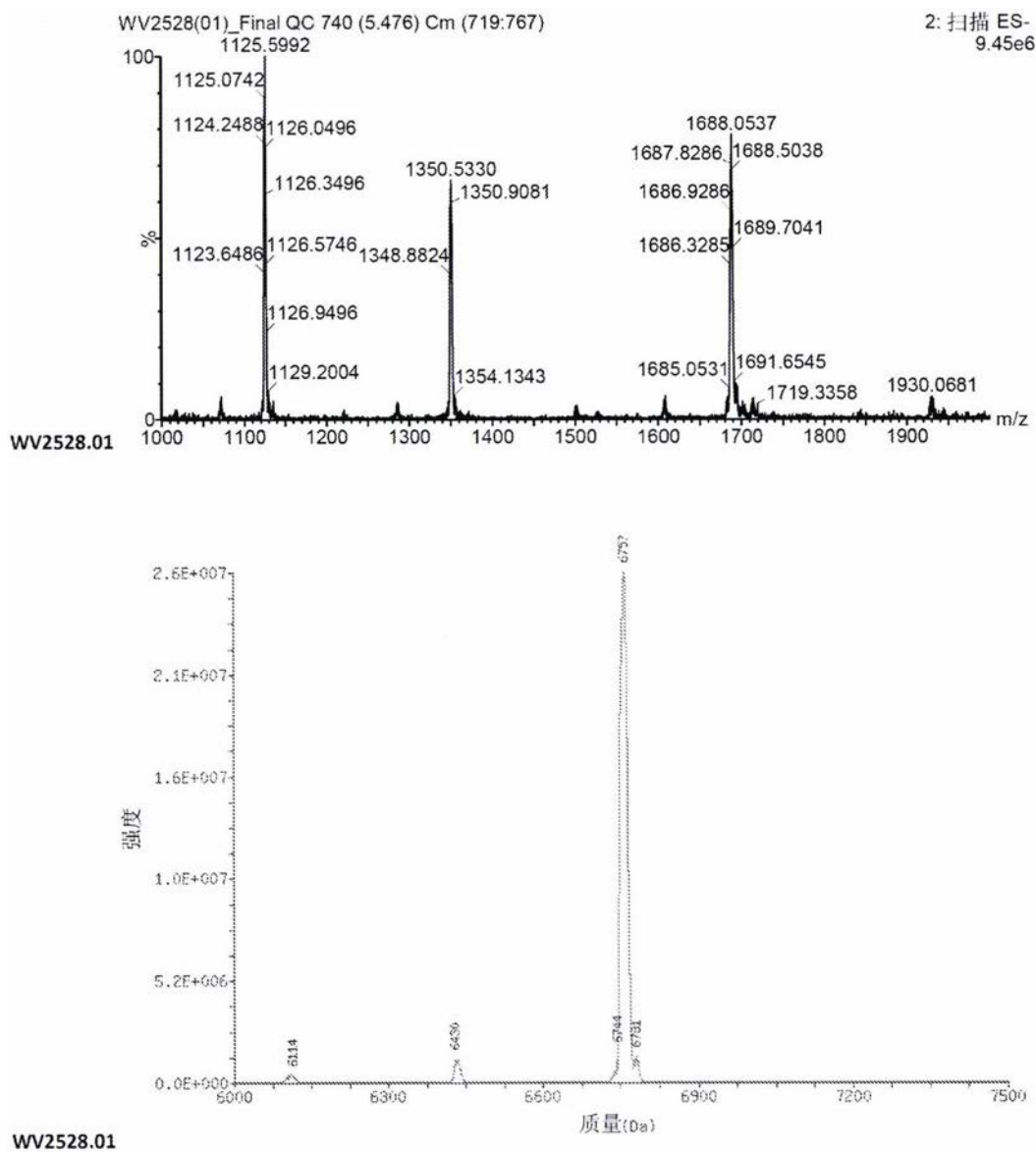


图27L

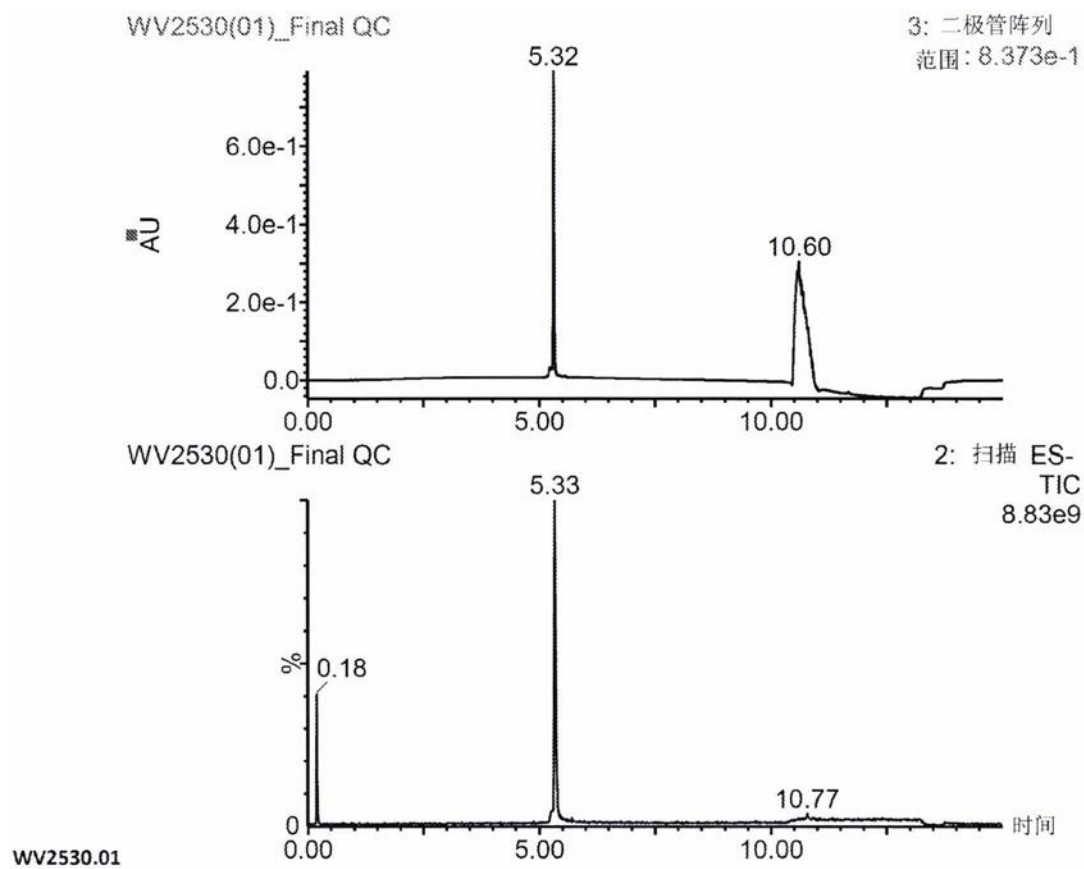


图27M

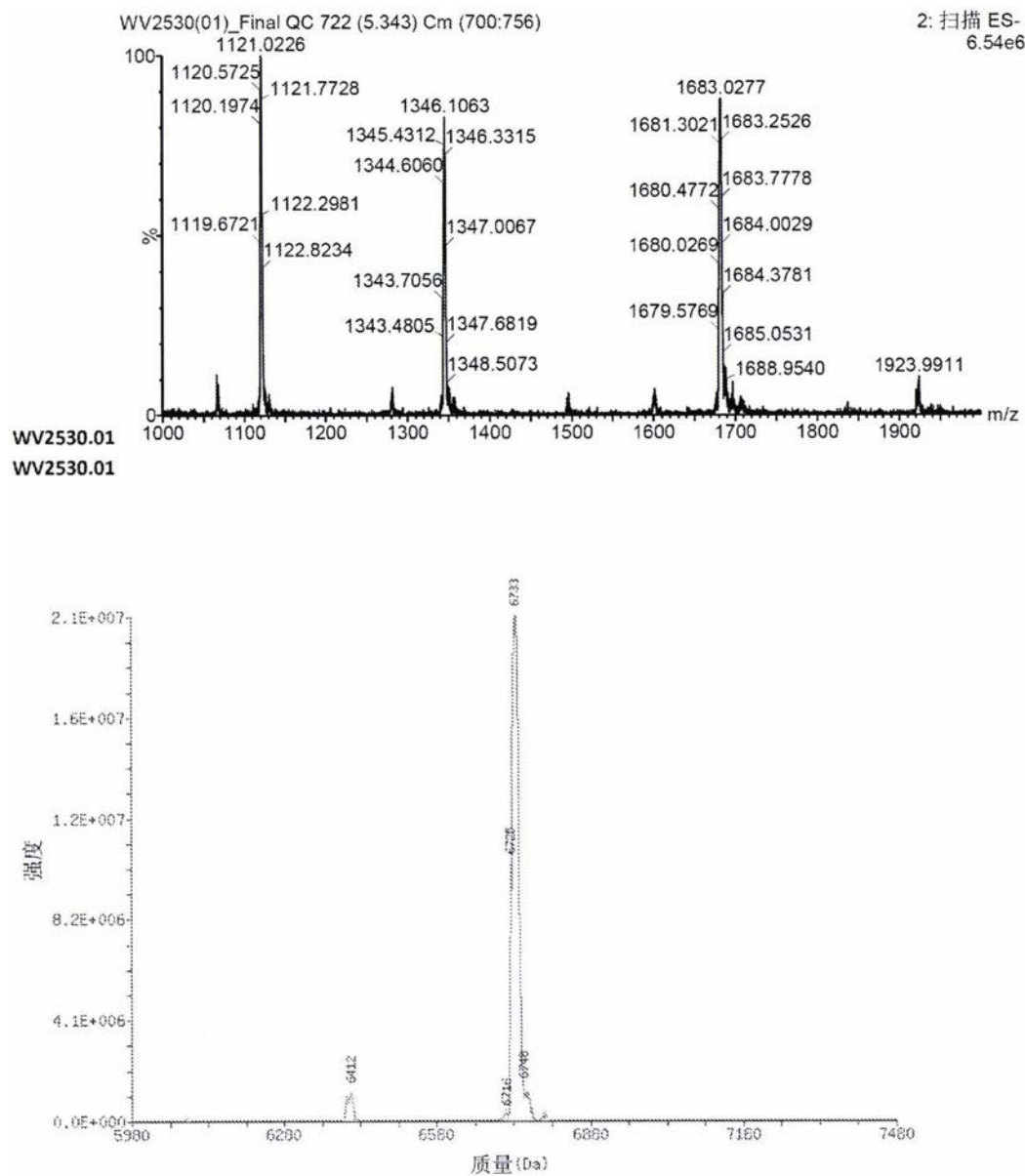


图27N

WV#	计算质量 (Da)	实测质量 (Da)
WV887.02	6977.61544	6977.5
WV892.02	6977.61544	6976.8
WV896.01	6977.61544	6976.5
WV1714.01	6833.18920	6827.9
WV2444.01	6833.18920	6832.8
WV2445.01	6857.26024	6857.6
WV2526.01	6797.08264	6795
WV2527.01	6785.04712	6783
WV2528.01	6760.97608	6757
WV2530.01	6736.85032	6733

图270

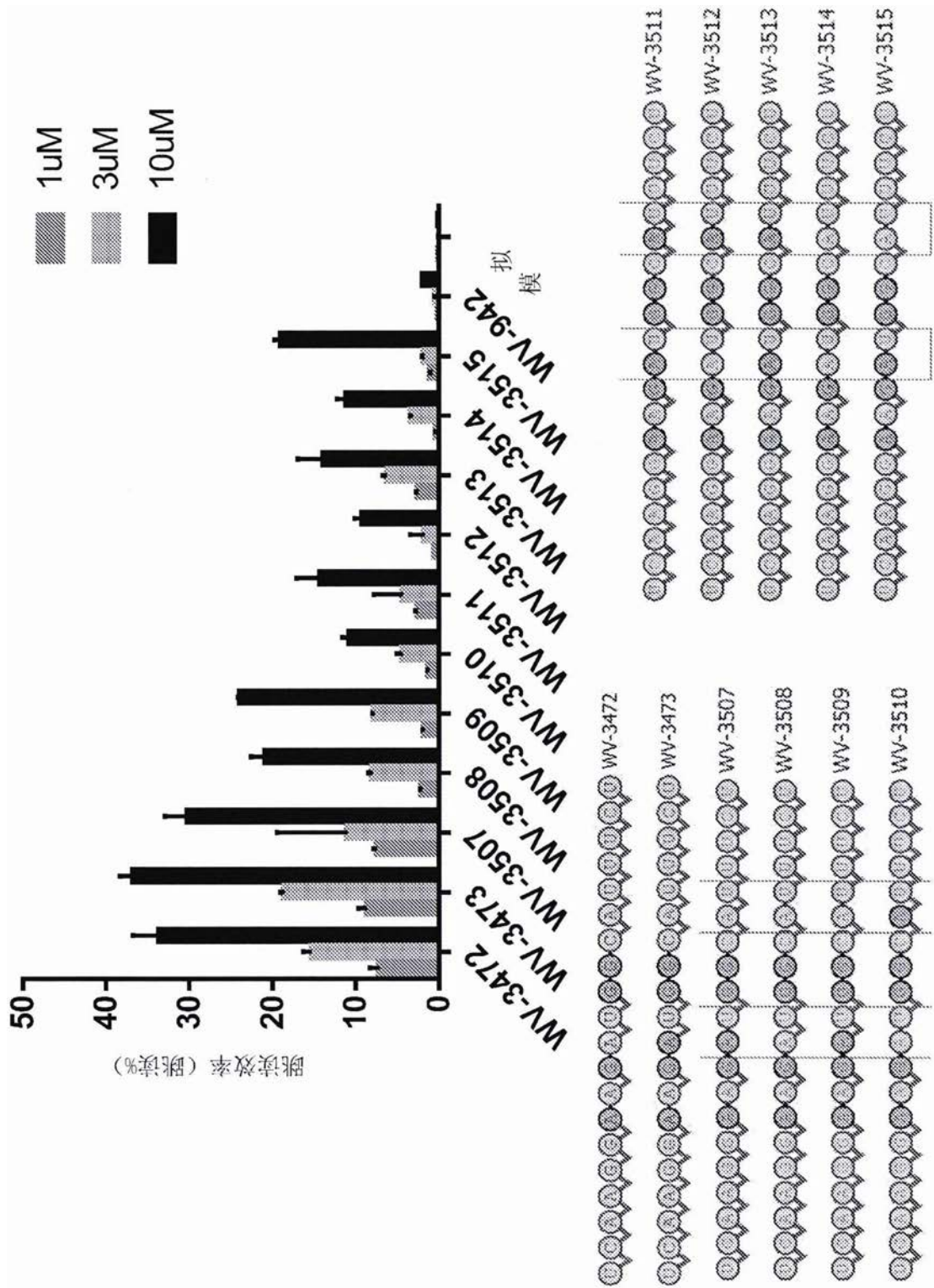


图28

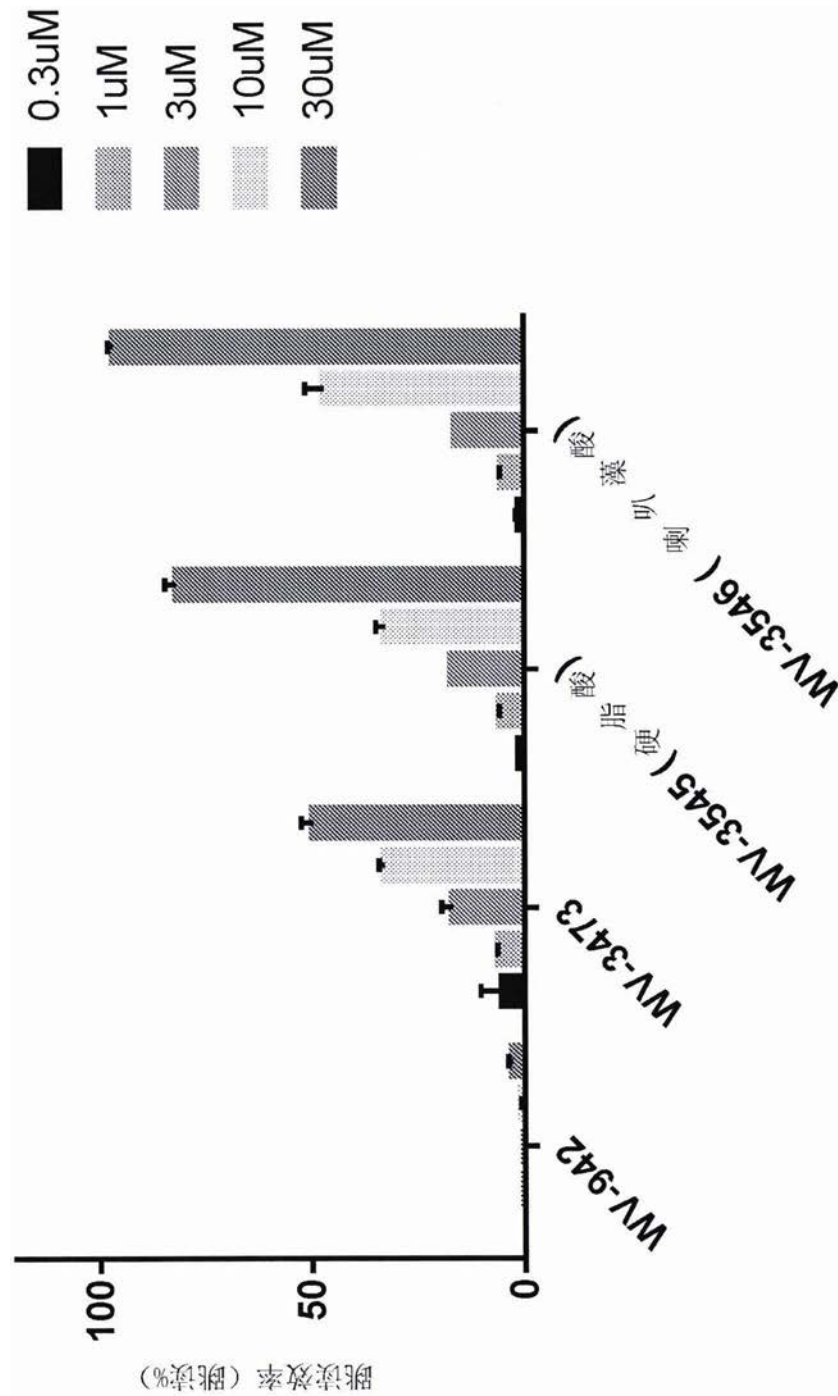


图29

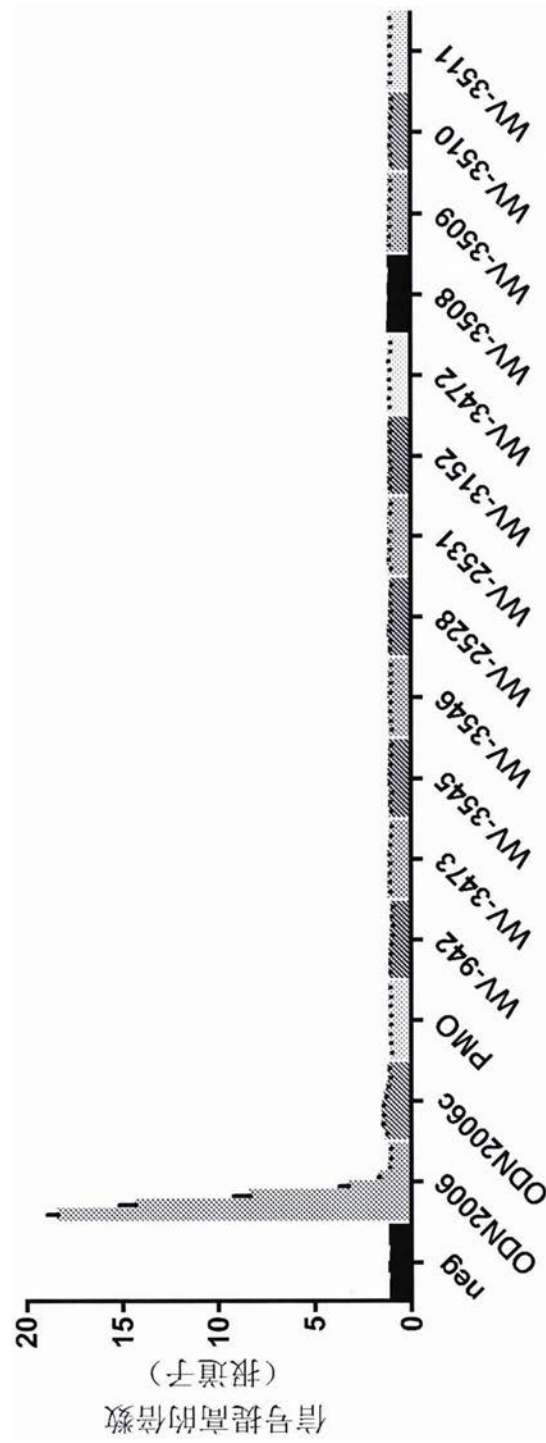


图30

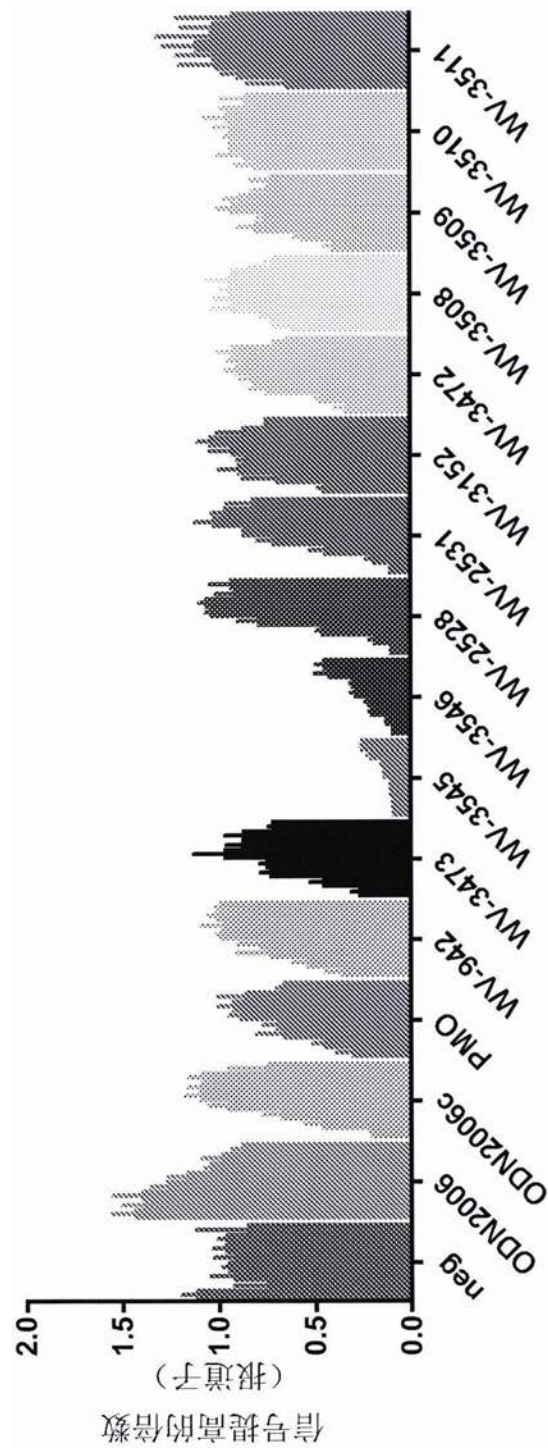


图31

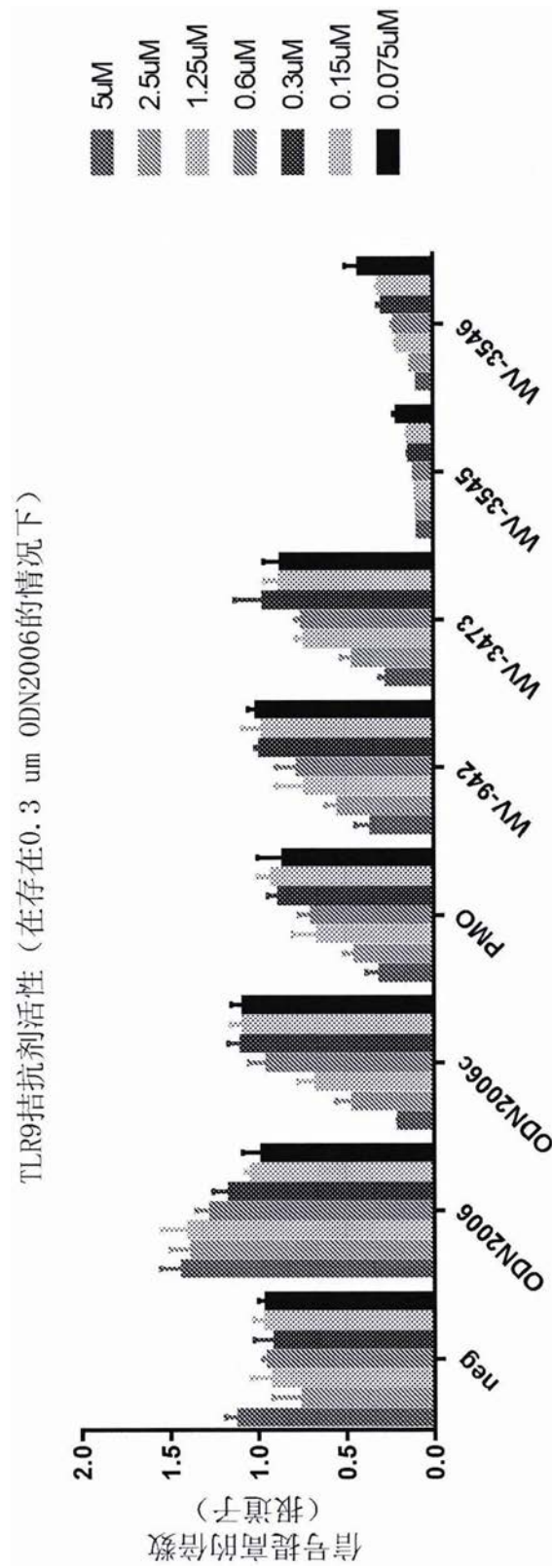


图32

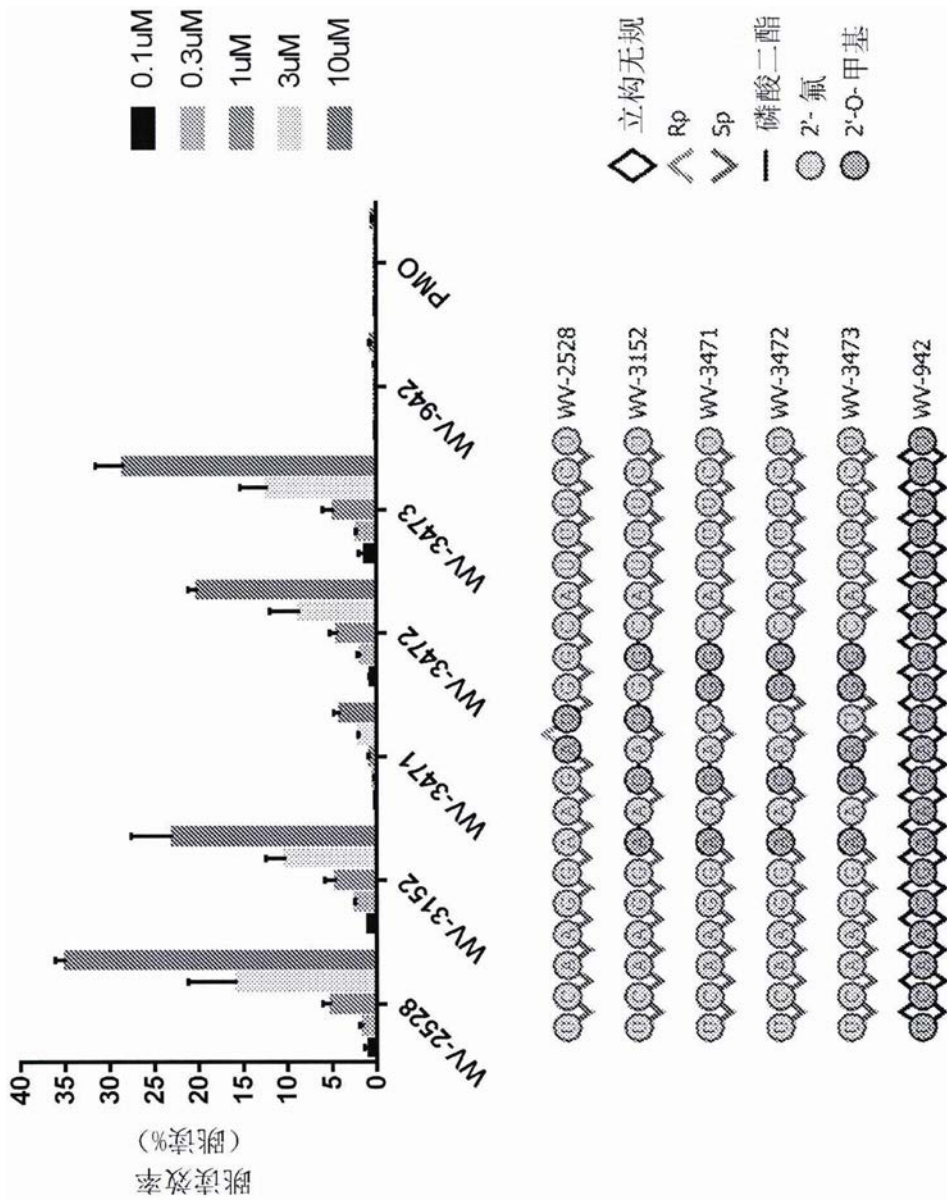


图33

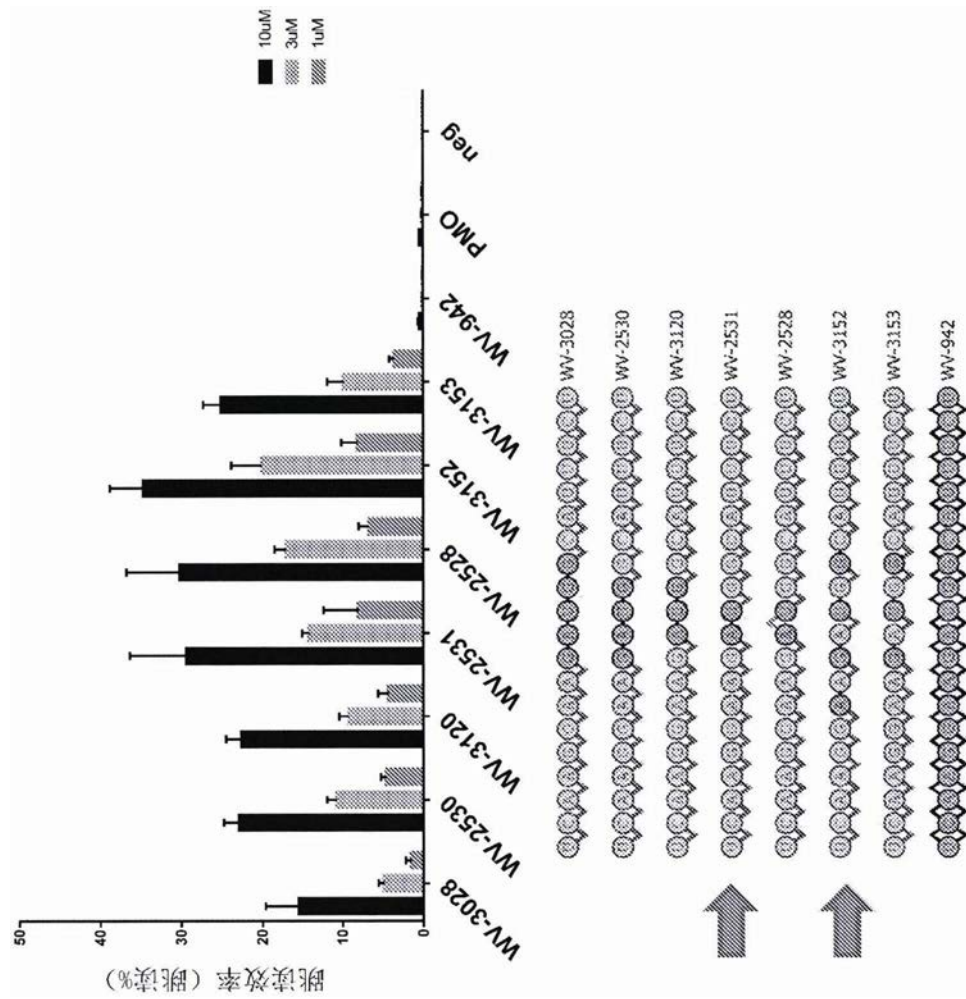


图34

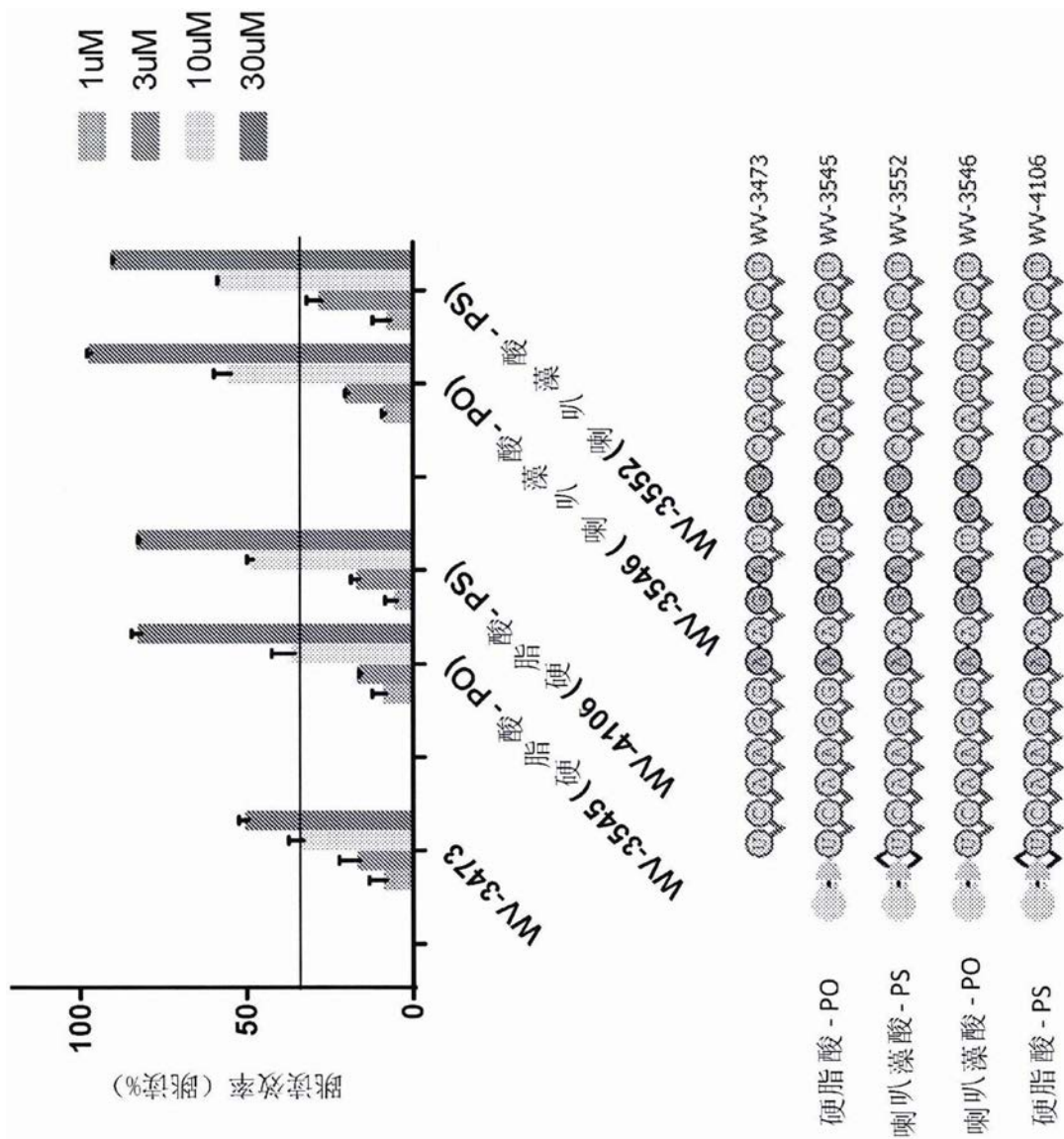


图35

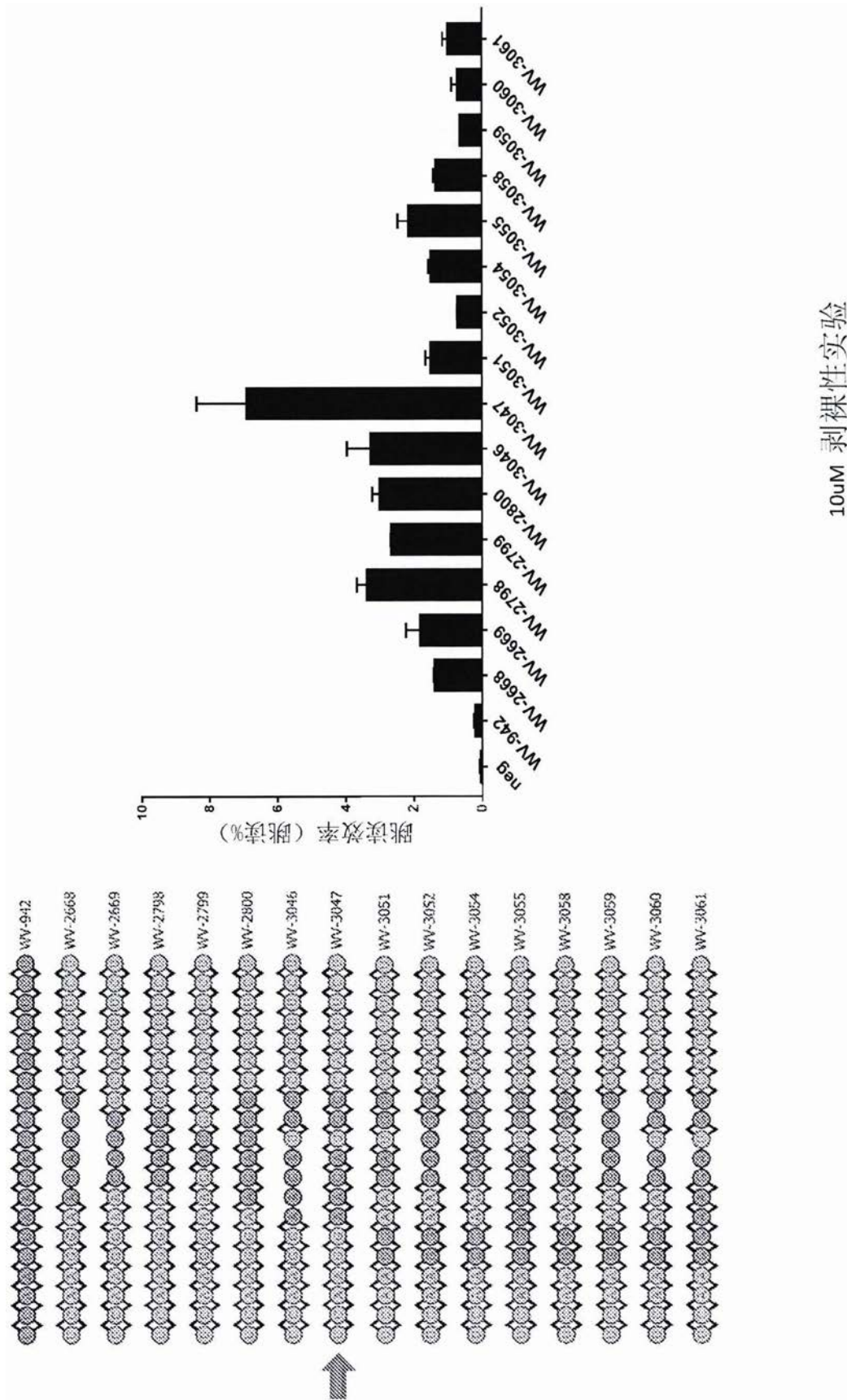


图36

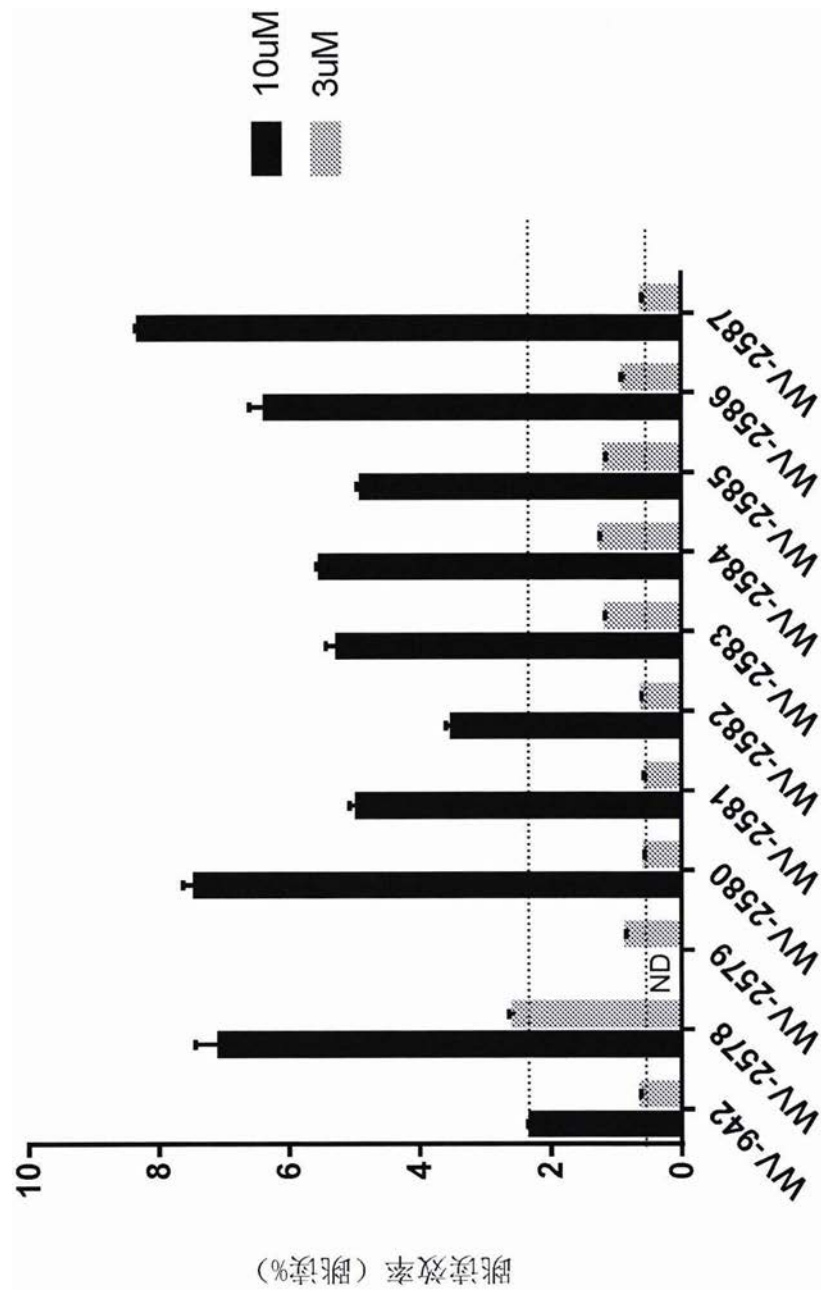


图37

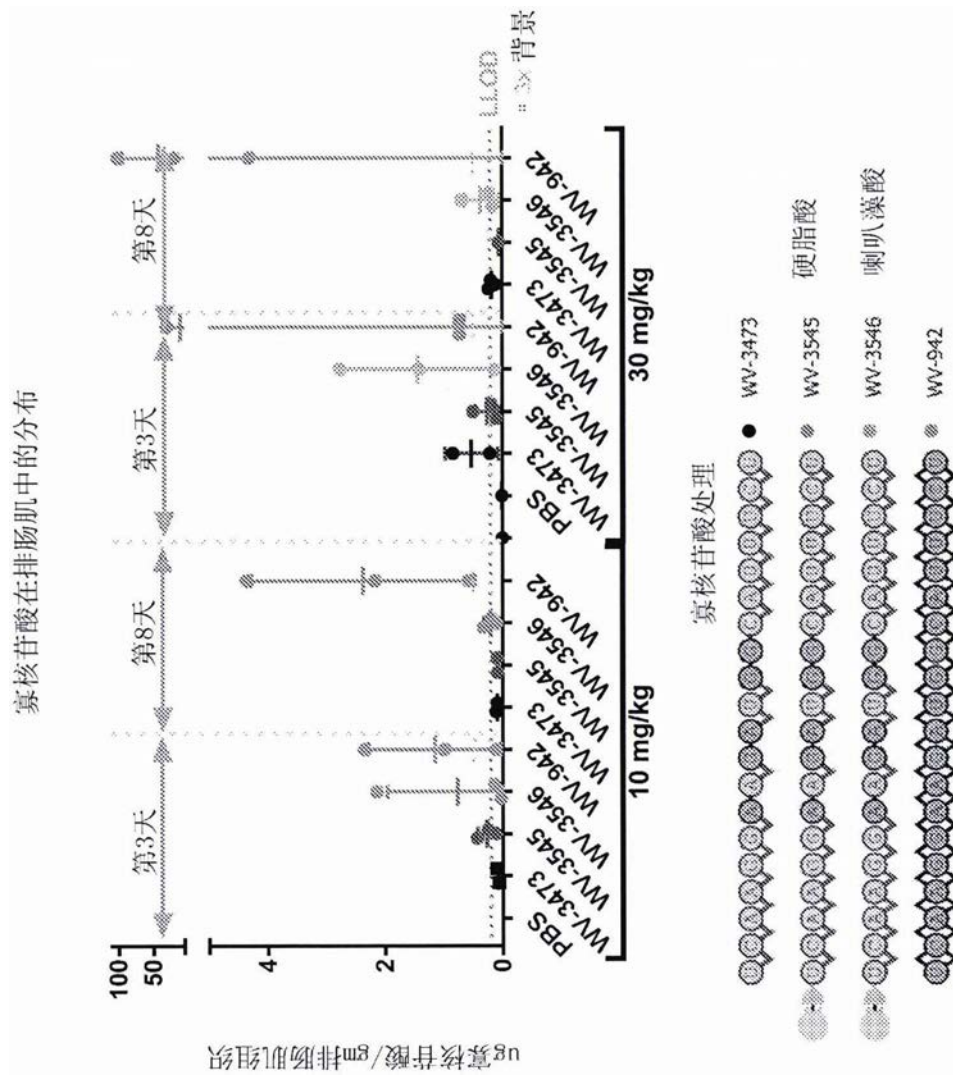


图38A

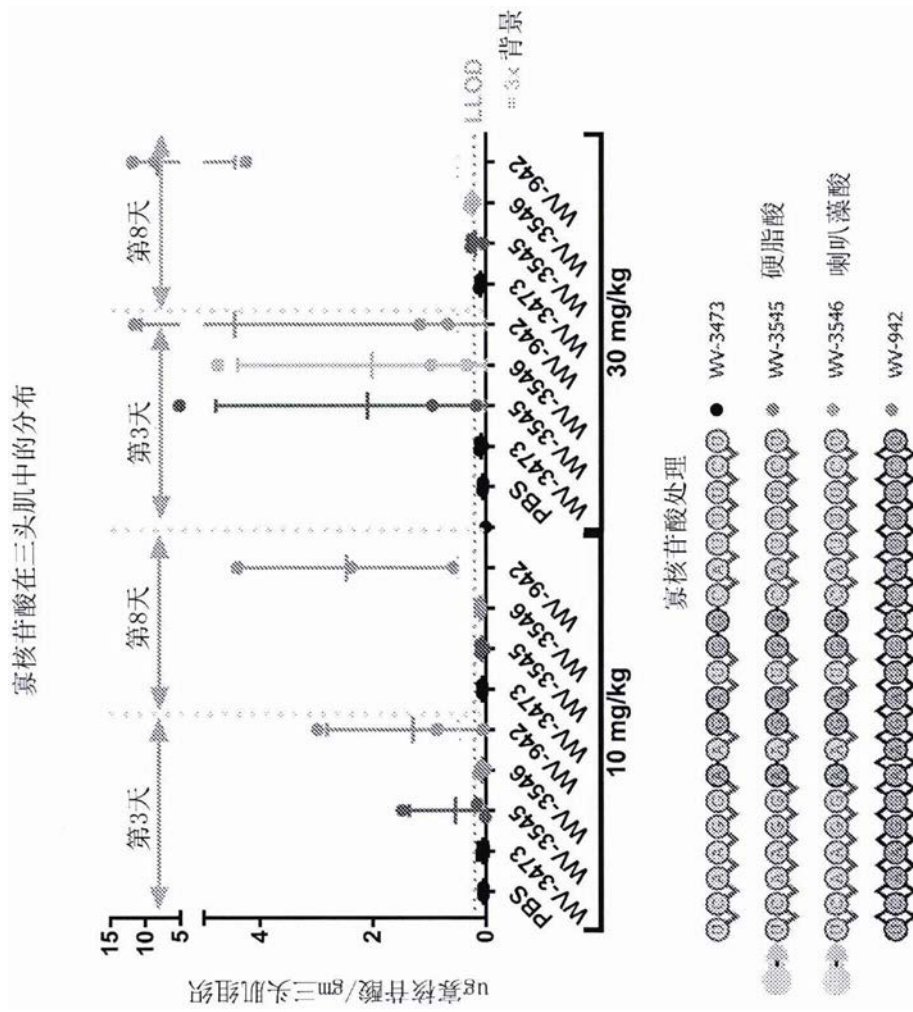


图38B

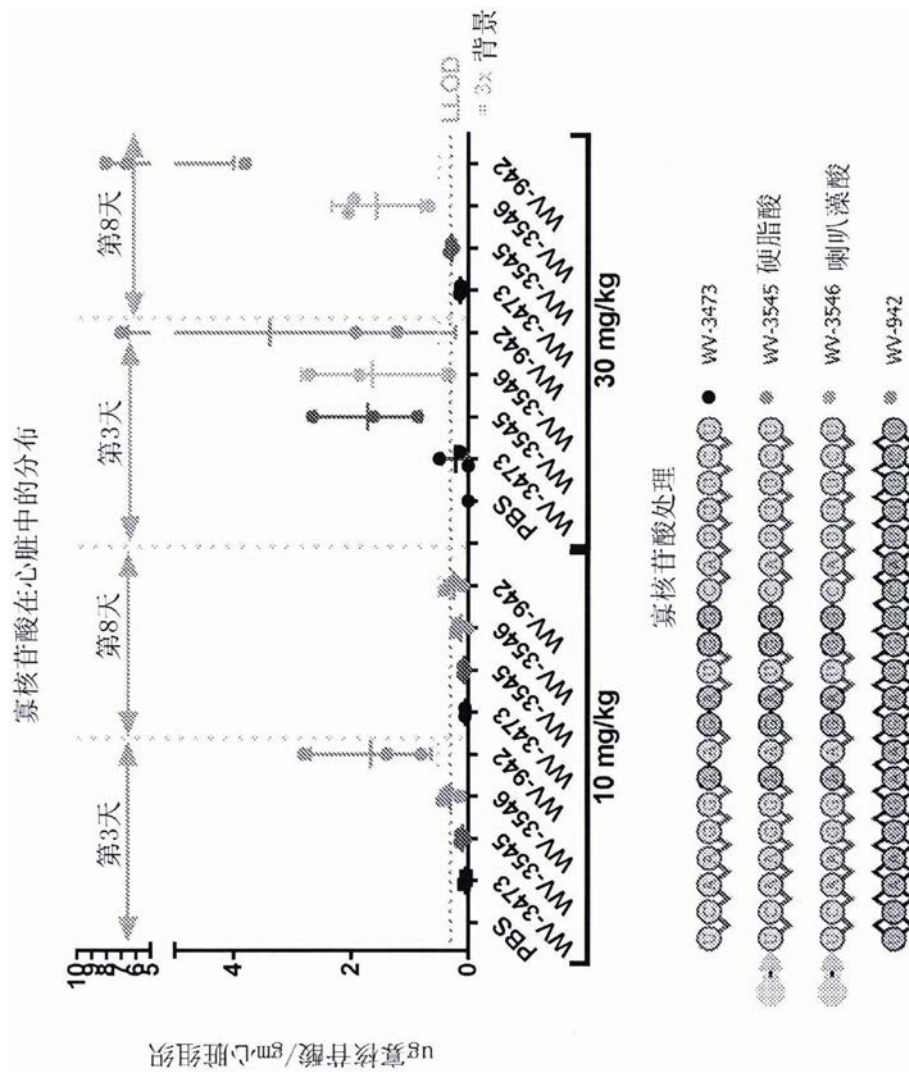


图38C

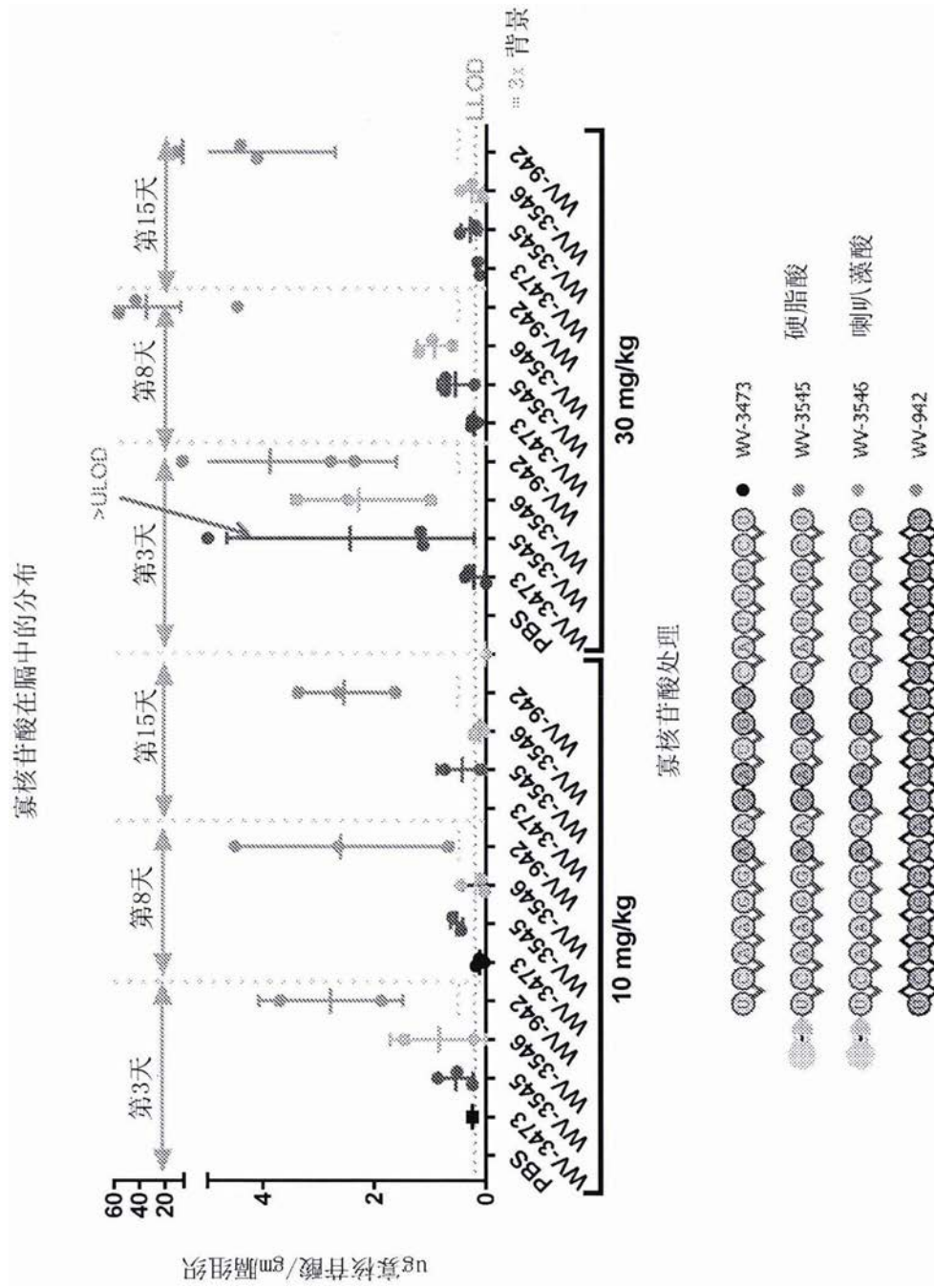


图38D