



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032057 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880052699.2

(22)申请日 2018.08.07

(30)优先权数据

62/542,778 2017.08.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/045659 2018.08.07

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/032612 EN 2019.02.14

(71)申请人 波涛生命科学有限公司

地址 新加坡新加坡城

(72)发明人 钱德拉·瓦尔格赛 钟忠

娜奥基·艾娃莫托

詹森·敬新·张

让-科斯梅·多达特 刘元婧

帕查穆图·坎德萨米

塞瑟马达范·迪瓦卡拉梅农

陆根良 苏布拉马尼安·马拉潘

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 刘小立 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/711(2006.01)

A61K 31/712(2006.01)

A61K 31/7125(2006.01)

C12N 15/113(2006.01)

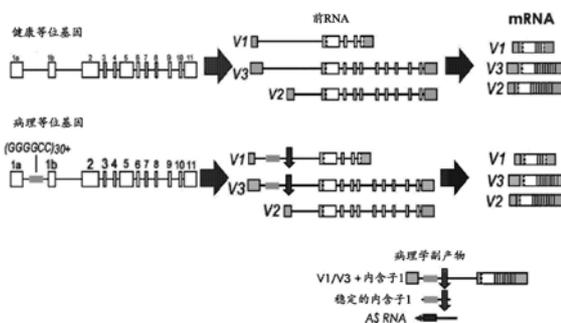
权利要求书5页 说明书411页 附图7页

(54)发明名称

寡核苷酸组合物及其方法

(57)摘要

除其他事项外,本公开提供了寡核苷酸、其组合物和方法。除其他事项外,本公开涵盖了以下认识:寡核苷酸的结构元件可以对寡核苷酸的性质和活性,例如敲低能力、稳定性、递送等产生重大影响,所述结构元件是例如碱基序列、化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰)或其模式、与其他化学部分的缀合物、和/或立体化学[例如,骨架手性中心(手性核苷酸间键联)的立体化学]和/或其模式。在一些实施例中,所述寡核苷酸降低C9orf72基因或其基因产物的表达、活性和/或水平,所述基因包括但不限于包含重复扩增的C9orf72基因。在一些实施例中,本公开提供了用于使用所提供的寡核苷酸组合物治疗疾病,例如治疗C9orf72相关障碍的方法。



1. 一种寡核苷酸,其包含骨架手性中心(键联磷)模式:
(Op)ⁿ(Sp)^m,
其中:
Sp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;
Op表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且
n和m各自独立地是1-20;并且
每个翼独立地包含一个或多个核碱基。
2. 如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述骨架手性中心模式包含(Sp)^t[(Op/Rp)ⁿ(Sp)^m]^y,其中t是1-20。
3. 如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述骨架手性中心模式包含(Np)^t[(Op/Rp)ⁿ(Sp)^m]^y,其中t是1-20,其中Np是Sp或Rp,其中Rp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的寡核苷酸,其中n是1。
5. 如权利要求4所述的寡核苷酸,其中m是2或更大。
6. 如权利要求5所述的寡核苷酸,其中t是2或更大。
7. 如权利要求6所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼结构。
8. 一种包含寡核苷酸的组合物,其中所述寡核苷酸包含第一翼、第二翼和核心,形式为第一翼-核心-第二翼或第二翼-核心-第一翼,其中所述第一翼、第二翼和核心各自包含不同的糖或一个或多个糖修饰或其组合或模式、和/或一个或多个核苷酸间键联或其组合或模式、和/或一个或多个核苷酸间键联的立体化学或其组合或模式。
9. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够降低靶基因或其基因产物的水平、表达和/或活性。
10. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够通过涉及RNA酶H的机制降低靶基因或其基因产物的水平、表达和/或活性。
11. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够通过涉及空间位阻的机制降低靶基因或其基因产物的水平、表达和/或活性。
12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够退火成靶mRNA并降低所述靶mRNA的翻译水平。
13. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸能够退火成靶RNA并通过涉及空间位阻的机制降低所述靶RNA的翻译水平。
14. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心能够退火成靶核酸,形成RNA酶H的底物,并允许RNA酶H切割所述靶核酸。
15. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心包含一个或多个2'-脱氧核糖糖部分。
16. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心包含一个或多个2'-脱氧核糖糖部分并能够退火成靶核酸,形成RNA酶H的底物,并允许RNA酶H切割所述靶核酸。
17. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心包含五个或更多个2'-脱氧核糖糖部分并能够退火成靶核酸,形成RNA酶H的底物,并允许RNA酶H切割所述靶核酸。
18. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中糖是2'-脱氧核糖或双环糖,并且糖

修饰是2'-MOE、2'-OMe或2'-F。

19. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中核苷酸间键联是磷酸二酯键联、硫代磷酸酯或非带负电荷的核苷酸间键联。

20. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含立体随机的核苷酸间键联。

21. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含手性控制的核苷酸间键联。

22. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸的骨架手性中心模式包含呈Rp构型的手性核苷酸间键联和/或呈Sp构型的手性核苷酸间键联。

23. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含呈Sp构型的手性核苷酸间键联。

24. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含呈Sp构型的硫代磷酸酯键联。

25. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一翼和第二翼包含不同的糖或一个或多个糖修饰或其组合或模式。

26. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一翼和第二翼包含不同的一个或多个核苷酸间键联或其组合或模式。

27. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一翼和第二翼包含不同的一个或多个核苷酸间键联的立体化学或其组合或模式。

28. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一翼包含不存在于所述核心中的糖或糖修饰,并且其中所述第二翼包含不存在于所述第一翼或核心中的糖或糖修饰。

29. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一翼包含不存在于所述核心中的第一糖或糖修饰,并且其中所述第二翼包含不存在于所述第一翼或核心中的第一糖或糖修饰,并且其中所述第二翼进一步包含不存在于所述第一翼或核心中的第二糖或糖修饰。

30. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe;所述第一翼包含2'-OMe;并且所述第二翼包含不是2'-OMe并且不存在于所述核心中的2'-糖修饰。

31. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-MOE;所述第一翼包含2'-MOE;并且所述第二翼包含不是2'-MOE并且不存在于所述核心中的2'-糖修饰。

32. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-F;所述第一翼包含2'-F;并且所述第二翼包含不是2'-F并且不存在于所述核心中的2'-糖修饰。

33. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含双环糖;所述第一翼包含双环糖;并且所述第二翼包含不是双环糖并且不存在于所述核心中的2'-糖修饰。

34. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe或2'-MOE;所述第一翼包含2'-OMe和2'-MOE;并且所述第二翼包含2'-MOE而不包含2'-OMe。

35. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe或2'-MOE;所述第一翼包含2'-OMe和2'-MOE;并且所述第二翼包含2'-OMe而不包含2'-MOE。

36. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe、2'-MOE或2'-F;所述第一翼包含2'-OMe和2'-MOE;并且所述第二翼包含2'-F而不包含2'-MOE和2'-

OMe。

37. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe、2'-MOE或2'-F;所述第一翼包含2'-OMe而不包含2'-MOE或2'-F;并且所述第二翼包含2'-MOE而不包含2'-OMe或2'-F。

38. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe、2'-MOE或2'-F;所述第一翼包含2'-F而不包含2'-MOE或2'-OMe;并且所述第二翼包含2'-OMe而不包含2'-MOE或2'-F。

39. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述核心不包含2'-OMe、2'-MOE或2'-F;所述第一翼包含2'-F而不包含2'-MOE或2'-OMe;并且所述第二翼包含2'-MOE而不包含2'-OMe或2'-F。

40. 一种手性控制的寡核苷酸组合物,其包含具有以下各项的多个寡核苷酸:

- a) 共同的碱基序列;
- b) 共同的骨架键联模式;
- c) 共同的骨架手性中心模式;

其中所述组合物中所述多个寡核苷酸的水平不是随机的;并且

其中特定寡核苷酸类型的每个寡核苷酸独立地是如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

41. 一种包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸的特征在于:

- a) 共同的碱基序列;
- b) 共同的骨架键联模式;
- c) 共同的骨架手性中心模式;

其中相对于具有相同的共同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

其中特定寡核苷酸类型的每个寡核苷酸独立地是如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

42. 如权利要求41-42中任一项所述的组合物,其中所述组合物中具有共同碱基序列的所有寡核苷酸的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%是所述多个寡核苷酸或所述类型的寡核苷酸。

43. 如权利要求41-43中任一项所述的组合物,其中所述组合物中所有寡核苷酸的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%具有共同的碱基序列。

44. 如权利要求42或43中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少5%。

45. 如权利要求42或43中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少10%。

46. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-39中任一项所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐。

47. 如权利要求46所述的组合物,其中所述组合物包含如权利要求1-39中任一项所述的寡核苷酸的钠盐。

48. 如前述权利要求中任一项所述的组合物或寡核苷酸,其中所述组合物的寡核苷酸或所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个非带负电荷的核苷酸间键联。

49. 一种用于选择性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在一个或多个相似序列,每个相似序列均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于相似序列限定了所述靶核酸序列,所述方法包括以下步骤:

使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

- 1) 共同的碱基序列;
- 2) 共同的骨架键联模式;
- 3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定所述靶核酸序列的特征序列元件互补的序列。

50. 如权利要求49所述的方法,其中特征序列元件是或包含一个或多个使所述靶核酸序列与基因组和/或由此编码的产物中的一个或多个相似序列区分开的核碱基。

51. 如权利要求49所述的方法,其中特征序列元件是使所述靶核酸序列与基因组和/或由此编码的产物中的一个或多个相似序列区分开的核碱基。

52. 如权利要求49-51中任一项所述的方法,其中相似序列和与共同的碱基序列互补的序列的部分内的靶核酸序列共享至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%但小于100%的同源性。

53. 如权利要求49-52中任一项所述的方法,其中相似序列和与共同的碱基序列互补的序列的部分内的靶核酸序列相差不超过5、4、3、2或1个核碱基,但与其不相同。

54. 如权利要求49-52中任一项所述的方法,其中相似序列和与共同的碱基序列互补的序列的部分内的靶核酸序列相差仅1个核碱基。

55. 一种用于等位基因特异性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在多个等位基因,其中每个等位基因均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于同一靶核酸序列的其他等位基因限定了所述等位基因,所述方法包括以下步骤:

使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

- 1) 共同的碱基序列;
- 2) 共同的骨架键联模式;
- 3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定特定等位基因的特征序列元件互补的序列。

56. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中特征序列元件是SNP。

57. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中特征序列元件是突变。

58. 如权利要求49-57中任一项所述的方法,其中所述组合物以比不存在所述组合物时更大的水平抑制所述转录物。

59. 如权利要求49-58中任一项所述的方法,其中所述组合物以对另一个等位基因或相

似序列观察到的抑制水平更大的水平抑制所述转录物。

60. 如权利要求49-59中任一项所述的方法,其中所述手性控制的寡核苷酸组合物是如权利要求1-39和48中任一项所述的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物或如权利要求40-48中任一项所述的组合物。

61. 一种用于降低系统中的转录物或由此编码的蛋白质的水平的方法,所述方法包括施用如前述权利要求中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

62. 一种如实施例1-431中任一项所述的化合物、寡核苷酸、组合物或方法。

寡核苷酸组合物及其方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2017年8月8日提交的美国临时申请号62/542,778的优先权,将其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0002] 寡核苷酸可用于各种应用例如治疗性应用、诊断性应用和/或研究应用中,包括但不限于各种病症、障碍和/或疾病的治疗。

发明内容

[0003] 除其他事项外,本公开涵盖以下认识:寡核苷酸的结构元件(如碱基序列、化学修饰(例如,糖、碱基和/或核苷酸间键联的修饰,及其模式)、和/或立体化学(例如,骨架手性中心的立体化学(手性核苷酸间键联)、和/或其模式))可能对活性和特性(例如寡核苷酸的稳定性、毒性、递送等)具有重大影响。在一些实施例中,本公开证明,寡核苷酸和包含具有受控结构元件(例如,受控化学修饰和/或受控骨架立体化学模式)的寡核苷酸的组合物提供了意想不到的活性和特性(包括但不限于本文所述的那些)。在一些实施例中,本公开证明,化学修饰和立体化学的组合可以提供意想不到的、大大改善的活性和特性。在一些实施例中,本公开提供寡核苷酸和包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸具有特定的碱基序列、和/或糖修饰模式(例如,2'-OMe、2'-F、2'-MOE等)、和/或模式或碱基修饰(例如,5-甲基胞嘧啶)、和/或骨架修饰模式(例如,天然磷酸键、修饰的核苷酸间键联等)、和/或骨架手性中心模式(例如,R_p或S_p、和/或立体随机、和/或非手性骨架键联磷原子)。

[0004] 在一些实施例中,本公开提供了新颖的寡核苷酸及其组合物(例如,手性控制的寡核苷酸组合物),其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼的形式,其中第一翼和第二翼与核心不同,并且彼此例如在糖或糖修饰或其组合或模式、骨架核苷酸间键联或其组合或模式、和/或骨架核苷酸间键联的立体化学的组合或模式上化学地不同。特别地,在一些实施例中,本公开提供了包含翼-核心-翼结构的寡核苷酸,其中每个翼独立地包含一个或多个糖修饰,其中一个翼的糖修饰的模式不同于另一个翼。在一些实施例中,一个翼包含不在另一翼中的糖修饰。在一些实施例中,所述核心的每个糖部分独立地在2'-位不包含取代基(在2'-位为两个-H)。在一些实施例中,所述核心的每个糖部分独立地是任选地在5'-位被取代的天然DNA糖部分(D-2-脱氧核糖部分)。在一些实施例中,所述核心的每个糖部分独立地是天然DNA糖部分(D-2-脱氧核糖部分)。在一些实施例中,此类寡核苷酸包含一个或多个手性核苷酸间键联(例如,硫代磷酸酯键联[-O-P(O)(SH)-O-],其在一定pH下能以阴离子形式-O-P(O)(S⁻)-O-存在],如本文所述的中性核苷酸间键联等)。在一些实施例中,此类寡核苷酸包含一个或多个(例如,至少5、6、7、8、9或10个)手性中性核苷酸间键联。在一些实施例中,本公开提供了此类寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含(N_p)_t[(O_p/R_p)_n(S_p)_m]_y的骨架手性中心(键联磷)模式,其中每个变量独立地如本公开中所述。如本领域技术人员所理解的,除非另有说明,否则立体化学模式是从5'至3'方

向。

[0005] 在一些实施例中,本公开证明,包含某些立体化学模式如 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 的寡核苷酸及其手性控制的寡核苷酸组合物可以提供高度改善的活性(例如,当用于切割靶核酸时)、特异性(例如,当用于切割其中存在相似序列的核酸的靶核酸[例如,野生型和突变型等位基因的转录物、来自包含单核苷酸多态性(SNP)的等位基因的转录物等]时)和/或其他特性(例如,稳定性、递送等),与合适的对照寡核苷酸和/或其组合物(例如,相同碱基序列的未修饰的寡核苷酸;任选地具有相同组成的立体随机寡核苷酸;任选地具有相同组成的手性控制的寡核苷酸;或其立体随机和/或手性控制的组合物)相比。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 的立体化学模式,其中每个变量独立地如本公开中所述。在一些实施例中,每个 N_p 是 S_p 。在一些实施例中,模式包含至少一个 O_p 。在一些实施例中, n 是 1。在一些实施例中, m 至少是 2、3、4 或 5。在一些实施例中, y 是 1。在一些实施例中, y 是 2、3、4 或 5。在一些实施例中, $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 是 $(S_p) t [(O_p/R_p) (S_p) m]_y$ 。在一些实施例中, $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 是 $(S_p) t [O_p (S_p) m]_y$ 。在一些实施例中,每个 N_p 、 R_p 和/或 S_p 键联磷独立地是硫代磷酸酯键联的键联磷。在一些实施例中,每个 O_p 独立地是天然核苷酸间键联 $-O-P(O)(OH)-O-$ (其在一定 pH 下能以阴离子形式 $-O-P(O)(O^-)-O-$ 存在)的键联磷。在一些实施例中,与立体化学模式(例如 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$) 的键联磷连接的每个糖部分不包含 2'-修饰。在一些实施例中,在其 3'-位与立体化学模式(例如 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$) 的键联磷连接的每个糖部分不包含 2'-修饰。在一些实施例中,在其 5'-位与立体化学模式(例如 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$) 的键联磷连接的每个糖部分不包含 2'-修饰。在一些实施例中,与立体化学模式(例如 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$) 的键联磷连接的每个糖部分独立地是天然 DNA 糖部分(D-2-脱氧核糖部分),其中 5'-位任选地被取代。在一些实施例中,5'-位不被取代。在一些实施例中,5'-位被取代,例如其中 5'-位与 O_p 的键联磷连接。

[0006] 在一些实施例中,如本公开中所证明的,包含含有 $N_p N_p O_p (S_p) m$ 的立体化学模式的寡核苷酸可以在核苷酸间键联位置处切割靶序列,所述核苷酸间键联位置对应于包含 O_p 的核苷酸间键联的寡核苷酸上游的第二核苷酸间键联(在靶标的核苷酸间键联处,所述核苷酸间键联对应于包含 $N_p N_p O_p (S_p) m$ 的带下划线的 N_p 的核苷酸间键联)。

[0007] 在一些实施例中,本公开提供了用于靶核酸的受控切割的方法,所述方法包括提供寡核苷酸或其手性控制的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸的立体化学模式包含如本公开中所述的 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 。

[0008] 在一些实施例中,本公开提供了用于核酸靶标的受控切割的方法,所述方法包括使靶标与所提供的寡核苷酸或其组合物接触。在一些实施例中,本公开提供了用于核酸靶标的选择性切割的方法,所述方法包括使靶标与所提供的寡核苷酸或其组合物接触。在一些实施例中,本公开提供了用于特定等位基因的转录物的等位基因特异性切割的方法,所述方法包括使靶标与所提供的寡核苷酸或其组合物接触。在一些实施例中,此类提供的寡核苷酸具有包含 $O_p (S_p) m$ 的骨架手性中心模式。在一些实施例中,组合物是多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心模式包含 $O_p (S_p) m$ 。在一些实施例中, m 是 2。在一些实施例中,此类提供的寡核苷酸具有包含 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m]_y$ 的骨架手性中心模式,其中每个变量如本公开中所述, n 是 1, m 是 2 或更大,且 t 是 2 或更大。在一些实施例中,组

合物是多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其骨架手性中心模式包含 $(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m] y$, 其中每个变量如本公开中所述, n 是 1, m 是 2 或更大, 且 t 是 2 或更大。在一些实施例中, N_p 是 S_p 。

[0009] 在一些实施例中, 包含非对称形式和/或在本公开中所述的立体化学模式的寡核苷酸能够降低基因靶标或其基因产物的水平、表达和/或活性。

[0010] 本公开的寡核苷酸可以通过各种机制起作用。在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸能够经由涉及 RNA 酶 H (其识别 DNA/RNA 双链体) 的机制降低基因靶标或其基因产物的水平、表达和/或活性。在一些实施例中, 寡核苷酸的核心包含多个脱氧核糖 (例如, 如在天然存在的 DNA 中发现的 2'-脱氧核糖或 2'-DNA 糖) 部分, 并且能够退火成 RNA (例如, 靶 mRNA) 以形成 RNA 酶 H 的底物, 从而允许 RNA 酶 H 切割 RNA。

[0011] 在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸能够经由涉及空间位阻的机制降低基因靶标或其基因产物的水平、表达和/或活性。在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸阻断或减少靶 mRNA 的翻译。

[0012] 本公开涉及具有非对称形式、并通过任何机制动作、并且包含本文所述的任何结构或形式 (或其部分) 的任何寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸包含碱基、糖和/或核苷酸间键联的至少一个非天然存在的修饰。

[0013] 在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸包含至少一个立体随机核苷酸间键联 (非手性控制的核苷酸间键联) (例如, 立体随机硫代磷酸酯键联、立体随机中性核苷酸间键联等)。在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸包含至少一个立体控制的核苷酸间键联 (手性控制的核苷酸间键联) (例如, R_p 或 S_p 硫代磷酸酯键联、 R_p 或 S_p 中性核苷酸间键联等)。

[0014] 在一些实施例中, 本公开涵盖以下认识: 当掺入寡核苷酸中时, 各种任选的另外的化学部分 (如碳水化合物部分、糖部分、靶向部分等) 可以改善一种或多种特性。在一些实施例中, 另外的化学部分选自: 葡萄糖、GluNAc (N-乙酰胺葡萄糖胺) 和茴香酰胺部分。在一些实施例中, 寡核苷酸可以包含两个或更多个另外的化学部分, 其中所述另外的化学部分是相同的或不相同的, 或者是属于相同或不同类别的 (例如, 碳水化合物部分、糖部分、靶向部分等)。在一些实施例中, 某些另外的化学部分促进寡核苷酸向期望的细胞、组织和/或器官的递送, 促进寡核苷酸的内化, 和/或增加寡核苷酸的稳定性。

[0015] 在一些实施例中, 本公开证明, 令人惊讶的高靶标特异性可以用具有不对称形式的寡核苷酸来实现。在一些实施例中, 具有不对称形式的寡核苷酸是等位基因特异性的, 例如, 相对于一种或多种野生型 (例如, 非疾病相关的) 转录物, 所述寡核苷酸可以优先敲低基因靶标的一种或多种疾病相关的转录物。在一些实施例中, 疾病相关的转录物可以包含疾病相关的突变或重复扩增。

[0016] 在一些实施例中, 本公开提供了以下寡核苷酸, 所述寡核苷酸具有不对称形式并包含本文所述的任何结构或形式 (或其部分)、任选的另外的化学部分 (包括但不限于碳水化合物部分和靶向部分)、立体化学或立体化学模式、核苷酸间键联或核苷酸间键联模式; 一种或多种糖修饰或糖修饰模式; 一种或多种碱基修饰或碱基修饰模式。

[0017] 在一些实施例中, 本公开提供了用于降低核酸或由此编码的产物的水平的方法, 所述方法包括使所述核酸与所提供的寡核苷酸或其组合物接触, 其中所述寡核苷酸的碱基序列与所述核酸或其部分的碱基序列互补。在一些实施例中, 本公开提供了用于在受试者

中治疗和/或预防和/或治疗各种相关的病症、障碍和/或疾病的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用所提供的寡核苷酸或其组合物的步骤。

附图说明

[0018] 图1.图1呈现了具有非对称形式的寡核苷酸的某些提供的形式,作为非限制性实例。图1A和图1B呈现了具有不对称形式的寡核苷酸的第一和第二翼中的糖修饰和/或其模式的非限制性实例。图1C呈现了具有不对称形式的寡核苷酸的第一和第二翼中的核苷酸间键联的非限制性实例。图1D为图1A、图1B和图1C提供了图例。

[0019] 图2.包含某些立体化学模式的寡核苷酸的实例切割数据。箭头指示观察到的切割位点。如所证明的,包含某些立体化学模式的寡核苷酸可以将切割引导至所选位点。在一些实施例中,如本文所示,当利用包含某些立体化学模式的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物时,切割主要发生在一个位点处。

[0020] 图3.由所提供的寡核苷酸获得的实例切割数据。

[0021] 图4.示例C9orf72转录物。示出了由健康和病理性C9orf72等位基因产生的V3、V2和V1转录物,其中所述病理性等位基因含有六核苷酸重复扩增[(GGGGCC)₃₀₊指示的水平条]。向下箭头表示某些示例C9orf72寡核苷酸的位置。

具体实施方式

定义

[0022] 如本文所用,除非另外指明,应应用下列定义。出于此公开的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版来鉴别化学元素。另外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry[有机化学]”,Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍],索萨利托(Sausalito):1999,以及“March’s Advanced Organic Chemistry[马奇高级有机化学]”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,约翰威利父子公司(John Wiley& Sons),纽约:2001中。

[0023] 脂肪族:如本文所用,“脂肪族”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即非支链)或支链的经取代或未经取代的烃链,或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元(但非芳族)的经取代或未经取代的单环、双环或多环烃环,或其组合。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-50个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-20个脂肪族碳原子。在其他实施例中,脂肪族基团含有1-10个脂肪族碳原子。在其他实施例中,脂肪族基团含有1-9个脂肪族碳原子。在其他实施例中,脂肪族基团含有1-8个脂肪族碳原子。在其他实施例中,脂肪族基团含有1-7个脂肪族碳原子。在其他实施例中,脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在仍其他实施例中,脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子,且在又其他实施例中,脂肪族基团含有1、2、3或4个脂肪族碳原子。合适的脂肪族基团包括但不限于直链或支链的经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基基团及其杂合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0024] 烯基:如本文所用,术语“烯基”是指如本文所定义的具有一个或多个双键的烷基基团。

[0025] 烷基:如本文所用,术语“烷基”以它在本领域中的普通含义给出,并且可以包括饱和和脂肪族基团,饱和脂肪族基团包括直链烷基基团、支链烷基基团、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基基团、以及环烷基取代的烷基基团。在一些实施例中,烷基具有1-100个碳原子。在某些实施例中,直链或支链烷基在其骨架中具有约1-20个碳原子(例如,对于直链为 C_1-C_{20} ,对于支链为 C_2-C_{20}),且可替代地具有约1-10个碳原子。在一些实施例中,环烷基环在这类环为单环、双环或多环时在其环结构中具有约3-10个碳原子,且可替代地在环结构中具有约5、6或7个碳原子。在一些实施例中,烷基基团可以是低级烷基基团,其中低级烷基基团包含1-4个碳原子(例如,对于直链低级烷基为 C_1-C_4)。

[0026] 炔基:如本文所用,术语“炔基”是指如本文所定义的具有一个或多个三键的烷基基团。

[0027] 大约:如本文所用,关于数字的术语“大约”或“约”通常用于包括在任一方向上(大于或小于)落入所述数字的5%、10%、15%、或20%范围内的数字,除非另有指明或另外从上下文明显可见(除了会小于可能值的0%或者超过可能值的100%的这种数字)。在一些实施例中,关于剂量使用的术语“约”意指 $\pm 5\text{mg/kg/天}$ 。

[0028] 芳基:如本文所用,单独使用或作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指总共具有五个至三十个环成员的单环、双环或多环系统,其中系统中的至少一个环是芳族。在一些实施例中,芳基基团为总共具有五个至十四个环成员的单环、双环或多环系统,其中系统中的至少一个环是芳族,且其中系统中的各环含有3至7个环成员。在一些实施例中,芳基基团为联芳基基团。术语“芳基”与术语“芳基环”可互换使用。在本公开的某些实施例中,“芳基”是指包括但不限于苯基、联苯基、萘基、联萘基、蒽基等的芳环系统,其可具有一个或多个取代基。如本文所用,还包括在术语“芳基”的范围内的是其中芳环与一个或多个非芳环稠合的基团,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘啶基、啡啶基或四氢萘基等。

[0029] 可比较的:术语“可比较的”在本文中用于描述两组(或更多组)彼此充分相似的条件或环境,以允许比较所获得的结果或观察到的现象。在一些实施例中,可比较的条件或环境的组的特征在于多个基本相同的特征和一个或少数变化的特征。本领域普通技术人员将理解,当由足够数量和类型的基本相同的特征表征时,条件的组彼此是可比较的,以保证合理的结论,即在不同组的条件或环境下获得的结果或观察到的现象的差异是由那些变化的特征的变化引起或指示的。

[0030] 环脂肪族:术语“环脂肪族(cycloaliphatic)”、“碳环(carbocycle)”、“碳环基(carbocyclyl)”“碳环基团(carbocyclic radical)”和“碳环(carbocyclic ring)”可互换使用,且如本文所用,是指具有3至30个环成员的如本文所述的饱和或部分不饱和但非芳族的环脂肪族单环、双环或多环系统,除非另有说明。环脂肪族基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降苡基、金刚烷基和环辛二烯基。在一些实施例中,环脂肪族基团具有3-6个碳原子。在一些实施例中,环脂肪族基团为饱和的且为环烷基。术语“环脂肪族”还可包括与一个或多个芳族或非芳族环稠合的脂肪族环,如十氢萘基或四氢萘基。在一些实施例中,环脂肪族基团为双环。在一些实施例中,环脂肪族基团为三环。在一些实施例中,环脂肪族基团为多环。在一些实施例中,“环脂肪族”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但非芳族的 C_3-C_6 单环烃或

C₈-C₁₀双环或多环烃(其具有与所述分子的其余部分附接的单个附接点),或是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但非芳族的C₉-C₁₆多环烃(其具有与所述分子的其余部分附接的单个附接点)。

[0031] 杂脂肪族:如本文所用,术语“杂脂肪族”以它在本领域中的普通含义给出,并且是指其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如,氧、氮、硫、硅、磷等)替换的如本文所述的脂肪族基团。在一些实施例中,选自C、CH、CH₂和CH₃的一个或多个单元独立地被一个或多个杂原子(包括其氧化形式和/或取代形式)替换。在一些实施例中,杂脂肪族基团为杂烷基。在一些实施例中,杂脂肪族基团为杂烯基。

[0032] 杂烷基:如本文所用,术语“杂烷基”以它在本领域中的普通含义给出,并且是指其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如,氧、氮、硫、硅、磷等)替换的如本文所述的烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0033] 杂芳基:如本文所用,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-”是指总共具有五个至三十个环成员的单环、双环或多环系统,其中系统中的至少一个环是芳族且至少一个芳环原子为杂原子。在一些实施例中,杂芳基基团是具有5至10个环原子的基团(即,单环、双环或多环),在一些实施例中具有5、6、9或10个环原子。在一些实施例中,杂芳基基团具有在环状阵列中共享的6、10或14个 π 电子;并且除碳原子外,还具有一至五个杂原子。杂芳基基团包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、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、吡啶基、嘌呤基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。在一些实施例中,杂芳基为杂联芳基基团,如联吡啶基等。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳基-”还包括其中杂芳环与一个或多个芳基环、环脂肪族环或杂环基环稠合的基团,其中附接基团或附接点在杂芳环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、以及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可以是单环的、双环的或多环的。术语“杂芳基(heteroaryl)”可以与术语“杂芳基环(heteroaryl ring)”、“杂芳基基团(heteroaryl group)”或“杂芳族(heteroaromatic)”互换使用,所述术语中的任一者包括任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基基团取代的烷基基团,其中烷基部分和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0034] 杂原子:如本文所用,术语“杂原子”意指不是碳或氢的原子。在一些实施例中,杂原子是硼、氧、硫、氮、磷、或硅(包括氮、硫、磷、或硅的任何氧化的形式;任何碱性氮或杂环的可取代氮的季铵化形式(例如,如在3,4-二氢-2H-吡咯基中的N)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N-取代的吡咯烷基中);等)。

[0035] 杂环:如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基基团(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且是指饱和或部分不饱和且具有一个或多个杂原子环原子的单环、双环或多环部分(例如,3-30元)。在一些实施例中,杂环基基团是稳定的5元至7元单环或7元至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的且除碳原子外具有一个或多个、优选地一至四个如以上所定义的杂原子。

当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在经N-取代的吡咯烷基中)。杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,并且任何环原子可以任选地被取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环(heterocyclyl ring)”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或环脂肪族环稠合的基团,如吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基基团可以是单环的、双环的或多环的。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任选地被取代。

[0036] 体外:如本文所用,术语“体外”是指在人造环境中(例如在试管或反应容器中、在细胞培养物中等)而不是在生物体(例如,动物、植物和/或微生物)内发生的事件。

[0037] 体内:如本文所用,术语“体内”是指在生物体(例如,动物、植物和/或微生物)内发生的事件。

[0038] 任选地经取代的:如本文所述,本公开的化合物(例如寡核苷酸)可以含有任选地经取代的部分和/或经取代的部分。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,均意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替换。除非另外指明,否则“任选地经取代的”基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,且当任何给定结构中的超过一个位置可以被选自指定基团的超过一个取代基取代时,在每一位置处的取代基可以相同或不同。在一些实施例中,任选地经取代的基团是未经取代的。本公开所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的组合。如本文所用,术语“稳定”是指如下化合物,在出于本文所公开的一个或多个目的而经历其制备、检测以及在某些实施例中经历其回收、纯化和使用的条件时,它们基本上不发生改变。

[0039] 在可取代原子(例如,合适的碳原子)上的合适的单价取代基独立地是卤素;- $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, 其可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 其可以被 R° 取代; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, 其可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以被 R° 取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSi}(\text{R}^\circ)_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{Si}(\text{R}^\circ)_3$; $-\text{OSi}(\text{R}^\circ)_3$; $-\text{B}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OB}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OB}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)(\text{SR}^\circ)$; $-\text{SP}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$; $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{P}(\text{O})(\text{R}^\circ)_2$;

$N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ})_2$; $-P(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})O-N(R^{\circ})_2$; 或 $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})C(O)O-N(R^{\circ})_2$, 其中每个 R° 可以如下文所定义地被取代且独立地是氢; C_{1-20} 脂肪族; 具有1-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族; $-CH_2-$ (C_{6-14} 芳基); $-O(CH_2)_{0-1}$ (C_{6-14} 芳基); $-CH_2-$ (5-14元杂芳基环); 具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的5-20元单环、双环或多环的饱和环、部分不饱和环或芳基环; 或者尽管有上述定义, 两个独立出现的 R° 与一个或多个插入原子一起形成具有0-5个独立地选自氮、氧、硫、硅和磷的杂原子的5-20元单环、双环或多环的饱和环、部分不饱和环或芳基环(其可以如下文所定义地被取代)。

[0040] R° (或通过两个独立出现的 R° 与插入原子一起形成的环)上合适的单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})C(O)OR^{\bullet}$ 、或 $-SSR^{\bullet}$, 其中每个 R^{\bullet} 是未取代的或在前面带有“卤代”的情况下是仅被一个或多个卤素取代的, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳基环。在 R° 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

[0041] 例如在合适的碳原子上的合适的二价取代基独立地是以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{\bullet}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{\bullet}$ 、 $=NNHC(O)OR^{\bullet}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{\bullet}$ 、 $=NR^{\bullet}$ 、 $=NOR^{\bullet}$ 、 $-O(C(R^{\bullet}_2))_{2-3}O-$ 、或 $-S(C(R^{\bullet}_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^{\bullet} 选自氢、可以如下文所定义地被取代的 C_{1-6} 脂肪族、以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳基环。与“任选地经取代的”基团的邻位可取代碳结合的合适的二价取代基包括: $-O(CR^{\bullet}_2)_{2-3}O-$, 其中每个独立出现的 R^{\bullet} 选自氢、可以如下文所定义地被取代的 C_{1-6} 脂肪族、以及具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0042] 在 R^{\bullet} 的脂肪族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、或 $-NO_2$, 其中每个 R^{\bullet} 是未取代的或在前面带有“卤代”的情况下是仅被一个或多个卤素取代的, 并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或具有0-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0043] 口服: 如本文所用的短语“口服施用(oral administration和administered orally)”具有其领域所理解的含义, 是指通过口施用化合物或组合物。

[0044] 肠胃外: 如本文所用的短语“肠胃外施用(parenteral administration和administered parenterally)”具有其领域所理解的含义, 是指除了肠内和局部施用之外的施用方式, 通常是通过注射, 并且包括但不局限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊髓内以及胸骨内注射和输注。

[0045] 部分不饱和的: 如本文所用, 术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”意在涵盖具有多个不饱和位点的环, 但是不意在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0046] 药物组合物: 如本文所用, 术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的

载体一起配制的活性剂。在一些实施例中,活性剂以适合于在治疗方案中施用的单位剂量存在,其显示当施用于相关群体时实现预定的治疗效果的统计学显著概率。在一些实施例中,药物组合物能以固体或液体形式被特别配制以进行施用,包括适用于以下的那些:口服施用,例如,浸液(drench)(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如针对口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂(应用于舌);肠胃外施用,例如,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放的制品通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射;局部应用,例如,作为乳膏剂、软膏剂、或控制释放贴剂或喷雾剂应用于皮肤、肺或口腔;阴道内或直肠内,例如作为阴道栓剂、乳膏剂或泡沫剂;舌下;眼部;透皮;或经鼻、肺以及应用于其他粘膜表面。

[0047] 药学上可接受的:如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适合于与人和动物的组织接触使用而无过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0048] 药学上可接受的载体:如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,其涉及将主题化合物从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一个器官或身体的一部分。在与制品的其他成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及在药物配制品中采用的其他无毒相容的物质。

[0049] 药学上可接受的盐:如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指适合于在制药环境中使用的此类化合物的盐,即,在合理医学判断的范围内,适合于与人和低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],66:1-19(1977)中详细地描述了药学上可接受的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包括但不限于无毒的酸加成盐,其是使用无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或使用有机酸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中所使用的其他方法如离子交换形成的具有氨基基团的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施例中,所提供的化合物(例如寡核苷酸)包含一个或多个酸性基团,且药学上可接受的盐是碱金属盐、碱土金属盐或铵盐(例如,N

(R)₃的铵盐,其中每个R在本公开中被独立地定义和描述)。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在一些实施例中,药学上可接受的盐是钠盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐是钾盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐是钙盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐适当地包括使用平衡离子(如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有从1至6个碳原子的烷基、磺酸根以及芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。在一些实施例中,所提供的化合物包含多于一个酸性基团,例如,所提供的寡核苷酸可以包含两个或更多个酸性基团(例如,天然磷酸酯键和/或经修饰的核苷酸间键联)。在一些实施例中,这种化合物的药学上可接受的盐(或者通常,盐)包含两个或更多个阳离子,所述两个或更多个阳离子可以是相同的或不同的。在一些实施例中,在药学上可接受的盐(或者通常,盐)中,酸性基团中的所有可电离氢被阳离子替换。在一些实施例中,药学上可接受的盐是所提供的寡核苷酸的钠盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐是所提供的寡核苷酸的钠盐,其中每个酸性磷酸根基团以盐形式(所有钠盐)存在。在一些实施例中,药学上可接受的盐是所提供的寡核苷酸的钙盐。

[0050] 保护基团:如本文所用,术语“保护基团”是本领域熟知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,约翰威利父子公司,1999中详细描述的那些,将所述文献的全部内容通过引用并入本文。还包括那些特别适用于核苷和核苷酸化学的保护基团,所述保护基团描述于由Serge L.Beaucage等人在2012年06月编辑的Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry [核酸化学实验室指南]中,将章节2的全部内容通过引用并入本文。合适的氨基-保护基团包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)芴基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)芴基氨基甲酸甲酯、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-吡啶基和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒎基氨基甲酸甲酯、联苯基氨基甲酸甲酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯(Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲硫基苯基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-磷鎓基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基磷鎓基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间氯-对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间

硝基苄基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苄基(邻硝基苄基)甲基氨基甲酸酯、吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苄基氨基硫代羰基衍生物、氨基甲酸叔戊酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-咪喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟基氨基甲酸酯、对-(对'-甲氧基苄基偶氮基)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对苄基偶氮基苄基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苄基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯、对-(苄基偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三-叔丁基苄基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苄基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苄甲酰基苄基丙氨酰衍生物、苄甲酰胺、对苄基苄甲酰胺、邻硝基苄乙酰胺、邻硝基苄氧乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苄基)丙酰胺、3-(邻硝基苄基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苄氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苄基偶氮基苄氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苄甲酰胺、邻-(苄甲酰基氧基甲基)苄甲酰胺、4,5-联苄基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-联苄基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-联苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苄基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苄基)联苄基甲基]胺(MMTr)、N-9-苄基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-联苄基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)三甲苄基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苄基)苄基亚甲胺、N-环亚己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-联苄基二烃基硼酸衍生物、N-[苄基(五羰基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、联苄基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、联苄基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、联苄基氨基磷酸酯、联苄基氨基磷酸酯、苄次磺酰胺、邻硝基苄次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苄次磺酰胺、五氯苄次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苄次磺酰胺、三苄基甲基次磺酰胺、3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)、对甲苯磺酰胺(Ts)、苄磺酰胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苄磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苄磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苄磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苄磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺

(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMSB)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺、和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0051] 适当保护的羧酸进一步包括但不限于甲硅烷基-、烷基-、烯基-、芳基-、和芳基烷基-保护的羧酸。合适的甲硅烷基基团的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基联苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。合适的烷基基团的实例包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、四氢吡喃-2-基。合适的烯基基团的实例包括烯丙基。合适的芳基基团的实例包括任选地经取代的苯基、联苯基、或萘基。合适的芳基烷基基团的实例包括任选地经取代的苄基(例如,对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基)、以及2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

[0052] 合适的羟基保护基团包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫代甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苄氧基)甲基(对-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲醇苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化基、联苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基联苯基甲基、对甲氧基苄基联苯基甲基、二(对甲氧基苄基)苄基甲基、三(对甲氧基苄基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苄基)联苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苄基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苄基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苄基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苄基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苄基)-1'-苧基甲基、9-蒎基、9-(9-苄基)吨基、9-(9-苄基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基(hexyl)甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基联苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、联苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苄基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苄氧基乙酸酯、3-苄基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代乙缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(菜酸酯(mesitoate))、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)

乙基碳酸酯 (TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯 (Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯 (Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯联苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯 (methanesulfonate, mesylate)、苄基磺酸酯以及甲苯磺酸酯 (Ts)。为了保护1,2-二醇或1,3-二醇,保护基团包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、缩丙酮、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、亚苄基缩醛、对甲氧基亚苄基缩醛、2,4-二甲氧基亚苄基缩酮、3,4-二甲氧基亚苄基缩醛、2-硝基亚苄基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基亚乙基原酸酯、1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯、 α -甲氧基亚苄基原酸酯、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)亚苄基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二-叔丁基亚甲硅烷基基团 (DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷亚基)衍生物 (TIPDS)、四-叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二亚基衍生物 (TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、乙基硼酸酯、和苯基硼酸酯。

[0053] 在一些实施例中,羟基保护基团是乙酰基、叔丁基、叔丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对氯苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、2,6-二氯苄基、联苯基甲基、对硝基苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、4,4'-二甲氧基三苯甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基联苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、新戊酰基、9-苄基甲基碳酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三苯甲基、单甲氧基三苯甲基 (MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基 (DMTr) 和4,4',4''-三甲氧基三苯甲基 (TMTr)、2-氰基乙基 (CE或Cne)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基 (TSE)、2-(2-硝基苯基)乙基、2-(4-氰基苯基)乙基、2-(4-硝基苯基)乙基 (NPE)、2-(4-硝基苯基磺酰基)乙基、3,5-二氯苯基、2,4-二甲基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-(2-硝基苯基)乙基、丁基硫代羰基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基)三苯甲基、联苯基氨基甲酰基、乙酰丙酰基、2-(二溴甲基)苯甲酰基 (Dbmb)、2-(异丙基硫代甲氧基甲基)苯甲酰基 (Ptmt)、9-苯基氧杂蒽-9-基(苯基咕吨基 (pixyl)) 或9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基 (MOX)。在一些实施例中,每个羟基保护基团独立地选自乙酰基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基联苯基甲硅烷基、和4,4'-二甲氧基三苯甲基。在一些实施例中,羟基保护基团选自下组,所述组由以下组成:三苯甲基、单甲氧基三苯甲基和4,4'-二甲氧基三苯甲基基团。

[0054] 在一些实施例中,磷键联保护基团是在整个寡核苷酸合成中与磷键联(例如核苷

酸间键联) 附接的基团。在一些实施例中, 保护基团与硫代磷酸酯基团的硫原子附接。在一些实施例中, 保护基团与核苷酸间硫代磷酸酯键联的氧原子附接。在一些实施例中, 保护基团与核苷酸间磷酸酯键联的氧原子附接。在一些实施例中, 保护基团是2-氰基乙基 (CE或Cne)、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-硝基乙基、2-磺酰基乙基、甲基、苄基、邻硝基苄基、2-(对硝基苄基) 乙基 (NPE或Npe)、2-苯基乙基、3-(N-叔丁基甲酰胺基)-1-丙基、4-氧代戊基、4-甲硫基-1-丁基、2-氰基-1,1-二甲基乙基、4-N-甲基氨基丁基、3-(2-吡啶基)-1-丙基、2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)] 氨基乙基、2-(N-甲酰,N-甲基) 氨基乙基、或4-[N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙酰基) 氨基] 丁基。

[0055] 样品: 如本文所用的“样品”是特定生物体或自其获得的物质。在一些实施例中, 样品是获得自或衍生自如本文所述的目的来源的生物样品。在一些实施例中, 目的来源包含生物体, 如动物或人。在一些实施例中, 生物样品包含生物组织或体液。在一些实施例中, 生物样品是或包含: 骨髓; 血液; 血细胞; 腹水; 组织或细针活检样品; 含细胞的体液; 自由浮动的核酸; 痰; 唾液; 尿液; 脑脊液, 腹膜液; 胸膜液; 粪便; 淋巴; 妇科体液 (gynecological fluid); 皮肤拭子; 阴道拭子; 口腔拭子; 鼻拭子; 洗涤液或灌洗液, 如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液; 抽吸物; 刮屑; 骨髓样本; 组织活检样本; 手术样本; 粪便、其他体液、分泌物和/或排泄物; 和/或来自其的细胞等。在一些实施例中, 生物样品是或包含获得自个体的细胞。在一些实施例中, 样品是通过任何适当方法直接获得自目的来源的“初级样品”。例如, 在一些实施例中, 初级生物样品通过选自下组的方法获得, 所述组由以下组成: 活检 (例如, 细针抽吸或组织活检)、手术、收集体液 (例如, 血液、淋巴、粪便等) 等。在一些实施例中, 如上下文可以清楚地看出, 术语“样品”是指通过处理初级样品 (例如, 通过去除初级样品的一种或多种组分和/或通过向初级样品中添加一种或多种试剂) 而获得的制备物。例如, 使用半透膜进行过滤。这种“经处理的样品”可以包含例如核酸或蛋白质, 所述核酸或蛋白质提取自样品或通过使初级样品经受如扩增或mRNA的反转录、分离和/或某些组分的纯化等技术而获得。在一些实施例中, 样品是生物体。在一些实施例中, 样品是植物。在一些实施例中, 样品是动物。在一些实施例中, 样品是人。在一些实施例中, 样品是除人以外的生物体。

[0056] 受试者: 如本文所用, 术语“受试者”或“测试受试者”是指任何生物体, 根据本公开向所述生物体施用所提供的化合物或组合物, 例如用于实验、诊断、预防和/或治疗目的。典型的受试者包括动物 (例如, 哺乳动物, 如小鼠、大鼠、兔、非人灵长动物和人; 昆虫; 蠕虫; 等) 和植物。在一些实施例中, 受试者可能患有和/或易患疾病、障碍和/或病症。

[0057] 基本上: 如本文所用, 术语“基本上”是指表现出一个所感兴趣的特征或特性的总体的或接近总体的范围或程度的定性的状态。与第二序列基本上互补的碱基序列与第二序列不相同, 但与第二序列在大部分相同或几乎相同。此外, 生物领域的普通技术人员应当理解的是生物学和化学现象 (如果有的话) 很少会达到完成和/或进行到完成或实现或避免一个绝对的结果。因此, 本文使用术语“基本上”来获得在许多生物学和/或化学现象中潜在地缺少的内在的完全性。

[0058] 患有: “患有”疾病、障碍和/或病症的个体已经诊断为和/或显示出疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状。

[0059] 易患: “易患”疾病、障碍和/或病症的个体是比一般公众成员具有更高的发展疾病、障碍和/或病症的风险的个体。在一些实施例中, 易患疾病、障碍和/或病症的个体预先

倾向于患有所述疾病、障碍和/或病症。在一些实施例中，易患疾病、障碍和/或病症的个体可以未被诊断出患有所述疾病、障碍和/或病症。在一些实施例中，易患疾病、障碍和/或病症的个体可以表现出所述疾病、障碍和/或病症的症状。在一些实施例中，易患疾病、障碍和/或病症的个体可以不表现出所述疾病、障碍和/或病症的症状。在一些实施例中，易患疾病、障碍、和/或病症的个体将会发展所述疾病、障碍、和/或病症。在一些实施例中，易患疾病、障碍、和/或病症的个体将不会发展所述疾病、障碍、和/或病症。

[0060] 全身：如本文所用，短语“全身施用”、“全身地施用”、“外周施用”、和“外周地施用”具有本领域理解的含义，是指施用化合物或组合物使其进入受体的系统。

[0061] 治疗剂：如本文所用，短语“治疗剂”是指当施用于受试者时具有治疗效果和/或引发所希望的生物学和/或药理学效果的药剂。在一些实施例中，治疗剂是任何物质，所述物质可用于缓解、改善、减轻、抑制、预防、延迟疾病、障碍、和/或病症的一个或多个症状或特征的发作，降低疾病、障碍、和/或病症的一个或多个症状或特征的严重程度，和/或降低疾病、障碍、和/或病症的一个或多个症状或特征的发生率。

[0062] 治疗有效量：如本文所用，术语“治疗有效量”意指当作为治疗方案的一部分施用时引发所希望的生物反应的物质（例如，治疗剂、组合物和/或配制品）的量。在一些实施例中，物质的治疗有效量是当施用于患有或易患疾病、障碍、和/或病症的受试者时，足以治疗、诊断、预防、和/或延迟疾病、障碍、和/或病症的发作的量。如本领域的普通技术人员将理解，物质的有效量可取决于以下这类因素而变化：如所希望的生物学终点、待递送的物质、靶细胞或组织等。例如，用于治疗疾病、障碍、和/或病症的配制品中化合物的有效量是缓解、改善、减轻、抑制、预防、延迟疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的发作，降低疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的严重程度，和/或降低疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的发生率的量。在一些实施例中，以单个剂量施用治疗有效量；在一些实施例中，需要多单位剂量来递送治疗有效量。

[0063] 治疗：如本文所用，术语“治疗（treat、treatment、或treating）”是指用于部分地或完全缓解、改善、减轻、抑制、预防、延迟疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的发作，降低疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的严重程度，和/或降低疾病、障碍、和/或病症的一种或多种症状或特征的发生率的任何方法。治疗可以施用于未表现出疾病、障碍、和/或病症的迹象的受试者。在一些实施例中，治疗可以施用于仅表现出疾病、障碍、和/或病症的早期迹象的受试者，例如出于降低发展与疾病、障碍、和/或病症相关的病理的风险的目的。

[0064] 不饱和的：如本文所用，术语“不饱和的”意指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0065] 单位剂量：如本文所用，表述“单位剂量”是指作为单个剂量和/或以药物组合物的物理离散单位施用的量。在很多实施例中，单位剂量含有预定量的活性剂。在一些实施例中，单位剂量含有整个单个剂量的药剂。在一些实施例中，施用多于一个单位剂量以实现总单个剂量。在一些实施例中，需要或预期需要施用多个单位剂量，以实现预期的效果。单位剂量可以是例如含有预定量的一种或多种治疗剂、预定量的固体形式的一种或多种治疗剂的一定体积的液体（例如，可接受的载体），含有预定量的一种或多种治疗剂等的持续释放配制品或药物递送装置。应当理解，单位剂量可以存在于配制品中，所述配制品除了一种或多种治疗剂之外，还包括任何各种组分。例如，如下文所述，可以包括可接受的载体（例如，

药上可接受的载体)、稀释剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。本领域技术人员将理解,在很多实施例中,特定的治疗剂的总适当日剂量可包含一个或多个单位剂量,并且可由例如在合理的医学判断范围内的主治医师决定。在一些实施例中,对于任何特定患者或生物体的特定的有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包括正在治疗的障碍和障碍的严重程度;所采用的特定的活性化合物的活性;所采用的特定的组合物;受试者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食;施用时间,和所采用的特定的活性化合物的排泄率;治疗的持续时间;与所采用的特定化合物组合或一致使用的药物和/或其他疗法,以及医学领域中熟知的相似因素。

[0066] 野生型:如本文所用,术语“野生型”具有其本领域理解的含义,其是指具有如在“正常”(与突变体、患病、改变等对比)状态或背景中在自然界中发现的结构和/或活性的实体。本领域普通技术人员将理解,野生型基因和多肽通常以多种不同形式(例如,等位基因)存在。

[0067] 核酸:如本文所用,术语“核酸”包括任何核苷酸及其聚合物。如本文所用,术语“多核苷酸”是指具有任何长度的核苷酸(核糖核苷酸(RNA)或脱氧核糖核苷酸(DNA))的聚合物形式。这些术语是指分子的一级结构,并且包括双链和单链DNA、以及双链和单链RNA。这些术语包括作为等效物的RNA或DNA的类似物,其由经修饰的核苷酸和/或经修饰的多核苷酸(例如但不限于甲基化、被保护和/或加帽的核苷酸或多核苷酸)制成。所述术语涵盖多核糖核苷酸或寡核糖核苷酸(RNA)和多脱氧核糖核苷酸或寡脱氧核糖核苷酸(DNA);衍生自核碱基和/或经修饰的核碱基的N-糖苷或C-糖苷的RNA或DNA;衍生自糖和/或经修饰的糖的核酸;以及衍生自磷酸酯桥联和/或经修饰的核苷酸间键联的核酸。所述术语涵盖含有核碱基、经修饰的核碱基、糖、经修饰的糖、磷酸酯桥联或经修饰的核苷酸间键联的任何组合的核酸。实例包括且不限于含有核糖部分的核酸、含有脱氧核糖部分的核酸、含有核糖部分和脱氧核糖部分的核酸、含有核糖部分和经修饰的核糖部分的核酸。除非另有说明,否则前缀“多(poly-)”是指含有2至约10,000个核苷酸单体单元的核酸,并且其中前缀“寡(oligo-)”是指含有2至约200个核苷酸单体单元的核酸。

[0068] 核苷酸:如本文所用,术语“核苷酸”是指多核苷酸的单体单元,其由核碱基、糖和一个或多个核苷酸间键联组成。天然存在的碱基(鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)、和尿嘧啶(U))是嘌呤或嘧啶的衍生物,但应所述理解为还包括天然存在的和非天然存在的碱基类似物。天然存在的糖是戊糖(五碳糖),即脱氧核糖(其形成DNA)或核糖(其形成RNA),但应所述理解,还包括天然存在的和非天然存在的糖类似物。将核苷酸经由核苷酸间键联进行连接以形成核酸、或多核苷酸。许多核苷酸间键联是本领域已知的(如但不限于磷酸酯、硫代磷酸酯、硼烷磷酸酯等)。人工核酸包括PNA(肽核酸)、磷酸三酯、硫代磷酸酯、H-磷酸酯、氨基磷酸酯、硼烷磷酸酯、甲基磷酸酯、磷酰乙酸酯(phosphonoacetate)、硫代磷酰乙酸酯、以及天然核酸的磷酸酯骨架的其他变体,如本文所述的那些。在一些实施例中,天然核苷酸包含天然存在的碱基、糖和核苷酸间键联。如本文所用,术语“核苷酸”还涵盖用于代替天然核苷酸或天然存在的核苷酸的结构类似物,如经修饰的核苷酸和核苷酸类似物。

[0069] 经修饰的核苷酸:术语“经修饰的核苷酸”包括在结构上与天然核苷酸不同但能执行天然核苷酸的至少一种功能的任何化学部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含在

糖、碱基和/或核苷酸间键联处的修饰。在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含修饰的糖、修饰的核碱基、和/或修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸能够具有核苷酸的至少一种功能,例如,在能够与包含至少互补碱基序列的核酸碱基配对的聚合物中形成亚基。

[0070] 类似物:术语“类似物”包括在结构上与参考化学部分或部分的类别不同但能执行此类参考化学部分或部分的类别的至少一种功能的任何化学部分。作为非限制性实例,核苷酸类似物在结构上与核苷酸不同,但能执行核苷酸的至少一种功能;核碱基类似物在结构上与核碱基不同,但能执行核碱基的至少一种功能;等。

[0071] 核苷:术语“核苷”是指其中核碱基或经修饰的核碱基与糖或经修饰的糖共价结合的部分。

[0072] 经修饰的核苷:术语“经修饰的核苷”是指衍生自天然核苷或在化学上类似于天然核苷但包含使其与天然核苷有区别的化学修饰的部分。经修饰的核苷的非限制性实例包括在碱基和/或糖处包含修饰的那些。经修饰的核苷的非限制性实例包括在糖处具有2'修饰的那些。经修饰的核苷的非限制性实例还包括无碱基核苷(其缺乏核碱基)。在一些实施例中,经修饰的核苷能够具有核苷的至少一种功能,例如,在能够与包含至少互补碱基序列的核酸碱基配对的聚合物中形成部分。

[0073] 核苷类似物:术语“核苷类似物”是指与天然核苷在化学上不同但能执行核苷的至少一种功能的化学部分。在一些实施例中,核苷类似物包含糖的类似物和/或核碱基的类似物。在一些实施例中,经修饰的核苷能够具有核苷的至少一种功能,例如,在能够与包含互补碱基序列的核酸碱基配对的聚合物中形成部分。

[0074] 糖:术语“糖”是指呈封闭和/或开放形式的单糖或多糖。在一些实施例中,糖是单糖。在一些实施例中,糖是多糖。糖包括但不限于核糖、脱氧核糖、戊呋喃糖、戊吡喃糖、和己吡喃糖部分。如本文所用,术语“糖”还涵盖用于代替常规糖分子的结构类似物,如二醇、形成核酸类似物的骨架的聚合物、二醇核酸(“GNA”)等。如本文所用,术语“糖”还涵盖用于代替天然核苷酸或天然存在的核苷酸的结构类似物,如经修饰的糖和核苷酸糖。

[0075] 经修饰的糖:术语“经修饰的糖”是指可以替换糖的部分。经修饰的糖模仿糖的空间排列、电子特性、或一些其他物理化学特性。

[0076] 核碱基:术语“核碱基”是指参与氢键合的核酸部分,氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条互补链结合。最常见的天然存在的核碱基是腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)、和胸腺嘧啶(T)。在一些实施例中,天然存在的核碱基是经修饰的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶、或胸腺嘧啶。在一些实施例中,天然存在的核碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶、或胸腺嘧啶。在一些实施例中,核碱基是“经修饰的核碱基”,例如,除腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)、和胸腺嘧啶(T)之外的核碱基。在一些实施例中,经修饰的核碱基是甲基化的腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶、或胸腺嘧啶。在一些实施例中,经修饰的核碱基模拟核碱基的空间排列、电子特性或一些其他物理化学特性,并保留氢键合的特性,氢键合以序列特异性方式将一条核酸链与另一条核酸链结合。在一些实施例中,经修饰的核碱基可与所有五种天然存在的碱基(尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、或鸟嘌呤)配对,而基本上不影响熔解行为、被细胞内酶识别、或寡核苷酸双链体的活性。如本文所用,术语“核碱基”还涵盖用于代替天然核苷酸或天然存在的核苷酸

的结构类似物,如经修饰的核碱基和核碱基类似物。

[0077] 经修饰的核碱基:术语“经修饰的核碱基”、“经修饰的碱基”等是指与核碱基化学上不同但能执行核碱基的至少一种功能的化学部分。在一些实施例中,经修饰的核碱基是包含修饰的核碱基。在一些实施例中,经修饰的核碱基能够具有核碱基的至少一种功能,例如,在能够与包含至少互补碱基序列的核酸碱基配对的聚合物中形成部分。

[0078] 阻断基团:术语“阻断基团”是指掩蔽官能团反应性的基团。随后可以通过去除阻断基团来掩蔽官能团。在一些实施例中,阻断基团是保护基团。

[0079] 部分:术语“部分”是指分子的特定的区段或官能团。化学部分通常是嵌入或附加于分子的公认的化学实体。

[0080] 固体支持物:术语“固体支持物”是指能够合成核酸的任何支持物。在一些实施例中,所述术语是指玻璃或聚合物,其不溶于在合成核酸进行的反应步骤中使用的介质,并且衍生化以包含反应性基团。在一些实施例中,固体支持物是高度交联的聚苯乙烯(HCP)或可控孔度玻璃(CPG)。在一些实施例中,固体支持物是可控孔度玻璃(CPG)。在一些实施例中,固体支持物是可控孔度玻璃(CPG)和高度交联的聚苯乙烯(HCP)的杂合支持物。

[0081] 同源性:“同源性”或“同一性”或“相似性”是指两个核酸分子之间的序列相似性。可以通过对在每个序列中用于比较目的而比对的位置进行比较来各自确定同源性和同一性。当所比较序列中的等同位置由同一碱基占据时,则所述分子在所述位置处是相同的;当等同位点由相同或类似核酸残基(例如,在空间性质和/或电子性质方面是类似的)占据时,则所述分子在所述位置处可称为同源(相似)。作为同源性/相似性或同一性百分比的表述是指在被比较的序列共享的位置处的相同或相似核酸的数目的函数。“不相关”或“非同源”序列与本文所述的序列共享小于40%同一性、小于35%同一性、小于30%同一性、或小于25%同一性。在比较两个序列时,不存在残基(氨基酸或核酸)或存在额外残基也会降低同一性和同源性/相似性。

[0082] 在一些实施例中,术语“同源性”描述了基于数学的序列相似性的比较,其用于鉴定具有相似功能或基序的基因。本文所述的核酸序列可用作“查询序列”来对公共数据库进行搜索,例如以鉴定其他家族成员、相关序列或同源物。在一些实施例中,可以使用Altschul等人,(1990) *J. Mol. Biol.* [分子生物学杂志] 215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(版本2.0)来进行这类搜索。在一些实施例中,可以用NBLAST程序(评分=100,字长=12)进行BLAST核苷酸搜索,以获得与本公开的核酸分子同源的核苷酸序列。在一些实施例中,为了获得用于比较目的的有缺口的比对,可如Altschul等人,(1997) *Nucleic Acids Res.* [核酸研究] 25(17):3389-3402中所描述地使用有缺口的BLAST。当使用BLAST和有缺口的BLAST程序时,可使用相应的程序(例如,XBLAST和BLAST)的默认参数(参见www.ncbi.nlm.nih.gov)。

[0083] 同一性:如本文所用,“同一性”意指当将序列进行比对使序列匹配最大化时(即,考虑缺口和插入),在两个或更多个序列中的相应位置处的相同核苷酸残基的百分比。同一性可以通过已知方法容易地计算,所述方法包括但不限于在以下文献中描述的那些: *Computational Molecular Biology* [计算分子生物学], Lesk, A.M., 编辑, Oxford University Press [牛津大学出版社], 纽约, 1988; *Biocomputing: Informatics and Genome Projects* [生物计算: 信息学和基因组项目], Smith, D.W., 编辑, Academic Press

[学术出版社],纽约,1993;Computer Analysis of Sequence Data[序列数据的计算机分析],第I部分,Griffin,A.M.,和Griffin,H.G.,编辑,Humana Press[胡玛纳出版社],新泽西州,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology[分子生物学的序列分析],von Heinje,G.,Academic Press[学术出版社],1987;和Sequence Analysis Primer[序列分析引物],Gribskov,M.和Devereux,J.,编辑,M Stockton Press[M斯托克顿出版社],纽约,1991;以及Carillo,H.和Lipman,D.,SIAM J.Applied Math.[工业和应用数学学会应用数学杂志]48:1073(1988)。用于确定同一性的方法被设计为在测试的序列之间给出最大的匹配。此外,在公开可获得的计算机程序中编码了用于确定同一性的方法。用于确定两个序列之间的同一性的计算机程序方法包括但不限于GCG程序包(Devereux,J.等人,Nucleic Acids Research[核酸研究]12(1):387(1984)、BLASTP、BLASTN和FASTA(Altschul,S.F.等人,J.Molec.Biol.[分子生物学杂志]215:403-410(1990)以及Altschul等人Nuc.Acids Res.[核酸研究]25:3389-3402(1997))。BLAST X程序可公开获得自NCBI和其他来源(BLAST手册,Altschul,S.等人,NCBI NLM NIH Bethesda(贝塞斯达),Md.(马里兰州)20894;Altschul,S.等人,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]215:403-410(1990))。也可以使用熟知的史密斯-沃特曼算法(Smith Waterman algorithm)来确定同一性。

[0084] 寡核苷酸:术语“寡核苷酸”是指核苷酸的聚合物或寡聚物,并且可以包含天然和非天然核碱基、糖和核苷酸间键联的任何组合。

[0085] 寡核苷酸可以是单链或双链的。单链寡核苷酸可以具有双链区域(由单链寡核苷酸的两个部分形成),并且包含两个寡核苷酸链的双链寡核苷酸可以具有单链区域,例如其中两个寡核苷酸链彼此不互补的区域。示例寡核苷酸包括但不限于结构基因、包含控制区和终止区的基因、自我复制系统(如病毒DNA或质粒DNA)、单链和双链RNAi试剂和其他RNA干扰试剂(RNAi试剂或iRNA试剂)、shRNA、反义寡核苷酸、核酶、微小RNA、微小RNA模拟物、supermir、适体、antimir、antagomir、U1衔接子、形成三链体的寡核苷酸、G-四链体寡核苷酸、RNA激活子、免疫刺激性寡核苷酸和诱饵寡核苷酸。

[0086] 本公开的寡核苷酸可以具有任意各种长度。在特定的实施例中,寡核苷酸的长度范围可以从约2至约200个核苷酸。在多个相关实施例中,单链的、双链的、和三链的寡核苷酸的长度范围可以从约4至约10个核苷酸、从约10至约50个核苷酸、从约20至约50个核苷酸、从约15至约30个核苷酸、从约20至约30个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是从约10至约40个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是从约9至约39个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少4个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少5个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少6个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少7个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少8个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少9个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少10个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少11个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少12个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少15个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少20个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少25个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的长度是至少30个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸是长度为至少18个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施例中,寡核苷酸是长度为至少21个核苷酸的互补链的双链体。在一些实施例中,以长度计算的每个核苷酸独立地包含任选地

经取代的核碱基,所述核碱基选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶。

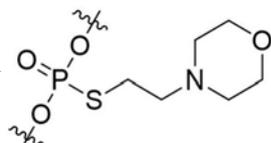
[0087] 核苷酸间键联:如本文所用,短语“核苷酸间键联”通常是指连接寡核苷酸或核酸的核苷单元的键联。在一些实施例中,核苷酸间键联是如在天然存在的DNA和RNA分子中发现的磷酸二酯键联(天然磷酸酯键联)。在一些实施例中,核苷酸间键联包括经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核苷酸间键联是“经修饰的核苷酸间键联”,其中磷酸二酯键联的每个氧原子任选地且独立地被有机或无机部分替换。在一些实施例中,这种有机或无机部分选自但不限于= S 、= Se 、= NR' 、 $-SR'$ 、 $-SeR'$ 、 $-N(R')$ ₂、 $B(R')$ ₃、 $-S-$ 、 $-Se-$ 和 $-N(R')$ -,其中每个 R' 独立地如本公开中所定义和描述的。在一些实施例中,核苷酸间键联是磷酸三酯

键联、硫代磷酸二酯键联 $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{O} \\ | \\ \text{SH} \end{array} \right)$ 或经修饰的硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,

核苷酸间键联是例如PNA(肽核酸)或PMO(二氨基磷酸酯吗啉基寡聚物)键联之一。本领域普通技术人员理解,由于键联中存在酸或碱部分,所以核苷酸间键联可以在给定pH下作为阴离子或阳离子存在。

[0088] 经修饰的核苷酸间键联的非限制性实例是命名为s、s1、s2、s3、s4、s5、s6、s7、s8、s9、s10、s11、s12、s13、s14、s15、s16、s17和s18的经修饰的核苷酸间键联,如WO 2017/210647中所述。

[0089] 例如, $(R_p, S_p) - ATsCs1GA$ 具有 1) 在T和C之间的硫代磷酸酯核苷酸间键联

$\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array} \right)$ 和 2) 在C和G之间的具有  结构的硫代磷酸三酯核苷酸间

键联。除非另有说明,否则在寡核苷酸序列之前的 R_p/S_p 标识描述了顺序地从寡核苷酸序列的5'至3'的核苷酸间键联中的手性键联磷原子的构型。例如,在 $(R_p, S_p) - ATsCs1GA$ 中,位于T和C之间的“s”键联中的磷具有 R_p 构型,并且位于C和G之间的“s1”键联中的磷具有 S_p 构型。在一些实施例中,“全- (R_p) ”或“全- (S_p) ”分别用于表示寡核苷酸中的所有手性键联磷原子分别具有相同的 R_p 或 S_p 构型。

[0090] 寡核苷酸类型:如本文所用,短语“寡核苷酸类型”用于定义具有特定碱基序列、骨架键联模式(即,核苷酸间键联类型(例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)的模式)、骨架手性中心模式(即,键联磷立体化学模式(R_p/S_p))、以及骨架磷修饰模式(例如,式I中的“-XLR¹”基团的模式)的寡核苷酸。在一些实施例中,具有共同指定的“类型”的寡核苷酸彼此在结构上相同。

[0091] 本领域技术人员将理解,本公开的合成方法在合成寡核苷酸链期间提供一定程度的控制,使得可以提前设计和/或选择寡核苷酸链的每个核苷酸单元以在键联磷处具有特定的立体化学和/或在键联磷处具有特定的修饰、和/或具有特定的碱基、和/或具有特定的糖。在一些实施例中,提前设计和/或选择寡核苷酸链以在键联磷处具有立体中心的特定组合。在一些实施例中,设计和/或确定寡核苷酸链以在键联磷处具有修饰的特定组合。在一些实施例中,设计和/或选择寡核苷酸链以具有碱基的特定组合。在一些实施例中,设计和/或选择寡核苷酸链以具有一个或多个以上结构特征的特定组合。在一些实施例中,本公开提供了包含多个寡核苷酸分子或由其组成的组合物(例如,手性控制的寡核苷酸组合物)。

在一些实施例中,所有此类分子属于同一类型(即,在结构上彼此相同)。然而,在许多实施例中,所提供的组合物包含多个不同类型的寡核苷酸(通常以预定的相对量)。

[0092] 手性控制:如本文所用,“手性控制”是指控制寡核苷酸内的手性核苷酸间键联中的手性键联磷的立体化学标识。在一些实施例中,通过寡核苷酸的糖和碱基部分中不存在的手性元件实现控制,例如,在一些实施例中,通过在寡核苷酸制备期间使用一种或多种手性助剂实现控制,如在本公开中例示的,手性助剂通常是寡核苷酸制备期间使用的手性亚磷酸胺的一部分。与手性控制相反,本领域普通技术人员认识到,如果使用常规寡核苷酸合成来形成手性核苷酸间键联,则不使用手性助剂的这样的常规寡核苷酸合成不能控制手性核苷酸间键联处的立体化学。在一些实施例中,控制了寡核苷酸内手性核苷酸间键联中每个手性键联磷的立体化学标识。

[0093] 手性控制的寡核苷酸组合物:如本文所用,术语“手性控制的寡核苷酸组合物”、“手性控制的核酸组合物”等是指包含多个寡核苷酸(或核酸)的组合物,所述多个寡核苷酸(或核酸)共享:1)共同的碱基序列,2)共同的骨架键联模式,以及3)共同的骨架磷修饰模式,其中所述多个寡核苷酸(或核酸)在一个或多个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联,其手性键联磷在组合物中呈 R_p 或 S_p ,而非如同非手性控制的核苷酸间键联一样的随机 R_p 和 S_p 混合物)处共享相同的立体化学。手性控制的寡核苷酸组合物中所述多个寡核苷酸(或核酸)的水平是预定的/受控的(例如,通过手性控制的寡核苷酸制备以立体选择性地形成一个或多个手性核苷酸间键联)。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物中的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如,约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80%-100%、90%-100%、95%-100%、50%-90%,或约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%,或至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)是所述多个寡核苷酸。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物中共享共同的碱基序列、共同的骨架键联模式以及共同的骨架磷修饰模式的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如,约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80%-100%、90%-100%、95%-100%、50%-90%,或约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%,或至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)是所述多个寡核苷酸。在一些实施例中,预定水平是组合物中的所有寡核苷酸的;或组合物中共享共同的碱基序列(例如,多个寡核苷酸或一种寡核苷酸类型的碱基序列)的所有寡核苷酸的;或组合物中共享共同的碱基序列、共同的骨架键联模式以及共同的骨架磷修饰模式的所有寡核苷酸的是所述多个寡核苷酸;或组合物中共享共同的碱基序列、共同的碱基修饰模式、共同的糖修饰模式、共同的核苷酸间键联类型模式、和/或共同的核苷酸间键联修饰模式的所有寡核苷酸的约1%-100%(例如,约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80%-100%、90%-100%、95%-100%、50%-90%,或约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%,或至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%或99%)。在一些实施例中,所述多个寡核苷酸在约1-50个(例如,约1-10、1-20、5-10、5-20、10-15、10-20、10-25、10-30,或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20个)手性核苷酸间键联处具有相同的立体化学。在一些实施例中,所述多个寡核苷酸在约1%-100%(例如,约5%-100%、10%-100%、20%-100%、30%-100%、40%-100%、50%-100%、60%-100%、70%-100%、80%-100%、90%-100%、95%-100%、50%-90%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%)的手性核苷酸间键联处共享相同的立体化学。在一些实施例中,每个手性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联,并且组合物是完全手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,不是所有的手性核苷酸间键联都是手性控制的核苷酸间键联,并且组合物是部分地手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物包含非随机水平或受控水平的个别寡核苷酸类型或核酸类型。例如,在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物包含一种寡核苷酸类型。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物包含超过一种寡核苷酸类型。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物包含多种寡核苷酸类型。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物是一种寡核苷酸类型的寡核苷酸的组合物,所述组合物包含非随机水平或受控水平的所述寡核苷酸类型的多个寡核苷酸。

[0094] 手性纯:如本文所用,短语“手性纯”用于描述寡核苷酸或其组合物,其中全部或几乎所有(其余为杂质)的寡核苷酸分子相对于键联磷原子以单非对映异构形式存在。

[0095] 预定:预定(predetermined/pre-determined)意指有意选择的或非随机或受控的,例如与随机出现、随机或在无控制的情况下达成相反。阅读本说明书的本领域普通技术人员将理解,本公开提供了以下技术,所述技术允许对将并入寡核苷酸组合物中的特定化学特征和/或立体化学特征进行选择且进一步允许具有这类化学特征和/或立体化学特征的寡核苷酸组合物的受控制备。此类所提供的组合物如本文所述地“预定”。由于通过不受控制以有意产生特定化学特征和/或立体化学特征的过程而偶然产生某些寡核苷酸,可能含有所述寡核苷酸的组合物则不是“预定”组合物。在一些实施例中,预定组合物是可有意识地复制(例如,通过重复受控过程)的组合物。在一些实施例中,组合物中多个寡核苷酸的预定水平意指所述组合物中所述多个寡核苷酸的绝对量和/或相对量(比率、百分比等)是受控的。在一些实施例中,组合物中预定水平的多个寡核苷酸是通过手性控制的寡核苷酸制备而获得的。

[0096] 键联磷:如本文所定义,短语“键联磷”用于指示所提及的特定磷原子是存在于核苷酸间键联中的磷原子,所述磷原子对应于如天然存在的DNA和RNA中所存在的磷酸二酯核苷酸间键联的磷原子。在一些实施例中,键联磷原子位于经修饰的核苷酸间键联中,其中磷酸二酯键联的每个氧原子任选地且独立地被有机或无机部分替换。在一些实施例中,键联磷原子是式I中的P。在一些实施例中,键联磷原子是手性的。在一些实施例中,键联磷原子是非手性的。

[0097] P-修饰:如本文所用,术语“P-修饰”是指在键联磷处除立体化学修饰以外的任何修饰。在一些实施例中,P-修饰包含添加、取代或移除与键联磷共价附接的侧基部分。在一

些实施例中，“P-修饰”是 $-X-L-R^1$ ，其中X、L和 R^1 中的每一个独立地如本公开所定义和描述。

[0098] 嵌段体(Blockmer)：如本文所用，术语“嵌段体”是指寡核苷酸链，其表征每个单个核苷酸单元的结构特征模式的特征在于，在核苷酸间磷键联处存在至少两个共享共同的结构特征的连续核苷酸单元。共同的结构特征意指在键联磷处的共同立体化学或在键联磷处的共同修饰。在一些实施例中，所述至少两个在核苷酸间磷键联处共享共同的结构特征的连续核苷酸单元被称为“嵌段”。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是嵌段体。

[0099] 在一些实施例中，嵌段体是“立体嵌段体”，例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学。这样的至少两个连续核苷酸单元形成“立体嵌段”。

[0100] 在一些实施例中，嵌段体是“P-修饰嵌段体”，例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的修饰。这样的至少两个连续核苷酸单元形成“P-修饰嵌段”。例如， $(R_p, S_p) - AT_s C_s GA$ 是P-修饰嵌段体，因为至少两个连续核苷酸单元 T_s 和 C_s 具有相同的P-修饰（即，均为硫代磷酸二酯）。在 $(R_p, S_p) - AT_s C_s GA$ 的同一寡核苷酸中， $T_s C_s$ 形成嵌段，且所述嵌段是P-修饰嵌段。

[0101] 在一些实施例中，嵌段体是“键联嵌段体”，例如至少两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。至少两个连续核苷酸单元形成“键联嵌段”。例如， $(R_p, R_p) - AT_s C_s GA$ 是键联嵌段体，因为至少两个连续核苷酸单元 T_s 和 C_s 具有相同的立体化学（均为 R_p ）及P-修饰（均为硫代磷酸酯）。在 $(R_p, R_p) - AT_s C_s GA$ 的同一寡核苷酸中， $T_s C_s$ 形成嵌段，且所述嵌段是键联嵌段。

[0102] 在一些实施例中，嵌段体包含一个或多个独立地选自立体嵌段、P-修饰嵌段和键联嵌段的嵌段。在一些实施例中，嵌段体就一个嵌段而言是立体嵌段体，和/或就另一嵌段而言是P-修饰嵌段体，和/或就又一另一嵌段而言是键联嵌段体。

[0103] 交替体(altemer)：如本文所用，术语“交替体”是指寡核苷酸链，其表征每个单个核苷酸单元的结构特征模式的特征在于，所述寡核苷酸链中没有两个连续核苷酸单元在核苷酸间磷键联处共享特定的结构特征。在一些实施例中，将交替体设计成使得其包含重复模式。在一些实施例中，将交替体设计成使得其不包含重复模式。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是交替体。

[0104] 在一些实施例中，交替体是“立体交替体”，例如没有两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学。

[0105] 在一些实施例中，交替体是“P-修饰交替体”，例如没有两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的修饰。例如，全- $(S_p) - CAs1GsT$ ，其中各键联磷的P-修饰彼此不同。

[0106] 在一些实施例中，交替体是“键联交替体”，例如没有两个连续核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学或相同的修饰。

[0107] 单聚体(Unimer)：如本文所用，术语“单聚体”是指寡核苷酸链，其表征每个单个核苷酸单元的结构特征模式是使得所述链内的所有核苷酸单元在核苷酸间磷键联处共享至少一个共同的结构特征。共同的结构特征意指在键联磷处的共同立体化学或在键联磷处的共同修饰。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是单聚体。

[0108] 在一些实施例中，单聚体是“立体单聚体”，例如所有核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学。

[0109] 在一些实施例中，单聚体是“P-修饰单聚体”，例如所有核苷酸单元在键联磷处具

有相同的修饰。

[0110] 在一些实施例中,单聚体是“键联单聚体”,例如所有核苷酸单元在键联磷处具有相同的立体化学和相同的修饰。

[0111] 缺口体(gapmer):如本文所用,术语“缺口体”是指寡核苷酸链,其特征在于所述寡核苷酸链的至少一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如像天然存在的DNA或RNA中所发现的那些磷酸二酯键联。在一些实施例中,所述寡核苷酸链中超过一个核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,如天然存在的DNA或RNA中所发现的那些磷酸二酯键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是缺口体。

[0112] 跳过体(skipmer):如本文所用,术语“跳过体”是指一种类型的缺口体,其中寡核苷酸链中所有其他核苷酸间磷键联是磷酸二酯键联,例如像天然存在的DNA或RNA中所发现的那些磷酸二酯键联,并且寡核苷酸链中所有其他核苷酸间磷键联是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是跳过体。

[0113] 出于本公开的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第67版,1986-87,内封面来鉴定化学元素。

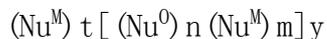
[0114] 本文关于本公开的化合物和组合物所述的方法和结构也适用于药学上可接受的酸或碱加成盐以及这些化合物及组合物的所有立体异构形式。

某些实施例的描述

[0115] 除其他事项外,本公开提供了具有特定结构设计的寡核苷酸,所述寡核苷酸包含如本公开所述的碱基、糖和/或核苷酸间键联修饰和/或其模式。在一些实施例中,本公开提供了此类寡核苷酸的组合物,例如手性控制的寡核苷酸组合物。如本文所证明的,所提供的寡核苷酸及其组合物提供了许多优点,例如大大改善的稳定性、活性、选择性等。在一些实施例中,本公开提供了用于评估和/或使用所提供的寡核苷酸及其组合物的技术。例如,在一些实施例中,本公开提供了使用所提供的寡核苷酸和/或其组合物来降低核酸(例如,转录物)和/或由此编码的产物(例如,蛋白质)的水平的方法。在一些实施例中,如本公开所证明的,所提供的技术(例如,寡核苷酸、组合物、方法等)提供了高功效和/或特异性。

某些寡核苷酸和组合物

[0116] 在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含连续核苷酸单元区域:



其中:

每个 Nu^M 独立地是包含经修饰的核苷酸间键联的核苷酸单元;

每个 Nu^0 独立地是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元;

t、n和m中的每个独立地是1-20;并且

y是1-10。

[0117] 在一些实施例中,如本公开中所证明,此类寡核苷酸提供了改善的特性,例如改善的稳定性和/或活性。

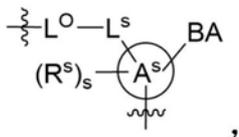
[0118] 在一些实施例中,y是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。在一些实施例中,y是1。在一些实施例中,y是2。在一些实施例中,y是3。在一些实施例中,y是4。在一些实施例中,y是5。在一

些实施例中,y是6。在一些实施例中,y是7。在一些实施例中,y是8。在一些实施例中,y是9。在一些实施例中,y是10。

[0119] 如本文所定义,每个 Nu^M 独立地包含经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I或其盐形式。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性的且具有式I或其盐形式。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性的且是手性控制的。在一些实施例中,每个经修饰的核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施例中, Nu^M 的核苷酸间键联是手性控制的硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,所提供寡核苷酸的 Nu^M 包含不同类型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供寡核苷酸的 Nu^M 包含具有不同构型的键联磷原子的手性核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供寡核苷酸的 Nu^M 包含不同类型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供寡核苷酸的 Nu^M 包含具有不同构型的键联磷原子的手性核苷酸间键联。在一些实施例中, Nu^M 的至少一个手性核苷酸间键联在其键联磷处是 Sp 。在一些实施例中,至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个 Nu^M 各自独立地在其键联磷处包含为 Sp 的手性核苷酸间键联。在一些实施例中, Nu^M 的每个手性核苷酸间键联在其键联磷处是 Sp 。在一些实施例中, Nu^M 的至少一个手性核苷酸间键联在其键联磷处是 Rp 。在一些实施例中, Nu^M 的至少一个手性核苷酸间键联在其键联磷处是 Rp ,且 Nu^M 的至少一个手性核苷酸间键联在其键联磷处是 Sp 。包含适用于 Nu^M 的经修饰的核苷酸间键联的另外核苷酸单元是本领域中已知的和/或本公开中描述的,且可根据本公开而使用。

[0120] 如本文所定义,每个 Nu^0 独立地是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元。在一些实施例中,至少一个 Nu^0 是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元,其中所述天然磷酸酯键联与5'-核苷酸单元和所述核苷酸单元的糖单元的碳原子键合,其中所述碳原子与少于两个氢原子键合。在一些实施例中,每个 Nu^0 独立地是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元,其中所述天然磷酸酯键联与5'-核苷酸单元和所述核苷酸单元的糖单元的碳原子键合,其中所述碳原子与少于两个氢原子键合。在一些实施例中,至少一个 Nu^0 包含 $-\text{C}(\text{R}^{5s})_2-$ 的结构,所述结构直接与 Nu^0 的天然磷酸酯键联和 Nu^0 的糖单元的环部分键合。在一些实施例中,每个 Nu^0 独立地包含 $-\text{C}(\text{R}^{5s})_2-$ 的结=结构,所述结构直接与 Nu^0 的天然磷酸酯键联和 Nu^0 的糖单元的环部分键合。

[0121] 在一些实施例中,每个 Nu^0 独立地具有式N-I的结构:



N-I

或其盐形式,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 环脂肪族、 C_{6-30} 芳基、具有1-10个杂原子的 C_{5-30} 杂芳基、具有1-10个杂原子的 C_{3-30} 杂环基、天然核碱基部分和经修饰的核碱基部分;

L^0 是天然磷酸酯键联;

L^s 是 $-\text{C}(\text{R}^{5s})_2-$ 或L;

每个R^{5s}和R^s独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L-R'、-L-OR'、-L-SR'、-L-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'或-O-L-N(R')₂;

每个L独立地是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C₁₋₃₀脂肪族基团和C₁₋₃₀杂脂肪族基团的二价任选地经取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被C_y^L替换;

环A^s是具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环;

s是0-20;

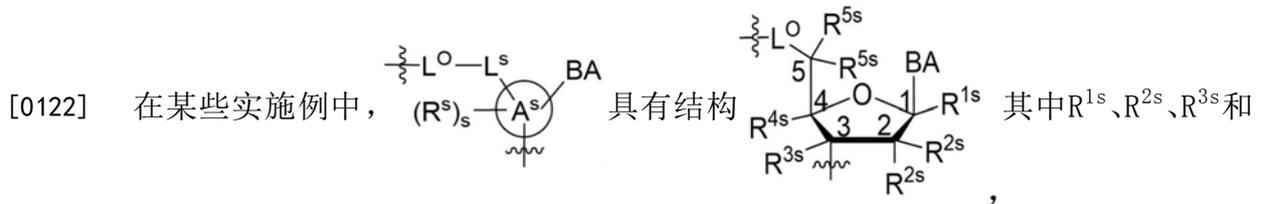
每个R'独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR、或-S(O)₂R;并且

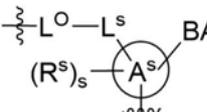
每个R独立地是-H,或选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族、具有1-10个杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族、C₆₋₃₀芳基、C₆₋₃₀芳基脂肪族、具有1-10个杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基、以及具有1-10个杂原子的3-30元杂环基,或

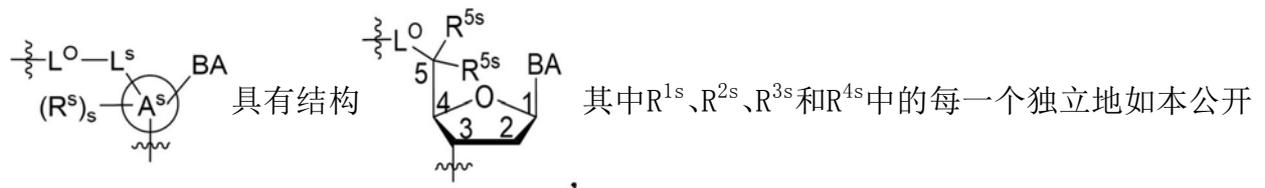
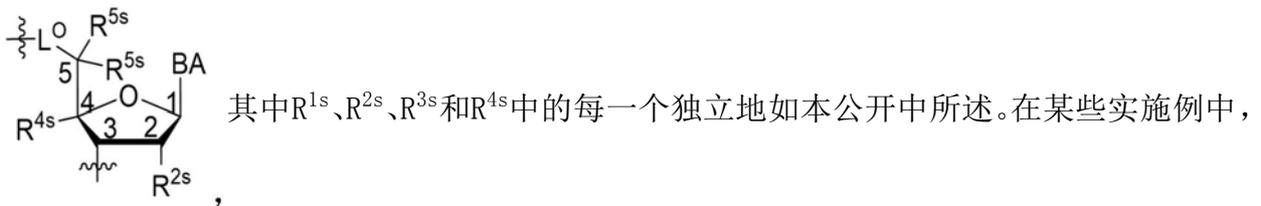
两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与其插入原子一起形成除所述插入原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。



R^{4s}中的每一个独立地是R^s且如本公开中所述。在某些实施例中,  具有结构



中所述。

[0123] 在一些实施例中， L^S 是 $-C(R^{5S})_2-$ 。在一些实施例中，一个 R^{5S} 是-H且 L^S 是 $-CHR^{5S}-$ 。在一些实施例中，每个 R^{5S} 独立地是R。在一些实施例中， $-C(R^{5S})_2-$ 是 $-C(R)_2-$ 。在一些实施例中，一个 R^{5S} 是-H且 $-C(R^{5S})_2-$ 是 $-CHR-$ 。在一些实施例中，R不是氢。在一些实施例中，R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中，R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中，R是经取代的。在一些实施例中，R是未经取代的。在一些实施例中，R是甲基。其他示例R基团广泛描述于本公开中。在一些实施例中， $-C(R^{5S})_2-$ 中的C是手性的且为R。在一些实施例中， $-C(R^{5S})_2-$ 中的C是手性的且为S。在一些实施例中， $-C(R^{5S})_2-$ 是 $-(R)-CHMe-$ 。在一些实施例中， $-C(R^{5S})_2-$ 是 $-(S)-CHMe-$ 。

某些寡核苷酸形式

[0124] 在一些实施例中，本公开提供了具有不对称形式的寡核苷酸。

[0125] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸能够介导靶基因或其基因产物的水平、表达和/或活性的降低。在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸能够介导体外细胞中靶基因或其基因产物的水平、表达和/或活性的降低。

[0126] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸能够经由任何机制进行操作，所述机制包括但不限于：空间位阻或基于RNA酶H的机制。在一些实施例中，在空间位阻中，具有不对称形式的寡核苷酸阻断或减少靶mRNA的翻译。在一些实施例中，在基于RNA酶H的机制中，具有不对称形式的寡核苷酸包含含有多个脱氧核糖的核心并且能够退火成靶RNA（包括但不限于靶基因mRNA），从而产生DNA-RNA双链体，所述双链体可作为RNA酶H的底物且能够切割靶RNA。在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸包含核心，所述核心在两侧由翼侧接，每个翼也退火成靶RNA。在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸的一个或两个翼能够改善具有不对称形式的寡核苷酸的靶特异性、靶结合、稳定性、递送能力、功效和/或其他有用的特征。

[0127] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含或具有翼-核心-翼、核心-翼或翼-核心结构。在一些实施例中，一个翼在化学上不同于核心并且不同于另一翼。在一些实施例中，翼或核心是嵌段，并且翼-核心-翼结构是包含三个嵌段的嵌段体。在一些实施例中，核心也被称为缺口。在一些实施例中，翼-核心-翼形式也被称为翼-缺口-翼形式。在一些实施例中，核心是缺口，其中所述核心的每个糖部分不包含翼的糖修饰。在一些实施例中，具有翼-核心-翼结构的寡核苷酸也被称为具有翼-缺口-翼结构的寡核苷酸。在一些实施例中，具有翼-核心-翼结构的寡核苷酸也被称为缺口体。

[0128] 在一些实施例中，第一翼、第二翼和核心在糖修饰或其模式、和/或核苷酸间键联或模式、和/或核苷酸间键联或其模式的立体化学上可以不同。

[0129] 在一些实施例中，翼-核心-翼基序被描述为“X-Y-Z”，其中“X”表示5'翼的长度，“Y”表示核心的长度，且“Z”表示3'翼的长度。在一些实施例中，核心紧邻5'翼和3'翼中的每个而定位。在一些实施例中，X和Z具有相同或不同的长度，和/或具有相同或不同的修饰或修饰模式。在一个优选的实施例中，Y介于8与15个核苷酸之间。X、Y或Z可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更多个核苷酸中的任一者。在一些实施例中，本文所述的寡核苷酸具有或包含例如5-10-5、5-10-4、4-10-4、4-10-3、3-10-3、2-10-2、5-9-5、5-9-4、4-9-5、5-8-5、5-8-4、4-8-5、5-7-5、4-7-5、5-7-4或4-7-4的翼-核心-翼

结构。

[0130] 在一些实施例中,核心包含至少5个连续的脱氧核糖。在一些实施例中,核心包含至少5个连续的脱氧核糖,并且第一翼包含不在核心中的第一类型的糖修饰,并且第二翼包含不在核心中的不同类型的糖修饰。在一些实施例中,核心包含至少10个连续的脱氧核糖,并且第一翼包含不在核心中的第一类型的糖修饰,并且第二翼包含不在核心中的不同类型的糖修饰。在一些实施例中,核心包含至少10个连续的脱氧核糖,并且第一翼的长度为至少5个碱基且第一类型的糖修饰不在核心中,并且第二翼的长度为至少5个碱基且第二翼包含不在核心中的不同类型的糖修饰。在一些实施例中,核心包含至少10个连续的脱氧核糖,并且第一翼的长度为至少5个碱基且第一类型的糖修饰不在核心中,并且第二翼的长度为至少5个碱基且第二翼包括不在核心中的第二类型的糖修饰,其中第一和第二类型的糖修饰不相同。在一些实施例中,核心包含至少10个连续的脱氧核糖,并且第一翼的长度为至少5个碱基且第一和第二类型的糖修饰不在核心中,并且第二翼的长度为至少5个碱基且第二翼包含第一类型的糖修饰而不包含第二类型的糖修饰。

[0131] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼和第二翼的长度是不同的。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼和第二翼的长度是相同的。

[0132] 在一些实施例中,寡核苷酸具有翼-核心-翼结构,其中第一翼的长度(以碱基计)由X表示,核心的长度由Y表示,且第二翼的长度由Z表示,其中X-Y-Z为以下中的任一者:1-5-1、1-6-1、1-7-1、1-8-1、1-9-1、1-10-1、1-11-1、1-12-1、1-13-1、1-14-1、1-15-1、1-16-1、1-17-1、1-18-1、1-19-1、1-20-1、1-5-2、1-6-2、1-7-2、1-8-2、1-9-2、1-10-2、1-11-2、1-12-2、1-13-2、1-14-2、1-15-2、1-16-2、1-17-2、1-18-2、1-19-2、1-20-2、1-5-3、1-6-3、1-7-3、1-8-3、1-9-3、1-10-3、1-11-3、1-12-3、1-13-3、1-14-3、1-15-3、1-16-3、1-17-3、1-18-3、1-19-3、1-20-3、1-5-4、1-6-4、1-7-4、1-8-4、1-9-4、1-10-4、1-11-4、1-12-4、1-13-4、1-14-4、1-15-4、1-16-4、1-17-4、1-18-4、1-19-4、1-20-4、1-5-5、1-6-5、1-7-5、1-8-5、1-9-5、1-10-5、1-11-5、1-12-5、1-13-5、1-14-5、1-15-5、1-16-5、1-17-5、1-18-5、1-19-5、1-20-5、2-5-1、2-6-1、2-7-1、2-8-1、2-9-1、2-10-1、2-12-1、2-12-1、2-13-1、2-14-1、2-15-1、2-16-1、2-17-1、2-18-1、2-19-1、2-20-1、2-5-2、2-6-2、2-7-2、2-8-2、2-9-2、2-10-2、2-12-2、2-12-2、2-13-2、2-14-2、2-15-2、2-16-2、2-17-2、2-18-2、2-19-2、2-20-2、2-5-3、2-6-3、2-7-3、2-8-3、2-9-3、2-10-3、2-12-3、2-12-3、2-13-3、2-14-3、2-15-3、2-16-3、2-17-3、2-18-3、2-19-3、2-20-3、2-5-4、2-6-4、2-7-4、2-8-4、2-9-4、2-10-4、2-12-4、2-12-4、2-13-4、2-14-4、2-15-4、2-16-4、2-17-4、2-18-4、2-19-4、2-20-4、2-5-5、2-6-5、2-7-5、2-8-5、2-9-5、2-10-5、2-12-5、2-12-5、2-13-5、2-14-5、2-15-5、2-16-5、2-17-5、2-18-5、2-19-5、2-20-5、3-5-1、3-6-1、3-7-1、3-8-1、3-9-1、3-10-1、3-13-1、3-14-1、3-13-1、3-14-1、3-15-1、3-16-1、3-17-1、3-18-1、3-19-1、3-20-1、3-5-2、3-6-2、3-7-2、3-8-2、3-9-2、3-10-2、3-13-2、3-14-2、3-13-2、3-14-2、3-15-2、3-16-2、3-17-2、3-18-2、3-19-2、3-20-2、3-5-3、3-6-3、3-7-3、3-8-3、3-9-3、3-10-3、3-13-3、3-14-3、3-13-3、3-14-3、3-15-3、3-16-3、3-17-3、3-18-3、3-19-3、3-20-3、3-5-4、3-6-4、3-7-4、3-8-4、3-9-4、3-10-4、3-13-4、3-14-4、3-13-4、3-14-4、3-15-4、3-16-4、3-17-4、3-18-4、3-19-4、3-20-4、3-5-5、3-6-5、3-7-5、3-8-5、3-9-5、3-10-5、3-13-5、3-14-5、3-13-5、3-14-5、3-15-5、3-16-5、3-17-5、3-18-5、3-19-5、3-20-5、4-5-1、4-6-1、4-7-1、4-8-1、4-9-1、4-10-1、4-14-1、4-14-1、4-13-1、4-14-1、4-15-1、4-16-1、4-

17-1,4-18-1,4-19-1,4-20-1,4-5-2,4-6-2,4-7-2,4-8-2,4-9-2,4-10-2,4-14-2,4-14-2、
4-13-2,4-14-2,4-15-2,4-16-2,4-17-2,4-18-2,4-19-2,4-20-2,4-5-3,4-6-3,4-7-3,4-
8-3,4-9-3,4-10-3,4-14-3,4-14-3,4-13-3,4-14-3,4-15-3,4-16-3,4-17-3,4-18-3,4-
19-3,4-20-3,4-5-4,4-6-4,4-7-4,4-8-4,4-9-4,4-10-4,4-14-4,4-14-4,4-13-4,4-14-4、
4-15-4,4-16-4,4-17-4,4-18-4,4-19-4,4-20-4,4-5-5,4-6-5,4-7-5,4-8-5,4-9-5,4-10-
5,4-14-5,4-14-5,4-13-5,4-14-5,4-15-5,4-16-5,4-17-5,4-18-5,4-19-5,4-20-5,5-5-
1,5-6-1,5-7-1,5-8-1,5-9-1,5-10-1,5-15-1,5-12-1,5-13-1,5-14-1,5-15-1,5-16-1,5-
17-1,5-18-1,5-19-1,5-20-1,5-5-2,5-6-2,5-7-2,5-8-2,5-9-2,5-10-2,5-15-2,5-12-2、
5-13-2,5-14-2,5-15-2,5-16-2,5-17-2,5-18-2,5-19-2,5-20-2,5-5-3,5-6-3,5-7-3,5-
8-3,5-9-3,5-10-3,5-15-3,5-12-3,5-13-3,5-14-3,5-15-3,5-16-3,5-17-3,5-18-3,5-
19-3,5-20-3,5-5-4,5-6-4,5-7-4,5-8-4,5-9-4,5-10-4,5-15-4,5-12-4,5-13-4,5-14-4、
5-15-4,5-16-4,5-17-4,5-18-4,5-19-4,5-20-4,5-5-5,5-6-5,5-7-5,5-8-5,5-9-5,5-10-
5,5-15-5,5-12-5,5-13-5,5-14-5,5-15-5,5-16-5,5-17-5,5-18-5,5-19-5,5-20-5,1-5-
6,1-6-6,1-7-6,1-8-6,1-9-6,1-10-6,1-11-6,1-12-6,1-13-6,1-14-6,1-15-6,1-16-6,1-
17-6,1-18-6,1-19-6,1-20-6,2-5-6,2-6-6,2-7-6,2-8-6,2-9-6,2-10-6,2-11-6,2-12-6、
2-13-6,2-14-6,2-15-6,2-16-6,2-17-6,2-18-6,2-19-6,2-20-6,3-5-6,3-6-6,3-7-6,3-
8-6,3-9-6,3-10-6,3-11-6,3-12-6,3-13-6,3-14-6,3-15-6,3-16-6,3-17-6,3-18-6,3-
19-6,3-20-6,4-5-6,4-6-6,4-7-6,4-8-6,4-9-6,4-10-6,4-11-6,4-12-6,4-13-6,4-14-6、
4-15-6,4-16-6,4-17-6,4-18-6,4-19-6,4-20-6,5-5-6,5-6-6,5-7-6,5-8-6,5-9-6,5-10-
6,5-11-6,5-12-6,5-13-6,5-14-6,5-15-6,5-16-6,5-17-6,5-18-6,5-19-6,5-20-6,6-5-
6,6-6-6,6-7-6,6-8-6,6-9-6,6-10-6,6-11-6,6-12-6,6-13-6,6-14-6,6-15-6,6-16-6,6-
17-6,6-18-6,6-19-6,6-20-6,7-5-6,7-6-6,7-7-6,7-8-6,7-9-6,7-10-6,7-11-6,7-12-6、
7-13-6,7-14-6,7-15-6,7-16-6,7-17-6,7-18-6,7-19-6,7-20-6,1-5-7,1-6-7,1-7-7,1-
8-7,1-9-7,1-10-7,1-11-7,1-12-7,1-13-7,1-14-7,1-15-7,1-16-7,1-17-7,1-18-7,1-
19-7,1-20-7,2-5-7,2-6-7,2-7-7,2-8-7,2-9-7,2-10-7,2-11-7,2-12-7,2-13-7,2-14-7、
2-15-7,2-16-7,2-17-7,2-18-7,2-19-7,2-20-7,3-5-7,3-6-7,3-7-7,3-8-7,3-9-7,3-10-
7,3-11-7,3-12-7,3-13-7,3-14-7,3-15-7,3-16-7,3-17-7,3-18-7,3-19-7,3-20-7,4-5-
7,4-6-7,4-7-7,4-8-7,4-9-7,4-10-7,4-11-7,4-12-7,4-13-7,4-14-7,4-15-7,4-16-7,4-
17-7,4-18-7,4-19-7,4-20-7,5-5-7,5-6-7,5-7-7,5-8-7,5-9-7,5-10-7,5-11-7,5-12-7、
5-13-7,5-14-7,5-15-7,5-16-7,5-17-7,5-18-7,5-19-7,5-20-7,6-5-7,6-6-7,6-7-7,6-
8-7,6-9-7,6-10-7,6-11-7,6-12-7,6-13-7,6-14-7,6-15-7,6-16-7,6-17-7,6-18-7,6-
19-7,6-20-7,7-5-7,7-6-7,7-7-7,7-8-7,7-9-7,7-10-7,7-11-7,7-12-7,7-13-7,7-14-7、
7-15-7,7-16-7,7-17-7,7-18-7,7-19-7或7-20-7。

[0133] 如本公开中所述,核心和翼可以具有各种长度。在一些实施例中,核心包含不少于5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核碱基。在一些实施例中,翼包含不少于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核碱基。在一些实施例中,翼包含不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10个核碱基。在一些实施例中,对于翼-核心-翼结构而言,两个翼具有相同长度,例如具有5个核碱基。在一些实施例中,两个翼具有不同长度。在一些实施例中,核心不少于总寡核苷酸长度的40%、45%、50%、60%、70%、80%或90%,如通过核心内的核苷单元百分比所测

量的。在一些实施例中，核心不少于总寡核苷酸长度的50%。

[0134] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中，翼具有6个碱基的长度。此类寡核苷酸的非限制性实例是WV-12485。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中，翼具有7个碱基的长度。此类寡核苷酸的非限制性实例是WV-12107。

[0135] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸具有翼-核心-翼结构，其中一个翼不同于另一翼。在一些实施例中，翼包含一个或多个糖修饰。在一些实施例中，翼-核心-翼结构的两个翼包含不同糖修饰。在一些实施例中，与不存在糖修饰相比，糖修饰提供改善的稳定性。

[0136] 在一些实施例中，核心不包含2'-取代。在一些实施例中，核心的每个糖单元是在天然未修饰的DNA中发现的天然糖单元。在一些实施例中，核心包含一个或多个2'-卤素修饰。在一些实施例中，核心包含一个或多个2'-F修饰。

[0137] 在一些实施例中，某些糖修饰例如2'-MOE增加了对核酸酶的稳定性。在一些实施例中，翼包含2'-MOE修饰。在一些实施例中，翼的包含嘧啶碱基(例如C、U、T等)的每个核苷单元包含2'-MOE修饰。在一些实施例中，翼的每个糖单元包含2'-MOE修饰。在一些实施例中，翼的包含嘌呤碱基(例如A、G等)的每个核苷单元不包含2'-MOE修饰(例如，2'-OMe、无2'-修饰等)。在一些实施例中，翼的包含嘌呤碱基的每个核苷单元包含2'-OMe修饰。在一些实施例中，在包含2'-MOE修饰的糖单元的3'-位处的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联。在一些实施例中，在包含2'-MOE修饰的糖单元的3'-位处的每个核苷酸间键联是天然磷酸酯键联，除了如果翼是核心的5'翼，则翼的第一核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联(例如硫代磷酸二酯键联)，且连接翼的3'端核苷单元与核心的5'端核苷单元的核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联(例如硫代磷酸二酯键联)；并且如果翼是核心的3'翼，则翼的最后一个核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联(例如硫代磷酸二酯键联)，并且连接核心的3'端核苷单元和翼的5'端核苷单元的核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联(例如硫代磷酸二酯键联)。在一些实施例中，这样的翼是5'翼。在一些实施例中，这样的翼是3'翼。

[0138] 在一些实施例中，翼不包含2'-MOE修饰。在一些实施例中，翼包含2'-OMe修饰。在一些实施例中，翼的每个核苷单元独立地包含2'-OMe修饰。除其他事项外，本公开涵盖以下认识，在某些条件下，具有2'-OMe修饰的寡核苷酸比具有2'-MOE修饰的可比寡核苷酸具有更差稳定性。在一些实施例中，经修饰的非天然核苷酸间键联(如硫代磷酸二酯键联，在一些情况下特别是Sp硫代磷酸二酯键联)可用于改善寡核苷酸的特性(例如稳定性)。在一些实施例中，翼不包含2'-MOE修饰，且翼的核苷单元之间的每个核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中，翼不包含2'-MOE修饰，翼的每个核苷单元包含2'-OMe修饰，且翼的核苷单元之间的每个核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联，其中键联磷具有Sp构型。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联，其中键联磷具有Rp构型。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是Sp硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中，经修饰的核苷酸间键联是Rp硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中，这样的翼是5'翼。在一些实施例中，这样的翼是3'翼。

[0139] 在一些实施例中，可以单独或组合使用2'-修饰和/或经修饰的核苷酸间键联，以

对寡核苷酸的特性(例如稳定性和/或活性)进行微调。

[0140] 在一些实施例中,翼包含一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施例中,翼包含一个或多个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施例中,翼包含一个或多个天然磷酸酯键联以及一个或多个经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是 S_p 硫代磷酸二酯键联。

[0141] 在一些实施例中,翼不包含天然磷酸酯键联,并且翼的每个核苷酸间键联独立地是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性的且是手性控制的。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是 S_p 硫代磷酸二酯键联。

[0142] 在一些实施例中,对于包含或为翼-核心-翼结构的寡核苷酸,两个翼的不同之处在于它们含有不同水平和/或类型的化学修饰、骨架手性中心立体化学、和/或其模式。在一些实施例中,两个翼的不同之处在于它们含有不同水平和/或类型的糖修饰、和/或核苷酸间键联、和/或核苷酸间键联立体化学、和/或其模式。例如,在一些实施例中,一个翼包含 $2'-OR$ 修饰,其中R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基(例如2-MOE),而另一翼不包含此类修饰或包含较低水平(例如以数目和/或百分比计)的此类修饰;另外地且可替代地,一个翼包含天然磷酸酯键联,而另一翼不包含天然磷酸酯键联或包含较低水平(例如以数目和/或百分比计)的天然磷酸酯键联;另外地且可替代地,一个翼可包含特定类型的经修饰的核苷酸间键联(例如硫代磷酸二酯核苷酸间键联),而另一翼不包含天然磷酸酯键联或包含较低水平(例如以数目和/或百分比计)的所述类型的经修饰的核苷酸间键联;另外地且可替代地,一个翼可包含含有特定构型(例如 R_p 或 S_p)键联磷原子的手性修饰的核苷酸间键联,而另一翼不包含或包含较低水平的含有所述特定构型键联磷原子的手性修饰的核苷酸间键联;另外地或可替代地,每个翼可包含糖修饰、核苷酸间键联和/或骨架手性中心的不同模式。在一些实施例中,一个翼包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个 $2'-OR$ 修饰,其中R不是-H或-Me,且另一翼不包含天然磷酸酯键联且不包含 $2'-OR$ 修饰,其中R不是-H或-Me。在一些实施例中,一个翼包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个 $2'-MOE$ 修饰,且另一翼中的每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联,且另一翼的每个糖单元包含 $2'-OMe$ 修饰。在一些实施例中,一个翼包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个 $2'-MOE$ 修饰,且另一翼中的每个核苷酸间键联是 S_p 硫代磷酸酯键联,且另一翼的每个糖单元包含 $2'-OMe$ 修饰。

[0143] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含 $2'-OMe$,且另一翼包含双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含 $2'-OMe$,且另一翼包含双环糖,且核心中的大部分糖包含 $2'$ -脱氧。

[0144] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含 $2'-OMe$,且另一翼中的大部分糖是双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含 $2'-OMe$,且另一翼中的大部分糖是双环糖,且核心中的大部分糖包含 $2'$ -脱氧。

[0145] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含 $2'-OMe$,且在另一翼中,至少一个糖是双环糖且至少一个糖包含 $2'-OMe$ 。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含 $2'-OMe$,且在另一翼中,至少一个糖是双环糖且至少一个糖包含 $2'-OMe$,且核心中的大部分糖包含 $2'$ -脱氧。

[0146] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是双环糖,且在另一翼中,至少一个糖是双环糖且至少一个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是双环糖,且在另一翼中,至少一个糖是双环糖且至少一个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0147] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少两个糖是双环糖且至少两个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少两个糖是双环糖且至少两个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0148] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是双环糖,且在另一翼中,至少两个糖是双环糖且至少两个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是双环糖,且在另一翼中,至少两个糖是双环糖且至少两个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0149] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-OMe,且另一翼中的每个糖包含双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-OMe,且另一翼中的每个糖包含双环糖,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0150] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含双环糖,另一翼中的每个糖包含2'-OMe,且核心中的每个糖包含2'-脱氧。

[0151] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含双环糖,且另一翼包含2'-MOE。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含双环糖,且另一翼包含2'-MOE,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0152] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且另一翼中的大部分糖包含2'-MOE。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且另一翼中的大部分糖包含2'-MOE,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0153] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且在另一翼中,至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且在另一翼中,至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是双环糖,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0154] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE,且在另一翼中,至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE,且在另一翼中,至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是双环糖,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0155] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且在另一翼中,至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是双环糖。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含双环糖,且在另一翼中,至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是双环糖,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0156] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE,且在另一翼中,至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是双环糖。在一些实施例中,

寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE,且在另一翼中,至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是双环糖,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0157] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖是双环糖,且另一翼中的每个糖包含2'-MOE。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖是双环糖,且另一翼中的每个糖包含2'-MOE,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0158] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-MOE,另一翼中的每个糖是双环糖,且核心中的每个糖包含2'-脱氧。

[0159] 在一些实施例中,双环糖是LNA、cEt或BNA。

[0160] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含2'-OMe,且另一翼包含2'-F。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含2'-OMe,且另一翼包含2'-F,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0161] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且另一翼中的大部分糖是2'-F。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且另一翼中的大部分糖是2'-F,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0162] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少一个糖是2'-F且至少一个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少一个糖是2'-F且至少一个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0163] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是2'-F,且在另一翼中,至少一个糖是2'-F且至少一个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是2'-F,且在另一翼中,至少一个糖是2'-F且至少一个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0164] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少两个糖是2'-F且至少两个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖包含2'-OMe,且在另一翼中,至少两个糖是2'-F且至少两个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0165] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是2'-F,且在另一翼中,至少两个糖是2'-F且至少两个糖包含2'-OMe。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的大部分糖是2'-F,且在另一翼中,至少两个糖是2'-F且至少两个糖包含2'-OMe,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0166] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-OMe,且另一翼中的每个糖包含2'-F。在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-OMe,且另一翼中的每个糖包含2'-F,且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0167] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼中的每个糖包含2'-F,另一翼中的每个糖包含2'-OMe,且核心中的每个糖包含2'-脱氧。

[0168] 在一些实施例中,寡核苷酸包含翼-核心-翼结构,其中一个翼包含2'-F,且另一翼

包含2'-MOE。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼包含2'-F，且另一翼包含2'-MOE，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0169] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且另一翼中的大部分糖包含2'-MOE。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且另一翼中的大部分糖包含2'-MOE，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0170] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且在另一翼中，至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是2'-F。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且在另一翼中，至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是2'-F，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0171] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE，且在另一翼中，至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是2'-F。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE，且在另一翼中，至少一个糖包含2'-MOE且至少一个糖是2'-F，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0172] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且在另一翼中，至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是2'-F。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-F，且在另一翼中，至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是2'-F，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0173] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE，且在另一翼中，至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是2'-F。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的大部分糖包含2'-MOE，且在另一翼中，至少两个糖包含2'-MOE且至少两个糖是2'-F，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0174] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的每个糖是2'-F，且另一翼中的每个糖包含2'-MOE。在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的每个糖是2'-F，且另一翼中的每个糖包含2'-MOE，且核心中的大部分糖包含2'-脱氧。

[0175] 在一些实施例中，寡核苷酸包含翼-核心-翼结构，其中一个翼中的每个糖包含2'-MOE，另一翼中的每个糖是2'-F，且核心中的每个糖包含2'-脱氧。

[0176] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的糖部分是经修饰的。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的每个糖部分是经修饰的。在一些实施例中，经修饰的糖部分包含2'-修饰。在一些实施例中，经修饰的糖部分包含2'-修饰。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OR¹。在一些实施例中，2'-修饰是2'-OMe。在一些实施例中，2'-修饰是2'-MOE。在一些实施例中，2'-修饰是LNA糖修饰。在一些实施例中，2'-修饰是2'-F。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-修饰。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F，其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F，其中至少一个是2'-F。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F，其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基，且其中至少一个是2'-OR¹。在一些实施例中，每个糖修饰独立地是2'-OR¹或2'-F，其中至少一个是2'-F，且至少一个是2'-OR¹。在一些实施例中，每个糖修饰

独立地是2'-OR¹或2'-F,其中R¹是任选地经取代的C₁₋₆烷基,且其中至少一个是2'-F,且至少一个是2'-OR¹。

[0177] 在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之后是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之前是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是Sp。在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-F的核苷之后是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-F的核苷之前是Sp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是Rp。在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-F的核苷之后是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-修饰的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,在包含2'-F的核苷之前是Rp手性核苷酸间键联。

[0178] 在一些实施例中,所提供的具有不对称形式的寡核苷酸具有翼-核心-翼结构。在具有不对称形式具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,一个翼不同于另一个翼。在具有不对称形式具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,一个翼在糖修饰或其组合或模式、或骨架核苷酸间键联或其组合或模式、或骨架手性中心或其组合或模式上与另一翼不同。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,核心包含1个或更多个2'-脱氧糖。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,核心包含5个或更多个连续的2'-脱氧糖。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,核心包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个连续的2'-脱氧糖。本文示出了具有不对称形式的寡核苷酸的一些非限制性实例。在具有不对称形式具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼和第二翼独立地具有糖的2'-修饰模式,所述模式为或包含F、FF、FFF、FFFF、FFFFF、FMMM、FMMM、LMMM、m、M、mm、MM、mmm、mMm、MMm、MMM、mmm、mmmm、mMm、MMm、MMMM、mmmm、mmmmm、MMMM、mMMM、MMMM、mmmmm,或本文所述的任何寡核苷酸的任何翼的任何2'-修饰形式,其中第一翼和第二翼的2'-修饰模式是不同的,并且其中m=2'-OMe;M=2'-MOE;F=2'-F;且L=LNA。

[0179] 在一些实施例中,与具有相同碱基序列但不同结构的寡核苷酸(例如,对称形式,其中两个翼具有化学修饰的相同模式;或不同的不对称形式)相比,具有不对称形式的寡核苷酸(例如,其中一个翼在化学上不同于另一翼)具有改善的生物活性。在一些实施例中,改善的生物活性包括基因或基因产物的表达、活性和/或水平的改善的降低。在一些实施例中,改善的生物活性是改善的向细胞核的递送。在一些实施例中,改善的生物活性是改善的向细胞核的递送,并且具有不对称形式的寡核苷酸中的一个翼包含一个2'-F或两个或更多个2'-F。在一些实施例中,改善的生物活性是改善的向细胞核的递送,并且具有不对称形式的寡核苷酸中的一个翼包含一个2'-MOE或两个或更多个2'-MOE。在一些实施例中,改善的生物活性是改善的向细胞核的递送,并且具有不对称形式的寡核苷酸中的一个翼包含一个2'-OMe或两个或更多个2'-OMe。在一些实施例中,改善的生物活性是改善的向细胞核的递送,并且具有不对称形式的寡核苷酸中的一个翼包含一个双环糖或两个或更多个双环糖。

[0180] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含具有一个或多个特定糖修饰或其组合或模式的第一翼、以及具有一个或多个不同特定糖修饰或其组合或模式的第二翼。

[0181] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含具有一个或多个特定2'-糖修

饰或其组合或模式的第一翼、以及具有一个或多个不同特定2'-糖修饰或其组合或模式的第二翼。

[0182] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸的糖修饰模式包含以下任一项或多项:S1-S1-S1-S1、S1-S1-S1-S2、S1-S1-S2-S1、S1-S1-S2-S2、S1-S2-S1-S1、S1-S2-S1-S2、S1-S2-S1-S2、S1-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S2、S2-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S2、S2-S1-S2-S1、S2-S1-S2-S2、S2-S2-S1-S1、S2-S2-S1-S2、S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S2、S1-S1-S1-S1、S1-S1-S1-S3、S1-S1-S3-S1、S1-S1-S3-S3、S1-S3-S1-S1、S1-S3-S1-S3、S1-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S3、S3-S1-S1-S1、S3-S1-S1-S3、S3-S1-S1-S3、S3-S1-S3-S1、S3-S1-S3-S1、S3-S1-S3-S3、S3-S1-S3-S3、S3-S3-S1-S1、S3-S3-S1-S1、S3-S3-S1-S3、S3-S3-S1-S3、S3-S3-S3-S1、S3-S3-S3-S1、S3-S3-S3-S3、S1-S1-S1-S1、S1-S1-S1-S4、S1-S1-S1-S4、S1-S1-S4-S1、S1-S1-S4-S1、S1-S1-S4-S4、S1-S1-S4-S4、S1-S4-S1-S1、S1-S4-S1-S1、S1-S4-S1-S4、S1-S4-S1-S4、S1-S4-S4-S1、S1-S4-S4-S1、S1-S4-S4-S4、S4-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S4、S4-S1-S1-S4、S4-S1-S4-S1、S4-S1-S4-S1、S4-S1-S4-S4、S4-S1-S4-S4、S4-S4-S1-S1、S4-S4-S1-S1、S4-S4-S1-S4、S4-S4-S1-S4、S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S4、S1-S1-S1-S2、S1-S1-S1-S3、S1-S1-S1-S3、S1-S1-S1-S3、S1-S1-S2-S1、S1-S1-S2-S1、S1-S1-S2-S1、S1-S1-S2-S2、S1-S1-S2-S2、S1-S1-S2-S3、S1-S1-S2-S3、S1-S1-S2-S3、S1-S1-S3-S1、S1-S1-S3-S1、S1-S1-S3-S1、S1-S1-S3-S2、S1-S1-S3-S2、S1-S1-S3-S2、S1-S1-S3-S3、S1-S1-S3-S3、S1-S1-S3-S3、S1-S2-S1-S1、S1-S2-S1-S1、S1-S2-S1-S1、S1-S2-S1-S2、S1-S2-S1-S2、S1-S2-S1-S2、S1-S2-S1-S3、S1-S2-S1-S3、S1-S2-S1-S3、S1-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S2、S1-S2-S2-S2、S1-S2-S2-S2、S1-S2-S2-S3、S1-S2-S2-S3、S1-S2-S2-S3、S1-S2-S3-S1、S1-S2-S3-S1、S1-S2-S3-S1、S1-S2-S3-S2、S1-S2-S3-S2、S1-S2-S3-S2、S1-S2-S3-S3、S1-S2-S3-S3、S1-S2-S3-S3、S1-S3-S1-S1、S1-S3-S1-S1、S1-S3-S1-S1、S1-S3-S1-S2、S1-S3-S1-S2、S1-S3-S1-S2、S1-S3-S1-S3、S1-S3-S1-S3、S1-S3-S1-S3、S1-S3-S2-S1、S1-S3-S2-S1、S1-S3-S2-S1、S1-S3-S2-S2、S1-S3-S2-S2、S1-S3-S2-S2、S1-S3-S2-S3、S1-S3-S2-S3、S1-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S2、S1-S3-S3-S2、S1-S3-S3-S2、S1-S3-S3-S3、S1-S3-S3-S3、S2-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S3、S2-S1-S1-S3、S2-S1-S2-S1、S2-S1-S2-S1、S2-S1-S2-S1、S2-S1-S2-S2、S2-S1-S2-S2、S2-S1-S2-S2、S2-S1-S2-S3、S2-S1-S2-S3、S2-S1-S2-S3、S2-S1-S3-S1、S2-S1-S3-S1、S2-S1-S3-S1、S2-S1-S3-S2、S2-S1-S3-S2、S2-S1-S3-S2、S2-S1-S3-S3、S2-S1-S3-S3、S2-S1-S3-S3、S2-S2-S1-S1、S2-S2-S1-S1、S2-S2-S1-S1、S2-S2-S1-S2、S2-S2-S1-S2、S2-S2-S1-S2、S2-S2-S1-S3、S2-S2-S1-S3、S2-S2-S1-S3、S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S2、S2-S2-S2-S2、S2-S2-S2-S2、S2-S2-S2-S3、S2-S2-S2-S3、S2-S2-S2-S3、S2-S2-S3-S1、S2-S2-S3-S1、S2-S2-S3-S1、S2-S2-S3-S2、S2-S2-S3-S2、S2-S2-S3-S2、S2-S2-S3-S3、S2-S2-S3-S3、S2-S3-S1-S1、S2-S3-S1-S1、S2-S3-S1-S1、S2-S3-S1-S2、S2-S3-S1-S2、S2-S3-S1-S2、S2-S3-S1-S3、S2-S3-S1-S3、S2-S3-S1-S3、S2-S3-S2-S1、S2-S3-S2-S1、S2-S3-S2-S1、S2-S3-S2-S2、S2-S3-S2-S2、S2-S3-S2-S2、S2-S3-S2-S3、S2-S3-S2-S3、S2-S3-S2-S3、S2-S3-S3-S1、S2-S3-S3-S1、S2-S3-S3-S1、S2-S3-S3-S2、S2-S3-S3-

S1-S1、S4-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S2、S4-S1-S1-S2、S4-S1-S1-S2、S4-S1-S1-S4、S4-S1-S1-S4、S4-S1-S1-S4、S4-S1-S2-S1、S4-S1-S2-S1、S4-S1-S2-S1、S4-S1-S2-S2、S4-S1-S2-S2、S4-S1-S2-S2、S4-S1-S2-S4、S4-S1-S2-S4、S4-S1-S2-S4、S4-S1-S4-S1、S4-S1-S4-S1、S4-S1-S4-S1、S4-S1-S4-S2、S4-S1-S4-S2、S4-S1-S4-S2、S4-S1-S4-S4、S4-S1-S4-S4、S4-S1-S4-S4、S4-S2-S1-S1、S4-S2-S1-S1、S4-S2-S1-S1、S4-S2-S1-S2、S4-S2-S1-S2、S4-S2-S1-S2、S4-S2-S1-S4、S4-S2-S1-S4、S4-S2-S1-S4、S4-S2-S2-S1、S4-S2-S2-S1、S4-S2-S2-S1、S4-S2-S2-S2、S4-S2-S2-S2、S4-S2-S2-S2、S4-S2-S2-S4、S4-S2-S2-S4、S4-S2-S2-S4、S4-S2-S4-S1、S4-S2-S4-S1、S4-S2-S4-S1、S4-S2-S4-S2、S4-S2-S4-S2、S4-S2-S4-S2、S4-S2-S4-S4、S4-S2-S4-S4、S4-S2-S4-S4、S4-S4-S1-S1、S4-S4-S1-S1、S4-S4-S1-S1、S4-S4-S1-S2、S4-S4-S1-S2、S4-S4-S1-S2、S4-S4-S1-S4、S4-S4-S1-S4、S4-S4-S1-S4、S4-S4-S2-S1、S4-S4-S2-S1、S4-S4-S2-S1、S4-S4-S2-S2、S4-S4-S2-S2、S4-S4-S2-S2、S4-S4-S2-S4、S4-S4-S2-S4、S4-S4-S2-S4、S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S2、S4-S4-S4-S2、S4-S4-S4-S2、S4-S4-S4-S4、S4-S4-S4-S4、S4-S4-S4-S4、或S4-S4-S4-S4，其中S1、S2、S3和S4是不同类型的糖修饰。在一些实施例中，S1、S2、S3和S4是不同类型的2'-糖修饰。在一些实施例中，这种糖修饰模式处于具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼、第二翼和/或核心中。

[0183] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸的糖修饰模式包含以下任一项或多项：S1-S1-S1-S1-S1、S1-S1-S1-S1-S2、S1-S1-S1-S2-S1、S1-S1-S1-S2-S2、S1-S1-S2-S1-S1、S1-S1-S2-S1-S2、S1-S1-S2-S2-S1、S1-S1-S2-S2-S2、S1-S2-S1-S1-S1、S1-S2-S1-S1-S2、S1-S2-S1-S2-S1、S1-S2-S1-S2-S2、S1-S2-S2-S1-S1、S1-S2-S2-S1-S2、S1-S2-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S2-S2、S2-S1-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S2-S1、S2-S1-S1-S2-S2、S2-S1-S2-S1-S1、S2-S1-S2-S1-S2、S2-S1-S2-S2-S1、S2-S1-S2-S2-S2、S2-S2-S1-S1-S1、S2-S2-S1-S1-S2、S2-S2-S1-S2-S1、S2-S2-S1-S2-S2、S2-S2-S2-S1-S1、S2-S2-S2-S1-S2、S2-S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S2-S2、S1-S1-S1-S1-S1、S1-S1-S1-S1-S3、S1-S1-S1-S3-S1、S1-S1-S1-S3-S3、S1-S1-S3-S1-S1、S1-S1-S3-S1-S3、S1-S1-S3-S3-S1、S1-S1-S3-S3-S3、S1-S3-S1-S1-S1、S1-S3-S1-S1-S3、S1-S3-S1-S3-S1、S1-S3-S1-S3-S3、S1-S3-S3-S1-S1、S1-S3-S3-S1-S3、S1-S3-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S3-S3、S3-S1-S1-S1-S1、S3-S1-S1-S1-S3、S3-S1-S1-S3-S3、S3-S1-S3-S1-S1、S3-S1-S3-S1-S3、S3-S1-S3-S3-S1、S3-S1-S3-S3-S3、S3-S3-S1-S1-S1、S3-S3-S1-S1-S3、S3-S3-S1-S3-S1、S3-S3-S1-S3-S3、S3-S3-S3-S1-S1、S3-S3-S3-S1-S3、S3-S3-S3-S3-S1、S3-S3-S3-S3-S3、S1-S1-S1-S1-S4、S1-S1-S1-S4-S1、S1-S1-S1-S4-S4、S1-S1-S4-S1-S1、S1-S1-S4-S1-S4、S1-S1-S4-S4-S1、S1-S1-S4-S4-S4、S1-S4-S1-S1-S1、S1-S4-S1-S1-S4、S1-S4-S1-S4-S1、S1-S4-S1-S4-S4、S1-S4-S4-S1-S1、S1-S4-S4-S1-S4、S1-S4-S4-S4-S1、S1-S4-S4-S4-S4、S4-S1-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S1-S4、S4-S1-S1-S4-S1、S4-S1-S1-S4-S4、S4-S1-S4-S1-S1、S4-S1-S4-S1-S4、S4-S1-S4-S4-S1、S4-S1-S4-S4-S4、S4-S4-S1-S1-S1、S4-S4-S1-S1-S4、S4-S4-S1-S4-S1、S4-S4-S1-S4-S4、S4-S4-S4-S1-S1、S4-S4-S4-S1-S4、S4-S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S4-S4、S1-S1-S1-S2-S3、S1-S1-S1-S3-S1、S1-S1-S1-S3-S2、S1-S1-S1-S3-S3、S1-S1-S2-S1-S1、S1-S1-S2-S1-S2、S1-S1-S2-S1-S3、S1-S1-S2-S2-S1、S1-S1-S2-S2-S2、S1-S1-S2-S2-S3、S1-S1-S2-S3-S1、S1-S1-S2-S3-S2、S1-S1-S2-S3-S3、S1-S1-S3-S1-S1、S1-S1-S3-S1-

S2、S1-S1-S3-S1-S3、S1-S1-S3-S2-S1、S1-S1-S3-S2-S2、S1-S1-S3-S2-S3、S1-S1-S3-S3-S1、S1-S1-S3-S3-S2、S1-S1-S3-S3-S3、S1-S2-S1-S1-S1、S1-S2-S1-S1-S2、S1-S2-S1-S1-S3、S1-S2-S1-S2-S1、S1-S2-S1-S2-S2、S1-S2-S1-S2-S3、S1-S2-S1-S3-S1、S1-S2-S1-S3-S2、S1-S2-S1-S3-S3、S1-S2-S2-S1-S1、S1-S2-S2-S1-S2、S1-S2-S2-S1-S3、S1-S2-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S2-S2、S1-S2-S2-S2-S3、S1-S2-S2-S3-S1、S1-S2-S2-S3-S2、S1-S2-S2-S3-S3、S1-S2-S3-S1-S1、S1-S2-S3-S1-S2、S1-S2-S3-S1-S3、S1-S2-S3-S2-S1、S1-S2-S3-S2-S2、S1-S2-S3-S2-S3、S1-S2-S3-S3-S1、S1-S2-S3-S3-S2、S1-S2-S3-S3-S3、S1-S3-S1-S1-S1、S1-S3-S1-S1-S2、S1-S3-S1-S1-S3、S1-S3-S1-S2-S1、S1-S3-S1-S2-S2、S1-S3-S1-S2-S3、S1-S3-S1-S3-S1、S1-S3-S1-S3-S2、S1-S3-S1-S3-S3、S1-S3-S2-S1-S1、S1-S3-S2-S1-S2、S1-S3-S2-S1-S3、S1-S3-S2-S2-S1、S1-S3-S2-S2-S2、S1-S3-S2-S2-S3、S1-S3-S2-S3-S1、S1-S3-S2-S3-S2、S1-S3-S2-S3-S3、S1-S3-S3-S1-S1、S1-S3-S3-S1-S2、S1-S3-S3-S1-S3、S1-S3-S3-S2-S1、S1-S3-S3-S2-S2、S1-S3-S3-S2-S3、S1-S3-S3-S3-S1、S1-S3-S3-S3-S2、S1-S3-S3-S3-S3、S2-S1-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S1-S3、S2-S1-S1-S2-S1、S2-S1-S1-S2-S2、S2-S1-S1-S2-S3、S2-S1-S1-S3-S1、S2-S1-S1-S3-S2、S2-S1-S1-S3-S3、S2-S1-S2-S1-S1、S2-S1-S2-S1-S2、S2-S1-S2-S1-S3、S2-S1-S2-S2-S1、S2-S1-S2-S2-S2、S2-S1-S2-S2-S3、S2-S1-S2-S3-S1、S2-S1-S2-S3-S2、S2-S1-S2-S3-S3、S2-S1-S3-S1-S1、S2-S1-S3-S1-S2、S2-S1-S3-S1-S3、S2-S1-S3-S2-S1、S2-S1-S3-S2-S2、S2-S1-S3-S2-S3、S2-S1-S3-S3-S1、S2-S1-S3-S3-S2、S2-S1-S3-S3-S3、S2-S2-S1-S1-S1、S2-S2-S1-S1-S2、S2-S2-S1-S1-S3、S2-S2-S1-S2-S2、S2-S2-S1-S2-S3、S2-S2-S1-S3-S1、S2-S2-S1-S3-S2、S2-S2-S1-S3-S3、S2-S2-S2-S1-S1、S2-S2-S2-S1-S2、S2-S2-S2-S1-S3、S2-S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S2-S2、S2-S2-S2-S2-S3、S2-S2-S2-S3-S1、S2-S2-S2-S3-S2、S2-S2-S2-S3-S3、S2-S2-S3-S1-S1、S2-S2-S3-S1-S2、S2-S2-S3-S1-S3、S2-S2-S3-S2-S1、S2-S2-S3-S2-S2、S2-S2-S3-S2-S3、S2-S2-S3-S3-S1、S2-S2-S3-S3-S2、S2-S2-S3-S3-S3、S3-S1-S1-S1-S1、S3-S1-S1-S1-S2、S3-S1-S1-S1-S3、S3-S1-S1-S2-S1、S3-S1-S1-S2-S2、S3-S1-S1-S2-S3、S3-S1-S1-S3-S1、S3-S1-S1-S3-S2、S3-S1-S1-S3-S3、S3-S1-S2-S1-S1、S3-S1-S2-S1-S2、S3-S1-S2-S1-S3、S3-S1-S2-S2-S1、S3-S1-S2-S2-S2、S3-S1-S2-S2-S3、S3-S1-S2-S3-S1、S3-S1-S2-S3-S2、S3-S1-S2-S3-S3、S3-S1-S3-S1-S1、S3-S1-S3-S1-S2、S3-S1-S3-S1-S3、S3-S1-S3-S2-S1、S3-S1-S3-S2-S2、S3-S1-S3-S2-S3、S3-S1-S3-S3-S1、S3-S1-S3-S3-S2、S3-S1-S3-S3-S3、S3-S2-S1-S1-S1、S3-S2-S1-S1-S2、S3-S2-S1-S1-S3、S3-S2-S1-S2-S1、S3-S2-S1-S2-S2、S3-S2-S1-S2-S3、S3-S2-S1-S3-S1、S3-S2-S1-S3-S2、S3-S2-S1-S3-S3、S3-S2-S2-S1-S1、S3-S2-S2-S1-S2、S3-S2-S2-S1-S3、S3-S2-S2-S2-S1、S3-S2-S2-S2-S2、S3-S2-S2-S2-S3、S3-S2-S2-S3-S1、S3-S2-S2-S3-S2、S3-S2-S2-S3-S3、S3-S2-S3-S1-S1、S3-S2-S3-S1-S2、S3-S2-S3-S1-S3、S3-S2-S3-S2-S1、S3-S2-S3-S2-S2、S3-S2-S3-S2-S3、S3-S2-S3-S3-S1、S3-S2-S3-S3-S2、

S2、S3-S2-S3-S3-S3、S3-S3-S1-S1-S1、S3-S3-S1-S1-S2、S3-S3-S1-S1-S3、S3-S3-S1-S2-S1、S3-S3-S1-S2-S2、S3-S3-S1-S2-S3、S3-S3-S1-S3-S1、S3-S3-S1-S3-S2、S3-S3-S1-S3-S3、S3-S3-S2-S1-S1、S3-S3-S2-S1-S2、S3-S3-S2-S1-S3、S3-S3-S2-S2-S1、S3-S3-S2-S2-S2、S3-S3-S2-S2-S3、S3-S3-S2-S3-S1、S3-S3-S2-S3-S2、S3-S3-S2-S3-S3、S3-S3-S3-S1-S1、S3-S3-S3-S1-S2、S3-S3-S3-S1-S3、S3-S3-S3-S2-S1、S3-S3-S3-S2-S2、S3-S3-S3-S2-S3、S3-S3-S3-S3-S1、S3-S3-S3-S3-S2、S3-S3-S3-S3-S3、S3-S3-S3-S3-S3、S1-S1-S1-S2-S4、S1-S1-S1-S4-S1、S1-S1-S1-S4-S2、S1-S1-S1-S4-S4、S1-S1-S2-S1-S1、S1-S1-S2-S1-S2、S1-S1-S2-S1-S4、S1-S1-S2-S2-S1、S1-S1-S2-S2-S2、S1-S1-S2-S2-S4、S1-S1-S2-S4-S1、S1-S1-S2-S4-S2、S1-S1-S2-S4-S4、S1-S1-S4-S1-S1、S1-S1-S4-S1-S2、S1-S1-S4-S1-S4、S1-S1-S4-S2-S1、S1-S1-S4-S2-S2、S1-S1-S4-S2-S4、S1-S1-S4-S4-S1、S1-S1-S4-S4-S2、S1-S1-S4-S4-S4、S1-S2-S1-S1-S1、S1-S2-S1-S1-S2、S1-S2-S1-S1-S4、S1-S2-S1-S2-S1、S1-S2-S1-S2-S2、S1-S2-S1-S2-S4、S1-S2-S1-S4-S1、S1-S2-S1-S4-S2、S1-S2-S1-S4-S4、S1-S2-S2-S1-S1、S1-S2-S2-S1-S2、S1-S2-S2-S1-S4、S1-S2-S2-S2-S1、S1-S2-S2-S2-S2、S1-S2-S2-S2-S4、S1-S2-S2-S4-S1、S1-S2-S2-S4-S2、S1-S2-S2-S4-S4、S1-S2-S4-S1-S1、S1-S2-S4-S1-S2、S1-S2-S4-S1-S4、S1-S2-S4-S2-S1、S1-S2-S4-S2-S2、S1-S2-S4-S2-S4、S1-S2-S4-S4-S1、S1-S2-S4-S4-S2、S1-S4-S1-S1-S1、S1-S4-S1-S1-S2、S1-S4-S1-S1-S4、S1-S4-S1-S2-S1、S1-S4-S1-S2-S2、S1-S4-S1-S2-S4、S1-S4-S1-S4-S1、S1-S4-S1-S4-S2、S1-S4-S1-S4-S4、S1-S4-S2-S1-S1、S1-S4-S2-S1-S2、S1-S4-S2-S1-S4、S1-S4-S2-S2-S1、S1-S4-S2-S2-S2、S1-S4-S2-S2-S4、S1-S4-S2-S4-S1、S1-S4-S2-S4-S2、S1-S4-S2-S4-S4、S1-S4-S4-S1-S1、S1-S4-S4-S1-S2、S1-S4-S4-S1-S4、S1-S4-S4-S2-S1、S1-S4-S4-S2-S2、S1-S4-S4-S2-S4、S1-S4-S4-S4-S1、S1-S4-S4-S4-S2、S1-S4-S4-S4-S4、S2-S1-S1-S1-S1、S2-S1-S1-S1-S2、S2-S1-S1-S1-S4、S2-S1-S1-S2-S1、S2-S1-S1-S2-S2、S2-S1-S1-S2-S4、S2-S1-S1-S4-S1、S2-S1-S1-S4-S2、S2-S1-S1-S4-S4、S2-S1-S2-S1-S1、S2-S1-S2-S1-S2、S2-S1-S2-S1-S4、S2-S1-S2-S2-S1、S2-S1-S2-S2-S2、S2-S1-S2-S2-S4、S2-S1-S2-S4-S1、S2-S1-S2-S4-S4、S2-S1-S4-S1-S1、S2-S1-S4-S1-S2、S2-S1-S4-S1-S4、S2-S1-S4-S2-S1、S2-S1-S4-S2-S2、S2-S1-S4-S2-S4、S2-S1-S4-S4-S1、S2-S1-S4-S4-S2、S2-S1-S4-S4-S4、S2-S2-S1-S1-S1、S2-S2-S1-S1-S2、S2-S2-S1-S1-S4、S2-S2-S1-S2-S1、S2-S2-S1-S4-S1、S2-S2-S1-S4-S2、S2-S2-S1-S4-S4、S2-S2-S2-S1-S1、S2-S2-S2-S1-S2、S2-S2-S2-S1-S4、S2-S2-S2-S2-S1、S2-S2-S2-S2-S2、S2-S2-S2-S2-S4、S2-S2-S2-S4-S1、S2-S2-S2-S4-S2、S2-S2-S2-S4-S4、S2-S2-S4-S1-S1、S2-S2-S4-S1-S2、S2-S2-S4-S1-S4、S2-S2-S4-S2-S1、S2-S2-S4-S2-S2、S2-S2-S4-S2-S4、S2-S2-S4-S4-S1、S2-S2-S4-S4-S2、S2-S2-S4-S4-S4、S2-S4-S1-S1-S1、S2-S4-S1-S1-S2、S2-S4-S1-S1-S4、S2-S4-S1-S2-S1、S2-S4-S1-S2-S2、S2-S4-S1-S2-S4、S2-S4-S1-S4-S1、S2-S4-S1-S4-S2、S2-S4-S1-S4-S4、S2-S4-S2-S1-S1、S2-S4-S2-S1-S2、S2-S4-S2-S1-S4、S2-S4-S2-S2-S1、S2-S4-S2-S2-S2、S2-S4-S2-S2-S4、S2-S4-S2-S4-S1、S2-S4-S2-S4-S2、S2-S4-S2-S4-S4、S2-S4-S4-S1-S1、S2-S4-S4-S1-S2、S2-S4-S4-S1-S4、S2-S4-S4-S2-S1、S2-S4-S4-S2-S2、S2-S4-S4-S2-S4、S2-S4-S4-S4-S1、S2-S4-S4-S4-S2、S4-S1-S1-S1-S1、S4-S1-S1-S1-S2、S4-S1-S1-S1-S4、S4-S1-S1-S2-S1、S4-S1-S1-S2-S2、S4-S1-S1-S2-S4、S4-S1-S1-S4-S1、S4-S1-S1-S4-S2、S4-S1-S1-S4-S4

S4、S4-S1-S2-S1-S1、S4-S1-S2-S1-S2、S4-S1-S2-S1-S4、S4-S1-S2-S2-S1、S4-S1-S2-S2-S2、S4-S1-S2-S2-S4、S4-S1-S2-S4-S1、S4-S1-S2-S4-S2、S4-S1-S2-S4-S4、S4-S1-S4-S1-S1、S4-S1-S4-S1-S2、S4-S1-S4-S1-S4、S4-S1-S4-S2-S1、S4-S1-S4-S2-S2、S4-S1-S4-S2-S4、S4-S1-S4-S4-S1、S4-S1-S4-S4-S2、S4-S1-S4-S4-S4、S4-S2-S1-S1-S1、S4-S2-S1-S1-S2、S4-S2-S1-S1-S4、S4-S2-S1-S2-S1、S4-S2-S1-S2-S2、S4-S2-S1-S2-S4、S4-S2-S1-S4-S1、S4-S2-S1-S4-S2、S4-S2-S1-S4-S4、S4-S2-S2-S1-S1、S4-S2-S2-S1-S2、S4-S2-S2-S1-S4、S4-S2-S2-S2-S1、S4-S2-S2-S2-S2、S4-S2-S2-S2-S4、S4-S2-S2-S4-S1、S4-S2-S2-S4-S2、S4-S2-S2-S4-S4、S4-S2-S4-S1-S1、S4-S2-S4-S1-S2、S4-S2-S4-S1-S4、S4-S2-S4-S2-S1、S4-S2-S4-S2-S2、S4-S2-S4-S2-S4、S4-S2-S4-S4-S1、S4-S2-S4-S4-S2、S4-S2-S4-S4-S4、S4-S4-S1-S1-S1、S4-S4-S1-S1-S2、S4-S4-S1-S1-S4、S4-S4-S1-S2-S1、S4-S4-S1-S2-S2、S4-S4-S1-S2-S4、S4-S4-S1-S4-S1、S4-S4-S1-S4-S2、S4-S4-S1-S4-S4、S4-S4-S2-S1-S1、S4-S4-S2-S1-S2、S4-S4-S2-S1-S4、S4-S4-S2-S2-S1、S4-S4-S2-S2-S2、S4-S4-S2-S2-S4、S4-S4-S2-S4-S1、S4-S4-S2-S4-S2、S4-S4-S2-S4-S4、S4-S4-S4-S1-S1、S4-S4-S4-S1-S2、S4-S4-S4-S1-S4、S4-S4-S4-S2-S1、S4-S4-S4-S2-S2、S4-S4-S4-S2-S4、S4-S4-S4-S4-S1、S4-S4-S4-S4-S2、S4-S4-S4-S4-S4、或S4-S4-S4-S4-S4，其中S1、S2、S3和S4是不同类型的糖修饰。在一些实施例中，S1、S2、S3和S4是不同类型的2'-糖修饰。在一些实施例中，这种糖修饰模式处于具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼、第二翼和/或核心中。

[0184] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸的糖修饰模式包含以下任一项或多项：LLLLL、LLLLD、LLLDL、LLLDD、LLDLL、LLDLD、LLDDL、LLDDD、LDLLL、LDLLD、LDLDL、LDLDD、LDDLl、LDDLd、LDDDL、LDDDD、DLLLL、DLLLL、DLLDL、DLLDD、DLDLL、DLDLd、DLDDL、DLDDD、DDLLL、DDLLD、DDLDD、DDDLL、DDDLD、DDDDL、DDDDD、LLLLL、LLLLM、LLLML、LLLMM、LLMLL、LLMLM、LLMML、LLMMM、LMLLL、LMLLM、LMLML、LMLMM、LMMLL、LMMLM、LMMML、LMMMM、MLLLL、MLLLM、MLLML、MLLMM、MLMLL、MLMLM、MLMML、MLMMM、MMLLL、MMLLM、MMLML、MMLMM、MMMLL、MMMLM、MMMML、MMMMM、LLLLLm、LLLmL、LLLmm、LLmLL、LLmLm、LLmmL、LLmmm、LmLLL、LmLLm、LmLmL、LmLmm、LmmLL、LmmLm、LmmmL、Lmmmm、mLLLL、mLLLm、mLLmL、mLLmm、mLmLL、mLmLm、mLmmL、mLmmm、mmLLL、mmLLm、mmLmL、mmLmm、mmmLL、mmmLm、mmmmL、mmmmm、LLLLDM、LLLML、LLLMD、LLLMM、LLDLL、LLDLD、LLDLM、LLDDL、LLDDD、LLDDM、LLDML、LLDMD、LLDMM、LLMLL、LLMLD、LLMLM、LLMDL、LLMDD、LLMDM、LLMML、LLMMD、LLMMM、LDLLL、LDLLD、LDLLM、LDLDL、LDLDD、LDLDM、LDLML、LDLMD、LDLMM、LDDLl、LDDLd、LDDLm、LDDDL、LDDDD、LDDDM、LDDML、LDDMD、LDDMM、LDMLL、LDMLD、LDMLM、LDMDL、LDMDD、LDMDM、LDMML、LDMMD、LDMMM、LMLLL、LMLLD、LMLLM、LMLDL、LMLDD、LMLDM、LMLML、LMLMD、LMLMM、LMDLL、LMDLD、LMDLM、LMDDL、LMDDD、LMDDM、LMDML、LMDMD、LMDMM、LMMLL、LMMLD、LMMLM、LMMDL、LMMDD、LMMDM、LMMML、LMMMD、LMMMM、DLLLL、DLLLLD、DLLLLM、DLLDL、DLLDD、DLLDM、DLLML、DLLMD、DLLMM、DLDLL、DLDLd、DLDLm、DLDDL、DLDDD、DLDDM、DLDDL、DLDDd、DLDDm、DLMLL、DLMLD、DLMLM、DLMDL、DLMDD、DLMDM、DLMML、DLMMD、DLMMM、DDLlL、DDLlD、DDLlM、DDLlD、DDLlD、DDDDl、DDDDd、DDDDm、DDDDL、DDDDd、DDDDm、DDMLL、DDMLD、DDMLM、DDMDL、DDMDD、DDMDM、DDMML、DDMMD、DDMMM、DMLLL、DMLLD、DMLLM、DMLDL、DMLDD、DMLDM、DMLML、DMLMD、DMLMM、DMDLL、DMDLD、DMDLM、DMDDL、DMDDD、DMDDM、DMDML、DMDMD、DMDMM、DMMLL、DMMLD、DMMLM、DMMDL、DMMDD、DMMDM、DMMML、DMMMD、DMMMM、

[0189] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0190] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0191] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0192] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0193] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0194] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0195] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDDDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0196] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：DDDDDDDDDD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664。

[0197] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：5' BrdU。

[0198] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：5' BrdU和D。

[0199] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：5' BrdU和两个或更多个D。

[0200] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：核心包含：5' BrdU和两个或更多个连续的D。

[0201] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸可以包含第一翼第二翼，其中第一翼和第二翼在化学上彼此不同并且与核心不同。

[0202] 具有不对称形式的寡核苷酸的形式非限制性实例（其中第一翼和第二翼在化学上彼此不同并且与核心不同）在图1A和图1B中示出，图1A和图1B的图例提供于图1D中。

[0203] 在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸可以包含第一翼第二翼，其中第一翼和第二翼在化学上彼此不同并且与核心不同，其中第一翼和/或第二翼可以包含M、m和/或L，其中M是（至少一个）2'-MOE（或者，如果碱基是C，则任选地是甲基-C 2'-MOE）；m是（至少一个）2'-OMe，且L是（至少一个）LNA，并且其中第一翼或第二翼可以在翼-核心-翼形式的5'端，另一翼在3'端。

[0204] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：2个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8852和WV-8856。

[0205] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的m；并且第二翼包含：2个或更多个连续的M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8043-8048。

[0206] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmmmm；并且第二翼包含：MMMMM。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8043-8048。

[0207] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：MMMMM；并且第二翼包含：mmmmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8852和WV-8856。

[0208] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：特定顺序和数目的m和M；并且第二翼包含：不同顺序和/或不同数目的m和M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8248。

[0209] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMmMm；并且第二翼包含：mMmmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8248。

[0210] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：m和2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：M和2个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9894-9896。

[0211] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：Mmmmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9894-9896以及WV-10253至10254。

[0212] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：特定顺序和数目的m和M；并且第二翼包含：2个或更多个连续的M。

[0213] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMMMM；并且第二翼包含：MMMMMM。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12099、WV-12101、WV-12103、WV-12105、WV-12107和WV-12109。

[0214] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：MMMMM。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-10250，以及WV-9869至WV-9870。

[0215] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：所有M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9441-9445。

[0216] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：MMMMM。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9441-9445。

[0217] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：特定顺序和数目的m和M；并且第二翼包含：2个或更多个连续的m。

[0218] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的m；并且第二翼包含：特定顺序和数目的m和M。

[0219] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：特定顺序和数目的m和M。

[0220] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：特定顺序和数目的L、m和M；并且第二翼包含：不同顺序和/或不同数目的L、m和M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8250。

[0221] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：LMmMm；并且第二翼包含：mMmmL。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8250。

[0222] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：L、m和M；并且第二翼包含：m和L。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8246。

[0223] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：LMmMm；并且第二翼包含：mmmmL。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8246。

[0224] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：L和M；并且第二翼包含：m和L。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11958和WV-11960以及WV-11962。

[0225] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：L和2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：2个或更多个连续的m和L。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0226] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：LMMMM；并且第二翼包含：mmmmL。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0227] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰；并且第二翼包含：仅一种类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0228] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：m和M的模式；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0229] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0230] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰的模式；并且第二翼包含：相同的两种不同类型的糖修饰的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0231] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：m和M的模式；并且第

二翼包含:m和M的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0232] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mmMMm;并且第二翼包含:mmMmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0233] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0234] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMM;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0235] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMM;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13303、WV-13304、WV-13809、WV-14087、WV-14349、WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564、WV-14733、WV-14734、WV-14735、WV-14736、WV-14737、WV-14771、WV-15310、WV-15311、WV-15312、WV-15313、WV-15314、WV-15315、WV-15316、WV-15317、WV-15318、WV-15319、WV-15320、WV-15321、WV-15351、WV-15352、WV-15353、WV-15354、WV-15355、WV-15356、WV-15357、WV-15358、WV-15359、WV-15360、WV-15361、WV-15362、WV-15363、WV-15364、WV-15365、WV-15562、WV-15563、WV-15863、WV-15864和WV-15887。

[0236] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8552、WV-8554、WV-8570、WV-8571、WV-8572、WV-8573、WV-8574、WV-8575、WV-8576、WV-8577、WV-8578、WV-8579、WV-8580和WV-8581。

[0237] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0238] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0239] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0240] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0241] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续

的m;并且第二翼包含:两个或更多个连续的M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0242] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:第三类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0243] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:两个或更多个连续的F。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0244] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0245] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506、WV-9507、WV-8452、WV-8453、WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0246] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。

[0247] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8121、WV-8129、WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0248] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119和WV-8127。

[0249] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:仅一种类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8115和WV-8123。

[0250] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8120和WV-8128。

[0251] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:一种类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8116和WV-8124。

[0252] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实

例包括:WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0253] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:MmMmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0254] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0255] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0256] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:两个或更多个连续的M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0257] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:第三类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0258] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:两个或更多个连续的F。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0259] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0260] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506和WV-9507。

[0261] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452和WV-8453。

[0262] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:MmMmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452和WV-8453。

[0263] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0264] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和

WV-15051。

[0265] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMmm；并且第二翼包含：M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8121和WV-8129。

[0266] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰；并且第二翼包含：仅一种类型的糖修饰。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0267] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMmm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0268] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMmmm；并且第二翼包含：M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8119和WV-8127。

[0269] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMmmm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8115和WV-8123。

[0270] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmMmm；并且第二翼包含：M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8120和WV-8128。

[0271] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmMmm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8116和WV-8124。

[0272] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：DMMD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0273] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：MMD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0274] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：DDMMD。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0275] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8637、WV-8638、WV-8639、WV-8640、WV-8653、WV-8654、WV-8655、WV-8656、WV-8665、WV-8666、WV-8667、WV-8668、WV-8669、WV-8670、WV-8671、WV-8672、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953、WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975和WV-12976。

[0276] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：两个或更多个连续的M。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007和WV-13008。

[0277] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9887、WV-9888、WV-10245和WV-10246。

[0278] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9871和WV-9872。

[0279] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMMMM；并且第二翼包含：mmmmmm。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12101。

[0280] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：M和两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9873和WV-9874。

[0281] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9885、WV-9886、WV-10243和WV-10244。

[0282] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的F。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9526、WV-9527、WV-9528、WV-9529、WV-9530、WV-9531、WV-9532、WV-9533、WV-9590、WV-9591、WV-9592和WV-9593。

[0283] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：两个或更多个连续的m。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8610、WV-8611、WV-8612、WV-8613、WV-8614、WV-8615、WV-8616、WV-8617、WV-8618、WV-8619、WV-8629、WV-8632、WV-8673、WV-8674、WV-8675、WV-8676、WV-8677、WV-8678、WV-8679、WV-8680、WV-8681、WV-8682、WV-8683、WV-8684、WV-8685、WV-8686、WV-8687和WV-8688。

[0284] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8852和WV-8856。

[0285] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8043-8048。

[0286] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：MMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8043-8048。

[0287] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmmm；并且第二翼

包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8852和WV-8856。

[0288] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:不同顺序和/或不同数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8248。

[0289] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMmmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8248。

[0290] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和2个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9894-9896。

[0291] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:Mmmmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9894-9896以及WV-10253至10254。

[0292] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0293] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MMMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099、WV-12101、WV-12103、WV-12105、WV-12107和WV-12109。

[0294] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250,以及WV-9869至WV-9870。

[0295] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:所有M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9441-9445。

[0296] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9441-9445。

[0297] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0298] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0299] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0300] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:不同顺序和/或不同数目的L、m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8250。

[0301] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMmmL;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实

例包括:WV-8250。

[0302] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和L;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246。

[0303] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mmmmL;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246。

[0304] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和L;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958和WV-11960以及WV-11962。

[0305] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的m和L;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0306] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mmmmL;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0307] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:仅一种类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0308] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0309] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0310] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:相同的两种不同类型的糖修饰的不同模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0311] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和M的不同模式;并

且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0312] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mmMmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0313] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0314] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0315] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13303、WV-13304、WV-13809、WV-14087、WV-14349、WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564、WV-14733、WV-14734、WV-14735、WV-14736、WV-14737、WV-14771、WV-15310、WV-15311、WV-15312、WV-15313、WV-15314、WV-15315、WV-15316、WV-15317、WV-15318、WV-15319、WV-15320、WV-15321、WV-15351、WV-15352、WV-15353、WV-15354、WV-15355、WV-15356、WV-15357、WV-15358、WV-15359、WV-15360、WV-15361、WV-15362、WV-15363、WV-15364、WV-15365、WV-15562、WV-15563、WV-15863、WV-15864和WV-15887。

[0316] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8552、WV-8554、WV-8570、WV-8571、WV-8572、WV-8573、WV-8574、WV-8575、WV-8576、WV-8577、WV-8578、WV-8579、WV-8580和WV-8581。

[0317] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0318] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0319] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0320] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0321] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续

的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0322] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:第三类型糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0323] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的F;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0324] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0325] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506、WV-9507、WV-8452、WV-8453、WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0326] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。

[0327] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8121、WV-8129、WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0328] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119和WV-8127。

[0329] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:仅一种类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8115和WV-8123。

[0330] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8120和WV-8128。

[0331] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:一种类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8116和WV-8124。

[0332] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和两个或更多个连

续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0333] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MmMmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0334] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0335] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0336] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0337] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:第三类型糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0338] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的F;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0339] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0340] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506和WV-9507。

[0341] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的不同模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452和WV-8453。

[0342] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MmMmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452和WV-8453。

[0343] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或

多个非限制性实例包括:WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0344] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。

[0345] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8121和WV-8129。

[0346] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:仅一种类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0347] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0348] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119和WV-8127。

[0349] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8115和WV-8123。

[0350] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:M和两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8120和WV-8128。

[0351] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8116和WV-8124。

[0352] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:DMMD;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0353] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MMD;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0354] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:DDMMD;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0355] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8637、WV-8638、WV-8639、WV-8640、WV-8653、WV-8654、WV-8655、

WV-8656、WV-8665、WV-8666、WV-8667、WV-8668、WV-8669、WV-8670、WV-8671、WV-8672、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953、WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975和WV-12976。

[0356] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007和WV-13008。

[0357] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：M和两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9887、WV-9888、WV-10245和WV-10246。

[0358] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9871和WV-9872。

[0359] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmmmmmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12101。

[0360] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：M和两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9873和WV-9874。

[0361] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9885、WV-9886、WV-10243和WV-10244。

[0362] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的F；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9526、WV-9527、WV-9528、WV-9529、WV-9530、WV-9531、WV-9532、WV-9533、WV-9590、WV-9591、WV-9592和WV-9593。

[0363] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8610、WV-8611、WV-8612、WV-8613、WV-8614、WV-8615、WV-8616、WV-8617、WV-8618、WV-8619、WV-8629、WV-8632、WV-8673、WV-8674、WV-8675、WV-8676、WV-8677、WV-8678、WV-8679、WV-8680、WV-8681、WV-8682、WV-8683、WV-8684、WV-8685、WV-8686、WV-8687和WV-8688。

[0364] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：2个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多

个非限制性实例包括:WV-8852和WV-8856。

[0365] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8043-8048。

[0366] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mmmmm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8043-8048。

[0367] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:MMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8852和WV-8856。

[0368] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8248。

[0369] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMmMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8248。

[0370] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和2个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9894-9896。

[0371] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9894-9896以及WV-10253至10254。

[0372] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0373] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099、WV-12101、WV-12103、WV-12105、WV-12107和WV-12109。

[0374] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250,以及WV-9869至WV-9870。

[0375] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9441-9445。

[0376] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9441-9445。

[0377] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0378] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的

m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0379] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。

[0380] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:特定顺序和数目的L、m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8250。

[0381] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:LMmMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8250。

[0382] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:L、m和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246。

[0383] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:LMmMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246。

[0384] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:L和M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958和WV-11960以及WV-11962。

[0385] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:L和2个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0386] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:LMMMM;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11958、WV-11960和WV-11962。

[0387] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0388] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:m和M的模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0389] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-11533、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-8553、WV-8555、WV-8556、

WV-8557、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697和WV-9698。

[0390] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰的模式；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0391] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：m和M的模式；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0392] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102和WV-8109。

[0393] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：m和两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0394] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113和WV-12114。

[0395] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13303、WV-13304、WV-13809、WV-14087、WV-14349、WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564、WV-14733、WV-14734、WV-14735、WV-14736、WV-14737、WV-14771、WV-15310、WV-15311、WV-15312、WV-15313、WV-15314、WV-15315、WV-15316、WV-15317、WV-15318、WV-15319、WV-15320、WV-15321、WV-15351、WV-15352、WV-15353、WV-15354、WV-15355、WV-15356、WV-15357、WV-15358、WV-15359、WV-15360、WV-15361、WV-15362、WV-15363、WV-15364、WV-15365、WV-15562、WV-15563、WV-15863、WV-15864和WV-15887。

[0396] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8552、WV-8554、WV-8570、WV-8571、WV-8572、WV-8573、WV-8574、WV-8575、WV-8576、WV-8577、WV-8578、WV-8579、WV-8580和WV-8581。

[0397] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0398] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8456。

[0399] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续

的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0400] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0401] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0402] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0403] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509和WV-9510。

[0404] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0405] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506、WV-9507、WV-8452、WV-8453、WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0406] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。

[0407] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8121、WV-8129、WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0408] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119和WV-8127。

[0409] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或

多个非限制性实例包括:WV-8115和WV-8123。

[0410] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰的特定模式;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8120和WV-8128。

[0411] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8116和WV-8124。

[0412] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552、WV-14553、WV-14554和WV-14555。

[0413] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0414] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的M;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8547、WV-8548、WV-8594、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13313、WV-13803、WV-13804和WV-13805。

[0415] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[0416] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的m;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[0417] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:两种不同类型的糖修饰;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0418] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-9509、WV-9510。

[0419] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486和WV-9487。

[0420] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中:第一翼包含:mMMMm;并且第二翼包含:不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506和WV-9507。

[0421] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰的特定模式；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8452和WV-8453。

[0422] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8452和WV-8453。

[0423] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8454和WV-8455。

[0424] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-13312、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。

[0425] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8121和WV-8129。

[0426] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两种不同类型的糖修饰；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0427] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8118、WV-8126、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475和WV-8476。

[0428] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMmmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8119和WV-8127。

[0429] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMmmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8115和WV-8123。

[0430] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmMmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8120和WV-8128。

[0431] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mmMmm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8116和WV-8124。

[0432] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0433] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0434] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8661、WV-8662、WV-8663和WV-8664。

[0435] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的M；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8637、WV-8638、WV-8639、WV-8640、WV-8653、WV-8654、WV-8655、WV-8656、WV-8665、WV-8666、WV-8667、WV-8668、WV-8669、WV-8670、WV-8671、WV-8672、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953、WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975和WV-12976。

[0436] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的m；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007和WV-13008。

[0437] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9887、WV-9888、WV-10245和WV-10246。

[0438] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9871和WV-9872。

[0439] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12101。

[0440] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9873和WV-9874。

[0441] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMM；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9885、WV-9886、WV-10243和WV-10244。

[0442] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼

包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9526、WV-9527、WV-9528、WV-9529、WV-9530、WV-9531、WV-9532、WV-9533、WV-9590、WV-9591、WV-9592和WV-9593。

[0443] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中：第一翼包含：mMMMm；并且第二翼包含：不同的糖修饰或糖修饰的不同组合或模式。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8610、WV-8611、WV-8612、WV-8613、WV-8614、WV-8615、WV-8616、WV-8617、WV-8618、WV-8619、WV-8629、WV-8632、WV-8673、WV-8674、WV-8675、WV-8676、WV-8677、WV-8678、WV-8679、WV-8680、WV-8681、WV-8682、WV-8683、WV-8684、WV-8685、WV-8686、WV-8687和WV-8688。

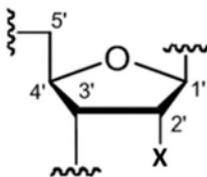
[0444] 在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mm。在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mmm。在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mmmm。在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mmmmm。在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mmmmmm。在一些实施例中，两个或更多个连续的m是mmmmmmm。

[0445] 在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MM。在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MMM。在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MMMM。在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MMMMM。在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MMMMMM。在一些实施例中，两个或更多个连续的M是MMMMMMM。

[0446] 在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FF。在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FFF。在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FFFF。在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FFFFF。在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FFFFFF。在一些实施例中，两个或更多个连续的F是FFFFFFF。

[0447] 在一些实施例中，本公开的寡核苷酸含糖修饰。在一些实施例中，寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何糖。在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼可包含本文所述或本领域已知的任何糖，并且寡核苷酸的第二翼不包含糖。在一些实施例中，具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼可包含本文所述或本领域已知的任何糖，并且寡核苷酸的第二翼包含不同的糖。

[0448] 在一些实施例中，糖具有以下结构：



X = H, OH, F, OMe 或 MOE

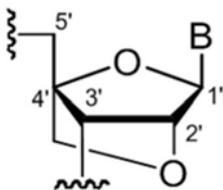
[0449] 可以将经修饰的糖掺入所提供的寡核苷酸中。在一些实施例中，经修饰的糖在2'位含有一个或多个取代基，所述取代基包括以下之一：-F；-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'、或-N(R')₂，其中每个R'独立地描述于本公开中；-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)₂；-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)、或-N(C₂-C₁₀烯基)₂；-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)、或-N(C₂-C₁₀炔基)₂；或-O--(C₁-C₁₀亚烷基)-O--(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷

基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是经取代的或未取代的。取代基的实例包括且不限于-O(CH₂)_nOCH₃和-O(CH₂)_nNH₂(其中n是从1至约10)、MOE、DMAOE、DMAEOE。本文还考虑了WO 2001/088198和Martin等人,Helv.Chim.Acta[瑞士化学学报],1995,78,486-504中所述的经修饰的糖。在一些实施例中,经修饰的糖包含一个或多个选自以下的基团:经取代的甲硅烷基基团、切割RNA的基团、报告基团、荧光标记、嵌入剂、用于改善核酸的药代动力学特性的基团、用于改善核酸的药效学特性的基团、或其他具有类似特性的取代基。在一些实施例中,在糖或经修饰的糖的2'、3'、4'、5'或6'位中的一个或多个(包括3'-末端核苷酸上的糖的3'位或5'-末端核苷酸的5'位)处进行修饰。

[0450] 在一些实施例中,2'-修饰是2'-F。

[0451] 在一些实施例中,核糖的2'-OH被包括以下之一的取代基替换:-H、-F;-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'、或-N(R')₂,其中每个R'独立地描述于本公开中;-O-(C₁-C₁₀烷基)、-S-(C₁-C₁₀烷基)、-NH-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)₂;-O-(C₂-C₁₀烯基)、-S-(C₂-C₁₀烯基)、-NH-(C₂-C₁₀烯基)、或-N(C₂-C₁₀烯基)₂;-O-(C₂-C₁₀炔基)、-S-(C₂-C₁₀炔基)、-NH-(C₂-C₁₀炔基)、或-N(C₂-C₁₀炔基)₂;或-O--(C₁-C₁₀亚烷基)-O--(C₁-C₁₀烷基)、-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH-(C₁-C₁₀烷基)或-O-(C₁-C₁₀亚烷基)-NH(C₁-C₁₀烷基)₂、-NH-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基)、或-N(C₁-C₁₀烷基)-(C₁-C₁₀亚烷基)-O-(C₁-C₁₀烷基),其中烷基、亚烷基、烯基和炔基可以是经取代的或未取代的。在一些实施例中,2'-OH被-H(脱氧核糖)替换。在一些实施例中,2'-OH被-F替换。在一些实施例中,2'-OH被-OR'替换。在一些实施例中,2'-OH被-OMe替换。在一些实施例中,2'-OH被-OCH₂CH₂OMe替换。

[0452] 经修饰的糖还包括锁核酸(LNA)。在一些实施例中,糖碳原子上的两个取代基一起形成二价部分。在一些实施例中,两个取代基是在两个不同的糖碳原子上。在一些实施例中,所形成的二价部分具有如本文所定义的结构-L-。在一些实施例中,-L-是-O-CH₂-,其中-CH₂-是任选地经取代的。在一些实施例中,-L-是-O-CH₂-。在一些实施例中,-L-是-O-CH(Et)-。在一些实施例中,-L-介于糖部分的C2与C4之间。在一些实施例中,锁核酸具有以下所示的结构。示出了具有以下结构的锁核酸,其中B表示如本文所述的核碱基或经修饰的核碱基,且其中例如R^{2s}和R^{4s}一起与插入原子一起形成环。在一些实施例中,经修饰的核苷具有以下结构:



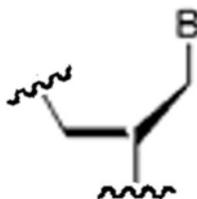
其中B是碱基。

[0453] 在一些实施例中,经修饰的糖是ENA,如在例如Seth等人,JAm Chem Soc.[美国化学学会杂志]2010年10月27日;132(42):14942-14950中所描述的那些。在一些实施例中,经修饰的糖是在XNA(异种核酸(xenonucleic acid))中所发现的那些糖中的任一者,例如阿拉伯糖、无水己糖醇、苏糖、2'氟阿拉伯糖或环己烯。

[0454] 经修饰的糖包括代替呋喃戊糖基糖的环丁基或环戊基部分。教导此类经修饰的糖结构的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利号:4,981,957、5,118,800、5,319,080、和5,359,044。考虑的一些经修饰的糖包括其中核糖环内的氧原子被氮、硫、硒或碳替

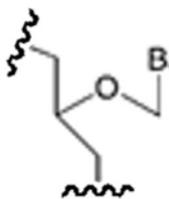
换的糖。在一些实施例中,经修饰的糖是经修饰的核糖,其中核糖环内的氧原子被氮替换,且其中氮任选地被烷基基团(例如甲基、乙基、异丙基等)取代。

[0455] 经修饰的糖的非限制性实例包括甘油,其形成甘油核酸(GNA)。GNA的一个实例示于以下且被描述于Zhang, R等人, *J. Am. Chem. Soc.* [美国化学学会杂志], 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, 等人, *J. Am. Chem. Soc.* [美国化学学会杂志], 2005, 127, 4174-4175以及Tsai CH等人, *PNAS* [美国国家科学院院刊], 2007, 14598-14603中。在一些实施例中,核苷具有以下结构:



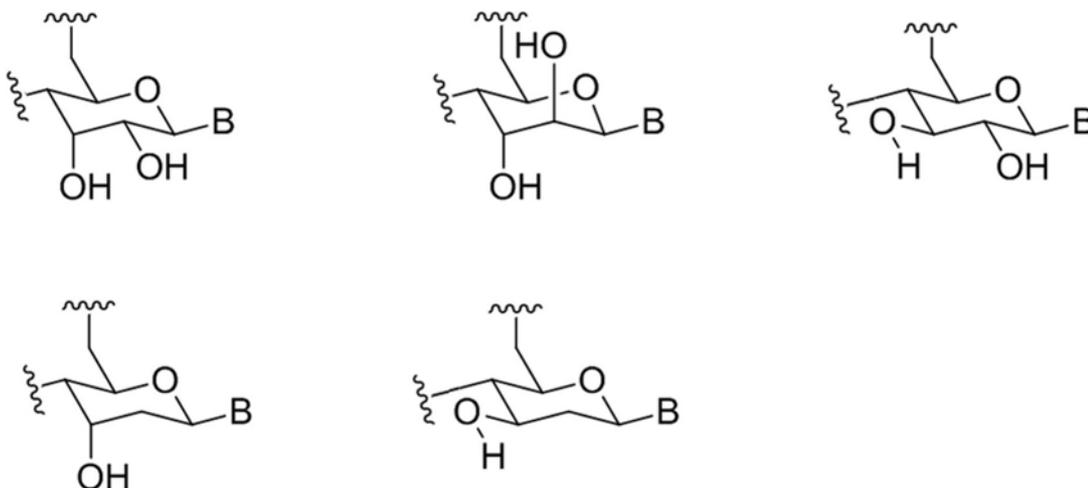
其中B是碱基。

[0456] 基于甲酰甘油的混合乙缩醛缩醛胺的柔性核酸(FNA)描述于Joyce GF等人, *PNAS* [美国国家科学院院刊], 1987, 84, 4398-4402以及Heuberger BD和Switzer C, *J. Am. Chem. Soc.* [美国化学学会杂志], 2008, 130, 412-413中。在一些实施例中,核苷具有以下结构:



其中B是碱基。

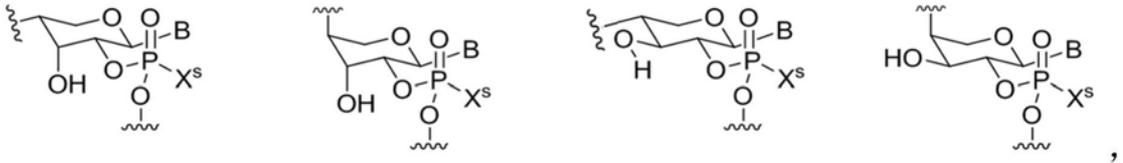
[0457] 经修饰的糖和/或经修饰的核苷和/或经修饰的核苷酸的另外的非限制性实例包括吡喃己糖基糖(6'至4')、吡喃戊糖基糖(4'至2')、吡喃戊糖基糖(4'至3')、5'-脱氧-5'-C-丙二酰基糖、方酸基二酰胺(squaryldiamide)和四呋喃糖基(tetrofuranosyl)(3'至2')糖。在一些实施例中,经修饰的核苷包含吡喃己糖基(6'至4')糖且具有下式中的任一的结构:



其中X^s对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R¹如本

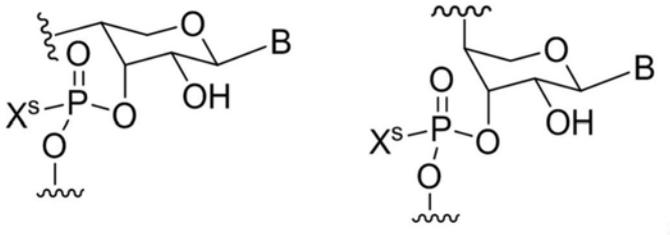
文所公开的式I所定义,且B是碱基。

[0458] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含吡喃戊糖基(4'至2')糖,且具有下式中的任一项的结构:



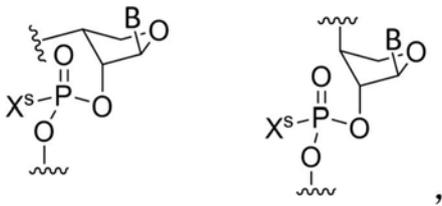
其中 X^s 对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R¹如本文所公开的式I所定义,且B是碱基。

[0459] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含吡喃戊糖基(4'至3')糖且具有下式中的任一项:



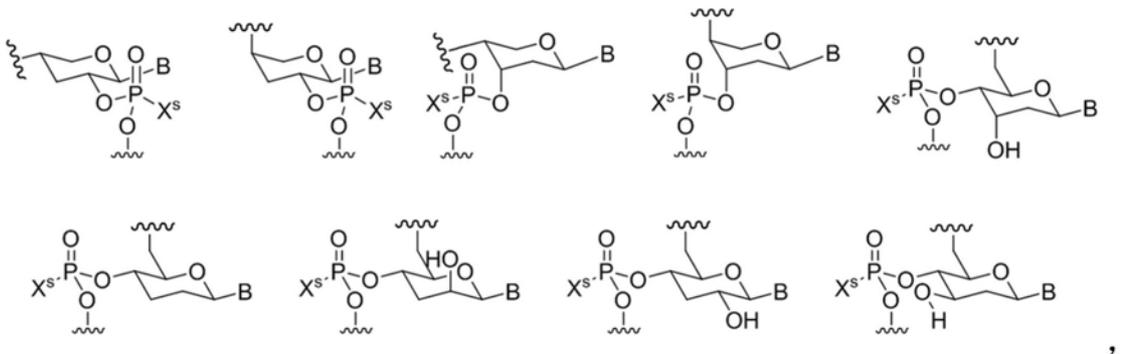
其中 X^s 对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R¹如本文所公开的式I所定义,且B是碱基。

[0460] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含四呋喃糖基(3'至2')糖且具有下式中的任一项:



其中 X^s 对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R¹如本文所公开的式I所定义,且B是碱基。

[0461] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸包含经修饰的糖且具有下式中的任一项:

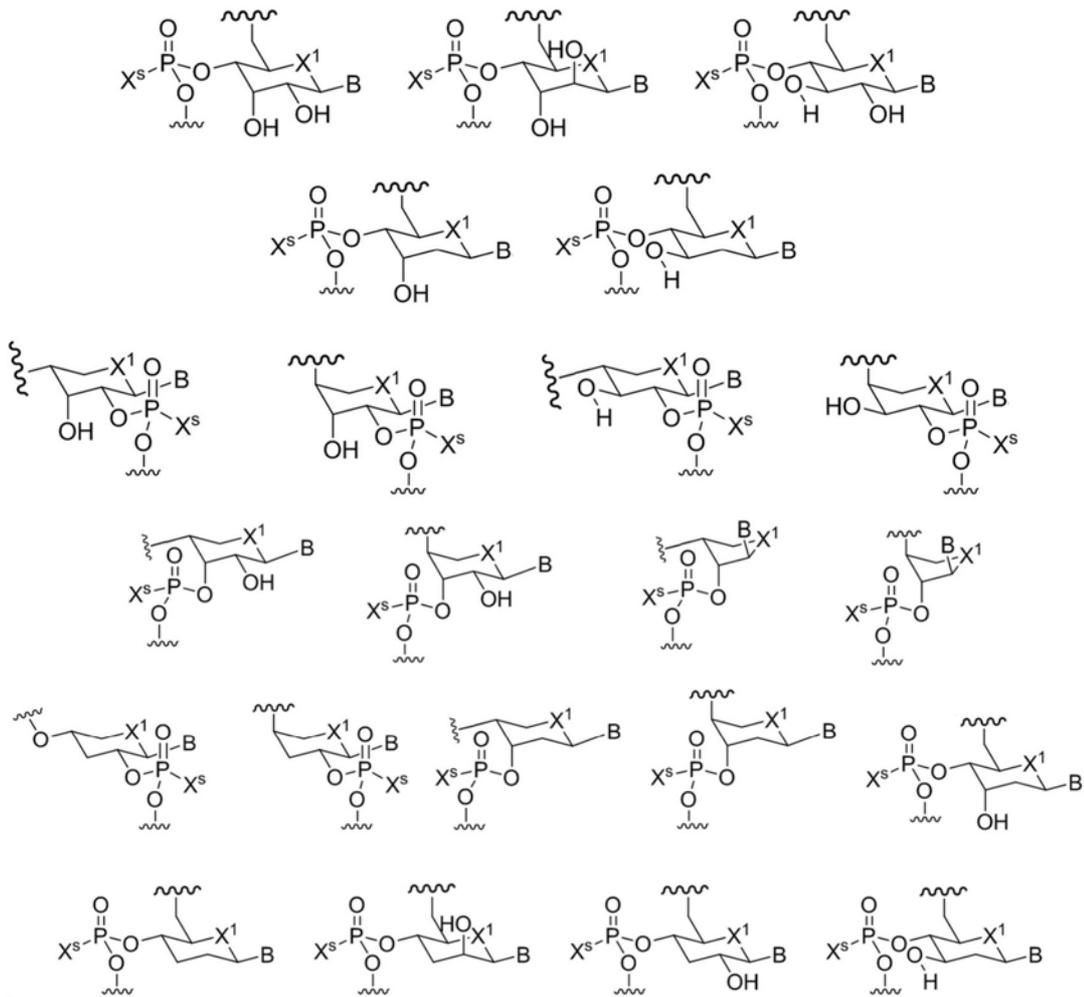


其中 X^s 对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R¹如本文所公开的式I所定义,且B是碱基。

[0462] 在一些实施例中,糖部分中的一个或多个羟基基团任选地且独立地被卤素、R'-N

(R')₂、-OR'、或-SR' 替换,其中每个R'独立地描述于本公开中。

[0463] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸如下所示,其中X^s对应于本文所述的P-修饰基团“-XLR¹”,其中XLR¹等同于X-L-R¹,且X、L和R₁如本文所公开的式I所定义,B是碱基,且X¹选自-S-、-Se-、-CH₂-、-NMe-、-NEt-和-NiPr-;



[0464] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸中的至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多(例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多)(包括端值在内)的糖被修饰。在一些实施例中,仅嘌呤残基被修饰(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘌呤残基被修饰)。在一些实施例中,仅嘧啶残基被修饰(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、

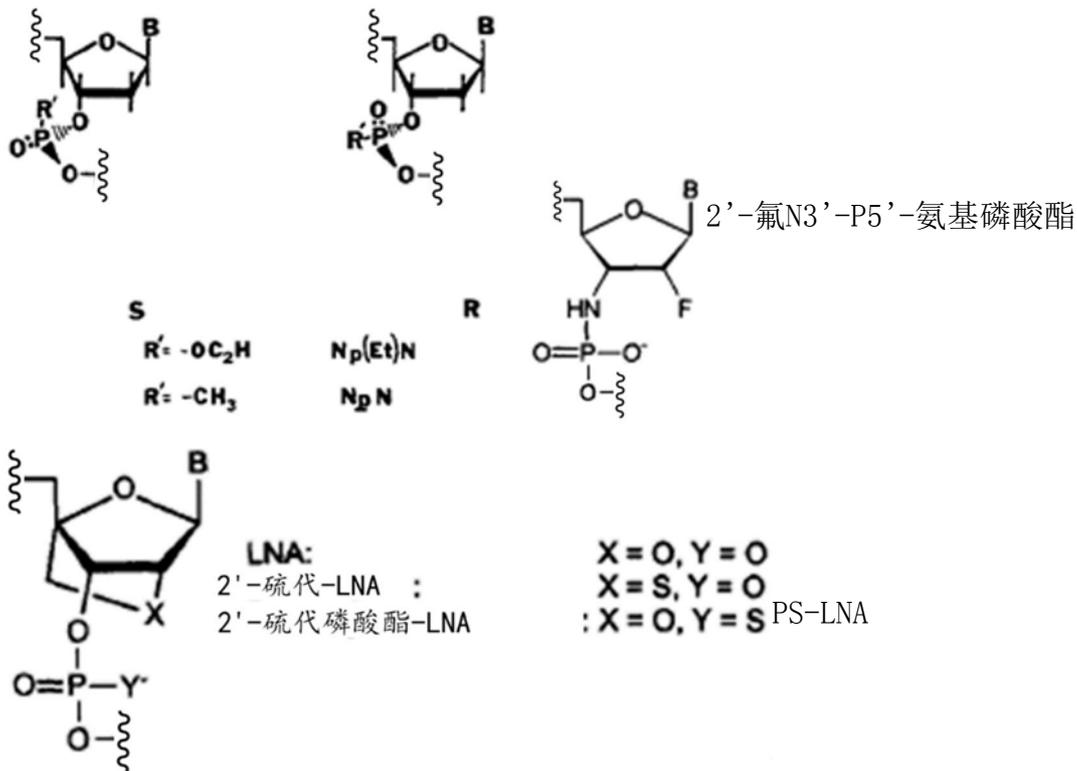
42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更多[例如55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多]的嘧啶残基被修饰)。在一些实施例中,嘌呤和嘧啶残基均被修饰。

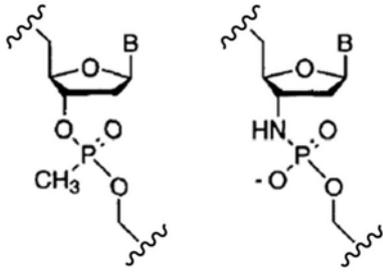
[0465] 经修饰的糖可通过本领域已知的方法制备,所述方法包括但不限于:A.Eschenmoser, *Science* [科学] (1999), 284:2118; M.Bohringer等人, *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] (1992), 75:1416-1477; M.Egli等人, *J.Am.Chem.Soc.* [美国化学学会杂志] (2006), 128 (33):10847-56; A.Eschenmoser于 *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis* [化学合成: 灵知到预测], C.Chatgialaloglu和V.Sniekus编辑, Kluwer Academic [克卢沃学术出版社], 荷兰, 1996), 第293页; K.-U.Schoning等人, *Science* [科学] (2000), 290:1347-1351; A.Eschenmoser等人, *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] (1992), 75:218; J.Hunziker e等人, *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] (1993), 76:259; G.Otting等人, *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] (1993), 76:2701; K.Groebke等人, *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] (1998), 81:375; 以及A.Eschenmoser, *Science* [科学] (1999), 284:2118。对2'修饰的修饰可以在Verma, S.等人. *Annu.Rev.Biochem.* [生物化学年鉴] 1998, 67, 99-134以及其中的所有参考文献中找到。针对核糖的特定修饰可以在以下参考文献中找到: 2'-氟 (Kawasaki等人, *J.Med.Chem.* [药物化学杂志], 1993, 36, 831-841)、2'-MOE (Martin, P. *Helv.Chim.Acta* [瑞士化学学报] 1996, 79, 1930-1938)、“LNA” (Wengel, *J.Acc.Chem.Res.* [化学研究评述] 1999, 32, 301-310)。在一些实施例中,经修饰的糖是PCT公开号WO 2012/030683 (通过引用并入本文) 中所描述和/或本文中所描绘的那些经修饰的糖中的任一项。在一些实施例中,经修饰的糖是以下任一项中所描述的任何经修饰的糖: Gryaznov, S; Chen, J.-K. *J.Am.Chem.Soc.* [美国化学学会杂志] 1994, 116, 3143; Hendrix等人 1997 *Chem.Eur.J.* [欧洲化学杂志] 3:110; Hyrup等人 1996 *Bioorg.Med.Chem.* [生物有机化学与医药化学] 4:5; Jepsen等人 2004 *Oligo.* [寡核苷酸] 14:130-146; Jones等人 *J.Org.Chem.* [有机化学杂志] 1993, 58, 2983; Koizumi等人 2003 *Nuc.Acids Res.* [核酸研究] 12:3267-3273; Koshkin等人 1998 *Tetrahedron* [四面体] 54:3607-3630; Kumar等人 1998 *Bioo.Med.Chem.Lett.* [生物有机化学与医药化学快报] 8:2219-2222; Lauritsen等人 2002 *Chem.Comm.* [化学通讯] 5:530-531; Lauritsen等人 2003 *Bioo.Med.Chem.Lett.* [生物有机化学与医药化学快报] 13:253-256; Mesmaeker等人 *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* [应用化学英文国际版] 1994, 33, 226; Morita等人 2001 *Nucl.Acids Res.* [核酸研究] 增刊1:241-242; Morita等人 2002 *Bioo.Med.Chem.Lett.* [生物有机化学与医药化学快报] 12:73-76; Morita等人 2003 *Bioo.Med.Chem.Lett.* [生物有机化学与医药化学快报] 2211-2226; Nielsen等人 1997 *Chem.Soc.Rev.* [化学学会综述] 73; Nielsen等人 1997 *J.Chem.Soc.* [化学学会杂志] Perkins Transl. 1:3423-3433; Obika等人 1997 *Tetrahedron Lett.* [四面体快报] 38 (50): 8735-8; Obika等人 1998 *Tetrahedron Lett.* [四面体快报] 39:5401-5404; Pallan等人 2012 *Chem.Comm.* [化学通讯] 48:8195-8197; Petersen等人 2003 *TRENDS Biotech.* [生物技术趋势] 21:74-81; Rajwanshi等人 1999 *Chem.Comm.* [化学通讯] 1395-1396; Schultz等人 1996 *Nucleic Acids Res.* [核酸研究] 24:2966; Seth等人 2009 *J.Med.Chem.* [药物化学杂志] 52:10-13; Seth等人 2010 *J.Med.Chem.* [药物化学杂志] 53:8309-8318; Seth等人 2010 *J.Org.Chem.* [有机化学杂志] 75:1569-1581; Seth等人 2012 *Bioo.Med.Chem.Lett.* [生物有

机化学与医药化学快报]22:296-299;Seth等人2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.[分子疗法-核酸]1,e47;Seth,Punit P;Siwkowski,Andrew;Allerson,Charles R;Vasquez,Guillermo;Lee,Sam;Prakash,Thazha P;Kinberger,Garth;Migawa,Michael T;Gaus,Hans;Bhat,Balkrishen;等人,来自Nucleic Acids Symposium Series[核酸研讨会丛刊](2008),52(1),553-554;Singh等人1998Chem.Comm.[化学通讯]1247-1248;Singh等人1998 J.Org.Chem.[有机化学杂志]63:10035-39;Singh等人1998 J.Org.Chem.[有机化学杂志]63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.[化学通讯]2130-2131;Ts'o等人Ann.N.Y.Acad.Sci.[纽约科学院年刊]1988,507,220;Van Aerschot等人1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.[应用化学英文国际版]34:1338;Vasseur等人J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]1992,114,4006;WO 20070900071;WO 20070900071;或WO 2016/079181。

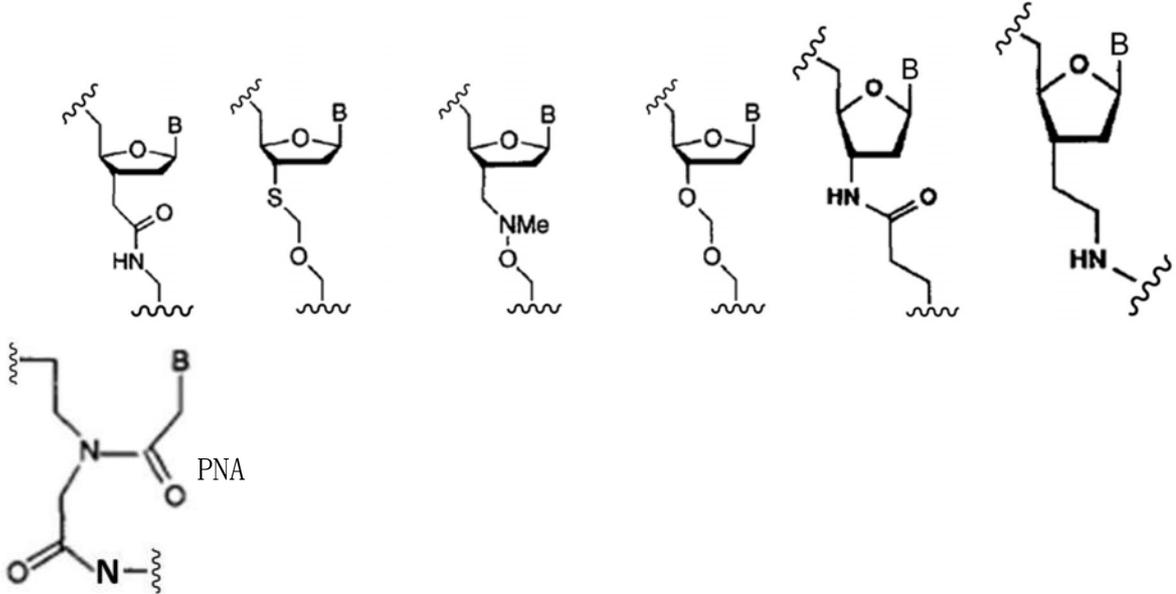
[0466] 在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的戊糖或己糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的戊糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的己糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的核糖或己糖醇部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的核糖部分。在一些实施例中,经修饰的糖部分是任选地经取代的己糖醇部分。

[0467] 在一些实施例中,示例经修饰的核苷酸选自:

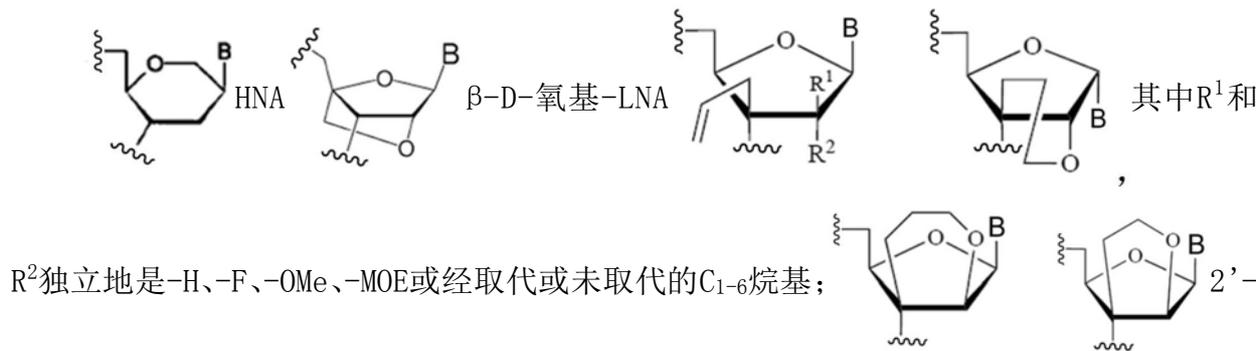




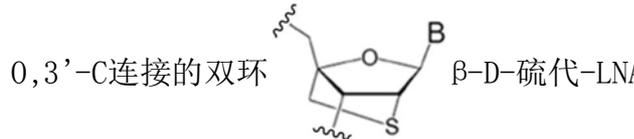
在一些实施例中,核苷酸具有选自以下任一项的结构:

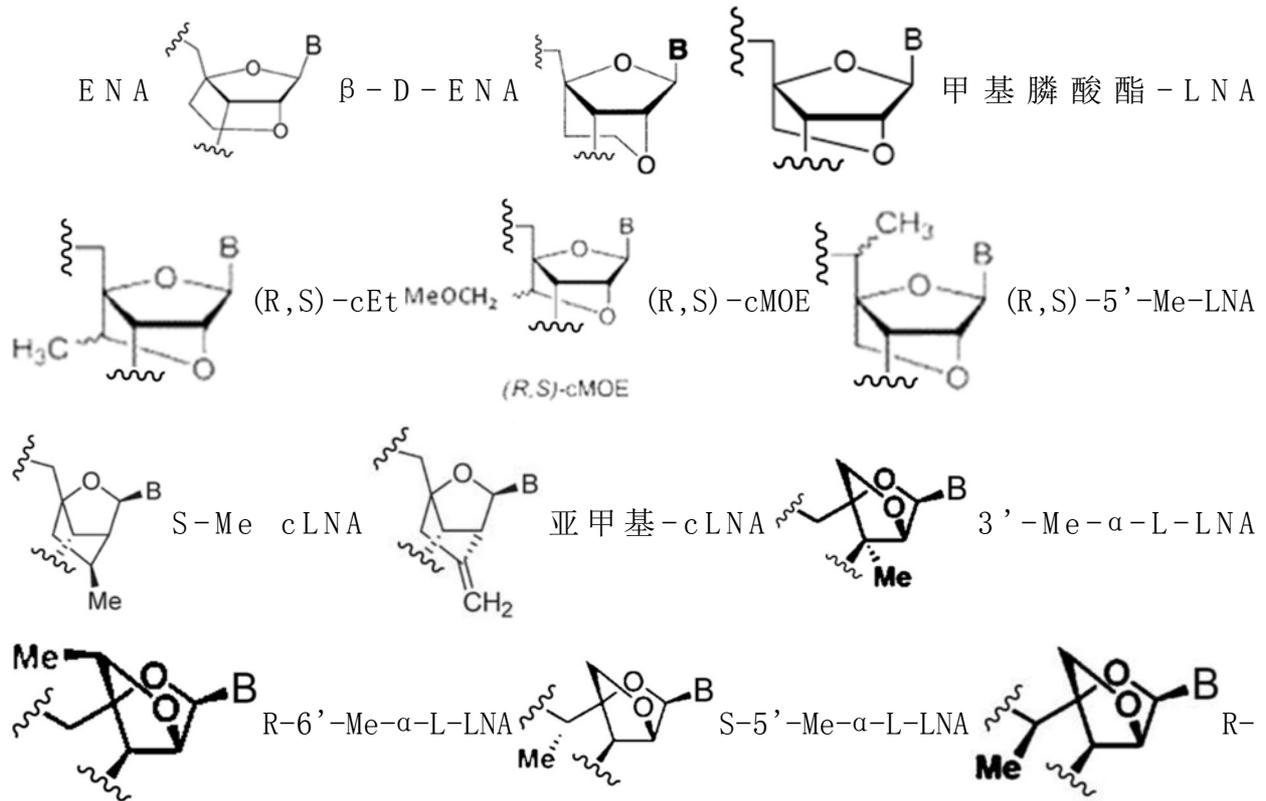


在一些实施例中,经修饰的核苷具有选自以下的结构:

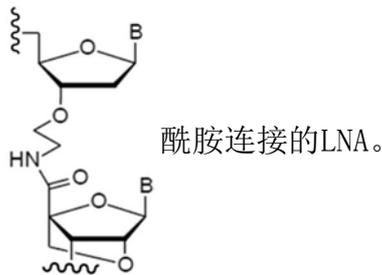


R²独立地是-H、-F、-OMe、-MOE或经取代或未取代的C₁₋₆烷基;





5'-Me- α -L-LNA。另外的经化学修饰的糖描述于WO 2008/101157、WO 2007/134181、WO 2016/167780以及公开的美国专利申请US 2005-0130923中。在一些实施例中，核苷酸和相邻核苷具有以下结构：



[0468] 在一些实施例中，锁核酸或LNA或LNA核苷或LNA核苷酸是或包含核酸单体，所述核酸单体具有在核苷糖单元的4'和2'位之间连接两个碳原子的桥联，从而形成双环糖。此类双环糖的实例包括但不限于 α -L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA、 β -D-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA、亚乙基氧基(4'-(CH₂)₂-O-2') LNA、氨基氧基(4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA以及氧基氨基(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA。在一些实施例中，R是R₁或R₂。

[0469] 具有经修饰的糖部分的核苷的实例包括但不限于包含5'-乙烯基、5'-甲基基团(R或S)、4'-S、2'-F、2'-OCH₃、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F和2'-O(CH₂)₂₀CH₃取代基的核苷。2'位处的取代基还可以选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、O-烯丙基、O-C₁-C₁₀烷基、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)以及O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n)，其中每个R₁、R_m和R_n独立地是H或经取代或未取代的C₁-C₁₀烷基。

[0470] 在一些实施例中，双环核苷包括含有双环糖部分的任何经修饰的核苷。双环核酸(BNA)的实例包括但不限于在4'核糖基环原子与2'核糖基环原子之间包含桥联的核苷。在

一些实施例中,本文所提供的反义化合物包括一个或多个BNA核苷,其中桥联包含下式之一:4'-(CH₂)-O-2'(LNA);4'-(CH₂)-S-2';4,-(CH₂)₂-O-2'(ENA);4'-CH(CH₃)-O-2'和4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(及其类似物;参见美国专利7,399,845);4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(及其类似物;参见公开为W0/2009/006478的PCT/US 2008/068922);4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(及其类似物;参见公开为W0/2008/150729的PCT/US 2008/064591);4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(参见公开的美国专利申请US 2004-0171570);4'-CH₂-N(R)-O-2',其中R是H、C₁-C₁₂烷基或保护基团(参见美国专利7,427,672);4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(参见Chattopadhyaya等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],2009,74,118-134);以及4,-CH₂-C(=CH₂)-2'(及其类似物;参见公开为W0 2008/154401的PCT/US 2008/066154)。

[0471] 其他双环核苷已报导于以下文献中(参见例如:Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志],2007,129(26)8362-8379;Frieden等人,Nucleic Acids Research[核酸研究],2003,21,6365-6372;Elayadi等人,Curr.Opinion Inverts.Drugs[创新药物新见],2001,2,558-561;Braasch等人,Chem.Biol[生物化学],2001,8,1-7;Oram等人,Curr.Opinion Mol Ther.[分子治疗学新见],2001,3,239-243;Wahlestedt等人,Proc.Natl Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],2000,97,5633-5638;Singh等人,Chem.Commun.[化学通讯],1998,4,455-456;Koshkin等人,Tetrahedron[四面体],1998,54,3607-3630;Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报],1998,8,2219-2222;Singh等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],1998,63,10035-10039;美国专利号:7,399,845、7,053,207、7,034,133、6,794,499、6,770,748、6,670,461、6,525,191、6,268,490;美国专利公开号:US 2008-0039618、US 2007-0287831、US 2004-0171570;美国专利申请序列号:12/129,154、61/099,844、61/097,787、61/086,231、61/056,564、61/026,998、61/026,995、60/989,574;国际申请W0 2007/134181、W0 2005/021570、W0 2004/106356;以及PCT国际申请号:PCT/US 2008/068922、PCT/US 2008/066154、和PCT/US 2008/064591)。

[0472] 在一些实施例中,可以制备具有一个或多个立体化学糖构型(包括例如 α -L-呋喃核糖和 β -D-呋喃核糖)的双环核苷(参见PCT国际申请PCT/DK 98/00393,公开为W0 99/14226)。在一些实施例中,单环核苷是包含非双环糖部分的经修饰糖部分的核苷。在一些实施例中,核苷的糖部分或糖部分类似物可在任何位置被修饰或取代。在一些实施例中,4'-2'双环核苷或4'至2'双环核苷是包含呋喃糖环的双环核苷,所述双环核苷包含连接所述呋喃糖环的两个碳原子的桥联(连接所述糖环的2'碳原子与4'碳原子)。在一些实施例中,BNA核苷的双环糖部分包括但不限于在呋喃戊糖基糖部分的4'碳原子与2'碳原子之间具有至少一个桥联的化合物,所述至少一个桥联包括但不限于包含1个或1至4个独立地选自以下的连接基团的桥联:-[C(R_a)(R_b)]_n-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)₂-、-S(=O)_x-和-N(R_a)-;其中:x是0、1或2;n是1、2、3或4;每个R_a和R_b独立地是H、保护基团、羟基、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、杂环基团、经取代的杂环基团、杂芳基、经取代的杂芳基、C₅-C₇脂环族基团、经取代的C₅-C₇脂环族基团、卤素、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)₂-J₁)或亚磺酰基(sulfoxy1)(S(=O)-J₁);并且每个J₁和J₂独立地是H、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、

C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、杂环基团、经取代的杂环基团、C₁-C₁₂氨基烷基、经取代的C₁-C₁₂氨基烷基、或保护基团。

[0473] 在一些实施例中,双环糖部分的桥联是-[C(R_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、-C(R_aR_b)-N(R)-O-或-C(R_aR_b)-O-N(R)-。在一些实施例中,所述桥联是4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R)-2'和4'-CH₂-N(R)-O-2'-,其中每个R独立地是H、保护基团或C₁-C₁₂烷基。

[0474] 在一些实施例中,双环核苷进一步由异构构型定义。例如,包含4'-(CH₂)-O-2'桥联的核苷可以呈α-L构型或呈β-D构型。α-L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')BNA已掺入表现出反义活性的反义寡核苷酸中(Frieden等人,Nucleic Acids Research[核酸研究],2003,21,6365-6372)。

[0475] 在一些实施例中,双环核苷包括具有4'至2'桥联的那些双环核苷,其中这类桥联包括但不限于α-L-4'-(CH₂)-O-2'、P-D-4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R)-2'、4'-CH₂-N(R)-O-2'、4'-CH(CH₃)-O-2'、4'-CH₂-S-2'、4'-CH₂-N(R)-2'、4'-CH₂-CH(CH₃)-2'和4'-(CH₂)₃-2',其中R是H、保护基团或C₁-C₁₂烷基。

[0476] 还制备了各种双环核苷的类似物,其具有如4'-CH₂-O-2'和4'-CH₂-S-2'等的4'至2'桥联基团(Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报],1998,8,2219-2222)。还描述了用作核酸聚合酶的底物的包含双环核苷的寡脱氧核糖核苷酸双链体的制备(Wengel等人,WO 99/14226)。此外,本领域中描述了2'-氨基-BNA的合成,其为一种新颖的构型受限的高亲和力寡核苷酸类似物(Singh等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],1998,63,10035-10039)。此外,已制备出2'-氨基-BNA和2'-甲基氨基-BNA,且先前已报导了其双链体与互补RNA链和DNA链的热稳定性。

[0477] 已描述了一种具有4'-(CH₂)₃-2'桥联和烯基类似物桥联4'-CH=CH-CH₂-2'的碳环双环核苷(Frier等人,Nucleic Acids Research[核酸研究],1997,25(22),4429-4443以及Albaek等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志],2006,71,7731-7740)。还描述了碳环双环核苷的合成和制备以及其寡聚化和生物化学研究(Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]2007,129(26),8362-8379)。

[0478] 在一些实施例中,双环核苷包括但不限于α-L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')BNA、β-D-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')BNA、亚乙基氧基(4'-(CH₂)₂-O-2')BNA、氨基氧基(4'-CH₂-O-N(R)-2')BNA、氧基氨基(4'-CH₂-N(R)-O-2')BNA、甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH₃)-O-2')BNA(也称为约束的乙基或cEt)、亚甲基-硫代(4'-CH₂-S-2')BNA、亚甲基-氨基(4'-CH₂-N(R)-2')BNA、甲基碳环(4'-CH₂-CH(CH₃)-2')BNA、亚丙基碳环(4'-(CH₂)₃-2')BNA和乙烯基BNA。

[0479] 在一些实施例中,LNA化合物包括但不限于在糖的4'和2'位之间具有至少一个桥联的化合物,其中每个桥联独立地包含1个或2至4个独立地选自以下的连接基团:-[C(R₁)(R₂)]_n-、-C(R₁)=C(R₂)-、-C(R₁)=N-、-C(=NR₁)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R₁)₂-、-S(=O)_x-和-N(R₁)-;其中:x是0、1或2;n是1、2、3或4;每个R₁和R₂独立地是H、保护基团、羟基、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、杂环基团、经取代的杂环基团、杂芳基、经取代的杂芳基、C₅-C₇脂环族基团、经取代的C₅-C₇脂环族基团、卤素、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、酰基

(C(=O)-H)、经取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)₂-J₁)或亚磺酰基(S(=O)-J₁);并且每个J₁和J₂独立地是H、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、杂环基团、经取代的杂环基团、C₁-C₁₂氨基烷基、经取代的C₁-C₁₂氨基烷基、或保护基团。LNA的定义内所涵盖的4'-2'桥联基团的非限制性实例包括但不限于下式之一: -[C(R₁)(R₂)]_n-、-[C(R₁)(R₂)]_n-O-、-C(R₁R₂)-N(R₁)-O-或C(R₁R₂)-O-N(R₁)-。此外,LNA的定义内所涵盖的其他桥联基团是4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R₁)-2'和4'-CH₂-N(R₁)-O-2'-桥联基团,其中每个R₁和R₂独立地是H、保护基团或C₁-C₁₂烷基。LNA的定义内还包括以下LNA,其中核糖基糖环的2'-羟基基团与糖环的4'碳原子连接,从而形成亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')桥联以形成双环糖部分。所述桥联还可以是连接2'氧原子和4'碳原子的亚甲基(-CH₂-)基团,为此使用术语亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')LNA。在一些实施例中,在于此位置具有亚乙基桥联基团的双环糖部分的情况下,使用术语亚乙基氧基(4'-CH₂CH₂-O-2')LNA。α-L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')(亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')LNA的异构体)也涵盖在如本文所用的LNA的定义内。

[0480] 在一些实施例中,2'-修饰是-F。在一些实施例中,2'-修饰是FANA。在一些实施例中,2'-修饰是FRNA。

[0481] 在一些实施例中,糖修饰是5'-修饰,例如R-5'-Me、S-5'-Me等。

[0482] 在一些实施例中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施例中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[0483] 在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或无环状部分代替糖部分。这类部分的实例是本领域广泛已知的,包括但不限于吗啉基(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等中所使用的那些部分。

[0484] 在一些实施例中,经修饰的四氢吡喃核苷或经修饰的THP核苷是具有六元四氢吡喃“糖”取代正常核苷中的呋喃戊糖基残基的核苷,且可称作糖替代物。经修饰的THP核苷包括但不限于在本领域中称作己糖醇核酸(HNA)、安尼妥(anitol)核酸(ANA)、甘露糖醇核酸(MNA)(参见Leumann,Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学],2002,10,841-854)或如下文所说明的具有四氢吡喃基环系统的氟HNA(F-HNA)的那些。

[0485] 在一些实施例中,糖替代物包含具有超过5个原子以及超过一个杂原子的环。例如,已报道了包含吗啉基糖部分的核苷以及其在寡聚化合物中的用途(参见例如: Braasch等人,Biochemistry[生物化学],2002,41,4503-4510;以及美国专利5,698,685、5,166,315、5,185,444、和5,034,506)。

[0486] 还提供了修饰的组合,例如但不限于2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于另外公开的5',2'-双取代核苷,参见PCT国际申请W0 2008/101157)以及用S替换核糖基环氧原子且在2'位进一步取代(参见公开的美国专利申请US 2005-0130923),或可替代地,双环核酸的5'取代(参见PCT国际申请W0 2007/134181,其中4'-CH₂-O-2'双环核苷在5'位进一步被5'-甲基或5'-乙烯基基团取代)。还描述了碳环双环核苷的合成和制备以及其寡聚化和生物化学研究(参见例如,Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]2007,129(26),8362-8379)。

[0487] 在一些实施例中,反义化合物包含一个或多个经修饰的环己烯基核苷,所述核苷

是具有六元环己烯基代替天然存在的核苷中的呋喃戊糖基残基的核苷。经修饰的环己烯基核苷包括但不限于本领域中描述的那些(参见例如,共同拥有的公开的PCT申请W0 2010/036696;Robeyns等人,J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志], 2008, 130 (6), 1979-1984; Horvath等人, Tetrahedron Letters [四面体快报], 2007, 48, 3621-3623; Nauwelaerts等人, J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志], 2007, 129 (30), 9340-9348; Gu等人, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids [核苷、核苷酸与核酸], 2005, 24 (5-7), 993-998; Nauwelaerts等人, Nucleic Acids Research [核酸研究], 2005, 33 (8), 2452-2463; Robeyns等人, Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications [晶体学报, 部分F: 结构生物学与结晶通讯], 2005, F61 (6), 585-586; Gu等人, Tetrahedron [四面体], 2004, 60 (9), 2111-2123; Gu等人, Oligonucleotides [寡核苷酸], 2003, 13 (6), 479-489; Wang等人, J. Org. Chem. [有机化学杂志], 2003, 68, 4499-4505; Verbeure等人, Nucleic Acids Research [核酸研究], 2001, 29 (24), 4941-4947; Wang等人, J. Org. Chem. [有机化学杂志], 2001, 66, 8478-82; Wang等人, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids [核苷、核苷酸与核酸], 2001, 20 (4-7), 785-788; Wang等人, J. Am. Chem. [美国化学杂志], 2000, 122, 8595-8602; 公开的PCT申请W0 06/047842; 以及公开的PCT申请W0 01/049687。

[0488] 许多其他的单环、双环和三环系统是本领域已知的,且适用作可用于修饰核苷以掺入如本文所提供的寡聚化合物中的糖替代物(参见例如评论文章:Leumann, Christian J. Bioorg. & Med. Chem. [生物有机化学与医药化学杂志], 2002, 10, 841-854)。此类环系统可以进行各种另外的取代以进一步增强其活性。在一些实施例中,2'-经修饰的糖是在2'位被修饰的呋喃糖基糖。在一些实施例中,此类修饰包括选自以下的取代基:卤化物,包括但不限于经取代和未取代的烷氧基、经取代和未取代的硫代烷基、经取代和未取代的氨基烷基、经取代和未取代的烷基、经取代和未取代的烯丙基、以及经取代和未取代的炔基。在一些实施例中,2'修饰选自以下取代基,所述取代基包括但不限于: $O[(CH_2)_nO]_mCH$ 、 $O(CH_2)_nNH_2$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O(CH_2)_nF$ 、 $O(CH_2)_nONH_2$ 、 $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$ 和 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$,其中n和m是从1至约10。其他2'-取代基还可选自: C_1-C_{12} 烷基、经取代的烷基、烯基、炔基、烷芳基、芳烷基、0-烷芳基或0-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、F、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、经取代的甲硅烷基、切割RA的基团、报告基团、嵌入剂、用于改善药代动力学特性的基团、或用于改善反义化合物的药效学特性的基团、以及具有类似特性的其他取代基。在一些实施例中,经修饰的核苷包含2'-MOE侧链(Baker等人, J. Biol. Chem. [生物化学杂志], 1997, 272, 11944-12000)。此类2'-MOE取代已被描述为相比于未修饰的核苷和其他经修饰的核苷(如2'-0-甲基、0-丙基和0-氨基丙基)具有改善的结合亲和力。具有2'-MOE取代基的寡核苷酸还显示出是基因表达的反义抑制剂(具有用于体内使用的有前景的特征)(Martin, Helv. Chim. Acta [瑞士化学学报], 1995, 78, 486-504; Altmann等人, Chimia [化学], 1996, 50, 168-176; Altmann等人, Biochem. Soc. Trans. [生化学会会刊], 1996, 24, 630-637; 以及Altmann等人, Nucleosides Nucleotides [核苷与核苷酸], 1997, 16, 917-926)。

[0489] 在一些实施例中,2'-修饰或2'-取代的核苷是以下核苷,所述核苷包含在2'位含有除H或OH之外的取代基的糖。在一些实施例中,2'-修饰的核苷包括但不限于:双环核苷,

其中连接糖环的两个碳原子的桥联连接糖环的2'碳与另一碳;以及具有非桥联2'取代基的核苷,所述取代基如烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、0-烯丙基、0-C₁-C₁₀烷基、-OCF₃、0-(CH₂)₂-O-CH₃、2'-O(CH₂)₂SCH₃、0-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、或0-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n),其中每个R_m和R_n独立地是H或经取代或未取代的C₁-C₁₀烷基。

[0490] 用于制备经修饰的糖的方法是本领域技术人员熟知的。教导此类经修饰的糖的制备的一些代表性美国专利包括但不限于美国:4,981,957、5,118,800、5,319,080、5,359,044、5,393,878、5,446,137、5,466,786、5,514,785、5,519,134、5,567,811、5,576,427、5,591,722、5,597,909、5,610,300、5,627,053、5,639,873、5,646,265、5,670,633、5,700,920、5,792,847和6,600,032,以及公开为WO 2005/121371的国际申请PCT/US 2005/019219。

[0491] 在一些实施例中,R¹是如所定义和所描述的R。在一些实施例中,R²是R。在一些实施例中,R^e是R。在一些实施例中,R^e是H、CH₃、Bn、COCF₃、苯甲酰基、苄基、苊-1-基羰基、苊-1-基甲基、2-氨基乙基。在一些实施例中,非限制性实例核苷酸间键联或糖是或包含以下中的任一项的组分:N-甲醇卡巴(N-methanocarba)、C3-酰胺、甲缩醛、硫代甲缩醛、MMI、PMO(二氨基磷酸酯连接的吗啉基)、PNA(肽核酸)、LNA、cMOE BNA、cEt BNA、 α -L-NA或相关类似物、HNA、Me-ANA、MOE-ANA、Ara-FHNA、FHNA、R-6'-Me-FHNA、S-6'-Me-FHNA、ENA或c-ANA。在一些实施例中,非限制性实例核苷酸间键联或糖是或包含以下文献中所描述的那些中的任一项的组分:Allerson等人2005 J. Med. Chem. [药物化学杂志]48:901-4;BMCL 2011 21:1122;BMCL 2011 21:588;BMCL 2012 22:296;Chattopadhyaya等人2007 J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]129:8362;Chem. Bio. Chem. [化学与生物化学]2013 14:58;Curr. Prot. Nucl. Acids Chem. [核酸化学当前方案]2011 1.24.1;Egli等人2011 J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]133:16642;Hendrix等人1997 Chem. Eur. J. [欧洲化学杂志]3:110;Hyrup等人1996 Bioorg. Med. Chem. [生物有机化学与医药化学]4:5;Imanishi 1997 Tet. Lett. [四面体快报]38:8735;J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]1994,116,3143;J. Med. Chem. [药物化学杂志]2009 52:10;J. Org. Chem. [有机化学杂志]2010 75:1589;Jepsen等人2004 Oligo. [寡核苷酸]14:130-146;Jones等人J. Org. Chem. [有机化学杂志]1993,58,2983;Jung等人2014 ACIEE 53:9893;Kodama等人2014 AGDS;Koizumi 2003 BMC 11:2211;Koizumi等人2003 Nuc. Acids Res. [核酸研究]12:3267-3273;Koshkin等人1998 Tetrahedron [四面体]54:3607-3630;Kumar等人1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]8:2219-2222;Lauritsen等人2002 Chem. Comm. [化学通讯]5:530-531;Lauritsen等人2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]13:253-256;Lima等人2012 Cell [细胞]150:883-894;Mesmaeker等人Angew. Chem., Int. Ed. Engl. [应用化学英文国际版]1994,33,226;Migawa等人2013 Org. Lett. [有机快报]15:4316;Mol. Ther. Nucl. Acids [分子疗法-核酸]2012 1:e47;Morita等人2001 Nucl. Acids Res. [核酸研究]增刊1:241-242;Morita等人2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]12:73-76;Morita等人2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]2211-2226;Murray等人2012 Nucl. Acids Res. [核酸研究]40:6135;Nielsen等人1997 Chem. Soc. Rev. [化学学会综述]73;Nielsen等人1997 J. Chem. Soc. [化学学会杂志]Perkins Transl. 1:3423-3433;Obika

等人1997 Tetrahedron Lett. [四面体快报]38 (50) :8735-8;Obika等人1998 Tetrahedron Lett. [四面体快报]39:5401-5404;Obika等人2008 J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]130:4886;Obika等人2011org. Lett. [有机快报]13:6050;Oestergaard等人2014 JOC 79:8877;Pallan等人2012 Biochem. [生物化学]51:7;Pallan等人2012 Chem. Comm. [化学通讯]48:8195-8197;Petersen等人2003 TRENDS Biotech. [生物技术趋势]21:74-81;Prakash等人2010 J. Med. Chem. [药物化学杂志]53:1636;Prakash等人2015 Nucl. Acids Res. [核酸研究]43:2993-3011;Prakash等人2016 Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]26:2817-2820;Rajwanshi等人1999 Chem. Commun. [化学通讯]1395-1396;Schultz等人1996 Nucleic Acids Res. [核酸研究]24:2966;Seth等人2008 Nucl. Acid Sym. Ser. [核酸研讨会丛刊]52:553;Seth等人2009 J. Med. Chem. [药物化学杂志]52:10-13;Seth等人2010 J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]132:14942;Seth等人2010 J. Med. Chem. [药物化学杂志]53:8309-8318;Seth等人2010 J. Org. Chem. [有机化学杂志]75:1569-1581;Seth等人2011 BMCL 21:4690;Seth等人2012 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]22:296-299;Seth等人2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. [分子疗法-核酸]1, e47;Seth等人, Nucleic Acids Symposium Series [核酸研讨会丛刊] (2008), 52 (1), 553-554;Singh等人1998 Chem. Comm. [化学通讯]1247-1248;Singh等人1998 J. Org. Chem. [有机化学杂志]63:10035-39;Singh等人1998 J. Org. Chem. [有机化学杂志]63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem. Comm. [化学通讯]2130-2131;Starrup等人2010 Nucl. Acids Res. [核酸研究]38:7100;Swayze等人2007 Nucl. Acids Res. [核酸研究]35:687;Ts'o等人Ann. N. Y. Acad. Sci. [纽约科学院年刊]1988, 507, 220;Van Aerschot等人1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. [应用化学英文国际版]34:1338;Vasseur等人J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]1992, 114, 4006;WO 20070900071;WO 2016/079181;US 6,326,199;US 6,066,500;以及US 6,440,739;将其各自的碱基和糖修饰通过引用并入本文。

[0492] 在一些实施例中,本公开的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中,本公开的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的碱基部分。如本领域普通技术人员已知的并且在本公开中描述的,可以将各种修饰引入糖和/或部分中。例如,在一些实施例中,修饰是US 9006198、WO 2014/012081和WO/2015/107425中所描述的修饰,将其各自的糖和碱基修饰通过引用并入本文。

[0493] 在一些实施例中,糖修饰是5'-修饰,例如R-5'-Me、S-5'-Me等。

[0494] 在一些实施例中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施例中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[0495] 在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或无环状部分代替糖部分。这类部分的实例是本领域广泛已知的,包括但不限于吗啉基(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等中所使用的那些部分。

[0496] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何糖。在一些实施例中,寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何糖与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,所述结构元件或修饰包括但不限于碱基序列或其部分、碱基;核苷酸间键联;立体化学或其组合或模式;另外的化学部分,包括但不限于靶向部

分等;糖、碱基或核苷酸间键联的修饰模式;其形式或任何结构元件;和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;且在一些实施例中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

某些核苷酸间键联、键联磷的立体化学及其模式

[0497] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性核苷酸间键联。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。根据本公开,可以使用包括经修饰的核苷酸间键联的各种核苷酸间键联,例如,在WO 2017/062862、US 20180216108、US 20170037399和US 9982257中描述的那些,将其各自的核苷酸间键联通过引用并入本文。

[0498] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含具有一个或多个特定核苷酸间键联或其组合或模式的第一翼、以及具有一个或多个不同特定核苷酸间键联或其组合或模式的第二翼。

[0499] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含具有一个或多个核苷酸间键联的特定立体化学或其组合或模式的第一翼、以及具有一个或多个核苷酸间键联的不同特定立体化学或其组合或模式的第二翼。

[0500] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含第一翼和第二翼,其各自独立地包含R、S、O、X和/或nX,其中R=呈 R_p 构型的PS(硫代磷酸酯),S=呈 S_p 构型的PS,O= $P=O$ (磷酸二酯),X是立体随机(非手性控制的)PS,且nX=非负电荷(例如中性)的核苷酸间键联。在一些实施例中,这种核苷酸间键联的模式处于具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼、第二翼和/或核心中。

[0501] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含一个或多个含有不对称P原子的核苷酸间键联。

[0502] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸包含一个或多个含有不对称P原子(包括但不限于硫代磷酸酯)的核苷酸间键。

[0503] 在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含一个或多个核苷酸间键联的寡核苷酸的组合物,所述核苷酸间键联包含不对称P原子(包括但不限于硫代磷酸酯),其中所述组合物是立体随机的。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含一种或多种硫代磷酸酯的寡核苷酸的组合物,其中所述组合物是立体随机的。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式的寡核苷酸的组合物,其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯,并且其中所述组合物是立体随机的。

[0504] 在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含两个或更多个核苷酸间键联的寡核苷酸的组合物,所述核苷酸间键联包含不对称P原子(包括但不限于硫代磷酸酯),其中所述组合物在至少一个所述核苷酸间键联处是立体随机的,并且所述组合物在至少另一个所述核苷酸间键联处是立体受控的(例如,手性控制的)。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含两种或更多种硫代磷酸酯的寡核苷酸的组合物,其中所述组合物在至少一种硫代磷酸酯处是立体随机的并且在至少另一种硫代磷酸酯处是立体受控的(例如,手性控制的)。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式的寡核苷酸的组合物,其中所有核苷酸间键联均是硫代磷酸酯,并且其中所述组合物在至少一种硫代磷酸酯处是立体随机的并且在至少另一种硫代磷酸酯处是立体受控的(例如,手性控制的)。

[0505] 在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含一个或多个核苷酸间键联

的寡核苷酸的组合物,所述核苷酸间键联包含不对称P原子(包括但不限于硫代磷酸酯),其中所述组合物是立体受控的(例如,手性控制的)。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式并且包含一种或多种硫代磷酸酯的寡核苷酸的组合物,其中所述组合物是立体受控的(例如,手性控制的)。在一些实施例中,本公开涉及具有不对称形式的寡核苷酸的组合物,其中每个核苷酸间键联是硫代磷酸酯,并且其中所述组合物是立体受控的(例如,手性控制的)。

[0506] 在一些实施例中,翼包含一个或多个天然磷酸酯键联。在一些实施例中,翼包含一个或多个连续的天然磷酸酯键联。在一些实施例中,翼包含一个或多个天然磷酸酯键联以及一个或多个经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是 S_p 硫代磷酸二酯键联。

[0507] 在一些实施例中,翼不包含天然磷酸酯键联,并且翼的每个核苷酸间键联独立地是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是手性的且是手性控制的。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是 S_p 硫代磷酸二酯键联。

[0508] 在一些实施例中,对于包含或为翼-核心-翼结构的寡核苷酸,两个翼的不同之处在于它们含有不同水平和/或类型的化学修饰、骨架手性中心立体化学、和/或其模式。

[0509] 在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼和第二翼独立地具有核苷酸间键联模式,所述模式是或包含PS、PO、PS-PS、PS-PO、PO-PS、PO-PO、PO-PS-PS、PS-PO-PO-PO-PS、PS-PO-PO-PS、PS-PS-PS-PS、PS-PS-PS-PS-PS、PS- X_n - X_n - X_n -PS、或本文所述的任何寡核苷酸的任何翼的任何核苷酸间键联模式,其中第一翼和第二翼的核苷酸间键联模式是不同的,并且其中PS=硫代磷酸酯;PO=磷酸二酯; X_n =任何中性核苷酸间键联。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼和第二翼独立地具有核苷酸间键联的立体化学模式,所述立体化学模式是或包含PO、SR、 S_p 、 R_p 、 S_p -PO、 R_p -PO、PO- S_p 、PO- R_p 、PO-PO-PO、 S_p -PO-PO、 R_p -PO-PO、 R_p -PO-PO-PO- R_p 、 R_p -PO-PO- R_p - R_p 、 R_p -PO- R_p -PO- R_p 、 R_p - R_p -PO-PO- R_p 、 S_p -PO-PO-PO- S_p 、 S_p - S_p - S_p - S_p 、 S_p - S_p - S_p - S_p 、 S_p - S_p - S_p - S_p - S_p 、 S_p - X_n - X_n - X_n - S_p 、SR-PO-PO-PO-SR、SR-SR-SR-SR、SR-SR-SR-SR-SR、SR- X_n - X_n - X_n -SR、或本文所述的任何寡核苷酸的任何翼的任何核苷酸间键联的立体化学模式,其中第一翼和第二翼的核苷酸间键联的立体化学模式是不同的,并且其中SR=立体随机的核苷酸间键联(例如,非手性控制的);PO=磷酸二酯(其缺乏手性中心); S_p =呈 S_p 构型的核苷酸间键联; R_p =呈 R_p 构型的核苷酸间键联; X_n =中性核苷酸间键联,其可独立地是立体受控(呈 R_p 或 S_p 构型)或立体随机的。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼是5'翼(更接近寡核苷酸的5'端的翼)且第二翼是3'翼(更接近寡核苷酸的3'端的翼)。在具有不对称形式的寡核苷酸的一些实施例中,第一翼是3'翼(更接近寡核苷酸的3'端的翼)且第二翼是5'翼(更接近寡核苷酸的5'端的翼)。在一些实施例中,第一翼和第二翼具有相同或不同的长度。

[0510] 在一些实施例中,核心中不少于70%、80%、90%或100%的核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心中不少于70%、80%或90%的核苷酸间键联独立地是具有 S_p 构型的经修饰的核苷酸间键联,且核心还含有1、2、3、4或5个核苷酸间键联,所述核苷酸间键联选自具有 R_p 构型的经修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联。在一些实施例中,核心还含有1或2个核苷酸间键联,所述核苷酸间键联选自具有 R_p 构型的经修饰的核

苷酸间键联和天然磷酸酯键联。在一些实施例中,核心还含有1个及不超过1个以下核苷酸间键联,所述核苷酸间键联选自具有Rp构型的经修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心还含有2个及不超过2个以下核苷酸间键联,所述核苷酸间键联各自独立地选自具有Rp构型的经修饰的核苷酸间键联和天然磷酸酯键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心还含有1个及不超过1个天然磷酸酯键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心还含有2个及不超过2个天然磷酸酯键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心还含有1个及不超过1个具有Rp构型的经修饰的核苷酸间键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,核心还含有2个及不超过2个具有Rp构型的经修饰的核苷酸间键联,且其余核苷酸间键联独立地是具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,两个天然磷酸酯键联或两个具有Rp构型的经修饰的核苷酸间键联由两个或更多个具有Sp构型的经修饰的核苷酸间键联间隔开。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有本文公开的式I。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸二酯键联。

[0511] 在一些实施例中,寡核苷酸组合物或寡核苷酸组合物中的核苷酸间键联具有特定的非对映异构纯度。

[0512] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸组合物具有60%-100%的非对映异构纯度。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施例中,所提供的化合物(例如所提供的寡核苷酸)的手性元件(例如手性中心(碳、磷等))具有60%-100%的非对映异构纯度。在一些实施例中,手性元件(例如手性中心(碳、磷等))具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的非对映异构纯度。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少60%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少70%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少80%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少85%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少90%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少91%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少92%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少93%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少94%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少95%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少96%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少97%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少98%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少99%。在一些实施例中,非对映异构纯度为至少99.5%。

[0513] 在一些实施例中,所提供的化合物的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个手性元件各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,所提供的化合物的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个手性碳中心各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,所提供的化合物的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个手性磷中心各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。

[0514] 在一些实施例中,所提供的化合物的所有手性元件中的至少5%-100%各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,所提供的化合物的所有手性元件中的至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、90%、95%或100%各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,所提供的化合物的所有手性磷中心中的至少5%–100%各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,所提供的化合物的所有手性磷中心中的至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%各自独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。

[0515] 在一些实施例中,各手性元件独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,各手性中心独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,各手性碳中心独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。在一些实施例中,各手性磷中心独立地具有如本文所述的非对映异构纯度。

[0516] 本公开提供了具有高粗品纯度和高非对映异构纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,本公开提供了具有高粗品纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。在一些实施例中,本公开提供了具有高非对映异构纯度的手性控制的寡核苷酸和手性控制的寡核苷酸组合物。

[0517] 在一些实施例中,具有不对称形式的寡核苷酸是一种寡核苷酸类型的基本上纯的制剂,因为在某些情况下,在某些纯化程序之后,组合物中的不是所述寡核苷酸类型的寡核苷酸是所述寡核苷酸类型的制备过程中的杂质。

[0518] 在一些实施例中,在所提供的组合物中的具有不对称形式的单个寡核苷酸具有至少约25%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约30%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约35%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约40%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约45%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约50%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约55%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约60%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约65%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约70%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约75%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约80%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约85%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。在一些实施例中,在所提供的组合物中的单个寡核苷酸具有至少约90%的呈 S_p 构型的核苷酸间键联。

[0519] 在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸具有不对称形式并且包含一个或多个相对于手性键联磷是非对映异构纯的核苷酸间键联。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个非对映异构纯的具有本文公开的式I结构的核苷酸间键联。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个相对于手性键联磷是非对映异构纯的核苷酸间键联、以及一个或多个磷酸二酯键联。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个非对映异构纯的具

有式I结构的核苷酸间键联、以及一个或多个磷酸二酯键联。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个非对映异构纯的具有式I-c结构的核苷酸间键联、以及一个或多个磷酸二酯键联。在一些实施例中,通过使用如本申请中所描述的立体选择性寡核苷酸合成来形成相对于手性键联磷是预先设计的非对映异构纯的核苷酸间键联,从而制备此类寡核苷酸。本文进一步描述了示例核苷酸间键联,包括具有式I结构的那些。

[0520] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸和寡核苷酸组合物。例如,在一些实施例中,所提供的组合物含有非随机水平或受控水平的一个或多个单独的寡核苷酸类型,其中寡核苷酸类型由以下定义:1) 碱基序列;2) 骨架键联模式;3) 骨架手性中心的模式;和4) 骨架P-修饰的模式。在一些实施例中,特定寡核苷酸类型可由以下定义:1A) 碱基同一性;1B) 碱基修饰模式;1C) 糖修饰模式;2) 骨架键联模式;3) 骨架手性中心的模式;和4) 骨架P-修饰的模式,其中所述寡核苷酸具有不对称形式。在一些实施例中,同一寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述组合物包含非随机水平或受控水平的多个寡核苷酸,其中所述多个寡核苷酸共享共同的碱基序列,并且在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)处包含相同的键联磷的构型。在一些实施例中,预定水平的寡核苷酸和/或所提供的多个寡核苷酸,例如具有式O-I、 $A^c-[-L^M-(R^D)]_a$ 、 $[(A^c)_a-L^M]_b-R^D$ 、 $(A^c)_a-L^M-(A^c)_b$ 、或 $(A^c)_a-L^M-(R^D)_b$ 的那些寡核苷酸,包含1-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的具有不对称形式的寡核苷酸包含2-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含5-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含10-30个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含1个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含2个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含3个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含4个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含5个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含6个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含7个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含8个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含9个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含10个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含11个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含12个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含13个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含14个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有15个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有16个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有17个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有18个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有19个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有20个手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,所有核苷酸间键联中的约1%-100%是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,百分比为约5%-100%。在一些实施例中,百分比为至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、90%、95%、96%、96.5%、98%或99%。在一些实施例中，百分比为约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96.5%、98%或99%。

[0521] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是P-修饰单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体单聚体。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体单聚体，其中每个手性键联磷为Rp。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸是立体单聚体，其中每个手性键联磷为Sp。

[0522] 在一些实施例中，核苷酸间键联模式包含以下中的任何一个或多个：IL1-IL1-IL1-IL1、IL1-IL1-IL1-IL2、IL1-IL1-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL2、IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL2、IL2-IL1-IL1-IL1、IL2-IL1-IL1-IL2、IL2-IL1-IL1-IL2、IL2-IL1-IL2-IL1、IL2-IL1-IL2-IL2、IL2-IL2-IL1-IL1、IL2-IL2-IL1-IL2、IL2-IL2-IL2-IL1、IL2-IL2-IL2-IL2、IL1-IL1-IL1-IL1、IL1-IL1-IL1-IL3、IL1-IL1-IL3-IL1、IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL3、IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL3-IL3-IL3、IL3-IL1-IL1-IL1、IL3-IL1-IL1-IL3、IL3-IL1-IL1-IL3、IL3-IL1-IL3-IL1、IL3-IL1-IL3-IL1、IL3-IL1-IL3-IL3、IL3-IL1-IL3-IL3、IL3-IL3-IL1-IL1、IL3-IL3-IL1-IL1、IL3-IL3-IL1-IL3、IL3-IL3-IL1-IL3、IL3-IL3-IL3-IL1、IL3-IL3-IL3-IL1、IL3-IL3-IL3-IL3、IL3-IL3-IL3-IL3、IL1-IL1-IL1-IL1、IL1-IL1-IL1-IL4、IL1-IL1-IL1-IL4、IL1-IL1-IL4-IL1、IL1-IL1-IL4-IL1、IL1-IL1-IL4-IL4、IL1-IL1-IL4-IL4、IL1-IL4-IL1-IL1、IL1-IL4-IL1-IL1、IL1-IL4-IL1-IL4、IL1-IL4-IL1-IL4、IL1-IL4-IL4-IL1、IL1-IL4-IL4-IL1、IL1-IL4-IL4-IL4、IL1-IL4-IL4-IL4、IL4-IL1-IL1-IL1、IL4-IL1-IL1-IL1、IL4-IL1-IL1-IL4、IL4-IL1-IL1-IL4、IL4-IL1-IL4-IL1、IL4-IL1-IL4-IL1、IL4-IL1-IL4-IL4、IL4-IL1-IL4-IL4、IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL4、IL4-IL4-IL4-IL4、IL1-IL1-IL1-IL2、IL1-IL1-IL1-IL3、IL1-IL1-IL1-IL3、IL1-IL1-IL1-IL3、IL1-IL1-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL2、IL1-IL1-IL2-IL2、IL1-IL1-IL2-IL3、IL1-IL1-IL2-IL3、IL1-IL1-IL2-IL3、IL1-IL1-IL3-IL1、IL1-IL1-IL3-IL1、IL1-IL1-IL3-IL2、IL1-IL1-IL3-IL2、IL1-IL1-IL3-IL2、IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL3、IL1-IL2-IL1-IL3、IL1-IL2-IL1-IL3、IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL3、IL1-IL2-IL2-IL3、IL1-IL2-IL2-IL3、IL1-IL2-IL3-IL1、IL1-IL2-IL3-IL1、IL1-IL2-IL3-IL1、IL1-IL2-IL3-IL2、IL1-IL2-IL3-IL2、IL1-IL2-IL3-IL2、IL1-IL2-IL3-IL3、IL1-IL2-IL3-IL3、IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL2、IL1-IL3-IL1-IL2、IL1-IL3-IL1-IL2、IL1-IL3-IL1-IL3、IL1-IL3-IL1-IL3、IL1-IL3-IL2-IL1、IL1-IL3-IL2-IL1、IL1-IL3-IL2-IL1、IL1-IL3-IL2-IL2、IL1-IL3-IL2-IL2、IL1-IL3-IL2-IL2、IL1-IL3-IL2-IL3、IL1-IL3-IL2-IL3、IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL3-IL3-IL2、IL1-IL3-IL3-IL2、IL1-IL3-IL3-IL3、IL1-IL3-IL3-IL3、IL1-IL3-IL3-IL3、IL1-IL3-IL3-

IL2-IL4-IL2、IL4-IL2-IL4-IL4、IL4-IL2-IL4-IL4、IL4-IL2-IL4-IL4、IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL2、IL4-IL4-IL1-IL2、IL4-IL4-IL1-IL2、IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL2-IL1、IL4-IL4-IL2-IL1、IL4-IL4-IL2-IL1、IL4-IL4-IL2-IL2、IL4-IL4-IL2-IL2、IL4-IL4-IL2-IL2、IL4-IL4-IL2-IL4、IL4-IL4-IL2-IL4、IL4-IL4-IL2-IL4、IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL2、IL4-IL4-IL4-IL2、IL4-IL4-IL4-IL2、IL4-IL4-IL4-IL2、IL4-IL4-IL4-IL4、或IL4-IL4-IL4-IL4，其中IL1、IL2、IL3和IL4是不同类型的核苷酸间键联。在一些实施例中，IL1、IL2、IL3和IL4是化学和/或立体化学不同的不同类型的核苷酸间键联。在一些实施例中，这种核苷酸间键联的模式处于具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼、第二翼和/或核心中。

[0523] 在一些实施例中，寡核苷酸的核苷酸间键联模式包含以下中的任何一个或多个：IL1-IL1-IL1-IL1-IL1、IL1-IL1-IL1-IL1-IL2、IL1-IL1-IL1-IL2-IL1、IL1-IL1-IL1-IL2-IL2、IL1-IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL1-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2-IL1、IL1-IL2-IL1-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL2-IL2、IL2-IL1-IL1-IL1-IL1、IL2-IL1-IL1-IL1-IL2、IL2-IL1-IL1-IL2-IL1、IL2-IL1-IL1-IL2-IL2、IL2-IL1-IL2-IL1-IL1、IL2-IL1-IL2-IL1-IL2、IL2-IL1-IL2-IL2-IL1、IL2-IL1-IL2-IL2-IL2、IL2-IL2-IL1-IL1-IL1、IL2-IL2-IL1-IL1-IL2、IL2-IL2-IL1-IL2-IL1、IL2-IL2-IL1-IL2-IL2、IL2-IL2-IL2-IL1-IL1、IL2-IL2-IL2-IL1-IL2、IL2-IL2-IL2-IL2-IL1、IL2-IL2-IL2-IL2-IL2、IL1-IL1-IL1-IL1-IL1、IL1-IL1-IL1-IL1-IL3、IL1-IL1-IL1-IL3-IL1、IL1-IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL1-IL3-IL1-IL3、IL1-IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL1-IL3-IL3-IL3、IL1-IL3-IL1-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL1-IL3、IL1-IL3-IL1-IL3-IL1、IL1-IL3-IL1-IL3-IL3、IL1-IL3-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL3-IL1-IL3、IL1-IL3-IL3-IL3-IL1、IL3-IL1-IL1-IL1-IL1、IL3-IL1-IL1-IL3-IL1、IL3-IL1-IL1-IL3-IL3、IL3-IL1-IL3-IL1-IL1、IL3-IL1-IL3-IL1-IL3、IL3-IL1-IL3-IL3-IL1、IL3-IL1-IL3-IL3-IL3、IL3-IL3-IL1-IL1-IL1、IL3-IL3-IL1-IL1-IL3、IL3-IL3-IL1-IL3-IL1、IL3-IL3-IL1-IL3-IL3、IL3-IL3-IL3-IL1-IL1、IL3-IL3-IL3-IL3-IL1、IL3-IL3-IL3-IL3-IL3、IL1-IL1-IL1-IL1-IL4、IL1-IL1-IL1-IL4-IL1、IL1-IL1-IL1-IL4-IL4、IL1-IL1-IL4-IL1-IL1、IL1-IL1-IL4-IL1-IL4、IL1-IL1-IL4-IL4-IL1、IL1-IL1-IL4-IL4-IL4、IL1-IL4-IL1-IL1-IL1、IL1-IL4-IL1-IL1-IL4、IL1-IL4-IL1-IL4-IL1、IL1-IL4-IL1-IL4-IL4、IL1-IL4-IL4-IL1-IL1、IL1-IL4-IL4-IL1-IL4、IL1-IL4-IL4-IL4-IL1、IL1-IL4-IL4-IL4-IL4、IL4-IL1-IL1-IL1-IL1、IL4-IL1-IL1-IL1-IL4、IL4-IL1-IL1-IL4-IL1、IL4-IL1-IL1-IL4-IL4、IL4-IL1-IL4-IL1-IL1、IL4-IL1-IL4-IL1-IL4、IL4-IL1-IL4-IL4-IL1、IL4-IL1-IL4-IL4-IL4、IL4-IL4-IL1-IL1-IL1、IL4-IL4-IL1-IL1-IL4、IL4-IL4-IL1-IL4-IL1、IL4-IL4-IL1-IL4-IL4、IL4-IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL4-IL4、IL1-IL1-IL1-IL2-IL3、IL1-IL1-IL1-IL3-IL1、IL1-IL1-IL1-IL3-IL2、IL1-IL1-IL1-IL3-IL3、IL1-IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL1-IL2-IL1-IL3、IL1-IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL1-IL2-IL2-IL3、IL1-IL1-IL2-IL3-IL1、IL1-IL1-

IL2-IL3-IL2、IL1-IL1-IL2-IL3-IL3、IL1-IL1-IL3-IL1-IL1、IL1-IL1-IL3-IL1-IL2、IL1-IL1-IL3-IL1-IL3、IL1-IL1-IL3-IL2-IL1、IL1-IL1-IL3-IL2-IL2、IL1-IL1-IL3-IL2-IL3、IL1-IL1-IL3-IL3-IL1、IL1-IL1-IL3-IL3-IL2、IL1-IL1-IL3-IL3-IL3、IL1-IL2-IL1-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL1-IL3、IL1-IL2-IL1-IL2-IL1、IL1-IL2-IL1-IL2-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2-IL3、IL1-IL2-IL1-IL3-IL1、IL1-IL2-IL1-IL3-IL2、IL1-IL2-IL1-IL3-IL3、IL1-IL2-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL2-IL1-IL3、IL1-IL2-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL2-IL3、IL1-IL2-IL2-IL3-IL1、IL1-IL2-IL2-IL3-IL2、IL1-IL2-IL2-IL3-IL3、IL1-IL2-IL3-IL1-IL1、IL1-IL2-IL3-IL1-IL2、IL1-IL2-IL3-IL1-IL3、IL1-IL2-IL3-IL2-IL1、IL1-IL2-IL3-IL2-IL2、IL1-IL2-IL3-IL2-IL3、IL1-IL2-IL3-IL3-IL1、IL1-IL2-IL3-IL3-IL2、IL1-IL2-IL3-IL3-IL3、IL1-IL3-IL1-IL1-IL1、IL1-IL3-IL1-IL1-IL2、IL1-IL3-IL1-IL1-IL3、IL1-IL3-IL1-IL2-IL1、IL1-IL3-IL1-IL2-IL2、IL1-IL3-IL1-IL2-IL3、IL1-IL3-IL1-IL3-IL1、IL1-IL3-IL1-IL3-IL2、IL1-IL3-IL1-IL3-IL3、IL1-IL3-IL2-IL1-IL1、IL1-IL3-IL2-IL1-IL2、IL1-IL3-IL2-IL1-IL3、IL1-IL3-IL2-IL2-IL1、IL1-IL3-IL2-IL2-IL2、IL1-IL3-IL2-IL2-IL3、IL1-IL3-IL2-IL3-IL1、IL1-IL3-IL2-IL3-IL2、IL1-IL3-IL2-IL3-IL3、IL1-IL3-IL3-IL1-IL1、IL1-IL3-IL3-IL2-IL2、IL1-IL3-IL3-IL2-IL3、IL1-IL3-IL3-IL3-IL1、IL1-IL3-IL3-IL3-IL2、IL1-IL3-IL3-IL3-IL3、IL2-IL1-IL1-IL1-IL1、IL2-IL1-IL1-IL1-IL2、IL2-IL1-IL1-IL1-IL3、IL2-IL1-IL1-IL2-IL1、IL2-IL1-IL1-IL2-IL2、IL2-IL1-IL1-IL2-IL3、IL2-IL1-IL1-IL3-IL1、IL2-IL1-IL1-IL3-IL2、IL2-IL1-IL1-IL3-IL3、IL2-IL1-IL2-IL1-IL1、IL2-IL1-IL2-IL1-IL2、IL2-IL1-IL2-IL1-IL3、IL2-IL1-IL2-IL2-IL1、IL2-IL1-IL2-IL2-IL2、IL2-IL1-IL2-IL2-IL3、IL2-IL1-IL2-IL3-IL1、IL2-IL1-IL2-IL3-IL2、IL2-IL1-IL2-IL3-IL3、IL2-IL1-IL3-IL1-IL1、IL2-IL1-IL3-IL1-IL2、IL2-IL1-IL3-IL1-IL3、IL2-IL1-IL3-IL2-IL1、IL2-IL1-IL3-IL2-IL2、IL2-IL1-IL3-IL2-IL3、IL2-IL1-IL3-IL3-IL1、IL2-IL1-IL3-IL3-IL2、IL2-IL1-IL3-IL3-IL3、IL2-IL2-IL1-IL1-IL1、IL2-IL2-IL1-IL1-IL2、IL2-IL2-IL1-IL1-IL3、IL2-IL2-IL1-IL2-IL1、IL2-IL2-IL1-IL2-IL2、IL2-IL2-IL1-IL2-IL3、IL2-IL2-IL1-IL3-IL1、IL2-IL2-IL1-IL3-IL2、IL2-IL2-IL1-IL3-IL3、IL2-IL2-IL2-IL1-IL1、IL2-IL2-IL2-IL1-IL2、IL2-IL2-IL2-IL1-IL3、IL2-IL2-IL2-IL2-IL1、IL2-IL2-IL2-IL2-IL2、IL2-IL2-IL2-IL2-IL3、IL2-IL2-IL2-IL3-IL1、IL2-IL2-IL2-IL3-IL2、IL2-IL2-IL2-IL3-IL3、IL2-IL2-IL3-IL1-IL1、IL2-IL2-IL3-IL1-IL2、IL2-IL2-IL3-IL1-IL3、IL2-IL2-IL3-IL2-IL1、IL2-IL2-IL3-IL2-IL2、IL2-IL2-IL3-IL2-IL3、IL2-IL2-IL3-IL3-IL1、IL2-IL2-IL3-IL3-IL2、IL2-IL2-IL3-IL3-IL3、IL2-IL3-IL1-IL1-IL1、IL2-IL3-IL1-IL1-IL2、IL2-IL3-IL1-IL1-IL3、IL2-IL3-IL1-IL2-IL1、IL2-IL3-IL1-IL2-IL2、IL2-IL3-IL1-IL2-IL3、IL2-IL3-IL1-IL3-IL1、IL2-IL3-IL1-IL3-IL2、IL2-IL3-IL1-IL3-IL3、IL2-IL3-IL2-IL1-IL1、IL2-IL3-IL2-IL2-IL2、IL2-IL3-IL2-IL2-IL3、IL2-IL3-IL2-IL3-IL1、IL2-IL3-IL2-IL3-IL2、IL2-IL3-IL2-IL3-IL3、IL2-IL3-IL3-IL1-IL1、IL2-IL3-IL3-IL1-IL2、IL2-IL3-IL3-IL1-IL3、IL2-IL3-IL3-IL2-IL1、IL2-IL3-IL3-IL2-IL2、IL2-IL3-IL3-IL2-IL3、IL2-IL3-IL3-IL3-IL1、IL2-IL3-IL3-IL3-IL2、IL2-IL3-IL3-IL3-IL3、IL3-IL1-IL1-IL1-IL1、IL3-IL1-IL1-IL1-IL2、IL3-IL1-IL1-

IL1-IL3、IL3-IL1-IL1-IL2-IL1、IL3-IL1-IL1-IL2-IL2、IL3-IL1-IL1-IL2-IL3、IL3-IL1-IL1-IL3-IL1、IL3-IL1-IL1-IL3-IL2、IL3-IL1-IL1-IL3-IL3、IL3-IL1-IL2-IL1-IL1、IL3-IL1-IL2-IL1-IL2、IL3-IL1-IL2-IL1-IL3、IL3-IL1-IL2-IL2-IL1、IL3-IL1-IL2-IL2-IL2、IL3-IL1-IL2-IL2-IL3、IL3-IL1-IL2-IL3-IL1、IL3-IL1-IL2-IL3-IL2、IL3-IL1-IL2-IL3-IL3、IL3-IL1-IL3-IL1-IL1、IL3-IL1-IL3-IL1-IL2、IL3-IL1-IL3-IL1-IL3、IL3-IL1-IL3-IL2-IL1、IL3-IL1-IL3-IL2-IL2、IL3-IL1-IL3-IL2-IL3、IL3-IL1-IL3-IL3-IL1、IL3-IL1-IL3-IL3-IL2、IL3-IL1-IL3-IL3-IL3、IL3-IL2-IL1-IL1-IL1、IL3-IL2-IL1-IL1-IL2、IL3-IL2-IL1-IL1-IL3、IL3-IL2-IL1-IL2-IL1、IL3-IL2-IL1-IL2-IL2、IL3-IL2-IL1-IL2-IL3、IL3-IL2-IL1-IL3-IL1、IL3-IL2-IL1-IL3-IL2、IL3-IL2-IL1-IL3-IL3、IL3-IL2-IL2-IL1-IL1、IL3-IL2-IL2-IL1-IL2、IL3-IL2-IL2-IL1-IL3、IL3-IL2-IL2-IL2-IL1、IL3-IL2-IL2-IL2-IL2、IL3-IL2-IL2-IL2-IL3、IL3-IL2-IL2-IL3-IL1、IL3-IL2-IL2-IL3-IL2、IL3-IL2-IL2-IL2-IL3、IL3-IL2-IL3-IL1-IL1、IL3-IL2-IL3-IL1-IL2、IL3-IL2-IL3-IL1-IL3、IL3-IL2-IL3-IL2-IL1、IL3-IL2-IL3-IL2-IL2、IL3-IL2-IL3-IL2-IL3、IL3-IL2-IL3-IL3-IL1、IL3-IL2-IL3-IL3-IL2、IL3-IL2-IL3-IL3-IL3、IL3-IL3-IL1-IL1-IL1、IL3-IL3-IL1-IL1-IL2、IL3-IL3-IL1-IL1-IL3、IL3-IL3-IL1-IL2-IL1、IL3-IL3-IL1-IL2-IL2、IL3-IL3-IL1-IL2-IL3、IL3-IL3-IL1-IL3-IL1、IL3-IL3-IL1-IL3-IL2、IL3-IL3-IL1-IL3-IL3、IL3-IL3-IL2-IL1-IL1、IL3-IL3-IL2-IL1-IL2、IL3-IL3-IL2-IL1-IL3、IL3-IL3-IL2-IL2-IL1、IL3-IL3-IL2-IL2-IL2、IL3-IL3-IL2-IL2-IL3、IL3-IL3-IL2-IL3-IL1、IL3-IL3-IL2-IL3-IL2、IL3-IL3-IL2-IL3-IL3、IL3-IL3-IL3-IL1-IL1、IL3-IL3-IL3-IL1-IL2、IL3-IL3-IL3-IL1-IL3、IL3-IL3-IL3-IL2-IL1、IL3-IL3-IL3-IL2-IL2、IL3-IL3-IL3-IL2-IL3、IL3-IL3-IL3-IL3-IL1、IL3-IL3-IL3-IL3-IL2、IL3-IL3-IL3-IL3-IL3、IL1-IL1-IL1-IL2-IL4、IL1-IL1-IL1-IL4-IL1、IL1-IL1-IL1-IL4-IL2、IL1-IL1-IL1-IL4-IL4、IL1-IL1-IL2-IL1-IL1、IL1-IL1-IL2-IL1-IL2、IL1-IL1-IL2-IL1-IL4、IL1-IL1-IL2-IL2-IL1、IL1-IL1-IL2-IL2-IL2、IL1-IL1-IL2-IL2-IL4、IL1-IL1-IL2-IL4-IL1、IL1-IL1-IL2-IL4-IL2、IL1-IL1-IL2-IL4-IL4、IL1-IL1-IL4-IL1-IL1、IL1-IL1-IL4-IL1-IL2、IL1-IL1-IL4-IL1-IL4、IL1-IL1-IL4-IL2-IL1、IL1-IL1-IL4-IL2-IL2、IL1-IL1-IL4-IL2-IL4、IL1-IL1-IL4-IL4-IL1、IL1-IL1-IL4-IL4-IL2、IL1-IL1-IL4-IL4-IL4、IL1-IL2-IL1-IL1-IL1、IL1-IL2-IL1-IL1-IL2、IL1-IL2-IL1-IL1-IL4、IL1-IL2-IL1-IL2-IL1、IL1-IL2-IL1-IL2-IL2、IL1-IL2-IL1-IL2-IL4、IL1-IL2-IL1-IL4-IL1、IL1-IL2-IL1-IL4-IL2、IL1-IL2-IL1-IL4-IL4、IL1-IL2-IL2-IL1-IL1、IL1-IL2-IL2-IL1-IL2、IL1-IL2-IL2-IL1-IL4、IL1-IL2-IL2-IL2-IL1、IL1-IL2-IL2-IL2-IL2、IL1-IL2-IL2-IL2-IL4、IL1-IL2-IL2-IL4-IL1、IL1-IL2-IL2-IL4-IL2、IL1-IL2-IL2-IL4-IL4、IL1-IL2-IL4-IL1-IL1、IL1-IL2-IL4-IL1-IL2、IL1-IL2-IL4-IL1-IL4、IL1-IL2-IL4-IL2-IL1、IL1-IL2-IL4-IL2-IL2、IL1-IL2-IL4-IL2-IL4、IL1-IL2-IL4-IL2-IL4、IL1-IL2-IL4-IL4-IL1、IL1-IL2-IL4-IL4-IL2、IL1-IL2-IL4-IL4-IL4、IL1-IL4-IL1-IL1-IL1、IL1-IL4-IL1-IL1-IL2、IL1-IL4-IL1-IL1-IL4、IL1-IL4-IL1-IL2-IL1、IL1-IL4-IL1-IL2-IL2、IL1-IL4-IL1-IL2-IL4、IL1-IL4-IL1-IL4-IL1、IL1-IL4-IL1-IL4-IL2、IL1-IL4-IL1-IL4-IL4、IL1-IL4-IL2-IL1-IL1、IL1-IL4-IL2-IL1-IL2、IL1-IL4-IL2-IL1-IL4、IL1-IL4-IL2-IL2-IL1、IL1-IL4-IL2-IL2-IL2、IL1-IL4-IL2-IL2-IL4、IL1-IL4-IL2-IL4-IL1、IL1-IL4-IL2-IL4-IL2、IL1-IL4-IL2-IL4-IL4、IL1-IL4-IL4-IL1-IL1、IL1-IL4-IL4-IL1-

IL4-IL4-IL1-IL4-IL1、IL4-IL4-IL1-IL4-IL2、IL4-IL4-IL1-IL4-IL4、IL4-IL4-IL2-IL1-IL1、IL4-IL4-IL2-IL1-IL2、IL4-IL4-IL2-IL1-IL4、IL4-IL4-IL2-IL2-IL1、IL4-IL4-IL2-IL2-IL2、IL4-IL4-IL2-IL2-IL4、IL4-IL4-IL2-IL4-IL1、IL4-IL4-IL2-IL4-IL2、IL4-IL4-IL2-IL4-IL4、IL4-IL4-IL4-IL1-IL1、IL4-IL4-IL4-IL1-IL2、IL4-IL4-IL4-IL1-IL4、IL4-IL4-IL4-IL2-IL1、IL4-IL4-IL4-IL2-IL2、IL4-IL4-IL4-IL2-IL4、IL4-IL4-IL4-IL4-IL1、IL4-IL4-IL4-IL4-IL2、IL4-IL4-IL4-IL4-IL4、或IL4-IL4-IL4-IL4-IL4，其中IL1、IL2、IL3和IL4是不同类型的核苷酸键联。在一些实施例中，IL1、IL2、IL3和IL4是化学和/或立体化学不同的不同类型的核苷酸间键联。在一些实施例中，这种核苷酸间键联的模式处于具有不对称形式的寡核苷酸的第一翼、第二翼和/或核心中。

[0524] 在一些实施例中，寡核苷酸的骨架的手性中心(键联磷)模式包含以下立体化学模式中的任何一种或多种:RRRRR、RRRRS、RRRSR、RRRSS、RRSRR、RRSRS、RRSSR、RRSSS、RSRRR、RSRRS、RSRSR、RSRSS、RSSRR、RSSRS、RSSSR、RSSSS、SRRRR、SRRRS、SRRSR、SRRSS、SRSRR、SRSRS、SRSRR、SRSSS、SSRRR、SSRRS、SSRSR、SSRSS、SSSRR、SSSRS、SSSSR、SSSSS、RRRRR、RRRRO、RRROR、RRR00、RRORR、RRORO、RROOR、RR000、RORRR、RORRO、ROROR、ROR00、ROORR、ROORO、ROORR、R0000、ORRRR、ORRR0、ORROR、ORR00、ORORR、ORORO、OROOR、OR000、OORRR、OORRO、OOROR、OOR00、OOORR、OOORO、OOOOR、OO000、OO000、OO00S、OO0S0、OO0SS、OO0S0、OOSS0、OOSSS、OS000、OS00S、OS0S0、OS0SS、OSS00、OSS0S、OSSS0、OSSSS、S0000、S000S、S00S0、S00SS、S0S00、S0S0S、S0SS0、S0SSS、SS000、SS00S、SS0S0、SS0SS、SSS00、SSS0S、SSSS0、SSSSS、RRRRR、RRRRS、RRRRO、RRRSR、RRRSS、RRRSO、RRROR、RRROS、RRR00、RRSRR、RRSRS、RRSRO、RRSSR、RRSSS、RRSSO、RRSOR、RRSOS、RRS00、RRORR、RRORS、RRORO、RROSR、ROSS、RROSO、RROOR、RROOS、RRO00、RSRRR、RSRRS、RSRRO、RSRSR、RSRSS、RSRSO、RSROR、RSROS、RSR00、RSSRR、RSSRS、RSSRO、RSSSR、RSSSS、RSSSO、RSSOR、RSSOS、RSS00、RSORR、RSORS、RSORO、RSOSR、RSOSS、RSOSO、RSOOR、RSOOS、RSO00、RORRR、RORRS、RORRO、RORSR、RORSS、RORSO、ROROR、ROROS、ROR00、ROSRR、ROSRS、ROSRO、ROSSR、ROSSS、ROSSO、ROSOR、ROSOS、ROS00、ROORR、ROORS、ROORO、ROOSR、ROOSS、ROOSO、ROOOR、ROOOS、ROO00、SRRRR、SRRRS、SRRRO、SRRSR、SRRSS、SRRSO、SRROR、SRROS、SRR00、SRSRR、SRSRS、SRSRO、SRSSR、SRSSS、SRSSO、SRSOR、SRSOS、SRS00、SRORR、SRORS、SRORO、SROSR、SROSS、SROS0、SROOR、SROOS、SRO00、SSRRR、SSRRS、SSRRO、SSRSR、SSRSS、SSRSO、SSROR、SSROS、SSR00、SSSRR、SSSRS、SSSRO、SSSSR、SSSSS、SSSSO、SSSOR、SSSOS、SSS00、SSORR、SSORS、SSORO、SSOSR、SSOSS、SSOSO、SSOOR、SSOOS、SSO00、SORRR、SORRS、SORRO、SORSR、SORSS、SORSO、SOROR、SOROS、SOR00、SOSRR、SOSRS、SOSRO、SOSSR、SOSSS、SOSSO、SOSOR、SOSOS、SOS00、SOORR、SOORS、SOORO、SOOSR、SOOSS、SOOSO、SOOOR、SOOOS、SOO00、ORRRR、ORRRS、ORRR0、ORRSR、ORRSS、ORRSO、ORROR、ORROS、ORR00、ORSRR、ORSRS、ORSRO、ORSSR、ORSSS、ORSSO、ORSOR、ORSOS、ORS00、ORORR、ORORS、ORORO、OROSR、OROSS、OROSO、OROOR、OROOS、OR000、OSRRR、OSRRS、OSRRO、OSRSR、OSRSS、OSRSO、OSROR、OSROS、OSR00、OSSRR、OSSRS、OSSRO、OSSSR、OSSSS、OSSSO、OSSOR、OSSOS、OSS00、OSORR、OSORS、OSORO、OSOSR、OSOSS、OSOSO、OSOOR、OSOOS、OSO00、OORRR、OORRS、OORRO、OORSR、OORSS、OORSO、OOROR、OOROS、OOR00、OOSRR、OOSRS、OOSRO、OOSSR、OOSSS、OOSSO、OOSOR、OOSOS、OOS00、OOORR、OOORS、OOORO、OOOSR、OOOSS、OOOSO、OOOOR、OOOOS、OOO00、OOO00、OOO0X、OOOX0、OOOXX、OOX00、OOXOX、

WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0534] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0535] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0536] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0537] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0538] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0539] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0540] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0541] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0542] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0543] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0544] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0545] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0546] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0547] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0548] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0549] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:

ORSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0550] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0551] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0552] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0553] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0554] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0555] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0556] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0557] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0558] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0559] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0560] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0561] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0562] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0563] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0564] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0565] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0566] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0567] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0568] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

- [0569] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。
- [0570] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。
- [0571] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。
- [0572] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。
- [0573] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。
- [0574] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。
- [0575] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。
- [0576] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。
- [0577] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。
- [0578] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSR0。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。
- [0579] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。
- [0580] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。
- [0581] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。
- [0582] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。
- [0583] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。
- [0584] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。
- [0585] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10252、WV-8600、WV-8613、WV-8628、WV-8632、WV-8640、WV-8648。
- [0586] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个0以及两个或更多个X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10252、WV-8600、WV-8613、WV-8628、WV-8632、WV-8640、WV-8648。
- [0587] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:nXnX。

此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15355。

[0588] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:nXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15354。

[0589] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:nXSSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15351。

[0590] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:nXSSnXSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15351。

[0591] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:nXSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15352。

[0592] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RnXnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15357。

[0593] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RnXnXRnXnXRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15355。

[0594] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RnXnXRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15356。

[0595] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0596] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSnXSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15353。

[0597] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRnXnXRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15357。

[0598] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15354。

[0599] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15358。

[0600] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SHORTENED:。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:。

[0601] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15353。

[0602] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15359。

[0603] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15352。

[0604] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXSSnXSSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15351。

[0605] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXSSnXSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15351。

[0606] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15352。

- [0607] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SnXSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15352。
- [0608] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15358。
- [0609] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRnXnXRnXnXR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15355。
- [0610] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRnXnXRnXnXRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15355。
- [0611] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRnXnXRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15356。
- [0612] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRnXnXRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15356。
- [0613] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSnXSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15353。
- [0614] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSnXSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15353。
- [0615] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRnXnXR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15357。
- [0616] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRnXnXRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15357。
- [0617] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15354。
- [0618] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15354。
- [0619] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15358。
- [0620] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15360。
- [0621] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15362。
- [0622] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15364。
- [0623] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15365。
- [0624] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSnXnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15359。
- [0625] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15360。
- [0626] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:

SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15362。

[0627] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15364。

[0628] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15365。

[0629] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15363。

[0630] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0631] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15359。

[0632] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15360。

[0633] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSnXnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15359。

[0634] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSnXS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15360。

[0635] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15362。

[0636] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15364。

[0637] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15365。

[0638] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15363。

[0639] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRnX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0640] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XnXR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15356。

[0641] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:5MSd。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9396、WV-9397。

[0642] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:5MRd。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9398、WV-9399。

[0643] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0644] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0645] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0646] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0647] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10243、WV-10245、WV-10249、WV-10252、WV-11963、WV-11964、WV-12445、WV-12446、WV-12447、WV-12448、WV-12449、WV-12450、WV-12451、WV-12480、WV-12481、WV-12482、WV-12483、WV-12484、WV-12486。

[0648] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10243。

[0649] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-8610、WV-8629、WV-9526。

[0650] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0651] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10245、WV-10249、WV-10252、WV-11963、WV-11964、WV-12445、WV-12446、WV-12447、WV-12448、WV-12449、WV-12450、WV-12451、WV-12480、WV-12481、WV-12482、WV-12483。

[0652] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250、WV-10253、WV-8560、WV-8562、WV-8564、WV-8566、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673、WV-8677、WV-9859、WV-9861。

[0653] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250、WV-10253、WV-8560、WV-9859、WV-9861。

[0654] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10251、WV-10254、WV-11958、WV-11962、WV-12100、WV-9670、WV-9862。

[0655] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10251、WV-10254、WV-11958、WV-11962、WV-8597、WV-8599、WV-8625、WV-8638、WV-8646、WV-8666、WV-8674、WV-8678、WV-9670、WV-9862。

[0656] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0657] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、

WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417。

[0658] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422、WV-10423、WV-10424、WV-10425、WV-10426。

[0659] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10423。

[0660] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10424、WV-10425、WV-10426、WV-10427、WV-11966、WV-12113、WV-12114、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12485、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952。

[0661] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10427。

[0662] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257、WV-9696、WV-9697。

[0663] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257。

[0664] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个R以及两个或更多个S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532、WV-11965、WV-11967、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-8580、WV-8586、WV-8592、WV-9508、WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257、WV-9696、WV-9697、WV-9698、WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593

[0665] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532、WV-11965、WV-11967、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-8580、WV-8586、WV-8592。

[0666] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532、WV-11965、WV-11967、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-

8580、WV-8586、WV-8592、WV-9508、WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257、WV-9696、WV-9697、WV-9698、WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593。

[0667] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532。

[0668] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593。

[0669] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593、WV-9058。

[0670] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11960、WV-8606、WV-8608、WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-9890、WV-9893、WV-9896、WV-8611、WV-9527。

[0671] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11960、WV-8606、WV-8608、WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-9890、WV-9893。

[0672] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11965。

[0673] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11966、WV-12113、WV-12114、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949。

[0674] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11967。

[0675] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0676] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OORSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0677] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSRSSSSRO。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0678] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0679] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

- [0680] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:ORSSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。
- [0681] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0ORSSSRSSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。
- [0682] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12105。
- [0683] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:00XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12105。
- [0684] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12107、WV-12485、WV-8132。
- [0685] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12107。
- [0686] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12109。
- [0687] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:00XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12109。
- [0688] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12111。
- [0689] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12111。
- [0690] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12484、WV-12486、WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990。
- [0691] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12893、WV-13312、WV-13313、WV-14087、WV-7603、WV-7605、WV-7659、WV-8005、WV-8007、WV-8009、WV-8011。
- [0692] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12893。
- [0693] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12950。
- [0694] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12953。
- [0695] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997。

[0696] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12991。

[0697] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12998。

[0698] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-13804、WV-13805、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474。

[0699] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-13804、WV-13805、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474、WV-6936。

[0700] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-8580、WV-8586、WV-8592。

[0701] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-9505。

[0702] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13312、WV-13313、WV-14087、WV-7603、WV-7605、WV-7659、WV-8005、WV-8007、WV-8009、WV-8011、WV-8452、WV-8454。

[0703] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13803、WV-3174、WV-3536、WV-3542、WV-8132、WV-8548、WV-8550、WV-8552、WV-8553、WV-8556、WV-8594、WV-8595、WV-8609、WV-8617、WV-8656、WV-8664、WV-8672、WV-8684、WV-8688。

[0704] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-6936。

[0705] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-6951。

[0706] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7657、WV-8099、WV-8105、WV-8322、WV-8329、WV-8572、WV-8578、WV-8584、WV-8590。

[0707] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7657。

[0708] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8103、WV-8248、WV-8250、WV-8570、WV-8576、WV-8582、WV-8588。

[0709] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8103、WV-8248、WV-8250、WV-8570、WV-8576、WV-8582、WV-8588、WV-8602、WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671。

[0710] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8098、WV-8104、WV-8571、WV-8577、WV-8583、WV-8589、WV-8619、WV-9506。

[0711] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8098、WV-8104、WV-8571、WV-8577、WV-8583、WV-8589、WV-8619、WV-9506。

[0712] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSH。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8099、WV-8105、WV-8322、WV-8329、WV-8572、WV-8578、WV-8584、WV-8590。

[0713] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8100、WV-8106、WV-8114、WV-8115、WV-8116、WV-8117、WV-8118、WV-8119、WV-8120、WV-8121。

[0714] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8100、WV-8106、WV-8114、WV-8115、WV-8116、WV-8117、WV-8118、WV-8119、WV-8120、WV-8121、WV-8246、WV-8311、WV-8312、WV-8313、WV-8314、WV-8466、WV-8468、WV-8470、WV-8472、WV-8474、WV-8476。

[0715] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122、WV-8123、WV-8124、WV-8125、WV-8126、WV-8127、WV-8128、WV-8129、WV-8315、WV-8316、WV-8317、WV-8318、WV-8467、WV-8469、WV-8471、WV-8473、WV-8475、WV-8569、WV-8614、WV-8692、WV-8695、WV-9530、WV-9886。

[0716] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122。

[0717] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8123。

[0718] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8124、WV-8125、WV-8126、WV-8127、WV-8128、WV-8129、WV-8315、WV-8316、WV-8317、WV-8318、WV-8467、WV-8469。

[0719] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246、WV-8311、WV-8312、WV-8313、WV-8314、WV-8466、WV-8468。

[0720] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8259。

[0721] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8259。

- [0722] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452。
- [0723] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8454。
- [0724] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。
- [0725] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。
- [0726] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8470。
- [0727] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8471。
- [0728] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8472、WV-8474、WV-8476、WV-8568、WV-8573、WV-8579、WV-8585、WV-8591、WV-8601、WV-8603、WV-8653、WV-8661、WV-8669、WV-8681、WV-8685、WV-8691、WV-8694、WV-9889、WV-9892。
- [0729] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8473。
- [0730] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8475。
- [0731] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8562、WV-8564、WV-8566、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673。
- [0732] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8563、WV-8565、WV-8567、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。
- [0733] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8563、WV-8565、WV-8567、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。
- [0734] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8568。
- [0735] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8597。
- [0736] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8599、WV-8625、WV-8638、WV-8646、WV-8666、WV-8674。
- [0737] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8602。
- [0738] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:

SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671、WV-8683。

[0739] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8610。

[0740] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8611。

[0741] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8615。

[0742] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8615。

[0743] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8618。

[0744] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8618。

[0745] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8629。

[0746] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：XXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8676、WV-8680、WV-8689、WV-8693、WV-8696、WV-8697、WV-8809、WV-8844、WV-8846、WV-8847、WV-8849、WV-8851、WV-8853、WV-8855、WV-8857、WV-8858、WV-8860。

[0747] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8677。

[0748] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8678。

[0749] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8679。

[0750] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8679。

[0751] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8683。

[0752] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8687。

[0753] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：SSSSSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8687。

[0754] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：XXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8690、WV-8845、WV-8848、WV-8850、WV-8852、WV-8854、WV-8856、WV-8859、WV-9431、WV-9432、WV-9433、WV-9434、WV-9435、WV-9441、WV-9442、WV-9443、WV-9444、WV-9445、WV-9486。

[0755] 在寡核苷酸（例如具有不对称形式的寡核苷酸）的一些实施例中：核心包含：

XXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8810。

[0756] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9058。

[0757] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059。

[0758] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059。

[0759] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9060。

[0760] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9062。

[0761] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9062。

[0762] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9063。

[0763] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9063。

[0764] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381。

[0765] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381。

[0766] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9394。

[0767] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SOSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9394。

[0768] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SOSSOSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9395、WV-9397。

[0769] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSOSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9395。

[0770] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9396。

[0771] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SOSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9396。

[0772] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSOSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9397。

[0773] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9398。

- [0774] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SOSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9398。
- [0775] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSOSSOSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9399。
- [0776] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SOSSOSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9399。
- [0777] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9421。
- [0778] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9421。
- [0779] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9487。
- [0780] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9507。
- [0781] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9507。
- [0782] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-9505。
- [0783] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508。
- [0784] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9509。
- [0785] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9509。
- [0786] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9526。
- [0787] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9527。
- [0788] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9528。
- [0789] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9528。
- [0790] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9531。
- [0791] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9531。
- [0792] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9532。

- [0793] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9532。
- [0794] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9533、WV-9885、WV-9887、WV-9891、WV-9894。
- [0795] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9590。
- [0796] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9590。
- [0797] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9591。
- [0798] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9591。
- [0799] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9592。
- [0800] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9592。
- [0801] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9696。
- [0802] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9697。
- [0803] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9698。
- [0804] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SRSSRSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9698。
- [0805] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:XXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-980。
- [0806] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9869。
- [0807] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9869。
- [0808] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9870。
- [0809] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9870。
- [0810] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9872。
- [0811] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9874。

[0812] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:RSSSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9874。

[0813] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9888。

[0814] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSRS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9895。

[0815] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SSSRSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9896。

[0816] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:4个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10424、WV-10425、WV-10426、WV-10427、WV-11966、WV-12113、WV-12114、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12485、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952。

[0817] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的0以及两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12105。

[0818] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的0以及两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12109。

[0819] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的0、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0820] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的0、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0821] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9395。

[0822] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9397。

[0823] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9399。

[0824] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9394。

[0825] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性

实例包括:WV-9396。

[0826] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9398。

[0827] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8103、WV-8248、WV-8250、WV-8570、WV-8576、WV-8582、WV-8588、WV-8602、WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671。

[0828] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8683。

[0829] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8687。

[0830] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122。

[0831] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8123。

[0832] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8124、WV-8125、WV-8126、WV-8127、WV-8128、WV-8129、WV-8315、WV-8316、WV-8317、WV-8318、WV-8467、WV-8469。

[0833] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8471。

[0834] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8473。

[0835] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8475。

[0836] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381。

[0837] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9421。

[0838] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。

此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257、WV-9696、WV-9697。

[0839] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9698。

[0840] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11532。

[0841] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11965。

[0842] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11967。

[0843] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-8580、WV-8586、WV-8592。

[0844] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9508、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-9505。

[0845] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9509。

[0846] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8615。

[0847] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9531。

[0848] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9062。

[0849] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：核心包含：两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9063。

[0850] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8259。

[0851] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12893、WV-13312、WV-13313、WV-14087、WV-7603、WV-7605、WV-7659、WV-8005、WV-8007、WV-8009、WV-8011。

[0852] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8452。

[0853] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8454。

[0854] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0855] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8100、WV-8106、WV-8114、WV-8115、WV-8116、WV-8117、WV-8118、WV-8119、WV-8120、WV-8121、WV-8246、WV-8311、WV-8312、WV-8313、WV-8314、WV-8466、WV-8468、WV-8470、WV-8472、WV-8474、WV-8476。

[0856] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8568。

[0857] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-8610、WV-8629、WV-9526。

[0858] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9590。

[0859] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9872。

[0860] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9874。

[0861] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122、WV-8123、WV-8124、WV-8125、WV-8126、

WV-8127、WV-8128、WV-8129、WV-8315、WV-8316、WV-8317、WV-8318、WV-8467、WV-8469、WV-8471、WV-8473、WV-8475、WV-8569、WV-8614、WV-8692、WV-8695、WV-9530、WV-9886。

[0862] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9888。

[0863] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381。

[0864] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9421。

[0865] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11960、WV-8606、WV-8608、WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-9890、WV-9893。

[0866] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9896。

[0867] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8611。

[0868] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9527。

[0869] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9591。

[0870] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8615。

[0871] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9531。

[0872] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9062。

[0873] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9063。

[0874] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7657、WV-8099、WV-8105、WV-8322、WV-8329、WV-8572、WV-8578、WV-8584、WV-8590。

[0875] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9507。

[0876] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250、WV-10253、WV-8560、WV-8562、WV-8564、WV-8566、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673、WV-8677、WV-9859、WV-9861。

[0877] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9869。

[0878] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8100、WV-8106、WV-8114、WV-8115、WV-8116、WV-8117、WV-8118、WV-8119、WV-8120、WV-8121。

[0879] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8246、WV-8311、WV-8312、WV-8313、WV-8314、WV-8466、WV-8468。

[0880] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8470。

[0881] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8472、WV-8474、WV-8476、WV-8568、WV-8573、WV-8579、WV-8585、WV-8591、WV-8601、WV-8603、WV-8653、WV-8661、WV-8669、WV-8681、WV-8685、WV-8691、WV-8694、WV-9889、WV-9892。

[0882] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9895。

[0883] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8610。

[0884] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8629。

[0885] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个

或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9526。

[0886] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9590。

[0887] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10251、WV-10254、WV-11958、WV-11962、WV-8597、WV-8599、WV-8625、WV-8638、WV-8646、WV-8666、WV-8674、WV-8678、WV-9670、WV-9862。

[0888] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9870。

[0889] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11960、WV-8606、WV-8608、WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-9890、WV-9893、WV-9896、WV-8611、WV-9527。

[0890] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9591。

[0891] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8562、WV-8564、WV-8566、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673。

[0892] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8677。

[0893] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7657。

[0894] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8099、WV-8105、WV-8322、WV-8329、WV-8572、WV-8578、WV-8584、WV-8590。

[0895] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9507。

[0896] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8597。

[0897] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性

实例包括:WV-8599、WV-8625、WV-8638、WV-8646、WV-8666、WV-8674。

[0898] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8678。

[0899] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8098、WV-8104、WV-8571、WV-8577、WV-8583、WV-8589、WV-8619、WV-9506。

[0900] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9532。

[0901] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8098、WV-8104、WV-8571、WV-8577、WV-8583、WV-8589、WV-8619、WV-9506。

[0902] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9532。

[0903] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8618。

[0904] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9528。

[0905] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9592。

[0906] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:5个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0907] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:6个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10243、WV-10245、WV-10249、WV-10252、WV-11963、WV-11964、WV-12445、WV-12446、WV-12447、WV-12448、WV-12449、WV-12450、WV-12451、WV-12480、WV-12481、WV-12482、WV-12483、WV-12484、WV-12486。

[0908] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:7个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997。

[0909] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:8个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-13804、WV-13805、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474。

[0910] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:9个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8676、WV-8680、WV-8689、WV-8693、WV-8696、WV-8697、WV-8809、WV-8844、WV-8846、WV-8847、WV-8849、WV-8851、WV-8853、WV-8855、WV-8857、WV-8858、WV-8860。

[0911] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8563、WV-8565、WV-8567、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。

[0912] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8679。

[0913] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8618。

[0914] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9528。

[0915] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9592。

[0916] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8097、WV-8103、WV-8248、WV-8250、WV-8570、WV-8576、WV-8582、WV-8588。

[0917] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8602。

[0918] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671、WV-8683。

[0919] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8687。

[0920] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8563、WV-8565、WV-8567、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。

[0921] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的S和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8679。

[0922] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和4个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101、WV-9394、WV-9396、WV-9398。

[0923] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和5个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101、WV-9394、WV-9396、WV-9398。

[0924] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和6个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101、WV-9394、WV-9396、WV-9398。

[0925] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12105。

[0926] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12109。

[0927] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0和两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12107。

[0928] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0、R和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100、WV-12099、WV-12103、WV-12101。

[0929] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:0、R和4个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099、WV-12103。

[0930] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RO。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[0931] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[0932] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[0933] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:OR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0934] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593、WV-9058。

[0935] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059。

[0936] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12111。

[0937] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。

此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-10246、WV-9872。

[0938] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9874。

[0939] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250、WV-10253、WV-8560、WV-9859、WV-9861。

[0940] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9869。

[0941] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10251、WV-10254、WV-11958、WV-11962、WV-12100、WV-9670、WV-9862。

[0942] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9870。

[0943] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:R、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[0944] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:S0和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9394。

[0945] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:S0和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9396。

[0946] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:S0和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9398。

[0947] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:S0、和两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9395、WV-9397。

[0948] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:S0、和两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9399。

[0949] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12893。

[0950] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13312、WV-13313、WV-14087、WV-7603、WV-7605、WV-7659、WV-8005、WV-8007、WV-8009、WV-8011、WV-8452、WV-8454。

[0951] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456。

[0952] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8259。

[0953] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532、WV-11965、WV-11967、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-14552、WV-7124、WV-7130、WV-7601、WV-7604、WV-7606、WV-7658、WV-8006、WV-8008、WV-8010、WV-8012、WV-8101、WV-8107、WV-8321、WV-8453、WV-8455、WV-8580、WV-8586、WV-8592。

[0954] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9508。

[0955] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13809、WV-14349、WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8257。

[0956] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9696。

[0957] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9697。

[0958] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9698。

[0959] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533、WV-12110、WV-12112、WV-13303、WV-13304、WV-8083、WV-8102、WV-8108、WV-8575、WV-8581、WV-8587、WV-8593。

[0960] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9058。

[0961] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059。

[0962] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和R、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12111。

[0963] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-9505。

[0964] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:SR、和两个或更多个连续的S、和RS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9509。

[0965] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8810。

[0966] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-980。

[0967] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417。

[0968] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422、WV-10423、WV-10424、WV-10425、WV-10426。

[0969] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10427。

[0970] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12484、WV-12486、WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990。

[0971] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12991。

[0972] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-13804、WV-13805、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474、WV-6936。

[0973] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-6951。

[0974] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[0975] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10423。

[0976] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10424、WV-10425、WV-10426、WV-10427、WV-11966、WV-12113、WV-12114、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12485、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952。

[0977] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个

或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12953。

[0978] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:核心包含:两个或更多个O、两个或更多个R和两个或更多个S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100、WV-12099、WV-12103、WV-12101。

[0979] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中,第一翼和/或第二翼可以包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联,或两个或更多个不同核苷酸间键联的任何模式或组合,其中R=呈R_p构型的PS(硫代磷酸酯),S=呈S_p构型的PS,O=P₀(磷酸二酯),X是立体随机(非手性控制的)PS,且nX=非负电荷(例如中性)的核苷酸间键联。

[0980] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和nX;并且第二翼包含:S,无nX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0981] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和nX;并且第二翼包含:S和O。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0982] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和nX;并且第二翼包含:S和O,无nX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-15361。

[0983] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:nX;并且第二翼包含:无nX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533、WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564。

[0984] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:nX和O;并且第二翼包含:S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564。

[0985] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:nX和O;并且第二翼包含:两个或更多个S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564。

[0986] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X和2个或更多个连续的O;并且第二翼包含:2个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10249和WV-10252。

[0987] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X00000;并且第二翼包含:XXXXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12109。

[0988] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X000;并且第二翼包含:XXXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10249和WV-10252。

[0989] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和2个或更多个连续的O;并且第二翼包含:2个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250和WV-10251。

[0990] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:

S000;并且第二翼包含:SSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10250和WV-10251。

[0991] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S00000;并且第二翼包含:SSSSSS。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11962。

[0992] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的S;并且第二翼包含:2个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8044。

[0993] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SSSS;并且第二翼包含:RRRR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8044。

[0994] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的S;并且第二翼包含:2个或更多个连续的O和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8045。

[0995] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SSSS;并且第二翼包含:000S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8045。

[0996] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:2个或更多个连续的S;并且第二翼包含:2个或更多个连续的OR。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8047。

[0997] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SSSS;并且第二翼包含:000R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8047。

[0998] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10426、WV-10427、WV-3174、WV-3536、WV-3542、WV-9431、WV-9432、WV-9433、WV-9434、WV-9435。

[0999] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12445、WV-12446、WV-12447、WV-12448、WV-12449、WV-12450、WV-12451、WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-8844、WV-8846、WV-8847、WV-8849、WV-8851、WV-8853、WV-8855、WV-8857、WV-8858、WV-8860。

[1000] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:XO和两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的O、和XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8110。

[1001] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XXX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8553。

[1002] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的0、和XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8555。

[1003] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408、WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419、WV-10420、WV-10421、WV-10422。

[1004] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10423、WV-10424、WV-10425、WV-11966、WV-12113、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953。

[1005] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975、WV-12976、WV-8548、WV-8550、WV-8552、WV-8556、WV-8594、WV-8595、WV-8609、WV-8617、WV-8656、WV-8664、WV-8672、WV-8684、WV-8688。

[1006] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8690、WV-8845、WV-8848、WV-8850、WV-8852、WV-8854、WV-8856、WV-8859、WV-9441、WV-9442、WV-9443、WV-9444、WV-9445、WV-9486、WV-9487、WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9510、WV-9533、WV-9885、WV-9887、WV-9891、WV-9894。

[1007] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:XXX0XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8551、WV-8693、WV-9061。

[1008] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:XX0XXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9060、WV-8547、WV-8549、WV-8554、WV-8557、WV-8696。

[1009] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的0、和XX;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的0、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11963、WV-11964、WV-12480、WV-12481、WV-12482、WV-12483、WV-12484、WV-12486、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474、WV-6936、WV-6951、WV-6952、WV-6969、WV-6976、WV-6981、WV-6982、WV-6989、WV-7002、WV-7027、WV-7118、WV-7805、WV-8109、WV-9436、WV-9437、WV-9438、WV-9439、WV-9440、WV-9493、WV-9694、WV-9695、WV-12485。

[1010] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XX;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的X_n、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13804。

[1011] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X和两个或更多个连续的OX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12114。

[1012] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12107。

[1013] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的X_n、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13803。

[1014] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的X_n、和XX;和/或第二翼包含:XX、和两个或更多个连续的X_n、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13805。

[1015] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8315、WV-8311。

[1016] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8318。

[1017] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S₀和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122。

[1018] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S₀和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8114。

[1019] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S₀和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[1020] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S₀和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8117。

[1021] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S₀和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[1022] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限

制性实例包括:WV-8124、WV-8116。

[1023] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8128、WV-8129、WV-8120、WV-8121。

[1024] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8108、WV-8107、WV-8106、WV-8105、WV-8104、WV-8103。

[1025] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8123。

[1026] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8115。

[1027] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8127。

[1028] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119。

[1029] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8476。

[1030] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8475。

[1031] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8474。

[1032] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8473。

[1033] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-

8472。

[1034] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8587、WV-9395、WV-9397、WV-9399、WV-9394、WV-9396、WV-9398、WV-11967、WV-7606、WV-8012、WV-8586、WV-9508、WV-9505、WV-9509、WV-12893、WV-14087、WV-7605、WV-8011、WV-8569、WV-8614、WV-9530、WV-8615、WV-9531、WV-8568、WV-8585、WV-8601、WV-8653、WV-8661、WV-8669、WV-8681、WV-8685、WV-8606。

[1035] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-8584、WV-9507、WV-8583、WV-8619、WV-9506、WV-9532、WV-8582、WV-8602、WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671、WV-8683。

[1036] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8687。

[1037] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059、WV-8455、WV-8454、WV-8692、WV-8691。

[1038] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8126。

[1039] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8118。

[1040] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9058。

[1041] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8593、WV-7604、WV-8010、WV-8592、WV-7603、WV-8009、WV-8695、WV-8591、WV-8694、WV-8590、WV-8589。

[1042] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限

制性实例包括:WV-8588、WV-8083、WV-8102、WV-11965、WV-7124、WV-7130、WV-8101、WV-8453、WV-8452、WV-8100、WV-8246、WV-8603、WV-8608、WV-8099、WV-8098、WV-8097、WV-8248。

[1043] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8250。

[1044] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的X_n、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13303。

[1045] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-13306、WV-13310、WV-9886、WV-9892、WV-11960。

[1046] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9893。

[1047] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9888、WV-9895、WV-9896。

[1048] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9889。

[1049] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9890。

[1050] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12112。

[1051] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[1052] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[1053] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533。

[1054] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、

和两个或更多个连续的X_n、和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11532。

[1055] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：S、和两个或更多个连续的X_n、和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13312。

[1056] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：S、和两个或更多个连续的X_n、和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的X_n、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13304。

[1057] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：S、和两个或更多个连续的X_n、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13307。

[1058] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：S、和两个或更多个连续的X_n、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13311。

[1059] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的R、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、以及两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8313。

[1060] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的R、和S；和/或第二翼包含：S和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-7601、WV-8317。

[1061] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的R、和S；和/或第二翼包含：S和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-7657。

[1062] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：R、和两个或更多个连续的R、和ORS；和/或第二翼包含：SR、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8322。

[1063] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的R、和两个或更多个连续的O、和RS；和/或第二翼包含：SR、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8321。

[1064] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的R、和两个或更多个连续的O、和RS；和/或第二翼包含：SR、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8329。

[1065] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：R、和两个或更多个连续的O、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8575、WV-8008、WV-13308、WV-8007、WV-8471、WV-8470、WV-8573。

[1066] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8572、WV-8571。

[1067] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8570。

[1068] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8469。

[1069] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8468。

[1070] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8581、WV-8006、WV-8580、WV-8005、WV-8579、WV-8578、WV-8577。

[1071] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8576。

[1072] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456、WV-8467、WV-8466。

[1073] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8312。

[1074] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552。

[1075] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7658。

[1076] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7659。

[1077] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和RS;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8316。

[1078] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、

和两个或更多个连续的X_n、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13305。

[1079] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：R、和两个或更多个连续的X_n、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13309。

[1080] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：R、和两个或更多个连续的X_n、和RS；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13313。

[1081] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的X；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8448。

[1082] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的X；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8809。

[1083] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-10243、WV-10245、WV-10249、WV-10252、WV-8600、WV-8613、WV-8628、WV-8632、WV-8640、WV-8648、WV-8668、WV-8676、WV-8680、WV-8689、WV-8697、WV-9529、WV-9593、WV-9860、WV-9868、WV-9871。

[1084] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9873。

[1085] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：XX、和两个或更多个连续的0、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8132。

[1086] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0X、和两个或更多个连续的0；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12105。

[1087] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0X、和两个或更多个连续的0；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12109。

[1088] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8043。

[1089] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、以及两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8044。

[1090] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、以及两个或更多个连续

的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8257。

[1091] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、以及两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8259。

[1092] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8045。

[1093] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8046。

[1094] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8047。

[1095] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0和两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8048。

[1096] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11114、WV-12503、WV-13809、WV-14349、WV-9696、WV-9697、WV-9698、WV-9380、WV-9381、WV-9421、WV-9062、WV-9063、WV-8610、WV-8629、WV-9526、WV-9590、WV-8611、WV-9527、WV-9591、WV-8562、WV-8564、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673、WV-8677、WV-8597、WV-8625、WV-8638、WV-8646、WV-8666、WV-8674、WV-8678、WV-8618、WV-9528、WV-9592、WV-8563。

[1097] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8565、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。

[1098] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8679。

[1099] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9285。

[1100] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9286。

[1101] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：0S、和两个或更多个连续的O、和S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8566。

[1102] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8599。

[1103] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8567。

[1104] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10244、WV-9872、WV-10250、WV-9869、WV-10251、WV-11958。

[1105] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11962。

[1106] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9870。

[1107] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10246、WV-9874、WV-10253、WV-9861、WV-10254。

[1108] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:SR和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9862。

[1109] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9859。

[1110] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:SR、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9670。

[1111] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099。

[1112] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12103。

[1113] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12504。

[1114] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的

一个或多个非限制性实例包括:WV-12505。

[1115] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OR、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8560。

[1116] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的O、和XX;和/或第二翼包含:XXX和两个或更多个连续的O。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-980。

[1117] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10426、WV-10427、WV-3174、WV-3536、WV-3542、WV-9431、WV-9432、WV-9433、WV-9434。

[1118] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9435。

[1119] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12445、WV-12446、WV-12447、WV-12448、WV-12449、WV-12450、WV-12451、WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981。

[1120] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000。

[1121] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007、WV-13008、WV-8844、WV-8846、WV-8847、WV-8849、WV-8851、WV-8853、WV-8855、WV-8857、WV-8858。

[1122] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8860。

[1123] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:XOXXX;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8110。

[1124] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XX;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8553。

[1125] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XX;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和XX。此类

寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8555。

[1126] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10406、WV-10407、WV-10408。

[1127] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10409、WV-10410、WV-10411、WV-10412、WV-10413、WV-10414、WV-10415、WV-10416、WV-10417、WV-10418、WV-10419。

[1128] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10420、WV-10421、WV-10422、WV-10423、WV-10424、WV-10425、WV-11966、WV-12113、WV-12439、WV-12440、WV-12441、WV-12442、WV-12443、WV-12444、WV-12582、WV-12583、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953。

[1129] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975、WV-12976、WV-8548。

[1130] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8550、WV-8552、WV-8556、WV-8594、WV-8595、WV-8609、WV-8617、WV-8656、WV-8664、WV-8672、WV-8684、WV-8688、WV-8690、WV-8845、WV-8848、WV-8850、WV-8852、WV-8854、WV-8856、WV-8859、WV-9441、WV-9442、WV-9443、WV-9444。

[1131] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9445、WV-9486、WV-9487、WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9510、WV-9533、WV-9885、WV-9887、WV-9891。

[1132] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9894。

[1133] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:XXOXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8551、WV-8693。

[1134] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:XXOXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9061。

[1135] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:X、

和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X0XXX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9060。

[1136] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8547、WV-8549、WV-8554、WV-8557。

[1137] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和XX。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8696。

[1138] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-11963、WV-11964、WV-12480、WV-12481、WV-12482、WV-12483、WV-12484、WV-12486、WV-3421、WV-3662、WV-3688、WV-3690、WV-6408、WV-6474、WV-6936、WV-6951、WV-6952、WV-6969、WV-6976、WV-6981、WV-6982、WV-6989、WV-7002、WV-7027、WV-7118、WV-7805、WV-8109、WV-9436、WV-9437、WV-9438、WV-9439、WV-9440、WV-9493、WV-9694。

[1139] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-9695。

[1140] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12485。

[1141] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的0、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的X_n、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13804。

[1142] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X和两个或更多个连续的0；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12107。

[1143] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X和两个或更多个连续的0；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-12114。

[1144] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X_nX_nX_nXX；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13803。

[1145] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：X、和两个或更多个连续的X_n、和X；和/或第二翼包含：X、和两个或更多个连续的X_n、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-13805。

[1146] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中：第一翼包含：两个或更多个连续的S；和/或第二翼包含：两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括：WV-8315。

[1147] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8311。

[1148] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8318。

[1149] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的SOS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8122。

[1150] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的SOS;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8114。

[1151] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的SOS;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8125。

[1152] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的SOS;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8117。

[1153] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的SOS;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8314。

[1154] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8124。

[1155] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8116。

[1156] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8128、WV-8129、WV-8120。

[1157] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8121。

[1158] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8108、WV-8107、WV-8106、WV-8105、WV-8104。

[1159] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8103。

[1160] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8123。

[1161] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8115。

[1162] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8127。

[1163] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:SOS0S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8119。

[1164] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8476。

[1165] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8475。

[1166] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8474。

[1167] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8473。

[1168] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8472。

[1169] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8587、WV-9395、WV-9397、WV-9399、WV-9394、WV-9396、WV-9398、WV-11967、WV-7606。

[1170] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8012、WV-8586、WV-9508、WV-9505、WV-9509、WV-12893、

WV-14087、WV-7605、WV-8011、WV-8569、WV-8614、WV-9530、WV-8615、WV-9531、WV-8568、WV-8585、WV-8601、WV-8653、WV-8661。

[1171] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8669、WV-8681、WV-8685、WV-8606、WV-8654、WV-8662、WV-8670、WV-8682、WV-8686、WV-8584、WV-9507、WV-8583、WV-8619、WV-9506、WV-9532、WV-8582、WV-8602、WV-8605、WV-8616、WV-8655、WV-8663、WV-8671、WV-8683。

[1172] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8687。

[1173] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9059、WV-8455、WV-8454、WV-8692。

[1174] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和O、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8691。

[1175] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8126。

[1176] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8118。

[1177] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S0和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9058。

[1178] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8593、WV-7604。

[1179] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8010。

[1180] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8592、WV-7603、WV-8009、WV-8695、WV-8591、WV-8694、WV-8590、WV-8589。

[1181] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8588。

[1182] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8083、WV-8102、WV-11965、WV-7124、WV-7130、WV-8101、WV-8453、WV-8452、WV-8100、WV-8246、WV-8603、WV-8608、WV-8099、WV-8098、WV-8097、WV-8248。

[1183] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8250。

[1184] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13303。

[1185] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12110、WV-12111、WV-13306、WV-13310、WV-9886、WV-9892、WV-11960。

[1186] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9893。

[1187] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9888。

[1188] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9895。

[1189] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9896。

[1190] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9889。

[1191] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9890。

[1192] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12101。

[1193] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12112。

[1194] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12100。

[1195] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11533。

[1196] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11532。

[1197] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13312。

[1198] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13304。

[1199] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13307。

[1200] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:S、和两个或更多个连续的X_n、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13311。

[1201] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R;和/或第二翼包含:S和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8313。

[1202] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7601。

[1203] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8317。

[1204] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7657。

[1205] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R、和OR;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8322。

[1206] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-

8321。

[1207] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8329。

[1208] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8575、WV-8008、WV-13308、WV-8007、WV-8471、WV-8470、WV-8573、WV-8572、WV-8571。

[1209] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8570。

[1210] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8469。

[1211] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8468。

[1212] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8581、WV-8006、WV-8580、WV-8005、WV-8579、WV-8578、WV-8577。

[1213] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8576。

[1214] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8456、WV-8467。

[1215] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8466。

[1216] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8312。

[1217] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-14552。

[1218] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡

核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-7658、WV-7659。

[1219] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8316。

[1220] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的X_n、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13305。

[1221] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的X_n、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13309。

[1222] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:R、和两个或更多个连续的X_n、和R;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-13313。

[1223] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:O和两个或更多个连续的X;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8810、WV-8448、WV-8809。

[1224] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OX和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12105、WV-12109、WV-10243、WV-10245、WV-10249、WV-10252、WV-8600、WV-8613。

[1225] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OX和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8628、WV-8632、WV-8640、WV-8648、WV-8668、WV-8676、WV-8680、WV-8689、WV-8697、WV-9529、WV-9593、WV-9860、WV-9868、WV-9871。

[1226] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OX和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9873。

[1227] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OX和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:X、和两个或更多个连续的O、和X。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8132。

[1228] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:O和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8043。

[1229] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:O和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8044、WV-8257。

[1230] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:O和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S和两个或更多个连续的R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8259。

[1231] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8045。

[1232] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8046。

[1233] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8047。

[1234] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0和两个或更多个连续的S;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的0、和R。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8048。

[1235] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12099、WV-12103、WV-10244、WV-9872、WV-10250、WV-9869、WV-10251、WV-11958。

[1236] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-11962、WV-9870、WV-11114、WV-12503、WV-13809、WV-14349、WV-9696、WV-9697、WV-9698、WV-9380、WV-9381、WV-9421、WV-9062、WV-9063、WV-8610、WV-8629、WV-9526、WV-9590。

[1237] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8611、WV-9527、WV-9591、WV-8562、WV-8564、WV-8620、WV-8637、WV-8645、WV-8665、WV-8673、WV-8677、WV-8597、WV-8625、WV-8638、WV-8646。

[1238] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8666、WV-8674、WV-8678、WV-8618、WV-9528、WV-9592、WV-8563、WV-8565、WV-8596、WV-8612、WV-8621、WV-8624、WV-8639、WV-8647、WV-8667、WV-8675。

[1239] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8679。

[1240] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9285。

[1241] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S和两个或更多个连续的0;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S、和0、以及两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9286。

[1242] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:0S

和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8566。

[1243] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8599。

[1244] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:S、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8567。

[1245] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-10246、WV-9874、WV-10253、WV-9861、WV-10254。

[1246] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:R和两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9862。

[1247] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9859。

[1248] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:R、和两个或更多个连续的O、和S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-9670。

[1249] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的X_n;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12504。

[1250] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OS和两个或更多个连续的X_n;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-12505。

[1251] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:OR和两个或更多个连续的O;和/或第二翼包含:两个或更多个连续的S。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-8560。

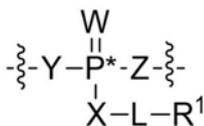
[1252] 在寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)的一些实施例中:第一翼包含:两个或更多个连续的O、和X;和/或第二翼包含:XX和两个或更多个连续的O。此类寡核苷酸的一个或多个非限制性实例包括:WV-980。

[1253] 在一些实施例中,寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)可以包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

[1254] 核苷酸间键联或未修饰的核苷酸间键联的非限制性实例是磷酸二酯;经修饰的核苷酸间键联的非限制性实例包括其中磷酸二酯的一个或多个氧被硫(如在硫代磷酸酯中)、H、烷基或不是氧的另一部分或元素(作为非限制性实例)替换的那些核苷酸间键联。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接两个糖的部分。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接寡核苷酸骨架中的两个糖的部分。本文公开了核苷酸、经修饰的

核苷酸、核苷酸类似物、核苷酸间键联、经修饰的核苷酸间键联、碱基、经修饰的碱基、和碱基类似物、糖、经修饰的糖、和糖类似物、以及核苷、经修饰的核苷、和核苷类似物的另外的非限制性实例。

[1255] 在一些实施例中,具有式I结构的核苷酸间键联:



(I)

其中:

P*是对称磷原子,或是为R_p或S_p的不对称磷原子;

W是O、S或Se;

X、Y和Z各自独立地是-O-、-S-、-N(-L-R¹)-、或L;

L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂肪族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、以及-C(O)O-;

R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂肪族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、C₁-C₆杂脂肪族部分、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、以及-C(O)O-;

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R,或

两个R'与插入原子一起形成任选地经取代的芳基环、碳环、杂环或杂芳基环;

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

每个R独立地是氢或选自以下的任选地经取代的基团:C₁-C₆脂肪族、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基;并且

每个-ξ-独立地表示与核苷的连接。

[1256] 在一些实施例中,L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-;

R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂肪族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC

(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-;

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R,或

同一氮上的两个R'与插入原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,或

同一碳上的两个R'与插入原子一起形成任选地经取代的芳基环、碳环、杂环或杂芳基环;

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

每个R独立地是氢或选自以下的任选地经取代的基团:C₁-C₆脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基;并且

每个- ξ -独立地表示与核苷的连接。

[1257] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间磷键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含例如硫代磷酸酯或硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少五个硫代磷酸三酯键联。本文中进一步描述了此类经修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[1258] 在一些实施例中,具有式I的键联是手性的。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个具有式I的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个具有式I的经修饰的核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的具有式I的单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个具有式I的经修饰的核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的具有式I的单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的-X-L-R¹。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个具有式I的经修饰的核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的具有式I的单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的X。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个具有式I的经修饰的核苷酸间键联,并且其中所述寡核苷酸内的具有式I的单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的-L-R¹。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中的寡核苷酸,所述组合物属于特定寡核苷酸类型。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中的寡核苷酸,其具有共同的碱基序列和长度、骨架键联的共同模式和骨架手性中心的共同模式。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸是手性控制的组合物中的寡核苷酸,所述手性控制的组合物属于特定寡核苷酸类型,并且所述手性控制的寡核苷酸是所述类型。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸是所提供的组合物中的寡核苷酸,所述组合物包含非随机或受控水平的多个寡核苷酸,所述寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式,并且手性控制的寡核苷酸共享共同的碱基序列、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式。

[1259] 在一些实施例中,本公开提供了具有不对称形式的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的立体化学和/或不同的P-修饰。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少

两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的立体化学,并且其中所述手性控制的寡核苷酸的结构至少一部分的特征在于交替的立体化学的重复模式。

[1260] 在一些实施例中,本公开提供了具有不对称形式的手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰,因为它们在其-XLR¹部分中具有不同的X原子,和/或它们在其-XLR¹部分具有不同的L基团,和/或它们在其-XLR¹部分中具有不同的R¹原子,其中XLR¹等同于X-L-R¹,并且X、L和R¹如式I中所定义。

[1261] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少五个硫代磷酸三酯键联。本文中进一步描述了此类经修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[1262] 在一些实施例中,硫代磷酸三酯键联包含手性助剂,所述手性助剂例如用于控制反应的立体选择性。在一些实施例中,硫代磷酸三酯键联不包含手性助剂。在一些实施例中,有意地维持硫代磷酸三酯键联直至施用给受试者,和/或在施用给受试者期间有意地维持硫代磷酸三酯键联。

[1263] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸与固体支持物连接。在一些实施例中,从固体支持物切割手性控制的寡核苷酸。

[1264] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续的硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[1265] 在一些实施例中,寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

[1266] 在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个独立地具有本文所公开的式I结构的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。具有式I结构的核苷酸间键联的实例是本领域广泛已知的。

[1267] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中至少一个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中每个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中每个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中至

少一个核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,

其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列,其中每个核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{O} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 。

[1268] 在一些实施例中,每个连续的核苷单元独立地在经修饰的核苷酸间键联之前和/或之后。在一些实施例中,每个连续的核苷单元独立地在硫代磷酸酯键联之前和/或之后。在一些实施例中,每个连续的核苷单元独立地在于手性控制的经修饰的核苷酸间键联之前和/或之后。在一些实施例中,每个连续的核苷单元独立地在于手性控制的硫代磷酸酯键联之前和/或之后。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[1269] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[1270] 在一些实施例中,设计手性控制的寡核苷酸,使得一个或多个核苷酸包含在某些条件下易于“自动释放”的磷修饰。即,在某些条件下,设计特定的磷修饰,使得其从寡核苷酸自行切割以提供例如磷酸二酯,如在天然存在的DNA和RNA中所发现的那些磷酸二酯。在一些实施例中,此类磷修饰具有-O-L-R¹的结构,其中L和R¹各自独立地描述于本公开中。在一些实施例中,自行释放基团包含吗啉基基团。在一些实施例中,自行释放基团的特征在于将试剂递送至核苷酸间磷连接子的能力,所述试剂有助于进一步修饰磷原子,例如脱硫。在一些实施例中,所述试剂是水,且进一步修饰是水解以形成如天然存在的DNA和RNA中所发现的磷酸二酯。

[1271] 在一些实施例中,手性核苷酸间键联具有本文公开的式I结构。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施例中,所提供的组合物的单个寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联独立地具有本文公开的式I结构。在一些实施例中,所提供的组合物的单个寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[1272] 在一些实施例中,设计手性控制的寡核苷酸,使得通过在磷处的一种或多种特定修饰来改善所得的药物特性。在本领域充分记载,某些寡核苷酸被核酸酶迅速地降解,且表现出较差的被细胞质细胞膜的细胞摄取 (Poi jarvi-Virta等人, Curr. Med. Chem. [当代药物化学] (2006), 13 (28) : 3441-65; Wagner等人, Med. Res. Rev. [医学研究评论] (2000), 20 (6) : 417-51; Peyrottes等人, Mini Rev. Med. Chem. [药物化学短评] (2004), 4 (4) : 395-408; Gosselin等人, (1996), 43 (1) : 196-208; Bologna等人, (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development [反义和核酸药物开发] 12: 33-41)。例如, Vives等人 (Nucleic Acids Research [核酸研究] (1999), 27 (20) : 4071-76) 发现, 叔丁基SATE原寡核苷酸 (pro-oligonucleotide) 相比于母体寡核苷酸表现出明显增加的细胞渗透。

[1273] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的立体化学和/或不同的P-修饰。在某些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰。在某些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸

酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联。在某些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸二酯核苷酸间键联。在某些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸三酯核苷酸间键联。在某些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的P-修饰,并且其中所述手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[1274] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,靶基因包含重复扩增。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

[1275] 在一些实施例中,寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。

[1276] 核苷酸间键联或未修饰的核苷酸间键联的非限制性实例是磷酸二酯;经修饰的核苷酸间键联的非限制性实例包括其中磷酸二酯的一个或多个氧被硫(如在硫代磷酸酯中)、H、烷基或不是氧的另一部分或元素(作为非限制性实例)替换的那些核苷酸间键联。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接两个糖的部分。核苷酸间键联的非限制性实例是不包含磷但用于连接寡核苷酸骨架中的两个糖的部分。本文公开了核苷酸、经修饰的核苷酸、核苷酸类似物、核苷酸间键联、经修饰的核苷酸间键联、碱基、经修饰的碱基、和碱基类似物、糖、经修饰的糖、和糖类似物、以及核苷、经修饰的核苷、和核苷类似物的另外的非限制性实例。

[1277] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的立体化学和/或不同的P-修饰。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸内的至少两个单个核苷酸间键联相对于彼此具有不同的立体化学,并且其中所述手性控制的寡核苷酸的结构至少一部分的特征在于交替的立体化学的重复模式。

[1278] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷酸间磷键联。本文中进一步描述了此类经修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[1279] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含不同的核苷酸间磷键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个经修饰的核苷酸间键联。本文中进一步描述了此类经修饰的核苷酸间磷键联的实例。

[1280] 在一些实施例中,硫代磷酸三酯键联包含手性助剂,所述手性助剂例如用于控制反应的立体选择性。在一些实施例中,硫代磷酸三酯键联不包含手性助剂。在一些实施例中,有意地维持硫代磷酸三酯键联直至施用给受试者,和/或在施用给受试者期间有意地维持硫代磷酸三酯键联。

[1281] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸与固体支持物连接。在一些实施例中,从固体支持物切割手性控制的寡核苷酸。

[1282] 在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至

少两个连续的经修饰的核苷酸间键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个连续的硫代磷酸三酯核苷酸间键联。

[1283] 在一些实施例中,本公开提供了包含多个所提供的寡核苷酸或由其组成的组合物(例如,手性控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施例中,所有这样的所提供的寡核苷酸是相同类型的,即,都具有相同的碱基序列、骨架键联模式(即,核苷酸间键联类型(例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)的模式)、骨架手性中心模式(即,键联磷立体化学模式(R_p/S_p))、以及骨架磷修饰模式(例如,本文公开的式I中的“-XLR”基团的模式)。在一些实施例中,同一类型的所有寡核苷酸都相同。然而,在许多实施例中,所提供的组合物包含多个寡核苷酸类型(通常以预定的相对量)。

[1284] 在一些实施例中,寡核苷酸可包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸可以包含本文所述或本领域已知的任何核苷酸间键联与本文所述的任何其他结构元件或修饰的组合,所述结构元件或修饰包括但不限于碱基序列或其部分、糖、碱基(核碱基);立体化学或其组合或模式;另外的化学部分,包括但不限于靶向部分、碳水化合物部分等;另外的化学部分,包括但不限于靶向部分等;其形式或任何结构元件;和/或本文所述的任何其他结构元件或修饰;且在一些实施例中,本公开涉及任何此类寡核苷酸的多聚体。

[1285] 在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸,所述寡核苷酸包含一个或多个独立地具有本文所公开的式I结构的经修饰的核苷酸间键联。

[1286] 在式I的一些实施例中, T^{LD} 中的P是 P^* 。在一些实施例中, P^* 是不对称磷原子且为 R_p 或 S_p 。在一些实施例中, P^* 为 R_p 。在其他实施例中, P^* 为 S_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个具有式I的核苷酸间键联,其中每个 P^* 独立地是 R_p 或 S_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个具有式I的核苷酸间键联,其中每个 P^* 是 R_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个具有式I的核苷酸间键联,其中每个 P^* 是 S_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个具有式I的核苷酸间键联,其中 P^* 是 R_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个具有式I的核苷酸间键联,其中 P^* 是 S_p 。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中 P^* 是 R_p 的具有式I的核苷酸间键联和至少一个其中 P^* 是 S_p 的具有式I的核苷酸间键联。

[1287] 在式I的一些实施例中,W是O、S或Se。在一些实施例中,W是O。在一些实施例中,W是S。在一些实施例中,W是Se。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中W是O的具有式I的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中W是S的具有式I的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中W是Se的具有式I的核苷酸间键联。

[1288] 在式I的一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中W是O的具有I的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个其中W是S的具有I的核苷酸间键联。

[1289] 在一些实施例中,每个R独立地是氢或选自以下的任选地经取代的基团: C_1-C_6 脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基。

[1290] 在一些实施例中,R是氢。在一些实施例中,R是选自 C_1-C_6 脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的任选地经取代的基团。

[1291] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_1-C_6 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链或支链己基。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链或支链戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链或支链丁

基。在一些实施例中,R是任选地经取代的直链或支链丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的甲基。

[1292] 在一些实施例中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R是经取代的苯基。在一些实施例中,R是苯基。

[1293] 在一些实施例中,R是任选地经取代的碳环基。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₃-C₁₀碳环基。在一些实施例中,R是任选地经取代的单环碳环基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环庚基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的双环碳环基。

[1294] 在一些实施例中,R是任选地经取代的芳基。在一些实施例中,R是任选地经取代的双环芳基环。

[1295] 在一些实施例中,R是任选地经取代的杂芳基。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选地经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[1296] 在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元单环杂芳基环。

[1297] 在一些实施例中,R是具有1个选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,R选自吡咯基、呋喃基和噻吩基。

[1298] 在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在某些实施例中,R是具有1个氮原子以及选自硫和氧的另一杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例R基团包括任选地经取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1299] 在一些实施例中,R是具有1-3个氮原子的6元杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1-2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在某些实施例中,R是具有1个氮的任选地经取代的6元杂芳基环。示例R基团包括任选地经取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1300] 在某些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施例中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]辛基。在某些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噁唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡唑基。在某些实施例中,R是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

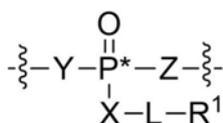
[1301] 在某些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的喹啉基。在一些实施例中,R是任选地经取代的异喹啉基。根据一个方面,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是喹啉或喹啉。

[1302] 在一些实施例中,R是任选地经取代的杂环基。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。

[1303] 在一些实施例中,R是任选地经取代的杂环基。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。

[1304] 在某些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中,R是环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基、硫杂环庚烷基、二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二氧杂环己烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二噻烷基、二氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚基、二硫杂环庚基、二氮杂环庚基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯啉酮基、哌啉酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢硫代吡喃酮基、硫杂环庚酮基、噁唑啉酮基、氧氮杂环己酮基、氧氮杂环庚酮基、二氧杂环戊酮基、二氧杂环己酮基、二氧杂环庚酮基、氧硫杂环戊酮基、氧杂噻喃酮基、氧硫杂环庚酮基、噻唑烷酮基、噻嗪酮基、硫氮杂环庚酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧杂环戊烷二酮基、氧硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢硫代吡喃基。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。

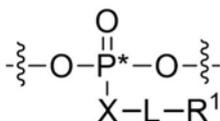
[1305] 在一些实施例中,式I结构是如WO 2017/210647中所描述的式I结构。在一些实施例中,具有式I的核苷酸间键联具有式I-a的结构:



(I-a)

其中各变量独立地描述于本公开中,如式I中。

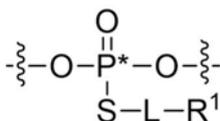
[1306] 在一些实施例中,具有式I的核苷酸间键联具有式I-b的结构:



(I-b)

其中各变量独立地描述于本公开中,如式I中。

[1307] 在一些实施例中,具有式I的核苷酸间键联是具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联:



(I-c)

其中:

P*是不对称磷原子且为Rp或Sp;

L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-;

R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂肪族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-;

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R,或

同一氮上的两个R'与插入原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环,或

同一碳上的两个R'与插入原子一起形成任选地经取代的芳基环、碳环、杂环或杂芳基环;

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

每个R独立地是氢或选自以下的任选地经取代的基团:C₁-C₆脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基;

每个---独立地表示与核苷的连接;并且

当L是共价键时,R¹不是-H。

[1308] 在一些实施例中,具有式I结构的核苷酸间键联是 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{S}^- \end{array}$ 或如本领域(例如W0

2017/210647) 中所示的核苷酸间键联。

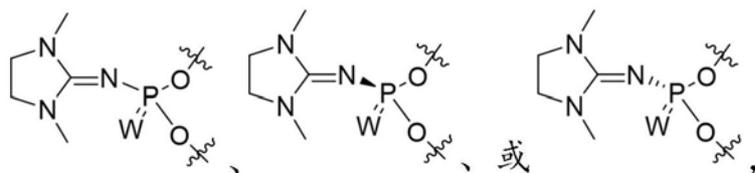
[1309] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含一个或多个磷酸二酯键联以及一个或多个具有式I-a、I-b、或I-c的经修饰的核苷酸间键联。

[1310] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有I结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有I-a结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有I-b结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有I-c结构。

[1311] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯。具有式I结构的核苷酸间键联的实例是本领域中广泛已知的,包括但不限于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US 2016/043542和PCT/US 2016/043598(将其各自通过引用并入本文)中所描述的那些。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是乙烯基膦酸酯。Whittaker等人2008 Tetrahedron Letters[四面体快报]49:6984-6987。

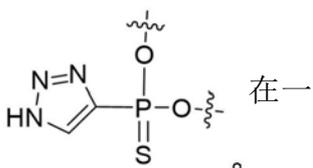
[1312] 核苷酸间键联的非限制性实例还包括本领域中所描述的那些,包括但不限于以下的任一项中所描述的那些:Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志] 1994, 116, 3143; Jones等人J. Org. Chem. [有机化学杂志] 1993, 58, 2983; Koshkin等人1998 Tetrahedron [四面体] 54:3607-3630; Lauritsen等人2002 Chem. Comm. [化学通讯] 5:530-531; Lauritsen等人2003 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报] 13:253-256; Mesmaeker等人Angew. Chem., Int. Ed. Engl. [应用化学英文国际版] 1994, 33, 226; Petersen等人2003 TRENDS Biotech. [生物技术趋势] 21:74-81; Schultz等人1996 Nucleic Acids Res. [核酸研究] 24:2966; Ts'o等人Ann. N. Y. Acad. Sci. [纽约科学学术年报] 1988, 507, 220; 以及Vasseur等人J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志] 1992, 114, 4006。

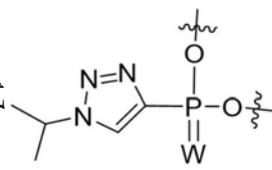
[1313] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是带正电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)包含任选地经取代的三唑基。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)包含任选地经取代的炔基。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含三唑或炔烃部分。在一些实施例中,三唑部分(例如三唑基基团)是任选地经取代的。在一些实施例中,三唑部分(例如三唑基基团)是经取代的。在一些实施例中,三唑部分是未经取代的。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含任选地经取代的环状胍部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含任选地经取代的环状胍部分,并且具有以下结构:



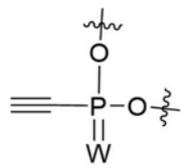
O。在一些实施例中,W是S。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是立体化学控制的。

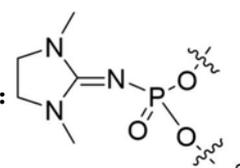
[1314] 在一些实施例中,在所提供的寡核苷酸(例如C9orf72寡核苷酸)中包含三唑部分

(例如任选地经取代的三唑基基团)的核苷酸间键联具有以下结构：。在

些实施例中,包含三唑部分的核苷酸间键联具有式，其中W是O或S。在一

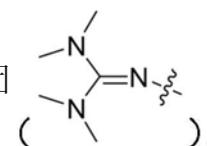
些实施例中,包含炔烃部分(例如,任选地经取代的炔基基团)的核苷酸间键联具有下式:

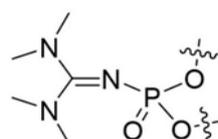
，其中W是O或S。在一些实施例中,核苷酸间键联包含环状胍部分。在一些实施

例中,核苷酸间键联包含具有以下结构的环状胍部分：。在一些实施例中,

中性核苷酸间键联或包含环状胍部分的核苷酸间键联是立体化学控制的。

[1315] 在一些实施例中,C9orf72寡核苷酸包含脂质部分。在一些实施例中,核苷酸间键

联包含Tmg基团。在一些实施例中,核苷酸间键联包含Tmg基团并具有

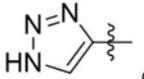
的结构(“Tmg核苷酸间键联”)。在一些实施例中,中性核苷酸间键联包括PNA

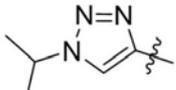
和PMO的核苷酸间键联以及Tmg核苷酸间键联。

[1316] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2等的结构或其盐形式。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的3-20元杂环基或杂芳基基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的3-20元杂环基或杂芳基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,此类杂环基或杂芳基基团具有5元环。在一些实施例中,此类杂环基或杂芳基基团具有6元环。

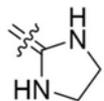
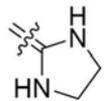
[1317] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的5-20元杂芳基基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的5-20元杂芳基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选地经取代的5-6元杂芳基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原

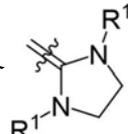
子的任选地经取代的5元杂芳基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,杂芳基基团直接与键联磷键合。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含任选地经取代的三唑基基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含未取代的三唑基基团,例

如,  在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含经取代的三唑基基团,例

如, 。

[1318] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的5-20元杂环基基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-10个杂原子的任选地经取代的5-20元杂环基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选地经取代的5-6元杂环基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含具有1-4个杂原子的任选地经取代的5元杂环基基团,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,至少两个杂原子是氮。在一些实施例中,杂环基基团直接与键联磷键合。在一些实施例中,当杂环基基团是经由其=N-直接与键联磷键合的胍部分的一部分时,所述杂环基基团经由连接子(例如=N-)与键联磷键合。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含任选地经取

代的  基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含经取代的  基

团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含  基团。在一些实施例中,每

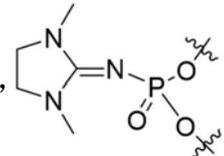
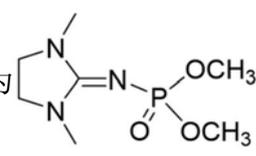
个R¹独立地是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,每个R¹独立地是甲基。

[1319] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)包含三唑或炔烃部分,其各自是任选地经取代的。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含未取代的三唑部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含经取代的三唑部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含烷基部分。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含任选地经取代的炔基基团。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含未取代的炔基基团。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联包含经取代的炔基基团。在一些实施例中,炔基基团直接与键联磷键合。

[1320] 在一些实施例中,寡核苷酸包含不同类型的核苷酸间磷键联。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个经修饰的(非天然)核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个硫代磷酸酯。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个天然磷酸酯键联和至少一个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联和至少一个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键联、至少一个天然磷酸

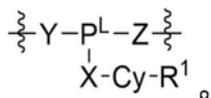
酯键联和至少一个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含一个或多个,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是不带负电的,因为在给定pH下在水溶液中,少于50%、40%、40%、30%、20%、10%、5%或1%的核苷酸间键联以带负电的盐形式存在。在一些实施例中,pH为约pH 7.4。在一些实施例中,pH为约4-9。在一些实施例中,百分比小于10%。在一些实施例中,百分比小于5%。在一些实施例中,百分比小于1%。在一些实施例中,核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联,因为核苷酸间键联的中性形式于水中不具有不超过约1、2、3、4、5、6或7的pKa。在一些实施例中,没有pKa为7或更小。在一些实施例中,没有pKa为6或更小。在一些实施例中,没有pKa为5或更小。在一些实施例中,没有pKa为4或更小。在一些实施例中,没有pKa为3或更小。在一些实施例中,没有pKa为2或更小。在一些实施例中,没有pKa为1或更小。在一些实施例中,中性形式的核苷酸间键联的pKa可表示为具有结构CH₃-核苷酸间键联-CH₃的中性形式的化合物的pKa。例如,具有式

I结构的中性形式的核苷酸间键联的pKa可以由具有结构
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{Y}-\text{P}^{\text{L}}-\text{Z}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{X}-\text{L}-\text{R}^1 \end{array}$$
 的中性形式的

化合物的pKa表示,  的pKa可以表示为  的pKa。在一些实施

例中,不带负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是带正电的核苷酸间键联。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含胍部分。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含杂芳基碱基部分。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含炔基部分。

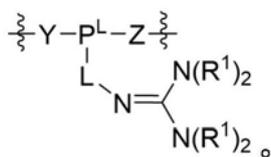
[1321] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式(非负电荷)。在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)具有式I-n-1的结构或其盐形式:



I-n-1

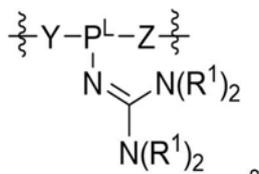
[1322] 在一些实施例中,X是共价键且-X-Cy-R¹是-Cy-R¹。在一些实施例中,-Cy-是任选地经取代的二价基团,其选自具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环和具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施例中,-Cy-是具有1-10个杂原子的任选地经取代的二价5-20元杂芳基环。在一些实施例中,-Cy-R¹是具有1-10个杂原子的任选地经取代的5-20元杂芳基环,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,-Cy-R¹是具有1-4个杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,-Cy-R¹是具有1-4个杂原子的任选地经取代的6元杂芳基环,其中至少一个杂原子是氮。在一些实施例中,-Cy-R¹是任选地经取代的三唑基。

[1323] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)具有式I-n-2的结构或其盐形式:



I-n-2

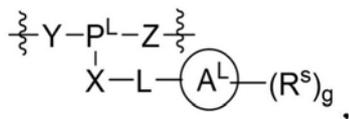
[1324] 在一些实施例中, R^1 是 R' 。在一些实施例中,L是共价键。在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)具有式I-n-3的结构或其盐形式:



I-n-3

[1325] 在一些实施例中,不同氮原子上的两个 R' 一起形成如所描述的环。在一些实施例中,所形成的环是5元的。在一些实施例中,所形成的环是6元的。在一些实施例中,所形成的环是经取代的。在一些实施例中,并未一起形成环的两个 R' 基团各自独立地是 R 。在一些实施例中,并未一起形成环的两个 R' 基团各自独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中,并未一起形成环的两个 R' 基团各自独立地是氢或任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,并未一起形成环的两个 R' 基团是相同的。在一些实施例中,并未一起形成环的两个 R' 基团是不同的。在一些实施例中,两者均为 $-\text{CH}_3$ 。

[1326] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II的结构或其盐形式:



II

或其盐形式,其中:

P^{L} 是 $\text{P}(=\text{W})$ 、 P 或 $\text{P}\rightarrow\text{B}(\text{R}')_3$;

W是O、N($-\text{L}-\text{R}^5$)、S或Se;

X、Y和Z各自独立地是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(-\text{L}-\text{R}^5)-$ 、或L;

环 A^{L} 是具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环;

每个 R^{s} 独立地是 $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{L}-\text{R}'$ 、 $-\text{L}-\text{Si}(\text{R})_3$ 、 $-\text{L}-\text{OR}'$ 、 $-\text{L}-\text{SR}'$ 、 $-\text{L}-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}-\text{L}-\text{R}'$ 、 $-\text{O}-\text{L}-\text{Si}(\text{R})_3$ 、 $-\text{O}-\text{L}-\text{OR}'$ 、 $-\text{O}-\text{L}-\text{SR}'$ 、或 $-\text{O}-\text{L}-\text{N}(\text{R}')_2$;

g是0-20;

每个L独立地是共价键或选自具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下

替换： C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、具有1-5个杂原子的二价 C_{1-6} 杂脂肪族基团、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ ，并且一个或多个CH或碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换；

每个 $-Cy-$ 独立地是选自以下的任选地经取代的二价基团： C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环、以及具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

每个 Cy^L 独立地是选自以下的任选地经取代的三价或四价基团： C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环、以及具有1-10个杂原子的3-20元杂环基环；

每个 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、或 $-S(O)2R$ ；

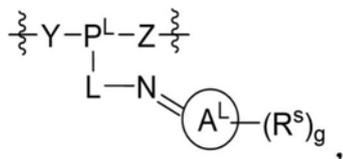
每个 R 独立地是 $-H$ ，或选自以下的任选地经取代的基团： C_{1-30} 脂肪族、具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族、 C_{6-30} 芳基、 C_{6-30} 芳基脂肪族、具有1-10个杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基、以及具有1-10个杂原子的3-30元杂环基，或

两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键，或

同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环，或

两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与其插入原子一起形成除所述插入原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

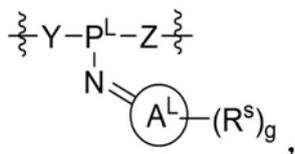
[1327] 在一些实施例中，核苷酸间键联（例如，具有式II的不带负电荷的核苷酸间键联）具有式II-a-1的结构或其盐形式：



II-a-1

或其盐形式。

[1328] 在一些实施例中，核苷酸间键联（例如，具有式II的不带负电荷的核苷酸间键联）具有式II-a-2的结构或其盐形式：

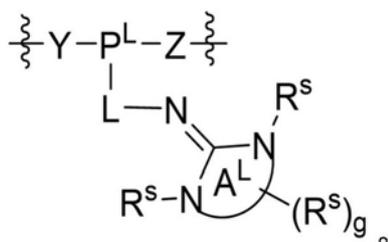


II-a-2

或其盐形式。

[1329] 在一些实施例中， A^L 经由碳原子与 $-N=$ 或 L 键合。在一些实施例中，核苷酸间键联

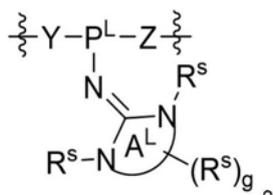
(例如,具有式II或II-a-1、II-a-2的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-b-1的结构或其盐形式:



II-b-1

[1330] 在一些实施例中,式II-a-1或II-a-2的结构可以被称为式II-a的结构。在一些实施例中,式II-b-1或II-b-2的结构可以被称为式II-b的结构。在一些实施例中,式II-c-1或II-c-2的结构可以被称为式II-c的结构。在一些实施例中,式II-d-1或II-d-2的结构可以被称为式II-d的结构。

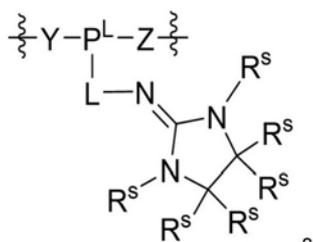
[1331] 在一些实施例中, A^L 经由碳原子与-N=或L键合。在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,具有式II或II-a-1、II-a-2的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-b-2的结构或其盐形式:



II-b-2

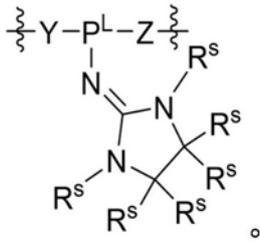
[1332] 在一些实施例中,环 A^L 是具有0-10个杂原子(除式II-b的两个氮原子之外)的任选地经取代的3-20元单环。在一些实施例中,环 A^L 是任选地经取代的5元单环饱和环。

[1333] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,具有式II、II-a或II-b的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-c-1的结构或其盐形式:



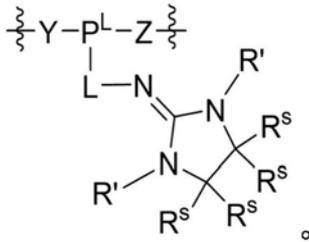
II-c-1

[1334] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,具有式II、II-a或II-b的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-c-2的结构或其盐形式:



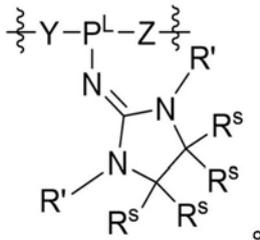
II-c-2

[1335] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,具有式II、II-a、II-b或II-c的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-d-1的结构或其盐形式:



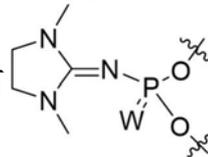
II-d-1

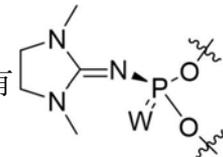
[1336] 在一些实施例中,核苷酸间键联(例如,具有式II、II-a、II-b或II-c的不带负电荷的核苷酸间键联)具有式II-d-2的结构或其盐形式:

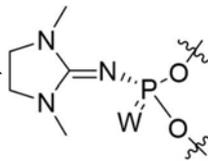


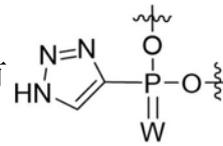
II-d-2

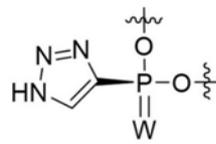
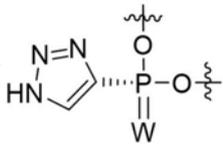
[1337] 在一些实施例中,每个R'独立地是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中,每个R'独立地是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中,每个R'独立地是-CH₃。在一些实施例中,每个R^s是-H。

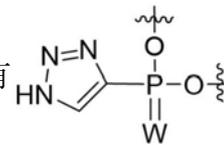
[1338] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有的结构。在一些

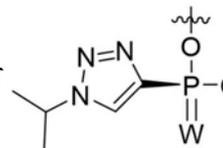
实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有的结构。在一些实施例中,不带

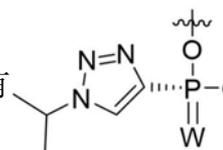
负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸

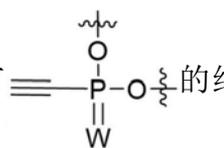
间键联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有

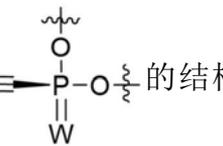
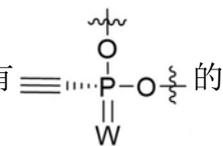
 的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有 

的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。在一些

实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,

不带负电荷的核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷

的核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具

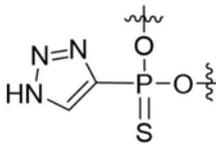
有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有 

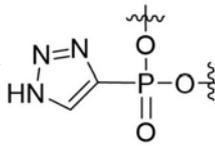
结构。在一些实施例中,W是O。在一些实施例中,W是S。

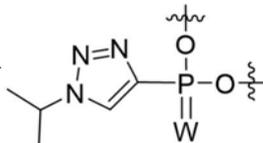
[1339] 在一些实施例中,每个L^P独立地具有式I、I-a、I-b、I-c、I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式。

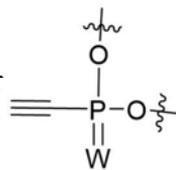
[1340] 在一些实施例中,本公开提供了包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是中性核苷酸间键联。在一些实施例中,本公开提供了包含一个或多个中性核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有式I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式。

[1341] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含三唑部分。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含任选地经取代的三唑基基团。在一些实施例中,不带负电荷

的核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键

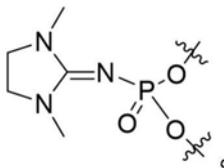
联具有  的结构。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含经取代

的三唑基基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有  的结构,其中W是O或S。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联包含任选地经取代的炔基

基团。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联具有以下  的结构,其中W是

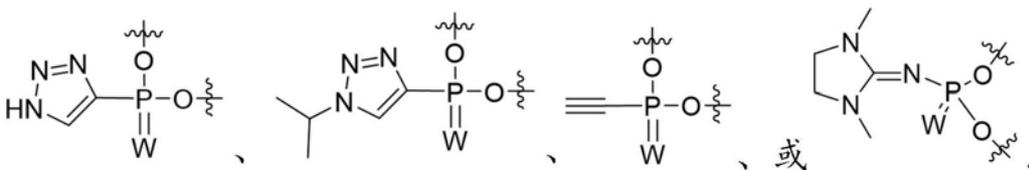
O或S。

[1342] 在一些实施例中,本公开提供了包含核苷酸间键联(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)的寡核苷酸,所述核苷酸间键联包含环状胍部分。在一些实施例中,核苷酸间键联包

含环状胍且具有以下结构:  在一些实施例中,包含环状胍的核苷酸间键联

(例如,不带负电荷的核苷酸间键联)是立体化学控制的。

[1343] 在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联或中性核苷酸间键联是或包含选自

以下的结构:  其

中W是O或S。在一些实施例中,不带负电荷的核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,中性核苷酸间键联是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,包含含有环状胍部分的经修饰核苷酸间键联的核酸或寡核苷酸是siRNA、双链siRNA、单链siRNA、缺口体、跳过体、嵌段体、反义寡核苷酸、antagomir、微小RNA、前微小RN、antimir、supermir、核酶、U1衔接子、RNA激活子、RNAi试剂、诱饵寡核苷酸、形成三链体的寡核苷酸、适体或助剂。

[1344] 在一些实施例中,寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸包含中性核苷酸间键联和手性控制的核苷酸间键联,所述手性控制的核苷酸间键联是呈Rp或Sp构型的硫代磷酸酯。在一些实施例中,本公开提供了包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联和一个或多个硫代磷酸酯核苷酸间键联的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸中的每个硫代磷酸酯核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键

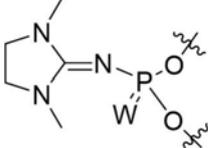
联。在一些实施例中，本公开提供了包含一个或多个中性核苷酸间键联和一个或多个硫代磷酸酯核苷酸间键联的寡核苷酸，其中所述寡核苷酸中的每个硫代磷酸酯核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个手性控制的硫代磷酸酯核苷酸间键联。

[1345] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，中性核苷酸间键联可以比硫代磷酸酯核苷酸间键联(PS)更具疏水性，所述硫代磷酸酯核苷酸间键联比磷酸二酯键联(天然磷酸酯键联，PO)更具疏水性。通常，不同于PS或PO，中性核苷酸间键联携带更少电荷。不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，将一个或多个中性核苷酸间键联掺入寡核苷酸中可以增加寡核苷酸被细胞摄取和/或寡核苷酸逸出内体的能力。不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，掺入一个或多个中性核苷酸间键联可用于调节寡核苷酸与其靶核酸之间的解链温度。

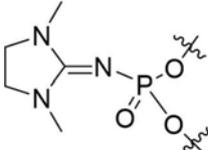
[1346] 不希望受任何特定理论的束缚，本公开指出，将一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联(例如中性核苷酸间键联)掺入寡核苷酸中能够增加寡核苷酸介导如外显子跳过或基因敲低等功能的能力。在一些实施例中，能够介导核酸或由其编码的产物的水平的敲低的寡核苷酸包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中，能够介导靶基因的表达敲低的寡核苷酸包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中，能够介导靶基因的表达敲低的寡核苷酸包含一个或多个中性核苷酸间键联。

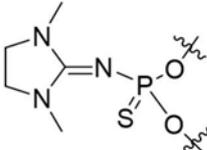
[1347] 在一些实施例中，不带负电荷的核苷酸间键联不是手性控制的。在一些实施例中，不带负电荷的核苷酸间键联是手性控制的。在一些实施例中，不带负电荷的核苷酸间键联是手性控制的且其键联磷为R_p。在一些实施例中，不带负电荷的核苷酸间键联是手性控制的且其键联磷为S_p。

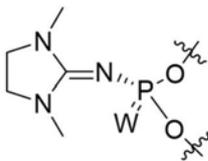
[1348] 在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个中性核苷酸间键联。在一些实施例中，不带负电荷的核苷酸间键联和/或中性核苷酸间键联各自任选地且独立地是手性控制的。在一些实施例中，寡核苷酸中的每个不带负电荷的核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中，寡核苷酸中的每个中性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。在一些实施例中，至少一个

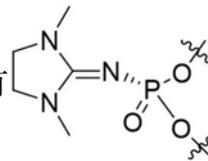
不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有  的结构，其中W是O或S。

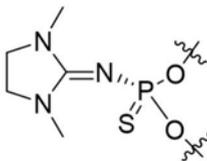
在一些实施例中，至少一个不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有

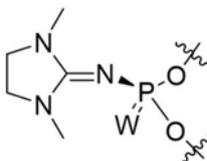
 的结构。在一些实施例中，至少一个不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸

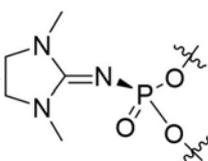
间键联具有  的结构。在一些实施例中，至少一个不带负电荷的核苷酸间键

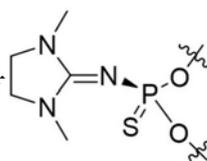
联/中性核苷酸间键联具有  的结构,其中W是O或S。在一些实施例中,至少一

个不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施

例中,至少一个不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有  的结

构。在一些实施例中,至少一个不带负电荷的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有  的结构,其中W是O或S。在一些实施例中,至少一个不带负电荷的核苷酸间键

联/中性核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,至少一个不带负电荷

的核苷酸间键联/中性核苷酸间键联具有  的结构。在一些实施例中,所提供

的寡核苷酸包含至少一个其中键联磷呈 R_p 构型的不带负电荷的核苷酸间键联和至少一个其中键联磷呈 S_p 构型的不带负电荷的核苷酸间键联。

[1349] 在一些实施例中,寡核苷酸或其嵌段或区域(例如5'端区域、5'翼、中间区域、核心区域、3'端区域、3'环等)包含一个或多个,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个如本公开中所述的不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含两个或更多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,嵌段或区域包括两个或更多个,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个连续的不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,所述数字是1。在一些实施例中,所述数字是2。在一些实施例中,所述数字是3。在一些实施例中,所述数字是4。在一些实施例中,所述数字是5。在一些实施例中,所述数字是6。在一些实施例中,所述数字是7。在一些实施例中,所述数字是8。在一些实施例中,所述数字是9。在一些实施例中,所述数字是10或更大。在一些实施例中,嵌段(例如5'端区域、5'翼)中的核苷单元之间的每个核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联,除了来自所述嵌段的5'端的所述嵌段的两个核苷单元之间的第一核苷酸间键联。在一些实施例中,嵌段(例如3'端区域、3'翼)中的核苷单元之间的每个

核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联,除了来自所述嵌段的3'端的所述嵌段的两个核苷单元之间的第一核苷酸间键联。在一些实施例中,区域(例如5'端区域、5'翼)中的核苷单元之间的每个核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联,除了来自所述区域的5'端的所述区域的两个核苷单元之间的第一核苷酸间键联。在一些实施例中,区域(例如3'端区域、3'翼)中的核苷单元之间的每个核苷酸间键联是不带负电荷的核苷酸间键联,除了来自所述区域的3'端的所述区域的两个核苷单元之间的第一核苷酸间键联。在一些实施例中,区域或嵌段(例如5'端区域、5'翼、中间区域、核心区域、3'端区域、3'环等)中的每个核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联、天然磷酸酯核苷酸间键联或Rp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,区域或嵌段中的每个核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联、天然磷酸酯核苷酸间键联或Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸或区域或嵌段(例如5'端区域、5'翼、中间区域、核心区域、3'端区域、3'环等)的约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联、天然磷酸酯核苷酸间键联或Rp手性核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸或区域或嵌段的约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联、天然磷酸酯核苷酸间键联或Rp硫代磷酸酯核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸或区域或嵌段的约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,寡核苷酸或区域或嵌段的约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的核苷酸间键联独立地是不带负电荷的核苷酸间键联。在一些实施例中,百分比是45%或更多。在一些实施例中,百分比是50%或更多。在一些实施例中,百分比是60%或更多。在一些实施例中,百分比是70%或更多。在一些实施例中,百分比是80%或更多。在一些实施例中,百分比是90%或更多。在一些实施例中,区域或嵌段是翼。在一些实施例中,区域或嵌段是5'翼。在一些实施例中,区域或嵌段是3'翼。在一些实施例中,区域或嵌段是核心。如本文所述,区域或嵌段(例如翼、核心等)可以具有各种长度,例如,包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个核碱基。在一些实施例中,每个核碱基独立地是任选地经取代的A、T、C、G、U,或A、T、C、G或U的任选地经取代的互变异构体。

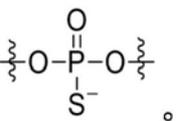
[1350] 所提供的技术的寡核苷酸可以具有各种长度。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50个或更多个碱基。

[1351] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少一个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少两个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少三个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实

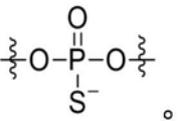
施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少四个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含至少一个磷酸二酯核苷酸间键联和至少五个具有式I-c结构的硫代磷酸三酯键联。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含具有式I-n-1、I-n-2、I-n-3、II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式的不带负电荷的核苷酸间键联。

[1352] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中一个或多个U被T替换,或反之亦然。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过50%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过60%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过70%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过80%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过90%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述序列与本文公开的任何寡核苷酸的序列具有超过95%的同一性。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含本文公开的任何寡核苷酸的序列。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其具有本文公开的任何寡核苷酸的序列。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中所述寡核苷酸具有本文所述的骨架键联模式、骨架手性中心模式、和/或骨架磷修饰模式。

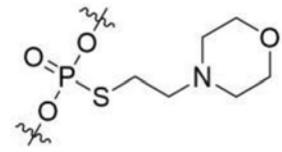
[1353] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中至少一个核苷酸间键联具有手性键联磷。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列,其中至少一个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中每个核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中至少一个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中每个核苷酸间键联具有式I-c的结构。在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发

现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中至少一个核苷酸间键联是 。

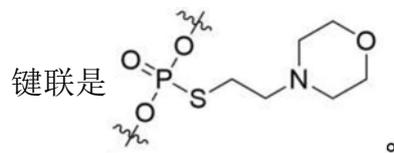
在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸

中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中每个核苷酸间键联是 。

在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中至少一个核苷酸间键联是

 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的寡核苷酸,其包含在本文

公开的任何寡核苷酸中发现的序列(或其至少10个连续碱基的一部分),其中每个核苷酸间

键联是 。

[1354] 在一些实施例中,键联磷处的修饰的特征是其能够通过一种或多种酯酶、核酸酶和/或细胞色素P450酶转化成磷酸二酯,如存在于天然存在的DNA和RNA中的那些磷酸二酯,所述酶包括但不限于:CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1(家族:CYP1);CYP2A6、CYP2A7、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2F1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP2U1、CYP2W1(CYP2);CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A43(CYP3);CYP4A11、CYP4A22、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4F22、CYP4V2、CYP4X1、CYP4Z1(CYP4);CYP5A1(CYP5);CYP7A1、CYP7B1(CYP7);CYP8A1(前列环素合酶)、CYP8B1(胆汁酸生物合成)(CYP8);CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2(CYP11);CYP17A1(CYP17);CYP19A1(CYP19);CYP20A1(CYP20);CYP21A2(CYP21);CYP24A1(CYP24);CYP26A1、CYP2XXX1、CYP26C1(CYP26);CYP27A1(胆汁酸生物合成)、CYP27B1(维生素D3 1- α 羟化酶,活化维生素D3)、CYP27C1(功能未知)(CYP27);CYP39A1(CYP39);CYP46A1(CYP46);或CYP51A1(羊毛甾醇14- α 脱甲基酶)(CYP51)。

[1355] 在一些实施例中,在磷处的修饰导致P-修饰部分,所述P-修饰部分的特征在于它充当前药,例如,P-修饰部分有助于在去除前将寡核苷酸递送至所需位置。例如,在一些实施例中,P-修饰部分是由在键联磷处的聚乙二醇化产生。相关领域的技术人员应理解,各种PEG链长都是可用的,且链长的选择将部分地由试图通过聚乙二醇化达成的结果而定。例如,在一些实施例中,进行聚乙二醇化以减少RES摄取并延长寡核苷酸的体内循环寿命。

[1356] 在一些实施例中,用于根据本公开使用的聚乙二醇化试剂的分子量为约300g/mol至约100,000g/mol。在一些实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约300g/mol至约10,000g/mol。在一些实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约300g/mol至约5,000g/mol。在一些实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约500g/mol。在一些实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约1000g/mol。在一些实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约3000g/mol。在一些

实施例中,聚乙二醇化试剂的分子量为约5000g/mol。

[1357] 在某些实施例中,聚乙二醇化试剂为PEG500。在某些实施例中,聚乙二醇化试剂为PEG1000。在某些实施例中,聚乙二醇化试剂为PEG3000。在某些实施例中,聚乙二醇化试剂为PEG5000。

[1358] 在一些实施例中,P-修饰部分的特征在于其充当促进细胞进入和/或内体逸出的试剂,例如破坏膜的脂质或肽。

[1359] 在一些实施例中,P-修饰部分的特征在于其充当靶向剂。在一些实施例中,P-修饰部分是或包含靶向剂。如本文所用,短语“靶向剂”是与目的有效载荷(例如,与寡核苷酸或寡核苷酸组合物)缔合并且还与目的靶位点相互作用从而使目的有效载荷被靶向目的靶位点的实体,当目的有效载荷与靶向剂缔合时比在其他可比较条件下当目的有效载荷不与靶向剂缔合时观察到的程度大得多。靶向剂可以是或包含多种化学部分中的任一种,所述化学部分包括(例如)小分子部分、核酸、多肽、碳水化合物等。靶向剂由Adarsh等人,“Organelle Specific Targeted Drug Delivery-A Review[细胞器特异性靶向药物递送-综述]”,International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences[国际药物和生物医学科学研究杂志],2011,第895页进一步描述。

[1360] 此类靶向剂的实例包括但不限于蛋白质(例如转铁蛋白)、寡肽(例如含有环状和非环状RGD的寡肽)、抗体(单克隆和多克隆抗体,例如IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗体)、糖/碳水化合物(例如单糖和/或寡糖(甘露糖、甘露糖-6-磷酸、半乳糖等))、维生素(例如叶酸)或其他小生物分子。在一些实施例中,靶向部分是类固醇分子(例如,胆汁酸,包括胆酸、脱氧胆酸、去氢胆酸;可的松;地高辛(digoxigenin);甾酮;胆固醇;阳离子类固醇,如在可的松环的3位经由双键附接有三甲基氨基甲基酰胺基团的可的松等)。在一些实施例中,靶向部分是亲脂性分子(例如,脂环烃、饱和和不饱和脂肪酸、蜡、萜类和聚脂环烃(如金刚石般化合物(adamantine)和巴克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene))。在一些实施例中,亲脂性分子是萜类,如维生素A、视黄酸、视黄醛或脱氢视黄醛。在一些实施例中,靶向部分是肽。

[1361] 在一些实施例中,P-修饰部分是具有式--X-L-R¹的靶向剂,其中X、L和R¹各自如本文公开的式I所定义。

[1362] 在一些实施例中,P-修饰部分的特征在于其促进细胞特异性递送。

[1363] 在一些实施例中,P-修饰部分的特征在于其属于上述类别中的一种或多种。例如,在一些实施例中,P-修饰部分充当PK增强子和靶向配体。在一些实施例中,P-修饰部分充当前药和内体逸出剂。相关领域的技术人员将认识到,许多其他此类组合是可能的且由本公开所涵盖。

[1364] 在一些实施例中,碳环基、芳基、杂芳基、或杂环基基团、或其二价或多价基团是C₃-C₃₀碳环基、芳基、杂芳基、或杂环基基团、或其二价和/或多价基团。

[1365] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸或其区域(例如,核心)的骨架手性中心模式包含或是(S_p)_m(R_p)_n、(R_p)_n(S_p)_m、(O_p)_n(S_p)_m、(N_p)_t[(O_p)_n(S_p)_m]_y、(S_p)_t[(O_p)_n(S_p)_m]_y、(N_p)_t[(R_p)_n(S_p)_m]_y、或(S_p)_t[(R_p)_n(S_p)_m]_y,其中每个变量均如本公开中所述。在一些实施例中,y是1。在一些实施例中,骨架手性中心模式包含或是(S_p)_m(R_p)_n、(R_p)_n(S_p)_m、(N_p)_t(R_p)_n(S_p)_m、(S_p)_t(R_p)_n(S_p)_m、(N_p)_t[(R_p)_n(S_p)_m]₂、(S_p)_t[(R_p)_n(S_p)_m]₂、(N_p)_t[(O_p)_n(S_p)_m]₂、(S_p)_t[(O_p)_n(S_p)_m]₂、或(S_p)_t[(O_p)_n(S_p)_m]₂。在一些实施

例中, y 是 2。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) m (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 1-5 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 2-5 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 2 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 3 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 4 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 模式是 $(N_p) t (O_p/R_p) n (S_p) 5 (O_p/R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, N_p 是 S_p 。在一些实施例中, (O_p/R_p) 是 O_p 。在一些实施例中, (O_p/R_p) 是 R_p 。在一些实施例中, N_p 是 S_p 且 (O_p/R_p) 是 R_p 。在一些实施例中, N_p 是 S_p 且 (O_p/R_p) 是 O_p 。在一些实施例中, N_p 是 S_p 且至少一个 (O_p/R_p) 是 R_p , 且至少一个 (O_p/R_p) 是 O_p 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(R_p) n (S_p) m$ 、 $(N_p) t (R_p) n (S_p) m$ 、或 $(S_p) t (R_p) n (S_p) m$, 其中 $m > 2$ 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(R_p) n (S_p) m$ 、 $(N_p) t (R_p) n (S_p) m$ 、或 $(S_p) t (R_p) n (S_p) m$, 其中 n 是 1, 至少一个 $t > 1$, 且至少一个 $m > 2$ 。在一些实施例中, 至少一个 n 是 1, 至少一个 t 不小于 1, 且至少一个 m 不小于 2。在一些实施例中, 至少一个 n 是 1, 至少一个 t 不小于 2, 且至少一个 m 不小于 3。在一些实施例中, 每个 n 是 1。在一些实施例中, 至少一个 $t > 1$ 。在一些实施例中, 至少一个 $t > 2$ 。在一些实施例中, 至少一个 $t > 3$ 。在一些实施例中, 至少一个 $t > 4$ 。在一些实施例中, 至少一个 $m > 1$ 。在一些实施例中, 至少一个 $m > 2$ 。在一些实施例中, 至少一个 $m > 3$ 。在一些实施例中, 至少一个 $m > 4$ 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含一个或多个非手性天然磷酸酯键联。在一些实施例中, m 、 t 和 n 的总和 (或在一种模式中无 t 时, m 和 n 的总和) 不小于 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一些实施例中, 所述总和为 5。在一些实施例中, 所述总和为 6。在一些实施例中, 所述总和为 7。在一些实施例中, 所述总和为 8。在一些实施例中, 所述总和为 9。在一些实施例中, 所述总和为 10。在一些实施例中, 所述总和为 11。在一些实施例中, 所述总和为 12。在一些实施例中, 所述总和为 13。在一些实施例中, 所述总和为 14。在一些实施例中, 所述总和为 15。

[1366] 在一些实施例中, 包含 O_p 的核苷酸单元是如本公开中所述的 Nu^0 。例如, 在一些实施例中, Nu^0 包含如本公开中所描述的 5'-取代/修饰, 例如本公开中所述的 $-C(R^{5s})_2-$ 。在一些实施例中, $-C(R^{5s})_2-$ 是如本公开中所述的 5MRd。在一些实施例中, $-C(R^{5s})_2-$ 是如本公开中所述的 5MSd。

[1367] 在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(S_p) t (R_p) n$ 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(N_p) t (R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(S_p) t (S_p) m$, 任选地在具有 $(S_p) t$ 的区段与具有 $(S_p) m$ 的区段之间具有 n 个非手性磷酸二酯核苷酸间键联和/或立体随机 (非手性控制的) 手性核苷酸间键联。在一些实施例中, 在两者之间存在 n 个非手性磷酸二酯核苷酸间键联。在一些实施例中, 在两者之间存在 n 个立体随机手性核苷酸间键联。在一些实施例中, 骨架手性中心模式包含或是 $(S_p) t (R_p) n (S_p) m$ 。在一些实施例中, t 和 m 各自独立地等于或大于 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。

[1368] 在一些实施例中, 所提供的寡核苷酸中的共同的骨架手性中心模式包含 $i^o-i^s-i^o-i^s-i^o$ 、 $i^o-i^s-i^s-i^s-i^o$ 、 $i^o-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s$ 、 $i^s-i^o-i^s-i^o$ 、 $i^s-i^o-i^s-i^o$ 、 $i^s-i^o-i^s-i^o-i^s$ 、 $i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^o$ 、 $i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s$ 、 $i^s-i^s-i^s-i^s-i^o-i^s-i^o-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s-i^s$ 、或 $i^r-i^r-i^r$ 的模式,

其中 i^s 代表呈 Sp 构型的核苷酸间键联; i^o 代表非手性核苷酸间键联;并且 i^r 代表呈 Rp 构型的核苷酸间键联。

[1369] 在一些实施例中,共同的骨架手性中心模式包含 $OSOS0$ 、 $OSSS0$ 、 $OSSSOS$ 、 $SOS0$ 、 $SOS0S$ 、 $SOSOS0$ 、 $SOSOSOS0$ 、 $SOSSS0$ 、 $SSOSSS0SS$ 、 $SSSOS0SSS$ 、 $SSSSOS0SSSS$ 、 $SSSSS$ 、 $SSSSSS$ 、 $SSSSSSS$ 、 $SSSSSSSS$ 、 $SSSSSSSSS$ 、或 RRR 的模式,其中 S 代表 Sp 构型的硫代磷酸酯, O 代表磷酸二酯,并且 R 代表 Rp 构型的硫代磷酸酯。

[1370] 在一些实施例中,非手性中心为磷酸二酯键联的键联磷。在一些实施例中,呈 Sp 构型的手性中心是硫代磷酸酯键联的键联磷。在一些实施例中,呈 Rp 构型的手性中心是硫代磷酸酯键联的键联磷。

[1371] 如本文所定义, m 是1-50。在一些实施例中, m 是1。在一些实施例中, m 是2-50。在一些实施例中, m 是2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中, m 是3、4、5、6、7或8。在一些实施例中, m 是4、5、6、7或8。在一些实施例中, m 是5、6、7或8。在一些实施例中, m 是6、7或8。在一些实施例中, m 是7或8。在一些实施例中, m 是2。在一些实施例中, m 是3。在一些实施例中, m 是4。在一些实施例中, m 是5。在一些实施例中, m 是6。在一些实施例中, m 是7。在一些实施例中, m 是8。在一些实施例中, m 是9。在一些实施例中, m 是10。在一些实施例中, m 是11。在一些实施例中, m 是12。在一些实施例中, m 是13。在一些实施例中, m 是14。在一些实施例中, m 是15。在一些实施例中, m 是16。在一些实施例中, m 是17。在一些实施例中, m 是18。在一些实施例中, m 是19。在一些实施例中, m 是20。在一些实施例中, m 是21。在一些实施例中, m 是22。在一些实施例中, m 是23。在一些实施例中, m 是24。在一些实施例中, m 是25。在一些实施例中, m 大于25。

[1372] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸或其区域的骨架手性中心模式包含重复模式。在一些实施例中,重复模式是 $(Sp)^m (Rp)^n$,其中 n 是1-10,且 m 独立地描述于本公开中。在一些实施例中,重复模式是 $(Rp)^n (Sp)^m$,其中 n 是1-10,并且 m 独立地描述于本公开中。在一些实施例中,重复图案是 $(Op)^n (Sp)^m$,其中 n 是1-10,并且 m 独立地描述于本公开中。在一些实施例中, $(Rp)^n (Sp)^m$ 是 $(Rp) (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)^n (Rp)^m$ 是 $(Sp)_2 (Rp)$ 。在一些实施例中, $(Op)^n (Sp)^m$ 是 $(Op) (Sp)_2$ 。

[1373] 在一些实施例中,重复模式是 $(Np)^t (Rp)^n (Sp)^m$,其中 n 是1-10, t 是1-50, Np 独立地是 Rp 或 Sp ,且 m 如本公开中所述。在一些实施例中,本公开提供了一种寡核苷酸类型的C9orf72寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Np)^t (Rp)^n (Sp)^m$ 。在一些实施例中,本公开提供了一种寡核苷酸类型的C9orf72寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Np)^t (Rp)^n (Sp)^m$ 。在一些实施例中,重复模式是 $(Np)^m (Rp)^n (Sp)^t$,其中 n 是1-10, t 是1-50, Np 独立地是 Rp 或 Sp ,且 m 如本公开中所述。在一些实施例中,本公开提供了一种寡核苷酸类型的C9orf72寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Np)^m (Rp)^n (Sp)^t$ 。在一些实施例中,本公开提供一种寡核苷酸类型的C9orf72寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Np)^m (Rp)^n (Sp)^t$ 。在一些实施例中, Np 是 Rp 。在一些实施例中, Np 是 Sp 。在一些实施例中,所有 Np 相同。在一些实施例中,所有 Np 是 Sp 。在一些实施例中,至少一个 Np 不同于另一个 Np 。在一些实施例中, t 是2。

[1374] 如本文所定义, n 是1-10。在一些实施例中, n 是1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中, n 是1。在一些实施例中, n 是2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中, n 是3、4、5、6、7或8。在一些实施例中, n 是4、5、6、7或8。在一些实施例中, n 是5、6、7或8。在一些实施例中, n 是6、7或8。在一些实施例中, n 是7或8。在一些实施例中, n 是1。在一些实施例中, n 是2。在一些实施例

例中, m 和 t 的总和大于17。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于18。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于19。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于20。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于21。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于22。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于23。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于24。在一些实施例中, m 和 t 的总和大于25。

[1379] 在一些实施例中, n 是1, 并且 m 和 t 中的至少一个大于1。在一些实施例中, n 是1, 且 m 和 t 各自独立地大于1。在一些实施例中, $m > n$ 且 $t > n$ 。在一些实施例中, $(Sp)_m (Rp)_n (Sp)_t$ 是 $(Sp)_2Rp (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Rp (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $SpRp (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Rp)_tRp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Rp)_2Rp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Rp)_2Rp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Rp)_2Rp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $RpSpRp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Sp)_m$ 是 $SpRpRp (Sp)_m$ 。

[1380] 在一些实施例中, n 是1, 并且 m 和 t 中的至少一个大于1。在一些实施例中, n 是1, 且 m 和 t 各自独立地大于1。在一些实施例中, $m > n$ 且 $t > n$ 。在一些实施例中, $(Sp)_m (Op)_n (Sp)_t$ 是 $(Sp)_2Op (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Op (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $SpOp (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $(Rp)_tOp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $(Rp)_2Op (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $(Op)_2Op (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $(Sp)_2Op (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $RpSpOp (Sp)_m$ 。在一些实施例中, $(Rp)_n (Op)_m$ 是 $SpRpOp (Sp)_m$ 。

[1381] 在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $SpRpSpSp$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Rp (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_3Rp (Sp)_3$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_4Rp (Sp)_4$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_tRp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $SpRp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Rp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_3Rp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_4Rp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Rp)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_5Rp (Sp)_5$ 。

[1382] 在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $SpOpSpSp$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Op (Sp)_2$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_3Op (Sp)_3$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_4Op (Sp)_4$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_tOp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $SpOp (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_2Op (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_3Op (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_4Op (Sp)_5$ 。在一些实施例中, $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 是 $(Sp)_5Op (Sp)_5$ 。

[1383] 除其他事项外, 本发明证明, 特定寡核苷酸的各个立体异构体可以显示出彼此不同的稳定性和/或活性。在一些实施例中, 当此类寡核苷酸被用于切割所述核酸聚合物时, 寡核苷酸内的骨架手性中心(例如, 本公开中描述的包含 $OpSpSp$ 的那些)的特定模式的内含物可令人惊奇地改变核酸聚合物的切割模式。在一些实施例中, 骨架手性中心模式提供了靶核酸聚合物的出乎意料的高切割效率。在一些实施例中, 骨架手性中心模式提供了新的切割位点。在一些实施例中, 骨架手性中心模式增加了在切割位点的切割(例如, 百分比、速率、绝对量等)。在一些实施例中, 骨架手性中心模式减少了在切割位点的切割(例如百分比、速率、绝对量等)。在一些实施例中, 骨架手性中心模式提供了较少的切割位点, 例如通过阻断某些现有的切割位点。甚至更出乎意料的是, 在一些实施例中, 骨架手性中心模式主

要在靶核酸聚合物的与用于切割的寡核苷酸互补的序列内的仅一个位点上提供切割。在一些实施例中,通过选择骨架手性中心模式以使切割位点的数目最小化来实现更高的切割效率。在一些实施例中,寡核苷酸的骨架手性中心模式改善了靶核酸聚合物的切割。在一些实施例中,骨架手性中心模式增加了选择性。在一些实施例中,骨架手性中心模式使脱靶效应最小化。在一些实施例中,骨架手性中心模式增加了在因点突变或单核苷酸多态性(SNP)而不同的靶序列之间的选择性,例如切割选择性。在一些实施例中,骨架手性中心模式增加了在因仅一个点突变或单核苷酸多态性(SNP)而不同的靶序列之间的选择性,例如切割选择性。在一些实施例中,本公开提供了以下寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$,其中n是1,m是2或更大。在一些实施例中,本公开提供了以下寡核苷酸,其骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$,其中n是1,m是2。在一些实施例中,本公开提供了寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸具有相同的碱基序列、相同的骨架键联模式和所述寡核苷酸的相同的骨架手性中心模式,所述骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$,其中n是1,m是2或更大。在一些实施例中,本公开提供了多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述寡核苷酸具有相同的碱基序列、相同的骨架键联模式和所述寡核苷酸的相同的骨架手性中心模式,所述骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$,其中n是1,m是2。在一些实施例中,多个寡核苷酸具有相同的组成。在一些实施例中,多个寡核苷酸在结构上是相同的。在一些实施例中,组合物中具有相同碱基序列的所有寡核苷酸的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%是所述多个寡核苷酸。在一些实施例中,百分比是至少5%。在一些实施例中,百分比是至少10%。在一些实施例中,百分比是至少20%。在一些实施例中,百分比是至少30%。在一些实施例中,百分比是至少40%。在一些实施例中,百分比是至少50%。在一些实施例中,百分比是至少60%。在一些实施例中,百分比是至少70%。在一些实施例中,百分比是至少80%。在一些实施例中,百分比是至少90%。

[1384] 在一些实施例中,本公开提供了用于核酸聚合物的受控切割的方法,所述方法包括提供本公开的手性控制的寡核苷酸组合物,其中所述核酸聚合物以不同于参考切割模式的切割模式被切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物具有多个寡核苷酸,其共同的骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$,其中n是1,m是2或更大。

[1385] 在一些实施例中,参考切割模式是参考组合物(例如,非手性控制的寡核苷酸组合物、具有骨架手性中心的不同模式(例如不包含 $(Op/Rp)(Sp)_m$)的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物等)的切割模式。如本领域技术人员所理解的,核酸聚合物的切割模式包括切割位点的数目、切割位点的位置以及每个位点处的切割百分比。

[1386] 在一些实施例中,本发明提供了用于改变由使用第一寡核苷酸组合物产生的核酸聚合物的第一切割模式的方法,所述方法包括提供第二组合物,所述第二组合物是本公开的手性控制的寡核苷酸组合物,其中第二组合物提供与第一切割模式不同的第二切割模式。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物具有多个寡核苷酸,其共同的骨架手性中心模式包含 $(Op)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t[(Op)_n(Sp)_m]_y$,其中n是1,m是2或更大。在一些实施例中,第二切割模式具有不同的切割位点。在一些实施例中,第

二切割模式具有更少的切割位点。在一些实施例中,第二切割模式具有主要的切割位点(例如,至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%切割),所述主要的切割位点与第一切割模式不同和/或不存在。

[1387] 在一些实施例中,本公开提供了用于当其核苷酸序列包括靶序列的核酸聚合物与参考寡核苷酸组合物接触时改变观察到的切割模式的方法,所述参考寡核苷酸组合物包含具有特定碱基序列和长度的寡核苷酸,所述特定碱基序列是或包含与靶序列互补的序列,所述方法包括提供本公开的手性控制的寡核苷酸组合物,所述手性控制的寡核苷酸组合物包含多个寡核苷酸,其碱基序列是或包含特定碱基序列,并且其共同的骨架手性中心模式包含 $(Op)_n (Sp)_m$ 、 $(Np)_t [(Op)_n (Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t [(Op)_n (Sp)_m]_y$, 其中 n 是 1, m 是 2 或更大。

[1388] 在一些实施例中,核酸聚合物是 RNA。在一些实施例中,核酸聚合物是寡核苷酸。在一些实施例中,核酸聚合物是 RNA 寡核苷酸。在一些实施例中,核酸聚合物是转录物。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸与待切割的核酸聚合物形成双链体。

[1389] 在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物(其包含具有共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸)提供了意想不到的高选择性,从而可以选择性地靶向在靶区域内仅具有很小序列变异的核酸聚合物。在一些实施例中,核酸聚合物是来自等位基因的转录物。在一些实施例中,可以通过所提供的手性控制的寡核苷酸组合物来选择性地靶向来自不同等位基因的转录物。

[1390] 在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物及其方法能够精确控制靶序列内的切割位点。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心周围。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心的上游和附近。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心上游的 5 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心上游的 4 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心上游的 3 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心上游的 2 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心上游的 1 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心的下游和附近。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 5 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 4 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 3 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 2 个碱基对内。在一些实施例中,切割位点在一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 1 个碱基对内。因此,除其他事项外,本发明提供了对靶序列内的切割位点的控制。如本公开中广泛描述的,一系列 $OpSpSp$ 骨架手性中心可以在 $(Np)_m (Op)_n (Sp)_t$ 、 $(Np)_t (Op)_n (Sp)_m$ 、 $(Sp)_m (Op)_n (Sp)_t$ 、 $(Sp)_t (Op)_n (Sp)_m$ 、 $(Op)_n (Sp)_m$ 、 $(Op)_m (Sp)_n$ 、 $(Sp)_m Op$ 和/或 $Op (Sp)_m$ (其各自独立地如以上所定义且如本文所述) 的单个或重复单元中发现。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游 2 个碱基对处创建新的切割位点,其中如果使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物(无法检测到),则不存在所述新的切割位点。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强在靶分子中的 $OpSpSp$ 骨架手性中心下游的 2 个碱基对的切割位点处的切割(例如,参见图 2),其中在这样的位点处的切割以比使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸

组合物更高的百分比发生。在一些实施例中,通过所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在这样的位点处进行的切割是通过参考寡核苷酸组合物进行的切割的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500或1000倍(例如,当通过位点处的切割百分比测量时)。在一些实施例中,与使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物相比,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对的切割位点处提供了加速的切割(例如,参见图2)。在一些实施例中,通过所提供的手性控制的寡核苷酸组合物进行的切割比通过参考寡核苷酸组合物进行的切割快至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500或1000倍。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对处的切割位点是当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时的切割位点(例如,参见图2)。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对处的切割位点在当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时的切割位点的一个碱基对内(例如,参见图2)。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对处的切割位点在当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时的切割位点的2个碱基对内(例如,参见图2)。在一些实施例中,它在3个碱基对内。在一些实施例中,它在4个碱基对内。在一些实施例中,它在5个碱基对内。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对处的切割位点是当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时的主要切割位点之一。在一些实施例中,当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时,这样的位点是具有最高切割百分比的切割位点。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物在靶分子中的 $0pSpSp$ 骨架手性中心下游的2个碱基对处的切割位点是当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时具有更高切割速率的切割位点之一。在一些实施例中,当使用参考(例如,手性不受控制的)寡核苷酸组合物时,这样的位点是具有最高切割速率的切割位点。

[1391] 在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物例如相对于参考(例如,手性不受控制/立体随机的)寡核苷酸组合物增强在一个或多个位点处的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物相对于参考(例如,手性不受控制/立体随机的)组合物选择性地增强单个位点处的切割。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物通过提供更高的切割速率来增强位点处的切割。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物通过在位点处提供更高百分比的切割来增强在所述位点处的切割。可以通过本领域广泛已知和实践的各种方法来确定位点处的切割百分比。在一些实施例中,通过例如通过HPLC-MS对切割产物进行分析来确定位点处的切割百分比。在一些实施例中,增强是相对于参考寡核苷酸组合物而言的。在一些实施例中,增强是相对于另一个切割位点而言的。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强在作为参考寡核苷酸组合物的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,优选的切割位点或一组优选的切割位点是与一个或多个其他切割位点相比具有相对较高的切割百分比的一个或多个位点。在一些实施例中,优选的切割位点可以指示酶的偏好。例如,对于RNA酶H,当使用DNA寡核苷酸时,产生的切割位点可以指示RNA酶H的偏好。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强在作为酶的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷

酸组合物增强不是参考寡核苷酸组合物的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强不是参考寡核苷酸组合物的切割位点的位点处的切割,这有效地产生了新的切割位点,当使用参考寡核苷酸组合物时不存在所述新的切割位点。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强了距离靶突变或SNP 5个碱基对内的位点处的切割,从而增加了不希望的靶寡核苷酸的选择性切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强了距离靶突变或SNP 4个碱基对内的位点处的切割,从而增加了不希望的靶寡核苷酸的选择性切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强了距离靶突变或SNP 3个碱基对内的位点处的切割,从而增加了不希望的靶寡核苷酸的选择性切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强了距离靶突变或SNP 2个碱基对内的位点处的切割,从而增加了不希望的靶寡核苷酸的选择性切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强了在紧邻靶向性特征序列元件(例如,突变、SNP等)上游或下游的位点处的切割,从而增加了不期望的靶寡核苷酸的选择性切割。

[1392] 在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物例如相对于参考(例如,手性不受控制/立体随机的)寡核苷酸组合物抑制在一个或多个位点处的切割。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物通过提供更低的切割速率来抑制位点处的切割。在一些实施例中,手性控制的寡核苷酸组合物通过在位点处提供更低百分比的切割来抑制在所述位点处的切割。在一些实施例中,抑制是相对于参考寡核苷酸组合物而言的。在一些实施例中,抑制是相对于另一个切割位点而言的。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物抑制在作为参考寡核苷酸组合物的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,优选的切割位点或一组优选的切割位点是与一个或多个其他切割位点相比具有相对较高的切割百分比的一个或多个位点。在一些实施例中,优选的切割位点可以指示酶的偏好。例如,对于RNA酶H,当使用DNA寡核苷酸时,产生的切割位点可以指示RNA酶H的偏好。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物抑制在作为酶的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物抑制不是参考寡核苷酸组合物的优选切割位点的位点处的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物抑制参考寡核苷酸组合物的所有切割位点。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物通常增强靶寡核苷酸的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物通常抑制非靶寡核苷酸的切割。在一些实施例中,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物增强靶寡核苷酸的切割并抑制非靶寡核苷酸的切割。在包含含有突变或SNP的患病组织的受试者中,用于切割的靶寡核苷酸可以是具有突变或SNP的转录物,而非靶寡核苷酸可以是不具有突变或SNP的正常转录物,例如在健康组织中表达的那些转录物。

[1393] 在一些实施例中,本发明提供了用于等位基因特异性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在多个等位基因,其中每个等位基因均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于同一靶核酸序列的其他等位基因限定了所述等位基因,所述方法包括以下步骤:

使包含靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

- 1) 共同的碱基序列;

- 2) 共同的骨架键联模式;
- 3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定特定等位基因的特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,本公开提供了用于选择性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在一个或多个相似序列,每个相似序列均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于相似序列限定了所述靶核酸序列,所述方法包括以下步骤:

使包含靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

- 1) 共同的碱基序列;
- 2) 共同的骨架键联模式;
- 3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定所述靶核酸序列的特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,相似序列与共同的碱基序列互补的序列的一部分内的靶核酸序列共享至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%但小于100%的同源性。在一些实施例中,相似序列与共同的碱基序列互补的序列的一部分内的靶核酸序列相差(但不相同)不超过5、4、3、2或1个核碱基。在一些实施例中,相似序列与共同的碱基序列互补的序列的一部分内的靶核酸序列相差仅1个核碱基。在一些实施例中,共同的骨架手性中心模式包含 $(Op)_n (Sp)_m$ 、 $(Np)_t [(Op)_n (Sp)_m]_y$ 、或 $(Sp)_t [(Op)_n (Sp)_m]_y$,其中每个变量如本公开中所述,并且n是1,m是2或更大。在一些实施例中,多个寡核苷酸包含不对称形式。在一些实施例中,当组合物与包含靶等位基因和同一核酸序列的另一个等位基因这两者的转录物的系统接触时,所述特定等位基因的转录物以比同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制水平更高的水平(例如,至少1.5、2、3、4或5倍)被抑制。在一些实施例中,当组合物与包含同一靶核酸序列的转录物的系统接触时,其显示对所述特定等位基因的转录物的抑制水平为:

- a) 比不存在所述组合物时更大;
- b) 比同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制水平更大;或
- c) 比不存在所述组合物时以及比同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制水平都大。

在一些实施例中,在确定允许组合物抑制特定等位基因的转录物的条件下进行接触。

[1394] 在一些实施例中,转录物通过所述转录物的切割而被抑制。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件在内含子中。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件在外显子中。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件部分在外显子中且部分在内含子中。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件是或包含使一个等位基因与其他等位基因区分的突变。在一些实施例中,突变是或包含缺失。在一些实施例中,突变是或包含插入。在一些实施例中,突变是或包含点突变。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件是或包含使一个等位基因与其他等位基因区分开的单核苷酸多态性(SNP)。在一些实施例中,特异性核苷酸特征序列元件是或包含一种或多种使靶核酸序列与基因组和/或由此编码的产物中的一个或多个相似序列区分开的核碱基。

[1395] 在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平大于不存在所述组合物时的水平。在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平相对于不存在所述组合物时是至少1.1倍,因为所述组合物存在时检测到来自所述特定等位基因的转录物的量相对于其不存在时低至少1.1倍。在一些实施例中,水平为至少1.2倍。在一些实施例中,水平为至少1.3倍。在一些实施例中,水平为至少1.4倍。在一些实施例中,水平为至少1.5倍。在一些实施例中,水平为至少1.6倍。在一些实施例中,水平为至少1.7倍。在一些实施例中,水平为至少1.8倍。在一些实施例中,水平为至少1.9倍。在一些实施例中,水平为至少2倍。在一些实施例中,水平为至少3倍。在一些实施例中,水平为至少4倍。在一些实施例中,水平为至少5倍。在一些实施例中,水平为至少6倍。在一些实施例中,水平为至少7倍。在一些实施例中,水平为至少8倍。在一些实施例中,水平为至少9倍。在一些实施例中,水平为至少10倍。在一些实施例中,水平为至少11倍。在一些实施例中,水平为至少12倍。在一些实施例中,水平为至少13倍。在一些实施例中,水平为至少14倍。在一些实施例中,水平为至少15倍。在一些实施例中,水平为至少20倍。在一些实施例中,水平为至少30倍。在一些实施例中,水平为至少40倍。在一些实施例中,水平为至少50倍。在一些实施例中,水平为至少75倍。在一些实施例中,水平为至少100倍。在一些实施例中,水平为至少150倍。在一些实施例中,水平为至少200倍。在一些实施例中,水平为至少300倍。在一些实施例中,水平为至少400倍。在一些实施例中,水平为至少500倍。在一些实施例中,水平为至少750倍。在一些实施例中,水平为至少1000倍。在一些实施例中,水平为至少5000倍。

[1396] 在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平大于对同一核酸序列的另一等位基因所观察到的抑制水平。在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平比同一核酸序列的另一等位基因所观察到的抑制水平大至少1.1倍。在一些实施例中,水平为至少1.2倍。在一些实施例中,水平为至少1.3倍。在一些实施例中,水平为至少1.4倍。在一些实施例中,水平为至少1.5倍。在一些实施例中,水平为至少1.6倍。在一些实施例中,水平为至少1.7倍。在一些实施例中,水平为至少1.8倍。在一些实施例中,水平为至少1.9倍。在一些实施例中,水平为至少2倍。在一些实施例中,水平为至少3倍。在一些实施例中,水平为至少4倍。在一些实施例中,水平为至少5倍。在一些实施例中,水平为至少6倍。在一些实施例中,水平为至少7倍。在一些实施例中,水平为至少8倍。在一些实施例中,水平为至少9倍。在一些实施例中,水平为至少10倍。在一些实施例中,水平为至少11倍。在一些实施例中,水平为至少12倍。在一些实施例中,水平为至少13倍。在一些实施例中,水平为至少14倍。在一些实施例中,水平为至少15倍。在一些实施例中,水平为至少20倍。在一些实施例中,水平为至少30倍。在一些实施例中,水平为至少40倍。在一些实施例中,水平为至少50倍。在一些实施例中,水平为至少75倍。在一些实施例中,水平为至少100倍。在一些实施例中,水平为至少150倍。在一些实施例中,水平为至少200倍。在一些实施例中,水平为至少300倍。在一些实施例中,水平为至少400倍。在一些实施例中,水平为至少500倍。在一些实施例中,水平为至少750倍。在一些实施例中,水平为至少1000倍。在一些实施例中,水平为至少5000倍。

[1397] 在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平大于不存在所述组合物时的水平,并且大于对同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制水平。在一些实施例中,特定等位基因的转录物的抑制水平相对于不存在所述组合物时是至少1.1倍,并且比同一核酸序列的另一个等位基因所观察到的抑制水平大至少1.1倍。在一些实施例中,每个倍数

独立地如以上所述。

[1398] 在一些实施例中,系统是包含转录物的组合物。在一些实施例中,系统是包含来自不同等位基因的转录物的组合物。在一些实施例中,系统可以在体内或体外,并且能以任何方式包含一种或多种细胞、组织、器官或生物体。在一些实施例中,系统包含一种或多种细胞。在一些实施例中,系统包含一种或多种组织。在一些实施例中,系统包含一种或多种器官。在一些实施例中,系统包含一种或多种生物体。在一些实施例中,系统是受试者。

[1399] 在一些实施例中,可以在体外测定中测量转录物的抑制、或转录转录物的等位基因的表达的抑制。在一些实施例中,在测定中使用来自转录物并包含特异性核苷酸特征序列元件的序列,而不是全长转录物。在一些实施例中,测定是生物化学测定。在一些实施例中,测定法是生物化学测定,其中在手性控制的寡核苷酸组合物存在下,测试核酸聚合物(例如,转录物、或来自转录物并包含特异性核苷酸特征序列元件的序列)是否被酶切割。

[1400] 在一些实施例中,将所提供的手性控制的寡核苷酸组合物施用于受试者。在一些实施例中,受试者是动物。在一些实施例中,受试者是植物。在一些实施例中,受试者是人。

[1401] 在一些实施例中,为了对来自特定等位基因的转录物进行等位基因特异性抑制,在特异性核苷酸特征序列元件内的序列差异(例如突变)附近的位点处切割转录物,所述序列差异将来自特定等位基因的转录物与来自其他等位基因的转录物区分开。在一些实施例中,在这样的序列差异附近的位点处选择性地切割转录物。在一些实施例中,在这样的序列差异附近的位点处以比当使用手性不受控制的寡核苷酸组合物时更高的百分比切割转录物。在一些实施例中,在序列差异的位点处切割转录物。在一些实施例中,仅在特异性核苷酸特征序列元件内的序列差异的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异的下游或上游的5个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游或上游的4个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游或上游的3个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游或上游的2个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游或上游的1个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游的5个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游的4个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游的3个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游的2个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异下游的1个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异上游的5个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异上游的4个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异上游的3个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异上游的2个碱基对内的位点处切割转录物。在一些实施例中,在序列差异上游的1个碱基对内的位点处切割转录物。没有本公开的申请人提供的手性控制的寡核苷酸组合物及其方法,就不可能对切割模式进行如此精确的控制以及对来自特定等位基因的转录物进行高度选择性抑制。

[1402] 在一些实施例中,如所证明的(例如图2和图3),所提供的寡核苷酸或组合物可以增加在一个或多个切割位点处的切割速率和/或总体切割速率。在一些实施例中,速率增加为至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500或1000倍。在一些实施例中,与参考寡核苷酸组合物相比,所提供的寡核苷酸或组合物提供较低水平的剩余的未切割的靶核酸聚合物。在一些实施例中,其为低至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、

30、40、50、60、70、80、90、100、200、500或1000倍。

[1403] 在一些实施例中,与特征序列元件(例如,突变、SNP等)互补的核碱基位于距离寡核苷酸的5'端的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离寡核苷酸的3'端的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离寡核苷酸的3'端的4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离寡核苷酸的3'端的5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离核心的5'端的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离核心的3'端的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离核心的3'端的3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离核心的3'端的4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基位于距离核心的3'端的5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20位或更远。在一些实施例中,核心不包含为2'-OR的2'-修饰。在一些实施例中,核心不包含2'-取代(在2'位有两个H)。在一些实施例中,与特征序列元件互补的核碱基与核苷酸间键联进行键合,所述核苷酸间键联距离0pSpSp上游的第二个核苷酸间键联(带下划线的Np:NpNpOpSpSp)0、1、2或3个核苷酸间键联。在一些实施例中,其距离0个核苷酸间键联(与带下划线的Np:NpNpOpSpSp键合)。

[1404] 当错配位于切割位点附近或紧邻切割位点时,在切割位点处的靶核酸切割可以被显著降低。在一些实施例中,例如当位于错配附近或紧邻错配的切割位点是主要切割位点时,总体切割(例如速率和/或程度等)降低。在一些实施例中,对比其特征序列元件与所提供的寡核苷酸不互补的相似核酸,所提供的寡核苷酸选择性地抑制其特征序列元件与所提供的寡核苷酸互补的靶核酸和/或由此编码的产物。例如,在一些实施例中,特征序列元件是或包含SNP,并且对比其特征SNP核碱基与所提供的寡核苷酸中的相应核碱基不匹配的另一等位基因,所提供的寡核苷酸选择性地抑制其特征SNP核碱基与所提供的寡核苷酸中的相应核碱基匹配的等位基因的转录物和/或由此编码的产物。类似地,其特征序列元件为或包含突变的序列、其特征序列元件为或包含在相似序列之间不同的核碱基的天然存在的相似序列等可以被区分并选择性地靶向。

[1405] 在一些实施例中,特征序列元件是或包含SNP。在一些实施例中,特征序列元件是或包含突变。在一些实施例中,特征序列元件是或包含点突变。在一些实施例中,特征序列元件是或包含区分两个或更多个天然存在的序列(例如,具有相似碱基序列的遗传序列)的核碱基。

核碱基

[1406] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含天然核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含非天然核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,靶基因包含重复扩增。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含本文所述或本领域已知的任何核碱基,例如WO 2017/062862、

US 20180216108、US 20170037399和US 9982257,将其各自的核碱基通过引用并入本文。

[1407] 在一些实施例中,存在于所提供的寡核苷酸中的核碱基是天然核碱基或衍生自天然核碱基的经修饰的核碱基。实例包括但不限于其各自的氨基基团被酰基保护基团保护的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤,2-氟尿嘧啶,2-氟胞嘧啶,5-溴尿嘧啶,5-碘尿嘧啶,2,6-二氨基嘌呤,氮杂胞嘧啶,嘧啶类似物(如假异胞嘧啶和假尿嘧啶),以及其他经修饰的核碱基(如8-取代的嘌呤、黄嘌呤、或次黄嘌呤,后两个是天然降解产物)。示例经修饰的核碱基公开于Chiu和Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048; Limbach等人 Nucleic Acids Research [核酸研究], 1994, 22, 2183-2196; 以及 Revankar 和 Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry [天然产物综合化学], 第7卷, 313中。在一些实施例中,经修饰的核碱基是经取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施例中,经修饰的核碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤的例如就氢键合和/或碱基配对而言的功能替代物。在一些实施例中,核碱基是任选地经取代的尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。在一些实施例中,核碱基是尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或鸟嘌呤。

[1408] 在一些实施例中,经修饰的碱基是任选地经取代的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些实施例中,经修饰的核碱基是通过以下各项而独立地被一个或多个修饰进行修饰的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶:

(1) 核碱基被一个或多个独立地选自以下的任选地经取代的基团修饰:酰基、卤素、氨基、叠氨基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环基、杂芳基、羧基、羟基、生物素、亲和素、链霉亲和素、经取代的甲硅烷基及其组合;

(2) 核碱基的一个或多个原子独立地被选自碳、氮和硫的不同原子替换;

(3) 核碱基中的一个或多个双键独立地被氢化;或

(4) 一个或多个芳基或杂芳基环独立地插入至核碱基中。

[1409] 在一些实施例中,经修饰的核碱基是本领域(例如WO 2017/210647)中所展示的经修饰的核碱基。经修饰的核碱基还包括大小扩展的核碱基,其中已添加一个或多个芳基环,如苯环。预期在Glen Research [格伦研究]的目录(格伦研究公司,斯特林(Sterling),弗吉尼亚州(Virginia)); Krueger AT等人, Acc. Chem. Res. [化学研究评述], 2007, 40, 141-150; Kool, ET, Acc. Chem. Res. [化学研究评述], 2002, 35, 936-943; Benner S.A. 等人, Nat. Rev. Genet. [遗传学自然评论], 2005, 6, 553-543; Romesberg, F.E. 等人, Curr. Opin. Chem. Biol. [化学生物学新见], 2003, 7, 723-733; Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol. [化学生物学新见], 2006, 10, 622-627中所描述的核碱基替代物可用于合成本文所述的核酸。在一些实施例中,大小扩展的核碱基是本领域(例如WO 2017/210647)中所展示的大小扩展的核碱基。本文中,经修饰的核碱基还涵盖不被视为核碱基而被视为其他部分的结构,如但不限于咕啉或卟啉衍生的环。卟啉衍生的碱基替代物已描述于Morales-Rojas, H和Kool, ET, Org. Lett. [有机快报], 2002, 4, 4377-4380中。在一些实施例中,卟啉衍生的环是本领域(例如WO 2017/219647)中所展示的卟啉衍生的环。在一些实施例中,经修饰的核碱基是本领域(例如WO 2017/219647)中所展示的经修饰的核碱基。在一些实施例中,经修饰的核碱基是发荧光的。此类发荧光的经修饰的核碱基的实例包括本领域(例如WO 2017/210647)中所展示的非、苝、苝(stillbene)、异黄嘌呤、异黄蝶呤、三联

苯、三嗪吩、苯并三嗪吩、香豆素、二氧四氢蝶啶、系拴芪(tethered stillbene)、苯并尿嘧啶和萘并尿嘧啶。在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基选自:C5-丙炔T、C5-丙炔C、C5-噻唑、吩噻嗪、2-硫代-胸腺嘧啶、5-三唑基苯基-胸腺嘧啶、二氨基嘌呤和N2-氨基丙基鸟嘌呤。

[1410] 在一些实施例中,经修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤、以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施例中,经修饰的核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶和2-硫胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-CH₃)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-氮尿嘧啶、6-氮胞嘧啶、6-氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤代嘌呤、8-氨基嘌呤、8-硫醇嘌呤、8-硫代烷基嘌呤、8-羟基嘌呤、8-氮杂嘌呤及其他8-取代的嘌呤、5-卤代、特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶及5-卤代胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、大小扩展的碱基、以及氟化碱基。另外的经修饰的核碱基包括三环嘧啶,如1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮(G形夹(G-clamp))。经修饰的核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环替换的那些核碱基,例如,7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。另外的核碱基包括美国专利号3,687,808中所公开的那些核碱基;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering[聚合物科学与工程简明百科全书],Kroschwitz,J.I.编辑,约翰威利父子公司,1990,858-859;Englisch等人,Angewandte Chemie,International Edition[应用化学国际版],1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,Antisense Research and Applications[反义研究与应用],Crooke,S.T.和Lebleu,B.编辑,CRC Press[CRC出版社],1993,273-288中所公开的那些核碱基;以及第6章和第15章,Antisense Drug Technology[反义药物技术],Crooke S.T.编辑,CRC Press[CRC出版社],2008,163-166和442-443中所公开的那些核碱基。

[1411] 教导某些上文所提及的经修饰的核碱基以及其他经修饰的核碱基的制备的示例美国专利包括但不限于US 2003/0158403、U.S. 3,687,808、4,845,205、5,130,302、5,134,066、5,175,273、5,367,066、5,432,272、5,434,257、5,457,187、5,459,255、5,484,908、5,502,177、5,525,711、5,552,540、5,587,469、5,594,121、5,596,091、5,614,617、5,645,985、5,681,941、5,750,692、5,763,588、5,830,653、和6,005,096。

[1412] 在一些实施例中,经修饰的核碱基是未经取代的。在一些实施例中,经修饰的核碱基是经取代的。在一些实施例中,经修饰的核碱基是经取代的,使得其含有例如连接至荧光部分、生物素或亲和素部分、或其他蛋白质或肽的杂原子、烷基基团或连接部分。在一些实施例中,经修饰的核碱基是并非最经典意义上的核碱基、但功能类似于核碱基的“通用碱基”。此类通用碱基的一个代表性实例是3-硝基吡咯。

[1413] 在一些实施例中,其他核苷还可用于本文所公开的方法中且包括掺有经修饰的核碱基或与经修饰的糖共价结合的核碱基的核苷。掺有经修饰的核碱基的核苷的一些实例包括4-乙酰基胞苷;5-(羧基羟甲基)尿苷;2'-O-甲基胞苷;5-羧甲基氨基甲基-2-硫代尿苷;

5-羧甲基氨基甲基尿苷;二氢尿苷;2''-0-甲基假尿苷; β ,D-半乳糖基Q核苷(beta,D-galactosylqueosine);2''-0-甲基鸟苷; N^6 -异戊烯基腺苷;1-甲基腺苷;1-甲基假尿苷;1-甲基鸟苷;1-甲基肌苷;2,2-二甲基鸟苷;2-甲基腺苷;2-甲基鸟苷; N^7 -甲基鸟苷;3-甲基胞苷;5-甲基胞苷;5-羟甲基胞苷;5-甲酰基胞嘧啶;5-羧基胞嘧啶; N^6 -甲基腺苷;7-甲基鸟苷;5-甲基氨基乙基尿苷;5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿苷; β ,D-甘露糖基Q核苷;5-甲氧基羰基甲基尿苷;5-甲氧基尿苷;2-甲硫基- N^6 -异戊烯基腺苷; N -((9- β ,D-呋喃核糖基-2-甲基硫代嘌呤-6-基)氨甲酰基)苏氨酸; N -((9- β ,D-呋喃核糖基嘌呤-6-基)- N -甲基氨甲酰基)苏氨酸;尿苷-5-氧基乙酸甲酯;尿苷-5-氧基乙酸(v);假尿苷;Q核苷;2-硫代胞苷;5-甲基-2-硫代尿苷;2-硫代尿苷;4-硫代尿苷;5-甲基尿苷;2''-0-甲基-5-甲基尿苷;以及2''-0-甲基尿苷。

[1414] 在一些实施例中,核苷包括在6'位具有(R)或(S)手性的6-修饰的双环核苷且包括美国专利号7,399,845中所描述的类似物。在其他实施例中,核苷包括在5'位具有(R)或(S)手性的5''-修饰的双环核苷且包括美国专利申请公开号20070287831中所描述的类似物。

[1415] 在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基包含一个或多个生物分子结合部分,例如像抗体、抗体片段、生物素、亲和素、链霉亲和素、受体配体或螯合部分。在其他实施例中,核碱基或经修饰的核碱基是5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基通过用荧光部分或生物分子结合部分取代来进行修饰。在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基上的取代基是荧光部分。在一些实施例中,核碱基或经修饰的核碱基上的取代基是生物素或亲和素。

[1416] 教导某些上文提及的经修饰的核碱基以及其他经修饰的核碱基的制备的代表性美国专利包括但不限于上文提及的美国专利号3,687,808,以及美国专利号4,845,205、5,130,30、5,134,066、5,175,273、5,367,066、5,432,272、5,457,187、5,457,191、5,459,255、5,484,908、5,502,177、5,525,711、5,552,540、5,587,469、5,594,121、5,596,091、5,614,617、5,681,941、5,750,692、6,015,886、6,147,200、6,166,197、6,222,025、6,235,887、6,380,368、6,528,640、6,639,062、6,617,438、7,045,610、7,427,672、和7,495,088,将所述文献的每一者中的经修饰的核碱基、糖和核苷酸间键联通过引用而并入。

[1417] 在一些实施例中,碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,其中一个或多个-NH₂独立地且任选地被-C(-L-R¹)₃替换,一个或多个-NH-独立地且任选地被-C(-L-R¹)₂-替换,一个或多个=N-独立地且任选地被-C(-L-R¹)-替换,一个或多个=CH-独立地且任选地被=N-替换,且一个或多个=O独立地且任选地经=S、=N(-L-R¹)或=C(-L-R¹)₂替换,其中两个或更多个-L-R¹任选地与插入原子一起形成具有0-10个杂原子环原子的3-30元双环或多环。在一些实施例中,经修饰的碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U,其中一个或多个-NH₂独立地且任选地被-C(-L-R¹)₃替换,一个或多个-NH-独立地且任选地被-C(-L-R¹)₂-替换,一个或多个=N-独立地且任选地被-C(-L-R¹)-替换,一个或多个=CH-独立地且任选地被=N-替换,且一个或多个=O独立地且任选地被=S、=N(-L-R¹)或=C(-L-R¹)₂替换,其中两个或更多个-L-R¹任选地与插入原子一起形成具有0-10个杂原子环原子的3-30元双环或多环,其中经修饰的碱基不同于天然A、T、C、G和U。在一些实施例中,碱基是任选地经取代的A、T、C、G或U。在一些实施例中,经修饰碱基是经取代的A、T、C、G或U,其中经修饰的碱基不同于天然A、T、C、G和U。

[1418] 在一些实施例中,核苷是以下任一项中所描述的任何核苷:Gryaznov, S;Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]1994, 116, 3143;Hendrix等人1997 Chem. Eur. J. [欧洲化学杂志]3:110;Hyrup等人1996 Bioorg. Med. Chem. [生物有机化学与医药化学]4:5;Jepsen等人2004 Oligo. [寡核苷酸]14:130-146;Jones等人J. Org. Chem. [有机化学杂志]1993, 58, 2983;Koizumi等人2003 Nuc. Acids Res. [核酸研究]12:3267-3273;Koshkin等人1998 Tetrahedron [四面体]54:3607-3630;Kumar等人1998 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]8:2219-2222;Lauritsen等人2002 Chem. Comm. [化学通讯]5:530-531;Lauritsen等人2003 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]13:253-256;Mesmaeker等人Angew. Chem., Int. Ed. Engl. [应用化学英文国际版]1994, 33, 226;Morita等人2001 Nucl. Acids Res. [核酸研究]增刊1:241-242;Morita等人2002 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]12:73-76;Morita等人2003 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]2211-2226;Nielsen等人1997 Chem. Soc. Rev. [化学学会综述]73;Nielsen等人1997 J. Chem. Soc. [化学学会杂志] Perkins Transl. 1:3423-3433;Obika等人1997 Tetrahedron Lett. [四面体快报]38(50):8735-8;Obika等人1998 Tetrahedron Lett. [四面体快报]39:5401-5404;Pallan等人2012 Chem. Comm. [化学通讯]48:8195-8197;Petersen等人2003 TRENDS Biotech. [生物技术趋势]21:74-81;Rajwanshi等人1999 Chem. Commun. [化学通讯]1395-1396;Schultz等人1996 Nucleic Acids Res. [核酸研究]24:2966;Seth等人2009 J. Med. Chem. [药物化学杂志]52:10-13;Seth等人2010 J. Med. Chem. [药物化学杂志]53:8309-8318;Seth等人2010 J. Org. Chem. [有机化学杂志]75:1569-1581;Seth等人2012 Bioo. Med. Chem. Lett. [生物有机化学与医药化学快报]22:296-299;Seth等人2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. [分子疗法-核酸]1, e47;Seth, Punit P;Siwkowski, Andrew;Allerson, Charles R;Vasquez, Guillermo;Lee, Sam;Prakash, Thazha P;Kinberger, Garth;Migawa, Michael T;Gaus, Hans;Bhat, Balkrishen;等人, 来自Nucleic Acids Symposium Series [核酸研讨会丛刊] (2008), 52(1), 553-554;Singh等人1998 Chem. Comm. [化学通讯]1247-1248;Singh等人1998 J. Org. Chem. [有机化学杂志]63:10035-39;Singh等人1998 J. Org. Chem. [有机化学杂志]63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem. Comm. [化学通讯]2130-2131;Ts'o等人Ann. N. Y. Acad. Sci. [纽约科学院年刊]1988, 507, 220;Van Aerschot等人1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. [应用化学英文国际版]34:1338;Vasseur等人J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]1992, 114, 4006;WO 20070900071;WO 20070900071;或WO 2016/079181。

[1419] 示例核碱基还描述于US 20110294124、US 20120316224、US 20140194610、US 20150211006、US 20150197540、WO 2015107425、PCT/US2 016/043542和PCT/US 2016/043598中,将其各自通过引用并入本文。

[1420] 在一些实施例中,每个核碱基独立地是A、T、C、G或U,或是任选地经取代的A、T、C、G或U,或是A、T、C、G或U的任选地经取代的互变异构体。

[1421] 具有不对称形式的寡核苷酸中的另外的化学部分

[1422] 在一些实施例中,本公开提供包含其他化学部分的寡核苷酸,所述其他化学部分任选地经由连接子连接至寡核苷酸部分。在一些实施例中,本公开提供包含 $(R^D)b-L^{M1}-L^{M2}-$

L^{M3} -的寡核苷酸,其中:

每个 R^D 独立地是化学部分;

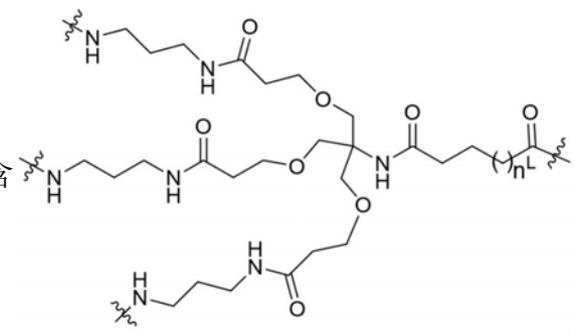
L^{M1} 、 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地是共价键,或是选自具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换;

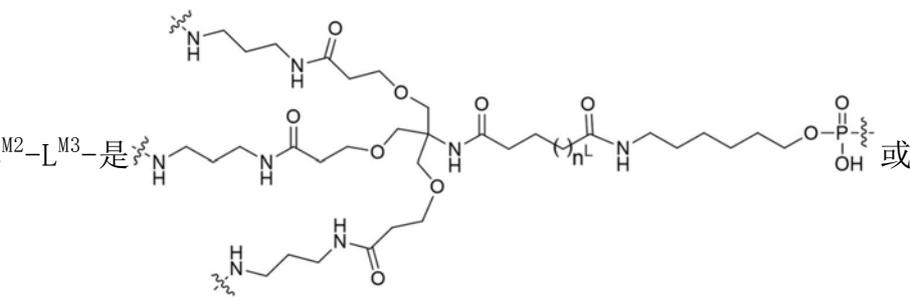
每个 Cy^L 独立地是选自以下的任选地经取代的四价基团: C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环、以及3-20元杂环基环;并且

b 是1-1000。

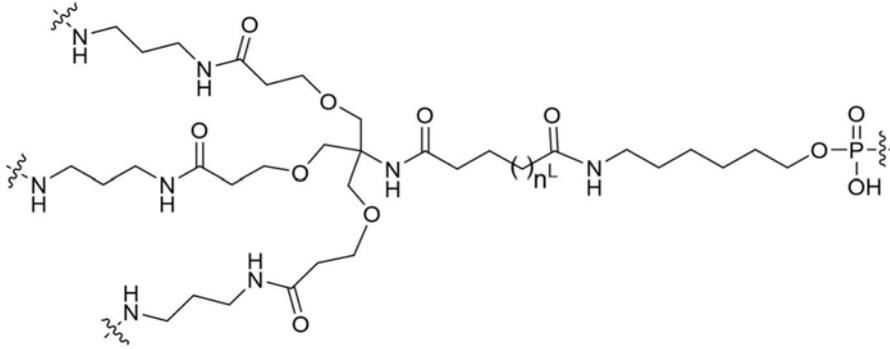
[1423] L^{M1} 、 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地是共价键,或是选自具有1-5个杂原子的 C_{1-10} 脂肪族基团和 C_{1-10} 杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换。

[1424] 在一些实施例中, L^{M1} 包含一个或多个 $-N(R')-$ 和一个或多个 $-C(O)-$ 。在一些实施例

中,连接子或 L^{M1} 是或包含  其中 n^L 是1-8。在一些实

施例中,连接子或 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$ 是  或

其盐形式,其中 n^L 是1-8。在一些实施例中,连接子或 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$ 是



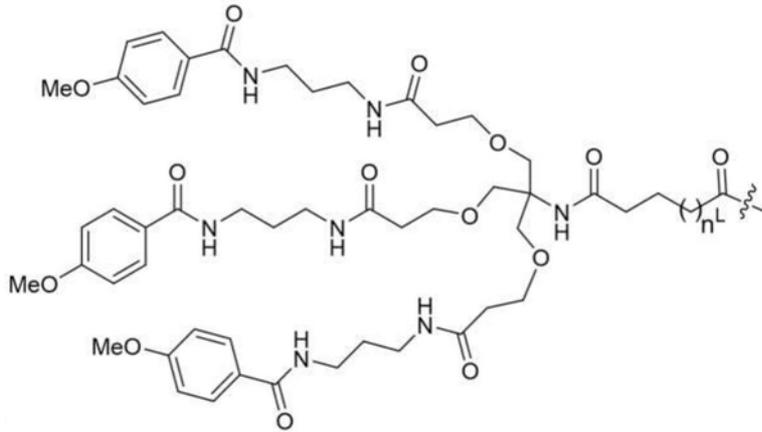
或其盐形式,其中:

n^L 是1-8。

每个氨基基团独立地连接至一个部分;并且

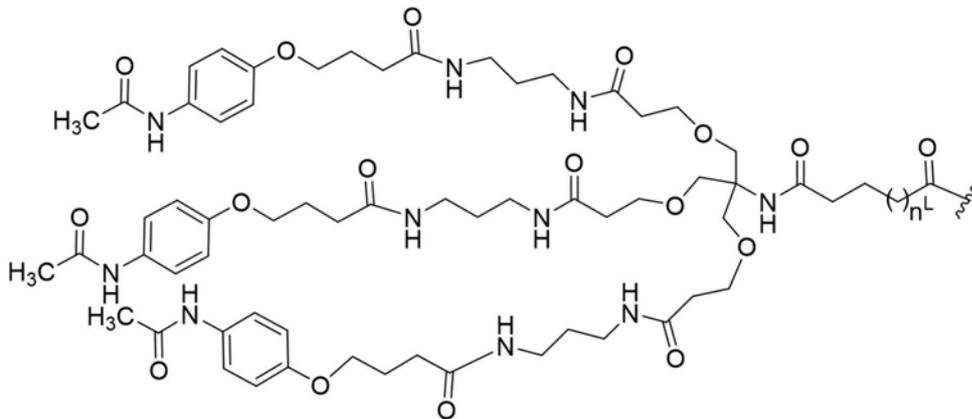
P原子连接至寡核苷酸的5'-OH。

在一些实施例中,所述部分和连接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$, 是或包含



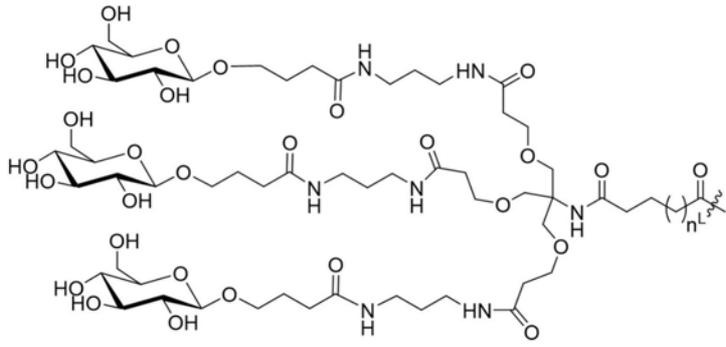
在一些实施例中,所述部分和连

接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$, 是或包含

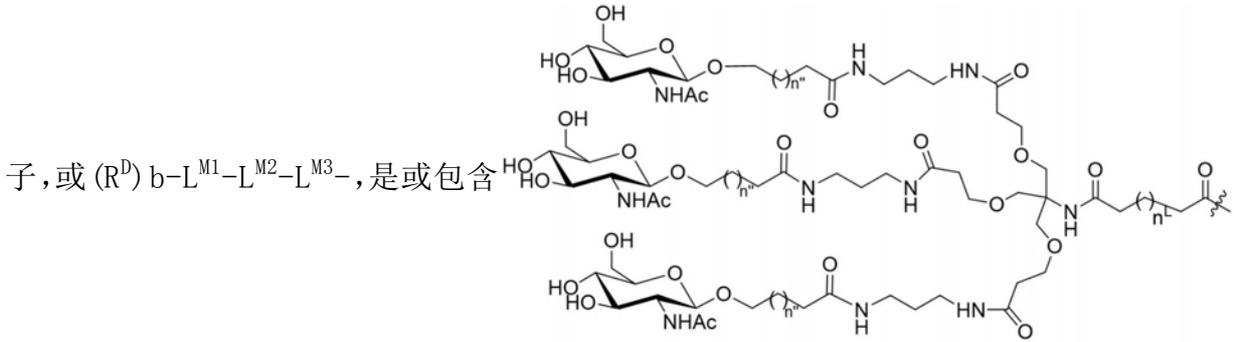


在一些实施例中,

所述部分和连接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$, 是或包含

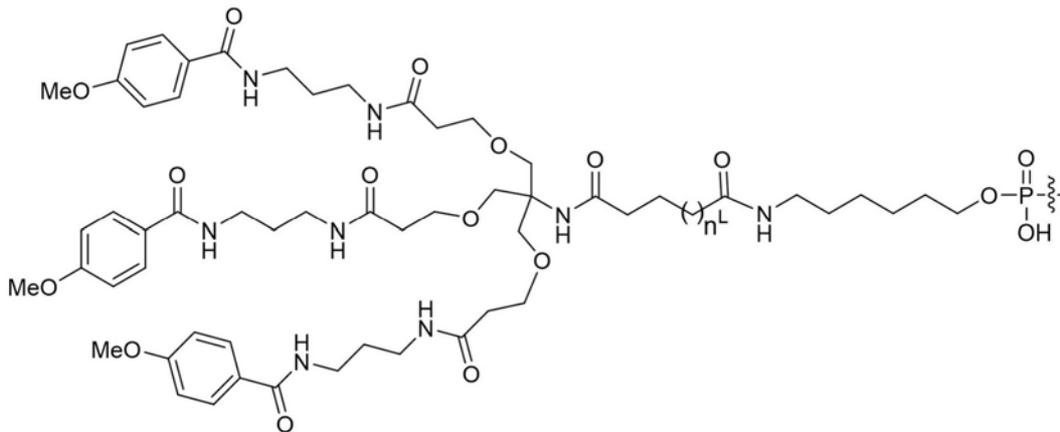


在一些实施例中,所述部分和连接



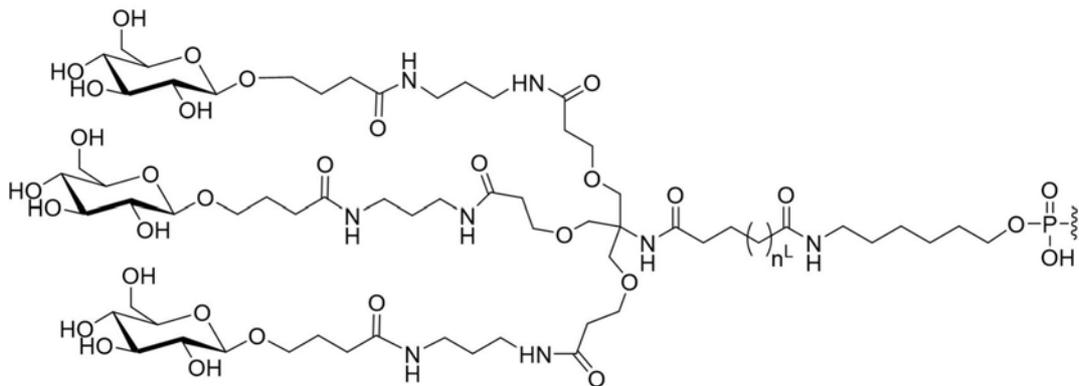
子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$,是或包含

在一些实施例中,所述部分和连接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$,是或包含



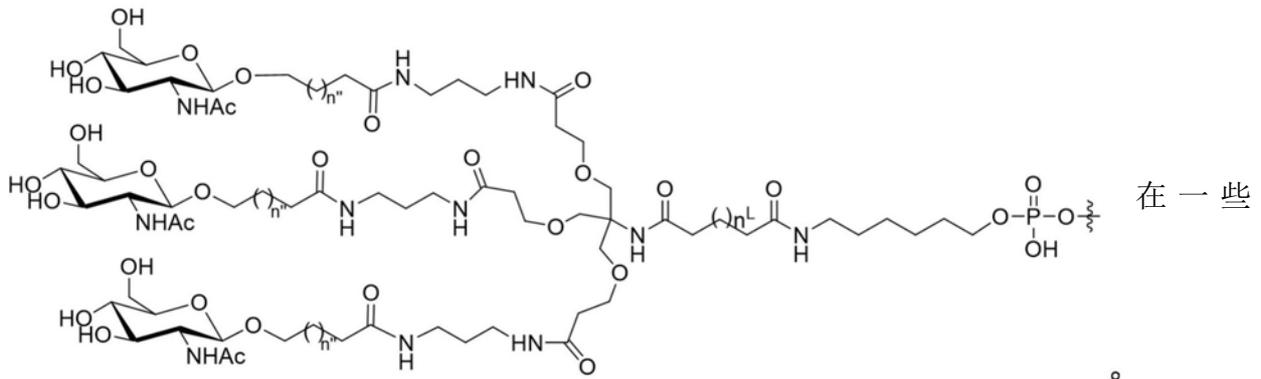
在一些实施

例中,所述部分和连接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$,是或包含

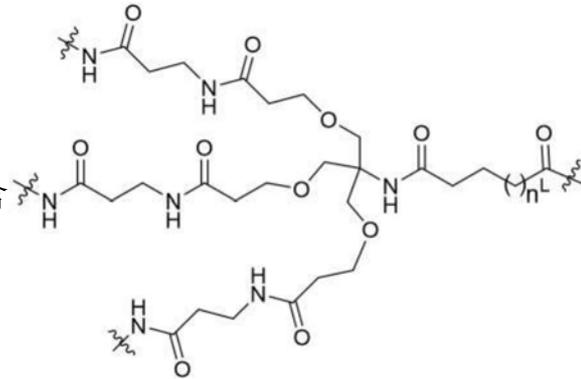


在一些实

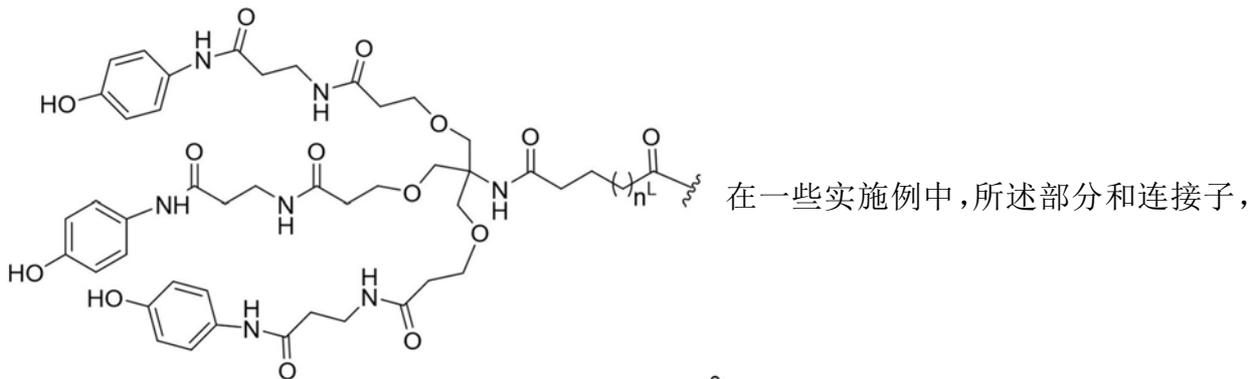
施例中,所述部分和连接子,或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$,是或包含



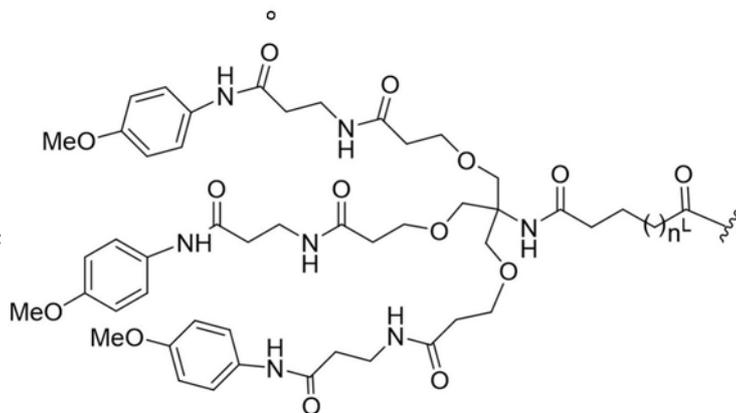
实施例中,连接子或L^{M1}是或包含



中,所述部分和连接子,或(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-,是或包含:



或(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-,是或包含:



[1425] 在一些实施例中,n^L是1-8。在一些实施例中,n^L是1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施例中,n^L是1。在一些实施例中,n^L是2。在一些实施例中,n^L是3。在一些实施例中,n^L是4。在一些实施例中,n^L是5。在一些实施例中,n^L是6。在一些实施例中,n^L是7。在一些实施例中,n^L是8。

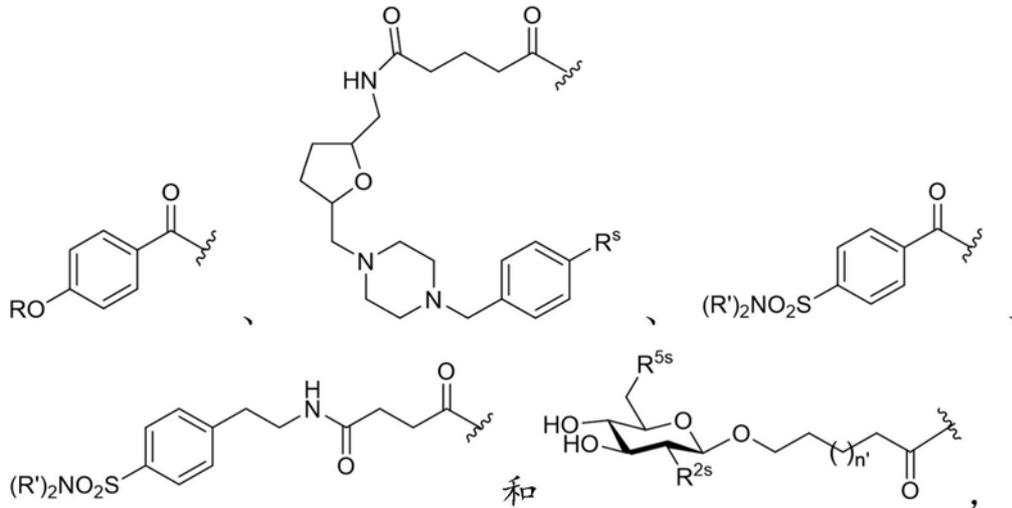
[1426] 在一些实施例中, L^{M2} 是共价键, 或是选自具有1-5个杂原子的 C_{1-10} 脂肪族基团和 C_{1-10} 杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$; 并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 CyL 替换。在一些实施例中, L^{M2} 是共价键, 或是选自具有1-5个杂原子的 C_{1-10} 脂肪族基团和 C_{1-10} 杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、或 $-P(O)(R')$ 。在一些实施例中, L^{M2} 是共价键, 或是二价任选取代的直链或支链 C_{1-10} 脂肪族, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、或 $-C(O)-$ 。在一些实施例中, L^{M2} 是 $-NH-(CH_2)_6-$, 其中 $-NH-$ 结合至 L^{M1} 。

[1427] 在一些实施例中, L^{M3} 是 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')$ 、 $-OP(O)(SR')$ 、 $-OP(O)(R')$ 、 $-OP(O)(NR')$ 、 $-OP(S)(OR')$ 、 $-OP(S)(SR')$ 、 $-OP(S)(R')$ 、 $-OP(S)(NR')$ 、 $-OP(R')$ 、 $-OP(OR')$ 、 $-OP(SR')$ 、 $-OP(NR')$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]-$ 。在一些实施例中, L^{M3} 是 $-OP(O)(OR')$ 或 $-OP(O)(SR')$, 其中 $-O-$ 结合至 L^{M2} 。在一些实施例中, P原子连接至糖单元、核碱基单元或核苷酸间键联。在一些实施例中, P原子经由形成P-O键而连接-OH基团。在一些实施例中, P原子经由形成P-O键而连接至5'-OH基团。

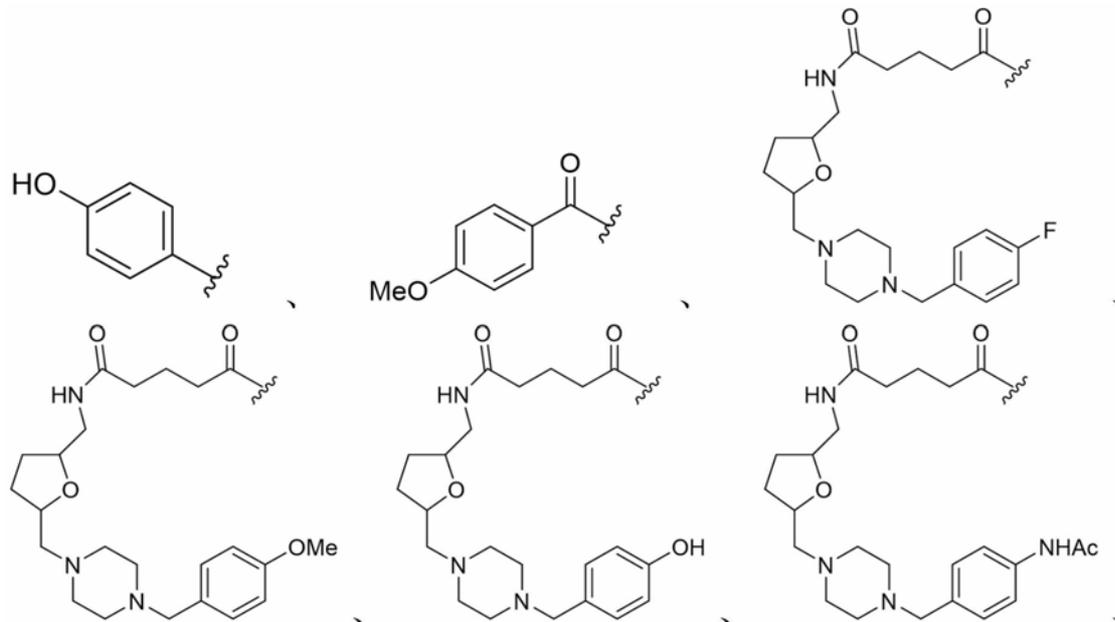
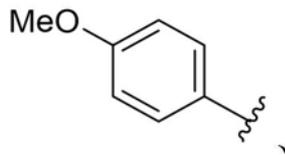
[1428] 在一些实施例中, L^{M1} 是共价键。在一些实施例中, L^{M2} 是共价键。在一些实施例中, L^{M3} 是共价键。在一些实施例中, L^{M1} 是如本公开中所述的 L^{M2} 。在一些实施例中, L^{M1} 是如本公开中所述的 L^{M3} 。在一些实施例中, L^{M2} 是如本公开中所述的 L^{M1} 。在一些实施例中, L^{M2} 是如本公开中所述的 L^{M3} 。在一些实施例中, L^{M3} 是如本公开中所述的 L^{M1} 。在一些实施例中, L^{M3} 是如本公开中所述的 L^{M2} 。在一些实施例中, L^M 是如本公开中所述的 L^{M1} 。在一些实施例中, L^M 是如本公开中所述的 L^{M2} 。在一些实施例中, L^M 是如本公开中所述的 L^{M3} 。在一些实施例中, L^M 是 $L^{M1}-L^{M2}$, 其中 L^{M1} 和 L^{M2} 各自独立地如本公开中所述。在一些实施例中, L^M 是 $L^{M1}-L^{M3}$, 其中 L^{M1} 和 L^{M3} 各自独立地如本公开中所述。在一些实施例中, L^M 是 $L^{M2}-L^{M3}$, 其中 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地如本公开中所述。在一些实施例中, L^M 是 $L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$, 其中 L^{M1} 、 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地如本公开中所述。

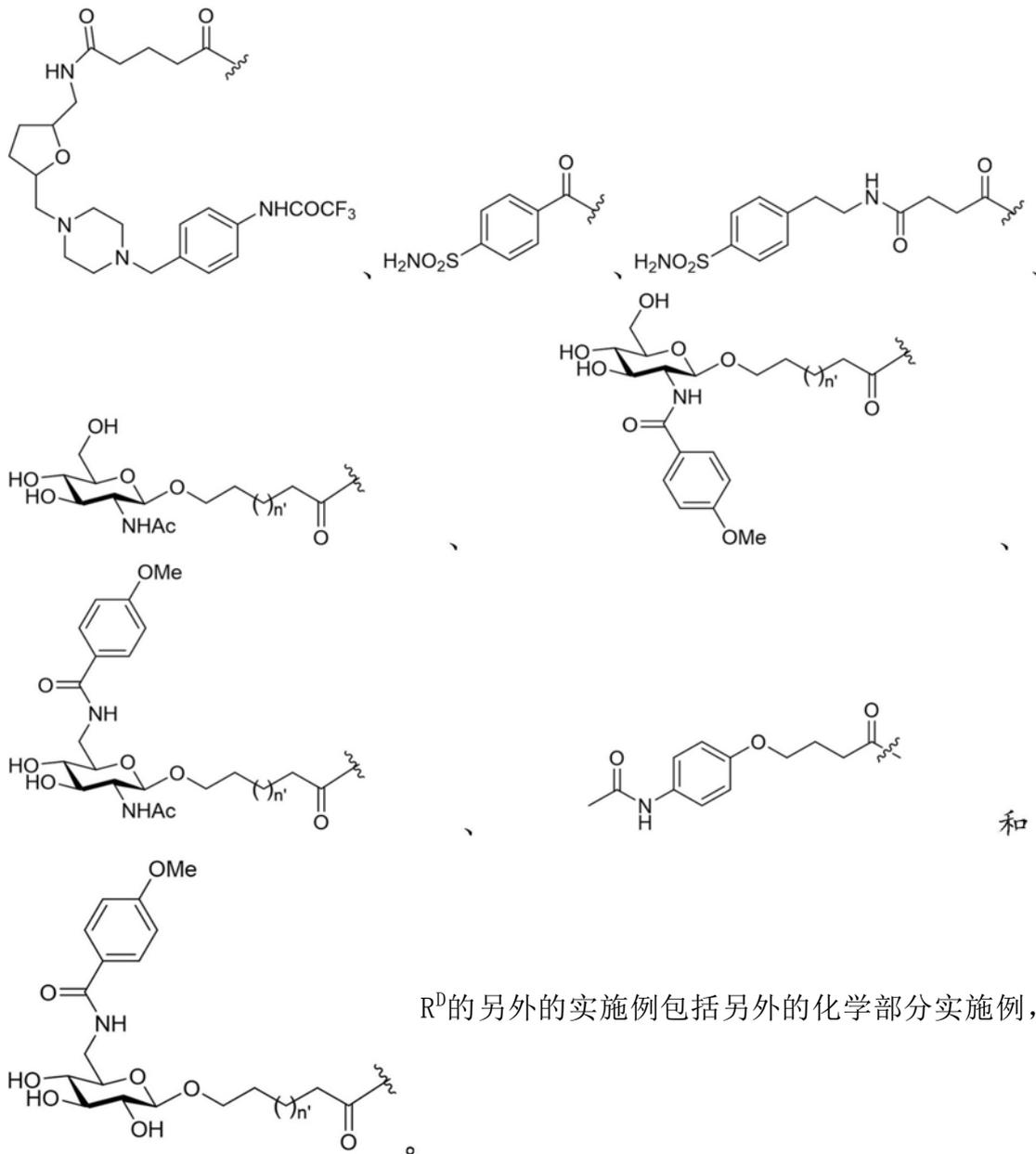
[1429] 在一些实施例中, 每个 R^D 独立地是如本公开中所述的化学部分。在一些实施例中, R^D 是靶向部分。在一些实施例中, R^D 是或包含碳水化合物部分。在一些实施例中, R^D 是或包含脂质部分。在一些实施例中, R^D 是或包含配体部分, 例如细胞受体, 如 σ 受体、脱唾液酸糖蛋白受体等。在一些实施例中, 配体部分是或包含茴香酰胺部分, 其可以是 σ 受体的配体部分。在一些实施例中, 配体部分是或包含GalNAc部分, 其可以是脱唾液酸糖蛋白受体的配体部

分。在一些实施例中， R^D 选自任选地经取代的苯基、



其中 n' 是0或1,且各其他变量独立地如本公开中所述。在一些实施例中, R^S 是F。在一些实施例中, R^S 是OMe。在一些实施例中, R^S 是OH。在一些实施例中, R^S 是NHAc。在一些实施例中, R^S 是NHCOCF₃。在一些实施例中, R' 是H。在一些实施例中, R 是H。在一些实施例中, R^{2s} 是NHAc,且 R^{5s} 是OH。在一些实施例中, R^{2s} 是对茴香酰基,且 R^{5s} 是OH。在一些实施例中, R^{2s} 是NHAc,且 R^{5s} 是对茴香酰基。在一些实施例中, R^{2s} 是OH,且 R^{5s} 是对茴香酰基。在一些实施例中, R^D 选自





所述的那些。

[1430] 在一些实施例中, n' 是1。在一些实施例中, n' 是0。

[1431] 在一些实施例中, n'' 是1。在一些实施例中, n'' 是2。

[1432] 在一些实施例中, 具有不对称形式的寡核苷酸包含在US 2011/0294124、US 2015/0211006、US 2015/0197540和WO 2015/107425中示出的碱基(例如, 核碱基)残基或其变体。

[1433] 在一些实施例中, BA是选自以下的任选地经取代的基团: C₃₋₃₀环脂肪族、C₆₋₃₀芳基、具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₅₋₃₀杂芳基、具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₃₋₃₀杂环基、天然核碱基部分、以及经修饰的核碱基部分。在一些实施例中, BA是选自以下的任选地经取代的基团: 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₅₋₃₀杂芳基、具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₃₋₃₀杂环基、天然核碱基部分、以及经修饰的核碱基部分。在一些实施例中, BA是选自以下的任选地经取代的基团: 具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₅₋₃₀杂芳基、天然

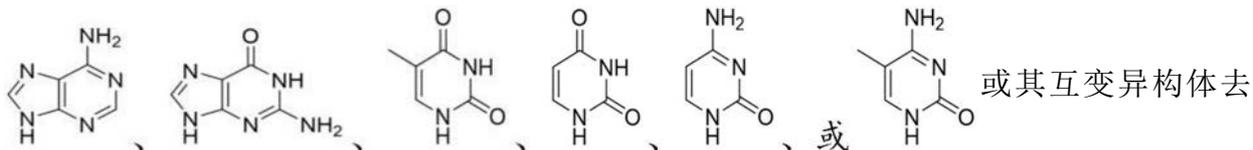
核碱基部分、以及经修饰的核碱基部分。在一些实施例中,BA是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的C₅₋₃₀杂芳基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的天然核碱基及其互变异构体。在一些实施例中,BA是受保护的天然核碱基及其互变异构体。用于寡核苷酸合成的各种核碱基保护基团是已知的,且可根据本公开使用。在一些实施例中,BA是选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶的任选地经取代的核碱基及其互变异构体。在一些实施例中,BA是选自腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶的任选地受保护的核碱基及其互变异构体。

[1434] 在一些实施例中,BA是任选地经取代的C₃₋₃₀环脂肪族。在一些实施例中,BA是任选地经取代的C₆₋₃₀芳基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的C₃₋₃₀杂环基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的C₅₋₃₀杂芳基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的天然碱基部分。在一些实施例中,BA是任选地经取代的经修饰的碱基部分。BA是选自以下的任选地经取代的基团:C₃₋₃₀环脂肪族、C₆₋₃₀芳基、C₃₋₃₀杂环基和C₅₋₃₀杂芳基。在一些实施例中,BA是选自以下的任选地经取代的基团:C₃₋₃₀环脂肪族、C₆₋₃₀芳基、C₃₋₃₀杂环基、C₅₋₃₀杂芳基和天然核碱基部分。

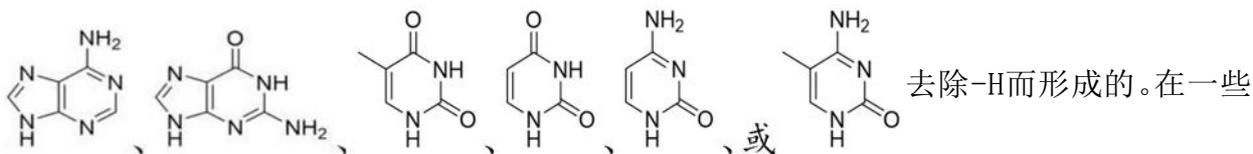
[1435] 在一些实施例中,BA经由芳环连接。在一些实施例中,BA经由杂原子连接。在一些实施例中,BA经由芳环的环杂原子连接。在一些实施例中,BA经由芳环的环氮原子连接。

[1436] 在一些实施例中,BA是天然核碱基部分。在一些实施例中,BA是任选地经取代的天然核碱基部分。在一些实施例中,BA是经取代的天然核碱基部分。在一些实施例中,BA是天然核碱基A、T、C、U或G。在一些实施例中,BA是选自天然核碱基A、T、C、U和G的任选地经取代的基团。

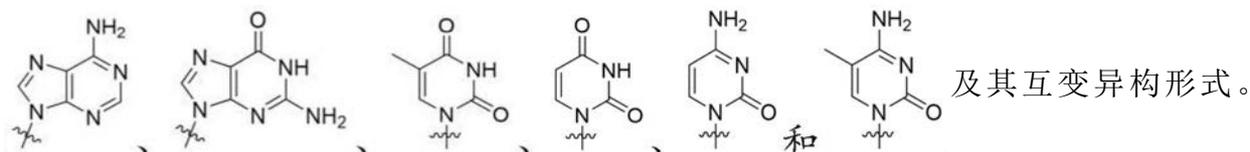
[1437] 在一些实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团是通过从



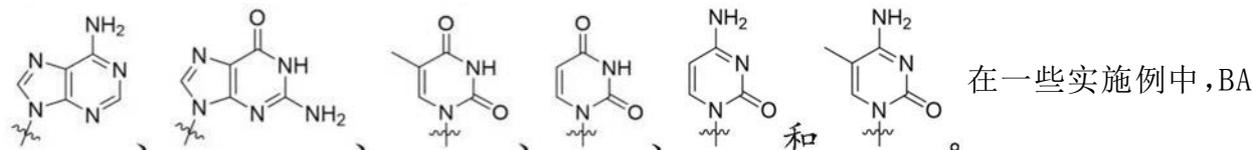
除-H而形成的。在一些实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团是通过从

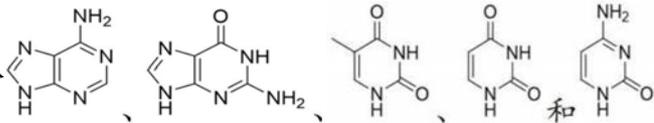


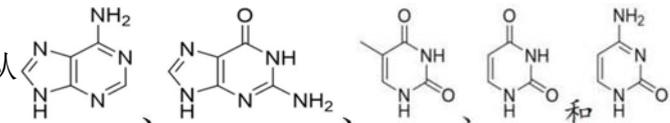
实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团选自

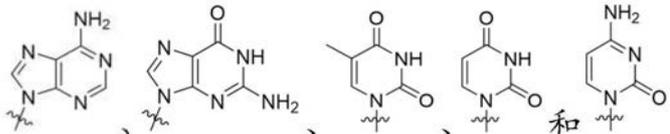


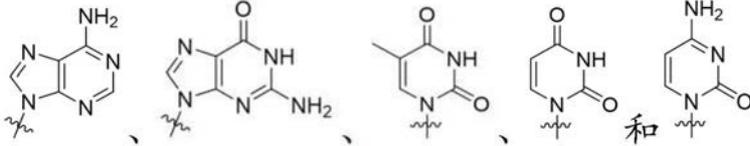
在一些实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团选自

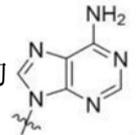
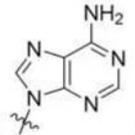


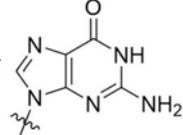
是任选地经取代的基团,所述基团是通过从  及其互变异构体去除-H而形成的。在一些实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团是

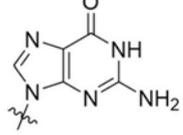
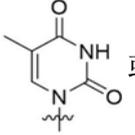
通过从  去除-H而形成的。在一些实施例中,

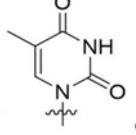
BA是任选地经取代的基团,所述基团选自  及其互变异构形式。在一些实施例中,BA是任选地经取代的基团,所述基团选自

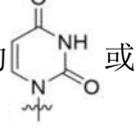
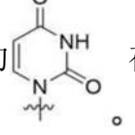
 在一些实施例中,BA是任选地经取

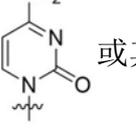
代的  或其互变异构形式。在一些实施例中,BA是任选地经取代的  在一

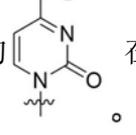
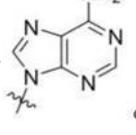
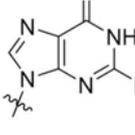
些实施例中,BA是任选地经取代的  或其互变异构形式。在一些实施例中,BA是

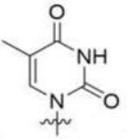
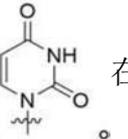
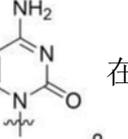
任选地经取代的  在一些实施例中,BA是任选地经取代的  或其互变异

构形式。在一些实施例中,BA是任选地经取代的  在一些实施例中,BA是任选地经

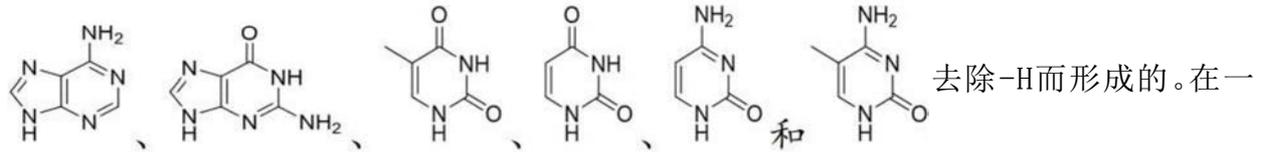
取代的  或其互变异构形式。在一些实施例中,BA是任选地经取代的  在一些实

施例中,BA是任选地经取代的  或其互变异构形式。在一些实施例中,BA是任选地经取

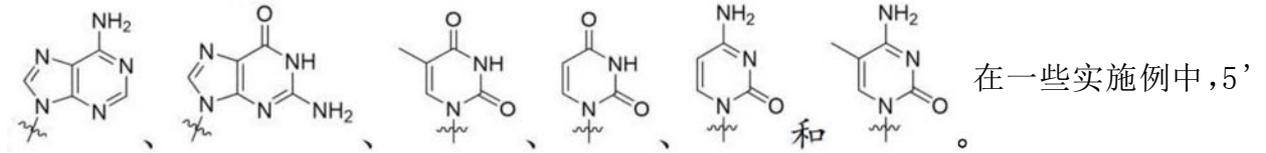
代的  在一些实施例中,BA是  在一些实施例中,BA是  在一些

实施例中,BA是  在一些实施例中,BA是  在一些实施例中,BA是  在

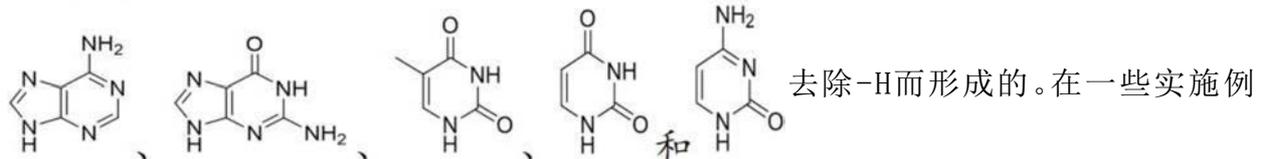
一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如,具有式VIII的寡核苷酸)的5'端核苷单元的BA是任选地经取代的基团,所述基团是通过从



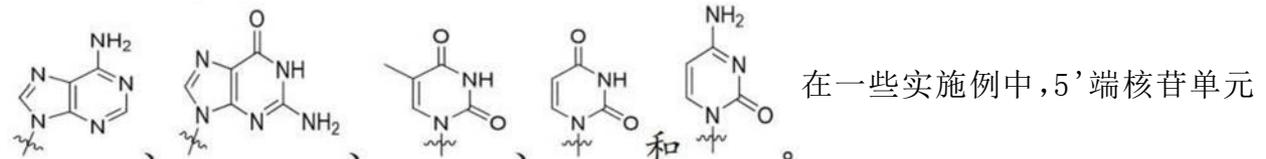
些实施例中,5'端核苷单元的BA是任选地经取代的基团,所述基团选自

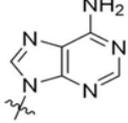


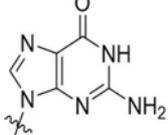
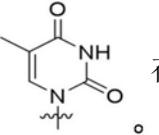
端核苷单元的BA是任选地经取代的基团,所述基团是通过从

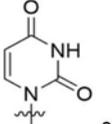


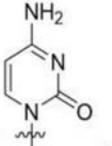
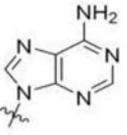
中,5'端核苷单元的BA是任选地经取代的基团,所述基团选自

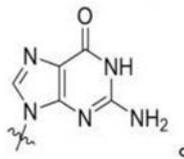


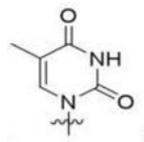
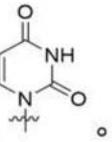
的BA是任选地经取代的  在一些实施例中,5'端核苷单元的BA是任选地经取代的

 在一些实施例中,5'端核苷单元的BA是任选地经取代的  在一些实

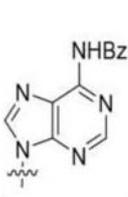
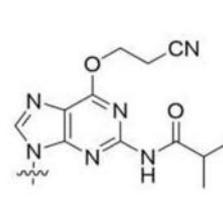
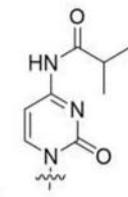
施例中,5'端核苷单元的BA是任选地经取代的  在一些实施例中,5'端核苷单元的BA

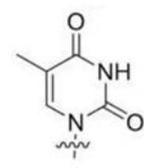
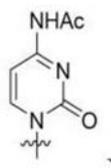
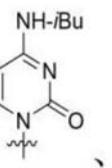
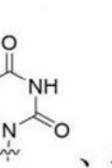
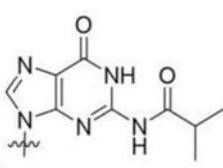
是任选地经取代的  在一些实施例中,5'端核苷单元的BA是  在一些实

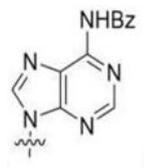
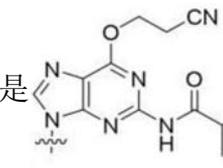
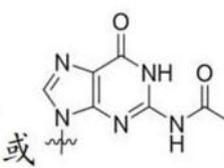
例中, 5' 端核苷单元的BA是  在一些实施例中, 5' 端核苷单元的BA是

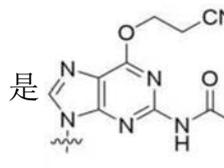
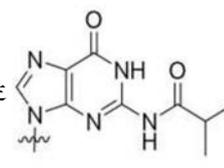
 在一些实施例中, 5' 端核苷单元的BA是  在一些实施例中, 5' 端核苷单元

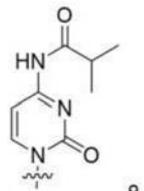
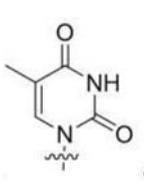
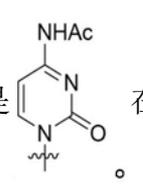
的BA是 。

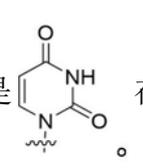
[1438] 在一些实施例中, BA是 、、、

、、、、或 。在一些实施例中, BA是

 在一些实施例中, BA是  或  在一些实施例中, BA

是  在一些实施例中, BA是  在一些实施例中, BA是

 在一些实施例中, BA是  在一些实施例中, BA是  在一些实施例

中, BA是  在一些实施例中, BA是  在一些实施例中, 保护基团是 -Ac。在一些

实施例中, 保护基团是 -Bz。在一些实施例中, 保护基团是用于核碱基的 -iBu。

[1439] 在一些实施例中, BA是任选地经取代的嘌呤碱基残基。在一些实施例中, BA是受保护的嘌呤碱基残基。在一些实施例中, BA是任选地经取代的腺嘌呤残基。在一些实施例中,

BA是受保护的腺嘌呤残基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,BA是受保护的鸟嘌呤残基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的胞嘧啶残基。在一些实施例中,BA是受保护的胞嘧啶残基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,BA是受保护的胸腺嘧啶残基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的尿嘧啶残基。在一些实施例中,BA是受保护的尿嘧啶残基。在一些实施例中,BA是任选地经取代的5-甲基胞嘧啶残基。在一些实施例中,BA是受保护的5-甲基胞嘧啶残基。

[1440] 在一些实施例中,BA是如用于寡核苷酸制备中的受保护碱基残基。在一些实施例中,BA是在US 2011/0294124、US 2015/0211006、US 2015/0197540和WO 2015/107425(将其各自通过引用并入本文)中示出的碱基残基。在一些实施例中,BA是WO 2017/192679中示出的经修饰的核碱基。

[1441] 在一些实施例中,每个 R^s 独立地是如本公开中所述的-H、卤素、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L^s-R'、-L^s-Si(R)₃、-L^s-OR'、-L^s-SR'、-L^s-N(R')₂、-O-L^s-R'、-O-L^s-Si(R)₃、-O-L^s-OR'、-O-L^s-SR'、或-O-L^s-N(R')₂。在一些实施例中, R^s 是-H。在一些实施例中, R^s 不是-H。

[1442] 在一些实施例中, R^s 是R',其中R如本公开中所述。在一些实施例中, R^s 是R,其中R如本公开中所述。在一些实施例中, R^s 是任选地经取代的C₁₋₃₀杂脂肪族。在一些实施例中, R^s 包含一个或多个硅原子。在一些实施例中, R^s 是-CH₂Si(Ph)₂CH₃。

[1443] 在一些实施例中, R^s 是-L^s-R'。在一些实施例中, R^s 是-L^s-R',其中-L^s-是任选地经取代的二价C₁₋₃₀杂脂肪族基团。在一些实施例中, R^s 是-CH₂Si(Ph)₂CH₃。

[1444] 在一些实施例中, R^s 是-F。在一些实施例中, R^s 是-Cl。在一些实施例中, R^s 是-Br。在一些实施例中, R^s 是-I。在一些实施例中, R^s 是-CN。在一些实施例中, R^s 是-N₃。在一些实施例中, R^s 是-NO。在一些实施例中, R^s 是-NO₂。在一些实施例中, R^s 是-L^s-Si(R)₃。在一些实施例中, R^s 是-Si(R)₃。在一些实施例中, R^s 是-L^s-R'。在一些实施例中, R^s 是-R'。在一些实施例中, R^s 是-L^s-OR'。在一些实施例中, R^s 是-OR'。在一些实施例中, R^s 是-L^s-SR'。在一些实施例中, R^s 是-SR'。在一些实施例中, R^s 是-L^s-N(R')₂。在一些实施例中, R^s 是-N(R')₂。在一些实施例中, R^s 是-O-L^s-R'。在一些实施例中, R^s 是-O-L^s-Si(R)₃。在一些实施例中, R^s 是-O-L^s-OR'。在一些实施例中, R^s 是-O-L^s-SR'。在一些实施例中, R^s 是-O-L^s-N(R')₂。在一些实施例中, R^s 是如本公开中所述的2'-修饰。在一些实施例中, R^s 是-OR,其中R如本公开中所述。在一些实施例中, R^s 是-OR,其中R是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中, R^s 是-OMe。在一些实施例中, R^s 是-OCH₂CH₂OMe。

[1445] 在一些实施例中,s是0-20。在一些实施例中,s是1-20。在一些实施例中,s是1-5。在一些实施例中,s是1。在一些实施例中,s是2。在一些实施例中,s是3。在一些实施例中,s是4。在一些实施例中,s是5。在一些实施例中,s是6。在一些实施例中,s是7。在一些实施例中,s是8。在一些实施例中,s是9。在一些实施例中,s是10。在一些实施例中,s是11。在一些实施例中,s是12。在一些实施例中,s是13。在一些实施例中,s是14。在一些实施例中,s是15。在一些实施例中,s是16。在一些实施例中,s是17。在一些实施例中,s是18。在一些实施例中,s是19。在一些实施例中,s是20。

[1446] 在一些实施例中,L^s是L,其中L如本公开中所述。在一些实施例中,L是任选地经取代的二价亚甲基基团。

[1447] 如本文所述,每个L独立地是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、

磷、硼和硅的杂原子的C₁₋₃₀脂肪族基团和C₁₋₃₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被C_y^L替换。

[1448] 在一些实施例中,L是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀脂肪族基团和C₁₋₃₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-,并且一个或多个碳原子任选地且独立地被C_y^L替换。在一些实施例中,L是共价键,或是二价任选取代的直链或支链C₁₋₃₀脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-,并且一个或多个碳原子任选地且独立地被C_y^L替换。在一些实施例中,L是共价键,或是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的二价任选取代的直链或支链C₁₋₃₀脂肪族基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-,并且一个或多个碳原子任选地且独立地被C_y^L替换。在一些实施例中,L是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀脂肪族基团和C₁₋₃₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N

(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、或-C(O)O-，并且一个或多个碳原子任选地且独立地被Cy^L替换。在一些实施例中，L是共价键，或是选自具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₁₀脂肪族基团和C₁₋₁₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换：C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-和-C(O)O-，并且一个或多个碳原子任选地且独立地被Cy^L替换。在一些实施例中，L是共价键，或是选自具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₁₀脂肪族基团和C₁₋₁₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被选自以下的任选地经取代的基团替换：-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-和-C(O)O-。

[1449] 在一些实施例中，L是共价键。在一些实施例中，L是任选地经取代的二价C₁₋₃₀脂肪族。在一些实施例中，L是具有1-10个独立地选自硼、氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的二价C₁₋₃₀杂脂肪族基团。

[1450] 在一些实施例中，脂肪族部分(例如L、R等的脂肪族部分)为单价或二价或多价的，且(在任何任选的取代之之前)可含有其范围内的任何数目的碳原子，例如C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀等。在一些实施例中，杂脂肪族部分(例如L、R等的杂脂肪族部分)为单价或二价或多价的，且(在任何任选的取代之之前)可含有其范围内的任何数目的碳原子，例如C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀等。

[1451] 在一些实施例中，一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(S)(OR')-、或-P(S)(OR')-取代。在一些实施例中，亚甲基单元被-O-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-S-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-N(R')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-C(O)-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-S(O)-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-S(O)₂-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(O)(OR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(O)(SR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(O)(R')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(O)(NR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(S)(OR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(S)(SR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(S)(R')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(S)(NR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(R')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(OR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(SR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(NR')-替换。在一些实施例中，亚甲基单元被-P(OR')[B(R')₃]-替换。在一些实施例中，一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(S)(OR')-、或-P(S)(OR')-取代。在一些实施例中，亚甲基单元被-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-替换，其各自可独立地是核苷酸间键联。

[1452] 在一些实施例中,L例如在连接至R时是 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施例中,L是 $-\text{C}(\text{R})_2-$,其中至少一个R不是氢。在一些实施例中,L是 $-\text{CHR}-$ 。在一些实施例中,R是氢。在一些实施例中,L是 $-\text{CHR}-$,其中R不是氢。在一些实施例中, $-\text{CHR}-$ 的C是手性的。在一些实施例中,L是 $-(\text{R})-\text{CHR}-$,其中 $-\text{CHR}-$ 的C是手性的。在一些实施例中,L是 $-(\text{S})-\text{CHR}-$,其中 $-\text{CHR}-$ 的C是手性的。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-5} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-4} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-3} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_2 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的甲基。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-5} 脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-4} 脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-3} 脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-3} 烷基。在一些实施例中,R是 C_2 脂肪族。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 卤代脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-5} 卤代脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-4} 卤代脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-4} 卤代烷基。在一些实施例中,R是 C_{1-3} 卤代脂肪族。在一些实施例中,R是 C_{1-3} 卤代烷基。在一些实施例中,R是 C_2 卤代脂肪族。在一些实施例中,R是被一个或多个卤素取代的甲基。在一些实施例中,R是 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施例中,L是任选地经取代的 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一些实施例中,L是任选地经取代的(E) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一些实施例中,L是任选地经取代的(Z) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一些实施例中,L是 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

[1453] 在一些实施例中,L包含至少一个磷原子。在一些实施例中,L的至少一个亚甲基单元被以下替换: $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')$ [$\text{B}(\text{R}')_3$]-、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$ 、或 $-\text{OP}(\text{OR}')$ [$\text{B}(\text{R}')_3$] $\text{O}-$ 。

[1454] 在一些实施例中, Cy^L 是选自以下的任选地经取代的四价基团: C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环、以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环。

[1455] 在一些实施例中, Cy^L 是单环的。在一些实施例中, Cy^L 是双环的。在一些实施例中, Cy^L 是多环的。

[1456] 在一些实施例中, Cy^L 是饱和的。在一些实施例中, Cy^L 是部分不饱和的。在一些实施例中, Cy^L 是芳族的。在一些实施例中, Cy^L 是或包含饱和环部分。在一些实施例中, Cy^L 是或包含部分不饱和环部分。在一些实施例中, Cy^L 是或包含芳环部分。

[1457] 在一些实施例中, Cy^L 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{3-20} 环脂肪族环(例如,针对R所描述的但为四价的那些环脂肪族环)。在一些实施例中,环是任选地经取代的饱和 C_{3-20} 环脂肪族环。在一些实施例中,环是任选地经取代的部分不饱和的 C_{3-20} 环脂肪族环。环脂肪族环可具有如本公开中所述的各种大小。在一些实施例中,环是3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元或10元的。在一些实施例中,环是3元的。在一些实施例中,环是4元的。在一些实施例中,环是5元的。在一些实施例中,环是6元的。在一些实施例中,环是7元的。在一些实施

例中,环是8元的。在一些实施例中,环是9元的。在一些实施例中,环是10元的。在一些实施例中,环是任选地经取代的环丙基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的环丁基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的环戊基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的环己基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的环庚基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的环辛基部分。在一些实施例中,环脂肪族环是环烷基环。在一些实施例中,环脂肪族环是单环的。在一些实施例中,环脂肪族环是双环的。在一些实施例中,环脂肪族环是多环的。在一些实施例中,环是如本公开中针对R所述的具有更高价的环脂肪族部分。

[1458] 在一些实施例中,Cy^L是任选地经取代的6-20元芳基环。在一些实施例中,环是任选地经取代的四价苯基部分。在一些实施例中,环是四价苯基部分。在一些实施例中,环是任选地经取代的萘部分。环可具有如本公开中所述的不同大小。在一些实施例中,芳基环是6元的。在一些实施例中,芳基环是10元的。在一些实施例中,芳基环是14元的。在一些实施例中,芳基环是单环的。在一些实施例中,芳基环是双环的。在一些实施例中,芳基环是多环的。在一些实施例中,环是如本公开中针对R所述的具有更高价的芳基部分。

[1459] 在一些实施例中,Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-20元杂芳基环。在一些实施例中,Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-20元杂芳基环。在一些实施例中,如本公开中所述,杂芳基环可具有各种大小且含有各种数目和/或类型的杂原子。在一些实施例中,杂芳基环含有不超过一个杂原子。在一些实施例中,杂芳基环含有超过一个杂原子。在一些实施例中,杂芳基环含有不超过一种类型的杂原子。在一些实施例中,杂芳基环含有超过一种类型的杂原子。在一些实施例中,杂芳基环是5元的。在一些实施例中,杂芳基环是6元的。在一些实施例中,杂芳基环是8元的。在一些实施例中,杂芳基环是9元的。在一些实施例中,杂芳基环是10元的。在一些实施例中,杂芳基环是单环的。在一些实施例中,杂芳基环是双环的。在一些实施例中,杂芳基环是多环的。在一些实施例中,杂芳基环是核碱基部分,例如A、T、C、G、U等。在一些实施例中,环是如本公开中针对R所述的具有更高价的杂芳基部分。

[1460] 在一些实施例中,Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施例中,Cy^L是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-20元杂环基环。在一些实施例中,杂环基环是饱和的。在一些实施例中,杂环基环是部分不饱和的。杂环基环可具有如本公开中所述的各种大小。在一些实施例中,环是3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元或10元的。在一些实施例中,环是3元的。在一些实施例中,环是4元的。在一些实施例中,环是5元的。在一些实施例中,环是6元的。在一些实施例中,环是7元的。在一些实施例中,环是8元的。在一些实施例中,环是9元的。在一些实施例中,环是10元的。杂环基环可含有各种数目和/或类型的杂原子。在一些实施例中,杂环基环含有不超过一个杂原子。在一些实施例中,杂环基环含有超过一个杂原子。在一些实施例中,杂环基环含有不超过一种类型的杂原子。在一些实施例中,杂环基环含有超过一种类型的杂原子。在一些实施例中,杂环基环是单环的。在一些实施例中,杂环基环是双环的。在一些实施例中,杂环基环是多环的。在一些实施例中,环是如本公开中针对R所述的具有更高价的杂环基部分。

[1461] 如本领域普通技术人员容易理解的,许多合适的环部分在本公开中被广泛地描述并且可以根据本公开来使用,例如针对R所描述的那些环部分(其可以具有更高价的Cy^L)。

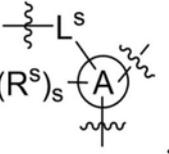
[1462] 在一些实施例中, Cy^L 是核酸中的糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是任选地经取代的呋喃糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是吡喃糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是在DNA中发现的任选地经取代的呋喃糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是在RNA中发现的任选地经取代的呋喃糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是任选地经取代的2'-脱氧呋喃核糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是任选地经取代的呋喃核糖部分。在一些实施例中, 取代提供如本公开中所述的糖修饰。在一些实施例中, 任选地经取代的2'-脱氧呋喃核糖部分和/或任选地经取代的呋喃核糖部分包含2'位处的取代。在一些实施例中, 2'位是如本公开中所述的2'-修饰。在一些实施例中, 2'-修饰是-F。在一些实施例中, 2'-修饰是-OR, 其中R如本公开中所述。在一些实施例中, R不是氢。在一些实施例中, Cy^L 是经修饰的糖部分, 如LNA中的糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是经修饰的糖部分, 如ENA中的糖部分。在一些实施例中, Cy^L 是寡核苷酸的末端糖部分, 其连接核苷酸间键联与核碱基。在一些实施例中, Cy^L 是寡核苷酸的末端糖部分, 例如当所述末端任选地经由连接子连接至固体支持物时。在一些实施例中, Cy^L 是连接两个核苷酸间键联与核碱基的糖部分。本公开中广泛描述了示例糖和糖部分。

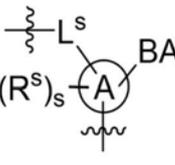
[1463] 在一些实施例中, Cy^L 是核碱基部分。在一些实施例中, 核碱基是天然核碱基, 如A、T、C、G、U等。在一些实施例中, 核碱基是经修饰的核碱基。在一些实施例中, Cy^L 是选自A、T、C、G、U和5mC的任选地经取代的核碱基部分。本公开中广泛描述了示例核碱基和核碱基部分。

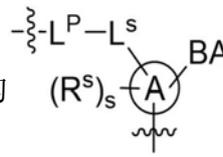
[1464] 在一些实施例中, 两个 Cy^L 部分彼此键合, 其中一个 Cy^L 是糖部分且另一个是核碱基部分。在一些实施例中, 这样的糖部分和核碱基部分形成核苷部分。在一些实施例中, 核苷部分是天然的。在一些实施例中, 核苷部分是经修饰的。在一些实施例中, Cy^L 是选自以下的任选地经取代的天然核苷部分: 腺苷、5-甲基尿苷、胞苷、鸟苷、尿苷、5-甲基胞苷、2'-脱氧腺苷、胸苷、2'-脱氧胞苷、2'-脱氧鸟苷、2'-脱氧尿苷和5-甲基-2'-脱氧胞苷。本公开中广泛描述了示例核苷和核苷部分。

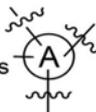
[1465] 在一些实施例中, 例如在 L^S 中, Cy^L 是键合至核苷酸间键联 (例如 -OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、-OP(OR')[B(R')₃]O-等) 的任选地经取代的核苷部分, 其可形成任选地经取代的核苷酸单元。本公开中广泛描述了示例核苷酸和核苷部分。

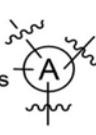
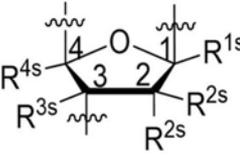
[1466] 在一些实施例中, 每个环A独立地是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环。在一些实施例中, 环A是任选地经取代的环, 所述环如本公开中所述。在一些实施例中, 环是 。在一些实施例中, 环是 。在一些实施例中, 环A是或包含糖部分的环。在一些实施例中, 环A是或包含经修饰的糖部分的环。

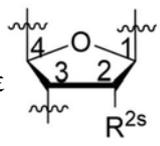
[1467] 在一些实施例中, 糖单元具有结构 $(R^S)_s$  其中每个变量独立地如本公开中

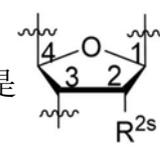
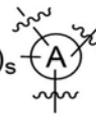
所述。在一些实施例中，核苷单元具有结构 $(R^s)_s$ - 其中每个变量独立地如本公开中

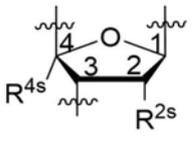
所述。在一些实施例中，核苷酸单元(例如Nu^M、Nu⁰等)具有结构 $(R^s)_s$ - 其中每个变量独立地如本公开中所述。在一些实施例中，对于Nu⁰，L^P是天然磷酸酯键联，且L^S是如本公开中所述的-C(R^{5s})₂-。

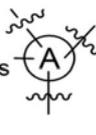
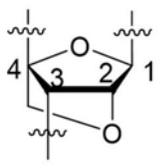
[1468] 在一些实施例中，L^S是-C(R^{5s})₂-，并且 $(R^s)_s$ - 如本公开中所述。在一些实施例中

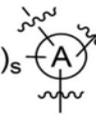
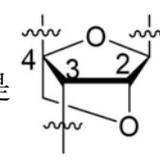
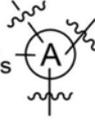
中， $(R^s)_s$ - 是  BA在C1处连接，并且R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地

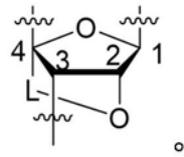
如本公开中所述。在一些实施例中， $(R^s)_s$ - 是  其中R^{2s}如本公开中所述。在

一些实施例中， $(R^s)_s$ - 是  其中R^{2s}不是-OH。在一些实施例中， $(R^s)_s$ - 是

 其中R^{2s}和R^{4s}是R，并且两个R基团与插入原子一起形成任选地经取代的

环。在一些实施例中， $(R^s)_s$ - 或环A，是任选地经取代的  在一些实施例中

中， $(R^s)_s$ - 或环A，是  在一些实施例中， $(R^s)_s$ - 或环A，是



[1469] 在一些实施例中，R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}和R^{5s}各自独立地是R^s，其中R^s如本公开中所述。

[1470] 在一些实施例中, R^{1s} 是 R^s , 其中 R^s 如本公开中所述。在一些实施例中, R^{1s} 在 1' 位处 (BA 在 1' 位处)。在一些实施例中, R^{1s} 是 -H。在一些实施例中, R^{1s} 是 -F。在一些实施例中, R^{1s} 是 -Cl。在一些实施例中, R^{1s} 是 -Br。在一些实施例中, R^{1s} 是 -I。在一些实施例中, R^{1s} 是 -CN。在一些实施例中, R^{1s} 是 -N₃。在一些实施例中, R^{1s} 是 -NO。在一些实施例中, R^{1s} 是 -NO₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-R'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -R'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-SR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -SR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 L-L-N(R')₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -N(R')₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 脂肪族。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 烷基。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OMe。在一些实施例中, R^{1s} 是 -MOE。在一些实施例中, R^{1s} 是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 1' 位处是氢, 且 R^s 在另一 1' 位处不是氢, 如本文所述。在一些实施例中, R^s 在两个 1' 位处都是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 1' 位处是氢, 且另一 1' 位连接至核苷酸间键联。在一些实施例中, R^{1s} 是 -F。在一些实施例中, R^{1s} 是 -Cl。在一些实施例中, R^{1s} 是 -Br。在一些实施例中, R^{1s} 是 -I。在一些实施例中, R^{1s} 是 -CN。在一些实施例中, R^{1s} 是 -N₃。在一些实施例中, R^{1s} 是 -NO。在一些实施例中, R^{1s} 是 -NO₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-R'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -R'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-SR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -SR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -L-N(R')₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -N(R')₂。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 脂肪族。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 烷基。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OH。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OMe。在一些实施例中, R^{1s} 是 -MOE。在一些实施例中, R^{1s} 是氢。在一些实施例中, 一个 R^{1s} 在 1' 位处是氢, 且另一 R^{1s} 在另一 1' 位处不是氢, 如本文所述。在一些实施例中, R^{1s} 在两个 1' 位处都是氢。在一些实施例中, R^{1s} 是 -O-L^s-OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -O-L^s-OR', 其中 L^s 是任选地经取代的 C₁₋₆ 亚烷基, 且 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 脂肪族。在一些实施例中, R^{1s} 是 -O-(任选地经取代的 C₁₋₆ 亚烷基)-OR'。在一些实施例中, R^{1s} 是 -O-(任选地经取代的 C₁₋₆ 亚烷基)-OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 烷基。在一些实施例中, R^{1s} 是 -OCH₂CH₂OMe。

[1471] 在一些实施例中, R^{2s} 是 R^s , 其中 R^s 如本公开中所述。在一些实施例中, 如果在 2' 位处存在两个 R^{2s} , 则一个 R^{2s} 是 -H 且另一个不是 -H。在一些实施例中, R^{2s} 在 2' 位处 (BA 在 1' 位处)。在一些实施例中, R^{2s} 是 -H。在一些实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中, R^{2s} 是 -Cl。在一些实施例中, R^{2s} 是 -Br。在一些实施例中, R^{2s} 是 -I。在一些实施例中, R^{2s} 是 -CN。在一些实施例中, R^{2s} 是 -N₃。在一些实施例中, R^{2s} 是 -NO。在一些实施例中, R^{2s} 是 -NO₂。在一些实施例中, R^{2s} 是 -L-R'。在一些实施例中, R^{2s} 是 -R'。在一些实施例中, R^{2s} 是 -L-OR'。在一些实施例中, R^{2s} 是 -OR'。在一些实施例中, R^{2s} 是 -L-SR'。在一些实施例中, R^{2s} 是 -SR'。在一些实施例中, R^{2s} 是 L-L-N(R')₂。在一些实施例中, R^{2s} 是 -N(R')₂。在一些实施例中, R^{2s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 脂肪族。在一些实施例中, R^{2s} 是 -OR', 其中 R' 是任选地经取代的 C₁₋₆ 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 是 -OMe。在一些实施例中, R^{2s} 是 -MOE。在一些实施例中, R^{2s} 是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 2' 位处是氢, 且 R^s 在另一 2' 位处不是氢, 如本文所述。在一些实施例中, R^s 在两个 2' 位处都是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 2' 位处是氢, 且另一 2' 位连接至核苷酸间键联。在一些实施例中, R^{2s} 是 -F。在一些实施例中, R^{2s} 是 -Cl。在一些实施例中, R^{2s} 是 -Br。在一些实施例中, R^{2s} 是 -I。在一些实施例中, R^{2s} 是 -CN。在一些实施例中, R^{2s} 是 -N₃。在一些实施

中, R^{2s} 是 $-NO$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-L-R'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-R'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-L-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-L-SR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-SR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-L-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OH$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-MOE$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是氢。在一些实施例中, 一个 R^{2s} 在 2' 位处是氢, 且另一 R^{2s} 在另一 2' 位处不是氢, 如本文所述。在一些实施例中, R^{2s} 在两个 2' 位处都是氢。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L^s-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-L^s-OR'$, 其中 L^s 是任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基, 且 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-$ (任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基) $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-O-$ (任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基) $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{2s} 是 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

[1472] 在一些实施例中, R^{3s} 是 R^s , 其中 R^s 如本公开中所述。在一些实施例中, R^{3s} 在 3' 位处 (BA 在 1' 位处)。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-Cl$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-Br$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-I$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-CN$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-N_3$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-NO$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-R'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-R'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-OR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-SR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-SR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-MOE$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 3' 位处是氢, 且 R^s 在另一 3' 位处不是氢, 如本文所述。在一些实施例中, R^s 在两个 3' 位处都是氢。在一些实施例中, R^s 在一个 3' 位处是氢, 且另一 3' 位连接至核苷酸间键联。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-Cl$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-Br$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-I$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-CN$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-N_3$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-NO$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-R'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-R'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-OR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-SR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-SR'$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-L-L-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OH$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是 $-MOE$ 。在一些实施例中, R^{3s} 是氢。

[1473] 在一些实施例中, R^{4s} 是 R^s , 其中 R^s 如本公开中所述。在一些实施例中, R^{4s} 在 4' 位处 (BA 在 1' 位处)。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-H$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-F$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-Cl$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-Br$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-I$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-CN$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-N_3$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-NO$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-NO_2$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-L-R'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-R'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-L-OR'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-OR'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-L-SR'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-SR'$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-L-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-N(R')$ 。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R^{4s} 是 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷

基。在一些实施例中， R^{4s} 是-OMe。在一些实施例中， R^{4s} 是-MOE。在一些实施例中， R^{4s} 是氢。在一些实施例中， R^s 在一个4'位处是氢，且 R^s 在另一4'位处不是氢，如本文所述。在一些实施例中， R^s 在两个4'位处都是氢。在一些实施例中， R^s 在一个4'位处是氢，且另一4'位连接至核苷酸间键联。在一些实施例中， R^{4s} 是-F。在一些实施例中， R^{4s} 是-Cl。在一些实施例中， R^{4s} 是-Br。在一些实施例中， R^{4s} 是-I。在一些实施例中， R^{4s} 是-CN。在一些实施例中， R^{4s} 是-N₃。在一些实施例中， R^{4s} 是-NO。在一些实施例中， R^{4s} 是-NO₂。在一些实施例中， R^{4s} 是-L-R'。在一些实施例中， R^{4s} 是-R'。在一些实施例中， R^{4s} 是-L-OR'。在一些实施例中， R^{4s} 是-OR'。在一些实施例中， R^{4s} 是-L-SR'。在一些实施例中， R^{4s} 是-SR'。在一些实施例中， R^{4s} 是L-L-N(R')₂。在一些实施例中， R^{4s} 是-N(R')₂。在一些实施例中， R^{4s} 是-OR'，其中R'是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中， R^{4s} 是-OR'，其中R'是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中， R^{4s} 是-OH。在一些实施例中， R^{4s} 是-OMe。在一些实施例中， R^{4s} 是-MOE。在一些实施例中， R^{4s} 是氢。

[1474] 在一些实施例中， R^{5s} 是 R^s ，其中 R^s 如本公开中所述。在一些实施例中， R^{5s} 是R'，其中R'如本公开中所述。在一些实施例中， R^{5s} 是-H。在一些实施例中，两个或更多个 R^{5s} 连接至同一碳原子，且至少一个不是-H。在一些实施例中， R^{5s} 不是-H。在一些实施例中， R^{5s} 是-F。在一些实施例中， R^{5s} 是-Cl。在一些实施例中， R^{5s} 是-Br。在一些实施例中， R^{5s} 是-I。在一些实施例中， R^{5s} 是-CN。在一些实施例中， R^{5s} 是-N₃。在一些实施例中， R^{5s} 是-NO。在一些实施例中， R^{5s} 是-NO₂。在一些实施例中， R^{5s} 是-L-R'。在一些实施例中， R^{5s} 是-R'。在一些实施例中， R^{5s} 是-L-OR'。在一些实施例中， R^{5s} 是-OR'。在一些实施例中， R^{5s} 是-L-SR'。在一些实施例中， R^{5s} 是-SR'。在一些实施例中， R^{5s} 是L-L-N(R')₂。在一些实施例中， R^{5s} 是-N(R')₂。在一些实施例中， R^{5s} 是-OR'，其中R'是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中， R^{5s} 是-OR'，其中R'是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中， R^{5s} 是-OH。在一些实施例中， R^{5s} 是-OMe。在一些实施例中， R^{5s} 是-MOE。在一些实施例中， R^{5s} 是氢。

[1475] 在一些实施例中， R^{5s} 是如本公开中所描述的任选地经取代的C₁₋₆脂肪族，例如针对R或其他变量所述的C₁₋₆脂肪族实施例。在一些实施例中， R^{5s} 是任选地经取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中， R^{5s} 是甲基。在一些实施例中， R^{5s} 是乙基。

[1476] 在一些实施例中， R^{5s} 是适用于寡核苷酸合成的受保护的羟基基团。在一些实施例中， R^{5s} 是-OR'，其中R'是任选地经取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中， R^{5s} 是DMTrO-。用于根据本公开使用的示例保护基团是广泛已知的。对于其他实例，参见Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团]，第2版；Wiley [威利出版社]：纽约，1991；以及WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2010/064146、WO/2014/010250、WO/2011/108682、WO/2012/039448和WO/2012/073857，将各文献的保护基通过引用特此并入。

[1477] 在一些实施例中， R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 和 R^{5s} 中的两个或更多个是R，且可与一个或多个插入原子一起形成如本公开中所述的环。在一些实施例中， R^{2s} 和 R^{4s} 是一起形成环的R，且糖部分可以是双环糖部分，例如LNA糖部分。

[1478] 在一些实施例中， L^s 是-C(R^{5s})₂-，其中每个R^{5s}独立地如本公开中所述。在一些实施例中， R^{5s} 中的一个H且另一个不是H。在一些实施例中， R^{5s} 中没有一个是H。在一些实施例中， L^s 是-CHR^{5s}-，其中每个R^{5s}独立地如本公开中所述。在一些实施例中，-C(R^{5s})₂-是糖部分的任选地经取代的5'-C。在一些实施例中，-C(R^{5s})₂-的C连接至键联磷和糖翼部分。在一些

实施例中, $-C(R^{5s})_2-$ 的C具有R构型。在一些实施例中, $-C(R^{5s})_2-$ 的C具有S构型。如本公开中所述, 在一些实施例中, R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族; 在一些实施例中, R^{5s} 是甲基。

[1479] 在一些实施例中, 所提供的化合物包含一个或多个二价或多价任选取代的环, 例如环A、 A^S 、 A^L 、 $-Cy-$ 、 Cy^L 等, 所述环由两个或更多个R基团(R和可以是R的变量(的组合))一起形成。在一些实施例中, 环是如针对R所描述的但为二价或多价的脂环族、芳基、杂芳基或杂环基基团。如本领域技术人员所理解的, 如果满足其他变量(例如杂原子数、化合价等)的要求, 则针对一个变量(例如环A)描述的环部分也可以适用于其他变量(例如 Cy^L)。本公开中广泛描述了示例环。

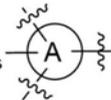
[1480] 在一些实施例中, 环(例如任选地经取代的环A、R等)是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元单环、双环或多环。

[1481] 在一些实施例中, 环可具有其范围内的任何大小, 例如3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元、14元、15元、16元、17元、18元、19元或20元。

[1482] 在一些实施例中, 环是单环的。在一些实施例中, 环是饱和且单环的。在一些实施例中, 环是单环且部分饱和的。在一些实施例中, 环是单环且芳族的。

[1483] 在一些实施例中, 环是双环的。在一些实施例中, 环是多环的。在一些实施例中, 双环或多环包含两个或更多个单环部分, 所述单环部分各自可以是饱和、部分饱和或芳族的, 且所述单环部分各自可以不含有杂原子或含有1-10个杂原子。在一些实施例中, 双环或多环包含饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含不含杂原子的饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含含有一个或多个杂原子的饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含部分饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含不含杂原子的部分饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含含有一个或多个杂原子的部分饱和单环。在一些实施例中, 双环或多环包含芳族单环。在一些实施例中, 双环或多环包含不含杂原子的芳族单环。在一些实施例中, 双环或多环包含含有一个或多个杂原子的芳族单环。在一些实施例中, 双环或多环包含饱和环和部分饱和环, 其各自独立地含有一个或多个杂原子。在一些实施例中, 双环包含饱和环和部分饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 双环包含芳环和部分饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 多环包含饱和环和部分饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 多环包含芳环和部分饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 多环包含芳环和饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 多环包含芳环、饱和环和部分饱和环, 其各自独立地不包含杂原子或包含一个或多个杂原子。在一些实施例中, 环包含至少一个杂原子。在一些实施例中, 环包含至少一个氮原子。在一些实施例中, 环包含至少一个氧原子。在一些实施例中, 环包含至少一个硫原子。

[1484] 如本领域技术人员根据本公开所理解的, 环通常是任选地被取代的。在一些实施例中, 环是未经取代的。在一些实施例中, 环是经取代的。在一些实施例中, 环在其碳原子中的一个或多个上是经取代的。在一些实施例中, 环在其杂原子中的一个或多个上是经取代的。在一些实施例中, 环在其碳原子中的一个或多个上和其杂原子中的一个或多个上是经取代的。在一些实施例中, 两个或更多个取代基可位于同一环原子上。在一些实施例中, 所有可用环原子是经取代的。在一些实施例中, 并非所有可用环原子是经取代的。在一些实施

例中,在所提供的结构中,其中环被指示为连接至其他结构(例如,在 $(R^s)_s$  中的环

A),“任选地经取代的”是指除了已经连接的那些结构之外,其余的可取代的环位置(如果有的话)也是任选地经取代的。

[1485] 在一些实施例中,环是二价或多价 C_{3-30} 环脂肪族环。在一些实施例中,环是二价或多价 C_{3-20} 环脂肪族环。在一些实施例中,环是二价或多价 C_{3-10} 环脂肪族环。在一些实施例中,环是二价或多价的3-30元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的3-7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的3元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的4元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的5元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的6元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,环是二价或多价的环己基环。在一些实施例中,环是二价或多价的环戊基环。在一些实施例中,环是二价或多价的环丁基环。在一些实施例中,环是二价或多价的环丙基环。

[1486] 在一些实施例中,环是二价或多价的 C_{6-30} 芳基环。在一些实施例中,环是二价或多价的苯环。

[1487] 在一些实施例中,环是二价或多价的8-10元双环饱和环、部分不饱和环或芳基环。在一些实施例中,环是二价或多价的8-10元双环饱和环。在一些实施例中,环是二价或多价的8-10元双环部分不饱和环。在一些实施例中,环是二价或多价的8-10元双环芳基环。在一些实施例中,环是二价或多价的萘基环。

[1488] 在一些实施例中,环是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的二价或多价5-30元杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的二价或多价5-30元杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的二价或多价5-30元杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的二价或多价5-30元杂芳基环。

[1489] 在一些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的二价或多价5-6元单环杂芳基环。

[1490] 在一些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的二价或多价5元单环杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价6元单环杂芳基环。

[1491] 在某些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5,6-稠合杂芳基环。在某些实施例中,环是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价6,6-稠合杂芳基环。

[1492] 在一些实施例中,环是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的二价或多价3-30元杂环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二

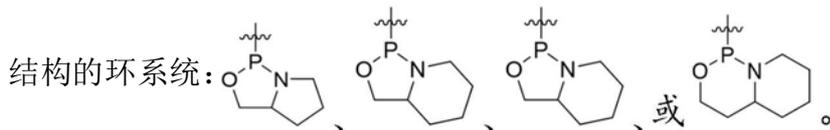
价或多价3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5-7元部分不饱和单环。在某些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5-6元部分不饱和单环。在某些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5元部分不饱和单环。在某些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价6元部分不饱和单环。在某些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价7元部分不饱和单环。在一些实施例中,环是具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的二价或多价3元杂环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价4元杂环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5元杂环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价6元杂环。在一些实施例中,环是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价7元杂环。

[1493] 在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价8-10元双环杂芳基环。

[1494] 在一些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价5, 6-稠合杂芳基环。在某些实施例中,环是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的二价或多价6, 6-稠合杂芳基环。

[1495] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环(通常是任选地经取代的)是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的单环饱和5-7元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的单环饱和5元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的单环饱和6元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的单环饱和和7元环。

[1496] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的双环、饱和环、部分不饱和环或芳基5-30元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外具有0-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的双环、饱和环、部分不饱和环或芳基5-30元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的双环及饱和8-10元双环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的双环及饱和8元双环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的双环及饱和9元双环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外不具有其他杂原子的双环及饱和10元双环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是双环的,且包含与5元环稠合的5元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是双环的,且包含与6元环稠合的5元环。在一些实施例中,5元环包含一个或多个作为环原子的插入氮原子、磷原子和氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环包含具有如下骨架



[1497] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的多环、饱和环、部分不饱和环或芳基3-30元环。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是除插入杂原子(如果存在的话)之外具有0-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的多环、饱和环、部分不饱和环或芳基3-30元环。

[1498] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5-10元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5-9元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5-8元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5-7元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5-6元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。

[1499] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含6元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含7元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含8元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含9元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含10元单环,其环原子包含一个或多个插入氮原子、磷原子和/或氧原子。

[1500] 在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含5元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含6元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含7元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含8元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含9元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。在一些实施例中,由两个或更多个基团一起形成的环是单环、双环或多环的且包含10元环,其环原子由碳原子以及插入氮原子、磷原子和氧原子组成。

[1501] 在一些实施例中,本文所述的环是未取代的。在一些实施例中,本文所述的环是经取代的。在一些实施例中,取代基是选自本公开中所提供的示例化合物中描述的那些取代基。

[1502] 如本文所述,每个 L^P 独立地是如本公开中所述的核苷酸间键联,例如天然磷酸酯键联、硫代磷酸二酯键联、经修饰的核苷酸间键联、手性核苷酸间键联等。

[1503] 在一些实施例中, R' 是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、或 $-S(O)_2R$,其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 $-C(O)R$,其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 $-C(O)OR$,其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 $-S(O)_2R$,其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是氢。在一些实施例中, R' 不是氢。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{1-20} 脂肪族。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{1-20} 杂脂肪族。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{6-20} 芳基。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{6-20} 芳基脂肪族。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的5-20元杂芳基。在一些实施例中, R' 是 R ,其中 R 是如本公开中所述的任选地经取代的3-20元杂环基。在一些实施例中,两个或更多个 R' 是 R ,且任选地且独立地一起形成如本公开中所述的任选地经取代的环。

[1504] 在一些实施例中,每个 R 独立地是 $-H$,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,或

两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[1505] 在一些实施例中,每个 R 独立地是 $-H$,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,或

两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;

两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插

入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

[1506] 在一些实施例中,每个R独立地是-H,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-20} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族, C_{6-20} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基,或

两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环;

两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环。

[1507] 在一些实施例中,每个R独立地是-H,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基。

[1508] 在一些实施例中,每个R独立地是-H,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-20} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-20} 杂脂肪族, C_{6-20} 芳基, C_{6-20} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-20} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-20元杂环基。

[1509] 在一些实施例中,R是氢。在一些实施例中,R不是氢。在一些实施例中,R是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族, C_{6-30} 芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基环,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环。

[1510] 在一些实施例中,R是氢,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-20} 脂肪族,苯基,3-7元饱和或部分不饱和碳环,8-10元双环饱和环、部分不饱和环或芳基环,具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和的杂环,具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环,或具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[1511] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-30} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-20} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-15} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-10} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中,R是任选地经取代的己基、戊基、丁基、丙基、乙基或甲基。在一些实施例中,R是任选地经取代的己基。在一些实施例中,R是任选地

经取代的戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的丁基。在一些实施例中,R是任选地经取代的丙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的乙基。在一些实施例中,R是任选地经取代的甲基。在一些实施例中,R是己基。在一些实施例中,R是戊基。在一些实施例中,R是丁基。在一些实施例中,R是丙基。在一些实施例中,R是乙基。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R是异丙基。在一些实施例中,R是正丙基。在一些实施例中,R是叔丁基。在一些实施例中,R是仲丁基。在一些实施例中,R是正丁基。在一些实施例中,R是 $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 。

[1512] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{3-30} 环脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{3-20} 环脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{3-10} 环脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施例中,R是环己基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施例中,R是环戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施例中,R是环丁基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中,R是环丙基。

[1513] 在一些实施例中,R是任选地经取代的3-30元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的3元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的4元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的5元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的6元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的7元饱和或部分不饱和碳环。在一些实施例中,R是任选地经取代的环庚基。在一些实施例中,R是环庚基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环己基。在一些实施例中,R是环己基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环戊基。在一些实施例中,R是环戊基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丁基。在一些实施例中,R是环丁基。在一些实施例中,R是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中,R是环丙基。

[1514] 在一些实施例中,当R是或包含环结构(例如环脂肪族团、环杂脂肪族、芳基、杂芳基等)时,所述环结构可以是单环、双环或多环的。在一些实施例中,R是或包含单环结构。在一些实施例中,R是或包含双环结构。在一些实施例中,R是或包含多环结构。

[1515] 在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的 C_{1-30} 杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-10个杂原子的任选地经取代的 C_{1-20} 杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷或硅的杂原子的任选地经取代的 C_{1-20} 杂脂肪族,其任选地包括氮、硫、磷或硒的一种或多种氧化形式。在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{1-30} 杂脂肪族,其包含独立地选自以下的1-10个基团: $\text{—}\overset{\text{N}}{\text{—}}$ 、 —N= 、 =N 、 —S— 、 —S(O)— 、 $\text{—S(O)}_2\text{—}$ 、 —O— 、 =O 、 $\text{—}\overset{\text{P}}{\text{—}}$ 、 $\text{—}\overset{\text{P}}{\parallel}$ 和 $\text{—}\overset{\text{Si}}{\text{—}}$ 。

[1516] 在一些实施例中,R是任选地经取代的 C_{6-30} 芳基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯基。在一些实施例中,R是苯基。在一些实施例中,R是经取代的苯基。

[1517] 在一些实施例中,R是任选地经取代的8-10元双环饱和环、部分不饱和环或芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的8-10元双环饱和环。在一些实施例中,R是任选地经取代的8-10元双环部分不饱和环。在一些实施例中,R是任选地经取代的8-10元双环芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的萘基。

[1518] 在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-30元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-30元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的5-30元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的5-30元杂芳基环。

[1519] 在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选地经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的5-6元单环杂芳基环。

[1520] 在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元单环杂芳基环。

[1521] 在一些实施例中,R是有一个选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元单环杂芳基环。在一些实施例中,R选自任选地经取代的吡咯基、呋喃基或噻吩基。

[1522] 在一些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。在某些实施例中,R是有一个氮原子以及选自硫或氧的另一杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例R基团包括但不限于任选地经取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[1523] 在一些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例R基团包括但不限于任选地经取代的三唑基、噁二唑基或噻二唑基。

[1524] 在一些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂芳基环。示例R基团包括但不限于任选地经取代的四唑基、噁三唑基和噻三唑基。

[1525] 在一些实施例中,R是具有1-4个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1-2个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有四个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有三个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在一些实施例中,R是具有两个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。在某些实施例中,R是有一个氮原子的任选地经取代的6元杂芳基环。示例R基团包括但不限于任选地经取代的吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基或四嗪基。

[1526] 在某些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施例中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吲哚基。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]辛基。在某些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一

些实施例中,R是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噁唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在某些实施例中,R是具有3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1527] 在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1528] 在某些实施例中,R是有一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并[b]噻吩基。在某些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噁唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在某些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基或咪唑并哒嗪基。在某些实施例中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1529] 在一些实施例中,R是任选地经取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-b]吡咯基、4H-咪唑并[3,2-b]吡咯基、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯基、咪唑并[3,2-b]咪唑基、噻吩并[3,2-b]咪唑基、噁唑并[3,2-b]噁唑基、1H-吡咯并[1,2-a]咪唑基、吡咯并[2,1-b]噁唑基或吡咯并[2,1-b]噻唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的二氢吡咯并咪唑基、1H-咪唑并咪唑基、1H-噻吩并咪唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并异噁唑基、4H-吡咯并噁唑基、4H-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4H-吡咯并噻唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并噻唑基、1H-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-b]噻唑基。

[1530] 在某些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的喹啉基。在一些实施例中,R是任选地经取代的异喹啉基。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自

氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的喹啉或喹喔啉。

[1531] 在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-30元杂环。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的3-30元杂环。

[1532] 在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-7元部分不饱和单环。在某些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和单环。在某些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和单环。在某些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的7元部分不饱和单环。在一些实施例中,R是具有一个选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的3元杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4元杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元杂环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的7元杂环。

[1533] 在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的3元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的7元饱和或部分不饱和的杂环。

[1534] 在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施例中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4

元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施例中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的4元部分不饱和的杂环。

[1535] 在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施例中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的5元部分不饱和的杂环。

[1536] 在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氮。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是氧。在一些实施例中,R是具有不超过1个杂原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环,其中所述杂原子是硫。在一些实施例中,R是具有2个氧原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是具有2个氮原子的任选地经取代的6元部分不饱和的杂环。

[1537] 在某些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的杂环。在某些实施例中,R是任选地经取代的环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环丁烷基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基、硫杂环庚烷基、二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、二硫杂环戊烷基、二氧杂环己烷基、吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、二噻烷基、二氧杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、氧硫杂环庚基、二硫杂环庚基、二氮杂环庚基、二氢呋喃酮基、四氢吡喃酮基、氧杂环庚酮基、吡咯啉酮基、哌啉酮基、氮杂环庚酮基、二氢噻吩酮基、四氢硫代吡喃酮基、硫杂环庚酮基、噁唑啉酮基、氧氮杂环己酮基、氧氮杂环庚酮基、二氧杂环戊酮基、二氧杂环己酮基、二氧杂环庚酮基、氧硫杂环戊酮基、氧杂噻喃酮基、氧硫杂环庚酮基、噻唑烷酮基、噻嗪酮基、硫氮杂环庚酮基、咪唑烷酮基、四氢嘧啶酮基、二氮杂环庚酮基、咪唑烷二酮基、噁唑烷二酮基、噻唑烷二酮基、二氧杂环戊烷二酮基、氧硫杂环戊烷二酮基、哌嗪二酮基、吗啉二酮基、硫代吗啉二酮基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢苯硫基或四氢硫代吡喃基。

[1538] 在某些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5-6元部分不饱和单环。在某些实施例中,R是任选地经取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基基团。

[1539] 在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的7-10元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的异吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢喹啉基。在一些实施例中,R是任选地经取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂双环[3.2.1]辛基。

[1540] 在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的8-10元双环杂芳基环。

[1541] 在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的1,4-二氢吡咯并[3,2-b]吡咯基、4H-咪唑并[3,2-b]吡咯基、4H-噻吩并[3,2-b]吡咯基、咪唑并[3,2-b]咪唑基、噻吩并[3,2-b]咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩基、1H-吡咯并[1,2-a]咪唑基、吡咯并[2,1-b]噁唑基或吡咯并[2,1-b]噻唑基。在一些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的二氢吡咯并咪唑基、1H-咪唑并咪唑基、1H-噻吩并咪唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并异噁唑基、4H-吡咯并噁唑基、4H-吡咯并异噁唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并异噁唑基、4H-吡咯并噻唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并噻唑基、1H-咪唑并咪唑基、咪唑并噁唑基或咪唑并[5,1-b]噻唑基。在一些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1542] 在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在某些实施例中,R是具有一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在某些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的氮杂吡啶基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并咪唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噻唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的苯并噁唑基。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶基。在某些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基或咪唑并吡啶基。在某些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的嘌呤基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基

或咪唑并吡嗪基。在某些实施例中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的5,6-稠合杂芳基环。

[1543] 在某些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在其他实施例中,R是具有一个选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的喹啉基。在一些实施例中,R是任选地经取代的异喹啉基。在一些实施例中,R是具有两个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基或萘啶基。在一些实施例中,R是具有三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并吡嗪基或苯并三嗪基。在一些实施例中,R是具有四个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。在一些实施例中,R是任选地经取代的吡啶并三嗪基、喋啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并吡嗪基、嘧啶并吡嗪基或嘧啶并嘧啶基。在一些实施例中,R是具有五个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的6,6-稠合杂芳基环。

[1544] 在一些实施例中,R是任选地经取代的C₆₋₃₀芳基脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₆₋₂₀芳基脂肪族。在一些实施例中,R是任选地经取代的C₆₋₁₀芳基脂肪族。在一些实施例中,芳基脂肪族的芳基部分具有6、10或14个芳基碳原子。在一些实施例中,芳基脂肪族的芳基部分具有6个芳基碳原子。在一些实施例中,芳基脂肪族的芳基部分具有10个芳基碳原子。在一些实施例中,芳基脂肪族的芳基部分具有14个芳基碳原子。在一些实施例中,芳基部分是任选地经取代的苯基。

[1545] 在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的C₆₋₂₀芳基杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-10个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的C₆₋₂₀芳基杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的C₆₋₁₀芳基杂脂肪族。在一些实施例中,R是具有1-5个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选地经取代的C₆₋₁₀芳基杂脂肪族。

[1546] 在一些实施例中,两个R基团任选地且独立地一起形成共价键。在一些实施例中,形成-C=O。在一些实施例中,形成-C=C-。在一些实施例中,形成-C≡C-。

[1547] 在一些实施例中,同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。在一些实施例中,同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环。在一些实施例中,同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-10元单环、双环或多环。在一些实施例中,同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-3个

独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-6元单环、双环或多环。在一些实施例中,同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除所述原子外具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-5元单环、双环或多环。

[1548] 在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-10元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-5个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-10元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-6元单环、双环或多环。在一些实施例中,两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-3个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-5元单环、双环或多环。

[1549] 在一些实施例中,R基团中或由两个或更多个R基团一起形成的结构中的杂原子选自氧、氮和硫。在一些实施例中,所形成的环是3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元、14元、15元、16元、17元、18元、19元或20元的。在一些实施例中,所形成的环是饱和的。在一些实施例中,所形成的环是部分饱和的。在一些实施例中,所形成的环是芳族的。在一些实施例中,所形成的环包含饱和环部分、部分饱和环部分或芳环部分。在一些实施例中,所形成的环包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳环原子。在一些实施例中,所形成的环含有不超过5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个芳环原子。在一些实施例中,芳环原子选自碳、氮、氧和硫。

[1550] 在一些实施例中,由两个或更多个R基团(或两个或更多个选自R和可以是R的变量的基团)一起形成的环是C₃₋₃₀环脂肪族,C₆₋₃₀芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,或具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,环如针对R所描述但为二价或多价的。

[1551] 在一些实施例中,P^L是P(=W)。在一些实施例中,P^L是P。在一些实施例中,P^L是P→B(R')₃。在一些实施例中,P^L的P是手性的。在一些实施例中,P^L的P是R_p。在一些实施例中,P^L的P是S_p。在一些实施例中,式I的键联是磷酸酯键联或其盐形式。在一些实施例中,式I的键联是硫代磷酸酯键联或其盐形式。在一些实施例中,P^L是P*(=W),其中P*是手性键联磷。在一些实施例中,P^L是P*(=O),其中P*是手性键联磷。

[1552] 在一些实施例中,W是O。在一些实施例中,W是S。在一些实施例中,W是Se。

[1553] 在一些实施例中,R'是-R、-C(O)R、-CO₂R、或-SO₂R,其中R如本公开中所述。

[1554] 在一些实施例中,R'是-R,其中R如上文和本文所定义和描述。在一些实施例中,R'是氢。

[1555] 在一些实施例中, R' 是 -C(O)R, 其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 -CO₂R, 其中 R 如本公开中所述。在一些实施例中, R' 是 -SO₂R, 其中 R 如本公开中所述。

[1556] 同一氮上的两个 R' 与插入原子一起形成任选地经取代的杂环或杂芳基环。同一碳上的两个 R' 与插入原子一起形成任选地经取代的芳基环、碳环、杂环或杂芳基环。

[1557] 在一些实施例中, -Cy- 是选自亚苯基、亚碳环基、亚芳基、亚杂芳基和亚杂环基的任选地经取代的二价环。

[1558] 在一些实施例中, -Cy- 是任选地经取代的亚苯基。在一些实施例中, -Cy- 是任选地经取代的亚碳环基。在一些实施例中, -Cy- 是任选地经取代的亚芳基。在一些实施例中, -Cy- 是任选地经取代的亚杂芳基。在一些实施例中, -Cy- 是任选地经取代的亚杂环基。

[1559] 在一些实施例中, X、Y 和 Z 各自独立地是 -O-、-S-、-N(-L-R¹)- 或 L, 其中 L 和 R¹ 各自独立地如上文所定义和下文所描述。

[1560] 在一些实施例中, X 是 -O-。在一些实施例中, X 是 -S-。在一些实施例中, X 是 -O- 或 -S-。在一些实施例中, C9orf72 寡核苷酸包含至少一个具有式 I 的核苷酸间键联, 其中 X 是 -O-。在一些实施例中, C9orf72 寡核苷酸包含至少一个具有式 I 的核苷酸间键联, 其中 X 是 -S-。在一些实施例中, C9orf72 寡核苷酸包含至少一个其中 X 是 -O- 的具有式 I 的核苷酸间键联和至少一个其中 X 是 -S- 的具式 I 的核苷酸间键联。在一些实施例中, C9orf72 寡核苷酸包含至少一个其中 X 是 -O- 的具有式 I 的核苷酸间键联, 和至少一个其中 X 是 -S- 的具式 I 的核苷酸间键联, 以及至少一个其中 L 是任选地经取代的直链或支链 C₁-C₁₀ 亚烷基的具式 I 的核苷酸间键联, 其中 L 的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: 任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烷基、C₁-C₆ 亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或 -C(O)O-。

[1561] 在一些实施例中, X 是 -N(-L-R¹)-。在一些实施例中, X 是 -N(R¹)-。在一些实施例中, X 是 -N(R')-。在一些实施例中, X 是 -N(R)-。在一些实施例中, X 是 -NH-。

[1562] 在一些实施例中, X 是 L。在一些实施例中, X 是共价键。在一些实施例中, X 是任选地经取代的直链或支链 C₁-C₁₀ 亚烷基, 其中 L 的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: 任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烷基、C₁-C₆ 亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或 -C(O)O-。在一些实施例中, X 是任选的经取代的 C₁-C₁₀ 亚烷基或 C₁-C₁₀ 亚烯基。在一些实施例中, X 是亚甲基。

[1563] 在一些实施例中, Y 是 -O-。在一些实施例中, Y 是 -S-。

[1564] 在一些实施例中, Y 是 -N(-L-R¹)-。在一些实施例中, Y 是 -N(R¹)-。在一些实施例中, Y 是 -N(R')-。在一些实施例中, Y 是 -N(R)-。在一些实施例中, Y 是 -NH-。

[1565] 在一些实施例中, Y 是 L。在一些实施例中, Y 是共价键。在一些实施例中, Y 是任选地经取代的直链或支链 C₁-C₁₀ 亚烷基, 其中 L 的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: 任选地经取代的 C₁-C₆ 亚烷基、C₁-C₆ 亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')

C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-。在一些实施例中,Y是任选的经取代的C₁-C₁₀亚烷基或C₁-C₁₀亚烯基。在一些实施例中,Y是亚甲基。

[1566] 在一些实施例中,Z是-O-。在一些实施例中,Z是-S-。

[1567] 在一些实施例中,Z是-N(-L-R¹)-。在一些实施例中,Z是-N(R¹)-。在一些实施例中,Z是-N(R')-。在一些实施例中,Z是-N(R)-。在一些实施例中,Z是-NH-。

[1568] 在一些实施例中,Z是L。在一些实施例中,Z是共价键。在一些实施例中,Z是任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-。在一些实施例中,Z是任选的经取代的C₁-C₁₀亚烷基或C₁-C₁₀亚烯基。在一些实施例中,Z是亚甲基。

[1569] 在一些实施例中,L是共价键或任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-。

[1570] 在一些实施例中,L是共价键。在一些实施例中,L是任选地经取代的直链或支链C₁-C₁₀亚烷基,其中L的一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-。

[1571] 在一些实施例中,R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₅₀脂肪族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-,其中每个变量独立地描述于本公开中。在一些实施例中,R¹是卤素、R或任选地经取代的C₁-C₁₀脂肪族,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:任选地经取代的C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、或-C(O)O-,其中每个变量独立地描述于本公开中。

[1572] 在一些实施例中,R¹是氢。在一些实施例中,R¹是卤素。在一些实施例中,R¹是-F。在一些实施例中,R¹是-Cl。在一些实施例中,R¹是-Br。在一些实施例中,R¹是-I。

[1573] 在一些实施例中,R¹是R,其中R如本公开中所述。

[1574] 在一些实施例中,R¹是选自C₁-C₅₀脂肪族、苯基、碳环基、芳基、杂芳基和杂环基的

任选地经取代的基团。

[1575] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_{50} 脂肪族。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_{10} 脂肪族。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_6 脂肪族。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的直链或支链己基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的直链或支链戊基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的直链或支链丁基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的直链或支链丙基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的乙基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的甲基。

[1576] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是经取代的苯基。在一些实施例中, R^1 是苯基。

[1577] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的碳环基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_3 - C_{10} 碳环基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的单环碳环基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的环庚基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的环己基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的环戊基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的环丁基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的环丙基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的双环碳环基。

[1578] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的芳基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的双环芳基环。

[1579] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的杂芳基。在一些实施例中, R^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的任选地经取代的 5-6 元单环杂芳基环。在一些实施例中, R^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的 5-6 元单环杂芳基环。在一些实施例中, R^1 是具有 1-3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的未取代的 5-6 元单环杂芳基环。在某些实施例中, R^1 是具有 1-4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的 8-10 元双环杂芳基环。

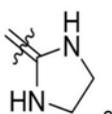
[1580] 在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的杂环基。在一些实施例中, R^1 是具有 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的 3-7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中, R^1 是具有 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的经取代的 3-7 元饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中, R^1 是具有 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的未取代的 3-7 元饱和或部分不饱和的杂环。

[1581] 在某些实施例中, R^1 是具有 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的 5-6 元部分不饱和单环。在某些实施例中, R^1 是任选地经取代的四氢吡啶基、二氢噻唑基、二氢噁唑基或噁唑啉基基团。

[1582] 在一些实施例中, R^1 是具有 1-4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的 8-10 元双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的吡啶基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的异吡啶基。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 1,2,3,4-四氢喹啉。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉。

[1583] 环 A^L 可以是单价、二价或多价的。在一些实施例中, 环 A^L 是单价的 (例如, 当 g 是 0 且无取代时)。在一些实施例中, 环 A^L 是二价的。在一些实施例中, 环 A^L 是多价的。在一些实施例中, 环 A^L 是二价的且是 $-Cy-$ 。在一些实施例中, 环 A^L 是任选地经取代的二价三唑环。在一些实施例中, 环 A^L 是三价的且是 Cy^L 。在一些实施例中, 环 A^L 是四价的且是 Cy^L 。在一些实施例中, 环

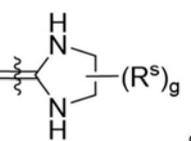
A^L 是任选地经取代的



[1584] 在一些实施例中, $-X-L-R^1$ 是任选地经取代的炔基。在一些实施例中, $-X-L-R^1$ 是 $-C\equiv CH$ 。在一些实施例中, 炔基基团, 例如 $-C\equiv CH$, 可以通过各种反应与多种试剂进行反应以提供进一步的修饰。例如, 在一些实施例中, 炔基基团可通过点击化学与叠氮化物反应。在一些实施例中, 叠氮化物具有 R^1-N_3 的结构。

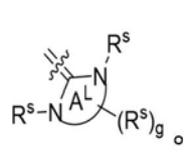
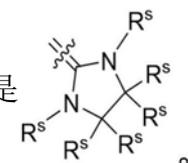
[1585] 在一些实施例中, g 是0-20。在一些实施例中, g 是1-20。在一些实施例中, g 是1-5。在一些实施例中, g 是1。在一些实施例中, g 是2。在一些实施例中, g 是3。在一些实施例中, g 是4。在一些实施例中, g 为5。在一些实施例中, g 是6。在一些实施例中, g 是7。在一些实施例中, g 是8。在一些实施例中, g 是9。在一些实施例中, g 是10。在一些实施例中, g 是11。在一些实施例中, g 是12。在一些实施例中, g 是13。在一些实施例中, g 是14。在一些实施例中, g 是15。在一些实施例中, g 是16。在一些实施例中, g 是17。在一些实施例中, g 是18。在一些实施例中, g 是19。在一些实施例中, g 是20。

[1586] 在一些实施例中, $\text{---}(A^L)\text{---}(R^s)_g$ 是



在一些实施例中, $\text{---}(A^L)\text{---}(R^s)_g$ 是

在一些实施例中, $\text{---}(A^L)\text{---}(R^s)_g$ 是

[1587] 在一些实施例中, 本公开提供寡核苷酸的多聚体。在一些实施例中, 至少一个单体是寡核苷酸。在一些实施例中, 多聚体是相同寡核苷酸的多聚体。在一些实施例中, 多聚体是在结构上不同的寡核苷酸的多聚体。在一些实施例中, 多聚体的每个寡核苷酸通过其自身的途径(例如RNA干扰(RNAi)、RNA酶H依赖型等)独立地执行其功能。

[1588] 在一些实施例中, 本公开提供寡核苷酸的盐及其药物组合物。在一些实施例中, 盐是药学上可接受的盐。在一些实施例中, 可以捐赠给碱的每种氢离子(例如, 在水溶液、药物组合物等的条件下)被非 H^+ 阳离子替换。例如, 在一些实施例中, 寡核苷酸的药学上可接受的盐是全金属离子盐, 其中每个核苷酸间键联(例如天然磷酸酯键联、硫代磷酸二酯键联等)的每个氢离子(例如 $-OH$ 、 $-SH$ 等)被金属离子替换。在一些实施例中, 所提供的盐是全钠盐。在一些实施例中, 所提供的药学上可接受的盐是全钠盐。在一些实施例中, 所提供的盐是全钠盐, 其中为天然磷酸酯键联(酸形式 $-O-P(O)(OH)-O-$ (如果存在的话)的每个核苷酸间键联以其钠盐形式($-O-P(O)(ONa)-O-$)存在, 并且为硫代磷酸二酯键联(酸形式 $-O-P(O)(SH)-O-$ (如果存在的话)的每个核苷酸间键联以其钠盐形式($-O-P(O)(SNa)-O-$)存在。

[1589] 在一些实施例中, 所提供的化合物(例如所提供的寡核苷酸)具有60%-100%的纯度。在一些实施例中, 纯度为至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些实施例中, 纯度为至少60%。在一些实施例中, 纯度为至少70%。在一些实施例中, 纯度为至少80%。在一些实施例中, 纯度为至少85%。在一些实施例中, 纯度为至少90%。在一些实施例中, 纯度为至少91%。在一些实施例中,

中,纯度为至少92%。在一些实施例中,纯度为至少93%。在一些实施例中,纯度为至少94%。在一些实施例中,纯度为至少95%。在一些实施例中,纯度为至少96%。在一些实施例中,纯度为至少97%。在一些实施例中,纯度为至少98%。在一些实施例中,纯度为至少99%。在一些实施例中,纯度为至少99.5%。

[1590] 根据本公开可使用各种连接子、碳水化合物部分和靶向部分(包括本领域中已知的许多者)。在一些实施例中,碳水化合物部分是靶向部分。在一些实施例中,靶向部分是碳水化合物部分。

[1591] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是交替体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是P-修饰交替体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是立体交替体。

[1592] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是嵌段体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是P-修饰嵌段体。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸是立体嵌段体。

[1593] 在一些实施例中,所提供的具有不对称形式的寡核苷酸是缺口体。

[1594] 在一些实施例中,所提供的具有不对称形式的寡核苷酸是跳过体。

[1595] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地经取代的核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地经取代的天然核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个任选地经取代的经修饰的核碱基。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞嘧啶或5-羧基胞嘧啶。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个5-甲基胞苷。

[1596] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的每个核碱基独立地是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶的任选地经取代的或受保护的核碱基。在一些实施例中,每个BA独立地是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶或尿嘧啶的任选地经取代的或受保护的核碱基。如本领域技术人员所理解的,可以根据本公开使用各种受保护的核碱基,包括本领域广泛已知的那些,例如用于寡核苷酸制备的那些(例如WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO2017/015555和WO2017/062862中的受保护的核碱基,将所述文献的每一者中的受保护的核碱基通过引用并入本文)。

[1597] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)是单链寡核苷酸。在一些实施例中,所提供的单链寡核苷酸进一步包含与所述单链寡核苷酸部分或完全互补的一条或多条另外的链。

[1598] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)是杂合的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是部分杂合的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是完全杂合的寡核苷酸链。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是双链寡核苷酸。在某些实施例中,所提供的寡核苷酸是三链寡核苷酸(例如,三链体)。

[1599] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)是嵌合的。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如,具有以下碱基序列的寡核苷酸,所述碱基序列包含本文所公开的寡核苷酸的碱基序列、由本文所公开的寡核苷酸的碱基序列组成、或包含本文所公开的寡核苷酸的碱基序列的一部分)是DNA-RNA嵌合体,DNA-LNA嵌合体,包含DNA、RNA、LNA、2'-修饰的糖等中的任何两种或更多种的嵌合体。

[1600] 在一些实施例中,寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)可以包含WO 2012/

030683中描述的化学结构。

[1601] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)包含核酸类似物,例如GNA、LNA、PNA、TNA、F-HNA(F-THP或3'-氟四氢吡喃)、MNA(甘露醇核酸,例如Leumann 2002Bioorg.Med.Chem.[生物有机化学与医药化学]10:841-854)、ANA(安尼妥核酸)和吗啉基。

[1602] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的长度是约2-500个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的长度是约5-500个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的长度是约10-50个核苷酸单元。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的长度是约15-50个核苷酸单元。在一些实施例中,每个核苷酸单元独立地包含本文公开的杂芳基核碱基单元(例如,腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶,它们各自任选地且独立地被取代或保护)、含有5-10元杂环基环的糖单元、以及具有式I结构的核苷酸间键联。

[1603] 在一些实施例中,特征为1)共同的碱基序列和长度,2)共同的骨架键联模式,和3)共同的骨架手性中心模式的一种寡核苷酸类型的寡核苷酸具有相同的化学结构。例如,它们具有相同的碱基序列、相同的核苷修饰模式、相同的骨架键联模式(即,核苷酸间键联类型(例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)的模式)、相同的骨架手性中心模式(即,键联磷立体化学模式(R_p/S_p))、以及相同的骨架磷修饰模式(例如,本文公开的式I中的“-XLR¹”基团的模式)。

[1604] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)可以指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可以指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低,并且具有以下碱基序列,所述碱基序列由本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列组成、包含本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列、或包含本文公开的任何寡核苷酸的碱基序列的一部分(例如,跨度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或更多个连续碱基),并且所述寡核苷酸包含碱基、糖和/或核苷酸间键联的至少一种非天然存在的修饰。

[1605] 在一些实施例中,所提供的组合物包含寡核苷酸。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)包含一个或多个碳水化合物部分。在一些实施例中,碳水化合物部分与寡核苷酸链附接。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含一个或多个靶向部分。可与寡核苷酸缀合的另外的化学部分的非限制性实例示于实例1中。

[1606] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可以指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可以通过RNA酶H介导的敲低来指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可以通过与靶基因mRNA结合后在空间上阻断翻译、和/或通过改变或干扰mRNA剪接来指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,靶基因包含六核苷酸重复扩增。

[1607] 在一些实施例中,寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)是反义转录物特异性抑制剂或能够特异性抑制反义转录物或基因和/或其表达产物或基因产物的表达的试剂。例如,寡核苷酸包括核酸(包括反义化合物),包括但不限于反义寡核苷酸(ASO)、寡核苷酸、双链和单链siRNA;并且寡核苷酸可以作为治疗方案的一部分与适体、抗体、肽、小分子和/或其他试剂一起共同施用或使用,所述其他试剂能够抑制以下各项的表达:反义转录物或基因和/或其表达产物或基因产物,或增加包含重复扩增的转录物或其基因产物的表达、

活性和/或水平的基因或基因产物,或与障碍相关的基因或基因产物。在一些实施例中,基因产物是从基因转录的RNA(例如,mRNA或前mRNA)、从RNA转录物翻译的蛋白质、或病灶。从RNA转录物翻译的蛋白质包括任何这样的蛋白质,包括但不限于含有二肽重复序列的蛋白质。病灶是一种复合体,其包含例如转录物或其一部分,包括但不限于包含含有六核苷酸重复扩增区域、与一种或多种RNA结合蛋白复合的复合体。在一些实施例中,从前mRNA剪接包含六核苷酸重复扩增的内含子,并且所述内含子与各种RNA结合蛋白结合,产生病灶(复数:病灶(foci)),其中所述RNA结合蛋白与它们的一种或多种正常功能隔离。

[1608] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)具有碱基序列(或其一部分)、化学修饰模式(或其一部分)、结构元件或其一部分、或本文所述的形式或其一部分。

[1609] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸(例如具有不对称形式的寡核苷酸)能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低,具有碱基序列(或其一部分)、化学修饰模式(或其一部分)、结构元件或其一部分、或本文所述的形式或其一部分。在一些实施例中,所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低的寡核苷酸具有碱基序列(或其一部分)、化学修饰模式(或其一部分)、本文公开(例如在表1A或附图中)的任何寡核苷酸的形式、或本文公开的其他形式、或本文所述的结构元件或形式或其部分。

[1610] 在一些实施例中,寡核苷酸的靶标是不是mRNA的RNA。

[1611] 在一些实施例中,与参考条件相比,所提供的寡核苷酸及其组合物令人惊讶地有效。在一些实施例中,所希望的生物效应(例如,如通过不希望mRNA、蛋白质等的降低的水平所测量的)可以被增强5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些实施例中,通过与参考条件相比的所希望的mRNA水平的增加来测量改变。在一些实施例中,通过与参考条件相比的不希望的mRNA水平的降低来测量改变。在一些实施例中,参考条件是不存在寡核苷酸处理。在一些实施例中,参考条件是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的立体随机组合物。

[1612] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含水平增加的一种或多种同位素。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸被例如一种或多种元素(例如氢、碳、氮等)的一种或多种同位素标记。在一些实施例中,所提供组合物中的所提供寡核苷酸(例如第一多个寡核苷酸)包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰,其中所述寡核苷酸含有富集水平的氘。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸在一个或多个位置被氘标记(用 ^2H 替换 ^1H)。在一些实施例中,寡核苷酸或与所述寡核苷酸缀合的任何部分(例如靶向部分等)的一个或多个 ^1H 被 ^2H 取代。此类寡核苷酸可用于本文所述的任何组合物或方法中。

[1613] 在一些实施例中,本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸:

- 1) 具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列;和
- 2) 包含一个或多个经修饰的糖部分和经修饰的核苷酸间键联。

[1614] 在一些实施例中,共同的碱基序列和长度可以被称为共同的碱基序列。在一些实施例中,具有共同的碱基序列的寡核苷酸可以具有相同的核苷修饰模式,例如糖修饰、碱基修饰等。在一些实施例中,核苷修饰模式可以通过位置和修饰的组合来表示。在一些实施例中,骨架键联模式包含每个核苷酸间键联的位置和类型(例如磷酸酯、硫代磷酸酯、经取代

的硫代磷酸酯等)。寡核苷酸的骨架手性中心模式可通过自5'至3'的键联磷立体化学(Rp/Sp)的组合来命名。如上文所例示,非手性键联的位置可例如从骨架键联模式获得。

[1615] 如本领域普通技术人员所理解的,通过核苷酸单体的非立体选择性和/或低立体选择性偶联来制备寡核苷酸的立体随机或外消旋制剂,通常不使用任何手性助剂、手性修饰试剂、和/或手性催化剂。在一些实施例中,在基本上外消旋(或手性不受控制的)的寡核苷酸制剂中,所有或大多数偶联步骤不是手性控制的,因为偶联步骤没有特异性地进行以提供增强的立体选择性。寡核苷酸的示例基本上外消旋制剂是从常用的亚磷酰胺寡核苷酸合成(本领域熟知的方法),通过用二硫代四乙基秋兰姆或(TETD)或3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮1,1-二氧化物(BDTD)硫化亚磷酸三酯来制备硫代磷酸酯寡核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸的基本上外消旋制剂提供了基本上外消旋的寡核苷酸组合物(或手性不受控制的寡核苷酸组合物)。在一些实施例中,核苷酸单体的至少一个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2、或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,核苷酸单体的至少两个偶联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,核苷酸单体的至少三个偶联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,核苷酸单体的至少四个偶联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,核苷酸单体的至少五个偶联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,核苷酸单体的每个偶联独立地具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,在立体随机或外消旋制剂中,至少一个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少两个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少三个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少四个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少五个核苷酸间键联具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,每个核苷酸间键联独立地具有小于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2、或99:1的非对映立体选择性。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约60:40。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约70:30。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约80:20。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约90:10。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约91:9。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约92:8。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约93:7。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约94:6。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约95:5。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约96:4。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约97:3。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约98:2。在一些实施例中,非对映立体选择性小于约99:1。在一些实施例中,至少一个偶联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少两个偶联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少三个偶联具有小于约90:10

的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少四个偶联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少五个偶联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,各偶联独立地具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少一个核苷酸间键联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少两个核苷酸间键联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少三个核苷酸间键联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少四个核苷酸间键联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,至少五个核苷酸间键联具有小于约90:10的非对映立体选择性。在一些实施例中,每个核苷酸间键联独立地具有小于约90:10的非对映立体选择性。

[1616] 在一些实施例中,手性控制的核苷酸间键联(例如手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸的那些核苷酸间键联)具有90:10或更大的非对映立体选择性。在一些实施例中,每个手性控制的核苷酸间键联(例如手性控制的寡核苷酸组合物的寡核苷酸的那些核苷酸间键联)具有90:10或更大的非对映立体选择性。在一些实施例中,选择性是91:9或更大。在一些实施例中,选择性是92:8或更大。在一些实施例中,选择性是97:3或更大。在一些实施例中,选择性是94:6或更大。在一些实施例中,选择性是95:5或更大。在一些实施例中,选择性是96:4或更大。在一些实施例中,选择性是97:3或更大。在一些实施例中,选择性是98:2或更大。在一些实施例中,选择性是99:1或更大。

[1617] 可以使用各种合适的技术确认立体控制的寡核苷酸(例如,通过本文或本领域所述的方法制备的寡核苷酸)包含预期的立体控制的(手性控制的)核苷酸间键联,和/或确定寡核苷酸组合物或核苷酸间键联的非对映立体选择性。作为非限制性实例,有用的技术包括:NMR(例如,1D(一维)和/或2D(二维) ^1H - ^{31}P HETCOR(异核相关光谱))、HPLC、RP-HPLC、质谱、LC-MS、和/或立体特异性核酸酶。

[1618] 如本领域普通技术人员所理解的,在一些实施例中,可以通过在相同或相当条件下二聚体形成的非对映立体选择性来评估偶联或键联的非对映立体选择性,其中二聚体具有相同的5'-和3'-核苷以及核苷酸间键联。

[1619] 在一些实施例中,本公开提供了手性控制的(和/或立体化学纯的)寡核苷酸组合物,其包含通过具有以下各项而限定的第一多个寡核苷酸:

- 1) 共同的碱基序列和长度;
- 2) 共同的骨架键联模式;和

3) 共同的骨架手性中心模式,所述组合物是基本上纯的单一寡核苷酸的制剂,因为所述组合物中至少约10%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式。

[1620] 在一些实施例中,本公开提供了第一多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,因为相对于相同寡核苷酸的基本上外消旋制剂,所述组合物富集了单一寡核苷酸类型的寡核苷酸。在一些实施例中,本公开提供了第一多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物,因为相对于相同寡核苷酸的基本上外消旋制剂,所述组合物富集了单一寡核苷酸类型的寡核苷酸,所述寡核苷酸共享:

- 1) 共同的碱基序列和长度;
- 2) 共同的骨架键联模式;和

3) 共同的骨架手性中心模式。

[1621] 在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有相同的结构。

[1622] 在一些实施例中,一种寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的糖修饰模式。在一些实施例中,一种寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中,一种寡核苷酸类型的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中,一种寡核苷酸类型的寡核苷酸是相同的。

[1623] 在一些实施例中,寡核苷酸是一种寡核苷酸类型的基本上纯的制剂,因为在某些情况下,在某些纯化程序之后,组合物中的不是所述寡核苷酸类型的寡核苷酸是所述寡核苷酸类型的制备过程中的杂质。

[1624] 在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的糖修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的碱基修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式和共同的核苷修饰模式。在一些实施例中,具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式的寡核苷酸是相同的。

[1625] 在一些实施例中,所提供组合物中的寡核苷酸具有共同的骨架磷修饰模式。在一些实施例中,共同的碱基序列是一种寡核苷酸类型的碱基序列。在一些实施例中,所提供的组合物是手性控制的且包含非随机或受控水平的单个寡核苷酸类型的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸类型由以下来定义:

- 1) 碱基序列;
- 2) 骨架键联模式;
- 3) 骨架手性中心的模式;和
- 4) 骨架磷修饰的模式。

[1626] 如上文所指出和本领域中所理解的,在一些实施例中,寡核苷酸的碱基序列可指寡核苷酸中的核苷残基(例如,糖和/或碱基组分中的核苷残基,相对于标准天然存在的核苷酸(如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶)而言)的同一性和/或修饰状态,和/或可指此类残基的杂交特征(即,与特定互补残基杂交的能力)。

[1627] 在一些实施例中,特定寡核苷酸类型可由以下定义:

- 1A) 碱基同一性;
- 1B) 碱基修饰的模式;
- 1C) 糖修饰的模式;
- 2) 骨架键联模式;
- 3) 骨架手性中心的模式;和
- 4) 骨架磷修饰的模式;

其中所述寡核苷酸具有不对称形式。

因此,在一些实施例中,特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基,但其碱基修饰和/或糖修饰的模式不同。在一些实施例中,特定类型的寡核苷酸可共享相同的碱基和碱基修饰模式(包括例如不存在碱基修饰),但其糖修饰的模式不同。

[1628] 在一些实施例中,寡核苷酸的纯度可以通过其制备过程中每个偶联步骤的立体选择性来控制。在一些实施例中,偶联步骤具有60%的立体选择性(例如,非对映立体选择性)(由偶联步骤形成的新的核苷酸间键联的60%具有预期的立体化学)。在这样的偶联步骤后,形成的新的核苷酸间键联可以被称为具有60%的纯度。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少60%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少70%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少80%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少85%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少90%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少91%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少92%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少93%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少94%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少95%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少96%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少97%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少98%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少99%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有至少99.5%的立体选择性。在一些实施例中,每个偶联步骤具有几乎100%的立体选择性。在一些实施例中,偶联步骤具有几乎100%的立体选择性,因为根据分析方法(例如,NMR、HPLC等),来自偶联步骤的所有可检测产物都具有预期的立体选择性。

[1629] 在一些实施例中,所提供的手性控制的(和/或立体化学纯的)制剂含有包括一个或多个经修饰的骨架键联、碱基和/或糖的寡核苷酸。

[1630] 在一些实施例中,一个或多个是一个。在一些实施例中,一个或多个是两个。在一些实施例中,一个或多个是三个。在一些实施例中,一个或多个是四个。在一些实施例中,一个或多个是五个。在一些实施例中,一个或多个是六个。在一些实施例中,一个或多个是七个。在一些实施例中,一个或多个是八个。在一些实施例中,一个或多个是九个。在一些实施例中,一个或多个是十个。在一些实施例中,一个或多个是至少一个。在一些实施例中,一个或多个是至少两个。在一些实施例中,一个或多个是至少三个。在一些实施例中,一个或多个是至少四个。在一些实施例中,一个或多个是至少五个。在一些实施例中,一个或多个是至少六个。在一些实施例中,一个或多个是至少七个。在一些实施例中,一个或多个是至少八个。在一些实施例中,一个或多个是至少九个。在一些实施例中,一个或多个是至少十个。

[1631] 如本领域普通技术人员所理解的,所提供的寡核苷酸组合物和方法具有本领域普

通技术人员已知的多种用途。用于评估所提供的组合物及其特性和用途的方法也是本领域普通技术人员公知和实践的。示例特性、用途和/或方法包括但不限于W0/2014/012081和W0/2015/107425中所描述的那些。

[1632] 在一些实施例中,所提供的化合物(例如寡核苷酸)和/或其组合物可以调节靶标(例如靶标基因)的活性和/或功能。在一些实施例中,靶基因是意图改变一种或多种基因产物(例如,RNA和/或蛋白质产物)的表达和/或活性的基因。在许多实施例中,意图抑制靶基因。因此,当如本文所述的寡核苷酸作用于特定靶基因时,与不存在寡核苷酸时相比,当存在所述寡核苷酸时,所述基因的一种或多种基因产物的存在和/或活性被改变。

[1633] 在一些实施例中,靶标是意图改变一种或多种产物(例如,RNA和/或蛋白质产物)的表达和/或活性的特异性等位基因(例如,病理性等位基因)。在许多实施例中,靶等位基因是其存在和/或表达与一种或多种疾病和/或病状(例如,障碍)的存在、发病率和/或严重程度相关(associated with)(例如,与其有关系(related to)或关联(correlated with))的靶等位基因。可替代地或另外地,在一些实施例中,靶等位基因是其一种或多种基因产物的水平和/或活性的改变与疾病和/或病症的一个或多个方面的改善(例如,发作延迟、严重程度降低、对其他疗法的反应性等)相关的靶等位基因。在一些此类实施例中,如本文所述的寡核苷酸及其方法可相对于非病理性等位基因(例如,一个或多个低相关性/非相关性等位基因)优先或特异性地靶向病理性等位基因。在一些实施例中,靶基因的病理性等位基因包含突变。

[1634] 在一些实施例中,靶序列是本文所述的寡核苷酸结合的序列。在许多实施例中,靶序列与所提供的寡核苷酸的序列或其中的连续残基相同,或是所提供的寡核苷酸的序列或其中的连续残基的精确互补物(例如,所提供的寡核苷酸包括与靶序列相同或是靶序列的精确互补物的靶结合序列)。在一些实施例中,寡核苷酸(的相关部分)与其靶序列之间容许少数差异/错配。在许多实施例中,靶序列存在于靶基因内。在许多实施例中,靶序列存在于从靶基因产生的转录物(例如,mRNA和/或前mRNA)中。在一些实施例中,靶序列包括一个或多个等位基因位点(即,靶基因内发生等位基因变异的位置)。在一些此类实施例中,所提供的寡核苷酸相对于一个或多个其他等位基因优先或特异性地结合至一个等位基因。

[1635] 在一些实施例中,靶结合序列与一个等位基因的靶序列相同,或是一个等位基因的靶序列的精确互补物。在一些实施例中,靶结合序列与一个等位基因的靶序列相同。在一些实施例中,靶结合序列是一个等位基因的靶序列的精确互补物。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸优先结合疾病相关的等位基因。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸优先结合疾病相关的等位基因,并包含靶结合序列,所述靶结合序列与疾病相关的等位基因(而不是一个或多个其他等位基因)的靶序列相同或是与疾病相关的等位基因的靶序列的精确互补物。例如,在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(或其靶结合序列部分)具有以下序列,所述序列与靶序列的特定等位基因形式相同或是靶序列的特定等位基因形式的精确互补物。在一些实施例中,靶序列是特定等位基因的序列。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(或其靶结合序列部分)具有以下序列,所述序列与疾病相关的等位基因的等位基因位点相同或是与疾病相关的等位基因的等位基因位点的精确互补物。

[1636] 已经设计、构建和/或测试了寡核苷酸,例如具有设计成靶向若干种不同基因靶标中的任何一种的不对称形式的寡核苷酸。

[1637] 已经设计、构建和/或测试了寡核苷酸,例如具有设计成靶向Malat1、C9orf72、PNPLA3、APOC3和至少四个其他基因靶标(所有所述都是分开的且不同的基因靶标,需要使用针对靶特异性的不同的碱基序列)的不对称形式的寡核苷酸。

[1638] 本文公开了与各种寡核苷酸的活性有关的序列和数据。

[1639] 设计、构建和/或测试了作为实例的寡核苷酸,它们靶向各种不同的基因中的任何一种:C9orf72、Malat1、APOC3和PNPLA3。本文(例如在表1中)描述了这些寡核苷酸中的各种,并且显示了许多这些寡核苷酸的活性(例如在实例中和本文其他地方)。

[1640] 作为非限制性实例,设计、构建和/或测试了靶向Malat1的某些寡核苷酸。

[1641] 在一些实施例中,Malat1是一种基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也称为:MALAT1、HCN、LINC00047、MALAT-1、NCRNA00047、NEAT2、PRO2853、mascRNA、与转移相关的肺腺癌转录物1(非编码蛋白质)、或与转移相关的肺腺癌转录物1、或人类Entrez378938。

[1642] Malat1的水平、活性和/或表达的增加或Malat1中的突变与各种类型的癌症相关,所述癌症包括但不限于:肺癌、胰腺癌和宫颈癌。

[1643] 作为非限制性实例,靶向Malat1的寡核苷酸包括:8097、WV-8098、WV-8099、WV-8100、WV-8101、WV-8102、WV-8109、WV-8552、WV-8553、WV-8554、WV-8555、WV-8556、WV-8557、WV-8570、WV-8571、WV-8572、WV-8573、WV-8574、WV-8575、WV-8576、WV-8577、WV-8578、WV-8579、WV-8580、WV-8581、WV-8582、WV-8583、WV-8584、WV-8585、WV-8586、WV-8587、WV-8588、WV-8589、WV-8590、WV-8591、WV-8592、WV-8593、WV-9058、WV-9059、WV-9060、WV-9061、WV-9696、WV-9697、WV-9698、WV-11114、WV-11533、WV-12110、WV-12111、WV-12112、WV-12113、WV-12114、WV-12503、WV-12504、WV-12505、WV-13303、WV-13304、WV-13809、WV-14087、WV-14349、WV-14556、WV-14557、WV-14558、WV-14559、WV-14560、WV-14561、WV-14562、WV-14563、WV-14564、WV-14733、WV-14734、WV-14735、WV-14736、WV-14737、WV-14771、WV-15310、WV-15311、WV-15312、WV-15313、WV-15314、WV-15315、WV-15316、WV-15317、WV-15318、WV-15319、WV-15320、WV-15321、WV-15351、WV-15352、WV-15353、WV-15354、WV-15355、WV-15356、WV-15357、WV-15358、WV-15359、WV-15360、WV-15361、WV-15362、WV-15363、WV-15364、WV-15365、WV-15562、WV-15563、WV-15863、WV-15864和WV-15887。这些寡核苷酸描述于表1B中。

[1644] 作为非限制性实例,设计、构建和/或测试了靶向C9orf72的寡核苷酸。

[1645] 在一些实施例中,C9orf72(9号染色体的可读框72)是一种基因或其基因产物,也称为C9、ALSFTD、FTDALS、FTDALS1、DENNL72;外部ID:MGI:1920455HomoloGene:10137GeneCards:也非正式地称为C9。直系同源物:物种:人类Entrez:203228;Ensembl:ENSG00000147894;UniProt:Q96LT7;RefSeq(mRNA):NM_145005NM_001256054NM_018325;RefSeq(蛋白质):NP_001242983NP_060795NP_659442;位置(UCSC):Chr 9:27.55-27.57Mb;物种:小鼠Entrez:73205;Ensembl:ENSMUSG00000028300;UniProt:Q6DFW0;RefSeq(mRNA):NM_001081343;RefSeq(蛋白质):NP_00107481;位置(UCSC):Chr 4:35.19-35.23Mb。编码C9orf72的核苷酸包括但不限于GENBANK登录号NM_001256054.1;GENBANK登录号NT_008413.18;GENBANK登录号BQ068108.1;GENBANK登录号NM_018325.3;GENBANK登录号DN993522.1;GENBANK登录号NM_145005.5;GENBANK登录号DB079375.1;GENBANK登录号

BU194591.1;序列识别符4141_014_A 5;序列识别符4008_73_A;以及GENBANK登录号NT_008413.18。据报道,C9orf72是具有54328Da的分子量的481个氨基酸的蛋白质,其可以经历泛素化和磷酸化的翻译后修饰。据报道,C9orf72的表达水平可能在中枢神经系统中最高,并且所述蛋白定位在神经元的细胞质以及突触前末梢中。据报道,C9orf72在内体和溶酶体运输调节方面起作用,且已显示出与参与自噬和内吞转运的RAB蛋白质相互作用。据报道,C9orf72激活RAB5,RAB5是介导早期内体运输的GTP酶。据报道,C9orf72中的突变与ALS和FTD相关联。DeJesus-Hernandez等人2011Neuron[神经元]72:245-256;Renton等人2011Neuron[神经元]72:257-268;以及Itzcovich等人2016.Neurobiol.Aging.[衰老神经生物学]第40卷,第192.e13-192.e15页。据报道,C9orf72中的C9orf72突变(例如六核苷酸重复扩增,例如(GGGGCC)_n)可能存在于患有神经疾病或病症的受试者中。

[1646] C9orf72的各种替代性转录物包括V3、V2和V1。在一些实施例中,转录物V3和V1是突变的转录物,其包含扩增的六核苷酸重复。在一些实施例中,V3是包含疾病相关突变的主要C9orf72转录物。在一些实施例中,据报道,V1以非常低的水平(约占总转录物的1%)转录,并且对包含六核苷酸重复扩增的转录物的水平或对在针对V3转录物的测定中检测到的转录物的水平没有显著贡献。在一些实施例中,V2转录物是野生型并且不包含疾病相关的突变(例如六核苷酸重复扩增)。

[1647] 在一些实施例中,与C9orf72相关的障碍是与所述基因或其基因产物的异常表达、和/或基因产物(例如,转录物、蛋白质等,包括但不限于含有重复扩增的转录物)的活性和/或水平有关或由其引起的障碍或疾病。相关障碍的实例包括:肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底节变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征、橄榄体脑桥小脑变性(OPCD)、原发性侧索硬化症(PLS)、进行性肌萎缩症(PMA)、拟表型亨廷顿氏病(HD)、阿尔茨海默氏病(AD)、双相障碍、精神分裂症或其他非运动性障碍。Cooper-Knock等人2015Neurother.[神经病疗法]12:326-339;Souza等人Arq.Neuropsiquiatr.[神经精神病学档案]2015年3月;73(3):246-56。

[1648] 作为非限制性实例,靶向C9orf72的具有不对称形式的寡核苷酸包括:WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012、WV-8115、WV-8116、WV-8118、WV-8119、WV-8120、WV-8121、WV-8123、WV-8124、WV-8125、WV-8126、WV-8127、WV-8128、WV-8129、WV-8314、WV-8452、WV-8453、WV-8454、WV-8455、WV-8456、WV-8466、WV-8467、WV-8468、WV-8469、WV-8470、WV-8471、WV-8472、WV-8473、WV-8474、WV-8475、WV-8476、WV-8547、WV-8548、WV-8549、WV-8550、WV-8551、WV-8568、WV-8569、WV-8594、WV-8595、WV-8691、WV-8692、WV-8693、WV-8694、WV-8695、WV-8696、WV-9062、WV-9063、WV-9285、WV-9286、WV-9380、WV-9381、WV-9394、WV-9395、WV-9396、WV-9397、WV-9398、WV-9399、WV-9421、WV-9421、WV-9486、WV-9487、WV-9488、WV-9489、WV-9490、WV-9491、WV-9492、WV-9494、WV-9505、WV-9506、WV-9507、WV-9508、WV-9509、WV-9510、WV-12581、WV-12582、WV-12583、WV-13305、WV-13306、WV-13307、WV-13308、WV-13309、WV-13310、WV-13311、WV-13312、WV-13313、WV-13803、WV-13804、WV-13805、WV-14552、WV-14553、WV-14554、WV-14555、WV-14758、WV-14772、WV-15049、WV-15050和WV-15051。这些寡核苷酸描述于表1A中。

[1649] 作为非限制性实例,设计、构建和/或测试了靶向PNPLA3的寡核苷酸。

[1650] 在一些实施例中,PNPLA3是一种基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白

质),也称为:PNPLA3、脂肪营养蛋白(adiponutrin)、ADPN、C22orf20、酰基甘油O-酰基转移酶或非钙依赖性磷脂酶A2- ϵ 、iPLA(2) ϵ 、含马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域3;外部ID:MGI:2151796;HomoloGene:11883;GeneCards:PNPLA3;物种;人类:Entrez;80339;Ensembl;ENSG00000100344;UniProt;Q9NST1;RefSeq(mRNA);NM_025225;RefSeq(蛋白质);NP_079501;位置(UCSC);Chr 22:43.92-43.96Mb;物种;小鼠:Entrez;116939;Ensembl;ENSMUSG00000041653;UniProt;Q91WW7;RefSeq(mRNA);NM_054088;RefSeq(蛋白质);NP_473429.2NP_473429;位置(UCSC);Chr 15:84.17-84.19Mb。据报道,也称为脂肪营养蛋白(ADPN)、酰基甘油O-酰基转移酶或非钙依赖性磷脂酶A2- ϵ (iPLA2- ϵ)的含马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域的蛋白质3(PNPLA3)是人类中由PNPLA3基因编码的酶。PNPLA3编码属于马铃薯糖蛋白样磷脂酶家族的481个氨基酸的蛋白质。据报道,所述家族的祖先马铃薯糖蛋白是马铃薯块茎的主要蛋白质,并且具有非特异性脂质酰基水解酶活性。据报道,PNPLA3(含马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域3)的一个变体(I148M)与肝脏脂肪水平升高和肝脏炎症强烈相关。据报道,PNPLA3-I148M的标志物是SNP rs738409,另一个SNP rs738408是沉默突变,距离2bp。据报道,在调整了BMI、糖尿病状况、乙醇使用以及总体血统和本地血统之后,PNPLA3-I148M与肝脏脂肪含量之间的关联仍然非常显著,并且与所有三个人种群中肝脏TG含量的显著增加相关。据报道,PNPLA3-I148M等位基因的频率反映了三个人种群中NAFLD的相对流行;频率最高的是西班牙裔(0.49),而欧裔美国人(0.23)和非裔美国人(0.17)中观察到的频率较低。Collins等人2003 Genome Res.[基因组研究]13(1):27-36;Collins等人2005 Genome Biol.[基因组生物学]5(10):R84;Dunham等人1999 Nature.[自然]402(6761):489-95;Gerhard等人2004 Genome Res.[基因组研究]14(10B):2121-7;Jenkins等人2005 J.Biol.Chem.[生物化学杂志]279(47):48968-75;Kienesberger等人2009 J.Lipid Res.[脂质研究杂志]50增刊:S63-8;Lake等人2006 J.Lipid Res.[脂质研究杂志]46(11):2477-87;Liu等人2004 J.Clin.Endocrinol.Metab.[临床内分泌与代谢杂志]89(6):2684-9;Strausberg等人2003 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊]99(26):16899-903;Wilson等人2006 J Lipid Res.[脂质研究杂志]47(9):1940-9。

[1651] 在一些实施例中,PNPLA3中的突变与疾病或障碍有关或相关。

[1652] 在一些实施例中,与PNPLA3有关的障碍是与PNPLA3基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,或者与PNPLA3基因或其基因产物的异常组织分布或细胞间或细胞内分布有关,由其引起和/或与其相关的障碍。与PNPLA3有关的障碍的非限制性实例包括:肝病、脂肪肝(例如,肝脏中脂肪的积累、或肝脏脂肪的增加或超常肝脏脂肪)、肝性脂肪变性(例如,单纯性脂肪肝)、脂肪性肝炎、肝炎、非酒精性脂肪肝病(例如,NAFLD)、和/或与肝脏疾病相关或继发于肝脏疾病的一种或多种疾病和/或一种或多种症状或状况,所述疾病和/或症状或状况包括但不限于:炎症、肝细胞破坏(例如肝细胞坏死)、肝脏瘢痕形成(例如纤维化)、不可逆的晚期肝脏瘢痕形成(例如肝硬化)、胰岛素抵抗、糖尿病、血脂异常、刺猬(Hh)信号传导途径中的蛋白质活性增加、疲劳、虚弱、恶心、腹痛、蜘蛛状血管、黄疸、瘙痒、水肿、腹水、精神错乱、肥胖症、肝细胞癌。

[1653] 在一些实施例中,与PNPLA3有关的障碍的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)、早期发病的2型糖尿病(EOD)、青少年发病的非典型糖尿病(YOAD)、青少年发病的成人型糖尿病(MODY)、

与营养不良有关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后血脂症、葡萄糖耐量降低的病症(IGT)、空腹血糖受损的病症、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症、骨质疏松症、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织疾病、足部溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、认知功能受损、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病和肠易激综合症、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[1654] 在一些实施例中,与PNPLA3有关的障碍的非限制性实例包括:脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[1655] 作为非限制性实例,靶向PNPLA3的寡核苷酸包括:WV-8043、WV-8044、WV-8045、WV-8046、WV-8047、WV-8048、WV-8083、WV-8132、WV-8246、WV-8248、WV-8250、WV-8257、WV-8259、WV-8560、WV-8562、WV-8563、WV-8564、WV-8565、WV-8567、WV-8596、WV-8597、WV-8600、WV-8601、WV-8602、WV-8605、WV-8606、WV-8609、WV-8620、WV-8621、WV-8624、WV-8625、WV-8628、WV-8689、WV-8690、WV-8697、WV-8844、WV-8845、WV-8846、WV-8847、WV-8848、WV-8849、WV-8850、WV-8851、WV-8852、WV-8853、WV-8854、WV-8855、WV-8856、WV-8857、WV-8858、WV-8859、WV-8860、WV-9441、WV-9442、WV-9443、WV-9444、WV-9445、WV-9860、WV-9861、WV-9862、WV-9868、WV-9869、WV-9870、WV-9891、WV-9892、WV-9893、WV-9894、WV-9895、WV-9896、WV-10249、WV-10250、WV-10251、WV-10252、WV-10253、WV-10254、WV-11958、WV-11960、WV-11962、WV-12099、WV-12101、WV-12103、WV-12105、WV-12107和WV-12109。这些寡核苷酸描述于表1C中。

[1656] 作为非限制性实例,设计、构建和/或测试了靶向APOC3的寡核苷酸。

[1657] 在一些实施例中,APOC3是一种基因或其基因产物(包括但不限于转录物或蛋白质),也称为APOCIII、ApocIII、HALP2、载脂蛋白C3;OMIM:107720;MGI:88055;HomoloGene:81615;或GeneCards:345;或人类APOC3:Entrez 345;Ensembl:ENSG00000110245;UniProt:P02656;RefSeq(mRNA):NM_000040;RefSeq(蛋白质):NP_000031.1;位置(UCSC):Chr 11:116.83-116.83Mb;小鼠Entrez 11814;Ensembl:ENSMUSG00000032081;UniProt:P33622;RefSeq(mRNA):NM_023114NM_001289755NM_001289756NM_001289833;RefSeq(蛋白质):NP_001276685.1NP_075603.1;位置(UCSC):Chr 9:46.23-46.24Mb。据报道,APOC3抑制脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶;其被报道抑制富含甘油三酯的颗粒的肝摄取。据报道,APOC3水平的增加引起高甘油三酯血症的发展。据报道,科学论文提出了APOC3在促进富含脂质条件下的肝细胞中富含甘油三酯的VLDL颗粒的组装和分泌中的细胞内作用。然而,据报道,人类APOC3编码序列中的两个自然发生的点突变(即Ala23Thr和Lys58Glu)废止了肝细胞中的富含甘油三酯的VLDL颗粒的细胞内组装和分泌。据报道,在11q23号染色体上的ApoAI-CIII-AIV基因簇中发现了两种新颖的易感单体型(明确地是P2-S2-X1和P1-S2-X1);据报道在正常和非胰岛素性糖尿病中,这些都会使冠心病的风险增加大约三倍。APOC3延迟富含甘油三酯的颗

粒的分解代谢。遗传变异研究中发现的APOC3升高可能使患者易患非酒精性脂肪肝。据报道,APOC3表达与多种障碍有关,所述障碍包括但不限于:动脉粥样硬化或血脂异常、甘油三酯水平升高、胆固醇水平升高、游离脂肪酸升高和糖尿病。Vaith等人1978 *Biochimica et Biophysica Acta*. [生物化学与生物物理学学报] 541 (2) :234-40; Nicolardi等人2013 *Journal of Proteome Research*. [蛋白质组研究杂志] 12 (5) :2260-8; Mendivil等人2010 *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. [动脉硬化、血栓形成和血管生物学] 30 (2) :239-45; Sundaram等人2010 *Journal of Lipid Research*. [脂质研究杂志] 51 (1) :150-161; Sundaram等人2010 *Journal of Lipid Research*. [脂质研究杂志] 51 (6) :1524-1534; Qin等人2011年8月 *The Journal of Biological Chemistry*. [生物化学杂志] 286 (31) :27769-27780; Singh等人2008年11月 *International Journal of Cardiology*. [国际心脏病学杂志] 130 (3) :e93-5; Singh等人2007年6月 *Diabetes & Vascular Disease Research*. [糖尿病与血管疾病研究] 4 (2) :124-29。

[1658] 在一些实施例中,APOC3中的突变与疾病或障碍有关或相关。

[1659] 在一些实施例中,与APOC3有关的障碍是与APOC3基因或其基因产物的异常或过度活性、水平和/或表达,与APOC3基因或其基因产物中的有害突变,或者与APOC3基因或其基因产物的异常组织分布或细胞间或细胞内分布有关,由其引起和/或与其相关的障碍。在一些实施例中,与APOC3有关的障碍的非限制性实例包括:心脏病、动脉粥样硬化、血脂异常、甘油三酯水平升高(高甘油三酯血症)、胆固醇水平升高(高胆固醇血症)、心血管疾病、代谢综合症、肥胖症和糖尿病、早产儿慢性心脏病(CHD)、疹性黄瘤、肝脾肿大、胰腺炎、动脉瘤、心绞痛、心律失常、动脉粥样硬化、脑血管疾病(中风)、高血压和高脂血症。在一些实施例中,与APOC3有关的障碍的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)、早期发病的2型糖尿病(EOD)、青少年发病的非典型糖尿病(YOAD)、青少年发病的成人型糖尿病(MODY)、与营养不良有关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后再狭窄、周围血管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后血脂症、葡萄糖耐量降低的病症(IGT)、空腹血糖受损的病症、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症、骨质疏松症、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织疾病、足部溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、认知功能受损、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病和肠易激综合症、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、门脉高压症、肝蛋白合成能力、高胆红素血症或脑病、脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[1660] 在一些实施例中,与APOC3有关的障碍的非限制性实例包括:高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、特发性I型糖尿病(Ib型)、成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)、早期发病的2型糖尿病(EOD)、青少年发病的非典型糖尿病(YOAD)、青少年发病的成人型糖尿病(MODY)、与营养不良有关的糖尿病、妊娠糖尿病、冠心病、缺血性中风、血管成形术后再狭窄、周围血

管疾病、间歇性跛行、心肌梗塞、血脂异常、餐后血脂症、葡萄糖耐量降低的病症(IGT)、空腹血糖受损的病症、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症、骨质疏松症、高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、代谢综合征、X综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖症、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织疾病、足部溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、认知功能受损、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病和肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[1661] 在一些实施例中,与APOC3有关的障碍的非限制性实例包括:脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎合并肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化、或非酒精性脂肪性肝炎合并肝硬化和肝细胞癌。

[1662] 作为非限制性实例,靶向APOC3的寡核苷酸包括:WV-8610、WV-8611、WV-8612、WV-8613、WV-8614、WV-8615、WV-8616、WV-8617、WV-8618、WV-8619、WV-8629、WV-8632、WV-8637、WV-8638、WV-8639、WV-8640、WV-8645、WV-8646、WV-8647、WV-8648、WV-8653、WV-8654、WV-8655、WV-8656、WV-8661、WV-8662、WV-8663、WV-8664、WV-8665、WV-8666、WV-8667、WV-8668、WV-8669、WV-8670、WV-8671、WV-8672、WV-8673、WV-8674、WV-8675、WV-8676、WV-8677、WV-8678、WV-8679、WV-8680、WV-8681、WV-8682、WV-8683、WV-8684、WV-8685、WV-8686、WV-8687、WV-8688、WV-9526、WV-9527、WV-9528、WV-9529、WV-9530、WV-9531、WV-9532、WV-9533、WV-9590、WV-9591、WV-9592、WV-9593、WV-9871、WV-9872、WV-9873、WV-9874、WV-9885、WV-9886、WV-9887、WV-9888、WV-10243、WV-10244、WV-10245、WV-10246、WV-12947、WV-12948、WV-12949、WV-12950、WV-12951、WV-12952、WV-12953、WV-12954、WV-12955、WV-12956、WV-12957、WV-12958、WV-12959、WV-12960、WV-12961、WV-12962、WV-12963、WV-12964、WV-12965、WV-12966、WV-12967、WV-12968、WV-12969、WV-12970、WV-12971、WV-12972、WV-12973、WV-12974、WV-12975、WV-12976、WV-12977、WV-12978、WV-12979、WV-12980、WV-12981、WV-12982、WV-12983、WV-12984、WV-12985、WV-12986、WV-12987、WV-12988、WV-12989、WV-12990、WV-12991、WV-12992、WV-12993、WV-12994、WV-12995、WV-12996、WV-12997、WV-12998、WV-12999、WV-13000、WV-13001、WV-13002、WV-13003、WV-13004、WV-13005、WV-13006、WV-13007和WV-13008。这些寡核苷酸描述于表1D中。

[1663] 还设计了靶向至少四个不同的基因靶标(不是Malat1、C9orf72、PNPLA3或APOC3)中的每一个的寡核苷酸,并且所述寡核苷酸显示出有效降低靶标基因或其基因产物的表达、水平和/或活性(数据未显示)。

[1664] 因此,设计、构建和/或测试了具有多种不同碱基序列、并且靶向与多种不同疾病有关的多种不同靶标的寡核苷酸。

[1665] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸能够指导基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,靶基因包含重复扩增。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可包含本文所述的任何碱基序列或其部分,其中一部分的跨度是至少15个连续碱基或具有1-5个错配的至少15个连续碱基。

[1666] 在一些实施例中,寡核苷酸的碱基序列具有与转录物靶标足够的长度和同一性,

以介导靶标特异性敲低。在一些实施例中，寡核苷酸与转录物靶序列的一部分互补。

[1667] 在一些实施例中，寡核苷酸的碱基序列与靶转录物的碱基序列互补。如本文所用，“靶转录物序列”、“靶序列”、“靶基因”等是指在基因转录期间形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分，包括作为初级转录产物的RNA加工产物的mRNA。

[1668] 关于寡核苷酸和靶序列之间的碱基匹配，本文可以使用术语“互补的”、“完全互补的”和“基本上互补的”，如从其用途的上下文中所理解的。在一些实施例中，当最大比对时，当寡核苷酸的每个碱基能够与靶标链上的顺序碱基配对时，寡核苷酸的碱基序列与靶序列的碱基序列互补。作为非限制性实例，如果靶序列具有例如5'-GCAUAGCGAGCGAGGGAAAAC-3'的碱基序列，则具有5'GUUUUCCCUCGUCGCUAUGC-3'的碱基序列的寡核苷酸与此靶序列互补或完全互补。当然，应注意，用U取代T或反过来都不会改变互补的量。

[1669] 如本文所用，与靶序列“基本上互补”的多核苷酸在很大程度上或大部分是互补的，但不是100%互补的。在一些实施例中，基本上互补的序列(例如，寡核苷酸)与和靶序列100%互补的序列具有1、2、3、4或5个错配。

[1670] 本公开在表1和其他地方提出了多种寡核苷酸，每个寡核苷酸具有确定的碱基序列。在一些实施例中，本公开涵盖具有以下碱基序列的任何寡核苷酸，所述碱基序列是本文所公开的寡核苷酸中的任一者的碱基序列、包含本文所公开的寡核苷酸中的任一者的碱基序列、或包含本文所公开的寡核苷酸中的任一者的碱基序列的一部分。在一些实施例中，本公开涵盖具有以下碱基序列的任何寡核苷酸，所述碱基序列是本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列、包含本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列、或包含本文所公开的任何寡核苷酸的碱基序列的一部分，所述寡核苷酸具有任何化学修饰、立体化学、形式、结构特征(例如，任何结构或修饰模式或其部分)、和/或本文所述的任何其他修饰(例如，与另一部分(如靶向部分、碳水化合物部分等)缀合；和/或多聚体化)。在一些实施例中，“一部分”(例如碱基序列或修饰模式的一部分)是至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个长。在一些实施例中，碱基序列的“一部分”是至少5nt长。在一些实施例中，碱基序列的“一部分”是至少10nt长。在一些实施例中，碱基序列的“一部分”是至少15nt长。在一些实施例中，碱基序列的“一部分”是至少20nt长。

[1671] 寡核苷酸的非限制性实例在以下表1(包括所有子部分，例如表1A、表1B等)中进行了详细描述。

表 1A. C9orf72 寡核苷酸。

WAVE ID	经修饰的序列	碱基序列	立体化学/核苷酸间键联
WV-3536	Teo * Aeo * m5Ceo * Aeo * Geo * G * m5C * T * G * m5C * G * G * T * T * G * Teo * Teo * Teo * m5Ceo	TACAGGCTGCGGTTGTTCC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3542	m5Ceo * m5Ceo * Teo * Teo * m5Ceo * m5C * m5C * T * G * A * A * G * G * T * T * m5Ceo * m5Ceo * Teo * m5Ceo * m5Ceo	CCTTCCCTGAAGGTTCTCTCC	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3662	mG * mUmGmCmU * G * C * G * A * T * C * C * C * A * mUmUmCmC * mA	GUGCUGGATCCCCAUUCCA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3688	mC * mCmUmCmA * C * T * C * A * C * C * C * A * A * C * T * mCmGmCmC * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-3690	mG * mCmCmAmG * G * A * T * G * C * C * G * C * C * T * mCmCmUmC * mA	GCCAGGATGCCGCTCCUCA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6408	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * m5CeoGeom5Ceo * Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6474	mG * mCmCmGmC * C * T * C * C * T * C * A * C * T * C * mAmCmCmC * mA	GCCGGCTCTCACTACCCA	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6936	mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6951	mG * mUmUmCmA * C * C * C * T * C * A * G * C * G * A * mGmUmAmC * mU	GUUCACCCTCAGCGAGUACU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6952	mC * mUmUmGmU * T * C * A * C * C * C * T * C * A * G * mCmGmAmG * mU	CUUGUTCACCCTCAGCGAGU	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6969	mG * mAmGmCmU * T * G * C * T * A * C * A * G * G * C * mUmGmCmG * mG	GAGCUTGTACAGGCUCCGG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-6976	mG * mCmGmG * A * C * T * C * C * T * G * A * G * T * mUmCmCmA * mG	GCGGACTCTGAGTUCCAG	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

WV-6981	mC * mAmGmGmA * T * G * C * C * G * C * C * C * T * C * C * mUmCmAmC * mU	CAGGATGCCGCCTCCUCACU	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-6982	mC * mCmAmGmG * A * T * G * C * C * G * C * C * T * C * mCmUmCmA * mC	CCAGGATGCCGCCTCCUCAC	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-6989	mG * mCmCmAmC * C * C * G * C * C * A * G * G * A * T * mGmCmCmG * mC	GCCACCCGCCAGGATGCCGC	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-7002	mC * mGmCmCmU * C * T * T * C * C * C * G * G * C * A * mGmCmCmG * mA	CGCCUCTTCCCGGCAGCCGA	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-7027	Aeo * m5Ceom5CeoGeoGeo * G * m5C * A * G * m5C * A * G * G * A * m5CeoGeoGeo5Ceo * Teo	ACCGGCAGCAGGACGGCT	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-7118	Geo * TeoGeom5CeoTeo * G * m5C * G * A * T * m5C * m5C * m5C * m5C * A * TeoTeom5Ceom5Ceo * Aeo	GTGCTGCGATCCCAITCCA	X000XXXXXXXXXXXXXXXXX000X
WV-7124	mC * S * mCmUmCmA * S * C * S * T * S * C * R * A * S C * S * C * R * C * S * A * S * C * S * T * S * mCmGmCmC * S * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSS000S
WV-7130	m5Ceo * S * m5CeoTeom5CeoAeo * S * C * S * T * S C * R * A * S * C * S * C * R * C * S * A * S * C * S * T * S m5CeoGeo5Ceom5Ceo * S * Aeo	CCTCACTACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSS000S
WV-7601	m5Ceo * R * m5Ceo * R * Teo * R * m5Ceo * R * Aeo * R C * S * T * S * C * R * A * S * C * S * C * R * C * S * A * S * C * S T * R * m5Ceo * R * Geo * R * m5Ceo * R * m5Ceo * R Aeo	CCTCACTACCCACTCGCCA	RRRRRSRSRSRRRRRR
WV-7603	mC * S * mCmUmCmA * S * C * S * T * S * C * R * A * S C * S * C * S * C * S * A * S * C * S * T * S * mCmGmC * S mC * S * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSS000S
WV-7604	mC * S * mCmUmCmA * S * C * S * T * S * C * R * A * S C * S * C * R * C * S * A * S * C * S * T * S * mCmGmC * S mC * S * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSS000S
WV-7605	mC * S * mCmUmCmA * S * C * S * T * S * C * R * A * S C * S * C * S * C * S * A * S * C * S * T * S * mC * S * mG * S mC * S * mC * S * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSSSSS
WV-7606	mC * S * mCmUmCmA * S * C * S * T * S * C * R * A * S C * S * C * R * C * S * A * S * C * S * T * S * mC * S * mG * S	CCUACTCACCCACTCGCCA	S000SSRSRSRSSSSSSS

WV-7657	mC*S mC*S mA m5Ceo *R m5Ceo *R Teo *R m5Ceo *R Aeo *R C *S T *S C *S A *S C *R C *S A *S C *S T *R m5Ceo *R Geo *R m5Ceo *R m5Ceo *R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRRRSSSSRRSSRRRR
WV-7658	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceom5Ceo *R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSROOOR
WV-7659	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *R m5CeoGeom5Ceom5Ceo *R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSROOOR
WV-8005	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSSOOSS
WV-8006	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSSOOSS
WV-8007	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSSSSSSS
WV-8008	m5Ceo *R m5CeoTeom5CeoAeo *R C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSSSSSSS
WV-8009	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSOOSS
WV-8010	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mCmGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSOOSS
WV-8011	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSSSSSS
WV-8012	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSSSSSS

WV-8114	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A *S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S mC *S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8115	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8116	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSRRSSSSOOOS
WV-8117	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A *S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8118	mA*S m5Ceom5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8119	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8120	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSRRSSSSOOOS
WV-8121	mA*S m5Ceo*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*S C*RA*S G*S G*RG*S A*S m5CeomGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSRRSSSSOOOS
WV-8122	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A *S G*RC*S A*S G*RG*S G*S A*S mC *S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8123	mA*S m5CeomC*S mGmG*S G*S C*S A*S G*RC*S A*S G*RG*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOSOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8124	mA*S mC*S m5CeomGmG*S G*S C*S A*S G*RC*S A*S G*RG*S G*S A*S mC*S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSRRSSSSOOOS
WV-8125	mA*S mC*S mC*S mGmG*S G*S C*S A *S G*RC*S A*S G*RG*S G*S A*S	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSSOSSSSRRSSSSOOOS

WV-8126	m5CeomGmGmC *S mU mA *S m5Ceom5CeomGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mGmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSRRSSSSSOOS
WV-8127	mA *S m5CeomC *S mGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S m5CeomGmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8128	mA *S mC *S m5CeomGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S m5CeomGmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8129	mA *S m5Ceo *S m5CeomGmG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S m5CeomGmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSOOSSSSRRSSSSOOOS
WV-8311	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSSSSSSSRRSSSSSSSS
WV-8312	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5CeoGeoGeo5Ceo *R Teo	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	ROOORSSSSRRSSSOOOR
WV-8313	Aeo *R m5Ceo *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5Ceo *R Geo *R Geo *R m5Ceo *R Teo	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	RRRRSSSSRRSSRRRR
WV-8314	mA *S mC *S mC *S mGmG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S m5CeoGeoGeo5Ceo *R Teo	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	SSSOSSSSRRSSSOOOR
WV-8315	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SSSSSSSSRRSSSSSSSS
WV-8316	Aeo *R m5Ceom5CeoGeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *R m5CeoGeoGeo5Ceo *R Teo	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	ROOORSSSSRRSSROOOR
WV-8317	Aeo *R m5Ceo *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *R m5Ceo *R Geo *R Geo *R m5Ceo *R Teo	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	RRRRSSSSRRSSRRRR
WV-	mA *S mC *S mC *S mG *S mG *S G *S C *S	ACCGGCAGCAGGGACGGCT	SSSSSSSSRRSSSSROOOR

8318	A*S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*R m5CeoGeoGeom5Ceo*R Teo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRORSSRSRSSROORR
WV- 8321	m5Ceo*R m5Ceo*R Teom5CeoAeo*R C*S T *S C*R A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*R m5CeoGeom5Ceo*R m5Ceo*R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRORSSRSRSSROORR
WV- 8322	m5Ceo*R m5Ceo*R Teo*R m5CeoAeo*R C *S T*S C*S A*S C*S C*R C*S A*S C*S T *R m5CeoGeom5Ceo*R m5Ceo*R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRORSSRSRSSROORR
WV- 8329	m5Ceo*R m5Ceo*R Teom5CeoAeo*R C*S T *S C*S A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*R m5CeoGeom5Ceo*R m5Ceo*R Aeo	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RRORSSRSRSSROORR
WV- 8452	mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*S A*S C*S T*S m5CeomGm5CeomC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSOOSS
WV- 8453	mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*S m5CeomGm5CeomC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSOOSS
WV- 8454	mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*S A*S C*S T*S mC*S mGmC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSSOSS
WV- 8455	mC*S m5CeoTeom5CeomA*S C*S T*S C*R A*S C*S C*R C*S A*S C*S T*S mC*S mGmC*S mC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOSSRSRSSSSSSOSS
WV- 8456	m5Ceo*R m5CeoTeom5CeoAeo*R C*S T*S C*R A*S C*S C*S A*S C*S T*S m5CeomGm5CeomC*S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROORSSRSRSSSSSOOSS
WV- 8466	Aeo*R m5CeoGeom5CeoGeo*R G*S C*S A *S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S mCmGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROORSSRSRSSSOOSS
WV- 8467	Aeo*R m5CeoGeom5CeoGeo*R G*S C*S A *S G*R C*S A*S G*R G*S G*S A*S mCmGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROORSSRSRSSSOOSS
WV- 8468	Aeo*R m5CeoGeom5CeoGeo*R G*S C*S A *S G*S C*R A*S G*S G*R G*S A*S mC *S mGmGmC*S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROORSSRSRSSSOOSS

WV-8469	Aeo *R m5Ceom5CeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROOORSSSRSSSSSSSS
WV-8470	Aeo *R m5Ceom5CeoGeo *R G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROOORSSSRSSSSSSSS
WV-8471	Aeo *R m5Ceom5CeoGeo *R G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	ROOORSSSRSSSSSSSS
WV-8472	m A *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mCmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8473	m A *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mCmGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8474	m A *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8475	m A *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *R C *S A *S G *R G *S G *S A *S mC *S mGmC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8476	m A *S m5Ceom5CeomG *S mG *S G *S C *S A *S G *S C *R A *S G *S G *R G *S A *S mC *S mG *S mG *S mC *S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	SOOSSSSSRSSSSSSSS
WV-8547	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mCmGmC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXXXXXXXX
WV-8548	m5Ceo * m5CeoTeom5CeoAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXXXXXXXX
WV-8549	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mCmGmC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXXXXXXXX
WV-8550	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * T * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXXXXXXXX

WV-8551	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * A * C * T * mC * mGmC * mC * mA	CCTCACTACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8568	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * S C * R A * S G * S G * R G * S A * S mC * S mG * S mG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8569	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * R C * S A * S G * R G * S G * S A * S mC * S mG * S mG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8594	Aco * m5Ceom5CeoGeoGeo * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mC * mG * mG * mC * mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	X000XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8595	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mC * mG * mG * mC * mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	X000XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8691	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * S C * R A * S G * S G * R G * S A * S mC * S mGmG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8692	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * R C * S A * S G * R G * S G * S A * S mC * S mGmG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8693	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mC * mGmG * mC * mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	X000XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-8694	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * S C * R A * S G * S G * R G * S A * S mCmGmG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8695	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * S G * S C * S A * S G * R C * S A * S G * R G * S G * S A * S mCmGmG * S mC * S mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	S000SSSSRRSSSSSSSS
WV-8696	mA * S m5Ceom5CeoGeomG * G * C * A * G * C * A * G * G * A * mCmGmG * mC * mU	ACCGGCAGCAGGGACGGCU	X000XXXXXXXXXXXXXXXXXX
WV-9062	L001mC * S m5CeoTeom5CeomA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * S A * S C * S T * S mC * S mG * S mC * S mC * S mA	CCTCACTACCCACTCGCCA	OS000SSSSRRSSSSSSSSSS
WV-9063	Mod007L001mC * S m5CeoTeom5CeomA * S C * S T * S C * R A * S C * S C * S A * S C * S T	CCTCACTACCCACTCGCCA	OS000SSSSRRSSSSSSSSSS

WV-9285	*S mC *S mG *S mC *S mC *S mA L001mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOSSRRSSSSSSSSSS
WV-9286	Mod007L001mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mGmC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOSSRRSSRRSSSSSSSS
WV-9380	L001mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOSSRRSSRRSSSSSSSS
WV-9381	Mod007L001mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOSSRRSSRRSSSSSSSS
WV-9394	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S CA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9395	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S CA *S C *S C C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9396	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MSdA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9397	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MSdA *S C *S C5MSdC *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9398	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MRdA *S C *S C *S C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9399	mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C5MRdA *S C *S C5MRdC *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOSSSOSSSSSSSSSSSS
WV-9421	Mod059L001mC *S m5CeoTeom5CeomA *S C *S T *S C *R A *S C *S C *R C *S A *S C *S T *S mC *S mG *S mC *S mC *S mA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	OSOOSSRRSSRRSSSSSSSS

WV-9486	mU * Acom5Ceom5CeomC * G * C * G * C * C * T * C * T * * T * C * mC * mC * mG * mG * mC	UACCCGGCCTCTTCCCGGC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9487	mC * TeoAcom5CeomC * C * G * C * C * G * C * C * T * C * * T * T * mC * mC * mC * mG * mG	CTACCCGGCCTCTTCCCGG	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9488	mG * GeoGeom5CeomU * C * T * C * C * T * C * A * G * A * G * mC * mU * mC * mG * mA	GGGUCCTCTCAGAGCUGA	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9489	mG * GeoGeoTeomG * T * C * G * G * G * C * T * T * T * * C * mG * mC * mC * mU * mC	GGGTGTGGGCTTTCGCCUC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9490	mG * m5CeoAeoTeomC * C * G * G * G * C * C * C * C * * G * G * mG * mC * mU * mU * mC	GCAIACCGGGCCCCGGGUUC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9491	mC * m5CeoTeoTeomC * C * C * T * G * A * A * G * G * T * * T * mC * mC * mU * mC * mC	CCTTCCCTGAAGGTTCUCC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9492	mC * m5Ceom5CeomG * C * C * C * C * T * A * G * C * * G * C * mG * mC * mG * mA * mC	CCCGGCCCTAGCGCGGAC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9493	m5Ceo * m5Ceom5CeomGeo * C * C * C * C * T * A * G * * C * G * C * Geo5Ceom5CeomAeo * m5Ceo	CCCGGCCCTAGCGCGGAC	X000XXXXXXXX XXXXX000X
WV-9494	mG * TeoGeom5CeomU * G * C * G * A * T * C * C * C * * C * A * mU * mC * mC * mA	GTGUGGATCCCCAUCCA	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9505	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTACTCACCCACTCGCCA	S000SS R5SSR5SSSSSS
WV-9506	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * SA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTACTCACCCACTCGCCA	S000SS S5SSR5SSSSSS
WV-9507	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * SA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTACTCACCCACTCGCCA	S000SS S5SSR5SSSSSS
WV-9508	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SFC * SFC * SFC * SFA	CCTACTCACCCACTCGCCA	S000SS R5SSR5SSSSSS
WV-9509	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * RA * SC * ST * SFC * SFC * SFC * SFA	CCTACTCACCCACTCGCCA	S000SS R5SSR5SSSSSS
WV-9510	mC * m5CeoTeom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * * C * T * FC * FC * FC * FA	CCTACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-	mC * mCmGmG * C * C * C * T * A * G * C * G * * * C * T * mC * mC * mU * mC * mC	CCCGGCCCTAGCGCGGAC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX

9694	C * mGmCmGm.A * mC			XXXXXXX
WV- 9695	mU * mAmCmAmG * G * C * T * G * C * G * G * T * T * * G * mUmUmC * mC	UACAGGCTGCGGTTGUUCC		X000XXXXXX X000XXXXXX XXXXXXX
WV- 10406	mG * AeoTeoGeomC * C * G * C * C * T * C * C * T * C * * A * mC * mU * mC * mA * mC	GATGCCGCTCCTCACUCAC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10407	mA * TeoGeom5CeomC * G * C * C * T * C * C * T * C * * A * C * mU * mC * mA * mC * mC	ATGCCGCTCCTCACUCACC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10408	mU * Geom5Ceom5CeomG * C * C * T * C * C * T * C * * A * C * T * mC * mA * mC * mC * mC	UGCGGCTCCTCACTCACCC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10409	mG * m5Ceom5CeoGeomC * C * T * C * C * T * C * * A * C * T * C * mA * mC * mC * mC * mA	GCGGCTCCTCACTCACCCA		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10410	mC * m5Ceom5CeomC * T * C * C * T * C * * A * C * T * C * A * mC * mC * mA * mC	CGGCTCCTCACTCACCCAC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10411	mC * Geom5Ceom5CeomU * C * C * T * C * * A * C * T * C * A * C * mC * mC * mA * mC * mU	CGCCUCTCACTCACCCACU		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10412	mG * m5Ceom5CeoTeomC * C * T * C * A * C * T * C * * A * C * C * mC * mA * mC * mU * mC	GCTCCTCACTCACCCACUC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10413	mC * m5Ceom5CeomC * T * C * A * C * T * C * * A * C * C * C * mA * mC * mU * mC * mG	CCTCCTCACTCACCCACUCG		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10414	mC * Teom5Ceom5CeomU * C * A * C * T * C * * A * C * C * C * A * mC * mU * mC * mG * mC	CTCCUACTCACCCACUCGC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10415	mU * m5Ceom5CeoTeomC * A * C * T * C * * A * C * C * C * A * C * mU * mC * mG * mC * mC	UCCTCACTCACCCACUCGCC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10416	mC * Teom5Ceom5CeomC * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * mG * mC * mA * mC * mC	CTCACTCACCCACTGCCAC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10417	mC * Aeo5Ceom5CeomC * A * C * C * C * A * C * T * C * * G * C * mC * mA * mC * mC * mG	CACTCACCCACTGCCACCG		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10418	mA * m5Ceom5CeomA * C * C * C * A * C * T * C * * G * C * C * mA * mC * mC * mG * mC	ACTCACCCACTGCCACCGC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10419	mC * Teom5Ceom5CeomC * C * C * A * C * T * C * * G * C * * C * A * mC * mC * mG * mC * mC	CTCACCCACTGCCACCGCC		X000XXXXXX XXXXXXXXXX
WV- 10420	mU * m5Ceom5CeomC * C * A * C * T * C * * G * C * * C * C * mC * mA * mC * mC * mG * mC	UCACCCACTGCCACCGCCU		X000XXXXXX XXXXXXXXXX

10420	*A * C * mC * mG * mC * mC * mU		XXXXXXXXXX
WV-10421	mC * Aeom5Ceom5CeomC * A * C * T * C * G * C * C * A * C * C * mG * mC * mC * mU * mG	CACCCACTCGCCACCGCCUG	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10422	mA * m5Ceom5Ceom5CeomA * C * T * C * G * C * C * A * C * C * G * mC * mC * mU * mG * mC	ACCCACTCGCCACCGCCUGC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10423	mC * m5Ceom5CeomAeomC * T * C * G * C * C * A * C * C * G * C * mC * mU * mG * mC * mG	CCCCTCGCCACCGCCUGCG	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10424	mC * m5Ceom5Ceom5CeomU * C * G * C * C * A * C * C * G * C * C * mU * mG * mC * mC * mG * mC	CCACUCGCCACCGCCUGCGC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10425	mU * m5Ceom5Ceom5CeomU * C * A * C * C * C * C * A * C * C * T * C * G * mC * mC * mA * mC * mC	UCACUCACCCACTCGCCACC	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10426	fC * fC * fU * fC * fA * fC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * fU * fC * fG * fC * fA	CCUCACUCACCCACTCGCCA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-10427	m5Ceom * m5Ceom * m5Ceom * m5Ceom * Geo * Geo * C * C * C * C * T * A * G * C * C * G * C * Geo * m5Ceom * Geo * Aeo * m5Ceom	CCCGCCCCCTAGCGCGGAC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-11532	mC * Sm5Ceom001Teom001m5Ceom001mA * SC * ST * SC * RA * SC * RC * SA * SC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTACCCACTCGCCA	SnXnXnXSSSR SSRSSSSSSSS
WV-11963	mC * mCmUmCmA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * C * BrdU * mCmGmCmC * mA	CCUACTCACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXX XXXXX000X
WV-11964	m5Ceom * m5Ceom5Ceom5CeomAeo * C * T * C * A * C * C * C * A * C * C * BrdU * m5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * Aeo	CCTCACTACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXX XXXXX000X
WV-11965	m5Ceom * Sm5Ceom5CeomAeo * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * SBrdU * Sm5Ceom5Ceom5Ceom5Ceom * SAeo	CCTCACTACCCACTCGCCA	S000SS RSSRSSSS000S
WV-11966	mC * m5Ceom5CeomA * C * T * C * A * C * C * C * A * C * C * BrdU * mC * mG * mC * mC * mA	CCTCACTACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-11967	mC * Sm5Ceom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * SBrdU * SmC * SmG * SmC * SmC * SmC * SmA	CCTCACTACCCACTCGCCA	S000SS RSSRSSSSSSSS
WV-12048	rUrGrGrGrArUrGrGrUrGrArGrUrGrArGrG	UGGCGAGUGGGUGAGUGAGG	00000000 00000000
WV-12439	m5Ceom * Teom5Ceom5Ceom * T * C * A * C * C * C * A * C * T * C * mG * mC * mC * mA * mC	CTCACTACCCACTCGCCA	X000XXXXXXXX XXXXXXXXXX

12484	G * C * TeoGeom5CeoGeo * Geo		XXXX000X
WV-12485	m5Ceo * AeogeoAeo * mA * T * G * C * G * C * C * C * T * C * C * Teom5CeoAeom5Ceo * Teo	CAGGAATGCCGCCTCCTCACT	X000XXXXXX XXXXX000X
WV-12486	m5Ceo * AeogeoAeo * T * G * C * C * G * C * C * T * C * C * Teom5CeoAeom5Ceo * Teo	CAGGATGCCGCCTCCTCACT	X000XXXXXX XXXXX000X
WV-12581	mC * m5CeoTeom5CeomA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mC * mC * mC * mC * mC * mA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	X000XXXXXX XXXXXX
WV-12582	m5IC * m5CeoTeom5CeomA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mC * mC * mC * mC * mA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	X000XXXXXX XXXXXX
WV-12583	fC * m5CeoTeom5CeofA * mC * mU * mC * mA * mC * mC * mC * mA * mC * mC * mC * mC * mC * mA * mC * mA	CCTCACUCACCCACUCGCCA	X000XXXXXX XXXXXX
WV-12893	mC * Sm5Ceoteom5CeomA * SC * ST * SC * RA * SC * SC * SC * SA * SC * SBrdU * SmC * SmG * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOO0SS R5SSSSSSSS SS
WV-13305	m5Ceo * Rm5Ceon001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXR5SR5 SR5SSSSSS
WV-13306	m5Ceo * Sm5Ceoteom5CeomA * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOR5SR5 R5SSSSSSSS
WV-13307	m5Ceo * Sm5Ceon001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RC * SA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXR5SR SR5SSSSSS
WV-13308	m5Ceo * Rm5Ceoteom5CeomA * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	ROOOR5SR5 R5SSSSSS
WV-13309	m5Ceo * Rm5Ceon001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RA * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	RnXnXnXR5SR5 R5SSSSSS
WV-13310	m5Ceo * Sm5Ceoteom5CeomA * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SOOOR5SR5SR5 R5SSSSSS
WV-13311	m5Ceo * Sm5Ceon001Teon001m5Ceom001Aeo * RC * ST * SC * RA * SC * SC * RA * SC * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmA	CCTCACTCACCCACTCGCCA	SnXnXnXR5SR5 SR5SSSSSS

	SmC			
WV-15051	mC * Sm5CeoTeom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmC * SmG * SmC * SmC * SmC * SmA	CCTCAGGCTGGTTATCGCCA		SOOSSRS SRSSRSSSSS
WV-8444	L001mA * mCmGmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU		OXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX
WV-8445	Mod024L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU		OXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX
WV-8446	Mod059L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU		OXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX
WV-8447	Mod007L001mA * mCmCmGmG * G * C * A * G * C * A * G * G * G * G * A * mCmGmGmC * mU	ACCGGGCAGCAGGGACGGCU		OXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXX

表 1B. Malat1 寡核苷酸。

WAVE ID	序列	裸序列	立体化学
WV-3174	mU * mG * mC * mC * mA * G * G * C * T * G * G * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-8103	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSSS RSSOOS
WV-8104	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * ST * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSSR SSSOOS
WV-8105	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * RT * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSRS SSSOOS
WV-8106	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSRS RSSOOS
WV-8107	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * SA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSRS SSSOOS
WV-8108	mU * SmGmC * SmC * SmA * SG * SG * RC * ST * SG * RT * RA * ST * SmGmAmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	SOSSSSSSRS RSSOOS
WV-8110	mU * mGmC * mC * mA * G * G * C * T * T * A * T * mGmAmC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTAIGACUC	XXXXXXXXXXXX XXOXX

WV-8097	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSS SRSSOOOS
WV-8098	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSS RSSSOOOS
WV-8099	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSR SSSSOOOS
WV-8100	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * RT * ST * RA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSR SRSSOOOS
WV-8101	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * SG * RT * ST * SA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSR SSSSOOOS
WV-8102	mU * SmGm5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * SG * RT * ST * RA * ST * SmGm.Am5CeomU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSR SRSSOOOS
WV-8109	mU * mGm5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * * mGm.Am5CeomU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXXX OOOX
WV-8448	Mod059L001mU * mG * mC * T * T * A * * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	OXXXXXXX XXXXXXX
WV-8552	Teo * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXX XXXX
WV-8553	mU * Geom5Ceom5CeomA * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXX XXXX
WV-8554	Teo * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * * mGm.AmC * mU * mC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXXX OOOX
WV-8555	mU * Geom5Ceom5CeomA * mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * * mGm.AmC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XXX XOOXX
WV-8556	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XX XXXX
WV-8557	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * * mGm.AmC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXXXXX XX OOOX
WV-8570	Teo * RGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSR SSSSS
WV-8571	Teo * RGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOORSSSSSR SSSSS
WV-8572	Teo * RGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TGCCAGGCTG	ROOORSSSSSR

	*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	GTTATGACUC	SSSSSSS
WV-8573	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*ST*SC*ST*SG*RT*ST*RA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS RSSSSSS
WV-8574	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*RT*SG*SG*RT*ST*SA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS SSSSSSS
WV-8575	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*RC*ST*SG*RG*ST*ST*RA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS RSSSSSS
WV-8576	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*ST*SG*ST*ST*RA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS RSSOOSS
WV-8577	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*ST*SG*ST*RT*ST*SA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS SSSOOSS
WV-8578	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*ST*SG*RT*ST*SA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS SSSOOSS
WV-8579	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*ST*SG*RT*ST*ST*RA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS SSOOOSS
WV-8580	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*SC*RT*SG*SG*RT*ST*SA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS SSOOOSS
WV-8581	Teo*RGGeom5Ceom5CeoAeo*RG*SG*RC*ST*SG*RG*ST*ST*RA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	TGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROORSSSSRS RSSOOSS
WV-8582	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*ST*SG*ST*ST*RA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS RSSSSSS
WV-8583	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*ST*SG*ST*RT*SA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS SSSSSSS
WV-8584	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*ST*SG*SG*RT*ST*SA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS SSSSSSSS
WV-8585	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*ST*SG*RG*ST*ST*RA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS RSSSSSS
WV-8586	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*RT*SG*SG*RT*ST*SA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS SSSSSSS
WV-8587	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*RC*ST*SG*RG*ST*ST*RA *ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS SRSSSSS
WV-8588	mU*SGGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*SC*ST*SG*SG*ST*ST*RA *ST*SmGmAmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSRS RSSOOSS

WV-8589	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * ST * RT * SA * ST * SmGm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSR SSSOOSS
WV-8590	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * ST * RT * SA * ST * SmGm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSR SSSOOSS
WV-8591	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * RA * ST * SmGm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSR RSSOOSS
WV-8592	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * RT * SG * ST * SA * ST * SmGm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSR SSSOOSS
WV-8593	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * RA * ST * SmGm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSR RSSOOSS
WV-8809	Mod053L001Geo * Geo * Teo * m5Ceo * A * G * C * T * G * C * C * A * A * T * Geo * m5Ceo * Teo * AeO * Geo	GGTCAGCTG CCAATGCTAG	OXXXXXXX XXXXXXX
WV-8810	Mod059L001Geo * Geo * Teo * m5Ceo * A * G * C * T * G * C * C * A * A * T * Geo * m5Ceo * Teo * AeO * Geo	GGTCAGCTG CCAATGCTAG	OXXXXXXX XXXXXXX
WV-9058	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * RA * ST * SmGm.A * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSR SSRSSOSS
WV-9059	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * RA * ST * SmG * Sm.AmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSR SSRSSOSS
WV-9060	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * A * T * mGm.A * mC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXX XXX OXXX
WV-9061	mU * Geom5Ceom5CeomA * G * G * C * T * G * G * T * A * T * mG * m.AmC * mU * mC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	XOOOXXXX XXX X0XX
WV-9696	L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	O000SSRSRS SRSSSSSS
WV-9697	Mod007L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	O000SSRSR SSRSSSSSS
WV-9698	Mod059L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	O000SSRSR SSRSSSSSS
WV-11114	Mod091L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	O000SSRSR SSRSSSSSS
WV-11533	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG GTTATGACUC	SnXnXnXSSRS RSSRSSSSSS
WV-	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCAGGCTG	SOORSRSR

WV-14560	mUn001Geom5Ceom001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXOnXmXSRRS SRSSRSSSSSS
WV-14561	mUn001Geom5Ceom5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	nXOOnXnXSRRS SRSSRSSSSSS
WV-14562	mU * SGeon001m5Ceon001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXnXOnXSRRS RSSRSSSSSSS
WV-14563	mU * SGeon001m5Ceom5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SnXOnXnXSRRS RSSRSSSSSSS
WV-14564	mU * SGeom5Ceom001m5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOmXnXnXSRRS RSSRSSSSSSS
WV-14733	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * SG * RG * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSSSSSSS SSSSSSS
WV-14734	mU * RGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOOSSRSSRRS RSSSSSS
WV-14735	mU * SGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSRRSRS SRSSSSSSS
WV-14736	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * RmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSRSSSS
WV-14737	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * RmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOOSSRSSRS SRSSSSSR
WV-14771	mU * Geon001m5Ceon001m5Ceom001mA * G * G * C * T * G * G * T * T * A * T * mG * mA * mC * mU * mC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	XnXnXnXXXXX XXXXXX XXXXX
WV-15310	mU * RGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	ROOOSSSSSS SSSSSSSSS
WV-15311	mU * SGeom5Ceom5CeomA * RG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSSSSS SSSSSSSSS
WV-15312	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * RG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSSSSSS SSSSSSS
WV-15313	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSSSSSS SSSSSSS
WV-15314	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * RG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOORSSSRS SSSSSSS
WV-	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * RG * ST * ST * SA	UGCCAGGCTG	SOOOSSSSSRS

15315	*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	GTTATGACUC	SSSSSSS
WV-15316	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*RT*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS RSSSSS
WV-15317	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS RSSSS
WV-15318	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS SSRSS
WV-15319	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS SSRSS
WV-15320	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS SSRSS
WV-15321	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSSSS SSRSS
WV-15351	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSnXSSnX SSnXSSSSS
WV-15352	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSnXSSRS SSRSSS
WV-15353	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRSnX SSRSSSS
WV-15354	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRSRS SnXSSSSS
WV-15355	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRnXnX RnXnXRnXnXSSS
WV-15356	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRnXnX RSSRSSSS
WV-15357	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRSRnX nXRSSSSS
WV-15358	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSRSRS RnXnXSSS
WV-15359	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSS nXnXnXSSS
WV-15360	mU*SGeom5Ceom5CeomA*SG*SG*ST*SmG*SmA*SmC*SmU*SmC	UGCCAGGCTG GTTATGACUC	SOOSSSSSS nXSSSSS

WV-8587	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RSRSSR SSSS S
WV-14733	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * SA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SSSS SSS
WV-15351	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGeom01C * ST * SGeom01G * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS nXSsnXSsnX SSSS S
WV-15352	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SGeom01C * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS nXSRSR SSSS S
WV-15353	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SGeom01G * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RSnXSRR SSSS S
WV-15354	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RSRSSnX SSSS S
WV-15356	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RCn01Tn001G * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RnXnXRSSR SSSS S
WV-15357	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RGn001Tn001T * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RSRnXnXR SSSS S
WV-15358	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RAn001Tn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS RSRSRnXnXS
WV-8582	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SR SSSS S
WV-15359	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * STn001An001Tn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SnXnXnXS
WV-15360	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * STn001A * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SnX SSSS S
WV-15361	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * STn001mGn001mA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SRSnXnXS
WV-15362	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RAn001T * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SRnX SSSS
WV-15363	mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * SC * ST * SG * SG * ST * ST * RA * STn001mG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOOOS SSSS SRSnXS
WV-14556	mUn001Geom001m5Ceom001m5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXnXnXOSSRSR SSSS S
WV-	mUn001Geom001m5Ceom5Ceom001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST	UGCCAGGCTGG	nXnXOnXSRSR

14557	* ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	TTATGACUC	SSSSS S
WV-14558	mUn001Geom001m5Ceom5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXnX00mXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14559	mUn001Geom5Ceom001m5Ceom001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXOnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14560	mUn001Geom5Ceom001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nXOnXOnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14561	mUn001Geom5Ceom5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	nX00mXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-11533	mU * SGeon001m5Ceom001m5Ceom001mA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14562	mU * SGeon001m5Ceom001m5CeomAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXnXOnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14563	mU * SGeon001m5Ceom5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SnXOnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14564	mU * SGeom5Ceom001m5Ceom001mAn001G * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	SOmXnXnXSRSSRSSR SSSSS S
WV-14349	Mod098L001mU * SGeom5Ceom5CeomA * SG * SG * RC * ST * SG * RG * ST * ST * RA * ST * SmG * SmA * SmC * SmU * SmC	UGCCAGGCTGG TTATGACUC	OSOOOSS RSRSSR SSSSS S

实例中还描述了 WV-7557、WV-7558、WV-7559、WV-7560 和 WV-8896。

表 1C. PNPLA3 寡核苷酸

WV-8844	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * mAGeom5CeoAeo * mG	UGUAGAAAAGGCA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-8846	mU * mG * mU * mA * mG * A * A * A * G * G * C * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	UGUAGAAAAGGCA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-9441	mU * GeoTeoAeoG * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mG * mC * mA * mG	UGTAGAAAAGGA TGAAGCAG	XO00XXXXXXXXX XXXXX.XEX
WV-9431	Teo * Geo * Teo * Aeo * Geo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo * Geo	TGTAGAAAAGGA TGAAGCAG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXX
WV-9436	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * AeoGeom5CeoAeo * Geo	TGTAGAAAAGGA TGAAGCAG	XO00XXXXXXXXX XXXXXXX
WV-	Teo * GeoTeoAeoGeo * A * A * A * G * G * G * A * T * G * A * mA * mG	TGTAGAAAAGGA	XO00XXXXXXXXX

8845	mC * mA * mG	TGAAGCAG	XXXXX XXX
WV-8083	mG * SmGmAm5CeomC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5CeomGmC * SmG	GGACCTGAGGATG GACCGC	SOOSSRSRS SRSSOOOS
WV-8259	L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * SA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Sm5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSSR SSRRRR
WV-8043	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Sm5Ceo * SGeo * Sm5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSSSS
WV-8044	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSRRR
WV-8257	L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceo * Rm5Ceo * RGeo * Rm5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSRRR
WV-8045	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSOOOS
WV-8046	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceo * SGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSOOOS
WV-8047	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSOOOR
WV-8048	Mod001L001mG * SmG * SmA * SmC * ST * SG * RA * SG * SG * RA * ST * SG * RG * SA * Sm5Ceom5Ceom5Ceo * RGeo	GGACCTGAGGATG GACCGC	OSSSSRSRSS RSSOOOR
WV-8847	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mAAeoGeom5Ceo * mA	CUGUAGAAAGGCA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-8849	mC * mU * mG * mU * mA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CUGUAGAAAGGCA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXX
WV-8807	rCrUrGrCrUrCrArUrGrCrUrUrUrCrUrArCrArGrUrGrG	CUGUUAUUGCCU UUCUACAGUGG	0000000000 0000000000
WV-8808	rCrUrGrCrUrCrArUrCrCrUrUrCrUrArCrArGrUrGrG	CUGUUAUUGCCU UCUACAGUGG	0000000000 0000000000
WV-9432	m5Ceo * Teo * Geo * Teo * Aeo * G * A * A * A * G * G * A * T * G * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	XXXXXXXXXXXX XXXXXX
WV-9442	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * A * T * G * mA * mG * mA	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	X000XXXXXXX XXXXX XXX
WV-9437	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAGGGA TGAAGCA	X000XXXXXXX XXXXX000X

WV-8609	mC * TeoGeoTeomA * G * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXX XXXXX XXX
WV-8848	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXX XXXXX XXX
WV-9891	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXX XXXXX XXX
WV-9894	mC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXX XXXXX XXX
WV-7805	m5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G *	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	XOOOXXXXXX XXXXX000X
WV-8605	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSSS RSSSSS
WV-8606	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSRS SSSSSSS
WV-8608	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSRS SSSSO00S
WV-8601	mC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSRS SRSSSSS
WV-8246	m5IC * STeomGTeomA * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmAmAmGmC * SIA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSRS SRSSO00S
WV-8603	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOOSSSSRS SRSSO00S
WV-9893	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSRS SSSSSSS
WV-11960	m5IC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SIA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSRS SSSSSSS
WV-9896	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSRS SSRSRSS
WV-9890	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSRS SSSR000S
WV-9892	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	SOOORSSSRS SRSSSSS
WV-	mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT *	CTGTAGAAAAGGCA	SOOORSSSRS

9895	SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	TGAAAGCA	SRSRSSSS
WV- 9889	m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	SOOORSSSSRS SRSROOOS
WV- 8600	Mod001L00ImC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 8628	L00ImC * TeoGeoTeomA * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 9860	Mod001L00ImC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 9868	Mod001L00ImC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 10249	L00ImC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 10252	L00ImC * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * Aeo * mA * mG * mC * mA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV- 8132	Mod001L00Im5Ceo * TeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * AeoAeoGeom5Ceo * Aeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OXO00XXXXXXX XXXXX000X
WV- 8596	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSSSS RSSSSS
WV- 8624	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * SG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSSSS RSSSSS
WV- 8597	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SSSSSSS
WV- 8625	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SSSSSSS
WV- 8599	Mod001L00Im5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SSSSO00S
WV- 8562	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeo * SAeo * SG * Sm5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SRSSSSS
WV- 8564	Mod001L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SRSSSSS
WV- 8620	L00ImC * STeoGeoTeomA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAAGCA	OSO00SSSSRS SRSSSSSS

WV-8566	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOSSSSRS SRSSOOOS
WV-9870	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSSSSSS
WV-10251	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSSSSSS
WV-11958	Mod001L001m5C * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SIA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSSSSSS
WV-11962	L001m5C * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SIA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSSSSSS
WV-9862	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSRSSSS
WV-10254	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSRSSSS
WV-9670	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SSSR000S
WV-9869	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SRSSSSSS
WV-10250	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SRSSSSSS
WV-9861	Mod001L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SRSRSSSS
WV-10253	L001mC * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeo * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SRSRSSSS
WV-9859	Mod001L001m5Ceo * STeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * RAeoAeoGeom5Ceo * SAeo	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OSOOORSSRS SRSR000S
WV-8560	Mod001L001m5Ceo * RTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * RT * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA	CTGTAGAAAAGGCA TGAAGCA	OROOORSSRS SRSSSSSS
WV-980	mCmGmAmAm5C * A * T * G * A * m5C * m5C * T * m5C * m5C * mCmAmC	CGAACATGACCTCC GCAC	O000XXXXXXX XX000
WV-9445	mC * m5CeoAeo5CeomU * G * T * A * G * A * A * G * G * G * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAG GGAUGAA	X000XXXXXXX XXXXX XXX
WV-	mC * m5CeoAeo5CeomU * G * T * A * G * A * A * G * G * G * C * mA * mC	CCACUGTAGAAAG	X000XXXXXXX

8690	mU * mG * mA * mA	GCAUGAA	XXXXX XXX
WV-8602	mC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	SOOOSSSSSSS RSSSSSS
WV-8689	Mod001L00ImC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * C * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV-8697	L00ImC * m5CeoAeom5CeomU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	OXO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV-8565	Mod001L00ImC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	OSO00SSSSSSS RSSSSSS
WV-8621	L00ImC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * SmU * SmG * SmA * SmA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	OSO00SSSSSSS RSSSSSS
WV-8858	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * TeoGeoAeo * mA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	XXXXXXX XXXXXXX
WV-8860	mC * mC * mA * mC * mU * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * AeoTeoGeoAeo * Aeo	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	XXXXXXX XXXXXXX
WV-8248	mC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * TeomGmA * SmA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	SOOOSSSSSSS RSSO00S
WV-8250	m5IC * Sm5CeomAm5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SmA * TeomGmA * SIA	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	SOOOSSSSSSS RSSO00S
WV-8563	Mod001L00ImC * Sm5CeoAeom5CeomU * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * SmA * TeomGmA * SGeo * SGeo * SAeo * SAeo	CCACUGTAGAAAAG GCAUGAA	OSO00SSSSSSS RSSSSSS
WV-9435	m5Ceo * m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * Aeo * Teo * Geo * Aeo * Aeo	CCACTGTAGAAAAG GGA TGAA	XXXXXXX XXXXXXX
WV-9440	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * G * AeoTeoGeoAeo * Aeo	CCACTGTAGAAAAG GGA TGAA	XO00XXXXXXX XXXXXO00X
WV-8859	m5Ceo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * T * A * G * A * A * A * G * G * C * mA * mU * mG * mA * mA	CCACTGTAGAAAAG GCAUGAA	XO00XXXXXXX XXXXX.XXX
WV-8567	Mod001L00Im5Ceo * Sm5CeoAeom5CeoTeo * SG * ST * SA * SG * SA * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SAeoTeoGeoAeo * SAeo	CCACTGTAGAAAAG GCAUGAA	OSO00SSSSSSS RSSO00S
WV-8855	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mUGeoAeoAeo * mG	CACUGTAGAAAAG CAUGAAG	XXXXXXX XXXXXXX
WV-8857	mC * mA * mC * mU * mG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * TeoGeoAeoAeo * Geo	CACUGTAGAAAAG CATGAAG	XXXXXXX XXXXXXX

WV-9444	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA UGAAG	XO0000000000 XXXXX.XXX
WV-9434	m5Ceo * Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * T * A * G * A * A * A * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAG	XXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9439	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * G * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAG	XO0000000000 XXXXX000X
WV-8854	mC * Aeom5CeoTeomG * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA UGAAG	XO0000000000 XXXXX.XXX
WV-8856	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * T * A * G * A * A * A * G * G * C * A * mU * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA UGAAG	XO0000000000 XXXXX.XXX
WV-12107	mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	XO0000000000 XXXXXXXXXXXXXX
WV-12101	mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	S00000R5SS SR5SSSSSSSSSS
WV-12100	m5Ceo * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * RAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * mG * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	S00000R5SS SR5SSSSR00000S
WV-12105	Mod001L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	OX00000XXXXX XXXXXXXX.XXXXX
WV-12109	L001mC * Aeom5CeoTeoGeoTeoAeo * G * A * A * A * G * G * C * A * T * G * mG * mA * mA * mG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	OX00000XXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12099	Mod001L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	OS00000R5SS SR5SSSSSSSSSS
WV-12103	L001mC * SAeom5CeoTeoGeoTeoAeo * RG * SA * SA * SA * SA * SG * RG * SC * SA * ST * SG * SmA * SmA * SmG * SmC * SmA * SmG * SmG * SmG	CACTGTAGAAAAGGGA TGAAGCAGG	OS00000R5SS SR5SSSSSSSSSS
WV-3421	mA * mGmGmCmU * G * G * G * A * T * C * C * T * C * C * C * mC * mAmCmGmU * mC	AGGCUAGGATCCTC CACGUC	XO0000000000 XXXXX000X
WV-8851	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mGAeoAeoGeo * mC	ACUGUAGAAAAGGGA TGAAGC	XXXXXXXXXXXXXX XXXX000X
WV-8853	mA * mC * mU * mG * mU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * GeoAeoAeoGeo * m5Ceo	ACUGUAGAAAAGGGA TGAAGC	XXXXXXXXXXXXXX XXXX000X
WV-9443	mA * m5CeoTeoGeoU * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGUAGAAAAGG ATGAAGC	XO0000000000 XXXXX.XXX

WV-8850	mA * m5CeoTeoGeomU * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGUAGAAAGGC ATGAAGC	XO000XXXXX XXXXX XXX
WV-9433	Aeo * m5Ceo * Teo * Geo * Teo * A * G * A * A * A * G * G * A * T * * Geo * Aeo * Aeo * Geo * m5Ceo	ACTGTAGAAAGGGA TGAAGC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX
WV-9438	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * G * A * T * * Geo.AeoAeoGeo * m5Ceo	ACTGTAGAAAGGGA TGAAGC	XO000XXXXX XXXXX000X
WV-8852	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * A * G * A * A * A * G * G * C * A * T * mG * mA * mA * mG * mC	ACTGTAGAAAGGCA TGAAGC	XO000XXXXX XXXXX.XXX

表 ID.APOC3 寡核苷酸。

WV-8610	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OSO00SSSS RSSRSSSSSSSS
WV-8611	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OSO00SSSS RSSRSSSSSSSS
WV-8612	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OSO00SSSS SSSSRSSSSSSS
WV-8613	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OX000XXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8614	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	SOO00SSS RSSRSSSSSSS
WV-8615	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	SOO00SSS RSSSSSSSSSS
WV-8616	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * SA * RG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	SOO00SSS SSSRSSSSSSS
WV-8617	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	XO00XXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8618	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OSO00SSSS SSSSRSSSSSSS
WV-8619	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	SOO00SSS SSSRSSSSSSS
WV-8629	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OSO00SSSS RSSRSSSSSSSS
WV-8632	L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGTUCTITGTCC AGCUUUAU	OX000XXXXX XXXXXXXXXXXXXX

WV-8637	Mod001L001m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * RT * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8638	Mod001L001m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * RT * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8639	Mod001L001m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	OSOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8640	Mod001L001m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8645	Mod001L001Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * RG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8646	Mod001L001Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * SG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8647	Mod001L001Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * RG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8648	Mod001L001Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * mA * mG * m5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8653	m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8654	m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * RT * ST * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8655	m5Ceo * ST * TeoTeoGeoTeo * SC * SA * SG * SC * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8656	m5Ceo * TeoTeoGeoTeo * C * C * A * G * C * T * T * T * A * T * mU * mG * mA	CTTGCCAGCTTT ATUGGGA	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8661	Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8662	Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * ST * SG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8663	Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * SC * ST * ST * RG * ST * Sm5C * SmA * Sm5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8664	Aeo * TeoAeoGeom5Ceo * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T * m5C * mA * mG * m5C	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-	Mod001L001Aeo * ST * TeoAeoGeom5Ceo * SA * SG * SC * ST * ST * RC	ATAGCAGCTTCTT	OSOOSSSS

8665	*ST*ST*RG*ST*SmC*SmA*SmG*SmC	GTCCAGC	SRSSRSSSSSS
WV-8666	Mod001L001Aeo *STeoaGeo5Ceo *SA *SG *SC *ST *ST *RC *ST *ST *SG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8667	Mod001L001Aeo *STeoaGeo5Ceo *SA *SG *SC *ST *ST *SC *ST *ST *RG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SSSRSSSSSS
WV-8668	Mod001L001Aeo *TeoaGeo5Ceo *A *G *C *T *T *C *T *T *G *T *mC *mC *mA *mG *mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXX
WV-8669	Aeo *STeoaGeo5Ceo *SA *SG *SC *ST *ST *RC *ST *ST *RG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8670	Aeo *STeoaGeo5Ceo *SA *SG *SC *ST *ST *RC *ST *ST *SG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8671	Aeo *STeoaGeo5Ceo *SA *SG *SC *ST *ST *SC *ST *ST *RG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSS
WV-8672	Aeo *TeoaGeo5Ceo *A *G *C *T *T *C *T *T *G *T *mC *mC *mA *mG *mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXX
WV-8673	Mod001L001mC *STeoaGeoU *SC *SC *SA *SG *SC *RT *ST *ST *RA *ST *SmU *SmG *SmA *SmG *SmC	CTTGUCCAGCTTT AIUGGGA	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8674	Mod001L001mC *STeoaGeoU *SC *SC *SA *SG *SC *RT *ST *ST *SA *ST *SmU *SmG *SmA *SmG *SmC	CTTGUCCAGCTTT AIUGGGA	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8675	Mod001L001mC *STeoaGeoU *SC *SC *SA *SG *SC *ST *ST *ST *RA *ST *SmU *SmG *SmA *SmG *SmC	CTTGUCCAGCTTT AIUGGGA	OSOOSSSS SSSRSSSSSS
WV-8676	Mod001L001mC *TeoaGeoU *C *C *A *G *C *T *T *T *A *T *mU *mG *mG *mA	CTTGUCCAGCTTT AIUGGGA	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXX
WV-8677	Mod001L001mC *STeoaGeoC *SA *SG *SC *ST *ST *RC *ST *ST *RG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8678	Mod001L001mC *STeoaGeoC *SA *SG *SC *ST *ST *RC *ST *ST *SG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SRSSRSSSSSS
WV-8679	Mod001L001mC *STeoaGeoC *SA *SG *SC *ST *ST *SC *ST *ST *RG *ST *SmC *SmA *SmG *SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OSOOSSSS SSSRSSSSSS
WV-8680	Mod001L001mC *TeoaGeoC *A *G *C *T *T *C *T *T *G *T *mC *mC *mA *mG *mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXX
WV-8681	mC *STeoaGeoU *SC *SC *SA *SG *SC *RT *ST *ST *RA *ST *SmU *SmG *SmA *SmG *SmC	CTTGUCCAGCTTT AIUGGGA	SOOOSSSS SRSSRSSSSSS

WV-8682	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * RT * ST * SA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SRSSSSSSSSSS
WV-8683	mC * STeoTeoGeomU * SC * SC * SA * SG * SC * ST * ST * RA * ST * SmU * SmG * SmG * SmG * SmA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	SOOOSSSS SSSSRSSSSSSS
WV-8684	mC * TeoTeoGeomU * C * C * A * G * C * T * T * A * T * mG * mG * mA	CTTGUCCAGCTTT ATUGGGA	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-8685	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * RC * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSSRSSSSSS
WV-8686	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * RC * ST * SG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SRSSSSSSSSSS
WV-8687	mA * STeoAeoGeomC * SA * SG * SC * ST * ST * RC * ST * RG * ST * SmC * SmC * SmA * SmG * SmC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	SOOOSSSS SSSSRSSSSSSS
WV-8688	mA * TeoAeoGeomC * A * G * C * T * T * G * T * mC * mC * mA * mG * mC	ATAGCAGCTTCTT GTCCAGC	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-9526	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSS RSSRSSSSSSSS
WV-9527	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * SC * SA * SG * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSS RSSSSSSSSSS
WV-9528	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSS SSSRSSSSSSS
WV-9529	Mod001L001mA * Geom5CeoTeomU * C * T * G * T * C * A * G * C * FU * FU * FA * FU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-9530	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * RA * SG * SC * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS RSSSRSSSSSS
WV-9531	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * SA * SG * SC * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS RSSSSSSSSSS
WV-9532	mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * ST * SC * RA * SG * SC * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	SOOOSSSS SSSSRSSSSSSS
WV-9533	mA * Geom5CeoTeomU * C * T * G * T * C * A * G * C * FU * FU * FA * FU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-9590	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCTTGTCC AGCUUUAU	OSOOOSSS RSSRSSSSSSS
WV-	L001mA * SGeom5CeoTeomU * SC * ST * SG * RT * SC * SC *	AGTUCTTGTCC	OSOOOSSS

9591	SA * SG * SC * SFU * SFU * SFU * SFA * SFU	AGUUUAU	RSSSSSSSSS
WV-9592	L001mA * SGeom5CeoTeoU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SFU * SFU * SFU * SFA * SFU	AGTUCITGTCC AGUUUAU	OSOOSSSS SSRSSSSSSS
WV-9593	L001mA * Geom5CeoTeoU * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * FU * FU * FA * FU	AGTUCITGTCC AGUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-9871	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-9872	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	OSOOOXXXX SSRSSSSSSS
WV-9873	Mod001L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-9874	Mod001L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	OSOOOXXXX SSRSSSSSSS
WV-9885	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-9886	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	SOOORSSSR SSRSSSSSSS
WV-9887	mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-9888	mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	SOOORSSSR SSRSSSSSSS
WV-10243	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-10244	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * SmU * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCUUUAU	OSOOOXXXX SSRSSSSSSS
WV-10245	L001mA * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * Teo * mU * mU * mA * mU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	OXOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-10246	L001mA * SGeom5CeoTeoTeo * RC * ST * ST * SG * RT * SC * SC * RA * SG * SC * RTeo * SmU * SmU * SmA * SmU	AGTTCITGTCCA GCTUUAU	OSOOOXXXX SSRSSSSSR SSRSSSSSS
WV-12947	Geo * m5CeoAeom5CeoTeo * G * A * G * A * A * T * A * C * T * G * mU * mC * mC * mC * mU	GCACTGAGAATA CTGUCCU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-12948	m5Ceo * Aeom5CeoTeoGeo * A * G * A * A * T * A * C * T * G * T * mC * mC * mC * mU * mU	CACAGAGAATAC TGTCUUU	XOOOXXXX XXXXXXXXXXXXX

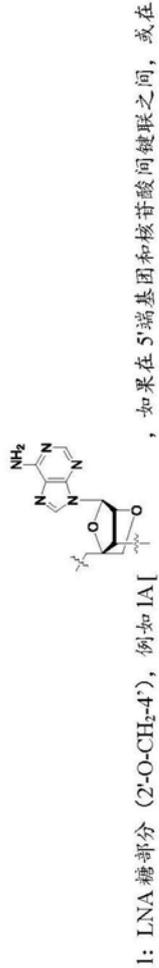
WV-12949	Aeo * m5CeoTeoGeoAeo * G * A * A * T * A * C * T * G * T * C * mC * mC * mU * mU * mU	ACTGAGAIAFACT GTCCUUU	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12950	m5Ceo * TeoGeoAeoGeo * A * A * T * A * C * T * G * T * C * C * mC * mU * mU * mU * mU	GTGAGAIAFACTG TCCUUUU	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12951	Teo * GeoAeoGeoAeo * A * T * A * C * T * G * T * C * C * C * mU * mU * mU * mU * mU	TGAGAIAFACTGT CCUUUA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12952	Geo * AeoGeoAeoAeo * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * mU * mU * mU * mU * mU	GAGAATACTGTC CCIUUA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12953	Aeo * GeoAeoAeoTeo * A * C * T * G * T * C * C * C * T * mU * mU * mU * mU * mU	AGAATACTGTCC CTUUAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12954	Geo * AeoAeoTeoAeo * C * T * G * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	GAATACTGTCCC TTUAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12955	Aeo * AeoTeoAeo5Ceo * T * G * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	AATACTGTCCCT TTAAACA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12956	Aeo * TeoAeo5CeoTeo * G * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	ATACTGTCCCTT TTAAGCAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12957	Teo * Aeo5CeoTeoGeo * T * C * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	TACTGTCCCTTT TAAGCAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12958	Aeo * m5CeoTeoGeoTeo * C * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	ACTGTCCCTTTT AAGCAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12959	m5Ceo * TeoGeoTeo5Ceo * C * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	CTGTCCCTTTTA AGCAA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12960	Teo * GeoTeo5Ceo5Ceo * C * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	TGTCCCTTTTAA GCAACCUA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12961	Geo * Teo5Ceo5Ceo5Ceo * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	GTCCCTTTTAAG CAACCUAC	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12962	Teo * m5Ceo5Ceo5CeoTeo * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	TCCCTTTTAAGC AACCUACA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12963	m5Ceo * m5Ceo5CeoTeoTeo * T * T * mU * mU * mU * mU * mU	CCCTTTTAAGCA ACCUACAG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-12964	m5Ceo * m5CeoTeoTeoTeo * T * A * A * G * C * A * C * T * mU * mU * mU * mU * mU	CCITTTAAGCAA CCTACAG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV-	m5Ceo * TeoTeoTeoTeo * A * A * G * C * A * C * T * mU * mU * mU * mU * mU	CTTTTAAGCAAC	X000XXXX

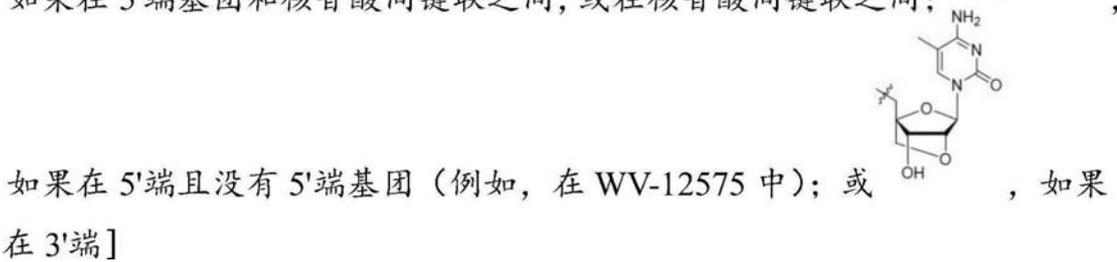
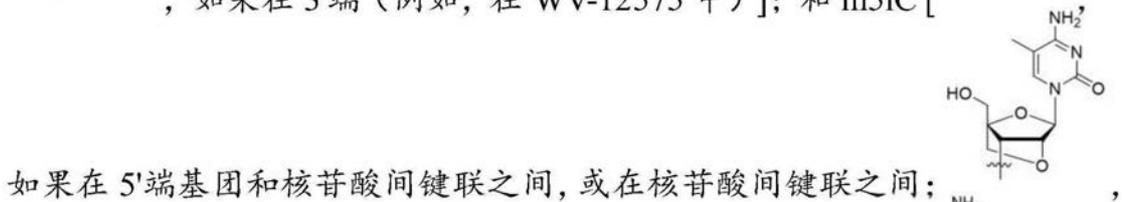
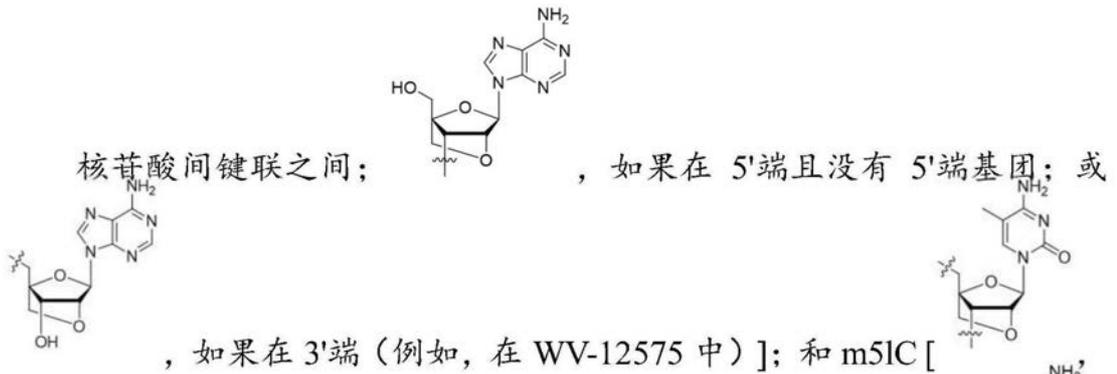
12965	mA * mG * mG * mG	CTACAGGG	XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12966	Teo * TeoTeoTeoAeo * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * mA * mG * mG * mG * mG	TTTAAAGCAACC TACAGGGG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12967	Teo * TeoTeoAeoAeo * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * mG * mG * mG * mC	TTTAAGCAACCT ACAGGGG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12968	Teo * TeoAeoAeoGeo * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * mG * mG * mC * mA	TTAAGCAACCTA CAGGGGCA	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12969	Teo * AeoAeoGeom5Ceo * A * A * C * C * T * A * C * A * G * mG * mG * mA * mG	TAAGCAACCTAC AGGGGAG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12970	Aeo * AeoGeom5CeoAeo * A * C * C * T * A * C * A * G * G * mG * mC * mA * mG * mC	AAGCAACCTACA GGGGCAGC	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12971	Aeo * Geom5CeoAeoAeo * C * C * T * A * C * A * G * G * mC * mA * mG * mC * mC	AGCAACCTACAG GGGCAGCC	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12972	Geo * m5CeoAeoAeoAeo5Ceo * C * T * A * C * A * G * G * G * C * mA * mG * mC * mC * mC	GCAACCTACAGG GGCAGCCC	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12973	m5Ceo * AeoAeo5Ceom5Ceo * T * A * C * A * G * G * G * C * A * mG * mC * mC * mC * mU	CAACCTACAGGG CAGCCCU	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12974	Aeo * Aeo5Ceom5CeoTeo * A * C * A * G * G * G * C * A * mC * mC * mC * mU * mG	AACCTACAGGG GCAGCCUG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12975	Aeo * m5Ceom5CeoTeoAeo * C * A * G * G * G * C * A * mC * mC * mU * mG * mG	ACCTACAGGGG CAGCCUGG	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12976	Aeo * Geom5CeoTeoTeo * C * T * T * G * T * C * C * A * G * C * mU * mU * mA * mU	AGCTTCTGTCCA GCUUUAU	X000XXXX XXXXXXXXXXXXXX
WV- 12977	mG * mC * mA * mC * mU * G * A * G * A * T * A * C * T * G * Teom5Ceom5Ceom5Ceo * Teo	GCACUGAGAATA CTGTCCCT	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV- 12978	mC * mA * mC * mU * mG * A * G * A * T * A * C * T * G * m5Ceom5Ceom5CeoTeo * Teo	CACUGAGAATAC TGTCCTT	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV- 12979	mA * mC * mU * mG * mA * G * A * A * T * A * C * T * G * m5Ceom5CeoTeo * Teo	ACUGAGAATAC GTCCCTT	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV- 12980	mC * mU * mG * mA * mG * mA * T * A * C * T * G * m5CeoTeoTeo * Teo	CUGAGAATAC GTCCCTT	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV- 12981	mU * mG * mA * mG * mA * T * A * C * T * G * T * C * C * TeoTeoTeo * Aeo	UGAGAATACGT TCCCTTTA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X

WV-12982	mG * mA * mG * mA * mA * T * A * C * T * G * T * C * C * C * T * *	GAGAAACTGT CCCTTTAA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12983	mA * mG * mA * mA * mU * A * C * T * G * T * C * C * C * T * T * *	AGAAUACTGTC CCTTTAAAG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12984	mG * mA * mA * mU * mA * C * T * G * T * C * C * C * T * T * T * *	GAUUAUACTGCC TTTTAAGC	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12985	mA * mA * mU * mA * mC * T * G * T * C * C * C * T * T * T * T * *	AUUAUACTGCCCT TTTTAAGCA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12986	mA * mU * mA * mC * mU * G * T * C * C * C * T * T * T * T * A *	AUACUGTCCCTT TTAAGCAA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12987	mU * mA * mC * mU * mG * T * C * C * C * T * T * T * T * A * *	UACUGTCCCTTT TAAGCAAC	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12988	mA * mC * mU * mG * mU * C * C * C * T * T * T * T * A * A * G * *	ACUGUCCCTTTT AAGCAACC	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12989	mC * mU * mG * mU * mC * C * C * T * T * T * T * A * A * G * C * *	CUGUCCCTTTTA AGCAACCT	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12990	mU * mG * mU * mC * mC * C * T * T * T * T * A * A * G * C * A * *	UGUCCCTTTTAA GCAACCTA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12991	mG * mU * mC * mC * mC * T * T * T * T * A * A * G * C * A * A * *	GUCCCTTTTAAAG CAACCTAC	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12992	mU * mC * mC * mU * T * T * T * A * A * G * C * A * A * C * *	UCCCUITTAAGC AACCTACA	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12993	mC * mC * mC * mU * mU * T * T * A * A * G * C * A * A * C * C * *	CCCUITTAAGCA ACCTACAG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12994	mC * mU * mU * mU * T * A * A * G * C * A * A * C * C * T * *	CCUUTAAGCAA CCTACAGG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12995	mC * mU * mU * mU * A * A * G * C * A * A * C * C * T * A * *	CUUUAAGCAAC CTACAGGG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12996	mU * mU * mU * mU * mA * A * G * C * A * A * C * C * T * A * C * *	UUUUAAGCAACC TACAGGGG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-12997	mU * mU * mA * mA * G * C * A * A * C * C * T * A * C * A * *	UUUAAGCAACCTA CAGGGG	XXXXXXXXXXXXXX XXX000X
WV-	mU * mA * mA * mG * C * A * A * C * C * T * A * C * A * G * *	UUAAGCAACCTAC	XXXXXXXXXXXXXX

12998	GeoGeoGeom5Ceo *Aeo	AGGGGCA	XXX000X
WV-12999	mU * mA * mG * mC * A * A * C * T * A * C * A * G * G *	UAAGCAACCTACA GGGCAG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13000	mA * mA * mG * mC * mA * A * C * C * T * A * C * A * G * G * G *	AAGCAACCTACAG GGGCAGC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13001	mA * mG * mC * mA * mC * C * T * A * C * A * G * G * G * G *	AGCAACCTACAGG GGCAGCC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13002	mG * mC * mA * mA * mC * C * T * A * C * A * G * G * G * C *	GCAACCTACAGGG GCAGCCC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13003	mC * mA * mA * mC * T * A * C * A * G * G * G * C * A *	CAACCTACAGGGG CAGCCCT	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13004	mA * mA * mC * mU * A * C * A * G * G * G * C * A * G *	AACCUACAGGGG CAGCCCTG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13005	mA * mC * mC * mU * mA * C * A * G * G * G * C * A * G * C *	ACCUACAGGGGC AGCCCTGG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13006	mC * mU * mU * mG * mU * C * C * A * G * C * T * T * A * T *	CUUGUCCAGCTT TAITGGGA	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13007	mA * mG * mC * mU * mU * C * T * T * G * T * C * A * G * C *	AGUUCUCTGTCCA GCTTTAF	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX
WV-13008	mA * mU * mA * mG * mC * A * G * C * T * T * C * T * T * G * T *	AUAGCAGCTTCT TGTCCA GC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX

表 1 (包括所有子部分, 例如表 1A、表 IB 等) 的检索:
 本公开指出, 由于序列的长度, 一些序列在表 1 中被分为多行 (例如, WV-9421、WV-9399、WV-9398、WV-9397、WV-9396 等); 然而, 这些序列是单链的, 如表 1 中的所有寡核苷酸一样 (除非另有说明)。各表中所列出的部分和修饰 (或用于构建包含这些部分或修饰的寡核苷酸的化合物):





m: 2'-OMe

m5: C的5位处的甲基 (核碱基是5-甲基胞嘧啶)

m5Ceo: 5-甲基2'-O-甲氧基乙基C

5MRd: 5'-甲基基团, 其中5'-C呈Rp构型, 2'-脱氧

5MSd: 5'-甲基基团, 其中5'-C呈Sp构型, 2'-脱氧

OMe: 2'-OMe

eo: 2'-MOE (2'-OCH₂CH₂OCH₃)

F, f: 2'-F;

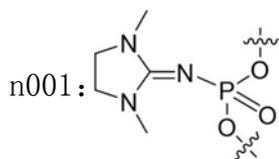
r: 2'-OH;

O, PO: 磷酸二酯 (磷酸酯); 可以是端基或键联, 例如连接子与寡核苷酸链之间的键联、核苷酸间键联等。立体化学/核苷酸间键联一栏中显示的磷酸二酯未在经过修饰的序列一栏中再现; 如果经过修饰的序列一栏中未显示核苷酸间键联, 则其为磷酸二酯

*、PS: 硫代磷酸酯; 其可以是端基或键联, 例如连接子与寡核苷酸链之间的键联、核苷酸间键联等。

R, Rp: 呈Rp构型的硫代磷酸酯; 应注意, *R表示呈Rp构型的单一硫代磷酸酯

S, Sp: 呈Sp构型的硫代磷酸酯; 应注意, *S表示呈Sp构型的单一硫代磷酸酯

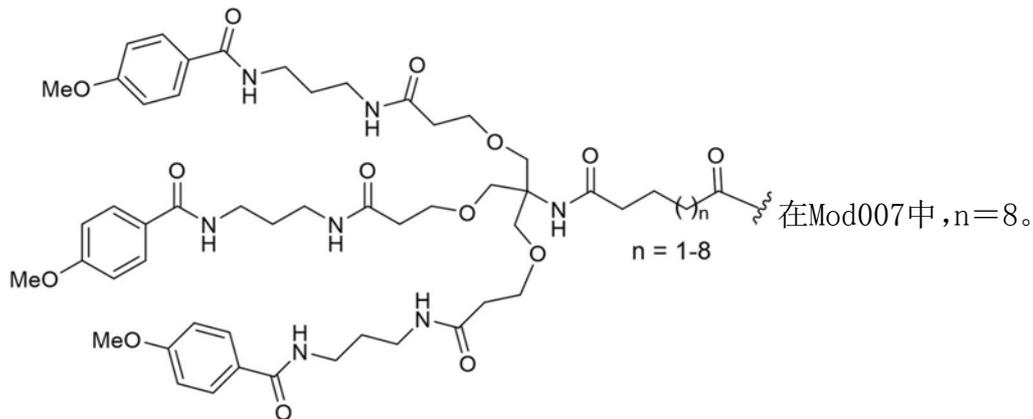


nX: 立体随机n001

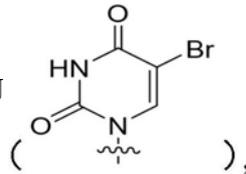
X: 立体随机硫代磷酸酯

L001: -NH-(CH₂)₆-连接子(也称为C6连接子、C6胺连接子或C6氨基连接子),其经由-NH-连接至Mod(如果有的话),且经由如所说明的磷酸酯键联(O或PO)或硫代磷酸酯键联(*,如果所述硫代磷酸酯是非手性控制的;也可以是Sp,如果是手性控制的且具有Sp构型;以及Rp,如果是手性控制的且具有Rp构型)连接至寡核苷酸链的5'端。如果不存在Mod,则L001连接-H,例如在WV-9380或WV-9285中。例如,在WV-9381中,L001经由-NH-连接至Mod007(形成酰胺基团-C(O)-NH-),并经由磷酸酯键联(在**OS000SSSRSSSSSSSSSS**中用粗体带下划线表示)连接至寡核苷酸链;在WV-9062中,L001未连接任何Mod,而是经由-NH-连接至-H,并经由磷酸酯键联(在**OS000SSSRSSSSSSSSSSSS**中用粗体带下划线表示)连接至寡核苷酸链。

Mod007:



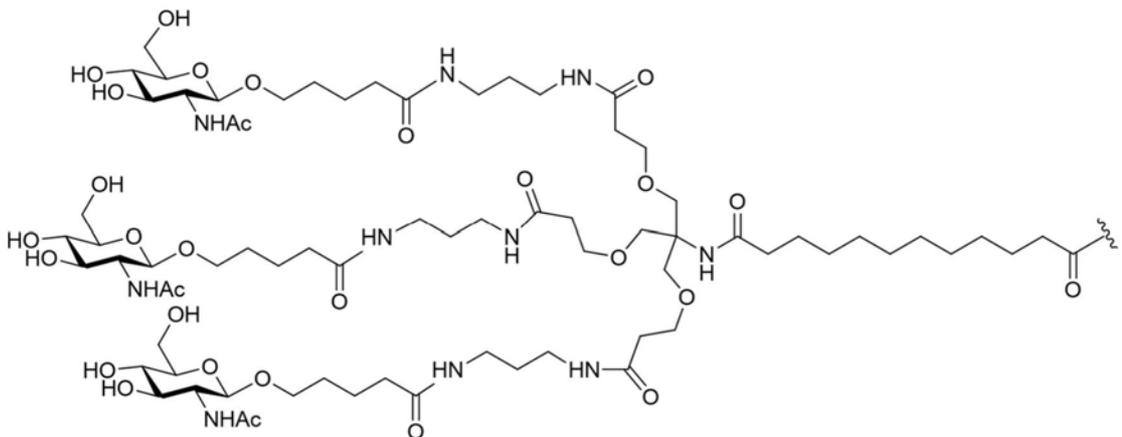
BrdU: 核苷单元,其中核碱基是BrU



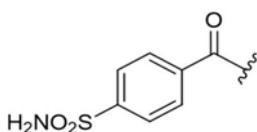
并且其中的糖是2-脱氧核糖(在

天然DNA中广泛发现;2'-脱氧(d));

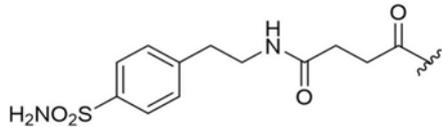
Mod024:



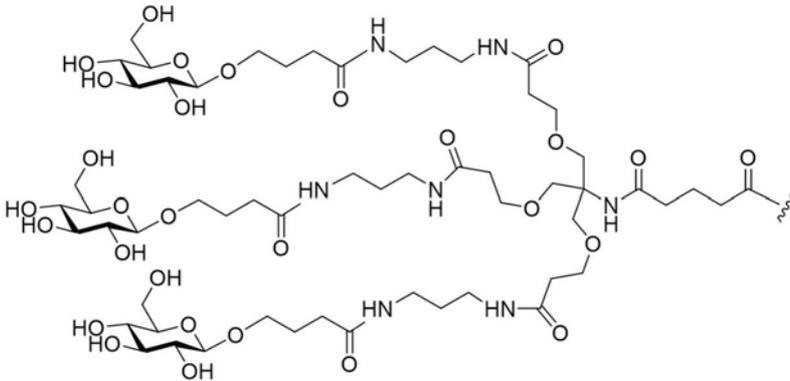
Mod027:



Mod028:



Mod059:



[1672] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸可以指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,靶基因包含突变并且与障碍或疾病相关或有关。

[1673] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或其形式或部分。

[1674] 在一些实施例中,所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低的寡核苷酸具有本文所述的结构元件或其形式或部分。

[1675] 在一些实施例中,所提供的能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低的寡核苷酸具有本文(例如在表1或附图中)公开的任何寡核苷酸的形式、或本文公开的其他形式、或结构元件或其形式或部分。

[1676] 在一些实施例中,本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:
所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列;并且

所述第一多个寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分,或包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个经修饰的核苷酸间键联。

[1677] 在一些实施例中,所提供的组合物改变转录物敲低,从而抑制不希望的靶标和/或生物学功能。在一些实施例中,在所述情况下,所提供的组合物还可在杂交之后诱导转录物的切割。

[1678] 在一些实施例中,与参考条件相比,所提供的手性控制的寡核苷酸组合物令人惊讶地有效。在一些实施例中,所希望的生物效应(例如,如通过所希望的mRNA、蛋白质等的增加的水平,不希望的mRNA、蛋白质等的降低的水平所测量的)可以被增强超过5、10、15、20、25、30、40、50或100倍。在一些实施例中,通过与参考条件相比的所希望的mRNA水平的增加来测量改变。

[1679] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含水平增加的一种或多种同位素。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸被例如一种或多种元素(例如氢、碳、氮等)的一种或多种同位素标记。在一些实施例中,所提供组合物中的所提供寡核苷酸(例如第一多个寡核苷酸)包含碱基修饰、糖修饰和/或核苷酸间键联修饰,其中所述寡核苷酸含有富集水平的氘。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸在一个或多个位置被氘标记(用 ^2H 替换 ^1H)。在一些实施例中,寡核苷酸或与所述寡核苷酸缀合的任何部分(例如靶向部分等)的一个或多个 ^1H 被 ^2H 取

代。此类寡核苷酸可用于本文所述的任何组合物或方法中。

[1680] 在一些实施例中,本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸:

- 1) 具有与转录物中的靶序列互补的共同的碱基序列;和
- 2) 包含一个或多个经修饰的糖部分和经修饰的核苷酸间键联,其中所述寡核苷酸具有不对称形式。

[1681] 在一些实施例中,本公开提供了包含能够指导敲低的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中寡核苷酸类型由以下限定:

- 1) 碱基序列;
- 2) 骨架键联模式;
- 3) 骨架手性中心的模式;和
- 4) 骨架磷修饰的模式,

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集特定寡核苷酸类型的寡核苷酸,

所述寡核苷酸组合物的特征在于:当其与敲低系统中的转录物接触时,相对于在参考条件下所观察到的,敲低介导的所述转录物的敲低有所改善,参考条件选自自由以下组成的组:不存在所述组合物、存在参考组合物、及其组合,其中所述寡核苷酸具有不对称形式。

[1682] 在一些实施例中,本公开提供了包含第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物,其中:所述第一多个寡核苷酸具有相同的碱基序列;所述第一多个寡核苷酸包含以下结构元件:

(a) 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个核苷单元,其包含经2'-F、2'-OMe、2'-脱氧和/或2'-MOE修饰的糖部分;(b) 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个经修饰的核苷酸间键联;(c) 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个手性控制的经修饰的核苷酸间键联;和(d) 2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个天然磷酸酯键联。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)、(b)和(c)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(b)、(c)和(d)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)、(b)和(d)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)、(c)和(d)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)和(b)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)和(c)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(a)和(d)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(b)和(c)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(b)和(d)。在一些实施例中,所述第一多个寡核苷酸包含结构元件(c)和(d)。

[1683] 在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,经修饰的核苷酸间键联具有式I-a的结构。

[1684] 如本公开所证明的,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸组合物的特征在于,当其与敲低系统中的转录物接触时,相对于在参考条件下所观察到的,敲低介导的所述转录物的敲低有所改善,参考条件选自自由以下组成的组:不存在所述组合物、存在参考组合物、及其组合。在一些实施例中,敲低增加了10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%,或2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、

27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000倍或更多倍。在一些实施例中，如本公开中所例示，在所提供组合物中的多个寡核苷酸（例如第一多个寡核苷酸）的水平是预定的。

[1685] 在一些实施例中，共同的碱基序列和长度可以被称为共同的碱基序列。在一些实施例中，具有共同的碱基序列的寡核苷酸可以具有相同的核苷修饰模式，例如糖修饰、碱基修饰等。在一些实施例中，核苷修饰模式可以通过位置和修饰的组合来表示。在一些实施例中，骨架键联模式包含每个核苷酸间键联的位置和类型（例如磷酸酯、硫代磷酸酯、经取代的硫代磷酸酯等）。寡核苷酸的骨架手性中心模式可通过自5'至3'的键联磷立体化学(Rp/Sp)的组合来命名。如上文所例示，非手性键联的位置可例如从骨架键联模式获得。

[1686] 在一些实施例中，本公开提供了包含能够指导敲低的第一多个寡核苷酸的寡核苷酸组合物，其中寡核苷酸具有特定的寡核苷酸类型，其特征在于：

- 1) 共同的碱基序列和长度；
- 2) 共同的骨架键联模式；和
- 3) 共同的骨架手性中心模式；

所述组合物是手性控制的，因为相对于具有相同碱基序列和长度的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言，所述组合物富集特定寡核苷酸类型的寡核苷酸。

[1687] 如本领域普通技术人员所理解的，通过核苷酸单体的非立体选择性和/或低立体选择性偶联来制备寡核苷酸的立体随机或外消旋制剂，通常不使用任何手性助剂、手性修饰试剂、和/或手性催化剂。在一些实施例中，在基本上外消旋（或手性不受控制的）的寡核苷酸制剂中，所有或大多数偶联步骤不是手性控制的，因为偶联步骤没有特异性地进行以提供增强的立体选择性。寡核苷酸的示例基本上外消旋制剂是从常用的亚磷酰胺寡核苷酸合成（本领域熟知的方法），通过用二硫代四乙基秋兰姆或（TETD）或3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮1,1-二氧化物（BDTD）硫化亚磷酸三酯来制备硫代磷酸酯寡核苷酸。在一些实施例中，寡核苷酸的基本上外消旋制剂提供了基本上外消旋的寡核苷酸组合物（或手性不受控制的寡核苷酸组合物）。在一些实施例中，核苷酸单体的至少一个偶联具有低于约60:40、70:30、80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、97:3、98:2、或99:1的非对映立体选择性。

[1688] 如本领域普通技术人员所理解的，在一些实施例中，可以通过在相同或相当条件下二聚体形成的非对映立体选择性来评估偶联或键联的非对映立体选择性，其中二聚体具有相同的5'-和3'-核苷以及核苷酸间键联。

[1689] 在一些实施例中，本公开提供了手性控制的（和/或立体化学纯的）寡核苷酸组合物，其包含通过具有以下各项而限定的第一多个寡核苷酸：

- 1) 共同的碱基序列和长度；
- 2) 共同的骨架键联模式；和

3) 共同的骨架手性中心模式，所述组合物是基本上纯的单一寡核苷酸的制剂，因为所述组合物中至少约10%的寡核苷酸具有共同的碱基序列和长度、共同的骨架键联模式和共同的骨架手性中心模式。

[1690] 在一些实施例中，无2'-修饰的糖部分是天然DNA核苷中发现的糖部分。

[1691] 本领域普通技术人员理解，靶转录物的各个区域可以由所提供的组合物和方法靶向。在一些实施例中，所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子序列。在一些实施例中，所

提供的寡核苷酸的碱基序列包含外显子序列。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸的碱基序列包含内含子和外显子序列。

[1692] 如本领域普通技术人员所理解的,除其他事项外,所提供的寡核苷酸和组合物可以靶向大量的核酸聚合物。例如,在一些实施例中,所提供的寡核苷酸和组合物可以靶向核酸序列的转录物,其中寡核苷酸的共同碱基序列(例如,一种寡核苷酸类型的碱基序列)包含或是与所述转录物的序列互补的序列。

[1693] 在一些实施例中,相似序列与靶序列具有大于60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施例中,靶序列是包含一个或多个突变的核酸序列的致病性拷贝,并且相似序列是不引起所述疾病的拷贝(野生型)。在一些实施例中,靶序列包含突变,其中相似序列是相应的野生型序列。在一些实施例中,靶序列是突变型等位基因,而相似序列是野生型等位基因。在一些实施例中,靶序列位于包含六核苷酸重复扩增的内含子中。在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸组合物的共有碱基序列互补的靶序列的区域与相似序列的相应区域相差小于5、小于4、小于3、小于2个或仅1个碱基对。

[1694] 在一些实施例中,共同的碱基序列包含或是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列是与特征序列元件互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含或是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列包含与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施例中,共同的碱基序列是与特征序列元件100%互补的序列。在一些实施例中,特征序列元件是或包含突变。在一些实施例中,特征序列元件是或包含点突变。在一些实施例中,特征序列元件是或包含SNP。

[1695] 除其他事项外,本公开认识到碱基序列可能对寡核苷酸特性造成影响。在一些实施例中,当具有碱基序列的寡核苷酸用于例如通过涉及RNA酶H的途径抑制C9orf72靶标时,所述碱基序列可能对C9orf72靶标的切割模式造成影响:例如,结构上类似的(所有硫代磷酸酯键联、所有立体随机)具有不同序列的寡核苷酸可以具有不同的切割模式。

[1696] 如本领域普通技术人员所理解的,所提供的C9orf72寡核苷酸组合物和方法具有本领域普通技术人员已知的多种用途。用于评估所提供的组合物及其特性和用途的方法也是本领域普通技术人员公知和实践的。示例特性、用途和/或方法包括但不限于W0/2014/012081和W0/2015/107425中所描述的那些。

[1697] 在一些实施例中,手性核苷酸间键联具有式I的结构。在一些实施例中,手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。在一些实施例中,所提供组合物的单个寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联独立地具有式I的结构。在一些实施例中,所提供组合物的单个寡核苷酸中的每个手性核苷酸间键联是硫代磷酸酯。

[1698] 在一些实施例中,本公开的C9orf72寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖部分。在一些实施例中,本公开的C9orf72寡核苷酸包含一个或多个经修饰的碱基部分。如本领域普通技术人员已知的并且在本公开中描述的,可以将各种修饰引入糖和/或部分中。例如,在一些实施例中,修饰是US 9006198、W0 2014/012081和W0/2015/107425中所描述的修饰,将其各自的糖和碱基修饰通过引用并入本文。

[1699] 在一些实施例中,糖修饰是2'-修饰。常用的2'-修饰包括但不限于2'-OR¹,其中R¹

不是氢。在一些实施例中,修饰是2'-OR,其中R是任选地经取代的脂肪族。在一些实施例中,修饰是2'-OMe。在一些实施例中,修饰是2'-O-MOE。在一些实施例中,本公开证明,特定手性纯核苷酸间键联的包含和/或位置可提供相当于或优于通过使用经修饰的骨架键联、碱基和/或糖达到的稳定性改善。在一些实施例中,所提供组合物的所提供单个寡核苷酸不具有糖上的修饰。在一些实施例中,所提供组合物的所提供单个寡核苷酸不具有糖的2'位上的修饰(即,2'位处的两个基团是--H/-H或-H/-OH)。在一些实施例中,所提供组合物的所提供单个寡核苷酸不具有任何2'-MOE修饰。

[1700] 在一些实施例中,2'-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的另一个碳。在一些实施例中,2'-修饰是-O-L-或-L-,其将糖部分的2'-碳连接至糖部分的4'-碳。在一些实施例中,2'-修饰是S-cEt。在一些实施例中,经修饰的糖部分是LNA部分。

[1701] 在一些实施例中,锁核酸或LNA或LNA核苷或LNA核苷酸是或包含核酸单体,所述核酸单体具有在核苷糖单元的4'和2'位之间连接两个碳原子的桥联,从而形成双环糖。此类双环糖的实例包括但不限于 α -L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA、 β -D-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA、亚乙基氧基(4'-(CH₂)₂-O-2') LNA、氨基氧基(4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA以及氧基氨基(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA。在一些实施例中,R是R₁或R₂。

[1702] 在一些实施例中,LNA化合物包括但不限于在糖的4'和2'位之间具有至少一个桥联的化合物,其中每个桥联独立地包含1个或2至4个独立地选自以下的连接基团:-[C(R₁)(R₂)]_n-、-C(R₁)=C(R₂)-、-C(R₁)=N-、-C(=NR₁)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R₁)₂-、-S(=O)_x-和-N(R₁)-;其中:x是0、1或2;n是1、2、3或4;每个R₁和R₂独立地是H、保护基团、羟基、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、杂环基团、经取代的杂环基团、杂芳基、经取代的杂芳基、C₅-C₇脂环族基团、经取代的C₅-C₇脂环族基团、卤素、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)₂-J₁)或亚磺酰基(S(=O)-J₁);并且每个J₁和J₂独立地是H、C₁-C₁₂烷基、经取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、经取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、经取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、经取代的C₅-C₂₀芳基、酰基(C(=O)-H)、经取代的酰基、杂环基团、经取代的杂环基团、C₁-C₁₂氨基烷基、经取代的C₁-C₁₂氨基烷基、或保护基团。LNA的定义内所涵盖的4'-2'桥联基团的非限制性实例包括但不限于下式之一:-[C(R₁)(R₂)]_n-、-[C(R₁)(R₂)]_n-O-、-C(R₁R₂)-N(R₁)-O-或C(R₁R₂)-O-N(R₁)-。此外,LNA的定义内所涵盖的其他桥联基团是4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R₁)-2'和4'-CH₂-N(R₁)-O-2'-桥联基团,其中每个R₁和R₂独立地是H、保护基团或C₁-C₁₂烷基。LNA的定义内还包括以下LNA,其中核糖基糖环的2'-羟基基团与糖环的4'碳原子连接,从而形成亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')桥联以形成双环糖部分。所述桥联还可以是连接2'氧原子和4'碳原子的亚甲基(-CH₂-)基团,为此使用术语亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA。在一些实施例中,在于此位置具有亚乙基桥联基团的双环糖部分的情况下,使用术语亚乙基氧基(4'-CH₂CH₂-O-2') LNA。 α -L-亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') (亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2') LNA的异构体)也涵盖在如本文所用的LNA的定义内。

[1703] 在一些实施例中,2'-修饰是-F。在一些实施例中,2'-修饰是FANA。在一些实施例中,2'-修饰是FRNA。

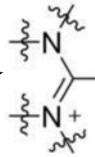
[1704] 在一些实施例中,糖修饰是5'-修饰,例如R-5'-Me、S-5'-Me等。

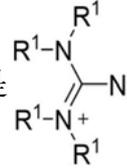
[1705] 在一些实施例中,糖修饰改变糖环的大小。在一些实施例中,糖修饰是FHNA中的糖部分。

[1706] 在一些实施例中,糖修饰用另一个环状或无环状部分代替糖部分。这类部分的实例是本领域广泛已知的,包括但不限于吗啉基(任选地具有其二氨基磷酸酯键联)、二醇核酸等中所使用的那些部分。

[1707] 在一些实施例中,反义寡核苷酸(ASO)是或包含选自以下组成的组的寡核苷酸:本文公开的任何寡核苷酸,以及本文所述的任何形式的任何寡核苷酸。阅读本说明书的本领域技术人员将理解,本公开明确地不排除以下可能性,即本文描述的被标记为反义寡核苷酸(ASO)的任何寡核苷酸也可以或可替代地通过另一种机制(例如,使用RISC进行敲低)起作用;本公开还注意到,各种寡核苷酸可以通过不同的机制(利用RNA酶H,在空间上阻断翻译或其他转录后过程,改变靶核酸的构象等)起作用。

[1708] 所提供的寡核苷酸和组合物可以通过多种技术来制备,例如WO 2017/062862、US 20180216108、US 20170037399和US 9982257中所述的那些技术。在一些实施例中,修饰包括使用点击化学,例如,其中寡核苷酸的炔基基团(例如核苷酸间键联的炔基基团)与叠氮化物反应。可以根据本公开使用用于点击化学的各种试剂和条件。在一些实施例中,叠氮化物具有 R^1-N_3 的结构,其中 R^1 如本公开中所述。在一些实施例中, R^1 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^1 是异丙基。在一些实施例中,可以通过在适当的条件下使P(III)键

联与叠氮化物或叠氮基咪唑啉盐(例如,包含的化合物)反应,将P(III)键联(例如,在寡核苷酸合成循环的偶联步骤之后形成)转化成不带负电荷的核苷酸间键联。在一些

实施例中,叠氮基咪唑啉盐是 PF_6^- 的盐。在一些实施例中,叠氮咪唑啉盐是的盐。

在一些实施例中,叠氮基咪唑啉盐是2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉六氟磷酸盐。在一些实施例中,P(III)键联与具有 $R-G^Z$ 结构的亲电子试剂反应,其中R如本公开中所述,并且 G^Z 是离去基团,例如,-Cl、-Br、-I、-OTf、-Oms、-O甲苯磺酰基等。在一些实施例中,R是-CH₃。在一些实施例中,R是-CH₂CH₃。在一些实施例中,R是-CH₂CH₂CH₃。在一些实施例中,R是-CH₂OCH₃。在一些实施例中,R是CH₃CH₂OCH₂-。在一些实施例中,R是PhCH₂OCH₂-。在一些实施例中,R是HC≡C-CH₂-。在一些实施例中,R是H₃C-C≡C-CH₂-。在一些实施例中,R是CH₂=CHCH₂-。在一些实施例中,R是CH₃SCH₂-。在一些实施例中,R是-CH₂COOCH₃。在一些实施例中,R是-CH₂COOCH₂CH₃。在一些实施例中,R是-CH₂CONHCH₃。

生物学应用

[1709] 如本文所述,所提供的组合物和方法能够改善RNA的敲低,包括RNA转录物的敲低。在一些实施例中,与参考条件相比,所提供的组合物和方法提供了改善的转录物(包括但不限于包含重复扩增的那些转录物)的敲低,参考条件选自以下组成的组:不存在所述组合物、存在参考组合物、及其组合。

[1710] 在一些实施例中,相对于野生型(例如,不与障碍相关的)基因或基因产物,寡核苷酸能够优先降低(敲低)突变体(例如,与障碍相关的)基因或其基因产物的表达、水平和/或活性(例如,所述寡核苷酸能够介导等位基因特异性敲低)。在一些实施例中,寡核苷酸能够降低(敲低)突变体(例如,与障碍相关的)和野生型(例如,不与障碍相关的)基因或基因产物的表达、水平和/或活性(例如,所述寡核苷酸是泛特异性的)。

[1711] 测试了多种寡核苷酸对突变体C9orf72(例如,含有重复扩增的C9orf72转录物)的优先敲低。相对于不含重复扩增的RNA转录物(例如总转录物,其中大多数是不包含重复扩增的正常转录物)的水平,C9orf72寡核苷酸WV-3688、WV-6408、WV-7658、WV-7659、WV-8011和WV-8012都能够优先敲低含重复扩增的RNA转录物的水平。总转录物包括正常(健康的,不具有重复扩增)和突变型(病理的,包含重复扩增)的V2、V3和V1。据报道,V1以非常低的水平(约占总转录物的1%)转录,并且对包含六核苷酸重复扩增的转录物的水平或对在针对V3转录物的测定中检测到的转录物的水平没有显著贡献。

[1712] 在一些实施例中,本公开提供了通过施用包含第一多个寡核苷酸的组合物来治疗疾病的方法,所述寡核苷酸共享包含共同碱基序列的共同碱基序列,其核苷酸序列与靶转录物中的靶序列互补,

改善包括使用立体控制的寡核苷酸组合物作为寡核苷酸组合物,所述立体控制的寡核苷酸组合物的特征在于,当其与寡核苷酸或敲低系统中的转录物接触时,相对于在参考条件下所观察到的,RNA酶H介导的所述转录物的敲低有所改善,参考条件选自自由以下组成的组:不存在所述组合物、存在参考组合物、及其组合。

[1713] 寡核苷酸功效的评估和测试

[1714] 各种技术和工具(包括但不限于本领域中已知的多种技术和工具)可用于评估和测试寡核苷酸。

[1715] 在一些实施例中,可以通过在递送寡核苷酸之后量化靶核酸或相应基因产物的水平、活性、表达、等位基因特异性表达和/或细胞内分布的变化或改善来进行寡核苷酸功效的评估和测试。在一些实施例中,递送可以经由转染剂或不经由转染剂(例如,体外(gymnotic))来进行。

[1716] 在一些实施例中,可以通过在引入寡核苷酸之后定量基因产物(包括但不限于转录物、DPR或病灶)的水平、活性、表达和/或细胞内的变化来进行寡核苷酸功效的评估和测试。基因产物包括由基因或基因座产生的RNA。

[1717] 在一些实施例中,本公开提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

提供至少一种包含第一多个寡核苷酸的组合物;并且
相对于参考组合物评估传递。

[1718] 在一些实施例中,本公开提供了鉴定和/或表征寡核苷酸组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

提供至少一种包含第一多个寡核苷酸的组合物;并且
相对于参考组合物评估细胞摄取。

[1719] 在一些实施例中,将所提供的寡核苷酸组合物的特性与参考寡核苷酸组合物进行比较。

[1720] 在一些实施例中,参考寡核苷酸组合物是立体随机寡核苷酸组合物。在一些实施例中,参考寡核苷酸组合物是所有核苷酸间键联均为硫代磷酸酯的寡核苷酸的立体随机组合物。在一些实施例中,参考寡核苷酸组合物是具有所有磷酸酯键联的DNA寡核苷酸组合物。

[1721] 在一些实施例中,参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中,参考组合物是具有相同碱基序列和相同化学修饰模式的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中,参考组合物是具有相同碱基序列和化学修饰的寡核苷酸的手性不受控(或立体随机)组合物。

[1722] 在一些实施例中,参考组合物是具有相同碱基序列但不同化学修饰(包括但不限于本文所述的化学修饰)的寡核苷酸的组合物。在一些实施例中,参考组合物是具有相同碱基序列但不同核苷酸间键联模式和/或核苷酸间键联的立体化学和/或化学修饰的寡核苷酸的组合物。

[1723] 用于检测基因产物的各种方法是本领域已知的,基因产物的表达、水平和/或活性可在引入或施用寡核苷酸之后发生改变。作为非限制性实例:转录物及其敲低可以使用qPCR进行定量,蛋白水平可以经由蛋白质印迹法来测定,RNA病灶可以通过FISH(荧光原位杂交)来测定,DPR可以通过蛋白质印迹法、ELISA或质谱来测定。市售的抗体包括抗C9orf72抗体GT779(1:2000;吉恩特克斯公司(GeneTex),尔湾市(Irvine),加利福尼亚州)。另外,可以通过电生理学和NMJ形成对表达野生型和/或突变体的运动神经元(MN)进行功能测定。

[1724] 在一些实施例中,寡核苷酸功效的评估和测试可以在体外细胞中进行。

[1725] 在一些实施例中,寡核苷酸的评估可以在动物中进行。在一些实施例中,动物是小鼠。

[1726] 在一些实施例中,靶核酸水平可通过本领域已知的任何方法量化,其中的许多方法可使用可商购的试剂盒和材料完成,且所述方法是本领域中熟知的且常规的。此类方法包括例如RNA印迹分析、竞争性聚合酶链式反应(PCR)或实时定量PCR。可对总细胞RNA或poly(A)⁺mRNA执行RNA分析。设计探针和引物以与核酸杂交。用于设计实时PCR探针和引物的方法是本领域熟知的。

[1727] 在一些实施例中,寡核苷酸功效的评估和测试可以使用萤光素酶测定法进行。在实例中详述了这种测定的非限制性实例。

[1728] 在一些实施例中,可以用本领域已知的任何方法评估或定量蛋白质水平,所述方法包括但不限于酶联免疫吸附测定(ELISA)、蛋白质印迹分析(免疫印迹)、免疫细胞化学、荧光激活细胞分选(FACS)、免疫组织化学、免疫沉淀法、蛋白活性测定(例如,半胱天冬酶活性测定)和定量蛋白测定。可用于检测小鼠、大鼠、猴和人类的抗体是可商购的;可以通过本领域已知的方法产生另外的抗体。

[1729] 本文描述了用于检测寡核苷酸水平的实例测定法。作为非限制性实例,所述测定法可用于检测寡核苷酸或任何其他目的核酸,包括不靶向的核酸或其他寡核苷酸和核酸。

[1730] 寡核苷酸功效的评估和测试可以在体内进行。在一些实施例中,可在动物中评估和/或测试寡核苷酸。在一些实施例中,可在人和/或其他动物中评估和/或测试寡核苷酸介导水平、活性、表达、等位基因特异性表达和/或细胞内分布的改变或改善,和/或预防、治疗、减轻或减缓障碍或障碍的至少一种症状的进展。

[1731] 在一些实施例中,通过使来自患有神经疾病的受试者的运动神经元细胞与所述寡核苷酸接触并确定所述运动神经元细胞是否退化来完成寡核苷酸功效的测试。如果所述运动神经元细胞不退化,则寡核苷酸能够减少或抑制运动神经元退化。所述运动神经元细胞可衍生自多能干细胞。多能干细胞可能已经自受试者的细胞再程序化。来自受试者的细胞可以是例如体细胞。例如,体细胞可以是成纤维细胞、淋巴细胞或角质形成细胞。对运动神经元细胞是否退化的评估可以基于与对照的比较。在一些实施例中,对照水平可以是预定值或参考值,其用作评估测量结果和/或可见结果的基准。预定值或参考值可以是来自未患有神经疾病的受试者的样品(例如运动神经元细胞)的水平,或来自患有神经疾病的受试者但其中运动神经元细胞未与寡核苷酸接触的样品的水平。预定值或参考值可以是来自患有神经疾病的受试者的样品的水平。在这些筛选方法的任一种中,来自患有神经疾病的受试者的细胞可包含(GGGGCC)_n六核苷酸扩增。

[1732] 也可以在合适的测试动物中测试功效,例如在以下文献中作为非限制性实例所描述的那些测试动物:Peters等人2015 *Neuron*. [神经元]88(5):902-9;0'Rourke等人2015 *Neuron*. [神经元]88(5):892-901;以及Liu等人2016 *Neuron*. [神经元]90(3):521-34。在一些实施例中,测试动物是C9-BAC小鼠。也可以在具有450个重复扩增的C9-BAC转基因小鼠中测试功效,所述小鼠也描述于Jiang等人2016 *Neuron*[神经元]90,1-16中。

[1733] 在一些实施例中,在测试动物中,可以测定各种转录物的水平,也可以测定蛋白质水平、RNA病灶和DPR(二肽重复蛋白)的水平。可以对寡核苷酸进行测试,并与参考寡核苷酸进行比较。本文公开的若干种寡核苷酸能够降低包含RNAi病灶的细胞的百分比和每个细胞的病灶的平均数目(以下显示的数据和未显示的数据)。本文公开的若干种寡核苷酸能够降低DPR(例如polyGP)的水平。所有的寡核苷酸WV-6408、WV-8009、WV-8010、WV-8011和WV-8012(其中一些是具有不对称形式的寡核苷酸)都会降低C9-BAC小鼠的海马体中的polyGP(pGP,一种二肽重复蛋白)的水平(数据未显示)。另外,寡核苷酸WV-8549和WV-8551也降低了小鼠海马体中的polyGP水平(数据未显示)。

[1734] 在一些实施例中,寡核苷酸能够降低由ALS、FTD或其他相关障碍引起的神经变性的程度或速率。在一些实施例中,除了改善或至少降低任何神经系统组织的退化程度或速率以外,在行为症状上,还可以通过脑部扫描(例如CAT扫描)、功能性MRI、或PET扫描或本领域已知的其他方法来监测寡核苷酸在受试者或其他动物中的治疗功效。

[1735] 在本文中(例如在实例中)描述了用于分析寡核苷酸的各种测定法,并且所述测定法尤其包括:报告基因测定法(萤光素酶测定法),例如在ALS神经元中进行,并且测量(例如分析)V3/内含子表达、活性和/或水平;稳定性测定;TLR9测定;互补测定;PD(药效学)(C9-BAC, icv或脑室内注射),例如,在BAC(C9-BAC)小鼠模型中测试的PD和/或功效;体内方法,包括但不限于注射至测试动物(如小鼠)的中枢神经系统的侧脑室或其他区域(包括但不限于皮层和脊髓);对病灶数目和/或包含病灶的细胞的数目的分析;PolyGP(或pGP或DPR测定)。

[1736] 已经评估和测试了在降低方面的功效的寡核苷酸具有各种用途,包括施用以用于治疗或预防障碍或其症状。

[1737] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸能够指导靶基因或其基因产物的表达、水平和/或活性的降低。在一些实施例中,相关障碍是与一种基因或其基因产物的异常或过度活

性、水平和/或表达,与一种基因或其基因产物中的有害突变,或者与一种基因或其基因产物的异常组织分布或细胞间或细胞内分布有关,由其引起和/或与其相关的障碍。

[1738] 不希望受任何特定理论或术语的束缚,本说明书指出,随着对相关疾病的理解不断发展,据报道各种相关疾病的准确标记也在发展。在一些实施例中,寡核苷酸可用于降低含六核苷酸重复序列的突变等位基因的水平(在蛋白质和/或mRNA水平上),和/或降低由含六核苷酸重复序列的突变mRNA产生的二肽重复蛋白的水平,其中所述寡核苷酸可用于治疗相关疾病。

[1739] 本公开涉及使用本文所公开的寡核苷酸的方法,所述寡核苷酸能够靶向障碍并且可用于治疗障碍和/或制造对障碍的治疗。在一些实施例中,寡核苷酸的碱基序列可以包含与指定碱基序列具有指定最大数目个错配的碱基序列或由其组成。

[1740] 在一些实施例中,本公开涉及包含寡核苷酸的组合物用于制备治疗神经退行性疾病的药物的用途。

[1741] 在一些实施例中,本公开涉及治疗或减轻患者的相关障碍的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的寡核苷酸的步骤。

[1742] 在一些实施例中,本公开涉及以下方法,所述方法包括向动物施用包含寡核苷酸的组合物。

[1743] 在一些实施例中,动物是受试者,例如人类。

[1744] 在一些实施例中,可以由卫生保健专业人员鉴定或诊断适合于治疗障碍(如施用寡核苷酸)的受试者或患者。

[1745] 在一些实施例中,所述组合物预防、治疗、减轻或减缓障碍的至少一种症状的进展。

[1746] 在一些实施例中,动物或人患有一种障碍的症状。

[1747] 在一些实施例中,本公开涉及用于在有需要的哺乳动物中降低基因表达的方法,所述方法包括:向哺乳动物施用包含所提供的寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。

[1748] 在一些实施例中,本公开涉及用于在有需要的哺乳动物中治疗和/或减轻与障碍有关的一种或多种症状的方法,所述方法包括:向哺乳动物施用治疗有效量的包含寡核苷酸的核酸-脂质颗粒。

[1749] 在一些实施例中,本公开涉及抑制细胞中的表达的方法,所述方法包括:(a)使细胞与寡核苷酸接触;和(b)维持步骤(a)中产生的细胞一段时间,所述时间足以获得一种基因的mRNA转录物的降解,由此抑制所述细胞中所述基因的表达。

[1750] 在一些实施例中,表达被抑制至少30%。

[1751] 在一些实施例中,本公开涉及治疗由表达介导的障碍的方法,所述方法包括向需要这种治疗的人施用治疗有效量的寡核苷酸。

[1752] 在一些实施例中,施用引起包含重复扩增的转录物或其基因产物的表达、活性和/或水平的降低。

[1753] 在一些实施例中,本公开涉及以下方法,所述方法包括以下步骤:提供包含具有相同mRNA的两种或更多种不同剪接产物的系统,其中至少一种剪接产物是疾病相关的且至少一种剪接产物是非疾病相关的;将寡核苷酸引入系统中,其中所述寡核苷酸与在至少一种疾病相关剪接产物中存在但在至少一种非疾病相关剪接产物中不存在的序列互补,其中相

对于所述非疾病相关剪接产物的表达、水平和/或活性,所述寡核苷酸能够降低所述疾病相关剪接产物的表达、水平和/或活性。

[1754] 在所述方法的一些实施例中,所提供的寡核苷酸与在疾病相关剪接产物上存在但在非疾病相关剪接产物上不存在的内含子-外显子接合点互补。

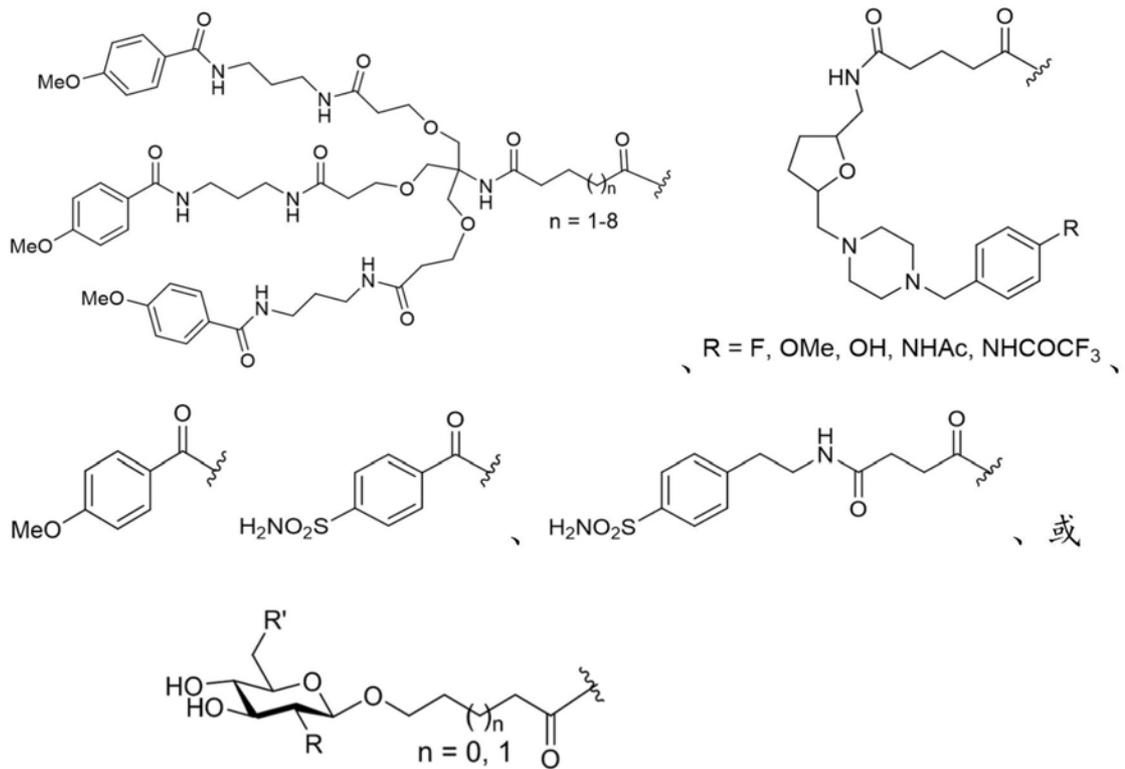
[1755] 在一些实施例中,第二种治疗剂是dsRNA或siRNA,其包含链,所述链的序列包含本文公开的任何寡核苷酸的序列的至少15个连续nt。

药物组合物

[1756] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物(例如所提供的寡核苷酸)或其药学上可接受的盐、以及药物载体。

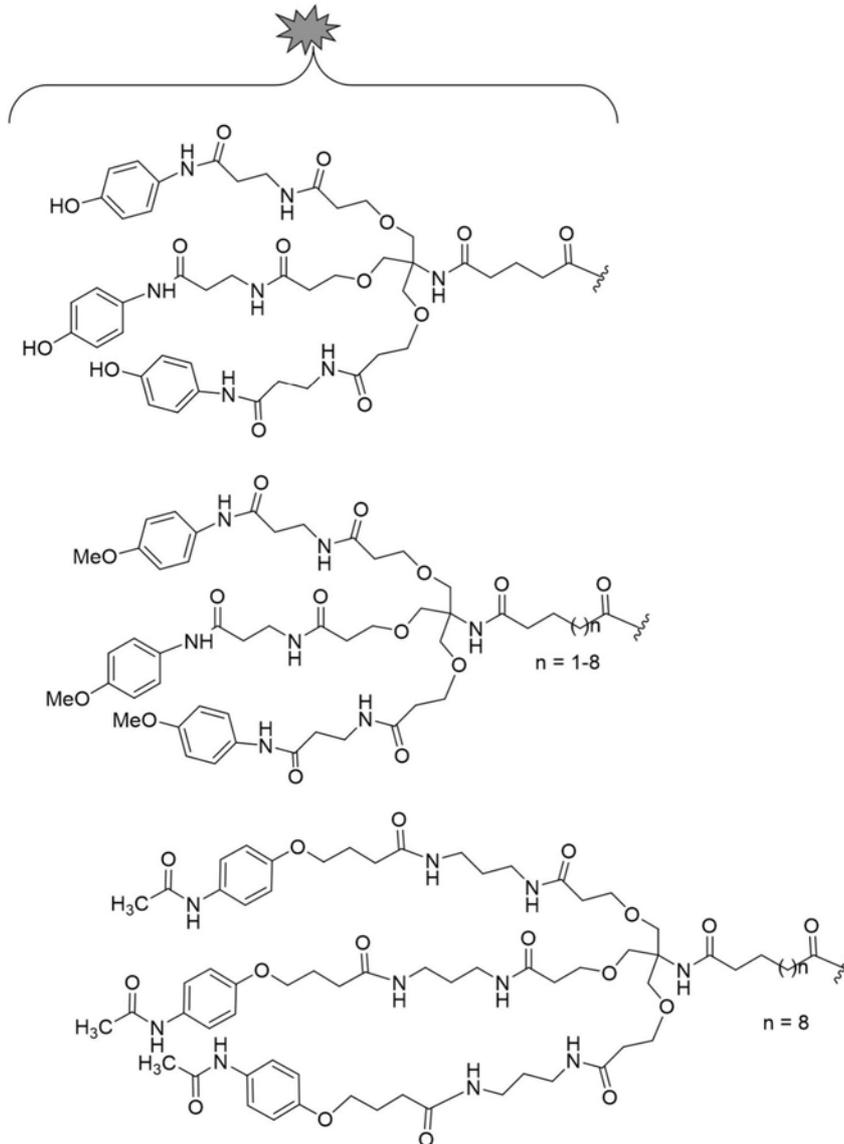
[1757] 当用作治疗剂时,将本文所述的所提供的寡核苷酸或寡核苷酸组合物作为药物组合物施用。在一些实施例中,所述药物组合物适用于将寡核苷酸施用至身体中受障碍影响的区域,包括但不限于中枢神经系统。在一些实施例中,所述药物组合物包含治疗有效量的所提供的寡核苷酸或其药学上可接受的盐、以及至少一种药学上可接受的非活性成分,所述至少一种药学上可接受的非活性成分选自药学上可接受的稀释剂、药学上可接受的赋形剂以及药学上可接受的载体。

[1758] 在一些实施例中,所提供的具有不对称形式的寡核苷酸与适用于递送至中枢神经系统的另外的化学部分缀合,所述化学部分选自:葡萄糖、GluNAc (N-乙酰基胺葡萄糖胺) 和茴香酰胺、以及具有以下结构中的任一个的分子:



R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC6H4OMe (对茴香酰基), R'=OH

R = NHAc, R' = NHCOC6H4OMe (对茴香酰基); R = OH, R' = NHCOC6H4OMe (对茴香酰基)



它们更详细地描述于实例1和实例2中。

[1759] 在一些实施例中,与寡核苷酸缀合的另外的化学部分能够将寡核苷酸靶向神经系统中的细胞。

[1760] 在一些实施例中,与所提供的寡核苷酸缀合的另外的化学部分包含茴香酰胺或其衍生物或类似物,且能够使所提供的寡核苷酸靶向表达特定受体(如 $\sigma 1$ 受体)的细胞。

[1761] 在一些实施例中,对所提供的寡核苷酸进行配制以施用至表达其靶标的身体细胞和/或组织。

[1762] 在一些实施例中,与寡核苷酸缀合的另外的化学部分能够将寡核苷酸靶向神经系统中的细胞。

[1763] 在一些实施例中,与寡核苷酸缀合的另外的化学部分包含茴香酰胺或其衍生物或类似物,且能够使所述寡核苷酸靶向表达特定受体(如 $\sigma 1$ 受体)的细胞。

[1764] 在一些实施例中,对所提供的寡核苷酸进行配制以施用至表达的身体细胞和/或组织。在一些实施例中,这样的身体细胞和/或组织是中枢神经系统的神经元或细胞和/或组织。在一些实施例中,本文所述的寡核苷酸和组合物在中枢神经系统内的广泛分布可以

通过实质内施用、鞘内施用或脑室内施用来实现。

[1765] 在一些实施例中,配制药组合物用于静脉内注射、口服施用、口腔施用、吸入、鼻腔施用、局部施用、眼部施用或耳部施用。在一些实施例中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾剂溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散体、悬浮液、溶液、乳液、软膏、洗液、滴眼液、或滴耳液。

[1766] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的赋形剂混合的手性控制的寡核苷酸或其组合物。本领域技术人员将认识到,药物组合物包括上文所述的手性受控的寡核苷酸的药学上可接受的盐、或其组合物。

[1767] 多种超分子纳米载体可用于递送核酸。示例纳米载体包括但不限于脂质体、阳离子聚合物复合物、和各种聚合物。核酸与各种聚阳离子的复合是用于细胞内递送的另一种方法;这包括使用聚乙二醇化的聚阳离子、聚乙烯胺(PEI)复合物、阳离子嵌段共聚物、和树状聚合物。若干种阳离子纳米载体(包括PEI和聚酰胺树状聚合物)有助于从内体释放内容物。其他方法包括使用聚合纳米粒子、微球、脂质体、树状聚合物、生物可降解聚合物、缀合物、前药、如硫或铁的无机胶体、抗体、移植物、生物可降解移植物、生物可降解微球、渗透受控移植物、脂质纳米粒子、乳液、油性溶液、水溶液、生物可降解聚合物、聚乳酸羟基乙酸共聚物(poly(lactide-co-glycolic acid))、聚(乳酸)、液体储存物、聚合物微胞、量子点以及脂复合物。在一些实施例中,寡核苷酸与另一分子缀合。

[1768] 除本文所述的示例递送策略以外,还已知另外的核酸递送策略。

[1769] 在治疗和/或诊断应用中,本公开的化合物可以配制用于多种施用方式,包括全身和局部(topical或localized)施用。技术和配制品通常可以在Remington, The Science and Practice of Pharmacy[药物科学与实践](第20版2000年)中找到。

[1770] 所提供的寡核苷酸及其组合物在宽剂量范围内有效。例如,在治疗成年人时,每天约0.01至约1000mg、约0.5至约100mg、约1至约50mg以及每天约5至约100mg的剂量是可以使用的剂量实例。准确的剂量将取决于施用途径、施用的化合物的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重、以及主治医师的偏好和经验。

[1771] 药学上可接受的盐通常是本领域普通技术人员所熟知的,并且可以包括例如但不限于乙酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、牛磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐(estolate)、酚磺乙胺(esylate)、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐(glucopate)、葡糖酸盐(gluconate)、谷氨酸盐、乙醇酰氨基苯胂酸盐(glycolylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(pamoate/embonate)、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐(subacetate)、琥珀酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、或茶氯酸盐(teoclolate)。其他药学上可接受的盐可以例如在Remington, The Science and Practice of Pharmacy[药物科学与实践](第20版2000年)中找到。优选的药学上可接受的盐包括例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、双羟萘酸盐(pamoate/embonate)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。在一些实施例中,

所提供的寡核苷酸以盐的形式提供。在一些实施例中,盐是铵盐。在一些实施例中,盐是金属离子盐,例如钠盐、钙盐等。在一些实施例中,盐是钠盐。在一些实施例中,盐是钙盐。在一些实施例中,所有酸性核苷酸间键联(例如,磷酸酯、硫代磷酸酯等)以盐形式存在,例如钠盐。在一些实施例中,寡核苷酸被配制成单一离子的盐,例如钠盐。在一些实施例中,寡核苷酸被配制成混合盐,例如包含两种或更多种类型的离子(例如钠和钙、钠和铵等)。如本领域技术人员所理解的,包含酸性键联(例如磷酸酯、硫代磷酸酯等)的寡核苷酸可以在一定pH下以盐形式存在并且可以被配制成各种类型的盐。

[1772] 在一些实施例中,将所提供的寡核苷酸配制成以下文献中描述的药物组合物:美国申请号61/774759、2013年12月19日提交的61/918,175、61/918,927、61/918,182、61/918941、62/025224、62/046487、或者国际申请号PCT/US 04/042911、PCT/EP 2010/070412、或PCT/I B2014/059503。

[1773] 取决于所治疗的具体病症,可将这类试剂配制成液体或固体剂型,并全身或局部施用。如本领域技术人员已知的,可以例如以定时或持续低释放形式递送所述试剂。配制和施用的技术可以在Remington, The Science and Practice of Pharmacy [药物科学与实践] (第20版2000年)中找到。合适的途径可包括口服、口腔、通过吸入喷雾、舌下、直肠、透皮、阴道、穿粘膜、鼻或肠施用;肠外递送,包括肌内、皮下、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、静脉内、关节内、胸骨内、滑膜内、肝内、病灶内、颅内、腹膜内、鼻内或眼内注射,或其他递送方式。

[1774] 对于注射剂,本公开的试剂可以在水性溶液中进行配制和稀释,如在生理相容性缓冲液中,例如汉克氏(Hank's)溶液、格林氏(Ringer's)溶液、或生理盐水缓冲液。对于这种穿粘膜施用,在配制品中使用适于障碍物渗透的渗透剂。此类渗透剂是本领域公知的。

[1775] 使用药学上可接受的惰性载体将本文公开的用于实施本公开的化合物配制成适于全身施用的剂量在本公开的范围内。通过适当选择载体和合适的制造方法,本公开的组合物,特别是配制成溶液的组合物,可以胃肠外施用,例如通过静脉内注射。

[1776] 可以使用本领域熟知的药学上可接受的载体将所述化合物容易地配制成适于口服施用的剂量。此类载体使得本公开的化合物被配制成片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,用于被待治疗的受试者(例如患者)口服摄取。

[1777] 对于鼻或吸入递送,本公开的试剂也可以通过本领域技术人员已知的方法配制,并且可以包括例如但不限于增溶、稀释或分散物质(如,盐水、防腐剂(如苯甲醇)、吸收促进剂和碳氟化合物)的实例。

[1778] 在某些实施例中,寡核苷酸和组合物递送至CNS。在某些实施例中,寡核苷酸和组合物递送至脑脊液。在某些实施例中,寡核苷酸和组合物施用至脑实质。在某些实施例中,寡核苷酸和组合物通过鞘内施用或脑室内施用而递送至动物/受试者。本文所述的寡核苷酸和组合物在中枢神经系统内的广泛分布可通过实质内施用、鞘内施用、或脑室内施用来实现。

[1779] 在某些实施例中,肠胃外施用通过注射进行,例如通过针筒、泵等进行。在某些实施例中,注射是快速浓注。在某些实施例中,注射直接施用至组织,如纹状体、尾状核、皮质、海马体、和小脑。

[1780] 在某些实施例中,特异性定位药剂的方法(如,通过快速浓注)将中值有效浓度

(EC50)降低20、25、30、35、40、45或50倍。在某些实施例中,药剂是如本文中进一步描述的反义化合物。在某些实施例中,靶组织是脑组织。在某些实施例中,靶组织是纹状体组织。在某些实施例中,降低EC50是所希望的,因为这减少了在有需要的患者中实现药理学结果所需的剂量。

[1781] 在某些实施例中,反义寡核苷酸通过注射或输注递送,每个月、每两个月、每90天、每3个月、每6个月一次;一年两次或一年一次。

[1782] 适于在本公开中使用的药物组合物包括以下组合物,其中所述组合物包含有效量的活性成分以实现它的预期目标。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力之内,尤其是根据于本文提供的具体公开内容。

[1783] 除活性成分外,这些药物组合物可以含有合适的药学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂),这些载体有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。用于口服施用而配制的制剂可以呈片剂、糖衣丸、胶囊或溶液的形式。

[1784] 用于口服使用的药物制剂可通过以下方法获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并加工所述颗粒混合物(如果希望的话,在添加合适的助剂之后),以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂尤其是填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮(povidone))。如果需要,可添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[1785] 糖衣丸芯提供有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,所述糖溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇(PEG)、和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[1786] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的插接式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶与增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式软胶囊。插接式胶囊可以包含与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体,如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇(PEG)中。此外,还可以添加稳定剂。

[1787] 可通过将活性化合物与脂质组合来获得组合物。在一些实施例中,脂质与活性化合物缀合。在一些实施例中,脂质不与活性化合物缀合。在一些实施例中,脂质包含C₁₀-C₄₀直链饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,脂质包含任选地被一个或多个C₁₋₄脂肪族基团取代的C₁₀-C₄₀直链饱和或部分不饱和脂肪族链。在一些实施例中,脂质选自自由以下组成的群:月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸(顺-DHA)、喇叭藻酸(turbinaric acid)和二亚油基。在一些实施例中,活性化合物是本文所述的任何寡核苷酸或其他核酸。在一些实施例中,活性化合物是具有以下序列的核酸,所述序列包含表1所列任何核酸的任何序列或由其组成。在一些实施例中,组合物包含脂质和活性化合物,且进一步包含选自以下的另一组分:另一脂质和靶向性化合物或部分。在一些实施例中,脂质包括但不限于:氨基脂质;两亲脂质;阴离子脂质;载脂蛋白;阳离子脂质;低分子量阳离子脂质;如CLinDMA和DLinDMA的阳离子脂质;可电离阳离子脂质;

掩蔽组分；辅助脂质；脂肽；中性脂质；中性两性离子脂质；疏水性小分子；疏水性维生素；PEG-脂质；被一个或多个亲水性聚合物修饰的不带电脂质；磷脂；如1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺的磷脂；隐形脂质；固醇；胆固醇；以及靶向性脂质；以及本文所述或本领域所报道的任何其他脂质。在一些实施例中，组合物包含脂质和能够介导另一脂质的至少一种功能的另一脂质的一部分。在一些实施例中，靶向性化合物或部分能够使化合物（例如，包含脂质和活性化合物的组合物）靶向特定细胞或组织或者细胞或组织的亚组。在一些实施例中，靶向性部分被设计成用于利用特定靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分的细胞特异性或组织特异性表达。在一些实施例中，靶向部分是将组合物靶向细胞或组织和/或结合至靶标、受体、蛋白质或其他亚细胞组分的配体（例如，小分子、抗体、肽、蛋白质、碳水化合物、适体等）。

[1788] 用于制备用于递送活性化合物的组合物的某些示例脂质允许（例如，不阻止或干扰）活性化合物的功能。非限制性示例性脂质包括：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸（顺-DHA）、喇叭藻酸和二亚油基。

[1789] 如本公开中所述，脂质缀合（如与脂肪酸缀合）可改善寡核苷酸的一个或多个特性。

[1790] 在一些实施例中，用于递送活性化合物的组合物能够将活性化合物根据需要靶向特定细胞或组织。在一些实施例中，用于递送活性化合物的组合物能够将活性化合物靶向肌肉细胞或组织。在一些实施例中，本公开涉及与活性化合物的递送相关的组合物和方法，其中组合物包含活性化合物、脂质。在关于肌肉细胞或组织的各种实施例中，脂质选自：月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、二十二碳六烯酸（顺-DHA）、喇叭藻酸和二亚油基。

[1791] 根据待治疗或预防的具体障碍，通常被施用以治疗或预防所述病症的另外的治疗剂可与本公开的C9orf寡核苷酸一起施用。

[1792] 在一些实施例中，与第一寡核苷酸一起施用的第二治疗剂是不同的第二寡核苷酸。

[1793] 在一些实施例中，本文公开的寡核苷酸可用于预防和/或治疗障碍或其症状的方法，或用于制备在这种方法中使用的药物。

[1794] 下面提供了某些示例实施例（实施例1-431）：

1. 一种包含寡核苷酸的组合物，其中所述寡核苷酸包含糖、碱基或核苷酸间键联的至少一种修饰，并且所述寡核苷酸的碱基序列包含说明书中公开的寡核苷酸的碱基序列的至少15个连续碱基，并且所述寡核苷酸能够降低C9orf72基因或C9orf72基因产物的水平、活性和/或表达。

2. 如实施例1所述的组合物，其中当施用于包含转录物的系统时，所述寡核苷酸降低C9orf72转录物的水平。

3. 如实施例1所述的组合物，其中当施用于包含C9orf72转录物的系统时，所述寡核苷酸降低含重复扩增的C9orf72转录物的水平。

4. 如实施例3所述的组合物，其中所述含重复扩增的C9orf72转录物包含至少30、50、100、150、200、300、400、500、600、700、800、900或1000个GGGCC重复。

5. 如实施例1所述的组合物，其中当施用于包含含重复扩增的C9orf72转录物 and 不含重

复扩增的C9orf72转录物的系统时,所述寡核苷酸以比其降低不含重复扩增的C9orf72转录物的水平更大的程度降低含重复扩增的C9orf72转录物的水平,或其不降低不含重复扩增的C9orf72转录物的水平。

6.如实施例5所述的组合物,其中如通过百分比测量的含重复扩增的C9orf72转录物水平的降低是如通过百分比测量的不含重复扩增的C9orf72转录物水平的降低的至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

7.如实施例2-6中任一项所述的组合物,其中所述系统是细胞、组织或器官。

8.如实施例2-6中任一项所述的组合物,其中所述系统是表达C9orf72转录物的细胞。

9.如实施例2-6中任一项所述的组合物,其中所述系统是表达含重复扩增的C9orf72转录物的细胞。

10.如实施例2-6中任一项所述的组合物,其中所述系统是表达不含重复扩增的C9orf72转录物的细胞。

11.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸杂交C9orf72外显子1a、内含子1、外显子1b或外显子2中的位点。

12.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸杂交C9orf72内含子1中的位点。

13.如实施例1所述的组合物,其中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物,所述寡核苷酸能够介导含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的优先敲低。

14.如实施例1所述的组合物,其中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物,所述寡核苷酸能够介导含重复扩增的V3 C9orf72 RNA转录物的优先敲低。

15.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列包含本文公开的C9orf72寡核苷酸的碱基序列。

16.如实施例1所述的组合物,其中单链寡核苷酸的长度为15至49个核苷酸。

17.如实施例1所述的组合物,其中单链寡核苷酸的长度为17至25个核苷酸。

18.如实施例1所述的组合物,其中单链寡核苷酸的长度为19至23个核苷酸。

19.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列是本文公开的C9orf72寡核苷酸的碱基序列。

20.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列是本文公开的C9orf72寡核苷酸的碱基序列,并且其中糖或糖修饰的模式和/或核苷酸间键联模式是所公开的C9orf72寡核苷酸的糖或糖修饰的模式和/或核苷酸间键联模式。

21.如实施例1所述的组合物,其中所述寡核苷酸的碱基序列是本文公开的C9orf72寡核苷酸的碱基序列,并且其中糖或糖修饰的模式和核苷酸间键联模式是所公开的C9orf72寡核苷酸的糖或糖修饰的模式和/或核苷酸间键联模式。

22.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个核苷酸间键联,其中所述键联磷呈Sp构型。

23.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个核苷酸间键联,其中所述键联磷呈Rp构型。

24.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个硫代磷酸酯。

25.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Sp构型

的硫代磷酸酯。

26. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含至少一个呈Rp构型的硫代磷酸酯。

27. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含核心和至少一个翼。

28. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含核心和至少两个翼。

29. 一种包含单链寡核苷酸的组合物,其中所述寡核苷酸包含核心、第一翼和第二翼,其中第一翼的糖修饰模式和/或核苷酸间键联模式分别不同于第二翼的糖修饰模式和/或核苷酸间键联模式。

30. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一和/或第二翼包含修饰。

31. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一和/或第二翼包含糖修饰。

32. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一和/或第二翼包含选自2'-MOE、2'-OMe、2'-F和LNA的糖修饰。

33. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一和/或第二翼包含选自2'-MOE、2'-OMe、2'-F和LNA的糖修饰。

34. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼包含2'-OMe,而所述第二翼不包含。

35. 如实施例20所述的组合物,其中所述第二翼包含2'-MOE,而所述第一翼不包含。

36. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼包含2'-OMe,而所述第二翼不包含,并且其中所述第二翼包含2'-MOE,而所述第一翼不包含。

37. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼和/或第二翼包含核苷酸间键联,所述核苷酸间键联选自磷酸二酯、呈Sp构型的硫代磷酸酯和呈Rp构型的硫代磷酸酯。

38. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼和第二翼各自包含磷酸二酯和呈Sp构型的硫代磷酸酯。

39. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼和第二翼各自包含磷酸二酯和两个或更多个呈Sp构型的硫代磷酸酯。

40. 如实施例20所述的组合物,其中所述第一翼位于所述核心的5',所述第二翼位于所述核心的3'。

41. 如实施例20所述的组合物,其中所述第二翼位于所述核心的5',所述第一翼位于所述核心的3'。

42. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸靶向C9orf72。

43. 一种包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸的特征在于:

a) 共同的碱基序列;

b) 共同的骨架键联模式;

c) 共同的骨架手性中心模式;

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

其中所述寡核苷酸靶向C9orf72。

44. 一种手性控制的寡核苷酸组合物,其具有与C9orf72 RNA互补的区域并包含具有以下各项的寡核苷酸:

a) 共同的碱基序列;

b) 共同的骨架键联模式,其包含至少一个含有手性键联磷的手性核苷酸间键联;

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和相同的共同骨架键联模式的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集具有a)共同的碱基序列、b)共同的骨架键联模式的寡核苷酸;和c)在至少一个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)的手性键联磷处的选自Rp和Sp的特定立体化学构型;

其中所述寡核苷酸包含含有2'-取代基的核苷酸单元。

45.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含碳水化合物部分。

46.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含选自葡萄糖、GluNAc和茴香酰胺的碳水化合物部分。

47.一种降低细胞中C9orf72靶基因或其基因产物的活性、表达和/或水平的方法,所述方法包括将如前述实施例中任一项所述的组合物引入所述细胞的步骤,其中所述寡核苷酸的碱基序列包含本文公开的C9orf72寡核苷酸的碱基序列的至少15个连续碱基。

48.一种用于在细胞中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物优先敲低含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的方法,所述方法包括以下步骤:

使包含所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物和不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的细胞与寡核苷酸接触,

其中所述寡核苷酸包含存在于所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物中的序列或与所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物中的序列互补的序列,

其中所述寡核苷酸在细胞中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物指导含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的优先敲低。

49.如实施例40所述的方法,其中所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物被敲低至少20%。

50.如实施例40所述的方法,其中所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物被敲低至少30%。

51.如实施例40所述的方法,其中所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物被敲低至少40%。

52.如实施例40所述的方法,其中所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物被敲低至少50%。

53.如实施例40所述的方法,其中所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物被敲低至少60%。

54.一种用于在受试者中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物优先敲低含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述受试者施用寡核苷酸,其中所述受试者的基因型包含含重复扩增的C9orf72 RNA转录物和不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物以及寡核苷酸,

其中所述寡核苷酸包含存在于所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物中的序列或与所述含重复扩增的C9orf72 RNA转录物中的序列互补的序列,

其中所述寡核苷酸在细胞中相对于不含重复扩增的C9orf72 RNA转录物指导含重复扩增的C9orf72 RNA转录物的优先敲低。

55.如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸经由连接子缀合至第二

寡核苷酸。

56. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸能够指导RNA干扰并且经由连接子缀合至第二寡核苷酸, 所述第二寡核苷酸也能够指导RNA干扰。

57. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸能够指导RNA酶H介导的敲低并且经由连接子缀合至第二寡核苷酸, 所述第二寡核苷酸能够指导RNA干扰。

58. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含两个2'-F。

59. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有连续2'-脱氧糖的跨度。

60. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少5个连续2'-脱氧糖的跨度。

61. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少6个连续2'-脱氧糖的跨度。

62. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少7个连续2'-脱氧糖的跨度。

63. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少8个连续2'-脱氧糖的跨度。

64. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少9个连续2'-脱氧糖的跨度。

65. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中所述寡核苷酸具有至少10个连续2'-脱氧糖的跨度。

66. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 并且其中连续2'-脱氧糖的跨度是所述核心。

67. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含LNA。

68. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含LNA和手性控制的核苷酸间键联。

69. 根据前述任一实施例所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含LNA和呈Sp构型的硫代磷酸酯。

70. 根据前述任一实施例所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含LNA和呈Rp构型的硫代磷酸酯。

71. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含LNA以及呈Rp构型的硫代磷酸酯和呈Sp构型的硫代磷酸酯。

72. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸包含本文公开的任何序列、结构或形式(或其部分)。

73. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸与所述组合物中进一步包含的第二寡核苷酸至少部分互补, 并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸至少部分地形成双链体。

74. 如前述实施例中任一项所述的组合物, 其中所述寡核苷酸与所述组合物中进一步包含的第二寡核苷酸至少部分互补, 并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸至少部分地形成双链寡核苷酸。

75. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中进一步包含的第二寡核苷酸互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸形成双链体。

76. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸与所述组合物中进一步包含的第二寡核苷酸互补,并且其中所述寡核苷酸和所述第二寡核苷酸形成双链寡核苷酸。

77. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述组合物被放置在容器内,其中所述容器是小瓶。

78. 如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述组合物被放置在容器内,其中所述容器是注射器。

79. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸。

80. 一种用于治疗受试者中与C9orf72相关的障碍的方法,所述方法包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施例中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸特异性地靶向C9orf72。

81. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述与C9orf72相关的障碍选自:肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底节变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征、橄榄体脑桥小脑变性(OPCD)、或阿尔茨海默氏病。

82. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含药学上可接受的载体。

83. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用第二试剂以治疗与C9orf72相关的障碍的步骤。

84. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述第二试剂包含特异性地靶向C9orf72的寡核苷酸。

85. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述组合物和所述第二试剂的施用步骤是同时、并行、分开或顺序的。

86. 一种降低受试者中靶基因或其基因产物的表达和/或水平的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施例中任一项所述的组合物的步骤,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述实施例中任一项所述的组合物的步骤,其中所述寡核苷酸特异性地靶向C9orf72。

87. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述与C9orf72相关的障碍选自:肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底节变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征、橄榄体脑桥小脑变性(OPCD)、或阿尔茨海默氏病。

88. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含药学上可接受的载体。

89. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用第二试剂以治疗与C9orf72相关的障碍的步骤。

90. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述第二试剂包含特异性地靶向C9orf72的寡核苷酸。

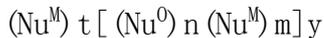
91. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述组合物和所述第二试剂的施用步骤是同时、并行、分开或顺序的。

92. 如前述实施例中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗与C9orf72相关的障碍的药物组合物的用途。

93. 如前述实施例中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐用于制备或制造用于治疗与C9orf72相关的障碍的药物组合物或药物的用途。

94. 如前述实施例中任一项所述的组合物或其药学上可接受的盐用于制备或制造用于治疗障碍的药物组合物或药物的用途。

95. 一种寡核苷酸, 其包含连续核苷酸单元的区域:



其中:

每个 Nu^M 独立地是包含经修饰的核苷酸间键联的核苷酸单元;

每个 Nu^0 独立地是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元;

t、n和m各自独立地是1-20; 并且

y是1-10。

96. 如实施例95所述的寡核苷酸, 其中y是1。

97. 如实施例95所述的寡核苷酸, 其中y是2。

98. 如实施例95-97中任一项所述的寡核苷酸, 其中至少一个n是1。

99. 如实施例95-97中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个n是1。

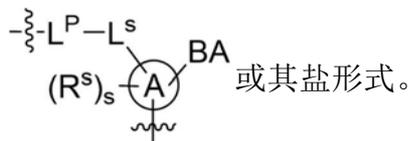
100. 如实施例95-99中任一项所述的寡核苷酸, 其中t是2-20。

101. 如实施例95-100中任一项所述的寡核苷酸, 其中至少一个m是2-20。

102. 如实施例95-100中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个m是2-20。

103. 如实施例95-102中任一项所述的寡核苷酸, 其中t、m和n的总和不少于5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或30。

104. 如实施例95-103中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^M 独立地具有结构



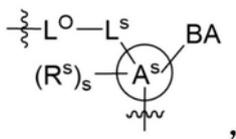
105. 如95-104中任一项所述的寡核苷酸, 其中至少一个 Nu^0 是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元, 其中所述天然磷酸酯键联与5'-核苷酸单元和所述核苷酸单元的糖单元的碳原子键合, 其中所述碳原子与少于两个氢原子键合。

106. 如95-104中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^0 独立地是包含天然磷酸酯键联的核苷酸单元, 其中所述天然磷酸酯键联与5'-核苷酸单元和所述核苷酸单元的糖单元的碳原子键合, 其中所述碳原子与少于两个氢原子键合。

107. 如实施例95-106中任一项所述的寡核苷酸, 其中至少一个 Nu^0 包含 $-\text{C}(\text{R}^{5s})_2-$ 的结构, 所述结构直接与 Nu^0 的天然磷酸酯键联和 Nu^0 的糖单元的环部分键合。

108. 如实施例95-106中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^0 独立地包含 $-\text{C}(\text{R}^{5s})_2-$ 的结构, 所述结构直接与 Nu^0 的天然磷酸酯键联和 Nu^0 的糖单元的环部分键合。

109. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^0 独立地具有式N-I的结构:



N-I

或其盐形式,其中:

BA是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 环脂肪族、 C_{6-30} 芳基、具有1-10个杂原子的 C_{5-30} 杂芳基、具有1-10个杂原子的 C_{3-30} 杂环基、天然核碱基部分和经修饰的核碱基部分;

L^0 是天然磷酸酯键联;

L^s 是 $-C(R^{5s})_2-$ 或 L ;

每个 R^{5s} 和 R^s 独立地是 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-L-R'$ 、 $-L-OR'$ 、 $-L-SR'$ 、 $-L-N(R')_2$ 、 $-O-L-OR'$ 、 $-O-L-SR'$ 或 $-O-L-N(R')_2$;

每个 L 独立地是共价键,或是选自具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价任选地经取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换;

每个 Cy^L 独立地是选自以下的任选地经取代的四价基团: C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、具有1-10个杂原子的5-20元杂芳基环、以及3-20元杂环基环;

环A是具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环;

s是0-20;

每个 R' 独立地是 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、或 $-S(O)_2R$;并且

每个 R 独立地是 $-H$,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族、具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族、 C_{6-30} 芳基、 C_{6-30} 芳基脂肪族、具有1-10个杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族、具有1-10个杂原子的5-30元杂芳基、以及具有1-10个杂原子的3-30元杂环基,或

两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与所述原子一起形成除该原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与其插入原子一起形成除这些插入原子外具有0-10个杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

110. 如实施例109所述的寡核苷酸,其中 L^s 是 $-C(R^{5s})_2-$ 。

111. 如实施例109-110中任一项所述的寡核苷酸,其中至少一个 Nu^0 具有式N-I的结构,其中一个 R^{5s} 是 $-H$,而另一个 R^{5s} 不是 $-H$ 。

112. 如实施例109-110中任一项所述的寡核苷酸,其中每个 Nu^0 独立地具有式N-I的结构,其中一个 R^{5s} 是 $-H$,而另一个 R^{5s} 不是 $-H$ 。

113. 如实施例107-111中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。

114. 如实施例107-112中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 烷基。

115. 如实施例107-114中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 甲基。

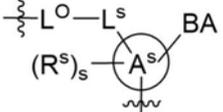
116. 如实施例107-115中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 R^{5s} 是 $-CH_3$ 。

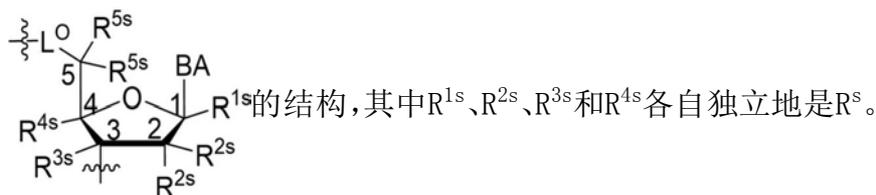
117. 如实施例107-116中任一项所述的寡核苷酸, 其中 $-C(R^{5s})_2-$ 的C是手性的并且具有R构型。

118. 如实施例107-116中任一项所述的寡核苷酸, 其中 $-C(R^{5s})_2-$ 的C是手性的并且具有S构型。

119. 如实施例109-110中任一项所述的寡核苷酸, 其中至少一个 Nu^0 具有式N-I的结构, 其中两个 R^{5s} 都是 $-H$ 。

120. 如实施例109-110中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^0 独立地具有式N-I的结构, 其中两个 R^{5s} 都是 $-H$ 。

121. 如实施例109-119中任一项所述的寡核苷酸, 其中  具有



122. 如实施例23所述的寡核苷酸, 其中 R^{1s} 是 H 。

123. 如实施例121-122中任一项所述的寡核苷酸, 其中两个 R^{2s} 都是 H 。

124. 如实施例121-122中任一项所述的寡核苷酸, 其中一个 R^{2s} 是 H , 而另一个 R^{2s} 是 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、或 $-OR'$ 。

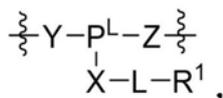
125. 如实施例121-122中任一项所述的寡核苷酸, 其中一个 R^{2s} 是 H , 而另一个 R^{2s} 是 $-F$ 或 $-OR'$, 其中 R' 是任选地经取代的 C_{1-3} 烷基。

126. 如实施例121-122中任一项所述的寡核苷酸, 其中一个 R^{2s} 是 H , 而另一个 R^{2s} 是 $-F$ 或 $-OR'$, 其中 R' 是甲基或2'-甲氧基乙基。

127. 如实施例121-123中任一项所述的寡核苷酸, 其中 R^{3s} 是 H 。

128. 如实施例121-126中任一项所述的寡核苷酸, 其中 R^{4s} 是 H 。

129. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 Nu^M 独立地包含具有式I结构的经修饰的核苷酸间键联:



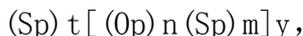
I

或其盐形式,其中式I的结构不是天然磷酸酯键联。

130. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中至少一个Nu^M的经修饰的核苷酸间键联是手性的且非对映体异构纯的。

131. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中每个Nu^M的经修饰的核苷酸间键联是手性的且非对映异构纯的。

132. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述连续核苷酸单元的区域包含骨架手性中心(键联磷)模式:



其中:

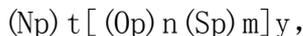
Sp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

t、n和m各自独立地是1-20;

y是1-10;并且

Op表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷。

133. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述连续核苷酸单元的区域包含骨架手性中心(键联磷)模式:



其中:

Np是Rp或Sp;

Sp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

Op表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

Rp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

t、n和m各自独立地是1-20;

y是1-10;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

134. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述连续核苷酸单元的区域包含骨架手性中心(键联磷)模式:



其中:

Sp表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

n和m各自独立地是1-20;

y是1-10;并且

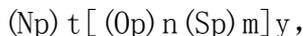
Op表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷。

135. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸具有翼-核心-翼结构,其中:

所述核心是所述连续核苷酸单元(Nu^M) t [(Nu⁰) n (Nu^M) m] y的区域;

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

136. 一种寡核苷酸,其包含骨架手性中心(键联磷)模式:



其中:

N_p 是 R_p 或 S_p ;

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

R_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

t 、 n 和 m 各自独立地是1-20;

y 是1-10;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

137. 一种寡核苷酸,其包含骨架手性中心(键联磷)模式:

$$(S_p) t [(O_p) n (S_p) m] y,$$

其中:

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

t 、 n 和 m 各自独立地是1-20;

y 是1-10;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

138. 一种寡核苷酸,其包含骨架手性中心(键联磷)模式:

$$(O_p) n (S_p) m,$$

其中:

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

n 和 m 各自独立地是1-20;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

139. 一种寡核苷酸,其包含翼-核心-翼结构、或翼-核心结构、或核心-翼结构,其中所述核心包含骨架手性中心(键联磷)的模式:

$$(S_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m] y,$$

其中:

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

t 、 n 和 m 各自独立地是1-20;

y 是1-10;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

140. 一种寡核苷酸,其包含翼-核心-翼结构、或翼-核心结构、或核心-翼结构,其中所述核心包含骨架手性中心(键联磷)的模式:

$$(O_p) n (S_p) m,$$

其中:

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

n 和 m 各自独立地是1-20;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

141. 一种寡核苷酸,其包含翼-核心-翼结构、或翼-核心结构、或核心-翼结构,其中所述核心包含骨架手性中心(键联磷)的模式:

$$(N_p) t [(O_p/R_p) n (S_p) m] y,$$

其中:

N_p 是 R_p 或 S_p ;

S_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

O_p 表示天然磷酸酯键联的非手性键联磷;并且

R_p 表示手性修饰的核苷酸间键联的手性键联磷的S构型;

t 、 n 和 m 各自独立地是1-20;

y 是1-10;并且

每个翼独立地包含一个或多个核碱基。

142. 如实施例136-138所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸具有翼-核心-翼结构。

143. 如实施例133-142中任一项所述的寡核苷酸,其中 N_p 是 S_p 。

144. 如实施例136-142中任一项所述的寡核苷酸,其中所述模式包含至少一个 R_p 。

145. 如136-144中任一项所述的寡核苷酸,其中所述模式包含至少一个 O_p 。

146. 如实施例136-142中任一项所述的寡核苷酸,其中所述模式是 $(N_p) t [(O_p) n (S_p) m] y$ 。

147. 如实施例136-142中任一项所述的寡核苷酸,其中所述模式是 $(N_p) t [(R_p) n (S_p) m] y$ 。

148. 如实施例132-147中任一项所述的寡核苷酸,其中至少一个 n 是1。

149. 如实施例132-147中任一项所述的寡核苷酸,其中每个 n 是1。

150. 如实施例132-149中任一项所述的寡核苷酸,其中 y 是1。

151. 如实施例132-149中任一项所述的寡核苷酸,其中 y 是2。

152. 如实施例132-151中任一项所述的寡核苷酸,其中 t 是2-20。

153. 如实施例132-152中任一项所述的寡核苷酸,其中至少一个 m 是2-20。

154. 如实施例132-152中任一项所述的寡核苷酸,其中至少一个 m 是3、4、5、6、7、8、9或10。

155. 如实施例132-154中任一项所述的寡核苷酸,其中每个 m 独立地是2-20。

156. 如实施例135-155中任一项所述的寡核苷酸,其中所述两个翼包含不同的糖修饰。

157. 如实施例135-155中任一项所述的寡核苷酸,其中一个翼包含不在另一个翼中的糖修饰。

158. 如实施例135-157中任一项所述的寡核苷酸,其中两个环包含不同的核苷酸间键联。

159. 如实施例135-157中任一项所述的寡核苷酸,其中一个翼包含不在另一个翼中的核苷酸间键联类型。

160. 如实施例135-159中任一项所述的寡核苷酸,其中所述核心的核苷单元不包含2'-取代(在2'位处为两个-H)。

161. 如实施例135-160中任一项所述的寡核苷酸,其中所述核心的核苷单元不包含糖修饰。

162. 如实施例135-161中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼核苷单元独立地包含糖修饰。

163. 如实施例135-162中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼核苷单元独立地包含糖修饰,其中所述糖修饰是2'-修饰。

164. 如实施例135-163中任一项所述的寡核苷酸,其中同一翼的核苷单元包含相同的糖修饰。

165. 如实施例135-163中任一项所述的寡核苷酸,其中同一翼的核苷单元包含不同的糖修饰。

166. 如实施例135-163中任一项所述的寡核苷酸,其中翼中包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

167. 如实施例135-166中任一项所述的寡核苷酸,其中翼中包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-MOE修饰。

168. 如实施例135-167中任一项所述的寡核苷酸,其中翼中包含嘌呤核碱基的每个核苷单元包含2'-OMe修饰。

169. 如实施例135-168中任一项所述的寡核苷酸,其中翼包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个经修饰的核苷酸间键联。

170. 如实施例169所述的寡核苷酸,其中每个经修饰的核苷酸间键联独立地具有式I的结构。

171. 如实施例169所述的寡核苷酸,其中每个经修饰的核苷酸间键联是硫代硫酸二酯键联。

172. 如实施例170-171中任一项所述的寡核苷酸,其中每个经修饰的核苷酸间键联包含R_p或S_p构型的手性键联磷原子。

173. 如实施例170-171中任一项所述的寡核苷酸,其中每个经修饰的核苷酸间键联包含S_p构型的手性键联磷原子。

174. 如实施例170-171中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的第一核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。

175. 如实施例174所述的寡核苷酸,其中所述翼的第一核苷酸间键联连接所述寡核苷酸的5'端核苷单元和所述寡核苷酸的5'-第二核苷单元。

176. 如实施例174所述的寡核苷酸,其中所述翼的第一核苷酸间键联连接所述核心的3'端核苷单元和所述翼的5'端核苷单元。

177. 如实施例169-176中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

178. 如实施例169-176中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰。

179. 如实施例169-178中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰,并经由天然磷酸酯键联连接至3'-核苷单元。

180. 如实施例169-176中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

181. 实施例169-176中任一项的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包

含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰。

182. 如实施例169-178中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰,并经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

183. 如实施例169-182中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基,其中所述5'端核苷经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

184. 如实施例169-183中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-MOE修饰,其中所述5'端核苷经由天然磷酸盐键连接至3'-核苷单元。

185. 如实施例169-182中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由经修饰的核苷酸间键连接至3'-核苷单元。

186. 如实施例169-182中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由硫代磷酸二酯键连接至3'-核苷单元。

187. 如实施例169-182中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由Sp硫代磷酸二酯键连接至3'-核苷单元。

188. 如实施例169-187中任一项所述的寡核苷酸,其包含不含有天然磷酸酯键的翼。

189. 如实施例169-187中任一项所述的寡核苷酸,其包含比另一个翼含有更少的天然磷酸酯键的翼。

190. 如实施例169-187中任一项所述的寡核苷酸,其中一个翼比另一个翼包含更多的连接两个翼核苷单元的经修饰的核苷酸间键。

191. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其包含不含有2'-OR'修饰的翼,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

192. 如实施例188-191中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的每个核苷单元包含2'-OMe修饰。

193. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

194. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰。

195. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰,并经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

196. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

197. 实施例169-190中任一项的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的核苷单元包含2'-MOE修饰。

198. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-MOE修饰,并经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

199. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷

并且包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基。

200. 实施例169-190中任一项的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-MOE修饰。

201. 如实施例169-190中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中不是5'端或3'端核苷并且包含嘧啶核碱基的每个核苷单元包含2'-MOE修饰,并经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

202. 如实施例196-201中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OR'修饰,其中R'是经取代的C₁₋₃烷基,其中所述5'端核苷经由天然磷酸酯键连接至3'-核苷单元。

203. 如实施例196-201中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-MOE修饰,其中所述5'端核苷经由天然磷酸盐键连接至3'-核苷单元。

204. 如实施例196-201中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由经修饰的核苷酸间键连接至3'-核苷单元。

205. 如实施例196-201中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由硫代磷酸二酯键连接至3'-核苷单元。

206. 如实施例196-201中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼的5'端核苷单元包含嘌呤核碱基和2'-OMe修饰,其中所述5'端核苷经由Sp硫代磷酸二酯键连接至3'-核苷单元。

207. 如实施例196-206中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼包含含有嘌呤核碱基的核苷单元,其中将所述核苷连接至3'-核苷的核苷酸间键是天然磷酸酯键。

208. 如实施例196-206中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘌呤核碱基的每个核苷单元经由天然磷酸酯键独立地连接至3'-核苷,如果有的话。

209. 如实施例196-206中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼包含含有嘌呤核碱基的核苷单元,其中将所述核苷连接至3'-核苷的核苷酸间键是经修饰的核苷酸间键。

210. 如实施例196-206中任一项所述的寡核苷酸,其中所述翼中包含嘌呤核碱基的每个核苷单元经由经修饰的核苷酸间键独立地连接至3'-核苷,如果有的话。

211. 如实施例95-163中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含两个翼,其中所述第一翼包含不在第二翼中的第一糖修饰,所述第一糖修饰是2'-OR',其中R'是经取代的C₁₋₆烷基或LNA糖修饰。

212. 如实施例211所述的寡核苷酸,其中所述第一糖修饰是2'-MOE。

213. 如实施例211-212中任一项所述的寡核苷酸,其中包含第一糖修饰的核苷单元包含嘧啶核碱基。

214. 如实施例211-212中任一项所述的寡核苷酸,其中如果每个包含第一糖修饰的核苷单元不是所述寡核苷酸的5'端核苷单元,则其独立地包含嘧啶核碱基。

215. 如实施例211-212中任一项所述的寡核苷酸,其中嘧啶核碱基是任选地经取代的T、C或U。

216. 如实施例211-215中任一项所述的寡核苷酸,其中嘧啶核碱基是T、C、U或5mC。

217. 如实施例211-215中任一项所述的寡核苷酸,其中所述第一环的每个核苷单元包含2'-MOE修饰。

218. 如211-216中任一项所述的寡核苷酸, 其中如果包含第一糖修饰的核苷单元不是所述翼的3'端核苷单元, 则其紧随天然磷酸酯键联之后。

219. 如实施例211-216中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述第一翼包含嘌呤核碱基。

220. 如实施例219所述的寡核苷酸, 其中包含嘌呤核碱基的核苷单元包含不是2'-OR'的2'-修饰, 其中R'是经取代的C₁₋₆烷基或LNA糖修饰。

221. 如实施例219所述的寡核苷酸, 其中包含嘌呤核碱基的核苷单元包含2'-OMe修饰。

222. 如实施例211-221中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述第一翼包含一个或多个天然磷酸酯键联和一个或多个经修饰的核苷酸间键联。

223. 如实施例222所述的寡核苷酸, 其中如果连接所述第一翼的两个核苷单元的每个核苷酸间键联不是所述寡核苷酸的5'端或3'端核苷酸间键联, 则其是天然磷酸酯键联。

224. 如实施例222-223中任一项所述的寡核苷酸, 其中如果所述第一翼的第一核苷酸间键联是所述寡核苷酸的第一核苷酸间键联(5'端核苷酸间键联), 或者如果所述第一翼的最后一个核苷酸间键联是所述寡核苷酸的最后一个核苷酸间键联(3'端核苷酸间键联), 则所述第一翼的第一核苷酸间键联或所述第一翼的最后一个核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。

225. 如实施例222-224中任一项所述的寡核苷酸, 其中连接所述第一翼和所述核心的核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。

226. 如实施例222-225中任一项所述的寡核苷酸, 其中经修饰的核苷酸间键联是具有式I的核苷酸间键联。

227. 如实施例222-226中任一项所述的寡核苷酸, 其中经修饰的核苷酸间键联是具有式I的手性核苷酸间键联。

228. 如实施例222-227中任一项所述的寡核苷酸, 其中经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

229. 如实施例222-228中任一项所述的寡核苷酸, 其中经修饰的寡核苷酸是Sp。

230. 如实施例222-228中任一项所述的寡核苷酸, 其中经修饰的寡核苷酸是Rp。

231. 如实施例211-230中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸包含第二翼, 其中所述第二翼包含不是2'-OR'的第二糖修饰, 其中R'是经取代的C₁₋₆烷基或LNA糖修饰。

232. 如实施例231所述的寡核苷酸, 其中所述第二翼不包含2'-OR', 其中R'是经取代的C₁₋₆烷基或LNA糖修饰。

233. 如实施例231所述的寡核苷酸, 其中所述第二翼的每个糖单元独立地包含第二糖修饰。

234. 如实施例231-233中任一项所述的寡核苷酸, 其中糖修饰是2'-OR', 其中R'是未取代的直链C₁₋₃脂肪族或卤代脂肪族。

235. 如实施例231-233中任一项所述的寡核苷酸, 其中糖修饰是2'-OR', 其中R'是未取代的直链C₁₋₃烷基或卤代烷基。

236. 如实施例231-235中任一项所述的寡核苷酸, 其中糖修饰是2'-OR', 其中R'是甲基。

237. 如实施例231-236中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述第二翼不包含2'-OR', 其中R'是经取代的C₁₋₆烷基或LNA糖修饰。

238. 如实施例231-237中任一项所述的寡核苷酸,其中所述第二翼不包含天然磷酸酯键联。

239. 如实施例231-238中任一项所述的寡核苷酸,其中连接所述第二翼和所述核心的核苷酸间键联是经修饰的核苷酸间键联。

240. 如实施例231-239中任一项所述的寡核苷酸,其中所述第二翼的每个核苷酸间键联独立地是经修饰的核苷酸间键联。

241. 如实施例231-240中任一项所述的寡核苷酸,其中经修饰的核苷酸间键联是具有式I的核苷酸间键联。

242. 如实施例231-241中任一项所述的寡核苷酸,其中经修饰的核苷酸间键联是具有式I的手性核苷酸间键联。

243. 如实施例231-242中任一项所述的寡核苷酸,其中经修饰的核苷酸间键联是硫代磷酸酯键联。

244. 如实施例231-243中任一项所述的寡核苷酸,其中经修饰的寡核苷酸是Sp。

245. 如实施例231-243中任一项所述的寡核苷酸,其中经修饰的寡核苷酸是Rp。

246. 如实施例135-245中任一项所述的寡核苷酸,其中所述核心包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个核苷单元。

247. 如实施例135-245中任一项所述的寡核苷酸,其中所述核心包含8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个核苷单元。

248. 如实施例135-247中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼独立地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核苷单元。

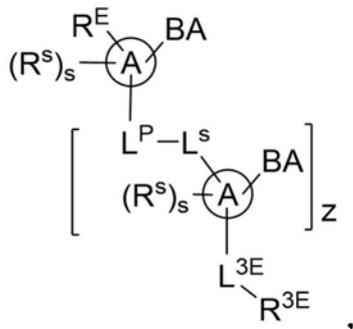
249. 如实施例135-247中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼独立地包含13、4、5、6、7、8、9或10个核苷单元。

250. 如实施例135-249中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼具有相同数目的核苷单元。

251. 如实施例135-249中任一项所述的寡核苷酸,其中每个翼具有5个核苷单元。

252. 如实施例135-251中任一项所述的寡核苷酸,其中翼中的每个C被5mC替换。

253. 一种具有式O-I结构的化合物:



O-I

或其盐,其中:

R^E是5'端基;

每个BA独立地是选自以下的任选地经取代的基团:C₃₋₃₀环脂肪族,C₆₋₃₀芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₅₋₃₀杂芳基,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、

磷、硼和硅的杂原子的C₃₋₃₀杂环基,天然核碱基部分,以及经修饰的核碱基部分;

每个R^s独立地是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L-R'、-L-OR'、-L-SR'、-L-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'或-O-L-N(R')₂;

s是0-20;

L^s是-C(R^{5s})₂-或L;

每个L独立地是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C₁₋₃₀脂肪族基团和C₁₋₃₀杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换:C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR')[B(R')₃]O-;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被Cy^L替换;

每个Cy^L独立地是选自以下的任选地经取代的四价基团:C₃₋₂₀环脂肪族环,C₆₋₂₀芳基环,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-20元杂芳基环,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的3-20元杂环基环;

每个环A独立地是具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-20元单环、双环或多环;

每个L^P独立地是核苷酸间键联;

z是1-1000;

L^{3E}是L或-L-L-;

R^{3E}是-R'、-L-R'、-OR'、或固体支持物;

每个R'独立地是-R、-C(O)R、-C(O)OR、或-S(O)₂R;

每个R独立地是-H,或是选自以下的任选地经取代的基团:C₁₋₃₀脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₁₋₃₀杂脂肪族,C₆₋₃₀芳基,C₆₋₃₀芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的C₆₋₃₀芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,或

两个R基团任选地且独立地一起形成共价键,或

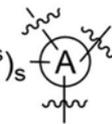
同一原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与所述原子一起形成除该原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

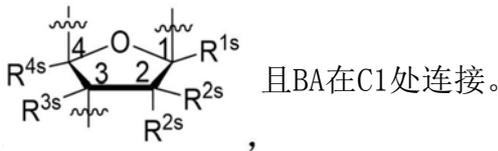
两个或更多个原子上的两个或更多个R基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

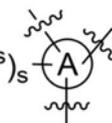
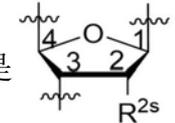
254.如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸是如实施例253所述的化合物。

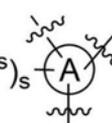
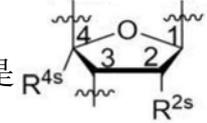
255.如实施例253或246所述的寡核苷酸,其中R^E是R^{5s}-L^s-。

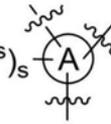
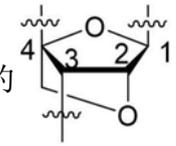
256. 如实施例255所述的寡核苷酸, 其中 R^E 是 $HO-L^S-$ 。
257. 如实施例253-255中任一项所述的寡核苷酸, 其中 L^S 是 $-C(R^{5s})_2-$ 。
258. 如实施例257所述的寡核苷酸, 其中针对至少一个 L^S , 一个 R^{5s} 是-H, 而另一个 R^{5s} 不是-H。
259. 如实施例258所述的寡核苷酸, 其中另一个 R^{5s} 是任选地经取代的 C_{1-6} 脂肪族。
260. 如实施例258所述的寡核苷酸, 其中另一个 R^{5s} 是甲基。
261. 如实施例257所述的寡核苷酸, 其中针对至少一个 L^S , 两个 R^{5s} 都是-H。
262. 如实施例253-261中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个BA独立地是任选地经取代的A、T、C、G或U。
263. 如实施例253-261中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个BA独立地是A、T、C、5mC或G或U。
264. 如实施例253-263中任一项所述的寡核苷酸, 其中z不小于15。
265. 如实施例253-264中任一项所述的寡核苷酸, 其中 L^{3E} 是共价键。
266. 如实施例253-265中任一项所述的寡核苷酸, 其中 R^{3E} 是-OH。

267. 如实施例253-266中任一项所述的寡核苷酸, 其中 $(R^S)_s$  是

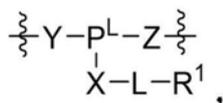


268. 如实施例253-266中任一项所述的寡核苷酸, 其中 $(R^S)_s$  是  且BA在C1处连接。

269. 如实施例253-266中任一项所述的寡核苷酸, 其中 $(R^S)_s$  是  且BA在C1处连接。

270. 如实施例253-266中任一项所述的寡核苷酸, 其中一个 $(R^S)_s$  是任选地经取代的  且BA在C1处连接。

271. 如实施例253-270中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个 L^P 独立地具有式I的结构:



I

或其盐形式,其中:

P^{L} 是 $\text{P}(=\text{W})$ 、 P 或 $\text{P}\rightarrow\text{B}(\text{R}')_3$;

W 是 O 、 S 或 Se ;

R^1 是 $-\text{L}-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}')_3$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 或 $-\text{N}(\text{R}')_2$;

X 、 Y 和 Z 各自独立地是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(-\text{L}-\text{R}^1)-$ 、或 L ;

每个 R' 独立地是 $-\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$;

每个 L 独立地是共价键,或是选自具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}')_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{R}')-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{SR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ 、或 $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}')_3]\text{O}-$;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 C_y^{L} 替换;

每个 R 独立地是 $-\text{H}$,或是选自以下的任选地经取代的基团: C_{1-30} 脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{1-30} 杂脂肪族, C_{6-30} 芳基, C_{6-30} 芳基脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的 C_{6-30} 芳基杂脂肪族,具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的5-30元杂芳基,以及具有1-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的3-30元杂环基,或

两个 R 基团任选地且独立地一起形成共价键,或

同一原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与所述原子一起形成除该原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环;或

两个或更多个原子上的两个或更多个 R 基团任选地且独立地与插入原子一起形成除插入原子外具有0-10个独立地选自氧、氮、硫、磷和硅的杂原子的任选地经取代的3-30元单环、双环或多环。

272. 如实施例253-271中任一项所述的寡核苷酸,其中 P^{L} 是 $\text{P}(=\text{W})$ 。

273. 如实施例253-272中任一项所述的寡核苷酸,其中 P^{L} 是 $\text{P}(=\text{O})$ 。

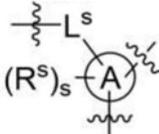
274. 如实施例253-273中任一项所述的寡核苷酸,其中 y 是 O 。

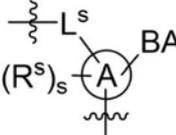
275. 如实施例253-274中任一项所述的寡核苷酸,其中 Z 是 O 。

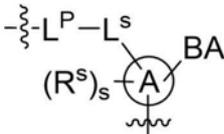
276. 如实施例253-275中任一项所述的寡核苷酸,其中 X 是 O 或 S 。

277. 如实施例253-276中任一项所述的寡核苷酸,其中 L 是共价键。

278. 如实施例253-277中任一项所述的寡核苷酸,其中 R^1 是 $-\text{H}$ 。

279. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个糖单元具有  的结构。

280. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个核苷单元具有  的结构。

281. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个核苷酸单元具有  的结构。

282. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸经由连接子缀合至化学部分。

283. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸经由连接子缀合至碳水化合物部分。

284. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸经由连接子缀合至靶标部分。

285. 如实施例254-284中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分是或包含受体的配体部分。

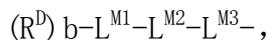
286. 如实施例285所述的寡核苷酸, 其中所述受体是 σ -受体。

287. 如实施例285所述的寡核苷酸, 其中所述受体是 $\sigma 1$ -受体。

288. 如实施例286-287所述的寡核苷酸, 其中所述配体是茴香酰胺。

289. 如实施例285所述的寡核苷酸, 其中所述受体是脱唾液酸糖蛋白受体。

290. 如实施例254-289中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分和所述连接子具有以下结构:



其中:

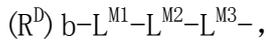
每个 R^D 独立地是化学部分;

L^{M1} 、 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地是共价键, 或是选自具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$; 并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换;

每个 Cy^L 独立地是选自以下的任选地经取代的四价基团： C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、5-20元杂芳基环、以及3-20元杂环基环；并且

b是1-1000。

291. 一种寡核苷酸，其包含以下一个或多个结构：



其中：

L^{M1} 、 L^{M2} 和 L^{M3} 各自独立地是共价键，或是选自具有1-10个杂原子的 C_{1-30} 脂肪族基团和 C_{1-30} 杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换： C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ ；并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换；

每个 Cy^L 独立地是选自以下的任选地经取代的四价基团： C_{3-20} 环脂肪族环、 C_{6-20} 芳基环、5-20元杂芳基环、以及3-20元杂环基环；并且

b是1-1000。

292. 如实施例290或291所述的寡核苷酸，其中b是1，并且 L^{M1} 是二价的。

293. 如实施例290或291所述的寡核苷酸，其中b是3，并且 L^{M1} 是四价的。

294. 如实施例290-293中任一项所述的寡核苷酸，其中 L^{M1} 包含一个或多个 $-N(R')-$ 和一个或多个 $-C(O)-$ 。

295. 如实施例290-294中任一项所述的寡核苷酸，其中 L^{M2} 是共价键，或是选自具有1-5个杂原子的 C_{1-10} 脂肪族基团和 C_{1-10} 杂脂肪族基团的二价任选取代的直链或支链基团，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换： C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ ；并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换。

296. 如实施例290-294中任一项所述的寡核苷酸，其中 L^{M2} 是共价键，或是二价任选取代的直链或支链 C_{1-10} 脂肪族，其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换： C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')-$ 、或 $-C(O)-$ 。

297. 如实施例290-296中任一项所述的寡核苷酸，其中 L^{M2} 是 $-NH-(CH_2)_6-$ ，其中 $-NH-$ 与 L^{M1} 键合。

298. 如实施例290-297中任一项所述的寡核苷酸，其中 L^{M3} 是 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')-$ 、 $-OP$

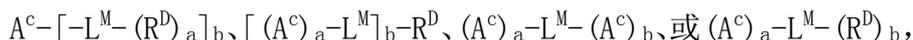
(O) (SR')-、-OP(O) (R')-、-OP(O) (NR')-、-OP(S) (OR')-、-OP(S) (SR')-、-OP(S) (R')-、-OP(S) (NR')-、-OP(R')-、-OP(OR')-、-OP(SR')-、-OP(NR')-、或-OP(OR') [B(R')₃]-。

299. 如实施例290-297中任一项所述的寡核苷酸, 其中L^{M3}是-OP(O) (OR')-或-OP(O) (SR')-, 其中-O-与L^{M2}键合。

300. 如实施例298-299中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述P原子连接至糖单元、核碱基单元或核苷酸间键联。

301. 如实施例298-300中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述P原子通过形成P-O键而连接至-OH基团。

302. 一种具有以下结构的化合物:



或其盐, 其中:

每个A^c独立地是寡核苷酸部分(例如, [H]_a-A^c或[H]_b-A^c是寡核苷酸);

a是1-1000;

b是1-1000;

L^M是多价连接子; 并且

每个R^D独立地是化学部分。

303. 如实施例302所述的寡核苷酸, 其中所述化合物具有A^c-[-L^M-(R^D)_a]_b的结构或其盐。

304. 如实施例302所述的寡核苷酸, 其中所述化合物具有[(A^c)_a-L^M]_b-R^D的结构或其盐。

305. 如实施例302所述的寡核苷酸, 其中所述化合物具有(A^c)_a-L^M-(A^c)_b的结构或其盐。

306. 如实施例302所述的寡核苷酸, 其中所述化合物具有(A^c)_a-L^M-(R^D)_b的结构或其盐。

307. 如实施例302-306中任一项所述的寡核苷酸, 其中[H]_a-A^c或[H]_b-A^c是如实施例1-281中任一项所述的寡核苷酸。

308. 如实施例302-306中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述寡核苷酸是如实施例282-301中任一项所述的寡核苷酸。

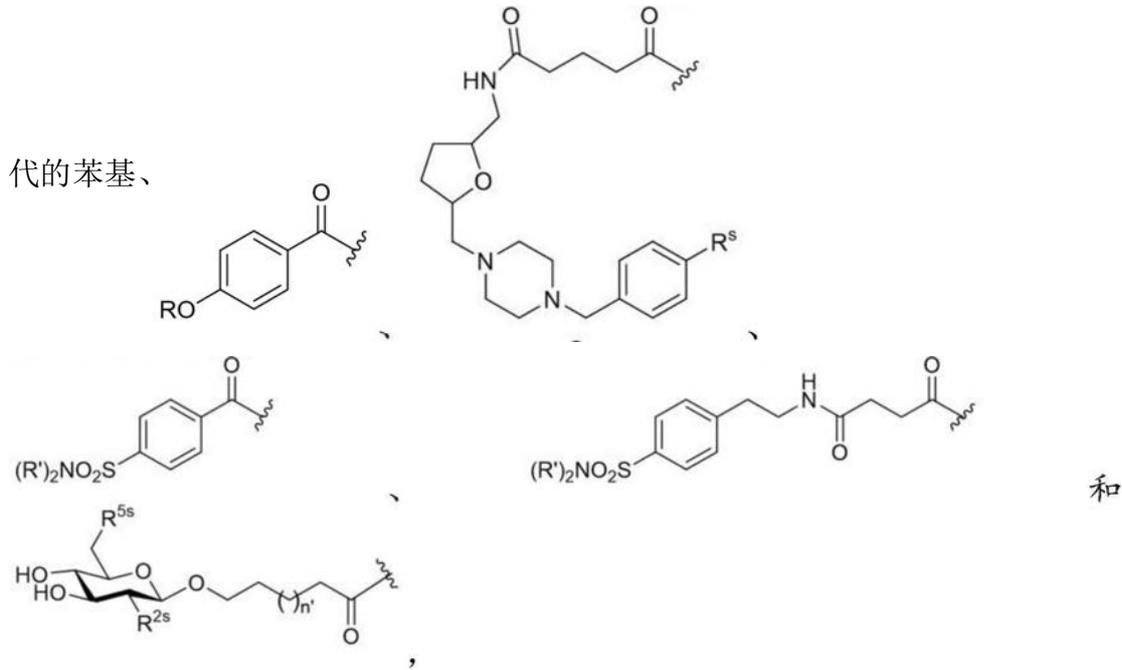
309. 如302-308中任一项所述的寡核苷酸, 其中每个L^M独立地是共价键, 或是选自具有1-30个独立地选自氧、氮、硫、磷、硼和硅的杂原子的C₁₋₁₀₀脂肪族基团和C₁₋₁₀₀杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团, 其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚烯基、-C≡C-、-C(R')₂-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR') [B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、或-OP(OR') [B(R')₃]O-; 并且一个或多个碳原子任选地且独立地被Cy^L替换。

310. 如302-308中任一项所述的寡核苷酸, 其中L^M是-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-。

311. 如实施例298-301中任一项所述的寡核苷酸,其中所述P原子通过形成P-O键而连接至5'-OH基团。

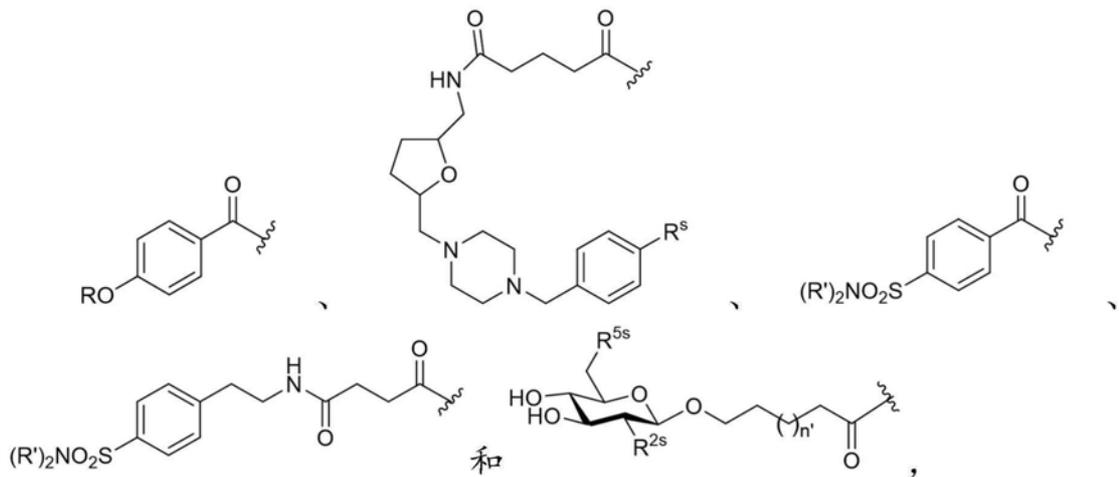
312. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸经由连接子缀合至脂质部分。

313. 如实施例254-311中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分或R^D选自:任选地经取



其中n'是0或1。

314. 一种寡核苷酸,其包含一个或多个选自以下的化学部分:

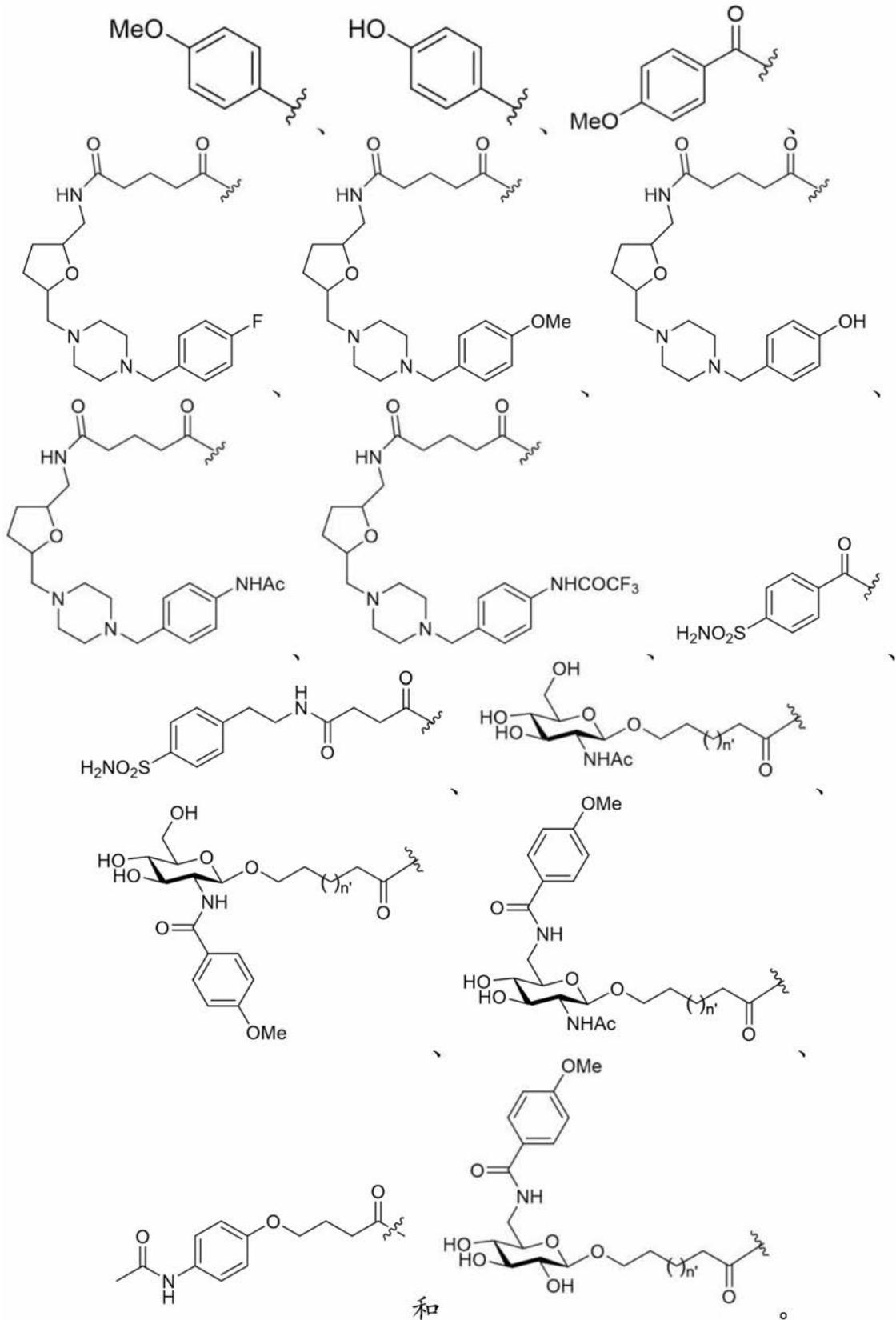


其中n'是0或1。

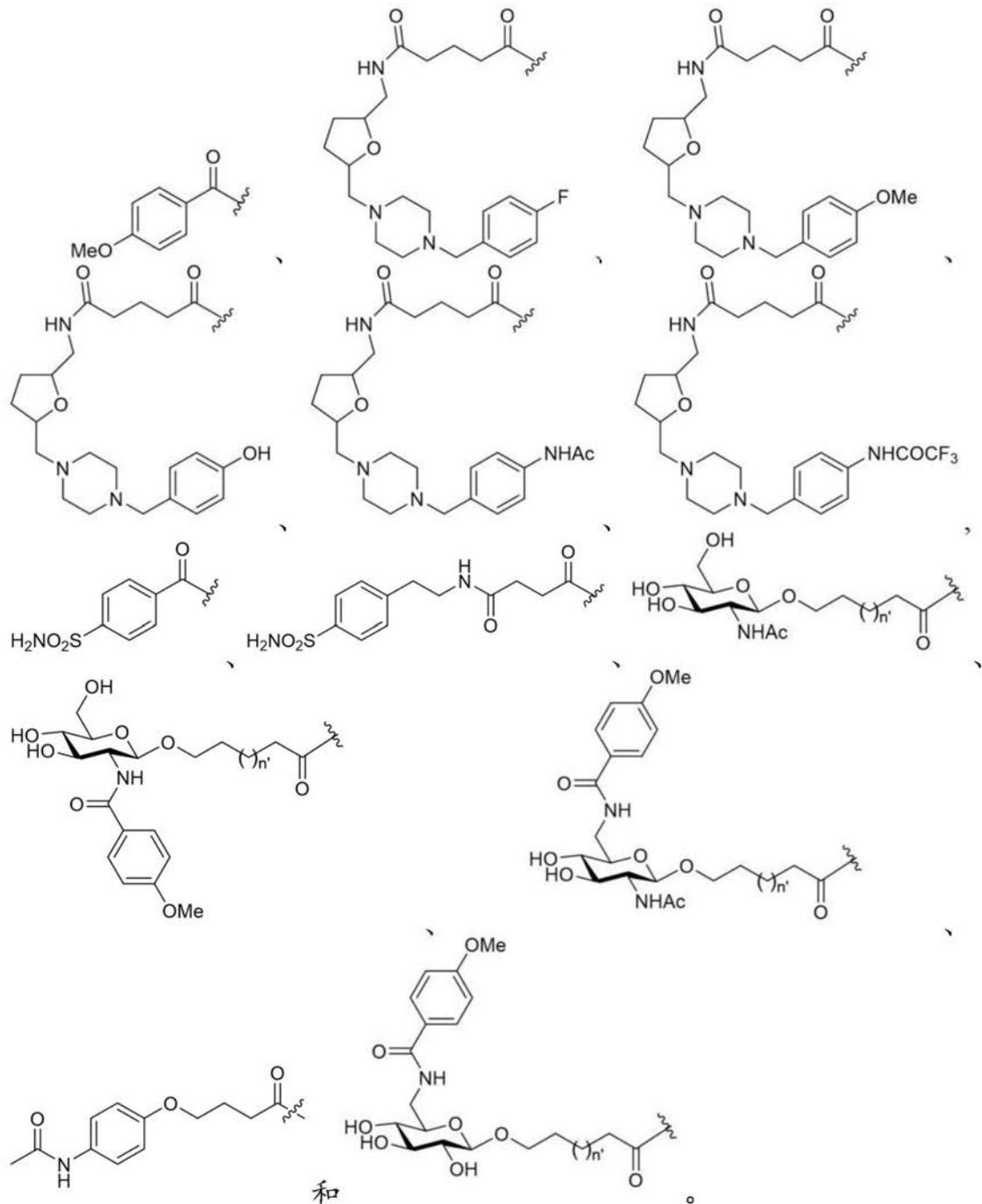
315. 如实施例313-314中任一项所述的寡核苷酸,其中n'是0。

316. 如实施例313-314中任一项所述的寡核苷酸,其中n'是1。

317. 如实施例313-316中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分或R^D选自:



318. 如实施例313-316中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分或R^D选自:

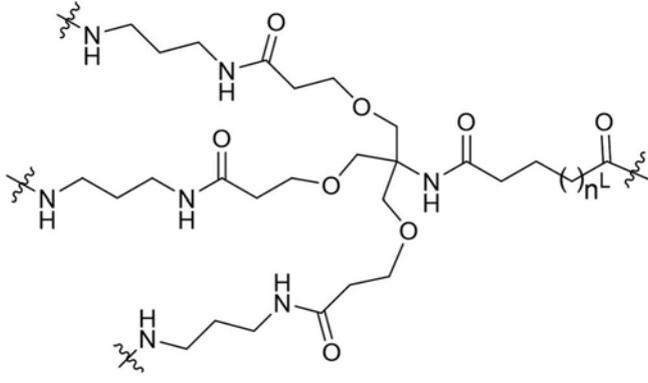


319. 如实施例254-318中任一项所述的寡核苷酸,其中所述连接子是 L^M ,其中 L^M 是共价键,或是选自具有1-30个杂原子的 C_{1-100} 脂肪族基团和 C_{1-100} 杂脂肪族基团的二价或多价任选取代的直链或支链基团,其中一个或多个亚甲基单元任选地且独立地被以下替换: C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烯基、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')$ ₂-、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ -、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ -、 $-C(O)N(R')$ -、 $-N(R')C(O)N(R')$ -、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ -、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ -、 $-P(O)(SR')$ -、 $-P(O)(R')$ -、 $-P(O)(NR')$ -、 $-P(S)(OR')$ -、 $-P(S)(SR')$ -、 $-P(S)(R')$ -、 $-P(S)(NR')$ -、 $-P(R')$ -、 $-P(OR')$ -、 $-P(SR')$ -、 $-P(NR')$ -、 $-P(OR')[B(R')_3]$ -、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 、或 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$;并且一个或多个碳原子任选地且独立地被 Cy^L 替换。

320. 如实施例319所述的寡核苷酸, 其中 L^M 是多价的, 并且将两个或更多个部分连接至所述寡核苷酸。

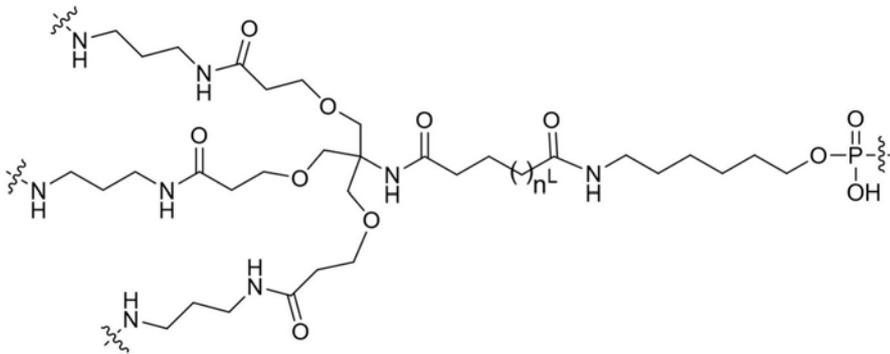
321. 如实施例319所述的寡核苷酸, 其中 L^M 是四价的, 并且将三个部分连接至所述寡核苷酸。

322. 如实施例254-322中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述连接子或 L^M 是或包含:



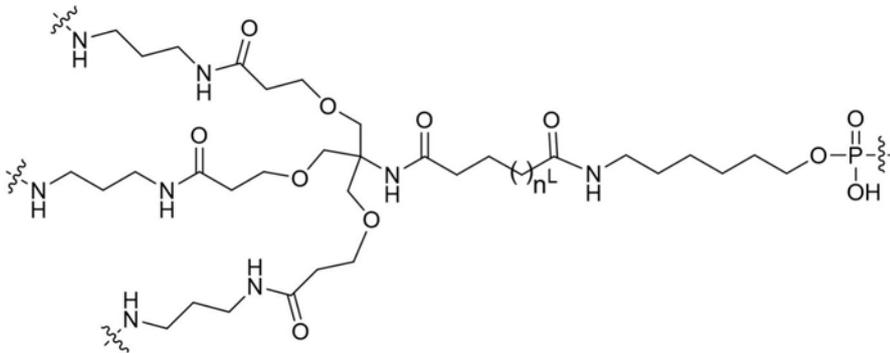
其中 n^L 是1-8。

323. 如实施例254-322中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述连接子或 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$ 是:



或其盐形式, 其中 n^L 是1-8。

324. 如实施例254-323中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述连接子或 $-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-$ 是



或其盐形式, 其中:

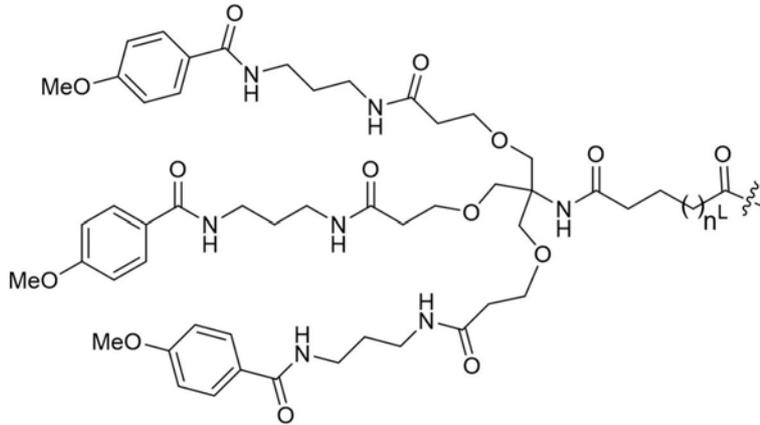
n^L 是1-8;

每个氨基基团独立地连接至一部分; 并且

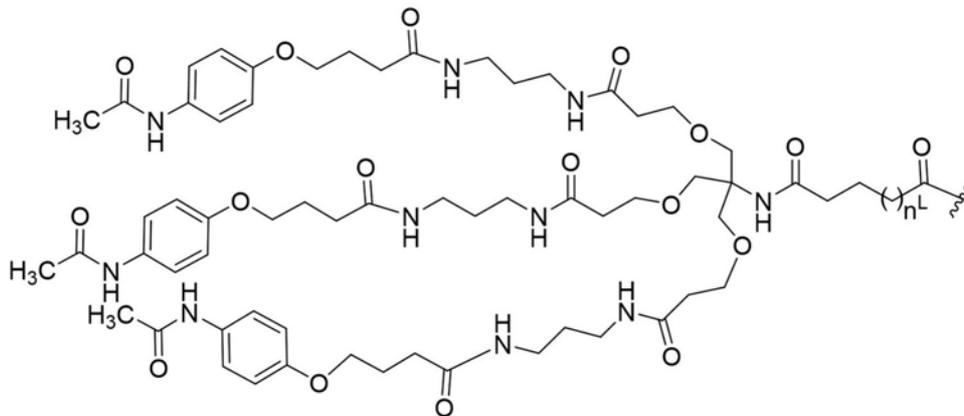
所述P原子连接至所述寡核苷酸的5'-OH。

325. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分和所述连接子、或 (R^D)

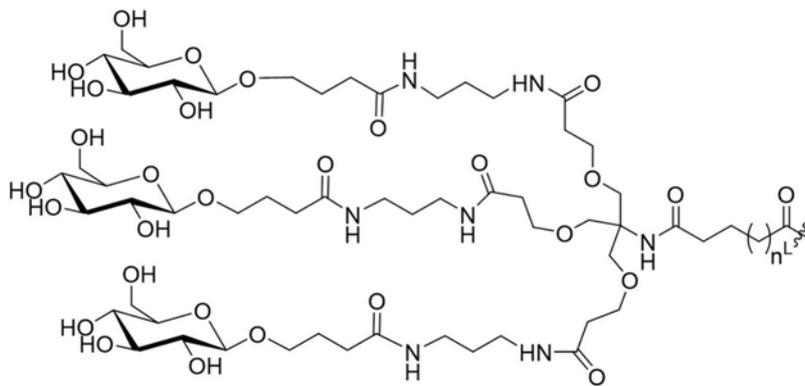
b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-是或包含:



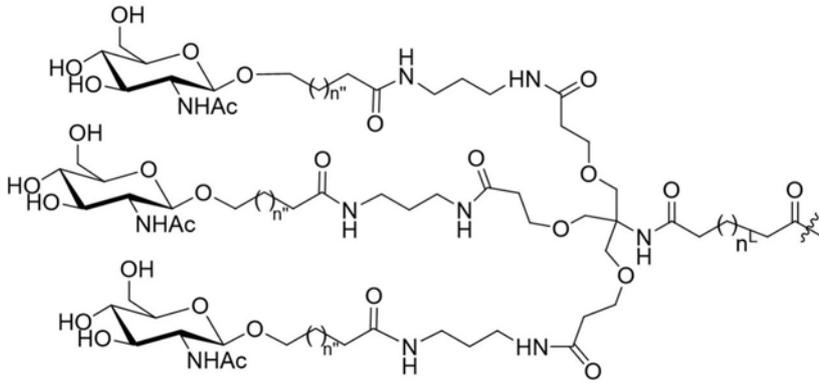
326. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分和所述连接子、或(R^D)
b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-是或包含:



327. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分和所述连接子、或(R^D)
b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-是或包含:



328. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸,其中所述部分和所述连接子、或(R^D)
b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}-是或包含:

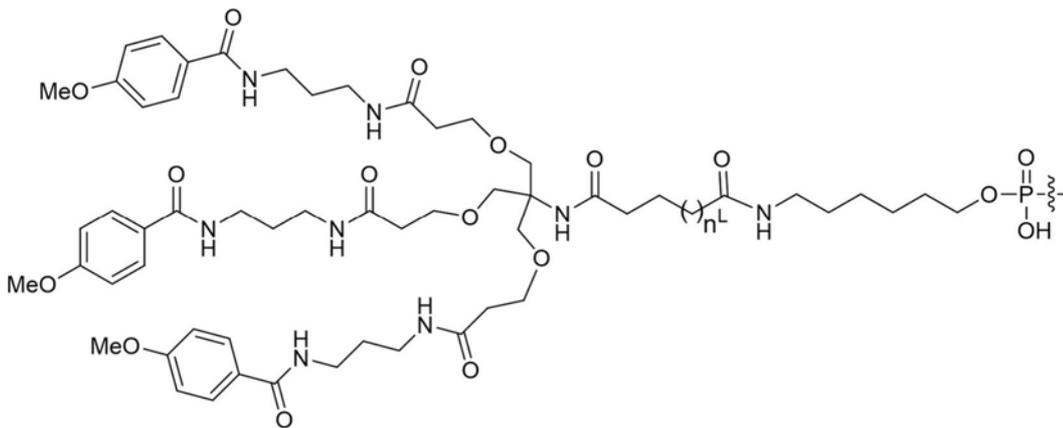


其中 n 是1或2。

329. 如实施例328所述的寡核苷酸, 其中 n 是1。

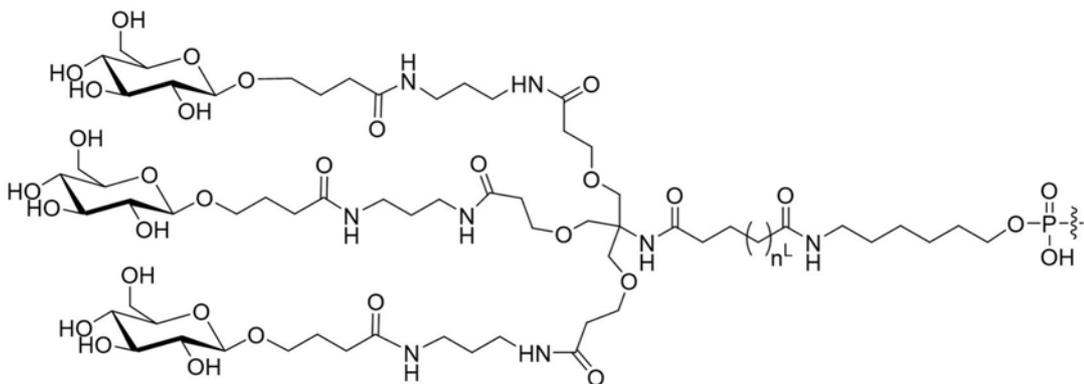
330. 如实施例328所述的寡核苷酸, 其中 n 是2。

331. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分和所述连接子、或 (R^D) $b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$ -是:



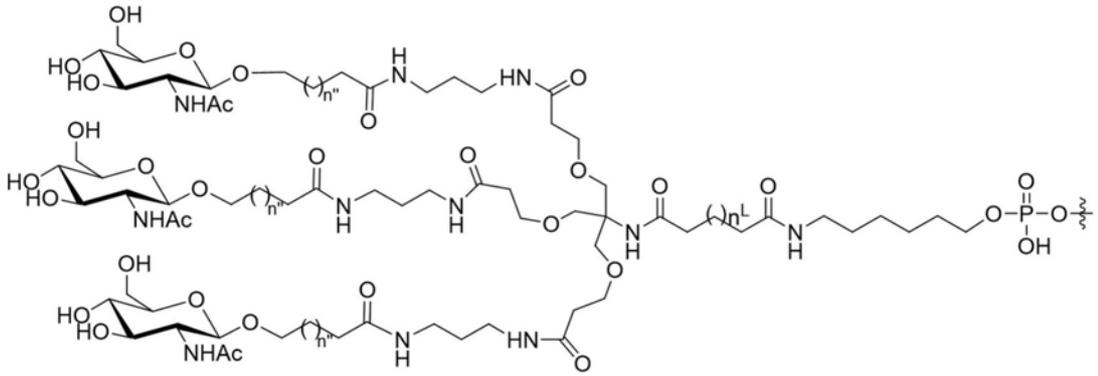
或其盐形式。

332. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分和所述连接子、或 (R^D) $b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$ -是:



或其盐形式。

333. 如实施例254-324中任一项所述的寡核苷酸, 其中所述部分和所述连接子、或 (R^D) $b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$ -是:

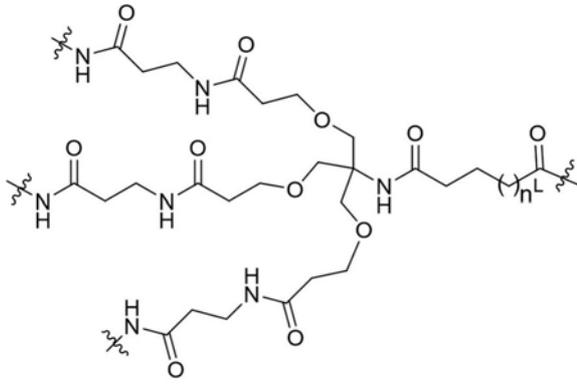


或其盐形式,其中 n'' 是1或2。

334.如实施例333所述的寡核苷酸,其中 n'' 是1。

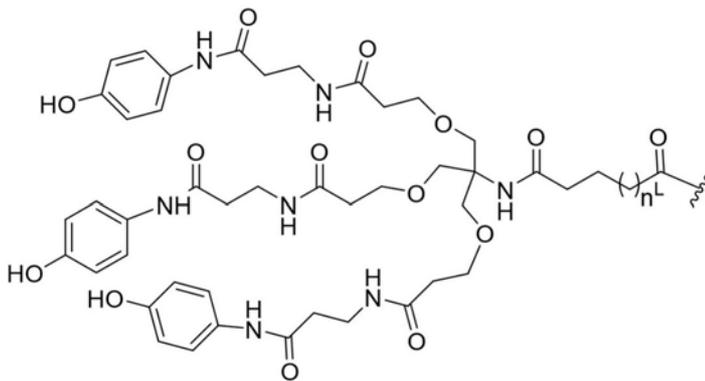
335.如实施例333所述的寡核苷酸,其中 n'' 是2。

336.如实施例254-321中任一项所述的寡核苷酸,其中所述连接子或 L^M 是或包含:

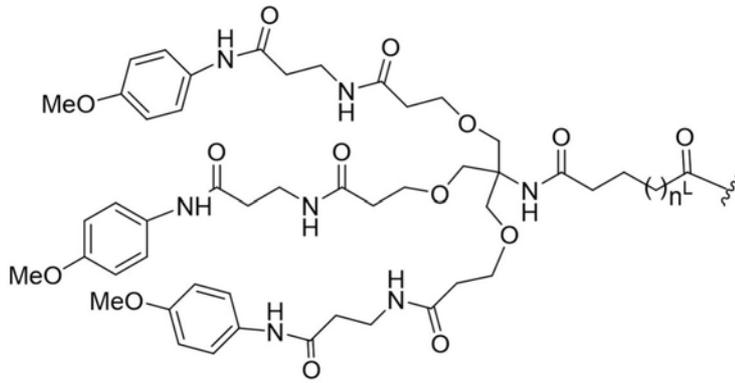


其中 n^L 是1-8。

337.如实施例336所述的寡核苷酸,其中所述部分和连接子、或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$ -是或包含:



338.如实施例336所述的寡核苷酸,其中所述部分和连接子、或 $(R^D) b-L^{M1}-L^{M2}-L^{M3}$ -是或包含:



339. 如实施例319-335所述的寡核苷酸,其中 n^L 是1。

340. 如实施例319-335所述的寡核苷酸,其中 n^L 是8。

341. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中杂原子选自氧、氮、硫、硼、硅和磷。

342. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中杂原子选自氧、氮、硫和磷。

343. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中杂原子选自氧、氮和硫。

344. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中 $0p$ (Sp) m 的 $0p$ 键联磷与从所述核心的5'端计数的、所述核心的第3个、第4个、第5个、第6个、第7个、第8个、第9个、第10个、第11个、第12个或更远的核苷的3'位键合。

345. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中 $0p$ (Sp) m 的 $0p$ 键联磷与从所述寡核苷酸的5'端计数的、所述寡核苷酸的第3个、第4个、第5个、第6个、第7个、第8个、第9个、第10个、第11个、第12个、第13个、第14个、第15个、第16个、第17个、第18个、第19个、第20个或更远的核苷的3'位键合。

346. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个不带负电荷的核苷酸间键联。

347. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

348. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的不带负电荷的核苷酸间键联。

349. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

350. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中翼包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个不带负电荷的核苷酸间键联。

351. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中翼包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

352. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中翼包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的不带负电荷的核苷酸间键联。

353. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核

心-翼、或翼-核心结构,并且其中翼包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

354. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼结构或由其组成,并且其中仅一个翼包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。

355. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中核心包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个不带负电荷的核苷酸间键联。

356. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中核心包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

357. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中核心包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的不带负电荷的核苷酸间键联。

358. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含翼-核心-翼、核心-翼、或翼-核心结构,并且其中核心包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个连续的手性控制的不带负电荷的核苷酸间键联。

359. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中每个不带负电荷的核苷酸间键联独立地具有式II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式。

360. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中每个不带负电荷的核苷酸间键联独立地具有式II、II-a-1、II-a-2、II-b-1、II-b-2、II-c-1、II-c-2、II-d-1、II-d-2的结构或其盐形式。

361. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其具有至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的纯度。

362. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其具有至少50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的非对映异构纯度。

363. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的碱基序列包含靶向C9orf72内含子序列的序列。

364. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的碱基序列包含靶向C9orf72内含子1序列的序列。

365. 如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的碱基序列包含选自表1A的序列或其一部分,其中所述部分具有10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个连续碱基。

366. 如实施例363-365中任一项所述的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸优先降低疾病相关的C9orf72产物的水平。

367. 如实施例366所述的寡核苷酸,其中所述产物是包含扩增的GGGGCC重复序列的转录物。

368. 如实施例366所述的寡核苷酸,其中所述产物是包含至少30、50、100、200、300、400或500个GGGGCC重复序列的转录物。

369. 如实施例366所述的寡核苷酸,其中所述产物是包含扩增的GGGGCC重复序列的反义转录物。

370. 如实施例366所述的寡核苷酸,其中所述产物是包含扩增的GGGGCC重复序列的反义转录物。

371. 如实施例366所述的寡核苷酸,其中所述产物是二肽重复蛋白。

372. 一种药物组合物,所述药物组合物包含前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或其药学上可接受的盐。

373. 如实施例372所述的组合物,其中所述组合物包含如实施例1-371中任一项所述的寡核苷酸的钠盐。

374. 一种寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸组合物包含具有以下各项的多个寡核苷酸:

a) 共同的碱基序列;

b) 共同的骨架键联模式,其包含至少一个含有手性键联磷的手性核苷酸间键联;

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列和相同的共同骨架键联模式的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集以下寡核苷酸,所述寡核苷酸具有a) 共同的碱基序列;b) 共同的骨架键联模式;和c) 在至少一个手性核苷酸间键联(手性控制的核苷酸间键联)的手性键联磷处的选自 R_p 和 S_p 的特定立体化学构型,

其中所述多个寡核苷酸的每一个独立地是如实施例1-371中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

375. 如实施例374所述的组合物,其中每个包含手性键联磷的手性核苷酸间键联独立地是手性控制的核苷酸间键联。

376. 一种寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸组合物包含具有以下各项的多个寡核苷酸:

a) 共同的碱基序列;

b) 共同的骨架键联模式;

c) 共同的骨架手性中心模式;

所述组合物是手性受控的,因为所述组合物中所述多个寡核苷酸的水平不是随机的;并且

其中特定寡核苷酸类型的每个寡核苷酸独立地是如实施例1-371中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

377. 一种包含特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的寡核苷酸组合物,所述寡核苷酸的特征在于:

a) 共同的碱基序列;

b) 共同的骨架键联模式;

c) 共同的骨架手性中心模式;

所述组合物是手性控制的,因为相对于具有相同的共同碱基序列的寡核苷酸的基本上外消旋制剂而言,所述组合物富集所述特定寡核苷酸类型的寡核苷酸;并且

其中特定寡核苷酸类型的每个寡核苷酸独立地是如实施例1-371中任一项所述的寡核苷酸或其盐。

378. 如实施例374-377中任一项所述的组合物,其中所述共同的骨架手性中心模式包含至少一个 R_p 。

379. 如实施例374-378中任一项所述的组合物,其中所述共同的骨架手性中心模式包含至少一个Sp。

380. 如实施例374-379中任一项所述的组合物,其中所述多个寡核苷酸或所述类型的寡核苷酸具有相同的构成。

381. 如实施例374-380中任一项所述的组合物,其中所述组合物中具有共同的碱基序列的所有寡核苷酸的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%是所述多个寡核苷酸或所述类型的寡核苷酸。

382. 如实施例374-381中任一项所述的组合物,其中所述组合物中的所有寡核苷酸的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%具有共同的碱基序列。

383. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少5%。

384. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少10%。

385. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少20%。

386. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少50%。

387. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少75%。

388. 如实施例381或382中任一项所述的组合物,其中所述百分比是至少90%。

389. 如实施例374-388中任一项所述的组合物,其中所述共同的骨架手性中心模式包含至少一个Op。

390. 一种用于核酸靶标的受控切割的方法,所述方法包括使所述核酸靶标与前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物接触。

391. 一种用于选择性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在一个或多个相似序列,每个相似序列均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于相似序列限定了所述靶核酸序列,所述方法包括以下步骤:

使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

1) 共同的碱基序列;

2) 共同的骨架键联模式;

3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定所述靶核酸序列的特征序列元件互补的序列。

392. 如实施例391所述的方法,其中特征序列元件是或包含一个或多个使所述靶核酸序列与基因组和/或由此编码的产物中的一个或多个相似序列区分开的核碱基。

393. 如实施例391所述的方法,其中特征序列元件是使所述靶核酸序列与基因组和/或由此编码的产物中的一个或多个相似序列区分开的核碱基。

394. 如实施例391-393中任一项所述的方法,其中相似序列与共同的碱基序列互补的序列的一部分内的靶核酸序列共享至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%但小于100%的同源性。

395. 如实施例391-393中任一项所述的方法,其中相似序列与共同的碱基序列互补的

序列的一部分内的靶核酸序列相差不超过5、4、3、2或1个核碱基,但与其不相同。

396. 如实施例391-393中任一项所述的方法,其中相似序列与共同的碱基序列互补的序列的一部分内的靶核酸序列相差仅1个核碱基。

397. 一种用于等位基因特异性抑制来自靶核酸序列的转录物的方法,所述靶核酸序列在群体中存在多个等位基因,其中每个等位基因均含有特异性核苷酸特征序列元件,所述元件相对于同一靶核酸序列的其他等位基因限定了所述等位基因,所述方法包括以下步骤:

使包含所述靶核酸序列的转录物的样品与包含多个寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物接触,所述寡核苷酸具有

- 1) 共同的碱基序列;
- 2) 共同的骨架键联模式;
- 3) 共同的骨架手性中心模式;

其中特定寡核苷酸类型的寡核苷酸的共同的碱基序列是或包含与限定特定等位基因的特征序列元件互补的序列。

398. 如实施例391-397中任一项所述的方法,其中特征序列元件是SNP。

399. 如实施例391-397中任一项所述的方法,其中特征序列元件是突变。

400. 如实施例391-399中任一项所述的方法,其中所述组合物以比不存在所述组合物时更大的水平抑制所述转录物。

401. 如实施例391-400中任一项所述的方法,其中所述组合物以对另一个等位基因或相似序列观察到的抑制水平更大的水平抑制所述转录物。

402. 如实施例390-401中任一项所述的方法,其中所述手性控制的寡核苷酸组合物是如实施例1-371中任一项所述的寡核苷酸的手性控制的寡核苷酸组合物或如实施例372-389中任一项所述的组合物。

403. 如实施例391-402中任一项所述的方法,其中与所述特征序列元件互补的核碱基位于距所述寡核苷酸的3'端的位置3、4、5、6、7、8、9或10或更远处。

404. 如实施例391-402中任一项所述的方法,其中与所述特征序列元件互补的核碱基位于距所述寡核苷酸的5'端的位置3、4、5、6、7、8、9或10或更远处。

405. 如实施例391-402中任一项所述的方法,其中与所述特征序列元件互补的核碱基位于距所述寡核苷酸的核心3'端的位置3、4、5、6、7、8、9或10或更远处。

406. 如实施例391-402中任一项所述的方法,其中与所述特征序列元件互补的核碱基位于距所述寡核苷酸的核心5'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9或10或更远处。

407. 一种用于降低系统中的转录物或由此编码的蛋白质的水平的方法,所述方法包括施用如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

408. 如实施例407所述的方法,其中所述系统是细胞。

409. 如实施例407所述的方法,其中所述系统是组织。

410. 如实施例407所述的方法,其中所述系统是器官。

411. 如实施例407所述的方法,其中所述系统是生物体。

412. 如实施例407所述的方法,其中所述系统是受试者。

413. 如实施例407所述的方法,其中与非疾病相关的转录物或蛋白质相比,所述方法优

先降低疾病相关的转录物或蛋白质的水平。

414. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中转录物是包含扩增的GGGGCC重复序列的C9orf72转录物。

415. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中转录物是包含至少30、50、100、200、300、400或500个GGGGCC重复序列的C9orf72转录物。

416. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述方法降低蛋白质水平。

417. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述方法降低与C9orf72扩增重复序列有关的二肽重复蛋白的水平。

418. 如前述实施例中任一项所述的方法,其中所述方法降低与C9orf72扩增重复序列有关的病灶水平。

419. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中转录物是Malat1转录物。

420. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中Malat1的转录物和/或由此编码的蛋白质的水平被降低。

421. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中转录物是PNPLA3转录物。

422. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中PNPLA3的转录物和/或由此编码的蛋白质的水平被降低。

423. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中转录物是ApoC3转录物。

424. 如实施例407-413中任一项所述的方法,其中ApoC3的转录物和/或由此编码的蛋白质的水平被降低。

425. 一种方法,所述方法包括向患有或易感于与C9orf72扩增的重复序列有关的病症、障碍和/或疾病的受试者施用如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

426. 如实施例425所述的方法,其中所述病症、障碍和/或疾病是肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底节变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征、橄榄体脑桥小脑变性(OPCD)、或阿尔茨海默氏病。

427. 如实施例425所述的方法,其中所述病症、障碍和/或疾病是肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

428. 如实施例425所述的方法,其中所述病症、障碍和/或疾病是额颞叶痴呆(FTD)。

429. 一种方法,所述方法包括向患有或易感于与Malat1扩增的重复序列有关的病症、障碍和/或疾病的受试者施用如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

430. 一种方法,所述方法包括向患有或易感于与PNPLA3扩增的重复序列有关的病症、障碍和/或疾病的受试者施用如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

431. 一种方法,所述方法包括向患有或易感于与ApoC3扩增的重复序列有关的病症、障碍和/或疾病的受试者施用如前述实施例中任一项所述的寡核苷酸或组合物。

实例

[1795] 下文呈现了所提供的技术(化合物(寡核苷酸、试剂等)、组合物、方法(制备方法、使用方法、评估方法等))的某些实例。

[1796] 用于制备寡核苷酸和寡核苷酸组合物(立体随机和手性受控的)的各种技术是已知的且可根据本公开使用,这些技术包括例如WO/2010/064146、WO/2011/005761、WO/2013/012758、WO/2014/010250、US 2013/0178612、WO/2014/012081、WO/2015/107425、WO/2017/

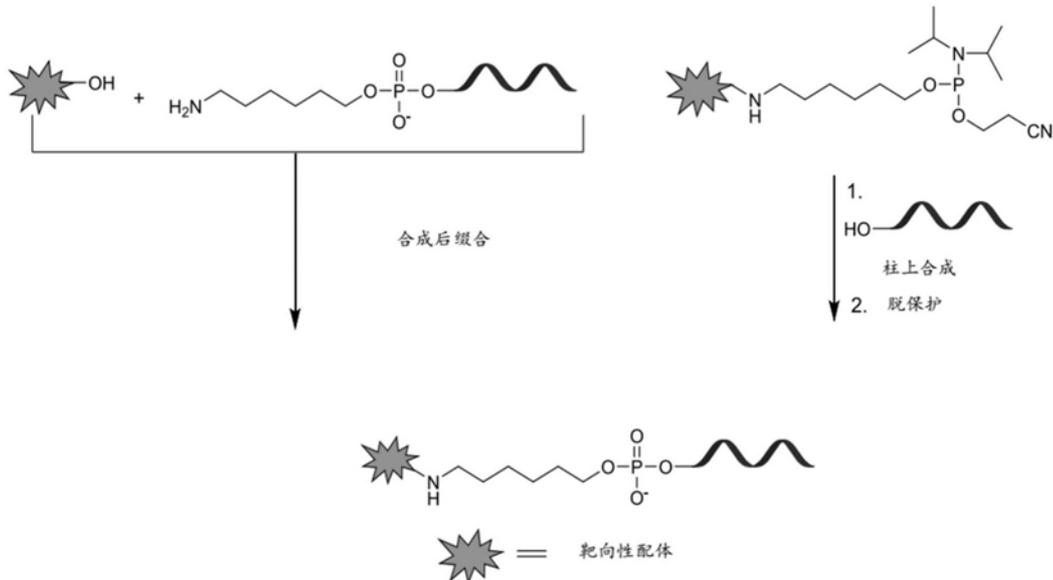
015555和W0/2017/062862中的那些,将这些文献每一者中的方法和试剂通过引用并入本文。

实例1.

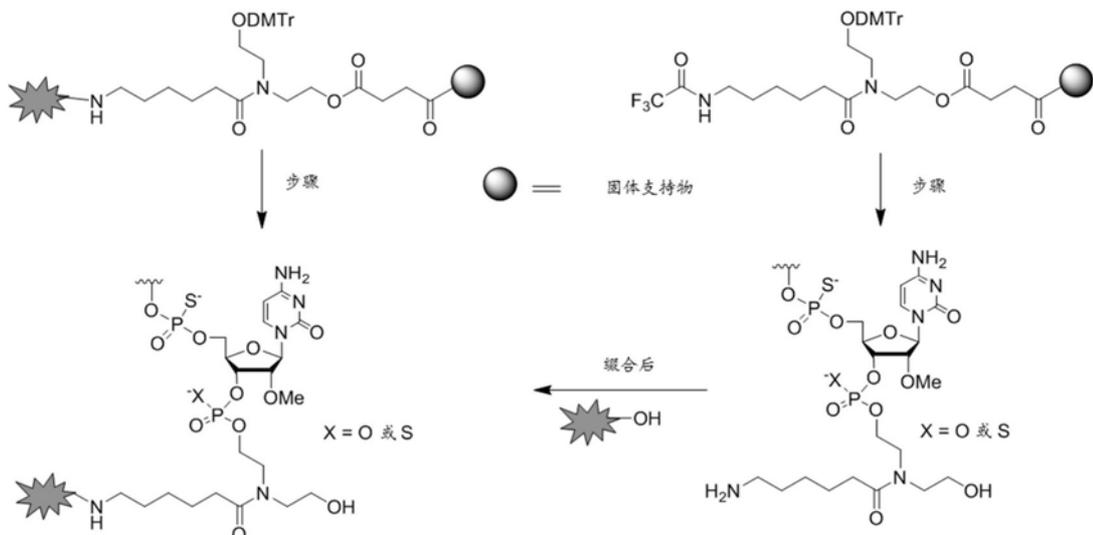
寡核苷酸的缀合。

[1797] 在一些实施例中,本公开提供了用于缀合寡核苷酸例如以更好地递送至CNS的方法。实例1和2示出了用于CNS递送的寡核苷酸的缀合。

[1798] 在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含任选地经由连接子部分连接至5'端的化学部分。在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含任选地经由连接子连接至5'端-OH的化学部分。在一些实施例中,本公开提供了以下5'c缀合策略:

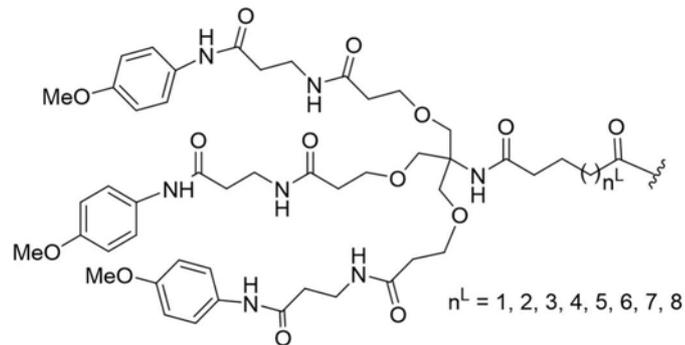
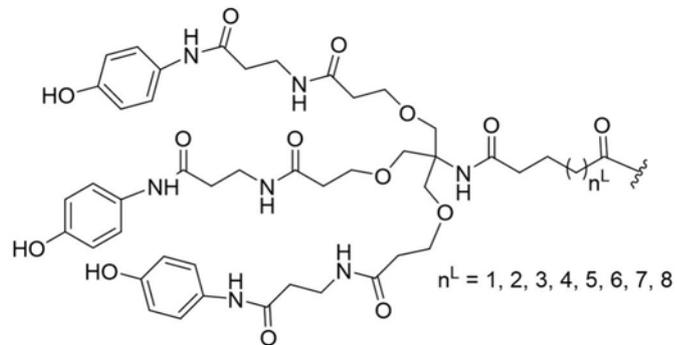
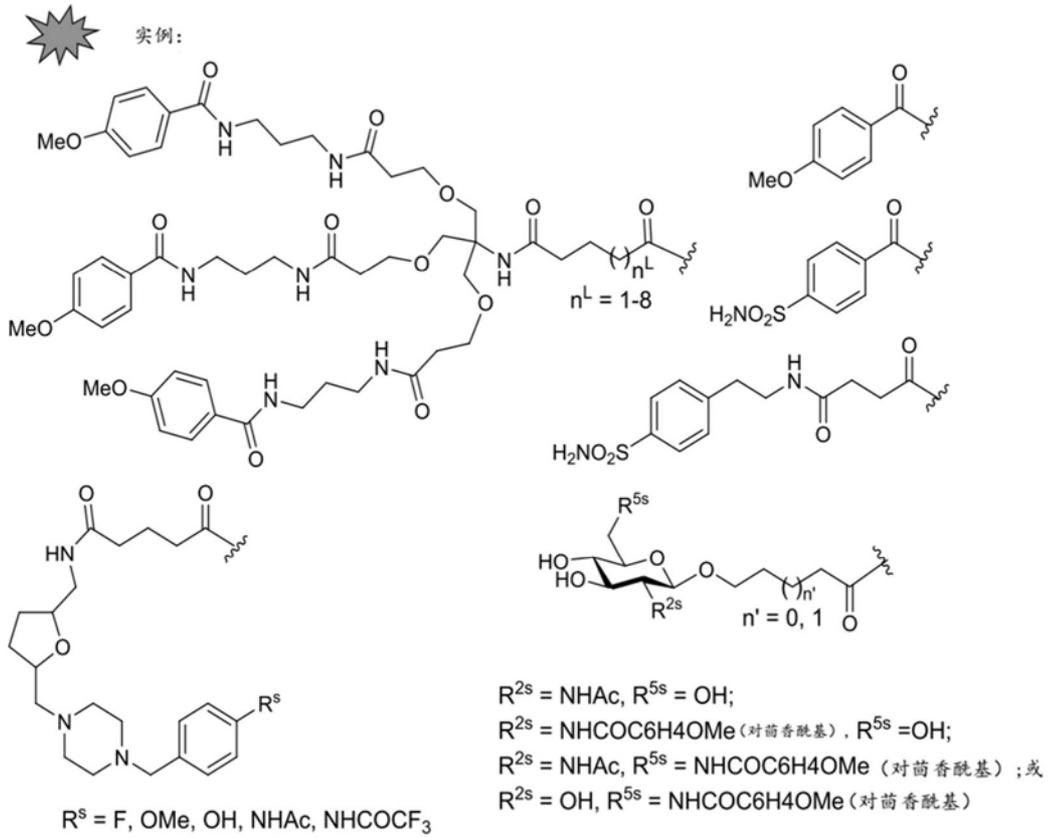


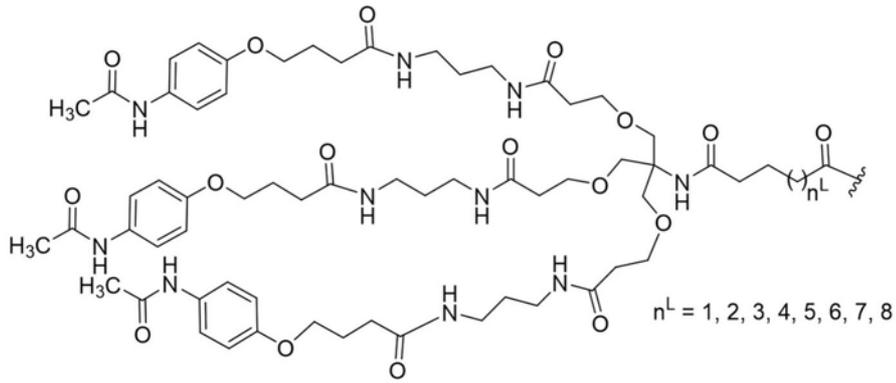
在一些实施例中,所提供的寡核苷酸包含任选地经由连接子部分连接至5'端的化学部分。在一些实施例中,本公开提供了以下3'c缀合策略:



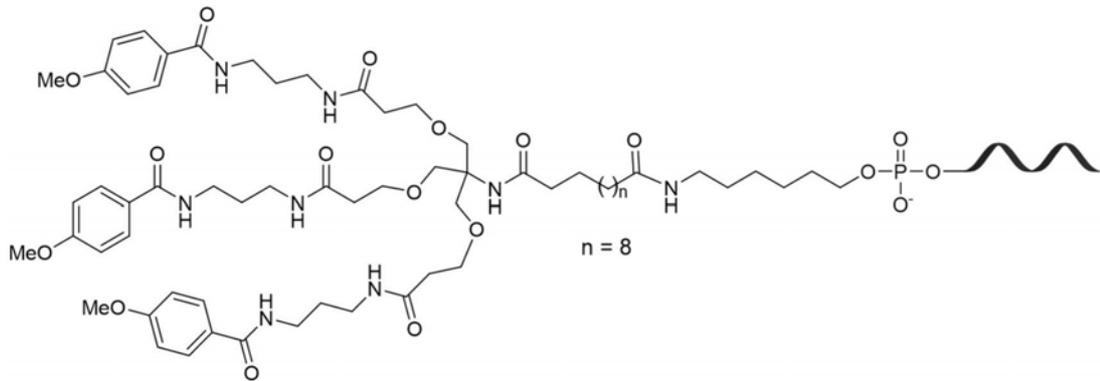
根据本公开可使用各种化学部分,例如细胞受体的配体,这些化学部分例如以下文献中所描述的那些:Juliano等人,J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志] 2010, 132, 8848; Banerjee R等人, Int J Cancer. [国际癌症杂志] 2004, 112, 693; J. Med. Chem. [药物化学杂

志], 2017, 60 (10), 第4161-4172页; 等。在一些实施例中, 化学部分选自:

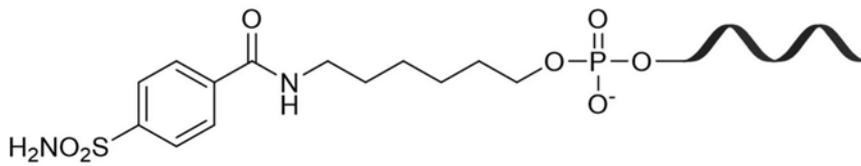




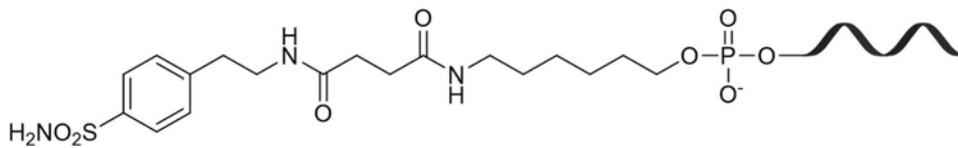
[1799] 各种寡核苷酸的缀合物



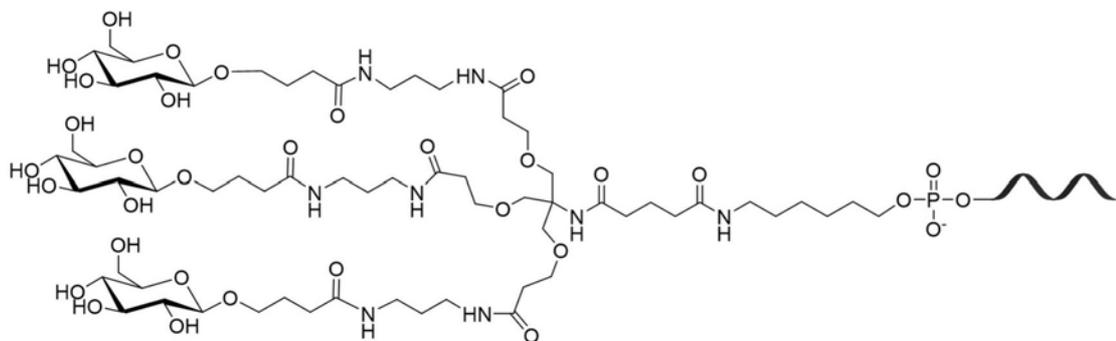
WV-9063 (C9orf72, 内含子)、WV-9381 (C9orf72, 内含子)、WV-7560 (Malat1)、WV-8447 (外显子1a)、



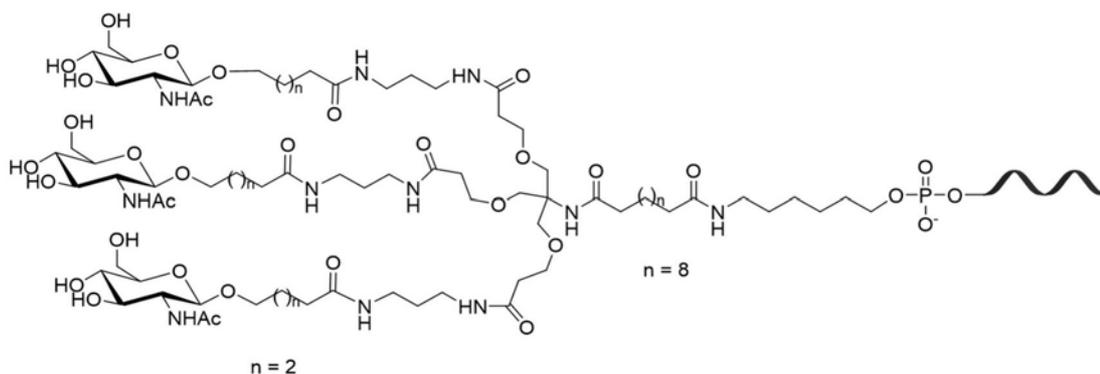
WV-7558 (Malat1)



WV-7559 (Malat1)

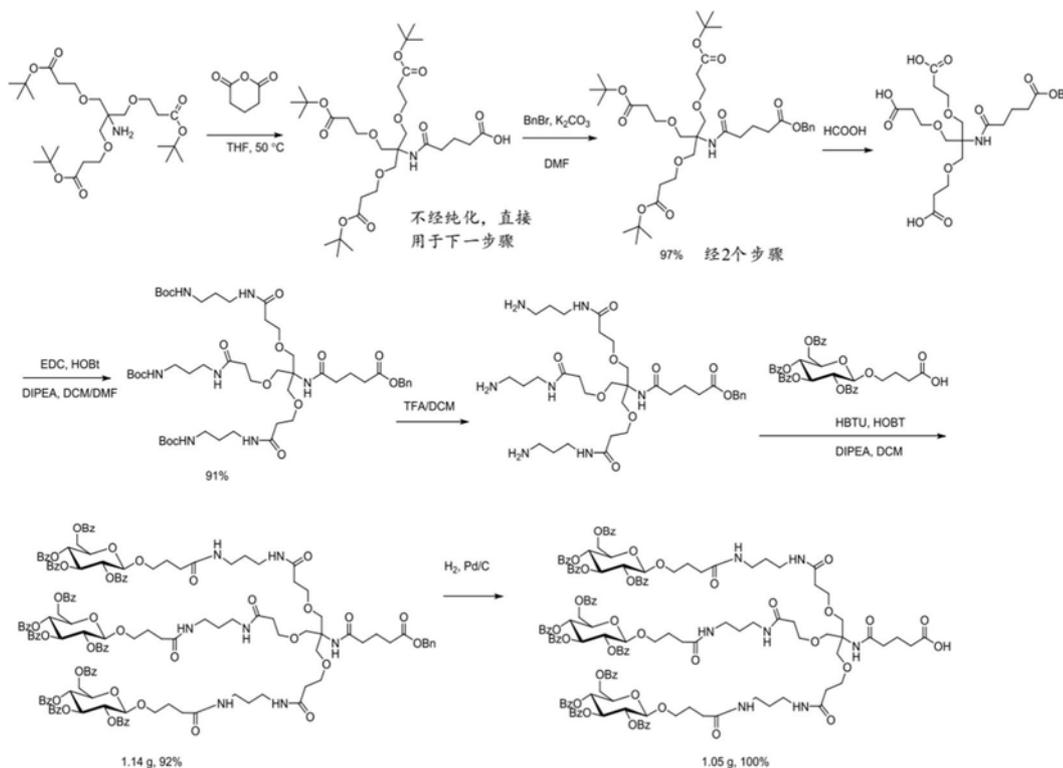


WV-8448 (Malat1)、WV-8446 (外显子1a)



WV-8896 (Malat1)、WV-8445 (外显子1a)

[1800] 4,10,17-三氧代-15,15-双((3-氧代-3-((3-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-13-氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸的合成



[1801] 步骤1:将3,3'-((2-氨基-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯1 (4.0g, 7.91mmol) 和二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮(0.903g, 7.91mmol) 在THF (40mL) 中的溶液在50℃下搅拌3小时并在室温下搅拌3小时。LC-MS显示出所希望的产物。蒸发溶剂,以给出酸2,将其不经纯化直接用于下一步骤。

[1802] 步骤2:向5-((9-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)-2,2,16,16-四甲基-4,14-二氧代-3,7,11,15-四氧杂十七烷-9-基)氨基)-5-氧代戊酸2 (4.90g, 7.91mmol) 和(溴甲基)苯(1.623g, 9.49mmol) 在DMF中的溶液中添加无水K₂CO₃ (3.27g, 23.73mmol)。将混合物在40℃下搅拌4小时并在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,以给出残余物,将残余物通过ISCO纯化

(用在己烷中的10%EtOAc至在己烷中的50%EtOAc洗脱),以给出呈无色油状物的3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯3(5.43g,7.65mmol,产率97%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.36-7.28(m,5H),6.10(s,1H),5.12(s,2H),3.70(s,6H),3.64(t,J=8.0Hz,6H),2.50-2.38(m,8H),2.22(t,J=7.3Hz,2H),1.95(p,J=7.4Hz,2H),1.45(s,27H);MS,710.5(M+H)⁺。

[1803] 步骤3:将3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸二叔丁酯3(5.43g,7.65mmol)在甲酸(50mL)中的溶液在室温下搅拌48小时。LC-MS显示反应不完全。将溶剂在减压下蒸发。将粗产物再溶解于甲酸(50mL)中并在室温下搅拌6小时。LC-MS显示反应完成。将溶剂在减压下蒸发,在减压下与甲苯(3X)共蒸发,并在真空下干燥,以给出呈白色固体的3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸4(4.22g,7.79mmol,产率102%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.11(s,3H),7.41-7.27(m,5H),6.97(s,1H),5.07(s,2H),3.55(t,J=6.4Hz,6H),3.53(s,6H),2.40(t,J=6.3Hz,6H),2.37-2.26(m,2H),2.08(t,J=7.3Hz,2H),1.70(p,J=7.4Hz,2H);MS,542.3(M+H)⁺。

[1804] 步骤4:在0°C下向3,3'-((2-(5-(苄氧基)-5-氧代戊酰胺基)-2-((2-羧基乙氧基)甲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))二丙酸4(4.10g,7.57mmol)和HOBt(4.60g,34.1mmol)在DCM(60mL)和DMF(15mL)中的溶液中添加(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(5.94g,34.1mmol)、EDAC HCl盐(6.53g,34.1mmol)和DIPEA(10.55mL,60.6mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌15分钟并在室温下搅拌20小时。LC-MS显示反应不完全。将EDAC HCl盐(2.0g)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g)添加至反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌4小时。蒸发溶剂以给出残余物,将残余物溶解于EtOAc(300mL)中,用水(1X)、饱和碳酸氢钠(2X)、10%柠檬酸(2X)和水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以给出残余物,将残余物通过ISCO(80g金柱)纯化(用DCM至在DCM中的30%MeOH洗脱),以给出呈白色固体的15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯5(6.99g,6.92mmol,产率91%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.38-7.33(m,5H),6.89(brs,3H),6.44(s,1H),5.23(brs,3H),5.12(s,2H),3.71-3.62(m,12H),3.29(q,J=6.2Hz,6H),3.14(q,J=6.5Hz,6H),2.43(dt,J=27.0,6.7Hz,8H),2.24(t,J=7.2Hz,2H),1.96(p,J=7.5Hz,2H),1.64-1.59(m,6H),1.43(d,J=5.8Hz,27H);MS(ESI):1011.5(M+H)⁺。

[1805] 步骤5:向15,15-双(13,13-二甲基-5,11-二氧代-2,12-二氧杂-6,10-二氮杂十四基)-2,2-二甲基-4,10,17-三氧代-3,13-二氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苯甲酯(0.326g,0.46mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS显示反应完成。将溶剂在减压下蒸发,以给出呈无色油状物的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯。将其不经纯化直接用于下一步骤。

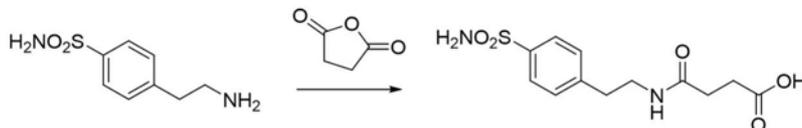
[1806] 步骤6:向5-((2R,3R,4R,5R,6R)-3-乙酰胺基-4,5-二乙酰氧基-6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊酸(1.10g,1.61mmol)、HBTU(0.558g,1.47mmol)、HOBt(0.062g,0.46mmol)和DIPEA(1.2mL,6.9mmol)在DCM(6mL)中的溶液中,之后为在乙腈(5mL)

中的5-((1,19-二氨基-10-((3-((3-氨基丙基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)-5,15-二氧代-8,12-二氧杂-4,16-二氮杂十九烷-10-基)氨基)-5-氧代戊酸苯甲酯。将混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂在减压下蒸发,以给出残余物,将残余物通过ISCO(40g金柱)纯化(用DCM洗脱至在DCM中的20%MeOH洗脱),以给出呈白色固体的4,10,17-三氧代-15,15-双((3-氧代-3-((3-((4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-13-氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苄酯(1.14g,产率92%)。MS(ESI):1353.7(M/2+H)⁺。

[1807] 步骤7:向4,10,17-三氧代-15,15-双((3-氧代-3-((3-((4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-13-氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸苄酯(1.09g,0.400mmol)在EtOAc(50mL)中的溶液中添加10%Pd-C(200mg)和甲醇(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。LC-MS显示反应完成,用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤,用在EtOAc中的20%MeOH洗涤,在减压下浓缩,以给出呈白色固体的4,10,17-三氧代-15,15-双((3-氧代-3-((3-((4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺基)丙基)氨基)丙氧基)甲基)-1-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苯甲酰基氧基)-6-((苯甲酰基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-13-氧杂-5,9,16-三氮杂二十一烷-21-酸(1.06g,100%)。MS(ESI):1308.1(M+H)⁺。

实例2

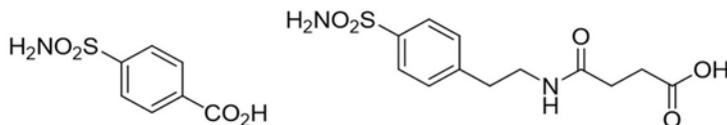
[1808] 4-氧代-4-((4-氨磺酰基苄基)氨基)丁酸的合成



[1809] 向固体试剂4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺(2.00g,9.99mmol)和二氢呋喃-2,5-二酮(0.999g,9.99mmol)中添加THF(30mL)。将反应混合物在60℃下搅拌7小时。将溶剂在减压下蒸发,以给出呈白色固体的4-氧代-4-((4-氨磺酰基苄基)氨基)丁酸(3.00g,9.99mmol,100%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.09(s,1H),7.96(t,J=5.6Hz,1H),7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),7.29(s,2H),3.26(q,J=6.8Hz,2H),2.76(t,J=7.2Hz,2H),2.40(t,J=6.9Hz,2H),2.27(t,J=6.9Hz,2H);MS(ESI),301.1(M+H)⁺。

[1810] 磺酰胺与WV-7557缀合的一般程序(WV-7558和7559的合成)

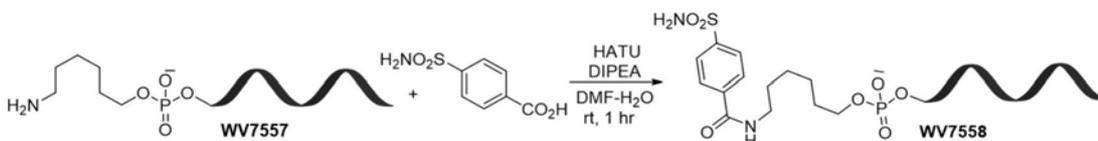
[1811] 程序:WV-7558和WV-7559的合成遵循如下文所描述的不同程序。向磺酰胺(5当量)在2mL DMF中的溶液中添加HATU(4.5当量)和DIPEA(25当量)。将此混合物充分搅拌2分钟(方案1和2)。



[1812] 向此溶液中添加WV-7557(1当量)在水中的溶液,且充分震荡60分钟。在真空下去除溶剂,并将粗产物通过RP柱(C18)色谱法纯化,以得到产物。使用乙酸钠溶液经C-18柱对

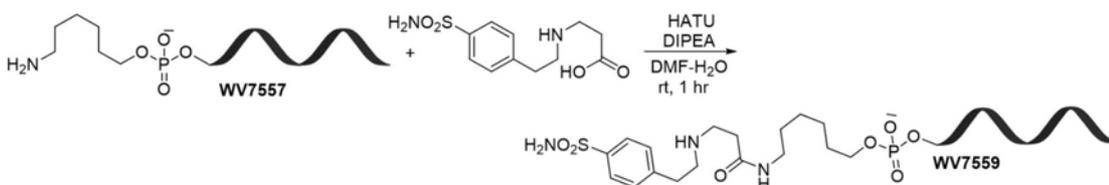
纯化的产物进行脱盐。

[1813] WV-7558的合成:按照上面提到的一般程序,将4-氨磺酰基苯甲酸(11mg, 54.5 μ mol)、HATU(18.6mg, 49 μ mol)和DIPEA(35mg, 272 μ mol)在2ml DMF中搅拌2分钟(方案1)。将此经活化的HATU中间体添加至WV-7557(75mg, 10.9 μ mol)在0.75ml水中的溶液中。将反应小瓶震荡60分钟。在减压下去除溶剂,如上文所描述地进行纯化和脱盐。获得的产物的量是20mg。计算的产物的分子量:7063;获得的去卷积质量:7065



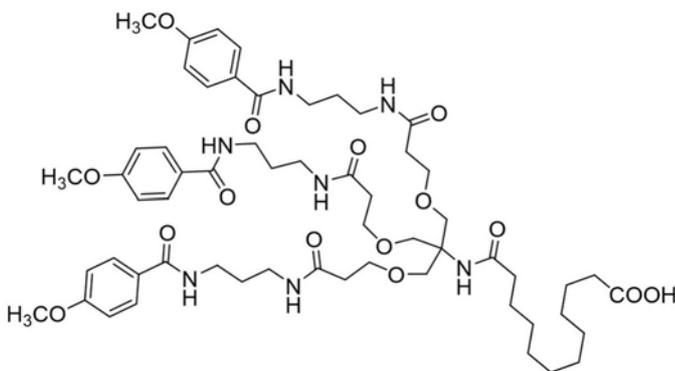
方案1

[1814] WV-7559的合成:按照上面提到的一般程序,将4-氨磺酰基苯甲酸(16.3mg, 54.5 μ mol)、HATU(18.6mg, 49 μ mol)和DIPEA(35mg, 272 μ mol)在2ml DMF中搅拌2分钟(方案2)。将此经活化的HATU中间体添加至WV-7557(75mg, 10.9 μ mol)在0.75ml水中的溶液中。将反应小瓶震荡60分钟。在减压下去除溶剂,如上文所描述地进行纯化和脱盐。获得的产物的量是13mg。计算的产物的分子量:7162;获得的去卷积质量:7165。



方案2

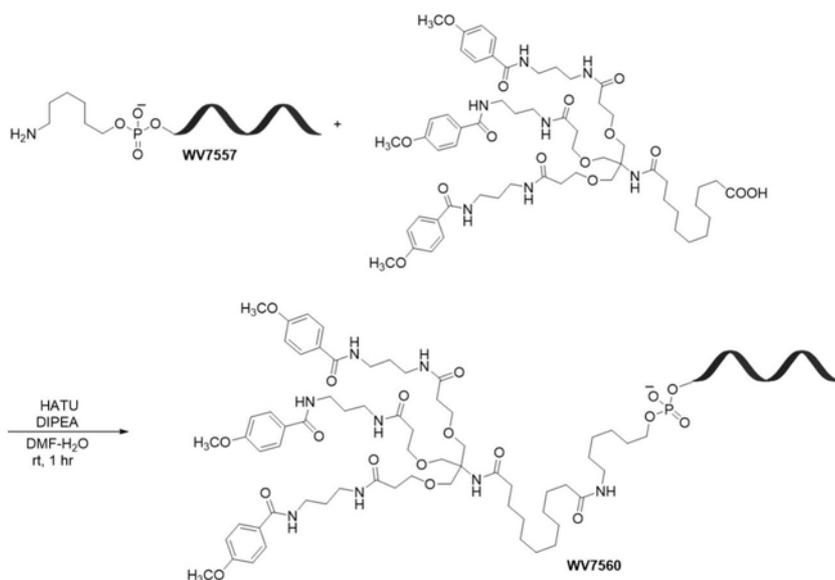
[1815] 用于三触角茴香酰胺与WV-7557和WV 8444的缀合的一般程序:WV-7560和WV 8447的合成



[1816] 一般程序:向三触角茴香酰胺(2当量)在2ml DMF中的溶液中添加HATU(1.8当量)和DIPEA(10当量)。将此混合物充分搅拌2分钟。向此溶液中添加WV-7557(1当量)在水中的溶液,且充分震荡60分钟。在真空下去除溶剂,并将粗产物通过RP柱(C8)色谱法纯化,以得到产物。使用乙酸钠溶液经C-18柱对纯化的产物进行脱盐。

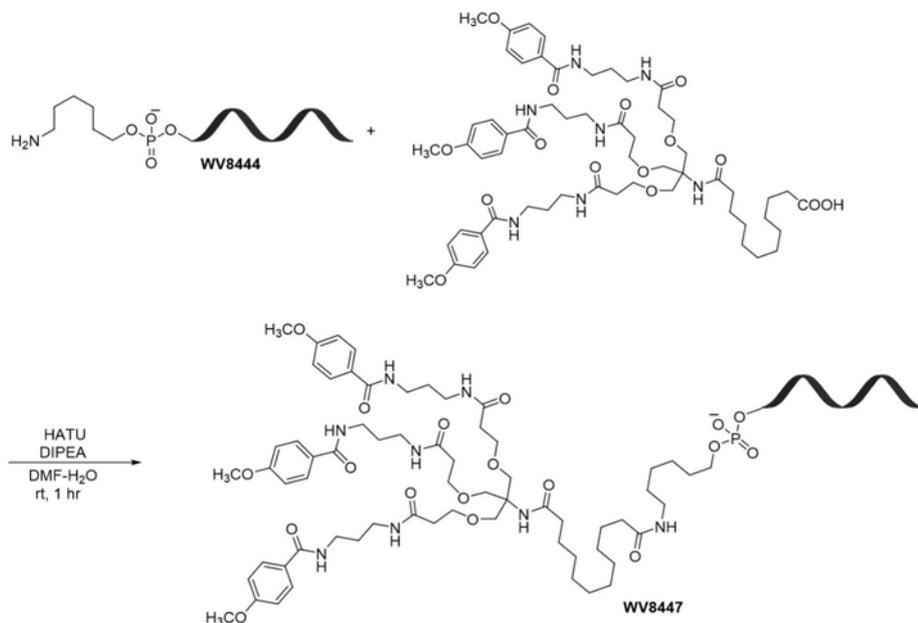
[1817] WV-7560的合成:向三触角茴香酰胺(11mg, 9.8 μ mol)在2ml DMF中的溶液中添加HATU(3.34mg, 8.82 μ mol)和DIPEA(6.3mg, 9 μ l, 49 μ mol)。将此混合物充分搅拌2分钟(方案3)。向此溶液中添加WV-7557(33.7mg, 4.9 μ mol)在0.88ml水中的溶液,且充分震荡60分钟。在真空下去除溶剂,并将粗产物通过RP柱(C8)色谱法纯化,以得到产物WV-7560(25mg)。使

用乙酸钠溶液经C-18柱对纯化的产物进行脱盐。计算的产物的分子量:7982;获得的去卷积质量:7987。



方案3

[1818] WV-8447的合成:向三触角茴香酰胺(13mg,11.6 μ mol)在2ml DMF中的溶液中添加HATU(4mg,10.4 μ mol)和DIPEA(7.5mg,10.3 μ l,58 μ mol)。将此混合物充分搅拌2分钟(方案4)。向此溶液中添加WV-8444(40mg,5.8 μ mol)在1ml水中的溶液,且充分震荡60分钟。在真空下去除溶剂,并将粗产物通过RP柱(C8)色谱法纯化,以得到产物WV-8447。使用乙酸钠溶液经C-18柱对纯化的产物进行脱盐。计算的产物的分子量:7970;获得的去卷积质量:7975。

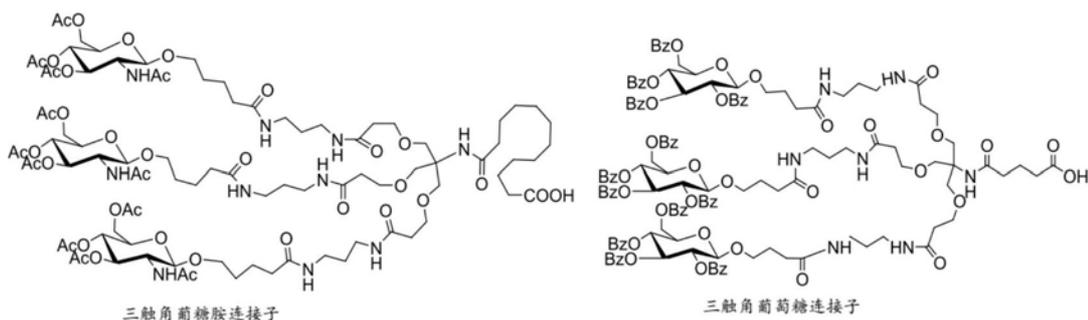


方案4

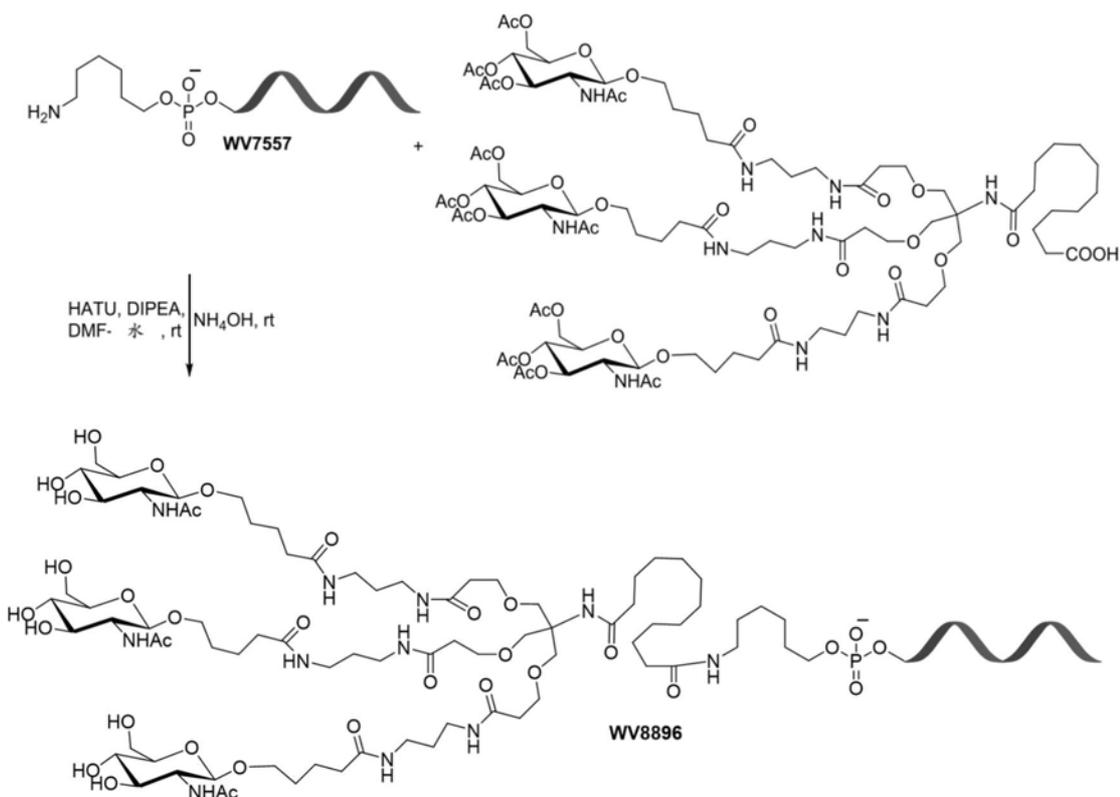
[1819] 用于三触角葡萄糖胺/葡萄糖衍生物与WV-7557或WV-8444的缀合的一般程序

[1820] 向三触角葡萄糖胺或葡萄糖衍生物(2当量)在2ml DMF中的溶液中添加HATU(1.8当量)和DIPEA(10当量)。将此混合物充分搅拌2分钟。向此溶液中添加WV-7557或WV-8444(1当量)在水中的溶液,且充分震荡60分钟。在真空下去除溶剂,并将粗产物在室温下用30%

NH_4OH 溶液处理24小时。在真空下去除溶剂,并将粗产物通过RP柱(C8)色谱法纯化,以得到产物。使用乙酸钠溶液经C-18柱对纯化的产物进行脱盐。

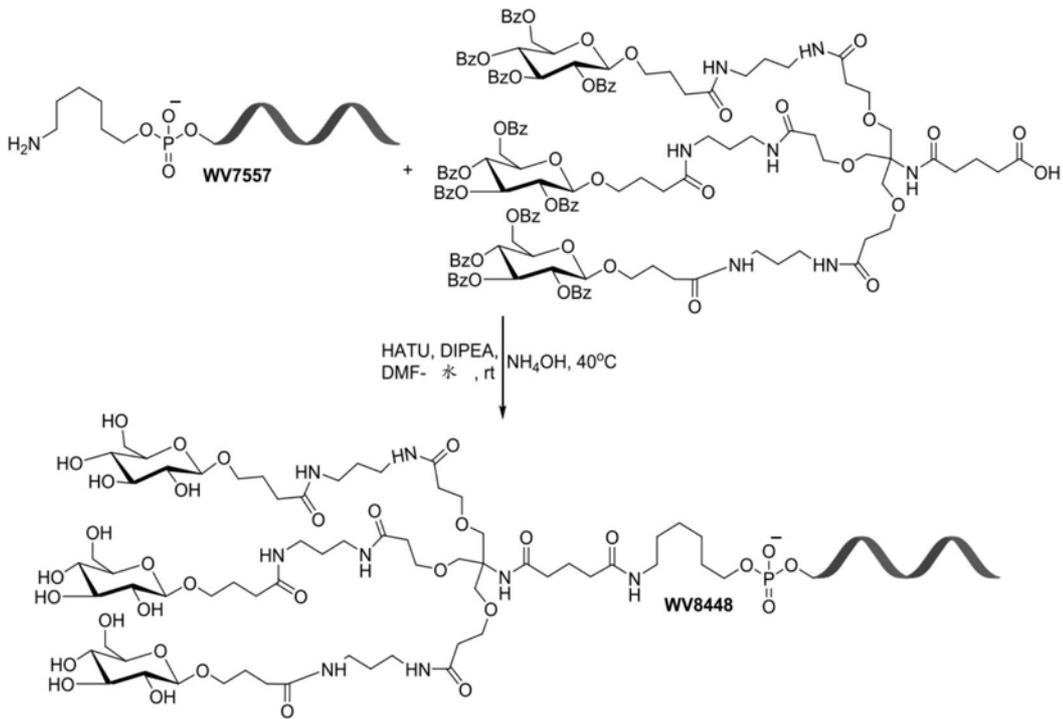


[1821] WV-8896的合成:按照上面显示的一般程序,将葡糖胺衍生物(23.3mg, 11.6 μmol)、HATU(4mg, 10.44 μmol)和DIPEA(7.5mg, 58 μmol)在2ml DMF中搅拌(方案5)。向此溶液中添加在1ml水中的40mg(5.8 μmol) WV-7557。将反应混合物搅拌60分钟,以得到所希望的产物。如上文所描述地用 NH_4OH 处理此产物。获得的产物的量是20mg。计算的分子量:8496;获得的去卷积质量:8494



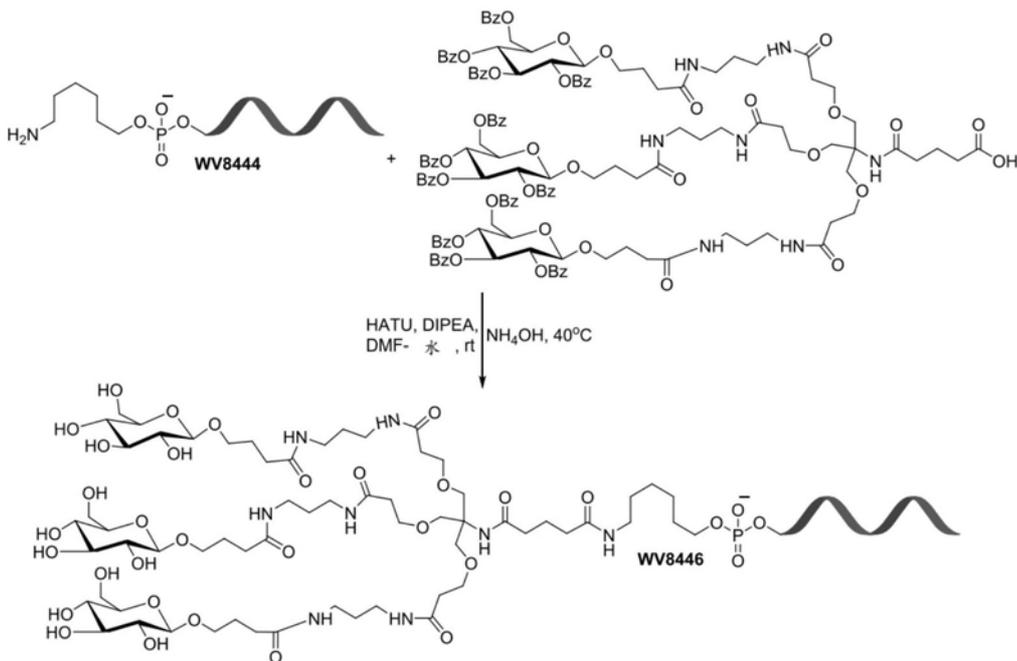
方案5

[1822] WV-8448的合成:按照上面显示的一般程序,将葡萄糖衍生物(57mg, 21.8 μmol)、HATU(7.5mg, 19.6 μmol)和DIPEA(14.6mg, 109 μmol)在2ml DMF中搅拌(方案6)。向此溶液中添加在1ml水中的75mg(10.9 μmol) WV-7557。将反应混合物搅拌60分钟,以得到所希望的产物。如上文所描述地在40 $^{\circ}\text{C}$ 下将此产物与 NH_4OH 一起加热,以得到产物。计算的分子量:8227;获得的去卷积质量:8233。



方案6

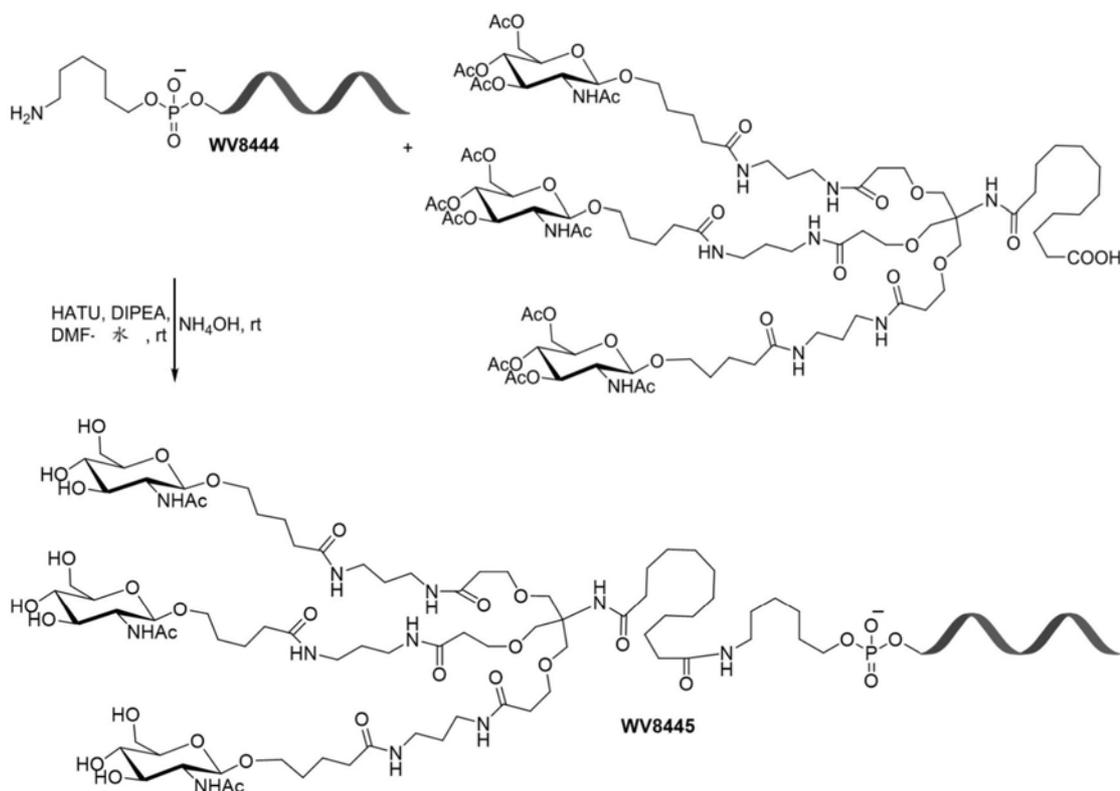
[1823] WV-8446的合成:按照上面显示的一般程序,将葡萄糖衍生物(30mg, $11.6\mu\text{mol}$)、HATU(4mg, $10.4\mu\text{mol}$)和DIPEA(7.5mg, $58\mu\text{mol}$)在2ml DMF中搅拌(方案7)。向此溶液中添加在1ml水中的40mg ($5.8\mu\text{mol}$) WV-8444。将反应混合物搅拌60分钟,以得到所希望的产物。如上文所描述地在 40°C 下将此产物与 NH_4OH 一起加热,以得到产物。计算的分子量:8214;获得的去卷积质量:8218。



方案7

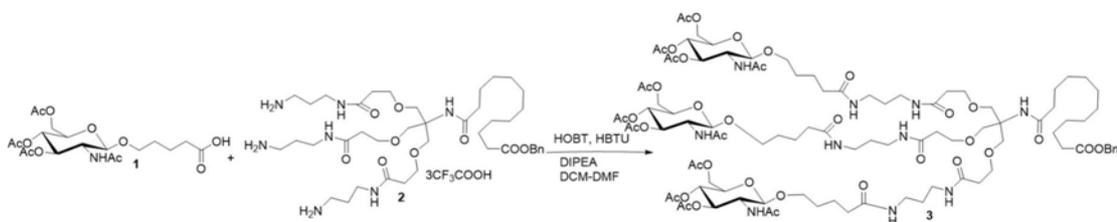
[1824] WV-8445的合成:按照上面显示的一般程序,将葡糖胺衍生物(24mg, $12\mu\text{mol}$)、HATU(4mg, $10.4\mu\text{mol}$)和DIPEA(7.5mg, $58\mu\text{mol}$)在2ml DMF中搅拌(方案8)。向此溶液中添加在1ml

水中的40mg (5.8 μ mol) WV 8444。将反应混合物搅拌60分钟,以得到所希望的产物。如上文所描述地在40°C下将此产物与NH₄OH一起加热,以得到产物。计算的分子量:8477;获得的去卷积质量:8484。

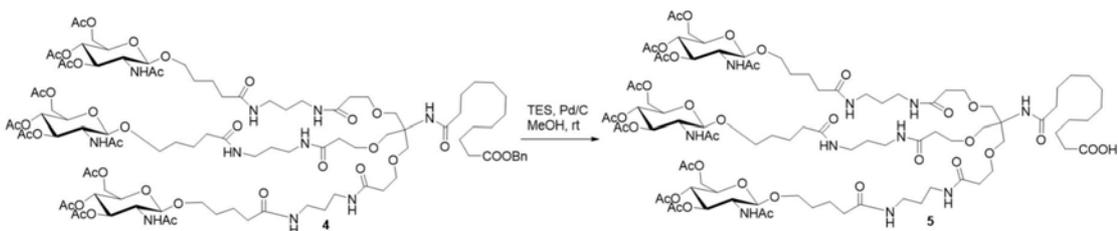


方案8

GlucNAc连接子的合成。

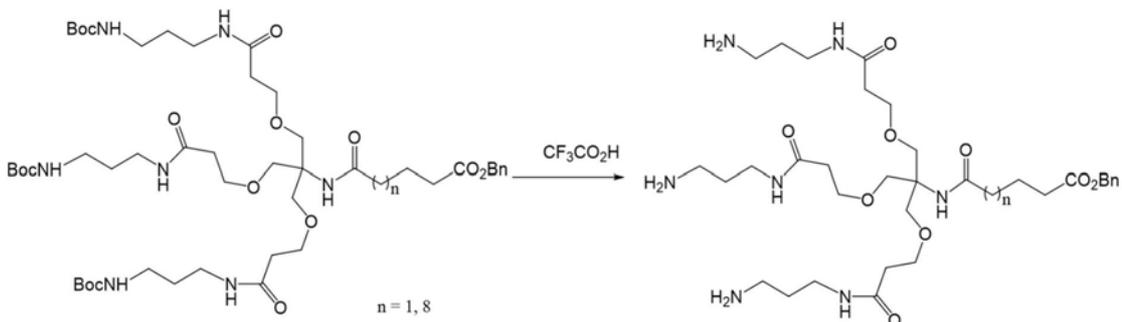


[1825] 在氮气下在室温下,将GlucNAc酸¹ (1.88g, 4.2mmol) 和HOBt (0.73g, 5.4mmol) 在无水DMF-DCM混合物 (11+15ml) 中搅拌10分钟。在10°C下,添加HBTU (2.05g, 5.4mmol), 随后添加DIPEA (2.17g, 16.8mmol)。向此溶液中添加三胺盐² (1.38g, 1.2mmol) 且搅拌过夜。在真空下去除溶剂,并将残余物溶解于乙酸乙酯 (200ml) 中。向此溶液中添加饱和氯化铵、饱和氯化钠、饱和碳酸氢钠和水 (1:1:1:1) 的100ml混合物。乙酸乙酯层起初是混浊的。在充分震荡之后,各层得到分离。用乙酸乙酯 (x2) 萃取水层。将合并的有机级分用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂,得到490mg粗产物。通过CC在ISCO机上纯化此产物。洗脱剂是DCM-甲醇 (在DCM中的0-20%甲醇)。获得的产物的量是1.26g (50%)。LC-MS (+模式): 1768 (M-1GlucNAc)、1438 (M-2GlucNAc)、1108 (M-3GlucNAc)、1049 (M/2+1)。



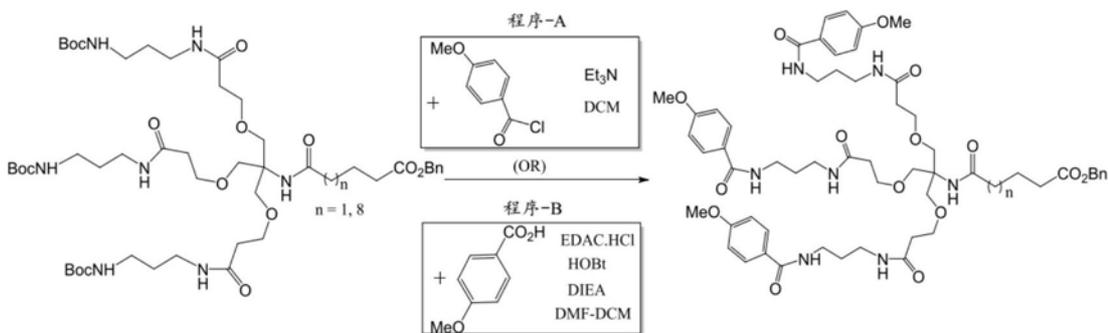
[1826] 程序:在氩气气氛下,向苯酯4 (0.25g, 0.119mmol) 在7ml无水甲醇中的溶液中逐滴添加1.5ml (9.4mmol) 三乙基硅烷 (TES)。开始剧烈反应并搅拌RM 3小时。产物的LC-MS分析指示反应完成。将RM经硅藻土过滤并在真空下去除溶剂。将粗产物与乙醚-甲醇 (3:1) 混合物一起研磨 (X3), 并在真空下干燥。将此产物5不经进一步纯化即用于下一反应。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆): δ7.90 (3H, d, J=10Hz), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, J=10Hz), 4.14 (3H, dd, J₁=9Hz, J₂=5Hz), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31 (d, 3H, J=9Hz), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97 (s, 9H), 1.92 (s, 9H), 1.86 (s, 9H), 1.71 (s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (br s, 12H)。参考文献1和2:美国专利WO 2014/025805A1;日期为2014年2月13日。参考文献:Juliano等人J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2010, 132, 8848;Banerjee R等人Int. J. Cancer. [国际癌症杂志]2004, 112, 693;He等人J. Med. Chem. [药物化学杂志], 2017, 60 (10), pp 4161-4172。

胺的脱保护的一般程序:



[1827] 将15.2g NHBoc胺溶解于无水DCM (100ml) 中,随后在室温下逐滴添加TFA (50ml)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下去除溶剂,然后与甲苯 (2x 50mL) 共蒸发,接着不经任何进一步纯化即用于下一步骤。¹³C NMR中的NMR确认了NHBoc的脱保护。

茴香酰胺形成的一般程序:

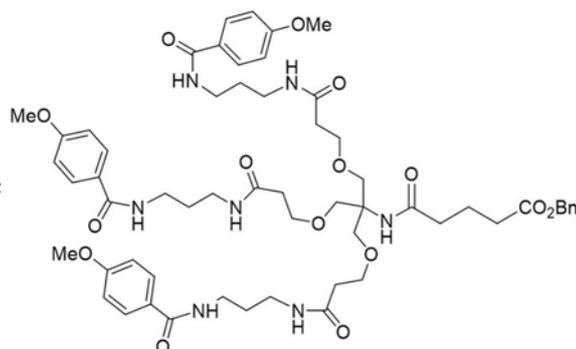


[1828] 步骤A:在室温下,将来自前一步骤的粗胺溶解于DCM (100ml) 与Et₃N (10当量) 的混合物中。在此过程期间,将反应混合物用水浴冷却。然后,在氩气气氛下在室温下,向反应混

合物中逐滴添加4-甲氧基苯甲酰氯(4当量),持续搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并用DCM萃取。将有机层用水性NaHCO₃、1N HCl、盐水萃取,然后用硫酸镁干燥,蒸发至干。使用DCM-MeOH作为洗脱剂,将粗产物通过二氧化硅柱色谱法纯化。

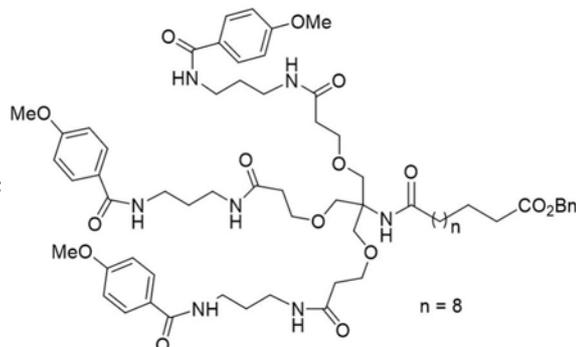
[1829] 步骤B:在氩气下,在适当大小的RBF中,将粗胺(0.27当量)、酸和HOBt(1当量)溶解于DCM与DMF(2:1)的混合物中。在持续搅拌下,将EDAC.HCl(1.25当量)分批添加至反应混合物中。15分钟后,将反应混合物冷却至约10°C,然后经5分钟的时段添加DIEA(2.7当量)。将反应混合物缓慢升温至环境温度,并在氩气下搅拌过夜。TLC指示反应完成,TLC条件DCM:MeOH(9.5:0.5)。在减压下去除溶剂,然后向残留物中添加水,且分离出胶状固体。倾析出透明溶液,并将固体残余物溶解于EtOAc中,并相继用水、10%水性柠檬酸、水性NaHCO₃接着用饱和盐水洗涤。将有机层分离并且经硫酸镁干燥。在减压下去除溶剂,然后将粗产物用二氧化硅柱纯化,以得到纯产物。

[1830] 茴香酰胺:



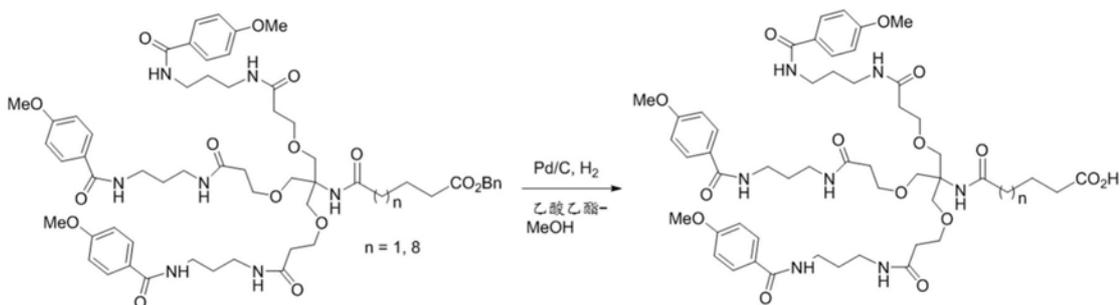
[1831] 使用上述程序B,由胺经2个步骤获得茴香酰胺,产率为32%: ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.74(d, 6H), 7.44(t, 2H), 7.34(t, 1H), 7.26(m, 5H), 7.05(m, 3H), 6.83(d, 6H), 6.46(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.75(s, 9H), 3.57(m, 12H), 3.37(m, 6H), 3.25(m, 6H), 2.31(m, 8H), 2.11(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.62(m, 6H) ppm。

[1832] 茴香酰胺:

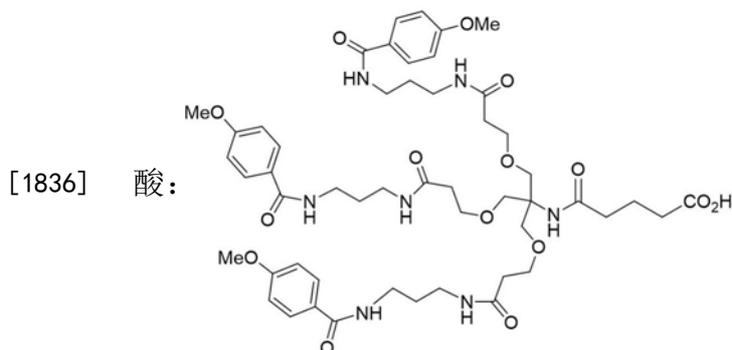


[1833] 使用上述程序A,由胺经2个步骤获得茴香酰胺,产率为57%: ¹H NMR(CDCl₃): δ = 7.75(m, 3H), 7.73(d, 6H), 7.43(t, 3H), 7.25(m, 5H), 6.80(d, 6H), 6.51(brs, 1H), 5.01(s, 2H), 3.72(s, 9H), 3.58(m, 6H), 3.21(m, 12H), 2.33(t, 3H), 2.25(t, 2H), 2.02(t, 2H), 1.64(q, 6H), 1.52(p, 2H), 1.41(q, 2H), 1.12(m, 12H) ppm。

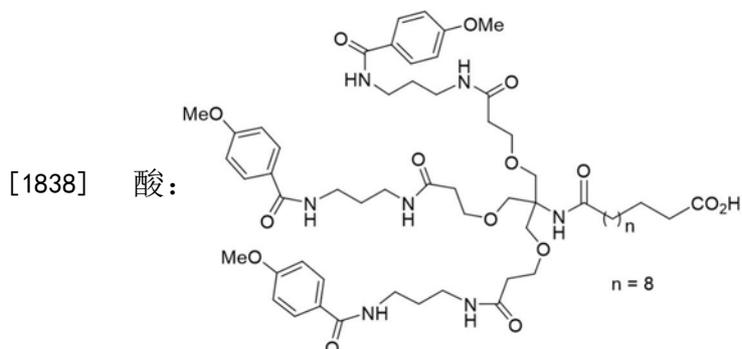
[1834] 脱苄基作用的一般程序:



[1835] 将苄酯(10g)溶解于乙酸乙酯(100ml)与甲醇(25ml)的混合物中,然后在氩气气氛下添加1g Pd/C(10%钯含量),接着将反应混合物置于真空且用氢气冲洗,并在室温下在H₂气氛下搅拌3小时。TLC指示反应完成,通过硅藻土垫过滤并用甲醇洗涤,蒸发至干,以得到泡沫状白色固体。

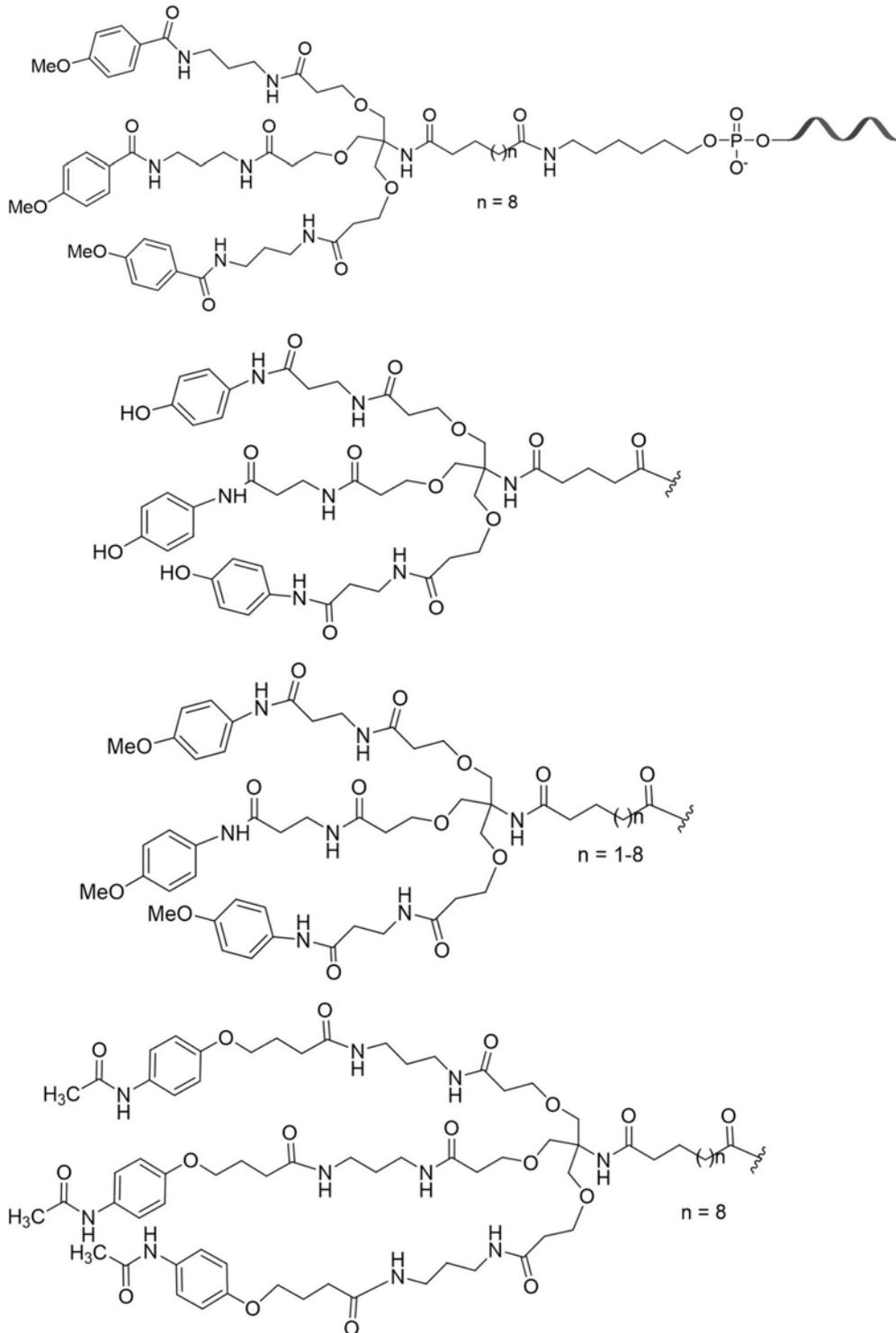


[1837] 产率98%,¹H NMR(CD₃OD): δ =8.35(t,1H),8.01(t,1H),7.82(d,6H),7.27(d,1H),6.99(d,6H),3.85(s,9H),3.68(m,12H),3.41(m,6H),3.29(m,6H),2.42(m,6H),2.31(q,2H),2.21(td,2H),1.80(m,8H) ppm。



[1839] 产率94%,¹H NMR(CD₃OD): δ =8.36(t,2H),8.02(t,2H),7.82(d,6H),7.23(d,1H),6.98(d,6H),3.85(s,9H),3.70(s,6H),3.67(t,6H),3.41(q,4H),3.28(m,8H),2.42(t,6H),2.27(t,2H),2.13(t,2H),1.79(p,6H),1.54(dp,4H),1.25(m,12H) ppm。

[1840] 下文呈现了其他组合物,其包含含有茴香酰胺的类似物的寡核苷酸:



实例3.

各种Malat1寡核苷酸的活性

[1841] 设计、构建和/或测试的寡核苷酸的非限制性实例包括针对Malat1的寡核苷酸,如本文所列和例如在表1B中所述。

[1842] 测试了若干种Malat1寡核苷酸(包括具有不对称形式的几种)在iCell1神经元中敲低Malat1表达的能力。下表中显示的结果示出了相对于hSFRS9的残余hMalat1 mRNA水平。数字表示剩余的Malat1的百分比,其中100.0表示剩余100%的Malat1(敲低0.00%),0.0表

示剩余0.0%的Malat1(敲低100.0%)。模拟物代表阴性对照。

表2A. 某些Malat1寡核苷酸的活性。

	0.1 nM		1 nM	
模拟物	100	100	100	100
WV-3174	87	71.6	37.5	32.2
WV-8109	48.9	65.4	43.3	40.3
WV-8097	76	85.3	60.6	47.4
WV-8098	54.2	61.4	38.6	44.1
WV-8099	61.5	69.3	42.7	43.5
WV-8100	66.8	66.6	48.6	30.2
WV-8101	45.4	66.9	49.3	36.3
WV-8102	35.3	48.3	23.6	20.7

表2B. 某些Malat1寡核苷酸的活性。

	0.1 nM		1 nM	
模拟物	100	100	100	100
WV-3174	87	71.6	37.5	32.2
WV-8110	57.5	50.2	42	34.8
WV-8103	86.6	85.6	58.9	41.9
WV-8104	50.6	68.7	54.9	66.6
WV-8105	70.1	83.2	62	45.8
WV-8106	93.7	90.6	46.4	68.1
WV-8107	72	99.7	44.1	56.1
WV-8108	57.8	48	30.5	34.3

[1843] 测试了若干种Malat1寡核苷酸(包括具有不对称形式的几种)在iCell1神经元中敲低Malat1表达的能力。在10nM、30nM、100nM、300nM、1000nM和3000nM下测试寡核苷酸,并计算出IC₅₀,并在下面给出。WV-2431是阴性对照,WV-3174是阳性对照。

表3A. 某些Malat1寡核苷酸的活性。

寡核苷酸	IC ₅₀ (nM)
WV-2431	NA
WV-3174	250

WV-8556	2864
WV-8557	6874
WV-9060	1419
WV-8582	2566
WV-8583	NA
WV-8584	3945
WV-8585	1478
WV-8586	1029
WV-8587	120
WV-8593	275.7
WV-9058	273.7

[1844] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸包含不带负电荷的核苷酸间键联。各种Malat1寡核苷酸包含1个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。

表3B.某些Malat1寡核苷酸的活性。

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。

	0.004 uM			0.02 uM			0.1 uM		
WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41	0.14	0.14	0.09
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58	0.15	0.23	0.17
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54	0.19	0.19	0.21
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78	1.27	0.40	0.45
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37	0.12	0.17	0.13
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60	0.29	0.31	0.15
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48	0.22	0.24	0.16
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64	0.22	0.33	0.24
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53	0.23	0.23	0.24
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50	0.17	0.20	0.21
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27	0.88	0.91	1.06

[1845] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸包含不带负电荷的核苷酸间键联。各种Malat1寡核苷酸在翼和/或核心中包含1、2或3个不带负电荷的核苷酸间键联。

表3C.Malat1寡核苷酸的数据

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。WV-9491是未被设计成靶向Malat1的阴性对照。

	0.004 uM			0.02 uM			0.1 uM		
WV-8587	1.23	1.21	0.94	0.95	0.84	0.81	0.54	0.53	0.61
WV-14733	1.81	1.06	1.36	1.47	1.12	1.17	0.98	0.97	0.72
WV-15351	1.27	0.92	1.00	0.89	0.95	0.92	0.74	0.66	0.71
WV-15352	1.49	1.78	1.52	0.88	0.83	0.91	0.50	0.52	0.73
WV-15353	0.85	0.91	1.10	0.65	0.59	0.68	0.44	0.42	0.40
WV-15354	1.31	1.00	0.90	0.69	0.94	0.79	0.56	0.87	0.74
WV-15356	0.77	0.87	0.68	0.49	0.67	0.63	0.30	0.35	0.31
WV-15357	0.91	1.02	1.13	0.66	0.75	0.79	0.37	0.32	0.36
WV-15358	0.80	0.82	0.90	0.83	0.85	0.85	0.36	0.45	0.43
WV-8582	1.11	1.06	1.15	1.30	1.15	1.14	0.67	0.85	1.06
WV-15359	1.16	1.26	1.02	0.92	0.83	0.83	0.85		0.90
WV-15360	1.57	1.38	1.31	1.05	0.99	0.83	1.03	0.91	0.80
WV-15361	0.92	1.11	1.00	0.71	0.63	0.68	0.74	1.09	0.73
WV-15362	1.23	1.22	1.07	0.90	0.83	0.82	0.99	0.97	0.80
WV-15363	1.16	1.03	0.85	0.89	0.87	0.90	1.10	1.18	1.01
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58	0.15	0.23	0.17
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54	0.19	0.19	0.21
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78	1.27	0.40	0.45
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37	0.12	0.17	0.13
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60	0.29	0.31	0.15
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48	0.22	0.24	0.16
WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41	0.14	0.14	0.09
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64	0.22	0.33	0.24
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53	0.23	0.23	0.24
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50	0.17	0.20	0.21
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27	0.88	0.91	1.06
WV-14349	1.07	1.34	1.03	0.86	0.77	1.11	0.63	0.60	0.79

[1846] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸在核心中包含一个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。在Malat1寡核苷酸的各种实施例中,呈Rp构型的硫代磷酸酯被不带负电荷的核苷酸间键联替换。

表3D.Malat1寡核苷酸的数据

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。

	WV-8587	WV-15351	WV-15352	WV-15353	WV-15354	WV-9491
0.004 uM	1.23	1.27	1.49	0.85	1.31	1.02
	1.21	0.92	1.78	0.91	1.00	0.96
	0.94	1.00	1.52	1.10	0.90	1.28
0.02 uM	0.95	0.89	0.88	0.65	0.69	0.82
	0.84	0.95	0.83	0.59	0.94	0.93
	0.81	0.92	0.91	0.68	0.79	1.27
0.1 uM	0.54	0.74	0.50	0.44	0.56	0.88
	0.53	0.66	0.52	0.42	0.87	0.91
	0.61	0.71	0.73	0.40	0.74	1.06

[1847] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸包含不带负电荷的核苷酸间键联。各种Malat1寡核苷酸包含1个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。

表3E. 某些寡核苷酸的数据。

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。

	WV-8587	WV-15356	WV-15357	WV-15358	WV-9491
0.004 uM	1.23	0.77	0.91	0.80	1.02
	1.21	0.87	1.02	0.82	0.96
	0.94	0.68	1.13	0.90	1.28
0.02 uM	0.95	0.49	0.66	0.83	0.82
	0.84	0.67	0.75	0.85	0.93
	0.81	0.63	0.79	0.85	1.27
0.1 uM	0.54	0.30	0.37	0.36	0.88
	0.53	0.35	0.32	0.45	0.91
	0.61	0.31	0.36	0.43	1.06

[1848] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸包含不带负电荷的核苷酸间键联。各种Malat1寡核苷酸包含1个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。

表3F. 某些寡核苷酸的数据。

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。

	WV-8582	WV-15359	WV-15360	WV-15361	WV-15362	WV-15363	WV-9491
0.004 uM	1.11	1.16	1.57	0.92	1.23	1.16	1.02
	1.06	1.26	1.38	1.11	1.22	1.03	0.96
	1.15	1.02	1.31	1.00	1.07	0.85	1.28
0.02 uM	1.30	0.92	1.05	0.71	0.90	0.89	0.82
	1.15	0.83	0.99	0.63	0.83	0.87	0.93
	1.14	0.83	0.83	0.68	0.82	0.90	1.27
0.1 uM	0.67	0.85	1.03	0.74	0.99	1.10	0.88
	0.85		0.91	1.09	0.97	1.18	0.91
	1.06	0.90	0.80	0.73	0.80	1.01	1.06

[1849] 设计、构建和测试了各种Malat1寡核苷酸,这些寡核苷酸包含不带负电荷的核苷酸间键联。各种Malat1寡核苷酸包含1个或多个不带负电荷的核苷酸间键联。

表3G. 某些寡核苷酸的数据。

数字表示相对于HPRT1的Malat1 mRNA的敲低,其中1.000表示无(0.0%)敲低,0.000表示100.0%敲低;显示了重复实验的结果。

	0.004 uM			0.02 uM		
WV-11533	0.74	0.75	0.87	0.40	0.37	0.41
WV-14556	0.81	0.84	0.91	0.46	0.42	0.58
WV-14557	0.75	1.10	0.96	0.46	0.40	0.54
WV-14558	0.96	1.11	0.90	0.77	1.08	0.78
WV-14559	0.80	0.62	0.75	0.35	0.36	0.37
WV-14560	1.11	0.99	1.03	0.44	0.48	0.60
WV-14561	0.71	0.73	1.04	0.47	0.41	0.48
WV-14562	0.79	0.60	0.60	0.53	0.45	0.64
WV-14563	0.76	0.96	0.79	0.57	0.51	0.53
WV-14564	0.72	0.65	0.70	0.58	0.47	0.50
WV-9491	1.02	0.96	1.28	0.82	0.93	1.27

实例4.

各种C9orf72寡核苷酸的活性

[1850] 设计、构建和/或测试的寡核苷酸的非限制性实例包括针对C9orf72的寡核苷酸,如本文所列和例如在表1A中所述。

[1851] 表4A至表4D显示了寡核苷酸在体外在iPSC神经元中在敲低转录物方面的活性(表4A,所有转录物;表4B,仅V3转录物;表4C,内含子/AS转录物;以及表4D,仅外显子1a转录物)。图4C显示了对内含子/AS转录物的敲低(使用靶向3'至重复转录物扩增的区域的探针,所检测区域包括内含子区域的有义转录物和反义转录物)。示出了HPRT1的相对倍数变化。

示出了浓度为1 μ M(A栏)或10 μ M(B栏)的各种寡核苷酸的各种寡核苷酸三个重复实验。数字代表残余转录物水平(所有转录物)。例如,对于WV-7601,以1 μ M的浓度(组A)进行了三次重复,显示出82.6%、86.8%和77.6%的残余转录物水平(所有转录物),分别对应于17.4%、13.2%和22.3%的敲低。对于WV-7601,以10 μ M的浓度(组B)也进行了三次重复,显示出76.0%、68.5%和75.0%的残余转录物水平(所有转录物),分别对应于24.0%、31.5%和25.0%的敲低。寡核苷酸的递送是体外的,并在1周后测试细胞。所使用的对照包括靶向Malat1的WV-5302和WV-6493。还针对Malat1对Malat1寡核苷酸和寡核苷酸进行了测试;Malat1寡核苷酸在敲低Malat1方面是有效的,但寡核苷酸在敲低Malat1方面无效(数据未显示)。对照还包括靶向并非C9orf72的基因靶标的WV-2549和WV-6028。

表4A.C9orf72寡核苷酸的活性(所有C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7601	0.826	0.760
	0.868	0.685
	0.776	0.750
WV-7657	0.832	0.622
	0.844	0.676
	0.886	0.719
WV-7658	0.917	0.798
	0.850	0.676
	0.880	0.704
WV-7659	0.882	0.740
	0.946	0.631
	0.852	0.626
WV-8005	0.795	0.622
	0.768	0.568
	0.763	0.609
WV-8006	0.952	0.681
	0.835	0.662
	0.774	0.700
WV-8007	0.727	0.605
	0.697	0.568
	0.702	0.545

WV-8008	0.747	0.502
	0.637	0.601
	0.717	0.584
WV-8009	0.722	0.593
	0.732	0.605
	0.779	0.553
WV-8010	0.688	0.572
	0.742	0.626
	0.835	0.622
WV-8011	0.650	0.486
	0.702	0.486
	0.655	0.483
WV-8012	0.707	0.489
	0.687	0.496
	0.655	0.496
WV-2549	0.939	0.900
	0.920	0.888
	0.907	
WV-6028	0.972	1.006
	0.992	0.932
	0.972	0.985
WV-3688	0.852	0.731
	0.840	0.711
	0.876	0.806
WV-6408	0.773	0.624
	0.835	0.641
	0.945	0.558
WV-3662	0.423	
	0.429	0.109
		0.086
WV-7118	0.405	0.240

	0.380	0.240
	0.380	0.237
WV-6936	0.937	1.044
	0.862	0.974
	0.924	0.915
WV-7027	0.963	0.928
	0.868	0.981
	0.937	0.994
WV-5302	0.880	0.947
	0.874	1.029
	0.937	1.022
WV-6493	0.990	0.981
	0.833	1.001
	0.990	1.044
WV-2376	1.018	0.987
	0.911	0.693
	0.970	0.764
WV-3542	0.892	0.994
	0.892	0.967
	1.004	1.022

表4B. 寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	0.631	0.455
	0.725	0.442
	0.740	0.445
WV-7604	0.572	0.436
	0.622	0.407
	0.601	0.362
WV-7605	0.667	0.340
	0.695	0.354

	0.648	0.374
WV-7606	0.676	0.298
	0.495	0.286
	0.576	0.247
WV-7601	0.475	0.286
	0.557	0.278
	0.530	0.247
WV-7657	0.618	0.424
	0.676	0.364
	0.549	0.407
WV-7658	0.568	0.326
	0.542	0.321
	0.572	0.304
WV-7659	0.558	0.333
	0.539	0.315
	0.582	0.296
WV-8005	0.366	0.123
	0.327	0.124
	0.392	0.147
WV-8006	0.409	0.158
	0.438	0.171
	0.473	0.157
WV-8007	0.182	0.056
	0.196	0.056
	0.238	0.050
WV-8008	0.197	0.048
	0.183	0.045
	0.172	0.043
WV-8009	0.412	0.150
	0.379	0.129
	0.406	0.110

WV-8010	0.339	0.137
	0.344	0.138
	0.368	0.128
WV-8011	0.229	0.059
	0.244	0.067
	0.263	0.055
WV-8012	0.212	0.046
	0.244	0.050
	0.217	0.057
WV-2549	0.827	0.821
	0.936	0.905
	0.983	
WV-6028	0.943	1.018
	0.990	0.983
	0.905	1.011
WV-3688	0.735	0.502
	0.730	0.472
	0.715	0.538
WV-6408	0.505	0.341
	0.557	0.343
	0.644	0.343
WV-3662	0.357	
	0.408	0.071
		0.028
WV-7118	0.369	0.153
	0.404	0.159
	0.352	0.148
WV-6936	0.843	0.562
	0.792	0.649
	0.808	0.589
WV-7027	0.792	0.602

	0.819	0.731
	0.941	0.778
WV-5302	1.066	1.062
	1.059	1.055
	1.066	1.077
WV-6493	1.044	1.026
	1.030	1.085
	0.995	1.115
WV-2376	0.981	1.108
	0.968	0.887
	0.995	0.828
WV-3542	1.030	1.041
	1.009	0.991
	1.016	1.070

表4C.C9orf72寡核苷酸的活性(内含子/AS C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	0.557	0.654
	0.767	0.705
	0.799	0.654
WV-7604	0.386	0.375
	0.538	0.329
	0.535	0.299
WV-7605	0.851	0.585
	0.845	0.561
	0.663	0.610
WV-7606	0.783	0.408
	0.178	0.623
	0.343	0.520
WV-7601	0.303	0.260

	0.260	0.271
	0.265	0.311
WV-7657	0.715	0.606
	0.756	0.513
	0.405	0.434
WV-7658	0.520	0.345
	0.502	0.277
	0.677	0.370
WV-7659	0.372	0.417
	0.458	0.397
	0.359	0.479
WV-8005	0.471	0.346
	0.613	0.425
	0.626	0.654
WV-8006	0.410	0.355
	0.474	0.663
	0.471	0.411
WV-8007	0.621	0.531
	0.512	0.475
	0.548	0.307
WV-8008	0.439	0.645
	0.311	0.485
	0.564	0.495
WV-8009	0.580	0.593
	0.685	0.479
	0.592	0.706
WV-8010	0.461	0.394
	0.252	0.431
	0.407	0.341
WV-8011	0.514	0.415
	0.594	0.774

	0.972	0.774
WV-8012	0.594	1.050
	0.650	0.633
	0.606	0.651
WV-2549	0.435	1.198
	1.282	1.174
	1.318	
WV-6028	1.715	2.001
	1.049	2.604
	0.846	1.058
WV-3688	0.795	0.703
	0.687	0.836
	0.554	0.764
WV-6408	1.071	1.029
	0.741	1.036
	0.789	0.940
WV-3662	1.273	
	1.180	0.802
		1.376
WV-7118	1.356	1.094
	0.712	1.248
	1.156	0.876
WV-6936	1.291	1.375
	1.064	1.310
	1.443	1.944
WV-7027	0.507	0.727
	0.992	1.494
	0.768	1.777
WV-5302	1.230	2.157
	0.737	0.795
	1.101	0.840

WV-6493	0.562	1.463
	0.586	0.727
	0.536	0.784
WV-2376	0.784	1.985
	1.579	0.387
	0.594	0.426
WV-3542	1.494	1.515
	1.283	1.944
	1.704	2.361

表4D.C9orf72寡核苷酸的活性(外显子1a C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-7603	1.006	1.127
	1.042	1.051
	0.965	0.981
WV-7604	0.823	1.059
	0.823	0.848
	0.737	0.738
WV-7605	1.282	1.059
	1.205	1.023
	1.049	1.096
WV-7606	0.907	0.995
	0.524	1.008
	0.687	1.044
WV-7601	0.707	1.044
	0.795	0.909
	0.726	0.848
WV-7657	0.985	0.854
	0.888	0.728
	0.551	0.733

WV-7658	0.979	1.104
	0.829	0.786
	1.124	1.183
WV-7659	1.160	1.582
	1.090	1.119
	0.904	1.088
WV-8005	0.923	1.199
	0.996	1.119
	0.936	1.330
WV-8006	1.121	1.088
	1.010	1.216
	0.792	0.981
WV-8007	1.168	1.582
	0.904	1.358
	0.873	1.058
WV-8008	1.090	1.755
	0.820	1.560
	1.136	1.684
WV-8009	0.892	1.233
	0.917	1.001
	0.843	0.884
WV-8010	0.755	0.896
	0.666	1.111
	1.010	1.037
WV-8011	1.028	1.084
	1.049	1.153
	1.086	1.138
WV-8012	0.986	1.298
	0.933	1.138
	0.926	1.254
WV-2549	0.946	1.084

	1.132	1.047
	1.071	
WV-6028	1.197	1.194
	0.959	1.334
	1.086	1.054
WV-3688	1.013	1.122
	0.852	0.977
	0.795	0.943
WV-6408	1.101	1.254
	1.049	1.316
	1.172	1.245
WV-3662	0.939	
	1.028	0.886
		1.271
WV-7118	1.070	1.171
	1.026	1.020
	1.077	1.013
WV-6936	1.077	0.408
	0.945	0.773
	1.115	0.677
WV-7027	1.123	0.978
	1.221	1.204
	1.246	1.171
WV-5302	1.281	1.524
	1.026	1.116
	1.034	0.965
WV-6493	1.100	1.255
	0.971	1.282
	0.912	1.238
WV-2376	1.171	1.462
	1.255	0.747

	0.951	0.817
WV-3542	1.383	1.657
	1.412	1.680
	1.588	2.011

[1852] 表5A至表5D显示了各种C9orf72寡核苷酸在敲低C9orf72转录物方面的活性(表5A,所有转录物;表5B,仅V3转录物;表5C,内含子/AS;以及表5D,仅外显子1a转录物)。示出了C9orf72/HPRT1的相对倍数变化。示出了浓度为1 μ M(A栏)或10 μ M(B栏)的各种C9orf72寡核苷酸的三个重复实验。关于表5A至表5D,数字表示残余转录物水平。寡核苷酸的递送是体外的,并在1周后测试细胞。

表5A. C9orf72寡核苷酸的活性(所有C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μ M)	B (10 μ M)
WV-8122	1.031	0.928
	0.975	0.802
	0.942	0.718
WV-8311	1.090	0.915
	0.948	0.744
	0.962	0.819
WV-8315	0.923	0.600
	0.935	0.596
	1.097	0.471
WV-8312	1.164	1.210
	1.034	1.003
	1.006	0.969
WV-8313	1.201	1.550
	1.082	1.277
	1.024	1.268
WV-8314	1.105	1.044
	1.176	1.052
	1.351	1.044

WV-8316	0.926	0.930
	0.789	0.873
	0.846	0.898
WV-8317	1.013	0.996
	0.882	0.886
	0.876	0.861
WV-8318	1.078	1.136
	0.919	0.969
	0.972	1.010
WV-2549	0.885	0.903
	0.897	0.915
	0.989	0.922
WV-6028	0.840	0.855
	0.876	0.879
	1.006	0.976
WV-6936	0.958	0.969
	0.999	0.892
	1.140	1.046
WV-7027	0.752	0.873

表5B. C9orf72寡核苷酸的活性 (V3 C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	0.880	0.372
	0.904	0.608
	0.826	0.704
WV-8122	0.936	0.708
	1.003	0.689
	0.936	0.596
WV-8311	0.917	0.377
	0.898	0.364
	0.930	0.377

WV-8315	1.018	0.552
	1.039	0.508
	0.997	0.313
WV-8312	0.803	0.655
	0.803	0.683
	0.855	0.651
WV-8313	0.793	0.501
	0.862	0.544
	0.832	0.511
WV-8314	0.593	0.335
	0.564	0.364
	0.576	0.313
WV-8316	0.891	0.801
	0.843	0.707
	0.787	0.818
WV-8317	0.648	0.497
	0.671	0.467
	0.699	0.518
WV-8318	0.360	0.235
	0.372	0.283
	0.388	0.276
WV-2549	1.076	1.052
	1.076	1.002
	1.053	1.044
WV-6028	0.955	1.065
	0.975	1.133
	0.996	1.133
WV-6936	0.891	0.722
	0.873	0.665
	0.982	0.717
WV-7027	0.680	0.655

	0.719	0.624
	0.676	0.587

表5C.C9orf72寡核苷酸的活性(内含子/AS C9orf72转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	1.960	0.449
	1.906	1.090
	1.742	1.399
WV-8122	1.284	0.734
	1.517	0.416
	1.008	0.317
WV-8311	1.987	1.193
	1.485	1.306
	1.766	1.500
WV-8315	1.396	0.370
	0.934	0.298
	1.126	0.294
WV-8312	2.898	2.346
	3.305	1.602
	1.965	0.940
WV-8313	2.072	5.115
	1.302	3.282
	1.506	3.305
WV-8314	2.464	1.664
	2.696	1.585
	2.380	1.333
WV-8316	1.965	2.028
	1.630	0.835
	1.279	1.879
WV-8317	1.687	

	2.337	1.028
	1.872	1.117
WV-8318	2.354	
	1.898	1.569
	1.500	2.000
WV-2549	1.718	1.185
	1.455	1.046
	1.581	1.244
WV-6028	2.063	1.214
	1.821	1.248
	2.437	2.099
WV-6936	2.593	1.454
	2.471	1.050
	3.398	2.144
WV-7027	1.270	1.705
	1.075	0.742
	1.024	0.521

表5D. 寡核苷酸的活性 (外显子1a转录物的残余水平)

	A (1 μM)	B (10 μM)
WV-8114	1.422	0.339
	1.462	0.713
	1.402	0.974
WV-8122	1.212	0.665
	1.163	0.480
	1.063	0.401
WV-8311	1.392	0.222
	1.123	0.194
	1.229	0.157
WV-8315	1.070	0.377
	0.919	0.347

	0.365	0.119
WV-8312	1.407	1.605
	1.304	1.081
	1.030	0.713
WV-8313	1.667	1.103
	1.255	0.819
	1.308	0.796
WV-8314	1.373	1.043
	1.392	0.980
	1.611	0.994
WV-8316	0.948	1.200
	0.797	0.744
	0.797	1.096
WV-8317	0.941	
	0.941	0.837
	0.808	0.872
WV-8318	0.903	
	0.866	0.948
	0.825	1.002
WV-2549	1.255	0.954
	0.971	0.859
	1.432	0.974
WV-6028	0.872	0.961
	0.819	0.954
	0.941	1.388
WV-6936	1.059	0.749
	1.216	0.878
	1.216	0.890
WV-7027	0.713	1.089
	0.770	0.770
	0.791	0.872

表6A和表6B显示了各种C9orf72寡核苷酸在敲低C9orf72转录物方面的活性(表6A,所

有转录物；表6B, 仅V3转录物)。示出了C9orf72/HPRT1的相对倍数变化。示出了浓度为10 μ M的各种C9orf72寡核苷酸的三个重复实验。关于表3A至表3D, 数字表示相对于HPRT1的残余转录物水平。寡核苷酸的递送是体外的, 并在1周后测试细胞。作为对照, 测试了C9orf72寡核苷酸, 且发现其在敲低Malat1方面是无效的(数据未显示)。还发现C9orf72寡核苷酸针对另一靶标PFN1也是无效的(数据未显示)。

表6A. C9orf72寡核苷酸的活性(所有C9orf72转录物的残余水平)

	重复实验 (10 μ M)		
WV-8008	0.592	0.564	0.608
WV-8548	0.625	0.634	0.630
WV-8010	0.639	0.497	0.579
WV-8549	0.680	0.643	0.621
WV-8012	0.579	0.445	0.617
WV-8550	0.634	0.580	0.608
WV-8454	0.527	0.405	0.489
WV-8455	0.440	0.381	0.437
WV-8551	0.640	0.649	0.691
WV-6408	0.687	0.687	0.762
WV-3662	0.148	0.153	0.157
WV-6936	0.951	0.875	1.255
WV-5302	0.979	0.945	
WV-2376	0.926	0.972	
水(阴性对照)	1.013	0.932	1.056

表6B. C9orf72寡核苷酸的活性(V3 C9orf72转录物的残余水平)

	重复实验 (10 μ M)		
WV-8008	0.104	0.100	0.121
WV-8548	0.313	0.318	0.294
WV-8010	0.222	0.229	0.229
WV-8549	0.347	0.367	0.280

WV-8012	0.135	0.107	0.117
WV-8550	0.313	0.302	0.290
WV-8454	0.161	0.131	0.137
WV-8455	0.087	0.082	0.109
WV-8551	0.316	0.308	0.293
WV-6408	0.546	0.499	0.562
WV-3662	0.121	0.121	0.132
WV-6936	0.845	0.554	
WV-5302	0.926	0.907	
WV-2376	0.876	0.907	
水(阴性对照)	1.055	0.945	

以下表6C显示了在ALS MN(运动神经元)中以全剂量-响应分析测定法测试的各种C9orf72寡核苷酸(体外递送并在1周后评估)的IC₅₀。测试了10、2.5、0.625、0.16、0.04和0.001 μ M浓度。

表6C. 一些C9orf72寡核苷酸的IC₅₀

	IC₅₀ (μM)
WV-8011	0.9119
WV-8012	0.5319
WV-8454	0.5982
WV-8455	0.5803
WV-8551	1.47
WV-8550	0.7681

表 7A. 各种寡核苷酸的活性。

测定	终点	WV-6408	WV-3688	WV-8005	WV-8006	WV-8007	WV-8008	WV-8009	WV-8010	WV-8011	WV-8012
报告子	IC ₅₀ (nM)	1.32 / 2.63	5.56 / 8.65	0.5	0.5	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.2
ALS 神经元	V3/内含子	66 / 0	50 / 23	87 / 53	84 / 52	94 / 52	95 / 46	87 / 41	87 / 61	94 / 35	95 / 22
稳定性	Ms 脑	100	63.2	72	88	77	77	93	92	22?	77
TLR9	人类	清除	清除	清除	清除	清除	清除	清除	清除	清除	清除
PD (C9-BAC, icv)	V3/内含子	20 / 30	HP, Str. 和 SC 中的趋向					38 / 39	28 / 43	61 / 77	59 / 73
功效 (C9-BAC)	病灶 DPR	TBD 25%						TBD 37%	TBD 11%	TBD 56%	TBD 69%

表8. 各种寡核苷酸的活性。

在表8A至表8X中,在ALS运动神经元(MN)中测试了10μM的各种寡核苷酸。这些寡核苷酸尤其在碱基序列、化学模式(例如2'糖修饰的模式)、骨架核苷酸间键联模式和/或立体化学模式上不同。在表8A至8X中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的各种转录物(例如,所有转录物,或仅V3、V1、内含子1等)的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。在表8A至表8X中,显示了重复实验的结果。

表 7B. 各种寡核苷酸的活性。

测定	终点	WV-6408	WV-3688	WV-8321	WV-8322
报告子	IC ₅₀ (nM)	1.32 / 2.63	5.56 / 8.65		
ALS 神经元	V3/内含子	66 / 0	50 / 23		
稳定性	Ms 脑	100	63.2	100	100
TLR9	人类	清除	清除		
PD (C9-BAC, icv)	V3/内含子	HP, Str. 和 SC 中的 KD	HP, Str. 和 SC 中的趋向		

TBD, 待测定。

表8A. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-3688	0.619	0.817	0.806
WV-7124	0.800	0.641	0.711
WV-6408	0.646	0.574	0.582
WV-7130	0.344	0.321	1.070
WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-8011	0.113	0.144	0.111
WV-8012	0.157	0.185	0.153
WV-2376	1.188	1.108	1.180
WV-9491	1.034	1.027	1.108
WV-5302	1.140	1.101	1.078
WV-6493	1.056	1.049	1.063
WV-8552	1.300	1.140	0.932
水	0.834	1.041	0.985

表8B. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-3688	0.845	0.881	0.862
WV-7124	0.799	0.845	0.893
WV-6408	0.810	0.751	0.767
WV-7130	0.788	0.542	
WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-8011	0.440	0.446	0.495
WV-8012	0.597	0.509	0.565
WV-2376	1.092	1.012	0.944
WV-9491	1.245	1.146	1.069
WV-5302	1.170	0.839	1.077
WV-6493	1.115	0.868	0.991
WV-8552	1.092	0.875	1.122
水	1.122	0.950	1.122

表8C. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-3688	0.901	0.829	0.655
WV-7124	0.594	0.829	0.702
WV-6408	0.784	0.732	0.888
WV-7130	0.476	0.539	0.972
WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-8011	0.207	0.279	0.216

WV-8012	0.250	0.241	0.291
WV-2376	0.993	0.864	0.920
WV-9491	1.156	0.946	1.049
WV-5302	0.920	1.101	0.933
WV-6493	1.056	0.858	1.071
WV-8552	0.901	1.148	1.140
水	1.197	0.846	0.999

表8D. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-3688		0.538	0.685
WV-7124		0.681	0.538
WV-6408	0.516	0.408	0.509
WV-7130	0.399	0.523	
WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-8011	0.336	0.378	0.434
WV-8012	0.446	0.446	0.475
WV-2376	0.685	0.681	0.714
WV-9491	0.880	0.923	1.261

WV-5302	0.745	1.510	1.091
WV-6493	0.826	0.997	1.017
WV-8552	1.210	0.963	1.010
水	1.315	1.193	0.990

表8E. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-3688	0.619	0.817	0.806
WV-6408	0.646	0.574	0.582
WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-3662	0.105	0.121	0.119
WV-7188	0.065	0.074	0.062
WV-9494	0.009	0.006	0.009
WV-6936	0.795	0.972	0.800
WV-7027	0.741	0.882	0.900
WV-8595	0.926	0.741	0.919
WV-2376	1.188	1.108	1.180
WV-9491	1.034	1.027	1.108
WV-5302	1.140	1.101	1.078
水	0.834	1.041	0.985

表8F. 各种寡核苷酸的活性(所有V转录物的残余水平)

WV-3688	0.845	0.881	0.862
WV-6408	0.810	0.751	0.767
WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-3662	0.160	0.155	0.145
WV-7188	0.116	0.116	0.108
WV-9494	0.013	0.010	0.012
WV-6936	1.099	1.084	0.957
WV-7027	1.040	0.991	0.931
WV-8595	1.280	1.005	1.186
WV-2376	1.092	1.012	0.944
WV-9491	1.245	1.146	1.069
WV-5302	1.170	0.839	1.077
水	1.122	0.950	1.122

表8G. 各种寡核苷酸的活性(V1转录物的残余水平)

WV-3688	0.901	0.829	0.655
WV-6408	0.784	0.732	0.888
WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-3662	0.185	0.099	0.182
WV-7188	0.114	0.128	0.106
WV-9494	0.023	0.018	0.026
WV-6936	0.913	0.939	0.907
WV-7027	0.702	0.757	0.926
WV-8595	0.952	0.959	0.959
WV-2376	0.993	0.864	0.920
WV-9491	1.156	0.946	1.049
WV-5302	0.920	1.101	0.933
水	1.197	0.846	0.999

表8H. 各种寡核苷酸的活性(内含子1转录物的残余水平)

WV-3688		0.538	0.685
WV-6408	0.516	0.408	0.509
WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-3662		0.700	0.576
WV-7188	0.787	0.455	0.527
WV-9494	0.534	0.302	0.512

WV-6936	0.676	0.815	0.930
WV-7027	1.500	0.936	0.976
WV-8595	0.983	1.361	0.930
WV-2376	0.685	0.681	0.714
WV-9491	0.880	0.923	1.261
WV-5302	0.745	1.510	1.091
水	1.315	1.193	0.990

表8I. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-8550	0.310	0.253	0.316
WV-8011	0.113	0.144	0.111
WV-8012	0.157	0.185	0.153
WV-9493	1.013	0.978	1.034
WV-9492	0.784	0.811	0.741
WV-3536	0.789	0.510	0.678
WV-2376	1.188	1.108	1.180
水	0.834	1.041	0.985

表8J. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-8550	0.686	0.538	0.667
WV-8011	0.440	0.446	0.495
WV-8012	0.597	0.509	0.565
WV-9493	1.122	1.084	1.069
WV-9492	1.107	0.816	0.924
WV-3536	0.991	0.783	0.977
WV-2376	1.092	1.012	0.944
水	1.122	0.950	1.122

表8K. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-8550	0.379	0.341	0.466
WV-8011	0.207	0.279	0.216
WV-8012	0.250	0.241	0.291
WV-9493	0.933	0.979	0.952
WV-9492	0.712	0.737	0.858
WV-3536	0.687	0.493	0.598
WV-2376	0.993	0.864	0.920
水	1.197	0.846	0.999

表8L. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-8550	0.443	0.350	0.298
WV-8011	0.336	0.378	0.434

WV-8012	0.446	0.446	0.475
WV-9493	0.917	0.838	0.917
WV-9492	1.075	0.714	
WV-3536	0.710	0.969	1.061
WV-2376	0.685	0.681	0.714
水	1.315	1.193	0.990

表8M. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-3688	0.751	0.677	0.573
WV-7124	0.546	0.482	0.799
WV-6408	0.649	0.593	0.573
WV-7130	0.365	0.343	0.389
WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-8011	0.135	0.123	0.097
WV-8012	0.111	0.162	0.106
WV-2376	0.833	1.033	1.092
WV-3542	0.977	1.069	0.970
WV-9491	1.047	0.899	1.011
WV-5302	1.011	0.944	1.162
WV-6493	0.984	1.099	1.502
WV-8552	1.146	1.077	0.991
水	0.899	1.122	1.122

表8N. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-3688	0.940	0.847	0.813
WV-7124	0.737	0.764	1.022
WV-6408	0.774	0.717	0.646
WV-7130	0.591	0.559	0.525
WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-8011	0.451	0.421	0.421
WV-8012	0.451	0.429	0.470
WV-2376	1.182	1.029	1.058

WV-3542	0.966	0.902	0.871
WV-9491	1.087	0.973	0.933
WV-5302	0.902	0.966	0.980
WV-6493	1.043	0.966	0.947
WV-8552	1.149	1.087	0.947
水	0.895	1.029	0.987

表80. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-3688	0.846	0.920	0.858
WV-7124	0.829	0.779	1.064
WV-6408	0.946	0.801	0.790
WV-7130	0.758	0.664	0.582
WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-8011	0.213	0.235	0.272
WV-8012	0.368	0.283	0.351
WV-2376	1.086	0.835	0.858
WV-3542	0.846	1.101	0.972
WV-9491	0.939	1.140	0.779
WV-5302	0.979	1.035	1.274
WV-6493	1.181	1.035	0.993
WV-8552	1.214	0.966	0.926
水	1.079	0.870	0.889

表8P. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-3688	0.324	0.481	0.626
WV-7124	0.734	0.354	0.181
WV-6408	0.261	0.340	0.548
WV-7130	0.452	0.288	0.449
WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-8011	0.391	0.296	
WV-8012	0.461	0.508	0.375
WV-2376		1.038	1.269

WV-3542	1.184	0.879	0.600
WV-9491	1.060	1.023	1.674
WV-5302	1.217	1.295	1.097
WV-6493	1.136	1.418	
WV-8552	1.128	1.332	0.776
水	0.968	0.903	0.685

表8Q. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-3688	0.751	0.677	0.573
WV-6408	0.649	0.593	0.573
WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-3662	0.267	0.216	0.248
WV-7118	0.311	0.219	0.249
WV-9494	0.031	0.043	0.042
WV-6936	0.827	0.874	0.667
WV-7027	0.868	0.788	0.874
WV-8595	0.725	0.681	0.822
WV-2376	0.833	1.033	1.092
WV-3542	0.977	1.069	0.970
WV-9491	1.047	0.899	1.011
水	0.899	1.122	1.122

表8R. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-3688	0.940	0.847	0.813
WV-6408	0.774	0.717	0.646
WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-3662	0.261	0.235	0.238
WV-7118	0.276	0.263	0.291
WV-9494	0.046	0.043	0.047
WV-6936	1.014	1.007	1.007
WV-7027	1.065	0.966	0.947
WV-8595	0.994	0.818	0.830

WV-2376	1.182	1.029	1.058
WV-3542	0.966	0.902	0.871
WV-9491	1.087	0.973	0.933
水	0.895	1.029	0.987

表8S. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-3688	0.846	0.920	0.858
WV-6408	0.946	0.801	0.790
WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-3662	0.299	0.272	0.381
WV-7118	0.387	0.358	0.325
WV-9494	0.065	0.050	0.063
WV-6936	0.712	0.966	1.035
WV-7027	0.959	0.952	1.049
WV-8595	0.742	0.790	0.841
WV-2376	1.086	0.835	0.858
WV-3542	0.846	1.101	0.972
WV-9491	0.939	1.140	0.779
水	1.079	0.870	0.889

表8T. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-3688	0.324	0.481	0.626
WV-6408	0.261	0.340	0.548
WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-3662	0.995	0.831	0.891
WV-7118	0.596	0.724	0.584
WV-9494	0.699	0.455	0.556
WV-6936		1.144	0.948
WV-7027	0.729	1.176	1.260
WV-8595	1.045	0.837	1.209
WV-2376		1.038	1.269
WV-3542	1.184	0.879	0.600
WV-9491	1.060	1.023	
水	0.968	0.903	0.685

表8U. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-8550	0.297	0.286	0.260
WV-8011	0.135	0.123	0.097
WV-8012	0.111	0.162	0.106
WV-9493	0.761	0.705	0.649
WV-9492	0.506	0.520	0.478
WV-3536	0.663	0.606	0.805
WV-2376	0.833	1.033	1.092
水	0.899	1.122	1.122

表8V. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-8550	0.567	0.536	0.555
WV-8011	0.451	0.421	0.421
WV-8012	0.451	0.429	0.470
WV-9493	1.014	0.824	0.807
WV-9492	0.859	0.818	0.801
WV-3536	0.830	0.790	1.126
WV-2376	1.182	1.029	1.058
水	0.895	1.029	0.987

表8W. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-8550	0.562	0.426	0.384
WV-8011	0.213	0.235	0.272
WV-8012	0.368	0.283	0.351
WV-9493	1.049	0.870	0.586
WV-9492	0.993	0.795	0.758
WV-3536	0.683	0.697	1.021
WV-2376	1.086	0.835	0.858
水	1.079	0.870	0.889

表8X. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-8550	0.484	0.382	0.424
WV-8011	0.391	0.296	0.781
WV-8012	0.461	0.508	0.375
WV-9493	0.391	0.942	0.724
WV-9492	0.481	0.989	0.942
WV-3536	0.729	0.948	0.580
WV-2376		1.038	1.269
水	0.968	0.903	0.685

表9. 各种寡核苷酸的活性。

在表9A至表9D中,在ALS运动神经元(MN)中测试了1 μ M的各种寡核苷酸。这些寡核苷酸尤其在碱基序列、化学模式(例如2'糖修饰的模式)、骨架核苷酸间键联模式和/或立体化学模式上不同。在表9A至9D中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的各种转录物(例如,所

有转录物,或仅V3、V1、内含子1等)的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。在表9A至表9D中,显示了重复实验的结果。

表9A. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-8550	0.557	0.672
WV-8011	0.389	0.417
WV-9505	0.370	0.378
WV-9506	0.465	0.446
WV-9507	0.799	0.822
WV-9508	0.502	0.478
WV-9509	0.428	0.397
WV-9510	0.589	0.478
WV-2376	1.047	1.018
水	0.899	1.122

表9B. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

WV-8550	0.683	0.790
WV-8011	0.571	0.567
WV-9505	0.651	0.651
WV-9506	0.824	0.743
WV-9507	0.835	0.847
WV-9508	0.717	0.679
WV-9509	0.703	0.688
WV-9510	0.801	0.830
WV-2376	1.198	1.149
水	0.895	1.029

表9C. 各种寡核苷酸的活性 (V1转录物的残余水平)

WV-8550	0.758	0.979
WV-8011	1.000	0.818
WV-9505	0.702	0.603
WV-9506	0.476	0.972
WV-9507	0.993	1.265
WV-9508	0.870	0.926
WV-9509	0.907	0.806
WV-9510	1.109	1.049
WV-2376	1.301	1.310
水	1.079	0.870

表9D. 各种寡核苷酸的活性 (内含子1转录物的残余水平)

WV-8550	0.781	0.533
WV-8011	1.002	0.600
WV-9505	1.009	0.916
WV-9506	0.910	0.765
WV-9507	0.634	0.843
WV-9508	0.724	0.657
WV-9509	0.512	0.873
WV-9510	0.245	1.045
WV-2376	1.128	1.226
水	0.968	0.903

表10. 各种寡核苷酸的活性。

在表10A至表10B中,在ALS运动神经元(MN)中测试了0.01至10 μ M的各种浓度的各种寡核苷酸。这些寡核苷酸尤其在骨架核苷酸间键联模式和/或立体化学模式方面不同。在DNA核心中,各种寡核苷酸包含一个或两个SSO[呈S_p构型的5'-PS(硫代磷酸酯)、呈S_p构型的PS、P₀(磷酸二酯)-3']或一个或两个SSR[呈S_p构型的5'-PS(硫代磷酸酯)、呈S_p构型的PS、呈R_p构型的PS-3']。在表10A至表10B中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的各种转录物(例如,所有转录物,或仅V3)的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。在表10A至表10B中,显示了重复实验的结果。

表10A. 各种寡核苷酸的活性(所有V转录物的残余水平)

	WV-8011	WV-9394	WV-8012	WV-9395
10 μ M	0.617	0.621	0.639	0.680
	0.613	0.643	0.617	0.760
2.5 μ M	0.724	0.724	0.739	0.754
	0.699	0.704	0.680	0.849
0.625 μ M	0.843	0.855	0.814	0.897
	0.792	0.855	0.831	0.897
0.16 μ M	0.891	0.897	0.849	0.948
	0.982	0.968	0.922	0.879
0.04 μ M	1.038	1.097	1.009	0.962
	1.082	0.975	0.942	1.082
0.01 μ M	1.002	1.024	1.009	1.002
	0.935	0.948	0.922	0.955

表10B. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

	WV-8011	WV-9394	WV-8012	WV-9395
10 μ M	0.023	0.042	0.026	0.026
	0.033	0.032	0.023	0.025
2.5 μ M	0.061	0.072	0.049	0.061
	0.050	0.055	0.060	
0.625 μ M	0.125	0.147	0.133	0.130
	0.152	0.146	0.139	0.169
0.16 μ M	0.266	0.318	0.227	0.291
	0.236	0.310	0.277	0.332
0.04 μ M	0.726	0.668	0.578	0.687
	0.711	0.628	0.444	0.906
0.01 μ M	0.992	0.932	0.817	0.992
	0.888	0.978	0.932	0.900

表11. 各种寡核苷酸的活性。

在表11A和表11B中,在ALS运动神经元(MN)中测试了10 μ M的各种寡核苷酸。这些寡核苷酸尤其在碱基序列、核苷酸间键联模式和化学模式(例如糖的2'修饰模式)方面不同,其中一些寡核苷酸具有对称形式(例如表11B)且一些寡核苷酸具有不对称形式(例如表11A)。在

表11A和表11B中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的V3转录物的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。在表11A和表11B中,显示了重复实验的结果。在该表和其他表中,未必示出在各种实验中进行的所有阳性和阴性对照。

表11A. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-10406	0.250	0.267	0.264
WV-10407	0.301	0.314	0.297
WV-10408	0.201	0.211	0.228
WV-10409	0.301	0.314	0.279
WV-10410	0.301	0.363	0.287
WV-10411	0.381	0.332	0.325
WV-10412	0.368	0.414	0.400
WV-10413	0.492	0.428	0.459
WV-10414	0.341	0.358	0.437
WV-10415	0.160	0.239	0.231
WV-10416	0.239	0.239	0.214
WV-8550	0.173	0.184	0.200
WV-10417	0.309	0.479	0.411
WV-10418	0.198	0.279	0.244
WV-10419	0.314	0.420	0.332
WV-10420	0.453	0.517	0.546
WV-10421	0.447	0.658	0.539
WV-10422	0.485	0.444	0.577
WV-10423	0.573	0.602	0.479
WV-10424	0.711	0.741	0.811
WV-10425	0.558	0.341	0.403
WV-9491	0.984	1.107	1.317
WV-3662	0.047	0.051	0.058
WV-10426	0.531		1.005

表11B. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-6936	0.517	0.420	0.502
WV-6989	0.746	0.828	0.767
WV-7002	0.691	0.726	0.598
WV-6474	0.649	0.778	0.716
WV-3688	0.581	0.606	0.593
WV-6969		0.677	0.558
WV-6951	0.672	0.636	0.731
WV-3690	0.767	0.736	0.677
WV-6952	0.857	0.799	0.731
WV-6976	0.658	0.558	0.645
WV-6981	0.686	0.731	0.663
WV-6982	0.863	0.751	0.658
WV-9694	0.610	0.663	0.645
WV-9695	0.663	0.636	0.585
WV-3662	0.043	0.038	0.029
WV-2376	0.899	1.040	0.822

表12. 各种寡核苷酸的活性。

在表12A和表12B中,在ALS运动神经元(MN)中测试了2.5或10 μ M的各种寡核苷酸。这些寡核苷酸尤其在碱基序列、核苷酸间键联模式和化学模式(例如糖的2'修饰模式)方面不同,其中一些寡核苷酸具有对称形式且一些寡核苷酸具有不对称形式。在表12A和表12B中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的V3或所有V转录物的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。在表12A和表12B中,显示了重复实验的结果。在该表和其他表中,未必示出在各种实验中进行的所有阳性和阴性对照。

表12A. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

WV-6408 (10 uM)	0.564	0.740	0.714
WV-6408 (2.5 uM)	0.700	0.745	0.657
WV-12480 (10 uM)	0.936	1.024	0.880
WV-12480 (2.5 uM)	0.956	0.873	0.798
WV-12481 (10 uM)	0.541	0.667	0.657
WV-12481 (2.5 uM)	0.676	0.626	0.676
WV-12482 (10 uM)	0.378	0.407	0.357
WV-12482 (2.5 uM)	0.431	0.462	0.475
WV-12483 (10 uM)	0.446	0.458	0.458
WV-12483 (2.5 uM)	0.530	0.478	0.505
WV-12484 (10 uM)	0.580	0.667	0.705
WV-12484 (2.5 uM)	0.530	0.662	0.714
WV-12486 (10 uM)	0.527	0.597	0.657
WV-12486 (2.5 uM)	0.538	0.719	0.667

WV-8548 (10 uM)	0.372	0.383	0.367
WV-8548 (2.5 uM)	0.523	0.509	0.516
WV-12439 (10 uM)	0.419	0.549	0.446
WV-12439 (2.5 uM)	0.755	0.609	0.478
WV-12440 (10 uM)	0.352	0.485	0.462
WV-12440 (2.5 uM)	0.635	0.485	0.588
WV-12441 (10 uM)		0.246	0.261
WV-12441 (2.5 uM)	0.434	0.360	0.357
WV-12442 (10 uM)	0.861		0.505
WV-12442 (2.5 uM)	0.671	0.553	
WV-12443 (10 uM)			
WV-12443 (2.5 uM)	0.481	0.613	0.315
WV-12444 (10 uM)	0.251	0.391	0.367
WV-12444 (2.5 uM)		0.471	0.561
WV-12446 (10 uM)	0.481	0.495	0.564
WV-12446 (2.5 uM)		0.644	0.850
WV-12445 (10 uM)	0.657	0.605	0.588
WV-12445 (2.5 uM)		0.662	0.880
WV-12447 (10 uM)	0.286	0.491	0.329
WV-12447 (2.5 uM)		0.618	0.564
WV-12448 (10 uM)	0.191	0.320	0.214
WV-12448 (2.5 uM)		0.468	0.440
WV-12449 (10 uM)	0.505	0.465	
WV-12449 (2.5 uM)		0.597	0.478
WV-12450 (10 uM)			
WV-12450 (2.5 uM)	0.491	0.534	0.553
WV-12451 (10 uM)	0.443	0.458	0.462
WV-12451 (2.5 uM)	0.545	0.452	0.502

WV-8550 (10 uM)	0.273	0.298	0.278
WV-8550 (2.5 uM)	0.478	0.488	0.440
WV-9491 (10 uM)	0.635	1.053	1.010
WV-9491 (2.5 uM)	1.106	0.815	0.850
WV-3542 (10 uM)	0.962	1.053	1.061
WV-3542 (2.5 uM)	1.113	0.983	1.039

表12B. 各种寡核苷酸的活性(所有V转录物的残余水平)

WV-6408 (10 uM)	0.861	0.843	0.861
WV-6408 (2.5 uM)	0.861	0.949	0.861
WV-12480 (10 uM)	0.982	0.982	0.969
WV-12480 (2.5 uM)	0.923	0.910	0.956
WV-12481 (10 uM)	0.838	0.832	0.809
WV-12481 (2.5 uM)	0.838	0.820	0.867
WV-12482 (10 uM)	0.714	0.714	0.653
WV-12482 (2.5 uM)	0.699	0.744	0.734
WV-12483 (10 uM)	0.976	0.936	0.936
WV-12483 (2.5 uM)	0.820	0.861	0.917
WV-12484 (10 uM)	0.996	0.969	0.976
WV-12484 (2.5 uM)	0.929	0.923	0.982
WV-12486 (10 uM)	0.760	0.820	0.724
WV-12486 (2.5 uM)	0.782	0.843	0.832
WV-8548 (10 uM)	0.729	0.760	0.771
WV-8548 (2.5 uM)	0.771	0.826	0.798
WV-12439 (10 uM)	0.898	0.873	0.855
WV-12439 (2.5 uM)	0.949	0.873	0.820
WV-12440 (10 uM)	0.803	0.809	0.771
WV-12440 (2.5 uM)	0.849	0.792	0.771
WV-12441 (10 uM)	0.431	0.657	0.685

WV-12441 (2.5 uM)	0.657	0.719	0.695
WV-12442 (10 uM)	0.976	0.861	0.996
WV-12442 (2.5 uM)	0.929	0.461	0.495
WV-12443 (10 uM)	0.923	0.798	0.996
WV-12443 (2.5 uM)	0.484	0.879	0.601
WV-12444 (10 uM)	0.653	0.680	0.666
WV-12444 (2.5 uM)		0.734	0.792
WV-12446 (10 uM)	0.820	0.849	0.849
WV-12446 (2.5 uM)		0.838	0.898
WV-12445 (10 uM)	0.861	0.849	0.855
WV-12445 (2.5 uM)		0.898	0.898
WV-12447 (10 uM)	0.744	0.755	0.739
WV-12447 (2.5 uM)		0.782	0.798
WV-12448 (10 uM)	0.704	0.699	0.662
WV-12448 (2.5 uM)		0.792	0.776
WV-12449 (10 uM)	1.098	0.676	0.443
WV-12449 (2.5 uM)		0.873	0.861
WV-12450 (10 uM)	0.580	0.695	0.704
WV-12450 (2.5 uM)	0.917	0.923	0.996
WV-12451 (10 uM)	0.832	0.885	0.820
WV-12451 (2.5 uM)	0.861	0.792	0.867
WV-8550 (10 uM)	0.724	0.739	0.771
WV-8550 (2.5 uM)	0.803	0.815	0.873
WV-9491 (10 uM)	0.982	0.969	1.060
WV-9491 (2.5 uM)	0.962	0.996	1.053
WV-3542 (10 uM)	1.017	1.038	1.024
WV-3542 (2.5 uM)	1.031	0.879	0.949

表13. 各种寡核苷酸的活性。

在表13A至表13F中,在c9 BAC小鼠中测试了各种寡核苷酸;向小鼠ICV施用两次剂量的

寡核苷酸,每次50 μ g,间隔一周,并在第二次剂量后一周收集组织。这些寡核苷酸尤其在碱基序列、核苷酸间键联模式和化学模式(例如糖的2'修饰模式)方面不同,其中一些寡核苷酸具有对称形式且一些寡核苷酸具有不对称形式。在表13A至表13F中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的转录物(例如,所有转录物(所有V)或仅V3)的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。显示了重复实验的结果。所评估的组织:SC,脊髓;和CX,大脑皮层。

表13A. 各种寡核苷酸的活性 (CX中所有V转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.011	0.798	0.676	0.735	0.705	0.523
0.862	1.011	0.553	0.787	0.963	0.530
1.032	0.969	0.745	0.725	0.950	0.549
1.091	0.976	0.720	0.777	0.997	0.827
1.039	0.950	0.750	0.844	0.844	0.715
0.997	0.838	0.868	0.740	0.917	0.976
0.856	0.771	0.333	0.761	0.844	0.662
1.114	0.850	0.750	0.671	0.705	0.690

表13B. 各种寡核苷酸的活性 (CX中V3转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
0.935	0.754	0.708	0.684	0.739	0.439
0.897	1.089	0.537	0.643	0.968	0.556
1.002	0.891	0.666	0.670	1.059	0.413
1.009	0.928	0.704	0.781	1.009	0.775
0.968	0.981	0.792	0.497	0.837	0.643
1.167	0.749	0.928	0.568	0.848	1.030
0.872	0.533	0.229	0.814	0.803	0.759
1.151	0.968	0.968	0.694	0.575	0.808

表13C. 各种寡核苷酸的活性 (CX中内含子1/AS转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
0.426	1.124	1.248	0.619	2.712	1.256
0.441	0.840	1.944	2.113	2.344	2.280
0.852	0.846		3.072	0.993	2.377
1.213	0.646		3.137	0.888	
1.433	0.325		3.704	1.109	2.693
1.230		1.453	3.247		1.568
	1.180	0.673			1.740
1.404	1.827	0.301	1.931	2.218	0.864

表13D. 各种寡核苷酸的活性 (SC中所有V转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.635	0.747	0.692	0.603	0.528	0.747

0.999	1.042	0.747	1.504	0.673	0.507
1.525	0.768	0.692	0.536	0.779	0.659
0.742	0.835	0.721	0.598	0.806	0.727
0.779	0.717	0.603	0.632	0.551	0.712
0.678	1.172	0.615	1.515	0.574	0.517
0.697	0.727	0.795	0.558	0.574	0.586
0.945	0.939	0.578	0.582	0.795	0.558

表13E. 各种寡核苷酸的活性 (SC中V3转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.325	0.681	0.686	0.465	0.513	0.805
1.122	1.307	0.735	0.816	0.746	0.355
1.382	0.725	0.827	0.408	0.905	0.725
0.788	0.772	0.799	0.389	0.856	0.475
0.874	0.499	0.672	0.416	0.557	0.833
0.761	0.887	0.527	0.931	0.550	0.309
0.777	0.715	1.069	0.443	0.557	0.301
0.970	0.950	0.431	0.482	0.816	0.499

表13F. 各种寡核苷酸的活性 (SC中内含子1/AS转录物的残余水平)

PBS	WV-8548	WV-12482	WV-12483	WV-12444	WV-12448
1.812	0.054	1.070	0.065	0.070	0.869
1.942	1.545	0.998		0.241	0.074
	0.055	1.163	0.258	0.131	0.438
0.528	0.075	1.503	0.281	0.072	0.721
0.789	0.149	0.124	0.381	0.099	0.091
0.701	2.293	0.015		0.057	0.058
0.757	0.450	0.206	0.129	0.358	0.016
0.472		0.027	0.287		0.021

表14. 各种寡核苷酸的活性。

在表14A至表14B中,在运动神经元中测试了各种寡核苷酸,其中以0.003至10 μ M的浓度(浓度以exp10提供)体外递送寡核苷酸。测试的寡核苷酸WV-11532包含三个中性核苷酸间键联。在表14A和表14B中,显示了用寡核苷酸处理后相对于HPRT1的转录物(例如,所有转录物(所有V)或仅V3)的残余水平,其中1.000代表100%的相对转录物水平(无敲低),而0.000代表0%的相对转录物水平(例如,100%敲低)。显示了重复实验的结果。

表14A. 各种寡核苷酸的活性 (所有V转录物的残余水平)

浓度	WV-8008			WV-11532		
-2.495	0.999	0.958	0.913	1.006	0.894	0.900
-1.796	0.965	0.864	0.882	0.972	0.829	0.858
-1.097	1.006	0.900	0.932	0.907	0.888	0.858
-0.398	0.800	0.742	0.806	0.795	0.747	0.742
0.301	0.624	0.611	0.687	0.562	0.554	0.554
1	0.524	0.500	0.521	0.409	0.411	0.387

表14B. 各种寡核苷酸的活性 (V3转录物的残余水平)

浓度	WV-8008			WV-11532		
-2.495	0.947	0.871	1.014	0.927	0.853	0.908
-1.796	0.877	0.841	0.908	0.836	0.769	0.841
-1.097	0.665	0.743	0.871	0.620	0.633	0.717
-0.398	0.555	0.427	0.707	0.421	0.415	0.427
0.301	0.210	0.178	0.304	0.096	0.105	0.094
1	0.056	0.071	0.083	0.012	0.015	0.015

[1853] 进行了药效学研究,以比较寡核苷酸对C9-BAC小鼠中的转录物敲低的影响。

[1854] 测试的C9orf72寡核苷酸是:WV-6408、WV-8009、WV-8010、WV-8011和WV-8012。阴性对照是未靶向的PBS(磷酸盐缓冲盐水)和WV-2376。

[1855] 所使用的动物:雄性和雌性C9-BAC小鼠,12周龄,7个组,50只小鼠。

[1856] 进行ICV套管插入术。在第1天在清醒的动物中经ICV注射PBS或50 μ g寡核苷酸。在第8天,第二次剂量的PBS或50 μ g寡核苷酸。剂量体积2.5 μ l。第一次注射后2周进行尸体剖检。

[1857] 尸体剖检:全身灌注PBS。解剖腰脊髓(PD)并将胸部/颈部脊髓放置于福尔马林(组织学)中;解剖一个半脑(皮层、海马体、纹状体、小脑),极速冷冻(暴露物/转录物)。将第二半脑固定在福尔马林中,进行低温保护且极速冷冻(RNA病灶/寡核苷酸可视化)。

[1858] 分析了来自大脑皮层和脊髓的转录物。所分析的转录物是:所有转录物;V3;V3(外显子1a);和内含子1/AS(数据未显示)。

[1859] 几种寡核苷酸显示出能够敲低C9-BAC小鼠的皮质和脊髓中的转录物(包括V3)。

[1860] 进行了药代动力学研究,以检查体内寡核苷酸在C9-BAC小鼠的脊髓和大脑皮层中的分布。

[1861] 测试的C9orf72寡核苷酸是:WV-6408、WV-8009、WV-8010、WV-8011和WV-8012。阴性对照是未靶向的PBS(磷酸盐缓冲盐水)和WV-2376。

[1862] 几种寡核苷酸显示出在脊髓和皮质中的大量积累(数据未显示)。

[1863] 进行了一项研究,以评估体内寡核苷酸对C9-BAC小鼠的海马体中的polyGP(二肽

重复蛋白)水平的影响。

[1864] 测试的C9orf72寡核苷酸是:WV-6408、WV-8009、WV-8010、WV-8011和WV-8012,其中一些是具有不对称形式的寡核苷酸。阴性对照是未靶向的PBS(磷酸盐缓冲盐水)和WV-2376.WT是对照。数据显示,寡核苷酸能够降低C9-BAC小鼠的海马体中的polyGP(二肽重复蛋白)水平(数据未显示)。

实例5.

各种PNPLA3寡核苷酸的活性

[1865] 测试了靶向PNPLA3的各种寡核苷酸的功效。如该实例中所示,设计、构建和测试了各种寡核苷酸(包括体外的)介导PNPLA3的敲低的能力。

[1866] 设计了各种PNPLA3寡核苷酸,其与野生型PNPLA3序列或突变体I148M互补。测试了各种寡核苷酸,它们在Hep3B(I/I)细胞中是纯合野生型(PNPLA3中的I/I aa);而在Huh7细胞中,它们是纯合突变体(PNPLA3中的M/M aa,对应于I148M)。还对原代食蟹猴肝细胞中的各种寡核苷酸进行了测试,它们与rs738408有一个错配,而与rs738409具有完美的匹配。

[1867] 在各个表中,用寡核苷酸处理后,1.00代表100%PNPLA3mRNA水平(0.0%敲低),0.00代表0%PNPLA3 mRNA(100.0%敲低)。

表15.寡核苷酸的活性。

原代食蟹猴肝细胞。

浓度 (nM)	WV-9893		WV-3421		WV-12101	
1.079181	116.7	90.2	13.6	6.5	20.1	27.6
0.681241	135.5	98.9	13.9	5.4	20.1	
0.283301	86.5	126.1	32.9	23.7	11.0	37.7
-0.11464	105.3	108.9	70.7	46.7	40.7	
-0.51258	121.9	114.1	89.3	81.5	70.0	97.1
-0.91052	112.7	137.8	124.2	113.7	81.7	114.1
-1.30846	116.0	110.1	134.7	80.5	81.0	72.6
-1.7064	120.5	106.7	105.7	140.0	82.5	77.1
-2.10434	120.5	108.0	131.0	95.2	98.4	88.2
-2.50228	94.8	99.6	89.2	85.4	106.7	89.7

表16.寡核苷酸的活性。

在Huh7细胞中测试了寡核苷酸。

浓度 (nM)	1	0.52288	0.04576	-0.4314	-0.9085	-1.3856	-1.8627
WV- 7805	7.0	23.5	64.7	80.4	88.2	92.5	99.5
	5.1	24.7	78.9	74.1	86.7		
WV- 9890	1.6	35.0		90.4	90.3	92.6	104.6
	13.1	29.2	73.7	88.5	87.1	95.8	105.5
WV- 12100	12.4	33.8	63.6	90.6		102.3	101.5
	10.2	27.6	76.6	80.0	83.6	80.7	85.0
WV- 9893	10.4	28.7	74.3	86.3	87.7	116.1	93.8
	4.3	36.4	80.4	91.5	110.3	108.6	106.5
WV- 12101		4.6	19.8	60.3	85.8	92.0	108.3
		6.8	19.2	60.0	81.1	81.0	85.6

WV-12101是一种具有不对称形式的寡核苷酸,尽管其在DNA核心中具有一个错配,但其在食蟹猴细胞中显示了等位基因特异性剂量反应和效力。

表17.寡核苷酸的活性。

显示了针对25nM的数据;还以0、1.6和6.2nM测试了寡核苷酸(数据未显示)。在体外原代食蟹猴肝细胞中测试了寡核苷酸。

寡核苷酸	25 nM
------	-------

WV-3421	13
WV-9434	63
WV-9439	55
WV-9444	37
WV-3421	12
WV-9435	62
WV-9440	37
WV-9445	34
WV-3421	17
WV-9431	92
WV-9436	70
WV-9441	73
WV-9432	53
WV-9437	36
WV-9442	54
WV-9433	77
WV-9438	44
WV-9443	69

表18. 寡核苷酸的活性。

原代食蟹猴肝细胞。显示了针对4nM的数据。还以0、0.1、0.25、0.66、1.6和10nM测试了寡核苷酸(数据未显示)。数字代表残余PNPLA3mRNA水平(PNPLA3/HPRT1)且数字是近似值。

	Hep3B (wt)	Huh7 (突变体)
WV-9890	88	37
WV-12100	103	27
WV-9893	67	10
WV-12101	69	8

WV-9893和WV-12101具有不对称形式。

测试了具有不对称形式但为立体随机的其他寡核苷酸,它们在P9/P12(位置9和12)处具有双突变。WV-8609、WV-8847、WV-8848、WV-8849的IC50均为约4至5nM。

表19. 寡核苷酸的活性。

在2天内测试了几种PNPLA3寡核苷酸(其中一些具有不对称形式)在大鼠肝脏匀浆中的稳定性。数字代表剩余的全长寡核苷酸的百分比;数字是近似值。

WV-7805	58
WV-8603	46

WV-8608	73
WV-9889	69
WV-9890	76
WV-8609	26
WV-8601	61
WV-8605	65
WV-8606	105
WV-9891	43
WV-9892	52
WV-9893	115

[1868] 还测试了各种PNPLA3寡核苷酸(包括但不限于WV-7805、WV-8132、WV-8566、WV-8599、WV-9859和WV-9670)与其他组分一起的功效,所述其他组分是三触角GalNAc缀合物。在体外在Huh7-148 OE细胞(其包含PNPLA3的突变等位基因)上测试了10nM的寡核苷酸。数字代表PNPLA3 mRNA水平(PNPLA3/HPRT1)且数字是近似值。在许多情况下,寡核苷酸在食蟹猴(非人灵长类动物或NHP)肝细胞中未显示出对野生型PNPLA3的显著敲低。例如,当以高达10nM进行测试时,WV-8132、WV-8600、WV-9868和WV-9860在食蟹猴(非人灵长类动物或NHP)肝细胞中未显示出对野生型PNPLA3的显著敲低(数据未显示)。

表20.寡核苷酸的活性。

[1869] 在寡核苷酸处理后,在体外细胞中测试了各种PNPLA3寡核苷酸。在该表中,用寡核苷酸处理后,100.00代表100%PNPLA3 mRNA水平,0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

阴性对照	100	阴性对照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-7805	20	WV-8600	47
WV-8132	54	WV-8564	47
WV-8566	67	WV-8596	62
WV-8599	82	WV-8597	38
WV-9859	56		
WV-9670	57		
阴性对照	100	阴性对照	100
WV-993	117	WV-993	117
WV-9868	48	WV-9860	65
WV-9869	50	WV-9861	58
WV-9870	53	WV-9862	62

表21.寡核苷酸的活性。

[1870] 在体外在RNA酶H分析中测试了各种PNPLA3寡核苷酸。

[1871] 在靶RNA的存在下孵育PNPLA3寡核苷酸,所述靶RNA是wt等位基因(WV-8808)或148等位基因(WV-8807)。数字代表剩余的靶RNA(WV-8808或WV-8807)的百分比。在该表中,用寡核苷酸处理后,100.00代表100%PNPLA3 mRNA水平,0.00代表0%PNPLA3 mRNA。

时间 (分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-7805+WV-8807	100.0	94.1	93.4	88.6	90.6	82.8	74.5	73.4
WV-8603+WV-8807	100.0	93.1	89.7	84.4	91.0	82.4	73.0	66.4
WV-8608+WV-8807	100.0	95.4	92.2	89.8	87.4	81.4	79.7	72.1
WV-9889+WV-8807	100.0	90.9	87.7	81.9	85.7	74.4	72.9	66.4
WV-9890+WV-8807	100.0	92.7	89.6	85.4	88.7	77.0	75.8	66.8
WV-7805+WV-8808	100.0	99.5	97.7	98.1	96.9	96.2	95.6	93.4
WV-8603+WV-8808	100.0	102.2	99.4	100.3	99.1	98.5	99.2	95.6
WV-8608+WV-8808	100.0	98.8	97.5	96.9	95.9	96.9	95.5	94.1
WV-9889+WV-8808	100.0	99.9	99.2	99.5	98.6	97.8	97.2	96.3
WV-9890+WV-8808	100.0	107.5	100.7	100.8	99.1	104.2	98.3	97.5
时间 (分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-8601+WV-8807	100.0	93.1	90.9	90.4	91.4	88.2	85.6	80.1
WV-8605+WV-8807	100.0	98.3	96.0	96.4	96.0	96.0	87.1	86.7
WV-8606+WV-8807	100.0	90.1	91.6	90.7	90.9	86.6	82.4	79.1
WV-8609+WV-8807	100.0	92.1	89.0	83.8	85.5	75.6	75.7	69.0
WV-8601+WV-8808	100.0	99.0	100.2	100.2	97.8	97.6	97.2	94.1
WV-8605+WV-8808	100.0	100.7	99.7	100.9	98.4	99.1	98.5	94.6
WV-8606+WV-8808	100.0	101.2	97.6	98.1	96.3	97.0	96.5	93.9
WV-8609+WV-8808	100.0	96.7	93.7	98.6	96.8	95.6	96.2	94.5
时间 (分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9891+WV-8807	100.0	91.6	88.3	86.1	87.9	79.8	75.6	75.2
WV-9892+WV-8807	100.0	93.2	86.9	83.5	84.3	74.2	64.2	58.6
WV-9893+WV-8807	100.0	94.6	88.6	86.6	88.6	77.4	69.0	65.6
WV-9891+WV-8808	100.0	98.3	98.6	96.9	95.0	94.2	92.8	89.8
WV-9892+WV-8808	100.0	100.7	101.8	100.7	99.3	97.9	97.4	95.7
WV-9893+WV-8808	100.0	100.1	100.3	100.2	99.3	96.3	96.1	93.5
时间 (分钟)	0	5	10	15	20	30	45	60
WV-9894+WV-8807	100.0	96.2	90.1	85.1	84.7	79.5	76.8	74.9
WV-9895+WV-8807	100.0	97.0	92.5	87.1	84.3	77.0	71.8	70.7
WV-9896+WV-8807	100.0	98.2	93.2	86.0	81.8	74.8	69.2	70.0
WV-9894+WV-8808	100.0	98.8	97.1	97.4	96.1	94.0	95.4	91.4
WV-9895+WV-8808	100.0	99.9	97.1	98.5	99.3	96.1	96.4	93.6
WV-9896+WV-8808	100.0	99.2	99.0	98.3	96.4	95.6	93.8	90.6

[1872] PNPLA3寡核苷酸WV-980、WV-9893、WV-8606和WV-7805还显著降低了具有PNPLA3

148突变的Huh7细胞中的PNPLA3 148突变体mRNA水平(相对于HPRT1,在约25%至55%之间的残余突变体PNPLA3,在12.5nM时),但这些寡核苷酸并没有显著降低具有wt PNPLA3的Huh7细胞中的wt PNPLA3水平(在12.5nM时,约90%或更高的残余wt PNPLA3水平)。

实例6.

体外筛选方案

[1873] 多种技术可用于评估所提供的寡核苷酸和组合物,并且可以根据本公开使用。该实例描述了某些寡核苷酸的体外筛选方案。寡核苷酸经48小时被体外递送至24孔板中的ALS神经元。本领域技术人员理解到,可以调节各种条件和/或参数,并且所描述的方案可以应用于各种合适的寡核苷酸。

[1874] RNA提取

[1875] 根据以下方案用RNeasy Plus 96试剂盒(凯杰公司(Qiagen),沃尔瑟姆(Waltham),马萨诸塞州(Mass.))进行RNA提取:使用真空/自旋技术自细胞纯化总RNA。(gDNA去除是关键)。

[1876] 对于每个孔,将总RNA在60u1不含RNA酶的水中进行洗脱。

[1877] 反转录

使用大容量RNA-to-cDNA™试剂盒(应用生物系统公司(Applied Biosystems);可从赛默飞世尔公司(ThermoFisher),沃尔瑟姆,马萨诸塞州获得)进行反转录

2X RT缓冲液混合物 9u1

RNA样品 13.5u1

在72°C下进行5分钟热变性,在冰上使板冷却至少2分钟。

向具有热变性的RNA的每个孔中添加:

2X RT缓冲液混合物 6

20X RT酶混合物 1.5u1

cDNA的最终体积是30u1。

[1878] 实时PCR

Taqman探针:

C9orf72所有变异体:Hs00376619_m1 (FAM),目录号4351368(赛默飞世尔公司,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)

C9orf72 V3:Hs00948764_m1 (FAM),目录号4351368(赛默飞世尔公司,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)

C9orf72外显子1a:

正向引物 AGATGACGCTTGGTGTGTC

反向引物 TAAACCCACACCTGCTCTTG

探针 CTGCTGCCCGTTGCTTCTCTTT

C9orf72反义RNA/内含子:

正向引物 GGTCAGAGAAATGAGAGGGAAAG

反向引物 CGAGTGGGTGAGTGAGGA

探针 AAATGCGTCGAGCTCTGAGGAGAG

内部对照:人类HPRT1 (VIC)

Hs02800695_m1, 目录号4448486 (赛默飞世尔公司, 沃尔瑟姆, 马萨诸塞州)

[1879] PCR反应:

Lightcycler 480 预混合液	10 ul
C9 探针 (FAM)	0.5 ul
HPRT 1 (VIC)	0.5 ul
cDNA *	达 9 ul
不含核酸酶的 H2O	达 20 ul

*2ul cDNA用于所有变异体探针。9ul cDNA用于其他C9探针。

使用Bio-rad CFX96 Touch进行实时PCR

运行信息:

1 95.0C持续3:00

2 95.0C持续0:10

3 60.0C持续0:30

+板读取

4GOTO 2, 另外39次

结束

实例7.

实例测定

[1880] 描述了可用于评估所提供的寡核苷酸和组合物的实例测定。如本领域技术人员容易理解的, 可以容易地调整所描述的测定的条件和/或参数以评估各种寡核苷酸(包括具有各种靶标的寡核苷酸)。

[1881] 所进行的各种测定的简要说明:

[1882] 报告子:

[1883] 荧光素酶测定, 如本文所述。对于一些寡核苷酸, 给出两个数字(例如, 对于WV-6408的1.32/2.63); 这些数字表示重复实验。

[1884] ALS神经元:

[1885] iPSC的神经元分化: 自C9orf72相关的ALS患者(女性, 64岁)的成纤维细胞衍生的iPSC获得自RUCDR Infinite Biologics公司。将iPSC以集落形式维持在mTeSR1培养基(干细胞技术公司(STEMCELL Technologies), 温哥华(Vancouver), 不列颠哥伦比亚省(BC))中的Corning Matrigel基质(西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich), 圣路易斯(St.Louis), 密苏里州(MO))上。使用STEMdiff神经系统(干细胞技术公司, 温哥华, 不列颠哥伦比亚省)产生神经祖细胞。将iPSC悬浮于AggreWell1800平板中, 并在STEMdiff神经诱导培养基中经5天生长成胚状体, 每天更换75%的培养基。使用37 μ m细胞过滤器收集胚状体, 并将其铺板至经Matrigel涂覆的平板上的STEMdiff神经诱导培养基中。每天更换培养基, 持续7天, 铺板后2天85%-95%的胚状体出现神经玫瑰结(rosette)。手动拾取玫瑰结, 且将其转移至用聚-L-鸟氨酸和层粘连蛋白涂覆的平板的STEMdiff神经诱导培养基(干细胞技术公司, 温哥华, 不

列颠哥伦比亚省)中。每天更换培养基,持续7天,直至细胞达到90%汇合,且将其视为神经祖细胞(NPC)。将NPC用TrypLE(Gibco,可获得自赛默飞世尔公司,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)分离,并使其在补充有生长因子(20ng/ml FGF2、20ng/ml EGF、5 μ g/ml肝素)的神经维持培养基(NMM、70%DMEM、30%Ham's F12、1X B27补充剂)中在聚-L-鸟氨酸/层粘连蛋白平板上以1:2或1:3的比率进行传代。为了成熟为神经元,维持NPC且使其扩增少于五代,并在>90%汇合下使其在补充有生长因子的NMM中在聚-L-鸟氨酸/层粘连蛋白涂覆的平板上以1:4进行传代。第二天,即分化的第0天,将培养基更换成不含生长因子的新鲜NMM。将进行分化的神经元维持在NMM中,持续4周或更多周,每周两次更换50%的培养基。根据需要用TrypLE以125,000个细胞/cm²的密度重新铺板细胞。

[1886] V3/内含子:在ALS神经元中测量了V3 RNA转录物和内含子RNA转录物的敲低(KD)(图4)。敲低的V3转录物既是野生型又是含重复序列的。然而,应注意,虽然本公开不受任何特定理论束缚,但含重复序列的转录物在细胞核中可滞留更长时间,且因此可优先被敲低。对于WV-6408,V3被敲低了59%,内含子被敲低了65%。

[1887] 稳定性:

[1888] 使用小鼠(Ms)脑匀浆进行体外稳定性测定。

[1889] TLR9:

[1890] TLR9报告子测定方案:使用人类TLR9或小鼠TLR9报告子测定(HEK-BlueTM TLR9细胞,英杰公司(InvivoGen),圣地亚哥(San Diego),加利福尼亚州(California))来分析NF- κ B(NF- κ B诱导型SEAP)活性的诱导。将浓度为50 μ M(330 μ g/mL)且2倍连续稀释的寡核苷酸在水中的20 μ L的最终体积铺板至96孔板中。将HEK-BlueTM TLR9细胞以7.2x 10⁴个细胞的密度添加至各孔的180 μ L体积的HEK BlueTM检测培养基中。这些孔中的寡核苷酸的最终工作浓度是5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156、0.078和0.0375 μ M。将HEK-BlueTM TLR9细胞与寡核苷酸一起在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育16小时。孵育结束时,通过Spectramax测量655nm下的吸光度。水为阴性对照。阳性对照是WV-2021和ODN 2359(CpG寡核苷酸)。结果表示为与媒介物对照处理的细胞相比,NF- κ B活化的倍数变化。参考:人类TLR9激动剂试剂盒(英杰公司,圣地亚哥,加利福尼亚州)。在此测定中,如果未检测到或基本上未检测到活性,则认为寡核苷酸被“清除”。在一些实验中,WV-8005、WV-8006、WV-8007、WV-8008、WV-8009、WV-8010、WV-8011、WV-8012和WV-8321未显示出可评估的hTLR9活性,但一些显示出较小mTRL9活性。

[1891] 补体

[1892] 在一些实施例中,在食蟹猴血清补体活化离体测定中对补体进行评估。在离体食蟹猴血清中测量寡核苷酸对补体活化的影响。合并来自3只单独雄性食蟹猴的血清样品,并将合并物用于研究。

[1893] 通过在37 $^{\circ}$ C下在新鲜解冻的食蟹猴血清(1:30比率,v/v)中孵育最终浓度为330 μ g/mL的寡核苷酸或水对照物,来测量C3a产生的时程。具体而言,将9.24 μ L的在媒介物中的10mg/mL寡核苷酸原液或仅媒介物添加至270.76 μ L的合并的血清中,并将所得混合物在37 $^{\circ}$ C下孵育。在0、5、10和30分钟处,收集20- μ L等分试样,并通过添加2.2 μ L的18mg/mL EDTA而立即终止反应。

[1894] 使用MicroVue C3a加酶免疫测定,以1:3000的稀释度测量C3a浓度。结果呈现为,与用媒介物对照处理相比,在用寡核苷酸处理经合并的血清后,补体裂解产物的浓度增加。

[1895] PD(药效学)(C9-BAC, icv或脑室内注射):

[1896] PD和功效在以下中进行了测试:C9orf72-BAC(C9-BAC)小鼠模型:

[1897] 用于体内药理学研究的转基因小鼠已描述于O'Rourke等人2015Neuron.[神经元] 88(5):892-901中。简言之,使用自患有肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的患者的成纤维细胞衍生的细菌人工染色体(BAC)克隆来设计转基因构建体,使得人9号染色体的可读框72基因(C9orf72)在交替剪接的非编码第一外显子1a与1b之间的内含子中具有六核苷酸重复扩增(GGGGCC)(变体3)。BAC分离出约166kbp的序列(约36kbp的人C9orf72基因组序列,其中约110kbp为上游序列且约20kbp为下游序列)。在扩增不同BAC亚克隆之后,使用受限收缩成100-1000个GGGGCC重复序列的一个亚克隆。Tg(C9orf72_3)系112小鼠(JAX股票代码023099,杰克逊实验室公司(Jackson Laboratories),巴尔港(Bar Harbor),缅因州(Maine))具有C9orf72_3转基因的若干串联拷贝,其中每个拷贝具有100-1000个重复序列([GGGGCC]100-1000)。然而,仅选择表达500个或更多个重复序列的小鼠用于本文所使用的体内研究。

[1898] 体内程序:

[1899] 针对将寡核苷酸注射至侧脑中,麻醉小鼠且将其放置于啮齿动物立体定位设备上;然后在其侧脑室之一中植入不锈钢引导套管(坐标:前囟后方-0.3mm,横向+1.0mm及垂直-2.2mm),使用牙粘固粉将该套管固定在适当的位置。在注射化合物之前,使小鼠度过一周恢复期。典型药理学研究涉及在第1天注射达2.5 μ l体积的50 μ g寡核苷酸,接着在第8天进行相同量和体积的另一次注射。在第15天执行安乐死;将小鼠用阿佛丁深层麻醉且穿心灌注盐水。自头颅快速去除脑,一个半球经处理以用于组织学分析,另一半球经解剖且在干冰上冷冻以用于生物化学分析。类似地,解剖脊髓且在干冰上冷冻(腰脊髓)或处理脊髓以用于组织学分析(颈部/胸部脊髓)。

[1900] 功效(C9-BAC):病灶:

[1901] 组织制备和组织学分析

[1902] 将半脑和脊髓固定于4%多聚甲醛中保持24小时,然后将其转移至30%蔗糖中保持24-48小时并在液氮中冷冻。在-18 $^{\circ}$ C下于低温恒温器中切下20- μ m厚的连续矢状切片,并将其放置于Superfrost载玻片上。

[1903] 功效(C9-BAC):PolyGP(DPR测定):

[1904] 用于蛋白质和PolyGP量化的组织制备:

[1905] 使用2步骤提取程序来处理脑和脊髓样品;每个步骤之后,在4 $^{\circ}$ C下以10,000rpm离心10分钟。第一步骤由以下组成:将样品在RIPA(50mM Tris、150mM NaCl、0.5%DOC、1%NP40、0.1%SDS和CompleteTM,pH 8.0)中均质化。第二步骤由以下组成:将沉淀重新悬浮于5M胍-HCl中。

[1906] 使用基于中尺度的测定在各合并物中量化PolyGP。简言之,将多克隆抗体AB1358(密理博公司(Millipore)),可获得自密理博西格玛公司(Millipore Sigma),比勒利卡(Billerica),马萨诸塞州)用作捕获和检测抗体。在4 $^{\circ}$ C下,将多阵列96Sm点滴板包SECTOR板用直接在小点上的、在PBS中的1 μ l的10 μ g/ml纯化的抗polyGP抗体(密理博公司,AB1358,可获得自密理博西格玛公司,比勒利卡,马萨诸塞州)涂覆过夜。用PBST(在PBS中的0.05%吐温-20)洗涤3次后,在室温下,将板用MSD阻断剂A试剂盒(R93AA-2)或10%FBS/PBS阻断,

持续1小时。将自HEK-293细胞纯化(通过在质粒转染之后进行抗FLAG亲和纯化,金斯瑞公司(Genescript)定制)的Poly-GP用10%FBS/PBS进行连续稀释,且用作标准品。将25 μ l的标准品poly-GP和样品(经稀释或未经稀释的)添加至各孔,在室温下孵育1-2小时。用PBST洗涤3次后,每孔添加25 μ l经磺基标记的抗GP(AB1358),且在室温下再孵育一小时。然后洗涤板3次,向各孔中添加150 μ l/孔的MSD读取缓冲液T(1x)(R92TC-2,MSD),并根据制造商的默认设置通过MSD(MESO QUICKPLEX SQ 120)进行读数。

[1907] 通过蛋白质印迹法测定C9orf72蛋白质的表达。简言之,通过4%-12%SDS-PAGE(标准凝胶,伯乐公司(Bio-Rad))对来自RIPA提取物的蛋白质进行大小分级,且将其转移至PVDF膜上。为了检测C9orf72,使用小鼠单克隆抗C9orf72抗体GT779(1:2000;吉恩特克斯公司(GeneTex),尔湾市(Irvine),加利福尼亚州)然后使用DyLight缀合的二级抗体对膜进行免疫印迹。使用Odyssey/Li-Cor成像系统进行可视化。

一些其他缩写:

Cx:皮层

HP:海马体

KD:敲低

SC:脊髓

[1908] Str:纹状体

[1909] 下文呈现了实验的其他方案。

[1910] 本文中描述了用于检测靶核酸的杂交测定的非限制性实例。这种测定可用于检测和/或量化C9orf72寡核苷酸、或针对任何靶标(包括并非C9orf72的靶标)的任何其他核酸或寡核苷酸。

药代动力学研究:

用于寡核苷酸量化和转录物量化的组织制备:

[1911] 解剖组织,并新鲜冷冻于预先称重的微量离心管中。通过对管重新称重来计算组织重量。将4体积的Trizol或裂解缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)添加至一个单位重量(用于1mg组织的4 μ l缓冲液)。在4C下,通过Precellys Evolution组织匀浆器(贝尔坦科技公司(Bertin Technologies),蒙蒂尼勒托讷(Montigny-le-Bretonneux),法国)进行组织裂解,直至所有组织块溶解为止。将30-50 μ l的组织裂解物保存于96孔板中以进行PK测量,并将其余裂解物在-80C下储存(如果其处于裂解缓冲液中)或继续进行RNA提取(如果其处于Trizol缓冲液中)。

转录物量化:

杂交探针(IDT-DNA)

捕获探针:“C9-内含子-帽”/5AmC12/TGGCGAGTGG

检测探针:“C9-内含子-Det”:GTGAGTGAGG/3BioTEG/

5AmC12是具有C₁₂连接子的5'-胺。

3BioTEG是生物素化的探针。

[1912] 在37C下,将马来酸酐活化的96孔板(Pierce 15110)用在2.5%NaHCO₃(Gibco, 25080-094)中的50 μ l的500nM的捕获探针涂覆2小时。然后将板用PBST(PBS+0.1%吐温-20)洗涤3次,并用5%脱脂乳-PBST在37C下阻断1小时。将有效负载寡核苷酸连续稀释至基质

中。将此标准品与初始样品一起用裂解缓冲液(4M胍;0.33%N-月桂基肌氨酸;25mM柠檬酸钠;10mM DTT)稀释,使得所有样品中的寡核苷酸量小于50ng/ml。将20 μ l经稀释的样品与于PBST中稀释的180 μ l 333nM检测探针混合,然后在PCR仪(65C,10分钟;95C,15分钟;4C ∞)中变性。将50 μ l变性样品以一式三份分配于经阻断的ELISA板中,并在4C下孵育过夜。在用PBST洗涤3次后,添加在PBST中的1:2000链霉亲和素-AP(SouthernBiotech公司,7100-04),每孔50 μ l,并在室温下孵育1小时。在用PBST充分洗涤之后,添加100 μ l AttoPhos (Promega S1000),在室温下于黑暗中孵育10分钟,并在读板仪(美谷分子仪器公司(Molecular Device),M5)荧光通道上读数:Ex435 nm,Em555 nm。根据标准曲线,通过4参数回归计算样品中的寡核苷酸。

[1913] 针对GGGGCC和GGCCCC RNA病灶的FISH方案

[1914] 固定:

[1915] 使载玻片在室温下干燥30分钟,然后在4%PFA中固定20分钟。固定后,将载玻片在PBS中洗涤3次,然后在4 $^{\circ}$ C下于70%预冷却乙醇中储存至少30分钟。

[1916] 预杂交:

[1917] 将载玻片在FISH洗涤缓冲液(40%甲酰胺、在DEPC水中的2XSSC)中再次水合,持续10分钟。在载玻片上添加杂交缓冲液(40%甲酰胺、2X SSC、0.1mg/ml BSA、0.1g/ml硫酸葡聚糖、1%硫酸氧钒复合物、在DEPC水中的0.25mg/ml tRNA),并在55 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。

[1918] 探针的制备:

[1919] 使Cy3-(GGCCCC)3探针(检测有义重复扩增)和Cy3-(GGGGCC)3探针(检测反义重复扩增)在95 $^{\circ}$ C下变性,持续10分钟。在冰上冷却后,用冷杂交缓冲液将探针稀释至200ng/ml。

[1920] 杂交:

[1921] 将载玻片简单地用FISH洗涤缓冲液洗涤,且将经稀释的探针添加至载玻片上。将载玻片在55 $^{\circ}$ C下于杂交仪中孵育3小时。杂交后,将载玻片在55 $^{\circ}$ C下用FISH洗涤缓冲液洗涤3次,每次洗涤15分钟。然后将载玻片简单地用1XPBS洗涤一次。

[1922] 神经元核免疫荧光染色:

[1923] 将载玻片用阻断溶液(在PBS中的2%正常山羊血清)阻断1小时。将抗NeuN抗体(MAB377,密理博公司)在阻断溶液中以1:500稀释,并在4 $^{\circ}$ C应用于载玻片过夜。然后将载玻片用PBS洗涤3次,并与具有Alexa Fluor 488的1:500稀释的山羊抗小鼠二级抗体(生命技术公司(Life technology))一起在室温下孵育1小时。然后将载玻片用PBS洗涤3次。最后,将载玻片用DAPI封片以供成像。

[1924] 成像和病灶量化:

[1925] 用40X放大率的RPI旋转盘共焦显微镜(蔡司公司(Zeiss))拍摄图像。收集488、CY3和DAPI通道。利用ImageJ软件(NIH)量化RNA病灶。

体外RNA酶HC活性

[1926] 将寡核苷酸-RNA双链体与人RNA酶HC一起在37 $^{\circ}$ C下孵育。通过混合寡核苷酸和RNA(各20 μ M)的等摩尔溶液,加热到合适的温度(例如90 $^{\circ}$ C)持续一段时间(例如2分钟),并在数小时内缓慢冷却,来制备双链体。每个RNA酶HC反应含有在RNA酶H缓冲液(75mM KCl,50mM Tris-HCl,3mM MgCl₂,10mM二硫苏糖醇,pH=8.3)中的5.56 μ M寡核苷酸-RNA双链体,反应体积为90 μ L。将混合物在37 $^{\circ}$ C下预孵育10分钟,然后添加10 μ L酶溶液(0.025 μ M),最终浓度为

5.0 μ M底物和0.0025 μ M RNA酶HC (2000:1比率)。使用7.0 μ L的500mM EDTA二钠水溶液在5、10、15、30、45、60分钟时将反应淬灭。在0分钟的时间点,将EDTA添加至反应混合物中,之后添加酶。对照确保EDTA完全抑制酶活性。在所有反应被淬灭之后,使用例如HPLC进行分析。例如,在70 $^{\circ}$ C下将10 μ L的每个反应注射到Agilent Poroshell 120EC-C18柱(2.7 μ m,2.1x50mm)上,使用缓冲液A(200mM HFIP和8mM三乙胺)和缓冲液B(A+甲醇,50:50,v/v)作为洗脱剂,使用下表中的梯度。

	时间 (min)	流速 (ml/min)	%A	%B	曲线
1	0.0	0.20	90.0	10.0	
2	15.00	0.20	70.0	30.0	6
3	22.00	0.20	40.0	60.0	6
4	25.00	0.20	5.0	95.0	6
5	25.50	0.20	90.0	10.0	6
6	30.0	0.20	90.0	10.0	1

[1927] 在合适的波长(例如254nm和280nm)下记录UV吸收。将色谱图中的峰面积(对应于全长RNA寡聚物)进行积分,并针对反义链进行标准化。将针对0分钟处的数据的为100%的剩余RNA量相对于时间作图,以显示RNA切割的相对速率。通过LC/MS鉴定RNA切割产物。实例数据呈现于图2和图3中。如所证实的,所提供的寡核苷酸(其骨架手性中心模式包含OpSpSp)的手性控制的寡核苷酸组合物可以提供对靶核酸的特别有用和有利的切割。

[1928] 虽然本文中已描述且说明各种实施例,但本领域普通技术人员将容易想到,用于执行本公开中所描述的功能和/或获得本公开中所描述的结果和/或一个或多个优势的各种其他方法和/或结构、以及此类变化形式和/或修改中的每一者均被视为包括在内。更一般而言,本领域普通技术人员将容易理解,本文所述的所有参数、尺寸、材料和构型意指实例,并且实际参数、尺寸、材料和/或构型将取决于使用本公开的教导的一个或多个特定应用。本领域技术人员将认识到,或能够使用不超出常规的实验来确定,本公开中所述的本公开的特定实施例的许多等效物。因此,应理解,上述实施例仅通过实例方式呈现,且在所附权利要求书及其等效物的范围内,可以与具体描述和要求的不同的方式实践所要求的技术。另外,如果特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法不是相互不兼容的,则在本公开的范围内包括两个或更多个此类特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合。

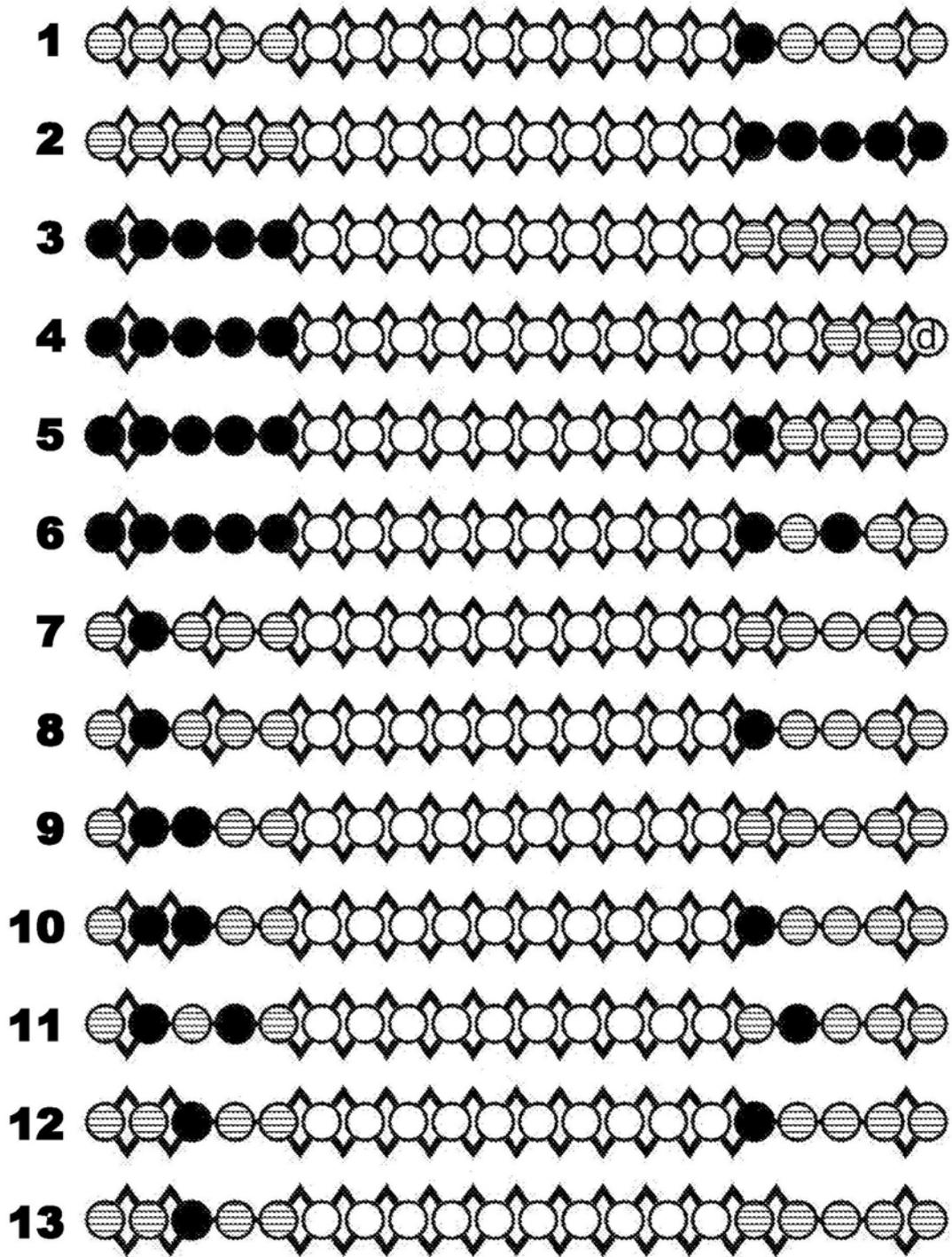


图1A

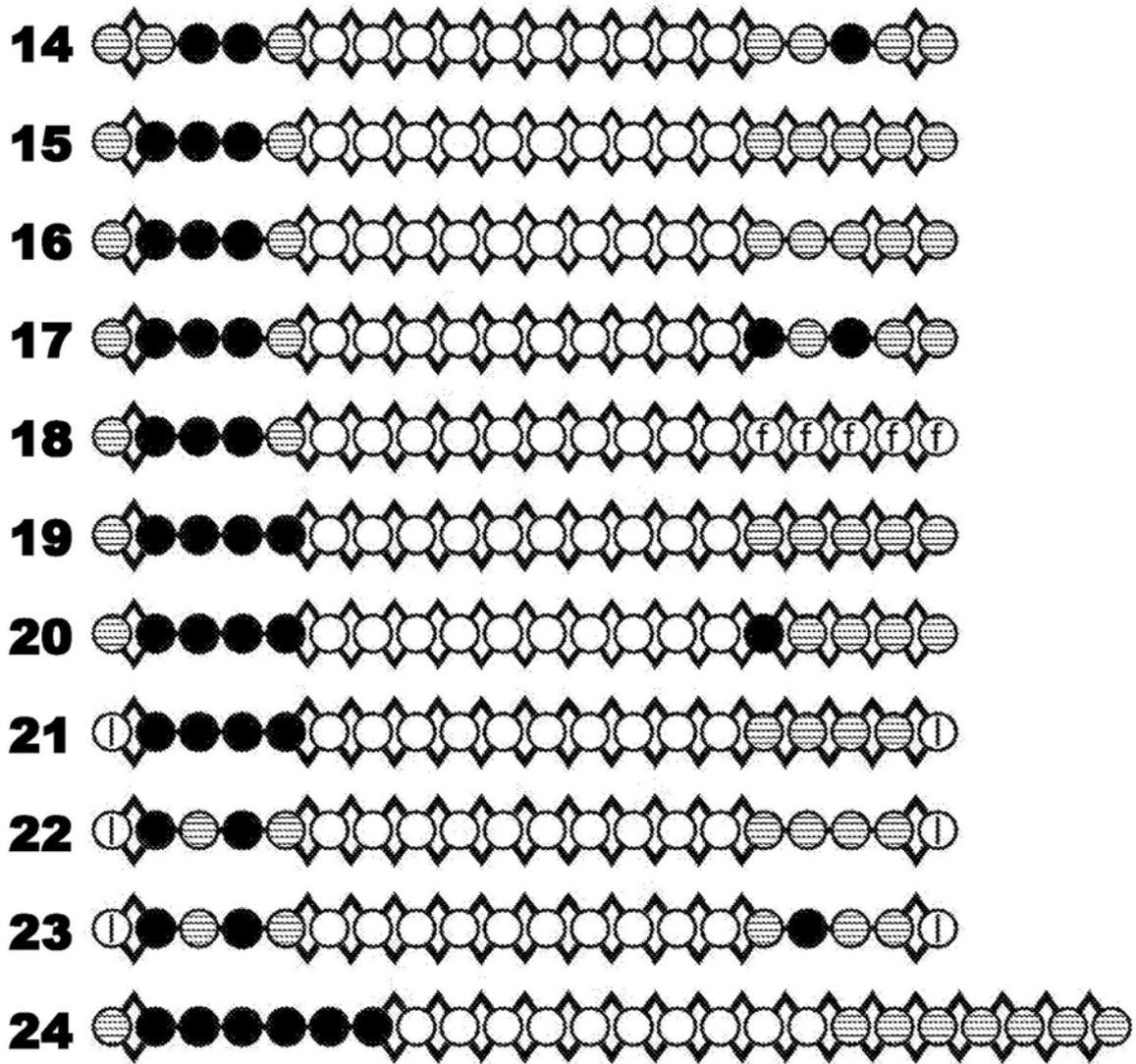


图1B

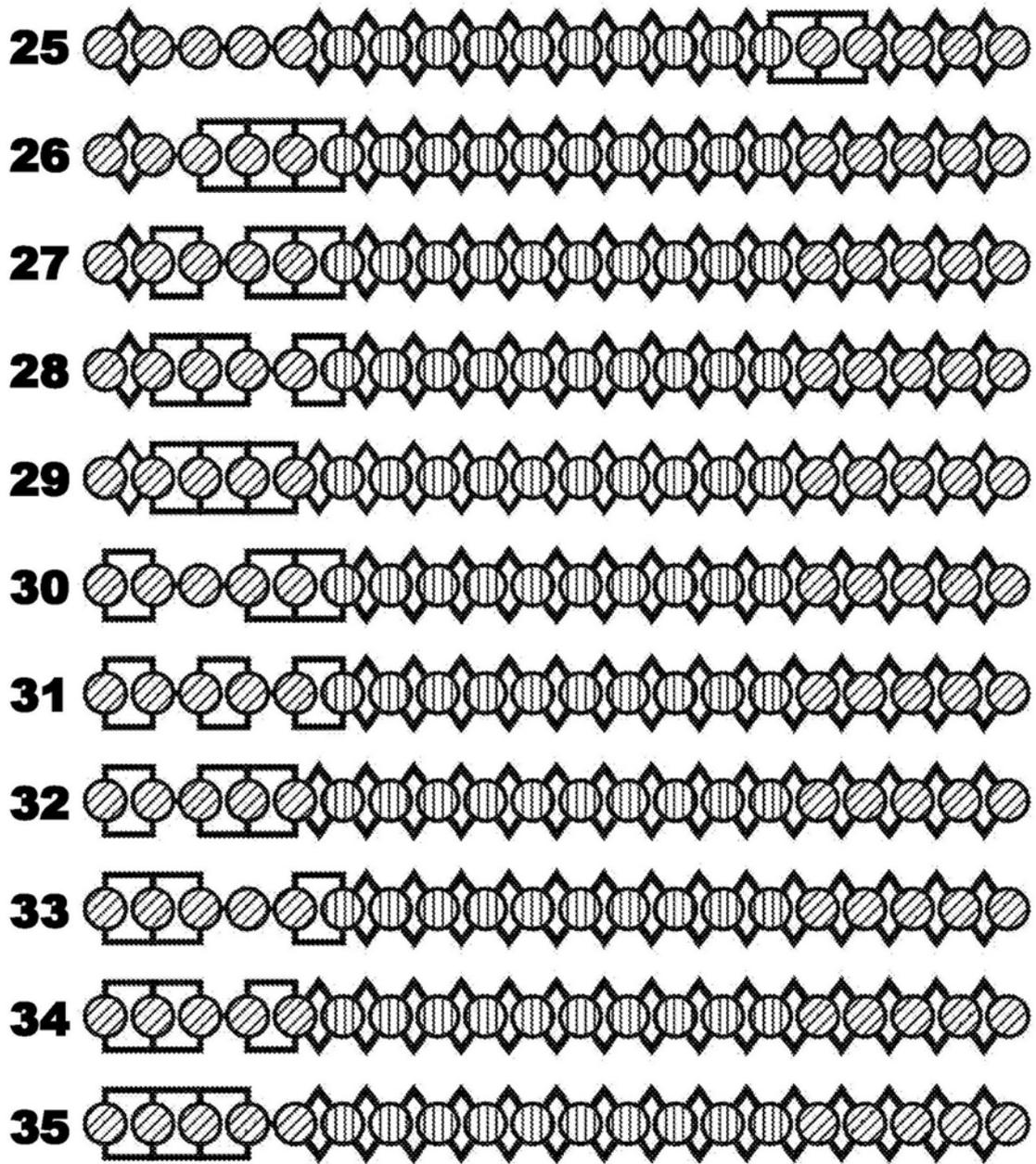


图1C

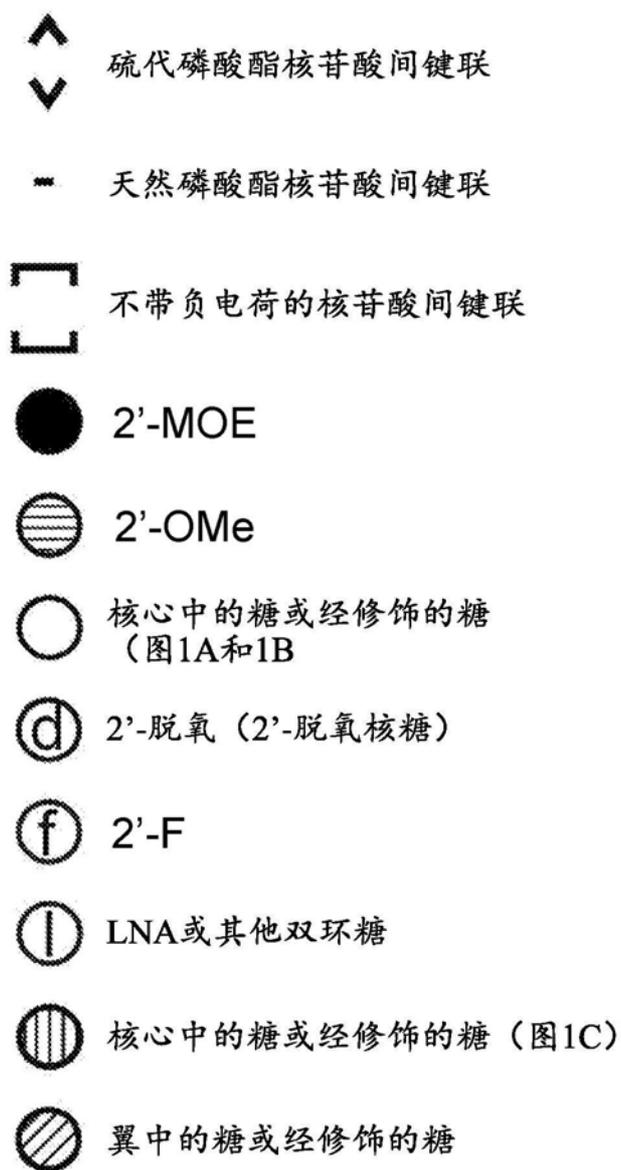


图1D

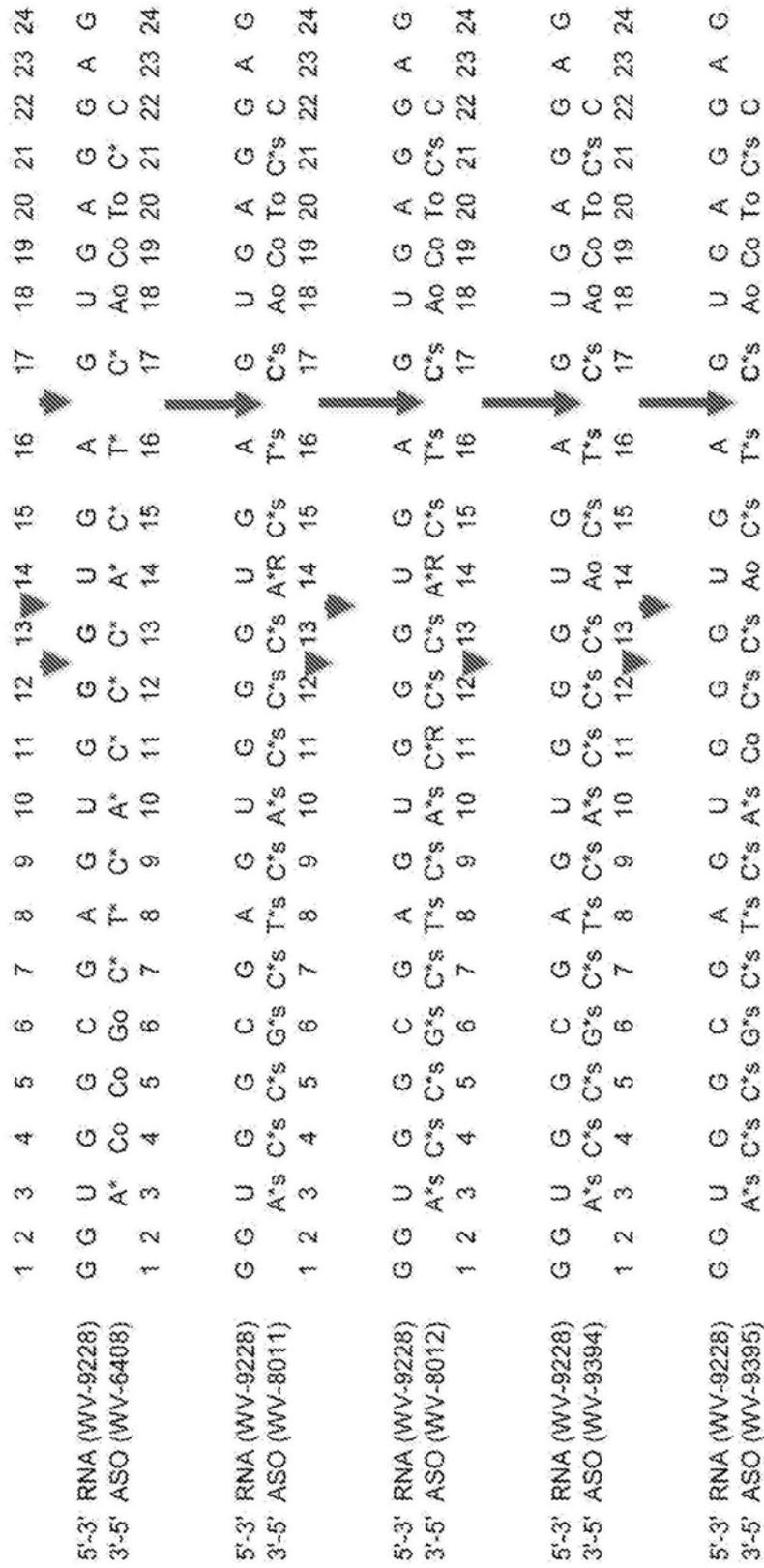


图2

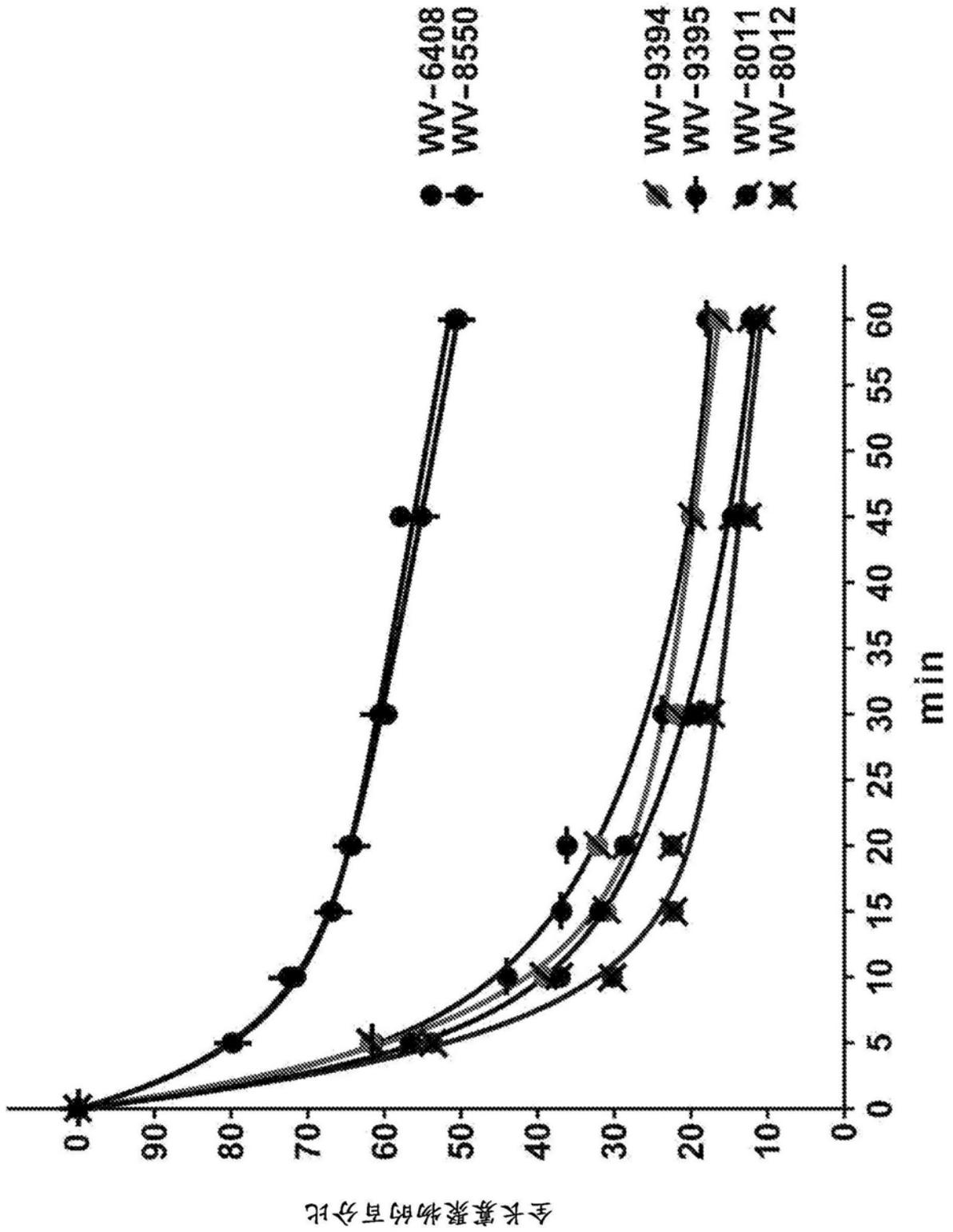


图3

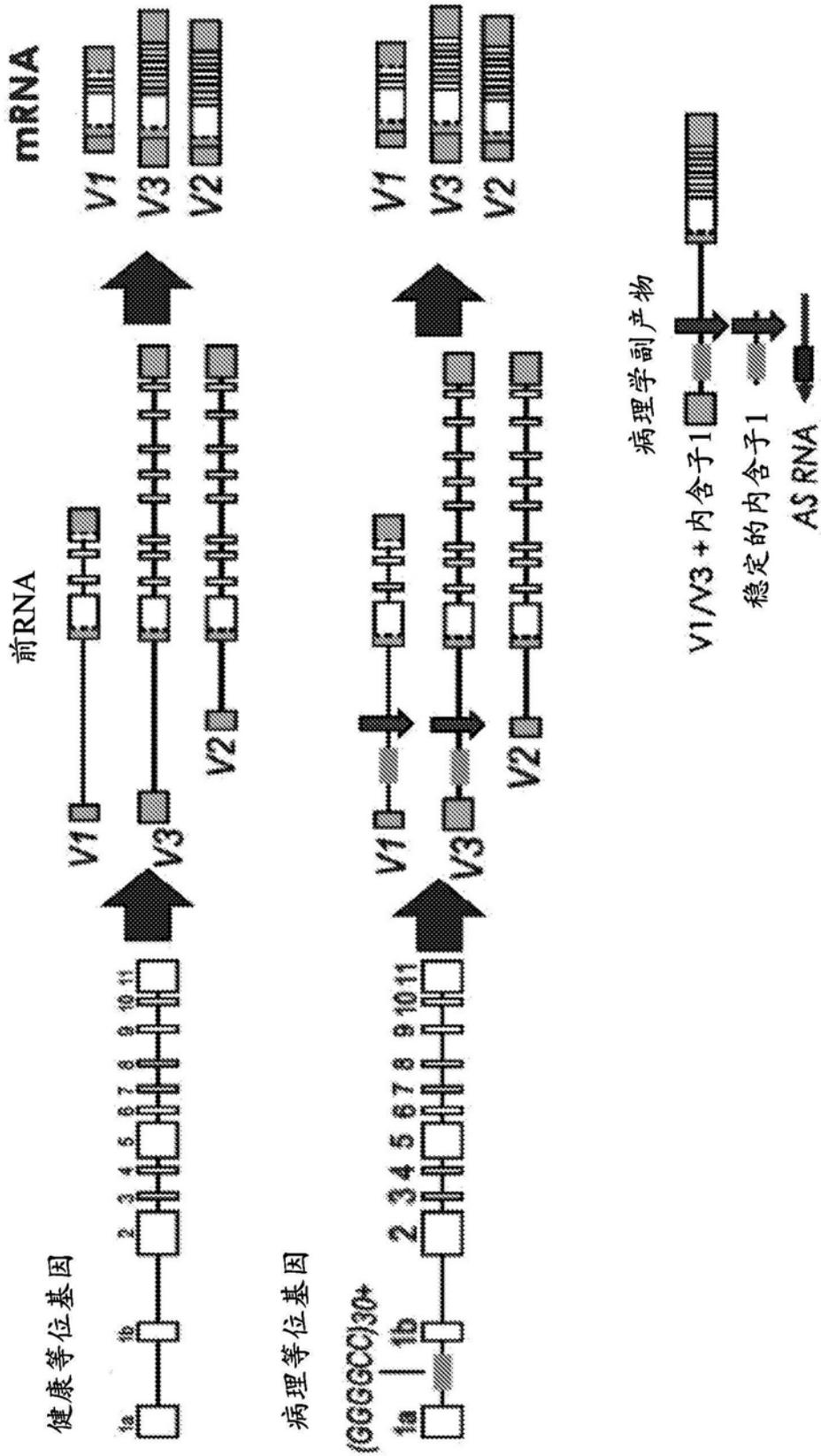


图4