(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114761557 B
(45)授权公告日 2024.11.15

(21)申请号 202080082980.8
(22)申请日 2020.10.02
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114761557 A
(43)申请公布日 2022.07.15
(30)优先权数据
62/909278 2019.10.02 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/053999 2020.10.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/067744 EN 2021.04.08

(73)专利权人 迪克纳制药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 W·王 N·纳泽夫
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄登高 初明明

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2006.01)
(56)对比文件
WO 2019079781 A2,2019.04.25
审查员 史娇阳

权利要求书3页 说明书58页
序列表105页 附图32页

(54)发明名称

具有最小氟含量的小干扰RNA的化学修饰

(57)摘要

本发明提供用于降低基因的表达或活性的寡核苷酸、其组合物以及使用方法,所述寡核甘酸包含2'-O-甲基(2'-OMe)和2'-脱氧-2'-氟(2'-F)修饰。

CN 114761557 B

1.一种寡核苷酸,所述寡核苷酸包含:

包含17至36个核苷酸的有义链,其中所述有义链具有第一区(R1)和第二区(R2),其中所述有义链的所述第二区(R2)包含第一子区(S1)、第二子区(S2)和接合所述第一区和所述第二区的四环(L)或三环(triL),其中所述第一子区和所述第二子区形成第二双链体(D2);

包含20至22个核苷酸的反义链,其中所述反义链在其3'末端处包含至少1个单链核苷酸,其中所述反义链的位置2、5和14处的核苷酸的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA),并且其中所述有义链和所述反义链为单独链;以及

由所述有义链的所述第一区和所述反义链形成的第一双链体(D1),其中所述第一双链体的长度为12至20个碱基对,并且具有7至10个在糖部分的2'-位置处用2'-F修饰的核苷酸。

2.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置1、3、7和10处至多3个核苷酸中的每一者处的糖部分另外用2'-F修饰。

3.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述有义链的位置8至11处的核苷酸中的每一者的糖部分另外用2'-F修饰。

4.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述有义链的位置1至7和12至20处的核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

5.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述有义链的位置1至7和12至17处的核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

6.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置2、5和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

7.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置1、2、5和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

8.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置1、2、3、5、7和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉

伯核酸(2'-FANA)。

9.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置2、3、5、7和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

10.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置1、2、3、5、10和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

11.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置2、3、5、10和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

12.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置2、3、5、7、10和14处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

13.如权利要求1或12所述的寡核苷酸,其中所述反义链具有3个在糖部分的2'-位置处用2'-F修饰的核苷酸。

14.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述第二双链体的长度为1至6个碱基对。

15.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述第二双链体包含至少一个双环核苷酸。

16.如权利要求15所述的寡核苷酸,其中所述第二双链体的长度为1至3个碱基对。

17.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述三环具有GAA或AAA的核苷酸序列或者其中所述四环为选自由GAAA、UNCG、GNRA或CUUG组成的组的RNA四环或选自由d(GNAB)、d(CNNG)或d(TNCG)组成的组的DNA四环,其中N为U、A、C、G中的任一者,并且R为G或A。

18.如权利要求1所述的寡核苷酸,其中所述第二双链体中的各核苷酸的糖部分用2'-O-甲基(2'-OMe)修饰。

19.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述四环或所述三环中的核苷酸中的至少一者缀合于配体。

20.如权利要求19所述的寡核苷酸,其中所述三环中的1至3个核苷酸或所述四环中的1至4个核苷酸缀合于配体。

21.如权利要求19所述的寡核苷酸,其中所述配体包含N-乙酰基半乳糖胺。

22.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述反义链的位置1处的核苷酸包含磷酸酯模拟物。

23.如权利要求1-12中任一项所述的寡核苷酸,其中所述有义链包含36个核苷酸并且所述反义链包含22个核苷酸。

24.一种药物组合物,所述药物组合物包含前述权利要求中的任一项所述的寡核苷酸和药学上可接受的载体。

25.权利要求1至23中任一项所述的寡核苷酸或权利要求24所述的组合物在制备用于降低受试者中靶基因的表达的药物中的用途,其中向所述受试者施用足以降低所述受试者中靶基因的表达的量的所述寡核苷酸或所述组合物。

26.权利要求1至23中任一项所述的寡核苷酸或权利要求24所述的组合物在制备用于治疗或预防受试者的疾病或病症的药物中的用途,其中向所述受试者施用足以抑制引起所述受试者的疾病的基因的表达的量的所述寡核苷酸或所述组合物。

具有最小氟含量的小干扰RNA的化学修饰

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求2019年10月2日提交的美国临时专利申请号62/909,278的权益,所述申请的内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及包含2'-O-甲基(2'-OMe)和2'-脱氧-2'-氟(2'-F)修饰的寡核苷酸(例如,RNA干扰寡核苷酸)。

[0004] 发明背景

[0005] 已研发出经由RNA干扰(RNAi)途径降低基因表达的寡核苷酸。举例而言,已研发出各链具有19至25个核苷酸的大小和至少一个3'突出端具有1至5个核苷酸的RNAi寡核苷酸(参见例如美国专利号8,372,968)。还研发出由切丁酶(Dicer)加工以产生活性RNAi产物的较长寡核苷酸(参见例如美国专利号8,883,996)。进一步的工作产生了延伸的双链寡核苷酸,其中至少一个链的至少一端延伸超出双链体靶向区,包括其中所述链中的一者包括热力学上稳定的四环结构的结构(参见例如美国专利号8,513,207和8,927,705以及WO2010033225,其以引用的方式整体并入本文中)。此类结构可包括单链延伸部分(在分子的一侧或两侧)以及双链延伸部分。

[0006] 此类RNAi寡核苷酸的化学修饰为充分利用此类别的分子的治疗潜能所必需的。已研发出各种化学修饰且将其应用于RNAi寡核苷酸以改进其药代动力学和药效学性质(Deleavey和Damha,CHEM.BIOL.,19:937-954,2012),并且阻断固有的免疫活化(Judge等人,MOL.THER.,13:494-505,2006)。最常见的化学修饰之一为核糖核苷酸的呋喃糖的2'-OH,因为其参与了核酸酶降解。已报告在整个双链体中具有2'-O-甲基(2'-OMe)和2'-脱氧-2'-氟(2'-F)的组合的充分化学修饰的siRNA且其显示优异的稳定性和RNAi活性(Morrissey等人,HEPATOLOGY,41:1349-1356,2005;Allerson等人,J.MED.CHEM.,48:901-904,2005;Hassler等人,NUCLEIC ACID RES.,46:2185-2196,2018)。最近,N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)缀合的化学修饰的siRNA已展示有效的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPr)介导的体内向肝细胞的递送(Nair等人,J.AM.CHEM.SOC.,136:16958-16961,2014)。若干GalNAc缀合的RNAi平台(包括GalNAc切丁酶-底物缀合物(GalXC)平台)已进入用于治疗广泛范围的人类疾病的临床研发中。

[0007] 在研发基于寡核苷酸的治疗剂(包括RNAi GalNAc缀合物)中使用化学修饰的核苷类似物的一个主要问题为与修饰相关的潜在毒性。治疗性寡核苷酸可在患者体内缓慢降解,从而释放可潜在地磷酸化且并入至细胞DNA或RNA中的核苷类似物。在抗病毒治疗剂的领域中,在许多小分子核苷酸抑制剂的临床研发期间已显现出毒性(Feng等人,ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,60:806-817,2016)。据报告充分硫代磷酸化的反义寡核苷酸的2'-F修饰致使细胞蛋白质减少和双链DNA断裂,从而在体内产生急性肝毒性(Shen等人,Nucleic Acid Res.,43:4569-4578,2015;Shen等人,NUCLEIC ACID RES.,46:2204-2217,2018)。迄今为止,在RNAi寡核苷酸的情况下未观察到关于此类2'-F修饰的

责任的证据(Janas等人,NUCLEIC ACID THER.,26:363-371,2016;Janas等人,NUCLEIC ACID THER.,27:11-22,2016)。此外,2'-F siRNA在临床试验中具有良好耐受性。尽管如此,仍需要最小化非天然核苷类似物(诸如2'-F修饰的核苷)在治疗性RNA寡核苷酸中的使用。

[0008] 不同于2'-脱氧-2'-氟RNA,2'-O-甲基RNA为在tRNA和其他小RNA中发现的以转录后修饰形式出现的天然存在的RNA修饰。另外已知与不太庞大的2'-F修饰相比,更庞大的2'-O-甲基修饰赋予更好的代谢稳定性。因此,在稳定性和耐受性方面,2'-OMe优于2'-F。然而,已展示更庞大的2'-Ome如果在siRNA的序列中未恰当地定位,则会干扰RNA蛋白质结合且抑制RNAi活性(Chiu等人,RNA,9:1034-1048,2003;Prakash等人,J.MED.CHEM.,48:4247-4253,2005;Zheng等人,FASEB J.,27:4017-4026,2013)。

[0009] 为进一步减少2'-F含量且同时增加2'-OMe含量以使得在不损害RNAi活性的情况下可改善稳定性和耐受性,在已经展示良好效力和持续时间的DsiRNA缀合物中微调2'-OMe和2'-F的位置(修饰模式)为必需的。最新报告已试图优化21/23聚体siRNA GalNAc缀合物平台的修饰模式(Foster等人,Mol.Ther.26:708-717,2018)。然而,所述报告并未鉴定如本文所公开的赋予寡核苷酸高效力和持续时间的2'-OMe和2'-F的模式,包括对2'-OMe取代具有较差耐受性的位置。所述报告也未特定针对如本文所公开的三环和四环GalXC平台鉴定具有最小2'-F含量的先进设计。

发明内容

[0010] 本公开为基于用2'-脱氧-2'-氟(2'-F)和2'-O-甲基(2'-OMe)修饰修饰寡核苷酸(例如,RNA干扰寡核苷酸)以增加其效力和持续时间的策略研究。

[0011] 因此,本公开的方面提供一种寡核苷酸,所述寡核苷酸包含:包含17至36个核苷酸的有义链,其中所述有义链具有第一区(R1)和第二区(R2),其中所述有义链的所述第二区包含第一子区(S1)、第二子区(S2)和接合所述第一区和所述第二区的四环(L)或三环(triL),其中所述第一区和所述第二区形成第二双链体(D2);包含20至22个核苷酸的反义链,其中所述反义链在其3'端处包含至少1个单链核苷酸,其中所述反义链的位置5处的核苷酸的糖部分用2'-F修饰并且所述反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分用选自由以下组成的组的修饰进行修饰:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA),并且其中所述有义链和所述反义链为单独链;和由所述有义链的所述第一区和所述反义链形成的第一双链体(D1),其中所述第一双链体的长度为12至20个碱基对且具有7至10个在糖部分的2'-位置处用2'-F修饰的核苷酸。

[0012] 本公开的一个或多个实施方案的细节阐述于以下描述中。本公开的其他特征或优点将根据若干实施方案的详细描述以及随附权利要求书变得显而易见。

附图说明

[0013] 图1A至图1C示出来自有义链结构活性关系(SAR)的数据。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA基因敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图1A为示出有义链的效力的图,其中所述有义链上的位置

17和19用2'-F修饰。图1B为示出有义链的效力的图,其中所述有义链的位置19用2'-F修饰并且所述有义链的位置17用2'-OMe修饰。图1C为示出有义链的效力的图,其中所述有义链上的位置17和19用2'-OMe修饰。

[0014] 图2A至图2D示出来自反义链结构活性关系(SAR)的数据。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图2A为示出反义链的效力的图,其中所述反义链上的位置15、17和19用2'-F修饰。图2B为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置15和17用2'-F修饰并且所述反义链的位置19用2'-OMe修饰。图2C为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置15用2'-F修饰并且所述反义链的位置17和19用2'-OMe修饰。图2D为示出反义链的效力的图,其中所述反义链上的位置15、17和19用2'-OMe修饰。

[0015] 图3A至3H示出来自反义链结构活性关系(SAR)的数据。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图3A为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3和5至10用2'-F修饰并且所述反义链的位置4用2'-OMe修饰。图3B为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、5至8和10用2'-F修饰并且所述反义链的位置4和9用2'-OMe修饰。图3C为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、5至6、8和10用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、7和9用2'-OMe修饰。图3D为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、6、8和10用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、5、7和9用2'-OMe修饰。图3E为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至2、6、8和10用2'-F修饰并且所述反义链的位置3、4、5、7和9用2'-OMe修饰。图3F为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至2、8和10用2'-F修饰并且所述反义链的位置3至7和9用2'-OMe修饰。图3G为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至2用2'-F修饰并且所述反义链的位置3至9用2'-OMe修饰。图3H为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至2用2'-F修饰并且所述反义链的位置3至10用2'-OMe修饰。

[0016] 图4A至图4E示出来自反义链结构活性关系(SAR)的数据,其中维持在位置5处的2'-F修饰且用2'-OMe探测位置1至10。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图4A为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、6、8、10、14和15用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、5、7、9和11至13用2'-OMe修饰。图4B为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、6、8、10和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、5、7、9、11至13和15用2'-OMe修饰。图4C为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、6、8、10、14和15用2'-F修饰并且所述反义链的位置3至5、7、9、11至13和15用2'-OMe修饰。图4D为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、6、8、10、14和15用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3至5、7、9和11至13用2'-OMe修饰。图4E为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3至13和15用2'-OMe修饰。

[0017] 图5A至5H示出来自反义链结构活性关系(SAR)的数据,其中维持在位置2和14处的2'-F修饰,同时向位置3至6处的种子区逐渐进行2'-F的添加。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图5A为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2和14用2'-

F修饰并且所述反义链的位置1和3至13用2'-OMe修饰。图5B为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、3和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1和4至13用2'-OMe修饰。图5C为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、4和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3和5至13用2'-OMe修饰。图5D为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、5和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3、4和6至13用2'-OMe修饰。图5E为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、6和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3至5和7至13用2'-OMe修饰。图5F为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、3、5和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、4和6至13用2'-OMe修饰。图5G为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、5、6和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3、4和7至13用2'-OMe修饰。图5H为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、3、5、6和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、4和7至13用2'-OMe修饰。

[0018] 图6A至图6F示出来自反义链结构活性关系(SAR)的数据,其中保持在位置3和5处的2'-F修饰,同时向位置7至10逐渐进行2'-F的添加。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图6A为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5和14用2'-F修饰。图6B为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5和14用2'-F修饰并且所述有义链的位置9用2'-OMe修饰。图6C为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5、7和14用2'-F修饰并且所述有义链的位置9用2'-OMe修饰。图6D为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5、8和14用2'-F修饰并且所述有义链的位置9用2'-OMe修饰。图6E为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5、9和14用2'-F修饰并且所述有义链的位置9用2'-OMe修饰。图6F为示出反义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5、10和14用2'-F修饰并且所述有义链的位置9用2'-OMe修饰。

[0019] 图7A至图7H示出来自具有最少2'-F修饰的反义链的结构活性关系(SAR)的数据。在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的带切口的四环GalNAc缀合物之后48小时,测量到HAO1靶mRNA敲低。效力以半数最大抑制浓度(IC_{50})确定。图7A为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、3、5、7、9、11、13至15、17和19用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6、8、10、12、16和18用2'-OMe修饰,并且其中所述有义链的位置3、5、7至13、15、17和19用2'-F修饰并且所述有义链的位置1、2、4、6、14、16和18用2'-OMe修饰。图7B为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、5和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置1、3、4和6至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7C为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置1、2、5和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置3、4和6至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7D为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、5、7和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6和8至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7E为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、5、10和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6至9和11至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7F为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置

1至3、5、7、9和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6、8和10至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7G为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置1至3、5、7、10和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6、8、9和11至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7H为示出反义链和有义链的效力的图,其中所述反义链的位置2、3、5、7、10和14用2'-F修饰并且所述反义链的位置4、6、8、9和11至13用2'-OMe修饰,其中所述有义链的位置8至11用2'-F修饰并且所述有义链的位置1至7和12至19用2'-OMe修饰。图7I为示出注射有图7A至7H中所描绘的寡核苷酸的小鼠中的HAO1mRNA表达的图。

[0020] 图8为示出注射有表8中所描绘的寡核苷酸的小鼠中的HAO1mRNA表达的图。小鼠注射有PBS作为对照。

[0021] 图9A至图9B示出具有最少2'-F修饰的寡核苷酸集合的体外和体内数据。图9A为示出用表9中所描绘的寡核苷酸转染的细胞中的APOC3 mRNA表达的图。图9B为示出注射有表9中所描绘的寡核苷酸的小鼠中的APOC3 mRNA表达的图。小鼠注射有PBS作为对照。

[0022] 图10示出环区中具有3个GalNAc缀合的核苷酸和高2'-F修饰模式或标记为模式1或模式2的低2'-F修饰模式中的一者的GYS2dsRNA的体内数据。反义链在5'端处含有3个硫代磷酸酯(3PS)或2个硫代磷酸酯(2PS)。

具体实施方式

[0023] 本公开的方面提供一种寡核苷酸(例如,RNA干扰寡核苷酸),所述寡核苷酸包含修饰模式(例如,2'-脱氧-2'-氟(2'-F)和2'-O-甲基(2'-OMe)修饰模式),相较于其未经修饰的对应物,所述修饰模式改变寡核苷酸的活性。因此,本文中提供的修饰模式可适用于增加寡核苷酸与其靶标的结合(也称为寡核苷酸效力)和/或降低寡核苷酸与非靶标的结合(也称为脱靶效应)。在一些实施方案中,本文中提供的修饰模式可适用于增加寡核苷酸对降解的抗性和/或增加寡核苷酸于细胞中的持续时间。

[0024] (I)定义

[0025] 大致:如本文中所使用,在应用于一个或多个目标值时,术语"大致"或"约"是指与所陈述的参考值类似的值。在某些实施方案中,除非另外陈述或以其他方式从上下文显而易见,否则术语"大致"或"约"是指在任一方向(大于或小于)上处于所陈述参考值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的值内的一系列值(除非此类数字将超出可能值的100%)。

[0026] 施用:如本文中所使用,术语"施用"或"施用"意指以药理学上适用的方式向受试者提供物质(例如,寡核苷酸)(例如,以治疗受试者的疾患)。寡核苷酸还可通过使用本领域中已知的方法的转染或感染来施用,所述方法包括但不限于McCaffrey等人(2002),NATURE,418(6893),38-9(流体动力学转染)或Xia等人(2002),NATURE BIOTECHNOL.,20(10),第1006-10页(病毒介导的递送)中所描述的方法。

[0027] 互补:如本文中所使用,术语"互补"是指核苷酸(例如,相对核酸上或单核酸链的相对区上的两个核苷酸)之间的允许核苷酸彼此形成碱基对的结构关系。举例而言,与相对核酸的嘧啶核苷酸互补的一个核酸的嘌呤核苷酸可通过彼此形成氢键而碱基配对在一起。

在一些实施方案中,互补核苷酸可以沃森-克里克方式(Watson-Crick manner)或以允许形成稳定双链体的任何其他方式碱基配对。在一些实施方案中,如本文中所描述,两个核酸可具有彼此互补以形成互补区的核苷酸序列。

[0028] 脱氧核糖核苷酸:如本文中所使用,术语"脱氧核糖核苷酸"是指与核糖核苷酸相比较,其戊糖的2'位置处具有氢的核苷酸。经修饰的脱氧核糖核苷酸为除在2'位置处外具有一个或多个修饰或原子取代(包括糖、磷酸酯基或碱基中的修饰或取代,或糖、磷酸酯基或碱基的修饰或取代)的脱氧核糖核苷酸。

[0029] 双链寡核苷酸:如本文中所使用,术语"双链寡核苷酸"是指实质上呈双链体形式的寡核苷酸。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对形成于具有共价分离的核酸链的核苷酸的反平行序列之间。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的一个或多个双链体区的互补碱基配对形成于具有共价连接的核酸链的核苷酸的反平行序列之间。在一些实施方案中,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对由折叠(例如,经由发夹结构)以提供碱基配对在一起的核苷酸的互补反平行序列的单核酸链形成。在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含两个彼此充分双链体的共价分离的核酸链。然而,在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含两个部分双链体(例如,在一个或两个端处具有突出端)的共价分离的核酸链。在一些实施方案中,双链寡核苷酸包含部分互补的核苷酸的反平行序列,并且因此可具有一个或多个错配,所述错配可包括内部错配或端错配。

[0030] 双链体:如本文中所使用,关于核酸(例如,寡核苷酸)的术语"双链体"是指经由核苷酸的两个反平行序列的互补碱基配对形成的结构。

[0031] 赋形剂:如本文中所使用,术语"赋形剂"是指可包括在组合物中的非治疗剂,例如提供或促成所需稠度或稳定效果。

[0032] 环:如本文中所使用,术语"环"是指侧接核酸的两个彼此充分互补的反平行区的核酸(例如,寡核苷酸)的不配对区,使得在适当的杂交条件(例如,于磷酸盐缓冲液中、于细胞中)下,侧接不配对区的两个反平行区杂交以形成双链体(称为"茎(stem)")。

[0033] 经修饰的核苷酸间键联:如本文中所使用,术语"经修饰的核苷酸间键联"是指与包含磷酸二酯键的参考核苷酸间键联相比,具有一个或多个化学修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸为非天然存在的键联。通常,经修饰的核苷酸间键联赋予核酸一种或多种所需性质,在所述核酸中存在经修饰的核苷酸间键联。举例而言,经修饰的核苷酸可改善热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解性、生物可用性、生物活性、降低的免疫原性等。

[0034] 经修饰的核苷酸:如本文中所使用,术语"经修饰的核苷酸"是指与对应参考核苷酸相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸,所述对应参考核苷酸选自:腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸和胸苷脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸为非天然存在的核苷酸。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸在其糖、核碱基和/或磷酸酯基中具有一个或多个化学修饰。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸具有一个或多个与对应参考核苷酸缀合的化学部分。通常,经修饰的核苷酸赋予核酸一种或多种所需性质,在所述核酸中存在经修饰的核苷酸。举例而言,经修饰的核苷酸可改善热稳定性、对降解的抗性、核酸酶抗性、溶解性、生物可用性、生物活性、降低的免疫原性等。在某些实

施方案中,经修饰的核苷酸在核糖环的2'位置处包含2'-O-甲基或2'-F取代。

[0035] 带切口的四环结构:"带切口的四环结构"为由单独有义(过客)和反义(引导)链的存在表征的RNAi寡核苷酸的结构,其中有义链具有与反义链互补的区以使得所述两个链形成双链体,并且其中所述链中的至少一者(通常有义链)从双链体延伸,其中延伸部分含有四环和形成邻接于四环的茎区的两个自身互补型序列,其中四环被构造为使由至少一个链的自身互补型序列形成的相邻茎区稳定。

[0036] 寡核苷酸:如本文中所使用,术语"寡核苷酸"是指例如长度小于100个核苷酸的短核酸。寡核苷酸可包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸和/或经修饰的核苷酸,包括例如经修饰的核糖核苷酸。寡核苷酸可为单链的或双链的。寡核苷酸可具有或可不具有双链体区。作为非限制性实例的集合,寡核苷酸可为但不限于小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、切丁酶底物干扰RNA(dsiRNA)、反义寡核苷酸、短siRNA或单链siRNA。在一些实施方案中,双链寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。

[0037] 突出端:如本文中所使用,术语"突出端"是指由一个链或区延伸超出互补链的末端产生的末端非碱基配对的核苷酸,所述一个链或区与所述互补链形成双链体。在一些实施方案中,突出端包含从双链寡核苷酸的5'末端或3'末端处的双链体区延伸的一个或多个不配对的核苷酸。在某些实施方案中,突出端为双链寡核苷酸的反义链或有义链上的3'或5'突出端。

[0038] 磷酸酯类似物:如本文中所使用,术语"磷酸酯类似物"是指模拟磷酸酯基的静电和/或空间性质的化学部分。在一些实施方案中,磷酸酯类似物定位于寡核苷酸的5'末端核苷酸,而非5'磷酸酯,后者通常易受酶移除影响。在一些实施方案中,5'磷酸酯类似物含有磷酸酶抗性键联。磷酸酯类似物的实例包括5'膦酸酯,诸如5'亚甲基膦酸酯(5'-MP)和5'-(E)-乙烯基膦酸酯(5'-VP)。在一些实施方案中,寡核苷酸在5'末端核苷酸处的糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。4'-磷酸酯类似物的实例为氧基甲基膦酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合至糖部分(例如,在其4'-碳处)或其类似物。参见例如2017年9月1日提交的国际专利申请PCT/US2017/049909、2016年9月2日提交的美国临时申请号62/383,207和2016年9月12日提交的美国临时申请号62/393,401,所述申请中的每一者与磷酸酯类似物相关的内容以引用的方式并入本文中。已研发出寡核苷酸的5'端的其他修饰(参见例如WO 2011/133871;美国专利号8,927,513;和Prakash等人,(2015),NUCLEIC ACIDS RES.,43(6):2993-3011,其各者与磷酸酯类似物相关的内容以引用的方式并入本文中)。

[0039] 降低表达:如本文中所使用,术语基因的"降低表达"是指由基因编码的RNA转录物或蛋白质的量的减少和/或与适当参考细胞或受试者相比,细胞或受试者中基因的活性的量的减少。举例而言,用双链寡核苷酸(例如,具有与靶mRNA序列互补的反义链的寡核苷酸)处理细胞的操作可引起与未用双链寡核苷酸处理的细胞相比,(例如,由靶基因编码的)RNA转录物、蛋白质和/或酶促活性的量的减少。类似地,如本文中所使用的"降低表达"是指引起基因(例如,靶基因)的表达降低的操作。

[0040] 互补区:如本文中所使用,术语"互补区"是指与核苷酸的反平行序列(例如,mRNA内的靶核苷酸序列)充分互补以允许在适当杂交条件(例如,于磷酸酯缓冲液中、于细胞中等)下在核苷酸的两个序列之间进行杂交的核酸(例如,双链寡核苷酸)的核苷酸序列。互补

区可与核苷酸序列(例如,mRNA内存在的靶核苷酸序列或其部分)完全互补。举例而言,与mRNA中存在的核苷酸序列完全互补的互补区具有与mRNA中的对应序列互补而无任何错配或空位的连续核苷酸序列。可替代地,互补区可与核苷酸序列(例如,mRNA中存在的核苷酸序列或其部分)部分互补。举例而言,与mRNA中存在的核苷酸序列部分互补的互补区具有与mRNA中的对应序列互补但与mRNA中的对应序列相比含有一个或多个错配或空位(例如,1、2、3个或更多个错配或空位)的连续核苷酸序列,其限制条件为互补区仍能够在适当杂交条件下与mRNA杂交。

[0041] 核糖核苷酸:如本文中所使用,术语“核糖核苷酸”是指具有核糖作为其戊糖的核苷酸,所述戊糖在其2’位置处含有羟基。经修饰的核糖核苷酸为除在2’位置处外具有一个或多个修饰或原子取代(包括核糖、磷酸酯基或碱基中的修饰或取代,或核糖、磷酸酯基或碱基的修饰或取代)的核糖核苷酸。

[0042] RNAi寡核苷酸:如本文中所使用,术语“RNAi寡核苷酸”是指(a)具有有义链(过客)和反义链(引导)的双链寡核苷酸,其中反义链或反义链的部分由Argonaute 2(Ago2)核酸内切酶用于裂解靶mRNA,或(b)具有单反义链的单链寡核苷酸,其中所述反义链(或反义链的部分)由Ago2核酸内切酶用于裂解靶mRNA。

[0043] 链:如本文中所使用,术语“链”是指经由核苷酸间键联(例如,磷酸二酯键联、硫代磷酸酯键联)连接在一起的单一连续核苷酸序列。在一些实施方案中,链具有两个自由端,例如5’-端和3’-端。

[0044] 受试者:如本文中所使用,术语“受试者”意指任何哺乳动物,包括小鼠、家兔和人。在一个实施方案中,受试者为人或非人灵长类底物。术语“个体(individual)”或“患者”可与“受试者(subject)”互换使用。

[0045] 合成:如本文中所使用,术语“合成”是指人工合成(例如,使用机器(例如,固态核酸合成器))或另外并非源自通常产生分子的天然来源(例如,细胞或生物体)的核酸或其他分子。

[0046] 靶向配体:如本文中所使用,术语“靶向配体”是指选择性地结合至目标组织或细胞的同源分子(例如,受体)且出于将另一物质靶向至目标组织或细胞的目的,可与另一物质缀合的分子(例如,碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质)。举例而言,在一些实施方案中,出于将寡核苷酸靶向至目标特定组织或细胞的目的,靶向配体可缀合于寡核苷酸。在一些实施方案中,靶向配体选择性地结合于细胞表面受体。因此,在一些实施方案中,在缀合于寡核苷酸时,靶向配体有助于经由选择性结合至在细胞表面上表达的受体和包含寡核苷酸、靶向配体和受体的复合物的细胞核内体内化而将寡核苷酸递送至特定细胞中。在一些实施方案中,靶向配体经由接头缀合于寡核苷酸,所述接头在细胞内化之后或期间裂解以使得寡核苷酸从细胞中的靶向配体释放。

[0047] 四环:如本文中所使用,术语“四环”是指增加通过核苷酸的侧接序列的杂交形成的相邻双链体的稳定性的环。稳定性的增加可检测为相邻茎双链体的解链温度(T_m)的增加,其高于从一组由随机选择的核苷酸序列组成的相当长度的环平均预期的相邻茎双链体的T_m。举例而言,四环可赋予包含长度为至少2个碱基对的双链体的发夹于10mM $NaHPO_4$中至少50℃、至少55℃、至少56℃、至少58℃、至少60℃、至少65℃或至少75℃的解链温度。在一些实施方案中,四环可通过堆叠相互作用使相邻茎双链体中的碱基对稳定。此外,四环中的

核苷酸之间的相互作用包括但不限于非沃森-克里克碱基配对、堆叠相互作用、氢键合和接触相互作用(Cheong等人,NATURE 1990年8月16日;346(6285):680-2;Heus和Pardi,SCIENCE 1991年7月12日;253(5016):191-4)。在一些实施方案中,四环包含3至6个核苷酸或由其组成且通常为4至5个核苷酸。在某些实施方案中,四环包含三个、四个、五个或六个核苷酸或由其组成,所述核苷酸可经修饰或可不经修饰(例如,其可缀合或可不缀合于靶向部分)。在一个实施方案中,四环由四个核苷酸组成。任何核苷酸可用于四环中且关于此类核苷酸的标准IUPAC-IUB符号可如Cornish-Bowden(1985)NUCL.ACIDS RES.13:3021-3030中所描述来使用。举例而言,字母"N"可用于意指可能处于所述位置的任何碱基,字母"R"可用于展示可能处于所述位置的A(腺嘌呤)或G(鸟嘌呤),并且"B"可用于展示可能处于所述位置的C(胞嘧啶)、G(鸟嘌呤)或T(胸腺嘧啶)。四环的实例包括UNCG四环家族(例如,UUCG)、GNRA四环家族(例如,GAAA)和CUUG四环(Woese等人,PROC NATL ACAD SCI USA.1990年11月;87(21):8467-71;Antao等人,NUCLEIC ACIDS RES.1991年11月11日;19(21):5901-5)。DNA四环的实例包括d(GNNA)四环家族(例如,d(GTTA))、d(GNRA)四环家族、d(GNAB)四环家族、d(CNNG)四环家族和d(TNCG)四环家族(例如,d(TTCG))。参见例如:Nakano等人,BIOCHEMISTRY,41(48),14281-292,2002;Shinji等人,NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU第78卷;第2期;第731(2000)页,关于其相关公开内容以引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,四环包含于带切口的四环结构内。

[0048] 治疗:如本文中所使用,术语"治疗"是指出于改善受试者的保健和/或健康的目的,相对于现有疾患(例如,疾病、病症)或相对于预防或减小疾患发生的可能性,例如通过向受试者施用治疗剂(例如,寡核苷酸)而向有需要的受试者提供照护的操作。在一些实施方案中,治疗包括降低受试者罹患的疾患(例如,疾病、病症)的至少一种体征、症状或促成因素的频率或严重度。

[0049] (II)寡核苷酸

[0050] 本公开的一个方面提供具有修饰模式的寡核苷酸,所述修饰模式赋予寡核苷酸增加的效力和/或持续时间。如本文中所使用,修饰模式是指经修饰的核苷酸于寡核苷酸中的某些位置处的排列,以增强寡核苷酸的效力和/或持续时间(例如,在寡核苷酸中某些位置处用2'-F或2'-OMe进行的修饰)。本文所公开的修饰模式可并入至具有任何序列的寡核苷酸中(例如,靶向任何序列的寡核苷酸)以增强其效力和/或持续时间。

[0051] 在一些实施方案中,本文中所提供的寡核苷酸包含作为分离链的有义链(也称为过客链)和反义链(也称为引导链)。在一些实施方案中,有义链具有第一区(R1)和第二区(R2),所述第二区包含第一子区(S1)、第二子区(S2)和接合第一区和第二区的四环(L)或三环(triL)。在一些实施方案中,第一区和第二区形成第二双链体(D2)。第二双链体(D2)可具有不同长度。在一些实施方案中,第二双链体(D2)的长度为1至6个碱基对。在一些实施方案中,第二双链体(D2)的长度为2至6个、3至6个、4至6个、5至6个、1至5个、2至5个、3至5个或4至5个碱基对。在一些实施方案中,第二双链体(D2)的长度为1、2、3、4、5或6个碱基对。

[0052] 在一些实施方案中,第一双链体(D1)由有义链的第一区和反义链形成。第一双链体(D1)可具有不同长度。在一些实施方案中,第一双链体(D1)的长度为12至20个碱基对。在一些实施方案中,第一双链体(D1)的长度为13至20个、14至20个、15至20个、16至20个、17至20个、18至20个或19至20个碱基对。在一些实施方案中,第一双链体(D1)的长度为12至19

个、12至18个、12至17个、12至16个、12至15个、12至14个或12至13个碱基对长度。在一些实施方案中,第一双链体(D1)的长度为12、13、14、15、16、17、18、19或20个碱基对。

[0053] 第一双链体(D1)或第二双链体(D2)可包含至少一个双环核苷酸或锁核酸(LNA)。锁核酸或LNA已为熟练的技术人员所熟知(Elman等人,2005;Kurreck等人,2002;Crinelli等人,2002;Braasch和Corey,2001;Bondensgaard等人,2000;Wahlestedt等人,2000)。在一些实施方案中,第一双链体(D1)包含至少1个双环核苷酸。在一些实施方案中,第二双链体(D2)包含至少1个双环核苷酸。

[0054] 在一些实施方案中,本文中提供的包含有义链和反义链的寡核苷酸具有不对称结构。在一些实施方案中,寡核苷酸具有不对称结构,其中有义链的长度为36个核苷酸,并且反义链的长度为22个核苷酸,其中在其3'-末端处具有2个单链核苷酸(也称为2个核苷酸3'-突出端)。在一些实施方案中,寡核苷酸具有不对称结构,其中有义链的长度为35个核苷酸,并且反义链的长度为21个核苷酸,其中在其3'-末端处具有2个单链核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸具有不对称结构,其中有义链的长度为37个核苷酸,并且反义链的长度为23个核苷酸,其中在其3'-末端处具有2个单链核苷酸(也称为2个核苷酸3'-突出端)。

[0055] 如本文所提供的具有不对称结构的寡核苷酸在其3'-末端处可包含任何长度的单链核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸具有不对称结构,其中有义链的长度为36个核苷酸,并且反义链的长度为22个核苷酸,其中在其3'-末端处具有2个单链核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸具有不对称结构,其中有义链的长度为36个核苷酸,并且反义链的长度为23个核苷酸,其中在其3'-末端处具有3个单链核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸在其3'-末端处包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个或更多个单链核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸在其3'-末端处包含2、3、4、5、6、7、8个或更多个单链核苷酸。

[0056] 在一些实施方案中,在本文中提供的寡核苷酸中的有义链与反义链之间存在一个或多个(例如,1、2、3、4、5个)错配。如果有义链与反义链之间存在超过一个错配,则其可连续地(例如,连续2个、3个或更多个)定位或穿插于整个互补区中。在一些实施方案中,第一双链体(D1)含有一个或多个错配。在一些实施方案中,第二双链体(D2)含有一个或多个错配。

[0057] (i)反义链

[0058] 在一些实施方案中,寡核苷酸的反义链可称为"引导链"。举例而言,如果反义链可与RNA诱导的沉默复合物(RISC)接合且结合至Argonaute蛋白,或与一个或多个类似因子接合或结合且指导靶基因的沉默,则其可称为引导链。在一些实施方案中,与引导链互补的有义链可称为"过客链"。

[0059] 本文中公开的反义链可包含20至22个核苷酸长度。在一些实施方案中,反义链包含20至21个核苷酸长度或21至22个核苷酸长度。在一些实施方案中,反义链包含20个核苷酸长度、21个核苷酸长度、或22个核苷酸长度。在一些实施方案中,反义链为20个核苷酸长度、21个核苷酸长度或22个核苷酸长度。

[0060] 如本文所提供的具有不对称结构的寡核苷酸可包含在其3'-末端处具有任何长度的单链核苷酸的反义链。在一些实施方案中,反义链在其3'末端处包含至少2个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含至少0个、1个、2个、3个、至少4个、至少5

个、至少6个或更多个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含2个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含3个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含4个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含5个单链核苷酸。在一些实施方案中,反义链在其3'-末端处包含6个单链核苷酸。

[0061] 在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸包含具有根据如表1至10(以及图1至图10)中的任一者所阐述的修饰模式用2'-F修饰的核苷酸的反义链。在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸包含含有根据表1至10(以及图1至图10)中所阐述的修饰模式用2'-F和2'-OMe修饰的核苷酸的反义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有在位置5处用2'-F修饰的核苷酸的糖部分的反义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置5处的核苷酸的糖部分和用本文中提供的修饰修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链。

[0062] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置2和14处的糖部分的反义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置2、5和14处的糖部分的反义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置1、2、5和14处的糖部分的反义链。在一些实施方案中,本文中所提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置1、2、3、5、7和14处的糖部分的反义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置1、2、3、5、10和14处的糖部分的反义链。

[0063] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的反义链的位置2、5和14处的核苷酸中的每一者的糖部分和用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0064] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的反义链的位置1、2、5和14处的核苷酸中的每一者的糖部分和用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链::2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0065] 在一些实施方案中,本文中所提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的反义链的位置1、2、3、5、7和14处的核苷酸中的每一者的糖部分和用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0066] 在一些实施方案中,本文中所提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的反义链的位置1、2、3、5、10和14处的核苷酸中的每一者的糖部分和用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0067] 在一些实施方案中,本文中所提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的反义链的位置2、3、5、7、10和14处的核苷酸中的每一者的糖部分和用选自由以下组成的组的修饰进行

修饰的反义链的剩余核苷酸中的每一者的糖部分的反义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0068] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21或位置22处的糖部分的反义链。

[0069] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-OMe修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21或位置22处的糖部分的反义链。

[0070] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21或位置22处的糖部分的反义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0071] (ii)有义链

[0072] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸可包含反义链和有义链。

[0073] 在一些实施方案中,有义链包含17至36个核苷酸长度。在一些实施方案中,有义链为17个核苷酸长度、18个核苷酸长度、19个核苷酸长度、20个核苷酸长度、21个核苷酸长度、22个核苷酸长度、23个核苷酸长度、24个核苷酸长度、25个核苷酸长度、26个核苷酸长度、27个核苷酸长度、28个核苷酸长度、29个核苷酸长度、30个核苷酸长度、31个核苷酸长度、32个核苷酸长度、33个核苷酸长度、34个核苷酸长度、35个核苷酸长度或36个核苷酸长度。

[0074] 在一些实施方案中,有义链具有第一区(R1)和第二区(R2),所述第二区包含第一子区(S1)和第二子区(S2)形成第二双链体(D2)。在一些实施方案中,形成于第一子区(S1)与第二子区(S2)之间的第二双链体(D2)的长度为至少1个(例如,至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或至少6个)碱基对。在一些实施方案中,形成于第一子区(S1)与第二子区(S2)之间的双链体的长度在1至6个碱基对的范围内(例如,长度为1至5个、1至4个、1至3个、1至2个、2至6个、3至6个、4至6个或5至6个碱基对)。

[0075] 在一些实施方案中,第二区(R2)包含接合第一区和第二区的四环(L)或三环(triL)。在一些实施方案中,四环或三环在有义链的3'末端处。在一些实施方案中,四环或三环在反义链的5'末端处。

[0076] 三环或四环中任何数目的核苷酸可缀合于靶向配体。在一些实施方案中,三环包含缀合于配体的1个核苷酸。在一些实施方案中,三环包含缀合于配体的2个核苷酸。在一些实施方案中,三环包含缀合于配体的3个核苷酸。在一些实施方案中,三环包含缀合于配体的1至3个核苷酸。在一些实施方案中,三环包含缀合于配体的1至2个核苷酸或缀合于配体的2至3个核苷酸。

[0077] 在一些实施方案中,四环包含缀合于配体的1个核苷酸。在一些实施方案中,四环包含缀合于配体的2个核苷酸。在一些实施方案中,四环包含缀合于配体的3个核苷酸。在一

些实施方案中,四环包含缀合于配体的4个核苷酸。在一些实施方案中,四环包含缀合于配体的1至4个核苷酸。在一些实施方案中,四环包含缀合于配体的1至3个核苷酸、1至2个核苷酸、2至4个核苷酸或3至4个核苷酸。

[0078] 在一些实施方案中,四环或三环可含有核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、经修饰的核苷酸以及它们的组合。RNA四环的非限制性实例包括但不限于UNCG四环家族(例如,UUCG)、GNRA四环家族(例如,GAAA)和CUUG四环。DNA四环的非限制性实例包括但不限于d(GNNA)四环家族(例如,d(GTTA))、d(GNRA)四环家族、d(GNAB)四环家族、d(CNNG)四环家族和d(TNCG)四环家族(例如,d(TTCG))。

[0079] 在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸包含具有根据如表1至10(以及图1至图10)中的任一者所阐述的修饰模式用2'-F修饰的核苷酸的有义链。在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸包含含有根据表1至10(以及图1至图10)中所阐述的修饰模式经2'-F和2'-OMe修饰的核苷酸的有义链。

[0080] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置8至11处的糖部分的有义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'OMe修饰的位置1至7和12至17或12至20处的糖部分的有义链。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的有义链的位置1至7和12至17或12至20处的核苷酸中的每一者的糖部分的有义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0081] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-F修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35或位置36处的糖部分的有义链。

[0082] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用2'-OMe修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35或位置36处的糖部分的有义链。

[0083] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含具有用选自由以下组成的组的修饰进行修饰的位置1、位置2、位置3、位置4、位置5、位置6、位置7、位置8、位置9、位置10、位置11、位置12、位置13、位置14、位置15、位置16、位置17、位置18、位置19、位置20、位置21、位置22、位置23、位置24、位置25、位置26、位置27、位置28、位置29、位置30、位置31、位置32、位置33、位置34、位置35或位置36处的糖部分的有义链:2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。

[0084] (iii)寡核苷酸修饰

[0085] 寡核苷酸可以各种方式进行修饰以改善或控制特异性、稳定性、递送、生物可用性、对核酸酶降解的抗性、免疫原性、碱基配对特性、RNA分布和细胞摄取以及与治疗或研究

用途相关的其他特征。参见例如Bramsen等人,NUCLEIC ACIDS RES.,2009,37,2867-2881;Bramsen和Kjems(FRONTIERS IN GENETICS,3(2012):1-22)。因此。一些实施方案可包括一个或多个适合的修饰。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸在其碱基(或核碱基)、糖(例如,核糖、脱氧核糖)或磷酸酯基中具有修饰。

[0086] 寡核苷酸上的修饰数目和那些核苷酸修饰的位置可影响寡核苷酸的性质。举例而言,寡核苷酸可通过使其与脂质纳米颗粒(LNP)或类似载体缀合或将其包含于脂质纳米颗粒(LNP)或类似载体中而进行体内递送。然而,当寡核苷酸并未受LNP或类似载体保护时,可能有利的为其核苷酸中的至少一些经修饰。因此,在本文中提供的寡核苷酸中的任一者的某些实施方案中,全部或基本上全部的寡核苷酸的核苷酸经修饰。在某些实施方案中,超过一半的核苷酸经修饰。在某些实施方案中,小于一半的核苷酸经修饰。通常,在裸递送的情况下,每一种糖在2'-位置处经修饰。这些修饰可为可逆的或不可逆的。在一些实施方案中,如本文中所公开的寡核苷酸具有足以产生所需特征(例如,防止酶降解、体内施用之后靶向所需细胞的能力,和/或热力学稳定性)的一定数量和类型的经修饰核苷酸。

[0087] (a)糖修饰

[0088] 在一些实施方案中,经修饰的糖(本文也称为糖类似物)包括经修饰的脱氧核糖或核糖部分,例如其中一个或多个修饰出现在糖的2'、3'、4'和/或5'碳位置处。在一些实施方案中,经修饰的糖还可包括非天然替代碳结构,诸如存在于锁核酸("LNA")(参见例如Koshkin等人,(1998),TETRAHEDRON 54,3607-3630)、解锁核酸("UNA")(参见例如Snead等人,(2013),MOLECULAR THERAPY-NUCLEIC ACIDS,2,e103)和桥接核酸("BNA")(参见例如Imanishi和Obika(2002),The Royal Society of Chemistry,CHEM.COMMUN.,1653-1659)中的那些。Koshkin等人,Snead等人以及Imanishi和Obika关于其与糖修饰相关的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0089] 在一些实施方案中,糖的核苷酸修饰包含2'-修饰。在一些实施方案中,2'-修饰可为2'-O-炔丙基、2'-O-丙基氨基、2'-氨基、2'-乙基、2'-氨基乙基(EA)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基](2'-O-NMA)和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸(2'-FANA)。在一些实施方案中,修饰为2'-氟、2'-O-甲基或2'-O-甲氧基乙基。在一些实施方案中,糖的修饰包含糖环的修饰,其可包含糖环的一个或多个碳的修饰。举例而言,核苷酸的糖修饰可包含连接至糖的1'-碳或4'-碳的糖的2'-氧,或经由亚乙基或亚甲基桥连接至1'-碳或4'-碳的2'-氧。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸具有缺乏2'-碳与3'-碳键的非环糖。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸具有硫醇基,例如在糖的4'位置。

[0090] 在一些实施方案中,本文中描述的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷酸(例如,至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少55个、至少60个或更多个)。在一些实施方案中,寡核苷酸的有义链包含至少一个经修饰的核苷酸(例如,至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个或更多个)。在一些实施方案中,寡核苷酸的反义链包含至少一个经修饰的核苷酸(例如,至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个或更多个)。

[0091] 在一些实施方案中,寡核苷酸的有义链的全部核苷酸经修饰。在一些实施方案中,

寡核苷酸的反义链的全部核苷酸经修饰。在一些实施方案中,寡核苷酸的全部核苷酸(即,有义链和反义链两者)经修饰。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸包含2'-修饰(例如,2'-氟或2′-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸)。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸包含2'-修饰(例如,2'-氟或2'-O-甲基)。

[0092] 本公开提供具有不同修饰模式的寡核苷酸。在一些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含具有如表1至10(以及图1至图10)中的任一者所阐述的修饰模式的有义链序列和具有如表1至10(以及图1至图10)中的任一者所阐述的修饰模式的反义链。在一些实施方案中,对于这些寡核苷酸,有义链的位置8、9、10或11中的一者或多者用2'-F基团修饰。在其他实施方案中,对于这些寡核苷酸,有义链中的位置1至7和12至20处的核苷酸中的每一者的糖部分用2'-O-甲基修饰。

[0093] 在一些实施方案中,本发明提供一种寡核苷酸,所述寡核苷酸为或包含选自表A中列举的那些的经修饰或未经修饰的有义链。在一些实施方案中,本发明提供一种寡核苷酸,所述寡核苷酸为或包含选自表A中列举的那些的经修饰或未经修饰的反义链。在一些实施方案中,本发明提供选自表A中列举的那些的经修饰或未经修饰的双链寡核苷酸。在一些实施方案中,本发明提供一种选自表A中列举的那些的有义链修饰模式。在一些实施方案中,本发明提供一种选自表A中列举的那些的反义链修饰模式。

[0094]

表 A：表 1 至 8 中的寡核苷酸的序列信息。

DP 号过客：引导	修饰模式	具有修饰的序列	相应的未经修饰的序列
		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][fA][mU][fU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
DP8822P：DP5843G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMFMFMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][fA][mU][fA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
	M{MS}{MS}FMFMFFMMMFFFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}		
DP8823P：DP5843G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMFMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-G	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][fU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[0095]

alNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}FMFMFF MMMFFFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}		DP8824P: DP5843G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}FMFMFF MMMFFFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}
	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][fA][mU][fA][mUs][mGs][mG]			[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][fA][mU][fA][mUs][mGs][mG]
	UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG			AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC	UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG
			DP8824P: DP9316G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	
				[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
				AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC	

[0096]

alNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][fA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		[mAs][mU][mA][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	
M{MS}{MS}MMFMFFMMMFFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}		DP8824P:DP9317G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}MMMMFFMMMMFFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}	DP8824P:DP9318G
UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[0097]

alNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][fA][fG][fA][fU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		[mAs][mU][mA][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
M{MS}{MS}MMMMMFMMMFFFFFM{FS}{{FS}{Px-FS}			{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
DP8824P:DP9320G			M{MS}{MS}MMMMMFFMMMFMFFFFM{FS}{FS}{Px-FS}		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
			{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
DP8824P:DP9321G					

[0098]

alNAc]MMMMMM					
M{MS}{MS}MMMMF FMMMFMFMFFM{FS} {FS}{Px-FS}	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG		
DP8824P: DP9322G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-G alNAc]MMMMMM		[mAs][mU][mA][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC
M{MS}{MS}MMMMF FMMMFMFMFMM{FS}{FS}{Px-FS}			[5VPfUs][fAs][fAs][mU][mA][fC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG
DP8824P: DP9323G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-G		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC

[0099]

alNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][mAs][mU][mA][fC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC
M{MS}{MS}MMMMF FMMMFMFMFMM{MS}{FS}{Px-FS}			[5VPfUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG
DP8824P: DP9324G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-G alNAc]MMMMMM		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalN Ac][prgA-peg-GalNAc][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC
M{MS}{MS}MMMMF FMMMFMFMFMMM{MS}{FS}{Px-FS}			[5VPfUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG
DP8824P: DP9325G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-G		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalN Ac][prgA-peg-GalNAc][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC

[0100]

alNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][mG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		[mAs][mU][mA][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	[5VPfUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	
M{MS}{MS}MMMMF FMMMFMMMMMM{ MS}{FS}{Px-FS}		DP8824P: DP9326G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}MMMMF FMMMMMMMMMM{ MS}{FS}{Px-FS}	DP8824P: DP9319G
	UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC	UAAUACAGAU GGGAAAAAUAU GG	AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC

[0101]

alNAc]MMMMMM	[5VPfUs][fAs][fAs][mU][mA][fC][mA][fG][mA][fU][m G][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[5VPmUs][fAs][mAs][mU][mA][fC][mA][fG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	
M{MS}{MS}MMMMMMFMMMFMFMFMM{FS}{FS}{Px-FS}		DP8824P:DP9327G	M{MS}{MS}MMMMMFFMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM		DP8824P:DP9328G
	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[0102]

	alNAc]MMMMMM			
	M{MS}{MS}MMMMM FMMMMMMMMMM{ MS}{FS}{Px-MS}	[5VPmUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][mG][mA][m U][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG
DP8824P: DP10016G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNA c][prg-peg-GalNAc][prg- peg-GalNAc][prg-peg-G alNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][m U][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalN Ac][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][m C][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMM FMMMMMMMMMM{ MS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯 -4O-mUs][fAs][mAs][mU][mA][mC][mA][mG][mA][m U][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG
DP8824P: DP10017G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNA c][prg-peg-GalNAc][prg-	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][m U][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalN Ac][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][m		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC

[0103]

	peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	C][mU][mG][mC]	
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMMM{FS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10024G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMMMMMprg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMMF{MS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mAs][fU][mA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10018G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUA

[0104]

	MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	GCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMFM{MS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10025G	{MS}MMMMMMFFFMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMFM{MS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mAs][mU][mA][fC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG

[0105]

DP8824P: DP10019G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMFM{FS}{FS}{Px-MS}	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
			[膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10026G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMMFFM{MS}{FS}{Px-MS}	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
			[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mAs][mU][fA][fC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG

[0106]

DP8824P: DP10027G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMFFM{FS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][mU][fA][fC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10633G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMMMFFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG

[0107]

		][mG]			
		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][mC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	
DP10632P:DP10633G	{MS}MMMMMMFMFFMMMMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG		
		[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][mC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC		
DP10632P:DP10634G	{MS}MMMMMMFMFFMMMMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[膦酸酯	UAAUACAGAU		

[0108]

	FMMMMMMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][mA][mU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	GGGAAAAUAUGG				
DP10632P: DP10635G	{MS}MMMMMMFMFFMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][mC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][fG][mA][mU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG	
DP10632P: DP10636G	{MS}MMMMMMFMFFMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][mC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC				

[0109]

	M{MS}{MS}MMMMMFMMMFMMMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][fA][mU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP10632P:DP10637G	{MS}MMMMMMFMFFMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][mC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mG][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMFMMMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][fU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP3692P:DP8180G	{MS}MFMFMFFFFFFMFMFMFMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]	[mAs][mU][fA][mU][fU][mU][fU][fC][fC][fA][fU][fC][mU][fG][mU][fA][mU][fU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC

[0110]

	]MMMMMM			
	M{MS}{MS}FMFMFFF MFMFMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯 -4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][fA][mU][fG][mG][fG][fA][fA][mA][fA][mU][fA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG
DP8824P: DP11239G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMM FMMMMMMMMFM{MS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯 -4O-fUs][fAs][mAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAU GGGAAAAUAU GG
DP8824P: DP10634G	{MS}MMMMMMFFFF MMMMMMMMMMM MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][m		AUAUUUUCCC AUCUGUAUUA GCAGCCGAAA GGCUGC

[0111]

	peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	C][mU][mG][mC]		
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][mA][mU][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10637G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMMMMMMMMprg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][mA][mG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]		UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP10638G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][		AUAUUUUCCCAUCUGUAUUA

[0112]

	MMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	GCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMFMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][fA][mU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG
DP8824P: DP11240G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMMFMFMFM{FS}{FS}{Px-FS}	[膦酸酯-4O-fUs][fAs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][mA][fU][mG][mG][mG][fA][mA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG

[0113]

DP8824P: DP11244G	{MS}MMMMMMFFFFMMMMMMMMMMMMM[prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc][prg-peg-GalNAc]MMMMMMM	[mAs][mU][mA][mU][mU][mU][fC][fC][fC][fA][mU][mC][mU][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	AUAUUUUCCCAUCUGUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC
	M{MS}{MS}MMMMMFMMMFMFMFM{FS}{FS}{Px-MS}	[膦酸酯-4O-mUs][fAs][mU][fA][mC][fA][mG][mA][fU][mG][mG][fA][mA][mA][mU][mA][mUs][mGs][mG]	UAAUACAGAUGGGAAAAUAUGG

在表 A 的修饰模式中：

“M”是指 2’-OMe 修饰的核苷酸；

“F”是指 2’-F 修饰的核苷酸；

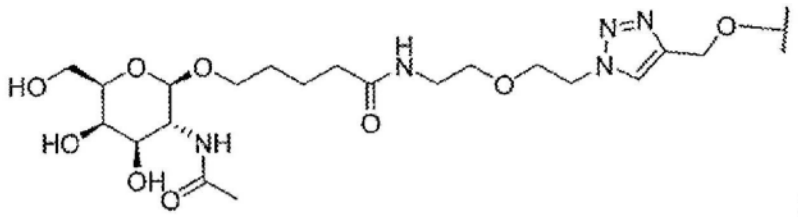
“S”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的核苷酸；

“{MS}”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 2’-OMe 修饰的核苷酸；

“{FS}”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 2’-F 修饰的核苷酸；

[0114]

“[prg-peg-GalNAc]”是指具有 2’-GalNAc 缀合物的核苷酸:



;

“{Px-FS}”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联和 5’膦酸酯或乙烯基膦酸酯的 2’-F 修饰的核苷酸;

“{Px-MS}”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联和 5’膦酸酯或乙烯基膦酸酯的 2’-OMe 修饰的核苷酸。

在表 A 的经修饰序列中:

“[mN]”是指 2’-OMe 修饰的核苷酸;

“[fN]”是指 2’-F 修饰的核苷酸;

“[Ns]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的核苷酸;

“[mNs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 2’-OMe 修饰的核苷酸;

[0115]

“[fNs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 2’-F 修饰的核苷酸；

“[prgG-peg-GalNAc]”是指具有 2’-GalNAc 缀合物的 G 核苷酸：

；

“[prgA-peg-GalNAc]”是指具有 2’-GalNAc 缀合物的 A 核苷酸：

；

[0116]

“[5VPfUs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 5’-乙烯基膦酸酯 2’-F 尿苷：

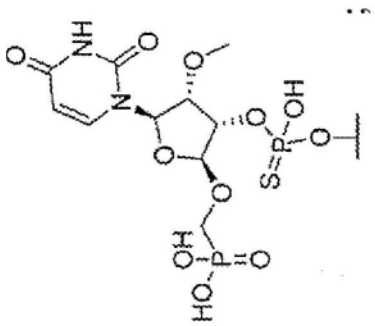
；

“[5VPmUs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 5’-乙烯基膦酸酯 2’-OMe 尿苷：

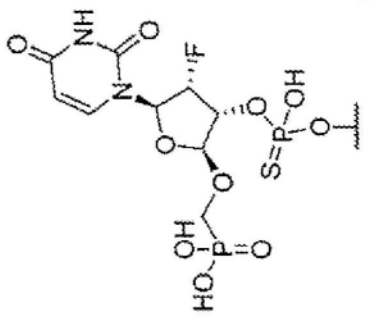
；

“[膦酸酯-4O-mUs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 5’-膦酸酯-4’-氧基-2’-OMe 尿苷：

[0117] “[膦酸酯-4O-fUs]”是指具有 3’-硫代磷酸酯键联的 5’-膦酸酯-4’-氧基-2’-F 尿苷：



；



。

[0118] 在一些实施方案中,反义链具有3个在糖部分的2’-位置处用2’-F修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链的位置2、5和14处的糖部分和任选地位置1、3、7和10处的至多3个核苷酸用2’-F修饰。在其他实施方案中,反义链的位置2、5和14处的位置中的每一者处的糖部分用2’-F修饰。在其他实施方案中,反义链的位置1、2、5和14处的位置中的每一者处的糖部分用2’-F修饰。在另其他实施方案中,反义链的位置1、2、3、5、7和14处的位置中的每一者处的糖部分用2’-F修饰。在又另一实施方案中,反义链的位置1、2、3、5、10和14处的位置中的每一者处的糖部分用2’-F修饰。在另一实施方案中,反义链的位置2、3、5、7、10和14处的位置中的每一者处的糖部分用2’-F修饰。

[0119] (b)5’末端磷酸酯

[0120] 在一些实施方案中,寡核苷酸的5’-末端磷酸酯基增强与Argonaute2的相互作用。然而,包含5’-磷酸酯基的寡核苷酸可容易经由磷酸酶或其他酶发生降解,这可限制其体内生物可用性。在一些实施方案中,寡核苷酸包括对此类降解具有抗性的5’磷酸酯的类似物。

在一些实施方案中,磷酸酯类似物可为氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二酰基膦酸酯。在某些实施方案中,寡核苷酸链的1'端连接至模拟天然5'-磷酸酯基("磷酸酯模拟物")的静电和空间性质的化学部分。

[0121] 在一些实施方案中,寡核苷酸在糖的4'碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。参见例如2017年9月1日提交的国际专利申请PCT/US2017/049909、2016年9月2日提交的题为4'-Phosphate Analogs and Oligonucleotides Comprising the Same的美国临时申请号62/383,207和2016年9月12日提交的题为4'-Phosphate Analogs and Oligonucleotides Comprising the Same的美国临时申请号62/393,401,其各自与磷酸酯类似物相关的内容以引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸在5'-末端核苷酸处包含4'-磷酸酯类似物。在一些实施方案中,磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合至糖部分(例如,在其4'碳处)或其类似物。在其他实施方案中,4'-磷酸酯类似物为硫代甲基膦酸酯或氨基甲基膦酸酯,其中硫代甲基的硫原子或氨基甲基的氮原子结合至糖部分或其类似物的4'-碳。在某些实施方案中,4'-磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯。在一些实施方案中,氧基甲基膦酸酯由式-O-CH_2-PO(OH)$_2$或-O-CH_2-PO(OR)$_2$表示,其中R独立地选自H、CH_3、烷基、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$或保护基团。在某些实施方案中,烷基为CH_2CH_3。更通常,R独立地选自H、CH_3或CH_2CH_3。

[0122] (c).经修饰的核苷内键联

[0123] 在一些实施方案中,寡核苷酸可包含经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,磷酸酯修饰或取代可产生包含至少一个(例如,至少1个、至少2个、至少3个或至少5个)经修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸中的任一者包含1至10个(例如,1至10个、2至8个、4至6个、3至10个、5至10个、1至5个、1至3个或1至2个)经修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸中的任一者包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个经修饰的核苷酸间键联。

[0124] 经修饰的核苷酸间键联可为二硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、硫代烷基膦酸酯键联、硫代烷基膦酸三酯键联、亚磷酰胺键联、膦酸酯键联或硼烷磷酸酯键联。在一些实施方案中,如本文所公开的寡核苷酸中的任一者的至少一个经修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0125] 在一些实施方案中,本文中描述的寡核苷酸在有义链的位置1和2、反义链的位置1和2、反义链的位置2和3、反义链的位置3和4、反义链的位置20和21和反义链的位置21和22中的一者或多者之间具有硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,本文中描述的寡核苷酸在有义链的位置1和2、反义链的位置1和2、反义链的位置2和3、反义链的位置20和21和反义链的位置21和22中的每一者之间具有硫代磷酸酯键联。

[0126] (d)碱基修饰

[0127] 在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸具有一个或多个经修饰的核碱基。在一些实施方案中,经修饰的核碱基(在本文中还被称为碱基类似物)连接于核苷酸糖部分的1'位置处。在某些实施方案中,经修饰的核碱基为含氮碱基。在某些实施方案中,经修饰的核碱基不含氮原子。参见例如美国公布专利申请号20080274462。在一些实施方案中,经修饰的核苷酸包含通用碱基。然而,在某些实施方案中,经修饰的核苷酸不含核碱基(无碱基)。

[0128] 在一些实施方案中,通用碱基为位于经修饰核苷酸中的核苷酸糖部分的1'位置处或在存在于双链体中时可与超过一种类型的碱基相反的定位而实质上不改变双链体的结构的核苷酸糖部分取代中的等效位置处的杂环部分。在一些实施方案中,相较于与靶核酸完全互补的参考单链核酸(例如,寡核苷酸),含有通用碱基的单链核酸与靶核酸形成双链体,所述双链体具有比与互补核酸形成的双链体更低的T_m。然而,在一些实施方案中,相较于其中通用碱基已被碱基置换以产生单一错配的参考单链核酸,含有通用碱基的单链核酸与靶核酸形成双链体,所述双链体具有比与包含错配碱基的核酸形成的双链体更高的T_m。

[0129] 通用结合核苷酸的非限制性实例包括肌苷、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚和/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(Quay等人的美国专利申请公布号20070254362;Van Aerschot等人,An acyclic 5-nitroindazole nucleoside analogue as ambiguous nucleoside.NUCLEIC ACIDS RES.1995年11月11日;23(21):4363-70;Loakes等人,3-Nitropyrrole and 5-nitroindole as universal bases in primers for DNA sequencing and PCR.NUCLEIC ACIDS RES.1995年7月11日;23(13):2361-6;Loakes和Brown,5-Nitroindole as a universal base analogue,NUCLEIC ACIDS RES.1994年10月11日;22(20):4039-43。前述各者关于其与碱基修饰相关的公开内容以引用的方式并入本文中)。

[0130] (e)可逆的修饰

[0131] 虽然在到达靶细胞之前可进行保护寡核苷酸免受体内环境影响的某些修饰,但当寡核苷酸到达靶细胞的细胞溶质后,所述修饰可降低寡核苷酸的效力或活性。可进行可逆修饰以使得分子在细胞外保留所需性质,接着在进入细胞的细胞溶质环境时将所述修饰移除。可例如通过细胞内酶的作用或通过细胞内部的化学条件(例如,通过细胞内谷胱甘肽进行还原)来移除可逆的修饰。

[0132] 在一些实施方案中,可逆修饰的核苷酸包含谷胱甘肽敏感性部分。通常,核酸分子已用环状二硫键部分化学修饰以掩蔽由核苷酸间二磷酸酯键联产生的负电荷且改善细胞摄取和核酸酶抗性。参见最初转让于Traversa Therapeutics,Inc.("Traversa")的美国公布申请号2011/0294869;Solstice Biologics,Ltd.("Solstice")的PCT公布号WO 2015/188197;Meade等人,NATURE BIOTECHNOLOGY,2014,32:1256-1263("Meade");Merck Sharp& Dohme Corp的PCT公布号WO 2014/088920,其各自关于其此类修饰的公开内容以引用的方式并入本文中。核苷酸间二磷酸酯键联的这种可逆修饰被设计为通过细胞溶质(例如,谷胱甘肽)的还原环境进行细胞内裂解。早期实例包括中和据报告可在细胞内部裂解的磷酸三酯修饰(Dellinger等人,J.AM.CHEM.SOC.2003,125:940-950)。

[0133] 在一些实施方案中,在寡核苷酸将暴露于核酸酶和其他严苛的环境条件(例如,pH)时,这种可逆修饰在体内施用期间得到保护(例如,传输至血液和/或细胞的溶酶体/核内体隔室)。当释放至谷胱甘肽含量比细胞外空间更高的细胞的细胞溶质中时,所述修饰被逆转,并且所得物为裂解的寡核苷酸。与使用不可逆化学修饰可获得的选项相比,使用可逆的谷胱甘肽敏感性部分,有可能将空间上较大的化学基团引入目标寡核苷酸中。这是因为将在细胞溶质中移除这些较大化学基团,并且因此应该不会干扰寡核苷酸在细胞的细胞溶质内部的生物活性。因此,这些较大化学基团可进行工程化以赋予核苷酸或寡核苷酸各种优点,诸如核酸酶抗性、亲脂性、电荷、热稳定性、特异性和降低的免疫原性。在一些实施方

案中,谷胱甘肽敏感性部分的结构可进行工程化以改变其释放的动力学。

[0134] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分连接至核苷酸的糖。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分连接至经修饰核苷酸的糖的2'-碳。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分位于糖的5'-碳处,尤其在经修饰的核苷酸为寡核苷酸的5'-末端核苷酸时。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分位于糖的3'-碳处,尤其在经修饰的核苷酸为寡核苷酸的3'-末端核苷酸时。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分包含磺酰基。参见例如2016年8月23日提交的题为Compositions Comprising Reversibly Modified Oligonucleotides and Uses Thereof的美国临时申请号62/378,635,并且关于其相关公开内容,其内容以引用的方式并入本文中。

[0135] (iv)靶向配体

[0136] 在一些实施方案中,可能需要使本公开的寡核苷酸靶向一个或多个细胞或一个或多个器官。这种策略可有助于避免其他器官中的非所需效果或可避免寡核苷酸对将不受益于寡核苷酸的细胞、组织或器官的不当损失。因此,在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸可进行修饰以有助于特定组织、细胞或器官的靶向,例如以有助于将寡核苷酸递送至肝脏。在某些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸可进行修饰以有助于将寡核苷酸递送至肝脏的肝细胞。在一些实施方案中,寡核苷酸包含缀合于一个或多个靶向配体的核苷酸。

[0137] 靶向配体可包含碳水化合物、氨基糖、胆固醇、肽、多肽、蛋白质或蛋白质的部分(例如,抗体或抗体片段)或脂质。在一些实施方案中,靶向配体为适体。举例而言,靶向配体可为用于靶向肿瘤脉管或神经胶质瘤细胞的RGD肽、用于靶向肿瘤脉管或气孔、转铁蛋白、乳铁蛋白的CREKA肽,或靶向在CNS脉管上表达的转铁蛋白受体的适体,或靶向神经胶质瘤细胞上的EGFR的抗EGFR抗体。在某些实施方案中,靶向配体为一个或多个GalNAc部分。

[0138] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或更多个(例如,1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自缀合于单独的靶向配体。在一些实施方案中,寡核苷酸的2至4个核苷酸各自缀合于单独的靶向配体。在一些实施方案中,靶向配体缀合于有义链或反义链的任一端处的2至4个核苷酸(例如,配体缀合于有义链或反义链的5'或3'端上的2至4个核苷酸突出端或延伸部分),以使得靶向配体类似于牙刷的刷毛且寡核苷酸类似于牙刷。举例而言,寡核苷酸可包含有义链的5'或3'端处的茎环且茎环的1、2、3或4个核苷酸可单独地缀合于靶向配体。

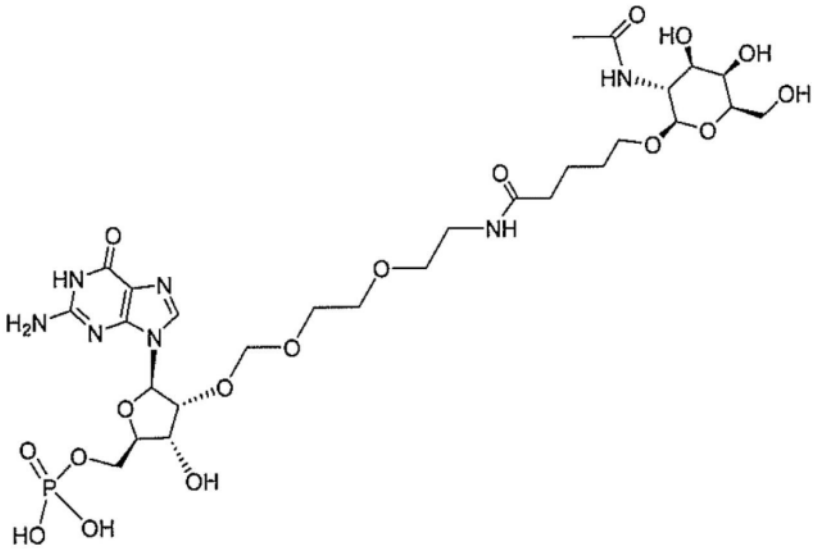
[0139] GalNAc为去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的高亲和力配体,所述去唾液酸糖蛋白受体主要表达于肝细胞的正弦表面上且在结合、内化和后续清除含有末端半乳糖或N-乙酰基半乳糖胺残基的循环糖蛋白(去唾液酸糖蛋白)中具有主要作用。GalNAc部分与本公开的寡核苷酸的缀合(间接或直接)可用于使这些寡核苷酸靶向在细胞上表达的ASGPR。

[0140] 在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸直接地或间接地缀合于单价GalNAc。在一些实施方案中,寡核苷酸直接地或间接地缀合于超过一个单价GalNAc(即,缀合于2、3或4个单价GalNAc部分,并且通常缀合于3或4个单价GalNAc部分)。在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸缀合于一个或多个二价GalNAc、三价GalNAc或四价GalNAc部分。

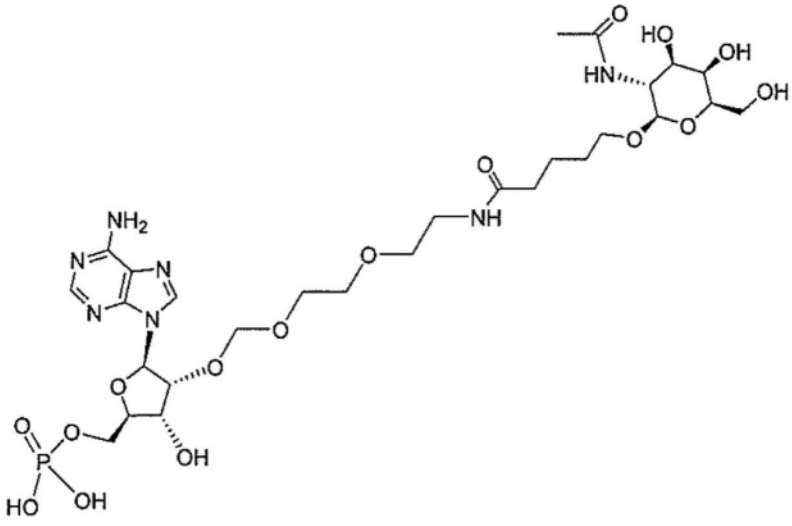
[0141] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或更多个(例如,1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自缀合于GalNAc部分。在一些实施方案中,四环的2至4个核苷酸各自缀合于单独的GalNAc。在一些实施方案中,三环的1至3个核苷酸各自缀合于单独的GalNAc。在一些实施方案中,靶向配体缀合于有义链或反义链的任一端处的2至4个核苷酸(例如,配体缀合于有义链或反义

链的5’或3’端上的2至4个核苷酸突出端或延伸部分),以使得GalNAc部分类似于牙刷的刷毛且寡核苷酸类似于牙刷。在一些实施方案中,GalNAc部分缀合于有义链的核苷酸。举例而言,四个GalNAc部分可缀合于有义链的四环中的核苷酸,其中每个GalNAc部分缀合于一个核苷酸。

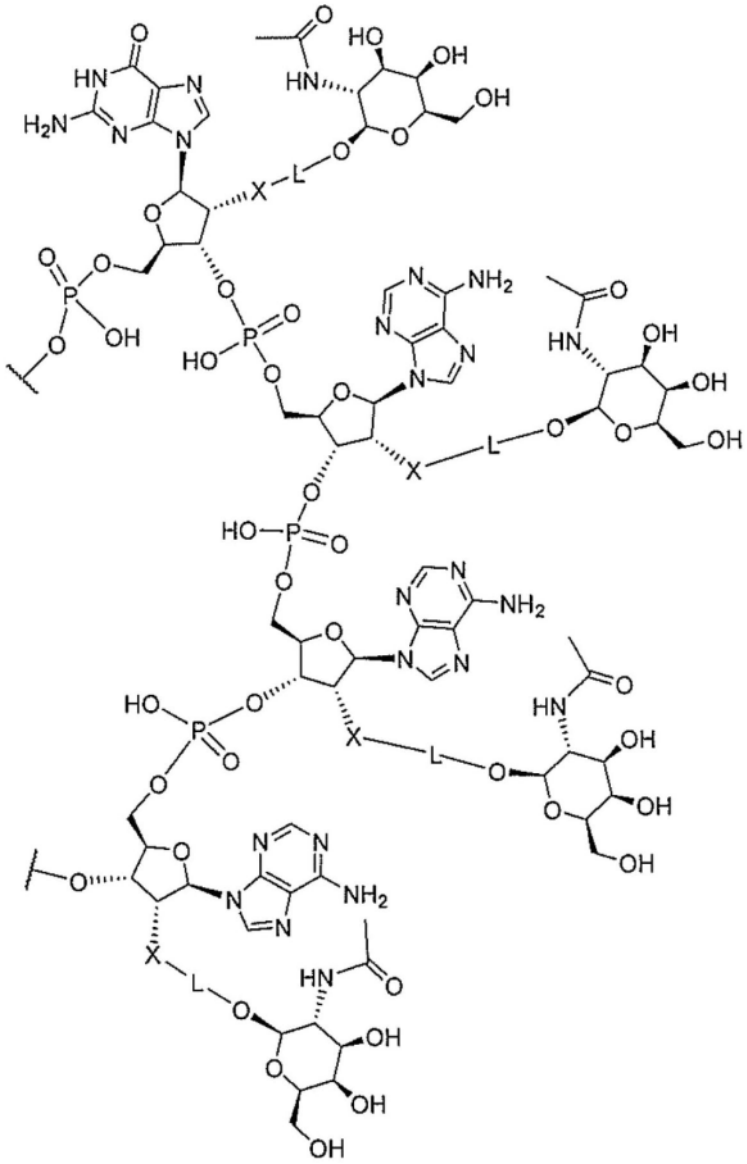
[0142] 在一些实施方案中,本文中的寡核苷酸包含连接至胍核苷酸的单价GalNAc,称为[ademG-GalNAc]或2’-氨基二乙氧基甲醇-胍-GalNAc,如下文所描绘:

[0143] 

[0144] 在一些实施方案中,本文中的寡核苷酸包含连接至腺嘌呤核苷酸的单价GalNAc,称为[ademA-GalNAc]或2’-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc,如下文所描绘。

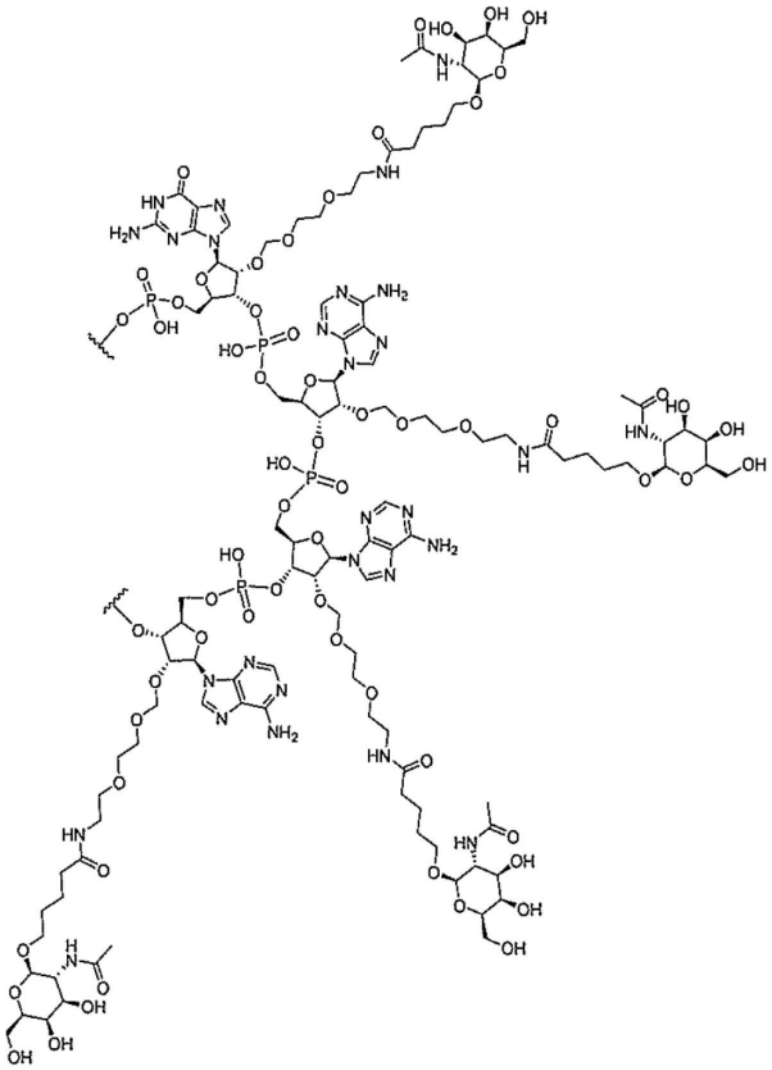
[0145] 

[0146] 这种缀合的实例展示于下文,展示从5’至3’包含核苷酸序列GAAA(L=接头,X=杂原子)茎连接点的环。这种环可存在于例如图1A中所示的分子的位置27至30处。在化学式中,  用于描述与寡核苷酸链的连接点。

[0147] 

[0148] 适当的方法或化学(例如,点击化学)可用于将靶向配体连接至核苷酸。在一些实施方案中,靶向配体使用点击接头缀合于核苷酸。在一些实施方案中,基于缩醛的接头用于将靶向配体缀合于本文中描述的寡核苷酸中的任一者的核苷酸。基于缩醛的接头公开于例如2016年6月23日公开的国际专利申请公布号WO2016100401 A1中,并且其内容以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,接头为不稳定的接头。然而,在其他实施方案中,接头为稳定的。

[0149] 下文展示针对从5'至3'包含核苷酸GAAA的环的实例,其中GalNac部分使用缩醛接头连接至环的核苷酸。这种环可存在于例如展示于图10中的分子的位置27至30处。在化学式中, 为与寡核苷酸链的连接点。

[0150] 

[0151] 任何适当的方法或化学(例如,点击化学)可用于将靶向配体连接至核苷酸。在一些实施方案中,靶向配体使用点击接头缀合于核苷酸。在一些实施方案中,基于缩醛的接头用于将靶向配体缀合于本文中描述的寡核苷酸中的任一者的核苷酸。基于缩醛的接头公开于例如2016年6月23日公开的国际专利申请公布号WO2016100401 A1中,并且其关于此类接头的内容以引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,接头为不稳定的接头。然而,在其他实施方案中,接头为稳定的。“不稳定的接头”是指可例如通过酸性pH裂解的接头。“极其稳定的接头”是指不可裂解的接头。

[0152] 在一些实施方案中,双链体延伸部分(例如,长度至多3、4、5或6个碱基对)在靶向配体(例如,GalNAc部分)与双链寡核苷酸之间产生。在一些实施方案中,本公开的寡核苷酸不具有缀合的GalNAc。

[0153] III.制剂

[0154] 已研发出促进寡核苷酸用途的各种制剂。举例而言,可使用制剂将寡核苷酸递送至受试者或细胞环境,所述制剂使降解最小化,促进递送和/或摄取,或为制剂中的寡核苷酸提供另一有益性质。在一些实施方案中,将寡核苷酸配制于诸如磷酸盐缓冲盐水溶液的缓冲溶液、脂质体、微胞结构和衣壳中。

[0155] 寡核苷酸与阳离子脂质的制剂可用于促进将寡核苷酸转染至细胞中。举例而言,

可使用阳离子脂质(诸如脂质体)、阳离子性丙三醇衍生物和多阳离子分子(例如,聚赖氨酸)。适合的脂质包括Oligofectamine、Lipofectamine(Life Technologies)、NC388(Ribozyme Pharmaceuticals,Inc.,Boulder,Colo.)或FuGene 6(Roche),所有这些脂质都可根据制造商的说明使用。

[0156] 因此,在一些实施方案中,制剂包含脂质纳米颗粒。在一些实施方案中,赋形剂包含脂质体、脂质、脂质复合物、微球体、微粒、纳米球或纳米颗粒,或者可以其他方式配制以供施用至有需要的受试者的细胞、组织、器官或身体(参见例如Remington:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY,第22版,Pharmaceutical Press,2013)。

[0157] 在一些实施方案中,如本文所公开的制剂包含赋形剂。在一些实施方案中,赋形剂赋予组合物改善的稳定性、改善的吸收、改善的溶解性和/或活性成分的治疗性增强。在一些实施方案中,赋形剂为缓冲剂(例如,柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或媒介物(例如,缓冲溶液、凡士林、二甲亚砜或矿物油)。在一些实施方案中,寡核苷酸被冻干以延长其保质期且随后在使用前制成溶液(例如,施用至受试者)。因此,包含本文中描述的寡核苷酸中的任一者的组合物中的赋形剂可为冻干保护剂(例如,甘露糖醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮),或崩解温度调节剂(例如,葡聚糖、聚蔗糖或明胶)。

[0158] 在一些实施方案中,药物组合物被配制为与其预期施用途径相容。施用途径的实例包括胃肠外,例如静脉内、皮内、皮下、经口(例如,吸入)、经皮(局部)、经粘膜和经直肠施用。

[0159] 适于可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水可溶情况下)或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL.TM.(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等)及其合适混合物的溶剂或分散介质。在许多情况下,组合物中将优选包含等张剂,例如糖、多元醇(诸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化钠。可通过将寡核苷酸以所需量与上文所列举的一种成分或成分组合并入所选溶剂中,(根据需要)接着过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。

[0160] 在一些实施方案中,组合物可含有至少约0.1%的治疗剂或更多治疗剂,但活性成分的百分比可在总组合物的重量或体积的约1%与80%或更多之间。制备此类药物制剂的本领域技术人员将考虑诸如溶解度、生物可用性、生物半衰期、施用途径、产品保质期以及其他药理学考虑因素的因素,并且因此,各种剂量和治疗方案可为合乎需要的。

[0161] 即使多个实施方案涉及本文中公开的寡核苷酸中的任一者的靶向肝脏的递送,但也涵盖靶向其他组织。

[0162] IV.使用方法

[0163] (a)降低细胞中的RNA表达

[0164] 在一些实施方案中,出于降低细胞中RNA的表达的目的,提供向细胞递送有效量的本文中公开的寡核苷酸中的任一者的方法。本文提供的方法适用于任何适当的细胞类型。在一些实施方案中,细胞为表达RNA的任何细胞(例如,肝细胞、巨噬细胞、单核细胞来源的细胞、前列腺癌细胞、大脑细胞、内分泌组织细胞、骨髓细胞、淋巴结细胞、肺细胞、胆囊细胞、肝脏细胞、十二指肠细胞、小肠细胞、胰腺细胞、肾脏细胞、胃肠道细胞、膀胱细胞、脂肪细胞以及软组织细胞和皮肤细胞)。在一些实施方案中,细胞为获自受试者且可能经历有限

次数的传代的初级细胞,使得细胞实质上维持天然表型性质。在一些实施方案中,向其递送寡核苷酸的细胞为离体或体外的(即,可递送至培养物中的细胞或递送至细胞驻存于其中的生物体)。

[0165] 在一些实施方案中,本文中公开的寡核苷酸可使用适当的核酸递送方法引入,所述递送方法包括注射含有寡核苷酸的溶液、通过寡核苷酸覆盖的颗粒进行轰击、将细胞或生物体暴露于含有寡核苷酸的溶液,或在寡核苷酸的存在下进行细胞膜的电穿孔。可使用其他适当的将寡核苷酸递送至细胞的方法,诸如脂质介导的载体转运、化学介导的转运和阳离子脂质体转染(诸如磷酸钙)等等。

[0166] 抑制结果可通过评估细胞或受试者的一种或多种性质的适当测定或通过评估指示RNA表达的分子(例如,RNA、蛋白质)的生物化学技术来确认。在一些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸降低RNA的表达水平的程度通过将表达水平(例如,mRNA或蛋白质水平)与适当对照(例如,寡核苷酸尚未递送的细胞或细胞群体或阴性对照已递送的细胞或细胞群体中的RNA表达水平)进行比较来评估。在一些实施方案中,适当的对照RNAi表达水平可为预定水平或值,使得不必每次测量对照水平。预订水平或值可采用多种形式。在一些实施方案中,预定水平或值可为单一截止值,诸如中值或均值。

[0167] 在一些实施方案中,施用如本文中所描述的寡核苷酸引起细胞中RNA表达水平的降低。在一些实施方案中,与适当的对照RNA水平相比,RNA表达水平的降低可降低至1%或更低、5%或更低、10%或更低、15%或更低、20%或更低、25%或更低、30%或更低、35%或更低、40%或更低、45%或更低、50%或更低、55%或更低、60%或更低、70%或更低、80%或更低、或90%或更低。适当的对照水平可为尚未与如本文中所描述的寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的RNAi表达水平。在一些实施方案中,在有限时间段之后,评估根据本文中公开的方法将寡核苷酸递送至细胞的效果。举例而言,在将寡核苷酸引入至细胞中之后至少8小时、12小时、18小时、24小时;或至少一天、两天、三天、四天、五天、六天、七天或十四天,可分析细胞中的RNA水平。

[0168] 在一些实施方案中,寡核苷酸以经工程化以在细胞中表达寡核苷酸的转基因的形式(例如,其有义链和反义链)递送。在一些实施方案中,使用经工程化以表达本文中所公开的任何寡核苷酸的转基因来递送寡核苷酸。可使用病毒载体(例如,腺病毒、逆转录病毒、痘苗病毒、痘病毒、腺相关病毒或单纯疱疹病毒)或非病毒载体(例如,质粒或合成mRNA)来递送转基因。在一些实施方案中,转基因可直接注射至受试者。

[0169] (b)治疗方法

[0170] 本公开的方面涉及用于降低RNA表达以缓解各种疾病的发作或进展的方法。在一些实施方案中,本公开提供使用本发明的RNAi寡核苷酸以用于治疗患有或疑似患有肝脏疾患(诸如胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH))的受试者的方法。在一些实施方案中,本公开提供用于治疗患有或疑似患有肝脏疾患(诸如胆汁淤积性肝病、NAFLD和NASH)的受试者的本文所描述的RNAi寡核苷酸。在一些实施方案中,本公开提供用于制备用于治疗患有或疑似患有肝脏疾患(诸如胆汁淤积性肝病、NAFLD和非酒精性脂肪变性肝炎NASH)的受试者的药物的RNAi。

[0171] 在另一方面中,本发明涉及一种用于治疗患有疾病或处于罹患由靶基因的表达引起的疾病风险的受试者的方法。在此实施方案中,寡核苷酸可充当用于控制以下中的一者

或多者的新颖治疗剂:细胞增殖和/或分化病症、与骨骼代谢相关的病症、免疫病症、造血功能障碍、心脏血管病症、肝脏病症、病毒性疾病或代谢病症。所述方法包括向患者(例如,人)施用本发明的药物组合物以使得靶基因的表达沉默。由于其高特异性,本发明的寡核苷酸特异性地靶向病变细胞和组织的靶基因的mRNA。

[0172] 在疾病的预防中,靶基因可为引发或维持疾病所需的基因或已鉴定为与感染疾病的高风险相关的基因。在疾病的治疗中,可使寡核苷酸与展现疾病的细胞或组织接触。举例而言,可使与全部或部分与癌症相关的突变基因实质上相同的寡核苷酸或在肿瘤细胞中以高水平表达的寡核苷酸(例如极光激酶(aurora kinase))与癌细胞或肿瘤基因接触或引入癌细胞或肿瘤基因中。

[0173] 细胞增殖和/或分化病症的实例包括癌症(例如,癌瘤、肉瘤)、转移性病症或造血赘生性病症(例如,白血病)。转移性肿瘤可由众多原发性肿瘤类型(包括但不限于)前列腺、结肠、肺、乳房和肝脏来源的那些肿瘤)产生。如本文中所使用,术语“癌症”、“过度增殖”和“赘生性”是指细胞具有自主生长能力,即由快速增殖性细胞生长表征的异常疾患状态。这些术语意欲包括所有类型的癌性生长或致癌过程、转移性组织或恶性转化细胞、组织或器官(与组织病理学类型或侵袭阶段无关)。增生性病症还包括造血赘生性病症,包括涉及造血来源的增生性/赘生性细胞的疾病,例如由骨髓、淋巴或红细胞系或其前体细胞引起。

[0174] 本发明还可用于治疗各种免疫病症,尤其与基因的过表达或突变基因的表达相关的那些免疫病症。造血功能障碍或疾病的实例包括但不限于自身免疫性疾病(包括例如糖尿病、关节炎(包括类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病性关节炎)、多发性硬化症、脑脊髓炎、重症肌无力、全身性红斑性狼疮、自身免疫性甲状腺炎、皮炎(包括特应性皮肤炎和湿疹性皮炎)、银屑病、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's Syndrome)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、口疮性溃疡、虹膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏性哮喘、皮肤红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎、药物疹、麻风逆转反应、麻疯结节性红斑、自身免疫性葡萄膜炎、过敏性脑脊髓炎、急性坏死性出血性脑病、特发性双侧进行性感音神经性听力损失、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血症、特发性血小板减少症、多软骨炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、慢性活动性肝炎、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻、扁平苔癣、格雷夫斯病(Graves' disease)、结节病、原发性胆汁性肝硬化、后葡萄膜炎和肺间质纤维化)、移植物抗宿主病、移植病例和过敏。

[0175] 在另一实施方案中,本发明涉及一种用于治疗病毒性疾病的方法,所述病毒性疾病包括但不限于人乳头状瘤病毒、丙型肝炎、乙型肝炎、单纯疱疹病毒(HSV)、HIV-AIDS、脊髓灰白质炎病毒和天花病毒。本发明的寡核苷酸如本文所描述来制备,以靶向病毒的表达序列,由此减轻病毒活性和复制。所述分子可用于治疗和/或诊断动物和植物两者的病毒感染组织。另外,此类分子可用于治疗病毒相关的癌瘤,诸如肝细胞癌。

[0176] 本发明的寡核苷酸还可用于抑制耐多药性1基因(“MDR1”)的表达。“耐多药性(MDR)”广泛地是指对具有不相关化学结构和不同作用机制的各种化学治疗药物具有抗性的模式。尽管MDR的病因为多因素的,但P-糖蛋白(Pgp)(介导MDR药物的转运的膜蛋白质)的过表达仍为实验室模型中MDR潜在的最常见改变(Childs和Ling,1994)。此外,在人癌症中,尤其在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤和软组织肉瘤中,Pgp表达与MDR的进

展有关(Fan等人)。近期研究展示,表达MDR相关蛋白(MRP)(Cole等人,1992)、肺抗性蛋白质(LRP)(Scheffer等人,1995)和DNA拓朴异构酶II的突变(Beck,1989)的肿瘤细胞也可呈现MDR。

[0177] 在一些实施方案中,靶基因可为来自任何哺乳动物(诸如人靶标)的靶基因。任何基因可根据本文中描述的方法沉默。示例性靶基因包括但不限于因子VII、Eg5、PCSK9、TPX2、apoB、LDHA、SAA、TTR、HBV、HCV、RSV、PDGFβ基因、Erb-B基因、Src基因、CRK基因、GRB2基因、RAS基因、MEKK基因、JNK基因、HMGB1基因、RAF基因、Erk1/2基因、PCNA(p21)基因、MYB基因、JUN基因、FOS基因、BCL-2基因、细胞周期蛋白D基因、VEGF基因、EGFR基因、周期蛋白A基因、周期蛋白素E基因、WNT-1基因、β-连环蛋白基因、c-MET基因、PKC基因、NFKB基因、STAT3基因、存活素基因、Her2/Neu基因、拓朴异构酶I基因、拓朴异构酶IIα基因、p73基因、p21(WAF1/CIP1)基因、p27(KIP1)基因、PPM1D基因、HAO1基因、RAS基因、小窝蛋白I基因、MIB I基因、MTAI基因、M68基因、肿瘤抑制基因的突变、p53肿瘤抑制基因、LDHA、HMGB1、HAO1以及它们的组合。

[0178] 本文所描述的方法通常涉及向受试者施用有效量的寡核苷酸,即能够产生所需治疗结果的量。治疗学上可接受的量可为能够治疗疾病或病症的量。任一受试者的合适剂量将取决于某些因素,包括受试者的体型、体表面积、年龄、待施用的特定组合物、组合物中的活性成分、施用的时间和途径、一般健康和待同时施用的其他药物。

[0179] 在一些实施方案中,受试者经肠地(例如,经口、利用胃饲管、利用十二指肠饲管、经由胃造口术或经直肠地)、胃肠外地(例如,皮下注射、静脉内注射或输注、动脉内注射或输注、骨内输注、肌肉内注射、脑内注射、脑室内注射、鞘内)、局部地(例如,上表皮、吸入、经由滴眼剂或经由粘膜),或通过直接注射至靶器官(例如,受试者的肝脏)施用本文中公开的组合物中的任一者。通常,本文中公开的寡核苷酸经静脉内或皮下施用。

[0180] 作为非限制性实例集合,本发明的寡核苷酸将通常每季度(每三个月一次)、每两月(每两个月一次)、每月或每周施用。举例而言,寡核苷酸可每周或每隔两周或三周施用。寡核苷酸可每天施用。

[0181] 在一些实施方案中,待治疗的受试者为人或非人灵长类动物或其他哺乳动物受试者。其他示例性受试者包括家养动物,诸如狗和猫;家畜,诸如马、牛、猪、绵羊、山羊和鸡;和诸如小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠的动物。

[0182] 实施例

[0183] 为了能更全面地理解本文中描述的发明,阐述以下实施例。提供本申请中描述的实施例以说明本文所提供的方法、组合物和系统,并且不应理解为以任何方式限制其范围。

[0184] 实施例1:通过在位置17和19处用2'-OMe置换2'-F来分析有义链

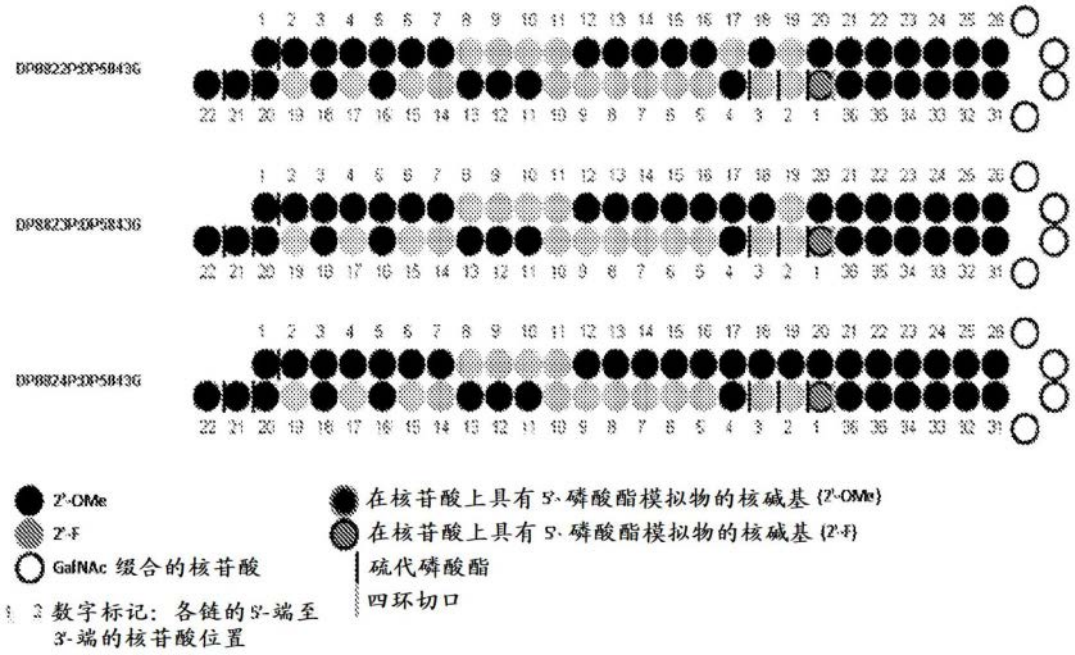
[0185] 选择靶向HAO1的双链RNA(dsRNA)以用于结构活性关系(SAR)分析。dsRNA包含四环,其中各碱基缀合于单糖、N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)。dsRNA的有义链和反义链分别在位置8至11处和位置2和14处用2'-F修饰。与在相同位置处用2'-OMe修饰的dsRNA相比,这些修饰增加了RNAi效力。因此,刚刚提及的2'-F修饰在本文中描述的SAR期间保持恒定。

[0186] 为测试用2'-OMe置换2'-F的效果,如表1中所展示构建一系列dsRNA。为分析dsRNA的效力,在HAO1稳定细胞系中转染不同浓度的dsRNA之后48小时,测量到HAO1 mRNA敲低。接着将效力计算为半数最大抑制浓度(IC_{50})。如图1A至图1C中所示,测定所测试dsRNA中的每

一者的类似效力。综合而言,这些结果证实2'-OMe修饰对dsRNA的有义链具有良好耐受性。

[0187] 表1.有义链结构活性关系(SAR)。

[0188]

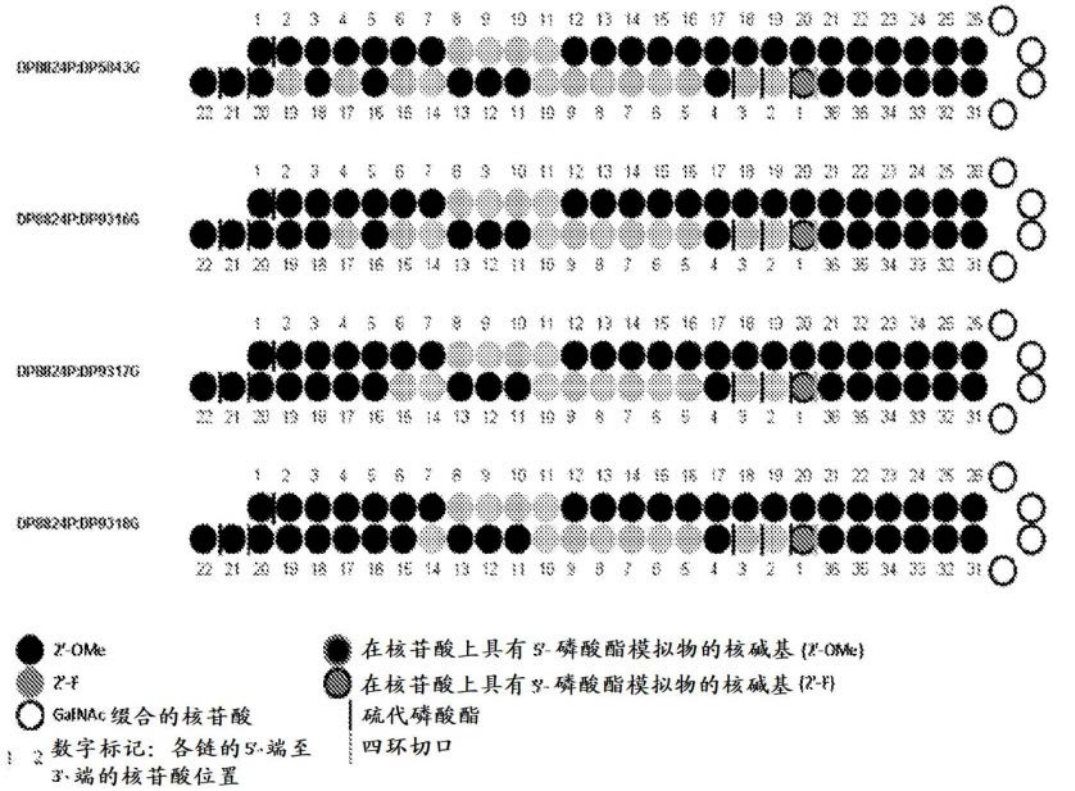


[0189] 实施例2:通过在位置15、17和19处用2'-OMe置换2'-F来分析反义链。

[0190] 如表2中所示,通过在反义链上的位置15、17和19处用2'-OMe置换2'-F来研究反义链。使dsRNA的有义链的修饰在此分析中保持恒定(表2)。如图2A至图2D中所示,测定所测试dsRNA中的每一者的类似效力。综合而言,这些结果证实2'-OMe修饰在dsRNA的反义链的位置15、17和19处具有良好耐受性。

[0191] 表2.反义链SAR(#1)。

[0192]

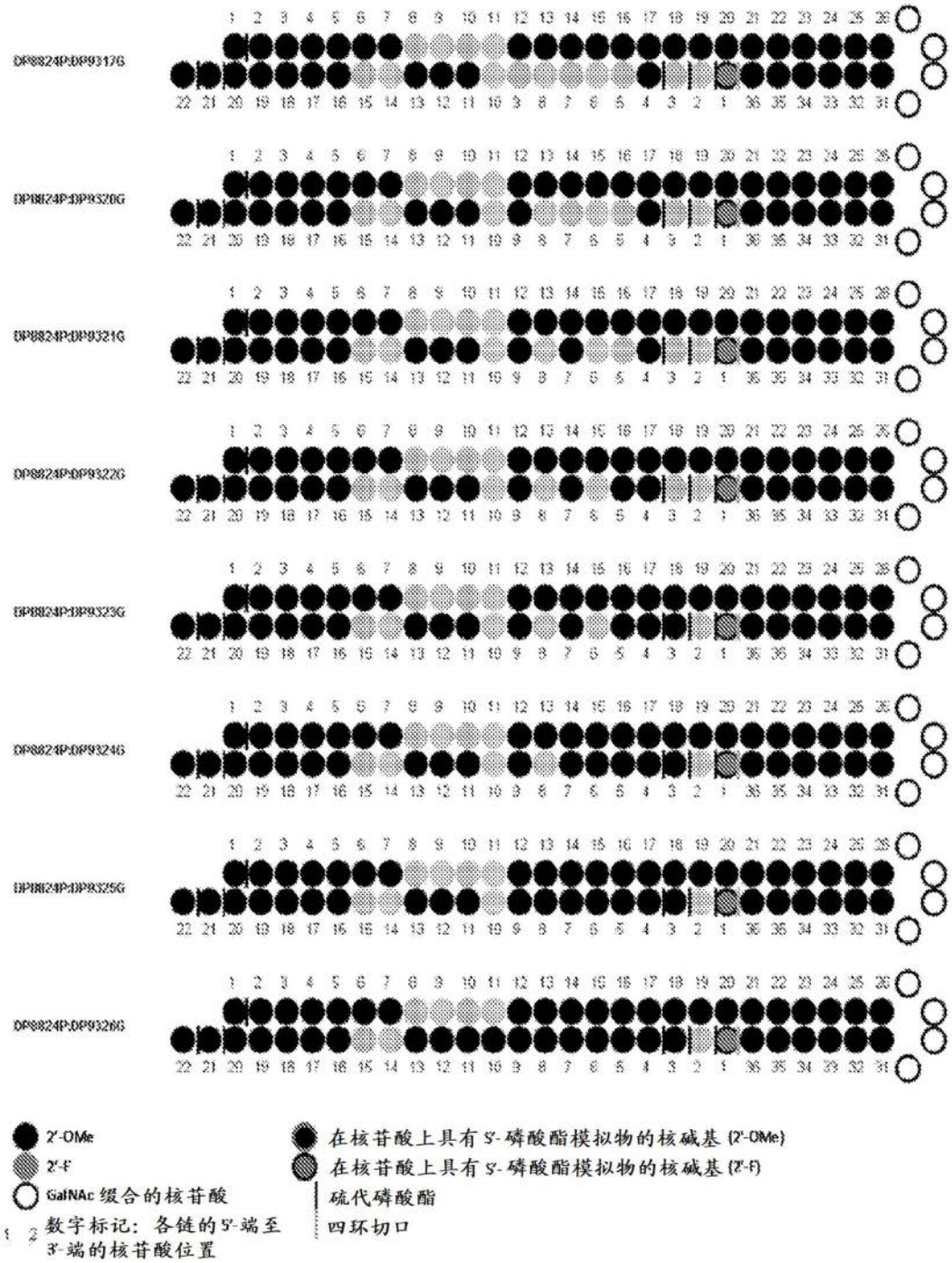


[0193] 实施例3:通过在位置1至10处用2'-OMe置换2'-F来分析反义链。

[0194] 如表3中所示,通过在反义链上的位置1至10处(也称为种子区)用2'-OMe置换2'-F来研究反义链,如图3A至图3H中所示,位置7和9处的2'-OMe修饰具有良好耐受性。然而,当位置2和5和种子区中的其他位置处的2'-F修饰被2-OMe置换时,如通过IC_{50}值测定的RNAi效力减小(图3A至图3G)。综合而言,结果证实2'-OMe在反义链的种子区具有不良耐受性,并且相比于2'-OMe,位置5偏好用2'-F修饰。

[0195] 表3.反义链SAR(#2)。

[0196]

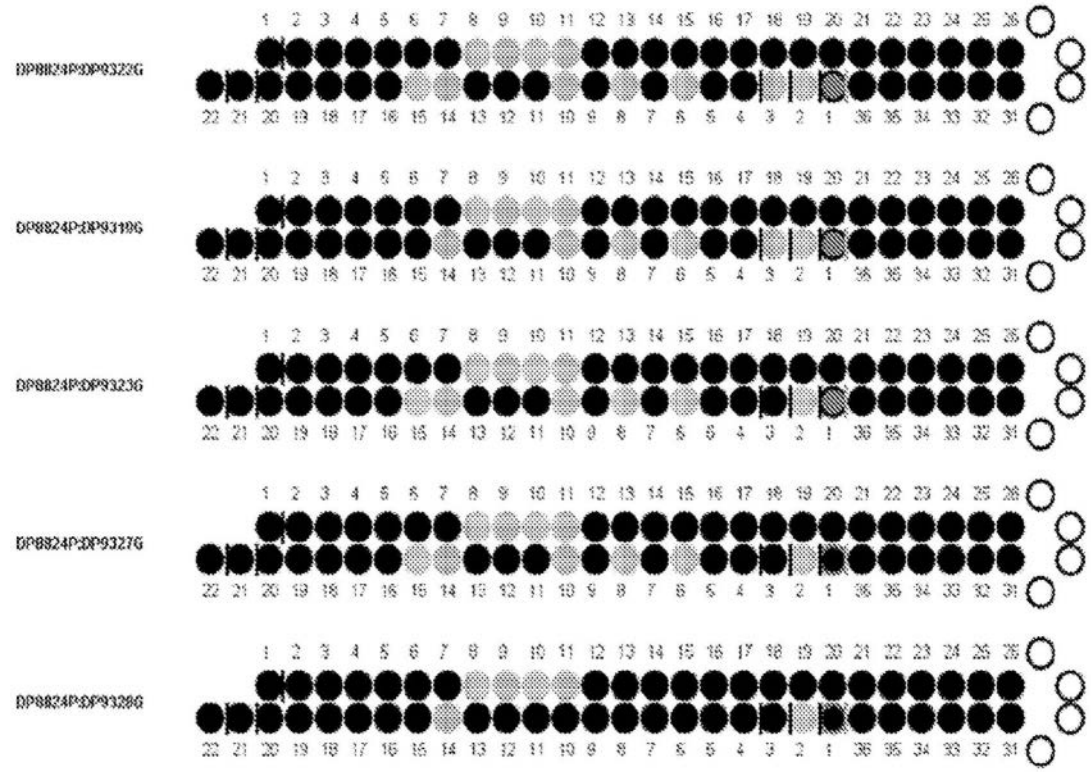


[0197] 实施例4:通过在位置1、6、8、10和15处用2'-OMe置换2'-F来分析反义链。

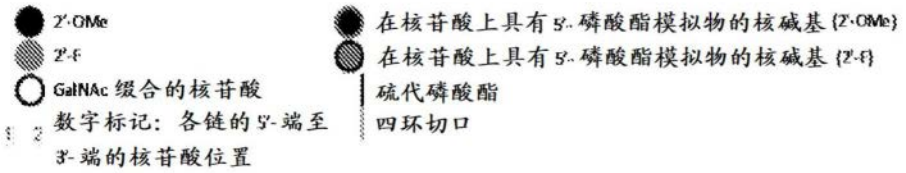
[0198] 如表4中所示,通过在反义链上的位置1、6、8、10和15处用2'-OMe置换2'-F来研究

反义链。如图4A至图4E中所示,位置15处的2'-OMe修饰具有良好耐受性,其与实施例2中获得的结果一致。检查到在5'端上含有磷酸酯模拟物的反义链的位置1上的2'修饰的效果。观察到位置1上2'-OMe与2'-F之间的类似效力(图4C至图4D)。接着,检查到反义链的仅位置2和14上的2'修饰效果,并且与所测试的其他者相比,获得类似的IC_{50}值(图4A至图4E)。综合而言,结果证实2'-OMe在反义链上具有耐受性。

[0199] 表4.反义链SAR(#3)。



[0200]

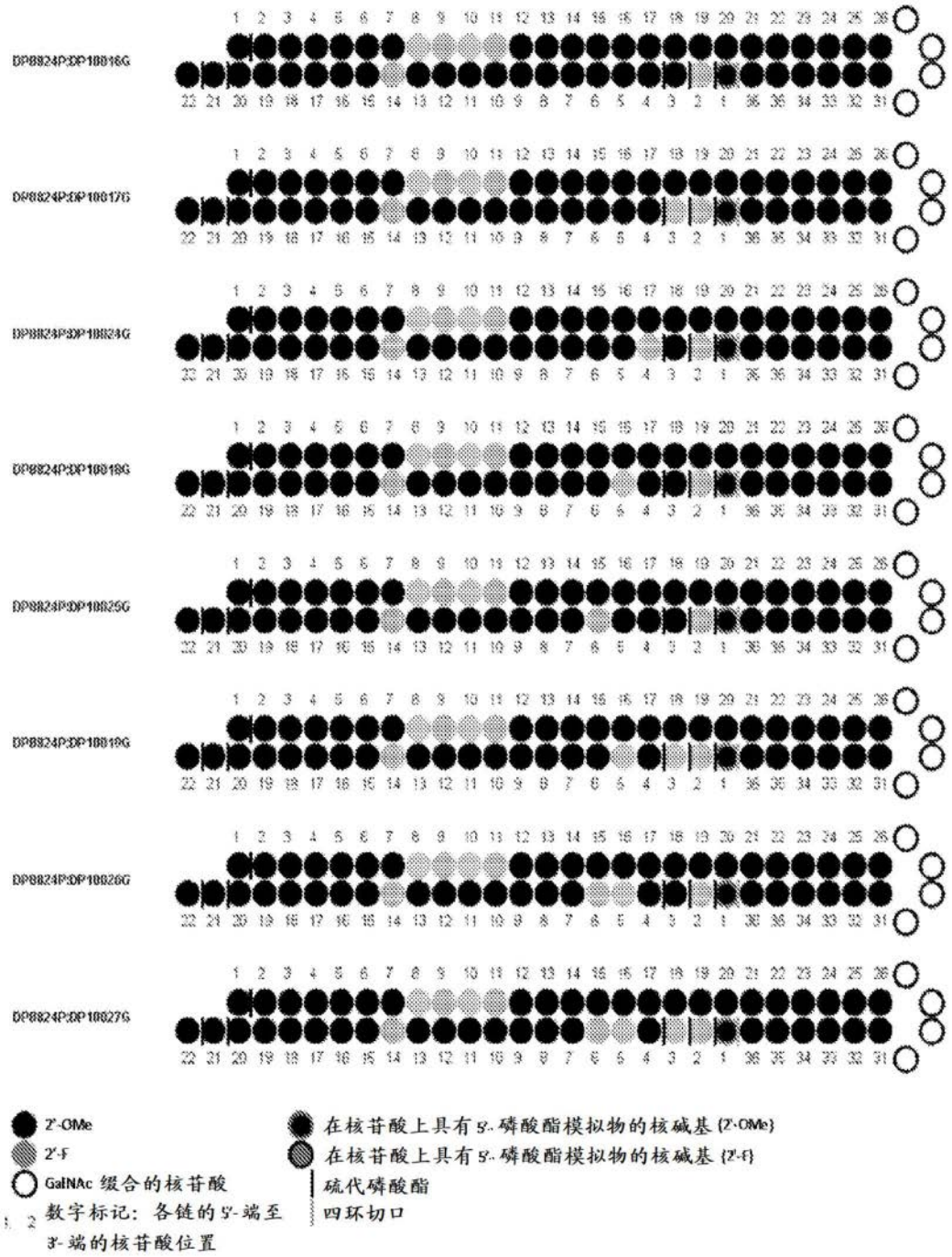


[0201] 实施例5:通过在位置3至6处添加2'-F来分析反义链。

[0202] 接着,选择低2'-F模式(反义链的仅位置2和14处的2'-F)作为起始点,并且在位置3至6处的种子区逐渐添加2'-F,以探测所述区中的敏感性。如表5中所示,起始分子具有与表4中所展示的最末分子相同的修饰模式,不同之处在于所述分子在反义位置1上含有不同的磷酸酯模拟物。基于IC_{50}结果,位置5处的2'-F修饰展示与位置3、4和6处的2'-F修饰相比,效力增加(图5A至图5H)。这些结果进一步确认,在一些低2'-F模式中,相比于2'-OMe,位置5可能更偏好2'-F。此外,当与其他位置上的2'-F(诸如位置3或位置6处的2'-F)组合测试位置5上的2'-F时,观察到增加的效力(图5A至图5H)。

[0203] 表5.反义链SAR种子区(圆形2-位置3至6)。

[0204]

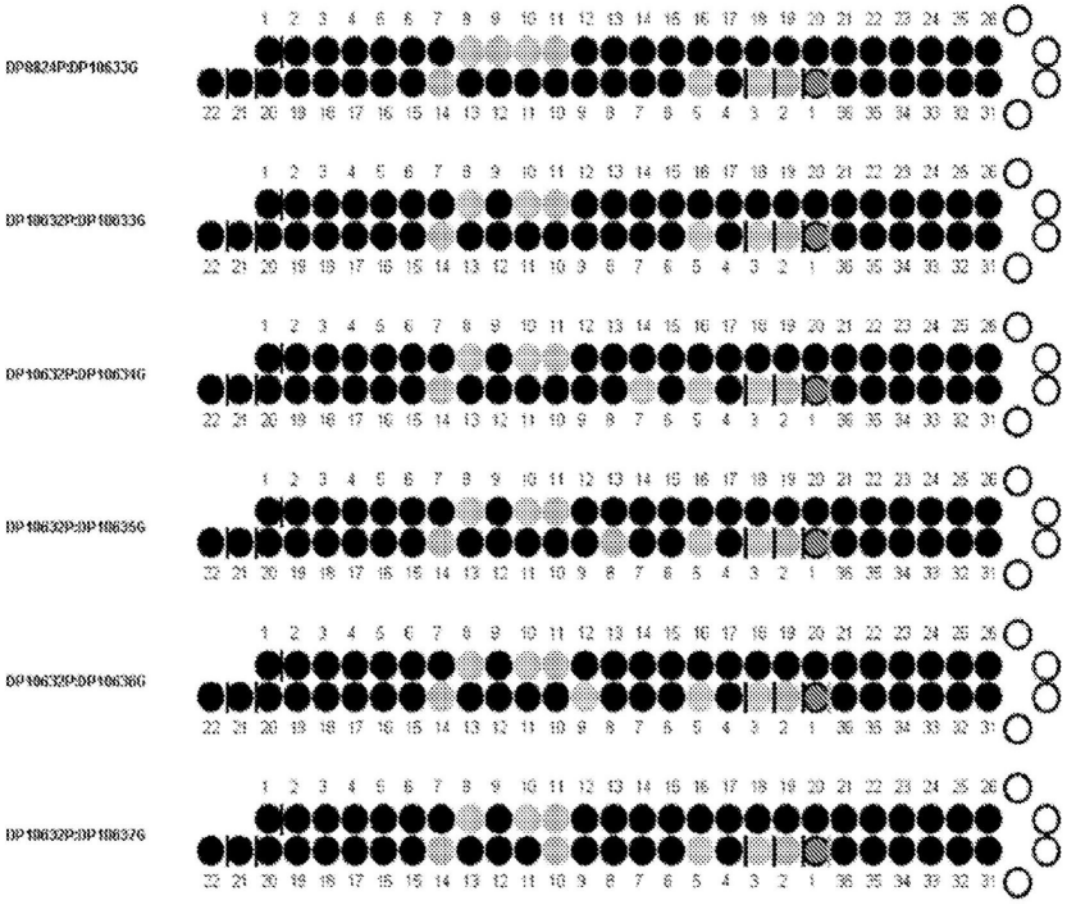


[0205] 实施例6:通过在位置7至10处用2'-OMe置换2'-F且在位置3和5处保持2'-F来分析反义链。

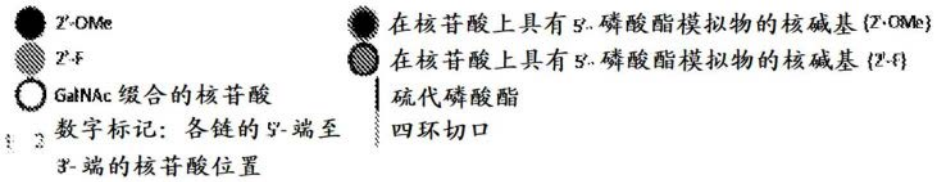
[0206] 接着,研究反义链上的位置7至10(表6)。在此分析中,在位置5和3处维持2'-F修饰,并且在位置1上维持具有2'-F修饰的磷酸酯模拟物。如图6A中所示,对照1展示在HAO1稳定细胞系中转染66小时之后的优异IC_{50}(3.5pM)。为探测2'-F对位置7至10的影响,在有义链的位置9上添加2'-OMe。针对检查IC_{50}的变化,这种修饰将提供更宽的动态范围。如图6中所示,对照2的IC_{50}比对照1高>10倍(图6A至图6B)。当在位置7至10上取代2'-F时,观察到效力增加(图6A至图6F)。结果展示,在位置7或位置10上用2'-F修饰改善效力,但在位置8或位置9上用2'-F并未改善效力。

[0207] 表6.反义链SAR(圆形2-位置7至10)。

[0208]



[0209]



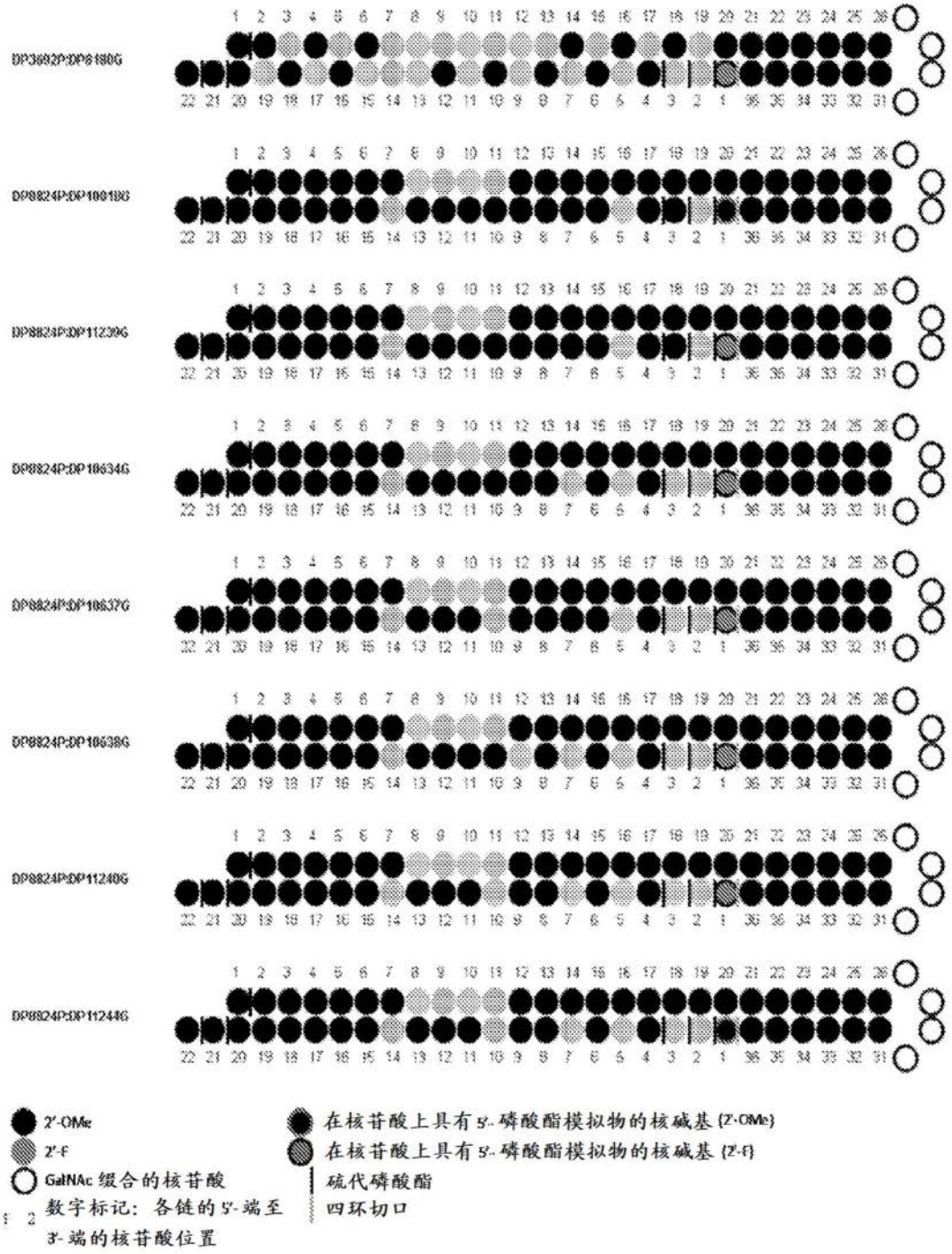
[0210] 实施例7:用于HAO1体内研究的最小2'-F集合

[0211] 综合而言,本文中证明的效力实验结果证实反义链比有义链对2'-OMe修饰更敏感。鉴定出相比于2'-OMe更偏好2'-F的反义链上的位置,其包括位置2、3、5、7、10和14。在位置3、5、7和10当中,在其相比于2'-OMe对2'-F的偏好方面,位置5更明显。刚刚提及的位置上的修饰模式可提供机会来平衡效力、持续时间和耐受性。实验结果还展示有义链可比反义链耐受更多2'-OMe修饰。此外,相比于2'-OMe,有义链上的位置8至11偏好2'-F,但此区中的2'-OMe插入具有耐受性,尤其在与反义链上的最佳修饰组合时。

[0212] 为测试包含最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的HAO1缀合物的体内活性,向小鼠施用HAO1缀合物且评估靶标敲低。表7中展示小鼠中测试的HAO1缀合物。包含重2'-F的HAO1缀合物用作对照。

[0213] 表7.用于体内研究的HAO1缀合物。

[0214]

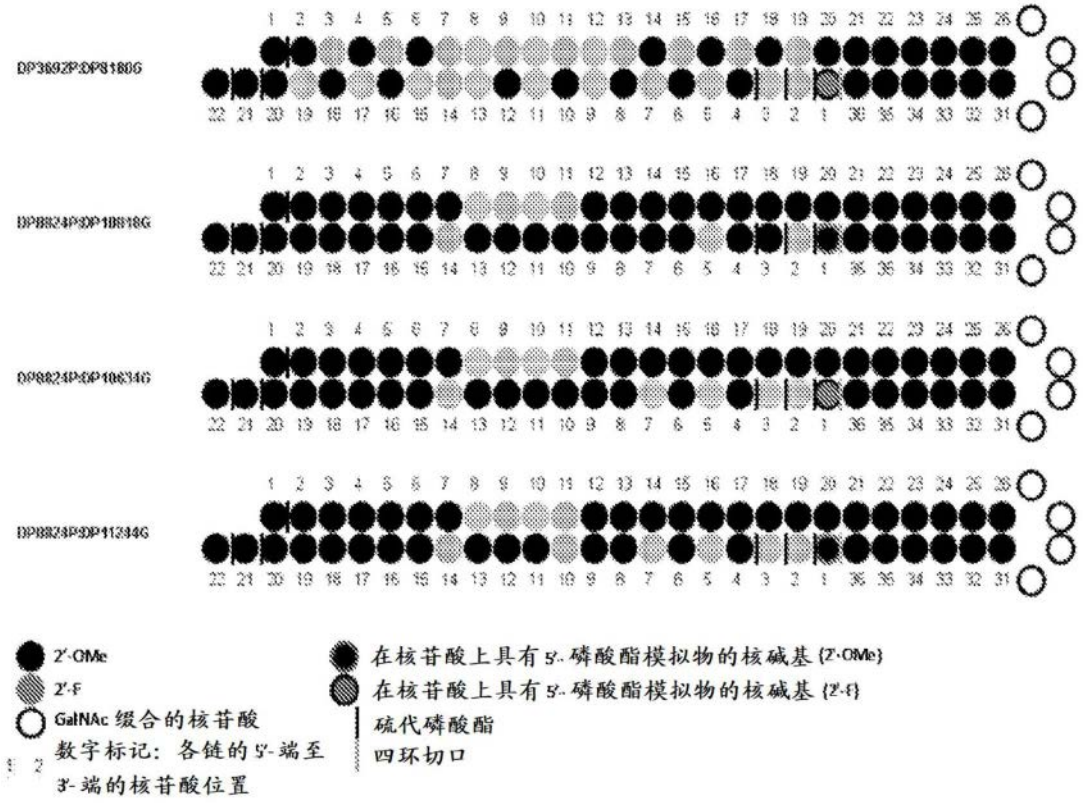


[0215] 如图7A至图7H中所示,包含最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的HAO1缀合物在HAO1稳定细胞系中展示优异的体外效力(IC_{50}),并且其IC_{50}与重2'-F对照相当。表7中展示的HAO1缀合物还通过皮下注射1mpk的单一剂量而施用至小鼠。在给药后3天测量相对于PBS对照组的肝脏HAO1 mRNA表达。如图7I中所示,包含最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的HAO1缀合物展示相较于重2'-F对照的那些相当的体内KD活性。在与反义链的位置1上的磷酸酯模拟物组合的2'-F或2'-OMe修饰之间未检测到差异。对于与磷酸酯模拟物组合的反义位置1上2'-OMe与2'-F的比较,在第3天未观察到差异。这些结果证实,本文中描述的包含最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的HAO1缀合物的体外与体内活性之间的相关性。

[0216] 实施例8:HAO1持续时间研究

[0217] 相比于用2'-F修饰,用2'-OMe修饰通常提供更好的朝向核酸酶降解的代谢稳定性。因此,用最小2'-F和重2'-OMe修饰的核酸应在细胞中持续更长时间。为测试用2'-OMe修饰的核酸是否在细胞中保持更长时间,在先前体内研究中使用所选HAO1缀合物测试进行持续时间研究(表8)。如图8中所示,与重2'-F对照相比,最小2'-F和重2'-OMe修饰的核酸在较长时间点处展示更好的mRNA敲低,并且因此更好的体内RNAi活性的持续时间。

[0218] 表8.用于HAO1持续时间研究的所选HAO1缀合物。

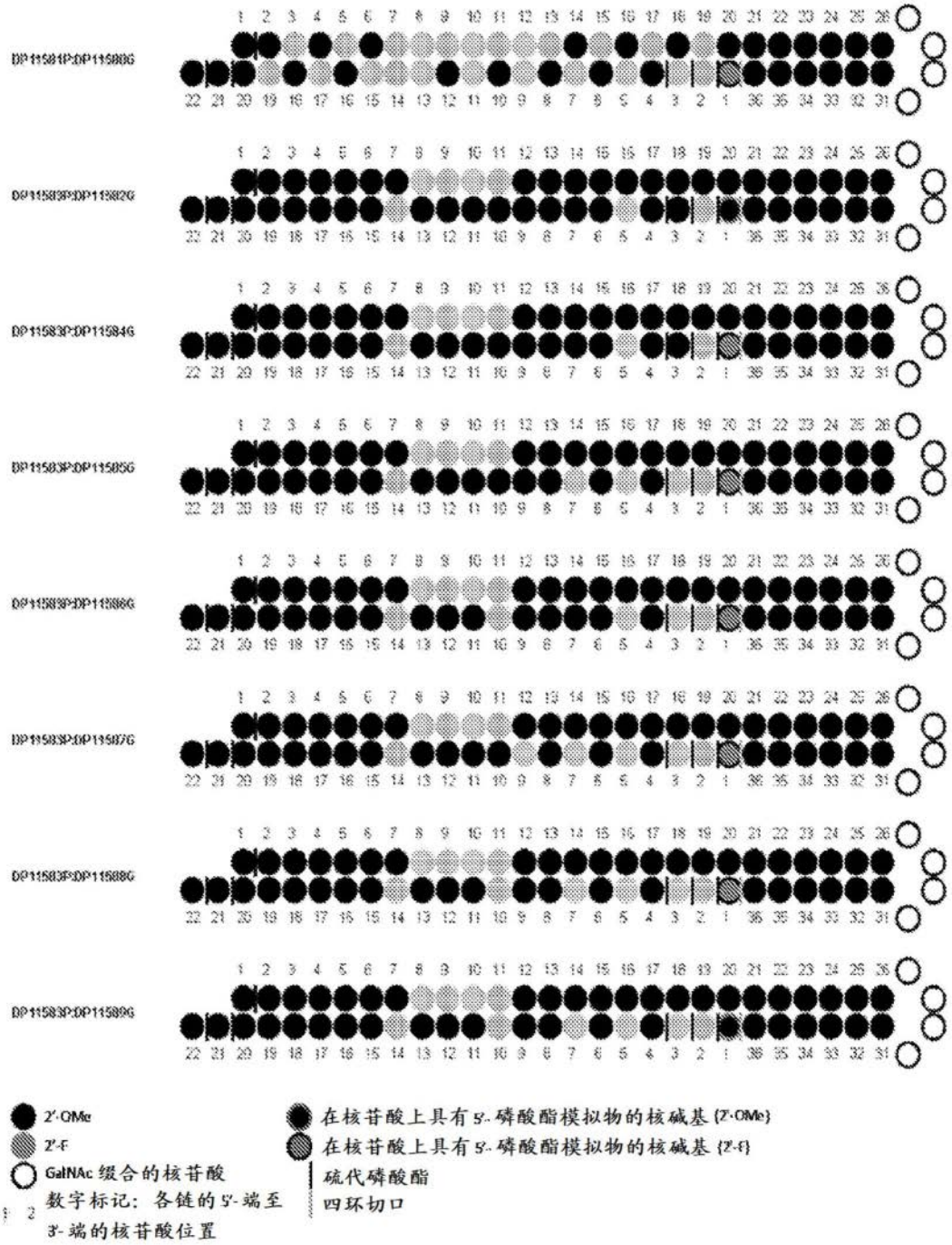
[0219] 

[0220] 实施例9:具有最小2'-F和重2'-OMe修饰的APOC3缀合物

[0221] 为确认具有最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的核酸可应用于其他靶序列,将表7中展示的HAO1缀合物的修饰模式转移至APOC3序列上。体外和体内测试表9中展示的所得APOC3缀合物。

[0222] 表9.APOC3缀合物。

[0223]



[0224] 对于体外实验,根据制造商的方案使用Dharmafect Duo试剂(Dharmacon)使HEK-293细胞与100ng的pcDNA3-mAPOC3质粒(含有小鼠APOC3的cDNA)和指定浓度的siRNA共转染。第二天,使细胞裂解且使用SV96试剂盒(Promega)纯化RNA。使用高容量RT试剂盒(Life Technologies)将纯化的RNA逆转录且使用针对人SFRS9标准化的小鼠APOC3的基因测定以RT-qPCR定量APOC3 cDNA。如图9中所示,具有最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的APOC3缀合物具有良好耐受性且展示与重2'-F对照相比类似的体外活性。

[0225] 对于体内实验,将CD-1小鼠划分成研究组且经皮下给药有1mg/kg的指定APOC3缀合物。动物在给药后第7天经由外侧尾部静脉穿刺抽血10μL的收集体积。将所收集的全血1:5000立即稀释于冷PBS中,并且随后-20℃下冷冻。最终稀释度为1:10,000的全血用于使用Cloud Clone Corporation ELISA(SEB890Mu)来测定血浆APOC3水平。如图9中所见,在给药

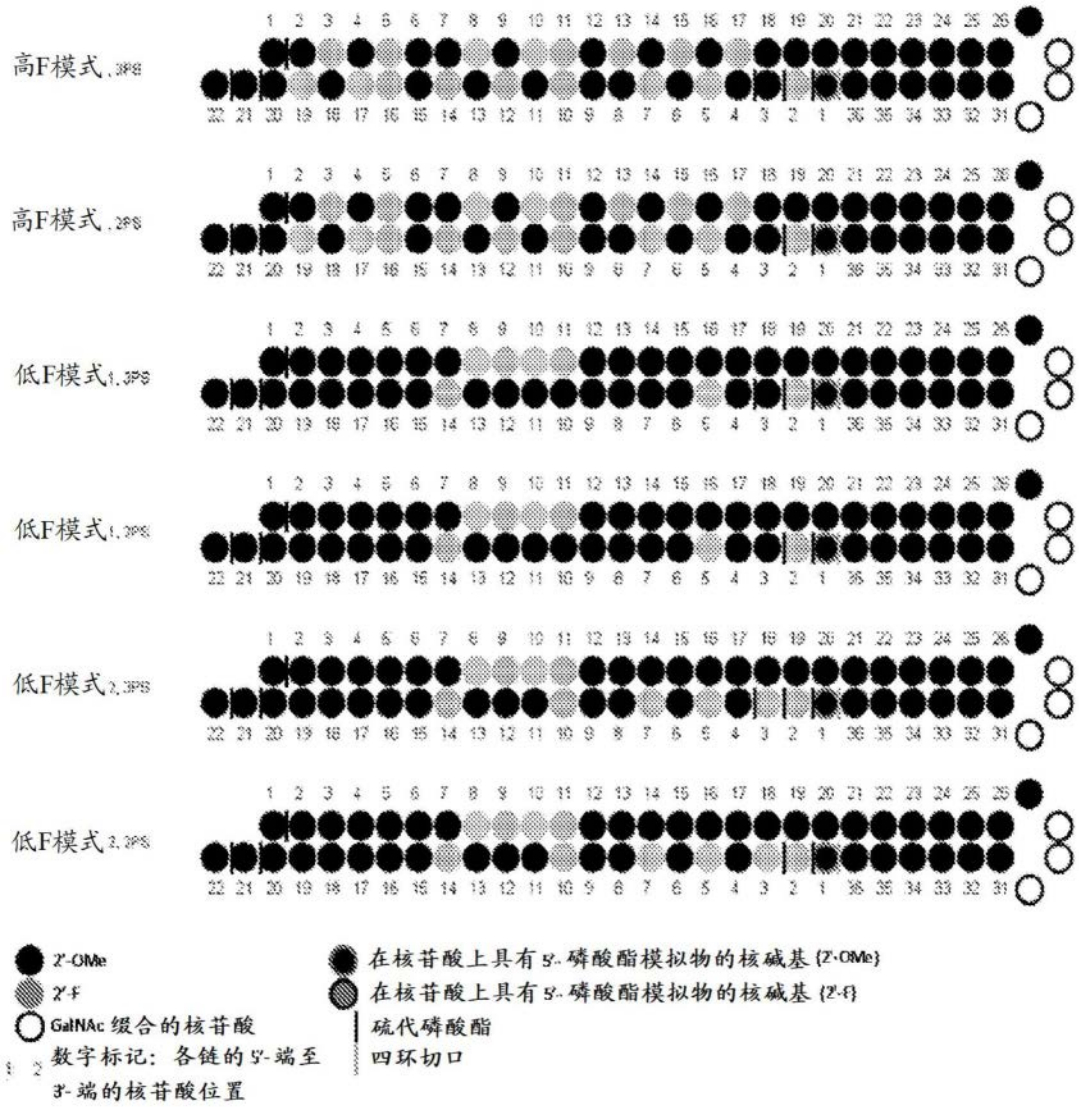
后第7天,具有最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的APOC3缀合物展示良好的活性,而重2'-F对照并未展示活性。

[0226] 实施例10:具有最小2'-F和重2'-OMe修饰的GYS2缀合物

[0227] 为确认具有最小2'-F和重2'-OMe修饰模式的核酸可应用于其他靶序列,将表7中展示的HAO1缀合物的修饰模式转移至不同GYS2序列上。所得GYS2缀合物展示于表10中。选择两种最小2'-F模式且与重2'-F模式进行比较(表10)。对于三种模式中的每一者,3个硫代磷酸酯(3PS)或2个硫代磷酸酯(2PS)包括于反义链的5'-端上。GYS2缀合物在环区中含有3个GalNAc缀合的核苷酸。测试包含表10中的模式的四种不同GYS2序列。

[0228] 表10.GYS2缀合物的修饰模式。

[0229]



[0230] 如图10中所示,相较于重2'-F对照,最小2'-F和重2'-OMe修饰模式1和2具有良好的体内耐受性,具体地,这些模式在0.5mg/kg的单一皮下剂量后4天具有耐受性。获得所测试的四种GYS2序列中的每一者的类似结果。

[0231] 总之,研发出数个具有降低的2'-F含量和增加的2'-OMe含量的先进四环GalXC设计,所述设计可以最佳效力和持续时间应用于多个靶基因和序列。

序列表

<110> 迪克纳制药公司(DICERNA PHARMACEUTICALS, INC.)
<120> 具有最小氟含量的小干扰 RNA 的化学修饰
<130> 400930-002WO (176023)
<140> PCT/US2020/053999
<141> 2020-10-02
<150> 62/909,278
<151> 2019-10-02
<160> 40
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
[0001]
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0002]

<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0003]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (24)..(24)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (25)..(25)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (26)..(26)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (27)..(27)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>

[0004]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (28)..(28)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (29)..(29)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (30)..(30)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (31)..(31)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (32)..(32)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (33)..(33)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (34)..(34)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (35)..(35)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (36)..(36)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 1
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 2
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成

寡核苷酸″

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (1)..(1)

<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> /注释=″硫代磷酸酯键联″

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> /注释=″硫代磷酸酯键联″

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0005]

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> /注释=″硫代磷酸酯键联″

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸

<220>

<221> 修饰的_碱基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0006]

<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)

<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 2

[0007]

uaauacagau gggaaaauau gg 22

<210> 3
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0008]

<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0009]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (24)..(24)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0010]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (25)..(25)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (26)..(26)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (27)..(27)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (28)..(28)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (29)..(29)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (30)..(30)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (31)..(31)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (32)..(32)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (33)..(33)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (34)..(34)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (35)..(35)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (36)..(36)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 3
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 4
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
[0011]
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)

[0012]

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0013]

<221> 修饰的_碱基
<222> (24)..(24)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (25)..(25)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (26)..(26)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (27)..(27)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (28)..(28)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (29)..(29)

<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (30)..(30)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (31)..(31)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (32)..(32)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (33)..(33)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (34)..(34)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0014]

<221> 修饰的_碱基
<222> (35)..(35)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (36)..(36)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 4
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 5
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>

[0015]

<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>

[0016]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0017]

<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe modified nucleotide
<400> 5
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 6
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)

[0018]

<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)

[0019]

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 6
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 7
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
[0020] <222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
[0021] <222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0022]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 7
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 8
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)

<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>

[0023]

<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)

[0024]

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 8
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 9
<211> 22
<212> RNA

[0025]

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>

[0026]

<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

[0027]

<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>

<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 9
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 10
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
[0028]
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)

[0029]

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)

[0030]

<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 10
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 11
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>

[0031]

<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>

[0032]

<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>

<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 11
uaauacagau gggaaaauau gg 22

[0033]

<210> 12
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0034]

<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0035]

<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0036]

<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 12
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 13
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
[0037] <221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0038]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 13
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 14
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
[0039] <223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0040]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0041]

<400> 14
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 15
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0042]

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0043]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 15
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 16
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-OMe 修饰的核苷酸
[0044]
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0045]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0046]

<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 16
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 17
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0047]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-乙烯基膦酸酯 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0048]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0049]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 17
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 18
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0050]

<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0051]

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基

<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 18
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 19
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
[0052] <222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"

[0053]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0054]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 19
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 20
<211> 22

[0055]

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0056]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0057]

<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 20
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 21
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
[0058] <221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0059]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 21
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 22
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"

[0060]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0061]

<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0062]

<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 22
uaauacagau gggaaaauau gg 22

[0063]

<210> 23
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0064]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0065]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 23
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 24
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0066]

<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0067]

<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 24
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 25
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
[0068] <223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0069]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0070]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<400> 25
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 26
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0071]

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0072]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0073]

<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 26
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 27
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0074]

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
[0075] <221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0076]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (24)..(24)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (25)..(25)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (26)..(26)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (27)..(27)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (28)..(28)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (29)..(29)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (30)..(30)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (31)..(31)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (32)..(32)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (33)..(33)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (34)..(34)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (35)..(35)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (36)..(36)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 27
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 28
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"

[0077]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0078]

<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0079]

<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 28
uaauacagau gggaaaauau gg 22

<210> 29
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
[0080] <221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0081]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0082]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 29
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 30
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0083]

<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0084]

<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 30
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 31
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
[0085] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0086]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0087]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<400> 31
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 32
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
[0088]
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0089]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0090]

<222> (19)..(19)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (24)..(24)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (25)..(25)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (26)..(26)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (27)..(27)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (28)..(28)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (29)..(29)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0091]

<222> (30)..(30)
<223> 2'-GalNAc 缀合的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (31)..(31)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (32)..(32)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (33)..(33)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (34)..(34)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (35)..(35)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (36)..(36)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 32
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 33
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
[0092] <221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0093]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 33
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 34
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"

[0094]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

[0095]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0096]

<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 34
uaauacagau gggaaaauau gg 22

[0097]

<210> 35
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0098]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0099]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 35
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 36
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成
寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0100]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基

[0101]

<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<400> 36
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 37
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
[0102] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (1)..(1)
<223> 5'-膦酸酯-4'-氧基-2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸

[0103]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

[0104]

<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-F 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> /注释="硫代磷酸酯键联"
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-OMe 修饰的核苷酸

<400> 37
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 38
<211> 36
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<400> 38
auauuuuccc aucuguauua gcagccgaaa ggcugc 36
<210> 39
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0105] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成寡核苷酸"
<400> 39
uaauacagau gggaaaauau gg 22
<210> 40
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成肽"
<400> 40
Cys Arg Glu Lys Ala
1 5

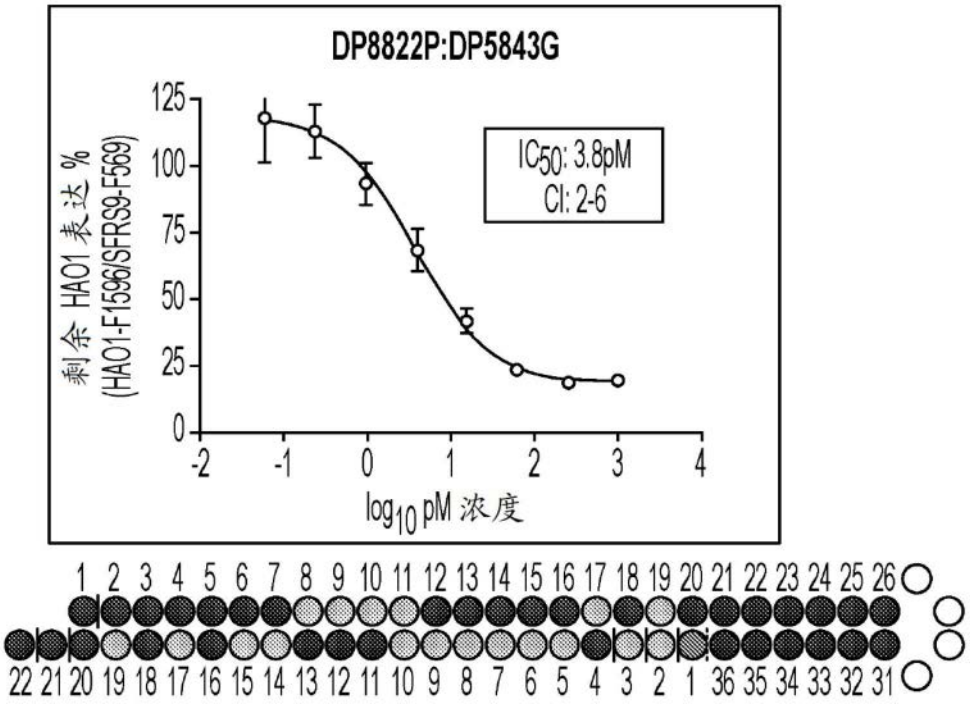

DP8822P:DP5843G
剩余 HAO1 表达 %
(HAO1-F1596/SFRS9-F569)
IC50: 3.8pM
CI: 2-6
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图1A

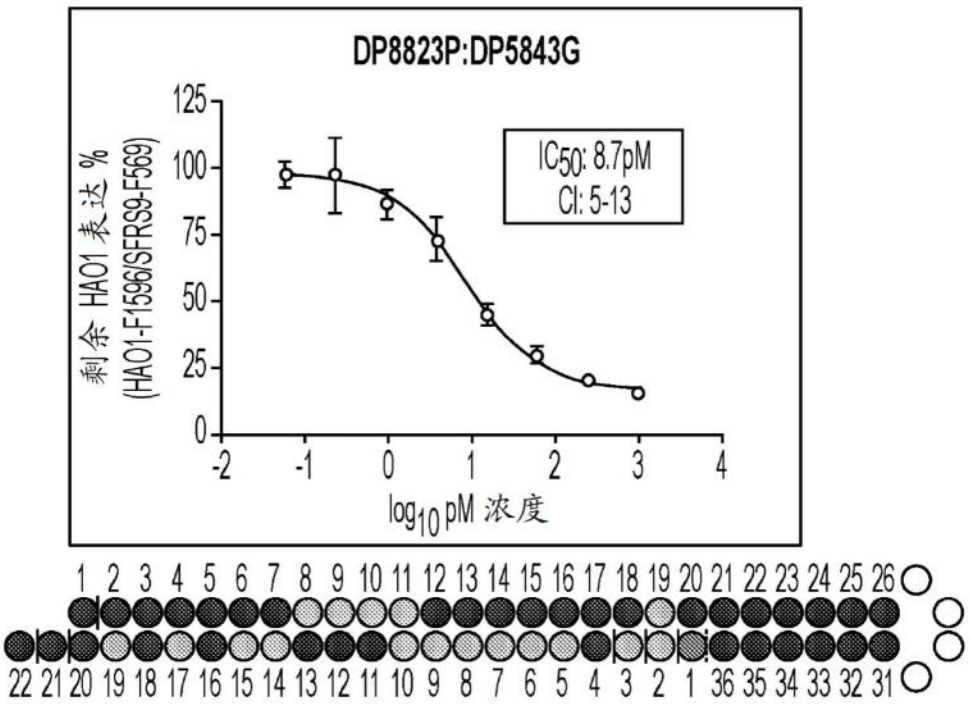

DP8823P:DP5843G
剩余 HAO1 表达 %
(HAO1-F1596/SFRS9-F569)
IC50: 8.7pM
CI: 5-13
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图1B

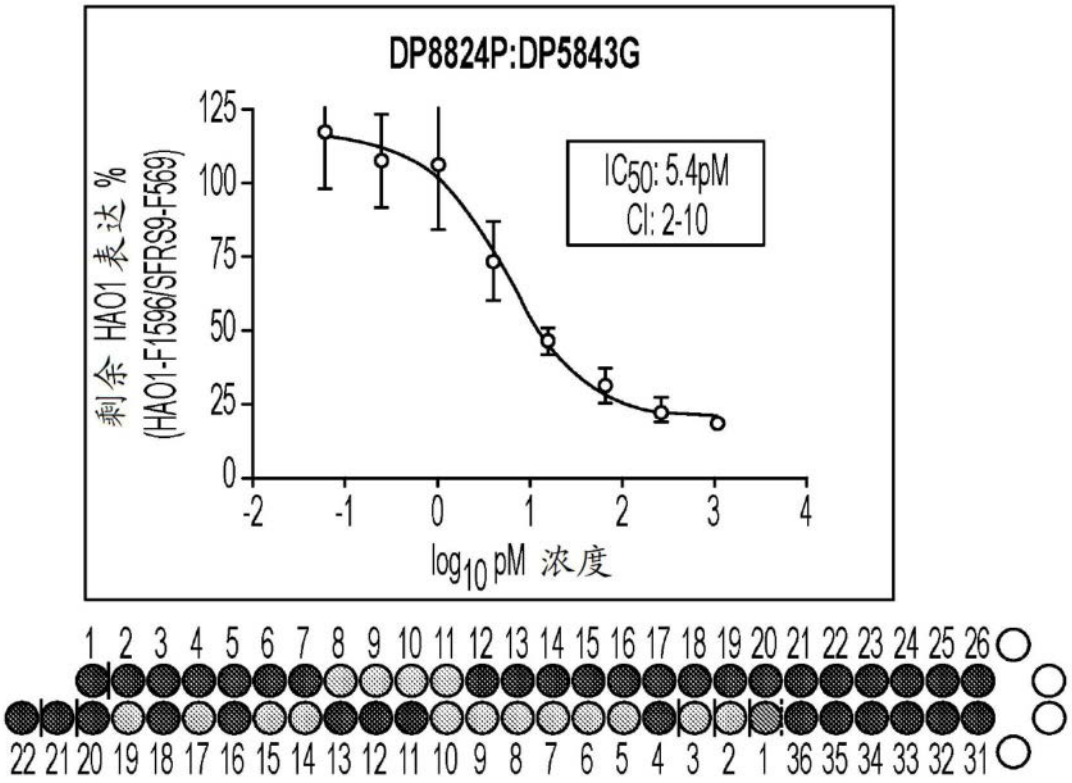

DP8824P:DP5843G
剩余 HAO1 表达 %
(HAO1-F1596/SFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 5.4pM
CI: 2-10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图1C

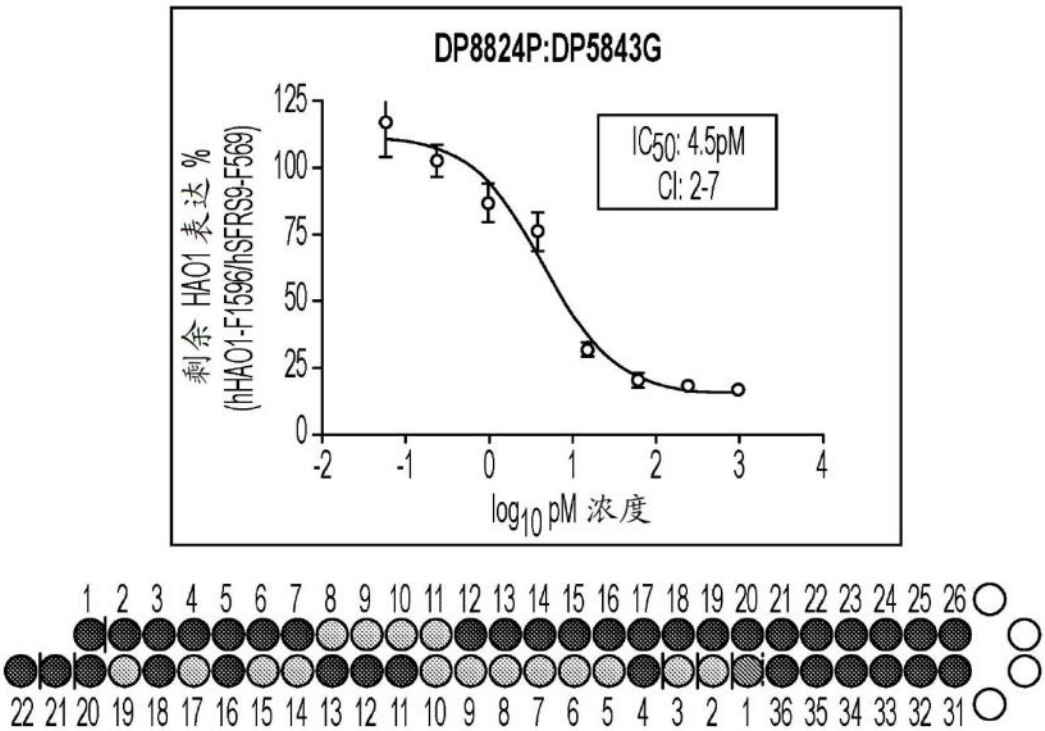

DP8824P:DP5843G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 4.5pM
CI: 2-7
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图2A

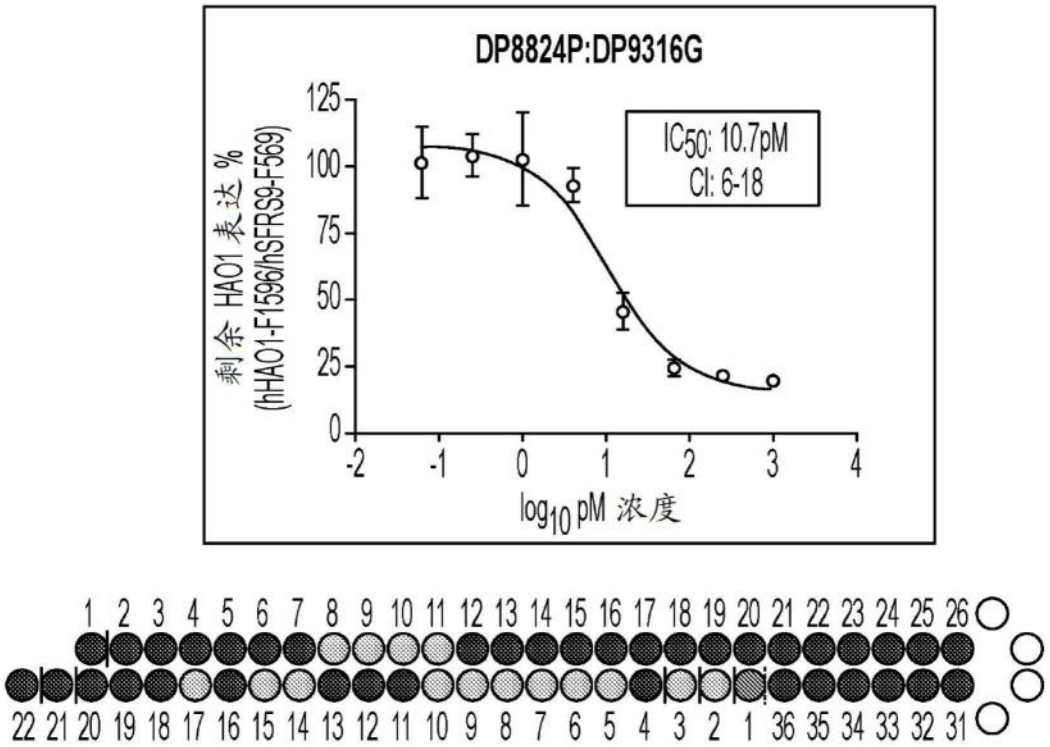

DP8824P:DP9316G
IC50: 10.7pM
CI: 6-18
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图2B

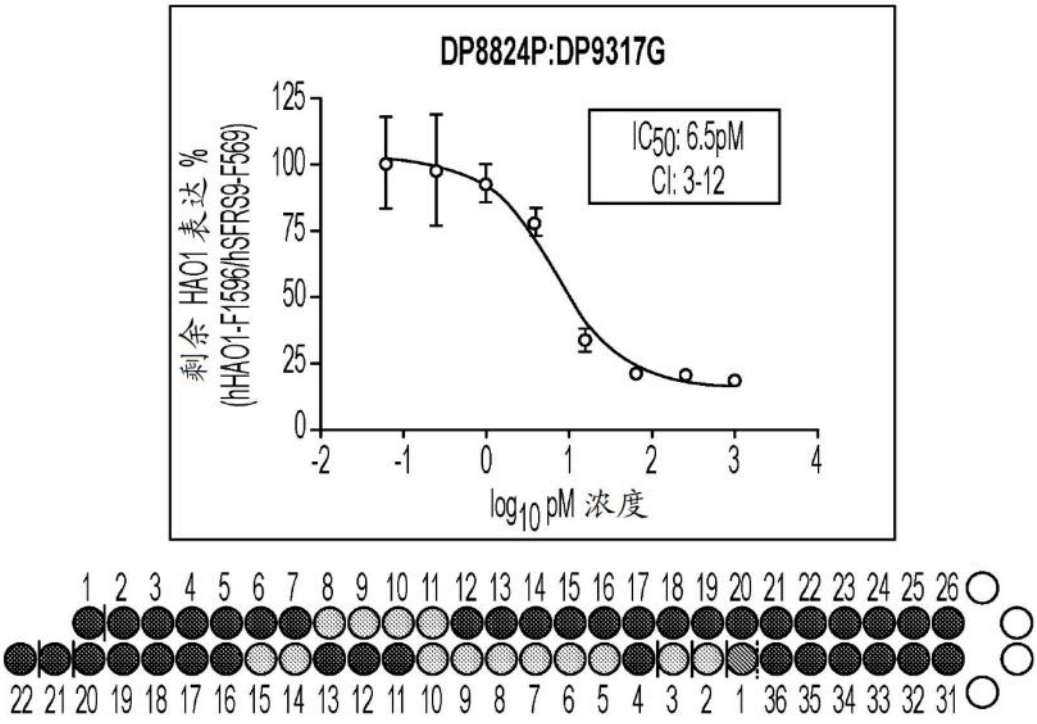

DP8824P:DP9317G
IC50: 6.5pM
CI: 3-12
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图2C

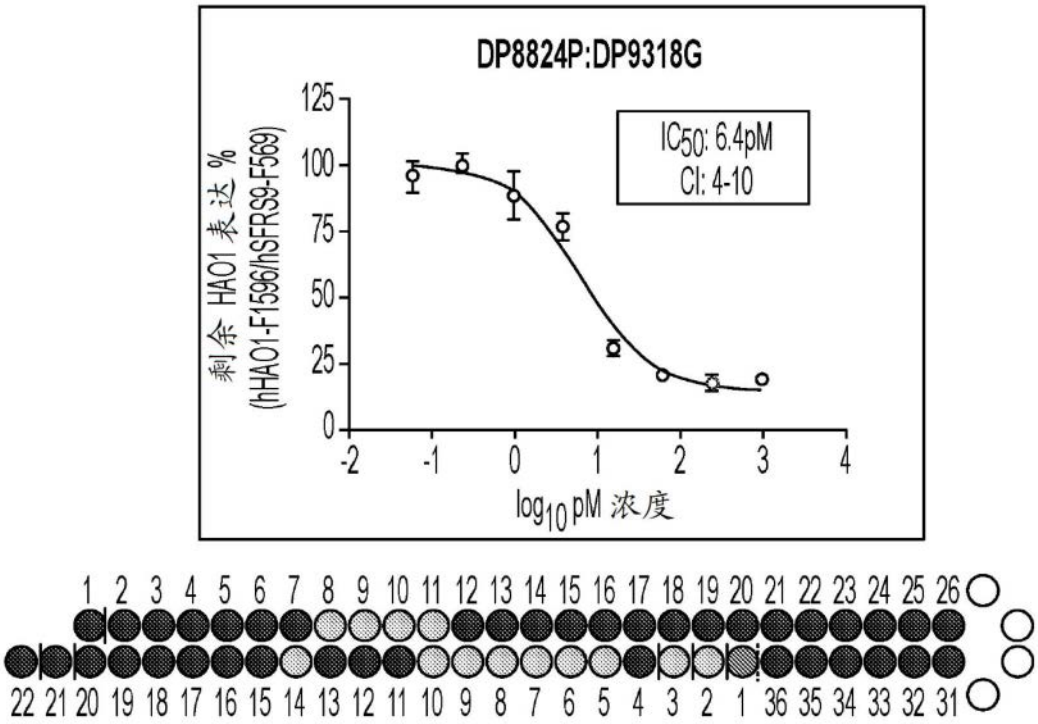

DP8824P:DP9318G
IC50: 6.4pM
CI: 4-10
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图2D

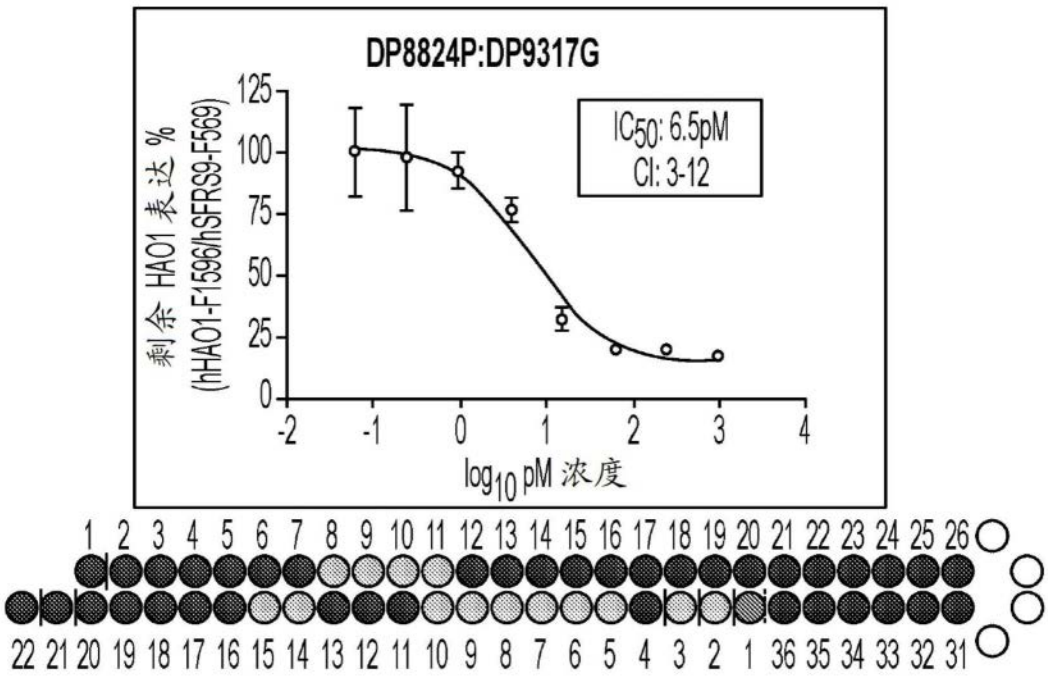

DP8824P:DP9317G
IC50: 6.5pM
CI: 3-12
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图3A

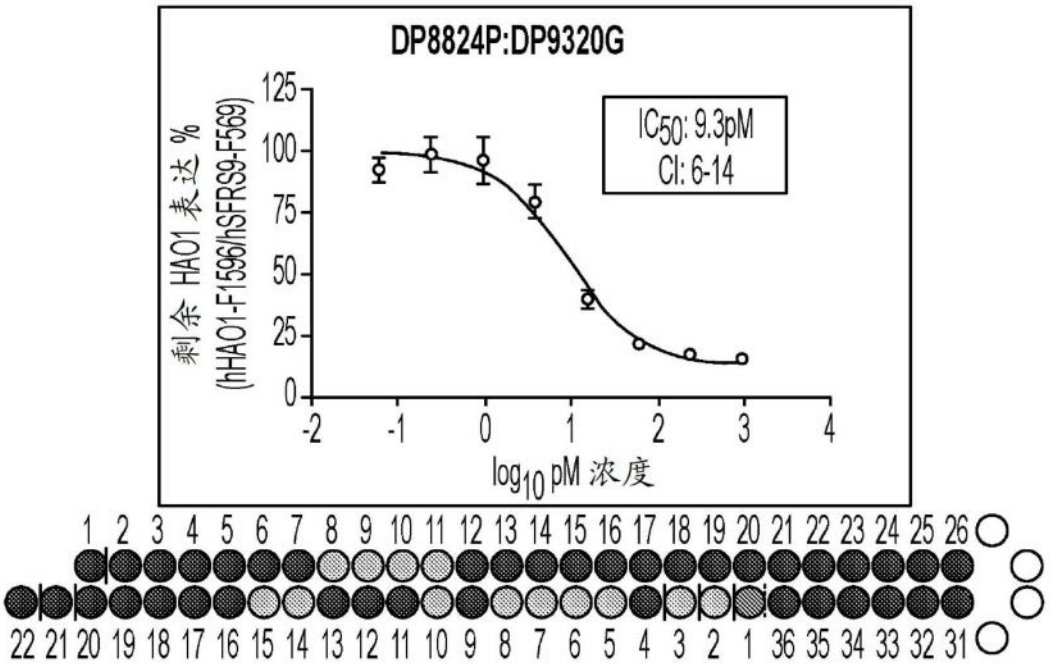

DP8824P:DP9320G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 9.3pM
CI: 6-14
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图3B

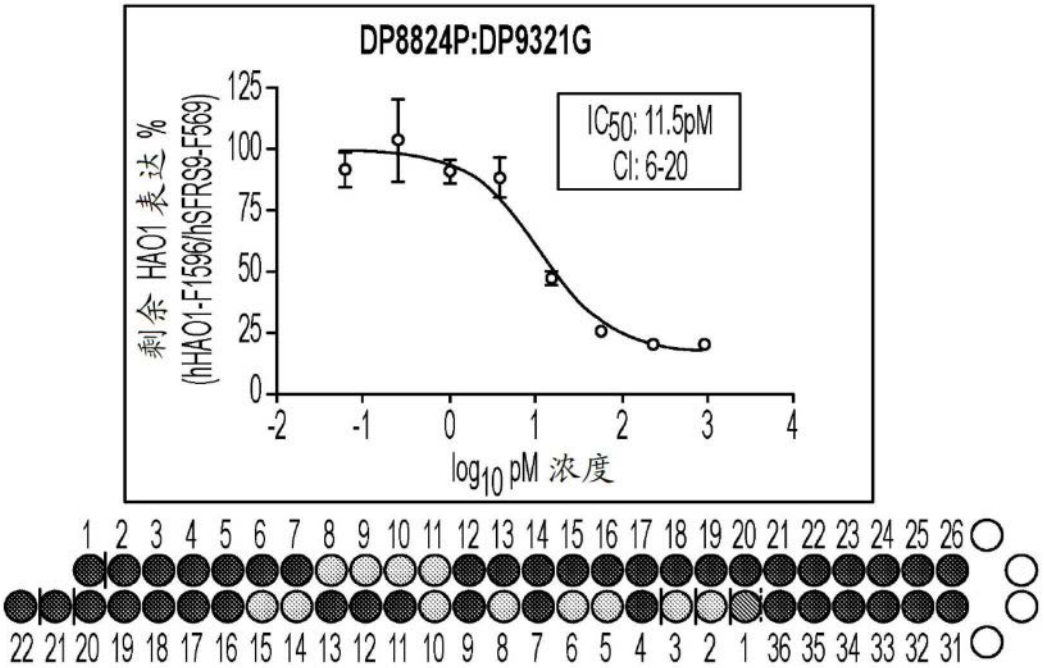

DP8824P:DP9321G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 11.5pM
CI: 6-20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图3C

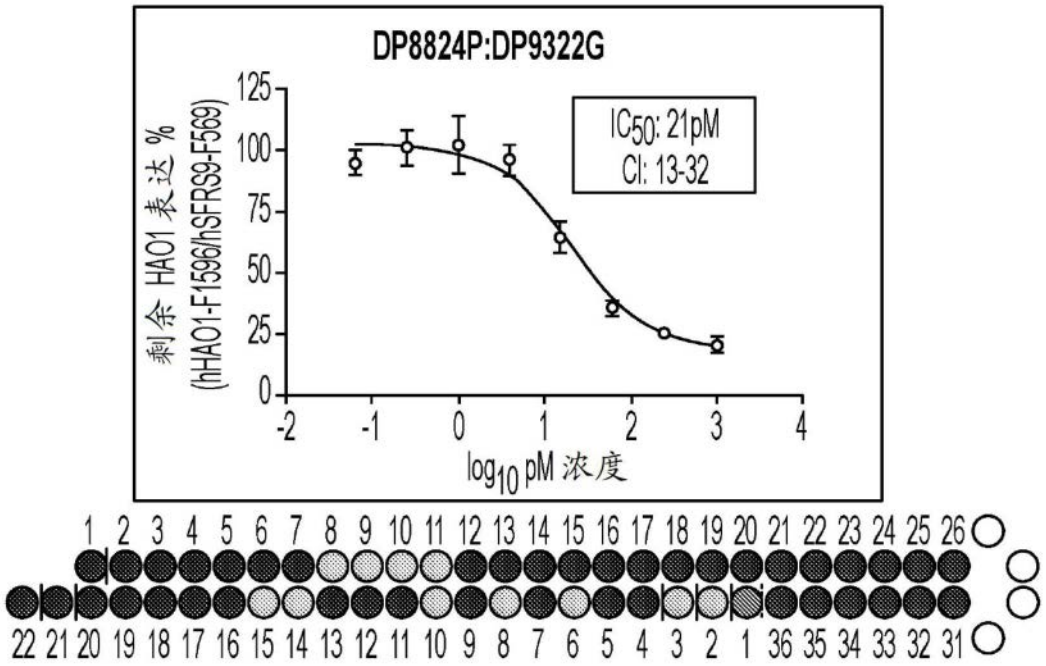

DP8824P:DP9322G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 21pM
CI: 13-32
log10 pM 浓度

图3D

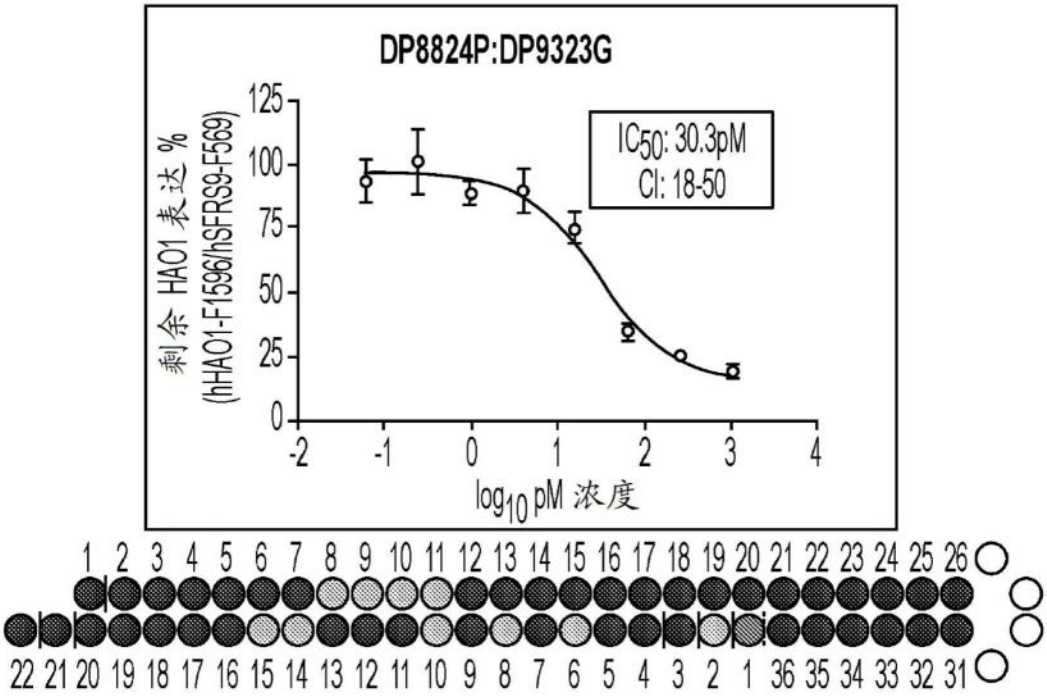

DP8824P:DP9323G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 30.3pM
CI: 18-50
log10 pM 浓度

图3E

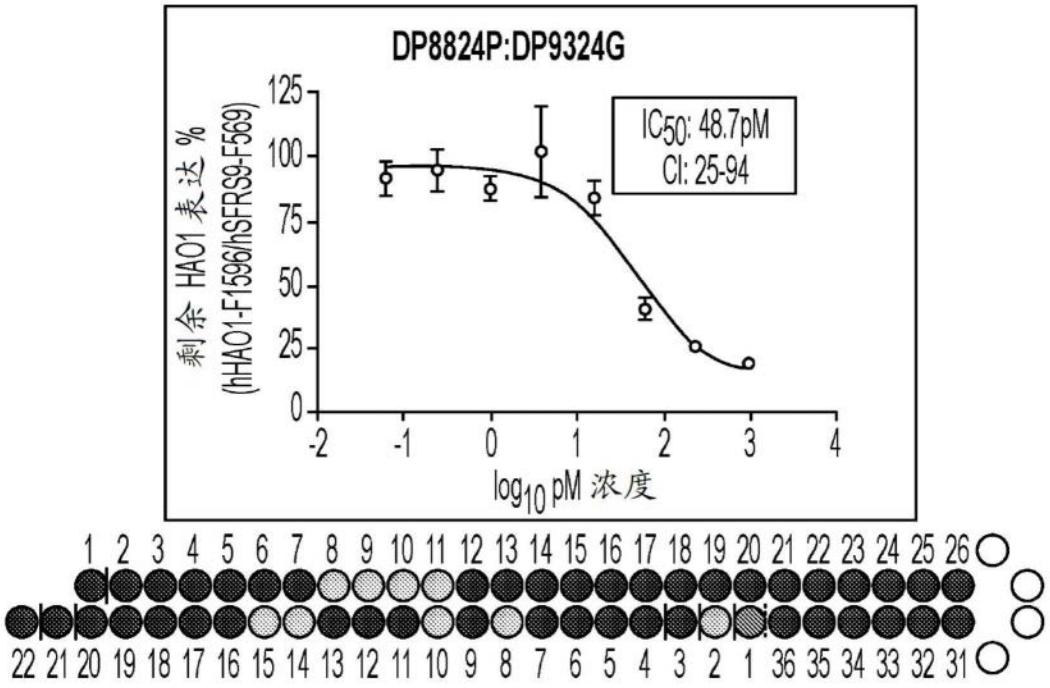

DP8824P:DP9324G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 48.7pM
CI: 25-94
log10 pM 浓度

图3F

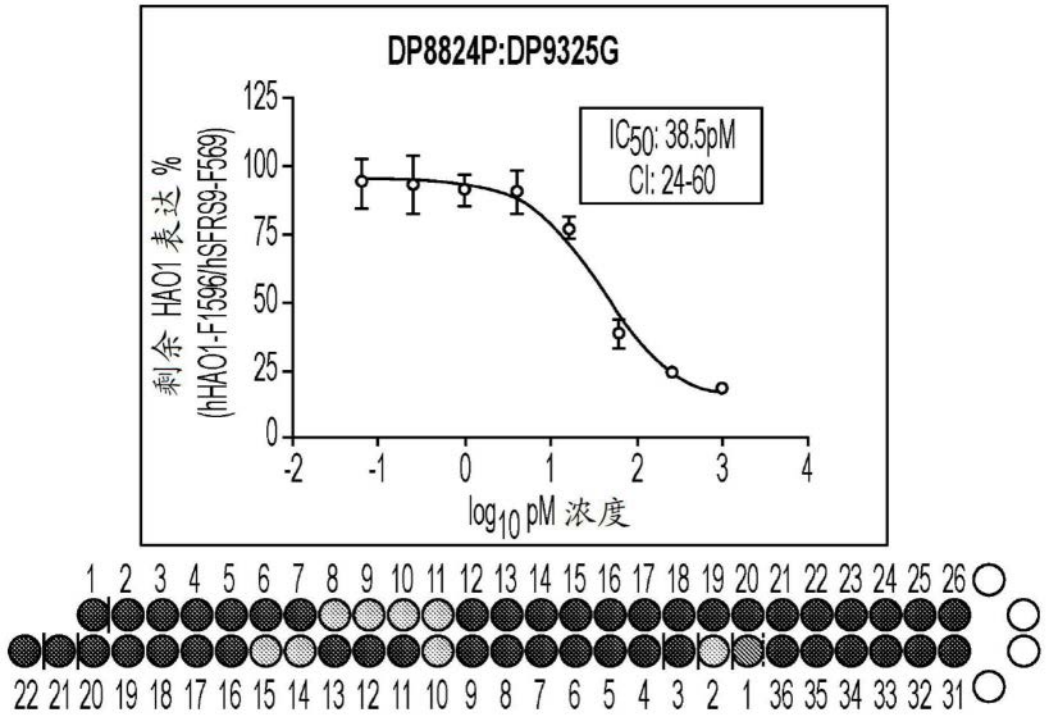

DP8824P:DP9325G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 38.5pM
CI: 24-60
log10 pM 浓度

图3G

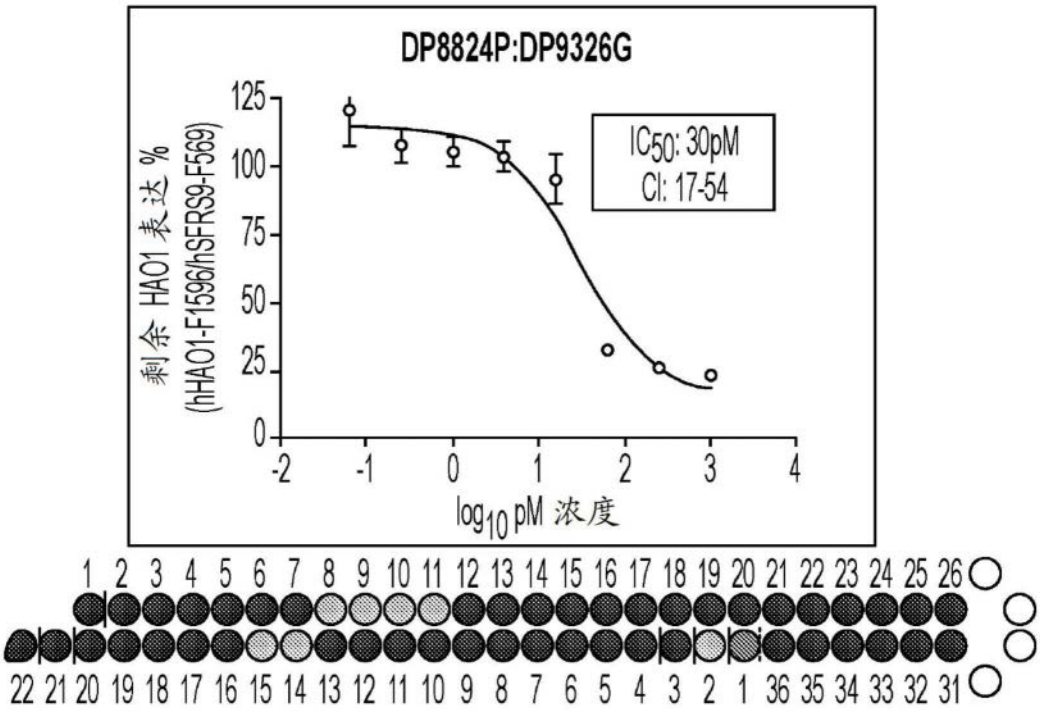

DP8824P:DP9326G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 30pM
CI: 17-54
log10 pM 浓度

图3H

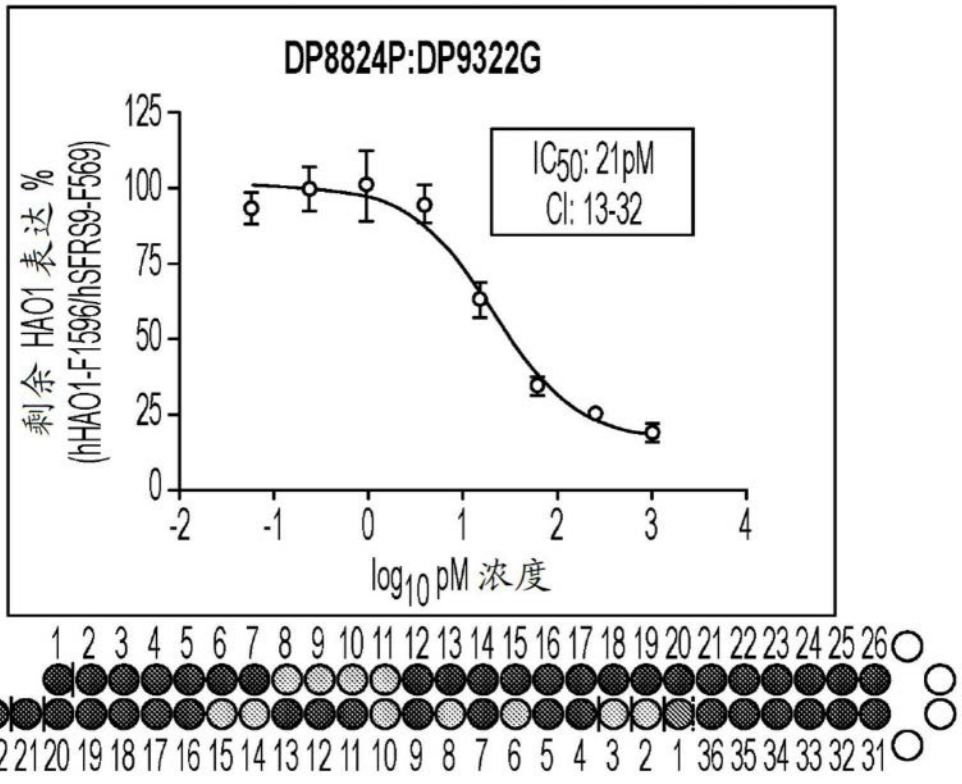

DP8824P:DP9322G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 21pM
CI: 13-32
log10 pM 浓度

图4A

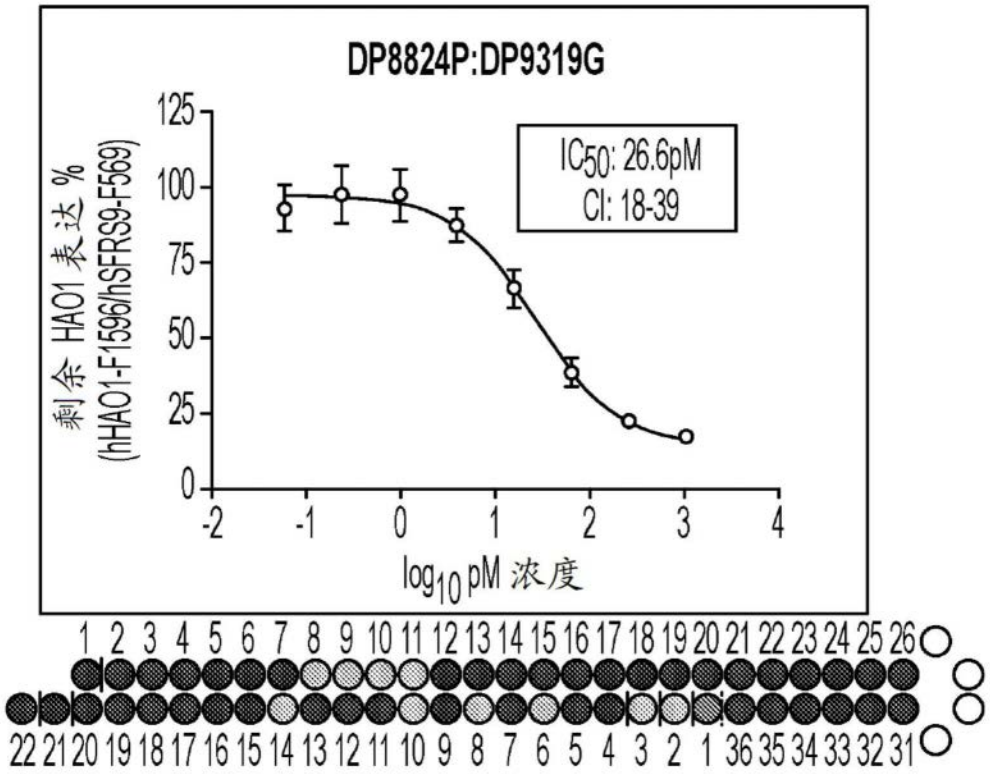

DP8824P:DP9319G
IC50: 26.6pM
CI: 18-39
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图4B

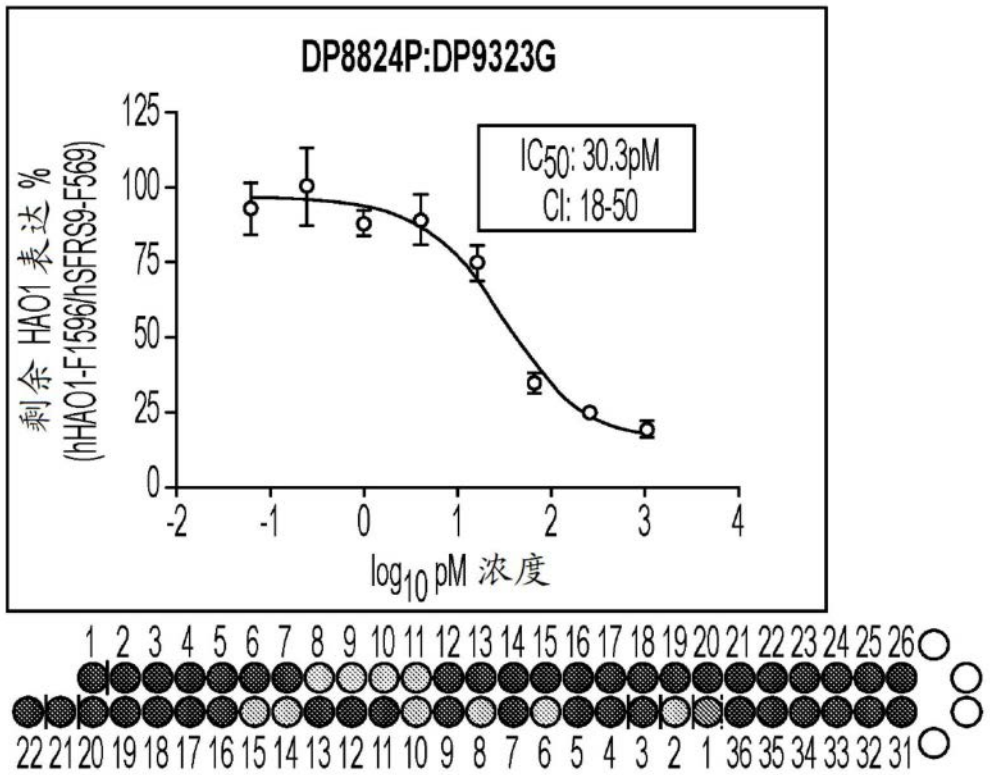

DP8824P:DP9323G
IC50: 30.3pM
CI: 18-50
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图4C

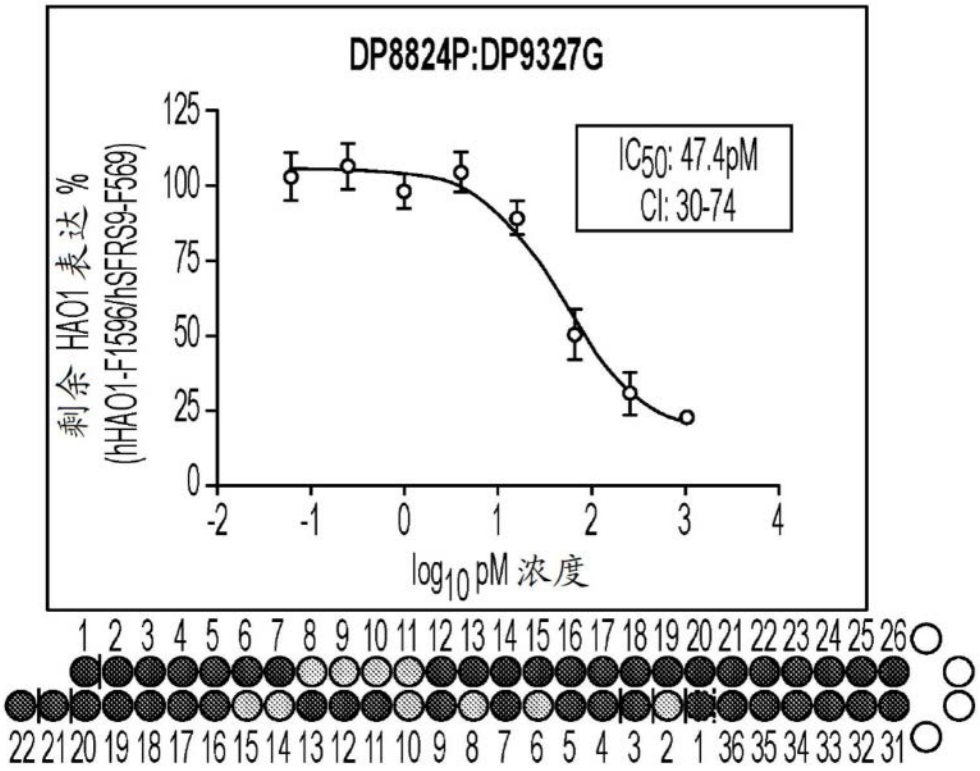

DP8824P:DP9327G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 47.4pM
CI: 30-74
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图4D

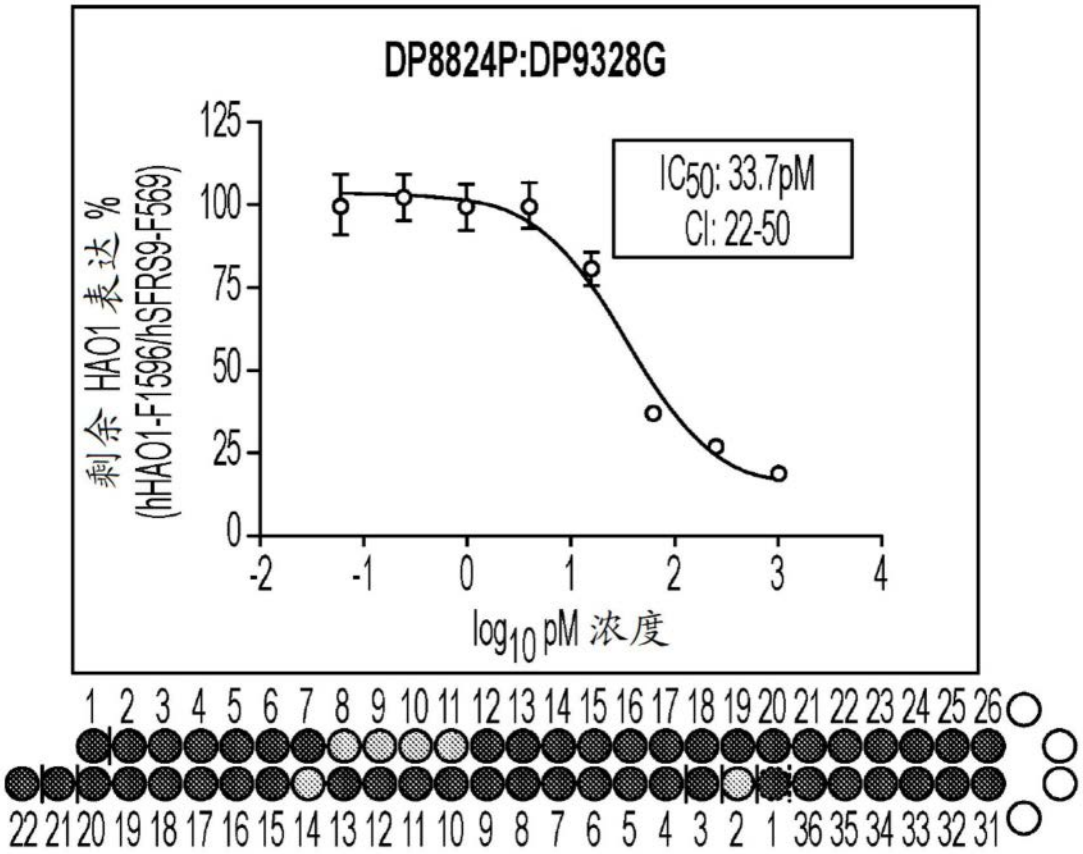

DP8824P:DP9328G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 33.7pM
CI: 22-50
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图4E

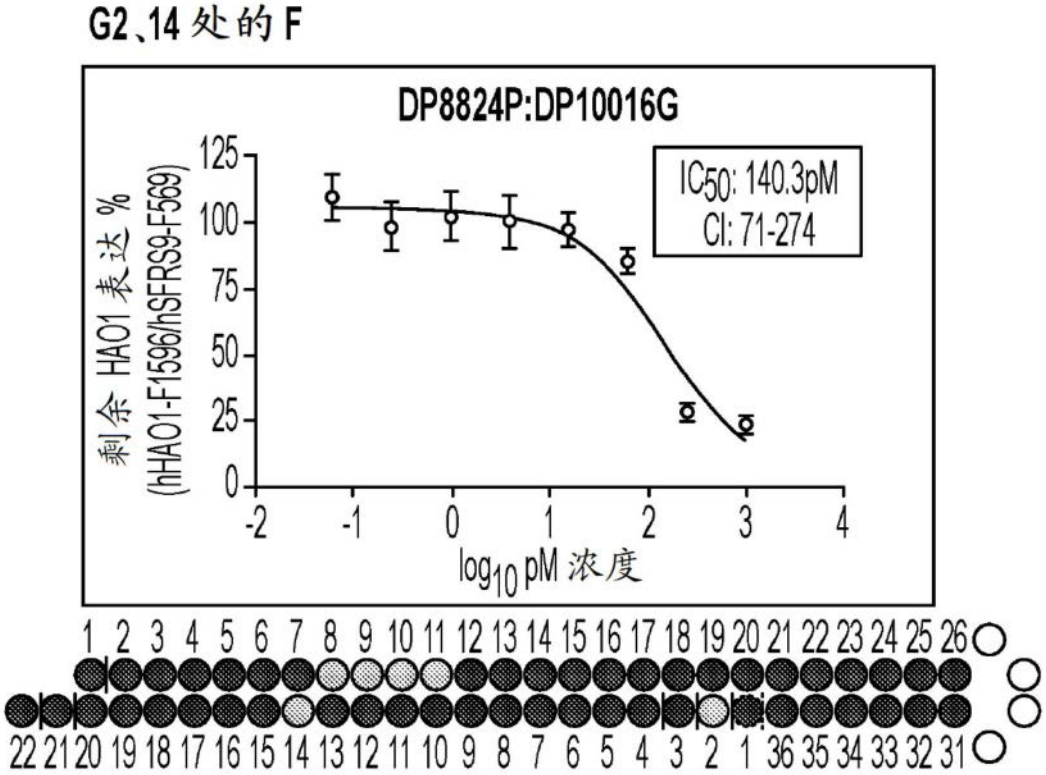

G2、14 处的 F
DP8824P:DP10016G
IC50: 140.3pM
CI: 71-274
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5A

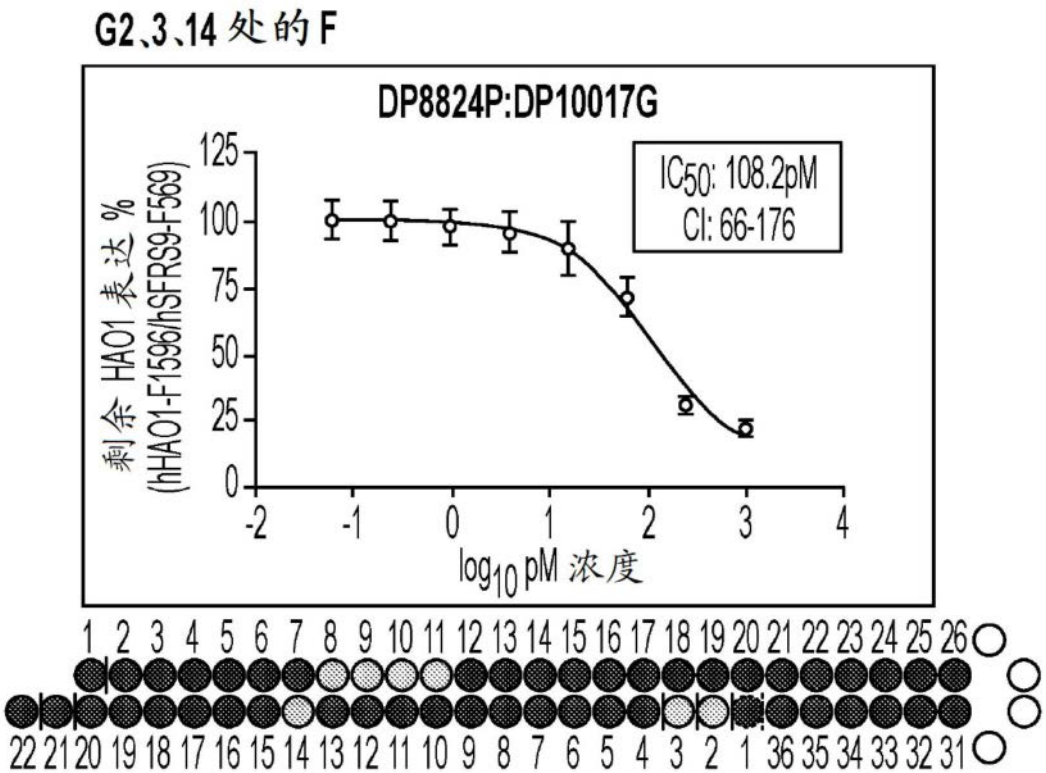

G2、3、14 处的 F
DP8824P:DP10017G
IC50: 108.2pM
CI: 66-176
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5B

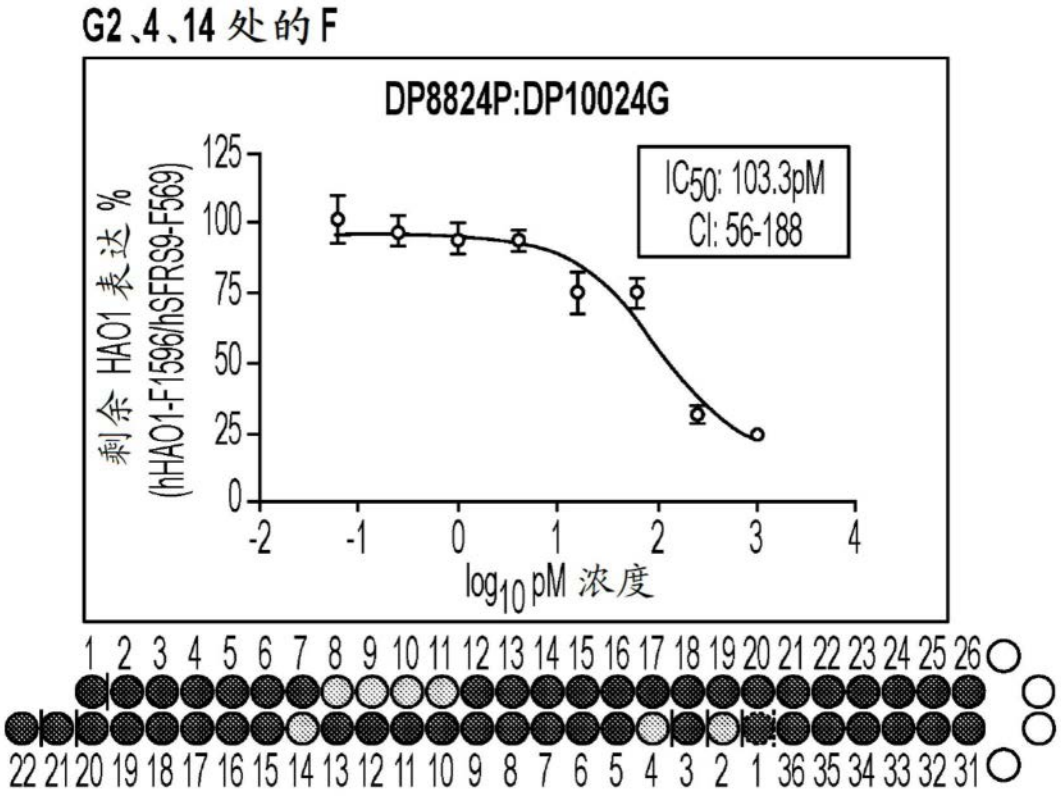

G2、4、14 处的 F
DP8824P:DP10024G
IC50: 103.3pM
CI: 56-188
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5C

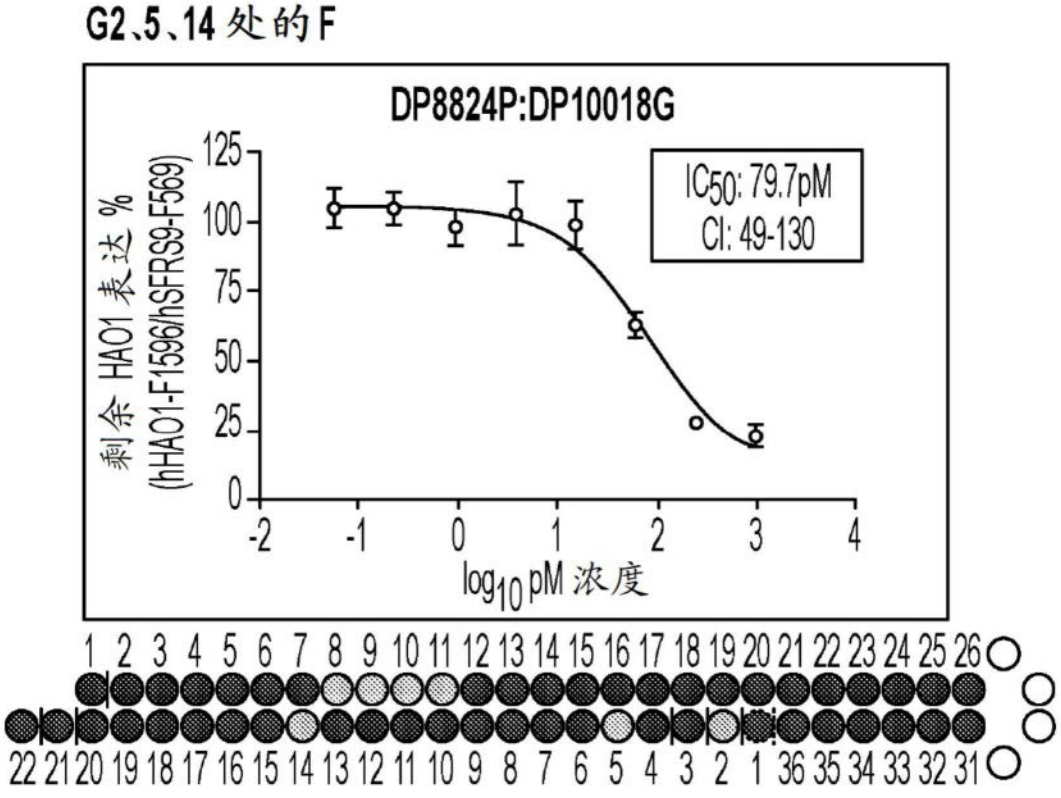

G2、5、14 处的 F
DP8824P:DP10018G
IC50: 79.7pM
CI: 49-130
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5D

G2、6、14 处的 F

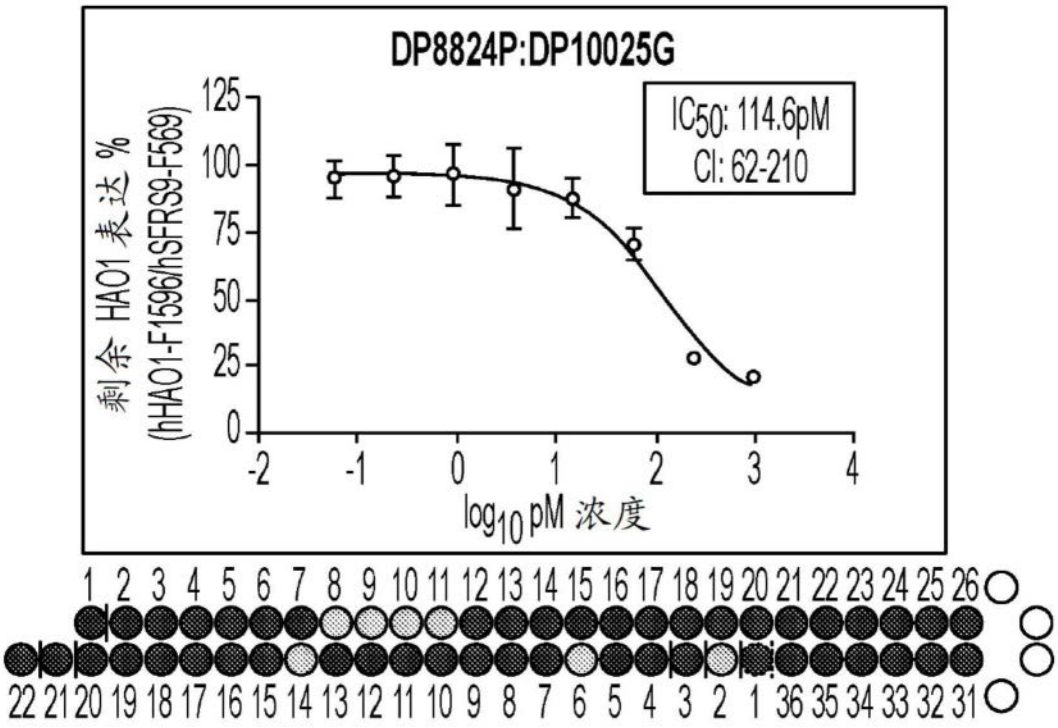


图5E

G2、3、5、14 处的 F

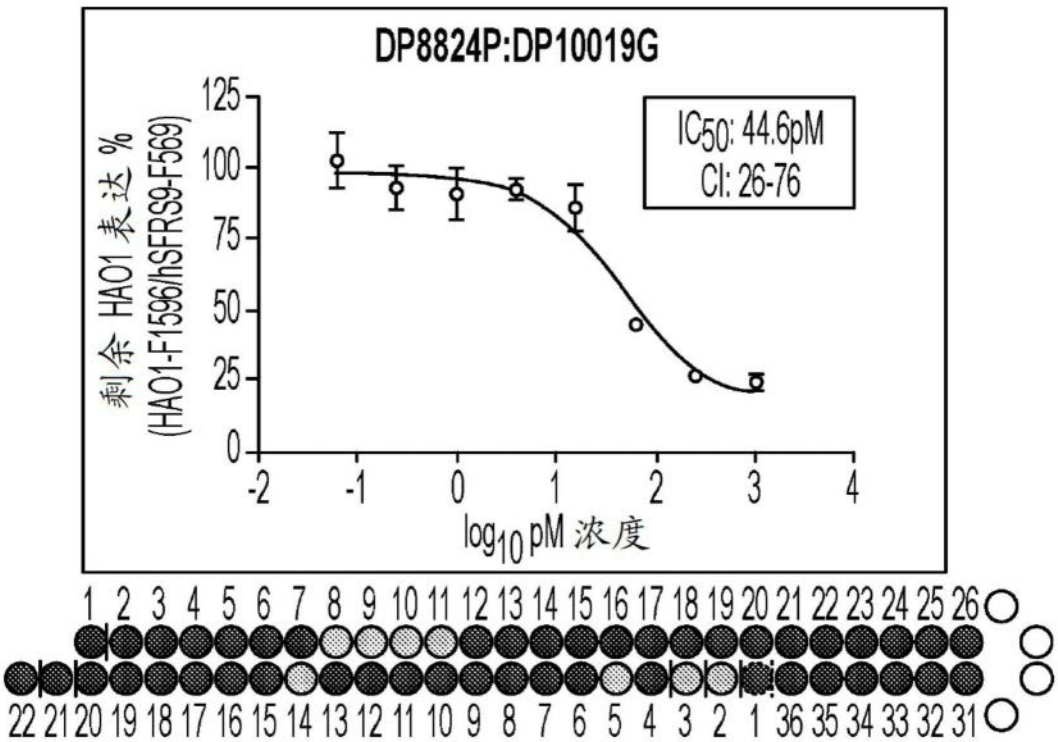


图5F

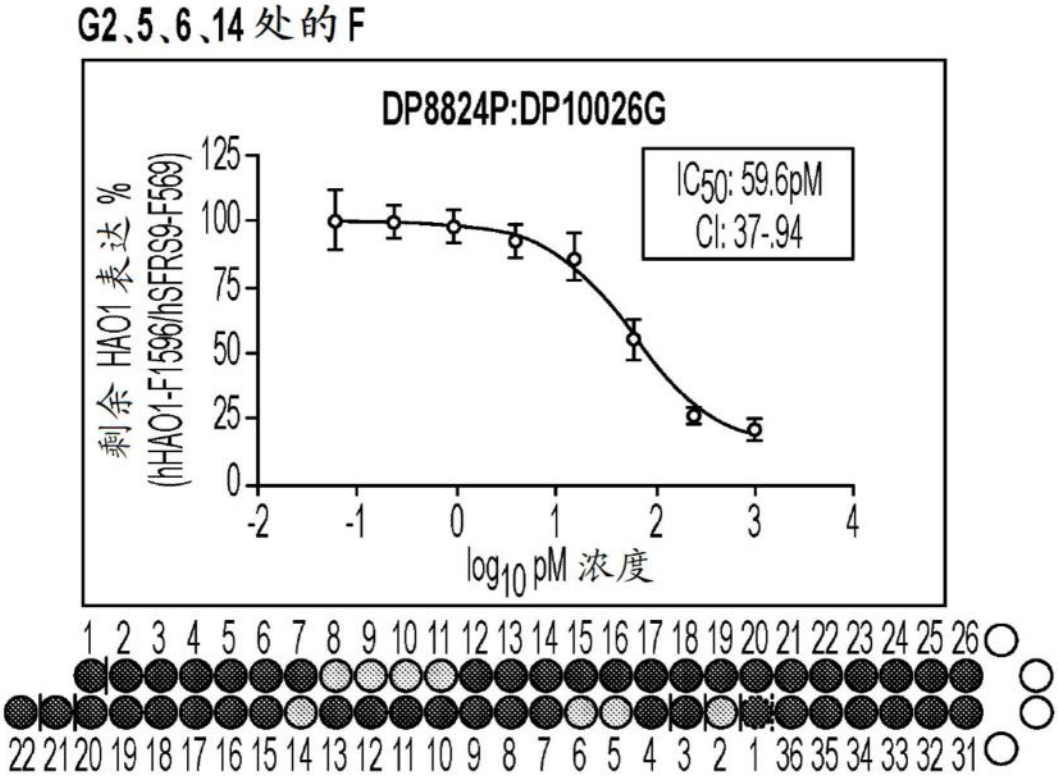

G2、5、6、14 处的 F
DP8824P:DP10026G
IC50: 59.6pM
CI: 37-.94
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5G

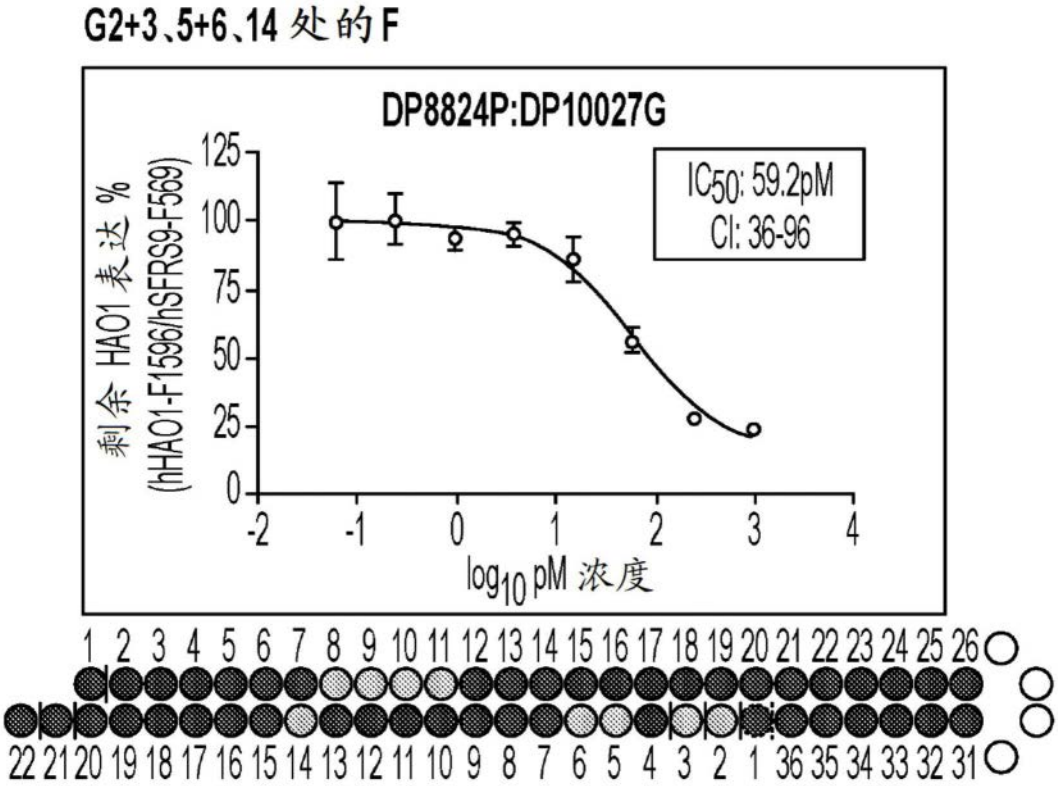

G2+3、5+6、14 处的 F
DP8824P:DP10027G
IC50: 59.2pM
CI: 36-96
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图5H

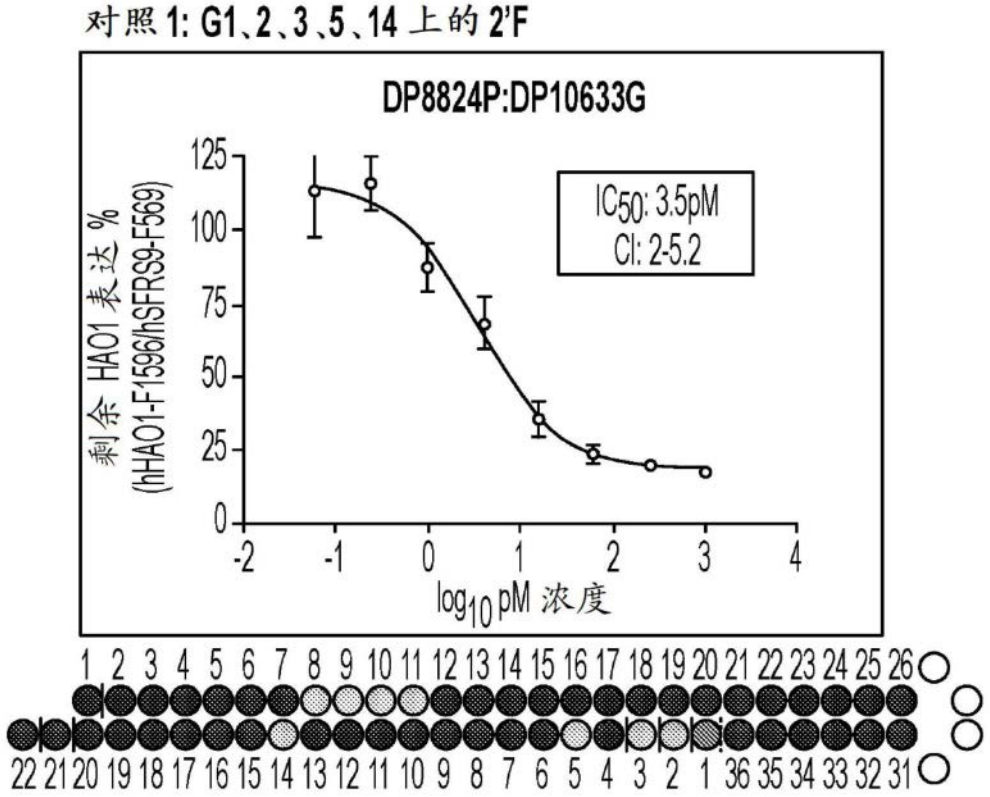

对照1: G1、2、3、5、14上的2'F
DP8824P:DP10633G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 3.5pM
CI: 2-5.2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6A

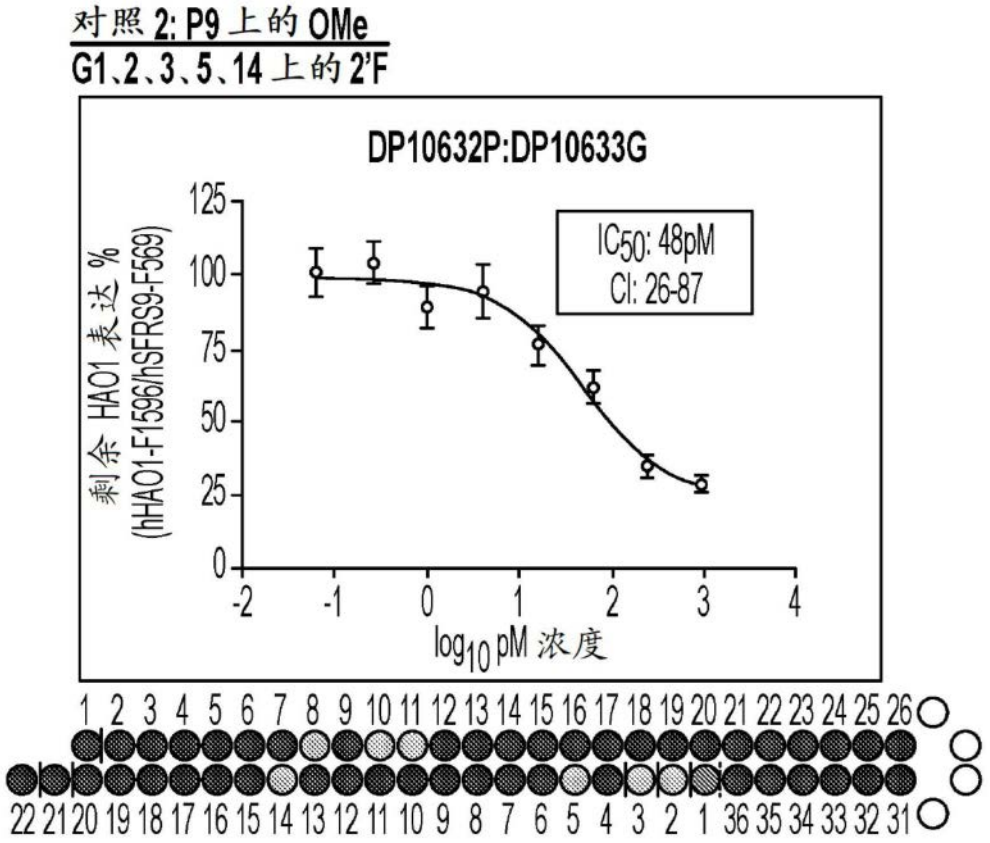

对照 2: P9 上的 OMe
G1、2、3、5、14 上的 2'F
DP10632P:DP10633G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 48pM
CI: 26-87
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6B

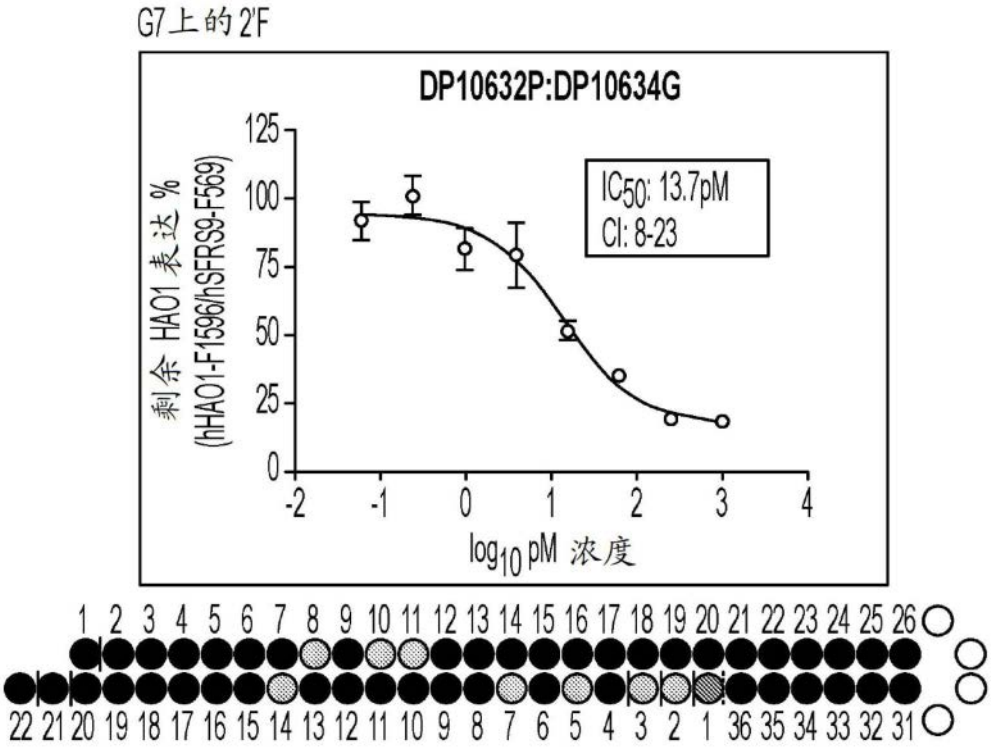

G7 上的 2'F
DP10632P:DP10634G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 13.7pM
CI: 8-23
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6C

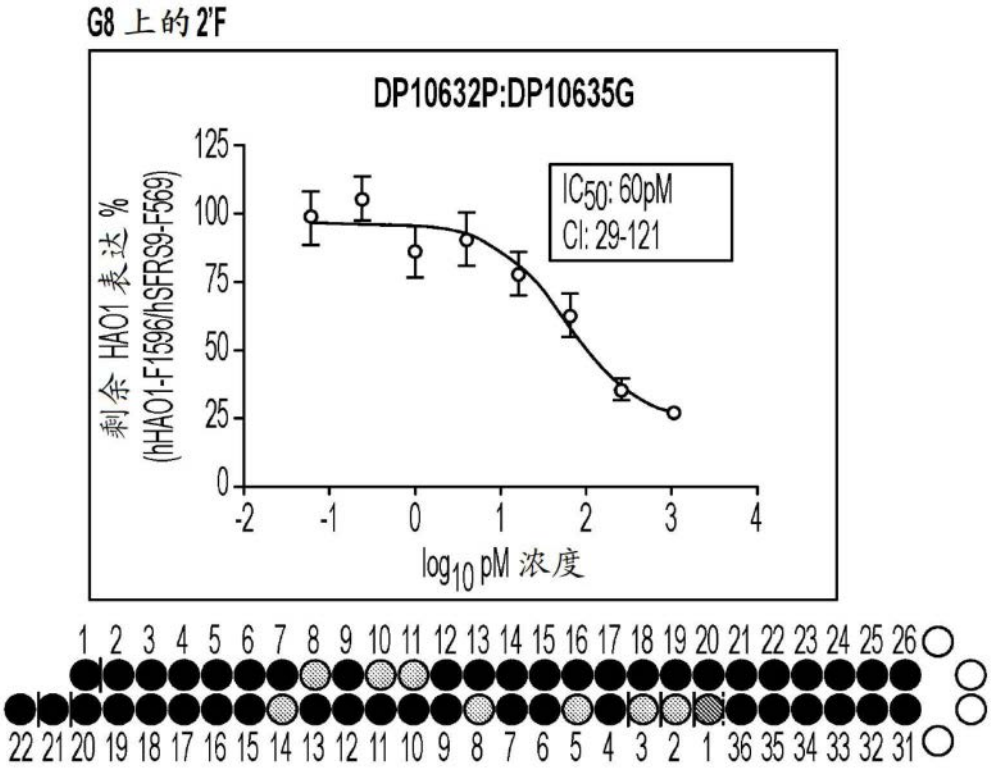

G8 上的 2'F
DP10632P:DP10635G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 60pM
CI: 29-121
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6D

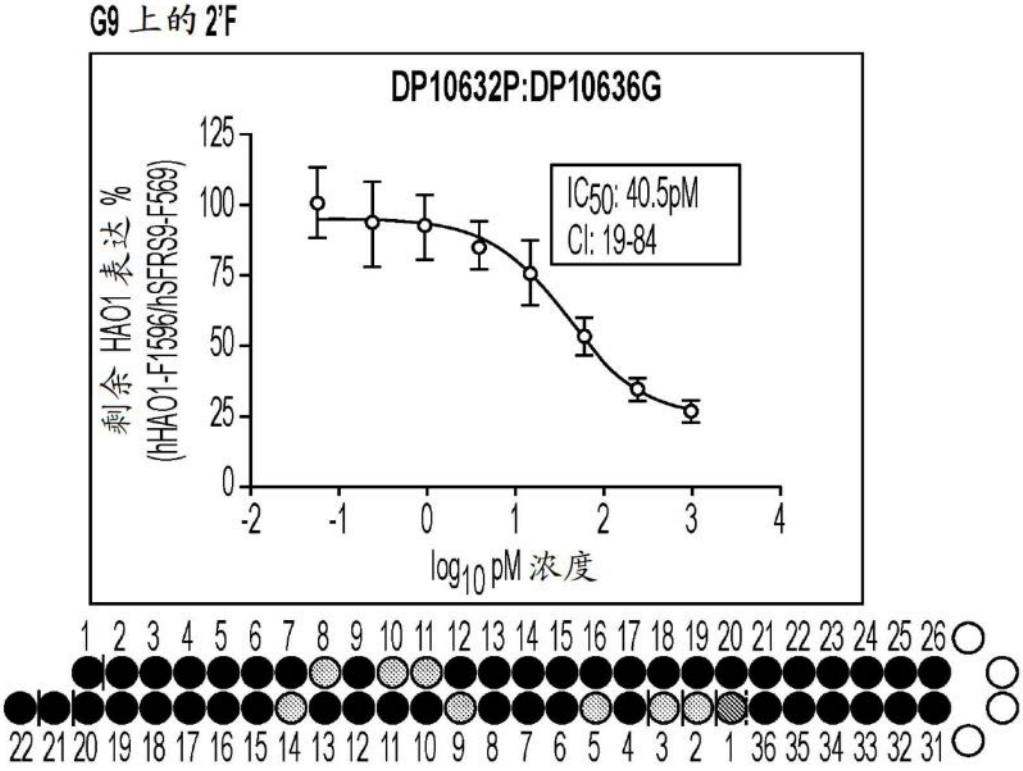

G9 上的 2'F
DP10632P:DP10636G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 40.5pM
CI: 19-84
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6E

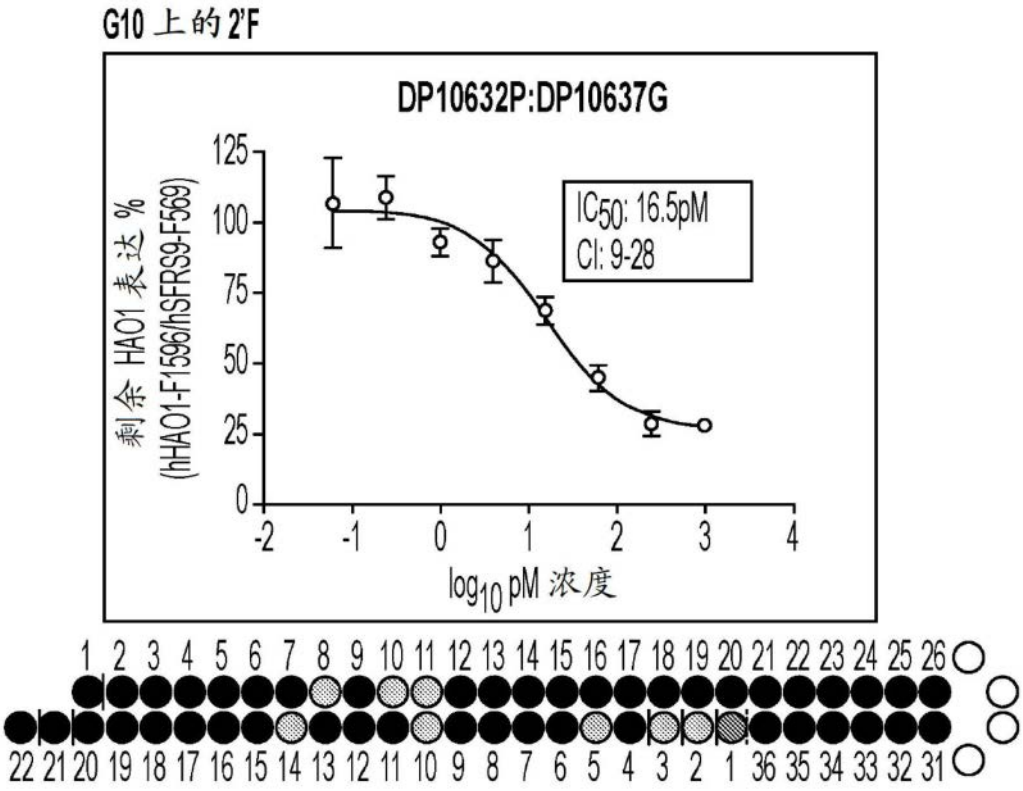

G10 上的 2'F
DP10632P:DP10637G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 16.5pM
CI: 9-28
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图6F

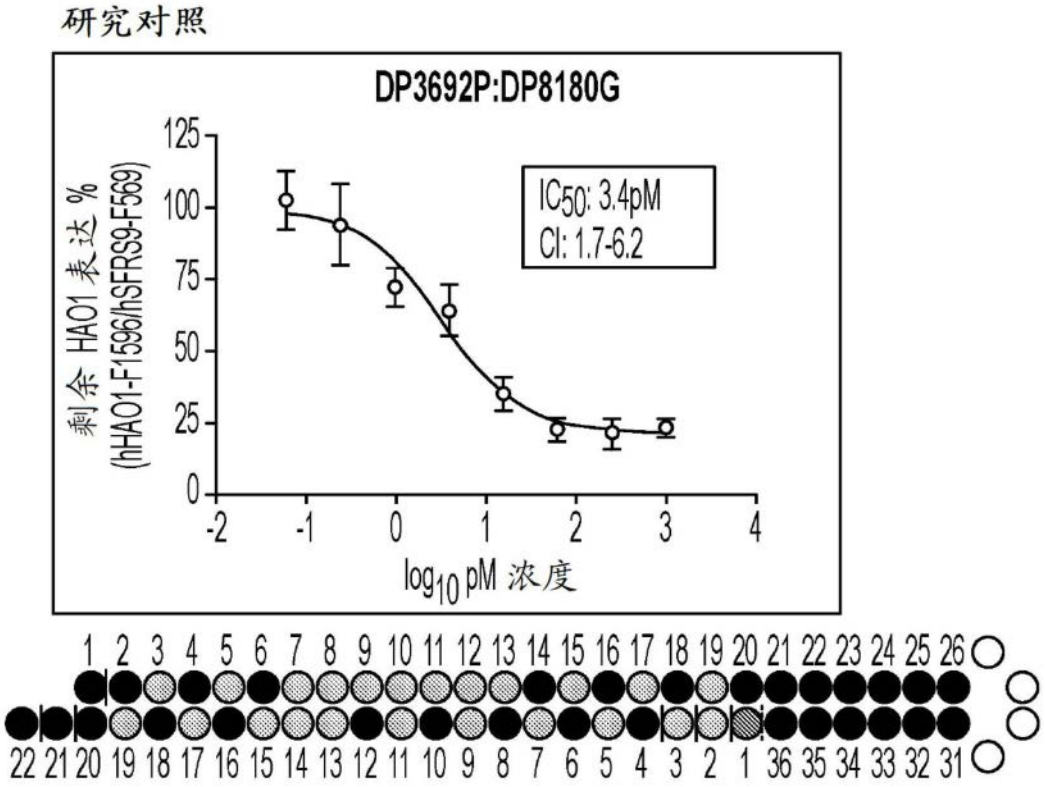

研究对照
DP3692P:DP8180G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 3.4pM
CI: 1.7-6.2
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7A

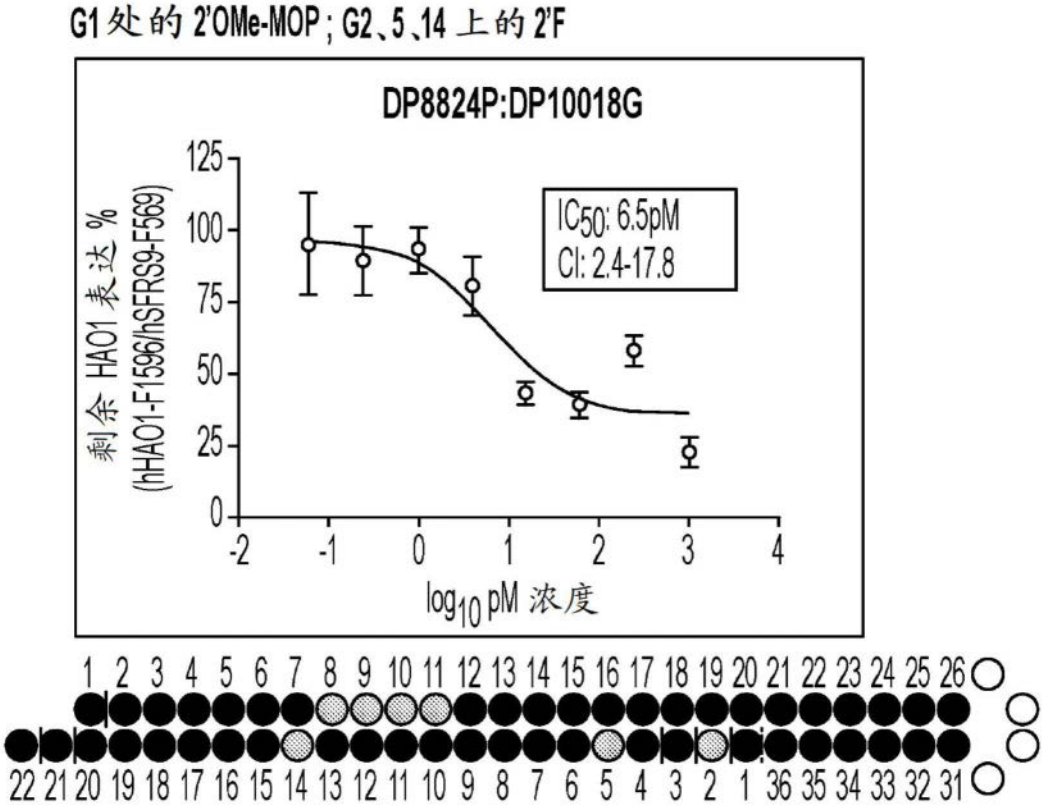

G1处的2'OMe-MOP；G2、5、14上的2'F
DP8824P:DP10018G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 6.5pM
CI: 2.4-17.8
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7B

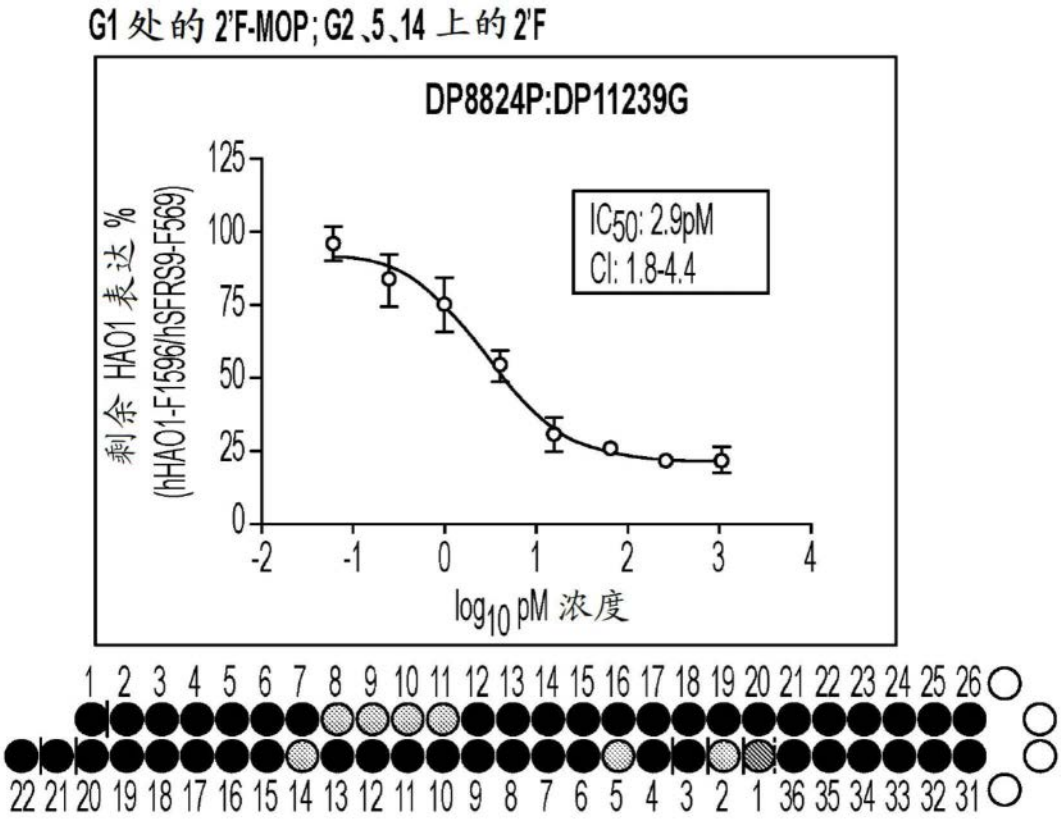

G1 处的 2'F-MOP; G2、5、14 上的 2'F
DP8824P:DP11239G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
IC50: 2.9pM
CI: 1.8-4.4
log10 pM 浓度
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7C

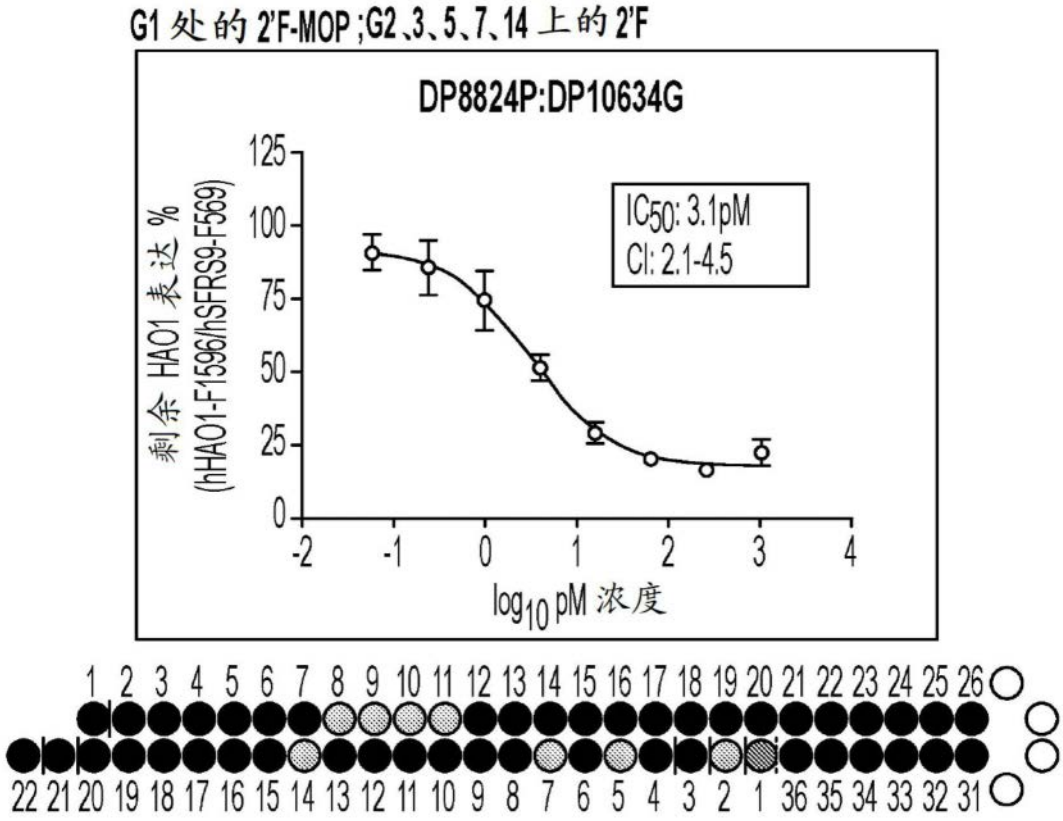

G1 处的 2'F-MOP ;G2、3、5、7、14 上的 2'F
DP8824P:DP10634G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 3.1pM
CI: 2.1-4.5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7D

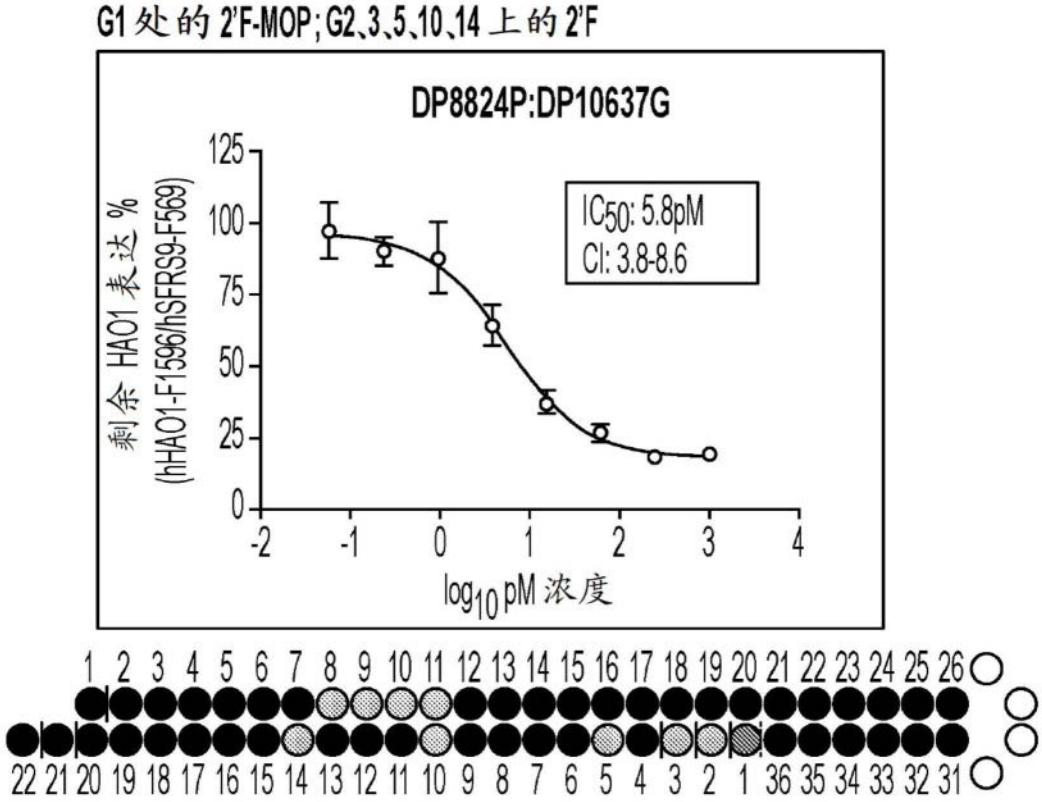

G1 处的 2'F-MOP; G2、3、5、10、14 上的 2'F
DP8824P:DP10637G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
IC50: 5.8pM
CI: 3.8-8.6
log10 pM 浓度
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7E

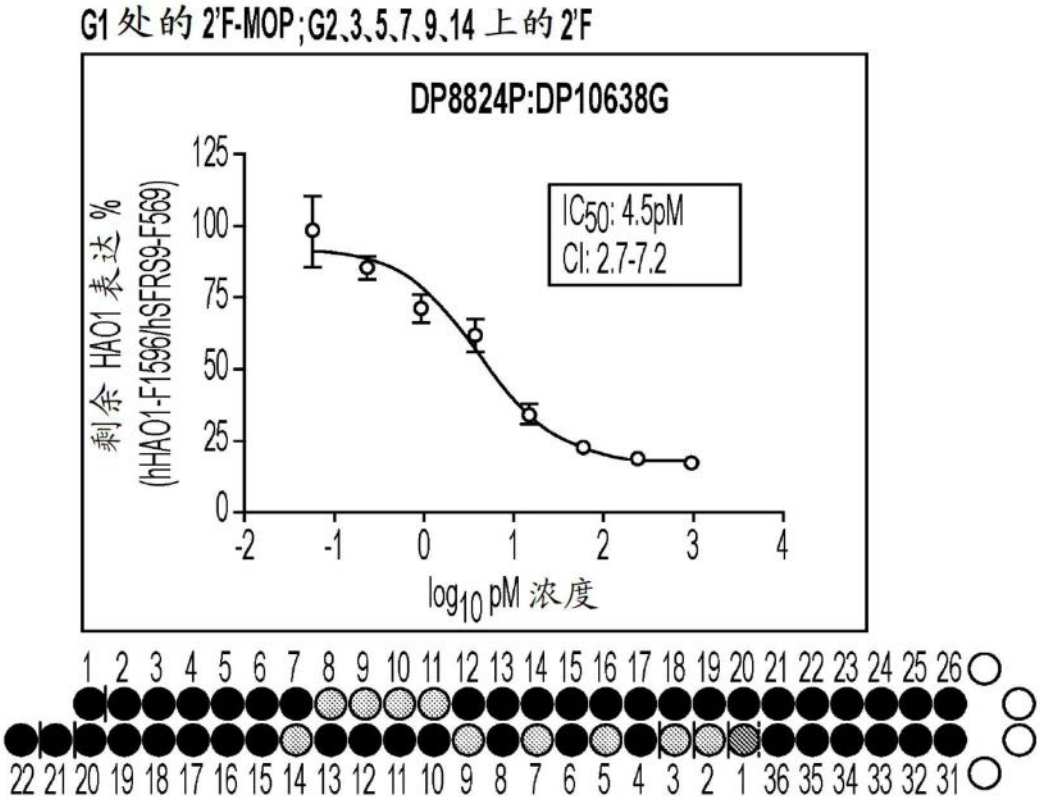

G1 处的 2'F-MOP;G2、3、5、7、9、14 上的 2'F
DP8824P:DP10638G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 4.5pM
CI: 2.7-7.2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7F

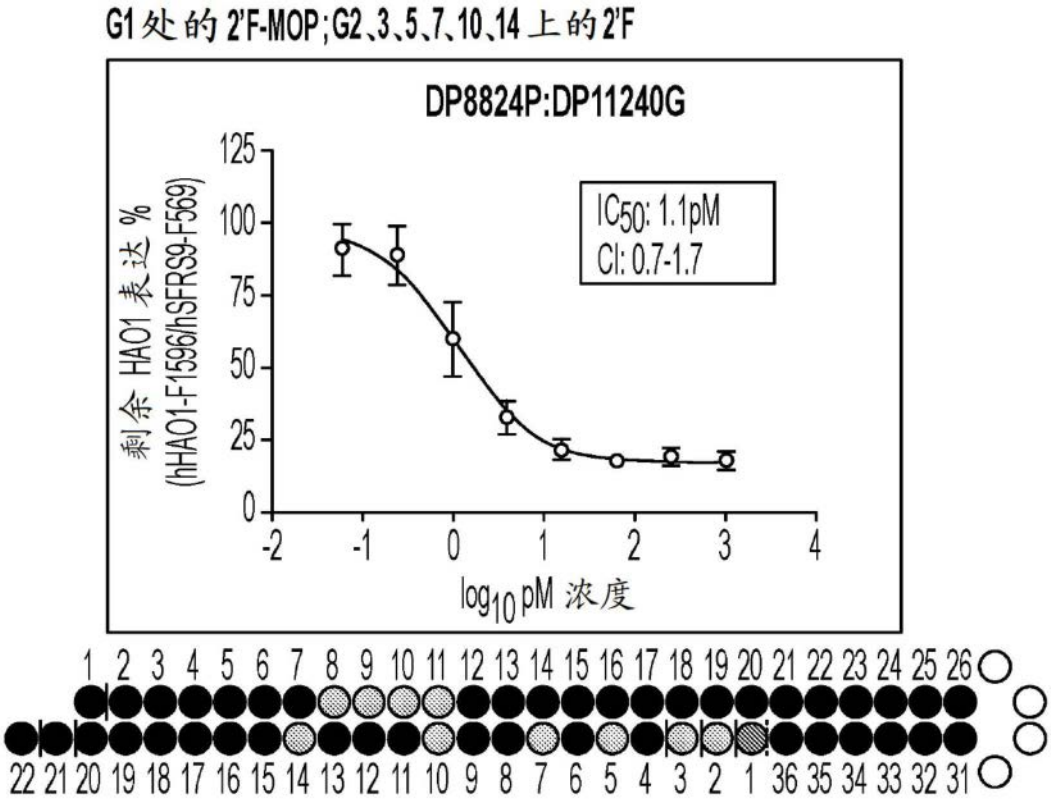

G1处的2'F-MOP;G2、3、5、7、10、14上的2'F
DP8824P:DP11240G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 1.1pM
CI: 0.7-1.7
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7G

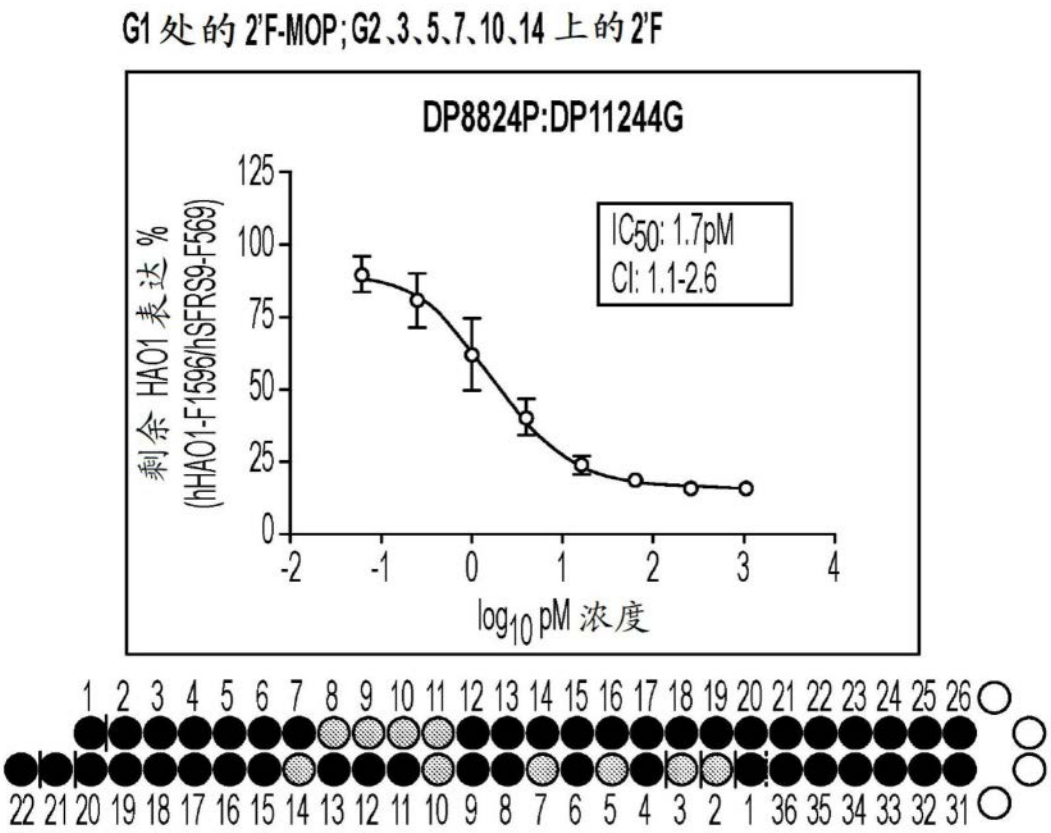

G1处的2'F-MOP;G2、3、5、7、10、14上的2'F
DP8824P:DP11244G
剩余 HAO1 表达 %
(hHAO1-F1596/hSFRS9-F569)
125
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
4
log10 pM 浓度
IC50: 1.7pM
CI: 1.1-2.6
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 36 35 34 33 32 31

图7H

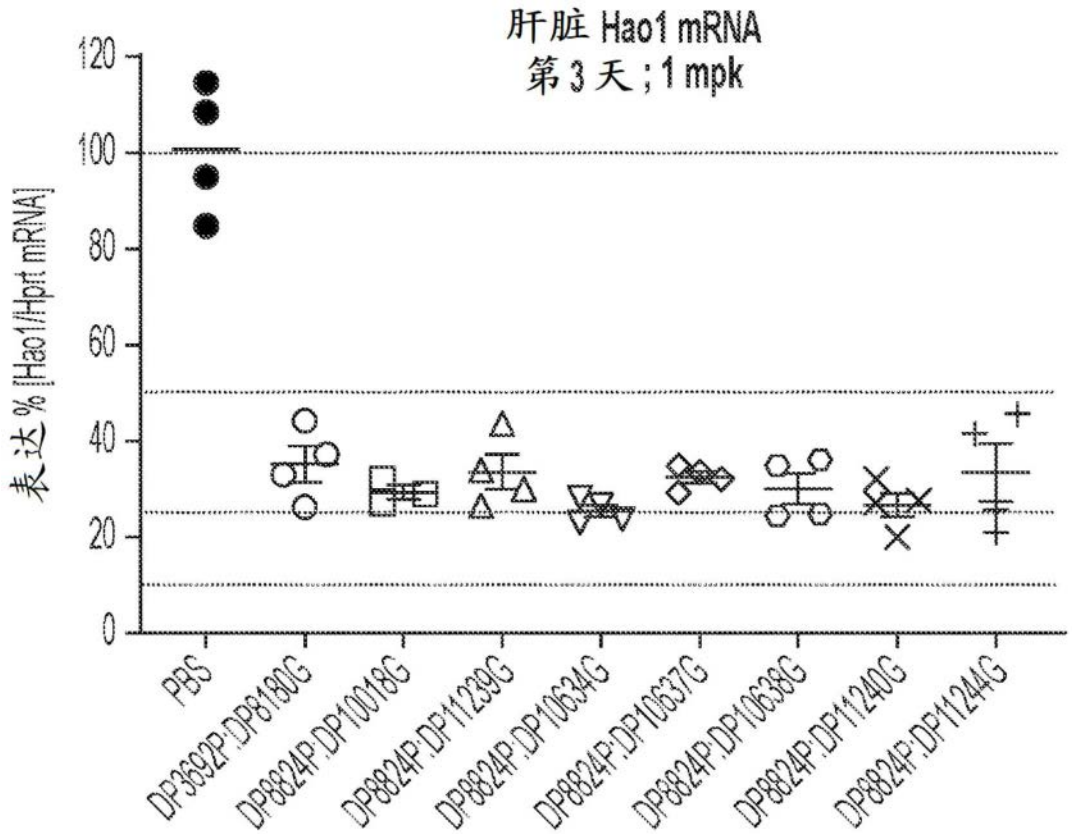

肝脏 Hao1 mRNA
第 3 天；1 mpk
表达 % [Hao1/Hprt mRNA]
120
100
80
60
40
20
0
PBS
DP3692P:DP8180G
DP8824P:DP10018G
DP8824P:DP11239G
DP8824P:DP10634G
DP8824P:DP10637G
DP8824P:DP10638G
DP8824P:DP11240G
DP8824P:DP11244G

图7I

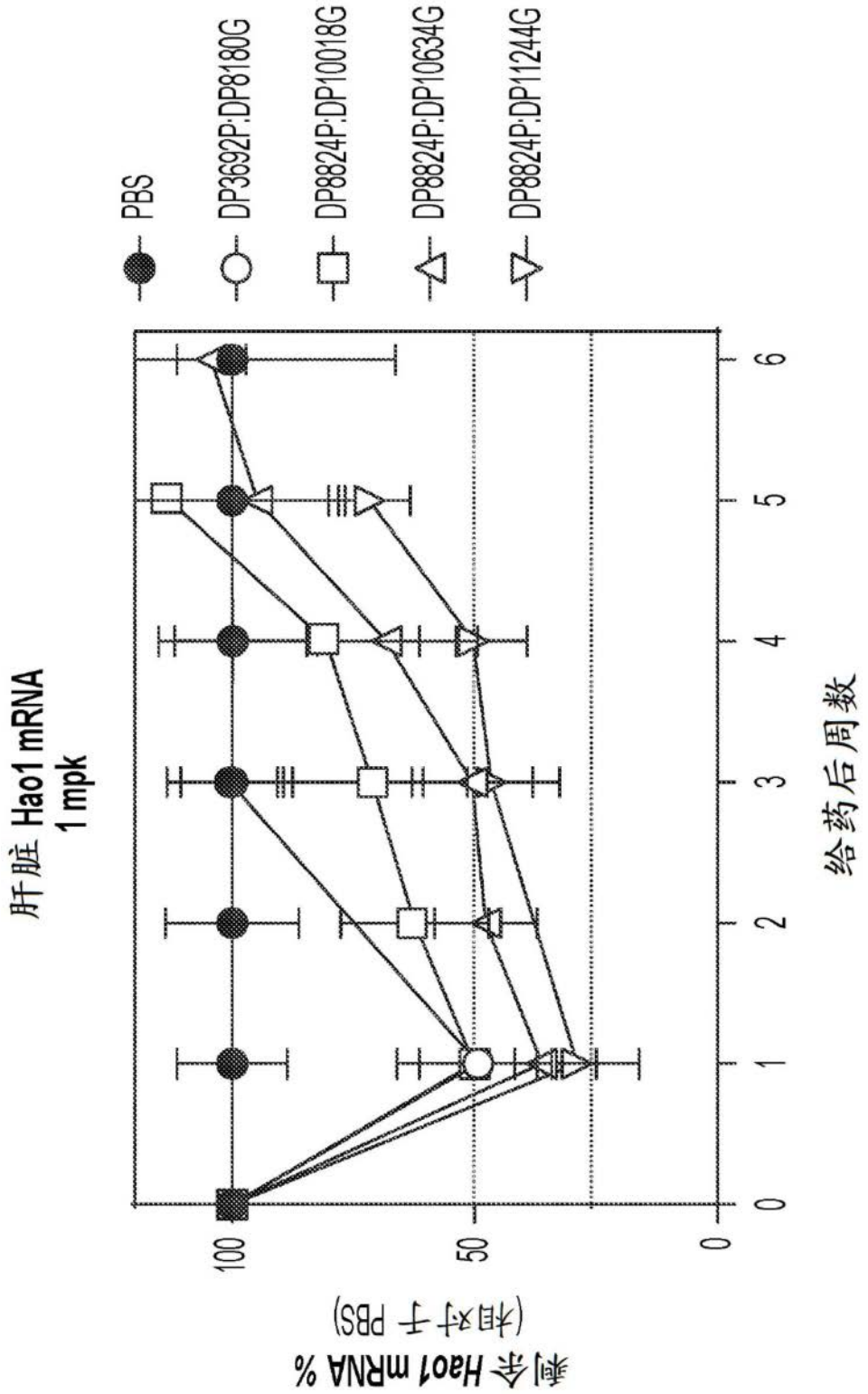

PBS
DP3692P:DP8180G
DP8824P:DP10018G
DP8824P:DP10634G
DP8824P:DP11244G
肝脏 Hao1 mRNA
1 mpk
剩余 Hao1 mRNA %
(相对于 PBS)
100
50
0
0
1
2
3
4
5
6
给药后周数

图8

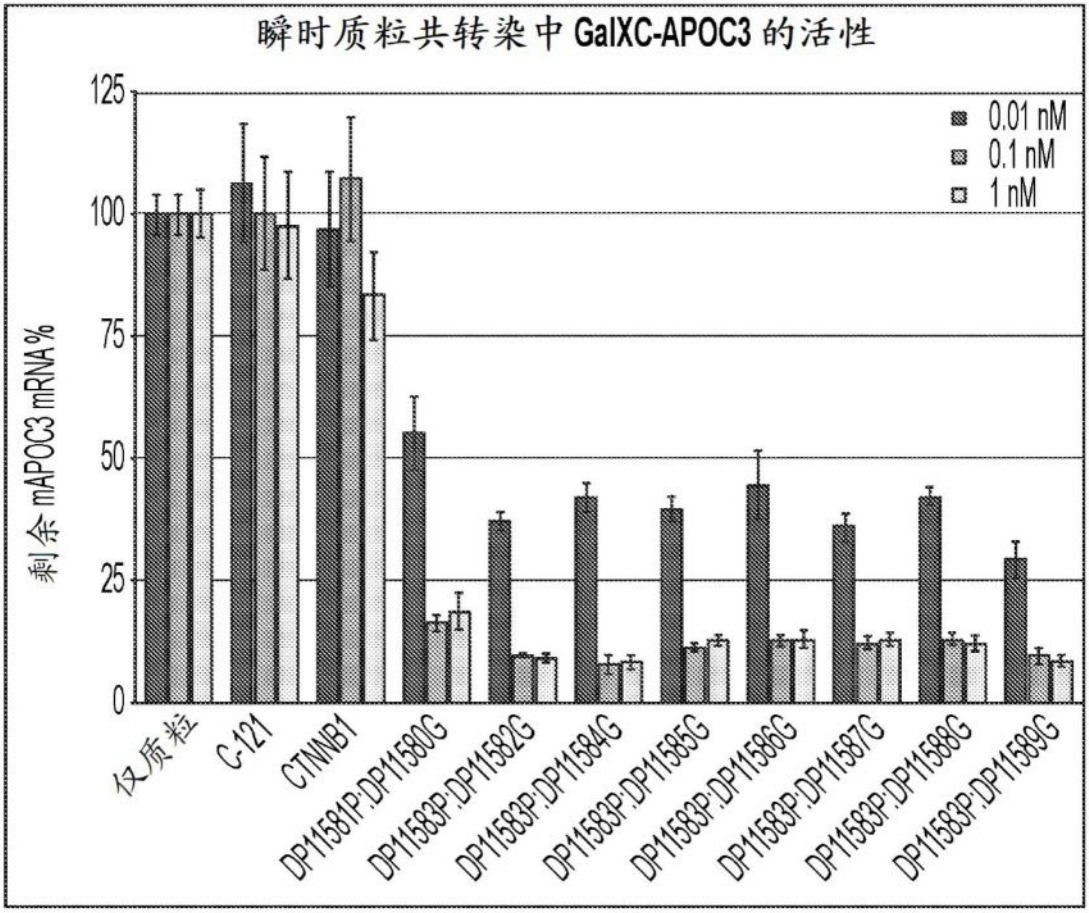

瞬时质粒共转染中 GalXC-APOC3 的活性
剩余 mAPOC3 mRNA %
125
100
75
50
25
0
0.01 nM
0.1 nM
1 nM
仅质粒
C-121
CTNNB1
DP11581P:DP11580G
DP11583P:DP11582G
DP11583P:DP11584G
DP11583P:DP11585G
DP11583P:DP11586G
DP11583P:DP11587G
DP11583P:DP11588G
DP11583P:DP11589G

图9A

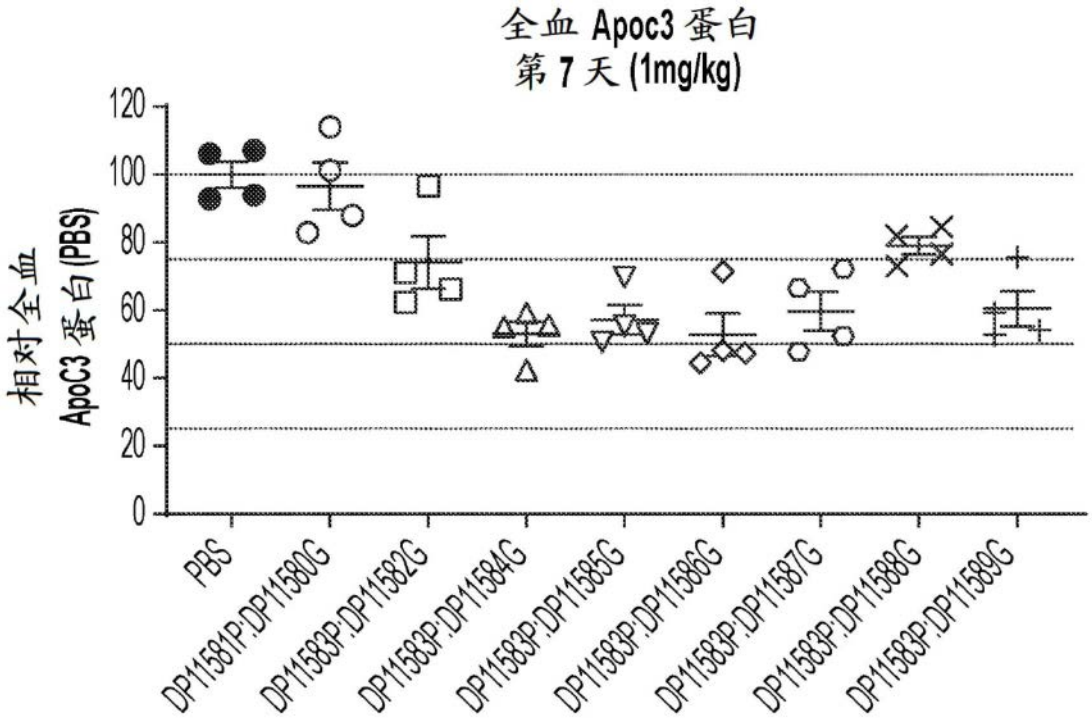

全血 Apoc3 蛋白
第 7 天 (1mg/kg)
相对全血
ApoC3 蛋白 (PBS)
120
100
80
60
40
20
0
PBS
DP11581P:DP11580G
DP11583P:DP11582G
DP11583P:DP11584G
DP11583P:DP11585G
DP11583P:DP11586G
DP11583P:DP11587G
DP11583P:DP11588G
DP11583P:DP11589G

图9B

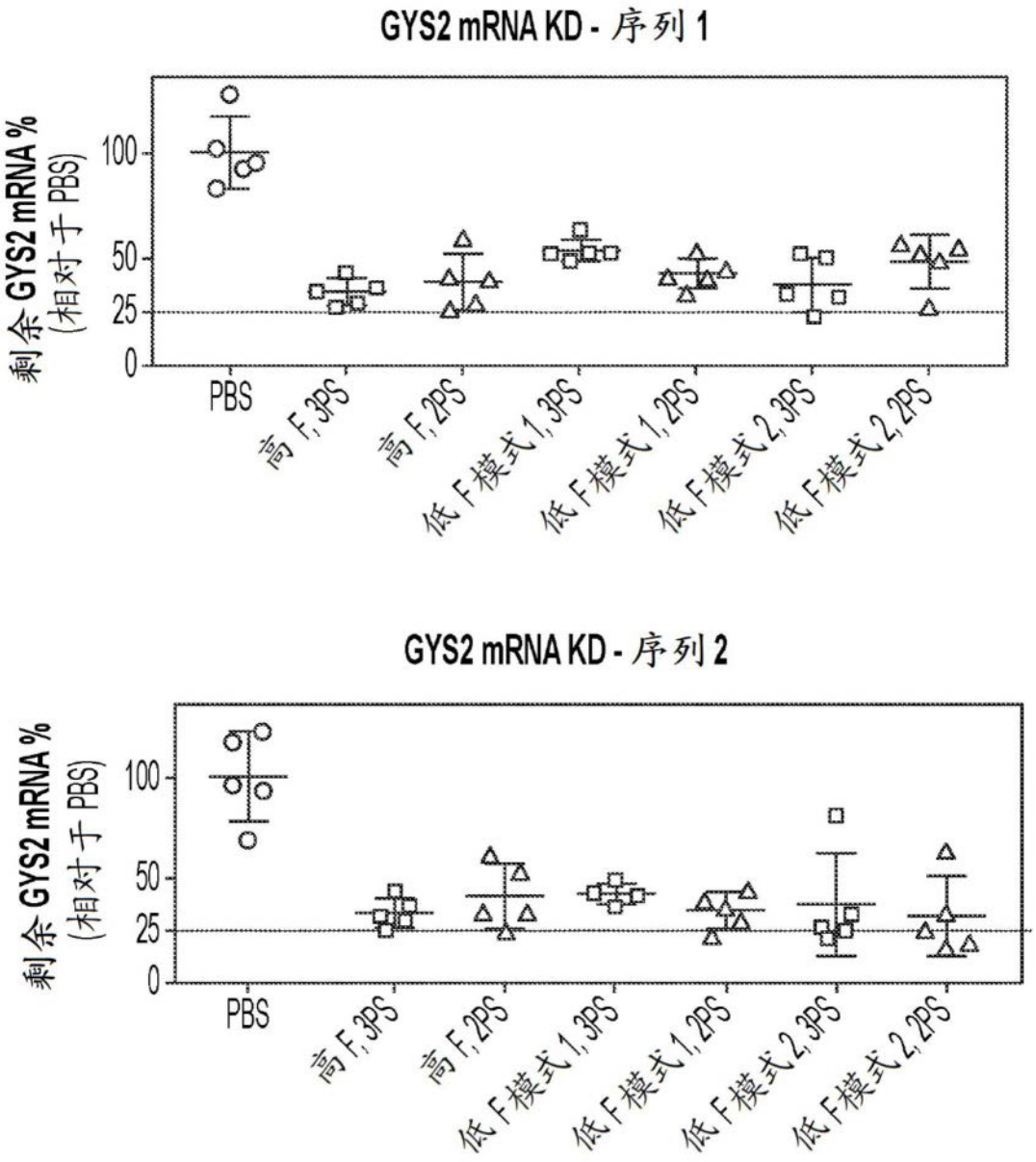

GYS2 mRNA KD - 序列 1
剩余 GYS2 mRNA %
(相对于 PBS)
100
50
25
0
PBS
高 F,3PS
高 F,2PS
低 F模式1,3PS
低 F模式1,2PS
低 F模式2,3PS
低 F模式2,2PS
GYS2 mRNA KD - 序列 2
剩余 GYS2 mRNA %
(相对于 PBS)
100
50
25
0
PBS
高 F,3PS
高 F,2PS
低 F模式1,3PS
低 F模式1,2PS
低 F模式2,3PS
低 F模式2,2PS

图10

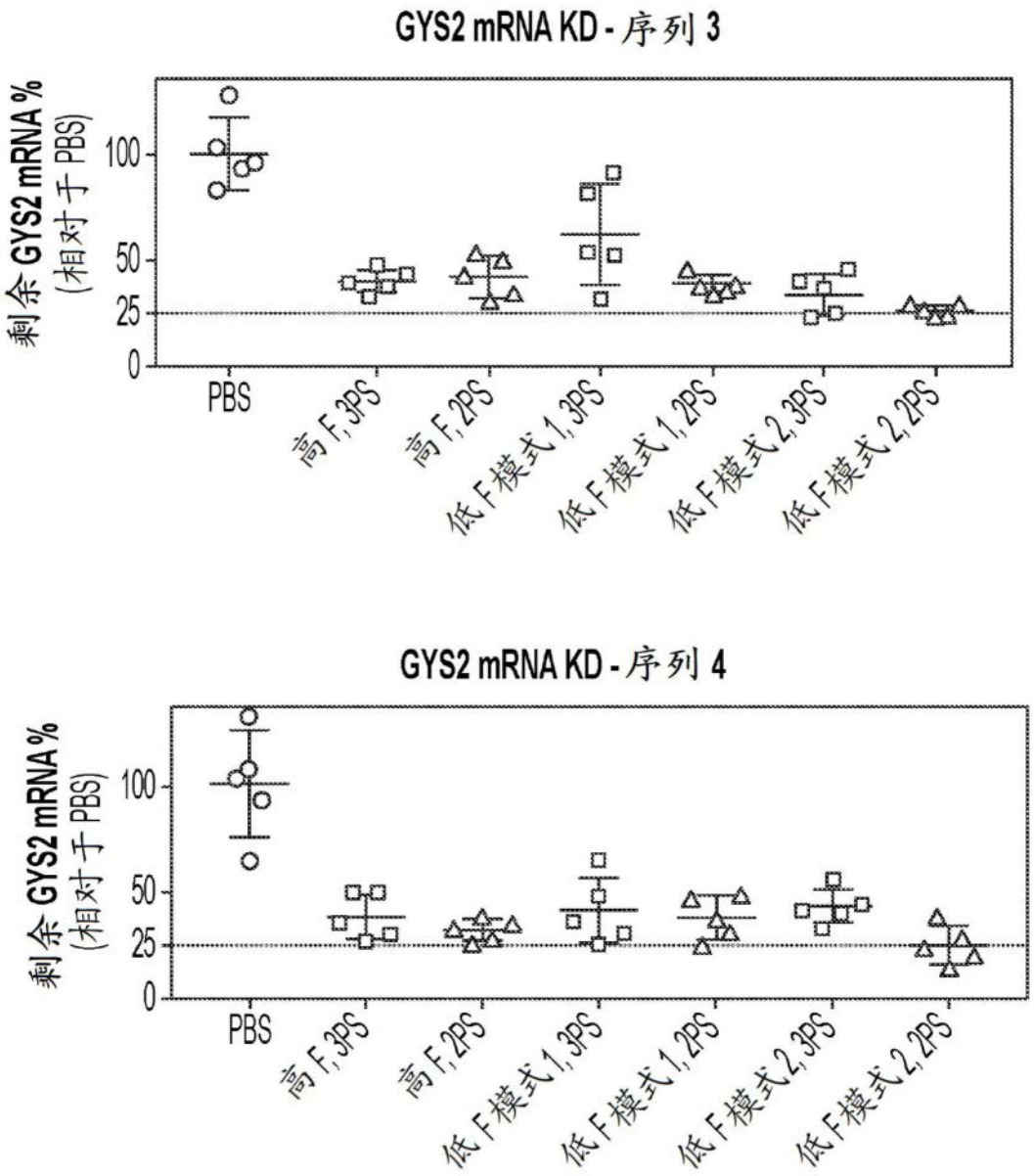

GYS2 mRNA KD - 序列 3
剩余 GYS2 mRNA %
(相对于 PBS)
100
50
25
0
PBS
高 F,3PS
高 F,2PS
低 F模式 1,3PS
低 F模式 1,2PS
低 F模式 2,3PS
低 F模式 2,2PS
GYS2 mRNA KD - 序列 4
剩余 GYS2 mRNA %
(相对于 PBS)
100
50
25
0
PBS
高 F,3PS
高 F,2PS
低 F模式 1,3PS
低 F模式 1,2PS
低 F模式 2,3PS
低 F模式 2,2PS

图10续