(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112424214 A
(43)申请公布日 2021.02.26

(21)申请号 201980046445.4
(22)申请日 2019.05.30
(30)优先权数据
62/677,821 2018.05.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/034651 2019.05.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/232208 EN 2019.12.05
(71)申请人 川斯勒佰尔公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 Y·张 S·卡夫 F·德罗莎 M·哈特莱因
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 杜丹 吴瑜
(51)Int.Cl.
C07J 41/00(2006.01)
A61K 31/575(2006.01)
A61K 9/127(2006.01)
C12N 15/88(2006.01)

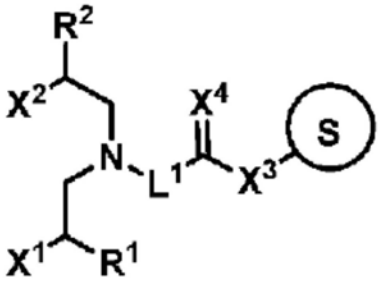
权利要求书6页 说明书130页

(54)发明名称

包含甾族部分的阳离子脂质

(57)摘要

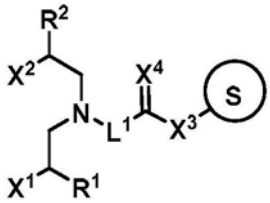
本发明公开了阳离子脂质,所述阳离子脂质为式I的化合物。本文所提供的阳离子脂质能够用于递送和表达mRNA和所编码的蛋白质,例如作为脂质体递送媒介物的组分,并因此能够可用于治疗各种疾病、病症和病状,诸如与一种或多种蛋白质的缺乏相关联的那些。



(I)

CN 112424214 A

1.一种阳离子脂质,其具有根据式(I)的结构:



(I)

其中

R^1和R^2各自独立地为C_1-C_{30}-烷基、C_2-C_{30}-烯基、C_2-C_{30}-炔基、杂-C_1-C_{30}-烷基、杂-C_1-C_{30}-烯基、杂-C_1-C_{30}-炔基、聚合物、C_5-C_6-环烷基、5元至6元杂环烷基、C_5-C_6-芳基,或者5元至6元杂芳基;

X^1和X^2各自独立地为H、OH、OR^a或NR^bR^c;

L^1为C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基;

X^3为CH_2、O、S、NH或NR^d;

X^4为O或S;

R^a和R^d各自独立地为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基;

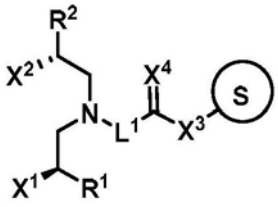
R^b和R^c各自独立地为H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基;或者

R^b和R^c连同将它们连接起来的氮原子一起形成饱和或不饱和的5元至6元杂环;并且



是天然存在或非天然存在的甾醇。

2.根据权利要求1所述的阳离子脂质,其具有根据式(Ia)的结构:



(Ia)

其中

X^1和X^2各自独立地为OH、OR^a或NR^bR^c。

3.根据权利要求1或2所述的阳离子脂质,其中X^1为OH。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的阳离子脂质,其中X^2为OH。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的阳离子脂质,其中X^3为O。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质,其中R^1和R^2各自独立地为C_6-C_{30}-烷基。

7.根据权利要求6所述的阳离子脂质,其中R^1和R^2各自独立地为未取代的C_6-C_{30}-烷基。

8.根据权利要求7所述的阳离子脂质,其中R^1和R^2各自独立地选自-C_6H_{13}、-C_7H_{15}、-C_8H_{17}、-C_9H_{19}、-$C_{10}H_{21}$、-$C_{11}H_{23}$、-$C_{12}H_{25}$、-$C_{13}H_{27}$、-$C_{14}H_{29}$、-$C_{15}H_{31}$、-$C_{16}H_{33}$、-$C_{17}H_{35}$、-$C_{18}H_{37}$、-$C_{19}H_{39}$、-$C_{20}H_{41}$、-$C_{21}H_{43}$、-$C_{22}H_{45}$、-$C_{23}H_{47}$、-$C_{24}H_{49}$和-$C_{25}H_{51}$。

9.根据权利要求6所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地为具有一个或多个选自卤素、羟基、氨基、硫醇、酯和硫酯的取代基的经取代的C_6-C_{30}-烷基。

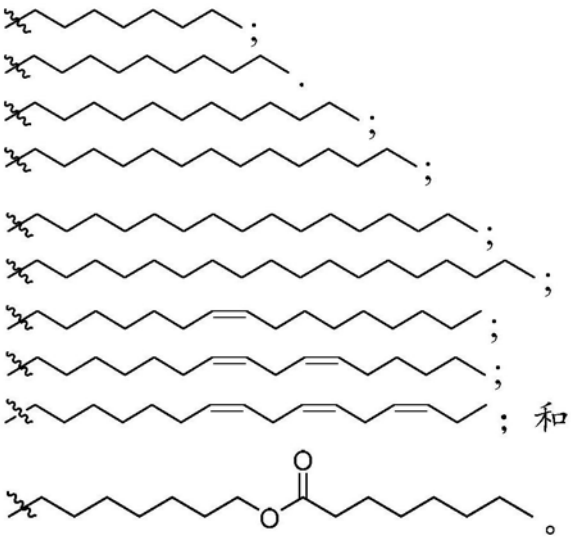
10.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地为C_6-C_{30}-烯基或C_8-C_{20}-烯基。

11.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地选自C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基和C_{20}-烯基。

12.根据权利要求11所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地选自未取代的C_8-烯基、未取代的C_9-烯基、未取代的C_{10}-烯基、未取代的C_{11}-烯基、未取代的C_{12}-烯基、未取代的C_{13}-烯基、未取代的C_{14}-烯基、未取代的C_{15}-烯基、未取代的C_{16}-烯基、未取代的C_{17}-烯基、未取代的C_{18}-烯基、未取代的C_{19}-烯基和未取代的C_{20}-烯基。

13.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地选自$-(CH_2)_4CH=CH_2$、$-(CH_2)_5CH=CH_2$、$-(CH_2)_6CH=CH_2$、$-(CH_2)_7CH=CH_2$、$-(CH_2)_8CH=CH_2$、$-(CH_2)_9CH=CH_2$、$-(CH_2)_{10}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{11}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{12}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{13}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{14}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{15}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{16}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{17}CH=CH_2$、$-(CH_2)_{18}CH=CH_2$、$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$和$-(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$。

14.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1和R^2各自独立地选自由以下项组成的组：



15.根据权利要求1至5中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1为5元至6元杂芳基。

16.根据权利要求1至5和15中任一项所述的阳离子脂质，其中R^2为5元至6元杂芳基。

17.根据权利要求1至5和15至16中任一项所述的阳离子脂质，其中R^1和/或R^2为咪唑或其衍生物。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的阳离子脂质，其中X^4为O。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的阳离子脂质，其中L^1为C_1-C_{10}亚烷基。

20.根据权利要求19所述的阳离子脂质，其中L^1为-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-或-$(CH_2)_6$-。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为动物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

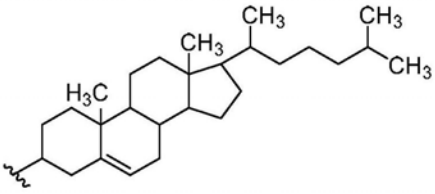
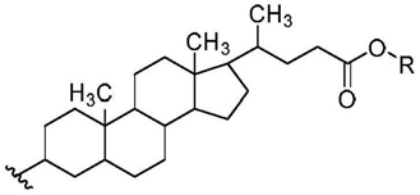
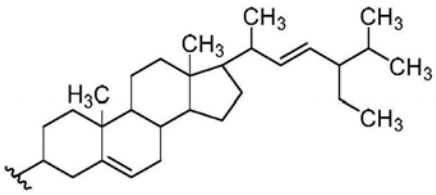
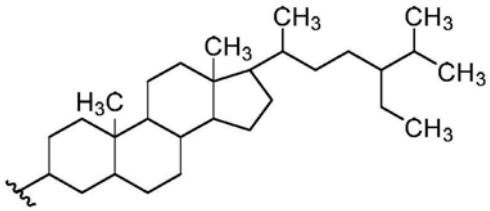
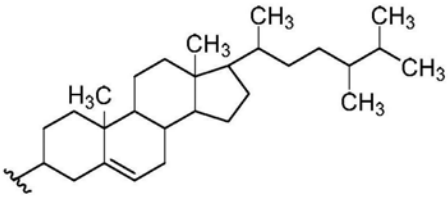
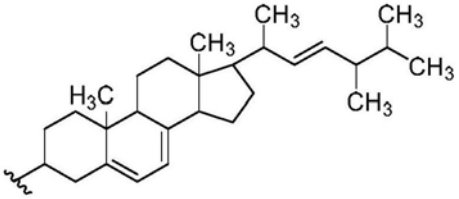
22.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为植物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

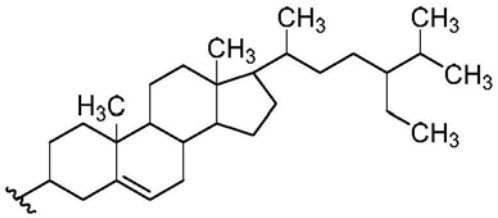
23.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为合成甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

24.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为选自胆固醇、胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

25.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为选自胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

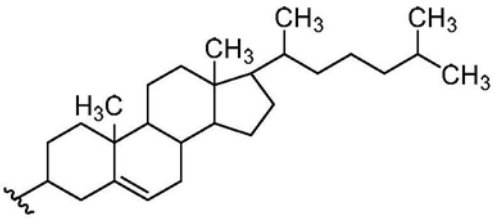
26.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中为选自下列的甾醇：

(胆固醇)、(石胆酸烷基酯)、(豆甾醇)、(豆甾烷醇)、(菜油甾醇)、(麦

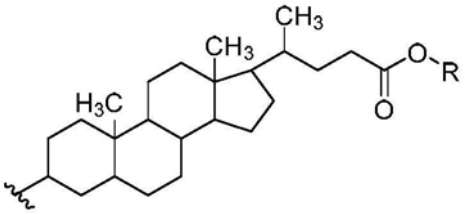
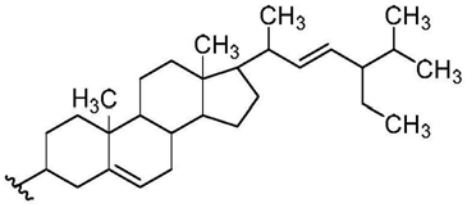
角甾醇)和  (谷甾醇)，

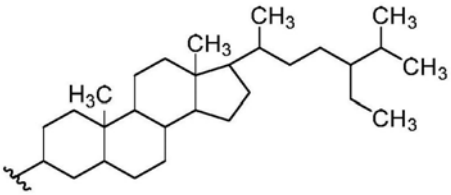
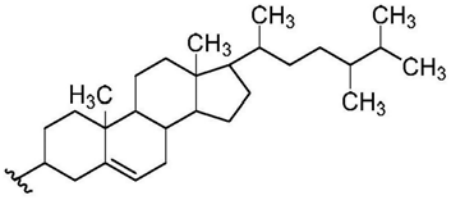
其中R为C_1-C_{20}烷基。

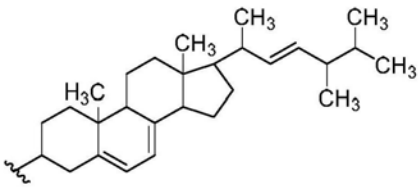
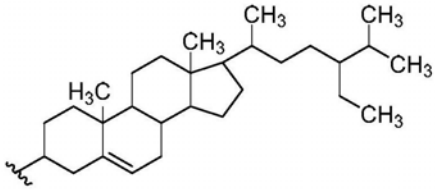
27.根据权利要求26所述的阳离子脂质，其中  为甾醇，所述甾醇为

 (胆固醇)。

28.根据权利要求1至20中任一项所述的阳离子脂质，其中  为选自下列的甾醇：

 (石胆酸烷基酯)、

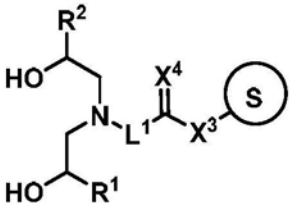
(豆甾醇)、 (豆甾烷醇)、

(菜油甾醇)、 (麦角甾醇)和

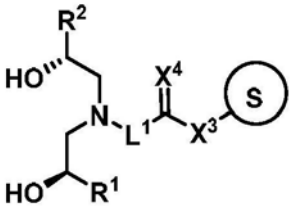
(谷甾醇)，

其中R为C_1-C_{20}烷基。

29.根据权利要求1所述的阳离子脂质，其具有根据式(II)的结构，

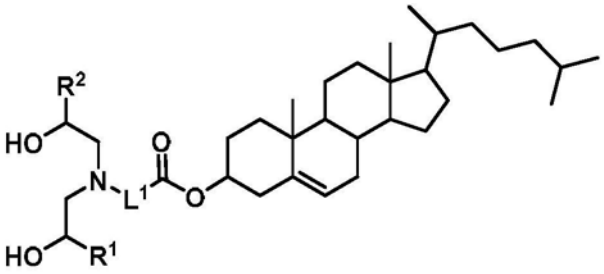
 (II)。

30.根据权利要求1所述的阳离子脂质，其具有根据式(III)的结构，



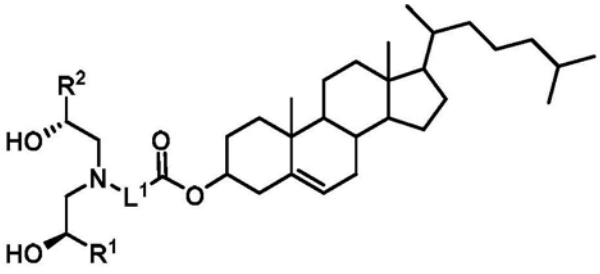
(III)。

31.根据权利要求1所述的阳离子脂质,其具有根据式(IV)的结构,



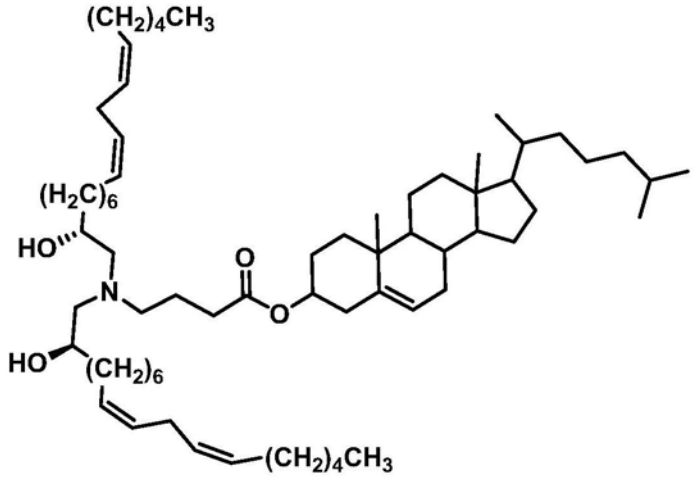
(IV)。

32.根据权利要求1所述的阳离子脂质,其具有根据式(V)的结构,

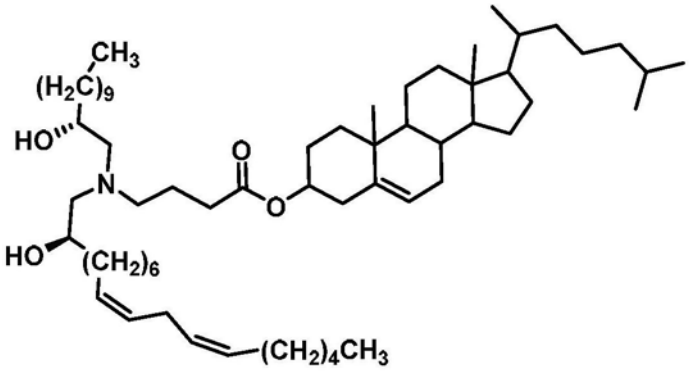


(V)。

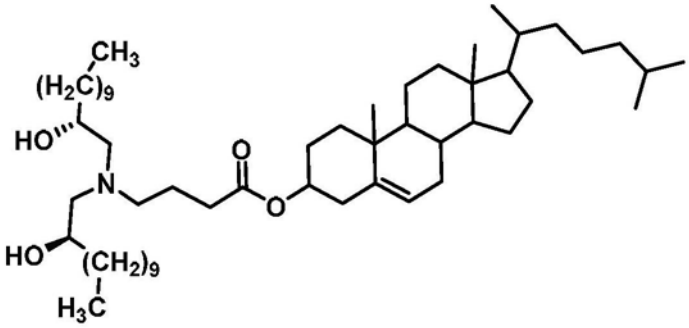
33.根据权利要求1所述的阳离子脂质,其具有以下结构:



(1) ;



(2); 或



(3)。

34.一种组合物,其包含包封在脂质体内的编码蛋白质的mRNA,其中所述脂质体包含一种或多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质、一种或多种基于胆固醇的脂质和一种或多种PEG修饰的脂质,其中至少一种阳离子脂质为权利要求1至33中任一项所述的阳离子脂质。

35.根据权利要求34所述的组合物,其包含编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)蛋白的mRNA。

36.根据权利要求34所述的组合物,其包含编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白的mRNA。

37.根据权利要求34所述的组合物,其包含编码抗原的mRNA。

38.根据权利要求37所述的组合物,其中所述抗原来自感染因子。

39.一种组合物,其包含包封在脂质体内的核酸,其中所述脂质体包含权利要求1至33中任一项所述的阳离子脂质。

40.根据权利要求39所述的组合物,其还包含一种或多种选自由以下项组成的组的脂质:一种或多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质和一种或多种PEG修饰的脂质。

41.根据权利要求39或40所述的组合物,其中所述核酸是编码肽或多肽的mRNA。

42.根据权利要求39至41中任一项所述的组合物,其中所述mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肺或肺细胞的肽或多肽。

43.根据权利要求42所述的组合物,其中所述mRNA编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)蛋白。

44.根据权利要求39至41中任一项所述的组合物,其中所述mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肝脏或肝细胞的肽或多肽。

45.根据权利要求44所述的组合物,其中所述mRNA编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白。

46.根据权利要求39至41中任一项所述的组合物,其中所述mRNA编码在疫苗中使用的肽或多肽。

47.根据权利要求46所述的组合物,其中所述mRNA编码抗原。

48.根据权利要求47所述的组合物,其中所述抗原来自感染因子。

49.根据权利要求39至48中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于静脉内(IV)施用。

50.根据权利要求39至48中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于肌内(IM)施用。

51.根据权利要求39至48中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于通过吸入来施用。

52.根据权利要求51所述的组合物,其中所述组合物被配制用于雾化。

包含甾族部分的阳离子脂质

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年5月30日提交的美国临时专利申请号62/677,821的权益，该临时专利申请据此全文以引用方式并入本文。

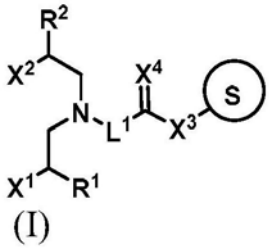
背景技术

[0003] 核酸的递送已被广泛探索作为某些疾病状态的潜在治疗选择。具体地，信使RNA(mRNA)疗法已成为治疗各种疾病(包括与一种或多种蛋白质的缺乏相关的那些疾病)的日益重要的选择。

发明内容

[0004] 本发明尤其提供了可用于递送mRNA的阳离子脂质。由本文所述的阳离子脂质提供的mRNA的递送可导致靶向递送，降低给药频率，改善患者耐受性，并且提供用于治疗多种疾病(包括但不限于癌症、心血管疾病、囊性纤维化、感染性疾病和神经系统疾病)的更有效和毒性更小的mRNA疗法。

[0005] 在一个方面，本发明提供了具有根据式(I)的结构的阳离子脂质：

[0006] 

(I)

[0007] 其中

[0008] R^1和R^2各自独立地为C_1-C_{30}-烷基、C_2-C_{30}-烯基、C_2-C_{30}-炔基、杂-C_1-C_{30}-烷基、杂-C_1-C_{30}-烯基、杂-C_1-C_{30}-炔基、聚合物、C_5-C_6-环烷基、5元至6元杂环烷基、C_5-C_6-芳基，或者5元至6元杂芳基；

[0009] X^1和X^2各自独立地为H、OH、OR^a或NR^bR^c；

[0010] L^1为C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基；

[0011] X^3为CH_2、O、S、NH或NR^d；

[0012] X^4为O或S；

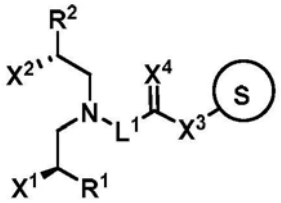
[0013] R^a和R^d各自独立地为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基；

[0014] R^b和R^c各自独立地为H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基；或者

[0015] R^b和R^c连同将它们连接起来的氮原子一起形成饱和或不饱和的5元至6元杂环；并且

[0016] (S)是天然存在或非天然存在的甾醇。

[0017] 在实施方案中,阳离子脂质具有根据式(Ia)的结构:

[0018] 

(Ia)

[0019] 其中

[0020] X^1和X^2各自独立地为OH、OR^a或NR^bR^c。

[0021] 在实施方案中,X^1为OH。

[0022] 在实施方案中,X^2为OH。

[0023] 在实施方案中,X^3为O。

[0024] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地为C_6-C_{30}-烷基。

[0025] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地为未取代的C_6-C_{30}-烷基。

[0026] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自-C_6H_{13}、-C_7H_{15}、-C_8H_{17}、-C_9H_{19}、-$C_{10}H_{21}$、-$C_{11}H_{23}$、-$C_{12}H_{25}$、-$C_{13}H_{27}$、-$C_{14}H_{29}$、-$C_{15}H_{31}$、-$C_{16}H_{33}$、-$C_{17}H_{35}$、-$C_{18}H_{37}$、-$C_{19}H_{39}$、-$C_{20}H_{41}$、-$C_{21}H_{43}$、-$C_{22}H_{45}$、-$C_{23}H_{47}$、-$C_{24}H_{49}$和-$C_{25}H_{51}$。

[0027] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地为具有一个或多个选自卤素、羟基、氨基、硫醇、酯和硫酯的取代基的经取代的C_6-C_{30}-烷基。

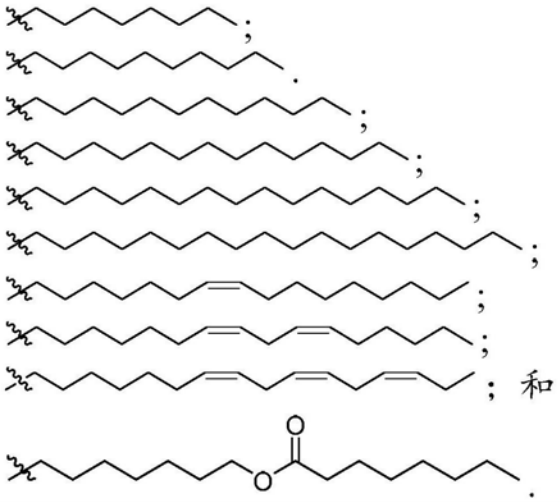
[0028] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地为C_6-C_{30}-烯基或C_8-C_{20}-烯基。

[0029] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基和C_{20}-烯基。

[0030] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自未取代的C_8-烯基、未取代的C_9-烯基、未取代的C_{10}-烯基、未取代的C_{11}-烯基、未取代的C_{12}-烯基、未取代的C_{13}-烯基、未取代的C_{14}-烯基、未取代的C_{15}-烯基、未取代的C_{16}-烯基、未取代的C_{17}-烯基、未取代的C_{18}-烯基、未取代的C_{19}-烯基和未取代的C_{20}-烯基。

[0031] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自-$(CH_2)_4CH=CH_2$、-$(CH_2)_5CH=CH_2$、-$(CH_2)_6CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH_2$、-$(CH_2)_8CH=CH_2$、-$(CH_2)_9CH=CH_2$、-$(CH_2)_{10}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{11}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{12}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{13}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{14}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{15}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{16}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{17}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{18}CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$、-$(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$、-$(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$和-$(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$。

[0032] 在实施方案中,R^1和R^2各自独立地选自由以下项组成的组:

[0033] 

[0034] 在实施方案中，R^1为5元至6元杂芳基。

[0035] 在实施方案中，R^2为5元至6元杂芳基。

[0036] 在实施方案中，R^1和/或R^2为咪唑基或其衍生物。

[0037] 在实施方案中，X^4为O。

[0038] 在实施方案中，L^1为C_1-C_{10}亚烷基。

[0039] 在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-或-$(CH_2)_6$-。

[0040] 在实施方案中，为动物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

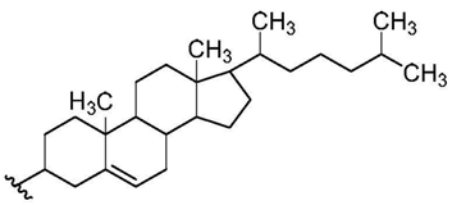
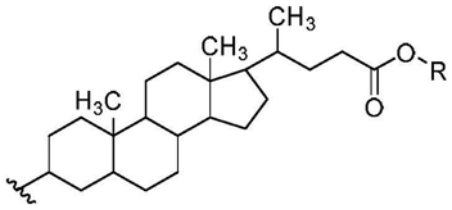
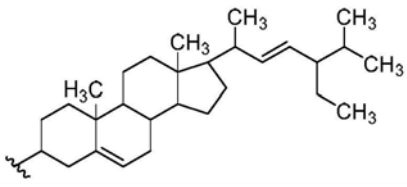
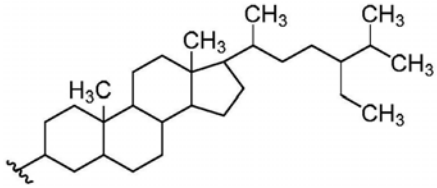
[0041] 在实施方案中，为植物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

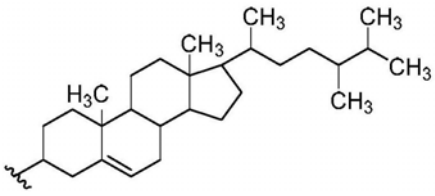
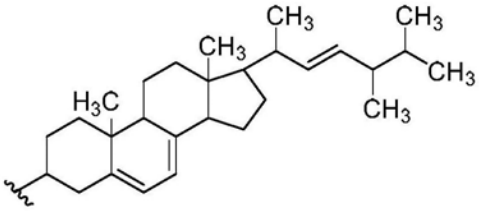
[0042] 在实施方案中，为合成甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

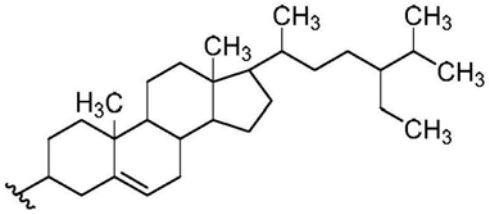
[0043] 在实施方案中，为选自胆固醇、胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

[0044] 在实施方案中，为选自胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

[0045] 在实施方案中，为选自下列的甾醇：

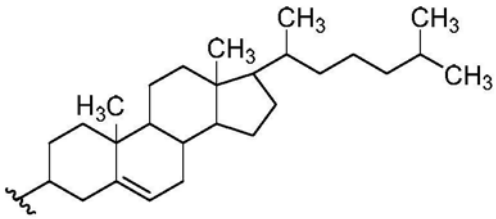
[0046] （胆固醇）、（石胆酸烷基酯）、（豆甾醇）、（豆

甾烷醇)、(菜油甾醇)、

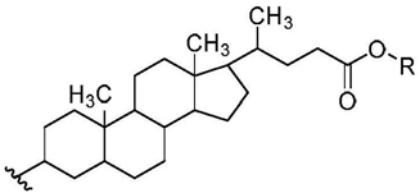
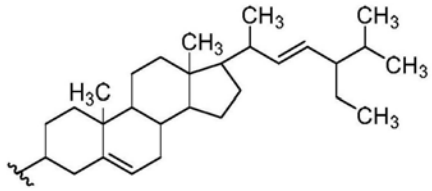
(麦角甾醇)和(谷甾醇)，

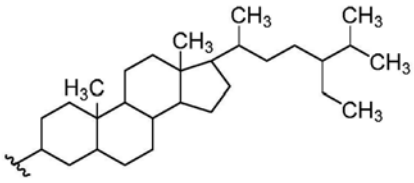
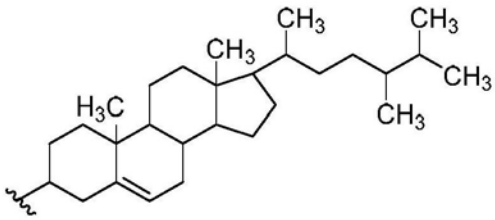
[0047] 其中R为C_1-C_{20}烷基。

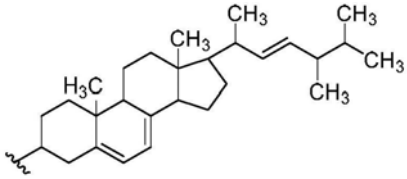
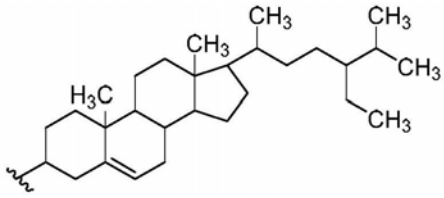
[0048] 在一些实施方案中，(S)为甾醇，该甾醇为

[0049] (胆固醇)。

[0050] 在实施方案中，(S)为选自下列的甾醇：

[0051] (石胆酸烷基酯)、

(豆甾醇)、(豆甾烷醇)、

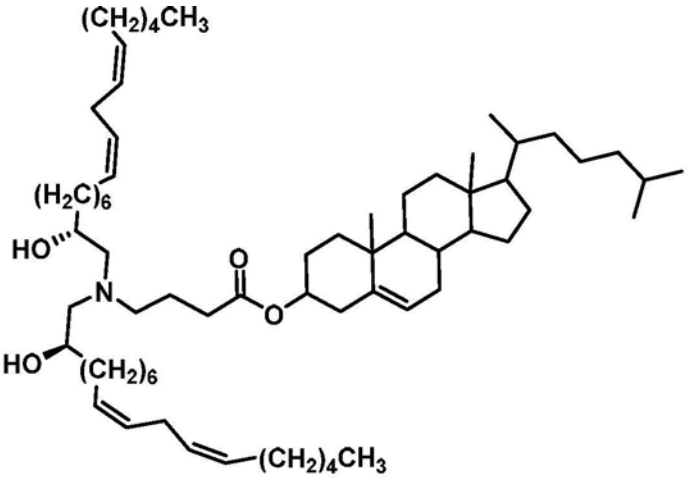
(菜油甾醇)、(麦角甾醇)和

(谷甾醇)，

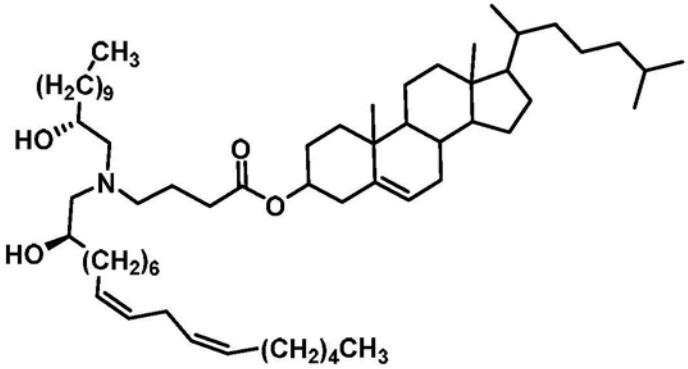
[0052] 其中R为C_1-C_{20}烷基。

[0053] 在实施方案中，阳离子脂质具有以下结构：

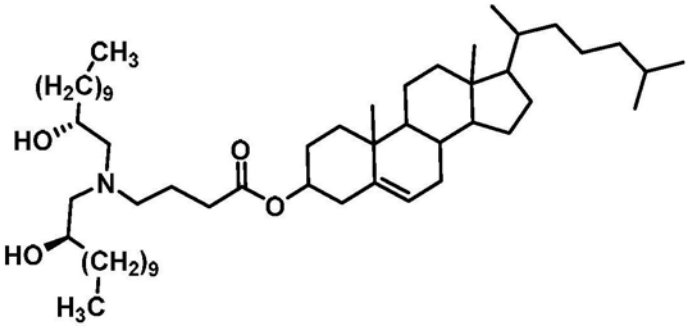
[0054]



(1)；



(2)；或



(3)。

[0055] 在另一方面，本发明的特征在于包含包封在脂质体内的编码肽或多肽的mRNA的组合物，其中该脂质体包含一种或多种阳离子脂质，任选地一种或多种非阳离子脂质，任选地一种或多种基于胆固醇的脂质，和任选地一种或多种PEG修饰的脂质，其中至少一种阳离子脂质如本文所述(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。

[0056] 在实施方案中，组合物包含编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)蛋白的mRNA。

[0057] 在实施方案中，组合物包含编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白的mRNA。

[0058] 在实施方案中，组合物包含编码抗原(例如，来自感染因子的抗原)的mRNA。

[0059] 在另一方面，本发明的特征在于包含包封在脂质体内的核酸的组合物，其中该脂质体包含如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。

[0060] 在实施方案中，组合物还包含一种或多种选自由以下项组成的组的脂质：一种或

多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质和一种或多种PEG修饰的脂质。

[0061] 在实施方案中，核酸是编码肽或多肽的mRNA。

[0062] 在实施方案中，mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肺或肺细胞的肽或多肽。在实施方案中，mRNA编码囊性纤维化跨膜传导调节(CFTR)蛋白。

[0063] 在实施方案中，mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肝脏或肝细胞的肽或多肽。在实施方案中，mRNA编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白。

[0064] 在实施方案中，mRNA编码在疫苗中使用的肽或多肽。在实施方案中，mRNA编码抗原(例如，来自感染因子的抗原)。

[0065] 在实施方案中，将组合物配制用于静脉内(IV)施用。

[0066] 在实施方案中，将组合物配制用于肌内(IM)施用。

[0067] 在实施方案中，将组合物配制用于通过吸入施用(例如，将组合物配制用于雾化)。

[0068] 在一些方面，本发明提供了在受试者中治疗疾病的方法，包括向受试者施用如本文所述的组合物(例如，药物组合物)(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。

具体实施方式

[0069] 定义

[0070] 为了使本发明更容易理解，首先在下文定义了某些术语。下述术语和其他术语的另外定义阐述在整个本说明书中。本文所引用的用于描述本发明的背景技术并提供关于其实施的附加细节的出版物和其他参考材料以引用方式并入本文。

[0071] 氨基酸如本文所用，术语“氨基酸”在其最广泛的意义上是指可以掺入多肽链中的任何化合物和/或物质。在一些实施方案中，氨基酸具有一般结构H_2N-C(H)(R)-COOH。在一些实施方案中，氨基酸是天然存在的氨基酸。在一些实施方案中，氨基酸是合成氨基酸；在一些实施方案中，氨基酸是d-氨基酸；在一些实施方案中，氨基酸是l-氨基酸。“标准氨基酸”是指在天然存在的肽中通常发现的二十种标准L-氨基酸中的任一种。“非标准氨基酸”是指除标准氨基酸以外的任何氨基酸，无论其是合成制备的还是从天然来源获得的。如本文所用，“合成氨基酸”涵盖化学修饰的氨基酸，包括但不限于盐、氨基酸衍生物(例如酰胺)和/或取代物。氨基酸，包括肽中的羧基和/或氨基末端氨基酸，可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化、保护基和/或用其他化学基团取代来修饰，这些化学基团可以改变肽的循环半衰期，而不会对其活性产生不利影响。氨基酸可以参与二硫键。氨基酸可包含一种或多种翻译后修饰，其例如与一种或多种化学实体(例如，甲基基团、乙酸根基团、乙酰基基团、磷酸根基团、甲酰基部分、类异戊二烯基团、硫酸根基团、聚乙二醇部分、脂质部分、碳水化合物部分和生物素部分等)结合。术语“氨基酸”与“氨基酸残基”可互换使用，并且可以指游离氨基酸和/或肽的氨基酸残基。无论该术语是指游离氨基酸还是肽的残基，从使用该术语的上下文将是显而易见的。

[0072] 动物：如本文所用，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、猴子、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、昆虫和/或蠕虫。在一些实施方案中，动物可以是转基因动物、基因工程动物和/或克隆物。

[0073] 大约或约：如本文所用，当应用于一个或多个目的值时，术语“大约”或“约”指与所述参考值相似的值。在某些实施方案中，术语“大约”或“约”指落入所述值任一方向(大于或小于)中的25％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％或更少的一系列值，除非另有说明或从上下文中另外显而易见的(除非该数字超过可能值的100％)。

[0074] 生物活性的：如本文使用的，术语“生物活性的”是指在生物系统中，特别是在生物体中具有活性的任何试剂的特征。例如，当施用于生物时，对该生物体具有生物效应的试剂视为生物活性的。

[0075] 递送：如本文所用，术语“递送”涵盖局部递送和全身递送。例如，递送mRNA涵盖其中mRNA被递送至靶组织并且编码的蛋白质得以表达并保留在靶组织内的情况(也称为“局部分布”或“局部递送”)，以及其中mRNA被递送至靶组织并且编码的蛋白质得以表达并分泌到患者的循环系统(例如，血清)中，然后全身性分布并被其他组织吸收的情况(也称为“全身分布”或“全身递送”)。

[0076] 表达：如本文所用，核酸序列的“表达”是指mRNA翻译成多肽、多个多肽组装成完整蛋白质(例如，酶)和/或多肽或完全组装的蛋白质(例如，酶)的翻译后修饰。在本申请中，术语“表达”和“产生”以及语法上的等同术语可互换使用。

[0077] 功能性：如本文所用，“功能性”生物分子是其表现出表征其的性质和/或活性的形式的生物分子。

[0078] 半衰期：如本文所用，术语“半衰期”是诸如氨基酸或蛋白质的浓度或活性的量下降到在一个时间段开始时测量的其值的一半所需的时间。

[0079] 改进、增加或减少：如本文所用，术语“改善”、“增加”或“减少”或语法等同项表示相对于基线测量值，诸如在本文所述治疗开始之前同一个体的测量值，或在没有本文所述治疗的情况下对照受试者(或多个对照受试者)的测量值的值。“对照受试者”是患有与所治受试者相同形式的疾病，其年龄与所治受试者大约相同的受试者。

[0080] 体外：如本文所用，术语“体外”是指在人工环境中，例如在试管或反应容器中，在细胞培养物中等，而不是在多细胞生物体内发生的事件。

[0081] 体内：如本文所用，术语“体内”是指在多细胞生物体诸如人和非人动物内发生的事件。在基于细胞的系统的上下文中，该术语可用于指在活细胞内发生的事件(与例如体外系统相反)。

[0082] 分离的：如本文所用，术语“分离的”是指(1)与最初生产时(无论是天然的和/或在实验环境中)与之相关联的至少一些组分分离，和/或(2)由人工生产、制备和/或制造的物质和/或实体。分离的物质和/或实体可以与最初与它们相关联的其他组分的约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或大于约99％分离。在一些实施方案中，分离的试剂的纯度为约80％、约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％或超过99％。如本文所用，如果一种物质基本上不含其他组分，则该物质是“纯的”。如本文所用，分离的物质和/或实体的纯度百分比的计算不应包括赋形剂

(例如,缓冲剂、溶剂、水等)。

[0083] 脂质体:如本文使用的,术语"脂质体"指任何层状、多层或固体纳米颗粒囊泡。通常,如本文使用的,脂质体可通过混合一种或多种脂质或者通过混合一种或多种脂质和聚合物来形成。在一些实施方案中,适用于本发明的脂质体包含一种或多种阳离子脂质和任选地非阳离子脂质、任选地基于胆固醇的脂质和/或任选地PEG修饰的脂质。

[0084] 信使RNA(mRNA):如本文所用,术语"信使RNA(mRNA)"或"mRNA"是指编码至少一种多肽的多核苷酸。如本文所用,mRNA包括修饰的RNA和未修饰的RNA。术语"修饰的mRNA"涉及包含至少一种化学修饰的核苷酸的mRNA。mRNA可以包含一个或多个编码和非编码区。mRNA可以从天然来源纯化,使用重组表达系统产生,并且任选地纯化、化学合成等。在适当的情况下,例如在化学合成分子的情况下,mRNA可以包含核苷类似物,诸如具有化学修饰的碱基或糖、骨架修饰等的类似物。除非另有说明,否则mRNA序列的显示方向为5'至3'。在一些实施方案中,mRNA是或包含天然核苷(例如,腺苷、鸟苷、胞苷、尿苷);核苷类似物(例如,2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C-5丙炔基胞苷、C-5丙炔基-尿苷、2-氨基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基尿苷、C5-丙炔基胞苷、C5-甲基胞苷、2-氨基腺苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、O(6)-甲基鸟苷和2-硫代胞苷);化学修饰的碱基;生物修饰的碱基(例如,甲基化碱基);插入的碱基;改性糖(例如,2'-氟核糖、核糖、2'-脱氧核糖、阿拉伯糖和己糖);和/或修饰的磷酸基团(例如,硫代磷酸酯和5'-N-亚磷酰胺键)。

[0085] 核酸:如本文所用,术语"核酸"在其最广泛的意义上是指可以掺入多核苷酸链中的任何化合物和/或物质。在一些实施方案中,核酸是由磷酸二酯键掺入或可以由磷酸二酯键掺入多核苷酸链的化合物和/或物质。在一些实施方案中,"核酸"是指单独的核酸残基(例如,核苷酸和/或核苷)。在一些实施方案中,"核酸"是指包含单个核酸残基的多核苷酸链。在一些实施方案中,"核酸"涵盖RNA以及单链和/或双链DNA和/或cDNA。在一些实施方案中,"核酸"涵盖核糖核酸(RNA),包括但不限于干扰RNA(RNAi)、小干扰RNA(siRNA)、短发夹RNA(shRNA)、反义RNA(aRNA)、信使RNA(mRNA)、修饰的信使RNA(mmRNA)、长非编码RNA(lncRNA)、微RNA(miRNA)、多聚编码核酸(MCNA)、聚合编码核酸(PCNA)、引导RNA(gRNA)和CRISPR RNA(crRNA)中的任何一种或多种。在一些实施方案中,"核酸"涵盖脱氧核糖核酸(DNA),包括但不限于单链DNA(ssDNA)、双链DNA(dsDNA)和互补DNA(cDNA)中的任何一种或多种。在一些实施方案中,"核酸"涵盖RNA和DNA。在实施方案中,DNA可以是反义DNA、质粒DNA、质粒DNA的部分、预缩合的DNA、聚合酶链反应(PCR)的产物、载体(例如,P1、PAC、BAC、YAC、人工染色体)、表达盒、嵌合序列、染色体DNA或这些基团的衍生物的形式。在实施方案中,RNA可以是信使RNA(mRNA)、核糖体RNA(rRNA)、信号识别颗粒RNA(7SL RNA或SRP RNA)、转移RNA(tRNA)、转移信使RNA(tmRNA)、小核RNA(snRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、SmY RNA、小Cajal体特异性RNA(scaRNA)、引导RNA(gRNA)、核糖核酸酶P(RNase P)、Y RNA、端粒酶RNA组分(TERC)、剪接前导RNA(SL RNA),反义RNA(aRNA或asRNA),顺式-天然反义转录物(cis-NAT)、CRISPR RNA(crRNA)、长非编码RNA(lncRNA)、微RNA(miRNA)、与piwi相互作用的RNA(piRNA)、小干扰RNA(siRNA)、交易siRNA(tasiRNA)、重复相关的siRNA(rasiRNA)、73K RNA、逆转录转座子、病毒基因组、类病毒、卫星RNA或这些基团的衍生物的形式。在一些实施方案中,核酸是编码蛋白质诸如酶的mRNA。

[0086] 患者:如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指可以例如出于实验目的、诊断目的、预防目的、美容目的和/或治疗目的向其施用所提供的组合物的任何生物体。典型的患者包括动物(例如,哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔子、非人类灵长类和/或人类)。在一些实施方案中,患者是人。人包括产前和产后。

[0087] 药学上可接受的:如本文所用,术语“药学上可接受的”是指与合理的受益/风险比相称在合理的医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症的物质。

[0088] 药学上可接受的盐:药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸或通过使用本领域中使用的其他方法形成的氨基基团的盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,所述有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,所述本领域中使用的其他方法诸如离子交换。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、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、葡萄糖庚酸盐、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、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、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸酯、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、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐包括当适当时使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。另外的药学上可接受的盐包括由胺的季铵化形成的盐,该季铵化使用适当的亲电试剂(例如,烷基卤)进行,以形成季铵化烷基化氨基盐。

[0089] 全身分布或递送:如本文所用,术语“全身分布”、“全身递送”或语法上的等效物是指影响整个身体或整个生物体的递送或分布机制或方法。通常,全身分布或递送经由身体的循环系统(例如血液)完成。与“局部分布或递送”的定义形成对比。

[0090] 受试者:如本文所用,术语“受试者”是指人或任何非人动物(例如,小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、绵羊、马或灵长类动物)。人包括产前和产后。在许多实施方案中,受试者是人。受试者可以是患者,该患者是指向医疗提供者提出进行疾病诊断或治疗的人。术语“受试者”在本文中可与“个体”或“患者”互换使用。受试者可以患有疾病或病症或对疾病或病症敏感,但是可以或可以不显示出该疾病或病症的症状。

[0091] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指表现出全部或接近全部范围或程度的目标特征或性质的定性条件。生物学领域的普通技术人员将理解,生物学和化学现象很少(如果曾经有)完成和/或继续完成或达到或避免绝对结果。因此,在本文中使用术语“基本上”来捕获许多生物学和化学现象中固有的潜在完整性缺失。

[0092] 靶组织:如本文所用,术语“靶组织”是指受待治疗的疾病影响的任何组织。在一些实施方案中,靶组织包括展示疾病相关病理学、症状或特征的那些组织。

[0093] 治疗有效量:如本文所用,术语治疗剂的“治疗有效量”是指当施用于患有疾病、病症和/或病状或对疾病、病症和/或病状敏感的受试者时,足以治疗、诊断、预防和/或延迟该疾病、病症和/或病状的症状发作的量。本领域的普通技术人员将认识到,通常通过包含至少一个单位剂量的给药方案来施用治疗有效量。

[0094] 治疗:如本文所用,术语“治疗”是指用于使特定疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征部分或完全缓解、转佳、减轻,抑制、预防、延迟其发作,降低其严重性和/或降低其发病率的任何方法。为了降低发展与疾病关联的病理的风险,可以向未表现出疾病体征和/或仅表现出疾病早期体征的受试者施用治疗。

[0095] 脂族:如本文所用,术语脂族是指C_1-C_{40}烃,并且包括饱和烃和不饱和烃。脂族基可以是直链、支链或环状的。例如,C_1-C_{20}脂族基可以包括C_1-C_{20}烷基(例如,直链或支链的C_1-C_{20}饱和烷基)、C_2-C_{20}烯基(例如,直链或支链的C_4-C_{20}二烯基、直链或支链的C_6-C_{20}三烯基等)和C_2-C_{20}炔基(例如,直链或支链的C_2-C_{20}炔基)。C_1-C_{20}脂族基可以包括C_3-C_{20}环状脂族基(例如,C_3-C_{20}环烷基、C_4-C_{20}环烯基或C_8-C_{20}环炔基)。在某些实施方案中,脂族基可以包含一个或多个环状脂族基和/或一个或多个杂原子诸如氧、氮或硫,并且可以任选地被一个或多个取代基诸如烷基、卤基、烷氧基、羟基、氨基、芳基、醚、酯或酰胺取代。脂族基团是未取代的或被一个或多个如本文所述的取代基取代。例如,脂族基可以被卤素、-COR’、-CO_2H、-CO_2R’、-CN、-OH、-OR’、-OCOR’、-OCO_2R’、-NH_2、-NHR’、-N(R’)$_2$、-SR’或-SO_2R’中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代,其中R’的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如,C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地为未取代的烷基(例如,未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在实施方案中,脂族基是未取代的。在实施方案中,脂族基不包括任何杂原子。

[0096] 烷基:如本文所用,术语“烷基”意指无环的直链和支链烃基团,例如,“C_1-C_{20}烷基”是指具有1个至20个碳的烷基基团。烷基可以是直链或支链的。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基等。考虑到本公开的有益效果,其他烷基对于本领域技术人员将是显而易见的。烷基可以是未取代的或被一个或多个如本文所述的取代基取代。例如,烷基基团可以被卤素、-COR’、-CO_2H、-CO_2R’、-CN、-OH、-OR’、-OCOR’、-OCO_2R’、-NH_2、-NHR’、-N(R’)$_2$、-SR’或-SO_2R’中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代,其中R’的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如,C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地为未取代的烷基(例如,未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在实施方案中,烷基是经取代的(例如,被1、2、3、4、5或6个如本文所述的取代基基团取代)。在实施方案中,烷基基团被-OH基团取代并且在本文中也可以称为“羟基烷基”基团,其中前缀表示-OH基团,并且“烷基”如本文所述。

[0097] 亚烷基:如本文所用,术语“亚烷基”表示饱和的二价直链或支链烃基,并且以亚甲基、亚乙基、异亚丙基等为例。同样,如本文所用,术语“亚烯基”表示具有一个或多个不饱和碳-碳双键的不饱和二价直链或支链烃基,该不饱和碳-碳双键可以存在于沿着链的任何稳定点,术语“亚炔基”在本文中表示具有一个或多个不饱和碳-碳三键的不饱和二价直链或支链烃基,该不饱和碳-碳三键可以存在于沿着链的任何稳定点。在某些实施方案中,亚烷

基、亚烯基或亚炔基可以包含一个或多个环状脂族基和/或一个或多个杂原子诸如氧、氮或硫，并且可以任选地被一个或多个取代基诸如烷基、卤基、烷氧基、羟基、氨基、芳基、醚、酯或酰胺取代。例如，亚烷基、亚烯基或亚炔基可以被卤素、-COR'、-CO_2H、-CO_2R'、-CN、-OH、-OR'、-OCOR'、-OCO_2R'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-SR'或-SO_2R'中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代，其中R'的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如，C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地为未取代的烷基(例如，未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在某些实施方案中，亚烷基、亚烯基或亚炔基是未取代的。在某些实施方案中，亚烷基、亚烯基或亚炔基不包括任何杂原子。

[0098] 烯基：如本文所用，“烯基”意指具有一个或多个不饱和碳-碳双键的任何直链或支链烃链，该不饱和碳-碳双键可以存在于沿着链的任何稳定点，例如，“C_2-C_{20}烯基”是指具有2个至20个碳的烯基基团。例如，烯基包括丙-2-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙-2-烯基、己-2-烯基、己-5-烯基、2,3-二甲基丁-2-烯基等。在实施方案中，烯基包含1、2或3个碳-碳双键。在实施方案中，烯基包含单个碳-碳双键。在实施方案中，多个双键(例如，2个或3个)是共轭的。烯基可为未取代的或被一个或多个本文所述的取代基取代。例如，烯基基团可以被卤素、-COR'、-CO_2H、-CO_2R'、-CN、-OH、-OR'、-OCOR'、-OCO_2R'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-SR'或-SO_2R'中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代，其中R'的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如，C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地为未取代的烷基(例如，未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在实施方案中，烯基是未取代的。在实施方案中，烯基是经取代的(例如，被1、2、3、4、5或6个如本文所述的取代基基团取代)。在实施方案中，烯基基团被-OH基团取代并且在本文中也可以称为“羟基烯基”基团，其中前缀表示-OH基团，并且“烯基”如本文所述。

[0099] 炔基：如本文所用，“炔基”意指直链构型或支链构型的任何烃链，其在沿着链的任何稳定点具有一个或多个碳-碳三键，例如，“C_2-C_{20}炔基”是指具有2个至20个碳的炔基基团。炔基的实例包括丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、己-2-炔基、己-5-炔基等等。在实施方案中，炔基包含一个碳-碳三键。炔基可以是未取代的或被一个或多个如本文所述的取代基取代。例如，炔基基团可以被卤素、-COR'、-CO_2H、-CO_2R'、-CN、-OH、-OR'、-OCOR'、-OCO_2R'、-NH_2、-NHR'、-N(R')$_2$、-SR'或-SO_2R'中的一个或多个(例如，1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代，其中R'的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如，C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地为未取代的烷基(例如，未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中，R'独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在实施方案中，炔基是未取代的。在实施方案中，炔基是经取代的(例如，被1、2、3、4、5或6个如本文所述的取代基基团取代)。

[0100] 芳基：单独使用或作为较大部分(例如，“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”)的一部分使用的术语“芳基”和“芳-”是指包含一个至三个芳族环的任选地经取代的C_{6-14}芳族烃部分。例如，芳基基团为C_{6-10}芳基基团(即，苯基和萘基)。芳基基团包括但不限于任选地经取代的苯基、萘基或蒽基。如本文所用，术语“芳基”和“芳-”还包括其中芳基环稠合至一个或多个脂环族环以形成任选地经取代的环状结构(诸如四氢萘基、茚基或茚满基环)的基

团。术语“芳基”可以与术语“芳基基团”、“芳基环”和“芳族环”互换使用。

[0101] 环烷基:如本文所用,术语“环烷基”意指非芳族的饱和环状基团,例如“C_3-C_{10}环烷基。”在实施方案中,环烷基是单环的。在实施方案中,环烷基是多环的(例如,双环或三环的)。在多环环烷基中,各个环可以是稠合、桥连或螺环的。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片烷基、双环[3.2.1]辛基、八氢戊搭烯基和螺[4.5]癸基等。术语“环烷基”可以与术语“碳环”互换使用。环烷基可以是未取代的或被一个或多个如本文所述的取代基取代。例如,环烷基基团可以被卤素、-COR’、-CO_2H、-CO_2R’、-CN、-OH、-OR’、-OCOR’、-OCO_2R’、-NH_2、-NHR’、-N(R’)$_2$、-SR’或-SO_2R’中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5或6个独立选择的取代基)取代,其中R’的每个实例独立地为C_1-C_{20}脂族基(例如,C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地为未取代的烷基(例如,未取代的C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{15}烷基、C_1-C_{10}烷基或C_1-C_3烷基)。在实施方案中,R’独立地是未取代的C_1-C_3烷基。在实施方案中,环烷基是未取代的。在实施方案中,环烷基是经取代的(例如,被1、2、3、4、5或6个如本文所述的取代基基团取代)。

[0102] 卤素:如本文所用,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0103] 杂烯基术语“杂烯基”意指除了1、2、3或4个独立地选自由N、O、S和P组成的组的杂原子之外,还具有从2个至14个碳原子的支链或非支链烯基基团。杂烯基可以任选地包括单环、双环或三环,其中每个环理想地具有三个至六个环元。杂烯基基团可以是经取代的或未取代的。

[0104] 杂炔基术语“杂炔基”意指除了1、2、3或4个独立地选自由N、O、S和P组成的组的杂原子之外,还具有从2个至14个碳原子的支链或非支链炔基基团。杂炔基可以任选地包括单环、双环或三环,其中每个环理想地具有三个至六个环元。杂炔基基团可以是经取代的或未取代的。

[0105] 杂烷基术语“杂烷基”意指除了1、2、3或4个独立地选自由N、O、S和P组成的组的杂原子之外还具有从1个至14个碳原子的支链或非支链烷基基团。杂烷基包括但不限于叔胺、仲胺、醚、硫醚、酰胺、硫代酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脲、亚胺、磷酸二酯、氨基磷酸酯、磺酰胺和二硫化物。杂烷基可以任选地包括单环、双环或三环,其中每个环理想地具有三个至六个环元。杂烷基基团可以是经取代的或未取代的。杂烷基的示例包括但不限于聚醚,诸如甲氧基甲基和乙氧基乙基。

[0106] 杂芳基:单独使用或作为较大部分(例如,“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5个至14个环原子,优选地5、6、9或10个环原子,在环阵列中具有共用的6、10或14个电子,并且除了碳原子之外还具有从一个至五个杂原子的基团。杂芳基基团可以是单环、双环、三环或多环的,例如单环、双环或三环的(例如,单环或双环的)。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。例如,杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子,并且还可以任选地被氧化成相应的N-氧化物。当杂芳基被羟基基团取代时,它还包括其相应的互变异构体。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合至一个或多个芳基环、脂环族环或杂环脂族环的基团。杂芳基基团的非限制性示例包括噻吩基、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、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、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-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、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。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,其中任何术语都包括任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基基团,其中烷基部分和杂芳基部分独立地被任选地取代。

[0107] 杂环基如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”和“杂环基团”和“杂环的环”可互换使用,是指稳定的3元至8元单环杂环部分或7元至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子之外还具有一个或多个(诸如一个至四个)如上文所定义的杂原子。当用于提及杂环的环原子时,术语“氮”包括经取代的氮。例如,在具有0个至3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和的环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0108] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处附接到其侧基,这产生稳定的结构,并且任何环原子可以任选地经取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的示例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧杂吖庚因基、硫杂吖庚因基、吗啉基和硫代吗啉基。杂环基基团可以是单环、双环、三环或多环的,优选地为单环、双环或三环的,更优选地为单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团,其中烷基部分和杂环基部分独立地被任选地取代。此外,杂环还包括其中杂环稠合至一个或多个芳基环的基团。

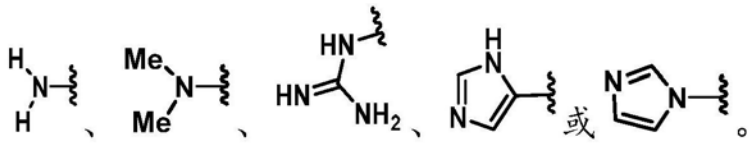
[0109] 阳离子脂质

[0110] 基于脂质体的媒介物被认为是治疗剂的有吸引力的载剂,并且仍需持续努力地开发。尽管包含阳离子脂质组分的基于脂质体的载体在包封、稳定性和位点定位方面已显示出令人鼓舞的结果,但是仍然非常需要改进基于脂质体的递送系统。例如,脂质体递送系统的显着缺点涉及具有足够的细胞培养物或体内稳定性以达到所需的靶细胞和/或细胞内区室的脂质体的构建,以及此类脂质体递送系统将其包封的物质有效释放至此类靶细胞的能力。

[0111] 特别地,仍然需要改善的阳离子脂质,其表现出改善的药代动力学性质并且能够以提高的效率将大分子诸如核酸递送至多种细胞类型和组织。重要的是,仍然特别需要新型的阳离子脂质,其特征在于具有降低的毒性并且能够有效地将包封的核酸和多核苷酸递送至靶细胞、组织和器官。

[0112] 本文描述了新型阳离子脂质,包含此类脂质的组合物及其相关使用方法。在实施方案中,本文所述的化合物可用作脂质体组合物或脂质体组合物的组分,以促进向一种或多种靶细胞的递送和随后的转染。

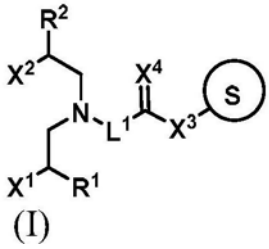
[0113] 本文所公开的阳离子脂质包含碱性的可离子化官能团(例如,如本文所述的胺或含氮杂芳基),其以中性形式或带电形式存在。例如,碱性的可离子化官能团可以指氮官能团(例如,NH_2、胍、脒、单或二烷基胺、5元至6元杂环烷基,或5元至6元含氮杂芳基),其可以通过用酸质子化或用碱去质子化而转化为带电基团。因此,在实施方案中,X^1为NH_2、胍、脒、单或二烷基胺、5元至6元杂环烷基,或5元至6元含氮杂芳基。例如,在实施方案中,X^1为



[0114] 在实施方案中，本文所述的阳离子脂质可以提供一种或多种期望的特性或性质。即，在某些实施方案中，本文所述的阳离子脂质的特征可以在于具有一种或多种性质，这些性质相对于其他类似分类的脂质提供了此类化合物优点。例如，本文所公开的阳离子脂质可以允许控制和定制它们作为其组分的脂质体组合物(例如，脂质纳米颗粒)的特性。特别地，本文公开的阳离子脂质的特征可以在于增强的转染效率及其引起特定生物学结果的能力。此类结果可以包括例如增强的细胞摄取、内体/溶酶体破坏能力和/或促进细胞内包封的材料(例如，多核苷酸)的释放。

[0115] 式(I)至式(V)的阳离子脂质

[0116] 在一个方面，本发明提供了式(I)的阳离子脂质：

[0117] 

(I)

[0118] 其中

[0119] R^1和R^2各自独立地为C_1-C_{30}-烷基、C_2-C_{30}-烯基、C_2-C_{30}-炔基、杂-C_1-C_{30}-烷基、杂-C_1-C_{30}-烯基、杂-C_1-C_{30}-炔基、聚合物、C_5-C_6-环烷基、5元至6元杂环烷基、C_5-C_6-芳基，或者5元至6元杂芳基；

[0120] X^1和X^2各自独立地为H、OH、OR^a或NR^bR^c；

[0121] L^1为C_1-C_{10}亚烷基、C_2-C_{10}亚烯基或C_2-C_{10}亚炔基；

[0122] X^3为CH_2、O、S、NH或NR^d；

[0123] X^4为O或S；

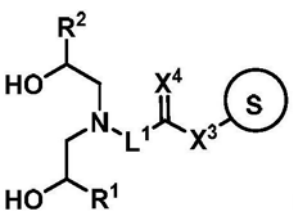
[0124] R^a和R^d各自独立地为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基；

[0125] R^b和R^c各自独立地为H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基；或

[0126] R^b和R^c连同将它们连接起来的氮原子一起形成饱和或不饱和的5元至6元杂环；并且

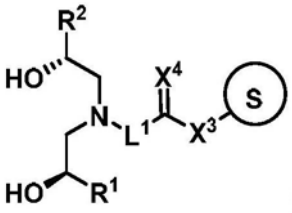
[0127] 是天然存在或非天然存在的甾醇。

[0128] 在实施方案中，式(I)的阳离子脂质具有根据式(II)的结构，

[0129] 

(II)。

[0130] 在实施方案中，式(I)的阳离子脂质具有根据式(III)的结构，

[0131] 

(III)。

[0132] 在实施方案中，R^1为C_1-C_{30}-烷基、C_2-C_{30}-烯基、C_2-C_{30}-炔基、杂-C_1-C_{30}-烷基、杂-C_1-C_{30}-烯基、杂-C_1-C_{30}-炔基、聚合物、C_5-C_6-环烷基、5元至6元杂环烷基、C_5-C_6-芳基，或者5元至6元杂芳基。

[0133] 在实施方案中，R^2为C_1-C_{30}-烷基、C_2-C_{30}-烯基、C_2-C_{30}-炔基、杂-C_1-C_{30}-烷基、杂-C_1-C_{30}-烯基、杂-C_1-C_{30}-炔基、聚合物、C_5-C_6-环烷基、5元至6元杂环烷基、C_5-C_6-芳基，或者5元至6元杂芳基。

[0134] 在实施方案中，R^1为C_6-C_{30}-烷基。

[0135] 在实施方案中，R^2为C_6-C_{30}-烷基。

[0136] 在实施方案中，R^1为未取代的C_6-C_{30}-烷基。

[0137] 在实施方案中，R^2为未取代的C_6-C_{30}-烷基。

[0138] 在实施方案中，R^1为-C_6H_{13}、-C_7H_{15}、-C_8H_{17}、-C_9H_{19}、-$C_{10}H_{21}$、-$C_{11}H_{23}$、-$C_{12}H_{25}$、-$C_{13}H_{27}$、-$C_{14}H_{29}$、-$C_{15}H_{31}$、-$C_{16}H_{33}$、-$C_{17}H_{35}$、-$C_{18}H_{37}$、-$C_{19}H_{39}$、-$C_{20}H_{41}$、-$C_{21}H_{43}$、-$C_{22}H_{45}$、-$C_{23}H_{47}$、-$C_{24}H_{49}$或-$C_{25}H_{51}$

[0139] 在实施方案中，R^2为-C_6H_{13}、-C_7H_{15}、-C_8H_{17}、-C_9H_{19}、-$C_{10}H_{21}$、-$C_{11}H_{23}$、-$C_{12}H_{25}$、-$C_{13}H_{27}$、-$C_{14}H_{29}$、-$C_{15}H_{31}$、-$C_{16}H_{33}$、-$C_{17}H_{35}$、-$C_{18}H_{37}$、-$C_{19}H_{39}$、-$C_{20}H_{41}$、-$C_{21}H_{43}$、-$C_{22}H_{45}$、-$C_{23}H_{47}$、-$C_{24}H_{49}$或-$C_{25}H_{51}$。

[0140] 在实施方案中，R^1是被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、硫醇、酯和硫酯的取代基取代的C_6-C_{30}-烷基。

[0141] 在实施方案中，R^2是被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、硫醇、酯和硫酯的取代基取代的C_6-C_{30}-烷基。

[0142] 在实施方案中，R^1为C_6-C_{30}-烯基或C_8-C_{20}-烯基。

[0143] 在实施方案中，R^2为C_6-C_{30}-烯基或C_8-C_{20}-烯基。

[0144] 在实施方案中，R^1选自C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基和C_{20}-烯基。

[0145] 在实施方案中，R^2选自C_8-烯基、C_9-烯基、C_{10}-烯基、C_{11}-烯基、C_{12}-烯基、C_{13}-烯基、C_{14}-烯基、C_{15}-烯基、C_{16}-烯基、C_{17}-烯基、C_{18}-烯基、C_{19}-烯基和C_{20}-烯基。

[0146] 在实施方案中，R^1选自未取代的C_8-烯基、未取代的C_9-烯基、未取代的C_{10}-烯基、未取代的C_{11}-烯基、未取代的C_{12}-烯基、未取代的C_{13}-烯基、未取代的C_{14}-烯基、未取代的C_{15}-烯基、未取代的C_{16}-烯基、未取代的C_{17}-烯基、未取代的C_{18}-烯基、未取代的C_{19}-烯基和未取代的C_{20}-烯基。

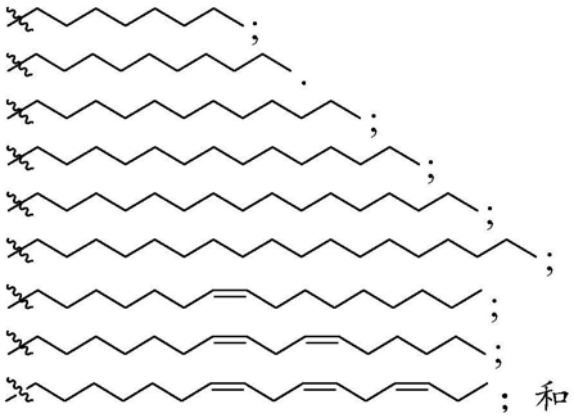
[0147] 在实施方案中，R^2选自未取代的C_8-烯基、未取代的C_9-烯基、未取代的C_{10}-烯基、未取代的C_{11}-烯基、未取代的C_{12}-烯基、未取代的C_{13}-烯基、未取代的C_{14}-烯基、未取代的C_{15}-烯基、未取代的C_{16}-烯基、未取代的C_{17}-烯基、未取代的C_{18}-烯基、未取代的C_{19}-烯基和未取代的

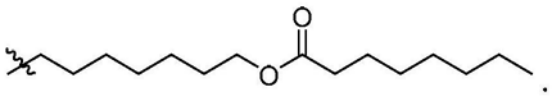
C_{20}-烯基。

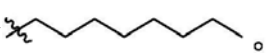
[0148] 在实施方案中，R^1为-$(CH_2)_4CH=CH_2$、-$(CH_2)_5CH=CH_2$、-$(CH_2)_6CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH_2$、-$(CH_2)_8CH=CH_2$、-$(CH_2)_9CH=CH_2$、-$(CH_2)_{10}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{11}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{12}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{13}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{14}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{15}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{16}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{17}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{18}CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$、$(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$、-$(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$或-$(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$。

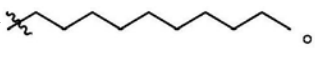
[0149] 在实施方案中，R^2为-$(CH_2)_4CH=CH_2$、-$(CH_2)_5CH=CH_2$、-$(CH_2)_6CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH_2$、-$(CH_2)_8CH=CH_2$、-$(CH_2)_9CH=CH_2$、-$(CH_2)_{10}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{11}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{12}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{13}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{14}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{15}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{16}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{17}CH=CH_2$、-$(CH_2)_{18}CH=CH_2$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$、-$(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$、-$(CH_2)_6CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$、-$(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$和-$(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$。

[0150] 在实施方案中，每个R^1和R^2选自由以下项组成的组：

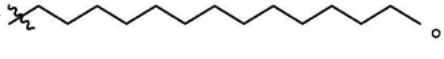
[0151] 

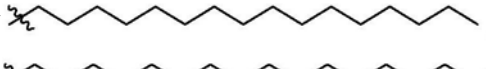
[0152] 

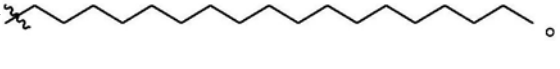
[0153] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

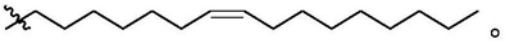
[0154] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

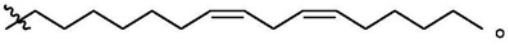
[0155] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

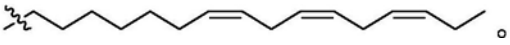
[0156] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

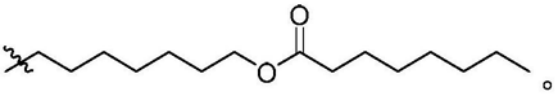
[0157] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0158] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0159] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0160] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0161] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0162] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0163] 在实施方案中，R^1为5元至6元杂芳基。

[0164] 在实施方案中，R^2为5元至6元杂芳基。

[0165] 在实施方案中，R^1为咪唑基或其衍生物。

[0166] 在实施方案中，R^2为咪唑基或其衍生物。

[0167] 在实施方案中，X^1为H。

[0168] 在实施方案中，X^1为OH。

[0169] 在实施方案中，X^1为R^a，其中R^a为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基。

[0170] 在实施方案中，X^1为NR^bR^c，其中R^b和R^c各自独立地为H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基。

[0171] 在实施方案中，X^1为NR^bR^c，其中R^b和R^c连同将它们连接起来的氮原子一起形成饱和或不饱和的5元至6元杂环。

[0172] 在实施方案中，X^2为H。

[0173] 在实施方案中，X^2为OH。

[0174] 在实施方案中，X^2为R^a，其中R^a为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基。

[0175] 在实施方案中，X^2为NR^bR^c，其中R^b和R^c各自独立地为H、C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基。

[0176] 在实施方案中，X^2为NR^bR^c，其中R^b和R^c连同将它们连接起来的氮原子一起形成饱和或不饱和的5元至6元杂环。

[0177] 在实施方案中，L^1为C_1-C_{10}亚烷基，诸如C_1-亚烷基、C_2-亚烷基、C_3-亚烷基、C_3-亚烷基、C_3-亚烷基、C_4-亚烷基、C_5-亚烷基、C_6-亚烷基、C_7-亚烷基、C_8-亚烷基、C_9-亚烷基或C_{10}-亚烷基。

[0178] 在实施方案中，L^1为C_2-C_{10}亚烯基，诸如C_1-亚烯基、C_2-亚烯基、C_3-亚烯基、C_3-亚烯基、C_3-亚烯基、C_4-亚烯基、C_5-亚烯基、C_6-亚烯基、C_7-亚烯基、C_8-亚烯基、C_9-亚烯基或C_{10}-亚烯基。

[0179] I在实施方案中，L^1为C_2-C_{10}亚炔基，诸如C_1-亚炔基、C_2-亚炔基、C_3-亚炔基、C_3-亚炔基、C_3-亚炔基、C_4-亚炔基、C_5-亚炔基、C_6-亚炔基、C_7-亚炔基、C_8-亚炔基、C_9-亚炔基或C_{10}-亚炔基。

[0180] 在实施方案中，X^3为CH_2。

[0181] 在实施方案中，X^3为O。

[0182] 在实施方案中，X^3为S。

[0183] 在实施方案中，X^3为NH。

[0184] 在实施方案中，X^3为NR^d，其中R^d为C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷氧基、C_3-C_6-环烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基。

[0185] 在实施方案中，X^4为O。

[0186] 在实施方案中，X^4为S。

[0187] 在实施方案中，为动物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。在实施方案中，为动物甾醇。

[0188] 在实施方案中，为动物甾醇的氧化形式。

[0189] 在实施方案中，为动物甾醇的还原形式。

[0190] 在实施方案中，为植物甾醇，或者其氧化形式或还原形式。

[0191] 在实施方案中，为植物甾醇。

[0192] 在实施方案中，为植物甾醇的氧化形式。

[0193] 在实施方案中，为植物甾醇的还原形式。

[0194] 在实施方案中，为合成甾醇(例如，非天然存在的)，或者其氧化形式或还原形式。

[0195] 在实施方案中，为合成甾醇。

[0196] 在实施方案中，为合成甾醇的氧化形式。

[0197] 在实施方案中，为合成甾醇的还原形式。

[0198] 在一些实施方案中，为如本文所述的甾醇的氧化形式。

[0199] 在一些实施方案中，甾醇的氧化形式是其中母体甾醇已被修饰以包含另外的含氧基团的形式。

[0200] 在实施方案中，甾醇的氧化形式相比于母体甾醇包含一个或多个(例如，1个、2个、3个或4个)附加的羟基基团和/或含羰基的基团(例如，酮、醛、羧酸或羧酸酯部分)。

[0201] 在一些实施方案中，甾醇的氧化形式是其中母体甾醇已被修饰以包含不饱和碳-碳键(例如，碳-碳双键)的形式。在实施方案中，甾醇的氧化形式相比于母体甾醇包含一个或多个(例如，1个、2个或3个)附加的碳-碳双键。

[0202] 在一些实施方案中，为如本文所述的甾醇的还原形式。

[0203] 在一些实施例中，甾醇的还原形式是其中母体甾醇已经修饰以包括较少含氧基团

的形式。在实施方案中，甾醇的还原形式相比于母体甾醇包含数目减少(例如，少1个、2个、3个或4个的部分)的羟基基团和/或含羰基的基团(例如，酮、醛、羧酸或羧酸酯部分)。

[0204] 在一些实施方案中，甾醇的还原形式是其中母体甾醇已被修饰以包含较少的不饱和碳-碳键(例如，碳-碳双键)的形式。在实施方案中，甾醇的还原形式相比于母体甾醇包含数目减少(例如，少1个、2个或3个)的碳-碳双键。

[0205] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为胆固醇、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇或谷甾醇，或者它们的任何氧化形式或还原形式。

[0206] 在一些实施方案中，为选自胆固醇、胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

[0207] 在一些实施方案中，为选自胆固醇的氧化形式、胆固醇的还原形式、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇和谷甾醇的甾醇。

[0208] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为胆固醇、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇或谷甾醇。

[0209] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为氧化形式的下列物质：胆固醇、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇或谷甾醇。

[0210] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为还原形式的下列物质：胆固醇、石胆酸烷基酯、豆甾醇、豆甾烷醇、菜油甾醇、麦角甾醇或谷甾醇。

[0211] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为胆固醇、胆固醇的氧化形式或胆固醇的还原形式。

[0212] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为石胆酸烷基酯、石胆酸烷基酯的氧化形式或石胆酸烷基酯的还原形式。

[0213] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为豆甾醇、豆甾醇的氧化形式或豆甾醇的还原形式。

[0214] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为豆甾烷醇、豆甾烷醇的氧化形式或豆甾烷醇的还原形式。

[0215] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为菜油甾醇、菜油甾醇的氧化形式或菜油甾醇的还原形式。

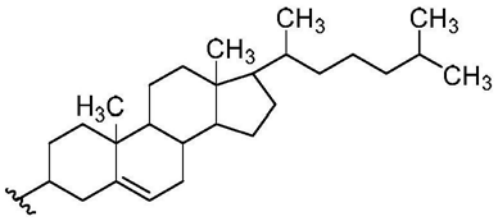
[0216] 在一些实施方案中，为甾醇，该甾醇为麦角甾醇、麦角甾醇的氧化形式或麦角甾醇的还原形式。

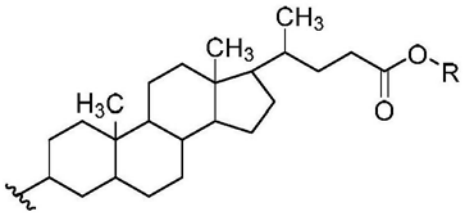
[0217] 在一些实施方案中，(S)为甾醇，该甾醇为谷甾醇、谷甾醇的氧化形式或谷甾醇的还原形式。

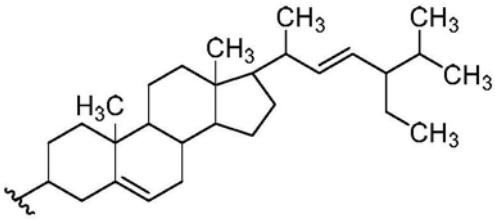
[0218] 在一些实施方案中，(S)为甾醇，该甾醇为胆汁酸或其烷基酯，或者它们的氧化形式，或者它们的还原形式。

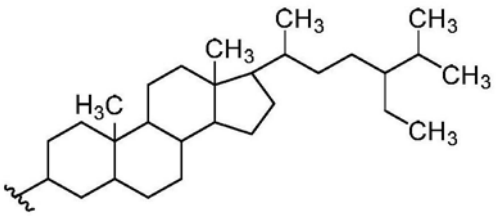
[0219] 在一些实施方案中，(S)为甾醇，该甾醇为胆酸或其烷基酯，或者它们的氧化形式，或者它们的还原形式。

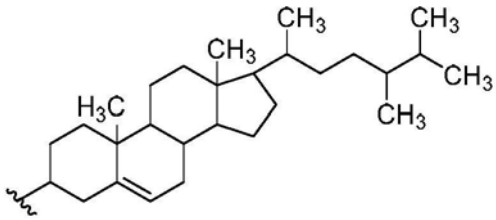
[0220] 在一些实施方案中，(S)为选自下列的甾醇：

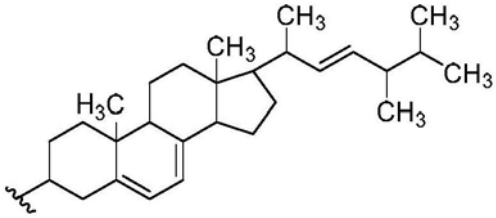
[0221] 

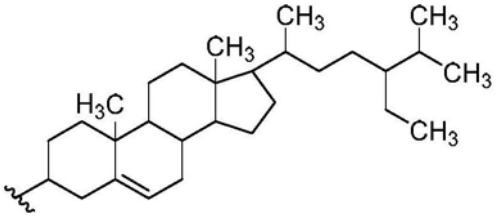
(胆固醇)、

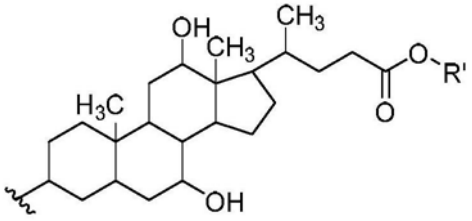
(石胆酸烷基酯)、

(豆甾醇)、

(豆甾烷醇)、

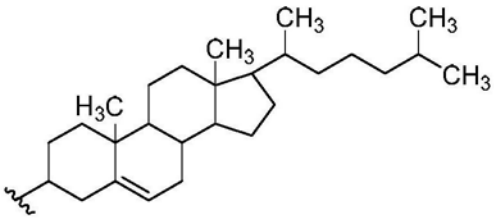
(菜油甾醇)、

(麦角甾醇)、

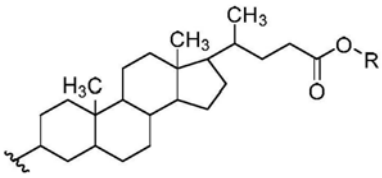
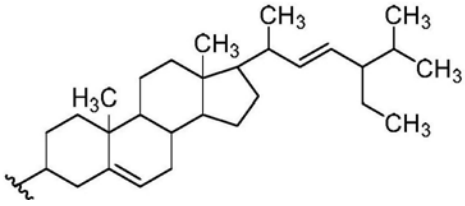
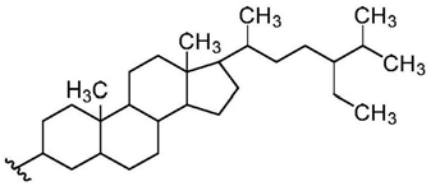
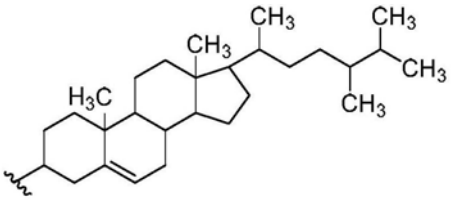
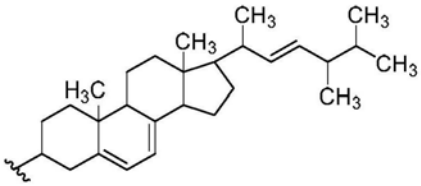
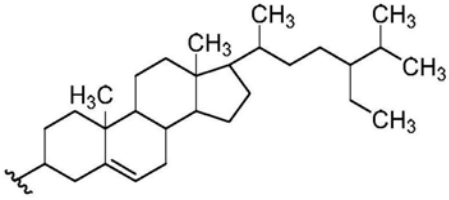
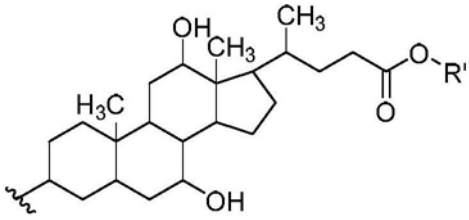
(谷甾醇)和

(胆酸)，

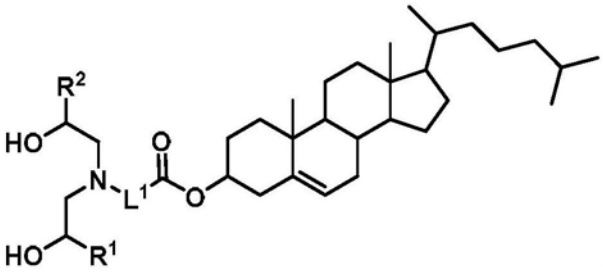
其中R为任选地经取代的C_1-C_{20}烷基，并且R'为H或任选地经取代的C_1-C_{20}烷基。

[0222] 在一些实施方案中，(S)为甾醇，该甾醇为  (胆固醇)。

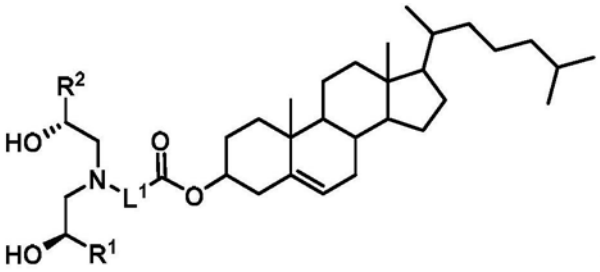
[0223] 在一些实施方案中，(S)为选自下列的甾醇：

[0224]  (石胆酸烷基酯)、 (豆甾醇)、 (豆甾烷醇)、 (菜油甾醇)、 (麦角甾醇)、 (谷甾醇)和  (胆酸)，其中R为任选地经取代的C_1-C_{20}烷基，并且R'为H或任选地经取代的C_1-C_{20}烷基。

[0225] 在实施方案中，式(I)的阳离子脂质具有根据式(IV)的结构：

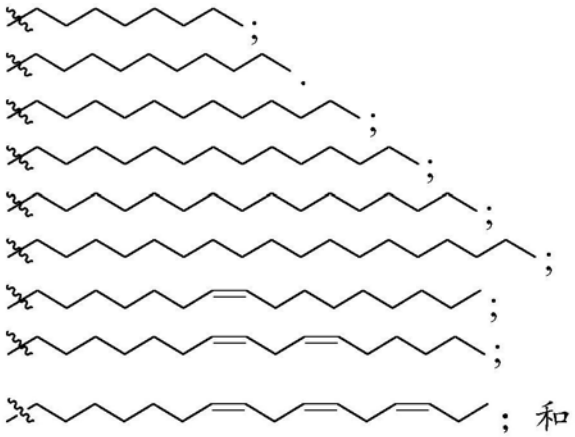
[0226]  (IV)。

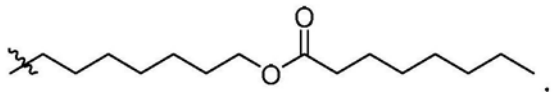
[0227] 在实施方案中，式(I)的阳离子脂质具有根据式(V)的结构：

[0228] 
(V)。

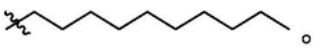
[0229] 在实施方案中，L^1为-CH_2-。在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_2$-。在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_3$-。在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_4$-。在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_5$-.在实施方案中，L^1为-$(CH_2)_6$-。

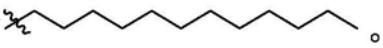
[0230] 在实施方案中，R^1和R^2是不同的。在实施方案中，R^1和R^2是相同的。在实施方案中，每个R^1和R^2选自由以下项组成的组：

[0231] 

[0232] 

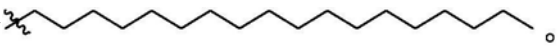
[0233] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

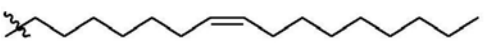
[0234] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

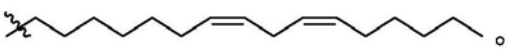
[0235] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

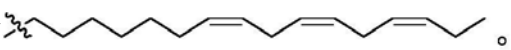
[0236] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

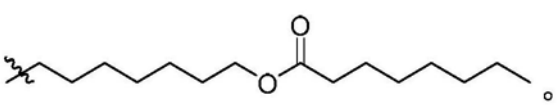
[0237] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0238] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0239] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

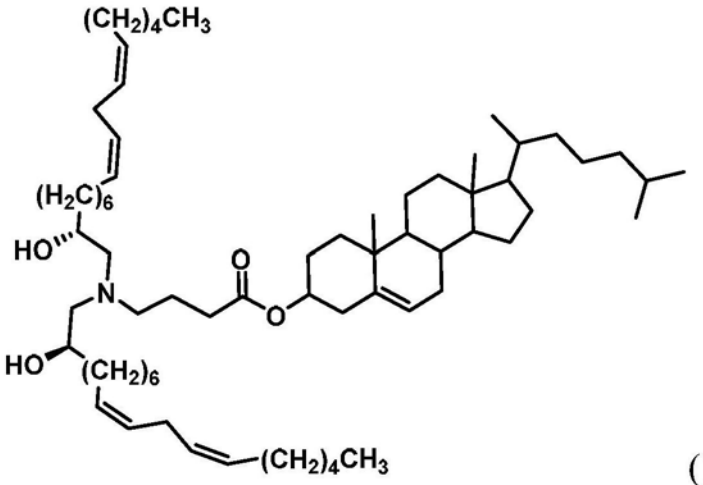
[0240] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0241] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

[0242] 在实施方案中，R^1和R^2各自为。

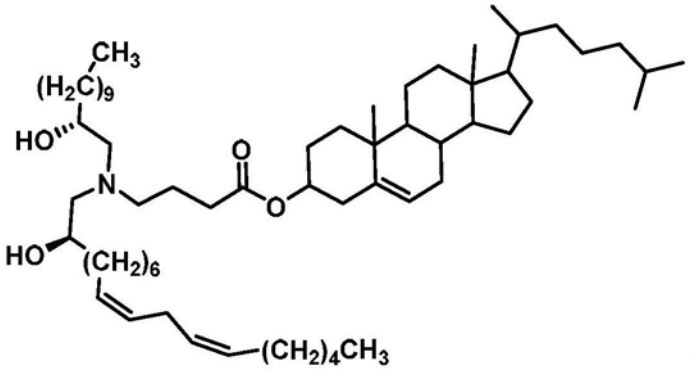
[0243] 示例性的阳离子脂质

[0244] 本发明的一种示例性阳离子脂质是阳离子脂质(1)，

[0245] 

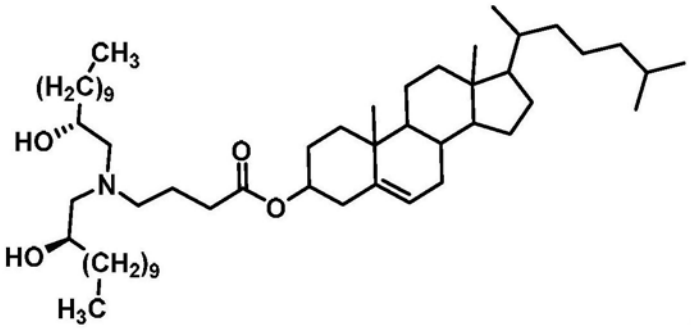
(1)。

[0246] 本发明的另一种示例性阳离子脂质是阳离子脂质(2)，

[0247] 

(2)。

[0248] 本发明的又一种示例性阳离子脂质是阳离子脂质(3)，

[0249] 

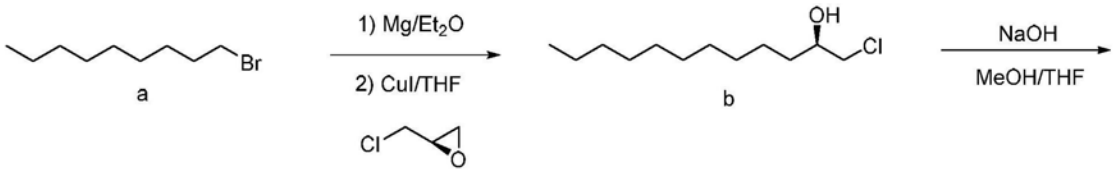
(3)。

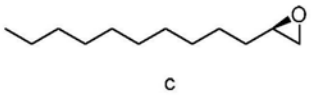
[0250] 阳离子脂质的合成

[0251] 本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以根据本领域中已知的方法制备。

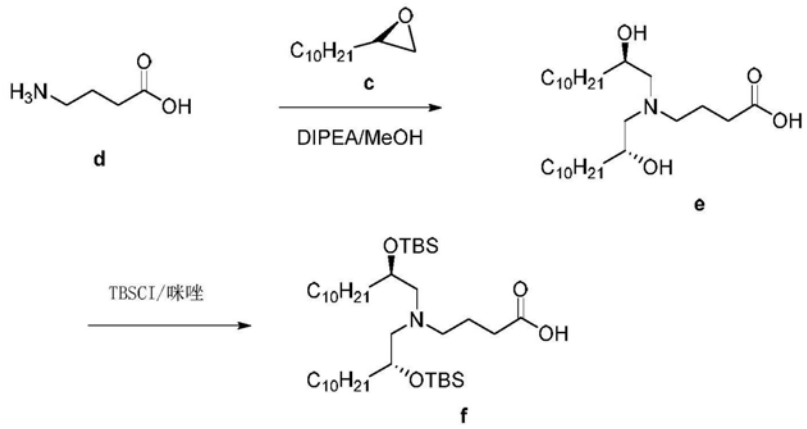
[0252] 方案1提供了本文所述的阳离子脂质(例如，阳离子脂质(3))的示例性合成。

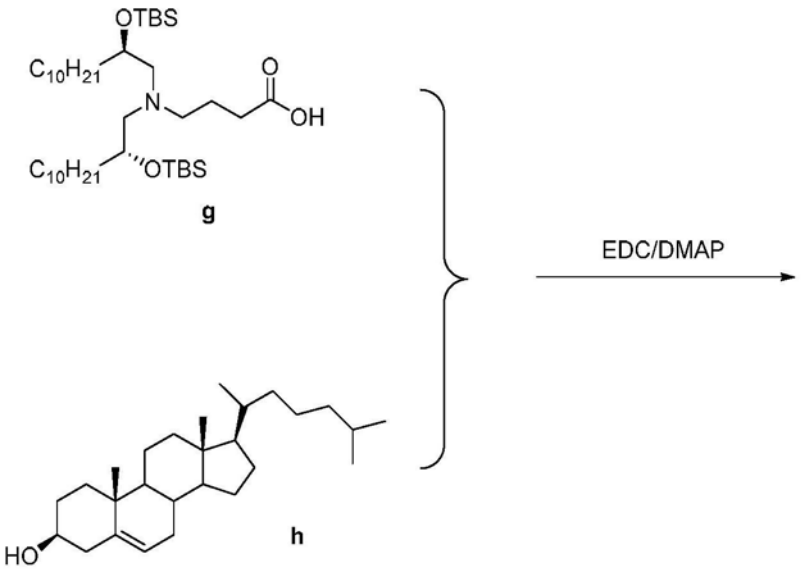
[0253] 方案1


Br
a
1) Mg/Et2O
2) CuI/THF
Cl
O
OH
Cl
b
NaOH
MeOH/THF

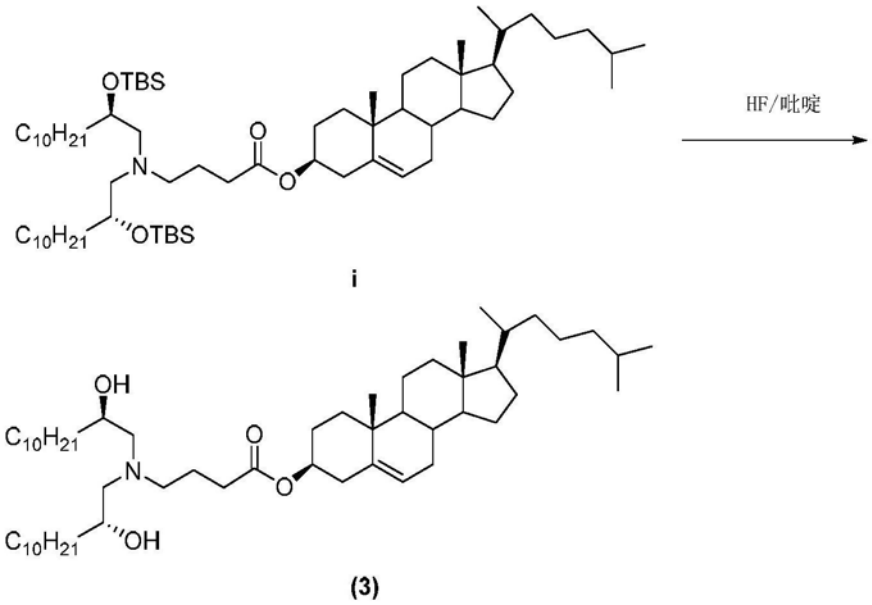

O
c

[0254]


H3N
O
OH
d
C10H21
O
c
DIPEA/MeOH
OH
C10H21
N
O
OH
C10H21
OH
e
TBSCI/咪唑
OTBS
C10H21
N
O
OH
C10H21
OTBS
f



[0255]



[0256] 例如,可以用镁处理烷基化剂(诸如化合物a)以形成格氏试剂,然后与例如表氯醇反应以形成双官能中间体(诸如化合物b)。后续在碱性条件下的醚化提供了亲核化合物c。用化合物c处理伯胺化合物d提供了叔胺化合物e。可以使用本领域中已知的保护基团和保护条件(例如,TBSCl/咪唑)来保护化合物e的羟基基团,以得到相应的羟基受保护的化合物f。甾醇(诸如化合物h)可以与化合物f的羧酸偶联以形成阳离子脂质(例如,化合物i)。当此类脂质包含保护基团时,脱保护(例如,当PG=TBS时,HF/吡啶)可以提供本文所述的阳离子脂质(例如,阳离子脂质(3))。

[0257] 核酸

[0258] 本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以用于制备可用于递送核酸的组合物。

[0259] 核酸的合成

[0260] 可以根据任何已知方法合成根据本发明的核酸。例如,可以通过体外转录(IVT)合成根据本发明的mRNA。简而言之,通常使用线性或环状DNA模板进行IVT,该模板包含启动

子,三磷酸核糖核苷酸库,可能包含DTT和镁离子的缓冲液系统以及适当的RNA聚合酶(例如,T3、T7、突变的T7或SP6 RNA聚合酶),DNAse I,焦磷酸酶和/或RNAse抑制剂。确切条件将根据特定应用而变化。

[0261] 在一些实施方案中,为了制备根据本发明的mRNA,将DNA模板体外转录。合适的DNA模板通常具有用于体外转录的启动子,例如T3、T7、突变的T7或SP6启动子,随后是所需mRNA的所需核苷酸序列和终止信号。

[0262] 可以使用标准方法测定根据本发明的所需的mRNA序列并将其掺入DNA模板中。例如,从所需的氨基酸序列(例如酶序列)开始,基于简并遗传密码进行虚拟反向翻译。然后可以使用优化算法来选择合适的密码子。通常,一方面可以优化G/C含量,以实现尽可能高的G/C含量,另一方面,尽可能根据密码子使用考虑tRNA的频率。可以例如借助合适的显示装置建立和显示优化的RNA序列,并将其与原始(野生型)序列进行比较。还可以分析二级结构以分别计算稳定和去稳定特性或RNA的区域。

[0263] 如上所述,术语"氨基酸"在其最广泛的意义上是指可以掺入多肽链中的任何化合物和/或物质。DNA可以是反义DNA、质粒DNA、质粒DNA的一部分、预缩合的DNA、聚合酶链反应(PCR)的产物、载体(例如,P1、PAC、BAC、YAC、人工染色体)、表达盒、嵌合序列、染色体DNA或这些基团的衍生物的形式。RNA可以是信使RNA(mRNA)、核糖体RNA(rRNA)、信号识别颗粒RNA(7SL RNA或SRP RNA)、转移RNA(tRNA)、转移信使RNA(tmRNA)、小核RNA(snRNA)、小核仁RNA(snoRNA)、SmY RNA、小Cajal体特异性RNA(scaRNA)、引导RNA(gRNA)、核糖核酸酶P(RNase P)、Y RNA、端粒酶RNA组分(TERC)、剪接前导RNA(SL RNA)、反义RNA(aRNA或asRNA)、顺式-天然反义转录物(cis-NAT)、CRISPRRNA(crRNA)、长非编码RNA(lncRNA)、微RNA(miRNA)、与piwi相互作用的RNA(piRNA)、小干扰RNA(siRNA)、交易siRNA(tasiRNA)、重复相关的siRNA(rasiRNA)、73K RNA、逆转录转座子、病毒基因组、类病毒、卫星RNA或这些基团的衍生物的形式。在一些实施方案中,核酸是编码蛋白质的mRNA。

[0264] mRNA的合成

[0265] 可以根据多种已知方法中的任一种合成根据本发明的mRNA。例如,可以通过体外转录(IVT)合成根据本发明的mRNA。简而言之,IVT通常使用线性或环状DNA模板进行,该模板包含启动子,三磷酸核糖核苷酸库,可能包含DTT和镁离子的缓冲系统以及适当的RNA聚合酶(例如,T3、T7或SP6 RNA聚合酶),DNAse I,焦磷酸酶和/或RNAse抑制剂。确切条件将根据特定应用而变化。确切条件将根据特定应用而变化。根据若干实施方案,这些试剂的存在在最终产品中是不希望的,因此可以被称为杂质,并且含有一种或多种这些杂质的制剂可以被称为不纯的制剂。在一些实施方案中,体外转录以单批次发生。

[0266] 在一些实施方案中,为了制备根据本发明的mRNA,将DNA模板体外转录。合适的DNA模板通常具有用于体外转录的启动子,例如T3、T7或SP6启动子,随后是所需mRNA的所需核苷酸序列和终止信号。

[0267] 可以使用标准方法测定根据本发明的所需的mRNA序列并将其掺入DNA模板中。例如,从所需的氨基酸序列(例如酶序列)开始,基于简并遗传密码进行虚拟反向翻译。然后可以使用优化算法来选择合适的密码子。通常,一方面可以优化G/C含量,以实现尽可能高的G/C含量,另一方面,尽可能根据密码子使用考虑tRNA的频率。可以例如借助合适的显示装置建立和显示优化的RNA序列,并将其与原始(野生型)序列进行比较。还可以分析二级结构

以分别计算稳定和去稳定特性或RNA的区域。

[0268] 修饰的mRNA

[0269] 在一些实施方案中，根据本发明的mRNA可以合成为未修饰的mRNA或修饰的mRNA。修饰的mRNA在RNA中包含核苷酸修饰。因此，根据本发明的修饰的mRNA可以包括核苷酸修饰，例如，骨架修饰、糖修饰或碱基修饰。在一些实施方案中，mRNA可以由天然存在的核苷酸和/或核苷酸类似物(经修饰的核苷酸)合成，这些天然存在的核苷酸和/或核苷酸类似物包括但不限于嘌呤(腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G))或嘧啶(胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U))，以及嘌呤和嘧啶的经修饰的核苷酸类似物或衍生物，诸如1-甲基腺嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲硫基-N-6-异戊烯基腺嘌呤、N6-甲基腺嘌呤、N6-异戊烯基腺嘌呤、2-硫代胞嘧啶、3-甲基胞嘧啶、4-乙酰基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶，2,6-二氨基嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、2,2-二甲基鸟嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、肌苷、1-甲基肌苷、假尿嘧啶(5-尿嘧啶)、二氢尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5-(羧羟甲基)尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、N-尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5'-甲氧基羰基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、1-甲基假尿嘧啶、辫苷、β-D-甘露糖基辫苷、怀丁氧苷和焦磷酰胺、硫代磷酸酯、肽核苷酸、甲基膦酸酯、7-脱氮鸟苷、5-甲基胞嘧啶和肌苷。此类类似物的制备是本领域技术人员已知的，例如，根据美国专利No.4,373,071、美国专利No.4,401,796、美国专利No.4,415,732、美国专利No.4,458,066、美国专利No.4,500,707、美国专利No.4,668,777、美国专利No.4,973,679、美国专利No.5,047,524、美国专利No.5,132,418、美国专利No.5,153,319、美国专利No.5,262,530和No.5,700,642，这些专利的公开内容以引用方式整体并入。

[0270] 在一些实施方案中，mRNA可以包含RNA骨架修饰。通常，骨架修饰是其中RNA中所含核苷酸骨架的磷酸酯被化学修饰的修饰。示例性的骨架修饰通常包括但不限于选自由以下项组成的组的修饰：甲基膦酸酯、甲基膦酰胺、氨基磷酸酯、硫代磷酸酯(例如胞苷5'-O-(1-硫代磷酸酯))、硼酸磷酸酯、带正电荷的胍鎓基团等，这意味着用其他阴离子基团、阳离子基团或中性基团代替磷酸二酯键。

[0271] 在一些实施方案中，mRNA可以包含糖修饰。典型的糖修饰是其包含的核苷酸的糖的化学修饰，包括但不限于选自由以下项组成的组的糖修饰：4'-硫代核糖核苷酸(参见例如，美国专利申请公布号US 2016/0031928，其以引用方式并入本文)、2'-脱氧-2'-氟-寡核糖核苷酸(2'-氟-2'-脱氧胞苷5'-三磷酸、2'-氟-2'-脱氧尿苷5'-三磷酸)、2'-脱氧-2'-脱胺-寡核糖核苷酸(2'-氨基-2'-脱氧胞苷5'-三磷酸、2'-氨基-2'-脱氧尿苷5'-三磷酸)、2'-O-烷基寡核糖核苷酸、2'-脱氧-2'-C-烷基寡核糖核苷酸(2'-O-甲基胞苷5'-三磷酸、2'-甲基尿苷5'-三磷酸)、2'-C-烷基寡核糖核苷酸及其异构体(2'-阿糖胞苷5'-三磷酸、2'-阿糖尿苷5'-三磷酸)或叠氮基三磷酸(2'-叠氮基-2'-脱氧胞苷5'-三磷酸、2'-叠氮基-2'-脱氧尿苷5'-三磷酸)。

[0272] 在一些实施方案中，mRNA可以包含核苷酸的碱基的修饰(碱基修饰)。包含碱基修饰的修饰核苷酸也称为碱基修饰的核苷酸。此类碱基修饰的核苷酸的实例包括但不限于2-氨基-6-氯嘌呤核糖苷、5'-三磷酸、2-氨基腺苷5'-三磷酸、2-硫代胞苷5'-三磷酸、2-硫代尿苷5'-三磷酸、4-硫代尿苷5'-三磷酸、5-氨基烯丙基胞苷5'-三磷酸、5-氨基烯丙基尿苷

5'-三磷酸、5-溴胞苷5'-三磷酸、5-溴尿苷5'-三磷酸、5-碘胞苷5'-三磷酸、5-碘尿苷5'-三磷酸、5-甲基胞苷5'-三磷酸、5-甲基尿苷5'-三磷酸、6-氮杂胞苷5'-三磷酸、6-氮杂尿苷5'-三磷酸、6-氯嘌呤核糖苷5'-三磷酸、7-脱氮杂腺苷5'-三磷酸、7-脱氮杂鸟苷5'-三磷酸、8-氮杂腺苷5'-三磷酸、8-叠氮腺苷5'-三磷酸、苯并咪唑核苷5'-三磷酸、N1-甲基腺苷5'-三磷酸、N1-甲基鸟苷5'-三磷酸、N6-甲基腺苷5'-三磷酸、O6-甲基鸟苷5'-三磷酸、假尿苷5'-三磷酸、嘌呤霉素5'-三磷酸或黄嘌呤核苷5'-三磷酸。

[0273] 通常,mRNA合成包括在N(5')末端添加一个"帽",在C(3')末端添加一个"尾巴"。帽的存在对于提供对存在于大多数真核细胞中的核酸酶的抗性很重要。"尾巴"的存在用于保护mRNA免受核酸外切酶降解。

[0274] 因此,在一些实施方案中,mRNA包括5'帽结构。通常按如下方式添加5'帽:首先,RNA末端磷酸酶从5'核苷酸除去一个末端磷酸基团,剩下两个末端磷酸酯;然后通过鸟苷酸转移酶将三磷酸鸟苷(GTP)加入末端磷酸酯中,产生5'5'5三磷酸酯键;然后用甲基转移酶将鸟嘌呤的7-氮甲基化。帽结构的实例包括但不限于m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A和G(5')ppp(5')G。

[0275] 在一些实施方案中,mRNA包括3'聚(A)尾结构。mRNA的3'末端上的聚A尾典型地包括约10个至300个腺苷核苷酸(例如,约10个至200个腺苷核苷酸、约10个至150个腺苷核苷酸、约10个至100个腺苷核苷酸、约20个至70个腺苷核苷酸,或约20个至60个腺苷核苷酸)。在一些实施方案中,mRNA包括3'聚(C)尾结构。mRNA的3'末端上的适宜的聚C尾典型地包括约10个至200个胞嘧啶核苷酸(例如,约10个至150个胞嘧啶核苷酸、约10个至100个胞嘧啶核苷酸、约20个至70个胞嘧啶核苷酸、约20个至60个胞嘧啶核苷酸,或约10个至40个胞嘧啶核苷酸)。可以将聚C尾添加至聚A尾,或者可以替代聚A尾。

[0276] 在一些实施方案中,mRNA包括5'和/或3'非翻译区。在一些实施方案中,5'非翻译区包括一个或多个影响mRNA的稳定性或翻译的元件,例如铁应答元件。在一些实施方案中,5'非翻译区的长度可以在约50和500个核苷酸之间。

[0277] 在一些实施方案中,3'非翻译区包括一个或多个聚腺苷酸化信号,影响mRNA在细胞中定位稳定性的蛋白质结合位点,或一个或多个miRNA结合位点。在一些实施方案中,3'非翻译区的长度可以在50和500个核苷酸之间或更长。

[0278] 帽结构

[0279] 在一些实施方案中,mRNA包括5'帽结构。通常按如下方式添加5'帽:首先,RNA末端磷酸酶从5'核苷酸除去一个末端磷酸基团,剩下两个末端磷酸酯;然后通过鸟苷酸转移酶将三磷酸鸟苷(GTP)加入末端磷酸酯中,产生5'5'5三磷酸酯键;然后用甲基转移酶将鸟嘌呤的7-氮甲基化。帽结构的实例包括但不限于m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A和G(5')ppp(5')G。

[0280] 天然存在的帽结构包含7-甲基鸟苷,其通过三磷酸桥连接至第一个转录核苷酸的5'-末端,从而得到m^7G(5')ppp(5')N的二核苷酸帽,其中N为任何核苷。在体内,通过酶促法添加帽。帽被添加到细胞核中,并由酶鸟苷酰转移酶催化。在转录开始后立即将帽添加到RNA的5'末端。末端核苷通常是鸟苷,并且与所有其他核苷酸的取向相反,即,G(5')ppp(5')GpNpNp。

[0281] 通过体外转录产生的mRNA的常见帽是m^7G(5')ppp(5')G,其已被用作以T7或SP6

RNA聚合酶体外转录时的二核苷酸帽，以获得在其5'-末端具有帽结构的RNA。体外合成caPPEd mRNA的主要方法是采用预先形成的$m^7G(5')ppp(5')G$（"m^7GpppG"）形式的二核苷酸作为转录起始剂。

[0282] 迄今为止，体外翻译实验中使用的合成二核苷酸帽的通常形式是抗-反向帽类似物（"ARCA"）或修饰的ARCA，其通常是其中2'或3'OH基团被-OCH_3替代的修饰的帽类似物。

[0283] 另外的帽类似物包括但不限于选自由以下项组成的组的化学结构：m^7GpppG、m^7GpppA、m^7GpppC；未甲基化的帽类似物（例如，GpppG）；二甲基化的帽类似物（例如，$m^{2,7}GpppG$）、三甲基化的帽类似物（例如，$m^{2,2,7}GpppG$）、二甲基化的对称帽类似物（例如，m^7Gpppm^7G）或抗反向帽类似物（例如，ARCA；$m^{7,2'Ome}GpppG$、$m^{72'd}GpppG$、$m^{7,3'Ome}GpppG$、$m^{7,3'd}GpppG$以及它们的四磷酸酯衍生物）（参见例如，Jemielity,J.等人，"Novel 'anti-reverse' cap analogs with superior translational properties",RNA,9:1108-1122(2003)）。

[0284] 在一些实施方案中，合适的帽是经由三磷酸桥连接至第一个转录核苷酸的5'-末端的7-甲基鸟苷酸（"m^7G"），从而得到$m^7G(5')ppp(5')N$，其中N是任何核苷。在本发明的实施方案中使用的m^7G帽的优选实施方案是$m^7G(5')ppp(5')G$。

[0285] 在一些实施方案中，帽是Cap0结构。Cap0结构缺少连接至碱基1和2的核糖的2'-O-甲基残基。在一些实施方案中，帽是Cap1结构。Cap1结构在碱基2处具有2'-O-甲基残基。在一些实施方案中，帽是Cap2结构。Cap2结构的2'-O-甲基残基同时连接至碱基2和3。

[0286] 多种m^7G帽类似物在本领域中是已知的，其中许多是可商购获得的。这些帽类似物包括上述m^7GpppG，以及ARCA 3'-OCH_3和2'-OCH_3帽类似物（Jemielity,J.等人，RNA,9:1108-1122(2003)）。用于本发明的实施方案的另外的帽类似物包括N7-苄基化二核苷四磷酸类似物（在Grudzien,E.等人，RNA,10:1479-1487(2004)中有所描述），硫代磷酸酯帽类似物（在Grudzien-Nogalska,E.等人，RNA,13:1745-1755(2007)中有所描述），和美国专利No.8,093,367和8,304,529中描述的帽类似物（包括生物素酰化帽类似物），所述专利以引用方式并入本文。

[0287] 尾巴结构

[0288] 通常，"尾巴"的存在用于保护mRNA免受核酸外切酶降解。人们认为聚A尾可以稳定天然信使和合成有义RNA。因此，在某些实施方案中，可以将长的聚A尾添加至mRNA分子，从而使RNA更稳定。可以使用多种本领域公认的技术添加聚A尾。例如，可以使用聚A聚合酶将长的聚A尾添加至合成的或体外转录的RNA（Yokoe等人，Nature Biotechnology.1996;14:1252-1256）。转录载体还可以编码长聚A尾。另外，可以通过从PCR产物直接转录来添加聚A尾。聚A尾也可以用RNA连接酶连接到有义RNA的3'末端（参见例如，Molecular Cloning A Laboratory Manual，第2版，由Sambrook、Fritsch和Maniatis编辑（Cold Spring Harbor Laboratory Press:1991版））。

[0289] 在一些实施方案中，mRNA包括3'聚（A）尾结构。通常，聚A尾的长度可以是至少约10、50、100、200、300、400、至少500个核苷酸。在一些实施方案中，mRNA的3'末端上的聚A尾通常包含约10个至300个腺苷核苷酸（例如，约10个至200个腺苷核苷酸、约10个至150个腺苷核苷酸、约10个至100个腺苷核苷酸、约20个至70个腺苷核苷酸，或约20个至60个腺苷核苷酸）。在一些实施方案中，mRNA包括3'聚（C）尾结构。mRNA的3'末端上的适宜的聚C尾典型

地包括约10个至200个胞嘧啶核苷酸(例如,约10个至150个胞嘧啶核苷酸、约10个至100个胞嘧啶核苷酸、约20个至70个胞嘧啶核苷酸、约20个至60个胞嘧啶核苷酸,或约10个至40个胞嘧啶核苷酸)。可以将聚C尾添加至聚A尾,或者可以替代聚A尾。

[0290] 在一些实施方案中,调节聚A尾或聚C尾的长度以控制本发明的修饰的有义mRNA分子的稳定性,从而控制蛋白质的转录。例如,由于聚A尾的长度可以影响有义mRNA分子的半衰期,因此可以调节聚A尾的长度以改变mRNA对核酸酶的抗性水平,从而控制靶细胞中多核苷酸表达和/或多肽产生的时间进程。

[0291] 5'和3'未翻译区域

[0292] 在一些实施方案中,mRNA包括5'和/或3'非翻译区。在一些实施方案中,5'非翻译区包括一个或多个影响mRNA的稳定性或翻译的元件,例如铁应答元件。在一些实施方案中,5'非翻译区的长度可以在约50和500个核苷酸之间。

[0293] 在一些实施方案中,3'非翻译区包括一个或多个聚腺苷酸化信号,影响mRNA在细胞中定位稳定性的蛋白质结合位点,或一个或多个miRNA结合位点。在一些实施方案中,3'非翻译区的长度可以在50和500个核苷酸之间或更长。

[0294] 示例性的3'UTR序列和/或5'UTR序列可以源自稳定的mRNA分子(例如,球蛋白、肌动蛋白、GAPDH、微管蛋白、组蛋白或柠檬酸循环酶),以增加有义mRNA分子的稳定性。例如,5'UTR序列可以包括CMV立即早期1(IE1)基因的部分序列或其片段,以提高核酸酶抗性和/或提高多核苷酸的半衰期。还考虑了在多核苷酸(例如,mRNA)的3'末端或非翻译区包含编码人类生长激素(hGH)或其片段的序列,以进一步稳定该多核苷酸。一般来讲,这些修饰使多核苷酸的稳定性和/或药代动力学性质(例如,半衰期)相对于其未经修饰的对应物改善,并且包括例如为改善此类多核苷酸对体内核酸酶消化的耐受性而进行的修饰。

[0295] 阳离子脂质和核酸的药物制剂

[0296] 在某些实施方案中,本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)以及包含此类脂质的药物组合物和脂质体组合物可以用于制剂中,以促进包封材料(例如,一种或多种多核苷酸,诸如mRNA)向一种或多种靶细胞递送以及后续对一种或多种靶细胞的转染。例如,在某些实施方案中,本文所述的阳离子脂质(和包含此类脂质的组合物,诸如脂质体组合物)的特征在于导致受体介导的胞吞作用、网格蛋白介导的和小窝介导的胞吞作用、吞噬作用和大胞饮作用、促融合性、内体或溶酶体破坏和/或可释放性质中的一种或多种,所述性质提供此类化合物相对于其他类似分类的脂质的优势。

[0297] 根据本发明,如本文所述的核酸(例如,编码蛋白质(例如,蛋白质的全长、片段或部分)的mRNA)可以经由包含如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的递送媒介物来递送。

[0298] 如本文中所用,术语"递送载体"、"转运载体"、"纳米颗粒"或语法等同物可互换使用。

[0299] 例如,本发明提供了包含本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)和一种或多种多核苷酸的组合物(例如,药物组合物)。组合物(例如,药物组合物)还可以包含一种或

多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质、一种或多种基于胆固醇的脂质和/或一种或多种PEG修饰的脂质。

[0300] 在某些实施方案中，组合物表现出增强的(例如，提高的)转染一种或多种靶细胞的能力。因此，本文还提供了转染一种或多种靶细胞的方法。此类方法通常包括下述步骤：使一种或多种靶细胞与本文所公开的阳离子脂质和/或药物组合物(例如，包含本文所述的包封一种或多种多核苷酸的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的脂质体制剂)接触，使得包封在其中的材料(例如，一种或多种多核苷酸)将一种或多种靶细胞转染。如本文所用，术语“转染”是指将一种或多种包封材料(例如，核酸和/或多核苷酸)在细胞内引入细胞中，或优选地引入靶细胞中。引入的多核苷酸可以稳定地或瞬时地保持在靶细胞中。术语“转染效率”是指由经受转染的靶细胞摄取、引入和/或表达的此类包封材料(例如，多核苷酸)的相对量。实际上，转染效率可以通过转染后靶细胞产生的报告多核苷酸产物的量来估计。在某些实施方案中，本文所述的化合物和药物组合物表现出高转染效率，从而提高了适当剂量的包封材料(例如，一种或多种多核苷酸)将被递送至病理部位并且随后表达的可能性，同时最大限度减小与该化合物或其包封内容物相关联的潜在全身性副作用或毒性。

[0301] 在通过例如包封在构成本文所公开的药物组合物或脂质体组合物的一种或多种脂质纳米颗粒中的多核苷酸转染一种或多种靶细胞之后，可以优选地刺激由此类多核苷酸编码的产物(例如，多肽或蛋白质)的产生，并且增强此类靶细胞表达多核苷酸以及产生例如感兴趣的多肽或蛋白质的能力。例如，通过包封mRNA的一种或多种化合物或药物组合物对靶细胞的转染将增强(即，增加)由这种mRNA编码的蛋白质或酶的产生。

[0302] 另外，本文所述的递送媒介物(例如，脂质体递送媒介物)可以被制备成优先地分布至其他靶组织、细胞或器官，诸如心脏、肺、肾、脾。在实施方案中，可以制备本发明的脂质纳米颗粒以实现对靶细胞和组织的增强的递送。例如，包封在本文所述的一种或多种化合物或药物组合物和脂质体组合物中的多核苷酸(例如，mRNA)可以被递送至和/或转染靶细胞或靶组织。在一些实施方案中，包封的多核苷酸(例如，mRNA)能够被靶细胞表达并且由靶细胞产生(并且在一些情况下分泌)功能性多肽产物，从而赋予例如靶细胞或靶组织有益的特性。此类包封的多核苷酸(例如，mRNA)可以编码例如激素、酶、受体、多肽、肽或其他感兴趣的蛋白质。

[0303] 脂质体递送载体

[0304] 在一些实施方案中，组合物是合适的递送载体。在实施方案中，组合物是脂质体递送媒介物，例如，脂质纳米颗粒。

[0305] 术语“脂质体递送载体”和“脂质体组合物”可互换使用。

[0306] 用本文所公开的一种或多种阳离子脂质富集脂质体组合物可以用作改善(例如，降低)毒性或以其他方式赋予此类富集的脂质体组合物一种或多种期望特性(例如，改善包封的多核苷酸向一种或多种靶细胞的递送和/或降低脂质体组合物的体内毒性)的方式。因此，还考虑了包含一种或多种本文公开的阳离子脂质的药物组合物，特别是脂质体组合物。

[0307] 因此，在某些实施方案中，本文所述的化合物(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)是可以用作脂质体组合物的组分以促进或增强包封材料(例如，一种或多种治疗剂)递送和释放至一种

或多种靶细胞(例如,通过渗透此类靶细胞的脂质膜或与此类靶细胞的脂质膜融合)的阳离子脂质。

[0308] 如本文所用,脂质体递送媒介物(例如,脂质纳米颗粒)通常被表征为具有内部水空间的微观囊泡,该内部水空间通过一个或多个双层的膜与外部介质隔离。脂质体的双层膜通常由两亲性分子形成,诸如包含空间上分开的亲水性和疏水性结构域的合成或天然来源的脂质(Lasic,Trends Biotechnol.,16:307-321,1998)。脂质体的双层膜也可以由两亲性聚合物和表面活性物质(例如,聚合物囊泡、类脂质体等)形成。在本发明的上下文中,脂质体递送载体通常用于将所需的mRNA转运至靶细胞或组织。

[0309] 在某些实施方案中,此类组合物(例如,脂质体组合物)装载或以其他方式包封材料,诸如一种或多种生物活性多核苷酸(例如,mRNA)。

[0310] 在实施方案中,组合物(例如,药物组合物)包含包封在脂质体内的编码蛋白质的mRNA。在实施方案中,脂质体包含一种或多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质、一种或多种基于胆固醇的脂质和一种或多种PEG修饰的脂质,并且至少一种阳离子脂质是如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。在实施方案中,组合物包含编码蛋白质(例如,本文所述的任何蛋白质)的mRNA。在实施方案中,组合物包含编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)蛋白的mRNA。在实施方案中,组合物包含编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白的mRNA。

[0311] 在实施方案中,组合物(例如,药物组合物)包含包封在脂质体内的核酸,其中该脂质体包含如本文所述的任何阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。

[0312] 在实施方案中,核酸是编码肽或多肽的mRNA。在实施方案中,mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肺或肺细胞的肽或多肽(例如,mRNA编码囊性纤维化跨膜传导调节(CFTR)蛋白)。在实施方案中,mRNA编码用于递送至或治疗受试者的肝脏或肝细胞的肽或多肽(例如,mRNA编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白)。本文还描述了其他示例性mRNA。

[0313] 在实施方案中,脂质体递送媒介物(例如,脂质纳米颗粒)可以具有净正电荷。

[0314] 在实施方案中,脂质体递送媒介物(例如,脂质纳米颗粒)可以具有净负电荷。

[0315] 在实施方案中,脂质体递送媒介物(例如,脂质纳米颗粒)可以具有净中性电荷。

[0316] 在实施方案中,包封核酸(例如,编码肽或多肽的mRNA)的脂质纳米颗粒包含一种或多种本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。

[0317] 例如,如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)在组合物中的量可以被描述为组合物的所有脂质的组合干重(例如,存在于脂质体组合物中的所有脂质的组合干重)的百分比(“重量%”)。

[0318] 在本文所述的药物组合物的实施方案中,如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如,脂质体组合物)中存在的所有脂质的组合干重的约0.5重量%至约30重量%(例如,约0.5重量%至约20重量%)。

[0319] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如，脂质体组合物)中存在的所有脂质的组合干重的约1重量％至约30重量％、约1重量％至约20重量％、约1重量％至约15重量％、约1重量％至约10重量％，或约5重量％至约25重量％。在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(诸如脂质体递送媒介物)中存在的所有脂质的组合摩尔量的约0.5重量％至约5重量％、约1重量％至约10重量％、约5重量％至约20重量％，或约10重量％至约20重量％。

[0320] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如，脂质体组合物)中的总脂质的组合干重的至少约5重量％、约10重量％、约15重量％、约20重量％、约25重量％、约30重量％、约35重量％、约40重量％、约45重量％、约50重量％、约55重量％、约60重量％、约65重量％、约70重量％、约75重量％、约80重量％、约85重量％、约90重量％、约95重量％、约96重量％、约97重量％、约98重量％或约99重量％。

[0321] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如，脂质体组合物)中的总脂质的组合干重的不超过约5重量％、约10重量％、约15重量％、约20重量％、约25重量％、约30重量％、约35重量％、约40重量％、约45重量％、约50重量％、约55重量％、约60重量％、约65重量％、约70重量％、约75重量％、约80重量％、约85重量％、约90重量％、约95重量％、约96重量％、约97重量％、约98重量％或约99重量％。

[0322] 在实施方案中，组合物(例如，脂质体递送媒介物，诸如脂质纳米颗粒)包含约0.1重量％至约20重量％(例如，约0.1重量％至约15重量％)的本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。在实施方案中，递送媒介物(例如，脂质体递送媒介物，诸如脂质纳米颗粒)包含约0.5重量％、约1重量％、约3重量％、约5重量％或约10重量％的本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。在实施方案中，递送媒介物(例如，脂质体递送媒介物，诸如脂质纳米颗粒)包含最多至约0.5重量％、约1重量％、约3重量％、约5重量％、约10重量％、约15重量％或约20重量％的本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)。在实施方案中，该百分比导致有益效果改善(例如，向靶组织(诸如肝或肺)的递送改善)。

[0323] 如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)在组合物中的量可以被描述为组合物的总脂质的组合摩尔量(例如，存在于脂质体递送媒介物中的所有脂质的组合摩尔量)的百分比(“摩尔％”)。

[0324] 在本文所述的药物组合物的实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(诸如，脂质体递送媒介物)中存在的所有脂质的组合摩尔量的约0.5摩尔％至约30摩尔％(例如，约0.5摩尔％至约20摩尔％)。

[0325] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(诸如脂质体递送媒介物)中存在的所有脂质的组合摩尔量的约0.5摩尔％至约5摩尔％、约1摩尔％至约10摩尔％、约5摩尔％至约20摩尔％，或约10摩尔％至约20摩尔％。在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(诸如脂质体递送媒介物)中存在的所有脂质的组合干重的约1摩尔％至约30摩尔％、约1摩尔％至约20摩尔％、约1摩尔％至约15摩尔％、约1摩尔％至约10摩尔％，或约5摩尔％至约25摩尔％。

[0326] 在某些实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以占组合物(例如，脂质体递送媒介物)中的脂质总量的从约0.1摩尔％至约50摩尔％、或从0.5摩尔％至约50摩尔％、或从约1摩尔％至约25摩尔％，或从约1摩尔％至约10摩尔％。

[0327] 在某些实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以占脂质纳米颗粒中的脂质总量的大于约0.1摩尔％、或大于约0.5摩尔％、或大于约1摩尔％，或大于约5摩尔％。

[0328] 在某些实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以占组合物(例如，脂质体递送媒介物)中的脂质总量的小于约25摩尔％、或小于约10摩尔％、或小于约5摩尔％，或小于约1摩尔％。

[0329] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如，脂质体组合物)中的总脂质的组合干重的至少约5摩尔％、约10摩尔％、约15摩尔％、约20摩尔％、约25摩尔％、约30摩尔％、约35摩尔％、约40摩尔％、约45摩尔％、约50摩尔％、约55摩尔％、约60摩尔％、约65摩尔％、约70摩尔％、约75摩尔％、约80摩尔％、约85摩尔％、约90摩尔％、约95摩尔％、约96摩尔％、约97摩尔％、约98摩尔％，或约99摩尔％。

[0330] 在实施方案中，如本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的存在量为组合物(例如，脂质体组合物)中的总脂质的组合干重的不超过约5摩尔％、约10摩尔％、约15摩尔％、约20摩尔％、约25摩尔％、约30摩尔％、约35摩尔％、约40摩尔％、约45摩尔％、约50摩尔％、约55摩尔％、约60摩尔％、约65摩尔％、约70摩尔％、约75摩尔％、约80摩尔％、约85摩尔％、约90摩尔％、约95摩尔％、约96摩尔％、约97摩尔％、约98摩尔％，或约99摩尔％。

[0331] 在实施方案中，该百分比导致有益效果改善(例如，向靶组织(诸如肝或肺)的递送改善)。

[0332] 在实施方案中，组合物还包含一种或多种脂质(例如，一种或多种选自由以下项组成的组的脂质：一种或多种阳离子脂质、一种或多种非阳离子脂质和一种或多种PEG修饰的脂质)。

[0333] 在某些实施方案中，此类药物(例如，脂质体)组合物包含PEG修饰的脂质、非阳离子脂质和胆固醇脂质中的一种或多种。在实施方案中，此类药物(例如，脂质体)组合物包

含:一种或多种PEG修饰的脂质、一种或多种非阳离子脂质和一种或多种胆固醇脂质。在实施方案中,此类药物(例如,脂质体)组合物包含:一种或多种PEG修饰的脂质和一种或多种胆固醇脂质。

[0334] 在实施方案中,包封核酸(例如,编码肽或多肽的mRNA)的组合物(例如,脂质纳米颗粒)包含一种或多种如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)和一种或多种选自由阳离子脂质、非阳离子脂质和聚乙二醇化脂质组成的组的脂质。

[0335] 在实施方案中,包封核酸(例如,编码肽或多肽的mRNA)的组合物(例如,脂质纳米颗粒)包含一种或多种如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质);一种或多种选自由阳离子脂质、非阳离子脂质和聚乙二醇化脂质组成的组的脂质;并且还包含基于胆固醇的脂质。

[0336] 在实施方案中,包封核酸(例如,编码肽或多肽的mRNA)的脂质纳米颗粒包含一种或多种如本文所述的阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质),以及一种或多种选自由阳离子脂质、非阳离子脂质、聚乙二醇化脂质和基于胆固醇的脂质组成的组的脂质。

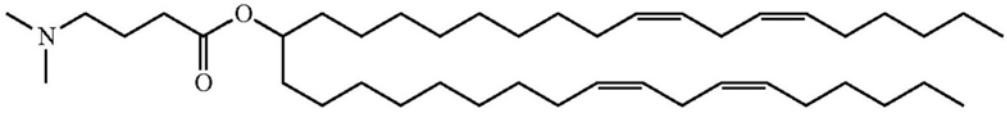
[0337] 根据各种实施方案,包含脂质纳米颗粒的阳离子脂质、非阳离子脂质和/或PEG修饰的脂质的选择以及此类脂质彼此的相对摩尔比基于所选择的脂质的特征、预期靶细胞的性质、要递送的mRNA的特征。其他考虑因素包括例如,烷基链的饱和度以及所选脂质的大小、电荷、pH、pKa、融合性和毒性。因此,可以相应地调节摩尔比。

[0338] 其他阳离子脂质

[0339] 除了如本文所述的任何阳离子脂质(例如,式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质,诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)之外,组合物还可以包含一种或多种其他阳离子脂质。

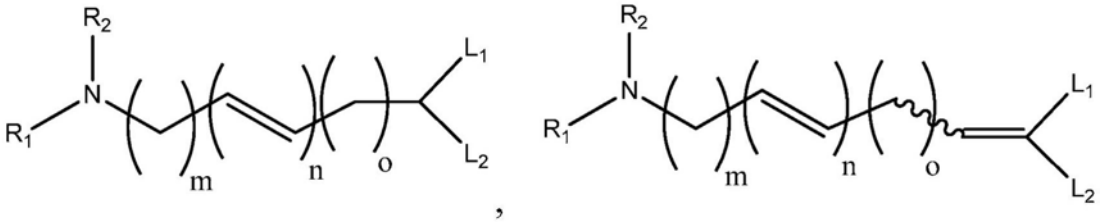
[0340] 在一些实施方案中,脂质体可以包含一种或多种其他阳离子脂质。如本文所用,短语"阳离子脂质"是指在选定pH诸如生理pH下具有净正电荷的多种脂质物质中的任何一种。文献中已经描述了若干阳离子脂质,其中许多是可商购获得的。

[0341] 在这些组合物中使用的适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2010/144740中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在某些实施方案中,这些组合物包含阳离子脂质(6Z,9Z,28Z,31Z)-4-(二甲基氨基)丁酸-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯,该阳离子脂质具有以下化合物结构:

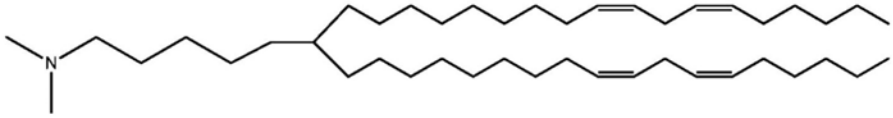
[0342] 

[0343] 及其药学上可接受的盐。

[0344] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2013/149140中所述的可离子化阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含下式之一的阳离子脂质:

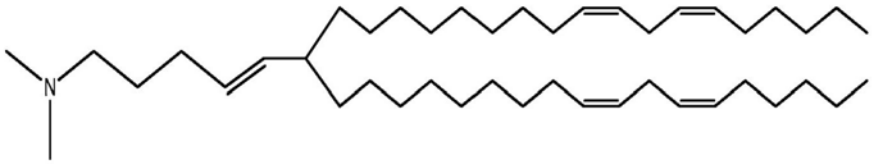
[0345] 

[0346] 或其药学上可接受的盐，其中R_1和R_2各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地经取代的可变饱和或不饱和的C_1-C_{20}烷基和任选地经取代的可变饱和或不饱和的C_6-C_{20}酰基；其中L_1和L_2各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地经取代的C_1-C_{30}烷基、任选地经取代的可变不饱和的C_1-C_{30}烯基和任选地经取代的C_1-C_{30}炔基；其中m和o各自独立地选自由零和任何正整数(例如，其中m为三)组成的组；并且其中n为零或任何正整数(例如，其中n为一)。在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质(15Z,18Z)-N,N-二甲基-6-(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)二十四碳-15,18-二烯-1-胺(“HGT5000”)，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0347] 

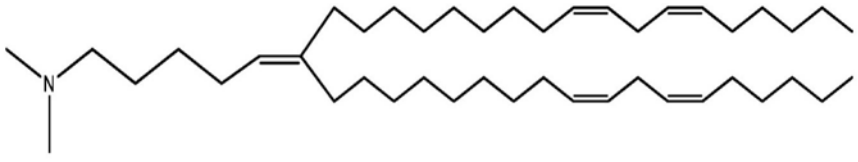
(HGT-5000)

[0348] 及其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质(15Z,18Z)-N,N-二甲基-6-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)二十四碳-4,15,18-三烯-1-胺(“HGT5001”)，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0349] 

(HGT-5001)

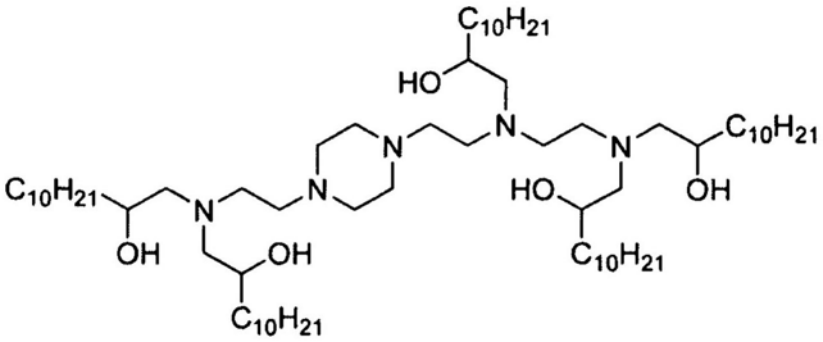
[0350] 及其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质和(15Z,18Z)-N,N-二甲基-6-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)二十四碳-5,15,18-三烯-1-胺(“HGT5002”)，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0351] 

(HGT-5002)

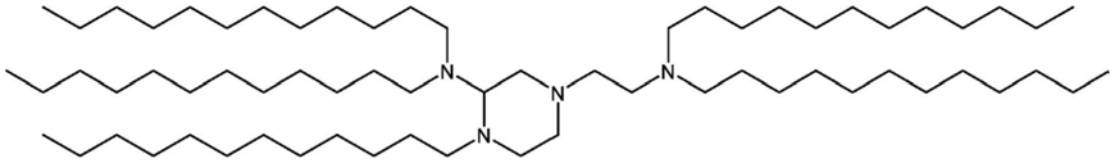
[0352] 及其药学上可接受的盐。

[0353] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括在国际专利公布WO 2010/053572中描述为氨基醇类脂质的阳离子脂质，该国际专利公布以引用方式并入本文。在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0354] 

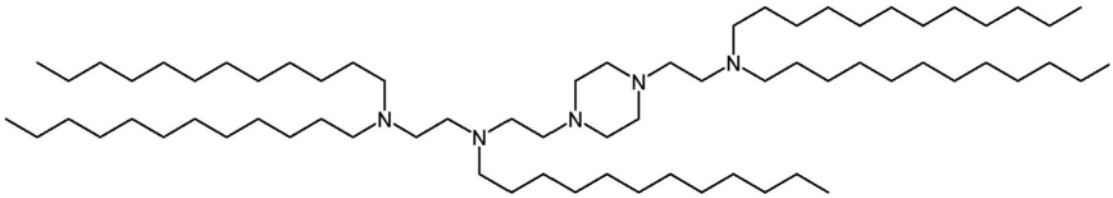
[0355] 及其药学上可接受的盐。

[0356] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2016/118725中所述的阳离子脂质，该国际专利公布以引用方式并入本文。在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0357] 

[0358] 及其药学上可接受的盐。

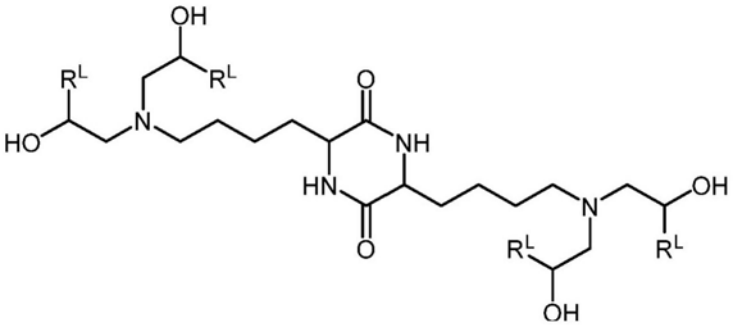
[0359] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2016/118724中所述的阳离子脂质，该国际专利公布以引用方式并入本文。在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0360] 

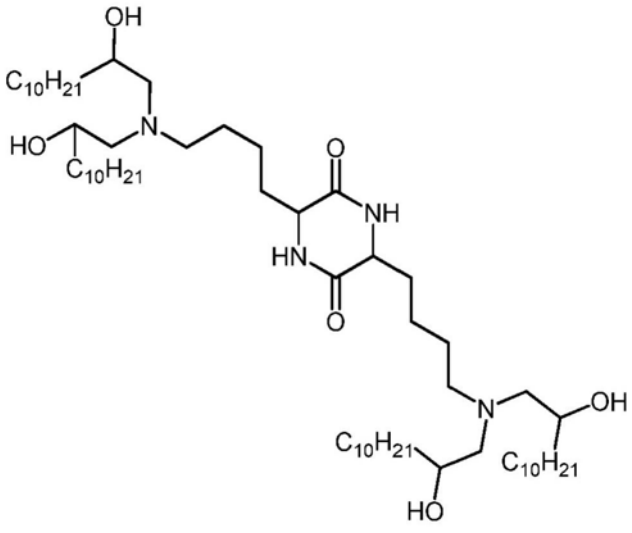
[0361] 及其药学上可接受的盐。

[0362] 在这些组合物中使用的其他适宜的阳离子脂质包括具有式14,25-二-十三烷基15,18,21,24-四氮杂-三十八烷的阳离子脂质及其药学上可接受的盐。

[0363] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2013/063468和WO 2016/205691中所述的阳离子脂质，这些国际专利公布中的每一者以引用方式并入本文。在一些实施方案中，这些组合物包含下式的阳离子脂质：

[0364] 

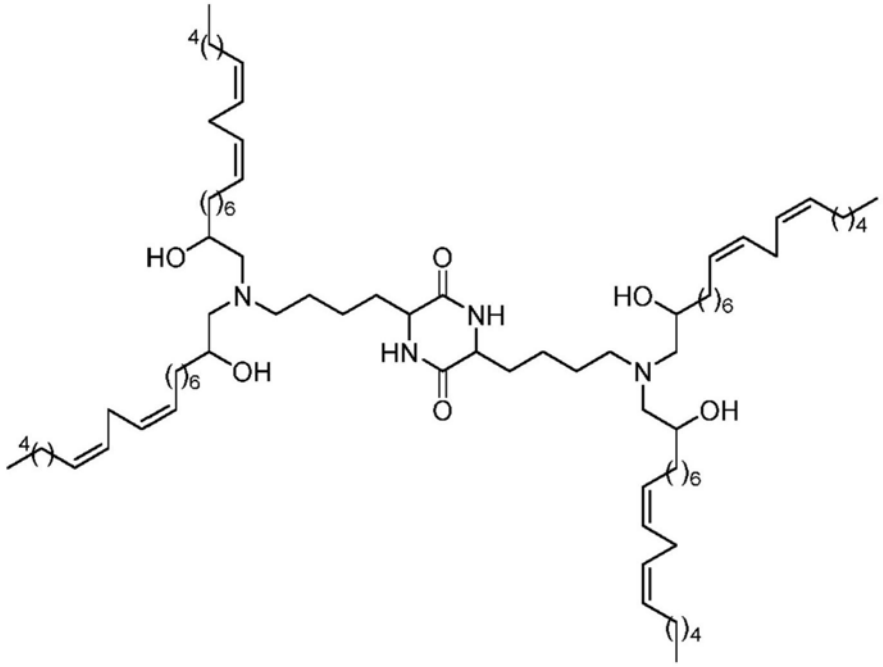
[0365] 或其药学上可接受的盐，其中R^L的每个实例独立地是任选地取代的C_6-C_{40}烯基。在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0366] 

（cKK-E12）

[0367] 及其药学上可接受的盐。

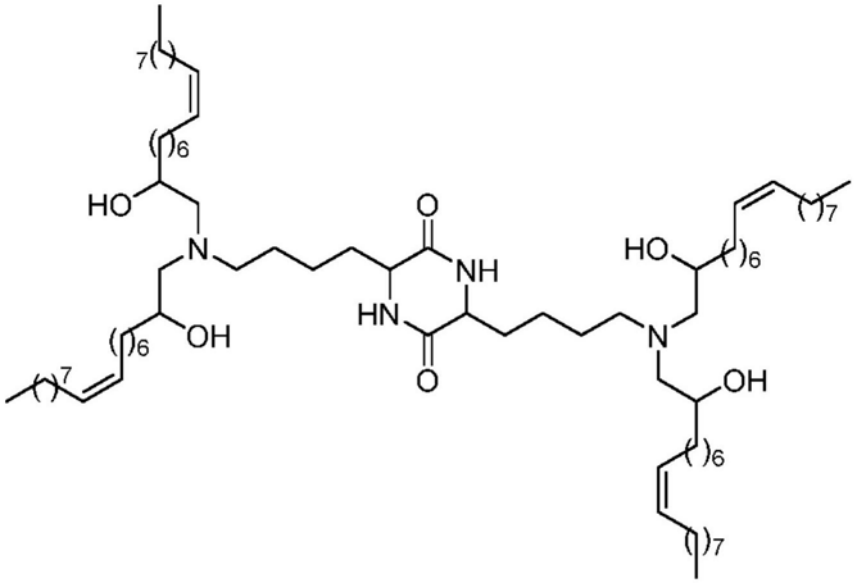
[0368] 在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0369] 

（OF-02）

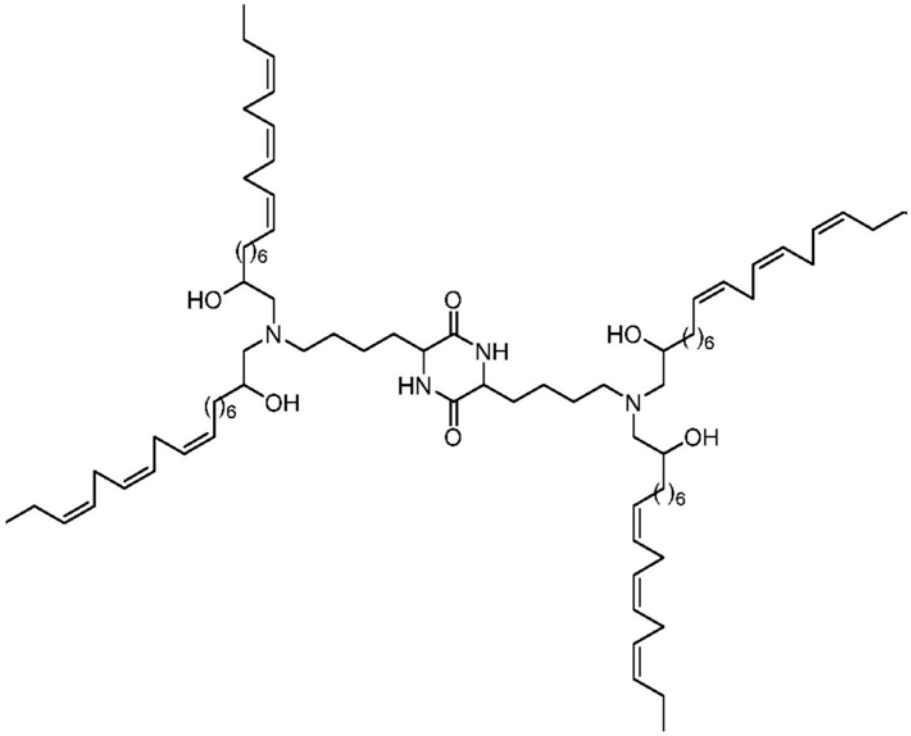
[0370] 及其药学上可接受的盐。

[0371] 在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0372] 

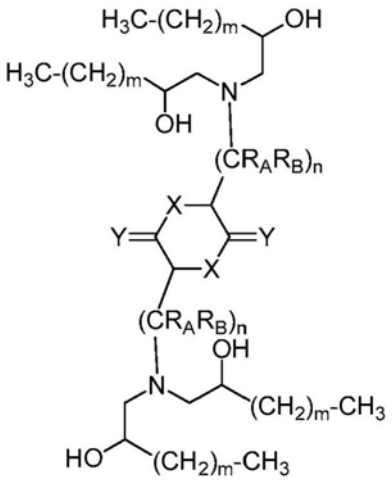
[0373] 及其药学上可接受的盐。

[0374] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

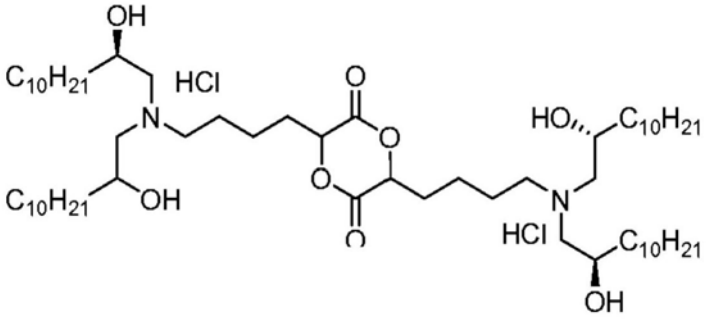
[0375] 

[0376] 及其药学上可接受的盐。

[0377] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2015/184256中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含下式的阳离子脂质:

[0378] 

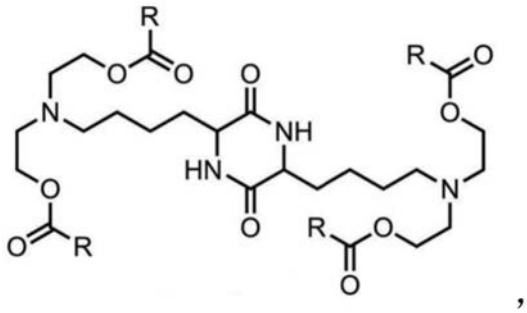
[0379] 或其药学上可接受的盐，其中每个X独立地是O或S；每个Y独立地是O或S；每个m独立地为0至20；每个n独立为1至6；每个R_A独立地是氢、任选地取代的C1-50烷基、任选地取代的C2-50烯基、任选地取代的C2-50炔基、任选地取代的C3-10碳环基、任选地取代的3-14元杂环基、任选地取代的C6-14芳基、任选地取代的5-14元杂芳基或卤素；并且每个R_B独立地是氢、任选地取代的C1-50烷基、任选地取代的C2-50烯基、任选地取代的C2-50炔基、任选地取代的C3-10碳环基、任选地取代的3-14元杂环基、任选地取代的C6-14芳基、任选地取代的5-14元杂芳基或卤素。在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质“靶标23”，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

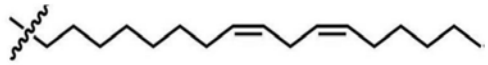
[0380] 

（靶标 23）

[0381] 及其药学上可接受的盐。

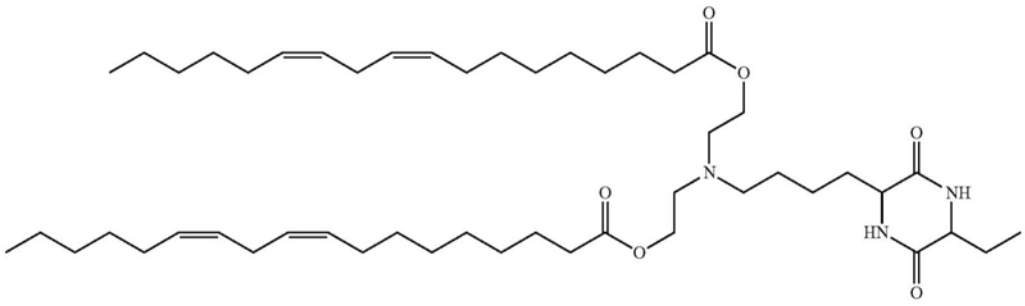
[0382] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2016/004202中所述的阳离子脂质，该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0383]  其中，

[0384] R= 

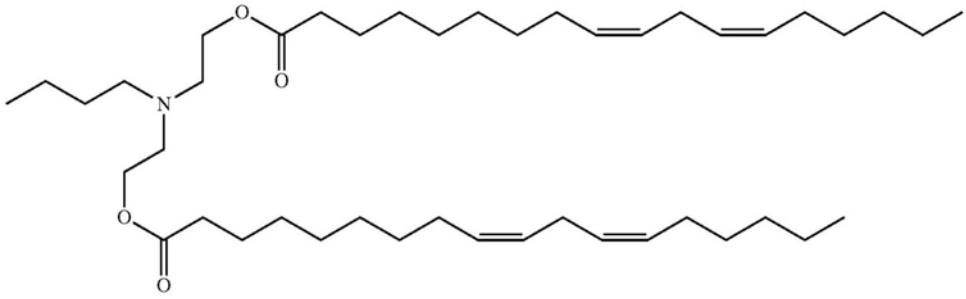
[0385] 或其药学上可接受的盐。

[0386] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0387] 

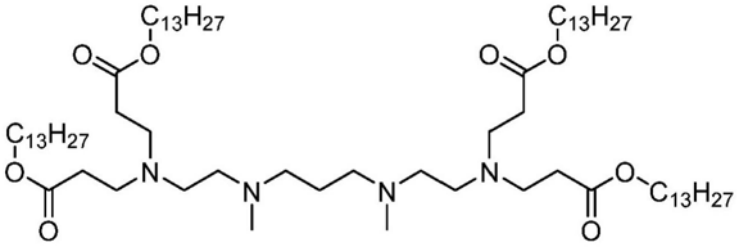
[0388] 或其药学上可接受的盐。

[0389] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0390] 

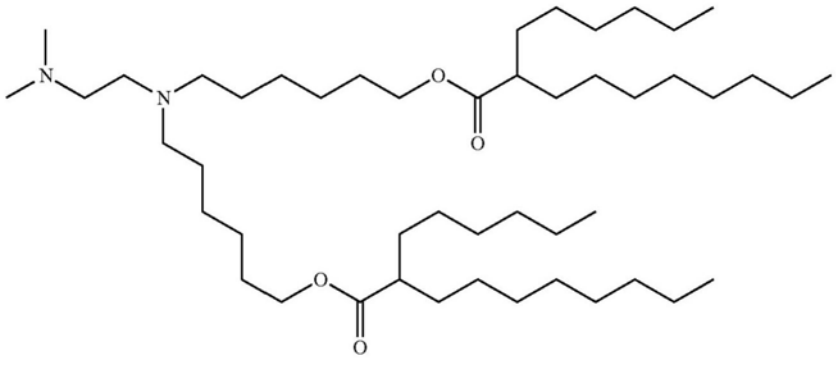
[0391] 或其药学上可接受的盐。

[0392] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如J.McClellan,M.C.King,Cell 2010,141,210-217和Whitehead等人,Nature Communications(2014)5:4277中所述的阳离子脂质,这些文献以引用方式并入本文。在某些实施方案中,这些组合物的阳离子脂质包括具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0393] 

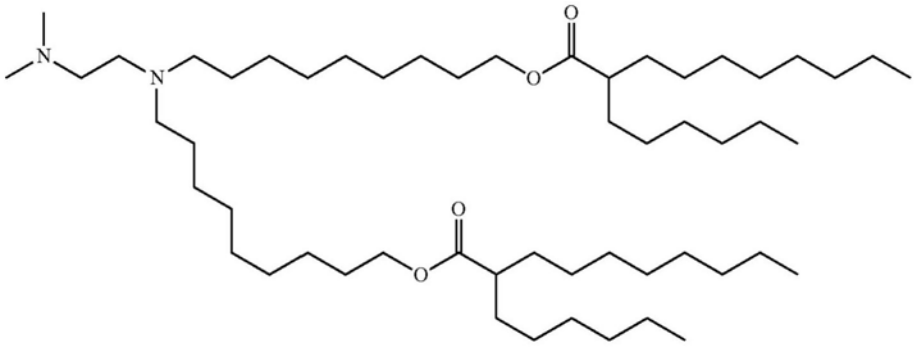
[0394] 及其药学上可接受的盐。

[0395] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2015/199952中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0396] 

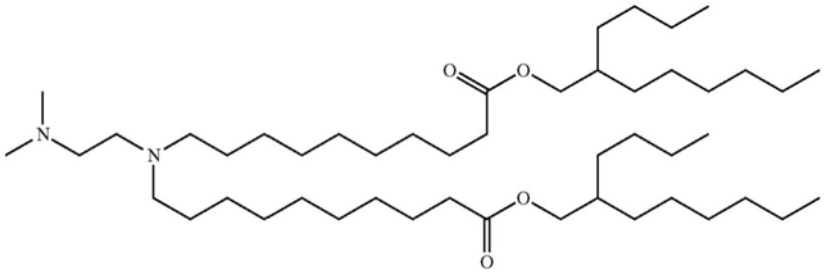
[0397] 及其药学上可接受的盐。

[0398] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:



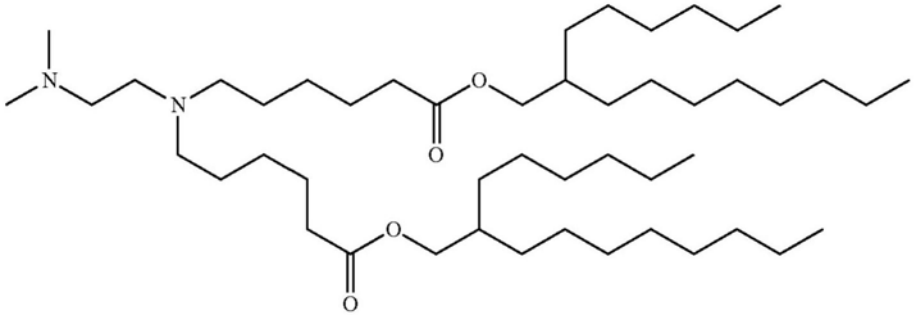
[0399] 及其药学上可接受的盐。

[0400] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0401] 

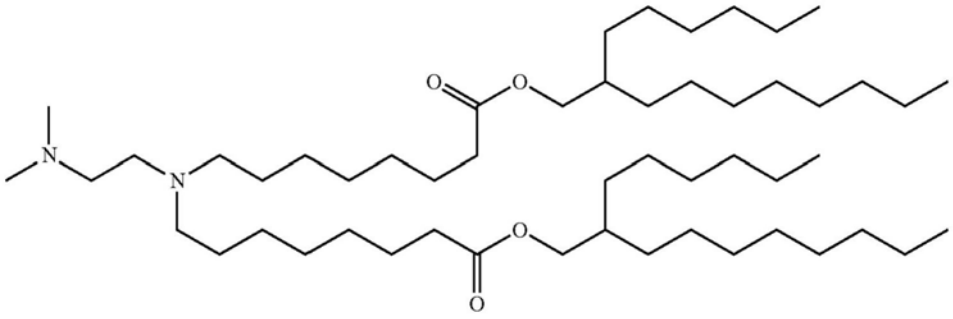
[0402] 及其药学上可接受的盐。

[0403] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0404] 

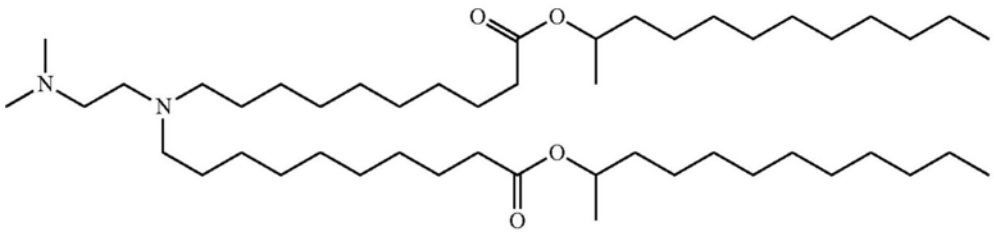
[0405] 及其药学上可接受的盐。

[0406] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0407] 

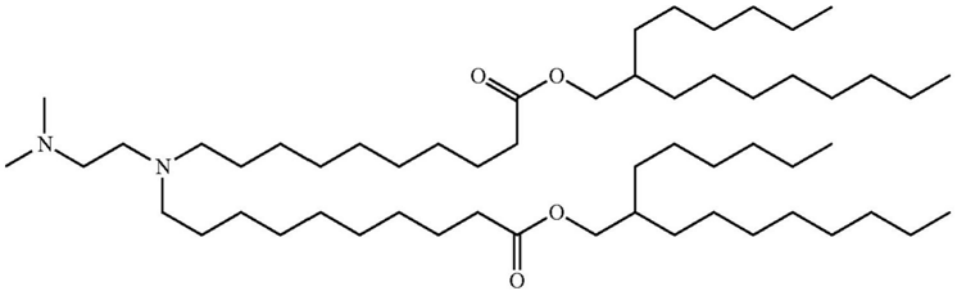
[0408] 及其药学上可接受的盐。

[0409] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0410] 

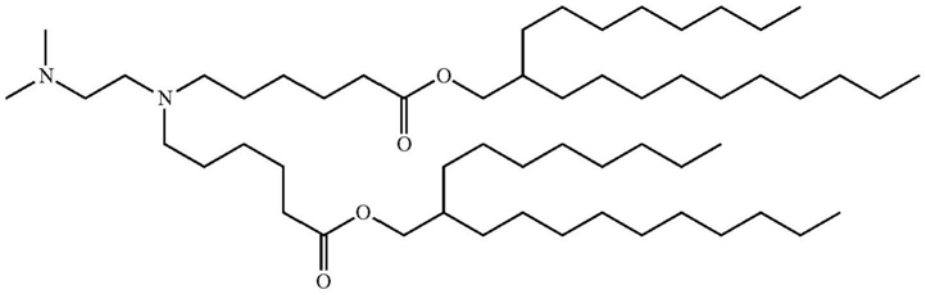
[0411] 及其药学上可接受的盐。

[0412] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0413] 

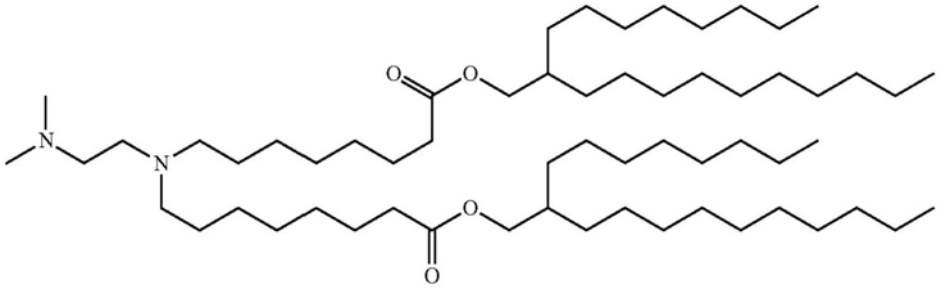
[0414] 及其药学上可接受的盐。

[0415] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0416] 

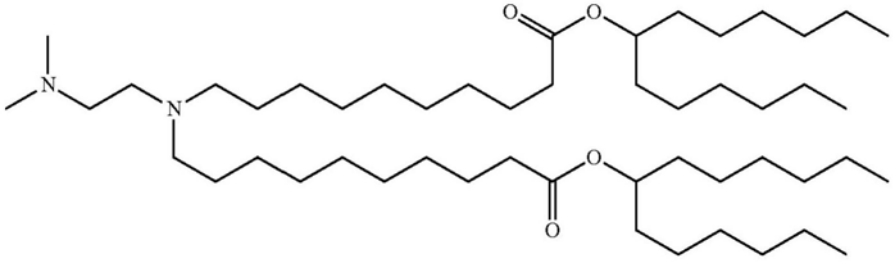
[0417] 及其药学上可接受的盐。

[0418] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0419] 

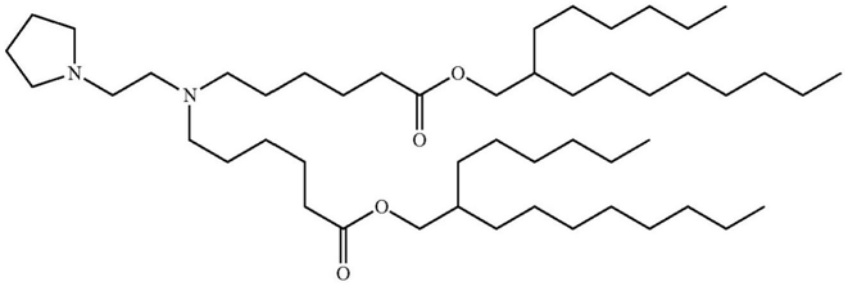
[0420] 及其药学上可接受的盐。

[0421] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0422] 

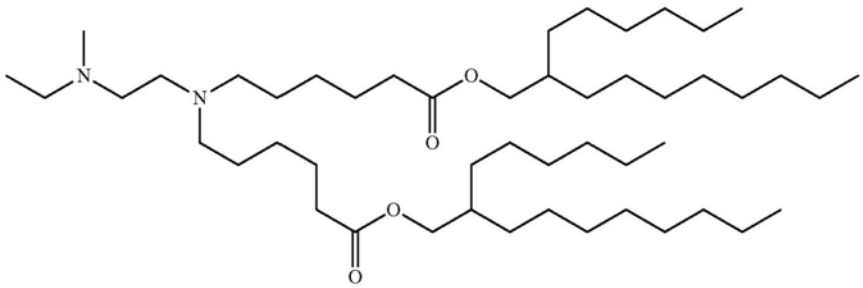
[0423] 及其药学上可接受的盐。

[0424] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0425] 

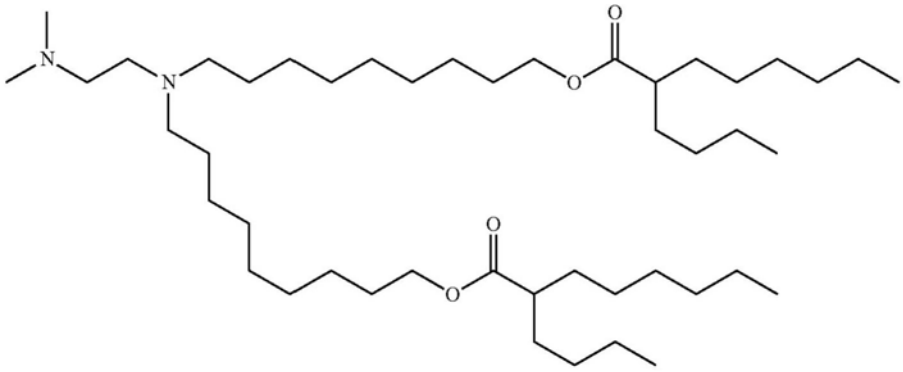
[0426] 及其药学上可接受的盐。

[0427] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0428] 

[0429] 及其药学上可接受的盐。

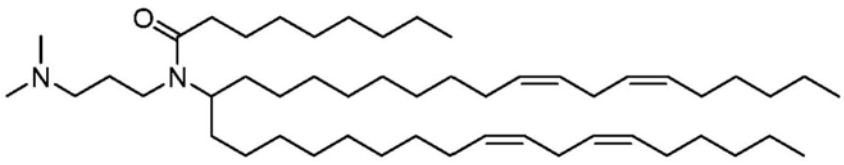
[0430] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0431] 

[0432] 及其药学上可接受的盐。

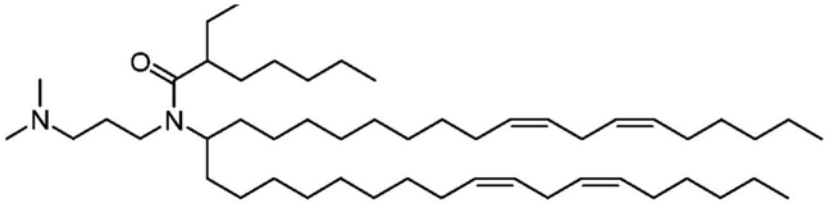
[0433] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2017/004143中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。

[0434] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0435] 

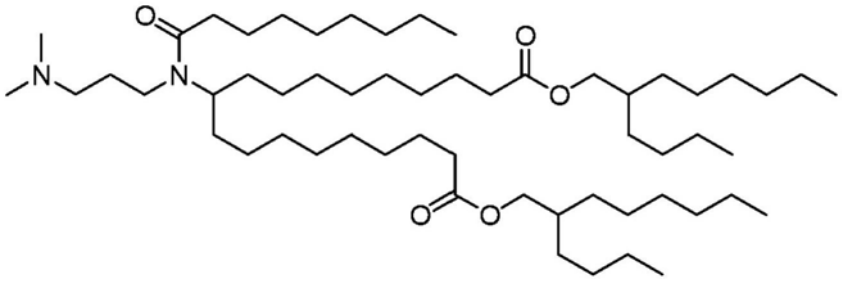
[0436] 及其药学上可接受的盐。

[0437] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0438] 

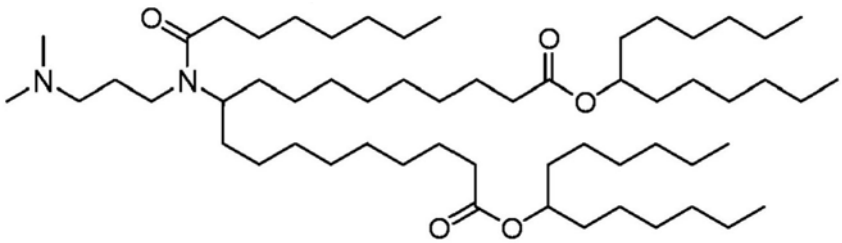
[0439] 及其药学上可接受的盐。

[0440] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0441] 

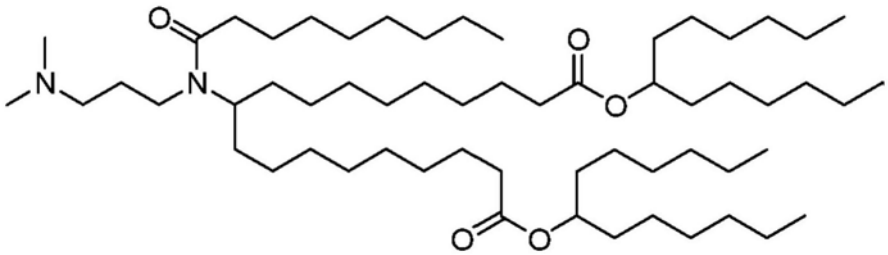
[0442] 及其药学上可接受的盐。

[0443] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0444] 

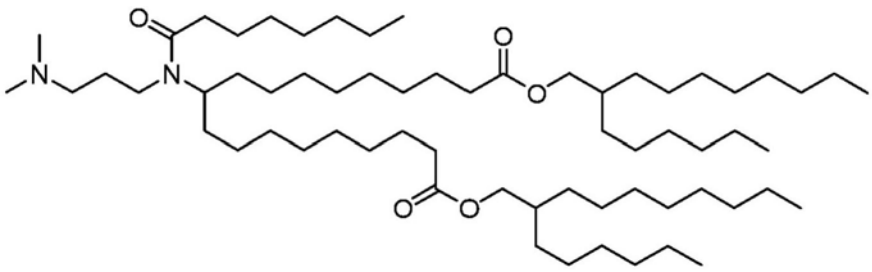
[0445] 及其药学上可接受的盐。

[0446] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0447] 

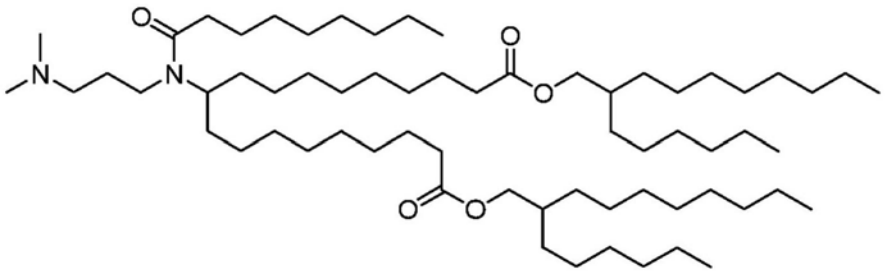
[0448] 及其药学上可接受的盐。

[0449] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0450] 

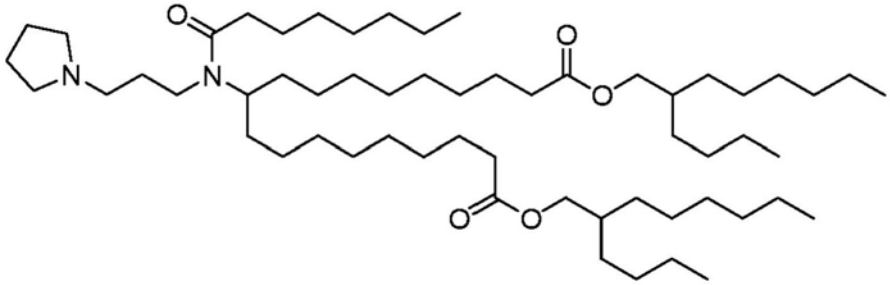
[0451] 及其药学上可接受的盐。

[0452] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0453] 

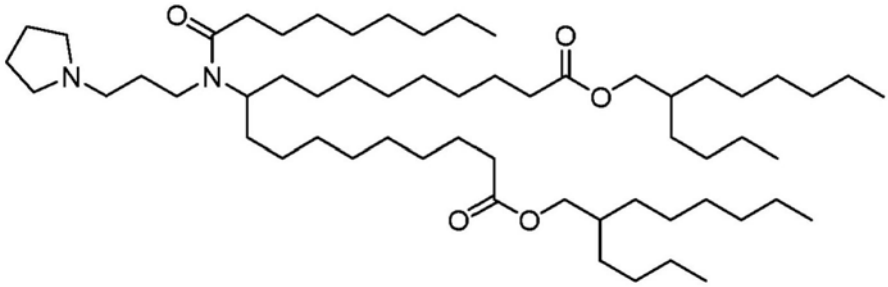
[0454] 及其药学上可接受的盐。

[0455] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0456] 

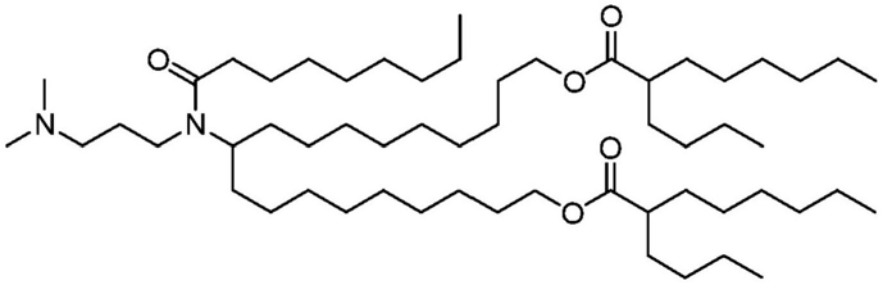
[0457] 及其药学上可接受的盐。

[0458] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0459] 

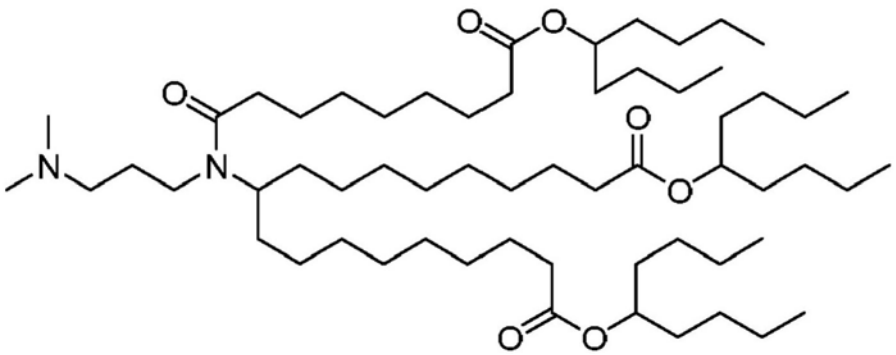
[0460] 及其药学上可接受的盐。

[0461] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0462] 

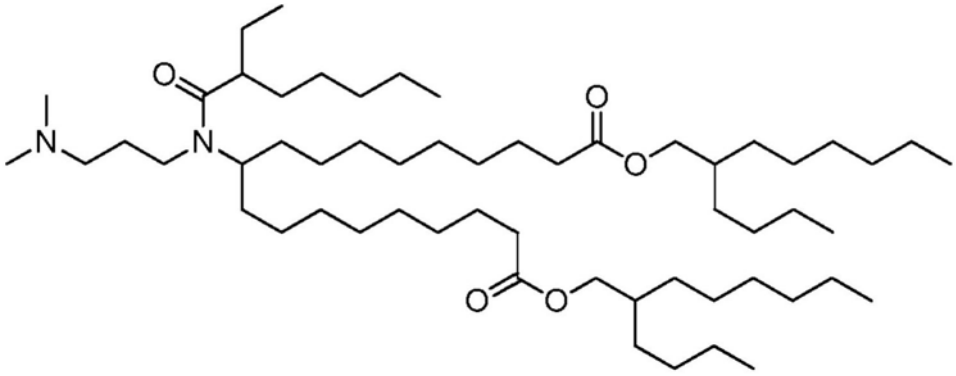
[0463] 及其药学上可接受的盐。

[0464] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0465] 

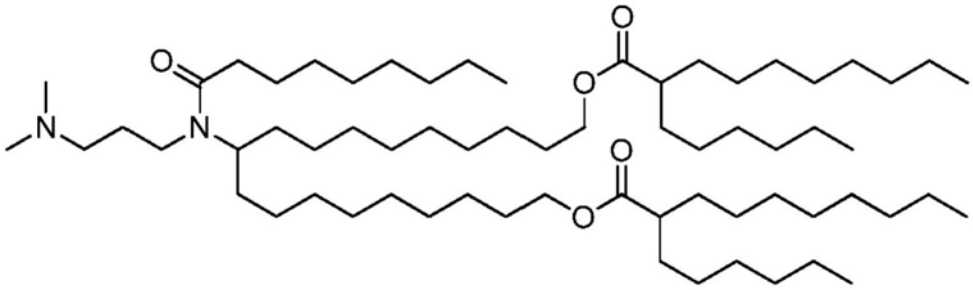
[0466] 及其药学上可接受的盐。

[0467] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0468] 

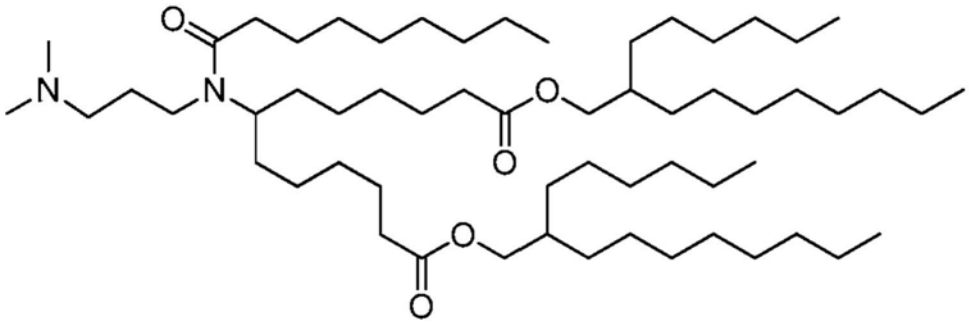
[0469] 及其药学上可接受的盐。

[0470] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0471] 

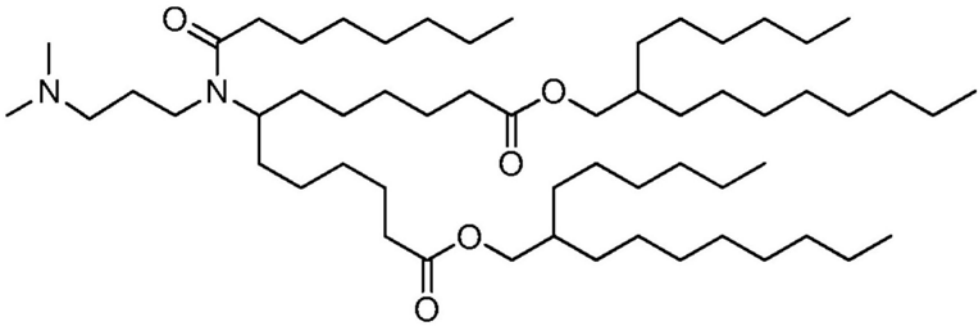
[0472] 及其药学上可接受的盐。

[0473] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0474] 

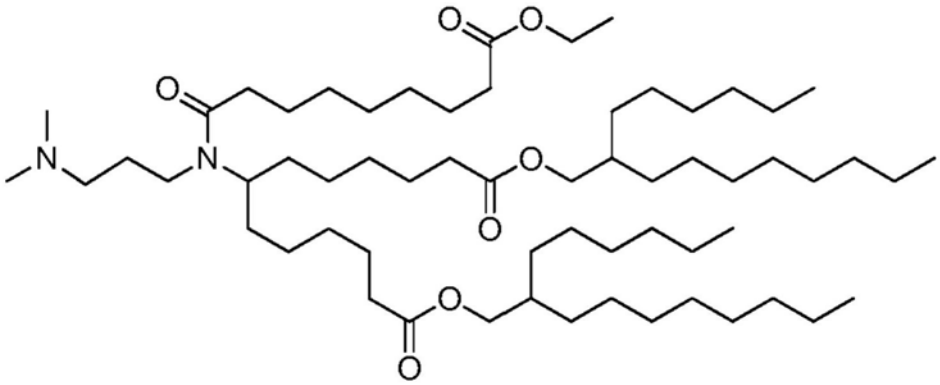
[0475] 及其药学上可接受的盐。

[0476] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0477] 

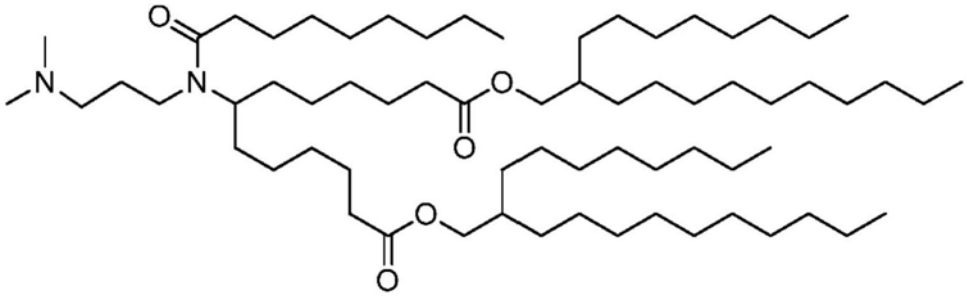
[0478] 及其药学上可接受的盐。

[0479] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0480] 

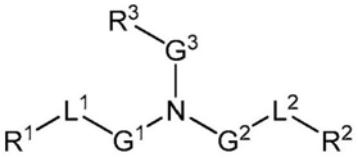
[0481] 及其药学上可接受的盐。

[0482] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0483] 

[0484] 及其药学上可接受的盐。

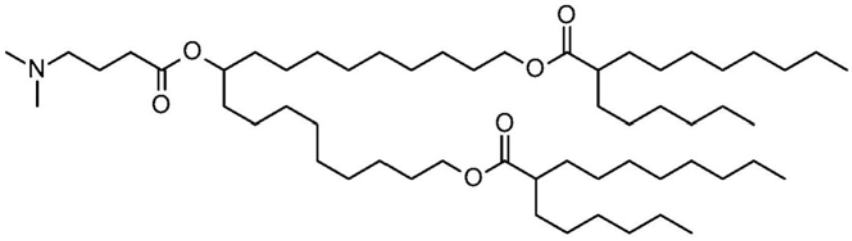
[0485] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2017/075531中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含下式的阳离子脂质:

[0486] 

[0487] 或其药学上可接受的盐,其中L^1或L^2中的一者是-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-S(O)$_x$-、-S-S-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)NR^a-或-NR^aC(=O)O-;并且L^1或L^2中的另一者是-O(C=O)-、-(C=O)O-、-C(=O)-、-O-、-S(O)$_x$-、-S-S-、-C(=O)S-、SC(=O)-、-NR^aC(=O)-、-C(=O)NR^a-、NR^aC(=O)NR^a-、-OC(=O)NR^a-或-NR^aC(=O)O-或直接键;G^1和G^2各自独立地是未取代的C_1-C_{12}亚烷基或C_1-C_{12}

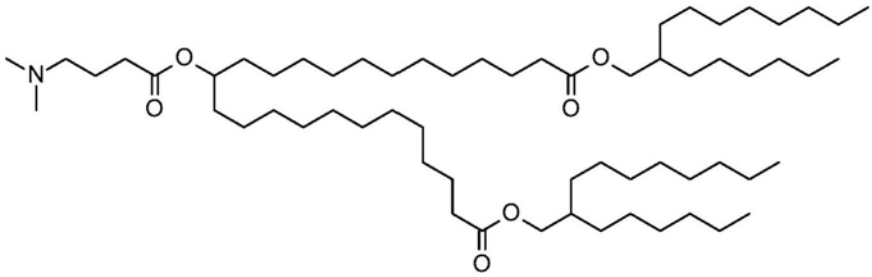
亚烯基;G^3是C_1-C_{24}亚烷基、C_1-C_{24}亚烯基、C_3-C_8亚环烷基、C_3-C_8亚环烯基;R^a是H或C_1-C_{12}烷基;R^1和R^2各自独立地是C_6-C_{24}烷基或C_6-C_{24}烯基;R^3是H、OR^5、CN、-C(=O)OR^4、-OC(=O)R^4或-NR^5C(=O)R^4;R^4是C_1-C_{12}烷基;R^5是H或C_1-C_6烷基;并且x为0、1或2。

[0488] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2017/117528中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0489] 

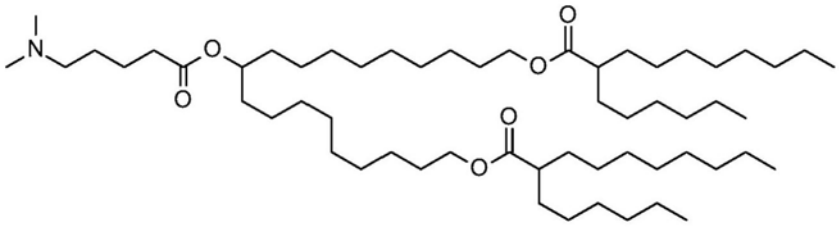
[0490] 及其药学上可接受的盐。

[0491] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0492] 

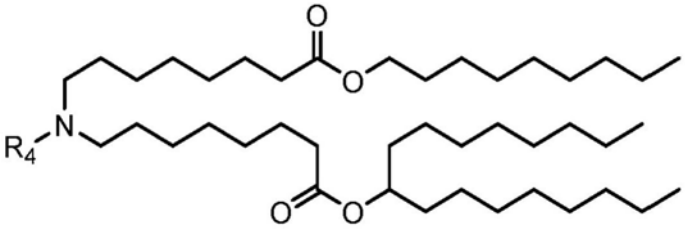
[0493] 及其药学上可接受的盐。

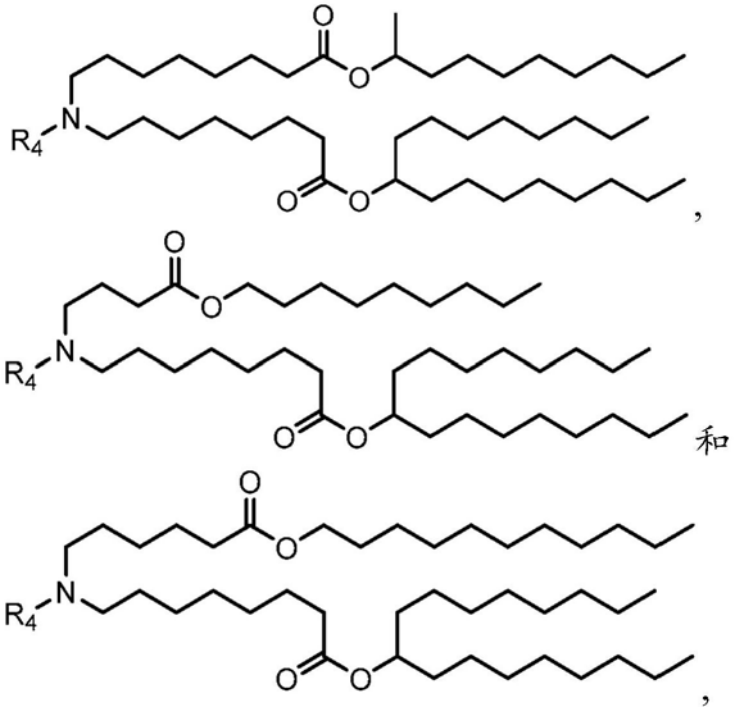
[0494] 在一些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0495] 

[0496] 及其药学上可接受的盐。

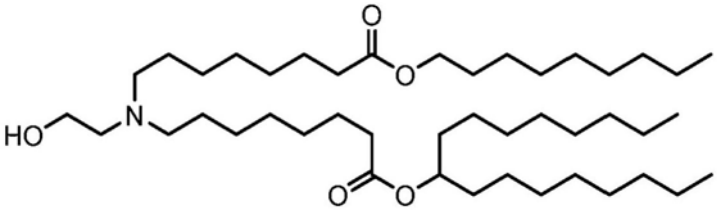
[0497] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2017/049245中所述的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法的阳离子脂质包括具有下式之一的化合物:

[0498] ,

[0499] 

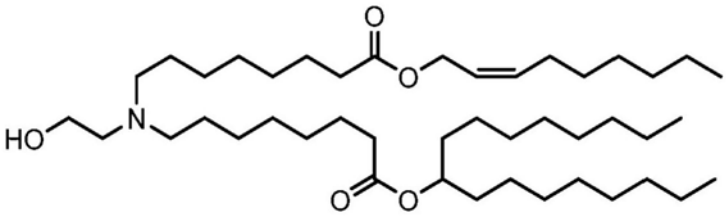
[0500] 及其药学上可接受的盐。对于这四个式中的任一者，R_4独立地选自$-(CH_2)_nQ$和$-(CH_2)_nCHQR$；Q选自由-OR、-OH、$-O(CH_2)_nN(R)_2$、$-OC(O)R$、$-CX_3$、-CN、$-N(R)C(O)R$、$-N(H)C(O)R$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N(H)S(O)_2R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(H)C(O)N(R)_2$、$-N(H)C(O)N(H)(R)$、$-N(R)C(S)N(R)_2$、$-N(H)C(S)N(R)_2$、$-N(H)C(S)N(H)(R)$和杂环组成的组；R独立地选自由C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基和H组成的组；并且n为1、2或3。

[0501] 在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0502] 

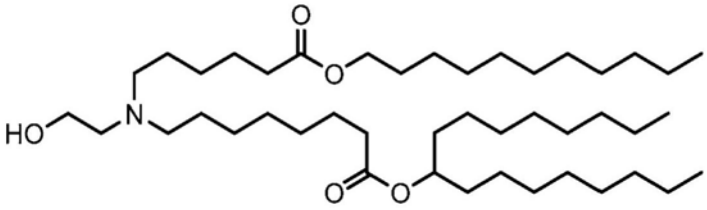
[0503] 及其药学上可接受的盐。

[0504] 在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0505] 

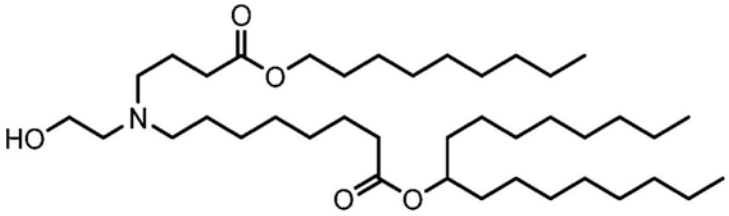
[0506] 及其药学上可接受的盐。

[0507] 在某些实施方案中，这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质：

[0508] 

[0509] 及其药学上可接受的盐。

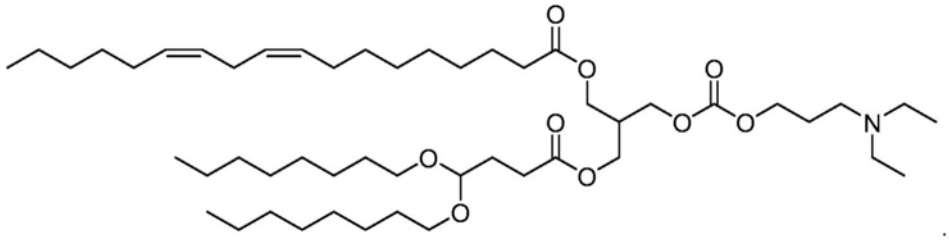
[0510] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0511] 

[0512] 及其药学上可接受的盐。

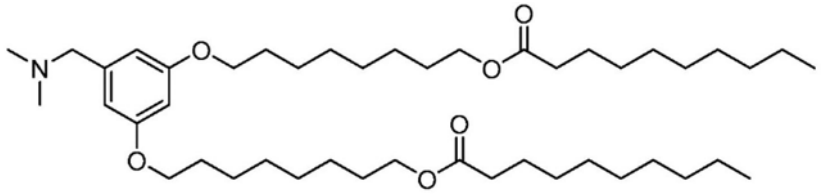
[0513] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2017/173054和WO 2015/095340中所述的阳离子脂质,这些国际专利公布中的每一者以引用方式并入本文。

[0514] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0515] 

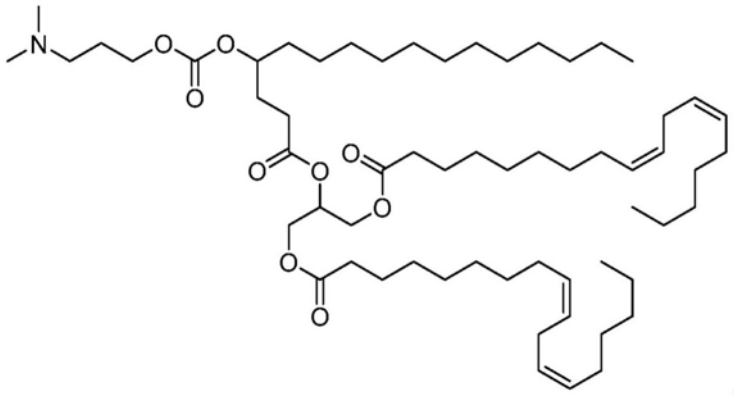
[0516] 及其药学上可接受的盐。

[0517] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0518] 

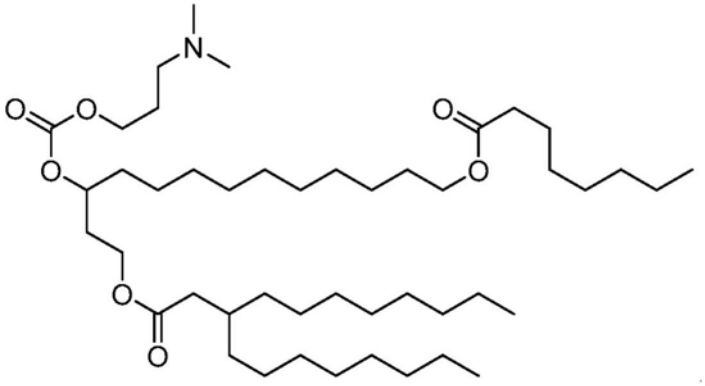
[0519] 及其药学上可接受的盐。

[0520] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0521] 

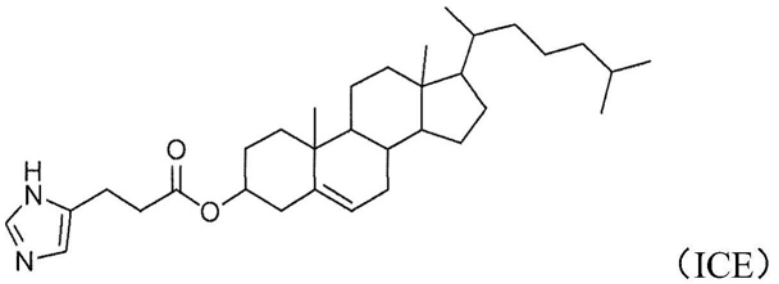
[0522] 及其药学上可接受的盐。

[0523] 在某些实施方案中,这些组合物包含具有以下化合物结构的阳离子脂质:

[0524] 

[0525] 及其药学上可接受的盐。

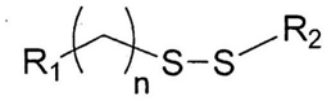
[0526] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括基于胆固醇的阳离子脂质。在某些实施方案中,这些组合物包含咪唑胆固醇酯或"ICE",该咪唑胆固醇酯具有以下化合物结构:

[0527] 

(ICE)

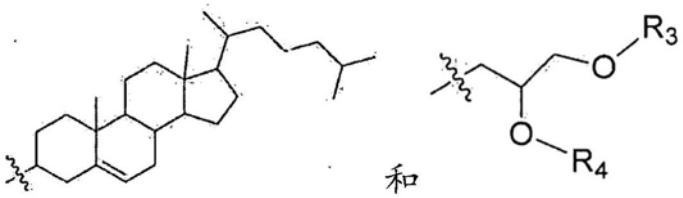
[0528] 及其药学上可接受的盐。

[0529] 在这些组合物中使用的其他适宜的附加阳离子脂质包括如国际专利公布WO 2012/170889中所述的可裂解的阳离子脂质,该国际专利公布以引用方式并入本文。在一些实施方案中,这些组合物包含下式的阳离子脂质:

[0530] 

,

[0531] 其中R_1选自由咪唑、胍、氨基、亚胺、烯胺、任选地经取代的烷基氨基(例如,烷基氨基,诸如二甲基氨基)和吡啶基组成的组;其中R_2选自由以下两个式之一组成的组:

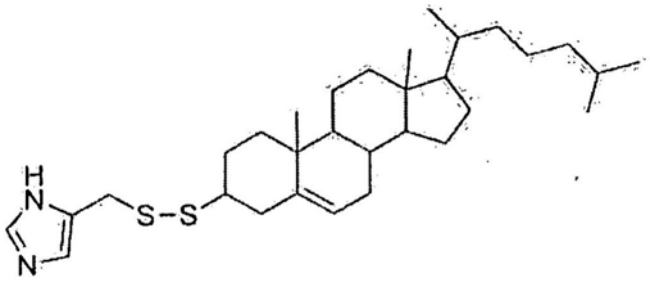
[0532] 

和

[0533] 并且其中R_3和R_4各自独立地选自由以下项组成的组:任选地经取代的可变饱和或不饱和的C_6-C_{20}烷基和任选地经取代的可变饱和或不饱和的C_6-C_{20}酰基;并且其中n为零或任何正整数(例如,一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九、二十或更大)。

[0534] 在某些实施方案中,这些组合物包含阳离子脂质"HGT4001",该阳离子脂质具有以

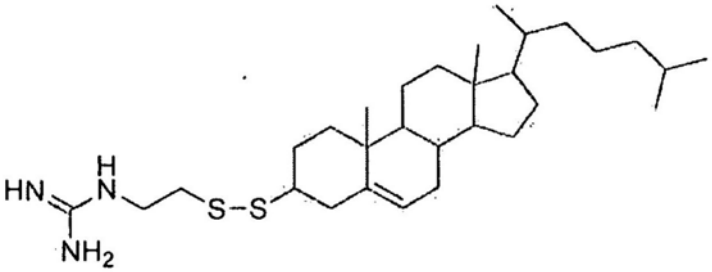
下化合物结构：

[0535] 

（HGT4001）

[0536] 及其药学上可接受的盐。

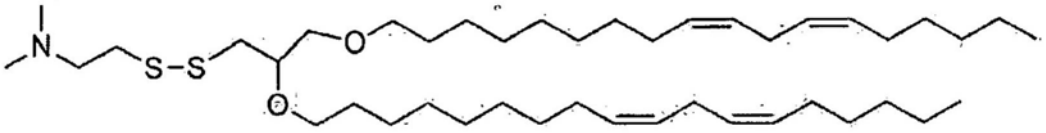
[0537] 在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质“HGT4002”，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0538] 

（HGT4002）

[0539] 及其药学上可接受的盐。

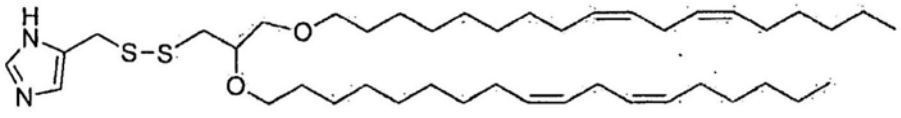
[0540] 在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质“HGT4003”，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0541] 

（HGT4003）

[0542] 及其药学上可接受的盐。

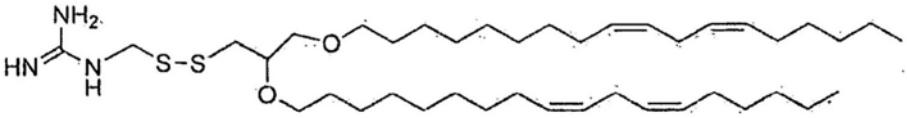
[0543] 在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质“HGT4004”，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0544] 

（HGT4004）

[0545] 及其药学上可接受的盐。

[0546] 在某些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质“HGT4005”，该阳离子脂质具有以下化合物结构：

[0547] 

（HGT4005）

[0548] 及其药学上可接受的盐。

[0549] 在一些实施方案中，这些组合物包含阳离子脂质N-[1-(2,3-二油烯基氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(“DOTMA”)。Feigner等人(Proc.Nat'l Acad.Sci.84,7413

(1987)；美国专利号4,897,355，它们中的每一者均以引用方式并入本文。DOTMA可以单独配制，也可以与中性脂质(例如，二油酰磷脂酰乙醇胺或“DOPE”)或还有其他阳离子脂质或非阳离子脂质组合到脂质体转移媒介物或脂质纳米颗粒中，并且此类脂质体可以用于增强核酸向靶细胞中的递送。适用于这些组合物的其他阳离子脂质包括例如5-羧基精胺基甘氨酸二-十八烷基酰胺(“DOGS”)、2,3-二油烯基氧基-N-[2(精胺-甲酰胺基)乙基]-N,N-二甲基-1-丙铵(“DOSPA”)(Behr等人，Proc.Nat.’l Acad.Sci.86,6982(1989)，美国专利号5,171,678，美国专利号5,334,761)、1,2-二油酰基-3-二甲基铵-丙烷(“DODAP”)、1,2-二油酰基-3-三甲基铵-丙烷(“DOTAP”)。

[0550] 适用于这些组合物的附加的示例性阳离子脂质还包括：1,2-二硬脂酰氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(“DSDMA”)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(“DODMA”)、1,2-二亚油基氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(“DLinDMA”)、1,2-二亚油烯基氧基-N,N-二甲基-3-氨基丙烷(“DLenDMA”)、N-二油烯基-N,N-二甲基氯化铵(“DODAC”)、N,N-二硬脂酰基-N,N-二甲基溴化铵(“DDAB”)、N-(1,2-二肉豆蔻基氧基丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羟乙基溴化铵(“DMRIE”)、3-二甲基氨基-2-(胆甾-5-烯-3-β-氧基丁烷-4-氧基)-1-(顺式,顺式-9,12-十八碳二烯氧基)丙烷(“CLinDMA”)、2-[5’-(胆甾-5-烯-3-β-氧基)-3’-氧杂戊氧基)-3-二甲基-1-(顺式,顺式-9’,1-2’-十八碳二烯氧基)丙烷(“CpLinDMA”)、N,N-二甲基-3,4-二油烯基氧基苄胺(“DMOBA”)、1,2-N,N’-二油烯基氨甲酰基-3-二甲基氨基丙烷(“DOcarbDAP”)、2,3-二亚油酰氧基-N,N-二甲基丙基胺(“DLinDAP”)、1,2-N,N’-二亚油基氨甲酰基-3-二甲基氨基丙烷(“DLincarbDAP”)、1,2-二亚油酰基氨甲酰基-3-二甲基氨基丙烷(“DLinCDAP”)、2,2-二亚油基-4-二甲基氨基甲基-[1,3]-二氧戊环(“DLin-K-DMA”)、2-((8-[(3P)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基)氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙烷-1-胺(“辛基-CLinDMA”)、(2R)-2-((8-[(3β)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基)氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙烷-1-胺(“辛基-CLinDMA(2R)”)、(2S)-2-((8-[(3P)-胆甾-5-烯-3-基氧基]辛基)氧基)-N,fs1-二甲基3-[(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基氧基]丙烷-1-胺(“辛基-CLinDMA(2S)”)、2,2-二亚油基-4-二甲基氨基乙基-[1,3]-二氧戊环(“DLin-K-XTC2-DMA”)和2-(2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,1 2-二烯-1-基)-1,3-二氧戊环-4-基)-N,N-二甲基乙胺(“DLin-KC2-DMA”)(参见WO 2010/042877，该专利以引用方式并入本文；Semple等人，Nature Biotech.28:172-176(2010))。(Heyes,J.,等人.,J Controlled Release 107:276-287(2005)；Morrissey,DV.,等人.,Nat.Biotechnol.23(8):1003-1007(2005)；国际专利公开WO 2005/121348)。在一些实施例中，一种或多种阳离子脂质包含咪唑、二烷基氨基或胍鎓部分中的至少一种。

[0551] 在一些实施方案中，适用于这些组合物的一种或多种阳离子脂质包括2,2-二亚油基-4-二甲基氨基乙基-[1,3]-二氧戊环(“XTC”)、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氢-3aH-环戊二烯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺(“ALNY-100”)和/或4,7,13-三(3-氧代-3-(十一烷基氨基)丙基)-N1,N16-二-十一烷基-4,7,10,13-四氮杂十六烷-1,16-二酰胺(“NC98-5”)。

[0552] 在一些实施方案中，如按摩尔比(摩尔%)或按重量(重量%)测量，组合物(例如，脂质体组合物)中的总阳离子脂质的百分比可以不超过总脂质的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0553] 在一些实施方案中，如按摩尔比(摩尔%)或按重量(重量%)测量，组合物(例如，脂质体组合物)中的总阳离子脂质的百分比可以大于总脂质的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0554] 在一些实施方案中，按重量计总阳离子脂质构成脂质体的约30%至50%(例如，约30%至45%、约30%至40%、约35%至50%、约35%至45%或约35%至40%)。在一些实施方案中，按摩尔比计阳离子脂质构成组合物(例如，脂质体组合物)的约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。在一些实施方案中，按重量计总阳离子脂质构成脂质体的约30%至50%(例如，约30%至45%、约30%至40%、约35%至50%、约35%至45%或约35%至40%)。在一些实施方案中，按重量计阳离子脂质构成组合物(例如，脂质体组合物)的约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。

[0555] 非阳离子/辅助脂质

[0556] 组合物(例如，脂质体组合物)还可以包含一种或多种非阳离子(“辅助”)脂质。如本文所用，短语“非阳离子脂质”是指任何中性、两性离子或阴离子脂质。如本文所用，短语“阴离子脂质”是指在选定pH诸如生理pH下携带净负电荷的多种脂质物质中的任何一种。非阳离子脂质包括但不限于二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二油酰基磷脂酰甘油(DOPG)、二棕榈酰基磷脂酰甘油(DPPG)、二油酰基磷脂酰乙醇胺(POPE)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、棕榈酰油酰磷脂酰乙醇胺(POPE)、4-(N-马来酰亚胺甲基)-环己烷-1-羧酸二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE-mal)、二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)、16-O-单甲基PE、16-O-二甲基PE、18-1-反式PE、1-硬脂酰基-2-油酰基磷脂酰乙醇胺(SOPE)或它们的混合物。

[0557] 在实施方案中，非阳离子或辅助脂质是二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)。

[0558] 在一些实施方案中，非阳离子脂质是中性脂质，即，在配制和/或施用这些组合物的条件下不携带净电荷的脂质。

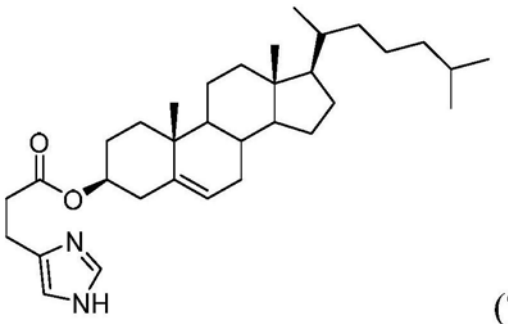
[0559] 在一些实施方案中，非阳离子脂质可以组合物中存在的总脂质的约5%至约90%、约5%至约70%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约10%至约70%、约10%至约50%或约10%至约40%的摩尔比(摩尔%)存在。在一些实施方案中，总非阳离子脂质可以组合物中存在的总脂质的约5%至约90%、约5%至约70%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约10%至约70%、约10%至约50%或约10%至约40%的摩尔比(摩尔%)存在。在一些实施方案中，脂质体中非阳离子脂质的百分比可以大于约5摩尔%、大于约10摩尔%、大于约20摩尔%、大于约30摩尔%或大于约40摩尔%。在一些实施方案中，脂质体中总非阳离子脂质的百分比可以大于约5摩尔%、大于约10摩尔%、大于约20摩尔%、大于约30摩尔%或大于约40摩尔%。在一些实施方案中，脂质体中非阳离子脂质的百分比不超过约5摩尔%、不超过约10摩尔%、不超过约20摩尔%、不超过约30摩尔%或不超过约40摩尔%。在一些实施方案中，脂质体中总非阳离子脂质的百分比可以不超过约5摩尔%、不超过约10摩尔%、不超过约20摩尔%、不超过约30摩尔%或不超过约40摩尔%。

[0560] 在一些实施方案中，非阳离子脂质可以组合物中存在的总脂质的约5%至约90%、约5%至约70%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约10%至约70%、约10%至约50%或约10%至约40%的重量比(重量%)存在。在一些实施方案中，总非阳离子脂质

可以组合物中存在的总脂质的约5%至约90%、约5%至约70%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约10%至约70%、约10%至约50%或约10%至约40%的重量比(重量%)存在。在一些实施方案中,脂质体中非阳离子脂质的百分比可以大于约5重量%、大于约10重量%、大于约20重量%、大于约30重量%或大于约40重量%。在一些实施方案中,脂质体中总非阳离子脂质的百分比可以大于约5重量%、大于约10重量%、大于约20重量%、大于约30重量%或大于约40重量%。在一些实施方案中,脂质体中非阳离子脂质的百分比不超过约5重量%、不超过约10重量%、不超过约20重量%、不超过约30重量%或不超过约40重量%。在一些实施方案中,脂质体中总非阳离子脂质的百分比可以不超过约5重量%、不超过约10重量%、不超过约20重量%、不超过约30重量%或不超过约40重量%。

[0561] 基于胆固醇的脂质

[0562] 在一些实施方案中,组合物(例如,脂质体组合物)包含一种或多种基于胆固醇的脂质。例如,合适的基于胆固醇的脂质包括胆固醇和例如DC-Chol(N,N-二甲基-N-乙基羧酰胺胆固醇)、1,4-双(3-N-油烯基氨基-丙基)哌嗪(Gao等人,Biochem.Biophys.Res.Comm.179,280(1991);Wolf等人,BioTechniques 23,139(1997);美国专利No.5,744,335)或咪唑胆固醇酯(ICE),其具有以下结构,

[0563] 

("ICE")。

[0564] 在实施方案中,基于胆固醇的脂质是胆固醇。

[0565] 在一些实施方案中,基于胆固醇的脂质可以以脂质体中存在的总脂质的约1%至约30%或约5%至约20%的摩尔比(摩尔%)存在。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒中基于胆固醇的脂质的百分比可以大于约5摩尔%、大于约10摩尔%、大于约20摩尔%、大于约30摩尔%或大于约40摩尔%。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒中基于胆固醇的脂质的百分比可以不超过约5摩尔%、不超过约10摩尔%、不超过约20摩尔%、不超过约30摩尔%或不超过约40摩尔%。

[0566] 在一些实施方案中,基于胆固醇的脂质可以以脂质体中存在的总脂质的约1%至约30%或约5%至约20%的重量比(重量%)存在。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒中基于胆固醇的脂质的百分比可以大于约5重量%、大于约10重量%、大于约20重量%、大于约30重量%或大于约40重量%。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒中基于胆固醇的脂质的百分比可以不超过约5重量%、不超过约10重量%、不超过约20重量%、不超过约30重量%或不超过约40重量%。

[0567] 聚乙二醇化脂质

[0568] 在一些实施方案中,组合物(例如,脂质体组合物)包含一种或多种聚乙二醇化脂质。

[0569] 例如,本发明还考虑了聚乙二醇(PEG)修饰的磷脂和衍生脂质诸如衍生神经酰胺

(PEG-CER)，包括N-辛酰基-鞘氨醇-1-[琥珀酰(甲氧基聚乙二醇)-2000](C8 PEG-2000神经酰胺)与一种或多种阳离子脂质和在一些实施方案中与其他脂质一起构成脂质体的组合的用途。在一些实施方案中，特别有用的可交换脂质是具有较短酰基链(例如，C_{14}或C_{18})的PEG-神经酰胺。

[0570] 在实施方案中，PEG修饰的脂质是1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油、甲氧基聚乙二醇(DMG-PEG2000)。

[0571] 预期的PEG修饰的脂质(在本文中也称为聚乙二醇化脂质，该术语可与PEG修饰的脂质互换)包括但不限于与具有C_6-C_{20}长度的烷基链的脂质共价连接的长度至多5kDa的聚乙二醇链。在一些实施方案中，PEG修饰的脂质或聚乙二醇化脂质是聚乙二醇化胆固醇或PEG-2K。添加此类组分可以阻止复合物聚集，并且还可以提供延长循环寿命和增加脂质-核酸组合物向靶细胞的递送的方法(Klibanov等人，(1990)FEBS Letters,268(1):235-237)，或者可以选择它们以在体内快速地从制剂中交换出来(参见美国专利No.5,885,613)。

[0572] 本发明的PEG修饰的磷脂和衍生脂质可以以组合物(例如，脂质体组合物)中存在的总脂质的从约0％至约15％、约0.5％至约15％、约1％至约15％、约4％至约10％、或约2％的摩尔比(摩尔％)存在。

[0573] 本发明的PEG修饰的磷脂和衍生脂质可以以组合物(例如，脂质体组合物)中存在的总脂质的从约0％至约15％、约0.5％至约15％、约1％至约15％、约4％至约10％、或约2％的重量比(重量％)存在。

[0574] 药物制剂和治疗用途

[0575] 本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以用于制备组合物(例如，用于构建脂质体组合物)，这些组合物促进或增强包封材料(例如，一种或多种治疗性多核苷酸)递送和释放至一种或多种靶细胞(例如，通过渗透此类靶细胞的脂质膜或与此类靶细胞的脂质膜融合)。

[0576] 例如，当脂质体组合物(例如，脂质纳米颗粒)包含或以其他方式富集本文所公开的化合物中的一种或多种化合物时，一种或多种靶细胞的脂质双层中的相变可以促进包封材料(例如，包封在脂质纳米颗粒中的一种或多种治疗性多核苷酸)递送到一种或多种靶细胞中。

[0577] 类似地，在某些实施方案中，本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以用于制备特征在于其降低的体内毒性的脂质体媒介物。在某些实施方案中，降低的毒性是与本文所公开的组合物相关的高转染效率的函数，使得可以将减少量的此类组合物施用于受试者以实现期望的治疗反应或结果。

[0578] 因此，本发明提供的包含本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)和核酸的药物制剂可以用于各种治疗目的。为了促进核酸的体内递送，本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)和核酸可以与一种或多种附加的药物载剂、靶向配体或稳定剂组合配制。在一些实施方案中，本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂

质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)可以经由预混合的脂质溶液来配制。在其他实施方案中，包含本文所述的阳离子脂质(例如，式(I)至式(V)中任一项的阳离子脂质，诸如式(Ia)、化合物(1)、化合物(2)和/或化合物(3)的阳离子脂质)的组合物可以使用后插入技术配制到纳米颗粒的脂质膜中。用于配制和施用药物的技术可见于"Remington's Pharmaceutical Sciences,"Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,最新版。

[0579] 合适的施用途径包括例如口腔、直肠、阴道、透粘膜、肺，包括气管内或吸入，或肠内施用；肠胃外递送，包括真皮内、透皮(局部)、肌肉内、皮下、髓内注射；以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内或鼻内。在特定的实施方案中，肌内施用是对选自由骨骼肌、平滑肌和心肌组成的组的肌肉。在一些实施方案中，施用导致核酸递送至肌肉细胞。在一些实施方案中，施用导致核酸递送至肝细胞(即，肝脏细胞)。在实施方案中，施用是肌内的。在实施方案中，施用是静脉内的。

[0580] 另选地或除此之外，本发明的药物制剂可以以局部而非全身的方式施用，例如，通过优选地以缓释制剂的形式，将药物制剂直接注射到靶向组织中。根据待靶向组织，可以各种方式影响局部递送。可以在其中递送和/或表达递送的mRNA的示例性组织包括但不限于肝、肾、心脏、脾、血清、脑、骨骼肌、淋巴结、皮肤和/或脑脊液。在实施方案中，待靶向组织在肝中。例如，可以吸入含有本发明组合物的气溶胶(用于鼻腔、气管或支气管递送)；例如，可以将本发明的组合物注射到损伤、疾病表现或疼痛的部位；可以以锭剂形式提供组合物，用于口腔、气管或食道应用；可以以液体、片剂或胶囊剂形式供应给胃或肠，也可以以栓剂形式供应给直肠或阴道应用；或者甚至可以通过使用乳膏、滴剂或甚至注射剂递送至眼睛。

[0581] 在实施方案中，施用是经由肺部递送。如本文所用，肺部递送是指经由例如鼻腔、气管、支气管、细支气管和/或其他肺系统递送至肺部。在实施方案中，本文所述的组合物被配制用于雾化。在实施方案中，递送载体可以是可吸入的雾化组合物。在实施方案中，肺部递送涉及吸入(例如，用于鼻、气管或支气管递送)。在实施方案中，在吸入之前将组合物雾化。

[0582] 本发明提供了用于递送具有编码感兴趣的肽或多肽的全长mRNA分子的组合物的方法，该组合物用于治疗受试者，例如，人类受试者或人类受试者的细胞或经处理并且递送至人类受试者的细胞。

[0583] 因此，在某些实施方案中，本发明提供了用于制备包含编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的肺或肺细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码ATP结合盒亚家族A成员3蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码动力蛋白轴突中间链1蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码动力蛋白轴突重链5(DNAH5)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码α-1-抗胰蛋白酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码叉头盒P3(FOXP3)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于生产具有编码一种或多种表面活性蛋白(例如，表面活性蛋白A、表面活性蛋白B、表面

活性蛋白C和表面活性蛋白D中的一种或多种)的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0584] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法,该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的肝脏或肝细胞。此类肽和多肽可包括与尿素循环紊乱相关的、与溶酶体贮积紊乱相关的、与糖原贮积紊乱相关的、与氨基酸代谢紊乱相关的、与脂质代谢或纤维化紊乱相关的、与甲基丙二酸血症相关或与任何其他代谢紊乱相关的那些,对于所述代谢紊乱,以富集的全长mRNA递送至或治疗肝脏或肝细胞提供治疗有益效果。

[0585] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码与尿素循环障碍相关的蛋白质的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码精氨琥珀酸合成酶1蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码氨基甲酰磷酸合成酶I蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码精氨琥珀酸裂合酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码精氨酸酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0586] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码与溶酶体贮积症相关的蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码α半乳糖苷酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码葡萄糖脑苷脂酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码异氰酸酯-2-硫酸酯酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码艾杜糖苷酸酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码N-乙酰基-α-D-葡糖胺苷酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码乙酰肝素N-硫酸酯酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码半乳糖胺-6硫酸酯酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码β-半乳糖苷酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码溶酶体脂肪酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码芳基硫酸酯酶B(N-乙酰半乳糖胺-4-硫酸酯酶)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码转录因子EB(TFEB)的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0587] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码与糖原贮积症相关的蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码酸性α-葡糖苷酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码葡萄糖-6-磷酸酶(G6PC)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码肝糖原磷酸化酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码肌肉磷酸甘油酸突变酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中,本发明提供了用于制备具有编码糖原解支化酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0588] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码与氨基酸代谢相关的蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码苯丙氨酸羟化酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码戊二酰-CoA脱氢酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码丙酰基-CoA羧化酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码草酸酶丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0589] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码与脂质代谢或纤维化疾病相关的蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码mTOR抑制剂的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码ATPase磷脂转运8B1(ATP8B1)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码一种或多种NF-κB抑制剂的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述抑制剂诸如I-κBα、干扰素相关的发育调节剂1(IFRD1)和Sirtuin 1(SIRT1)中的一种或多种。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码PPAR-γ蛋白或活性变体的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0590] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码与甲基丙二酸血症相关的蛋白质的全长mRNA的治疗组合物的方法。例如，在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码甲基丙二酰辅酶A突变酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码甲基丙二酰辅酶A差向异构酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0591] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有全长mRNA的治疗组合物的方法，对于该治疗组合物，递送至或治疗肝脏可以提供治疗有益效果。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码ATP7B蛋白(也被称为Wilson病蛋白)的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码胆色素原脱氨酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码一种或多种凝结酶的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述凝结酶诸如因子VIII、因子IX、因子VII和因子X。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码人血色素沉着病(HFE)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0592] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的心血管系统或心血管细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码血管内皮生长因子A蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码松弛素蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码骨形态发生蛋白9蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码骨形态发生蛋白2受体蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0593] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的肌肉或肌肉细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肌营养不良蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码人源线粒体蛋白(frataxin)的全长

mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的心肌或心肌细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码调节肌肉组织或肌肉细胞中钾通道和钠通道中的一者或两者的蛋白质的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码调节肌肉组织或肌肉细胞中Kv7.1通道的蛋白质的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码调节肌肉组织或肌肉细胞中Nav1.5通道的蛋白质的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0594] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的神经系统或神经系统细胞。例如，在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码存活运动神经元1蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。例如，在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码存活运动神经元2蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码人源线粒体蛋白(frataxin)的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码ATP结合盒亚家族D成员1(ABCD1)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码CLN3蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0595] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的血液或骨髓或者血细胞或骨髓细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码β球蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码布鲁顿酪氨酸激酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码一种或多种凝结酶的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述凝结酶诸如因子VIII、因子IX、因子VII和因子X。

[0596] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的肾脏或肾脏细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码IV型胶原α5链(COL4A5)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0597] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于递送至或治疗受试者的眼或眼细胞。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码ATP结合盒亚家族A成员4(ABCA4)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码视黄醛壳素蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码视网膜色素上皮特异性65kDa(RPE65)蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码290kDa的中心体蛋白(CEP290)的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0598] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码肽或多肽的全长mRNA的治疗组合物的方法，该治疗组合物用于向受试者或受试者的细胞递送疫苗或用疫苗治疗。例如，在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自诸如病毒之类的传染源的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自

流感病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了生产具有编码来自呼吸道合胞病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自狂犬病病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自巨细胞病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了生产具有编码来自轮状病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自肝炎病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述肝炎病毒诸如甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自人乳头瘤病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自单纯疱疹病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述单纯疱疹病毒诸如单纯疱疹病毒1或单纯疱疹病毒2。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自人免疫缺陷病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述人免疫缺陷病毒诸如人免疫缺陷病毒1型或人免疫缺陷病毒2型。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自人间质肺炎病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自人副流感病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法，所述人副流感病毒诸如人副流感病毒1型、人副流感病毒2型或人副流感病毒3型。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自疟疾病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自寨卡病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码来自基孔肯雅病毒的抗原的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0599] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有全长mRNA的治疗组合物的方法，该mRNA编码与受试者的癌症相关的抗原或从受试者的癌细胞中鉴定的抗原。在某些实施方案中，本发明提供了用于生产具有全长mRNA的治疗组合物的方法，该全长mRNA编码从受试者自身的癌细胞确定的抗原，即用于提供个性化的癌症疫苗。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有全长mRNA的治疗组合物的方法，该mRNA编码从突变KRAS基因表达的抗原。

[0600] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，抗体可以是双特异性抗体。在某些实施方案中，抗体可以是融合蛋白的一部分。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码针对OX40的抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码针对VEGF的抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码针对组织坏死因子α的抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码针对CD3的抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码针对CD19的抗体的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0601] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码免疫调节剂的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码白介素12的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码白介素23的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码白

介素36γ的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有全长mRNA的治疗组合物的方法，该mRNA编码一种或多种干扰素基因(STING)蛋白刺激物的组成型活性变体。

[0602] 在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码核酸内切酶的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有全长mRNA的治疗组合物的方法，该mRNA编码RNA指导的DNA核酸内切酶蛋白，诸如Cas 9蛋白。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码大范围核酸酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了用于制备具有编码转录激活因子样效应子核酸酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供了一种制备具有编码锌指核酸酶蛋白的全长mRNA的治疗组合物的方法。

[0603] 在实施方案中，示例性治疗用途是由编码分泌蛋白的mRNA的递送产生的。因此，在实施方案中，本发明的组合物和方法提供了编码分泌蛋白的mRNA的递送。在一些实施方案中，本发明的组合物和方法提供了编码表1中列出的一种或多种分泌蛋白的mRNA的递送；因此，本发明的组合物可以包含编码表1中列出的蛋白质(或其同源物)的mRNA以及本文列出的其他组分，并且本发明的方法可以包括制备和/或施用包含编码表1中列出的蛋白质(或其同源物)的mRNA以及本文列出的其他成分的组合物。

[0604] 表1.分泌蛋白质

[0605]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
A1E959	牙源性成釉细胞相关蛋白	ODAM
A1KZ92	过氧化物酶样蛋白	PXDNL
A1L453	丝氨酸蛋白酶 38	PRSS38
A1L4H1	可溶性清道夫受体富含半胱氨酸的结构域蛋白 SSC5D	SSC5D
A2RUU4	脂酶样蛋白 1	CLPSL1
A2VDF0	岩藻糖变旋酶	FUOM
A2VEC9	SCO-脊椎蛋白	SSPO
A3KMH1	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 8	VWA8
A4D0S4	层粘连蛋白 β-4 亚基	LAMB4
A4D1T9	可能的失活丝氨酸蛋白酶 37	PRSS37
A5D8T8	C 型凝集素结构域家族 18 成员 A	CLEC18A
A6NC86	含磷脂酶 A2 抑制剂和 Ly6/PLAUR 结构域的蛋白	PINLYP
A6NCI4	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 3A	VWA3A
A6ND01	可能的叶酸受体 δ	FOLR4
A6NDD2	β-防御素 108B 样	
A6NE02	含 BTB/POZ 结构域的蛋白 17	BTBD17
A6NEF6	生长激素 1	GH1
A6NF02	NPIP 样蛋白 LOC730153	
A6NFB4	HCG1749481，同种型 CRA_k	CSH1
A6NFZ4	蛋白 FAM24A	FAM24A
A6NG13	含葡糖基转移酶 54 结构域的蛋白	
A6NGN9	IgLON 家族成员 5	IGLON5
A6NHN0	Otolin-1	OTOL1
A6NHN6	核孔复合物相互作用蛋白样 2	NPIPL2
A6NI73	白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 A 成员 5	LILRA5
A6NIT4	绒毛膜促生长素激素 2 同种型 2	CSH2
A6NJ69	IgA 诱导同源蛋白	IGIP
A6NKQ9	绒毛膜促性腺激素 β 亚基变体 1	CGB1
A6NMZ7	胶原 α-6(VI)链	COL6A6
A6NNS2	脱氢酶/还原酶 SDR 家族成员 7C	DHRS7C
A6XGL2	胰岛素 A 链	INS
A8K0G1	蛋白 Wnt	WNT7B

[0606]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
A8K2U0	α-2-巨球蛋白样蛋白 1	A2ML1
A8K7I4	钙激活氯离子通道调节子 1	CLCA1
A8MTL9	Serpin 样蛋白 HMSD	HMSD
A8MV23	Serpin E3	SERPINE3
A8MZH6	卵母细胞分泌蛋白 1 同源物	OOSP1
A8TX70	胶原 α-5(VI)链	COL6A5
B0ZBE8	利钠肽	NPPA
B1A4G9	生长激素	GH1
B1A4H2	HCG1749481，同种型 CRA_d	CSH1
B1A4H9	绒毛膜生长激素	CSH2
B1AJZ6	蛋白 Wnt	WNT4
B1AKI9	Isthmin-1	ISM1
B2RNN3	补体 C1q 和肿瘤坏死因子相关蛋白 9B	C1QTNF9B
B2RUY7	含血管性血友病因子 C 结构域蛋白 2 样	VWC2L
B3GLJ2	前列腺和睾丸表达蛋白 3	PATE3
B4DI03	SEC11 样 3（酿酒酵母（S. cerevisiae）），同种型 CRA_a	SEC11L3
B4DJF9	蛋白 Wnt	WNT4
B4DUL4	SEC11 样 1（酿酒酵母），同种型 CRA_d	SEC11L1
B5MCC8	蛋白 Wnt	WNT10B
B8A595	蛋白 Wnt	WNT7B
B8A597	蛋白 Wnt	WNT7B
B8A598	蛋白 Wnt	WNT7B
B9A064	免疫球蛋白 λ 样多肽 5	IGLL5
C9J3H3	蛋白 Wnt	WNT10B
C9J8I8	蛋白 Wnt	WNT5A
C9JAF2	胰岛素样生长因子 II Ala-25 Del	IGF2
C9JCI2	蛋白 Wnt	WNT10B
C9JL84	HERV-H LTR 相关蛋白 1	HHLA1
C9JNR5	胰岛素 A 链	INS
C9JUI2	蛋白 Wnt	WNT2
D6RF47	蛋白 Wnt	WNT8A
D6RF94	蛋白 Wnt	WNT8A
E2RYF7	蛋白 PBMUCL2	HCG22
E5RFR1	PENK(114-133)	PENK
E7EML9	丝氨酸蛋白酶 44	PRSS44
E7EPC3	蛋白 Wnt	WNT9B

[0607]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
E7EVP0	伤害感受素	PNOC
E9PD02	胰岛素样生长因子 I	IGF1
E9PH60	蛋白 Wnt	WNT16
E9PJL6	蛋白 Wnt	WNT11
F5GYM2	蛋白 Wnt	WNT5B
F5H034	蛋白 Wnt	WNT5B
F5H364	蛋白 Wnt	WNT5B
F5H7Q6	蛋白 Wnt	WNT5B
F8WCM5	蛋白 INS-IGF2	INS-IGF2
F8WDR1	蛋白 Wnt	WNT2
H0Y663	蛋白 Wnt	WNT4
H0YK72	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
H0YK83	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
H0YM39	绒毛膜生长激素	CSH2
H0YMT7	绒毛膜生长激素	CSH1
H0YN17	绒毛膜生长激素	CSH2
H0YNA5	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
H0YNG3	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
H0YNX5	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
H7BZB8	蛋白 Wnt	WNT10A
H9KV56	绒毛膜促性腺激素 β 亚基变体 2	CGB2
I3L0L8	蛋白 Wnt	WNT9B
J3KNZ1	绒毛膜促性腺激素 β 亚基变体 1	CGB1
J3KP00	绒毛膜促性腺激素 β 亚基	CGB7
J3QT02	绒毛膜促性腺激素 β 亚基变体 1	CGB1
O00175	C-C 基序趋化因子 24	CCL24
O00182	人半乳糖凝集素-9	LGALS9
O00187	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 2	MASP2
O00230	皮质抑素	CORT
O00253	刺鼠相关蛋白	AGRP
O00270	12-(S)-羟基-5,8,10,14-二十碳四烯酸受体	GPR31
O00292	左右确定因子 2	LEFTY2
O00294	Tubby 相关蛋白 1	TULP1
O00295	Tubby 相关蛋白 2	TULP2
O00300	肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	TNFRSF11B
O00339	Matrilin-2	MATN2
O00391	巯基氧化酶 1	QSOX1

[0608]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
O00468	Agrin	AGRN
O00515	Ladinin-1	LAD1
O00533	经处理的神经细胞粘附分子 L1 样蛋白	CHL1
O00584	核糖核酸酶 T2	RNASET2
O00585	C-C 基序趋化因子 21	CCL21
O00602	Ficolin-1	FCN1
O00622	蛋白 CYR61	CYR61
O00626	MDC(5-69)	CCL22
O00634	Netrin-3	NTN3
O00744	蛋白 Wnt-10b	WNT10B
O00755	蛋白 Wnt-7a	WNT7A
O14498	含有富含亮氨酸重复蛋白的免疫球蛋白超家族蛋白	ISLR
O14511	前神经调节蛋白-2，膜结合同种型	NRG2
O14594	神经粘蛋白核心蛋白	NCAN
O14625	C-X-C 基序趋化因子 11	CXCL11
O14638	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员 3	ENPP3
O14656	Torsin-1A	TOR1A
O14657	Torsin-1B	TOR1B
O14786	神经纤毛蛋白-1	NRP1
O14788	肿瘤坏死因子配体超家族成员 11，膜形式	TNFSF11
O14791	载脂蛋白 L1	APOL1
O14793	生长/分化因子 8	MSTN
O14904	蛋白 Wnt-9a	WNT9A
O14905	蛋白 Wnt-9b	WNT9B
O14944	前表皮调节素	EREG
O14960	白细胞衍生的化学吸引素-2	LECT2
O15018	经处理的含 PDZ 结构域蛋白 2	PDZD2
O15041	神经导向蛋白-3E	SEMA3E
O15072	具有凝血酶敏感素 3 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS3
O15123	促血管生成素-2	ANGPT2
O15130	神经肽 FF	NPFF
O15197	Ephrin B 型受体 6	EPHB6
O15204	ADAM DEC1	ADAMDEC 1
O15230	层粘连蛋白 α-5 亚基	LAMA5
O15232	Matrilin-3	MATN3

[0609]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
O15240	神经内分泌调节肽-1	VGF
O15263	β-防御素 4A	DEFB4A
O15335	人软骨蛋白	CHAD
O15393	跨膜蛋白酶丝氨酸 2 催化链	TMPRSS2
O15444	C-C 基序趋化因子 25	CCL25
O15467	C-C 基序趋化因子 16	CCL16
O15496	第 10 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G10
O15520	成纤维细胞生长因子 10	FGF10
O15537	视网膜劈裂蛋白	RS1
O43157	Plexin-B1	PLXNB1
O43184	含解整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白 12	ADAM12
O43240	激肽释放酶-10	KLK10
O43278	Kunitz 型蛋白酶抑制剂 1	SPINT1
O43320	成纤维细胞生长因子 16	FGF16
O43323	沙漠刺猬因子蛋白 C 产品	DHH
O43405	Cochlin	COCH
O43508	肿瘤坏死因子配体超家族成员 12，膜形式	TNFSF12
O43555	促性腺激素释放素-2	GNRH2
O43557	肿瘤坏死因子配体超家族成员 14，可溶形式	TNFSF14
O43692	肽酶抑制剂 15	PI15
O43699	结合唾液酸的 Ig 样凝集素 6	SIGLEC6
O43820	透明质酸酶-3	HYAL3
O43827	促血管生成素相关蛋白 7	ANGPTL7
O43852	钙腔蛋白	CALU
O43854	EGF 样重复序列和盘状蛋白 I 样结构域蛋白 3	EDIL3
O43866	CD5 抗原样	CD5L
O43897	Tolloid 样蛋白 1	TLL1
O43915	血管内皮生长因子 D	FIGF
O43927	C-X-C 基序趋化因子 13	CXCL13
O60218	醛酮还原酶家族 1 成员 B10	AKR1B10
O60235	跨膜蛋白酶丝氨酸 11D	TMPRSS11D
O60258	成纤维细胞生长因子 17	FGF17
O60259	激肽释放酶-8	KLK8
O60383	生长/分化因子 9	GDF9
O60469	唐氏综合征细胞粘附分子	DSCAM

[0610]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
O60542	Persephin	PSPN
O60565	Gremlin-1	GREM1
O60575	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 4 型	SPINK4
O60676	Cystatin-8	CST8
O60687	含 Sushi 重复序列的蛋白 SRPX2	SRPX2
O60844	酶原颗粒膜蛋白 16	ZG16
O60882	基质金属蛋白酶-20	MMP20
O60938	Keratocan	KERA
O75015	低亲和力免疫球蛋白 γ Fc 区受体 III-B	FCGR3B
O75077	含解整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白 23	ADAM23
O75093	Slit 同源物 1 蛋白	SLIT1
O75094	Slit 同源物 3 蛋白	SLIT3
O75095	多个表皮生长因子样结构域蛋白 6	MEGF6
O75173	具有凝血酶敏感素 4 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS4
O75200	核孔复合物相互作用蛋白样 1	NPIPL1
O75339	软骨中间层蛋白 1 C1	CILP
O75354	外核苷三磷酸二磷酸水解酶 6	ENTPD6
O75386	Tubby 相关蛋白 3	TULP3
O75398	变形的表皮自调节因子 1 同源物	DEAF1
O75443	α-tectorin	TECTA
O75445	Usherin	USH2A
O75462	细胞因子受体样因子 1	CRLF1
O75487	磷脂酰基醇蛋白多糖-4	GPC4
O75493	碳酸酐酶相关蛋白 11	CA11
O75594	肽聚糖识别蛋白 1	PGLYRP1
O75596	C 型凝集素结构域家族 3 成员 A	CLEC3A
O75610	左右确定因子 1	LEFTY1
O75629	蛋白 CREG1	CREG1
O75636	Ficolin-3	FCN3
O75711	瘙痒病反应蛋白 1	SCRG1
O75715	附睾分泌型谷胱甘肽过氧化物酶	GPX5
O75718	软骨相关蛋白	CRTAP
O75829	软骨表面活性蛋白	LECT1
O75830	Serpin I2	SERPINI2
O75882	Attractin	ATRN
O75888	肿瘤坏死因子配体超家族成员 13	TNFSF13
O75900	基质金属蛋白酶-23	MMP23A

[0611]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
O75951	溶菌酶样蛋白 6	LYZL6
O75973	C1q 相关因子	C1QL1
O76038	促分泌素	SCGN
O76061	斯钙素-2	STC2
O76076	WNT1 诱导信号通路蛋白 2	WISP2
O76093	成纤维细胞生长因子 18	FGF18
O76096	胱抑素-F	CST7
O94769	细胞外基质蛋白 2	ECM2
O94813	Slit 同源物 2 蛋白 C-产物	SLIT2
O94907	Dickkopf 相关蛋白 1	DKK1
O94919	含核酸内切酶结构域的蛋白 1	ENDOD1
O94964	N 端形式	SOGA1
O95025	神经导向蛋白-3D	SEMA3D
O95084	丝氨酸蛋白酶 23	PRSS23
O95150	肿瘤坏死因子配体超家族成员 15	TNFSF15
O95156	神经外营养蛋白-2	NXPH2
O95157	神经外营养蛋白-3	NXPH3
O95158	神经外营养蛋白-4	NXPH4
O95388	WNT1 诱导信号通路蛋白 1	WISP1
O95389	WNT1 诱导信号通路蛋白 3	WISP3
O95390	生长/分化因子 11	GDF11
O95393	骨形态发生蛋白 10	BMP10
O95399	尾加压素-2	UTS2
O95407	肿瘤坏死因子受体超家族成员 6B	TNFRSF6B
O95428	Papilin	PAPLN
O95445	载脂蛋白 M	APOM
O95450	具有凝血酶敏感素 2 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS2
O95460	Matrilin-4	MATN4
O95467	LHAL 四肽	GNAS
O95631	Netrin-1	NTN1
O95633	卵泡抑素相关蛋白 3	FSTL3
O95711	淋巴细胞抗原 86	LY86
O95715	C-X-C 基序趋化因子 14	CXCL14
O95750	成纤维细胞生长因子 19	FGF19
O95760	白介素-33	IL33
O95813	Cerberus	CER1

[0612]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
O95841	促血管生成素相关蛋白 1	ANGPTL1
O95897	Noelin-2	OLFM2
O95925	Eppin	EPPIN
O95965	整合素 β 样蛋白 1	ITGBL1
O95967	含 EGF 的类纤维蛋白样细胞外基质蛋白 2	EFEMP2
O95968	分泌球蛋白家族 1D 成员 1	SCGB1D1
O95969	分泌球蛋白家族 1D 成员 2	SCGB1D2
O95970	富含亮氨酸的神经胶质瘤灭活蛋白 1	LGI1
O95972	骨形态发生蛋白 15	BMP15
O95994	前梯度蛋白 2 同源物	AGR2
O95998	白介素-18 结合蛋白	IL18BP
O96009	Napsin-A	NAPSA
O96014	蛋白 Wnt-11	WNT11
P00450	血浆铜蓝蛋白	CP
P00451	因子 VIIIa 轻链	F8
P00488	凝血因子 XIII A 链	F13A1
P00533	表皮生长因子受体	EGFR
P00709	α-乳清蛋白	LALBA
P00734	凝血酶原	F2
P00738	触珠蛋白 β 链	HP
P00739	触珠蛋白相关蛋白	HPR
P00740	凝血因子 IXa 重链	F9
P00742	因子 X 重链	F10
P00746	补体因子 D	CFD
P00747	胞质素轻链 B	PLG
P00748	凝血因子 XIIa 轻链	F12
P00749	尿激酶型纤溶酶原激活因子长链 A	PLAU
P00750	组织型纤溶酶原激活因子	PLAT
P00751	补体因子 B Ba 片段	CFB
P00797	肾素	REN
P00973	2'-5'-寡腺苷酸合酶 1	OAS1
P00995	胰分泌胰蛋白酶抑制剂	SPINK1
P01008	抗凝血酶-III	SERPINC1
P01009	α1-抗胰蛋白酶	SERPINA1
P01011	α-1-抗胰凝乳蛋白酶 His-Pro-less	SERPINA3
P01019	血管紧张素-1	AGT
P01023	α-2-巨球蛋白	A2M

[0613]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P01024	酰化刺激蛋白	C3
P01031	补体 C5 β 链	C5
P01033	金属蛋白酶抑制剂 1	TIMP1
P01034	胱抑素-C	CST3
P01036	胱抑素-S	CST4
P01037	胱抑素-SN	CST1
P01042	激肽原-1 轻链	KNG1
P01127	血小板衍生生长因子 B 亚基	PDGFB
P01135	转化生长因子 α	TGFA
P01137	转化生长因子 β-1	TGFB1
P01138	β-神经生长因子	NGF
P01148	促性腺素释放素-1	GNRH1
P01160	心钠素	NPPA
P01178	催产素	OXT
P01185	后叶加压素-后叶激素运载蛋白 2-肽素	AVP
P01189	促肾上腺皮质激素	POMC
P01210	PENK(237-258)	PENK
P01213	α-新内啡肽	PDYN
P01215	糖蛋白激素 α 链	CGA
P01222	促甲状腺素 β 亚基	TSHB
P01225	促卵泡素 β 亚基	FSHB
P01229	促黄体素 β 亚基	LHB
P01233	绒毛膜促性腺激素 β 亚基	CGB8
P01236	催乳素	PRL
P01241	生长激素	GH1
P01242	生长激素变体	GH2
P01243	绒毛膜生长激素	CSH2
P01258	抗钙素	CALCA
P01266	甲状腺球蛋白	TG
P01270	甲状旁腺激素	PTH
P01275	胰高血糖素	GCG
P01282	肠肽 PHM-27	VIP
P01286	促生长素释放素	GHRH
P01298	胰腺激素	PPY
P01303	NPY 的 C 侧翼肽	NPY
P01308	胰岛素	INS
P01344	胰岛素样生长因子 II	IGF2

[0614]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P01350	大胃泌素	GAST
P01374	淋巴毒素 α	LTA
P01375	C-结构域 1	TNF
P01562	干扰素 α-1/13	IFNA1
P01563	干扰素 α-2	IFNA2
P01566	干扰素 α-10	IFNA10
P01567	干扰素 α-7	IFNA7
P01568	干扰素 α-21	IFNA21
P01569	干扰素 α-5	IFNA5
P01570	干扰素 α-14	IFNA14
P01571	干扰素 α-17	IFNA17
P01574	干扰素 β	IFNB1
P01579	干扰素 γ	IFNG
P01583	白介素 1 α	IL1A
P01584	白介素 1 β	IL1B
P01588	促红细胞生成素	EPO
P01591	免疫球蛋白 J 链	IGJ
P01732	T 细胞表面糖蛋白 CD8 α 链	CD8A
P01833	聚合免疫球蛋白受体	PIGR
P01857	Ig γ-1 链 C 区	IGHG1
P01859	Ig γ-2 链 C 区	IGHG2
P01860	Ig γ-3 链 C 区	IGHG3
P01861	Ig γ-4 链 C 区	IGHG4
P01871	Ig μ 链 C 区	IGHM
P01880	Ig δ 链 C 区	IGHD
P02452	胶原 α-1(I)链	COL1A1
P02458	软骨钙素	COL2A1
P02461	胶原 α-1(III)链	COL3A1
P02462	胶原 α-1(IV)链	COL4A1
P02647	载脂蛋白 A-I	APOA1
P02649	载脂蛋白 E	APOE
P02652	载脂蛋白 A-II	APOA2
P02654	载脂蛋白 C-I	APOC1
P02655	载脂蛋白 C-II	APOC2
P02656	载脂蛋白 C-III	APOC3
P02671	血纤维蛋白原 α 链	FGA
P02675	血纤维蛋白肽 B	FGB

[0615]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P02679	血纤维蛋白原γ链	FGG
P02741	C反应蛋白	CRP
P02743	血清淀粉样P成分(1-203)	APCS
P02745	补体C1q子成分A亚基	C1QA
P02746	补体C1q子成分B亚基	C1QB
P02747	补体C1q子组分C亚基	C1QC
P02748	补体成分C9b	C9
P02749	β-2-糖蛋白1	APOH
P02750	富含亮氨酸的α-2-糖蛋白	LRG1
P02751	Ugl-Y2	FN1
P02753	视黄醇结合蛋白4	RBP4
P02760	胰蛋白酶抑制素	AMBP
P02763	α-1-酸糖蛋白1	ORM1
P02765	α-2-HS-糖蛋白链A	AHSG
P02766	转甲状腺素蛋白	TTR
P02768	血清白蛋白	ALB
P02771	α-甲胎蛋白	AFP
P02774	维生素D结合蛋白	GC
P02775	结缔组织激活肽III	PPBP
P02776	血小板因子4	PF4
P02778	CXCL10(1-73)	CXCL10
P02786	转铁蛋白受体蛋白1	TFRC
P02787	血清铁传递蛋白	TF
P02788	人乳铁传递蛋白-C	LTF
P02790	血液结合素	HPX
P02808	Statherin	STATH
P02810	酸性唾液脯氨酸丰富磷蛋白1/2	PRH2
P02812	碱性唾液脯氨酸丰富蛋白2	PRB2
P02814	肽D1A	SMR3B
P02818	骨钙素	BGLAP
P03950	血管生成素	ANG
P03951	凝血因子XIa重链	F11
P03952	血浆激肽释放酶	KLKB1
P03956	27 kDa间质胶原酶	MMP1
P03971	缪勒管激素抑制因子	AMH
P03973	抗白细胞蛋白酶	SLPI
P04003	C4b结合蛋白α链	C4BPA

[0616]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P04004	促生长因子-B	VTN
P04054	磷脂酶 A2	PLA2G1B
P04085	血小板衍生生长因子 A 亚基	PDGFA
P04090	松弛素 A 链	RLN2
P04114	载脂蛋白 B-100	APOB
P04118	共脂肪酶	CLPS
P04141	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	CSF2
P04155	三叶因子 1	TFF1
P04180	磷脂酰胆碱-甾醇酰基转移酶	LCAT
P04196	富含组氨酸的糖蛋白	HRG
P04217	α-1B-糖蛋白	A1BG
P04275	血管性血友病抗原 2	VWF
P04278	性激素结合球蛋白	SHBG
P04279	α-抑制素-31	SEMG1
P04280	碱性唾液脯氨酸丰富蛋白 1	PRB1
P04628	原癌基因 Wnt-1	WNT1
P04745	α-淀粉酶 1	AMY1A
P04746	胰腺 α-淀粉酶	AMY2A
P04808	松弛素原 H1	RLN1
P05000	干扰素 ω-1	IFNW1
P05013	干扰素 α-6	IFNA6
P05014	干扰素 α-4	IFNA4
P05015	干扰素 α-16	IFNA16
P05019	胰岛素样生长因子 I	IGF1
P05060	GAWK 肽	CHGB
P05090	载脂蛋白 D	APOD
P05109	蛋白 S100-A8	S100A8
P05111	抑制素 α 链	INHA
P05112	白介素-4	IL4
P05113	白介素-5	IL5
P05120	纤溶酶原激活因子抑制剂 2	SERPINB2
P05121	纤溶酶原激活因子抑制剂 1	SERPINE1
P05154	血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂	SERPINA5
P05155	血浆蛋白酶 C1 抑制剂	SERPING1
P05156	补体因子 I 重链	CFI
P05160	凝血因子 XIII B 链	F13B
P05161	泛素样蛋白 ISG15	ISG15

[0617]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P05230	成纤维细胞生长因子 1	FGF1
P05231	白介素-6	IL6
P05305	大内皮素 1	EDN1
P05408	C 端肽	SCG5
P05451	胰石蛋白-1-α	REG1A
P05452	四抗菌素	CLEC3B
P05543	甲状腺素结合球蛋白	SERPINA7
P05814	β-酪蛋白	CSN2
P05997	胶原 α-2(V)链	COL5A2
P06276	胆碱酯酶	BCHE
P06307	胆囊收缩素-12	CCK
P06396	凝溶胶蛋白	GSN
P06681	补体 C2	C2
P06702	蛋白 S100-A9	S100A9
P06727	载脂蛋白 A-IV	APOA4
P06734	低亲和力免疫球蛋白 εFc 受体可溶形式	FCER2
P06744	葡萄糖-6-磷酸异构酶	GPI
P06850	促肾上腺皮质素释放素	CRH
P06858	脂蛋白脂肪酶	LPL
P06881	降钙素基因相关肽 1	CALCA
P07093	神经胶质衍生连接蛋白	SERPINE2
P07098	胃三酰基甘油脂肪酶	LIPF
P07225	维生素 K 依赖蛋白 S	PROS1
P07237	蛋白二硫化物异构酶	P4HB
P07288	前列腺特异性抗原	KLK3
P07306	脱唾液酸糖蛋白受体 1	ASGR1
P07355	膜联蛋白 A2	ANXA2
P07357	补体成分 C8 α 链	C8A
P07358	补体成分 C8 β 链	C8B
P07360	补体成分 C8 γ 链	C8G
P07477	α-胰蛋白酶链 2	PRSS1
P07478	胰蛋白酶-2	PRSS2
P07492	神经调节素-C	GRP
P07498	κ-酪蛋白	CSN3
P07585	装饰蛋白	DCN
P07911	尿调节素	UMOD
P07942	层粘连蛋白 β-1 亚基	LAMB1

[0618]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P07988	肺表面活性物质相关蛋白 B	SFTPB
P07998	胰核糖核酸酶	RNASE1
P08118	β-微精蛋白	MSMB
P08123	胶原 α-2(I)链	COL1A2
P08185	皮质类固醇结合球蛋白	SERPINA6
P08217	胰凝乳蛋白酶样弹性蛋白酶家族成员 2A	CELA2A
P08218	胰凝乳蛋白酶样弹性蛋白酶家族成员 2B	CELA2B
P08253	72 kDa IV 型胶原酶	MMP2
P08254	基质裂解素-1	MMP3
P08294	细胞外超氧化物歧化酶[Cu-Zn]	SOD3
P08476	抑制素 β A 链	INHBA
P08493	基质 Gla 蛋白	MGP
P08572	胶原 α-2(IV)链	COL4A2
P08581	肝细胞生长因子受体	MET
P08603	补体因子 H	CFH
P08620	成纤维细胞生长因子 4	FGF4
P08637	低亲和力免疫球蛋白 γ Fc 区受体 III-A	FCGR3A
P08697	α-2-抗纤溶酶	SERPINF2
P08700	白介素-3	IL3
P08709	凝血因子 VII	F7
P08833	胰岛素样生长因子结合蛋白 1	IGFBP1
P08887	白介素-6 受体 α 亚基	IL6R
P08949	神经调节素-B-32	NMB
P08F94	纤维囊蛋白	PKHD1
P09038	成纤维细胞生长因子 2	FGF2
P09228	胱抑素-SA	CST2
P09237	基质溶素	MMP7
P09238	基质裂解素-2	MMP10
P09341	生长调节 α 蛋白	CXCL1
P09382	人半乳糖凝集素-1	LGALS1
P09466	免疫抑制性糖蛋白	PAEP
P09486	SPARC	SPARC
P09529	抑制素 β B 链	INHBB
P09544	蛋白 Wnt-2	WNT2
P09603	经处理的巨噬细胞集落刺激因子 1	CSF1
P09681	胃抑制多肽	GIP
P09683	分泌素	SCT

[0619]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P09919	粒细胞集落刺激因子	CSF3
P0C091	FRAS1 相关细胞外基质蛋白 3	FREM3
P0C0L4	C4d-A	C4A
P0C0L5	补体 C4-B α 链	C4B
P0C0P6	神经肽 S	NPS
P0C7L1	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 8 型	SPINK8
P0C862	补体 C1q 和肿瘤坏死因子相关蛋白 9A	C1QTNF9
P0C8F1	前列腺和睾丸表达蛋白 4	PATE4
P0CG01	Gastrokine-3	GKN3P
P0CG36	隐性家族蛋白 1B	CFC1B
P0CG37	隐性蛋白	CFC1
P0CJ68	Humanin 样蛋白 1	MTRNR2L1
P0CJ69	Humanin 样蛋白 2	MTRNR2L2
P0CJ70	Humanin 样蛋白 3	MTRNR2L3
P0CJ71	Humanin 样蛋白 4	MTRNR2L4
P0CJ72	Humanin 样蛋白 5	MTRNR2L5
P0CJ73	Humanin 样蛋白 6	MTRNR2L6
P0CJ74	Humanin 样蛋白 7	MTRNR2L7
P0CJ75	Humanin 样蛋白 8	MTRNR2L8
P0CJ76	Humanin 样蛋白 9	MTRNR2L9
P0CJ77	Humanin 样蛋白 10	MTRNR2L10
P0DJD7	胃蛋白酶 A-4	PGA4
P0DJD8	胃蛋白酶 A-3	PGA3
P0DJD9	胃蛋白酶 A-5	PGA5
P0DJI8	淀粉样蛋白 A	SAA1
P0DJI9	血清淀粉样蛋白 A-2 蛋白	SAA2
P10082	肽 YY(3-36)	PYY
P10092	降钙素基因相关肽 2	CALCB
P10124	丝甘蛋白聚糖	SRGN
P10145	MDNCF-a	IL8
P10147	MIP-1-α(4-69)	CCL3
P10163	肽 P-D	PRB4
P10451	骨桥蛋白	SPP1
P10599	硫氧还蛋白	TXN
P10600	转化生长因子 β-3	TGFB3
P10643	补体成分 C7	C7

[0620]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P10645	血管形成抑制素-2	CHGA
P10646	组织因子途径抑制物	TFPI
P10720	血小板因子 4 变体(4-74)	PF4V1
P10745	视黄醇结合蛋白 3	RBP3
P10767	成纤维细胞生长因子 6	FGF6
P10909	聚集素 α 链	CLU
P10912	生长激素受体	GHR
P10915	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白 1	HAPLN1
P10966	T 细胞表面糖蛋白 CD8 β 链	CD8B
P10997	胰岛淀粉样多肽	IAPP
P11047	层粘连蛋白 γ-1 亚基	LAMC1
P11150	肝三酰基甘油脂肪酶	LIPC
P11226	甘露糖结合蛋白 C	MBL2
P11464	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 1	PSG1
P11465	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 2	PSG2
P11487	成纤维细胞生长因子 3	FGF3
P11597	胆固醇酯转移蛋白	CETP
P11684	子宫球蛋白	SCGB1A1
P11686	肺表面活性物质相关蛋白 C	SFTPC
P12034	成纤维细胞生长因子 5	FGF5
P12107	胶原 α-1(XI)链	COL11A1
P12109	胶原 α-1(VI)链	COL6A1
P12110	胶原 α-2(VI)链	COL6A2
P12111	胶原 α-3(VI)链	COL6A3
P12259	凝血因子 V	F5
P12272	PTHrP[1-36]	PTHLH
P12273	催乳素诱导蛋白	PIP
P12544	颗粒酶 A	GZMA
P12643	骨形态发生蛋白 2	BMP2
P12644	骨形态发生蛋白 4	BMP4
P12645	骨形态发生蛋白 3	BMP3
P12724	嗜酸性粒细胞阳离子蛋白	RNASE3
P12821	血管紧张素转换酶，可溶形式	ACE
P12838	中性粒细胞防御素 4	DEFA4
P12872	胃动素	MLN
P13232	白介素-7	IL7
P13236	C-C 基序趋化因子 4	CCL4

[0621]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P13284	γ-干扰素诱导溶酶体巯基还原酶	IFI30
P13500	C-C 基序趋化因子 2	CCL2
P13501	C-C 基序趋化因子 5	CCL5
P13521	分泌颗粒素-2	SCG2
P13591	神经细胞粘附分子 1	NCAM1
P13611	Versican 核心蛋白	VCAN
P13671	补体成分 C6	C6
P13688	癌胚抗原相关细胞粘附分子 1	CEACAM1
P13725	抑瘤素 M	OSM
P13726	组织因子	F3
P13727	嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白	PRG2
P13942	胶原 α-2(XI)链	COL11A2
P13987	CD59 糖蛋白	CD59
P14138	内皮素-3	EDN3
P14174	巨噬细胞迁移抑制因子	MIF
P14207	叶酸受体 β	FOLR2
P14222	穿孔素-1	PRF1
P14543	巢蛋白-1	NID1
P14555	膜相关磷脂酶 A2	PLA2G2A
P14625	内质网素	HSP90B1
P14735	胰岛素降解酶	IDE
P14778	白细胞介素 1 受体 1 型，可溶形式	IL1R1
P14780	82 kDa 基质金属蛋白酶 9	MMP9
P15018	白血病抑制因子	LIF
P15085	羧肽酶 A1	CPA1
P15086	羧肽酶 B	CPB1
P15151	脊髓灰质炎病毒受体	PVR
P15169	羧肽酶 N 催化链	CPN1
P15248	白介素-9	IL9
P15291	N-乙酰基乳糖胺合酶	B4GALT1
P15309	PAPf39	ACPP
P15328	叶酸受体 α	FOLR1
P15374	泛素羧基末端水解酶同工酶 L3	UCHL3
P15502	弹性蛋白	ELN
P15509	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体 α 亚基	CSF2RA
P15515	组氨素-1	HTN1
P15516	His3-(31-51)-肽	HTN3

[0622]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P15692	血管内皮生长因子 A	VEGFA
P15814	免疫球蛋白 λ 样多肽 1	IGLL1
P15907	β-半乳糖苷 α-2,6-唾液酸转移酶 1	ST6GAL1
P15941	粘蛋白-1 β 亚基	MUC1
P16035	金属蛋白酶抑制剂 2	TIMP2
P16112	Aggrecan 核心蛋白 2	ACAN
P16233	胰三酰基甘油脂酶	PNLIP
P16442	组织-ABO 血型系统转移酶	ABO
P16471	催乳素受体	PRLR
P16562	富含半胱氨酸的分泌蛋白 2	CRISP2
P16619	C-C 基序趋化因子 3 样 1	CCL3L1
P16860	BNP(3-29)	NPPB
P16870	羧肽酶 E	CPE
P16871	白介素-7 受体 α 亚基	IL7R
P17213	杀菌渗透性增强蛋白	BPI
P17538	胰凝乳蛋白酶原 B	CTRB1
P17931	人半乳糖凝集素-3	LGALS3
P17936	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	IGFBP3
P17948	血管内皮生长因子受体 1	FLT1
P18065	胰岛素样生长因子结合蛋白 2	IGFBP2
P18075	骨形态发生蛋白 7	BMP7
P18428	脂多糖结合蛋白	LBP
P18509	PACAP 相关肽	ADCYAP1
P18510	白介素 1 受体拮抗剂蛋白	IL1RN
P18827	Syndecan-1	SDC1
P19021	肽基甘氨酸 α-羟基化单加氧酶	PAM
P19235	促红细胞生成素受体	EPOR
P19438	肿瘤坏死因子结合蛋白 1	TNFRSF1A
P19652	α-1-酸糖蛋白 2	ORM2
P19801	对阿米洛利敏感的胺氧化酶[含铜]	ABP1
P19823	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H2	ITIH2
P19827	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H1	ITIH1
P19835	胆汁盐活化脂肪酶	CEL
P19875	C-X-C 基序趋化因子 2	CXCL2
P19876	C-X-C 基序趋化因子 3	CXCL3
P19883	卵泡抑素	FST
P19957	Elafin	PI3

[0623]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P19961	α-淀粉酶 2B	AMY2B
P20061	转钴胺素蛋白-1	TCN1
P20062	转钴胺素蛋白-2	TCN2
P20142	胃亚蛋白酶	PGC
P20155	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 2 型	SPINK2
P20231	胰蛋白酶 β-2	TPSB2
P20333	肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B	TNFRSF1B
P20366	P 物质	TAC1
P20382	黑色素浓缩激素	PMCH
P20396	促甲状腺素释放素	TRH
P20742	妊娠区蛋白	PZP
P20774	Mimecan	OGN
P20783	神经营养因子-3	NTF3
P20800	内皮素-2	EDN2
P20809	白介素-11	IL11
P20827	Ephrin-A1	EFNA1
P20849	胶原 α-1(IX)链	COL9A1
P20851	C4b 结合蛋白 β 链	C4BPB
P20908	胶原 α-1(V)链	COL5A1
P21128	聚(U)特异性核糖核酸内切酶	ENDOU
P21246	Pleiotrophin	PTN
P21583	试剂盒配体	KITLG
P21741	Midkine	MDK
P21754	透明带精子结合蛋白 3	ZP3
P21781	成纤维细胞生长因子 7	FGF7
P21802	成纤维细胞生长因子受体 2	FGFR2
P21810	Biglycan	BGN
P21815	骨涎蛋白 2	IBSP
P21860	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-3	ERBB3
P21941	软骨基质蛋白	MATN1
P22003	骨形态发生蛋白 5	BMP5
P22004	骨形态发生蛋白 6	BMP6
P22079	乳过氧化物酶	LPO
P22105	腱生蛋白-X	TNXB
P22301	白介素-10	IL10
P22303	乙酰胆碱酯酶	ACHE
P22352	谷胱甘肽过氧化物酶 3	GPX3

[0624]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P22362	C-C 基序趋化因子 1	CCL1
P22455	成纤维细胞生长因子受体 4	FGFR4
P22466	甘丙肽信息相关肽	GAL
P22692	胰岛素样生长因子结合蛋白 4	IGFBP4
P22749	颗粒溶素	GNLY
P22792	羧肽酶 N 亚基 2	CPN2
P22891	维生素 K 依赖蛋白 Z	PROZ
P22894	中性粒细胞胶原酶	MMP8
P23142	Fibulin-1	FBLN1
P23280	碳酸酐酶 6	CA6
P23352	Anosmin-1	KAL1
P23435	Cerebellin-1	CBLN1
P23560	脑源性神经营养因子	BDNF
P23582	C 型利钠肽	NPPC
P23946	糜蛋白酶	CMA1
P24043	层粘连蛋白 α-2 亚基	LAMA2
P24071	免疫球蛋白 α Fc 受体	FCAR
P24347	基质裂解素-3	MMP11
P24387	促肾上腺皮质激素释放因子结合蛋白	CRHBP
P24592	胰岛素样生长因子结合蛋白 6	IGFBP6
P24593	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5
P24821	腱生蛋白	TNC
P24855	脱氧核糖核酸酶-1	DNASE1
P25067	胶原 α-2(VIII)链	COL8A2
P25311	锌-α-2-糖蛋白	AZGP1
P25391	层粘连蛋白 α-1 亚基	LAMA1
P25445	肿瘤坏死因子受体超家族成员 6	FAS
P25940	胶原 α-3(V)链	COL5A3
P25942	肿瘤坏死因子受体超家族成员 5	CD40
P26022	穿透素相关蛋白 PTX3	PTX3
P26927	肝细胞生长因子样蛋白 β 链	MST1
P27169	血清对氧磷酶/芳基酯酶 1	PON1
P27352	胃内因子	GIF
P27487	二肽基肽酶 4 膜形式	DPP4
P27539	胚胎生长/分化因子 1	GDF1
P27658	伐他汀	COL8A1
P27797	钙网蛋白	CALR

[0625]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P27918	备解素	CFP
P28039	酰氧基酰基水解酶	AOAH
P28300	蛋白质赖氨酸 6-氧化酶	LOX
P28325	胱抑素-D	CST5
P28799	Granulin-1	GRN
P29122	原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 6 型	PCSK6
P29279	结缔组织生长因子	CTGF
P29320	Ephrin A 型受体 3	EPHA3
P29400	胶原 α-5(IV)链	COL4A5
P29459	白介素-12 α 亚基	IL12A
P29460	白介素-12 β 亚基	IL12B
P29508	Serpin B3	SERPINB3
P29622	Kallistatin	SERPINA4
P29965	CD40 配体，可溶形式	CD40LG
P30990	神经降压素/神经调节肽 N	NTS
P31025	脂质运载蛋白-1	LCN1
P31151	蛋白 S100-A7	S100A7
P31371	成纤维细胞生长因子 9	FGF9
P31431	Syndecan-4	SDC4
P31947	14-3-3 蛋白 σ	SFN
P32455	干扰素诱导鸟嘌呤结合蛋白 1	GBP1
P32881	干扰素 α-8	IFNA8
P34096	核糖核酸酶 4	RNASE4
P34130	神经营养因子-4	NTF4
P34820	骨形态发生蛋白 8B	BMP8B
P35030	胰蛋白酶-3	PRSS3
P35052	分泌型磷脂酰基醇蛋白多糖-1	GPC1
P35070	β 动物纤维素	BTC
P35225	白介素-13	IL13
P35247	肺表面活性物质相关蛋白 D	SFTPD
P35318	ADM	ADM
P35542	血清淀粉样蛋白 A-4 蛋白	SAA4
P35555	原纤蛋白-1	FBN1
P35556	原纤蛋白-2	FBN2
P35625	金属蛋白酶抑制剂 3	TIMP3
P35858	胰岛素样生长因子结合蛋白复合物酸不稳定亚基	IGFALS

[0626]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P35916	血管内皮生长因子受体 3	FLT4
P35968	血管内皮生长因子受体 2	KDR
P36222	几丁质酶-3 样蛋白 1	CHI3L1
P36952	Serpin B5	SERPINB5
P36955	色素上皮衍生因子	SERPINF1
P36980	补体因子 H 相关蛋白 2	CFHR2
P39059	胶原 α-1(XV)链	COL15A1
P39060	胶原 α-1(XVIII)链	COL18A1
P39877	钙依赖性磷脂酶 A2	PLA2G5
P39900	巨噬细胞金属弹性蛋白酶	MMP12
P39905	胶质细胞系源性神经营养因子	GDNF
P40225	促血小板生成素	THPO
P40967	M-α	PMEL
P41159	瘦蛋白	LEP
P41221	蛋白 Wnt-5a	WNT5A
P41222	前列腺素-H2 D-异构酶	PTGDS
P41271	神经母细胞瘤抑瘤蛋白 1	NBL1
P41439	叶酸受体 γ	FOLR3
P42127	刺鼠信号蛋白	ASIP
P42702	白血病抑制因子受体	LIFR
P42830	ENA-78(9-78)	CXCL5
P43026	生长/分化因子 5	GDF5
P43251	生物素酶	BTD
P43652	Afamin	AFM
P45452	胶原酶 3	MMP13
P47710	酪蛋白-D	CSN1S1
P47929	人半乳糖凝集素-7	LGALS7B
P47972	神经细胞穿透素-2	NPTX2
P47989	黄嘌呤氧化酶	XDH
P47992	淋巴肌动蛋白	XCL1
P48023	肿瘤坏死因子配体超家族成员 6，膜形式	FASLG
P48052	羧肽酶 A2	CPA2
P48061	基质细胞衍生因子 1	CXCL12
P48304	胰石蛋白-1-β	REG1B
P48307	组织因子途径抑制物 2	TFPI2
P48357	瘦蛋白受体	LEPR
P48594	Serpin B4	SERPINB4

[0627]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P48645	神经调节素-U-25	NMU
P48740	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 1	MASP1
P48745	蛋白 NOV 同源物	NOV
P48960	CD97 抗原 β 亚基	CD97
P49223	Kunitz 型蛋白酶抑制剂 3	SPINT3
P49747	软骨寡聚基质蛋白	COMP
P49763	胎盘生长因子	PGF
P49765	血管内皮生长因子 B	VEGFB
P49767	血管内皮生长因子 C	VEGFC
P49771	Fms 相关酪氨酸激酶 3 配体	FLT3LG
P49862	激肽释放酶-7	KLK7
P49863	颗粒酶 K	GZMK
P49908	硒蛋白 P	SEPP1
P49913	抗菌蛋白 FALL-39	CAMP
P50607	Tubby 蛋白同源物	TUB
P51124	颗粒酶 M	GZMM
P51512	基质金属蛋白酶-16	MMP16
P51654	磷脂酰基醇蛋白多糖-3	GPC3
P51671	嗜酸性粒细胞趋化因子	CCL11
P51884	光蛋白聚糖	LUM
P51888	Prolargin	PRELP
P52798	Ephrin-A4	EFNA4
P52823	斯钙素-1	STC1
P53420	胶原 α-4(IV)链	COL4A4
P53621	衣被蛋白 α 亚基	COPA
P54108	富含半胱氨酸的分泌蛋白 3	CRISP3
P54315	胰脂肪酶相关蛋白 1	PNLIPRP1
P54317	胰脂肪酶相关蛋白 2	PNLIPRP2
P54793	芳基硫酸酯酶 F	ARSF
P55000	分泌型 Ly-6/uPAR 相关蛋白 1	SLURP1
P55001	微纤维化相关蛋白 2	MFAP2
P55056	载脂蛋白 C-IV	APOC4
P55058	磷脂转移蛋白	PLTP
P55075	成纤维细胞生长因子 8	FGF8
P55081	微纤维化相关蛋白 1	MFAP1
P55083	微纤维相关糖蛋白 4	MFAP4
P55107	骨形态发生蛋白 3B	GDF10

[0628]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P55145	中脑星形胶质细胞源性神经营养因子	MANF
P55259	胰腺分泌颗粒膜主要糖蛋白 GP2	GP2
P55268	层粘连蛋白 β-2 亚基	LAMB2
P55773	CCL23(30-99)	CCL23
P55774	C-C 基序趋化因子 18	CCL18
P55789	FAD 连接的巯基氧化酶 ALR	GFER
P56703	原癌基因 Wnt-3	WNT3
P56704	蛋白 Wnt-3a	WNT3A
P56705	蛋白 Wnt-4	WNT4
P56706	蛋白 Wnt-7b	WNT7B
P56730	神经胰蛋白酶	PRSS12
P56851	附睾分泌蛋白 E3-β	EDDM3B
P56975	神经调节蛋白-3	NRG3
P58062	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 7 型	SPINK7
P58215	赖氨酰氧化酶同源物 3	LOXL3
P58294	前动力蛋白-1	PROK1
P58335	炭疽毒素受体 2	ANTXR2
P58397	具有凝血酶敏感素 12 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS12
P58417	神经外营养蛋白-1	NXPH1
P58499	蛋白 FAM3B	FAM3B
P59510	具有凝血酶敏感素 20 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS20
P59665	中性粒细胞防御素 1	DEFA1B
P59666	中性粒细胞防御素 3	DEFA3
P59796	谷胱甘肽过氧化物酶 6	GPX6
P59826	包含 BPI 折叠的家族 B 成员 3	BPIFB3
P59827	包含 BPI 折叠的家族 B 成员 4	BPIFB4
P59861	β-防御素 131	DEFB131
P60022	β-防御素 1	DEFB1
P60153	失活核糖核酸酶样蛋白 9	RNASE9
P60827	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 8	C1QTNF8
P60852	透明带精子结合蛋白 1	ZP1
P60985	角质细胞分化相关蛋白	KRTDAP
P61109	肾脏雄激素调节蛋白	KAP
P61278	生长激素抑制素-14	SST
P61366	骨织素	OSTN

[0629]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
P61626	溶菌酶 C	LYZ
P61769	β-2-微球蛋白	B2M
P61812	转化生长因子 β-2	TGFB2
P61916	附睾分泌蛋白 E1	NPC2
P62502	附睾特异性脂质运载蛋白-6	LCN6
P62937	肽基脯氨酰顺反异构酶 A	PPIA
P67809	核酸酶敏感元件结合蛋白 1	YBX1
P67812	信号肽酶复合催化亚基 SEC11A	SEC11A
P78310	柯萨奇病毒和腺病毒受体	CXADR
P78333	分泌型磷脂酰基醇蛋白多糖-5	GPC5
P78380	氧化型低密度脂蛋白受体 1	OLR1
P78423	经处理的神经趋化蛋白	CX3CL1
P78509	Reelin	RELN
P78556	CCL20(2-70)	CCL20
P80075	MCP-2(6-76)	CCL8
P80098	C-C 基序趋化因子 7	CCL7
P80108	磷脂酰肌醇聚糖特异性磷脂酶 D	GPLD1
P80162	C-X-C 基序趋化因子 6	CXCL6
P80188	中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白	LCN2
P80303	核连蛋白-2	NUCB2
P80511	钙结合蛋白	S100A12
P81172	铁调素-25	HAMP
P81277	催乳素释放肽	PRLH
P81534	β-防御素 103	DEFB103A
P81605	Dermcidin	DCD
P82279	蛋白屑粒同源物 1	CRB1
P82987	ADAMTS 样蛋白 3	ADAMTSL3
P83105	丝氨酸蛋白酶 HTRA4	HTRA4
P83110	丝氨酸蛋白酶 HTRA3	HTRA3
P83859	开胃神经肽 QRFP	QRFP
P98088	粘蛋白-5AC	MUC5AC
P98095	Fibulin-2	FBLN2
P98160	基底膜特异性硫酸乙酰肝素蛋白聚糖核心蛋白	HSPG2
P98173	蛋白 FAM3A	FAM3A
Q00604	Norrin	NDP
Q00796	山梨糖醇脱氢酶	SORD

[0630]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q00887	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 9	PSG9
Q00888	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 4	PSG4
Q00889	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 6	PSG6
Q01523	HD5(56-94)	DEFA5
Q01524	防御素-6	DEFA6
Q01955	胶原 α-3(IV)链	COL4A3
Q02297	前神经调节蛋白-1，膜结合同种型	NRG1
Q02325	纤溶酶原样蛋白 B	PLGLB1
Q02383	精液凝固蛋白-2	SEMG2
Q02388	胶原 α-1(VII)链	COL7A1
Q02505	粘蛋白-3A	MUC3A
Q02509	Otoconin-90	OC90
Q02747	鸟苷酸	GUCA2A
Q02763	促血管生成素-1 受体	TEK
Q02817	粘蛋白-2	MUC2
Q02985	补体因子 H 相关蛋白 3	CFHR3
Q03167	转化生长因子 β 受体 3 型	TGFBR3
Q03403	三叶因子 2	TFF2
Q03405	尿激酶纤溶酶原激活因子表面受体	PLAUR
Q03591	补体因子 H 相关蛋白 1	CFHR1
Q03692	胶原 α-1(X)链	COL10A1
Q04118	碱性唾液脯氨酸丰富蛋白 3	PRB3
Q04756	肝细胞生长因子激活剂短链	HGFAC
Q04900	唾液粘蛋白核心蛋白 24	CD164
Q05315	嗜酸性粒细胞溶血磷脂酶	CLC
Q05707	胶原 α-1(XIV)链	COL14A1
Q05996	经处理的透明带精子结合蛋白 2	ZP2
Q06033	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H3	ITIH3
Q06141	再生胰岛衍生蛋白 3-α	REG3A
Q06828	纤维调节蛋白	FMOD
Q07092	胶原 α-1(XVI)链	COL16A1
Q07325	C-X-C 基序趋化因子 9	CXCL9
Q07507	皮肤桥蛋白	DPT
Q075Z2	精子蛋白同源物 1 的粘合剂	BSPH1
Q07654	三叶因子 3	TFF3
Q07699	钠通道 β-1 亚基	SCN1B
Q08345	含上皮盘状蛋白结构域的受体 1	DDR1

[0631]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q08380	人半乳糖凝集素-3 结合蛋白	LGALS3BP
Q08397	赖氨酰氧化酶同源物 1	LOXL1
Q08431	乳凝集素	MFGE8
Q08629	Testican-1	SPOCK1
Q08648	精子相关抗原 11B	SPAG11B
Q08830	血纤维蛋白原样蛋白 1	FGL1
Q10471	多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 2	GALNT2
Q10472	多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 1	GALNT1
Q11201	CMP-N-乙酰神经氨酸-β-半乳糖酰胺-α-2,3-唾液酸转移酶 1	ST3GAL1
Q11203	CMP-N-乙酰神经氨酸-β-1,4-半乳糖苷 α-2,3-唾液酸转移酶	ST3GAL3
Q11206	CMP-N-乙酰神经氨酸-β-半乳糖酰胺-α-2,3-唾液酸转移酶 4	ST3GAL4
Q12794	透明质酸酶-1	HYAL1
Q12805	含 EGF 的类纤维蛋白样细胞外基质蛋白 1	EFEMP1
Q12836	透明带精子结合蛋白 4	ZP4
Q12841	卵泡抑素相关蛋白 1	FSTL1
Q12904	氨基酰基 tRNA 合酶复合物相互作用多功能蛋白 1	AIMP1
Q13018	可溶性分泌型磷脂酶 A2 受体	PLA2R1
Q13072	B 黑色素瘤抗原 1	BAGE
Q13093	血小板活化因子乙酰水解酶	PLA2G7
Q13103	分泌型磷蛋白 24	SPP2
Q13162	过氧化物还原酶-4	PRDX4
Q13201	血小板糖蛋白 Ia*	MMRN1
Q13214	导向蛋白-3B	SEMA3B
Q13219	冠毛素-1	PAPPA
Q13231	壳三糖酶-1	CHIT1
Q13253	Noggin	NOG
Q13261	白介素-15 受体 α 亚基	IL15RA
Q13275	神经导向蛋白-3F	SEMA3F
Q13291	信号转导淋巴细胞活化分子	SLAMF1
Q13316	牙本质基质酸性磷蛋白 1	DMP1
Q13361	微纤维化相关蛋白 5	MFAP5
Q13410	酪氨酸亚家族 1 成员 A1	BTN1A1
Q13421	间皮素，裂解形式	MSLN

[0632]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q13429	胰岛素样生长因子 I	IGF-I
Q13443	含解整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白 9	ADAM9
Q13519	神经肽 1	PNOC
Q13751	层粘连蛋白 β-3 亚基	LAMB3
Q13753	层粘连蛋白 γ-2 亚基	LAMC2
Q13790	载脂蛋白 F	APOF
Q13822	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员 2	ENPP2
Q14031	胶原 α-6(IV)链	COL4A6
Q14050	胶原 α-3(IX)链	COL9A3
Q14055	胶原 α-2(IX)链	COL9A2
Q14112	巢蛋白-2	NID2
Q14114	低密度脂蛋白受体相关蛋白 8	LRP8
Q14118	抗肌萎缩相关糖蛋白	DAG1
Q14314	纤维介素	FGL2
Q14393	生长停滞特异性蛋白 6	GAS6
Q14406	绒毛膜促生长激素样 1	CSHL1
Q14507	附睾分泌蛋白 E3-α	EDDM3A
Q14508	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 2	WFDC2
Q14512	成纤维细胞生长因子结合蛋白 1	FGFBP1
Q14515	SPARC 样蛋白 1	SPARCL1
Q14520	透明质酸结合蛋白 2 27 kDa 轻链	HABP2
Q14563	导向蛋白-3A	SEMA3A
Q14623	印度刺猬蛋白	IHH
Q14624	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H4	ITIH4
Q14667	UPF0378 蛋白 KIAA0100	KIAA0100
Q14703	膜结合转录因子位点 1 蛋白酶	MBTPS1
Q14766	潜在转化生长因子 β 结合蛋白 1	LTBP1
Q14767	潜在转化生长因子 β 结合蛋白 2	LTBP2
Q14773	细胞间粘附分子 4	ICAM4
Q14993	胶原 α-1(XIX)链	COL19A1
Q14CN2	钙激活氯离子通道调节剂 4，110 kDa 形式	CLCA4
Q15046	赖氨酸-tRNA 连接酶	KARS
Q15063	骨膜素	POSTN
Q15109	晚期糖基化终产物特异性受体	AGER
Q15113	前胶原 C 内肽酶增强子 1	PCOLCE
Q15166	血清对氧磷酶/内酯酶 3	PON3
Q15195	纤溶酶原样蛋白 A	PLGLA

[0633]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q15198	血小板源性生长因子受体样蛋白	PDGFRL
Q15223	脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 1	PVRL1
Q15238	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 5	PSG5
Q15363	含跨膜 emp24 结构域的蛋白 2	TMED2
Q15375	Ephrin A 型受体 7	EPHA7
Q15389	促血管生成素-1	ANGPT1
Q15465	音猬因子蛋白	SHH
Q15485	Ficolin-2	FCN2
Q15517	角蛋白	CDSN
Q15582	转化生长因子-β 诱导的蛋白 ig-h3	TGFBI
Q15661	胰蛋白酶 α/β-1	TPSAB1
Q15726	Metastin	KISS1
Q15782	几丁质酶-3 样蛋白 2	CHI3L2
Q15828	胱抑素-M	CST6
Q15846	聚集素样蛋白 1	CLUL1
Q15848	脂联素	ADIPOQ
Q16206	蛋白质二硫键-硫醇氧化还原酶	ENOX2
Q16270	胰岛素样生长因子结合蛋白 7	IGFBP7
Q16363	层粘连蛋白 α-4 亚基	LAMA4
Q16378	富含脯氨酸的蛋白 4	PRR4
Q16557	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 3	PSG3
Q16568	CART(42-89)	CARTPT
Q16610	细胞外基质蛋白 1	ECM1
Q16619	心肌营养素-1	CTF1
Q16623	突触融合蛋白-1A	STX1A
Q16627	HCC-1(9-74)	CCL14
Q16651	前列腺素轻链	PRSS8
Q16661	鸟苷酸环化酶 C 激活肽 2	GUCA2B
Q16663	CCL15(29-92)	CCL15
Q16674	黑色素瘤源性生长调节蛋白	MIA
Q16769	谷氨酰胺肽环转移酶	QPCT
Q16787	层粘连蛋白 α-3 亚基	LAMA3
Q16842	CMP-N-乙酰神经氨酸-β-半乳糖酰胺-α-2,3-唾液酸转移酶 2	ST3GAL2
Q17RR3	胰脂肪酶相关蛋白 3	PNLIPRP3
Q17RW2	胶原 α-1(XXIV)链	COL24A1
Q17RY6	淋巴细胞抗原 6K	LY6K

[0634]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q1L6U9	前列腺相关微精蛋白	MSMP
Q1W4C9	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 13 型	SPINK13
Q1ZYL8	Izumo 精卵融合蛋白 4	IZUMO4
Q29960	HLA I 类组织相容性抗原，Cw-16 α 链	HLA-C
Q2I0M5	R-spondin-4	RSPO4
Q2L4Q9	丝氨酸蛋白酶 53	PRSS53
Q2MKA7	R-spondin-1	RSPO1
Q2MV58	Tectonic-1	TCTN1
Q2TAL6	Brorin	VWC2
Q2UY09	胶原 α-1(XXVIII)链	COL28A1
Q2VPA4	补体成分受体 1 样蛋白	CR1L
Q2WEN9	癌胚抗原相关细胞粘附分子 16	CEACAM16
Q30KP8	β-防御素 136	DEFB136
Q30KP9	β-防御素 135	DEFB135
Q30KQ1	β-防御素 133	DEFB133
Q30KQ2	β-防御素 130	DEFB130
Q30KQ4	β-防御素 116	DEFB116
Q30KQ5	β-防御素 115	DEFB115
Q30KQ6	β-防御素 114	DEFB114
Q30KQ7	β-防御素 113	DEFB113
Q30KQ8	β-防御素 112	DEFB112
Q30KQ9	β-防御素 110	DEFB110
Q30KR1	β-防御素 109	DEFB109P1
Q32P28	脯氨酰 3-羟化酶 1	LEPRE1
Q3B7J2	含葡萄糖-果糖氧化还原酶结构域的蛋白 2	GFOD2
Q3SY79	蛋白 Wnt	WNT3A
Q3T906	N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶 α/β 亚基	GNPTAB
Q495T6	膜金属内肽酶样 1	MMEL1
Q49AH0	脑多巴胺神经营养因子	CDNF
Q4G0G5	分泌球蛋白家族 2B 成员 2	SCGB2B2
Q4G0M1	蛋白 FAM132B	FAM132B
Q4LDE5	含 Sushi、血管性血友病因子 A 型、EGF 和穿透素结构域的蛋白 1	SVEP1
Q4QY38	β-防御素 134	DEFB134
Q4VAJ4	蛋白 Wnt	WNT10B
Q4W5P6	蛋白 TMEM155	TMEM155
Q4ZHG4	含纤连蛋白 III 型结构域的蛋白 1	FNDC1

[0635]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q53H76	磷脂酶 A1 成员 A	PLA1A
Q53RD9	Fibulin-7	FBLN7
Q53S33	BolA 样蛋白 3	BOLA3
Q5BLP8	神经肽样蛋白 C4 或 f48	C4orf48
Q5DT21	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 9 型	SPINK9
Q5EBL8	含 PDZ 结构域的蛋白 11	PDZD11
Q5FYB0	芳基硫酸酯酶 J	ARSJ
Q5FYB1	芳基硫酸酯酶 I	ARSI
Q5GAN3	核糖核酸酶样蛋白 13	RNASE13
Q5GAN4	核糖核酸酶样蛋白 12	RNASE12
Q5GAN6	核糖核酸酶样蛋白 10	RNASE10
Q5GFL6	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 2	VWA2
Q5H8A3	神经调节素-S	NMS
Q5H8C1	FRAS1 相关细胞外基质蛋白 1	FREM1
Q5IJ48	蛋白屑粒同源物 2	CRB2
Q5J5C9	β-防御素 121	DEFB121
Q5JS37	含有 NHL 重复序列的蛋白 3	NHLRC3
Q5JTB6	胎盘特异性蛋白 9	PLAC9
Q5JU69	Torsin-2A	TOR2A
Q5JXM2	甲基转移酶样蛋白 24	METTL24
Q5JZY3	Ephrin A 型受体 10	EPHA10
Q5K4E3	聚合酶-2	PRSS36
Q5SRR4	淋巴细胞抗原 6 复杂基因座蛋白 G5c	LY6G5C
Q5T1H1	蛋白盲眼同源物	EYS
Q5T4F7	分泌型卷曲相关蛋白 5	SFRP5
Q5T4W7	Artemin	ARTN
Q5T7M4	蛋白 FAM132A	FAM132A
Q5TEH8	蛋白 Wnt	WNT2B
Q5TIE3	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 5B1	VWA5B1
Q5UCC4	ER 膜蛋白复合物亚基 10	EMC10
Q5VST6	含自水解酶结构域的蛋白 FAM108B1	FAM108B1
Q5VTL7	含纤连蛋白 III 型结构域的蛋白 7	FNDC7
Q5VUM1	UPF0369 蛋白 C6orf57	C6orf57
Q5VV43	阅读障碍相关蛋白 KIAA0319	KIAA0319
Q5VWW1	补体 C1q 样蛋白 3	C1QL3
Q5VXI9	脂肪酶成员 N	LIPN
Q5VXJ0	脂肪酶成员 K	LIPK

[0636]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q5VXM1	含 CUB 结构域的蛋白 2	CDCP2
Q5VYX0	肾胺酶	RNLS
Q5VYY2	脂肪酶成员 M	LIPM
Q5W186	Cystatin-9	CST9
Q5W5W9	调节内分泌特异性蛋白 18	RESP18
Q5XG92	羧酸酯酶 4A	CES4A
Q63HQ2	皮卡丘素	EGFLAM
Q641Q3	镍纹样蛋白	METRNL
Q66K79	羧肽酶 Z	CPZ
Q685J3	粘蛋白-17	MUC17
Q68BL7	嗅觉素样蛋白 2A	OLFML2A
Q68BL8	嗅觉素样蛋白 2B	OLFML2B
Q68DV7	E3 泛素蛋白连接酶 RNF43	RNF43
Q6B9Z1	胰岛素样生长因子家族成员 4	IGFL4
Q6BAA4	Fc 受体样 B	FCRLB
Q6E0U4	Dermokine	DMKN
Q6EMK4	Vasorin	VASN
Q6FHJ7	分泌型卷曲相关蛋白 4	SFRP4
Q6GPI1	胰凝乳蛋白酶 B2 B 链	CTRB2
Q6GTS8	可能的羧肽酶 PM20D1	PM20D1
Q6H9L7	Isthmin-2	ISM2
Q6IE36	卵固蛋白同源物 2	OVOS2
Q6IE37	卵固蛋白同源物 1	OVOS1
Q6IE38	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 14 型	SPINK14
Q6ISS4	白细胞相关的免疫球蛋白样受体 2	LAIR2
Q6JVE5	附睾特异性脂质运载蛋白-12	LCN12
Q6JVE6	附睾特异性脂质运载蛋白-10	LCN10
Q6JVE9	附睾特异性脂质运载蛋白-8	LCN8
Q6KF10	生长/分化因子 6	GDF6
Q6MZW2	卵泡抑素相关蛋白 4	FSTL4
Q6NSX1	含卷曲螺旋结构域的蛋白 70	CCDC70
Q6NT32	羧酸酯酶 5A	CES5A
Q6NT52	绒毛膜促性腺激素 β 亚基变体 2	CGB2
Q6NUI6	软骨蛋白样蛋白	CHADL
Q6NUJ1	Saposin A 样	PSAPL1
Q6P093	芳基乙酰胺脱乙酰基酶样 2	AADACL2
Q6P4A8	磷脂酶 B 样 1	PLBD1

[0637]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q6P5S2	UPF0762 蛋白 C6orf58	C6orf58
Q6P988	蛋白 Notum 同源物	NOTUM
Q6PCB0	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 1	VWA1
Q6PDA7	精子相关抗原 11A	SPAG11A
Q6PEW0	失活丝氨酸蛋白酶 54	PRSS54
Q6PEZ8	Podocan 样蛋白 1	PODNL1
Q6PKH6	脱氢酶/还原酶 SDR 家族成员 4 样 2	DHRS4L2
Q6Q788	载脂蛋白 A-V	APOA5
Q6SPF0	Atherin	SAMD1
Q6UDR6	Kunitz 型蛋白酶抑制剂 4	SPINT4
Q6URK8	睾丸、前列腺和胎盘表达蛋白	TEPP
Q6UW01	Cerebellin-3	CBLN3
Q6UW10	表面活性相关蛋白 2	SFTA2
Q6UW15	再生胰岛衍生蛋白 3-γ	REG3G
Q6UW32	胰岛素样生长因子家族成员 1	IGFL1
Q6UW78	UPF0723 蛋白 C11orf83	C11orf83
Q6UW88	Epigen	EPGN
Q6UWE3	脂酶样蛋白 2	CLPSL2
Q6UWF7	NXPE 家族成员 4	NXPE4
Q6UWF9	蛋白 FAM180A	FAM180A
Q6UWM5	GLIPR1 样蛋白 1	GLIPR1L1
Q6UWN8	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 6 型	SPINK6
Q6UWP2	脱氢酶/还原酶 SDR 家组成员 11	DHRS11
Q6UWP8	上池蛋白	SBSN
Q6UWQ5	溶菌酶样蛋白 1	LYZL1
Q6UWQ7	胰岛素样生长因子家族成员 2	IGFL2
Q6UWR7	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员 6 可溶形式	ENPP6
Q6UWT2	Adropin	ENHO
Q6UWU2	β-半乳糖苷酶-1 样蛋白	GLB1L
Q6UWW0	脂质运载蛋白-15	LCN15
Q6UWX4	HHIP 样蛋白 2	HHIPL2
Q6UWY0	芳基硫酸酯酶 K	ARSK
Q6UWY2	丝氨酸蛋白酶 57	PRSS57
Q6UWY5	嗅觉素样蛋白 1	OLFML1
Q6UX06	嗅觉素-4	OLFM4
Q6UX07	脱氢酶/还原酶 SDR 家组成员 13	DHRS13

[0638]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q6UX39	釉成熟蛋白	AMTN
Q6UX46	蛋白 FAM150B	FAM150B
Q6UX73	UPF0764 蛋白 C16orf89	C16orf89
Q6UXB0	蛋白 FAM131A	FAM131A
Q6UXB1	胰岛素样生长因子家族成员 3	IGFL3
Q6UXB2	VEGF 协同调节趋化因子 1	CXCL17
Q6UXF7	C 型凝集素结构域家族 18 成员 B	CLEC18B
Q6UXH0	肝细胞癌相关蛋白 TD26	C19orf80
Q6UXH1	富含半胱氨酸的 EGF 样结构域蛋白 2	CRELD2
Q6UXH8	胶原蛋白和钙结合性 EGF 结构域蛋白 1	CCBE1
Q6UXH9	失活丝氨酸蛋白酶 PAMR1	PAMR1
Q6UXI7	Vitrin	VIT
Q6UXI9	肾连蛋白	NPNT
Q6UXN2	Trem 样转录物 4 蛋白	TREML4
Q6UXS0	C 型凝集素结构域家族 19 成员 A	CLEC19A
Q6UXT8	蛋白 FAM150A	FAM150A
Q6UXT9	含自水解酶结构域的蛋白 15	ABHD15
Q6UXV4	载脂蛋白 O 样	APOOL
Q6UXX5	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H6	ITIH6
Q6UXX9	R-spondin-2	RSPO2
Q6UY14	ADAMTS 样蛋白 4	ADAMTSL4
Q6UY27	前列腺和睾丸表达蛋白 2	PATE2
Q6W4X9	粘蛋白-6	MUC6
Q6WN34	腱蛋白样蛋白 2	CHRDL2
Q6WRI0	免疫球蛋白超家族成员 10	IGSF10
Q6X4U4	含骨硬化蛋白结构域的蛋白 1	SOSTDC1
Q6X784	透明带结合蛋白 2	ZPBP2
Q6XE38	分泌球蛋白家族 1D 成员 4	SCGB1D4
Q6XPR3	Repetin	RPTN
Q6XZB0	脂肪酶成员 I	LIPI
Q6ZMM2	ADAMTS 样蛋白 5	ADAMTSL5
Q6ZMP0	含凝血酶敏感素 1 型结构域的蛋白 4	THSD4
Q6ZNF0	铁/锌紫色酸性磷酸酶样蛋白	PAPL
Q6ZRI0	耳胶蛋白	OTOG
Q6ZRP7	巯基氧化酶 2	QSOX2
Q6ZWJ8	Kielin/腱蛋白样蛋白	KCP
Q75N90	原纤蛋白-3	FBN3

[0639]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q765I0	尾加压素 2B	UTS2D
Q76B58	蛋白 FAM5C	FAM5C
Q76LX8	具有凝血酶敏感素 13 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS13
Q76M96	含卷曲螺旋结构域的蛋白 80	CCDC80
Q7L1S5	碳水化合物磺基转移酶 9	CHST9
Q7L513	Fc 受体样 A	FCRLA
Q7L8A9	血管抑制蛋白-1	VASH1
Q7RTM1	Otopetrin-1	OTOP1
Q7RTW8	Otoancorin	OTOA
Q7RTY5	丝氨酸蛋白酶 48	PRSS48
Q7RTY7	卵质酶-1	OVCH1
Q7RTZ1	卵质酶-2	OVCH2
Q7Z304	含 MAM 结构域的蛋白 2	MAMDC2
Q7Z3S9	Notch 同源物 2 N 端样蛋白	NOTCH2NL
Q7Z4H4	短中间素	ADM2
Q7Z4P5	生长/分化因子 7	GDF7
Q7Z4R8	UPF0669 蛋白 C6orf120	C6orf120
Q7Z4W2	溶菌酶样蛋白 2	LYZL2
Q7Z5A4	丝氨酸蛋白酶 42	PRSS42
Q7Z5A7	蛋白 FAM19A5	FAM19A5
Q7Z5A8	蛋白 FAM19A3	FAM19A3
Q7Z5A9	蛋白 FAM19A1	FAM19A1
Q7Z5J1	羟基类固醇 11-β-脱氢酶 1 样蛋白	HSD11B1L
Q7Z5L0	卵黄膜外层蛋白 1 同源物	VMO1
Q7Z5L3	补体 C1q 样蛋白 2	C1QL2
Q7Z5L7	Podocan	PODN
Q7Z5P4	17-β-羟基类固醇脱氢酶 13	HSD17B13
Q7Z5P9	粘蛋白-19	MUC19
Q7Z5Y6	骨形态发生蛋白 8A	BMP8A
Q7Z7B7	β-防御素 132	DEFB132
Q7Z7B8	β-防御素 128	DEFB128
Q7Z7C8	转录起始因子 TFIID 亚基 8	TAF8
Q7Z7H5	含跨膜 emp24 结构域的蛋白 4	TMED4
Q86SG7	溶菌酶 g 样蛋白 2	LYG2
Q86SI9	蛋白 CEI	C5orf38
Q86TE4	亮氨酸拉链蛋白 2	LUZP2

[0640]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q86TH1	ADAMTS 样蛋白 2	ADAMTSL2
Q86U17	Serpin A11	SERPINA11
Q86UU9	Endokinin-A	TAC4
Q86UW8	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白 4	HAPLN4
Q86UX2	间-α-胰蛋白酶抑制剂重链 H5	ITIH5
Q86V24	脂联素受体蛋白 2	ADIPOR2
Q86VB7	可溶性 CD163	CD163
Q86VR8	四联盒蛋白 1	FJX1
Q86WD7	Serpin A9	SERPINA9
Q86WN2	干扰素 ε	IFNE
Q86WS3	胎盘特异性 1 样蛋白	PLAC1L
Q86X52	硫酸软骨素合酶 1	CHSY1
Q86XP6	Gastrokine-2	GKN2
Q86XS5	促血管生成素相关蛋白 5	ANGPTL5
Q86Y27	B 黑色素瘤抗原 5	BAGE5
Q86Y28	B 黑色素瘤抗原 4	BAGE4
Q86Y29	B 黑色素瘤抗原 3	BAGE3
Q86Y30	B 黑色素瘤抗原 2	BAGE2
Q86Y38	木糖基转移酶 1	XYLT1
Q86Y78	含 Ly6/PLAUR 结构域的蛋白 6	LYPD6
Q86YD3	跨膜蛋白 25	TMEM25
Q86YJ6	苏氨酸合酶样 2	THNSL2
Q86YW7	糖蛋白激素 β-5	GPHB5
Q86Z23	补体 C1q 样蛋白 4	C1QL4
Q8IU57	白介素-28 受体 α 亚基	IL28RA
Q8IUA0	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 8	WFDC8
Q8IUB2	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 3	WFDC3
Q8IUB3	蛋白 WFDC10B	WFDC10B
Q8IUB5	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 13	WFDC13
Q8IUH2	蛋白 CREG2	CREG2
Q8IUK5	含 Plexin 结构域的蛋白 1	PLXDC1
Q8IUL8	软骨中间层蛋白 2 C2	CILP2
Q8IUX7	脂肪细胞增强子结合蛋白 1	AEBP1
Q8IUX8	表皮生长因子样蛋白 6	EGFL6
Q8IVL8	羧肽酶 O	CPO
Q8IVN8	含促生长因子-B 和凝血酶敏感素 1 型结构域的蛋白	SBSPON

[0641]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q8IVW8	蛋白 Spinster 同源物 2	SPNS2
Q8IW75	Serpin A12	SERPINA12
Q8IW92	β-半乳糖苷酶-1 样蛋白 2	GLB1L2
Q8IWL1	肺表面活性物质相关蛋白 A2	SFTPA2
Q8IWL2	肺表面活性物质相关蛋白 A1	SFTPA1
Q8IWV2	接触蛋白-4	CNTN4
Q8IWY4	信号肽，含 CUB 和 EGF 样结构域的蛋白 1	SCUBE1
Q8IX30	信号肽，含 CUB 和 EGF 样结构域的蛋白 3	SCUBE3
Q8IXA5	精子顶体膜相关蛋白 3，膜形式	SPACA3
Q8IXB1	DnaJ 同源亚家族 C 成员 10	DNAJC10
Q8IXL6	细胞外丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Fam20C	FAM20C
Q8IYD9	肺腺瘤敏感性蛋白 2	LAS2
Q8IYP2	丝氨酸蛋白酶 58	PRSS58
Q8IYS5	破骨细胞相关免疫球蛋白样受体	OSCAR
Q8IZC6	胶原 α-1(XXVII)链	COL27A1
Q8IZJ3	C3 和 PZP 样 α-2-巨球蛋白结构域蛋白 8	CPAMD8
Q8IZN7	β-防御素 107	DEFB107B
Q8N0V4	富含亮氨酸的重复 LGI 家族成员 2	LGI2
Q8N104	β-防御素 106	DEFB106B
Q8N119	基质金属蛋白酶-21	MMP21
Q8N129	蛋白冠层同源物 4	CNPY4
Q8N135	富含亮氨酸的重复 LGI 家族成员 4	LGI4
Q8N145	富含亮氨酸的重复 LGI 家族成员 3	LGI3
Q8N158	磷脂酰基醇蛋白多糖-2	GPC2
Q8N1E2	溶菌酶 g 样蛋白 1	LYG1
Q8N2E2	含血管性血友病因子 D 和 EGF 结构域的蛋白	VWDE
Q8N2E6	Prosalusin	TOR2A
Q8N2S1	潜在转化生长因子 β 结合蛋白 4	LTBP4
Q8N302	具有 G 补缀和 FHA 结构域的血管生成因子 1	AGGF1
Q8N307	粘蛋白-20	MUC20
Q8N323	NXPE 家族成员 1	NXPE1
Q8N387	粘蛋白-15	MUC15
Q8N3Z0	失活丝氨酸蛋白酶 35	PRSS35
Q8N436	失活羧肽酶样蛋白 X2	CPXM2
Q8N474	分泌型卷曲相关蛋白 1	SFRP1
Q8N475	卵泡抑素相关蛋白 5	FSTL5

[0642]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q8N4F0	包含 BPI 折叠的家族 B 成员 2	BPIFB2
Q8N4T0	羧肽酶 A6	CPA6
Q8N5W8	蛋白 FAM24B	FAM24B
Q8N687	β-防御素 125	DEFB125
Q8N688	β-防御素 123	DEFB123
Q8N690	β-防御素 119	DEFB119
Q8N6C5	免疫球蛋白超家族成员 1	IGSF1
Q8N6C8	白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 A 成员 3	LILRA3
Q8N6G6	ADAMTS 样蛋白 1	ADAMTSL1
Q8N6Y2	富含亮氨酸的重复蛋白 17	LRRC17
Q8N729	神经肽 W-23	NPW
Q8N8U9	BMP 结合内皮调节蛋白	BMPER
Q8N907	DAN 结构域家族成员 5	DAND5
Q8NAT1	糖基转移酶样结构域蛋白 2	GTDC2
Q8NAU1	含纤连蛋白 III 型结构域的蛋白 5	FNDC5
Q8NB37	含帕金森病 7 结构域的蛋白 1	PDDC1
Q8NBI3	Draxin	DRAXIN
Q8NBM8	异戊烯半胱氨酸氧化酶样	PCYOX1L
Q8NBP7	原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型	PCSK9
Q8NBQ5	雌二醇 17-β-脱氢酶 11	HSD17B11
Q8NBV8	突触结合蛋白-8	SYT8
Q8NCC3	XV 组磷脂酶 A2	PLA2G15
Q8NCF0	C 型凝集素结构域家族 18 成员 C	CLEC18C
Q8NCW5	NAD(P)H-水合物差向异构酶	APOA1BP
Q8NDA2	半椎蛋白-2	HMCN2
Q8NDX9	淋巴细胞抗原 6 复合体基因座蛋白 G5b	LY6G5B
Q8NDZ4	自闭症缺失蛋白 1	C3orf58
Q8NEB7	顶体蛋白结合蛋白	ACRBP
Q8NES8	β-防御素 124	DEFB124
Q8NET1	β-防御素 108B	DEFB108B
Q8NEX5	蛋白 WFDC9	WFDC9
Q8NEX6	蛋白 WFDC11	WFDC11
Q8NF86	丝氨酸蛋白酶 33	PRSS33
Q8NFM7	白介素 17 受体 D	IL17RD
Q8NFQ5	包含 BPI 折叠的家族 B 成员 6	BPIFB6
Q8NFQ6	包含 BPI 折叠的家族 C 蛋白	BPIFC
Q8NFU4	滤泡树突状细胞分泌肽	FDCSP

[0643]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q8NFW1	胶原 α-1(XXII)链	COL22A1
Q8NG35	β-防御素 105	DEFB105B
Q8NG41	神经肽 B-23	NPB
Q8NHW6	Otospiralin	OTOS
Q8NI99	促血管生成素相关蛋白 6	ANGPTL6
Q8TAA1	可能的核糖核酸酶 11	RNASE11
Q8TAG5	含 V-set 和跨膜结构域的蛋白 2A	VSTM2A
Q8TAL6	鳍芽起始因子同源物	FIBIN
Q8TAT2	成纤维细胞生长因子结合蛋白 3	FGFBP3
Q8TAX7	粘蛋白-7	MUC7
Q8TB22	精子发生相关蛋白 20	SPATA20
Q8TB73	蛋白 NDNF	NDNF
Q8TB96	T 细胞免疫调节蛋白	ITFG1
Q8TC92	蛋白质二硫键-硫醇氧化还原酶	ENOX1
Q8TCV5	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 5	WFDC5
Q8TD06	前梯度蛋白 3 同源物	AGR3
Q8TD33	分泌球蛋白家族 1C 成员 1	SCGB1C1
Q8TD46	细胞表面糖蛋白 CD200 受体 1	CD200R1
Q8TDE3	核糖核酸酶 8	RNASE8
Q8TDF5	神经纤毛和 Tolloid 样蛋白 1	NETO1
Q8TDL5	包含 BPI 折叠的家族 B 成员 1	BPIFB1
Q8TE56	具有凝血酶敏感素 17 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS17
Q8TE57	具有凝血酶敏感素 16 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS16
Q8TE58	具有凝血酶敏感素 15 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS15
Q8TE59	具有凝血酶敏感素 19 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS19
Q8TE60	具有凝血酶敏感素 18 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS18
Q8TE99	酸性磷酸酶样蛋白 2	ACPL2
Q8TER0	含 Sushi、巢蛋白和 EGF 样结构域的蛋白 1	SNED1
Q8TEU8	含 WAP、kazal、免疫球蛋白、kunitz 和 NTR 结构域的蛋白 2	WFIKKN2
Q8WTQ1	β-防御素 104	DEFB104B
Q8WTR8	Netrin-5	NTN5

[0644]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q8WTU2	清除剂受体富半胱氨酸结构域 B 组蛋白	SRCRB4D
Q8WU66	蛋白 TSPEAR	TSPEAR
Q8WUA8	Tsukushin	TSKU
Q8WUF8	蛋白 FAM172A	FAM172A
Q8WUJ1	Neuferricin	CYB5D2
Q8WUY1	UPF0670 蛋白 THEM6	THEM6
Q8WVN6	分泌和跨膜蛋白 1	SECTM1
Q8WVQ1	可溶性钙激活核苷酸酶 1	CANT1
Q8WWA0	内凝集素-1	ITLN1
Q8WWG1	神经调节蛋白-4	NRG4
Q8WWQ2	失活的乙酰肝素酶 2	HPSE2
Q8WWU7	内凝集素-2	ITLN2
Q8WWY7	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 12	WFDC12
Q8WWY8	脂肪酶成员 H	LIPH
Q8WWZ8	原癌基因蛋白诱导的转录物 3 蛋白	OIT3
Q8WX39	附睾特异性脂质运载蛋白-9	LCN9
Q8WXA2	前列腺和睾丸表达蛋白 1	PATE1
Q8WXD2	分泌颗粒素-3	SCG3
Q8WXF3	松弛素-3 A 链	RLN3
Q8WXI7	粘蛋白-16	MUC16
Q8WXQ8	羧肽酶 A5	CPA5
Q8WXS8	具有凝血酶敏感素 14 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS14
Q92484	酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3a	SMPDL3A
Q92485	酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3b	SMPDL3B
Q92496	补体因子 H 相关蛋白 4	CFHR4
Q92520	蛋白 FAM3C	FAM3C
Q92563	Testican-2	SPOCK2
Q92583	C-C 基序趋化因子 17	CCL17
Q92626	过氧蛋白同系物	PXDN
Q92743	丝氨酸蛋白酶 HTRA1	HTRA1
Q92752	腱生蛋白-R	TNR
Q92765	分泌型卷曲相关蛋白 3	FRZB
Q92819	透明质酸合酶 2	HAS2
Q92820	γ-谷氨酰水解酶	GGH
Q92824	原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 5 型	PCSK5
Q92832	蛋白激酶 C 结合蛋白 NELL1	NELL1

[0645]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q92838	外异蛋白 A，膜形式	EDA
Q92874	脱氧核糖核酸酶-1 样 2	DNASE1L2
Q92876	激肽释放酶-6	KLK6
Q92913	成纤维细胞生长因子 13	FGF13
Q92954	蛋白聚糖 4 C 末端部分	PRG4
Q93038	肿瘤坏死因子受体超家族成员 25	TNFRSF25
Q93091	核糖核酸酶 K6	RNASE6
Q93097	蛋白 Wnt-2b	WNT2B
Q93098	蛋白 Wnt-8b	WNT8B
Q95460	主要组织相容性复合体 I 类相关基因蛋白	MR1
Q969D9	胸腺基质淋巴细胞生成素	TSLP
Q969E1	肝表达抗菌肽 2	LEAP2
Q969H8	UPF0556 蛋白 C19orf10	C19orf10
Q969Y0	NXPE 家族成员 3	NXPE3
Q96A54	脂联素受体蛋白 1	ADIPOR1
Q96A83	胶原 α-1(XXVI)链	EMID2
Q96A84	含 EMI 结构域的蛋白 1	EMID1
Q96A98	39 个残基的结节漏斗肽	PTH2
Q96A99	穿透素-4	PTX4
Q96BH3	附睾精子结合蛋白 1	ELSPBP1
Q96BQ1	蛋白 FAM3D	FAM3D
Q96CG8	胶原三螺旋重复蛋白 1	CTHRC1
Q96DA0	酶原颗粒蛋白 16 同源物 B	ZG16B
Q96DN2	含血管性血友病因子 C 和 EGF 结构域的蛋白	VWCE
Q96DR5	包含 BPI 折叠的家族 A 成员 2	BPIFA2
Q96DR8	粘蛋白样蛋白 1	MUCL1
Q96DX4	含环指蛋白和 SPRY 结构域的蛋白 1	RSPRY1
Q96EE4	含卷曲螺旋结构域的蛋白 126	CCDC126
Q96GS6	含自水解酶结构域的蛋白 FAM108A1	FAM108A1
Q96GW7	Brevican 核心蛋白	BCAN
Q96HF1	分泌型卷曲相关蛋白 2	SFRP2
Q96I82	含 Kazal 型丝氨酸蛋白酶抑制剂结构域的蛋白 1	KAZALD1
Q96ID5	免疫球蛋白超家族成员 21	IGSF21
Q96II8	含富亮氨酸重复序列和钙调蛋白同源物结构域的蛋白 3	LRCH3

[0646]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q96IY4	羧肽酶 B2	CPB2
Q96JB6	赖氨酰氧化酶同源物 4	LOXL4
Q96JK4	HHIP 样蛋白 1	HHIPL1
Q96KN2	β-Ala-His 二肽酶	CNDP1
Q96KW9	蛋白 SPACA7	SPACA7
Q96KX0	溶菌酶样蛋白 4	LYZL4
Q96L15	Ecto-ADP-核糖基转移酶 5	ART5
Q96LB8	肽聚糖识别蛋白 4	PGLYRP4
Q96LB9	肽聚糖识别蛋白 3	PGLYRP3
Q96LC7	结合唾液酸的 Ig 样凝集素 10	SIGLEC10
Q96LR4	蛋白 FAM19A4	FAM19A4
Q96MK3	蛋白 FAM20A	FAM20A
Q96MS3	含糖基转移酶 1 结构域的蛋白 1	GLT1D1
Q96NY8	经处理的脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 4	PVRL4
Q96NZ8	含 WAP、kazal、免疫球蛋白、kunitz 和 NTR 结构域的蛋白 1	WFIKKN1
Q96NZ9	富含脯氨酸的酸性蛋白 1	PRAP1
Q96P44	胶原 α-1(XXI)链	COL21A1
Q96PB7	Noelin-3	OLFM3
Q96PC5	黑色素瘤抑制活性蛋白 2	MIA2
Q96PD5	N-乙酰基胞壁酸-L-丙氨酸酰胺酶	PGLYRP2
Q96PH6	β-防御素 118	DEFB118
Q96PL1	分泌球蛋白家族 3A 成员 2	SCGB3A2
Q96PL2	β-tectorin	TECTB
Q96QH8	精子顶体相关蛋白 5	SPACA5
Q96QR1	分泌球蛋白家族 3A 成员 1	SCGB3A1
Q96QU1	原钙黏素-15	PCDH15
Q96QV1	刺猬因子相互作用蛋白	HHIP
Q96RW7	半椎蛋白-1	HMCN1
Q96S42	Nodal 同源物	NODAL
Q96S86	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白 3	HAPLN3
Q96SL4	谷胱甘肽过氧化物酶 7	GPX7
Q96SM3	可能的羧肽酶 X1	CPXM1
Q96T91	糖蛋白激素 α-2	GPHA2
Q99062	粒细胞集落刺激因子受体	CSF3R
Q99102	粘蛋白-4 α 链	MUC4
Q99217	釉原蛋白，X 同种型	AMELX

[0647]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q99218	釉原蛋白，Y 同种型	AMELY
Q99435	蛋白激酶 C 结合蛋白 NELL2	NELL2
Q99470	基质细胞衍生因子 2	SDF2
Q99542	基质金属蛋白酶-19	MMP19
Q99574	Neuroserpin	SERPINI1
Q99584	蛋白 S100-A13	S100A13
Q99616	C-C 基序趋化因子 13	CCL13
Q99645	Epiphycan	EPYC
Q99674	具有 EF 手型结构域蛋白 1 的细胞生长调节剂	CGREF1
Q99715	胶原 α-1(XII)链	COL12A1
Q99727	金属蛋白酶抑制剂 4	TIMP4
Q99731	C-C 基序趋化因子 19	CCL19
Q99748	神经营养因子（Neurturin）	NRTN
Q99935	富含脯氨酸的蛋白 1	PROL1
Q99942	E3 泛素蛋白连接酶 RNF5	RNF5
Q99944	表皮生长因子样蛋白 8	EGFL8
Q99954	颌下腺雄激素调节蛋白 3A	SMR3A
Q99969	视黄酸受体应答蛋白 2	RARRES2
Q99972	Myocilin	MYOC
Q99983	Osteomodulin	OMD
Q99985	神经导向蛋白 3C	SEMA3C
Q99988	生长/分化因子 15	GDF15
Q9BPW4	载脂蛋白 L4	APOL4
Q9BQ08	抵抗素样 β	RETNLB
Q9BQ16	Testican-3	SPOCK3
Q9BQ51	程序性细胞死亡 1 配体 2	PDCD1LG2
Q9BQB4	骨硬化蛋白	SOST
Q9BQI4	含卷曲螺旋结构域的蛋白 3	CCDC3
Q9BQP9	包含 BPI 折叠的家族 A 成员 3	BPIFA3
Q9BQR3	丝氨酸蛋白酶 27	PRSS27
Q9BQY6	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 6	WFDC6
Q9BRR6	ADP 依赖性葡萄糖激酶	ADPGK
Q9BS86	透明带结合蛋白 1	ZPBP
Q9BSG0	含蛋白酶相关结构域的蛋白 1	PRADC1
Q9BSG5	湿结合蛋白	RTBDN
Q9BT30	可能的 α-酮戊二酸依赖性双加氧酶 ABH7	ALKBH7

[0648]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9BT56	Spexin	C12orf39
Q9BT67	NEDD4 家族相互作用蛋白 1	NDFIP1
Q9BTY2	血浆 α-L-岩藻糖苷酶	FUCA2
Q9BU40	腱蛋白样蛋白 1	CHRDL1
Q9BUD6	Spondin-2	SPON2
Q9BUN1	蛋白 MENT	MENT
Q9BUR5	载脂蛋白 O	APOO
Q9BV94	ER 降解增强型 α-甘露糖苷酶样 2	EDEM2
Q9BWP8	胶原凝集素-11	COLEC11
Q9BWS9	含壳多糖酶结构域的蛋白 1	CHID1
Q9BX67	连接粘附分子 C	JAM3
Q9BX93	XIIB 组分泌型磷脂酶 A2 样蛋白	PLA2G12B
Q9BXI9	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6	C1QTNF6
Q9BXJ0	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 5	C1QTNF5
Q9BXJ1	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1	C1QTNF1
Q9BXJ2	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 7	C1QTNF7
Q9BXJ3	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 4	C1QTNF4
Q9BXJ4	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3	C1QTNF3
Q9BXJ5	补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 2	C1QTNF2
Q9BXN1	Asporin	ASPN
Q9BXP8	冠毛素-2	PAPPA2
Q9BXR6	补体因子 H 相关蛋白 5	CFHR5
Q9BXS0	胶原 α-1(XXV)链	COL25A1
Q9BXX0	EMILIN-2	EMILIN2
Q9BXY4	R-spondin-3	RSPO3
Q9BY15	含有 EGF 样模块的粘蛋白样激素受体样 3 亚基 β	EMR3
Q9BY50	信号肽酶复合催化亚基 SEC11C	SEC11C
Q9BY76	促血管生成素相关蛋白 4	ANGPTL4
Q9BYF1	经处理的血管紧张素转换酶 2	ACE2
Q9BYJ0	成纤维细胞生长因子结合蛋白 2	FGFBP2
Q9BYW3	β-防御素 126	DEFB126
Q9BYX4	含干扰素诱导的解旋酶 C 结构域的蛋白 1	IFIH1
Q9BYZ8	再生胰岛衍生蛋白 4	REG4
Q9BZ76	接触蛋白相关蛋白样 3	CNTNAP3
Q9BZG9	Ly-6/神经毒素样蛋白 1	LYNX1
Q9BZJ3	类胰蛋白酶 δ	TPSD1

[0649]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9BZM1	XIIA 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G12A
Q9BZM2	IIF 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G2F
Q9BZM5	NKG2D 配体 2	ULBP2
Q9BZP6	酸性哺乳动物几丁质酶	CHIA
Q9BZZ2	唾液酸粘附素	SIGLEC1
Q9C0B6	蛋白 FAM5B	FAM5B
Q9GZM7	肾小管间质性肾炎抗原样	TINAGL1
Q9GZN4	脑特异性丝氨酸蛋白酶 4	PRSS22
Q9GZP0	血小板源性生长因子 D，受体结合形式	PDGFD
Q9GZT5	蛋白 Wnt-10a	WNT10A
Q9GZU5	Nyctalopin	NYX
Q9GZV7	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白 2	HAPLN2
Q9GZV9	成纤维细胞生长因子 23	FGF23
Q9GZX9	扭转原肠胚形成同源物 1	TWSG1
Q9GZZ7	GDNF 家族受体 α-4	GFRA4
Q9GZZ8	细胞外糖蛋白 lacritin	LACRT
Q9H0B8	富半胱氨酸分泌蛋白 LCCL 结构域 2	CRISPLD2
Q9H106	信号调节蛋白 δ	SIRPD
Q9H114	胱抑素样 1	CSTL1
Q9H173	核苷酸交换因子 SIL1	SIL1
Q9H1E1	核糖核酸酶 7	RNASE7
Q9H1F0	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 10A	WFDC10A
Q9H1J5	蛋白 Wnt-8a	WNT8A
Q9H1J7	蛋白 Wnt-5b	WNT5B
Q9H1M3	β-防御素 129	DEFB129
Q9H1M4	β-防御素 127	DEFB127
Q9H1Z8	Augurin	C2orf40
Q9H239	基质金属蛋白酶-28	MMP28
Q9H2A7	C-X-C 基序趋化因子 16	CXCL16
Q9H2A9	碳水化合物磺基转移酶 8	CHST8
Q9H2R5	激肽释放酶-15	KLK15
Q9H2X0	Chordin	CHRD
Q9H2X3	C 型凝集素结构域家族 4 成员 M	CLEC4M
Q9H306	基质金属蛋白酶-27	MMP27
Q9H324	具有凝血酶敏感素 10 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS10
Q9H336	富半胱氨酸分泌蛋白 LCCL 结构域 1	CRISPLD1

[0650]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9H3E2	分拣微管连接蛋白-25	SNX25
Q9H3R2	粘蛋白-13	MUC13
Q9H3U7	SPARC 相关模块化钙结合蛋白 2	SMOC2
Q9H3Y0	肽酶抑制剂 R3HDML	R3HDML
Q9H4A4	氨肽酶 B	RNPEP
Q9H4F8	SPARC 相关模块化钙结合蛋白 1	SMOC1
Q9H4G1	胱抑素-9 样	CST9L
Q9H5V8	含 CUB 结构域的蛋白 1	CDCP1
Q9H6B9	环氧化物水解酶 3	EPHX3
Q9H6E4	含卷曲螺旋结构域的蛋白 134	CCDC134
Q9H741	UPF0454 蛋白 C12orf49	C12orf49
Q9H772	Gremlin-2	GREM2
Q9H7Y0	自闭症缺失相关蛋白 1	CXorf36
Q9H8L6	Multimerin-2	MMRN2
Q9H9S5	Fukutin 相关蛋白	FKRP
Q9HAT2	唾液酸 O-乙酰酯酶	SIAE
Q9HB40	类视色素诱导的丝氨酸羧肽酶	SCPEP1
Q9HB63	Netrin-4	NTN4
Q9HBJ0	胎盘特异性蛋白 1	PLAC1
Q9HC23	前动力蛋白-2	PROK2
Q9HC57	WAP 四二硫化物核心结构域蛋白 1	WFDC1
Q9HC73	细胞因子受体样因子 2	CRLF2
Q9HC84	粘蛋白-5B	MUC5B
Q9HCB6	Spondin-1	SPON1
Q9HCQ7	神经肽 NPSF	NPVF
Q9HCT0	成纤维细胞生长因子 22	FGF22
Q9HD89	抵抗素	RETN
Q9NNX1	Tuftelin	TUFT1
Q9NNX6	CD209 抗原	CD209
Q9NP55	包含 BPI 折叠的家族 A 成员 1	BPIFA1
Q9NP70	成釉蛋白	AMBN
Q9NP95	成纤维细胞生长因子 20	FGF20
Q9NP99	在髓样细胞上表达的触发受体 1	TREM1
Q9NPA2	基质金属蛋白酶-25	MMP25
Q9NPE2	Neugrin	NGRN
Q9NPH0	溶血磷脂酸磷酸酶 6 型	ACP6
Q9NPH6	气味结合蛋白 2b	OBP2B

[0651]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9NQ30	内皮细胞特异性分子 1	ESM1
Q9NQ36	信号肽，含 CUB 和 EGF 样结构域的蛋白 2	SCUBE2
Q9NQ38	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 5 型	SPINK5
Q9NQ76	基质细胞外磷糖蛋白	MEPE
Q9NQ79	软骨酸性蛋白 1	CRTAC1
Q9NR16	清道夫受体富含半胱氨酸 1 型蛋白 M160	CD163L1
Q9NR23	生长/分化因子 3	GDF3
Q9NR71	中性神经酰胺酶	ASAH2
Q9NR99	基质重塑相关蛋白 5	MXRA5
Q9NRA1	血小板衍生生长因子 C	PDGFC
Q9NRC9	Otoraplin	OTOR
Q9NRE1	基质金属蛋白酶-26	MMP26
Q9NRJ3	C-C 基序趋化因子 28	CCL28
Q9NRM1	Enamelin	ENAM
Q9NRN5	嗅觉素样蛋白 3	OLFML3
Q9NRR1	细胞因子样蛋白 1	CYTL1
Q9NS15	潜在转化生长因子 β 结合蛋白 3	LTBP3
Q9NS62	含凝血酶敏感素 1 型结构域的蛋白 1	THSD1
Q9NS71	Gastrokine-1	GKN1
Q9NS98	神经导向蛋白-3G	SEMA3G
Q9NSA1	成纤维细胞生长因子 21	FGF21
Q9NT22	EMILIN-3	EMILIN3
Q9NTU7	Cerebellin-4	CBLN4
Q9NVR0	Kelch 样蛋白 11	KLHL11
Q9NWH7	精子发生相关蛋白 6	SPATA6
Q9NXC2	含葡萄糖-果糖氧化还原酶结构域的蛋白 1	GFOD1
Q9NY56	气味结合蛋白 2a	OBP2A
Q9NY84	血管非炎性分子 3	VNN3
Q9NZ20	第 3 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G3
Q9NZC2	在髓样细胞上表达的触发受体 2	TREM2
Q9NZK5	腺苷脱氨酶 CECR1	CECR1
Q9NZK7	IIE 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G2E
Q9NZP8	补体 C1r 子成分样蛋白	C1RL
Q9NZV1	富半胱氨酸运动神经元 1 蛋白	CRIM1
Q9NZW4	牙本质唾液蛋白	DSPP
Q9P0G3	激肽释放酶-14	KLK14
Q9P0W0	干扰素 κ	IFNK

[0652]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9P218	胶原 α-1(XX)链	COL20A1
Q9P2C4	跨膜蛋白 181	TMEM181
Q9P2K2	含硫氧还蛋白结构域的蛋白 16	TXNDC16
Q9P2N4	具有凝血酶敏感素 9 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS9
Q9UBC7	甘丙肽样肽	GALP
Q9UBD3	细胞因子 SCM-1 β	XCL2
Q9UBD9	心肌营养因子样细胞因子 1	CLCF1
Q9UBM4	Opticin	OPTC
Q9UBP4	Dickkopf 相关蛋白 3	DKK3
Q9UBQ6	Exostosin 样 2	EXTL2
Q9UBR5	趋化因子样因子	CKLF
Q9UBS5	γ-氨基丁酸 B 型受体亚基 1	GABBR1
Q9UBT3	Dickkopf 相关蛋白 4 短型	DKK4
Q9UBU2	Dickkopf 相关蛋白 2	DKK2
Q9UBU3	Ghrelin-28	GHRL
Q9UBV4	蛋白 Wnt-16	WNT16
Q9UBX5	Fibulin-5	FBLN5
Q9UBX7	激肽释放酶-11	KLK11
Q9UEF7	Klotho	KL
Q9UFP1	蛋白 FAM198A	FAM198A
Q9UGM3	恶性脑肿瘤缺失蛋白 1	DMBT1
Q9UGM5	胎球蛋白-B	FETUB
Q9UGP8	易位蛋白 SEC63 同源物	SEC63
Q9UHF0	神经激肽-B	TAC3
Q9UHF1	表皮生长因子样蛋白 7	EGFL7
Q9UHG2	ProSAAS	PCSK1N
Q9UHI8	具有凝血酶敏感素 1 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS1
Q9UHL4	二肽基肽酶 2	DPP7
Q9UI42	羧肽酶 A4	CPA4
Q9UIG4	牛皮癣易感性 1 候选基因 2 蛋白	PSORS1C2
Q9UIK5	增生性息肉蛋白-2	TMEFF2
Q9UIQ6	亮氨酰半胱氨酰氨肽酶，妊娠血清形式	LNPEP
Q9UJA9	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员 5	ENPP5
Q9UJH8	Meteorin	METRN
Q9UJJ9	N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶 γ 亚基	GNPTG

[0653]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9UJW2	肾小管间质性肾炎抗原	TINAG
Q9UK05	生长/分化因子 2	GDF2
Q9UK55	蛋白 Z 依赖性蛋白酶抑制剂	SERPINA10
Q9UK85	Dickkopf 样蛋白 1	DKKL1
Q9UKJ1	成对免疫球蛋白样 2 型受体 α	PILRA
Q9UKP4	具有凝血酶敏感素 7 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS7
Q9UKP5	具有凝血酶敏感素 6 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS6
Q9UKQ2	含解整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白 28	ADAM28
Q9UKQ9	激肽释放酶-9	KLK9
Q9UKR0	激肽释放酶-12	KLK12
Q9UKR3	激肽释放酶-13	KLK13
Q9UKU9	促血管生成素相关蛋白 2	ANGPTL2
Q9UKZ9	前胶原 C 内肽酶增强子 2	PCOLCE2
Q9UL52	跨膜蛋白酶丝氨酸 11E 非催化链	TMPRSS11E
Q9ULC0	内皮粘蛋白	EMCN
Q9ULI3	蛋白 HEG 同源物 1	HEG1
Q9ULZ1	Apelin-13	APLN
Q9ULZ9	基质金属蛋白酶-17	MMP17
Q9UM21	α-1,3-甘露糖基糖蛋白 4-β-N-乙酰葡糖胺基转移酶 A 可溶形式	MGAT4A
Q9UM22	哺乳动物室管膜相关蛋白 1	EPDR1
Q9UM73	ALK 酪氨酸激酶受体	ALK
Q9UMD9	97 kDa 线性 IgA 疾病抗原	COL17A1
Q9UMX5	Neudesin	NENF
Q9UN73	原钙粘蛋白 α-6	PCDHA6
Q9UNA0	具有凝血酶敏感素 5 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS5
Q9UNI1	胰凝乳蛋白酶样弹性蛋白酶家族成员 1	CELA1
Q9UNK4	IID 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G2D
Q9UP79	具有凝血酶敏感素 8 型基序的解整合素和金属蛋白酶	ADAMTS8
Q9UPZ6	含凝血酶敏感素 1 型结构域的蛋白 7A	THSD7A
Q9UQ72	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 11	PSG11
Q9UQ74	妊娠特异性 β-1-糖蛋白 8	PSG8
Q9UQC9	钙激活氯离子通道调节子 2	CLCA2

[0654]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9UQE7	染色体结构维持蛋白 3	SMC3
Q9UQP3	腱生蛋白-N	TNN
Q9Y223	UDP-N-乙酰基葡糖胺 2-表异构酶	GNE
Q9Y240	C 型凝集素结构域家族 11 成员 A	CLEC11A
Q9Y251	乙酰肝素酶 8 kDa 亚基	HPSE
Q9Y258	C-C 基序趋化因子 26	CCL26
Q9Y264	促血管生成素-4	ANGPT4
Q9Y275	肿瘤坏死因子配体超家族成员 13b，膜形式	TNFSF13B
Q9Y287	BRI2 细胞内结构域	ITM2B
Q9Y2E5	附睾特异的 α-甘露糖苷酶	MAN2B2
Q9Y334	含血管性血友病因子 A 结构域的蛋白 7	VWA7
Q9Y337	激肽释放酶-5	KLK5
Q9Y3B3	含跨膜 emp24 结构域的蛋白 7	TMED7
Q9Y3E2	BolA 样蛋白 1	BOLA1
Q9Y426	含 C2 域的蛋白质 2	C2CD2
Q9Y4K0	赖氨酰氧化酶同源物 2	LOXL2
Q9Y4X3	C-C 基序趋化因子 27	CCL27
Q9Y5C1	促血管生成素相关蛋白 3	ANGPTL3
Q9Y5I2	原钙粘蛋白 α-10	PCDHA10
Q9Y5I3	原钙粘蛋白 α-1	PCDHA1
Q9Y5K2	激肽释放酶-4	KLK4
Q9Y5L2	低氧诱导脂滴相关蛋白	HILPDA
Q9Y5Q5	心房钠尿肽转化酶	CORIN
Q9Y5R2	基质金属蛋白酶-24	MMP24
Q9Y5U5	肿瘤坏死因子受体超家族成员 18	TNFRSF18
Q9Y5W5	Wnt 抑制因子 1	WIF1
Q9Y5X9	内皮脂酶	LIPG
Q9Y625	分泌型磷脂酰基醇蛋白多糖-6	GPC6
Q9Y646	羧肽酶 Q	CPQ
Q9Y6C2	EMILIN-1	EMILIN1
Q9Y6F9	蛋白 Wnt-6	WNT6
Q9Y6I9	睾丸表达序列 264 蛋白	TEX264
Q9Y6L7	Tolloid 样蛋白 2	TLL2
Q9Y6N3	钙激活氯离子通道调节子家族成员 3	CLCA3P
Q9Y6N6	层粘连蛋白 γ-3 亚基	LAMC3
Q9Y6R7	IgGFc 结合蛋白	FCGBP
Q9Y6Y9	淋巴细胞抗原 96	LY96

[0655]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q9Y6Z7	胶原凝集素-10	COLEC10

[0656] 在一些实施方案中，本发明的组合物和方法提供了一种或多种编码表2中列出的

一种或多种其他示例性蛋白质的mRNA的递送;因此,本发明的组合物可以包含编码表2中列出的蛋白质的mRNA(或其同源物)以及本文列出的其他组分,并且本发明的方法可以包括制备和/或施用包含编码选自表2中列出的蛋白质的蛋白质(或其同源物)的mRNA以及本文列出的其他组分的组合物。

[0657] 表2.其他示例性蛋白质

[0658]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
A6NGW2	假定的 stereocilin 样蛋白	STRCP1
A6NIE9	假定的丝氨酸蛋白酶 29	PRSS29P
A6NJ16	假定的含 V-set 和免疫球蛋白结构域样蛋白 IGHV4OR15-8	IGHV4OR15-8
A6NJS3	假定的含 V-set 和免疫球蛋白结构域样蛋白 IGHV1OR21-1	IGHV1OR21-1
A6NMY6	假定的膜联蛋白 A2 样蛋白	ANXA2P2
A8MT79	假定的锌-α-2-糖蛋白样 1	
A8MWS1	假定的杀伤细胞免疫球蛋白样受体样蛋白 KIR3DP1	KIR3DP1
A8MXU0	假定的 β-防御素 108A	DEFB108P1
C9JUS6	假定的肾上腺髓质素-5 样蛋白	ADM5
P0C7V7	假定的信号肽酶复合催化亚基 SEC11B	SEC11B
P0C854	假定的猫眼综合征关键区域蛋白 9	CECR9
Q13046	假定的妊娠特异性 β-1-糖蛋白 7	PSG7
Q16609	假定的载脂蛋白(a)样蛋白 2	LPAL2
Q2TV78	假定的巨噬细胞刺激蛋白 MSTP9	MST1P9
Q5JQD4	假定的肽 YY-3	PYY3
Q5R387	假定的失活 IIC 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G2C
Q5VSP4	假定的脂质运载蛋白 1 样蛋白 1	LCN1P1
Q5W188	假定的胱抑素-9 样蛋白 CST9LP1	CST9LP1
Q6UXR4	假定的 serpin A13	SERPINA13P
Q86SH4	假定的睾丸特异性肮蛋白	PRNT
Q86YQ2	假定的泡沫素	LATH

[0659]

Uniprot ID	蛋白质名称	基因名称
Q8IVG9	假定的 humanin 肽	MT-RNR2
Q8NHM4	假定的胰蛋白酶-6	TRY6
Q8NHW4	C-C 基序趋化因子 4 样	CCL4L2
Q9H7L2	假定的杀伤细胞免疫球蛋白样受体样蛋白 KIR3DX1	KIR3DX1
Q9NRI6	假定的肽 YY-2	PYY2
Q9UF72	假定的 TP73 反义基因蛋白 1	TP73-AS1
Q9UKY3	假定的失活羧酸酯酶 4	CES1P1

[0660] 表1和表2中列出的Uniprot ID是指人类版本,列出的蛋白质及各自的序列可从Uniprot数据库获得。列出的蛋白质的序列通常也可用于多种动物,包括各种哺乳动物和兽医学或工业上感兴趣的动物。因此,在一些实施方案中,本发明的组合物和方法提供了一种或多种mRNA的递送,所述mRNA编码一种或多种选自哺乳动物同源物或来自表1和表2中列出的分泌蛋白质的兽医学或工业上感兴趣的动物的同源物的蛋白质;因此,本发明的组合物可以包含mRNA以及本文列出的其他组分,该mRNA编码选自哺乳动物同源物或来自表1和表2中列出的蛋白质的具有兽医学或工业上感兴趣的动物的同源物的蛋白质;并且本发明的方法可以包括制备和/或施用包含mRNA以及本文列出的其他组分的组合物,该mRNA编码哺乳动物同源物或来自表1和表2中列出的蛋白质的兽医学或工业上感兴趣的动物的同源物的蛋白质。在一些实施方案中,哺乳动物同源物选自小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、马、猪、牛、美洲驼、羊驼、貂、狗、猫、雪貂、绵羊、山羊或骆驼同源物。在一些实施方案中,兽医学或工业上感兴趣的动物选自上文列出的哺乳动物和/或鸡、鸭、火鸡、鲑鱼、鲶鱼或罗非鱼。

[0661] 在实施方案中,本发明的组合物和方法提供了编码选自表3的溶酶体蛋白的mRNA的递送。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法提供了一种或多种编码表3中列出的一种或多种溶酶体和/或相关蛋白质的mRNA的递送;因此,本发明的组合物可以包含编码表3中列出的蛋白质(或其同源物)的mRNA以及本文列出的其他组分,并且本发明的方法可以包括制备和/或施用包含编码选自表3中列出的蛋白质的蛋白质(或其同源物)的mRNA以及本文列出的其他组分的组合物。

[0662] 表3.溶酶体及相关蛋白质

[0663]

α-岩藻糖苷酶
α-半乳糖苷酶
α-葡萄糖苷酶
α-艾杜糖苷酸酶
α-甘露糖苷酶

[0664]

α-N-乙酰半乳糖苷酶（α-半乳糖苷酶 B）
β-半乳糖苷酶
β-葡萄糖醛酸酶
β-己糖胺酶
β-甘露糖苷酶
3–羟基–3–甲基戊二酰辅酶 A（HMG–CoA）裂解酶
3–甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶
3-O-硫代半乳糖脑苷脂硫酸酯酶（芳基硫酸酯酶 A）
乙酰辅酶 A 转移酶
酸性 α-葡萄糖苷酶
酸性神经酰胺酶
酸性脂肪酶
酸性磷酸酶
酸性鞘磷脂酶
α-半乳糖苷酶 A
芳基硫酸酯酶 A
β-半乳糖苷酶
β-葡萄糖脑苷脂酶
β-己糖胺酶
生物素酶
组织蛋白酶 A
组织蛋白酶 K
CLN3
CLN5
CLN6
CLN8
CLN9
胱氨酸转运蛋白（cystinosin）
衔接蛋白-3 复合物的胞质蛋白 β3A 亚基，AP3
甲酰甘氨酸生成酶（FGE）
半乳糖脑苷脂酶
半乳糖–1–磷酸尿苷酰转移酶（GALT）
半乳糖 6-硫酸酯硫酸酯酶（也称为 N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶）
葡萄糖脑苷脂酶
葡萄糖醛酸硫酸酯酶
葡萄糖醛酸酶
糖蛋白裂解酶
糖胺聚糖裂解酶

糖基天冬酰胺酶（天冬酰胺氨基葡萄糖酶）
GM2-AP
肝素-α-氨基葡萄糖苷 N-乙酰基转移酶（HGSNAT，TMEM76）
乙酰肝素硫酸酯酶
己糖胺酶 A 溶酶体蛋白酶甲基丙二酰辅酶 A 变位酶
透明质酸酶
艾杜糖醛酸硫酸酯酶
LAMP-2
溶酶体 α-甘露糖苷酶
溶酶体 p40（C2orf18）
含有主要辅助蛋白超家族结构域的蛋白 8（MFSD8 或 CLN7）
N-乙酰半乳糖胺 4-硫酸酯酶
N-乙酰氨基葡萄糖 6-硫酸酯酶
N-乙酰氨基葡萄糖苷酶
N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶
NPC1
NPC2
棕榈酰蛋白硫酯酶
棕榈酰蛋白硫酯酶（CLN1）
Saposin A（鞘脂激活蛋白 A）
Saposin B（鞘脂激活蛋白 B）
Saposin C（鞘脂激活蛋白 C）
Saposin D（鞘脂激活蛋白 D）
唾液酸转运蛋白（sialin）
唾液酸酶
Sialin
硫酸酯酶
跨膜蛋白 74（TMEM74）
三肽基肽酶
三肽基肽酶 I（CLN2）
UDP-N-乙酰氨基葡萄糖-磷酸转移酶

[0665]

[0666] 关于溶酶体蛋白的信息可从Lubke等人，“Proteomics of the Lysosome,” Biochim Biophys Acta.(2009)1793:625-635中获得。在一些实施方案中，表3中列出的并且在本发明的组合物和方法中由mRNA编码的蛋白质是人蛋白质。列出的蛋白质的序列也可用于多种动物，包括多种哺乳动物和如上所述的兽医或工业关注的动物。

[0667] 在一些实施方案中，本发明的组合物和方法提供了编码治疗性蛋白(例如，胞质蛋白、跨膜蛋白或分泌蛋白)(诸如表4中列出的那些)的mRNA的递送。在一些实施方案中，本发明的组合物和方法提供了编码治疗性蛋白的mRNA的递送，该治疗性蛋白可用于治疗表4中

列出的疾病或病症(即适应症);因此,本发明的组合物可以包含编码表4中列出或未列出的治疗性蛋白(或其同源物,如下文所讨论)的mRNA连同本文陈述的用于治疗表4中列出的疾病或病症(即适应症)的其他组分,并且本发明的方法可以包括制备和/或施用包含编码此类蛋白(或其同源物,如下文所讨论)的mRNA连同本文陈述的用于治疗表4中列出的疾病或病症的其他组分的组合物。

[0668] 表4.示例性适应症和相关蛋白

[0669]

适应症	治疗性蛋白
3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症	甲基巴豆酰辅酶A羧化酶
3-甲基戊烯二酸尿症	甲基戊烯二酰辅酶A水合酶
光化性角化病	
急性间歇性卟啉症	胆色素原脱氨酶
急性淋巴细胞白血病	
急性髓细胞白血病	
阿狄森氏病	
腺苷脱氨酶缺乏症	腺苷脱氨酶
肾上腺脑白质营养不良	ABCD1
肾上腺脊髓神经病变	
艾滋病/HIV	
酒精使用障碍	
尿黑酸尿症	尿黑酸1,2-双加氧酶
过敏性哮喘	抗IgE mAb
过敏(皮炎、鼻炎)	
斑秃	
阿尔珀斯病	POLG
Alpers-Huttenlocher综合征	
α1-抗胰蛋白酶缺乏症	α1蛋白酶抑制剂
α-甘露糖苷贮积症	α-D-甘露糖苷酶
奥尔波特综合征	
阿尔茨海默病	
淀粉样蛋白轻链淀粉样变性	
肌萎缩性侧索硬化症(ALS)	
贫血	促红细胞生成素
主动脉瓣狭窄	
精氨酸血症	精氨酸酶
精氨酸琥珀酸血症	精氨酸琥珀酸裂解酶
心律失常性右室发育不良	

[0670]

适应症	治疗性蛋白
自闭症	
常染色体显性和隐性进行性眼外肌麻痹伴线粒体 DNA 缺失	
常染色体隐性多囊性肾病	ARPKD
细菌感染	
基底细胞癌	
巴顿病	Battenin +其他
B 细胞慢性淋巴细胞性白血病	
贝克尔肌营养不良症	肌营养不良蛋白
β地中海贫血	B 球蛋白
暴饮暴食症	
双相性精神障碍	
膀胱癌	
眼睑痉挛、颈肌张力障碍、慢性偏头痛等	肉毒杆菌毒素
闭塞性细支气管炎	
布鲁加达综合征	
伯格病	
CACNA1A	
CACNB4 相关的阵发性共济失调 2 型	
癌症和抑郁症	
癌症和性功能障碍	
妊娠期癌症	
氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症	氨基甲酰磷酸合成酶
胆囊癌	
心肌病（糖尿病）	
心肌病（肥大）	
肉碱摄取缺陷	SLC22A5
儿茶酚胺能性多形性室性心动过速	
CDKL5 相关的非典型 Rett 综合征	
腹腔疾病	
蜂窝织炎	
脑血管疾病	
子宫颈癌	
慢性疲劳综合征	
慢性移植物抗宿主病	

[0671]

适应症	治疗性蛋白
慢性特发性荨麻疹	
慢性免疫性血小板减少症	促血小板生成素
慢性肾病	
慢性肝病	
慢性淋巴细胞性白血病	
慢性粒细胞白血病	
慢性胰腺炎	
肝硬化	
瓜氨酸血症 I 型	精氨酸琥珀酸合酶
典型 Rett 综合征	
典型半乳糖血症	半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶
艰难梭菌相关性腹泻	
凝血障碍	
COAD/COPD	
可卡因成瘾	
COL4A5 相关疾病	
冷接触性荨麻疹	
避孕，女性	
冠状动脉疾病	
子宫体癌	
皮质基底节变性	
Crigler-Najjar 综合征	UDP-葡萄糖醛酸转移酶
严重肢体缺血	
CTNS 相关的胱氨酸病	
皮肤红斑狼疮	
皮肤神经内分泌癌（默克尔细胞）	
囊性纤维化	CFTR
囊性纤维化	脱氧核糖核酸酶 I
胱氨酸病	半胱氨酸
胱氨酸尿症	SLC7A9
痴呆（路易体）	
抑郁	
糖尿病足感染	
糖尿病足溃疡	
糖尿病周围神经病变	
糖尿病性溃疡	
腹泻病	

[0672]

适应症	治疗性蛋白
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	
DiGeorge 综合征	
憩室炎	
药物使用障碍	
杜氏肌营养不良	肌营养不良蛋白
构音障碍	
运动障碍（左旋多巴诱发）	
早发型常染色体显性阿尔茨海默氏病	
湿疹	
Ehlers-Danlos 综合征，1 型	
EIF2B1	
EIF2B2	
EIF2B3	
EIF2B4	
EIF2B5 相关儿童期共济失调伴中枢神经系统髓鞘不足/白质消失	
嗜酸性食管炎	
癫痫	
勃起功能障碍	
促红细胞生成素原卟啉症	亚铁螯合酶
食道癌	
原发性震颤	
法布雷病	α 半乳糖苷酶
家族性腺瘤性息肉病	APC
家族性乳糜微粒血症	脂蛋白脂肪酶
家族性异常 β 脂蛋白血症	载脂蛋白 E
家族性孤立性扩张型心肌病	
家族性地中海热	Pyrin（MEFV）
家族性黑色素瘤	
女性不孕	卵泡刺激素
女性性功能障碍	
纤维肌痛	
FMR1 相关疾病	
骨折愈合	
脆性 X 卵巢早衰综合征	
脆性 X 综合征	FMRP

[0673]

适应症	治疗性蛋白
脆性 X 相关震颤/共济失调综合征	
弗里德赖希共济失调	
额颞痴呆	
弗林斯综合征	
半乳糖脑苷脂酶缺乏症	
GALE 缺乏症	半乳糖差向异构酶
GALK 缺乏症	半乳糖激酶
GALT 相关半乳糖血症	
胃癌	
胃食管反流病	
戈谢病	葡萄糖脑苷脂酶
吉尔伯特综合征	UDP-葡萄糖醛酸转移酶
多形性成胶质细胞瘤	
肾小球肾炎	
戊二酸血症，I 型	谷氨酰辅酶 A 脱氢酶
GM2 神经节苷脂沉积症	HEXA、HEXB
痛风	尿酸盐氧化酶
移植物抗宿主病	
生长激素缺乏症	生长激素 1/生长激素 2
头颈癌、转移性大肠癌	抗 EGFr mAb
听力下降，成人发作	
心力衰竭	
血色素沉着病	HFE 蛋白
面肌痉挛	
溶血性尿毒症综合征	抗补体因子 C5 mAb
血友病 A	VIII 因子
血友病 A、血友病 B	VII 因子
血友病 B	IX 因子
乙型肝炎、丙型肝炎	干扰素 α
HER2 +乳腺癌、胃癌	抗 HER2 mAb
遗传性血管性水肿	C1 酯酶抑制剂
遗传性出血性毛细血管扩张	
遗传性出血性毛细血管扩张（AT）	
遗传性球形红细胞增多症	
化脓性汗腺炎	
高胱氨酸尿症	胱硫醚 β 合酶
纯合子家族性高胆固醇血症	LDL 受体

[0674]

适应症	治疗性蛋白
亨特综合征（MPS II）	艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶
亨廷顿病	亨廷顿
Hurler 综合征（MPS I）	α-L 艾杜糖苷酶
水致死	
痛觉过敏	
高胆红素血症	
多汗症	
高脂血症	
高蛋氨酸血症	蛋氨酸腺苷转移酶
高草酸尿症，I 型	丝氨酸丙酮酸转氨酶
高血压	
高尿酸血症	
低钠血症	
甲状旁腺功能低下	甲状旁腺激素
低磷酸酶血症	TNSALP
特发性肺纤维化	
亚氨基甘氨酸尿	
免疫球蛋白缺乏症	免疫球蛋白
感染（腺病毒）	
感染（炭疽预防）	
感染（BK 病毒）	
感染（艰难梭菌预防）	
感染（登革热预防）	
感染（Epstein-Barr 病毒）	
感染（丁型肝炎）	
感染（莱姆病预防）	
感染（Smallpox 病毒）	
传染病疫苗	传染性抗原
炎性心脏病	
失眠	
间质性膀胱炎	
缺铁性贫血	
肠易激病	
缺血性心脏疾病	
异戊酸尿症	异戊酸辅酶 A 脱氢酶缺乏症
Jansky-Bielschowsky 病	
少年巴顿病	

[0675]

适应症	治疗性蛋白
少年神经元性脂质脂肪增多症（JNCL）	
少年类风湿关节炎	TNF-α 抑制剂
肯尼迪病（SBMA）	
圆锥角膜	
克拉伯病	半乳糖脑苷脂酶
Leber 遗传性视神经病变	NADH 脱氢酶
平滑肌肉瘤	
Lennox-Gastaut 综合征	
Lesch-Nyhan 综合征	次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶 1
白血病	
Li-Fraumeni 综合征	TP53
脂肪瘤	
脂肪肉瘤	
肝癌	
长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶
下呼吸道感染	
溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	溶酶体酸性脂肪酶
黄斑变性	
严重抑郁症	
恶性纤维组织细胞瘤	
套细胞淋巴瘤	
枫糖浆尿病	3-甲基-2-氧代丁酸脱氢酶
马凡综合征	FBN1
Maroteaux-Lamy 综合征（MPS VI）	N-乙酰半乳糖胺 4-硫酸酯酶
肥大细胞增多症	
McArdle 病	肌糖原磷酸化酶
MECP2 相关疾病	
MECP2 相关的严重新生儿脑病	
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	酰基辅酶 A 脱氢酶
黑色素瘤	抗 CTLA4 mAb
异染性脑白质营养不良	芳基硫酸酯酶 A
转移性结直肠癌、NSCLC 等	抗 VEGF mAb
甲基丙二酰辅酶 A 突变酶缺乏症	甲基丙二酰辅酶 A 突变酶
偏头痛	
线粒体氧化磷酸化异常	

[0676]

适应症	治疗性蛋白
莫尔基奥综合征，A 型（MPS IVA）	半乳糖 6-硫酸酯硫酸酯酶
莫尔基奥综合征，B 型（MPS IVB）	β-半乳糖苷酶
口腔和口咽癌	
多种羧化酶缺乏症	生物素-甲基巴豆酰辅酶 A-羧化酶连接酶
多发性骨髓瘤	
多发性硬化症	抗 VLA-4 mAb
多发性硬化症	干扰素 β
多系统萎缩	
重症肌无力	
骨髓纤维化	
嗜睡症	
新生儿支气管肺发育不良	
新生儿感染	
肾炎和肾病	
1 型神经纤维瘤病	NF-1
神经元类固醇脂褐藻糖相关疾病	
中性粒细胞减少	G-CSF
尼曼匹克病，A 型/B 型	SMPD1
尼曼匹克病，C 型	NPC1
尼曼皮克病 C1 型	
夜尿症	
非酒精性脂肪肝疾病	
非霍奇金淋巴瘤	抗 CD20 mAb
非小细胞肺癌	
Notch-3 相关的脑常染色体显性动脉病变伴皮质下梗死和脑白质病（CADASIL）	
肥胖症	
眼外肌麻痹	
阿片类药物引起的便秘	
鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症	鸟氨酸转氨甲酰酶
骨关节炎	
骨硬化病	
骨质疏松症	抗 RANKL mAb

[0677]

适应症	治疗性蛋白
卵巢癌	
Paget 骨病	Sequestosome 1
疼痛	
胰腺癌	
恐慌症	
帕金森病	
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	抗补体因子 C5 Mab
小儿虱病（头虱）	
Pelizaeus-Merzbacher 病	
寻常性天疱疮	
消化性溃疡病	
周围神经病变	
佩罗尼氏病	
苯丙酮尿症	苯丙氨酸羟化酶
预防肺炎球菌感染	
POLG 相关感觉性共济失调神经病	
多囊性肾病	
多囊卵巢综合征	
真性红细胞增多症	
聚合酶 G 相关疾病	
多形性日光疹	
庞贝病	α 葡萄糖苷酶
迟发性皮肤卟啉症	尿卟啉原脱羧酶
疱疹后神经痛	
器官移植后	
囊炎	
PPM-X 综合征	
Prader-Willi 综合征	
子痫前期	
早泄	
早产和低出生体重	
原发性睫状运动障碍	
原发性肾小球疾病	
原发性体液免疫缺陷（例如，CVID）	免疫球蛋白
直肠炎	
进行性多灶性脑白质病	

[0678]

适应症	治疗性蛋白
进行性核上性麻痹	
丙酸血症	丙酰辅酶 A 羧化酶
前列腺癌	
银屑病	抗 IL-12 和 IL-23 mAb
银屑病关节炎	TNF-α 抑制剂
PTT-1	
肺动脉高压	
肺动脉高压	
雷诺现象	
屈光不正	
肾细胞癌	
不安腿综合征	
色素性视网膜炎	
风湿性心脏病	
类风湿关节炎	抗白介素 6（IL-6）mAb
类风湿关节炎	T 细胞共刺激阻滞剂
类风湿关节炎	TNF-α 抑制剂
罗曼-沃德综合征	
红斑痤疮	
Sanfilippo 综合征，A 型（MPS IIIA）	肝素 N-硫酸酯酶
Sanfilippo 综合征，B 型（MPS IIIB）	N-乙酰基-α-D-氨基葡萄糖苷酶
Santavuori-Haltia 病	
精神分裂症	
Schnitzler 综合征	
硬皮病	
SCN1A	
SCN1B 相关癫痫疾病	
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	丁酰辅酶 A 脱氢酶
镰状细胞性贫血症	血红蛋白
SLC3A1 相关疾病	
小细胞肺癌	
SMN-1 相关性脊髓性肌萎缩症（SMA）	
脊髓性肌萎缩	存活运动神经元蛋白
头颈部鳞状细胞癌	

[0679]

适应症	治疗性蛋白
Stickler 综合征	
胃癌	
预防中风	
滑膜肉瘤	
系统性红斑狼疮	抗 BAFF
系统性硬化症	
四氢生物蝶呤缺陷型高苯丙氨酸血症	四氢生物蝶呤
血栓闭塞性脉管炎	
血栓形成障碍	
甲状腺癌	
TPP1 缺陷	
气管癌、支气管癌、肺癌	
三尖瓣闭锁	
TSC1	
TSC2 相关结节性硬化	
2 型糖尿病	胰高血糖素样肽 1（GLP-1）激动剂
2 型糖尿病	胰岛素
酪氨酸血症，I 型	富马酰乙酰乙酸水解酶
溃疡性结肠炎	
子宫肌瘤	
静脉曲张	
静脉血栓栓塞	
超长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	长链酰基辅酶 A 脱氢酶
冯·吉克氏病	葡萄糖 6-磷酸酶
Von Hippel-Lindau 病	pVHL
韦格纳肉芽肿病	
威尔逊病	威尔逊病蛋白
X 连锁肾上腺发育不全	
X 连锁肾上腺脑白质营养不良	
X 连锁无球蛋白血症	布鲁顿酪氨酸激酶

[0680] 在一些实施方案中，本发明用于预防、治疗和/或治愈受表1、2、3或4中列出的或与其列出的蛋白质相关的疾病或病症影响的受试者。在一些实施方案中，mRNA编码囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)、精氨琥珀酸合成酶(ASS1)、因子IX、存活运动神经元1(SMN1)或苯丙氨酸羟化酶(PAH)中的一种或多种。

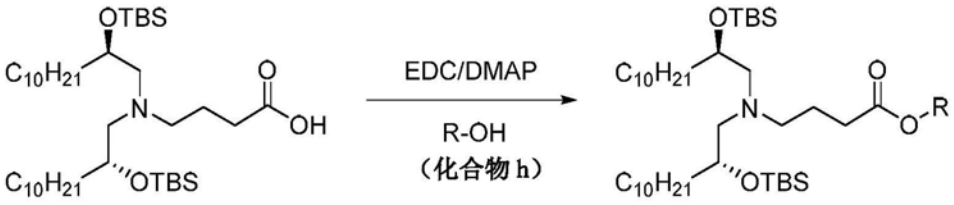
[0681] 尽管已经根据某些实施方案具体描述了本发明的某些化合物、组合物和方法，但以下实施例仅用于说明本发明的化合物，而不旨在对其进行限制。

[0682] 实施例

[0683] 实施例1:阳离子脂质(3)的示例性合成

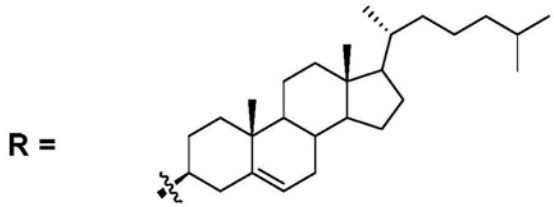
[0684] 可以根据方案1的示例性合成来制备本文所述的阳离子脂质。本文提供了阳离子脂质(3)的示例性合成

[0685] 合成(3S,10R,13R)-4-(双((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)十二烷基)氨基)丁酸10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯并[α]菲-3-基酯(化合物i)



化合物 g 化合物 i

[0686]



胆固醇

[0687] 向4-(双((R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)十二烷基)氨基)丁酸化合物g(1.0g,1.4mmol)和胆固醇(化合物h;580mg,1.5mmol)在10mL二氯甲烷中的混合物中添加DMAP(50mg,0.43mmol)和EDCI(550mg,2.8mmol),并且将所得的混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用二氯甲烷(15mL)稀释,然后用水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥后,过滤有机层并浓缩。残余物通过快速柱色谱法(120g SiO_2:0%至30%乙酸乙酯的己烷溶液梯度)纯化,得到1.25g所需产物化合物i,为无色油状物(收率:82%)。

[0688] 合成(3S,10R,13R)-4-(双((R)-2-羟基十二烷基)氨基)丁酸10,13-二甲基-17-((R)-6-甲基庚-2-基)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯并[α]菲-3-基酯(阳离子脂质3)

[0689]



化合物 i 阳离子脂质 3

[0690] 在100ml特氟隆烧瓶中,将化合物i(500mg,0.468mmol)在5mL四氢呋喃中的溶液冷却至0℃,然后滴加HF-吡啶溶液(2mL,7f0重量%/30重量%)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。质谱分析表明完全转化后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并且用碳酸氢钠水溶液中和。分离有机层,并且用二氯甲烷萃取水层。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后蒸

发。残余物通过快速柱色谱法(12g SiO_2:0％至50％乙酸乙酯的己烷溶液梯度)纯化,得到335mg所需产物阳离子脂质3,为白色固体(收率:85％)。

[0691] 实施例2:使用阳离子脂质(3)的脂质纳米颗粒制剂以及人促红细胞生成素(hEPO)在CD1小鼠中的体内表达

[0692] 根据本领域已知的方法,本文所述的阳离子脂质可用于制备脂质纳米颗粒。例如,合适的方法包括在国际公开No.WO 2018/089801中描述的方法,该文献全文以引用方式并入本文。

[0693] 脂质纳米颗粒制剂的一种示例性方法是WO 2018/089801的方法A(参见例如,WO 2018/089801的实施例1和图1)。方法A("A")涉及通过将mRNA与脂质混合物混合而无需首先将脂质预形成为脂质纳米颗粒来包封mRNA的常规方法。在示例性方法中,分别制备了乙醇脂质溶液和mRNA的缓冲水溶液。通过将脂质溶解于乙醇中来制备脂质混合物(阳离子脂质、辅助脂质、两性离子脂质、PEG脂质等)的溶液。通过将mRNA溶解于柠檬酸盐缓冲液中来制备mRNA溶液,从而在pH为4.5的柠檬酸盐缓冲液中产生0.0833mg/ml浓度的mRNA。然后在混合之前将混合物都加热至65℃。然后,使用泵系统将两种溶液混合。在某些情况下,使用齿轮泵系统将两种溶液混合。在某些实施方案中,使用"T"汇流(或"Y"汇流)将两种溶液混合。然后通过TFF方法渗滤纯化混合物。将所得制剂浓缩并在2-8℃下储存,直至进一步使用。

[0694] 用于脂质纳米颗粒制剂的第二示例性方法是WO 2018/089801的方法B(参见例如,WO 2018/089801的实施例2和图2)。方法B("B")是指通过将预成形的脂质纳米颗粒与mRNA混合来包封信使RNA(mRNA)的过程。在方法B中可以使用一系列不同的条件,诸如变化的温度(即加热或不加热混合物)、缓冲剂和浓度。在示例性方法中,使用泵系统将溶解于乙醇和柠檬酸盐缓冲液中的脂质混合。两股流的瞬时混合导致空脂质纳米颗粒的形成,这是一个自组装过程。所得制剂混合物为含有醇的柠檬酸盐缓冲液中的空脂质纳米颗粒。然后使制剂经历TFF纯化过程,其中发生了缓冲液交换。然后使用泵系统将所得的预成形空脂质纳米颗粒的悬浮液与mRNA混合。对于某些阳离子脂质,混合后加热溶液导致更高百分比的含有mRNA的脂质纳米颗粒和更高的mRNA总产量。

[0695] 静脉内(IV)施用包含示例性阳离子脂质和编码hEPO的mRNA的脂质纳米颗粒制剂,以便研究mRNA递送和所得的hEPO表达。通过如上所述的方法A制备阳离子脂质(3)和hEPO mRNA的纳米颗粒制剂,用于以如下表5所示的组合物静脉内施用。该制剂以如下的摩尔％比率制备:阳离子脂质:DMG-PEG2000;胆固醇:DPPC:DOPE＝20:5:25:20:30。

[0696] 表5.示例性脂质纳米颗粒制剂

[0697]

mRNA	制剂组成	过程	N/P	尺寸	PDI	包封%
hEPO	(3): DMG-PEG2000:胆固醇:DPPC:DOPE	A	4	134.6	0.292	83.16

[0698] 向6至8周龄的雄性CD1小鼠以1mg/kg的剂量水平单次静脉内注射LNP制剂。在给药后6小时和24小时通过剪尾收集血液样品。通过ELISA测量血清样品中的hEPO蛋白表达水平,其显示血清中的hEPO表达为大约3.47ng/ml。该研究证明,本文所述的阳离子脂质在体内递送mRNA时高度有效,导致由所递送的mRNA编码的蛋白质或多肽的高表达。